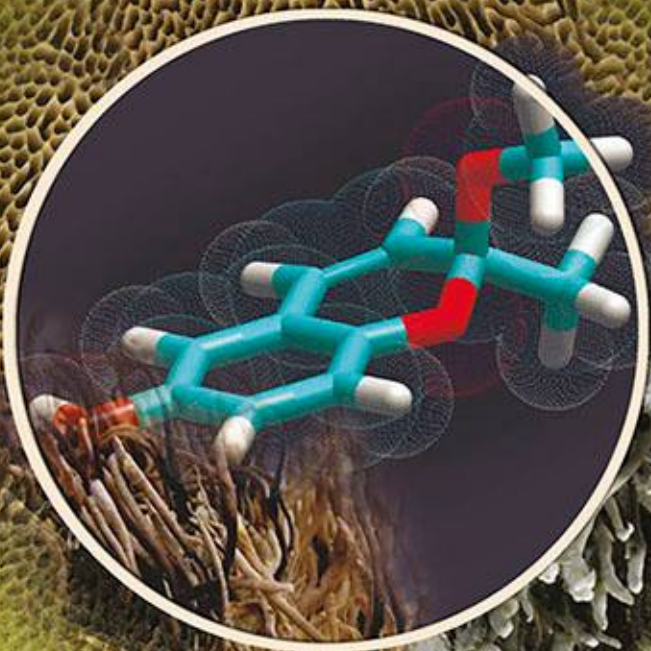


УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

В. Ф. Травень, А. Е. Щекотихин

ПРАКТИКУМ ПО ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ



ИЗДАТЕЛЬСТВО

БИНОМ

УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

В. Ф. Травень, А. Е. Щекотихин

ПРАКТИКУМ ПО ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ЭЛЕКТРОННОЕ ИЗДАНИЕ

Допущено

Учебно-методическим объединением
по классическому образованию в качестве учебного
пособия для студентов высших учебных заведений,
обучающихся по специальности 020201 –
фундаментальная и прикладная химия



Москва
БИНОМ. Лаборатория знаний
2014

УДК 547 (075.8)
ББК 24.2я73
Т65

Серия основана в 2009 г.

Травень В. Ф.

Т65 Практикум по органической химии [Электронный ресурс] : учебное пособие / В. Ф. Травень, А. Е. Щекотихин. — Эл. изд. — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 595 с.). — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. — (Учебник для высшей школы). — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10".

ISBN 978-5-9963-2428-6

Практикум включает прописи синтезов более 300 органических соединений всех классов веществ. Даны ссылки на литературные источники, из которых заимствована пропись соответствующего органического соединения, а также источники с информацией о других методах его синтеза. Приведены сведения об утилизации растворителей и побочных продуктов. Особый акцент сделан на новейших методиках синтеза органических соединений, в том числе тех, которые разработаны в соответствии с принципами «зеленой» химии.

Данное учебное пособие подготовлено в комплекте с учебником (В. Ф. Травень «Органическая химия», 2-е изд.) и задачником (В. Ф. Травень, А. Ю. Сухоруков, Н. А. Кондратова «Задачи по органической химии») с учетом требований, предъявляемых к содержанию учебных изданий двухуровневой системы высшего образования.

Для студентов, аспирантов и преподавателей химических факультетов университетов и химико-технологических вузов.

**УДК 547 (075.8)
ББК 24.2я73**

Деривативное электронное издание на основе печатного аналога:
Практикум по органической химии : учебное пособие / В. Ф. Травень, А. Е. Щекотихин. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. — 592 с. : ил. — (Учебник для высшей школы).

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

ISBN 978-5-9963-2428-6

© БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	9
----------------	---

ЧАСТЬ I. ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА И МЕТОДЫ РАБОТЫ В ЛАБОРАТОРИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

<i>Раздел 1. БЕЗОПАСНАЯ РАБОТА В ЛАБОРАТОРИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ</i>	12
---	----

1.1. Общие правила работы в лаборатории	13
1.2. Меры предосторожности при работе с едкими и ядовитыми веществами.....	14
1.3. Меры предосторожности при работе со стеклом	14
1.4. Меры предосторожности при работе с бромом.....	16
1.5. Меры предосторожности при работе с натрием	16
1.6. Меры предосторожности при работе со ртутью	17
1.7. Меры предосторожности при работе с легковоспламеняющимися веществами и горючими жидкостями	18
1.8. Тушение местного возгорания	19
1.9. Доврачебная помощь при ожогах.....	19

<i>Раздел 2. ЛАБОРАТОРНАЯ ПОСУДА И ПРИБОРЫ</i>	21
--	----

2.1. Посуда, наиболее часто применяемая в лаборатории органической химии.....	21
2.2. Типовые приборы для проведения реакций.....	24

<i>Раздел 3. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ В ЛАБОРАТОРИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ.</i>	
---	--

ПРИНЦИПЫ «ЗЕЛЕННОЙ ХИМИИ»	30
3.1. Перемешивание.....	31
3.2. Нагревание.....	34
3.3. Охлаждение.....	37
3.4. Методы сушки веществ.....	39
3.4.1. Высушивание жидкостей.....	39
3.4.2. Сушка твердых веществ.....	42
3.4.3. Получение и осушка газов.....	43
3.5. Экстракция	46
3.6. Перегонка.....	48
3.6.1. Перегонка при атмосферном давлении	49
3.6.2. Перегонка с водяным паром	53
3.6.3. Фракционная перегонка	57
3.6.4. Ректификация.....	59
3.6.5. Перегонка в вакууме.....	61
3.7. Перекристаллизация.....	64
3.7.1. Выбор растворителя для перекристаллизации	65
3.7.2. Порядок работы при проведении перекристаллизации	67
3.8. Возгонка.....	71
3.9. Отгонка растворителей	73

3.9.1. Отгонка диэтилового эфира и других легколетучих растворителей	75
3.9.2. Отгонка растворителей в вакууме	77
3.9.3. Упаривание водных растворов	78
3.10. Хроматография	78
3.10.1. Тонкослойная хроматография	81
3.10.2. Газожидкостная хроматография	89
3.10.3. Высокоэффективная жидкостная хроматография	94
3.10.4. Препаративная колоночная хроматография	98
3.11. Химические методы разделения смесей веществ и их очистки	106
3.12. Принципы «зеленой химии»	111
<i>Раздел 4. МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И КОНТРОЛЯ ПРОТЕКАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ</i>	114
4.1. Определение температуры плавления	114
4.2. Определение температуры кипения	117
4.3. Определение показателя преломления	118
4.4. Поляриметрия	120
4.5. Идентификация новых органических соединений	123
4.6. Методы контроля протекания органических реакций	123
<i>Раздел 5. ДЛЯ УГЛУБЛЕННОГО ИЗУЧЕНИЯ</i>	125
5.1. Методы проведения реакций в безводной и инертной среде	125
5.1.1. Сушка лабораторной посуды и сборки установки для проведения синтеза	126
5.1.2. Приборы для проведения реакций в инертной атмосфере	127
5.1.3. Методы работы с реагентами, чувствительными к влаге и кислороду воздуха	130
5.2. Техника полумикрометодов органического синтеза	135
ЧАСТЬ II. ОФОРМЛЕНИЕ ОТЧЕТА И КОНТРОЛЬ РАБОТ В ЛАБОРАТОРИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ	
<i>Раздел 1. ПРАВИЛА ВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОГО ЖУРНАЛА</i>	142
<i>Раздел 2. КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ОБЩИМ МЕТОДАМ ВЫДЕЛЕНИЯ, ОЧИСТКИ И ИДЕНТИФИКАЦИИ ВЕЩЕСТВ</i>	149
<i>Раздел 3. ЛАБОРАТОРНЫЕ РАБОТЫ И КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ОБЩИМ МЕТОДАМ ВЫДЕЛЕНИЯ, ОЧИСТКИ И ИДЕНТИФИКАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ</i>	153
Работа 1. Качественный анализ смеси веществ методом тонкослойной хроматографии	153
Работа 2. Перегонка и определение температуры кипения неизвестного вещества	155
Работа 3. Перекристаллизация неизвестного вещества	157
ЧАСТЬ III. СИНТЕТИЧЕСКИЕ РАБОТЫ	
<i>Раздел 1. АЛКАНЫ</i>	160
Работа 4. Пентан	160
<i>Раздел 2. АЛКЕНЫ</i>	164

Работа 5. Циклогексен.....	164
Работа 6. 1-Гептен	167
Работа 7. Стирол	170
Работа 8. <i>транс</i> -1,2-Дибромциклогексан	173
Работа 9. <i>транс</i> -Циклогексан-1,2-диол	176
<i>Раздел 3. АЛКИНЫ</i>	179
Работа 10. Фенилацетилен	179
Работа 11. 2-Гептанон (реакция Кучерова).....	182
<i>Раздел 4. АЛКАДИЕНЫ</i>	185
Работа 12. 2,3-Диметил-1,3-бутадиен и пинаколин.....	185
Работа 13. Ангидрид <i>цис</i> -бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты (реакция Дильса–Альдера).....	188
<i>Раздел 5. АРЕНЫ И ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ</i>	190
Работа 14. Этилбензол. Вариант 1 (реакция Фриделя–Крафтса).....	190
Работа 15. Бензилхлорид.....	193
Работа 16. (1-Бромэтил)бензол.....	197
Работа 17. 1-Бромнафталин.....	201
Работа 18. 9-Формилантрацен	204
<i>Раздел 6. ГАЛОГЕНАЛКАНЫ</i>	208
Работа 19. <i>n</i> -Бутилбромид.....	208
Работа 20. Изопропилбромид	210
Работа 21. 2-Метил-2-хлорбутан	212
Работа 22. <i>N</i> -Бензилфталимид	214
<i>Раздел 7. ГАЛОГЕНАРЕНЫ</i>	217
Работа 23. Бромбензол.....	217
Работа 24. <i>n</i> -Броманилин.....	221
<i>Раздел 8. СПИРТЫ</i>	226
Работа 25. 2-Метил-2-бутанол	226
Работа 26. Тетрагидро-2-(2-пропилиокси)-2Н-пиран.....	234
Работа 27. Ацетон	236
<i>Раздел 9. ФЕНОЛЫ</i>	240
Работа 28. Фенол	240
Работа 29. Фенилбензоат (метод Шоттен–Баумана)	245
Работа 30. Ацетилсалициловая кислота. Варианты 1, 2.....	247
Работа 31. Бензохинон.....	250
Работа 32. <i>о</i> -Нитрофенол	252
Работа 33. <i>п</i> -Нитрофенол	255
<i>Раздел 10. ЭФИРЫ</i>	259
Работа 34. Ди- <i>n</i> -бутиловый эфир.....	259
<i>Раздел 11. КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ</i>	262
Работа 35. Бензальдегид (реакция Соммле).....	262
Работа 36. <i>n</i> -Метилацетофенон (реакция Фриделя–Крафтса)	265
Работа 37. <i>n</i> -Метоксацетофенон (реакция Фриделя–Крафтса)	270
Работа 38. Пинаколин	272

Работа 39. Бензойная кислота и бензиловый спирт (реакция Канниццаро)	275
Работа 40. Коричная кислота. Вариант 1 (конденсация Перкина)	278
Работа 41. Бензальацетофенон (конденсация Кляйзена–Шмидта)	282
Работа 42. Дибензальацетон (конденсация Кляйзена–Шмидта)	284
Работа 43. (E)-Бензальдоксим	287
Раздел 12. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ	291
Работа 44. Бензойная кислота. Вариант 1	291
Работа 45. <i>n</i> -Ацетамидобензойная кислота	293
Работа 46. <i>n</i> -Толуиловая кислота (реакция Эйнхорна)	296
Работа 47. Фенилуксусная кислота	300
Работа 48. <i>n</i> -Бутилацетат. Вариант 1	304
Работа 49. Изопропилацетат	307
Работа 50. Этилбензоат	309
Работа 51. Бензоилхлорид	313
Работа 52. Бензамид	316
Работа 53. Фталимид	319
Работа 54. Антраниловая кислота (перегруппировка Гофмана)	321
Работа 55. Диэтилацетамидомалонат	324
Раздел 13. СУЛЬФОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ	328
Работа 56. <i>n</i> -Толуолсульфокислота	328
Работа 57. <i>N</i> -(<i>трет</i> -Бутил)метансульфамид	331
Раздел 14. НИТРОСОЕДИНЕНИЯ	335
Работа 58. Нитробензол	335
Работа 59. <i>n</i> -Нитроанилин. Варианты 1, 2	337
Работа 60. 5-Нитро-2-хлорбензойная кислота	344
Работа 61. 4-Метил-3-нитроанилин	346
Раздел 15. АМИНЫ	349
Работа 62. Анилин. Варианты 1, 2	349
Работа 63. Ацетаниlid. Варианты 1, 2	354
Работа 64. <i>n</i> -Ацетотолуидид	357
Работа 65. <i>N,N</i> -Диэтиланилин	359
Работа 66. Бензальанилин	361
Работа 67. Бензиламин	363
Раздел 16. ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ	366
Работа 68. Иодбензол	366
Работа 69. Хлорбензол (реакция Зандмейера)	370
Работа 70. <i>o</i> -Хлорбензойная кислота (реакция Зандмейера)	375
Работа 71. Гелиантин	377
Раздел 17. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ	381
Работа 72. 3,5-Дикарбозтокси-2,4-диметилпиррол (реакция Кнорра)	381
Работа 73. 2-Бромтиофен	385
Работа 74. 1-Метилимидазол	388

Раздел 18. АМИНОКИСЛОТЫ	390
Работа 75. <i>L</i> -N-трет-Бутоксикарбонилфенилаланин	390
Раздел 19. УГЛЕВОДЫ	394
Работа 76. 1,2,3,4,6-Пента-О-ацетил- α -D-глюкопираноза	394
Работа 77. 1,2:5,6-Ди-О-изопропилиден- α -D-глюкофураноза	397

ЧАСТЬ IV. «ЗЕЛЕННЫЕ» СИНТЕЗЫ

Раздел 1. СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ	402
Работа 78. <i>L</i> -Фенилаланин и <i>D</i> -фенилаланин	402
Раздел 2. АЛКЕНЫ	407
Работа 79. Адипиновая кислота	407
Раздел 3. СПИРТЫ	411
Работа 80. 4-Метилбензофенон	411
Раздел 4. КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ	416
Работа 81. 4'-Метоксибензальацетофенон (конденсация Кляйзена–Шмидта)	416
Раздел 5. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ	419
Работа 82. Бензойная кислота. Вариант 2	419
Работа 83. 2-Хлорбензойная кислота и 2-хлорбензиловый спирт (реакция Канниццаро)	422
Работа 84. <i>n</i> -Бутилацетат. Вариант 2	424
Раздел 6. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ	428
Работа 85. Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-6-метил-2-оксо- 4-фенилпиримидин-5-карбоновой кислоты (реакция Бигинелли)	428
Работа 86. 1-Бутил-4-метилимидазолия тетрафторборат	433
Работа 87. 3,5-Диметил-2,6-дифенил-4-пиперидон (реакция Манниха)	437

ЧАСТЬ V. СИНТЕЗЫ ДЛЯ УГЛУБЛЕННОГО ИЗУЧЕНИЯ

Раздел 1. АЛКАНЫ	442
Работа 88. Декан (реакция Вюрца)	442
Раздел 2. СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ	447
Работа 89. (<i>S</i>)-2-(4-Изобутилфенил)пропановая кислота	447
Работа 90. (<i>R</i>)-1-Фенил-3-хлор-1-пропанол (метод Кори–Бакши–Шибата)	451
Работа 91. (<i>R</i>)-Фенилэтан-1,2-диол (метод Шарплесса)	456
Раздел 3. АЛКЕНЫ	464
Работа 92. Коричная кислота. Вариант 2 (реакция Хека)	464
Работа 93. (<i>E</i>)-Стильбен (реакция Хорнера–Уодсворта–Эммонса)	468
Раздел 4. АЛКИНЫ	472
Работа 94. 2-(3-(4-Нитрофенил)проп-2-инилокси)-тетрагидро-2H-пиран (реакция Соногаширы)	472
Раздел 5. АРЕНЫ И ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ	477
Работа 95. <i>n</i> -Терфенил (реакция Сузуки)	477

Работа 96. Этилбензол. Вариант 2 (реакция Вюрца–Фиттига)	482
<i>Раздел 6. ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ</i>	485
Работа 97. Фенилборная кислота	485
Работа 98. Тиофен-2-карбоновая кислота	491
Работа 99. Этил(трифенилфосфоранилиден)ацетат	495
Работа 100. Диэтилбензилфосфонат (реакция Арбузова)	498
<i>Раздел 7. ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ</i>	501
Работа 101. Фенетол (синтез Вильямсона)	501
<i>Раздел 8. КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ</i>	506
Работа 102. Этиловый эфир коричной кислоты (реакция Виттига)	506
<i>Раздел 9. ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ</i>	509
Работа 103. Ацетоуксусный эфир (конденсация Кляйзена)	509
Работа 104. Бензоилацетон	512
<i>Раздел 10. СУЛЬФОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ</i>	516
Работа 105. N-(<i>трет</i> -Бутил)-2-гидрокси-2-фенилэтансульфамид	516
<i>Раздел 11. НИТРОСОЕДИНЕНИЯ</i>	522
Работа 106. 4-Нитрохлорбензол	522
Работа 107. 1-(4-Диметиламинофенил)-2-нитроэтилен (реакция Анри)	524
<i>Раздел 12. ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ</i>	528
Работа 108. Фторбензол (реакция Шимана)	528
Работа 109. Фенилгидразин	533
<i>Раздел 13. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ</i>	538
Работа 110. 1,2,3,4-Тетрагидрокарбазол (реакция Фишера)	538
Работа 111. Изатин (метод Зандмейера)	541
Работа 112. 2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (реакция Ганча)	546
Работа 113. Хинолин (реакция Скраупа)	549
<i>Раздел 14. АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ</i>	553
Работа 114. D,L-N-ацетилфенилаланин	553
Работа 115. Этиловый эфир глицина (гидрохлорид)	556
Работа 116. Этиловый эфир N- <i>трет</i> -бутоксикарбонилфенил- аланилглицина	560
<i>Приложение 1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ</i>	567
<i>Приложение 2. ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСТВОРОВ НЕОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И ОСНОВАНИЙ</i>	570
<i>Приложение 3. КРАТКИЙ СПРАВОЧНИК ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ КОНСТАНТ ОРГАНИЧЕСКИХ И НЕОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В ПРАКТИКУМЕ</i>	574
<i>Приложение 4. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ДЛЯ ОБОЗНАЧЕНИЯ ЯМР-СИГНАЛОВ</i>	586
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	587
УКАЗАТЕЛЬ ПРОДУКТОВ	589

Чтобы совершить великий поход,
надо сделать первый шаг.
Конфуций

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на несомненные успехи химиков-органиков в объяснении (а иногда и предсказании) результатов органических реакций, органический синтез по-прежнему в значительной мере остается искусством. Поэтому авторы настоящего пособия не могут обещать начинающему химику того, что старательное и аккуратное выполнение всех заданий настоящего практикума гарантирует ему приобретение способности всегда успешно проводить сложные многостадийные синтезы целевых органических соединений. Тем не менее, изучая и выполняя задания практикума, студент приобретет уверенность в своих силах и получит знания для решения наиболее типичных задач органического синтеза.

Первое и безусловное требование, предъявляемое химику, начинающему экспериментальную работу в лаборатории органической химии, заключается в изучении правил техники безопасности. Именно эти правила вынесены авторами в первый раздел первой части настоящего учебного пособия. При этом важно иметь в виду, что залогом успеха работы в лаборатории является не только и не столько *изучение*, сколько *соблюдение* всех правил безопасной работы, поддержание чистоты и порядка на рабочем месте. Последнему условию классические немецкие лабораторные пособия уделяли особое внимание: нечаянно попавший на стол продукт реакции или ценное исходное вещество не окажутся потерянными, если химик содержит в чистоте свое рабочее место.

Особенностью настоящего практикума по сравнению с ранее опубликованными аналогичными пособиями является двухуровневое изложение учебного материала. Например, в первой части пособия, посвященной правилам и методам экспериментальной работы в лаборатории органической химии, в качестве сведений, безусловно необходимых каждому начинающему химику, приводятся основные правила техники безопасности, методы подготовки, проведения и контроля хода органического синтеза, идентификации образующихся продуктов, пра-

вила оформления записей в лабораторном журнале. В разделе 5 «Для углубленного изучения» первой части пособия студенту, желающему углубить свои знания в области органической химии, предоставляется возможность познакомиться с полумикрометодами органического синтеза, со спецификой работы с элементо- и металлоорганическими соединениями, чувствительными к кислороду и влаге воздуха, с перегонкой в вакууме и фракционной перегонкой.

Настоящее пособие издается в комплекте с учебником «Органическая химия». Поэтому в его второй части в соответствии с главами учебника даны методики синтезов, иллюстрирующих методы получения и реакции основных классов органических веществ. Принятое изложение даст возможность студенту убедиться в том, что теоретические сведения об органических реакциях и их механизмах не только логичны и убедительны на бумаге, но и составляют основу препаративных прописей синтеза, позволяющих получать органические вещества с высокими выходами. Методики синтезов, рекомендуемых студентам для углубленного изучения, содержатся в заключительной части пособия. Ряд методик этой части иллюстрируют современные методы органического синтеза, основанные на реакциях элементо- и металлоорганических соединений.

Авторы обращают особое внимание читателя на то, что отдельной частью практикума являются синтезы «зеленой химии». Идеи, сформулированные защитниками окружающей среды около 15 лет тому назад, оказывают все возрастающее влияние на мировоззрение современных химиков-органиков. В основе этого мировоззрения лежит стремление искать такие синтетические решения, которые сводят к минимуму ущерб окружающей среде со стороны химических производств, а в идеале и вовсе исключают какие-либо его отходы и побочные продукты.

Еще одной особенностью настоящего практикума является то, что приводимые в нем прописи синтезов дополнены информацией о механизмах соответствующих превращений органических веществ, практическими комментариями и советами, сведениями об утилизации отходов проведенных реакций.

Методики синтезов, приводимые в пособии, снабжены ссылками на литературные источники. Подавляющая часть этих методик проведена в лабораторных практикумах по органической химии, проводимых в МГУ им. М. В. Ломоносова и РХТУ им. Д. И. Менделеева.

Часть I

**ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА
И МЕТОДЫ РАБОТЫ
В ЛАБОРАТОРИИ
ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

Раздел 1.

БЕЗОПАСНАЯ РАБОТА В ЛАБОРАТОРИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Перед началом работ в лаборатории органической химии каждый студент обязан ознакомиться с инструкцией по технике безопасности и пройти у преподавателя контрольный тест. Значительная часть работ в органической лаборатории связана с применением токсичных и горючих веществ, поэтому во избежание несчастных случаев необходимо выполнять правила работы и соблюдать необходимые меры предосторожности.

Работающему в химической лаборатории всегда следует придерживаться основных правил:

- а) при работе с любыми химическими соединениями следует максимально ограничить непосредственный контакт с ними, держать реактивы подальше от глаз, рта, кожи и одежды, избегать вдыхания паров или пыли;
- б) не направлять горло колбы или склянки с реактивами на себя, не смешивать, не нагревать и не взбалтывать реактивы вблизи от лица;
- в) не засасывать жидкие реактивы в пипетку ртом — для этих целей служат специальные груши или приспособления;
- г) все работы с вредными веществами проводить только в вытяжном шкафу с использованием защитных перчаток;
- д) работать в халате и с применением защитных очков.

В лаборатории категорически запрещается:

- а) работать без халата (или в расстегнутом халате) и без защитных очков;
- б) работать в одиночку или в отсутствие преподавателей и сотрудников лаборатории;
- в) оставлять без присмотра действующие приборы и зажженные горелки;
- г) пробовать химические вещества на вкус;

- д) оставлять открытыми вредные химические вещества и хранить в столе вещества без соответствующей надписи;
- е) выливать или высыпать любые химические вещества в раковины или мусорные баки — все реактивы или растворители следует сливать в сборники согласно инструкции по утилизации, приведенной в соответствующей методике.
- ж) принимать пищу, курить и пить воду из химической посуды.

1.1. ОБЩИЕ ПРАВИЛА РАБОТЫ В ЛАБОРАТОРИИ

1. Во время работы следует соблюдать чистоту, тишину, порядок и правила техники безопасности. Беспорядочность, поспешность или неряшливость часто являются причиной необходимости повторного выполнения работы и даже приводят к несчастным случаям с тяжелыми последствиями.
2. Перед началом работы студент обязан сдать вступительный коллоквиум по правилам работы и технике безопасности и расписаться в журнале инструктажа.
3. Студент может приступать к выполнению работы только после того, как:
 - а) хорошо изучит методику синтеза и четко уяснит, для чего проводится каждая операция;
 - б) правильно оформит лабораторный журнал (с. 144);
 - в) обсудит с преподавателем теоретические основы синтеза и методику его проведения (план коллоквиума перед синтезом приведен на с. 152);
 - г) соберет прибор и покажет его преподавателю;
 - д) выпишет реактивы на требовании, подписанном преподавателем.
4. Полученный продукт должен быть очищен перегонкой, перекристаллизацией или возгонкой и охарактеризован (т. кип. или т. пл., n_D и т. п.).
5. Синтезированное и очищенное вещество сдается преподавателю и регистрируется в журнале преподавателя и лабораторном журнале студента. Продукт должен иметь этикетку с указанием его названия, структуры и характеристик, даты получения, а также фамилии того, кто его синтезировал.
6. После выполнения программы лабораторного практикума студент сдает зачет по проделанным работам.

1.2. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ РАБОТЕ С ЕДКИМИ И ЯДОВИТЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

1. Все работы с ядовитыми, слезоточивыми или раздражающими веществами (хлор, бром, хлорид алюминия, оксиды азота, диметилсульфат и пр.) необходимо проводить под тягой, применяя соответствующие поглотители для выделяющихся газов. Во время работы створки вытяжных шкафов следует держать опущенными, оставляя зазор для притока воздуха.
2. Перед разборкой прибора, в котором содержался ядовитый газ, последний необходимо вытеснить из прибора водой или воздухом.
3. Мытье посуды из-под ядовитых, слезоточивых или раздражающих веществ необходимо производить под тягой.
4. Отработанные едкие жидкости (кислоты, щелочи, смолы) следует сливать в специальные сборники с соответствующей надписью, стоящие под тягой.
5. Вещества, дающие едкую или ядовитую пыль (например, гидроксиды щелочных металлов), измельчают в вытяжном шкафу в защитных очках и резиновых перчатках.
6. Растворение едких щелочей производят в фарфоровых стаканах.
7. Разбавление концентрированной серной кислоты, приготовление нитрующей смеси можно проводить только в тонкостенной или фарфоровой посуде.
8. При разбавлении концентрированной серной кислоты **следует приливать** небольшими порциями **кислоту в воду, а не наоборот**.
9. Для приготовления нитрующей смеси к азотной кислоте медленно при охлаждении ледяной водой и перемешивании приливают серную кислоту.

1.3. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ РАБОТЕ СО СТЕКЛОМ

1. Большинство работ в лаборатории органической химии проводится в стеклянных приборах. Следует помнить, что неправильная или неосторожная работа со стеклом (сборка и разборка приборов, разрезание стеклянных трубок и пр.) приводит к несчастным случаям. Наиболее опасны порезы стеклом, загрязненным химическими веществами.
2. При стеклодувных работах (вытягивание капилляров и пр.) необходимо беречь глаза от мелких осколков, стеклянных нитей и пленок, получающихся при раздувании и растягивании стекла.

3. При разрезании стеклянной палочки или трубки делают надрез напильником или специальным ножом. Затем, закрыв место надреза полотенцем, переламаывают трубку, слегка растягивая ее концы, держа руки как можно ближе к месту перелома.
4. Для соединения трубки с пробкой или со шлангом концы трубки оплавливают на горелке и после остывания смазывают глицерином или смачивают водой. Вставляя в пробку или в шланг, трубку держат как можно ближе к месту соединения, в противном случае легко сломать ее и порезать руки.
5. При присоединении перегонной колбы или дефлегматора к холодильнику и при сборке других приборов необходимо держать руки как можно ближе к месту соединения.
6. Во избежание травмы при возможной поломке прибора во время работы, или выбросе из него продукта, или взрыве либо загорании вещества необходимо:
 - а) перед сборкой прибора убедиться в целостности и неповрежденности (нет трещин и других дефектов) его деталей;
 - б) **проверить, имеет ли собранный прибор сообщение с атмосферой**, в противном случае прибор может взорваться;
 - в) перед началом нагревания бросить в реакционную массу «кипятильники» (кусочки пористой керамики, или длинные капилляры, запаянные с конца, который будет находиться над жидкостью, или активированный уголь) для равномерного кипения. **В горячую жидкость «кипятильники» опускать нельзя во избежание выброса реакционной массы;**
 - г) нагревать реакционную смесь или растворы на плитках, асбестовых сетках или банях только в круглодонных колбах.
7. При нагревании легколетучих, горючих или вредных веществ необходимо всегда применять обратный холодильник.
8. Нельзя нагревать на сетке толстостенные стаканы, колбы Бунзена, фарфоровые ступки.
9. Все работы с приборами, работающими в вакууме или при избыточном давлении, лучше проводить за защитным экраном. При вакуумировании вакуумного эксикатора необходимо использовать специальную защитную оплетку или обернуть его полотенцем. Не подключать к вакуумному насосу колбы с нагретыми веществами. При работе в вакууме следует применять только круглодонные колбы, колбы Кляйзена или Вюрца. Нельзя работать в вакууме с плоскодонными колбами, а также с колбами, имеющими трещины или сильные царапины.

1.4. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ РАБОТЕ С БРОМОМ

1. Работу с бромом можно производить только в вытяжном шкафу, рядом с чашкой, наполненной аммиаком. Дверцы шкафа необходимо опустить, оставив отверстие для рук. На руки необходимо надеть резиновые перчатки.
2. Наливать бром следует с большой осторожностью, заранее наклеив на мерный цилиндр бумажную отметку с нужным объемом реагента. Слянку с бромом необходимо держать так, чтобы горлышко было направлено от себя. Чтобы стекающие капли брома не попадали на руки, слянку следует брать за верхнюю часть и ни в коем случае не поддерживать снизу.
3. Капельная воронка для брома предварительно проверяется на герметичность. Для этого кран воронки смазывается силиконовой или вазелиновой смазкой и закрывается. При закрытом кране наливают в воронку немного (1–2 мл) хлороформа или эфира и проверяют, нет ли течи растворителя через шлиф крана. Для работы с бромом можно использовать только воронку, в которой кран не протекает.
4. При попадании брома на кожу следует немедленно обмыть пораженное место большим количеством воды из-под крана или раствором сульфита натрия.
5. При попадании паров брома в дыхательные пути рекомендуется понюхать аммиак, спирт, немедленно выйти на улицу дышать свежим воздухом. При необходимости следует обратиться к врачу.

1.5. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ РАБОТЕ С НАТРИЕМ

1. Металлический натрий необходимо хранить под слоем керосина или ксилола в толстостенной банке, закрытой корковой пробкой (ни в коем случае нельзя использовать банки с притертой стеклянной пробкой).
2. Соприкосновение натрия как с водой, так и водяным паром или льдом может привести к взрыву и вызвать пожар.
3. Нельзя допускать соприкосновения металлического натрия с органическими галогенопроизводными, так как может произойти взрыв.
4. При работе с натрием следует надевать защитные очки.
5. Нельзя брать натрий руками — только пинцетом или щипцами.

6. Разрезать натрий следует только на сухой фильтровальной бумаге ножом, смоченным керосином.
7. Взвешивать натрий надо в сухом керосине или ксилоле в фарфоровой чашке.
8. Во избежание попадания воды, очистку металла от корки и разрезание на кусочки следует производить вдали от других людей, работающих в лаборатории, и вдали от приборов с действующими холодильниками или водоструйными насосами.
9. Нельзя оставлять обрезки натрия на столе открытыми или бросать их в раковины или мусорные ящики.
10. Обрезки или негодные кусочки натрия должны храниться под слоем керосина или ксилола в банках, закрытых корковыми пробками.
11. Незначительные количества натрия, оставшиеся после реакции или приставшие ко дну колбы, следует уничтожить растворением в большом количестве спирта, приливая его сразу столько, чтобы остатки металла были полностью покрыты. При утилизации остатков натрия их следует небольшими порциями вносить в избыток этанола.
12. Реакцию с металлическим натрием следует проводить только с применением колбонагревателя или на воздушной, песчаной или масляной бане.

1.6. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ РАБОТЕ СО РТУТЬЮ

Неосторожное обращение с ртутными термометрами и вакуумметрами может привести к их поломке и загрязнению атмосферы лаборатории парами ртути.

Ртуть и ее соли чрезвычайно ядовиты. Несмотря на малую летучесть ртути, отравление происходит почти исключительно вследствие вдыхания ее паров. При ртутных отравлениях поражаются органы пищеварения, почки, центральная нервная система, сердце. Типичные признаки отравления: сильное слюноотделение, опухоли десен, падение способности к умственному сосредоточению. Ртуть обладает кумулятивным свойством и, накапливаясь в организме, вызывает тяжелое хроническое отравление. Вследствие этого со ртутью надо работать очень осторожно, выполняя следующие меры предосторожности.

1. Не выбрасывать в раковину или мусорное ведро ртуть, а также части прибора, ее содержащие.

2. Если разбит термометр, но цел ртутный шарик, его необходимо сдать лаборанту.
3. При попадании ртути на стол или пол ее необходимо собрать медной амальгамированной пластинкой (взять у лаборанта), стряхивая в стакан.
4. Щели между керамической плиткой засыпать серой и оставить на сутки.
5. При попадании ртути в реакционную смесь последнюю следует осторожно слить, а ртуть растворить в азотной кислоте и сдать раствор лаборанту.

1.7. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ РАБОТЕ С ЛЕГКОВОСПЛАМЕНЯЮЩИМИСЯ ВЕЩЕСТВАМИ И ГОРЮЧИМИ ЖИДКОСТЯМИ

Необходимо помнить, что легковоспламеняющиеся жидкости (диэтиловый эфир, петролейный эфир, бензол, спирты, сероуглерод) опасны не только из-за легкой воспламеняемости, но и тем, что определенные концентрации паров этих веществ в воздухе взрывоопасны.

При работе с легковоспламеняющимися веществами необходимо соблюдать следующие меры предосторожности.

1. Нельзя хранить в столе колбы с эфиром, бензолом, сероуглеродом и другими горючими веществами.
2. Нагревание любых органических веществ, и особенно легковоспламеняющихся, следует проводить в круглодонной колбе с обратным холодильником.
3. Перегонку легковоспламеняющихся веществ нельзя осуществлять на открытом огне, следует использовать водяную, масляную или песчаную бани.
4. Следует следить за тем, чтобы все шлифовые соединения прибора были плотно соединены и хорошо подогнаны.

Во избежание испарения летучей жидкости из дистиллята можно использовать аллонж с отводом или же колбу Вюрца в качестве приемника. На отводной трубке должен быть надет каучуковый шланг, конец которого опущен в канализационный отвод.

Пары эфира и сероуглерода стелются по поверхности стола и могут воспламеняться на значительном расстоянии от места их образования.

1.8. ТУШЕНИЕ МЕСТНОГО ВОЗГОРАНИЯ

1. При возникновении возгорания следует немедленно погасить все горелки; выключить электронагревательные приборы и убрать все горючие и взрывоопасные вещества; прекратить доступ воздуха к огню (засыпать очаг возгорания песком, который имеется в металлических цилиндрах на каждом лабораторном столе, или накрыть горящий прибор плотным суконным одеялом); применить углекислотный огнетушитель.
2. Если предпринятые действия не устранили возгорание, следует срочно сообщить о возгорании по телефону 01.
3. Нельзя заливать водой горящие смеси, которые содержат металлический натрий или вещества, не смешивающиеся с водой (эфир и др.).
4. Нельзя тушить горящие смеси, содержащие металлический натрий четыреххлористым углеродом, а также пенными и углекислотными огнетушителями.
5. При загорании растворителя в колбе необходимо прекратить доступ воздуха, закрыв отверстие колбы керамической или асбестовой плиткой.
6. При загорании одежды на человеке нельзя допустить, чтобы он бежал (во избежание раздувания пламени). Необходимо немедленно набросить на него суконное или асбестовое одеяло, халат, пиджак и плотно прижать, чтобы прекратить доступ воздуха к горящей одежде, и обильно полить его водой, воспользовавшись противопожарным душем.

1.9. ДОВРАЧЕБНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОЖОГАХ

1. *Ожоги термические*

К обожженному месту немедленно приложить вату, смоченную этиловым спиртом или раствором перманганата калия.

2. *Ожоги кислотные*

При попадании на кожу серной, азотной, соляной и уксусной кислот, а также оксидов азота немедленно обмыть пораженное место большим количеством воды, а затем 5% раствором гидрокарбоната натрия.

При попадании в полость рта кислот, кислотных паров или газов прополоскать рот водой, а затем 5% раствором гидрокарбоната натрия.

При попадании кислот, кислотных паров или газов в глаза их следует промыть водой.

3. Ожоги щелочами

При попадании на кожу щелочей немедленно обмыть пораженное место большим количеством воды, а затем 3% раствором уксусной кислоты.

При попадании щелочей в полость рта хорошо прополоскать рот водой, а затем 3% раствором уксусной кислоты.

При попадании щелочи в глаза обильно промыть их водой, а затем 2% раствором борной кислоты и снова водой.

4. Ожоги бромом

Обожженный участок кожи обработать большим количеством воды, а затем 10% раствором гидросульфита или сульфита натрия.

5. Химические ожоги, вызванные попаданием фенола, бензилгалогенидов и других раздражающих органических веществ

При попадании фенола или других раздражающих веществ на кожу обильно промыть пораженное место этиловым спиртом.

При попадании фенола или других раздражающих веществ в глаза промыть их водным 2% раствором спирта.

*Во всех случаях после оказания первой помощи
необходимо немедленно направить пострадавшего в медпункт.*

Раздел 2. **ЛАБОРАТОРНАЯ ПОСУДА И ПРИБОРЫ**

2.1. ПОСУДА, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМАЯ В ЛАБОРАТОРИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Большинство химических реакций проводится в стеклянных приборах, чаще всего изготовленных из боросиликатного стекла марки Рутех, снабженных шлифами. При работе в лаборатории широко используют стеклянную посуду, показанную на рис. 1.

СТАКАНЫ (1). Стаканы применяют как вспомогательную посуду при работе с водными растворами, а также для проведения реакций в водных растворах при температурах ниже 100 °С. Стаканы толстостенные (стаканы Бунзена) применяют для проведения реакций, идущих на холоде, и, особенно, при охлаждении льдом (так как тонкостенные стаканы легко раздавить). Толстостенные стаканы нельзя нагревать и проводить в них процессы, сопровождающиеся разогреванием (растворение серной кислоты, твердой щелочи и пр.). Тонкостенные фарфоровые стаканы наиболее прочны и термостойки. В фарфоровых стаканах обычно производят растворение щелочей и серной кислоты, а также проводят реакции с перемешиванием механической мешалкой.

КОНИЧЕСКИЕ КОЛБЫ (2). Конические колбы (Эрленмейера) также обычно применяют как вспомогательную посуду. Часто конические колбы используют для кристаллизации, так как они имеют меньшую поверхность испарения, чем стаканы, и из них удобнее извлекать кристаллы, чем из круглых колб.

КОЛБЫ БУНЗЕНА (3) служат для фильтрования растворов при пониженном давлении. Для фильтрования небольших количеств растворов при пониженном давлении применяют специальные пробирки с отводом (4).

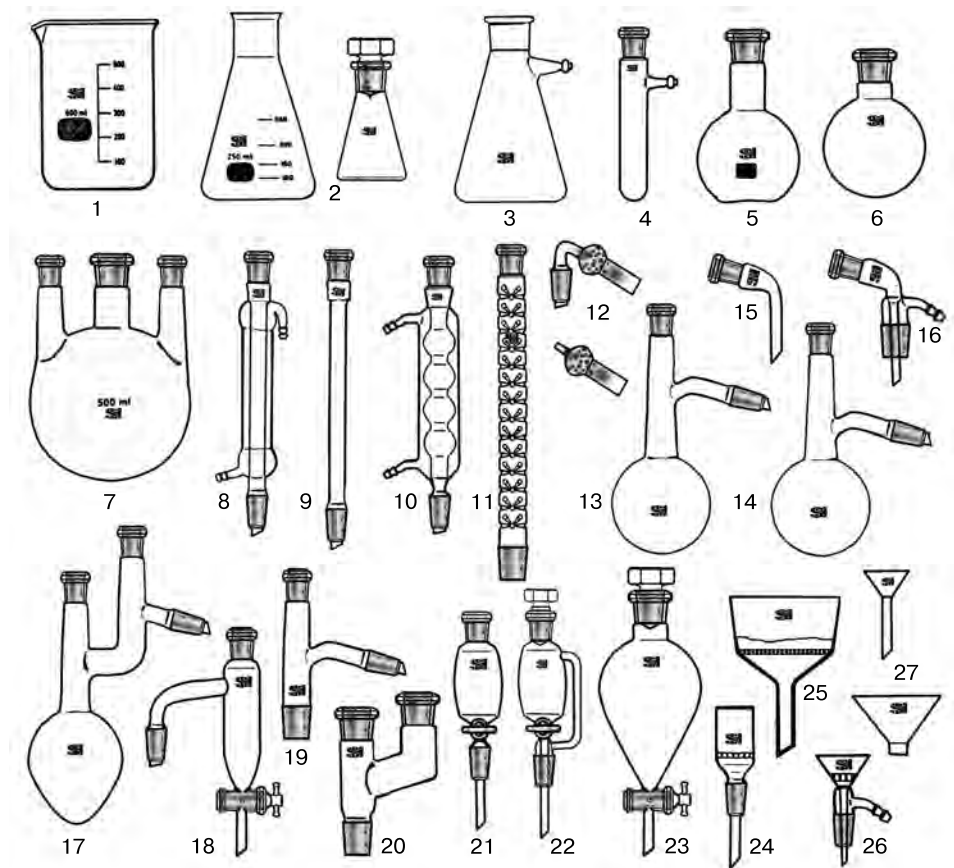


Рис. 1. Химическая посуда, наиболее часто используемая в органическом синтезе

КОЛБЫ ПЛОСКОДОННЫЕ (5) обычно применяют для хранения химических веществ или в качестве приемников для перегонки при атмосферном давлении. Нельзя применять плоскодонные колбы для сборки приборов, работающих в вакууме.

КОЛБЫ КРУГЛОДОННЫЕ (6) обычно применяют для проведения химических реакций. Кроме того, все работы при повышенной температуре или в вакууме проводят исключительно в круглодонных колбах. Не следует применять круглодонные колбы для хранения растворов и химических веществ.

ТРЕХ- И ЧЕТЫРЕХГОРЛЫЕ КОЛБЫ (РЕАКТОРЫ) (7) применяют при проведении синтезов, когда одновременно с нагреванием необходимо производить перемешивание и измерение температуры ре-

акционной массы, а также постепенное прибавление реагентов в процессе реакции. Если нет специальных колб, то к обычной круглодонной колбе (6) присоединяют **ДВУРОГИЙ ФОРШТОСС (20)**.

ПРЯМЫЕ ХОЛОДИЛЬНИКИ (8). Для перегонки низкокипящих жидкостей (кипящих ниже 150 °С) применяют прямые холодильники с водяным охлаждением — холодильники Либиха (8); для перегонки высококипящих жидкостей применяют воздушные холодильники (9), представляющие собой стеклянную трубку диаметром 12–16 мм.

АЛЛОНЖИ (15, 16) применяют для соединения прямого холодильника с приемником. Аллонж с отводом (16) применяют при перегонке гигроскопичных веществ или при перегонке в вакууме.

ОБРАТНЫЕ ХОЛОДИЛЬНИКИ (10, 11) присоединяют к реакционным колбам при нагревании жидких реакционных смесей. В качестве обратных холодильников могут быть использованы прямые холодильники, присоединенные к колбе вертикально. При интенсивном кипении реакционных смесей применяют специальные обратные холодильники, например шариковый (10), который при меньших размерах имеет большую поверхность охлаждения. При незначительном парообразовании или для кипячения высококипящих веществ можно использовать в качестве обратного холодильника дефлегматор, обычно применяемый для фракционной перегонки (11).

ХЛОРКАЛЬЦИЕВЫЕ ТРУБКИ (12) применяют в тех случаях, когда необходимо предохранить содержимое колбы от доступа влаги или углекислоты. При наполнении хлоркальциевой трубки в ее узкую часть кладут небольшой кусочек ваты, затем средней величины кусочек поглощающего вещества (хлорид кальция для поглощения влаги или натронную известь для поглощения углекислоты), а затем снова кусочек ваты. Перед присоединением к прибору наполненную хлоркальцевую трубку необходимо проверить на проницаемость продуванием через нее воздуха на пламя горелки или на воду. Хлоркальцевую трубку следует присоединять к прибору под углом, используя для этого изогнутую стеклянную трубку.

ПЕРЕГОННЫЕ КОЛБЫ ВЮРЦА (13, 14) применяют для перегонки жидкостей при атмосферном давлении. Для перегонки низкокипящих жидкостей используют колбы с высокоприпаянными трубками (13), для перегонки высококипящих жидкостей — колбы с низкоприпаянными трубками (14). Также колбы Вюрца можно применять в качестве приемников при отгонке легколетучих растворителей и при перегонке в вакууме. В случае отсутствия подходящей колбы Вюрца ее заменяют круглодонной колбой (6) с **НАСАДКОЙ ВЮРЦА (19)**.

ПЕРЕГОННЫЕ КОЛБЫ КЛЯЙЗЕНА (17) используют при перегонке в вакууме. В этих колбах кроме отводной трубки и отверстия для термометра имеется шлиф для капилляра, по которому из атмосферы поступают пузырьки воздуха, что обеспечивает равномерное кипение жидкости при перегонке.

НАСАДКА ДИНА-СТАРКА (ВОДООТДЕЛИТЕЛЬ) (18) применяют для азеотропной отгонки воды из реакционной колбы.

КАПЕЛЬНЫЕ ВОРОНКИ (21, 22). Для постепенного прибавления жидких реагентов или растворов в процессе синтеза используют капельные воронки соответствующего размера, снабженные краном и длинной трубкой. В случаях когда реагент не должен соприкасаться с воздухом, применяют капельные воронки с отводом для выравнивания давления (22), закрытые пробками.

ДЕЛИТЕЛЬНЫЕ ВОРОНКИ (23) служат для разделения несмешивающихся жидкостей и для экстракции. Их изготавливают из более толстого стекла.

ВОРОНКИ (27). Для отделения жидкостей от твердых примесей применяют конические воронки со складчатым фильтром. Для отделения кристаллов от жидкостей применяют фильтрование при пониженном давлении, для чего используют **ВОРОНКИ БЮХНЕРА (25)**. Для фильтрования сильноокислых жидкостей применяют **ФИЛЬТРЫ ШОТТА (24)** — стеклянные цилиндрические воронки с впаянными пористыми стеклянными пластинками. Для фильтрования небольших количеств веществ используют **ВОРОНКИ ХИРША (26)**.

Соединение частей приборов производят при помощи шлифов, а в некоторых отдельных случаях — с помощью пробок, стеклянных изогнутых трубок и шлангов. Для изготовления необходимых деталей установок в лаборатории используется стеклодувная горелка и компрессор для подачи воздуха.

2.2. ТИПОВЫЕ ПРИБОРЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ РЕАКЦИЙ

Условия проведения реакций, свойства исходных и получаемых продуктов обуславливают конструкцию лабораторных приборов, которые собирают из отдельных деталей, герметично соединяя их друг с другом.

Отдельные детали лабораторных приборов соединяют с помощью шлифов, пользуются также резиновыми пробками или шлангами. Следует помнить, что последние разрушаются сильными кислотами, галогенами и набухают при соприкосновении с органическими растворителями и их парами.

Наиболее удобна для проведения химических реакций стеклянная посуда с нормальными (взаимозаменяемыми) коническими шлифами с максимальным диаметром около 14 или 29 мм. С нормальными шлифами изготавливают все виды химической посуды, изображенной на рис. 1. Горло колбы, как правило, снабжено муфтой (рис. 2, А), а вставляемые концы трубок холодильников, термометров и других проборов снабжены керном (рис. 2, Б). Для соединения частей прибора со шлифами разных размеров применяют стеклянные переходные муфты (переходники) (рис. 3).

Для большинства синтезов при сборке приборов шлифы можно соединять «сухими», т. е. без смазки. При проведении отдельных синтезов, связанных с использованием растворов, агрессивных для стекла (особенно щелочных) при высокой температуре, для защиты шлифов используют специальные тефлоновые прокладки или шлифы перед сборкой приборов смазывают. Для этого на среднюю часть керна наносят небольшое количество смазки (углеводородной или силиконовой) так, чтобы образовалось кольцо. Затем соединяют детали и вращением керна в муфте равномерно распределяют смазку по всей поверхности шлифа, при этом шлиф должен приобрести прозрачность. Смазки не должно быть слишком много, чтобы она не выдавливалась из шлифа. Если при разборке прибора шлиф не удастся разъединить, муфту быстро нагревают на коптящем пламени газовой горелки примерно до 70 °С (стараясь, чтобы керн нагрелся как можно меньше), а затем, слегка постукивая деревянным бруском по верхней части муфты, разъединяют шлиф.

При работе с капельными (делительными) воронками пришлифованный кран следует немного смазать, что позволяет легче регулировать скорость прибавления реагента и помогает избежать залипания крана. Для этого на сухой кран воронки наносят смазку двумя небольшими полосками (под и над отверстием) и, вращая кран в муфте, распределяют смазку по всей поверхности. Если кран притерт и смазан правильно, поверхность шлифа становится прозрачной, без воздушных пузырей. Следует

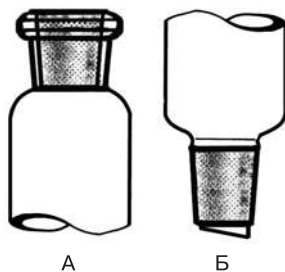


Рис. 2. Конусный шлиф:
А — муфта; Б — керн

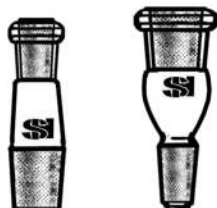


Рис. 3. Переходники

избегать нанесения избытка смазки, поскольку она может забить отверстие капельной воронки или попасть в реакционную массу. Более удобны в обращении делительные и капельные воронки с тефлоновыми кранами, не требующими смазки.

Для закрепления различных частей прибора, соединяемых шлифами, можно использовать специальные пластиковые или металлические хомуты (рис. 4, А), а при их отсутствии можно воспользоваться резинками или проволокой. Такое крепление особенно полезно для установок, работающих при избыточном или пониженном давлении, например при перегонке в вакууме (рис. 4, Б), при работе с роторным испарителем или для склянок Дрекселя или барботеров при работе с газами.

При отсутствии подходящих муфт со шлифами приборы можно собирать с помощью пробок. В просверленное отверстие пробки вставляют трубку (шлиф) холодильника, перегонной колбы, термометр или другой прибор, а затем уже пробку вместе с трубкой вставляют в соответствующее отверстие прибора. Перед насаживанием резиновых пробок или резиновых шлангов на трубки последние необходимо смазать глицерином или смочить водой. Вставляя трубку в пробку или шланг, трубку следует держать пальцами как можно ближе к тому концу, который вставляется, в противном случае легко сломать ее и поранить руки. Шланги, которые не удастся легко снять при разборке прибора, следует срезать, чтобы избежать поломки стекла и возможных порезов. При разборке прибора пробку всегда вынимают вместе со вставленной в нее трубкой.

Для проведения реакций в инертных условиях или для сборки установок, работающих при небольшом избыточном давлении, применяют специальные резиновые пробки Suba-Seal (рис. 5, А). Эти пробки имеют относительно тонкую резиновую мембрану (септум), которую используют для введения реагентов с помощью игл. Пробки Suba-Seal выпускаются нескольких размеров, соответствующих стандартным шлифам, — 14, 19, 24, 29 размера. Их применяют вместо стеклянных пробок для герметизации реакци-

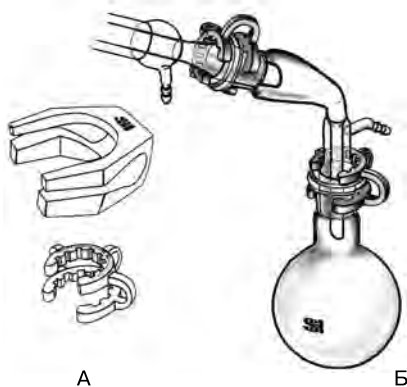


Рис. 4. Пластиковые и металлические хомуты (А) и их применение для крепления колбы и аллонжа к прямому холодильнику (Б)

онных колб, капельных воронок, обратных холодильников, для чего их плотно вставляют внутрь шлифа или трубки (рис. 5, Б), а внешнюю резиновую муфту заворачивают на шлиф снаружи (рис. 5, В). Для приборов, работающих под избыточным давлением, муфту пробки Suba-Seal снаружи следует затянуть проволокой или хомутом. Септум (перегородка) пробки Suba-Seal легко прокалывается иглой, а после извлечения иглы пробка остается герметичной. Это позволяет вводить реагенты в прибор с помощью шприца или методом передавливания без разгерметизации установки.

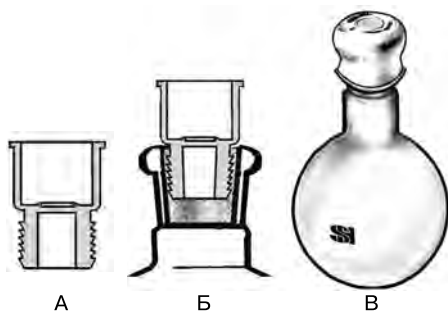


Рис. 5. Резиновая крышка Suba-Seal (А) и ее применение для герметизации колбы (Б, В)

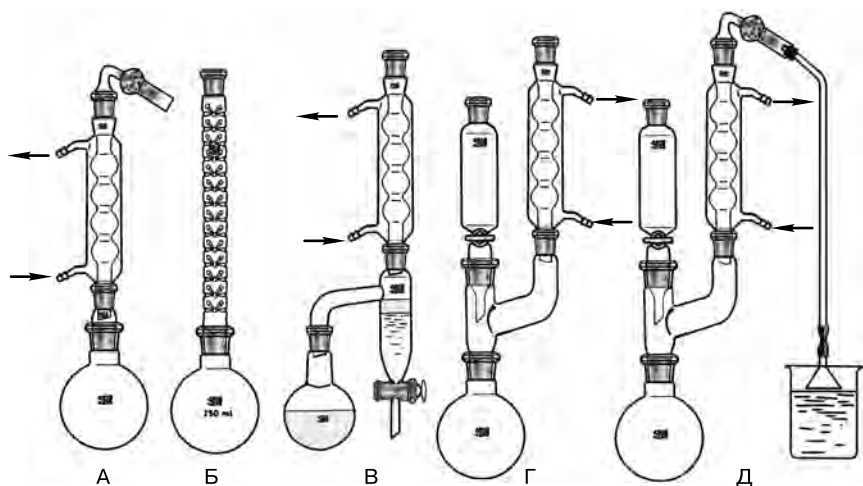


Рис. 6. Приборы для проведения реакций при нагревании:

- А — прибор для проведения реакций при кипячении с обратным холодильником;
- Б — прибор для нагревания высококипящих жидкостей;
- В — прибор для проведения реакций при кипячении с насадкой Дина-Старка для азеотропного удаления воды;
- Г — прибор для проведения реакций при кипячении с обратным холодильником и прибавлением жидкого реагента;
- Д — прибор для проведения реакций при нагревании с обратным холодильником и прибавлением жидкого реагента с системой для улавливания выделяющегося газа

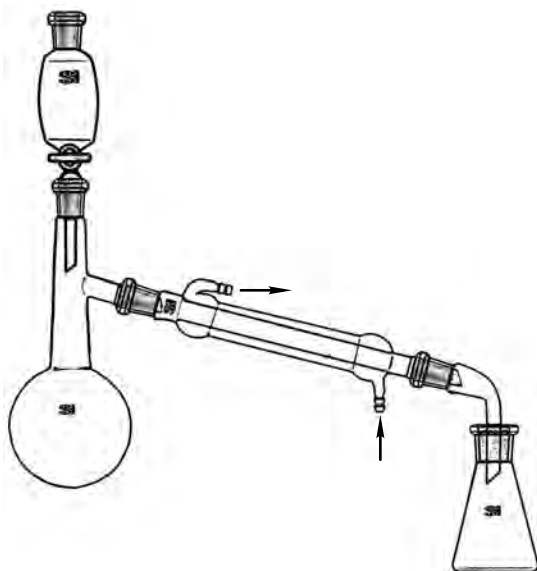


Рис. 7. Прибор для проведения реакций с отгонкой продукта

С помощью лапок, зажимов, колец и муфт лабораторные установки монтируют на штативах и стендах. Лапки должны быть снабжены резиновыми прокладками, необходимыми для надежного крепления и предохраняющими от поломки хрупкой стеклянной посуды при монтаже установки. Для того чтобы лапки и кольца прочно опирались на муфты, последние нужно закреплять открытой частью вверх.

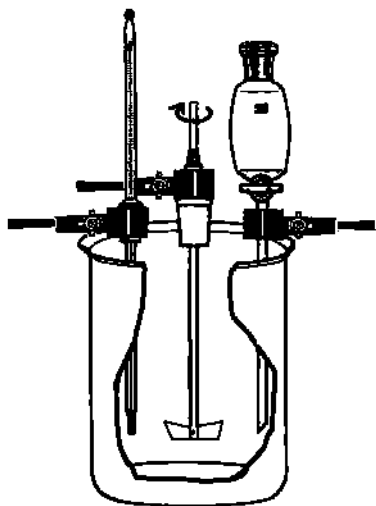


Рис. 8. Прибор для проведения реакций при охлаждении с перемешиванием

На рис. 6–9 приведены основные типовые приборы, на которые даются ссылки в приведенных далее методиках синтезов. Универсальность шлифовых соединений лабораторной посуды позволяет без труда модифицировать типовые приборы в соответствии с требованиями эксперимента. После монтирования любого прибора следует обязательно проверить, имеет ли собранный прибор сообщение с атмосферой.

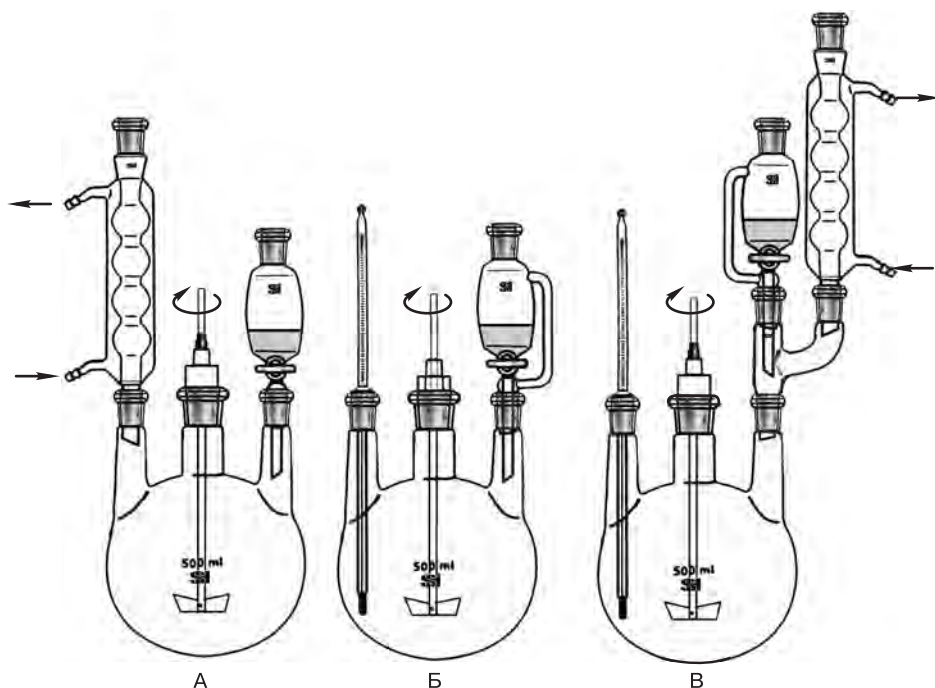


Рис. 9. Приборы для проведения реакций при перемешивании:

А — прибор для проведения реакций при кипячении с обратным холодильником при перемешивании и прибавлении жидкого реагента;

Б — прибор для проведения реакций с прибавлением жидкого реагента при перемешивании с контролем температуры реакционной смеси;

В — прибор для проведения реакций с прибавлением жидкого реагента при нагревании и перемешивании с контролем температуры реакционной смеси

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ В ЛАБОРАТОРИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ. ПРИНЦИПЫ «ЗЕЛЕННОЙ ХИМИИ»

Целью работ, осуществляемых в лабораториях органического синтеза, является проведение химических реакций для получения с максимальным выходом химических веществ, их выделение, очистка и идентификация. Аналогичные процессы лежат и в основе промышленного синтеза, поэтому экспериментальная работа в лаборатории органической химии дает представление об общем подходе к получению химических веществ, необходимых для использования в различных сферах жизнедеятельности человека.

Лабораторный синтез условно можно разделить на три последовательных этапа.

1. Подготовка и проведение химической реакции, т. е. собственно синтез: превращение исходных соединений в продукты.
2. Обработка реакционной смеси, получаемой по окончании синтеза.
3. Очистка и идентификация продукта.

Следует иметь в виду, что в большинстве случаев проведение синтеза является относительно простым этапом работы, в то время как обработка, выделение и очистка вещества требуют значительных затрат времени и наличия соответствующих экспериментальных навыков.

Приемы проведения химических реакций однотипны и сводятся к смешению исходных реагентов в соответствующих количествах при определенных условиях, включающие поддержание заданной температуры, наличие растворителей, катализатора. Кроме того, на всех этапах синтеза химику необходимо контролировать полноту превращения, эффективность последующих операций по выделению и очистке продукта, для чего обычно используют один из хроматографических методов. Наиболее часто для этих целей применяют метод тонкослойной хроматографии (ТСХ), позволяющий при наличии соответствующей

щих навыков быстро и эффективно проводить анализ проб и образцов продуктов.

Выделение целевого продукта из реакционной смеси (второй этап) также в большинстве случаев проводят, применяя ряд стандартных приемов. Основной целью этого этапа ставится по возможности максимальное отделение продукта от растворителей и минеральных веществ, катализаторов, побочных продуктов и реагентов. В большинстве методик для этой цели применяют экстракцию, осаждение, отгонку растворителей или комбинацию этих методов.

На заключительном этапе работы сырой продукт очищают и идентифицируют. Большинство методик основано на применении традиционных способов очистки веществ, прежде всего — перекристаллизации и перегонки, поскольку они просты в техническом осуществлении и высокоэффективны. Для идентификации известных соединений сопоставляют их основные константы, такие как температура плавления (т. пл.), температура кипения (т. кип.), показатель преломления $n_D^{t, ^\circ\text{C}}$ с данными справочной литературы. В большинстве случаев эти же константы являются и критерием чистоты полученных соединений. Однако в современном органическом синтезе для всех новых, ранее неизвестных соединений идентификация, подтверждение строения и индивидуальности веществ проводятся с помощью спектральных и хроматографических методов.

В учебных работах все этапы синтеза четко регламентированы, поэтому нет необходимости самостоятельно подбирать температуру реакции, растворитель, порядок смешения реагентов, методы обработки реакционных смесей и очистки продуктов — соблюдение описанных методик позволяет выделить вещество с минимальными потерями. Вместе с тем для квалифицированной практической работы в лаборатории необходимо понимание теоретических основ этих методов, их возможностей, недостатков и ограничений — эти знания нужны для принятия решений при разработке методик синтеза новых веществ. Важнейшей заповедью исследователя является фраза «сначала думайте, потом делайте», поэтому перед выполнением работы всегда следует вникнуть в методику синтеза, понять цель всех предстоящих операций и используемых приемов экспериментальной работы.

3.1. ПЕРЕМЕШИВАНИЕ

Большинство органических реакций протекает в жидкой фазе или в растворителе. Поэтому перемешивание реакционных смесей является фактором, не только ускоряющим реакцию, но и часто обуславливаю-

щим возможность ее проведения. Перемешивание особенно необходимо в тех случаях, тогда реакция проходит в гетерогенной среде, например если один из реагентов находится в виде суспензии или эмульсии. Очень важно хорошо перемешивать реакционную смесь, когда один из реагентов постепенно прибавляется к реакционной смеси из капельной воронки. В этом случае перемешивание позволяет избежать локальных увеличений концентрации и перегревов за счет теплоты реакции, которые могут привести к распаду нестойкого вещества или протеканию побочных превращений. Равномерная концентрация реагентов в реакционной массе имеет решающее значение для управления реакцией. Перемешивание с помощью палочки или осторожным взбалтыванием реакционной смеси можно производить только в тех случаях, когда реакция идет достаточно быстро и проводится в открытых сосудах.

Как правило, для перемешивания реакционных смесей применяют мешалки. Для этого используют один из следующих способов:

- 1) встряхивание реакционного сосуда на вибрационной платформе;
- 2) перемешивание лопастной мешалкой, соединенной с электрическим мотором;
- 3) перемешивание с помощью магнитной мешалки за счет вращающегося магнита, установленного под реакционной колбой.

Первый способ перемешивания в лабораторном практикуме применяют сравнительно редко. Его использование в синтетических лабораториях ограничено рядом специфических процессов, например проведением реакций в автоклавах или твердофазным синтезом, когда субстрат ковалентно связан с полимерным носителем.

Во втором способе перемешивание осуществляют мешалкой, приводимой во вращение электромотором. В качестве мешалки чаще всего используют стеклянную палочку с якорем из тефлона или пропеллерными крыльями. Тефлоновый якорь инертен практически ко всем реагентам и растворителям до температуры ниже 250 °С. В простейшем случае мешалку монтируют следующим образом: стержень мешалки помещают внутрь стеклянной трубки, играющей роль подшипника, трубку вставляют в пробку, которую зажимают в лапке или вставляют в горло реакционной колбы. Верхний конец мешалки соединяют коротким отрезком резинового шланга с валом моторчика, что обеспечивает облегчающее монтаж гибкое соединение и регулирование скорости вращения.

Если перемешивание необходимо проводить в закрытом сосуде (чтобы реакционная смесь не подвергалась действию влаги и воздуха) или при необходимости одновременного нагревания с обратным холодильником, применяют механические мешалки с затворами или

уплотнениями. Простейшее уплотнение мешалки заключается в соединении стержня мешалки с «подшипником» с помощью специального затвора или резиновой трубки (рис. 10), которую для уменьшения трения смазывают внутри вазелином или силиконовой смазкой. Следует помнить, что электромоторы при работе могут искрить, поэтому их монтаж необходимо проводить таким образом, чтобы исключить контакт двигателя с легко воспламеняющимися парами или газами. Кроме того, приборы с механическим перемешиванием нельзя оставлять без присмотра, поскольку из-за вибрации может нарушаться режим их работы, происходить разгерметизация соединений или расшатывание лапок или зажимов.

В третьем типе перемешивающих устройств — в магнитных мешалках — перемешивание осуществляется магнитным бруском («мешальником») в стеклянной или тефлоновой оболочке, погружаемым в реакционную массу. Во вращение перемешивающий элемент приводится вращающимся магнитом, находящимся в столике мешалки, установленной под реакционным сосудом. Современные магнитные мешалки скомбинированы с нагревательным элементом, что позволяет проводить перемешивание с нагревом реакционной смеси до 250 °С (рис. 11).

Рис. 11. Магнитная мешалка со смонтированным прибором для проведения синтеза:

- 1 — панель управления магнитной мешалки;
- 2 — нагревательная поверхность;
- 3 — магнитный перемешивающий элемент («мешальник») в тефлоновой оболочке;
- 4 — штатив с лапками;
- 5 — прибор для проведения синтеза

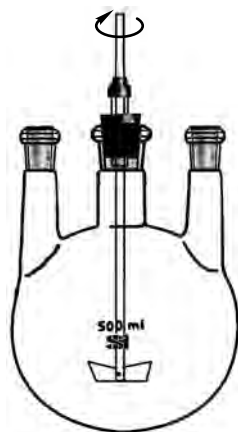
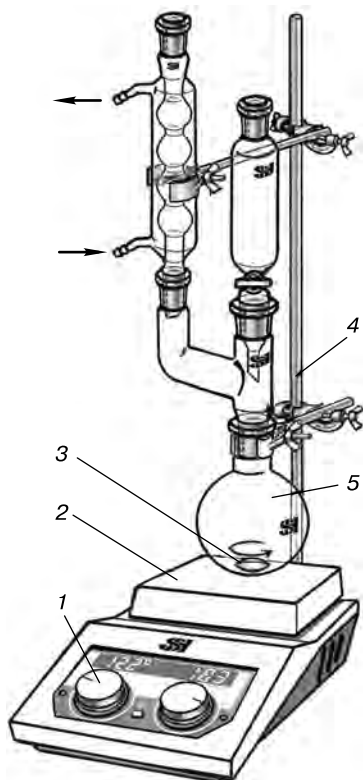


Рис. 10. Реактор с мешалкой и простейшим затвором



Несомненные достоинства магнитных мешалок (простота сборки приборов, отсутствие специальных затворов, необходимых для монтажа механических мешалок, комбинация с нагревательным элементом, безопасность, удобство регулирования скорости перемешивания и температуры смеси) делает их наиболее распространенными перемешивающими устройствами в современных синтетических лабораториях. Однако следует помнить, что магнитные мешалки не эффективны для перемешивания вязких растворов и суспензий, а также магнитных реагентов, например порошка железа.

3.2. НАГРЕВАНИЕ

Многие органические реакции при комнатной температуре протекают медленно, поэтому для увеличения их скорости прибегают к нагреванию, поскольку при повышении температуры на 10 °С скорость реакции увеличивается в 2–3 раза. В зависимости от температуры, которую необходимо поддерживать внутри реакционного сосуда, применяют различные источники нагрева. В большинстве случаев максимальная температура реакции ограничивается температурой кипения растворителя, в котором проводится реакция, поэтому прежде, чем приступать к разработке синтеза, следует узнать свойства растворителей и образующихся продуктов. Эти данные (их можно найти в Приложении 3 или в справочной литературе) важны для выбора метода нагрева и компоновки приборов для проведения синтеза и очистки.

Простейшим методом проведения синтеза при нагревании служит кипячение с обратным холодильником, которое в зависимости от температуры кипения растворителя чаще всего проводят в приборах, показанных на рис. 6, А и Б. Непосредственный нагрев колб открытым пламенем горелки применяется редко, так как стеклянная посуда при этом может лопнуть или из-за местного перегрева может произойти частичное разложение вещества. Гораздо удобнее и безопасней применение различных бань (водяных, масляных, песчаных, металлических и др.). Кроме того, для кратковременного нагревания колб или перегонки небольших количеств веществ удобно пользоваться промышленными фенами, позволяющими нагревать прибор потоком горячего воздуха, температура которого хорошо регулируется. Плоскодонные термостойкие колбы с водными растворами можно нагревать на электрических плитках с закрытой спиралью.

Разность между максимально возможной температурой бани и температурой кипения реакционной массы должна быть не менее

20 °С. Ранее для нагрева бань чаще использовались газовые горелки или электрические плитки, однако в настоящее время бани применяют в комбинации с магнитными мешалками, имеющими нагревательный элемент. Большинство подобных мешалок имеет разъемы для подключения контролера температуры, который помещают в нагреваемую баню. Это позволяет достаточно точно регулировать температуру бани и, следовательно, контролировать условия синтеза. С магнитными мешалками следует использовать бани, изготовленные из немагнитных материалов, например алюминиевые кастрюли или кристаллизаторы из термостойкого стекла марки Рутех подходящего размера.

Для нагрева легковоспламеняющихся низкокипящих жидкостей (таких, как диэтиловый эфир, т. кип. 34.6 °С; сероуглерод, т. кип. 46.3 °С; петролейный эфир, т. кип. 50–80 °С) лучше использовать водяные бани. Если для нагрева бани применяют газовую горелку, в целях пожарной безопасности ее следует нагревать вдали от прибора, содержащего легковоспламеняющиеся жидкости.

Для нагревания жидкостей, кипящих при температуре около 80 °С (этанол, т. кип. 78 °С; бензол, т. кип. 80 °С), пользуются кипящей водяной баней, причем рекомендуется опускать колбу глубоко в баню, так как при такой разности температур (около 20 °С) кипение идет не очень интенсивно. Для повышения температуры кипения бани воду можно заменить раствором соли, но в таком случае баня должна быть эмалированной или фарфоровой. При длительной работе с кипящими водяными банями следует вовремя доливать в них воду, а также следить, чтобы пары воды не конденсировались на шлифовых соединениях прибора, особенно при проведении работ с чувствительными к влаге соединениями.

Для нагревания в интервале температур от 80 до 200 °С применяют масляные бани (чаще всего из минерального или силиконового масла). Нагрев бани с минеральным маслом выше 160 °С следует производить под тягой, поскольку масло при высокой температуре начинает выделять пары с резким запахом. Перед погружением реакционной колбы в масляную баню прибор должен быть полностью собран. Технический термометр для измерения температуры масла укрепляют в лапке на штативе. Когда прибор собран, опускают колбу прибора в слегка подогретое масло до уровня реакционной массы (необходимо проследить, чтобы шарик ртути термометра, погруженного в масло, был приблизительно на одном уровне с реакционной массой и не касался дна и стенок бани). Уровень масла при этом должен быть на 3–5 см ниже краев бани. Не рекомендуется подставлять под прибор сильно нагретую баню. Нельзя допускать перегре-

ва бани выше необходимой температуры, так как масло охлаждается очень медленно. В случае перегрева под кольцо, на котором укреплена баня, следует подставить большую асбестовую сетку и, поддерживая в защитных перчатках баню снизу, очень осторожно опустить ее. С масляной баней следует обращаться с большой осторожностью: не допускать попадания воды в масло, так как при нагревании выше $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ вода бурно вскипает и масло, вспениваясь, переливается через края бани. Окончив нагревание, баню опускают, стеклянной палочкой счищают с колбы горячее масло, а затем быстро вытирают колбу бумагой, пока масло еще не застыло. В случае попадания горячего масла на руки обожженное место следует немедленно подставить под струю холодной воды и держать не менее 10 мин. При необходимости следует обратиться к врачу.

Для нагревания в интервале температур от 80 до $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ можно применять песчаные бани. Не следует помещать реакционную колбу в уже наполненную песком баню. Сначала колбу закрепляют в пустой бане на расстоянии $2\text{--}3\text{ см}$ от дна, а затем засыпают баню песком, чтобы уровень песка был выше уровня жидкости в колбе.

Для получения более высоких температур (до $350\text{ }^{\circ}\text{C}$) следует пользоваться банями из легкоплавких сплавов, например из сплава Вуда с температурой плавления $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Сплав помещают в железную или эмалированную емкость и нагревают на горелке. Так как сплав Вуда расширяется при нагревании, стеклянные приборы по завершении работы, во избежание их разрушения, необходимо вынимать из жидкого сплава.

Иногда для перегонки высококипящих жидкостей применяют нагревание круглодонных колб на асбестовой сетке или на коптящем пламени горелки. При перегонке на коптящем пламени горелки необходимо следить, чтобы пламя было низким и не касалось верхней части колбы, где укреплен термометр. Во избежание

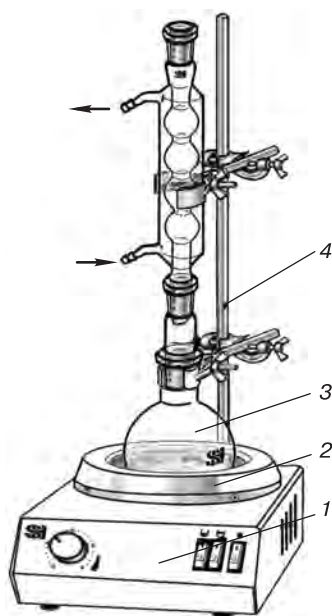


Рис. 12. Колбонагреватель со смонтированным прибором для проведения синтеза:

- 1 — панель управления колбонагревателя;
- 2 — гнездо для колбы с нагревательным элементом;
- 3 — нагреваемый прибор для проведения синтеза;
- 4 — штатив с лапками

местных перегревов необходимо непрерывно водить пламенем вокруг нижней части колбы.

В современных лабораториях для нагревания круглодонных колб используются электрические колбонагреватели, обеспечивающие наиболее эффективный и безопасный способ нагревания (рис. 12). Нагрев колб осуществляется в гнезде со сферической внутренней поверхностью, соответствующей диаметру колбы. Плотный контакт стенок колбы с поверхностью нагревательного гнезда, выполненного из теплопроводного материала, способствует хорошему выравниванию температуры, обеспечивает равномерный нагрев колбы и поддержание в ней стабильной температуры. С помощью встроенного в колбонагреватель регулятора мощности нагрева возможно достаточно точное поддержание заданной температуры внутри нагреваемой колбы. Для повышения эффективности нагревания необходимо использовать колбонагреватель подходящего размера в соответствии с его маркировкой. Например, колбонагреватель LTH-500 предназначен для нагревания круглодонных колб объемом 500 мл.

3.3. ОХЛАЖДЕНИЕ

Многие органические реакции протекают с выделением тепла или при низкой температуре. Во избежание перегрева, разложения и потерь продуктов реакции, а в отдельных случаях и взрывов, применяют охлаждение. Кроме того, при охлаждении проводят реакции, в которых участвуют или получаются вещества, существующие только при низких температурах, например гипобромит натрия, азотистая кислота, диазосоединения и др. Для того чтобы обеспечить быстрое и равномерное охлаждение смеси, реакции при низких температурах проводят с перемешиванием в приборах, аналогичных показанным на рис. 8 или 9, Б. При проведении реакций при температурах до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ для охлаждения прибора льдом в качестве бани можно использовать стеклянный или пластиковый кристаллизатор, а также металлические кастрюли. Для более низких температур (до $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$) или в случаях, когда охлаждение реакционной смеси надо поддерживать длительное время, используют специальные бани, изготовленные в виде неглубоких сосудов Дьюара (рис. 13, А). Их корпус выполнен из немагнитного материала, поэтому такие бани удобно использовать с магнитными мешалками, позволяющими эффективно производить перемешивание охлаждаемой реакционной смеси. Однако следует помнить, что для снижения тепловых потерь стеклянный сосуд Дьюара (рис. 13, Б, 1) в таких банях вакуумирован, поэтому при работе с ним следует соблю-

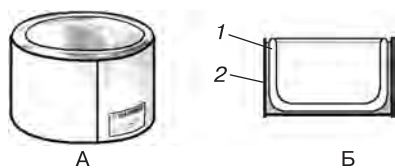


Рис. 13. Охлаждающая баня с сосудом Дьюара (А) и ее устройство (Б): 1 — стеклянная вакуумированная колба (сосуд Дьюара); 2 — защитный корпус охлаждающей бани

дать меры предосторожности, используя защитные очки и перчатки.

В зависимости от того, до какой температуры необходимо охлаждать реакционный прибор, применяют различные охлаждающие смеси. Для охлаждения до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ используют лед или снег. Лучше брать ледяную воду — смесь льда с небольшим количеством воды. Наиболее употребляемой является смесь снега или льда с поваренной солью, взятые в соотношении 3 : 1.

Эта смесь дает возможность охладить реакционную смесь до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для приготовления охлаждающей смеси лед измельчают на куски величиной с грецкий орех и мельче, сливают воду, а затем перемешивают с необходимым количеством соли. Когда смесь готова, часть ее помещают на дно бани, погружают в баню реакционный сосуд и засыпают его охладительной смесью. В табл. 1 приведены некоторые охлаждающие смеси, применяемые в лаборатории.

Для охлаждения до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ применяется твердая углекислота (сухой лед) в ацетоне. При использовании этой смеси в охлаждающую

Таблица 1. Охлаждающие смеси, применяемые в лаборатории

Компоненты смеси	Соотношение (по массе)	Минимальная достигаемая температура, $^{\circ}\text{C}$
Вода, хлорид кальция	1 : 2,5	-8
Вода, хлорид аммония, нитрат аммония	1 : 0,3 : 0,3	-12
Лед (снег), поваренная соль	3 : 1	-20
Вода, хлорид аммония, нитрат аммония	1 : 1 : 1	-25
Лед (снег), хлорид калия	1 : 1	-30
Лед (снег), серная кислота (60%)	1 : 1	-37
Лед (снег), хлорид кальция	1 : 1,5	-49
Лед, хлорид кальция	4 : 5	-55

баню — сосуд Дьюара (рис. 13, А) — помещают ацетон, после чего к нему осторожно небольшими порциями прибавляют избыток измельченного сухого льда. При работе с сухим льдом (особенно при измельчении) надо соблюдать меры предосторожности: использовать защитные очки и перчатки, чтобы не допустить обморожения. Бани на основе сухого льда и жидкого азота следует готовить в вытяжном шкафу, поскольку при их прибавлении к растворителям (особенно в начальный момент) выделяется большое количество газа и паров растворителя.

Для охлаждения до $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$ используют жидкий азот (в сосуде Дьюара) либо его комбинации с органическими растворителями — так называемые вязкие бани. Для их изготовления используют растворители с низкими температурами плавления, например этилацетат (т. пл. $-83.6\text{ }^{\circ}\text{C}$), гексан (т. пл. $-95.3\text{ }^{\circ}\text{C}$), толуол (т. пл. $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$), этанол (т. пл. $-114\text{ }^{\circ}\text{C}$), пентан (т. пл. $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Растворитель в соответствии с требуемой температурой наливают в сосуд Дьюара, куда при осторожном перемешивании (деревянной палочкой или пластиковым шпателем) небольшими порциями прибавляют жидкий азот до образования густой кашицы затвердевшего растворителя. Температура такой бани близка к температуре плавления растворителя.

Важно помнить, что обычные ртутные термометры пригодны для измерения температуры до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, а для измерения более низких температур применяют специальные спиртовые термометры, работающие в интервале $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3.4. МЕТОДЫ СУШКИ ВЕЩЕСТВ

Одной из обычных и часто весьма нежелательной примесью в органических веществах является вода. В большинстве случаев для проведения синтеза в практикуме используют заранее подготовленные безводные реагенты и растворители. Однако практически для всех синтезируемых соединений обезвоживание или высушивание становится самостоятельной операцией. Это связано с тем, что далеко не всегда органические вещества можно отделить от воды с помощью обычных методов очистки, таких как перегонка и перекристаллизация. Кроме того, наличие влаги может негативно сказываться на проведении синтеза или затруднять очистку синтезируемого вещества. Ниже рассмотрены основные методы сушки веществ.

3.4.1. Высушивание жидкостей

Обычно высушивание жидкостей производится перед перегонкой, поскольку во многих случаях отделить воду обычной перегонкой не уда-

ется, а наличие воды в органических жидкостях к тому же может существенно снизить эффективность этого метода очистки. Высушивание органических жидкостей обычно осуществляют прибавлением твердых неорганических осушителей, которые связывают воду в результате химического взаимодействия или путем образования кристаллогидратов. Осушитель должен удовлетворять следующим основным требованиям:

- 1) не должен химически взаимодействовать с высушиваемым органическим соединением;
- 2) не должен каталитически способствовать самоокислению, полимеризации и конденсации высушиваемых органических соединений;
- 3) не должен заметно растворяться в органической жидкости;
- 4) должен высушивать быстро и эффективно.

В табл. 2 приведены наиболее часто употребляемые осушители.

Осушители, образующие кристаллогидраты, обычно применяют в виде плавленых или прокаленных гранул диаметром 5–10 мм. Так как на поверхности твердого высушивающего вещества задерживается некоторое количество высушиваемой жидкости, следует брать небольшое количество осушителя (до 3% от массы высушиваемой жидкости), чтобы снизить потери от адсорбции вещества осушителем.

Таблица 2. Наиболее распространенные осушители

Класс соединений	Осушители
Алифатические, алициклические и ароматические углеводороды, простые эфиры	Хлорид кальция, сульфаты натрия и магния, металлический натрий, оксид фосфора(V), ацетат натрия
Галогенопроизводные алифатического и ароматического рядов	Хлорид кальция, сульфаты натрия и магния, оксид фосфора(V)
Спирты	Карбонат калия, сульфаты натрия и магния, оксид кальция и сульфат меди, ацетат натрия
Альдегиды и кетоны	Сульфаты натрия и магния
Амины и аммиак	Гидроксиды калия и натрия, оксиды кальция и бария, карбонат калия
Органические кислоты и сложные эфиры	Сульфаты натрия и магния

Высушиваемую жидкость наливают в плоскодонную колбу, добавляют осушающее вещество, закрывают пробкой и периодически встряхивают в течение получаса. Если при этом выделяется слой водного раствора осушителя, органическую жидкость декантируют в чистую сухую колбу и добавляют свежий осушитель. Иногда эту операцию повторяют до тех пор, пока осушитель не перестанет расплываться в течение 30–40 мин. Жидкость с последней порцией осушителя рекомендуется оставлять на ночь. Быстрота высушивания в значительно большей степени зависит от числа смен осушителя, чем от количества осушителя, взятого на один раз.

Перед перегонкой высушенную жидкость фильтруют через складчатый фильтр или воронку с пористой перегородкой (воронку Шотта, см. рис. 1, 24) в сухую перегонную колбу. Это особенно необходимо в тех случаях, когда применялись осушители, действие которых основано на способности к образованию кристаллогидратов (безводные сульфаты натрия и магния, хлорид кальция). При повышенных температурах давление пара над солью увеличивается, и если соль не была отфильтрована, то большая часть воды может снова оказаться в полученном при перегонке дистилляте.

В тех случаях, когда растворитель образует азеотропные смеси с водой (например, бензол, толуол, четыреххлористый углерод), тщательное предварительное досушивание растворов производить не следует, так как остаточная вода отгонится с первыми порциями растворителя в виде азеотропной смеси.

При абсолютировании (обезвоживании) растворителей для ускорения высушивания жидкость кипятят с осушителем в круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником (см. рис. 6, А), после чего его быстро заменяют на прямой холодильник и перегоняют растворитель над осушителем. Для более эффективного абсолютирования растворителей применяют осушители, химически взаимодействующие с водой, такие как металлический натрий, гидрид кальция или алюмогидрид лития. При абсолютировании апротонных растворителей металлическим натрием его небольшие куски для увеличения поверхности реакции осторожно раскатывают между двумя листами фильтровальной бумаги, и кипятят растворитель в инертной среде (ток аргона или азота), периодически добавляя небольшое количество бензофенона (на кончике шпателя) до появления интенсивной синей окраски. Синяя окраска, обусловленная образованием из бензофенона анион-радикала (кетида), свидетельствует об отсутствии следов влаги, поэтому после ее появления растворитель перегоняют и хранят в хорошо закрытой посуде. Диэтиловый эфир, ТГФ, диоксан, абсолютированные этим

методом, используют для проведения синтезов с применением элементоорганических соединений.

3.4.2. Сушка твердых веществ

Сушку твердых органических веществ обычно проводят выдерживанием их на воздухе в течение нескольких суток. В случаях, когда нужно быстро высушить небольшое количество твердого вещества (например, для определения температуры плавления), его можно посушить, отжав несколько раз между листами фильтровальной бумаги или на плитке из пористого неглазурованного фарфора. Если вещество способно образовывать кристаллогидраты или его нельзя длительно хранить на воздухе (например, для некоторых летучих и легко возгоняющихся веществ), то для сушки и хранения применяют эксикаторы — толстостенные стеклянные сосуды с плотной крышкой. В качестве осушителя, который обычно помещают в специальную чашку на дне эксикатора, используют минеральное соединение, способное связывать воду (наиболее часто применяют CaCl_2 , H_2SO_4 , NaOH , KOH , P_2O_5 или специальные сорта силикагеля). Еще быстрее и эффективней сушку можно проводить в вакуумном эксикаторе (рис. 14), в котором вещество сушится в вакууме при комнатной температуре над осушителем, например P_2O_5 .

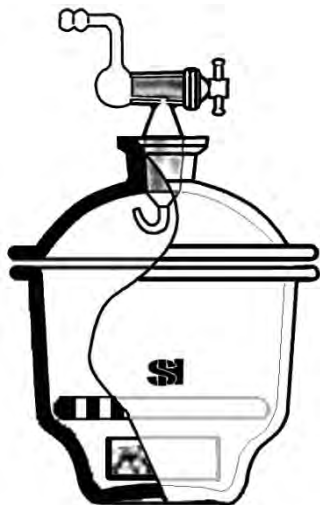


Рис. 14. Вакуумный эксикатор

Перед сушкой вещество следует по возможности измельчить и насыпать тонким слоем в чашку или бумажную коробочку. При использовании вакуумного эксикатора вещество необходимо прикрыть часовым стеклом или фильтровальной бумагой, закрепленной резинкой, после чего его вносят в эксикатор, давление в котором с помощью водоструйного или мембранного насоса понижают до 5–20 мм рт. ст. В целях безопасности эксикатор при вакуумировании помещают в специальную защитную металлическую оплетку или оборачивают полотенцем.

Во избежание распыления осушаемого вещества и осушителя, стравливание вакуума в эксикаторе следует проводить максимально осторожно, для чего выпускное отверстие крана закрывают куском филь-

тровальной бумаги, затем открывают кран. Не следует сушить органические вещества (если это специально не оговорено в методике) в обычном лабораторном сушильном шкафу. Для сушки при повышенных температурах используют специальный сушильный пистолет, а сушку больших количеств веществ проводят в вакуумном сушильном шкафу.

3.4.3. Получение и осушка газов

Ряд синтезов, проводимых в лаборатории, требует применения газообразных веществ. Так же как жидкие и твердые реагенты, используемые газы в большинстве случаев должны быть достаточно чистыми и сухими. Наиболее распространенные из них (азот, аргон, углекислый газ, аммиак, водород, кислород), поставляемые в баллонах, как правило, являются достаточно чистыми и сухими и не требуют дополнительной очистки. Газовый баллон должен быть оборудован диафрагменным редуктором, понижающим давление и контролирующим поток газа. Если баллон с газом находится на удалении от прибора, для транспортировки газа используют резиновую камеру или воздушный шар из плотной резины, снабженные краном. Однако газ не следует долго хранить в таких камерах, поскольку он может загрязняться за счет диффузии кислорода и влаги через стенки камеры.

Некоторые газы приходится получать из минеральных или органических реагентов в процессе проведения синтеза. Некоторые из них (например, боран) можно генерировать непосредственно в реакционном сосуде, где проводится реакция (*in situ*). Однако большинство газов (к таким газам относятся галогеноводороды, хлор, сероводород, фосген, этилен, ацетилен и ряд других) приходится получать в отдельном приборе и после очистки и осушки вводить в реакцию.

Для очистки газов, генерируемых в лаборатории, применяют склянки различной конструкции (рис. 15). Наиболее часто для сушки и очистки газов применяют склянки Дрекселя (рис. 15, А) или аналогичные по конструкции барботеры (рис. 15, Б), в которых газ пробулькивает через слой осушающей жидкости, чаще всего — концентрированной серной кислоты. Кроме того, склянки, показанные на рис. 15, Б, можно применять для очистки газов методом вымораживания или для их сжижения. В этом случае, пустую склянку помещают в соответствующую охлаждающую баню (например, со смесью льда с солью или с сухим льдом), что позволяет конденсировать воду или другие высококипящие компоненты, содержащиеся в пропускаемом газе. Если газ имеет относительно высокую температуру кипения (например, изо-

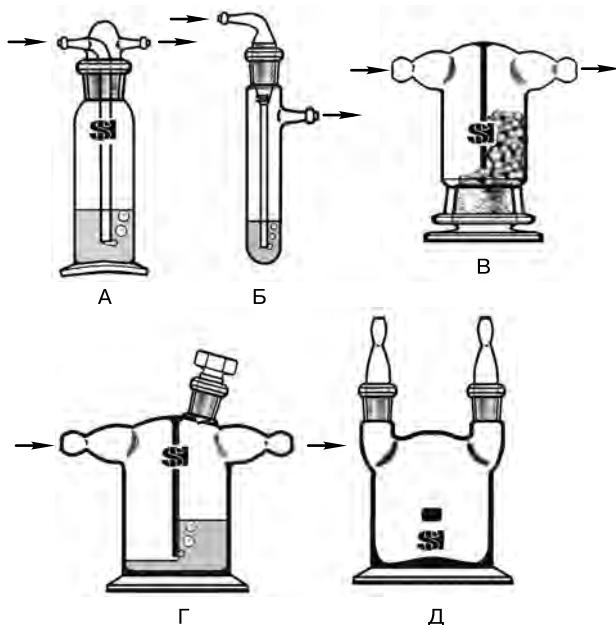


Рис. 15. Склянки для очистки газов: склянка Дрекслея (А); барботер, собранный из пробирки с отводом и трубки со шлифом (Б); склянки Тищенко для сухого (В) и жидкого (Г) осушителя; склянка Вульфа (Д)

бутилен, т. пл. -17°C ; фосген, т. кип. 8°C), он конденсируется в пробирке и может быть использован для дальнейших реакций в жидком виде. Эти же склянки, охлаждаемые жидким азотом, могут применяться в качестве ловушек, необходимых для защиты масляных вакуумных насосов от попадания в них воды и органических растворителей.

Склянки Дрекслея и различные по конструкции барботеры используют также в установках, работающих в инертной атмосфере, для контроля и регулировки потока инертного газа и для соединения подобных установок с атмосферой, исключающего проникновение воздуха или атмосферной влаги в прибор. Однако в этом случае барботеры целесообразно заполнять жидким вазелином или высококипящими инертными апротонными растворителями, например диэтилфталатом или деканом.

Менее распространены склянки с центральной перегородкой — склянки Тищенко (рис. 15, В, Г), однако они очень удобны при осушке или очистки газа при использовании сухого реагента (рис. 15, В). Реже (из-за низкой эффективности) для осушки газов применяют склянки Вульфа (рис. 15, Д). Вместе с тем, склянки часто используют в каче-

стве предохранительных сосудов и для поглощения газов. Они незаменимы при работе с вакуумом. Так, склянка Вульфа, изготовленная из толстого стекла и снабженная краном (позволяющим при необходимости сбрасывать вакуум), используется как предохранительная склянка при подключении установок к вакуумному насосу (например, как показано на рис. 26, Д, при фильтровании).

Простейшая установка для проведения синтеза с получением газообразного реагента показана на рис. 16. Генерация газа в этой установке осуществляется в колбе 1, прибавлением жидкого реагента (например, минеральной кислоты, 2) из капельной воронки с отводом для выравнивания давления к твердой соли 3, находящейся в колбе. Выделяющийся газ осушается в склянке 4 и через предохранительную склянку 5 поступает в трубку для ввода газа 6, погруженную в реакциюную массу в колбе 7.

Предохранительная склянка 5, которая устанавливается перед входной трубкой в реакциюную колбу, необходима, чтобы уберечь ре-

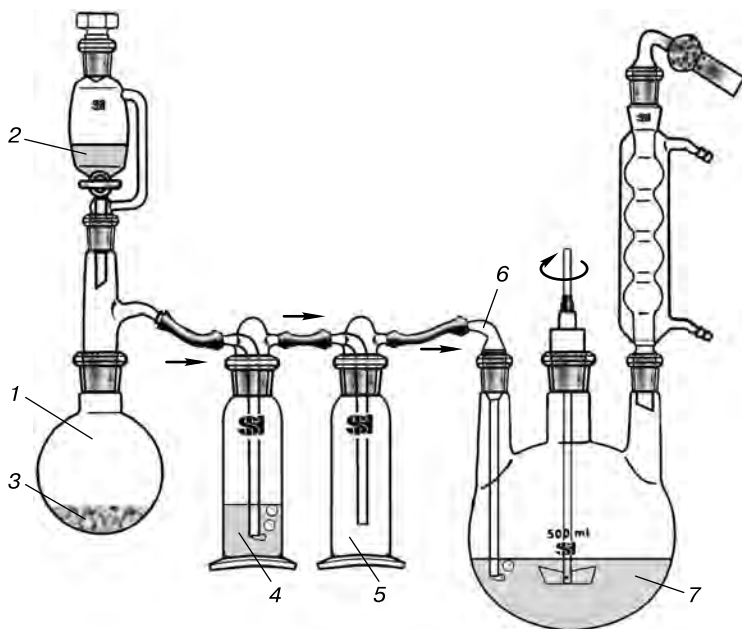


Рис. 16. Схема установки для проведения синтеза с получением газообразного реагента: 1 — колба для генерации газа; 2, 3 — реагенты для получения газа; 4 — склянка Дрекеля с осушителем; 5 — предохранительная склянка; 6 — трубка для ввода газа; 7 — прибор для проведения реакции с участием газообразного реагента при перемешивании

акционную смесь от засасывания в склянку с осушителем или броска осушающей жидкости (чаще всего, концентрированной серной кислоты) при резком изменении потока газа. Подобную схему с подбором соответствующего осушителя можно использовать для генерации практически всех основных газов, используемых в лабораторном синтезе. Если требуется получить газ более высокой степени осушки, то установку собирают с несколькими склянками с осушителями или поглотителями примесей.

3.5. ЭКСТРАКЦИЯ

Экстракцией называют перевод вещества из одной фазы, в которой оно растворено или суспендировано, в другую жидкую фазу.

Этот метод основан на законе распределения вещества между двумя несмешивающимися жидкостями — законе Нернста:

$$C_A/C_B = K.$$

Отношение концентраций (C) вещества, которое растворено в двух несмешивающихся и находящихся в равновесии жидких фазах А и В, при определенной температуре является величиной постоянной (коэффициент распределения K). Экстракция вещества легко осуществима, если вещество растворяется в экстрагирующем растворителе (А) значительно лучше, чем в другой фазе (В); в этом случае K сильно отличается от 1.

В органическом синтезе обычно применяют экстракцию с помощью несмешивающихся с водой растворителей для извлечения (выделения) органического вещества из воды, в которой оно содержится в растворе или в виде эмульсии. Наиболее часто в качестве экстрагирующих растворителей используют легколетучие жидкости: диэтиловый (серный) эфир, т. кип. 34.6 °С; бензол, т. кип. 80 °С; этилацетат, т. кип. 77 °С (легче воды, огнеопасны); хлористый метилен, т. кип. 40 °С; хлороформ, т. кип. 62 °С; четыреххлористый углерод, т. кип. 77 °С (тяжелее воды, не огнеопасны).

Экстракцию осуществляют в делительной воронке (рис. 17), а экстракцию малых количеств — в капельной воронке (рис. 1, 21). Перед началом работы верхнюю пришлифованную

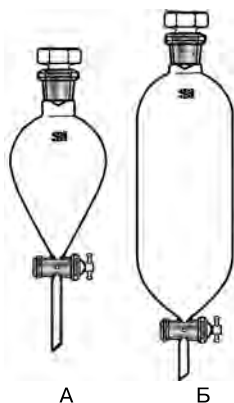


Рис. 17. Делительные воронки:

А — коническая;

Б — цилиндрическая

пробку и кран делительной воронки смазывают тонким слоем вазелина и, налив немного эфира, проверяют кран и пробку на герметичность. Только после этого в делительную воронку наливают при помощи обычной конической воронки охлажденный (перед экстракцией водный раствор необходимо хорошо охладить) водный раствор и экстрагирующий растворитель в количестве $1/5 \div 1/3$ от объема раствора. (Если растворитель огнеопасен, следует погасить все близкорасположенные горелки.) Воронка должна быть заполнена не более, чем на $2/3$ ее объема.

Воронку закрывают пробкой и переворачивают краном вверх, прочно удерживая пробку, осторожно открывают кран для сбрасывания избыточного давления, возникающего вследствие испарения растворителя. Осторожное встряхивание и периодическое выпускание паров продолжают до тех пор, пока не перестанет создаваться избыточное давление. Только после этого воронку переводят в горизонтальное положение, чтобы поверхность раздела между растворителем и водным слоем была наибольшей и, прочно удерживая пробку и кран, энергично встряхивают в течение 1–2 мин, время от времени выпуская пары. Затем воронку закрепляют вертикально при помощи лапки или колец в штативе, подставив под кран колбу или стакан. После отстаивания и расслоения открывают пробку воронки, нижний слой сливают через кран, а верхний выливают через верхнее отверстие воронки. Если для экстракции применяют растворитель, плотность которого больше плотности воды, органический слой будет нижним. В том случае, когда неясно какой из слоев водный, несколько капель любого слоя добавляют в пробирку с водой; если капли не растворились, значит, это органический слой.

Целью экстракции является наиболее полное извлечение органического вещества из воды. Поэтому водный слой снова переносят в делительную воронку и извлекают вещество новой порцией эфира или другого растворителя, поступая точно так же, как и в первый раз. Вещества, плохо растворимые в воде, экстрагируют двумя порциями растворителя. Для хорошо растворимых в воде соединений экстракцию надо повторять несколько (4–5) раз.

Если для извлечения предназначено определенное количество растворителя, то выгоднее экстрагировать многократно небольшими порциями растворителя, чем проводить одну экстракцию всем количеством. Следующий пример поясняет это. Примем $K = 1$ и возьмем на 1 объем воды 2 объема эфира; в одном случае прибавим это количество эфира сразу, а в другом — разделим его на две равные порции. Пусть общее количество растворенного вещества равно X граммам.

В первом случае в эфир перейдет $2/5X$ г вещества; во втором случае в первую порцию эфира перейдет $1/2X$ г, во вторую — половина от $1/2X$ г, т. е. $1/4X$ г, а всего — $3/4X$ г. Для того чтобы извлечь это количество из воды в один прием, потребовался бы трехкратный объем эфира. Иначе говоря, 2 л эфира, прибавленные по частям, извлекли столько вещества, сколько извлекли бы 5 л, прилитые сразу.

Следует иметь в виду, что вода растворяет эфир в количестве 10% от ее объема. Чтобы понизить растворимость органического вещества и эфира в воде, в некоторых случаях перед экстракцией проводят высаливание, прибавляя к водному раствору хлорид натрия, сульфат аммония или другие соли. В полученном концентрированном солевом растворе органические вещества практически нерастворимы, благодаря чему происходит разделение на два слоя. Например, для высаливания анилина, который растворим в воде (5 г в 100 мл H_2O), на каждые 100 мл водного раствора добавляют 25–30 г соли.

Иногда при взбалтывании водных растворов с органическими растворителями образуются стойкие эмульсии. Эмульсию можно разрушить добавлением нескольких капель амилового спирта, насыщением водного раствора поваренной солью, фильтрованием или длительным отстаиванием.

Объединенный экстракт обычно очищают от посторонних веществ, чаще всего кислот или оснований, увлеченных с растворителем при экстракции. Для этого его промывают, встряхивая в делительной воронке несколько раз с разбавленным водным раствором щелочи (соды или гидрокарбоната натрия) или кислоты, а затем промывают водой. При этом всегда следует помнить, что при промывании экстракта содой может выделяться газ и давление в делительной воронке может повыситься, поэтому выделяющийся газ надо осторожно выпускать через кран.

Объединенный экстракт высушивают подходящим осушителем (разд. 3.4.1) и отгоняют растворитель (разд. 3.9), для получения чистого вещества выполняют перегонку (разд. 3.6). Если продукт может затвердевать в кристаллической форме, растворитель отгоняют не полностью, вещество отфильтровывают от остатка растворителя и для очистки перекристаллизовывают (разд. 3.7).

3.6. ПЕРЕГОНКА

Для выделения жидких органических веществ из смеси и их очистки обычно применяют перегонку. Целью перегонки является разделение на компоненты смеси жидких веществ, имеющих различные темпе-

ратуры кипения. Перегонка представляет собой процесс, при котором вещества, входящие в состав смеси, путем нагревания переводятся в парообразное состояние, пары отводятся в холодильник, где они конденсируются в жидкость, поступающую в приемники.

Вещества, не разлагающиеся при температуре кипения, перегоняют при атмосферном давлении (разд. 3.6.1). Вещества, разлагающиеся при нагревании до температуры кипения, перегоняют с паром (разд. 3.6.2) или в вакууме (разд. 3.6.5).

За ходом перегонки наблюдают по показаниям термометра, омываемого парами перегоняемых веществ. Определение температуры кипения каждого из перегоняющихся веществ служит основным способом идентификации жидких веществ при их выделении и очистке перегонкой.

3.6.1. Перегонка при атмосферном давлении

Давление пара, находящегося над жидкостью, не зависит от количества жидкости и пара, но возрастает с повышением температуры. Жидкость закипает, когда давление пара становится равно атмосферному давлению. При этих условиях температура жидкости перестает повышаться, а интенсивность нагревания кипящей жидкости лишь повышает скорость парообразования.

Перегонка чистого вещества при атмосферном давлении является самым простым случаем перегонки и производится в приборе, изображенном на рис. 18. Прибор состоит из перегонной колбы Вюрца, термометра, холодильника, аллонжа и приемника. Для перегонки низкокипящих жидкостей, которые кипят до 150 °С, применяют колбу Вюрца с высокоприпаянной трубкой и холодильник Либиха.

Для перегонки жидкостей, температура кипения которых превышает 150 °С, применяют колбу Вюрца с низкоприпаянной трубкой и воздушный холодильник (рис. 19). При перегонке высококипящих веществ не следует применять стеклянные холодильники с водяным охлаждением, так как из-за резкого перепада температур холодильник может лопнуть. Жидкости, кипящие выше 300 °С, перегоняют без холодильника, его функцию выполняет отводная трубка колбы Вюрца. Размер колбы должен быть таким, чтобы перегоняемая жидкость занимала от половины до двух третей объема ее шарообразной части.

В случае перегонки диэтилового и петролейного эфиров, ароматических углеводородов нельзя применять каучуковые пробки, особенно в той части прибора, где они будут соприкасаться с парами вещества.

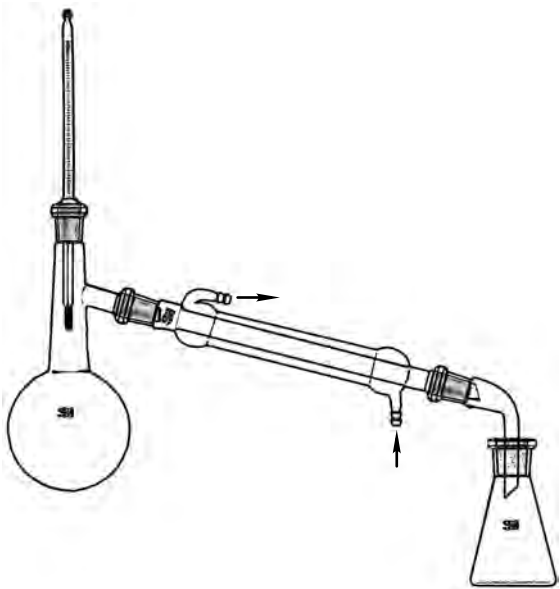


Рис. 18. Прибор для перегонки низкокипящих веществ

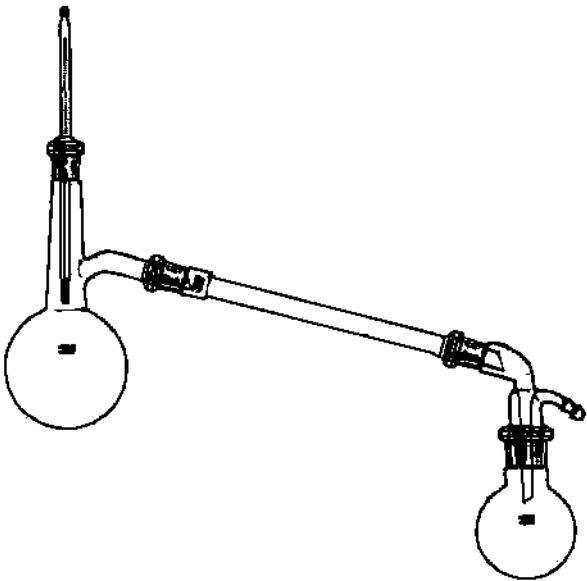


Рис. 19. Прибор для перегонки высококипящих веществ

Колбу Вюрца укрепляют на штативе, зажимая ее шейку выше отводной трубки (за верхний шлиф) лапкой с резиновой или кожаной прокладкой. Зажимать надо не слишком сильно, чтобы при нагревании колба, расширившись, не лопнула. Колбу устанавливают на таком расстоянии от поверхности стола, чтобы сетка или баня, на которых будут нагревать прибор, обогревались верхним горячим пламенем горелки (примерно на расстоянии 10–15 см). Устанавливают уровень и наклон холодильника соответственно уровню и углу наклона отводной трубки колбы Вюрца. Ослабляют лапку, зажимающую муфту холодильника, и соединяют шлифы отводной трубки колбы Вюрца и холодильника, осторожно вставляя муфту в керн. При сборке прибора части, которые нужно соединить, следует держать как можно ближе к месту соединения. Собрав таким образом основу прибора, в горле перегонной колбы, точно по ее оси, укрепляют термометр с керном с тем расчетом, чтобы верхняя часть ртутного шарика термометра находилась на одном уровне с нижним краем отводной трубки. В последнюю очередь соединяют холодильник с аллонжем, позволяющим снизить потери вещества за счет испарения дистиллята.

Для перегонки гигроскопичных веществ, которые необходимо защитить от влаги, приемник соединяют с холодильником с помощью аллонжа с отводом (рис. 20), а сообщение с атмосферой осуществляется через хлоркальциевую трубку, присоединенную с помощью шланга к отводу аллонжа. При перегонке низкокипящих веществ (диэтилового эфира) на отвод аллонжа рекомендуется надеть шланг, конец которого опущен в сливное отверстие лабораторного стола.

Для того чтобы кипение жидкости было равномерным и не происходил перегрев жидкости (и возникающие при этом толчки и задержки кипения)*, перед началом перегонки в колбу с жидкостью бросают «кипяtilьники» — несколько маленьких кусочков пористой (неглазурованной) глиняной плитки, пористого фарфора или пемзы (размером 3–5 мм). Пользуются также длинными стеклянными капиллярами, запаянными с одного конца; их верхние (запаянные) концы должны выступать над жидкостью. Во время кипения жидкости из кипяtilьников или капилляров постепенно, мельчайшими пузырьками выходит воздух, облегчая образование больших пузырьков пара и обеспечивая спокойное и равномерное кипение. Кипяtilьники следует вносить в холодную жидкость. Ни в коем случае нельзя бросать

* Внешними признаками перегрева жидкости может служить шарик жидкости,двигающийся по поверхности жидкости, и медленная перегонка без признаков кипения жидкости.

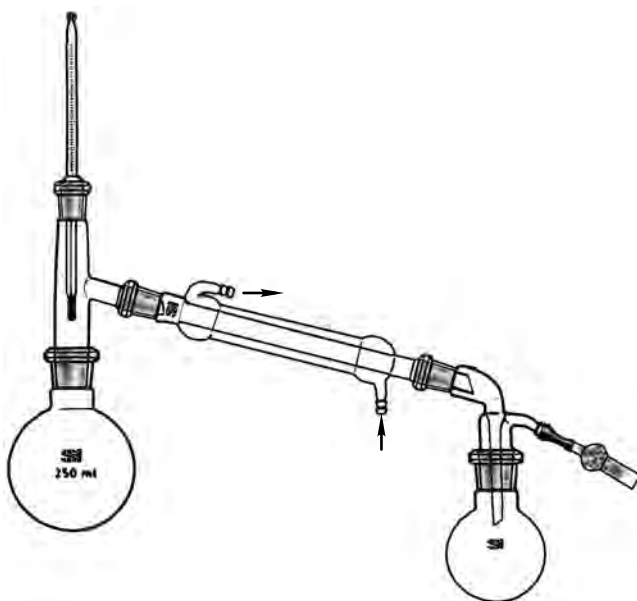


Рис. 20. Прибор для перегонки гигроскопичных веществ

кипяильники в горячую жидкость — быстрое парообразование может вызвать выброс жидкости из колбы. Если перегонка длится долго и кипение замедляется, то в колбу после охлаждения нужно добавить кипяильники.

В зависимости от температуры кипения перегоняемой жидкости колбу нагревают на водяной бане (в случае веществ, кипящих ниже $80\text{ }^{\circ}\text{C}$), на плитке, колбонагревателем, на асбестовой сетке, или на воздушной бане (см. разд. 3.2). Перегонку высококипящих веществ, чувствительных к перегреванию, производят на масляных банях (для веществ с т. кип. $<200\text{ }^{\circ}\text{C}$) или на бане с металлическим сплавом Вуда (для веществ с т. кип. $>150\text{ }^{\circ}\text{C}$). Температура бани не должна превышать температуры кипения перегоняемого вещества более, чем на $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Нагревание регулируют так, чтобы вещество перегонялось со скоростью, при которой в приемник поступает 1 капля дистиллята в 1–2 с (30–60 капель в мин). Наилучшее разделение достигается при медленной перегонке (10 капель в мин).

Если перегонке подвергается чистое вещество, показания термометра в ходе перегонки остаются постоянными. Практически чистыми веществами обычно считают вещества, перегоняющиеся в интервале $1\text{--}2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Не следует усиливать нагревание к концу перегонки. Однако обычно полностью избежать легкого перегрева паров не удастся, и поэтому к концу перегонки температура повышается на 1–2 °С. Прекращают перегонку, когда в перегонной колбе остается небольшое количество жидкости, иначе колба может лопнуть. Для установления истинной температуры кипения высококипящих жидкостей необходимо ввести поправку в показания термометра на выступающий ртутный столбик.

3.6.2. Перегонка с водяным паром

Очистку органических веществ перегонкой с водяным паром широко применяют в лаборатории и в промышленности. Перегонять с паром можно те вещества, которые практически не смешиваются с водой (т. е. малорастворимы) и химически не взаимодействуют с ней.

Перегонку с паром проводят в следующих случаях:

- для выделения из смеси и очистки веществ, которые кипят при высокой температуре или разлагаются при температуре кипения;
- для очистки веществ, загрязненных смолистыми примесями или неорганическими солями;
- для разделения смесей веществ, из которых только одно вещество отгоняется с водяным паром;
- для отделения от твердых веществ, от нелетучих с паром, от растворителей с высокой температурой кипения (таких как нитробензол — т. кип. 210 °С, который перегоняется с водяным паром при 99 °С).

Перегонка с водяным паром — частный случай перегонки смеси двух несмешивающихся жидкостей. Общее давление насыщенного пара таких несмешивающихся жидкостей P , согласно закону Дальтона, равно сумме парциальных давлений его компонентов P_A и P_B :

$$P = P_A + P_B.$$

Следовательно, общее давление пара над смесью равно сумме упругостей паров компонентов при данной температуре. Это давление не зависит от соотношения компонентов в смеси, поскольку величины P_A и P_B не зависят от количеств жидкостей. Когда общее давление станет равным атмосферному давлению, смесь закипает. Температура кипения смеси двух несмешивающихся жидкостей всегда ниже, чем температура кипения любого из компонентов смеси, так как P больше, чем P_A или P_B .

В дистилляте одновременно конденсируются пары воды и перегоняемого вещества. Относительное количество вещества, отгоняемого с водяным паром, можно найти по следующему уравнению:

$$C_A / C_B = P_A M_A / (P_B M_B),$$

где C_A — количество вещества в дистилляте; C_B — количество воды в дистилляте; M_A и M_B — молекулярная масса вещества и воды; P_A и P_B — давление паров вещества и воды при температуре перегонки.

Давление паров воды P_B при температуре перегонки может быть найдено из табл. 3. Тогда давление паров вещества P_A будет равно

$$P_A = 1.013 \cdot 10^5 - P_B.$$

Следовательно, количество воды, необходимое для перегонки 1 г вещества, определяется как

$$C_B = P_B M_B / (M_A P_A).$$

Таблица 3. Давление пара воды при различных температурах

Температура, °C	Давление, Па · 10 ⁵	Температура, °C	Давление, Па · 10 ⁵	Температура, °C	Давление, Па · 10 ⁵	Температура, °C	Давление, Па · 10 ⁵
60	0.199	70	0.311	80	0.475	90	0.701
61	0.208	71	0.325	81	0.493	91	0.728
62	0.218	72	0.339	82	0.515	92	0.756
63	0.228	73	0.354	83	0.534	93	0.785
64	0.239	74	0.356	84	0.556	94	0.814
65	0.250	75	0.385	85	0.578	95	0.845
66	0.261	76	0.402	86	0.601	96	0.877
67	0.273	77	0.419	87	0.625	97	0.909
68	0.286	78	0.456	88	0.649	98	0.945
69	0.298	79	0.455	89	0.675	99	0.977

Например, смесь нитробензола (т. кип. = 210 °С) и воды перегоняется при 99 °С. Используя данные табл. 3, находим:

$$C_B = 0.977 \cdot 18 / (123 \cdot 0.036) = 4.$$

т. е. для отгонки 1 г нитробензола требуется 4 г воды.

В табл. 4 приводятся некоторые вещества, перегоняемые с водяным паром.

Перегонку с водяным паром проводят в приборе, состоящем из парообразователя, перегонной колбы, холодильника с аллонжем и приемника. Парообразователь — это металлический сосуд, который имеет предохранительную трубку (рис. 21). Эта трубка доходит почти до дна парообразователя и предохраняет систему от резкого повышения давления, вызванного ростом сопротивления системы (например, в случаях, когда пароподводящая трубка забивается смолой или твердыми частицами, или холодильник забивается образовавшимися кристаллами перегоняемого вещества и др.). При повышении давления происходит поднятие воды по этой трубке, а иногда выброс воды наружу.

Парообразователь соединяют с перегонной колбой при помощи резинового шланга минимальной длины. В качестве перегонной колбы применяют круглодонную колбу объемом 0.5–1.0 л с длинным горлом. Стеклоанная трубка, подводящая пар, должна быть несколько согнута вниз и доходить почти до дна колбы. Колбу устанавливают наклонно (угол ~60° к плоскости сетки), чтобы летящие при перегонке брызги не попадали в отводящую пары трубку. Отводящую пары трубку вставляют в керн на 1–2 см, соединяют их коротким отрезком шланга, вставляют керн в холодильник и соединяют его с аллонжем.

Таблица 4. Вещества, перегоняемые с водяным паром

Вещество	Температура кипения, °С		Содержание вещества в дистилляте, %
	чистое вещество	смесь вещества и водяного пара	
Анилин	184.4	98.5	23.1
Бромбензол	156.2	95.5	61.0
Нафталин	218.2	99.3	14.4
о-Крезол	190.1	98.8	19.3
Фенол	182.0	98.6	20.6
Нитробензол	210.9	99.3	15.3

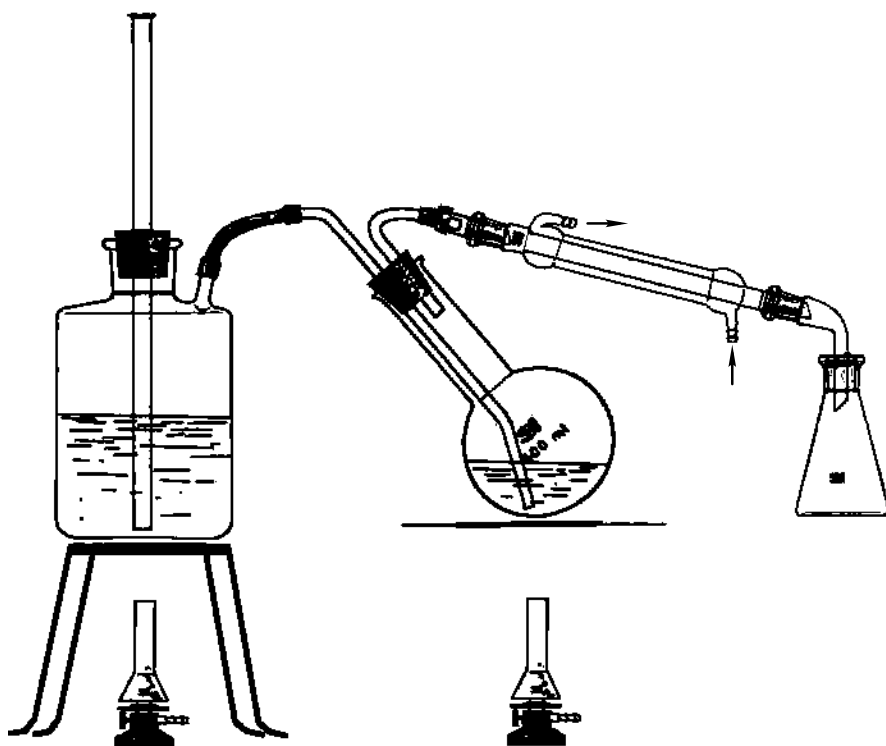


Рис. 21. Прибор для перегонки с водяным паром

После того как прибор собран, в колбу наливают перегоняемое вещество вместе с небольшим количеством воды так, чтобы колба была заполнена не более, чем на $1/3$ ее объема. Парообразователь заполняют приблизительно на $2/3$ его объема водой и нагревают до кипения. Одновременно на сетке нагревают содержимое перегонной колбы почти до кипения для того, чтобы избежать значительного увеличения объема жидкости из-за конденсации водяных паров. Подогрев колбы на небольшом пламени продолжают в течение всей перегонки. Когда из паровика начинает интенсивно выделяться пар, резиновую трубку паровика присоединяют к паропроводящей трубке и начинают перегонку. Через находящуюся в колбе жидкость должна проходить достаточно сильная струя пара.

Образующиеся пары конденсируются в холодильнике и поступают в приемник в виде эмульсии. Если вещество осаждается в виде кристаллов в холодильнике, то холодильник периодически выключают на короткое время, перекрыв подачу воды в охлаждающую рубашку, и усиливают нагрев паровика, чтобы сильной струей пара расплавить

образовавшиеся кристаллы. При этом нельзя допускать, чтобы несконденсировавшийся пар увлек с собой перегоняемое вещество. Впускание холодной воды в холодильник нужно производить осторожно. При перегонке кристаллических веществ аллонж не применяют.

Перегонку ведут до появления прозрачного дистиллята. После окончания перегонки сначала отсоединяют резиновую трубку паровика, а затем гасят горелки, иначе при охлаждении парообразователя в нем создается вакуум и жидкость из перегонной колбы может быть втянута в паровик.

3.6.3. Фракционная перегонка

Для разделения смеси жидких веществ, температуры кипения которых близки, применяют фракционную перегонку. Смеси полностью смешивающихся жидких веществ бывают двух типов. К первому типу относятся нераздельнокипящие смеси (называемые азеотропные смеси), которые, несмотря на различие в температуре кипения ее отдельных компонентов, имеют одинаковый состав кипящей смеси и пара, находящегося с ней в равновесии. Такие смеси невозможно разделить перегонкой. Типичным примером такой смеси является смесь вода–этанол с концентрацией спирта 95.6%, кипящая при температуре 78.2 °С. Этим объясняется концентрация спирта-ректификата (96%), выпускаемого промышленностью — это азеотропная смесь, разделить которую перегонкой невозможно.

В смесях второго типа кипящая смесь и пар, с которым она находится в фазовом равновесии, имеют разный состав — пар богаче более летучим компонентом. При конденсации такого пара получают жидкость, обогащенную легколетучим компонентом. Поэтому смеси второго типа могут быть разделены перегонкой на чистые компоненты. При обычной перегонке подобной смеси в пары будут переходить одновременно оба компонента и, следовательно, можно получить несколько фракций, разделять собирая их:

- I фракция обогащена низкокипящим веществом;
- II фракция — смесь обоих веществ;
- III фракция обогащена высококипящим компонентом.

Для полного разделения смеси на компоненты применяют повторные перегонки полученных фракций. Для увеличения эффективности разделения смесей жидких веществ и уменьшения числа перегонки применяют дефлегматоры или колонки. Дефлегматоры устанавливают в обычном приборе для перегонки между перегонной колбой (без отводной трубки) и холодильником (рис. 22).

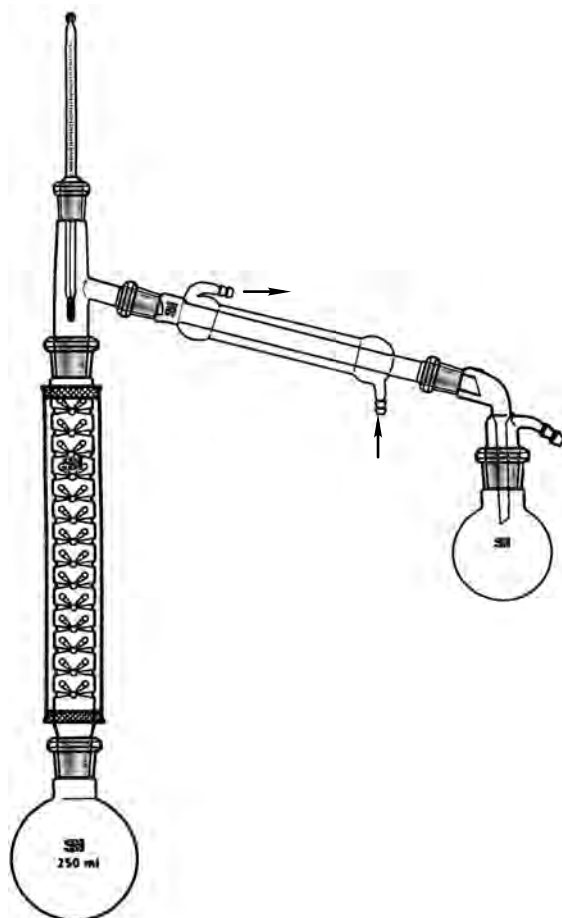


Рис. 22. Прибор для фракционной перегонки

В дефлегматоре из-за охлаждения наружным воздухом часть паров перегоняемой смеси конденсируется, причем конденсат, называемый флегмой, содержит преимущественно менее летучее вещество, пары же обогащены более летучим компонентом смеси. Когда стекающий вниз конденсат приходит в соприкосновение с парами, между ними происходит массообмен, приводящий к дополнительной конденсации высококипящего вещества и к испарению легколетучего. Таким образом, в образовавшейся противоточной системе происходит непрерывный тепловой и материальный обмен, в результате чего пары, поступающие в холодильник, обогащены низкокипящим веществом, а жидкость в перегонной колбе обогащается высококипящим компонентом.

3.6.4. Ректификация

Простая и фракционная перегонки не позволяют провести разделение соединений, температуры кипения которых различаются менее, чем на 10–20 °С. Для более эффективного разделения смесей жидких веществ применяют ректификацию. Ректификацией называют дистилляцию, осуществляемую при противотоке пара и жидкости в специальной вертикальной колонке.

В лаборатории этот процесс проводят в ректификационных установках, имеющих колонки различных конструкций, которые присоединяют к перегонной колбе (рис. 23, А). Простейшая ректификационная колонка, называемая колонкой Хемпеля, представляет собой стеклянную трубку со шлифами, заполненную специальной насадкой с большой поверхностью. Насадка обеспечивает эффективный тепло- и массообмен между стекающей жидкостью и паром. В качестве насадки в лабораторных ректификационных колонках применяют стеклянные бусы или кольца Рашига (рис. 23, Б) — короткие отрезки стеклянной или керамической трубки с приблизительно равным диаметром и высотой. Назначение насадки — развитие межфазной поверхности и улучшение контакта между жидкостью и паром. Насадка существенно интенсифицирует тепло- и массообмен, приводя к тому, что из паров, проходящих по ректификационной колонке вверх, преимущественно конденсируется высококипящий компонент (сте-

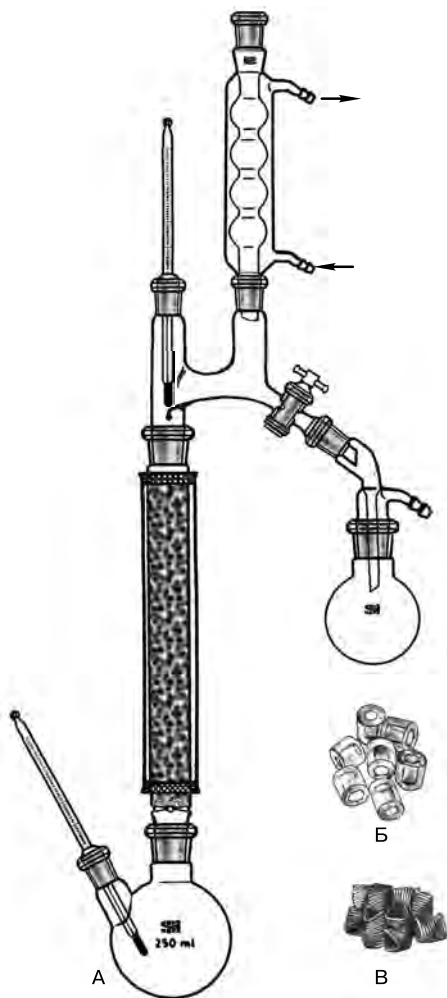


Рис. 23. Прибор для проведения ректификации (А) и насадки для заполнения ректификационной колонки: кольца Рашига (Б), спирально-призматическая насадка (В)

кающий в куб установки), а из жидкости, стекающей в перегонную колбу, испаряется преимущественно более легколетучий компонент. В результате на выходе из ректификационной колонки в конденсатор поступают пары, в значительной степени обогащенные низкикипящим компонентом.

Принципиальным отличием ректификации от фракционной перегонки с дефлегматором является возврат части конденсата (называемой флегмой) из холодильника на орошение насадки ректификационной колонны. Это осуществляется с помощью специальной конструкции головной части колонны, позволяющей регулировать количество флегмы, возвращаемой в колонну, и количество отобранного дистиллята. В простейшем случае (рис. 23) для присоединения обратного холодильника используется насадка Кляйзена, снабженная регулировочным краном, позволяющим контролировать количество отбираемого дистиллята. С помощью эффективных ректификационных колонок удастся разделить жидкости с температурами кипения, различающимися всего на 2 °С.

Эффективность ректификации зависит от множества факторов, главными из которых являются высота колонки, тип используемой насадки, количество флегмы, возвращаемой для орошения насадки, время дистилляции, теплоизоляция колонки.

Одной из важных характеристик, выражающей эффективность ректификационной колонки, является высота, эквивалентная одной теоретической тарелке. Под теоретической тарелкой подразумевают участок колонки, на котором устанавливается термодинамическое равновесие между покидающими его потоками жидкости и пара, соответствующее фазовой диаграмме жидкость–пар. Эту характеристику ректификационной колонки определяют экспериментально по результатам разделения одной из модельных бинарных смесей жидкостей (например, бензол–толуол или бензол–четырёххлористый углерод), для которых известна фазовая диаграмма жидкость–пар.

Высота, эквивалентная одной теоретической тарелке, существенно зависит от насадки, заполняющей колонку. Так, для обычного дефлегматора она может достигать 50 см, в то время как при использовании эффективных насадок, например спирально-призматической (рис. 23, В), эта величина снижается до 2–5 см. Число теоретических тарелок ректификационной колонки зависит и от соотношения между количеством флегмы и отбираемого дистиллята, называемого флегмовым числом. Соответственно, чем выше флегмовое число (т. е. количество возвращаемого на орошение колонки дистиллята), тем больше число теоретических тарелок в ректификационной колонке. Поэтому, чем

медленной отбирается дистиллят, тем более эффективно происходит разделение смеси. На практике отбор конденсата можно проводить периодически, через равные промежутки времени (в несколько минут), открывая кран и сливая небольшое количество дистиллята в приемник. Таким образом, большую часть времени колонка работает при условии полного возврата флегмы, т. е. с максимальной эффективностью.

Не менее важным фактором, существенно влияющим на эффективность ректификации, является теплоизоляция ректификационной колонки. Даже небольшие потери тепла вызывают отклонения от динамического равновесия в колонке, что снижает эффективность разделения, а при плохой теплоизоляции происходит захлебывание колонки из-за конденсации паров. Поэтому для разделения смесей с т. кип. $>60\text{ }^{\circ}\text{C}$ необходима эффективная теплоизоляция ректификационной колонки. Это достигается применением колонок с вакуумной посеребренной рубашкой, минимизирующей рассеивание тепла, или использованием внешней рубашки с регулируемым электронагревательным элементом, компенсирующим потери тепла.

Таким образом, для эффективного разделения смесей жидких веществ с применением ректификационной колонки следует всегда стремиться работать в режиме с минимальными отклонениями от динамического равновесия. Ректификационная колонна, имеющая 10–15 теоретических тарелок, может быть эффективна для разделения смеси жидкостей с температурами кипения, различающимися на $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ и более, например, бензола и толуола. Снижение разницы в температуре кипения компонентов разделяемой смесей на порядок требует практически на порядок большего числа теоретических тарелок ректификационной колонки. Поэтому для разделения смеси веществ с близкими температурами кипения применяют каскады ректификационных установок.

3.6.5. Перегонка в вакууме

Органические вещества, имеющие высокую температуру кипения и разлагающиеся при этой температуре, перегоняют при пониженном давлении. Для этого, используя колбу Кляйзена (рис. 24, А) или двухгорлую колбу (рис. 24, Б) соответствующего размера (перегонная колба должна быть заполнена жидкостью не более, чем наполовину), собирают прибор. В горло колбы вставляют тонко вытянутый капилляр на шлифе так, чтобы он не доходил до дна колбы 2–3 мм. Когда прибор находится под вакуумом, через капилляр из атмосферы поступают пузырьки воздуха, обеспечивая равномерность кипения жидкости

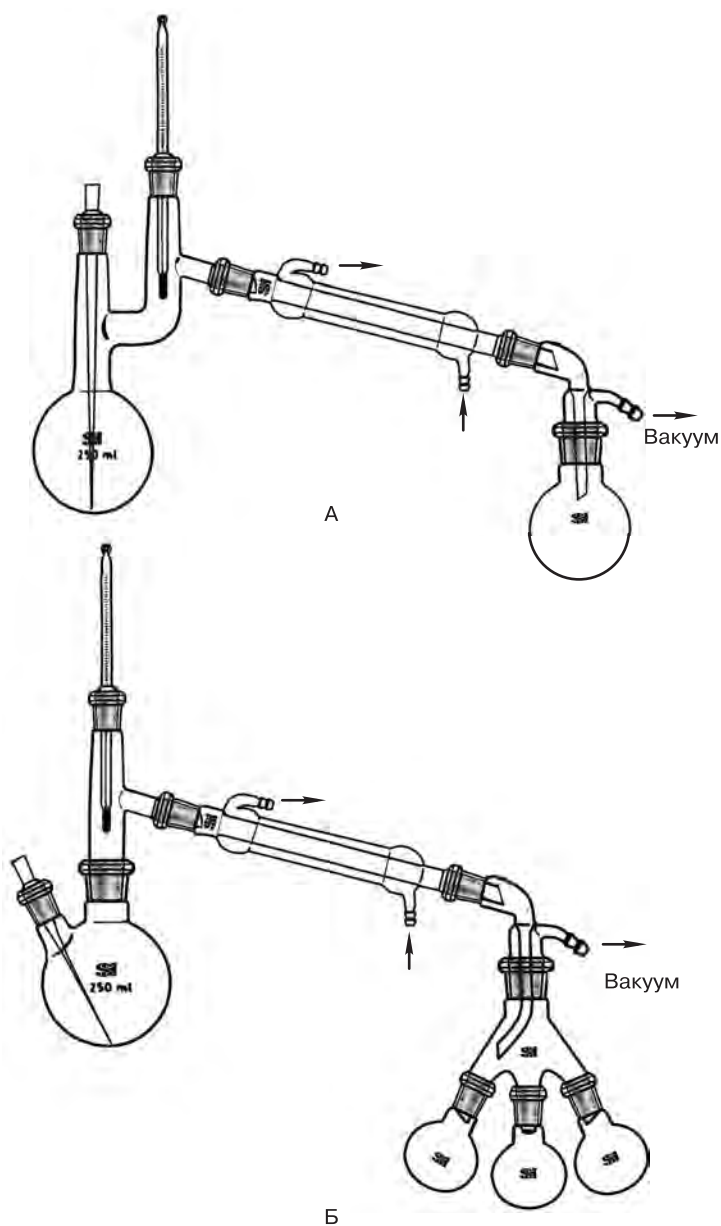


Рис. 24. Приборы для перегонки в вакууме: А — для простой перегонки в вакууме, собранный из колбы Клейзена; Б — для фракционной перегонки в вакууме, собранный из двугорлой колбы

(обычные «кипятильники» в вакууме не работают). Для регулирования интенсивности подачи воздуха на конец капилляра, который выходит из колбы, надевают резиновый шланг (длина 4–5 см), который зажимают винтовым зажимом. Чтобы стенки резиновой трубки не слипались, внутрь вставляют тонкую проволочку. Пониженное давление создается вакуумным насосом (водоструйным, масляным, ротационным, мембранным или диффузионно-пароструйным).

Присоединение прибора к водоструйному насосу производится через склянку Вульфа (см. далее рис. 26, Д), предохраняющую вакуумированный прибор от засасывания воды в случае резкого падения ее давления в водоструйном насосе. К крану склянки Вульфа присоединяется вакуумный манометр, позволяющий по остаточному давлению в приборе контролировать процесс перегонки. Во избежание повреждения вакуумметра из-за резкого перепада давления перед стравливанием вакуума в приборе необходимо перекрыть кран на склянке Вульфа.

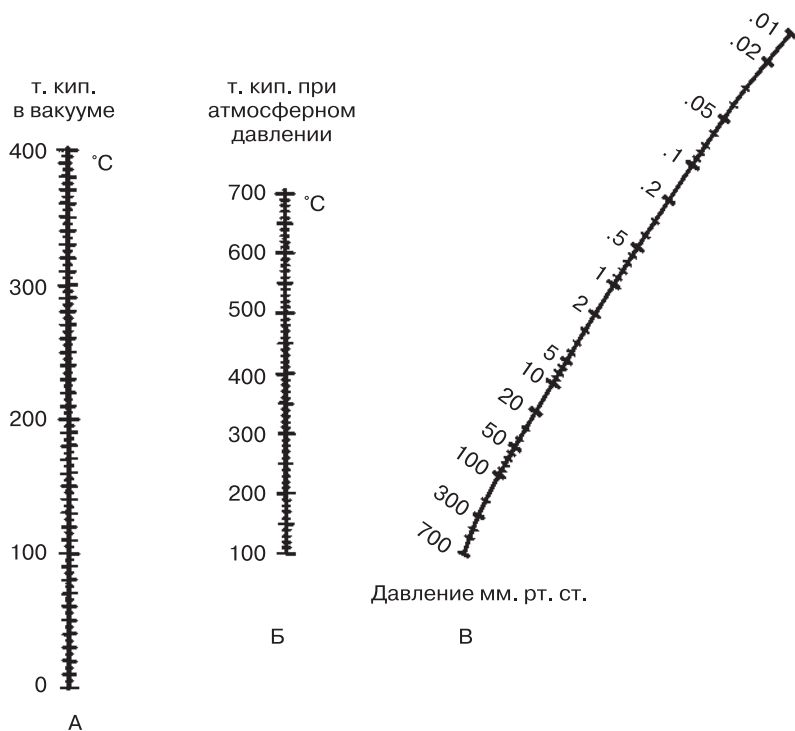


Рис. 25. Номограмма для определения температуры кипения при заданном давлении

Перед началом перегонки собранный прибор подсоединяют к вакууму, чтобы убедиться, что система держит необходимый вакуум. Если все в порядке, вынимают капилляр, вносят перегоняемое вещество, вновь вставляют капилляр и вакуумируют прибор. После достижения требуемого давления приступают к нагреву перегонной колбы и сбору дистиллята. Если предполагается сбор нескольких фракций, то используют специальный аллонж, позволяющий менять приемники для сбора дистиллята без сбрасывания вакуума в системе (рис. 24, Б). По завершении перегонки убирают источник нагрева, дают прибору остыть и, придерживая приемник, стравливают вакуум.

Для определения температуры кипения перегоняемого вещества при любом остаточном давлении, зная его температуру кипения при атмосферном давлении, пользуются номограммой (рис. 25). Если наложить на эту номограмму линейку так, чтобы она пересекала правую шкалу в точке, соответствующей наблюдаемому при перегонке давлению, а среднюю шкалу в точке температуры кипения перегоняемой жидкости при атмосферном давлении, то точка пересечения этой линейки с левой шкалой будет соответствовать приблизительной температуре кипения жидкости при достигнутом в приборе вакууме.

3.7. ПЕРЕКРИСТАЛЛИЗАЦИЯ

Перекристаллизация является общепринятым способом очистки твердых веществ. Она основана на различной растворимости очищаемого вещества в горячем и холодном растворителе, а также на различии в растворимости разных веществ (примесей и основного вещества) в одном и том же растворителе при одной и той же температуре. Вследствие этого из горячего раствора, содержащего два (или более) растворенных веществ, при охлаждении выделяется в осадок преимущественно одно из них.

Процесс перекристаллизации заключается в приготовлении насыщенного раствора вещества в кипящем растворителе, который для удаления нерастворимых и механических примесей фильтруют горячим. При охлаждении горячего насыщенного раствора происходит кристаллизация очищаемого вещества, а примеси остаются растворенными в маточном растворе. Кристаллы отфильтровывают от маточного раствора, промывают растворителем и высушивают.

О чистоте полученного препарата судят по его температуре плавления (см. разд. 4.1). Для надежности продукт можно перекристаллизовать повторно. Если температура плавления не изменилась, продукт можно считать чистым. В случае повышения температуры плавления

продукт перекристаллизовывают еще раз — до тех пор, пока температура плавления не перестанет изменяться.

3.7.1. Выбор растворителя для перекристаллизации

Для процесса перекристаллизации большое значение имеет правильный подбор растворителя, при выборе которого необходимо учитывать химические свойства вещества. При этом часто можно руководствоваться правилом «подобное растворяется в подобном». Окончательный выбор растворителя можно произвести лишь опытным путем в пробирках с малым количеством вещества, подвергаемого очистке.

Наиболее часто для перекристаллизации применяют растворители, свойства которых приводятся в табл. 5. Следует обратить внимание, что органические растворители, за исключением хлористого метилена, хлороформа и четыреххлористого углерода, легко воспламеняются.

Растворитель, применяемый для очистки твердого вещества перекристаллизацией, должен удовлетворять основным требованиям.

1. Растворитель должен хорошо растворять примеси. Очистка дает тем лучшие результаты, чем больше разница в растворимостях очищаемого вещества и примесей.
2. Растворимость очищаемого вещества на холоду должна быть небольшой. В противном случае будут велики потери вещества в маточном растворе.
3. Растворимость очищаемого вещества должна возрастать с повышением температуры. Лишь при хорошей растворимости вещества при повышенной температуре (температура кипения растворителя) можно получить удовлетворительный выход продукта в результате перекристаллизации.
4. Растворитель не должен химически взаимодействовать с очищаемым веществом (в том числе и при длительном кипячении).
5. Растворитель должен легко удаляться с поверхности кристаллов при промывании и высушивании.
6. Температура кипения растворителя должна быть ниже температуры плавления очищаемого вещества не менее, чем на 10–15 °С. В противном случае вещество может выделяться в виде масла, что затруднит очистку.

Выбор растворителя опытным путем производится следующим образом. В пробирку помещают 0.05 г вещества, растертого в порошок, и при взбалтывании по каплям добавляют 0.5–1.0 мл растворителя. Если вещество не растворяется на холоду, то пробирку в зависимости от свойства растворителя нагревают или непосредственно в пламени

Таблица 5. Растворители, наиболее часто применяемые для перекристаллизации органических веществ

Растворитель	т. кип., °С	Воспламеняемость, токсичность	Растворяемые органические вещества
Вода	100	—	Спирты, карбоновые кислоты, фенолы, альдегиды, амины
Этиловый спирт	78	Воспламеняется	Спирты, кетоны, альдегиды, фенолы, амины, кислоты
Метиловый спирт	64.7	Воспламеняется, ядовит	Спирты, кетоны, альдегиды, фенолы, амины, кислоты
Ацетон	56	Легко воспламеняется	Альдегиды, кетоны и др.
Уксусная кислота	118.5	Воспламеняется, едкие пары	Карбоновые кислоты
Петролейный эфир	30–70	Легко воспламеняется	Углеводороды, жиры и др.
Бензин	70–90	Легко воспламеняется	Углеводороды, жиры и др.
Бензол	80	Легко воспламеняется, ядовит	Углеводороды, спирты, кетоны, альдегиды, нитросоединения
Толуол	110	Воспламеняется	Углеводороды, спирты, кетоны, альдегиды, нитросоединения
Этилацетат	77	Воспламеняется	Хороший растворитель для многих веществ
Хлористый метилен	40	Не горюч, пары ядовиты	Галогенопроизводные, жиры и другие вещества
Хлороформ	61	Не горюч, пары ядовиты	Галогенопроизводные, жиры и другие вещества
Четыреххлористый углерод	76.5	Не горюч, пары ядовиты	Те же вещества, что и в случае хлороформа, но с меньшей растворяющей способностью

горелки, или на водяной бане. Если при кипении растворителя вещество не растворилось, то добавляют еще немного растворителя (по 0.5 мл), нагревая каждый раз до кипения.

Растворитель считается непригодным, если:

- вещество легко растворяется на холоду или при слабом нагревании;
- кристаллизация не наступает при 18–23 °С или охлаждении (холодной водой, льдом) и при потирании стенок пробирки стеклянной палочкой.
- вещество не растворяется в 3 мл растворителя при кипячении.

Растворитель пригоден, если он плохо растворяет вещество на холоду, хорошо при кипении, а при охлаждении горячего раствора происходит кристаллизация. Подобрав хороший растворитель, уточняют количественное отношение *вещество : растворитель*. Если одинаково пригодны два растворителя, то предпочтение отдают тому, который более удобен в обращении и в первую очередь менее огнеопасен.

В тех случаях, когда не удастся подобрать индивидуальный растворитель для перекристаллизации, применяют смеси, состоящие из двух, а иногда и из трех растворителей. Для этого вещество растворяют в том растворителе, в котором оно растворяется очень хорошо, и к полученному раствору по каплям добавляют горячий второй растворитель, плохо растворяющий данное вещество, до тех пор, пока не образуется устойчивая муть. Эту смесь нагревают до получения прозрачного раствора и оставляют для кристаллизации. Растворители, применяемые совместно, должны смешиваться друг с другом во всех отношениях. В большинстве случаев применяют следующие смеси: этанол–вода; этанол–бензол; вода–ледяная уксусная кислота; ацетон–вода; толуол–гептан.

3.7.2. Порядок работы при проведении перекристаллизации

1. Приготовление насыщенного раствора

Очищаемое вещество помещают в круглодонную колбу, соединенную двурогим форштоссом с обратным холодильником и капельной воронкой (рис. 26, Б). В капельную воронку с помощью обычной химической воронки заливают растворитель. Добавив небольшую порцию растворителя, колбу нагревают на водяной бане до кипения раствора. Если в качестве растворителя берут воду или негорючий растворитель, кипящий выше 80 °С, нагревание производят на сетке, а растворитель добавляют через обратный холодильник (рис. 26, А). Если вещество не растворилось при кипении в течение 10 мин, то из капельной воронки

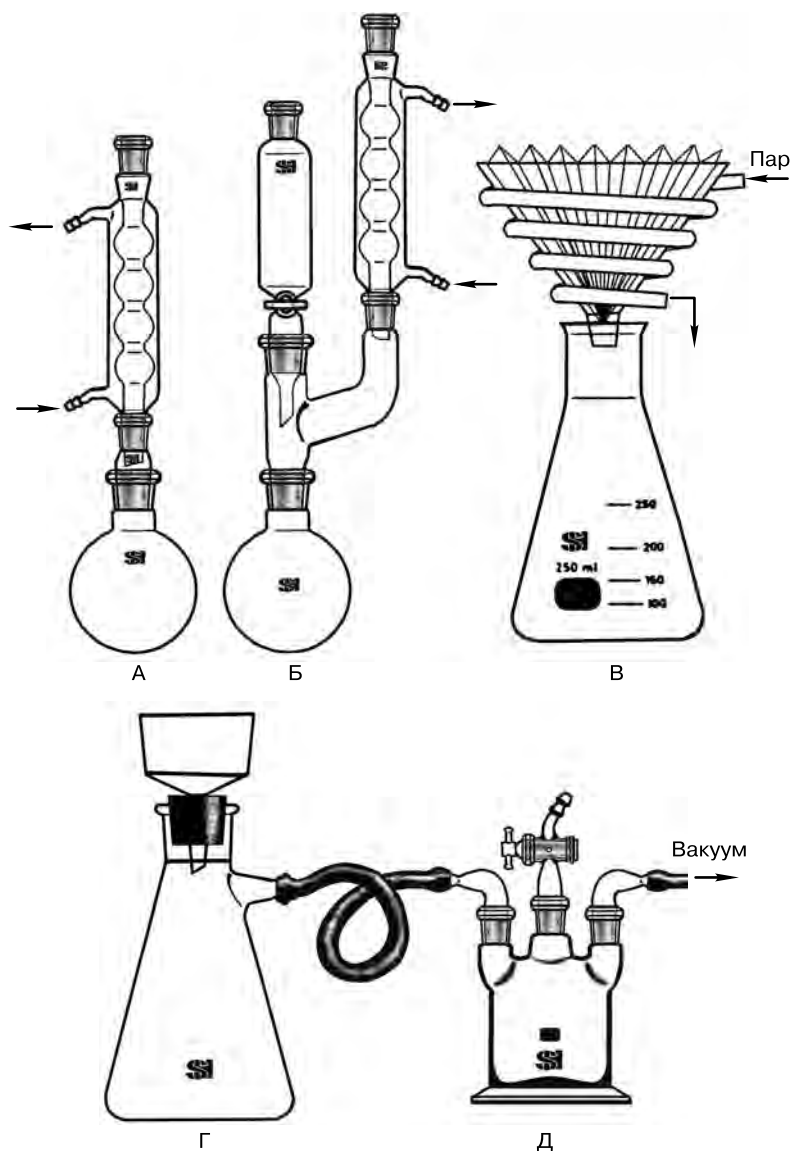


Рис. 26. Приборы для перекристаллизации: А — для приготовления насыщенного раствора в воде; Б — для приготовления насыщенного раствора в органическом растворителе; В — воронка для фильтрования с обогревом; Г — воронка Бюхнера и колба Бунзена для фильтрования при пониженном давлении, присоединенные к вакууму через склянку Вульфа (Д)

периодически добавляют немного растворителя (5–10 мл) и кипятят до растворения осадка. После полного растворения вещества рекомендуется добавлять еще 5–10% растворителя от общего объема для предотвращения преждевременной кристаллизации на фильтре при горячем фильтровании.

Если полученный раствор окрашен, то его охлаждают до прекращения кипения растворителя, поднимают форштосс, и в колбу осторожно прибавляют активированный уголь (1% от массы кристаллизуемого вещества) и снова кипятят с обратным холодильником 15–20 мин.

2. Фильтрация с обогревом

Для отделения от нерастворимых и механических примесей, а также от активированного угля, кипящий раствор фильтруют через складчатый фильтр, помещенный в воронку с коротким кончиком, которая обогревается паром или электричеством (рис. 26, В). Если растворитель горючий, перед фильтрованием необходимо погасить горелки под баней и под парообразователем.

Если на фильтре выделяются кристаллы, их переносят вместе с фильтром обратно в колбу, где производилось приготовление насыщенного раствора, вновь растворяют при кипении, добавляют при необходимости растворитель и вновь фильтруют.

3. Кристаллизация

При попадании горячего пересыщенного раствора в холодный приемник начинается быстрое выделение кристаллов грубой формы. Для получения кристаллов хорошей формы, характерной для данного вещества, профильтрованный раствор снова нагревают до растворения выпавших кристаллов, закрывают часовым стеклом, завертывают в сухое полотенце и оставляют медленно охлаждаться на несколько часов. Если кристаллизация долго не начинается, то в раствор вносят затравку (кристаллик того же вещества) или вызывают кристаллизацию, потирая оплавленной стеклянной палочкой о стенки колбы. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают от маточного раствора, содержащего примеси, которые растворимы лучше, чем очищаемое вещество.

4. Отделение кристаллов от маточного раствора

Кристаллы отделяют от маточного раствора фильтрованием при пониженном давлении, с помощью воронки Бюхнера и завернутой в

полотенце присоединенной к водоструйному насосу колбы Бунзена (рис. 26, Г). Размеры воронки и колбы Бунзена должны соответствовать количеству вещества.

Фильтр должен закрывать все отверстия дна воронки и в то же время не прилегать к ее стенкам. Колба Бунзена присоединяется к водоструйному насосу через склянку Вульфа (рис. 26, Д), предохраняющую вакуумированный прибор от засасывания воды в случае резкого падения давления воды в магистрали.

Перед фильтрованием фильтр необходимо смочить растворителем, открыть кран на склянке Вульфа, включить насос, убедиться в том, что фильтр плотно присосался к воронке, а затем начать фильтрование, перекрыв кран на склянке Вульфа. В процессе фильтрования осадок отжимают на фильтре стеклянной лопаткой или пробкой до тех пор, пока не перестанут появляться капли маточного раствора на конце воронки Бюхнера. Кристаллы промывают растворителем, для чего в системе предварительно сбрасывается вакуум поворотом крана склянки Вульфа или отсоединением шланга от колбы Бунзена. Осадок смачивают небольшим (5 мл) количеством растворителя, затем систему снова подключают к вакууму и отжимают продукт стеклянной лопаткой или пробкой. Водоструйный насос закрывается только после сбрасывания вакуума.

5. Высушивание очищенного вещества

Из колбы Бунзена вынимают воронку Бюхнера вместе с кристаллами. Шпателем отделяют фильтр от воронки, опрокидывают его на сложенный вдвое лист фильтровальной бумаги и высыпают кристаллы. Удаляют фильтр и осадок отжимают между листами фильтровальной бумаги. Для окончательного удаления влаги осадок пересыпают в бумажную коробочку, закрывают сверху фильтровальной бумагой и оставляют сушить до следующего дня. Сушку гигроскопических веществ следует проводить в вакуумном эксикаторе (см. рис. 14) над водопоглощающим средством (P_2O_5 или $NaOH$). Сушку термически стабильных веществ (если это указано в руководстве) удобно проводить в вакуумной печи или сушильном шкафу при нагревании до 60–120 °С. Для определения температуры плавления можно взять небольшое количество (0.1 г) отжатого между листами фильтровальной бумаги вещества и быстро высушить его, разложив тонким слоем на чистой пористой фарфоровой пластинке на 10 мин.

3.8. ВОЗГОНКА

Возгонка (сублимация) — это процесс испарения твердого вещества с последующей конденсацией пара в твердое состояние, минуя жидкую фазу. Этот способ часто применяют для очистки твердых веществ, имеющих достаточно высокое давление пара при относительно низкой температуре. Возгонка происходит ниже температуры плавления. Температура, при которой давление пара над твердым веществом равно внешнему давлению, называется температурой возгонки. Таким образом, в процессе сублимации твердое вещество переходит в газовую фазу и конденсируется обратно в кристаллическое состояние, минуя жидкую фазу.

Возгонка с целью очистки применяется прежде всего в тех случаях, когда очистка перекристаллизацией затруднена ввиду наличия смолистой или трудноотделимой примеси, а также вследствие слишком высокой или слишком низкой растворимости данного вещества в обычных растворителях. К возгонке прибегают иногда и после предварительной очистки вещества перекристаллизацией, что позволяет избежать повторных процессов перекристаллизации. Возгонка особенно эффективна, когда очищаемое вещество и содержащиеся в нем примеси существенно различаются по давлению пара над твердым веществом. В этом случае примеси чаще всего остаются в остатке или, если они более летучие, удаляются с первой порцией сублимата.

Простейший прибор для возгонки легко собрать из фарфоровой чашки и стеклянной воронки чуть меньшего диаметра (рис. 27, А). Возгоняемое вещество помещают в чашку, покрывают листом фильтровальной бумаги с мелкими отверстиями (20–50 отверстий) и плотно прижимают фильтровальную бумагу стеклянной воронкой, отверстие которой неплотно закрыто ватным тампоном. Чашку с веществом осторожно нагревают на песчаной бане, снабженной техническим термометром, ртутный шарик которого находится на уровне дна фарфоровой чашки, до температуры бани ниже температуры плавления вещества на 10–20 °С.

Перегревание может вызвать быстрое термическое разложение возгоняемого вещества или привести к загрязнению сублимата примесями за счет их уноса с поверхности очищаемого вещества. Поэтому при высокой скорости возгонки часто образуется мелкокристаллический и, как правило, менее чистый сублимат. Для охлаждения на внешнюю поверхность воронки помещают кусочек влажной ваты или фильтровальной бумаги. После того как на стенках воронки появится налет вещества, прибор надо оставить при этой температуре на 1–2 ч.

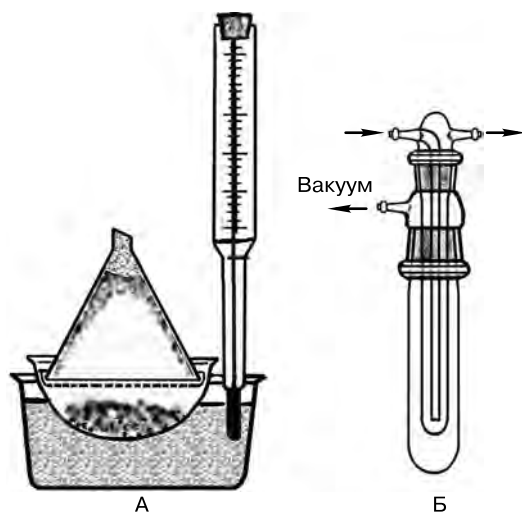


Рис. 27. Приборы для возгонки:
А — прибор для возгонки при атмосферном давлении;
Б — прибор для возгонки в вакууме

Возгоняющееся вещество, проникая через отверстия в фильтровальной бумаге, будет оседать на внутренних стенках воронки в виде крупных кристаллов.

Часть кристаллов при этом будет падать и задерживаться на фильтровальной бумаге. По окончании возгонки следует отставить песчаную баню, дать прибору охладиться, а затем шпателем собрать сублимат. В зависимости от размеров прибора, этот метод можно использовать для очистки от 1 до 25 г вещества.

Если вещество при атмосферном давлении возгоняется медленно, для повышения скорости возгонку можно осуществить при пониженном давлении. Вакуумную сублимацию осуществляют в специальных приборах, например в приборе, показанном на рис. 27, Б, или аналогичных по конструкции. Этот прибор, изготовленный из термостойкого стекла, имеет вакуумируемый сосуд или пробирку соответствующего размера, к которой с помощью шлифовых соединений присоединяется погружной холодильник (охлаждающий «палец»). Измельченное вещество (до нескольких грамм) помещают во внешнюю пробирку прибора, после чего присоединяют охлаждающий «палец». Прибор осторожно вакуумируют, присоединив боковой отвод к вакуумному насосу через предохранительную склянку Вульфа (см. рис. 26, Д). Давление следует понижать медленно, поскольку из-за наличия следов легколетучих растворителей, примесей или воздуха вещество может вспениться и осесть на охлаждающем пальце, что приведет к загрязнению сублимата. После достижения необходимого вакуума сосуд с очищаемым веществом нагревают до начала возгонки и выдерживают при этой

температуре до завершения сублимации. Для нагрева лучше использовать масляную или силиконовую баню, поскольку при применении открытого пламени трудно контролировать температуру, превышение допустимых значений которой может вызвать разложение возгоняемого вещества. Возгоняющееся вещество осаждается на поверхности холодильника. После завершения возгонки вакуум осторожно стравливают, используя кран на предохранительной склянке Вульфа. Прибор остужают, охлаждающий «палец» осторожно вынимают и сублимат шпателем счищают с поверхности холодильника.

Сублимация пригодна и для фракционирования смесей веществ. В этом случае прибор медленно нагревают и после начала сублимации выдерживают при той же температуре до завершения выделения паров вещества. После этого охлаждающий «палец» извлекают и удаляют сублимат. Прибор вновь собирают и, поднимая температуру или понижая давление, возгоняют менее летучие компоненты смеси, при необходимости периодически удаляя сублимат с холодильника.

Метод возгонки имеет ряд преимуществ перед перекристаллизацией. Так, этот метод не требует использования растворителей, позволяет получить высокочистые препараты с минимальными потерями. Поэтому его часто применяют в лаборатории для очистки малых количеств веществ.

3.9. ОТГОНКА РАСТВОРИТЕЛЕЙ

подавляющую часть органических реакций проводят в растворителях. Кроме того, растворители широко применяют на этапах обработки реакционных смесей и очистки органических веществ. Поэтому при выделении целевых веществ возникает необходимость концентрирования их растворов, для чего применяют различные методы отгонки растворителей.

При любых операциях, проводимых с растворами веществ в низкипящих растворителях (диэтиловый эфир, сероуглерод, петролейный эфир), следует помнить, что работа с ними требует чрезвычайной осторожности, так как эти растворители имеют очень низкую температуру вспышки и воспламеняются не только от соприкосновения с открытым пламенем, но даже от соприкосновения с поверхностью, нагретой до 150–160 °С. Удобнее всего в качестве растворителей пользоваться галогенопроизводными — хлористым метиленом, хлороформом, четыреххлористым углеродом и др. Эти растворители негорючи и имеют низкие температуры кипения. Однако по сравнению с петролейным эфиром и диэтиловым эфиром они более токсичны для чело-

века и опасны для окружающей среды. Некоторые свойства наиболее часто употребляемых растворителей приведены в табл. 5.

Наиболее быстрым, эффективным и удобным методом удаления растворителей из растворов является упаривание с помощью вакуумного роторного испарителя. В лабораториях органической химии широко используют роторные испарители различных конструкций и производителей, например BUCHI-R 200, Laborota-4000 (Heidolph) или отечественные ИР-1М2.

Один из вариантов устройства роторного испарителя показан на рис. 28. Принцип, на котором основана его работа, заключается в увеличении поверхности испаряемой жидкости благодаря вращению колбы, в которую помещен раствор. Колба 1 с раствором соединяется посредством специального стеклянного приспособления 2, снабженного краном 3, приемником 4 (для отгоняемого растворителя) и эффективным обратным холодильником 5 (последний через верхний кран 3 присоединяется к вакуумному насосу). Снижение давления в роторном испарителе приводит к понижению температуры кипения растворителя, что увеличивает скорость и эффективность его отгонки.

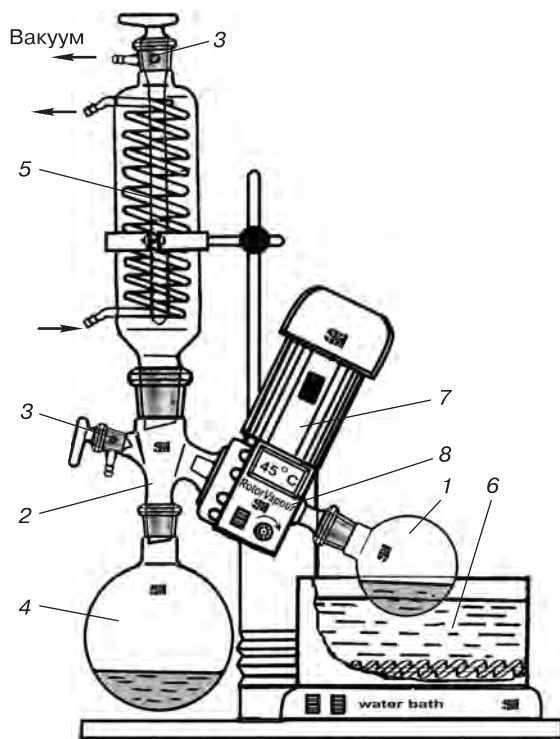


Рис. 28. Схема роторного испарителя:

- 1 — колба с раствором;
- 2 — стеклянный корпус прибора;
- 3 — кран;
- 4 — приемник для отгоняемого растворителя;
- 5 — обратный холодильник;
- 6 — термостатируемая баня;
- 7 — мотор с редуктором;
- 8 — блок управления

Колба 1 помещается в баню 6 с нагретой водой и приводится во вращение мотором с редуктором 7, имеющим герметичное уплотнение. Скорость вращения колбы и температура бани регулируется блоком управления 8. При вращении вакуумированной колбы на ее внутренней поверхности постоянно образуется тонкая пленка жидкости, а внешняя поверхность обогревается баней, что приводит к интенсивному испарению растворителя и снижает вспенивание остающейся жидкости. Таким образом, конструкция роторного испарителя существенно увеличивает скорость отгонки растворителя, предохраняет раствор от перегрева и разложения растворенного вещества.

3.9.1. Отгонка диэтилового эфира и других легколетучих растворителей

Диэтиловый эфир является одним из наиболее часто применяемых растворителей в лабораториях органической химии. Вместе с тем, это относительно дорогостоящий растворитель, поэтому при его использовании стремятся к максимальной рекуперации эфира для последующего повторного использования. Применение вакуумного роторного испарителя для концентрирования растворов веществ в легколетучих растворителях малоэффективно для рекуперации растворителей, поскольку снижение давления в приборе дополнительно понижает температуру кипения растворителя, что затрудняет его конденсацию в холодильнике роторного испарителя и приводит к его уносу в вакуумный насос. Для упаривания растворов в диэтиловом эфире или других низкокипящих растворителях часто применяют отгонку при атмосферном давлении.

Следует помнить, что диэтиловый эфир чрезвычайно легко воспламеняется. Пары эфира в 2.5 раза тяжелее воздуха, они стекают по поверхности и легко могут воспламениться от пламени горелки, находящейся на расстоянии до 3 м от места работы. Поэтому при работе с эфиром и при его перегонке необходимо принимать следующие меры предосторожности:

1. При переливании эфира надо погасить вблизи все горелки.
2. Нагревание растворов в диэтиловом эфире следует производить на водяной бане, подогретой на плитке с закрытой спиралью и удаленной от места перегонки.
3. Приемник для конденсата должен иметь наименьшую поверхность соприкосновения с воздухом, при этом необходимо отвести пары в канализационную трубу с помощью шланга, надетого на отвод аллонжа.

Размер колбы, во избежание потери вещества, должен быть таким, чтобы оставшееся после отгонки эфира вещество заполняло колбу не менее, чем на $1/5$ объема. Колбу Вюрца с низко- или высокоприпаянной трубкой подбирают в соответствии с температурой кипения получаемого вещества. В колбу Вюрца вместо термометра вставляют капельную воронку (с предварительно проверенным на герметичность краном), через которую постепенно, по мере отгонки, добавляют эфирный раствор. Когда весь эфир отогнан, капельную воронку заменяют термометром и производят перегонку вещества.

Методика отгонки состоит из следующих этапов.

1. Собирают прибор, изображенный на рис. 29.
2. Проверяют кран капельной воронки на герметичность (с. 16).
3. Прослеживают за тем, чтобы в радиусе 2–3 м не было зажженных горелок.
4. Наполняют капельную воронку высушенным профильтрованным раствором и заполняют им колбу на $1/2$ объема, в которую добавляют «кипятильники».
5. На плитке с закрытой спиралью нагревают баню с водой до $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.
6. Погрузив колбу в баню с нагретой водой, начинают отгонку эфира.

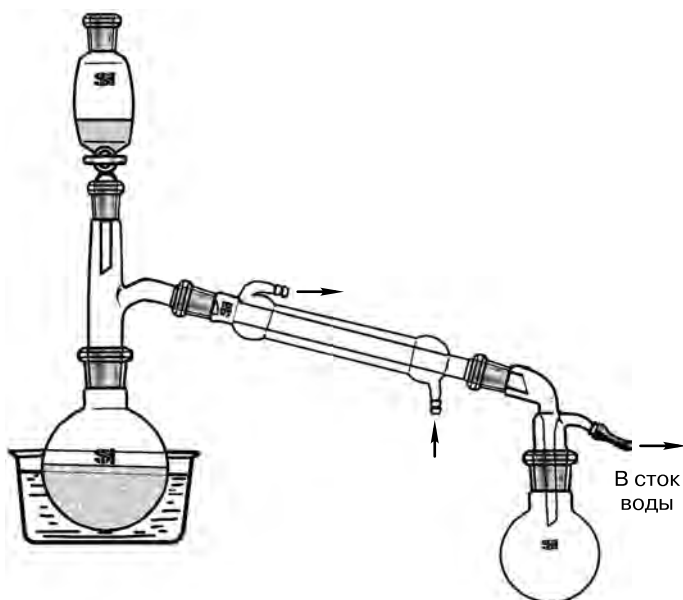


Рис. 29. Прибор для отгонки легколетучих растворителей

7. После отгонки эфира от первой порции раствора при температуре бани 60 °С добавляют из капельной воронки следующую порцию раствора, снова отгоняют эфир и т. д., или прибавляют раствор из капельной воронки по каплям с такой скоростью, с какой идет отгонка растворителя.
8. Отогнанный эфир сдают в препараторскую.
9. Заменяют капельную воронку на термометр и продолжают отгонку растворителя с водяным холодильником до тех пор (нагревая колбу на сетке или на плитке), пока температура не поднимется выше 100 °С, так как эфир будет содержаться в большей или меньшей степени во всех фракциях, кипящих от 34 до 100 °С. Затем перегоняют остаток, собирая фракцию, кипящую в соответствующем интервале.
10. Если основное вещество кипит выше 150 °С, то заменяют водяной холодильник воздушным и перегоняют остаток.

3.9.2. Отгонка растворителей в вакууме

Отгонка горючих растворителей с температурой кипения на 20–25 °С ниже, чем температура кипения воды (этиловый спирт, т. кип. 78 °С; бензол, т. кип. 80 °С), на водяной бане протекает медленно. Для ускорения этого процесса отгонку проводят в вакууме, создаваемом водоструйным или мембранным насосом (см. разд. 3.6.5). Применение вакуума при отгонке растворителя возможно в тех случаях, когда растворитель отгоняют от высококипящих веществ, которые не будут перегоняться на водяной бане при вакууме 10–30 мм рт. ст. (такой вакуум понижает температуру кипения на 100–120 °С). Собирают прибор для отгонки растворителей (рис. 29), в котором вместо капельной воронки вставляется стеклянная трубка на шлифе с капиллярным кончиком, доходящим почти до самого дна колбы. Пузырьки, поступающие через капилляр из атмосферы, обеспечивают равномерность кипения жидкости.

Отводную трубку аллонжа соединяют шлангом с водоструйным насосом. Нельзя присоединять к водоструйному насосу колбу с нагретой жидкостью, так как может произойти сильное вскипание и переброс жидкости. Нагревание производят осторожно, поддерживая умеренное кипение. После отгонки первой порции растворителя пускают в систему воздух через капилляр, отключают водоструйный насос и приливают к жидкости, оставшейся в колбе Вюрца, новую порцию растворителя, завинчивают зажим капилляра, присоединяют прибор к водоструйному насосу и продолжают отгонку растворителя. Если

содержащееся в растворе вещество предполагают перегонять в вакууме, то отгонку растворителя осуществляют из колбы Кляйзена (см. рис. 24, А или Б), а после отгонки растворителя меняют приемник и перегоняют продукт.

3.9.3. Упаривание водных растворов

Упаривание обычно производят с целью повышения концентрации растворенного в воде вещества. Водные растворы можно упаривать только в тех случаях, когда растворенное вещество не перегоняется с водяным паром подобно бензойной кислоте. Если необходимо упарить раствор летучей с паром кислоты, ее переводят в соль прибавлением щелочи, а затем упаривают.

Наиболее эффективно упаривание водных растворов осуществляют в вакуумном роторном испарителе. В некоторых случаях для ускорения отгонки воды и предотвращения вспенивания водного раствора к нему периодически добавляют *n*-бутанол, образующий с водой низкокипящую азеотропную смесь.

Упаривание водного раствора можно провести и в фарфоровой чашке, которую устанавливают с помощью специальных концентрических кругов на кипящей водяной бане. Чашку, в которой производят выпаривание, нельзя нагревать ни на открытом пламени горелки, ни на сетке, так как и в первом, и во втором случае происходит осмоление вещества, а в случае нагревания на открытом пламени горелки чашка может лопнуть.

3.10. ХРОМАТОГРАФИЯ

Для качественного и количественного анализа смесей веществ, а также для их препаративного разделения широко используют хроматографию. Хроматография является физическим методом разделения, при котором вещества, подлежащие разделению, распределены между двумя фазами. Одна из этих фаз неподвижная, а другая — подвижная — фильтруется сквозь слой неподвижной фазы.

В качестве неподвижных фаз обычно выбирают твердые тела или жидкости, а в качестве подвижных фаз — газы или жидкости. В зависимости от применяемых фаз экспериментально реализуются четыре различных вида хроматографии, приведенные в табл. 6. По характеру сил, действующих между растворенными веществами и твердой или жидкой фазами, с которыми они соприкасаются, различают следующие виды хроматографии: адсорбционную; ионообменную; распреде-

Таблица 6. Основные хроматографические методы

		НЕПОДВИЖНАЯ ФАЗА	
		Твердое вещество (адсорбция)	Жидкость (распределение)
ПОДВИЖНАЯ ФАЗА	Газ (хроматография газов)	Газоадсорбционная хроматография	Газораспределительная хроматография
	Жидкость	Жидкостная адсорбционная хроматография (адсорбционная хроматография)	Жидкостная распределительная хроматография (хроматография на бумаге)

лительную. Эти процессы почти никогда не протекают изолированно. Наиболее часто в лабораторных исследованиях качественный анализ осуществляется с применением тонкослойной хроматографии, которая является разновидностью адсорбционной хроматографии.

Хроматографические методы, в которых в качестве неподвижной фазы используется твердое тело, называют адсорбционной хроматографией, поскольку процессы на поверхностях твердых тел описываются уравнениями адсорбции Ленгмюра и Фрейндлиха. Если неподвижная фаза — жидкость, то говорят о распределительной хроматографии, процессы в которой подчиняются законам Генри или Нернста. График зависимости концентраций распределяемых компонентов в неподвижной фазе от концентрации в подвижной фазе (рис. 30) зависит от того, является неподвижная фаза жидкостью или твердым телом, и на основании этих законов получают две различные кривые — изотерму адсорбции и изотерму распределения. Тангенс угла наклона кривых А и Б соответствует коэффициенту распределения K :

$$K = \frac{\text{Концентрация вещества в неподвижной фазе}}{\text{Концентрация вещества в подвижной фазе}}.$$

Для твердых адсорбентов наклон кривых и, следовательно, коэффициент распределения, не является постоянным по всей области концентраций, тогда как жидкие поглотители характеризуются постоянным значением K .

В случае газообразной подвижной фазы в зависимости от природы неподвижной фазы говорят о газоадсорбционной или газораспределительной хроматографии.

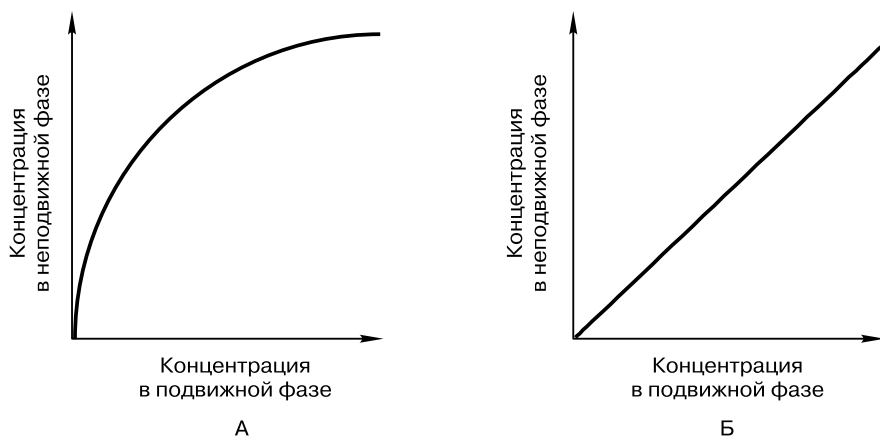


Рис. 30. Изотермы распределения между неподвижной и подвижной фазами: А — твердое тело в качестве неподвижной фазы; Б — жидкость в качестве неподвижной фазы

тельной хроматографии; если подвижная фаза — жидкость, то говорят о жидкостной адсорбционной или жидкостной распределительной хроматографии.

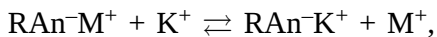
К жидкостной адсорбционной хроматографии относятся адсорбционная хроматография, тонкослойная хроматография и аналогичные методы. Русский ботаник М. Ф. Цвет в 1905–1906 гг. успешно использовал хроматографию в колонках, заполненных твердым адсорбентом, для разделения растительных красителей. К жидкостной распределительной хроматографии относится, например, хроматография на бумаге. В бумажной хроматографии носителем служит фильтровальная бумага, неподвижной фазой — вода, содержащаяся в фильтровальной бумаге, подвижной фазой — растворитель.

Объединенные под общим названием «хроматографии газов» — газоадсорбционная и газораспределительная виды хроматографии — осуществляются так же, как и хроматография по Цвету, в разделительных колонках, заполненных твердым адсорбентом или твердым носителем, пропитанным жидкостью (рис. 31).

Метод газовой хроматографии пригоден для разделения газов, а также жидких или твердых веществ, которые могут быть превращены в пар без разложения. Разделяемые вещества в виде пара перемещаются подвижной фазой (газом) через слой неподвижной фазы (см. разд. 3.10.2). В зависимости от сродства к неподвижной фазе вещества в той или иной степени удерживаются ею и появляются на выходе из колонки в разное время.

Хроматографию можно сравнить с фракционной перегонкой в колонке с большим числом теоретических тарелок. Для каждого вещества устанавливается свое равновесие между концентрацией в подвижной и неподвижной фазе, характеризующееся коэффициентом распределения. При протекании подвижной фазы через тончайшие слои неподвижной фазы процесс установления равновесия многократно повторяется — так, что даже при незначительной разнице в положениях равновесия отдельных компонентов (при небольшой разнице между K_1 , K_2 , K_3) этот процесс приводит к их заметному разделению.

Ионообменная хроматография применяется для разделения смесей органических веществ и проведения процессов деионизации как в лабораториях, так и в промышленном масштабе. Для ионообменной хроматографии используются носители, способные ионизироваться в полярных растворителях и вступать с исследуемыми веществами в обменную реакцию. Ионообменивающими веществами или ионитами являются нерастворимые в обычных растворителях высокомолекулярные кислоты и основания или их соли. Процесс обмена катионами соответствует уравнению:



где RAn^- — катионообменивающее вещество; M^+ и K^+ — обменивающиеся катионы.

Анионный обмен выражается аналогичным уравнением.

3.10.1. Тонкослойная хроматография

Для решения различных аналитических задач, возникающих при проведении химических процессов, наибольшее распространение получили методы тонкослойной, газовой и жидкостной хроматографии, в которых подвижной фазой является жидкий элюент или газ-носитель с введенной в него пробой разделяемых компонентов, а неподвижной — твердая или жидкая фаза.

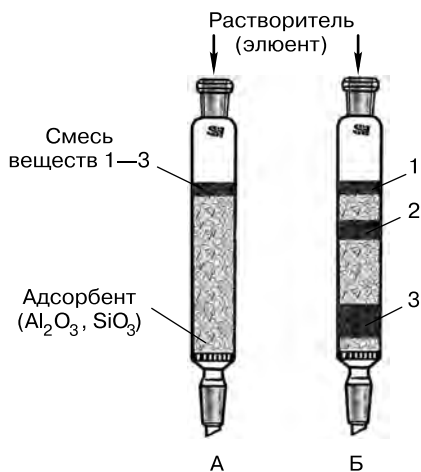


Рис. 31. Распределение адсорбционных полос при проведении адсорбционной хроматографии по методу Цвета:

А — компоненты смеси веществ 1–3 на колонке до проявления хроматограммы; Б — компоненты смеси 1–3 на колонке после проявления хроматограммы

Тонкослойная хроматография (ТСХ) применяется для решения следующих основных задач:

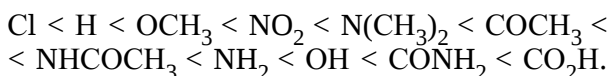
- 1) качественный контроль за протеканием химических реакций;
- 2) качественное определение чистоты веществ;
- 3) определение идентичности веществ сравнением хроматографических характеристик анализируемых соединений с известными веществами.

При проведении адсорбционной тонкослойной хроматографии на пластинках в качестве неподвижной фазы используют твердые адсорбенты (оксид алюминия, силикагель и др.). Подвижной фазой является растворитель.

При выборе адсорбентов учитывают их адсорбционную активность, которая убывает в следующем ряду:

активированный уголь > силикагель > кислотный оксид
алюминия > основной оксид алюминия > порошок целлюлозы.

Адсорбция вещества зависит от характера функциональных групп в молекуле, от количества кратных связей, от числа ароматических ядер и гетероциклов, от дипольного момента, способности молекулы поляризоваться и т. д. На основании многих работ установлен ряд функциональных групп, увеличивающих адсорбционную способность вещества на оксиде алюминия:



Этот функциональный ряд справедлив только для веществ, имеющих одинаковую углеводородную основу.

Выбор растворителей для хроматографии определяется по их влиянию на степень адсорбции. В случаях когда степени адсорбции вещества и растворителя близки, происходит вытеснение адсорбированного вещества молекулами растворителя и степень адсорбции вещества понижается. Поэтому растворитель, который удерживается адсорбентом прочнее, чем адсорбированное на нем вещество, может быть использован в качестве элюента.

Все применяемые для хроматографии растворители располагают в соответствии с увеличивающейся адсорбцией на полярных адсорбентах в элюотропный ряд:

петролейный эфир < четыреххлористый углерод < бензол <
< хлороформ < диэтиловый эфир < этилацетат <
< пропиловый спирт < этиловый спирт < метиловый спирт <
< аммиак < вода.

При выборе растворителя для ТСХ исходят из следующих положений:

- 1) все вещества разделяемой смеси должны растворяться в выбранном растворителе;
- 2) необходимо, чтобы растворитель имел адсорбционные свойства, близкие к адсорбционным свойствам разделяемых веществ, так, чтобы на выбранном адсорбенте вещества адсорбировались не слишком сильно и не слишком слабо. Если растворитель имеет степень адсорбции меньшую, чем у компонентов разделяемой смеси, вся смесь адсорбируется в нижней части пластины и ее не удастся разделить. Во втором — наоборот, растворитель вытесняет компоненты смеси с поверхности адсорбента и они практически не задерживаются на пластинке и, не разделяясь, движутся с фронтом растворителя. При оптимально подобранном растворителе вещества десорбируются с поверхности адсорбента со средней скоростью и при проявлении хроматограммы располагаются в ее средней части. (Проявлением хроматограммы называется разделение веществ на адсорбенте в процессе перемещения движущимся растворителем.)

При разделении веществ с очень близкими адсорбционными свойствами часто употребляют смеси двух растворителей, занимающих соседние положения в элюотропном ряду. Прибавлять более полярный растворитель к менее полярному рекомендуется сначала в небольшом количестве (1–2%), постепенно увеличивая при необходимости его количество до 50%.

Обычно в хроматографии используют далеко не все растворители, перечисленные в элюотропном ряду, а значительно меньшее число, образующее сокращенный элюотропный ряд, например:

петролейный эфир < хлороформ < этилацетат < метанол < аммиак.

При проявлении хроматограммы растворитель движется сквозь неподвижный адсорбент, что ведет к разделению анализируемых веществ. После этого разделяемые вещества обнаруживаются при помощи соответствующих способов в виде отдельных пятен (рис. 32).

Отношение расстояния АБ, пройденного веществом от линии старта до середины пятна, к расстоянию АВ — перемещению фронта растворителя — обозначается как величина R_f (ratio of front), характеризующая положение вещества на данной хроматограмме. Величина $R_f = \text{АБ}/\text{АВ}$ характерна для данного соединения на данном сорбенте и в данной системе, однако она зависит от ряда условий: адсорбционной способности самого вещества, качества и активности адсорбента, толщины его слоя, качества растворителей, количества нанесенного

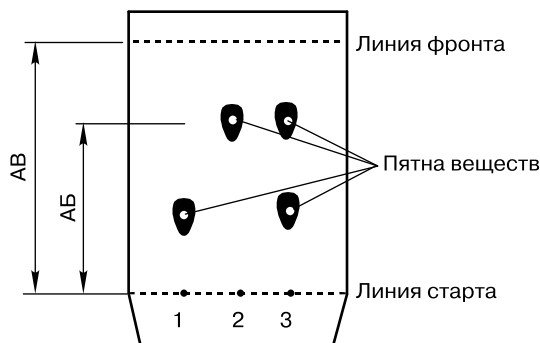


Рис. 32. Разделение смеси веществ на пластинке с тонким слоем сорбента: 1, 2 — индивидуальные вещества, 3 — смесь веществ

вещества. Для идентификации веществ при определении R_f применяют вещества-свидетели известного строения.

На пластинке вместе с разделяемой смесью веществ хроматографируют известные вещества-свидетели, при этом одинаковые вещества имеют одно и то же значение R_f . Следует, однако, иметь в виду, что иногда соединения различного состава и строения имеют одинаковые R_f . Таким образом, идентичность значений R_f в одной системе не является достаточным условием для решения вопроса об идентичности веществ.

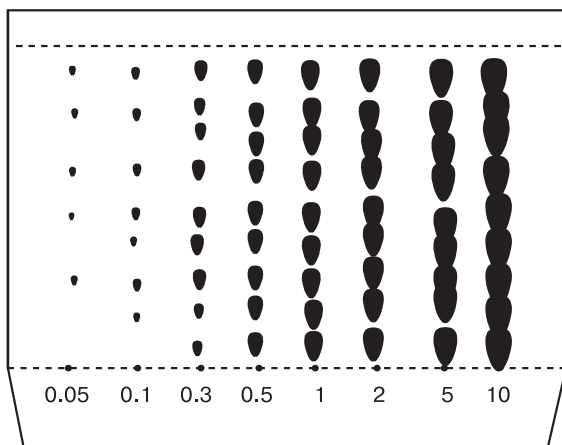
Наибольшее распространение для проведения тонкослойной хроматографии получили готовые пластинки Silufol UV-254(366), Sorbifol, Merk UV-254. Основой пластинок служит алюминиевая фольга, сорбентом — силикагель с люминесцентным индикатором, связывающим веществом — крахмал.

Нанесение проб испытуемых веществ на хроматографическую пластинку

Для выбора подходящей нагрузки (количество вещества или смеси веществ, подлежащих разделению на адсорбенте) в маленькой пробирке готовят раствор небольшого количества вещества или смеси (3–5 мг) в 1 мл растворителя (ацетона или хлороформа). Пробу этого раствора, а также растворов, разбавленных в пять и десять раз, наносят капилляром на расстоянии 10–15 мм от нижнего края пластинки. Точки нанесения должны находиться строго на одной прямой, на расстоянии 10 мм друг от друга. Каждое вещество наносят отдельным капилляром, слегка касаясь слоя адсорбента.

Очень важно, чтобы анализируемое вещество (или смесь веществ) было сконцентрировано в небольшом по размеру (не более 2–3 мм) пятне на старте, так как вещества плохо разделяются, если они нанесены на адсорбент в виде пятен большого размера. Для создания необходимой нагрузки в маленьком пятне (в случае разбавленного ана-

Рис. 33. Подбор условий хроматографического разделения смеси восьми сахаров на буферном слое силикагель-гипс. Цифры соответствуют количеству смеси, взятому для разделения (в мкг)



лизируемого раствора) поступают следующим образом: наносят пятно, высушивают его, вновь наносят раствор в это же место, высушивают и так поступают несколько раз.

После проявления веществ на пластинке и обнаружения пятен определяют наилучшую нагрузку, при которой вещества видны в форме пятен круглой или овальной формы и не образуют перешеек со стартовой линией и друг с другом. На рис. 33 показано разделение смеси восьми сахаров. Лучшее разделение наблюдается при количестве смеси 0.5 мкг, хотя уже заметно деление и при меньших количествах вещества.

Проявление веществ на хроматографической пластинке методом восходящей хроматографии

Хроматография называется восходящей, если растворитель поступает на пластинку снизу вверх под действием капиллярных сил. Проявление смеси веществ проводят в подходящем по размеру стеклянном стакане (рис. 34). Приготовленную пластинку опускают нижним краем в растворитель на 5–7 мм и закрывают стакан стеклянной крышкой, чтобы предохранить растворитель от испарения. После того как растворитель поднимется почти до верхнего края пластинки, ее вынимают и отмечают положение фронта растворителя.

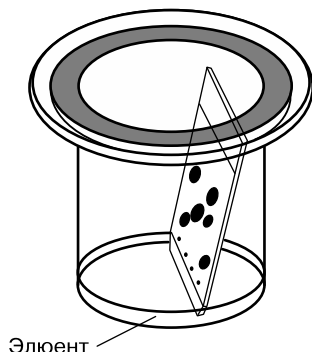


Рис. 34. Стакан для проведения тонкослойной хроматографии

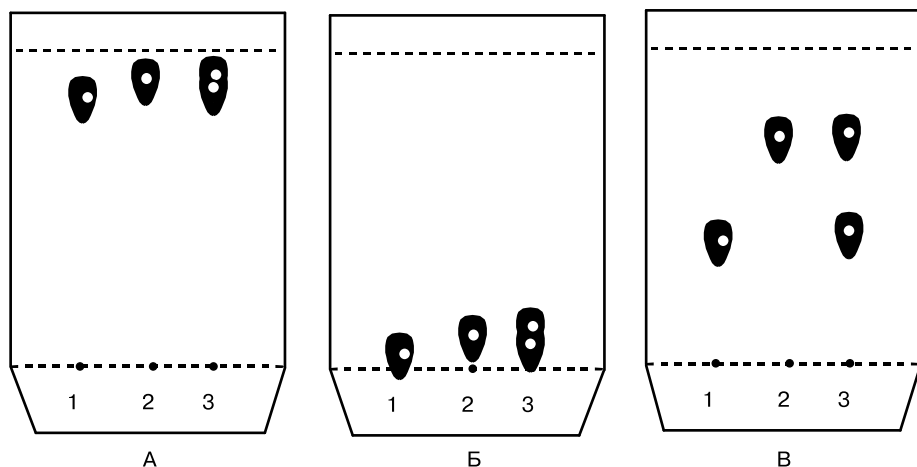


Рис. 35. Хроматограммы подбора элюента для разделения на оксиде алюминия смеси нитробензола и анилина. Для проявления использовали: эфир (А); петролейный эфир (Б); бензол (В); 1 — анилин; 2 — нитробензол; 3 — смесь нитробензола и анилина

Для выбора подходящего растворителя проявление начинают с использования наименее полярного растворителя — петролейного эфира. Если в этом растворителе вещества остаются на старте, переходят к четыреххлористому углероду, если в четыреххлористом углероде вещества уходят к линии фронта, следует попробовать смесь четыреххлористого углерода с петролейным эфиром. В случае недостаточной полярности четыреххлористого углерода следует перейти к более полярным растворителям элюотропного ряда — хлороформу или этилацетату, либо их смесям с петролейным эфиром. Таким путем добиваются получения хроматограммы, на которой пятна всех разделенных веществ расположены в средней части пластины, т. е. со значениями R_f в интервале 0.3–0.7 (рис. 35, В).

На рис. 35 показаны хроматограммы разделения смеси анилина и нитробензола в присутствии веществ-свидетелей. Лучшее разделение наблюдается при проявлении хроматограммы бензолом (рис. 35, В). При проявлении эфиром вещества уходят к фронту без разделения, а при проявлении петролейным эфиром остаются на старте (рис. 35, А и Б).

Обнаружение веществ на хроматограмме

Для обнаружения на хроматограмме бесцветных веществ пользуются физическими (как правило, основанными на оптических свойствах

веществ) и химическими методами. Вещества, поглощающие в УФ-области спектра, при облучении пластинки УФ-светом (например, лампой УФО-245) обнаруживаются в виде характерных пятен.

Многие органические вещества успешно проявляют парами иода, под действием которых образуются темные или светлые пятна в местах нахождения этих веществ. Этот метод особенно рекомендуется для определения ненасыщенных соединений. Обнаружение веществ парами иода производят следующим образом. Проявленную пластинку высушивают на воздухе или в сушильном шкафу и помещают в эксикатор с кристаллами иода. Через 10–15 мин пластинку вынимают и оставляют на воздухе до испарения избытка иода. При этом на светлом фоне образуются окрашенные пятна веществ.

Широко распространено обнаружение пятен веществ опрыскиванием пластинки из пульверизатора какими-либо реагентами, дающими цветные реакции с разделяемыми веществами. Например, 2,4-динитрофенилгидразин используют для определения альдегидов и кетонов, нингидрин — для проявления аминов, 4-диметиламинобензальдегид используется для производных индола, смесь дихромат натрия с серной кислотой или раствор перманганата калия являются универсальными реагентами.

Количественный анализ и препаративная тонкослойная хроматография

Количественный анализ и препаративная ТСХ применяются для решения следующих задач:

- 1) контроль за протеканием реакции;
- 2) количественный анализ смеси веществ и контроль чистоты веществ;
- 3) препаративное выделение небольшого количества веществ из смесей.

Для количественного анализа в лаборатории применяют газовую, жидкостную и тонкослойную хроматографии. Тонкослойная хроматография в настоящее время сравнительно редко используется для количественного анализа. Более эффективны в решении подобных задач автоматические газожидкостные (ГЖХ) и высокоэффективные жидкостные хроматографы (ВЭЖХ), позволяющие быстро и точно проанализировать состав смесей веществ всех классов. При отсутствии этого оборудования для количественной оценки содержания веществ методом ТСХ применяют один из следующих подходов:

- определение веществ после их элюирования (удаления) с сорбента;
- определение вещества непосредственно на ТСХ.

Анализ веществ, выделенных с хроматограммы, обычно проводят спектрофотометрическими методами, которые делятся на две группы:

- 1) прямые измерения в диапазоне длин волн УФ или видимого света;
- 2) косвенные измерения после взаимодействия вещества с подходящим реагентом.

В любом случае элюент приводится к определенному объему и исследуется на соответствующем спектрофотометре. Результаты вычисляются по калибровочным кривым или по молярным коэффициентам поглощения. Бесцветные соединения обнаруживают после хроматографического разделения в УФ-свете или путем обработки хроматограммы реагентом, образующим с анализируемым веществом хорошо заметное окрашенное соединение. Количество вещества в зонах можно определять по калибровочной кривой зависимости площади зоны от концентрации исследуемого вещества.

Если нанести серию стандартных растворов в виде одинакового размера начальных пятен и измерить площадь зон, полученных после проявления хроматограммы и обнаружения пятен, то можно установить, что площади зон пропорциональны логарифму концентрации вещества в зоне (рис. 36).

Количество вещества на хроматограмме также можно определить фотометрически, по результатам измерения интенсивности окраски пятен. Полученные данные наносят на график и сравнивают с калибровочной кривой, при построении которой используют известные количества определяемых веществ.

Для препаративного выделения веществ используют масштабированный вариант аналитической ТСХ. Для этого применяют хроматографические пластины большего размера (20×10 или 20×20 см) с более толстым слоем сорбента (до 1 мм). Такие пластины позволяют разделить до 100 мг вещества.

Пипеткой раствор разделяемой смеси наносится сплошной, по возможности, более узкой полосой вдоль одной из сторон хроматографической пластинки (линия старта). Затем пластину сушат и проявляют в камере подходящим элюентом, подобранным с помощью аналитических пластинок для ТСХ (рис. 37). После проявления пластины вещества обнаруживают с помощью УФ-излучения и отмечают границы зон простым карандашом. Далее,



Рис. 36. Соотношение между площадью зоны и концентрацией исследуемого вещества в зоне хроматограммы

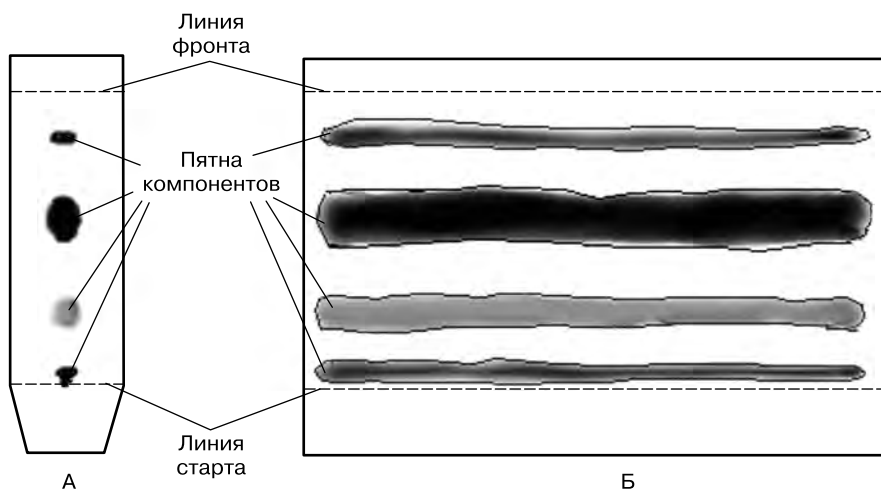


Рис. 37. Аналитическая (А) и препаративная (Б) ТСХ смеси веществ. Зоны веществ на препаративной хроматограмме после визуализации в УФ-свете обведены карандашом

в зоне с интересующим веществом шпателем осторожно соскребают сорбент и, поместив сорбент в воронку Шотта, подходящим растворителем извлекают вещество.

Для удаления мелких частиц сорбента полученный раствор фильтруют (через складчатый фильтр) в круглодонную колбу и упаривают в вакууме. По результатам взвешивания определяют количество выделенного вещества. Таким образом, зная количество нанесенной на хроматографическую пластинку смеси и выделенного чистого компонента, можно количественно определить его содержание в исходной смеси. Достоинством этой процедуры является высокая скорость проведения анализа и выделения чистого компонента смеси, однако ее практическое использование для препаративного разделения органических веществ затруднительно даже в лабораторном масштабе.

3.10.2. Газожидкостная хроматография

Газожидкостная хроматография (ГЖХ) широко применяется для качественного и количественного анализа летучих органических веществ. Высокая чувствительность (до 10^{-7} – 10^{-6} г) в сочетании с высокой эффективностью обуславливают широкое применение этого метода для анализа различных классов соединений с относительной молекулярной массой до 400–500. Метод основан на распределении вещества между подвижной газовой фазой и неподвижной фазой — нелетучей

жидкостью, нанесенной на поверхность инертного гранулированного носителя.

Анализ летучих веществ методом ГЖХ проводится в газожидкостном хроматографе, принципиальная схема которого показана на рис. 38. Разделение веществ происходит на колонке, представляющей собой металлическую трубку длиной 2–3 м и диаметром 2–5 мм, заполненную стационарной фазой 3. Кроме того, широкое распространение получили капиллярные колонки диаметром менее 1 мм и существенно большей длины. Колонка для компактности скручивается в спираль и помещается в термостат 4, способный поддерживать температуру до 250–300 °С. К одному концу колонки присоединяется система подачи газа-носителя (чаще всего азота, 1) и инжектор для ввода образца, комбинированный с испарителем 2. Образец шприцом впрыскивается через инжектор, в испарителе его компоненты переводятся в газообразное состояние и перемещаются подвижной фазой в колонку с неподвижной фазой. Компоненты анализируемой смеси распределяются между подвижной фазой (газом-носителем) и неподвижной жидкой фазой, нанесенной на поверхность твердого носителя, и из-за различия коэффициентов распределения с разными скоростями движутся по колонке. Детектор 5, установленный на выходе из колонки, фиксирует изменения в интенсивности сигнала, пропорционального количеству

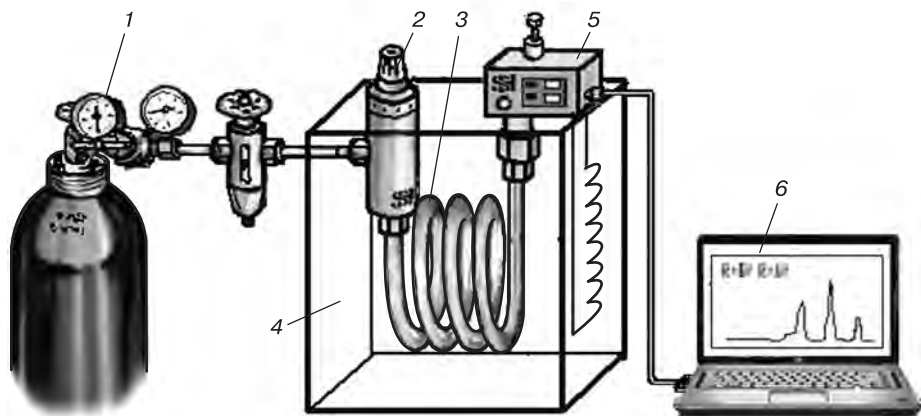


Рис. 38. Устройство газожидкостного хроматографа: 1 — система подачи газа-носителя (баллон с редуктором и регулятором рабочего давления); 2 — устройство для ввода и испарения анализируемого образца в хроматограф; 3 — хроматографическая колонка; 4 — термостат; 5 — детектор и блок управления термостатом; 6 — компьютер для сбора и обработки хроматографических данных и управления работой хроматографа

вещества в потоке газа-носителя, а присоединенный к нему компьютер 6 обрабатывает результаты и записывает их в виде хроматограммы. Таким образом, каждый компонент смеси, проходя через детектор, дает на хроматограмме пик соответствующей интенсивности и с определенным временем выхода.

Подвижность вещества (т. е. время удерживания на колонке) в ГЖХ обуславливается многими факторами, важнейшими из которых являются свойства анализируемого вещества (например, температура кипения, полярность, наличие ионизируемых группировок) и условия хроматографирования (тип и количество неподвижной фазы, температура колонки). В качестве неподвижной фазы используется широкий перечень термически устойчивых жидкостей с различной полярностью. Важнейшие примеры неподвижных фаз приведены в табл. 7, в порядке возрастания полярности. Каждый тип неподвижной фазы имеет свою максимальную рабочую температуру и область применения. В общем случае выбор типа неподвижной фазы проводят по принципу «подобное растворяется в подобном», т. е. для анализа неполярных соединений (углеводородов, галогенопроизводных) следует применять неполярные неподвижные фазы, в то время как для полярных соединений (карбонильных соединений, эфиров, спиртов, кислот, аминов) следует применять полярные неподвижные фазы.

Таблица 7. Основные типы неподвижных фаз для ГЖХ и области их применения

Тип неподвижной фазы	Максимальная рабочая температура, °C	Области применения
Сквален	150	Углеводороды, галогенопроизводные
Апизон	150–300	Углеводороды, галогенопроизводные
Силикон	300–350	Углеводороды, галогенопроизводные, силиловые эфиры спиртов, углеводов, амидов
Карбовакс	200	Спирты, карбонильные соединения, эфиры
Диглицерин	150	Спирты, карбонильные соединения, эфиры
Диэтиленгликольсукцинат	200	Эфиры, карбоновые кислоты и другие полярные соединения

В качестве насадки для наполнения колонок для ГЖХ применяют пористые полимерные гранулы, на которые наносится 1–10% (по массе) неподвижной фазы. В капиллярных колонках неподвижная фаза наносится на внутреннюю поверхность колонки в виде тонкой пленки. Количество нанесенной на насадку неподвижной фазы определяет скорость прохождения колонки веществом. Очевидно, что чем больше количество нанесенной неподвижной фазы, тем выше время удерживания. Поэтому для анализа легколетучих веществ применяют колонки с большим количеством неподвижной фазы, чем для исследования высококипящих соединений. Температура колонки (которая обычно задается на 20–50 °С ниже температуры кипения компонентов смеси), поддерживаемая термостатом, является определяющим фактором для времени удерживания анализируемых веществ — чем выше температура колонки, тем меньше время удерживания вещества. В то же время, чрезмерное повышение температуры, как правило, снижает разрешение и вызывает сближение пиков. Таким образом, подбором колонок, варьированием типа и количества неподвижной фазы, а также температурного режима оптимизируют условия для разделения компонентов для каждой анализируемой смеси веществ.

Для регистрации изменений в составе газа-носителя разработано более 50 различных типов детекторов для ГЖХ, однако наибольшее распространение в случае анализа органических веществ получили пламенно-ионизационные детекторы. Детекторы этого типа обладают высокой чувствительностью, просты по конструкции и имеют малый рабочий объем, хотя их эксплуатация требует соблюдения определенных мер безопасности. Кроме того, они нечувствительны к целому ряду веществ, включая воду, CO_2 , CO , NH_3 , и некоторым другим неорганическим соединениям. Газ-носитель из хроматографической колонки подается в форсунку водородной горелки, являющейся источником ионизации. При попадании анализируемых веществ в водородное пламя (особенно углеродсодержащих) скорость образования ионов и их количество существенно возрастает. При этом увеличивается удельная электропроводность и возникает ток между электродами, находящимися в форсунке детектора, что приводит к формированию сигнала, поступающего дальше на усилитель и устройство для обработки данных.

Хроматографическая подвижность веществ в ГЖХ характеризуется временем удерживания — T_R , которое легко найти по хроматограмме как разницу между временем входа вещества в хроматографическую колонку и временем его выхода в детектор. При фиксированных условиях (тип колонки, температура и поток газа-носителя) каждое вещество характеризуется определенным временем удерживания T_R .

Поэтому для идентификации компонентов смеси их время удерживания сравнивается с временем удерживания чистых образцов соответствующих соединений, проанализированных в этих же условиях. Для окончательного установления идентичности неизвестного вещества и вещества-свидетеля, имеющего идентичное время выхода, их хроматографирование проводят на колонке с другим типом неподвижной фазы. В случае если вещества имеют одинаковое время удерживания на различных типах неподвижной фазы, можно говорить об идентичности этих веществ.

Помимо контроля чистоты продуктов и установления их идентичности, ГЖХ широко используется для экспресс-контроля реакций в органическом синтезе. Этот метод пригоден для анализа состава реакционных смесей с участием легколетучих веществ, исследование которых затруднено методом ТСХ. Метод ГЖХ позволяет проводить количественную оценку состава смесей веществ и особенно эффективен для анализа смесей органических веществ, имеющих схожее строение. В этом случае площадь пика практически пропорциональна массе вещества, проходящего через детектор, поэтому вычисление площадей всех пиков позволяет легко определить содержание компонентов в смеси (рис. 39). Однако в случае, если компоненты смеси существенно различаются по структуре (например, по содержанию углерода), они могут иметь разные коэффициенты отклика детектора. Таким образом,

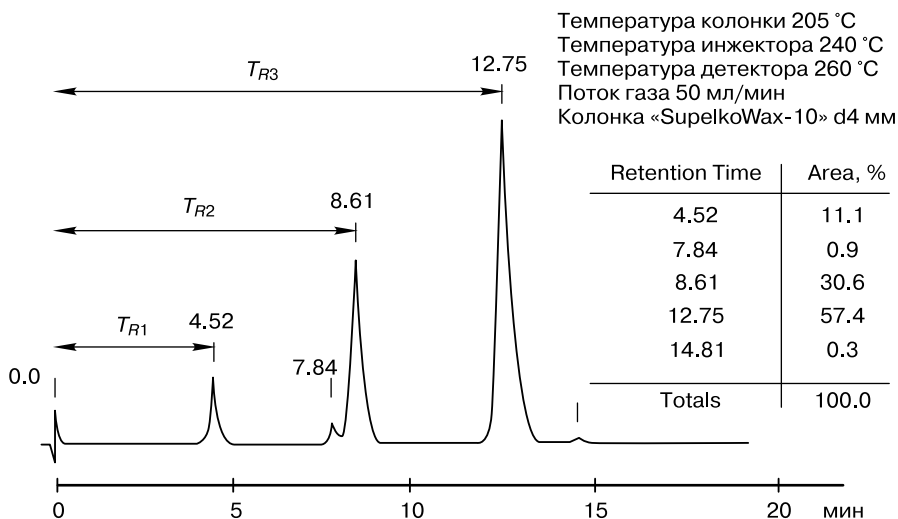


Рис. 39. Хроматограмма смеси веществ, полученная на газожидкостном хроматографе

соотношение площадей пиков может не соответствовать соотношению компонентов. Поэтому для количественного анализа таких смесей требуется калибровка прибора по образцам основных компонентов с известным содержанием анализируемых веществ.

Несмотря на эффективность метода ГЖХ, обуславливающую его широкое использование для контроля химических процессов как в лаборатории, так и в промышленности, этот метод имеет ряд ограничений, главными из которых являются сложность проведения анализа веществ с низкой летучестью или высокой полярностью, а также деструкция некоторых классов органических веществ при высокой температуре. Нелетучие вещества, например углеводы, аминокислоты, алкалоиды, жирные кислоты, перед проведением ГЖХ-анализа модифицируют в более летучие производные, например в эфиры или их триметилсилильные производные, что существенно усложняет процедуру анализа и может негативно влиять на точность результатов. Кроме того, существенным недостатком ГЖХ-анализа является отсутствие эффективных препаративных вариантов этого метода.

3.10.3. Высокоэффективная жидкостная хроматография

Самое широкое распространение для качественного и количественного анализа органических веществ получила высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Главными достоинствами этого метода являются универсальность, возможность проведения анализа термически нестабильных или нелетучих веществ, анализ которых затруднен методом ГЖХ, а также высокая воспроизводимость результатов. Так, этот метод позволяет проводить анализ природных и синтетических органических соединений, включая углеводы, алкалоиды, нуклеозиды, белки, пептиды, липиды, и многих других классов веществ. Поэтому в настоящее время метод ВЭЖХ применяется для решения различных аналитических задач в областях фармацевтики, медицины, нефтехимии, криминалистики, экологии, пищевой и сельскохозяйственной промышленности для контроля качества продукции. Появление хиральных сорбентов сделало метод ВЭЖХ одним из самых эффективных методов анализа оптической чистоты хиральных соединений. К несомненным преимуществам ВЭЖХ можно отнести высокую эффективность разделения, скорость, автоматизацию анализа и обработки информации, а к главным недостаткам — сложности масштабирования, возникающие при решении препаративных задач.

Метод ВЭЖХ, по сути, является адаптацией и дальнейшим развитием колоночной хроматографии. Для проведения анализов мето-

дом ВЭЖХ применяются модульные хроматографические системы, производимые разными компаниями (Shimadzu, Varian, Perkin-Elmer, Beckmann, Supelco и др.). В эти системы входят насосы, фильтры, дозаторы, колонки, детекторы, блоки управления хроматографической системой и регистрирующие устройства, выпускаемые в виде отдельных модулей. Широкий выбор модулей позволяет решать различные аналитические задачи. В зависимости от способа элюирования ВЭЖ-хроматографы делятся на изократические и градиентные. В простейших по конструкции изократических хроматографах колонка элюируется постоянной по составу подвижной фазой. В более современных градиентных хроматографах в соответствии с особенностями разделяемой смеси состав элюента во время разделения изменяется по заданной программе, что позволяет добиваться оптимального разделения компонентов. Системы такого типа способны формировать бинарный, трехмерный или четырехмерный градиент компонентов элюента.

Типичная градиентная установка для проведения ВЭЖХ показана на рис. 40. Компоненты элюента из емкостей 1 прецизионным насосом высокого давления 2 с помощью блока дозирования (программатора градиента) смешиваются в нужном соотношении и подаются в систему ввода образца (инжектор 3). Работа программатора градиента

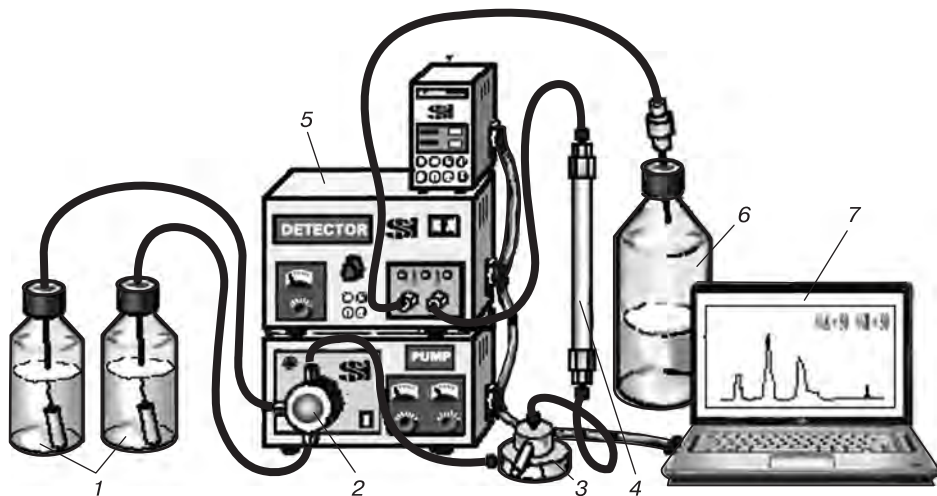


Рис. 40. Схема высокоэффективного жидкостного хроматографа: 1 — емкости для компонентов подвижной фазы; 2 — прецизионный насос высокого давления с программатором градиента элюента; 3 — инжектор для ввода анализируемого образца в хроматограф; 4 — хроматографическая колонка; 5 — детектор; 6 — сливная емкость для элюента; 7 — компьютер для сбора и обработки данных и управления работой хроматографа

управляется персональным компьютером. С помощью микрошприца в инжектор вводится анализируемая проба, и образец с током подвижной фазы поступает в хроматографическую колонку 4, наполненную твердым адсорбентом. По мере прохождения образца через колонку он разделяется на компоненты. Растворы компонентов поступают в детектор 5, после чего сливаются в приемную емкость 6. При прохождении элюата через измерительный контур детектора регистрируются изменения в составе элюата, которые после передачи данных в систему сбора и обработки хроматографических данных (компьютер 7) записываются в виде хроматограммы.

В аналитической ВЭЖХ используют металлические колонки с внутренним диаметром до 5 мм и длиной до 40 см, плотно упакованные мелкозернистым (от 2 до 10 мкм) сорбентом. Эффективность хроматографической, как и ректификационной колонки, измеряется числом теоретических тарелок (т. т.). Типичные хроматографические колонки, заполненные мелкозернистым сорбентом, имеют до 10000–20000 т. т.

В препаративных вариантах ВЭЖХ используют колонки большего диаметра и длины и с меньшим числом теоретических тарелок. Для обеспечения скорости анализа элюент через колонку прокачивается насосом под высоким давлением (10–400 атм), поэтому этот метод часто называют хроматографией высокого давления. По типу сорбента, используемого для заполнения колонки, различают нормально-фазовую и обращенно-фазовую ВЭЖХ.

В нормально-фазовой ВЭЖХ чаще всего используют обычные сорбенты, применяемые в жидкостной хроматографии, — на основе оксидов кремния или алюминия. В этом случае, как и в обычной ТСХ, неподвижная фаза более полярна, чем подвижная, поэтому в составе элюента преобладает неполярный растворитель. Эта особенность позволяет быстро подбирать подходящий элюент для нормально-фазовой ВЭЖХ, основываясь на данных ТСХ.

В качестве сорбента в обращенно-фазовой жидкостной хроматографии используется гидрофильный силикагель, поверхность которого модифицирована гидрофобными алкильными или алкилсилильными группировками. Такая модификация приводит к тому, что неподвижная фаза оказывается менее полярна, чем подвижная, поэтому в составе элюента используется вода и смешивающийся с ней органический растворитель (чаще всего, ацетонитрил). Обращение полярности фаз позволяет проводить анализ веществ различных классов, хроматографирование которых невозможно на обычных сорбентах для жидкостной хроматографии, включая белки, пептиды, нуклеотиды, углеводы. Кроме того, применение смеси вода–ацетонитрил в качестве элюента позво-

ляет проводить детекцию веществ в растворе по УФ-поглощению. Это обуславливает широкое распространение обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Детекторы, используемые в ВЭЖХ, реагируют на изменение в свойствах раствора, выходящего из хроматографической колонки. Для жидкостной хроматографии было предложено свыше 20 типов детекторов, но наибольшее распространение в ВЭЖХ получили оптические детекторы, работающие в УФ и видимой области спектра (от 200 до 700 нм) и рефрактометрические детекторы. Широкое распространение фотометрических детекторов, регистрирующих изменения в поглощении света в УФ или видимой областях спектра, связано с тем, что большинство органических соединений имеют в этой области интенсивные полосы поглощения. Подбор подходящих растворителей, прозрачных в этом диапазоне длин волн, позволяет эффективно использовать фотометрические методы для детекции веществ в жидкостных хроматографах. Фотометрические детекторы отличаются высокой чувствительностью, имеют малый рабочий объем ячеек и высокую воспроизводимость результатов. В отличие от пламенно-ионизационных детекторов, применяемых в ГЖХ, они не деструктивны и мало чувствительны к колебаниям потока подвижной фазы и температуры. Кроме того, конструкция современных детекторов дает широкие возможности для выбора длин волн, используемых для детекции, что позволяет гибко перенастраивать датчик в соответствии с решаемыми аналитическими задачами.

Рефрактометрические детекторы более универсальны, чем детекторы фотометрического типа, реагирующие только на вещества, поглощающие свет в УФ или видимой областях спектра. Принцип действия рефрактометрических детекторов основан на дифференциальном измерении показателя преломления чистого растворителя и раствора анализируемого вещества в этом растворителе. Вклад растворенного вещества в изменение показателя преломления растворителя пропорционален его концентрации. По сравнению с фотометрическими детекторами, рефрактометрические детекторы обладают меньшей чувствительностью, причем их показания сильно зависят от ряда параметров, включая температуру, концентрацию анализируемого вещества и состав элюента. Последние недостатки делают рефрактометрические детекторы практически непригодными для использования градиентной ВЭЖХ.

Хроматограмма, полученная с помощью ВЭЖХ, аналогична хроматограмме ГЖХ (см. рис. 39). Как и в ГЖХ, в ВЭЖХ каждое соединение характеризуется определенным временем удерживания — T_R . Также как и в ГЖХ, с помощью ВЭЖХ по времени удерживания про-

водят идентификацию вещества, сравнения со свидетелем известного строения. Кроме того, современные методы ВЭЖХ позволяют зарегистрировать электронный спектр поглощения вещества, проходящего через фотометрический детектор, что открывает дополнительные возможности для идентификации веществ сопоставлением спектров поглощения.

ВЭЖХ широко применяется как для аналитических целей, так и для количественного анализа веществ. Однако при использовании фотометрических детекторов оценка содержания компонентов смеси может быть затруднена различием в интенсивности поглощения на длине волны детектирования. Площадь пика при таком типе детектора пропорциональна не только концентрации вещества в элюенте, но и зависит от коэффициента экстинкции. Более того, фотометрические детекторы вообще не фиксируют компоненты смеси, не имеющие поглощения УФ и видимой области спектра, что зачастую затрудняет количественную оценку. Поэтому при настройке фотометрического детектора необходимо, ориентируясь по спектрам электронного поглощения, выбирать длину волны детектирования, на которой основные компоненты смеси имеют близкие коэффициенты экстинкции. В случаях, когда это невозможно, для проведения количественного анализа смеси веществ проводят калибровку хроматографа веществами-свидетелями, стандартизованными по количеству вещества.

3.10.4. Препаративная колоночная хроматография

Препаративная колоночная хроматография применяется для разделения смесей веществ в количестве от нескольких миллиграммов до нескольких десятков граммов. Все перечисленные в предыдущих разделах виды хроматографии, а также разделение в хроматографических колонках, могут быть использованы для решения препаративных задач. Наибольшее распространение для препаративного разделения смесей органических веществ получила колоночная жидкостно-адсорбционная хроматография. Этот метод, по сути, является на сегодняшний день единственным действительно универсальным хроматографическим методом, имеющимся в арсенале химиков-синтетиков, для эффективного разделения многокомпонентных смесей. Обычно разделение смеси проводится в стеклянной колонке, заполненной пористым адсорбентом, через который под действием силы тяжести или избыточного давления (флэш-хроматография) протекает подвижная фаза (элюент).

Разделяемая смесь вносится в верхнюю часть колонки, где сорбируется твердой неподвижной фазой (рис. 41). Через колонку пропуска-

ется элюент, и из-за различия в сорбции веществ смесь постепенно разделяется на отдельные компоненты (полосы). Сильно адсорбирующиеся полярные вещества (например, карбоновые кислоты, амины, спирты) продвигаются по колонке медленнее, чем менее полярные (например, углеводороды или галогенопроизводные). После выхода из колонки раствор с компонентами смеси (элюат) порциями (фракциями) собирается в отдельные приемники. Фракции анализируются с помощью ТСХ (см. разд. 3.10.1). Имеющие близкий состав, объединяются, и после удаления растворителя из них выделяют индивидуальные компоненты смеси.

При проведении колоночной хроматографии следует точно измерить количество смеси перед внесением в колонку и определить массу всех выделенных из фракций компонентов. Это позволит не только точно узнать содержание отдельных соединений в разделяемой смеси, но и проконтролировать выход всех компонентов из хроматографической колонки, с учетом потери веществ с высокой адсорбционной способностью, оставшихся в колонке.

Скорость движения компонентов по колонке и эффективность разделения зависят от полярности элюента, пропускаемого через слой адсорбента. Часто для оптимизации разделения смеси и выделения всех компонентов при хроматографировании используют переменный (градиентный) состав элюента с возрастающей полярностью.

Разработано несколько эффективных вариантов колоночной хроматографии, различающихся по способу элюирования и методам внесения разделяемой смеси. Простейшим вариантом хроматографического разделения является гравитационное элюирование, показанное на рис. 41. В этом варианте хроматографии элюент, пропускаемый через колонку, течет под действием силы тяжести. В случаях, если колонка

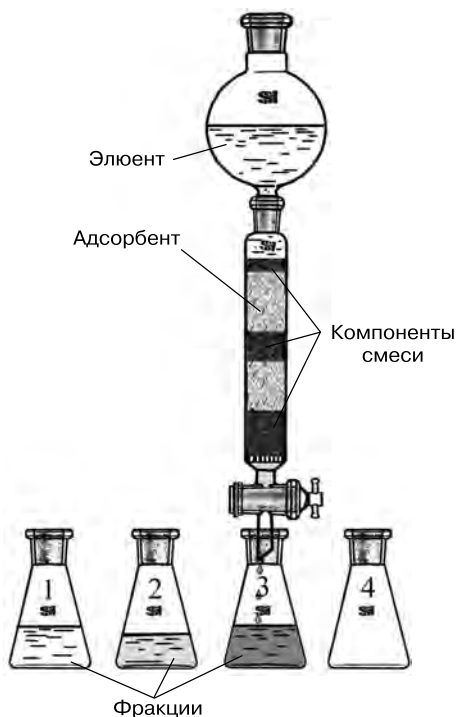


Рис. 41. Колоночная хроматография с гравитационным элюированием

имеет высокий слой сорбента или сорбент имеет маленький размер частиц, скорость движения элюента, как правило, невысока. Разделение смеси веществ в этом случае может занять от нескольких часов до нескольких дней. В последние годы широкое распространение для препаративного разделения смесей органических веществ получили различные варианты флэш-хроматографии, в которых для увеличения скорости элюирования применяют избыточное давление или вакуумирование приемника. Эти варианты имеют сопоставимую с обычным гравитационным элюированием разделяющую способность, но превосходят по эффективности из-за существенно меньших затрат времени.

В большинстве лабораторных методик указываются тип сорбента, его количество и элюирующий растворитель, однако в исследовательской работе синтетику приходится самостоятельно подбирать условия хроматографического разделения смеси. Перед началом хроматографического разделения всегда следует проводить предварительный анализ смеси методом ТСХ в различных условиях, включая варьирование сорбента и состава элюента. Это позволяет определить число компонентов в разделяемой смеси, их хроматографическую подвижность, подобрать сорбент и элюирующий растворитель для оптимального разделения. Как правило, информацией, полученной на основе ТСХ, руководствуются при выборе условий для препаративного разделения. Важнейшей целью предварительного ТСХ-анализа является подбор подходящего элюента, поскольку это решающий фактор, обуславливающий эффективность хроматографического разделения. Элюент подбирают, выбирая подходящий чистый растворитель из элюотропного ряда (см. с. 82) или варьируя соотношение двух различных по полярности растворителей так, чтобы целевое соединение или самый подвижный компонент в смеси имел значение коэффициента удерживания R_f в диапазоне 0.15–0.25. Наиболее часто для элюирования соединений со слабой адсорбционной способностью используют смеси петroleйного эфира с хлористым метиленом, хлороформом, диэтиловым эфиром или этилацетатом, для более полярных веществ применяют смесь хлороформ–метанол, а для веществ с высокой адсорбционной способностью, например алкиламинов, применяют системы ацетон–аммиак или хлороформ–метанол–аммиак.

Первоначально готовят хроматографическую колонку. В качестве колонок используют стеклянные трубки подходящего диаметра и длины, желательно снабженные в нижней части краном и стандартным шлифом в верхней части. Для удержания адсорбента колонки имеют в нижней части пористый фильтр, а при его отсутствии для этих целей используют уплотненный слой ваты. Диаметр и длину колонки

выбирают в соответствии с решаемой задачей. Так, если компоненты смеси имеют близкие значения R_f , то для ее разделения следует использовать более длинные и узкие колонки, а если целевое вещество требуется отделить от хроматографически неподвижных примесей, например смол, лучше применять более широкую и короткую колонку. Ориентировочно, для разделения 50–100 мг смеси обычно берут колонку диаметром около 1 см, для 0.5–1.0 г смеси выбирают колонку около 2.5 см, а для 2–3 г — колонку диаметром 4–5 см.

В качестве неподвижной фазы используют сорбенты с размером частиц 50–200 мкм, чаще всего силикагель (например, марки Кизелгель Мерк 60), либо несколько реже, применяют различные оксиды алюминия или целлюлозу.* Увеличение размера частиц сорбента позволяет ускорить движение элюента, при этом, однако, может существенно снижаться эффективность хроматографического разделения. Количество и размер частиц используемого сорбента, как правило, определяется его доступностью, сложностью решаемой задачи и массой разделяемой смеси. В среднем на 1 часть разделяемой смеси берется 20–50 массовых частей сорбента. Для разделения смеси веществ с близкой хроматографической подвижностью используют большее количество сорбента, поэтому в некоторых случаях сорбент берут в стократном избытке. Необходимое количество сорбента суспендируют в достаточном объеме подобранного по данным ТСХ элюента, и суспензию осторожно вливают в вертикально закрепленную колонку. Адсорбент должен осесть ровным слоем, желательно без воздушных пузырьков, для чего по колонке осторожно постукивают деревянным брусочком. После того как адсорбент осел, следует дождаться, когда большая часть элюента стечет в приемник и, чтобы не допустить осушки слоя адсорбента, закрывают кран колонки, когда столбик элюента над слоем сорбента достигнет 1–2 см.** Часто для предохранения верхнего слоя сорбента от взмучивания его покрывают диском из фильтровальной бумаги или засыпают небольшим слоем кварцевого песка.

* При работе с хроматографическими сорбентами следует соблюдать меры предосторожности, поскольку вдыхание пыли сорбентов вызывает развитие легочных болезней, например силикоза. Все операции по пересыпанию сорбентов и наполнению ими колонок следует проводить в вытяжном шкафу, используя для защиты от пыли сорбентов респиратор или маску. Кроме того, колоночную хроматографию лучше проводить в вытяжном шкафу, поскольку растворители, используемые для элюирования, токсичны и огнеопасны.

** При отсутствии у хроматографической колонки крана поток элюента можно остановить, закрыв верхний шлиф колонки подходящей пробкой.

После подготовки хроматографической колонки в нее, на верхний слой адсорбента, вносят разделяемую смесь. Для этого готовят концентрированный (20–30%) раствор разделяемой смеси в элюирующем растворителе и осторожно, пипеткой, не допуская взмучивания адсорбента, вносят раствор в колонку. Важно помнить, что введение разделяемой смеси в виде разбавленного раствора или в растворе более полярного элюента приводит к уширению полос и снижению эффективности разделения. Затем колбу и стенки колонки необходимо тщательно ополоснуть минимальным количеством элюента, не допуская повреждения верхнего слоя адсорбента, его пересыхания и проскакивания воздушных пузырей.

В случаях, когда разделяемая смесь плохо растворима в элюенте, для внесения на колонку ее лучше предварительно адсорбировать на сорбенте. Для этого смесь при нагревании растворяют в круглодонной колбе в минимальном количестве полярного легколетучего растворителя (например, хлороформа, тетрагидрофурана или метанола). К полученному раствору прибавляют пятикратное (от массы разделяемой смеси) количество адсорбента и осторожно упаривают при слабом вакууме на роторном испарителе, следя за тем, чтобы сухой сорбент не уносило в роторный испаритель*. Полученный порошок осторожно всыпают в слой элюента (толщиной в несколько сантиметров), находящийся над сорбентом, или суспендируют в минимальном количестве элюента, и полученную суспензию осторожно вносят в колонку.

После внесения разделяемой смеси колонку осторожно заполняют элюирующим растворителем, не допуская взмучивания верхнего слоя, при необходимости присоединив к верхней части колонки напорную емкость или подходящую по размеру капельную воронку со шлифом. Элюирование смеси следует проводить непрерывно, не допуская высыхания слоя адсорбента и появления в нем воздушных пузырей. Для окрашенных веществ разделение смеси на отдельные компоненты сопровождается появлением окрашенных зон, что позволяет визуально контролировать движение веществ и проводить их сбор в отдельные фракции (см. рис. 41).

Если компоненты разделяемой смеси не окрашены, их движение по колонке не сопровождается появлением характерных зон, поэтому сбор фракций проводят, меняя приемники через равные промежутки времени или объема элюента. Для этих целей удобно пользоваться ав-

* Для присоединения колбы к роторному испарителю лучше использовать специальный переходник с уплотненным слоем ваты.

томатическими коллекторами фракций (например, производимые компаниями ISCO или Redipak), с помощью которых элюат, выходящий из хроматографической колонки, делится на фракции определенного объема и собирается в отдельные приемники. Такие коллекторы обладают рядом важных достоинств, главными из которых являются возможность программирования количества и объема собираемых фракций, автономность работы, компактность и высокая надежность, что позволяет их использовать без наблюдения за ними (например, в ночное время). Кроме того, современные коллекторы снабжаются датчиками, реагирующими на изменение состава элюата (см. с. 97), что позволяет полностью автоматизировать его работу и менять приемники фракций при изменении состава элюата. Применение хроматографических коллекторов существенно упрощает работу и позволяет сократить время, затраченное на хроматографическое разделение.

По мере хроматографирования силу элюирующего растворителя часто приходится увеличивать, используя переменный (градиентный) состав элюента. Особенно часто это приходится делать при разделении смеси, компоненты которой существенно различаются по хроматографической подвижности. Это достигается увеличением доли полярного растворителя в смесевом элюенте или введением в элюент более полярного растворителя из элюотропного ряда. Важно помнить, что изменять состав элюента следует медленно, постепенно прибавляя небольшое количество полярного растворителя, поскольку резкое изменение полярности вызывает растрескивание слоя адсорбента и может ухудшать разрешающую способность колонки.

После завершения разделения полученные фракции анализируют методом ТСХ. Фракции, содержащие индивидуальные компоненты исходной смеси, объединяют, переливают в тарированные (предварительно взвешенные) круглодонные колбы и удаляют растворитель с помощью роторного испарителя. Взвешивание колб после удаления растворителя позволяет определить количество выделенных компонентов смеси.

Если выделенное вещество необходимо для проведения дальнейшей идентификации, установления структуры соединения и определения характеристических констант, остаток, полученный после удаления элюирующего растворителя, целесообразно дополнительно очистить, используя, например, для твердых веществ метод перекристаллизации.

В начале 80-х годов прошлого века появились модификации методики колоночной хроматографии, направленные на сокращение временных затрат, необходимых для проведения препаративного хроматографического разделения смеси органических веществ. Ряд методик,

называемых флэш-хроматографией, позволяет существенно быстрее проводить разделение смесей, поэтому в настоящее время они очень популярны в лабораториях органической химии. Существует несколько вариантов флэш-хроматографии, и основной подход, использованный в их разработке — увеличение скорости движения элюента через колонку.

В одном из вариантов флэш-хроматографии скорость элюирующего растворителя увеличивается за счет поддержания в верхней части колонки избыточного давления воздуха или азота. Этого легко добиться модификацией обычной колоночной хроматографии. При этом желательно использовать колонку несколько большей длины, нижняя половина которой заполняется адсорбентом, а верхняя половина является резервуаром для элюирующего растворителя (рис. 42).

К верхнему шлифу колонки присоединяется переходник (обязательно закрепленный хомутами, см. рис. 4) для подключения к линии подачи воздуха или азота, снабженный клапаном для регулирования давления.

Газовая линия должна поддерживать избыточное давление около 0.5 атм, для создания которого можно использовать баллон со сжатым газом (снабженный редуктором), воздушный насос или компрессор. Колонку заполняют необходимым количеством сухого адсорбента, осторожно заливают в верхнюю часть колонки подобранный элюент и, присоединив переходник, подают избыточное давление, под действием которого из слоя адсорбента вытесняется воздух. С помощью регулировочного клапана на переходнике устанавливают скорость потока элюента так, чтобы уровень растворителя в колонке падал со скоростью 3–5 см/мин. По мере необходимости, отсоединив переходник, в колонку осторожно прибавляют

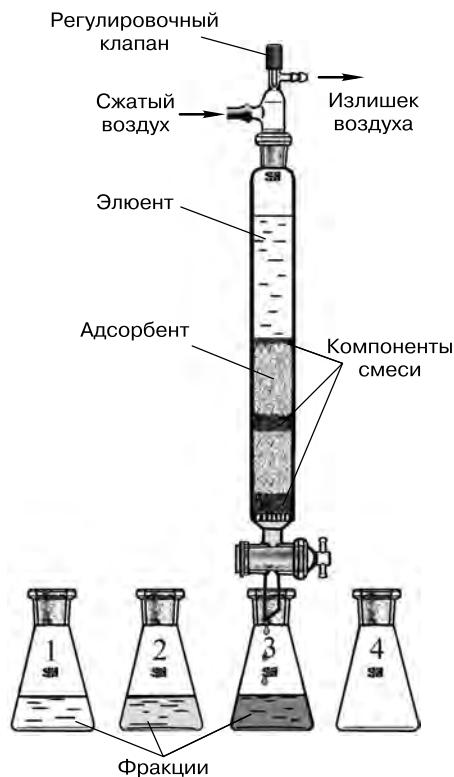


Рис. 42. Прибор для проведения флэш-хроматографии под давлением сжатого газа

дополнительную порцию элюента и вновь возобновляют подачу сжатого воздуха. Операцию проводят до полного вытеснения пузырьков воздуха с колонки, внимательно следя за тем, чтобы колонка не пересыхала и через нее не прокачивался воздух. После подготовки колонки в нее вносят разделяемую смесь аналогично тому, как это делается для колоночной хроматографии, и осторожно заполняют элюирующим растворителем. Присоединив переходник, элюент продавливают через колонку (регулируя клапаном его поток), собирая фракции определенного объема, периодически меняя приемники и прибавляя свежие порции растворителя в верхнюю часть колонки. Так же как и в случае градиентной колоночной хроматографии, при необходимости следует увеличить силу элюента, прибавляя в элюирующий раствор порции полярного растворителя.

Другая, не менее эффективная методика — флэш-хроматография на сухой колонке — не требует специального оборудования, необходимого для вышеописанной методики хроматографирования под давлением сжатого газа. Разделение лучше проводить на адсорбентах с несколько меньшим размером зерен, чем обычно используют в колоночной хроматографии. Для этой методики подходит силикагель для ТСХ с размером частиц около 15 мкм. Адсорбент берут в 10–20-кратном количестве от массы разделяемой смеси, помещают в воронку с пористым фильтром (Шотта) с высокими стенками. Воронку присоединяют к колбе Бунзена (рис. 43) или к подходящей круглодонной колбе с насадкой Вюрца и, включив вакуум, осторожно с помощью пробки утрамбовывают слой адсорбента.

Для проверки качества полученного слоя адсорбента проводят предварительное элюирование колонки, присоединенной к вакууму. Для этого осторожно, не нарушая поверхности сорбента, заливают порцию растворителя, который должен двигаться по колонке ровным фронтом. Если растворитель движется неравномерно с образованием каналов, колонку просушивают, присоединив вакуум (до прекращения стекания капель растворителя) и адсорбент утрамбовывают вновь.

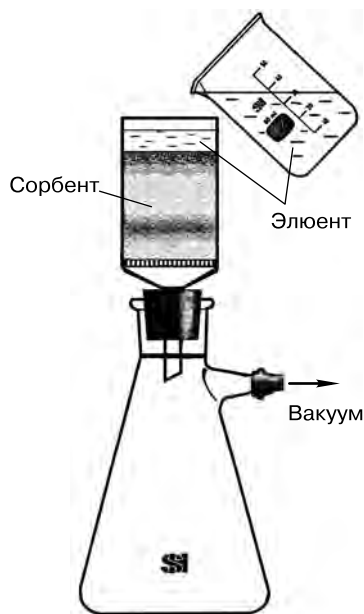


Рис. 43. Прибор для проведения флэш-хроматографии на сухой колонке

После подготовки колонки в нее вводят разделяемую смесь (в виде концентрированного раствора или нанесенную на сорбент) и приступают к элюированию. Элюент, подобранный по результатам предварительной ТСХ, равными порциями (по объему примерно соответствующим объему сорбента), заливают в колонку, подключенную к вакууму. После внесения каждой порции элюента колонку просушивают практически досуха и после того, как капли элюента перестанут стекать в приемную колбу, вакуум отключают, колонку осторожно отсоединяют, а фракцию элюата сливают в чистый приемник. Колонку вновь присоединяют к приемной колбе и заливают следующей порцией элюента. Все операции повторяют, каждый раз досуха сливая элюат с колонки и переливая его в новый приемник.

Для ускорения движения полярных компонентов смеси по мере элюирования колонки силу растворителя увеличивают добавлением в исходный элюент 5–10% более полярного компонента смеси растворителей. Следует помнить, что методика флэш-хроматографии на сухой колонке непригодна для разделения легкоокисляющихся веществ.

Как и при проведении колоночной хроматографии, после завершения флэш-хроматографии все полученные фракции элюата анализируют методом ТСХ и по результатам анализа из них выделяют чистые компоненты смеси.

3.11. ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ РАЗДЕЛЕНИЯ СМЕСЕЙ ВЕЩЕСТВ И ИХ ОЧИСТКИ

Нередко разделение смеси веществ производят методами, основанными на различии в химических свойствах: по кислотно-основному характеру, по способности одного из соединений образовывать кристаллическое производное, которое вновь может быть превращено в исходное соединение и т. д. Если для разделения смеси можно применить химический метод, то его предпочитают другим методам, так как он позволяет быстрее и лучше разделить смесь.

Применяя химические методы разделения, необходимо помнить, что соединения, молекулы которых образованы ковалентными связями, лучше растворяются в органических растворителях, причем малополярные вещества растворяются в неполярных растворителях, полярные — в полярных. Соединения, в молекулах которых имеются ионные связи, хорошо растворимы в воде.

Например, органические кислоты и основания в большинстве своем плохо растворимы в воде, но хорошо в органических раство-

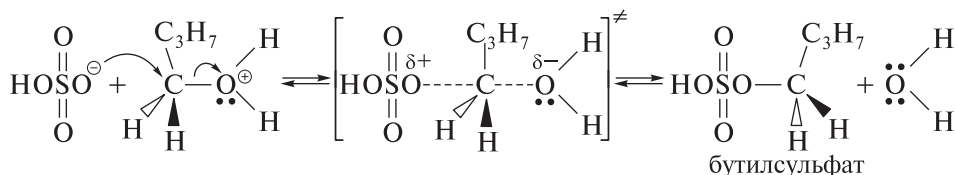
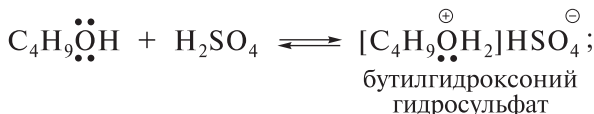
рителях, а их соли, имеющие ионное строение, растворяются в воде. Этим свойством пользуются при химических методах разделения, если смесь состоит:

- 1) из нейтрального вещества и кислоты;
- 2) из нейтрального вещества и основания (амин);
- 3) из кислоты и основания (амин).

При этом кислоты и амины действием щелочи или минеральной кислоты соответственно переводят в соль — ионное соединение, растворимое в воде (нейтральное соединение в воде не растворимо). Его отделяют, а кислоту или амин из водного раствора выделяют в свободном виде действием сильной кислоты или щелочи соответственно. Ниже рассмотрены несколько примеров химического разделения смесей веществ.

Разделение смеси нейтрального и амфотерного соединений (например, бутилбромида и бутилового спирта)

Бутилбромид — соединение нейтральное, а бутиловый спирт имеет амфотерный характер, т. е. проявляет свойства слабой кислоты и слабого основания. Поэтому их смесь встряхивают в делительной воронке с концентрированной серной кислотой, с которой спирт дает соль оксония, а затем алкилсерную кислоту:



Бутилсульфат растворим в серной кислоте, а бутилбромид нерастворим и после расслоения остается в виде органического слоя, который отделяют. Если раствор бутилсульфата в серной кислоте разбавить водой, то приведенное выше равновесие сместится в сторону исходных продуктов: бутанола и раствора серной кислоты. При этом бутанол также выделится в виде органического слоя, который можно отделить.

Разделение смеси нейтрального соединения и кислоты (например, фенола и фенола)

Фенол слабо растворим в воде, а фенол практически не растворим в ней. Фенол — нейтральное соединение, а фенол является слабой кислотой. Для их разделения эфирный раствор смеси встряхивают в делительной воронке с 10% раствором щелочи, в результате чего фенол превращается в ионное соединение — феноксид натрия — и переходит в водный раствор:



Эфирный раствор фенола отделяют от водного слоя, промывают от щелочи водой, высушивают, отгоняют эфир. Затем и фенол очищают перегонкой.

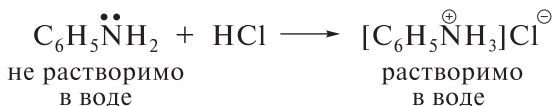
Из водного раствора фенол выделяют подкислением разбавленной серной или соляной кислотой:



Так как фенол немного растворим в воде, его извлекают эфиром, эфирный экстракт высушивают, отгоняют эфир, а фенол также перегоняют. Таким же образом отделяют арилгалогениды от фенолов.

Разделение смеси нейтрального соединения и основания (например, нитробензола и анилина)

Для разделения смесь встряхивают в делительной воронке с 10% раствором соляной кислотой, при этом амин, образуя соль, переходит в водный раствор:



Нитросоединение в воде нерастворимо, остается в виде органического слоя, его отделяют, промывают водой от кислоты, затем раствором соды, снова водой, высушивают и перегоняют.

Амин выделяют из водного раствора его соли подщелачиванием 30% раствором NaOH. Выделившийся органический слой отделяют, водный слой два раза экстрагируют эфиром, соединяют с амином, промывают водой, высушивают твердой щелочью, эфир отгоняют, а амин очищают перегонкой.

Разделение смеси кислоты или основания с нейтральным веществом с помощью перегонки с паром

Нередко реакционная смесь кроме веществ кислотного-основного и нейтрального характера содержит смолистые вещества и неорганические соли, и тогда продукты реакции не удастся разделить с помощью экстракции. В этом случае применяют перегонку с паром из кислой или из щелочной среды.

Известно, что с паром перегоняются вещества, молекулы которых образованы ковалентными связями. Ионные соединения, растворимые в воде, с паром не перегоняются. Если реакционная смесь содержит основание и нейтральное соединение (например, анилин и нитробензол), то к смеси перед перегонкой с паром прибавляют минеральную кислоту до кислой реакции (рН 2–5). При этом амин превращается в соль — ионное соединение, которое с паром не перегоняется. Нитробензол отгоняют с паром, отделяют от воды, высушивают и перегоняют. К кислому раствору, из которого отогнан нитробензол, прибавляют 40% раствор щелочи до рН 8–10 и отгоняют с паром анилин. Аналогично разделяют арилгалогениды, амины и фенолы.

Переосаждение

Для отделения от нейтральных продуктов твердых органических кислот и оснований, а также их очистки часто применяют переосаждение. Переосаждение основано на том, что натриевые соли многих карбоновых кислот растворимы в воде значительно лучше, чем сами кислоты, поэтому последние переосаждают из щелочных растворов.

Практически переосаждение осуществляется следующим образом.

1. К кислоте, находящейся в конической колбе, добавляют постепенно горячий 10% раствор соды до прекращения выделения углекислоты (до щелочной реакции по фенолфталеину). Для ускорения растворения можно пропустить через стеклянную трубку горячий пар из парообразователя или нагреть на водяной бане. Не рекомендуется нагревать колбу с раствором на сетке, так как может произойти осмоление вещества.

2. Если раствор окрашен, то в него со всеми предосторожностями вносят активированный уголь, снова пропускают пар в течение 2–5 мин и фильтруют через воронку со складчатым фильтром (но без обогрева, так как раствор не насыщен) в большую коническую колбу.

3. Прозрачный обесцвеченный раствор охлаждают и подкисляют при охлаждении и хорошем перемешивании 10% раствором соляной кислоты до кислой реакции, рН 5–4 (конго или универсальный инди-

катор). Подкисление следует производить осторожно, так как может произойти сильное вспенивание раствора вследствие выделения углекислого газа (если взят избыток соды). Иногда при быстром подкислении сначала выпадает маслянистый осадок, который при перемешивании и охлаждении закристаллизовывается. Осажденную кислоту хорошо охлаждают при перемешивании, отфильтровывают на воронке Бюхнера и тщательно отмывают от избытка кислоты.

Переосаждение оснований производят, растворяя их в соляной или серной кислоте, полученный раствор соли отфильтровывают от примесей, основание осаждают подщелачиванием содой или щелочью.

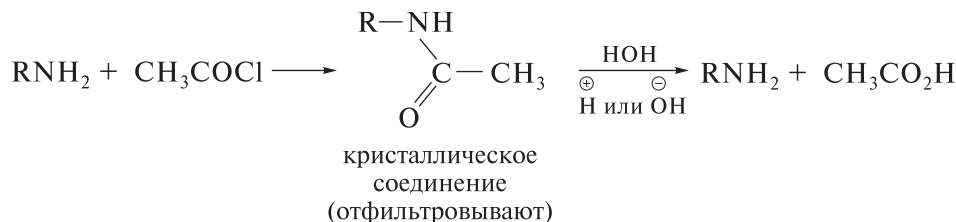
Выделение и очистка веществ через их кристаллические производные

Другой принцип, на котором основываются химические методы разделения, заключается в том, что одно из соединений, составляющих смесь, переводят в кристаллическое производное. После его отделения исходное соединение легко регенерируется. Такие кристаллические производные образуют альдегиды, амины, кислоты.

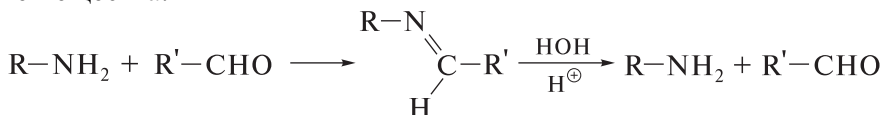
1. Альдегиды с NaHSO_3 образуют кристаллические гидросульфитные производные, которые после отделения от жидких веществ фильтрованием переводят действием кислоты в альдегиды:



2. Первичные и вторичные амины с ангидридами и хлорангидридами кислот образуют кристаллические амиды кислот. Кристаллы амида отфильтровывают, перекристаллизовывают, а затем гидролизуют водой в присутствии кислоты или щелочи в исходное соединение:

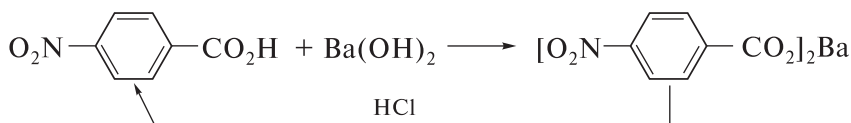


3. Альдегиды с первичными аминами образуют основания Шиффа — имины, которые часто представляют собой кристаллические вещества:



Эту реакцию можно использовать для выделения из смеси как альдегидов, так и аминов.

4. Некоторые кислоты с гидроксидами щелочноземельных металлов образуют соли, плохо растворимые в воде. Твердую соль отфильтровывают, а затем действием минеральной кислоты выделяют органическую кислоту:



3.12. ПРИНЦИПЫ «ЗЕЛЕННОЙ ХИМИИ»

Идеи, сформулированные защитниками окружающей среды около 15 лет тому назад, оказывают все возрастающее влияние на мировоззрение современных химиков-органиков, что ведет к становлению «зеленой химии». Ее основным принципом является поиск таких синтетических решений, которые сводят к минимуму ущерб окружающей среде со стороны химических производств, а в идеале — и вовсе исключают какие-либо их отходы и побочные продукты. Поэтому одна из задач настоящего практикума — привить студенту экологическую культуру.

В ходе выполнения лабораторных синтетических работ важно научиться не только планировать, синтезировать и анализировать полученные продукты, но и оценивать химические превращения с точки зрения их воздействия на окружающую среду. Важно, чтобы экспериментатор осознавал риск негативного влияния задействованных в синтезе реагентов на окружающую среду и впоследствии применял полученные знания на практике при разработке новых технологий.

Во многих случаях при проведении химических превращений в настоящее время нельзя полностью отказаться от использования опасных веществ. В этом случае важнейшим аспектом экологической безопасности технологий является обдуманый подход к сбору и утилизации отходов. Инструкции по сбору отходов, приведенные в каждой лабора-

торной работе, позволяют существенно уменьшить негативное воздействие вредных веществ на окружающую среду и дают представление о рациональном использовании ресурсов. Особенно необходимо точное выполнение описанных инструкций по утилизации растворителей, содержащих галогены, прежде всего хлорпроизводных углеводородов, которые следует сливать в специальные емкости для временного хранения. Как правило, все галогенированные углеводороды токсичны, поэтому нельзя допускать слива этих веществ в стоки водопроводной воды. Кроме того, важно следить, чтобы подобные соединения не попадали в сливные емкости с другими органическими растворителями (несодержащих галогенов), поскольку при их сжигании (наиболее простой метод утилизации органических веществ) могут образовываться и попадать в биосферу еще более опасные ксенобиотики диоксинового ряда или вещества, вызывающие разрушение озонового слоя. Не менее важно уделять внимание сбору и утилизации отходов, содержащих тяжелые металлы, большинство из которых также чрезвычайно опасны для биосферы.

В современном органическом синтезе активно внедряются подходы, направленные на устранение использования опасных веществ и химических процессов. Эти подходы позволяют снизить негативное воздействие химической промышленности на окружающую среду. Направленные на усовершенствование химической технологии, эти подходы стали основой для так называемой концепции «зеленой химии», базирующейся на 12 принципах, сформулированных П. Анастасом и Дж. Уорнером в 1998 г.

1. Лучше предотвращать выброс загрязнений, чем потом утилизировать отходы.
2. При планировании синтеза следует стремиться к тому, чтобы в конечный продукт вошло максимальное количество использованных материалов, а количество отходов, включая стадии обработки и очистки соединений, было минимальным.
3. Следует планировать синтез так, чтобы реагенты и конечные продукты были малотоксичны для человека и природы.
4. Среди целевых химических веществ следует выбирать такие, которые наряду с требуемыми свойствами обладают низкой токсичностью.
5. Следует избегать или минимизировать использование в синтезе вспомогательных веществ (например, растворителей).
6. При планировании синтеза нужно минимизировать затраты энергии и стремиться к его проведению при температуре окружающей среды и нормальном давлении.

7. Следует использовать возобновляемое сырье там, где это технически и экономически обосновано.
8. Необходимо сокращать число стадий процесса и добиваться максимального выхода продукта.
9. В синтезе предпочтительнее каталитические процессы, чем реакции, требующие стехиометрических количеств всех реагентов.
10. Для проведения процессов следует использовать биodeградируемые реагенты.
11. Аналитические методики следует развивать так, чтобы обеспечивать мониторинг продуктов реакции в режиме реального времени.
12. При разработке химических процессов следует максимально упрощать процедуры синтеза и выделения, стремясь свести к минимуму возможность аварийных ситуаций, взрывов или выбросов вредных веществ.

Суммируя перечисленные принципы, можно утверждать, что приоритетным направлением практического приложения «зеленой химии» является разработка и использование безотходных технологий. К настоящему времени уже известно множество примеров эффективного внедрения экологически безопасных «зеленых» альтернативных процессов или материалов в современную химическую технологию. Эти примеры включают использование нетоксичных соединений; применение реакций без образования побочных продуктов, а также процессов, протекающих без растворителей; замену органических растворителей на экологически безопасные (такие как сверхкритический CO_2 или вода) и многие другие.

Активное развитие «зеленой химии», наблюдающееся в последнее десятилетие, обусловлено тем, что ее принципы тесно связаны с концепцией устойчивого развития, постулирующей, что удовлетворение потребностей современного общества не должно ограничивать возможности удовлетворения потребностей будущих поколений.

В связи с этим в настоящем практикуме особое внимание уделено практическому применению требований «зеленой химии». Синтезы «зеленой химии» выделены в отдельную часть практикума. Ряд лабораторных прописей иллюстрирует примеры решения синтетических задач в соответствии с принципами атомной экономии и снижения количества образующихся побочных продуктов. Знакомство с этими примерами будет способствовать формированию нового мышления у студентов, их стремлению в своей будущей работе оценивать эффективность новых синтетических решений, прежде всего с позиций экологической безопасности и устойчивого развития.

МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И КОНТРОЛЯ ПРОТЕКАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Выполнение синтеза студент завершает идентификацией полученного органического вещества. Твердые органические соединения характеризуются, прежде всего, температурой плавления, жидкие — температурой кипения и показателем преломления. Соответствие этих физико-химических констант с данными, приведенными в прописи, в большинстве случаев достаточно для того, чтобы сделать выводы об успешном выполнении задания. Хроматографические методы, помимо экспресс-контроля протекания реакций (см. разд. 3.10.1–3.10.3), также играют важную роль в определении степени чистоты продуктов и в доказательстве аутентичности веществ путем сопоставления их хроматографических характеристик с веществами-свидетелями известного строения.

4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ПЛАВЛЕНИЯ

Определение температуры плавления позволяет установить чистоту исследуемого вещества, произвести идентификацию его с ранее описанным веществом, а при получении нового соединения дать одну из наиболее важных констант. Температуру плавления кристаллического вещества обычно определяют в капилляре, который вытягивают из тонкостенной стеклянной трубки. Внутренний диаметр капилляра составляет 1 мм, длина — 40–50 мм. Капилляры запаивают с одного конца, осторожно внося сбоку в пламя горелки и нагревая при вращении в течение короткого времени.

Исследуемое вещество растирают в тонкий порошок. Для наполнения капилляра его открытый конец погружают в вещество, при этом некоторое количество его попадает в верхнюю часть капилляра. Далее переворачивают капилляр открытым концом вверх, берут длинную

узкую стеклянную трубку (30–40 см), ставят вертикально на стол и опускают капилляр в ее верхнее отверстие. Повторяя этот прием несколько раз, добиваются получения плотного слоя вещества на дне капилляра высотой 5–10 мм.

Одновременно определяют температуру плавления технического (оставленного до перекристаллизации) и перекристаллизованного продукта. Описанным выше способом наполняют два капилляра: один — техническим продуктом, другой — перекристаллизованным. Капилляры прикрепляют к термометру резиновым кольцом так, чтобы столбик вещества находился на уровне шарика термометра.

Определение температуры плавления производят в приборах, показанных на рис. 44. В случае работы на приборе, состоящем из круглодонной колбы с концентрированной серной кислотой или силиконовым маслом, пробирки, вставленной в колбу, и укрепленного в пробирке термометра (рис. 44, А), предварительно надевают защитные очки, так как в случае повреждения колбы горячая серная кислота может попасть на кожу и вызвать тяжелые ожоги. Нагревание ведут на асбестовой сетке сначала быстро, а когда температура поднимется до значения на 20 °С ниже предполагаемой точки плавления, пламя горелки уменьшают, чтобы температура поднималась со скоростью 1 °С/мин. За 2–3 °С до точки плавления следует прекратить нагрев прибора. В противном случае шарик термометра из-за большей массы не будет нагреваться одновременно до той же температуры, что и капилляр, имеющий небольшую массу, и определенная таким образом температура окажется заниженной. При использовании прибора с электрическим нагревом, показанного на рис. 44, Б, скорость нагрева регулируют с помощью градуированного автотрансформатора. Существуют и другие специальные приборы для определения температуры плавления, например BUCHI-SMP20: вещество помещается в термостати-

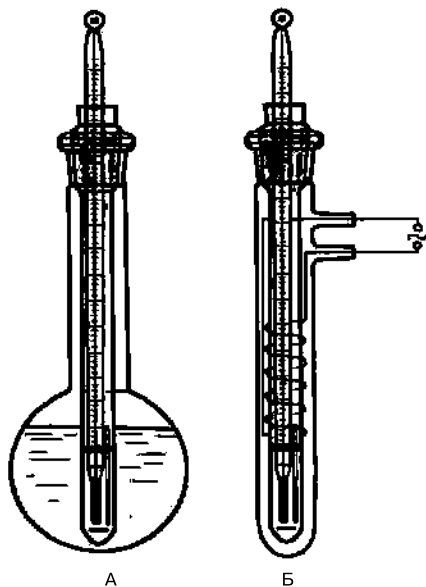


Рис. 44. Приборы для определения температуры плавления

руемую ячейку, температура в которой изменяется в заданном режиме, в соответствии с предполагаемой температурой плавления.

Для каждого вещества записывают отдельно две температуры: одну, при которой в капилляре появится жидкая фаза (мениск), и другую, при которой все вещество превратится в прозрачную жидкость. **Интервал температур между началом плавления и его окончанием называется температурой плавления (т. пл.) данного вещества*.**

Если температура плавления перекристаллизованного продукта выше, чем технического, то его снова перекристаллизовывают и снова определяют температуру плавления. Перекристаллизацию проводят до постоянства температуры плавления. При повторной перекристаллизации нет необходимости фильтровать насыщенный раствор.

Установление идентичности веществ по температуре плавления смешанной пробы

Для установления идентичности двух веществ с одинаковой температурой плавления определяют температуру плавления смешанной пробы обоих веществ. Если вещества различны, то они будут являться примесями по отношению друг к другу, и температура плавления смешанной пробы будет ниже температуры плавления чистых веществ (т. е. наблюдается депрессия температуры плавления). Если же вещества идентичны, то температура плавления смешанной пробы не изменится по сравнению с температурой плавления чистых веществ. Определение температуры плавления смешанной пробы производится обычным способом.

Работу проводят следующим образом: получают у преподавателя два вещества, имеющие близкие температуры плавления с перекристаллизованным веществом, и определяют температуру плавления смешанной пробы. С каждым из полученных веществ поступают следующим образом. Готовят смешанную пробу каждого вещества с перекристаллизованным веществом путем тщательного смешивания шпателем на стеклянной пластинке равных количеств препаратов. Наполняют три капилляра: два со смешанными пробами и один с перекристаллизованным веществом. Помещают все три капилляра в прибор и определяют температуру плавления. Записывают интервалы температур для всех трех веществ отдельно.

* Интервал температур, в котором происходит полное расплавление вещества, служит одним из критериев чистоты вещества. Чистое вещество плавится в пределах 0.5–1.0 °С.

4.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ КИПЕНИЯ

Для характеристики жидких веществ используют ряд констант, одной из которых является температура кипения. Температура кипения зависит от молекулярной массы вещества, его строения, межмолекулярных взаимодействий. **Температурой кипения (т. кип.) жидкости называется температура, при которой давление пара жидкости в каждой точке над ее поверхностью равно внешнему (атмосферному) давлению.** Следовательно, в отличие от температуры плавления, эта константа зависит от давления, и поэтому в скобках часто указывают давление, при котором производилось ее определение, например: т. кип. 121 °С (10 мм рт. ст.). Понижение давления вызывает понижение температуры кипения перегоняемого вещества, и наоборот — повышение давления влечет повышение температуры кипения. Для многих веществ в справочной литературе есть таблицы поправок температуры кипения на отклонение давления от атмосферного (760 мм рт. ст.), что позволяет при необходимости вычислить температуру кипения при давлении, отличающимся от атмосферного. Для большинства веществ снижение атмосферного давления на 1 мм рт. ст. вызывает понижение температуры кипения приблизительно на 3/80 от значения т. кип. при 760 мм рт. ст.

При наличии достаточного количества вещества (более 3 мл) определение его температуры кипения проще всего осуществить в процессе его перегонки, по показаниям термометра, ртутный шарик которого омывается парами перегоняемого вещества (см. рис. 18). Для определения температуры кипения можно использовать специальные приборы — эбуллиоскопы или аналогичные устройства, собранные из подходящей по размеру двурогой колбы с термометром и обратным холодильником. Их принцип действия основан на том, что жидкость постепенно нагревают до кипения с обратным холодильником, измеряя ее температуру. Однако эти приборы, как правило, требуют относительно большого количества жидкости. При наличии меньших количеств перегоняемого вещества (0.5–3 мл) перегонку и определение температуры кипения проводят в приборе для перегонки полумикроколичеств (см. далее разд. 5.2 и рис. 54). Для чистых веществ разность температур между началом кипения и концом перегонки не должна превышать 0.5 °С. Кипение жидкости в более широком интервале свидетельствует о перегонке смеси жидкостей.

При наличии еще меньших количеств жидкости для определения температуры кипения применяют метод Сиволобова. По этому методу исследуемую жидкость (0.3–0.5 мл) наливают в пробирку или запа-

янную с одного конца трубку небольшого диаметра (0.5 см), в которую помещают незапаянным концом вниз капилляр (диаметром 1 мм), аналогичный используемому для определения температуры плавления. Пробирку прикрепляют резиновыми хомутами к ртутному шарикому термометра — так же, как это делают при определении температуры плавления, и помещают в прибор для определения температуры плавления (см. рис. 44). При медленном нагревании жидкости из капилляра начинается выделение пузырьков пара, которые играют роль «кипятильников», обеспечивающих при перегонке равномерное кипение жидкости. Температурой кипения жидкости считают показания термометра в момент, когда из капилляра начинается выделение интенсивного тока пузырьков пара. Чтобы уточнить температуру кипения, нагрев прибора выключают; по мере остывания жидкости поток пузырьков из капилляра уменьшается, и в тот момент, когда их выделение прекратится и жидкость начнет засасываться в капилляр, фиксируют показания термометра. Следует помнить, что метод Сиволобова применим для определения температуры кипения чистых жидкостей, поскольку при наличии в них легколетучих примесей (таких, как эфиры) или воды фиксируемая по выделению пузырьков температура кипения будет соответствовать температуре кипения летучих компонентов или азеотропных смесей.

4.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ ПРЕЛОМЛЕНИЯ

Еще одной константой, используемой для идентификации жидких веществ и проверки их чистоты, является показатель преломления. Показатель преломления вещества — величина постоянная, она определяется как отношение синуса угла падения света на поверхность раздела двух сред к синусу угла преломленного луча, $n = \sin\alpha/\sin\beta$ (рис. 45).

Показатель преломления n зависит от температуры и длины волны света, поэтому его измерения проводят при постоянной температуре, используя монохроматический свет. Так, для органических жидкостей увеличение температуры на 1 °С уменьшает значение показателя преломления на 0.0004. Поэтому для точного определения показателя преломления во время измерения поддерживают постоянную температуру, что достигается с помощью термостатирования измерительной ячейки, циркуляцией воды с заданной температурой в специальных камерах ячейки. Чаще всего определение показателя преломления проводят при 20 °С, используя монохроматический свет с длиной волны желтой D-линии натриевого пламени (λ 589 нм), что

обозначают символом n_D^{20} . Для большинства жидких органических веществ показатель преломления находится в пределах 1.3–1.8.

Определение показателя преломления проводится на рефрактометрах, например марок УРЛ (рис. 46), ИРФ-22 или более современных ИРФ-454Б2М. При работе на рефрактометре УРЛ поднимают полушарие измерительной камеры 1, протирают смоченной эфиром ватой гипотенузные грани осветительной (верхней 5) и измерительной (нижней 2) призм и дают эфиру испариться.* Затем на плоскость измерительной призмы 2 наносят посредством стеклянной палочки или капилляра несколько капель исследуемого вещества (палочка не должна касаться призмы) и осторожно закрывают верхнее полушарие 5 измерительной камеры. Включают кнопку «Сеть» и проверяют, направлен ли луч света от осветителя 3 в окно верхнего полушария (осветительной) камеры. Глядя в окуляр 8, его вращением

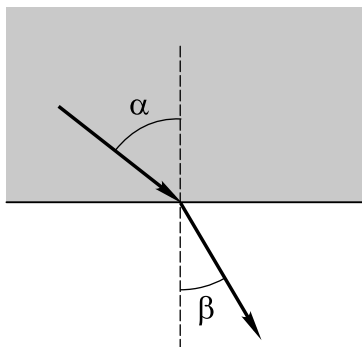
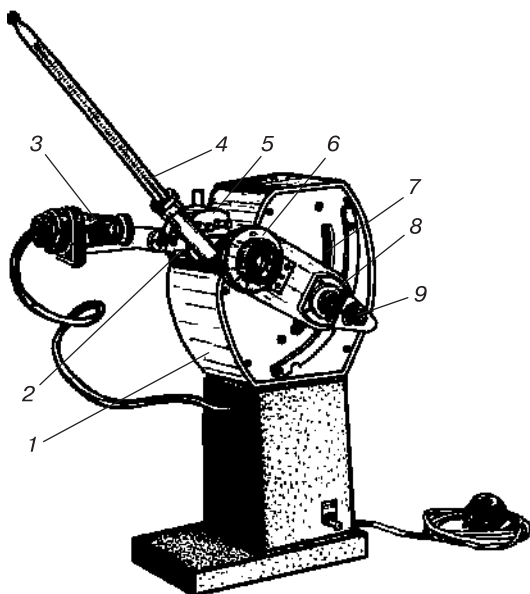


Рис. 45. Преломление луча света на границе двух прозрачных сред

Рис. 46. Общий вид рефрактометра УРЛ:

- 1 — корпус;
- 2 — нижнее полушарие измерительной камеры;
- 3 — осветитель;
- 4 — термометр;
- 5 — верхнее полушарие измерительной камеры;
- 6 — лимб компенсации;
- 7 — шкала;
- 8 — окуляр;
- 9 — рукоятка настроечного механизма



* Полушария призм не следует сильно смачивать эфиром.

добиваются четкого изображения шкалы и перекрестия, после чего поворотом рукоятки настроечного механизма 9 находят границу раздела света и тени. Если граница размыта или окрашена в желто-красный или сине-зеленый цвет, нужно при помощи лимба компенсации 6 вращением его в любом направлении добиваться по возможности более четкой границы. После этого при помощи рукоятки настроечного механизма 9 точно совмещают границу раздела света и тени с перекрестием сетки и снимают значение по шкале показателя преломления в месте ее пересечения с границей света и тени. Показатель преломления измеряется с точностью до четвертого знака после запятой.

4.4. ПОЛЯРИМЕТРИЯ

Поляриметрия является простейшим и наиболее распространенным методом исследования оптически активных соединений. Суть поляриметрии сводится к измерению оптической активности соединений, т. е. способности веществ поворачивать плоскость колебаний плоскополяризованного света на определенную величину — угол вращения α .

Для определения оптической активности применяют поляриметры различной конструкции. Схема простейшего ручного поляриметра представлена на рис. 47. Луч от источника света 1, проходя через систему линз и светофильтров 2, попадает на поляризатор — призму Николя 3. Призма Николя (изготовленная из кальцита) или аналогичные по функции поляризационные фильтры пропускают электромагнитные колебания, распространяющиеся только в одной плоскости и таким образом, монохроматический луч на выходе из поляризатора становится плоскополяризованным. Если второй поляризатор (вращаемую призму Николя 5), называемый анализатором, поместить на пути

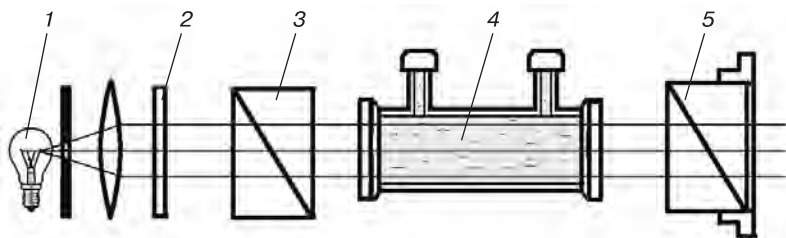


Рис. 47. Принципиальная схема ручного поляриметра: 1–3 — источник света, светофильтр и поляризатор — призма Николя; 4 — кювета с исследуемым веществом или его раствором; 5 — анализатор (вращаемая призма Николя)

плоскополяризованного света, то количество пропускаемого анализатором света будет зависеть от его расположения относительно плоскости поляризации света. Когда плоскости анализатора и поляризатора параллельны, пропускание света через анализатор максимально. Если их плоскости перпендикулярны, то пропускание света равно нулю.

Оптически активное соединение 4, помещенное между поляризатором и анализатором, вызывает отклонение плоскости поляризации луча света и, следовательно, изменяет количество света, проходящего через анализатор. Поэтому для того, чтобы добиться максимального пропускания света, необходимо повернуть анализатор на угол α (до совпадения плоскости поляризации луча, выходящего из кюветы и анализатора), соответствующий углу вращения анализируемого вещества и фиксируемый по жестко связанной с анализатором градуированной шкале. При повороте анализатора по часовой стрелке вещество называют правовращающим, и углу приписывают положительное значение (+). Если поворот происходит против часовой стрелки, то вещество называют левовращающим, и угол α будет отрицательным (–). Более удобен в обращении автоматический поляриметр, фотоэлектронная система которого самостоятельно поворачивает анализатор до максимального пропускания света и фиксирует угол поворота.

Наблюдаемый угол вращения α зависит, прежде всего, от концентрации вещества и длины кюветы. Он возрастает с увеличением концентрации и толщины слоя оптически активного вещества. Кроме того, на угол вращения существенно влияют растворитель, температура и длина волны монохроматического света. Поэтому в качестве константы, характеризующей оптическую активность соединений, используют стандартизованную величину — удельное вращение $[\alpha]_{\lambda}^t$.

Для чистого оптически активного вещества удельное вращение определяется по формуле:

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{ld},$$

где α — наблюдаемый угол вращения, град; l — длина кюветы, дм; d — плотность вещества, г/мл; t и λ — температура (°C) и длина волны, на которой производилось измерение угла вращения.

Для раствора оптически активного вещества удельное вращение определяется по формуле:

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{lc},$$

c — концентрация вещества, г в 100 мл раствора.

Измерение оптической активности обычно проводят для D-линии натриевой лампы (λ 589 нм), при температуре 20 или 25 °С, что обычно записывают $[\alpha]_D^{20}$, при этом всегда указывают применяемый растворитель и концентрацию. Так, например, если для соединения указано: $[\alpha]_D^{20} + 40$ ($c = 1$, этанол), это означает, что удельное вращение этого соединения соответствует наблюдаемому углу вращения 40°, соединение правовращающее, тестировался образец концентрацией 1% в этаноле в кювете длиной 1 дм при 20 °С на длине волны, соответствующей D-линии натрия λ 589 нм.

Поляриметрия широко применяется для исследования чистоты оптически активных соединений и их содержания в растворах и смесях. Так, для характеристики эффективности стереоселективных синтезов и оптической чистоты соединений широко используется *ee* — энантиомерный избыток — параметр, показывающий степень загрязнения оптически активного соединения антиподом:

$$ee = C_R - C_S,$$

где C_R и C_S — процентное содержание антиподов в смеси ($C_R + C_S = 100\%$).

Таким образом, для оптически чистого соединения величина *ee* составляет 100%, а если соотношение антиподов в смеси 9 : 1, то 80%. Для характеристики чистоты диастереомеров используется аналогичный параметр *de* — диастереомерный избыток.

Для соединений, оптическая активность которых описана в литературе, *ee* можно легко определить на основе поляриметрических измерений:

$$ee = \frac{[\alpha]_{D \text{ нагл}}^{20}}{[\alpha]_{D \text{ справ}}^{20}} \cdot 100\%,$$

где $[\alpha]_{D \text{ нагл}}^{20}$ и $[\alpha]_{D \text{ справ}}^{20}$ — наблюдаемое удельное вращение и удельное вращение оптически чистого соединения, взятое из справочной литературы. Важно помнить, что для точного определения величины *ee* при измерении $[\alpha]_{D \text{ нагл}}^{20}$ следует точно воспроизвести условия, в которых определялась справочная константа $[\alpha]_{D \text{ справ}}^{20}$, включая растворитель и концентрацию вещества. Разработанные в последние десятилетия методы анализа содержания стереоизомеров позволяют достаточно точно определить *ee* при отсутствии литературных сведений об оптической активности соединений. К этим методам относится ВЖЭХ на хиральных сорбентах или методики ЯМР-спектроскопии с применением сдвигающих реактивов.

4.5. ИДЕНТИФИКАЦИЯ НОВЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Значительно более сложной задачей является идентификация новых органических соединений. Эта задача решается с применением спектральных методов и анализа элементного состава. Среди спектральных методов наиболее информативными являются методы спектроскопии ядерного магнитного резонанса (прежде всего, ЯМР ^1H , ^{13}C). Определенную помощь в идентификации и установлении строения новых органических соединений оказывают данные ИК-спектроскопии и электронных спектров поглощения. Непременным условием характеристики нового соединения является запись и интерпретация его масс-спектра. Физические основы перечисленных спектральных методов и примеры их применения для установления строения органических веществ даны в главе 12 учебника.

Данное пособие не предусматривает синтеза студентами новых ранее неохарактеризованных соединений. Тем не менее с целью формирования у студентов навыков применения спектральных методов для целей идентификации органических структур в каждой методике настоящего практикума приведены спектральные характеристики получаемого соединения. При оформлении отчета о проделанном синтезе студент должен не только указать спектральные данные продуктов, но и уметь их интерпретировать в соответствии со структурной формулой.

4.6. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ПРОТЕКАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Наиболее простые методики, приведенные в практикуме, не требуют контроля за протеканием соответствующего синтеза. Тем не менее такая необходимость появляется при изучении новых реакций или при оптимизации условий проведения известных синтезов.

Вопрос о выборе метода контроля за протеканием конкретной органической реакции решается с учетом ее особенностей. Вместе с тем, можно назвать несколько методов, которые являются универсальными для аналитических целей. Прежде всего следует иметь в виду методы аналитической хроматографии. Тонкослойная хроматография рекомендуется для контроля реакции веществ, поглощающих излучение в видимой или ближней УФ-областях, а также соединений, способных окрашиваться под действием тех или иных реагентов (см. разд. 3.10.1). Газожидкостная хроматография подходит для летучих и низкоки-

пещих веществ, не обладающих вышеперечисленными свойствами (см. разд. 3.10.2). Высокоэффективная жидкостная хроматография пригодна для анализа веществ обладающих низкой летучестью или неустойчивых соединений, анализ которых затруднителен методами ТСХ или ГЖХ (см. разд. 3.10.3). Эти методы просты при применении и отличаются высокой скоростью исполнения.

Нетрудно предположить, что для целей контроля протекания органических реакций могут оказаться пригодными и другие физико-химические методы анализа. В частности, речь идет о методах ИК и электронной абсорбционной спектроскопии, для которых соблюдается закон Ламберта–Бугера–Бера, выражающий линейную взаимосвязь интенсивности полос поглощения в спектре от концентрации вещества в анализируемом образце.

Раздел 5. **ДЛЯ УГЛУБЛЕННОГО ИЗУЧЕНИЯ**

В предыдущих разделах рассмотрены наиболее общие методы экспериментальной работы в лаборатории, которые позволяют проводить лишь самые простые органические синтезы. Однако в последние десятилетия появились новые реагенты и разработаны новые методы проведения реакций. Так, широкое применение как в лабораторном, так и промышленном синтезе получили высоко реакционноспособные реагенты и эффективные катализаторы, чувствительные к влаге или кислороду воздуха, требующие проведения реакций в инертных условиях и/или поддержания низких температур, а также дополнительных операций по подготовке используемых реагентов и растворителей.

Кроме того, в исследовательской работе, которую студент проводит на более поздних этапах обучения, для обеспечения максимального выхода целевого продукта экспериментатору зачастую приходится самостоятельно подбирать схему проведения синтеза, обработки, выделения и очистки продукта. Для успешного выполнения подобных работ необходимо более полное знание имеющихся в арсенале химиков-синтетиков методов проведения реакций, способов выделения и очистки органических веществ и дальнейшее совершенствование полученных навыков. В этой главе студент может получить более глубокие знания о некоторых специальных методах, используемых для проведения органического синтеза, обработки реакционных смесей и выделения продуктов.

5.1. МЕТОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ РЕАКЦИЙ В БЕЗВОДНОЙ И ИНЕРТНОЙ СРЕДЕ

Развитие методов органического синтеза привело к появлению и широкому использованию реагентов, которые легко взаимодействуют с кислородом, влагой или углекислым газом, содержащимися в воздухе. Применение таких реагентов требует особой подготовки к синте-

зу, включающей обезвоживание растворителей и других компонентов реакции, использование приборов соответствующей конструкции, обеспечивающей инертную среду для протекания реакций, а также владения особыми приемами работы с этими реагентами. Поэтому далее будут рассмотрены основные методы работы с реагентами, требующими проведения реакций в безводной и инертной среде.

5.1.1. Сушка лабораторной посуды и сборка установки для проведения синтеза

Для сушки лабораторной посуды обычно используют сушильный шкаф. Выдерживание посуды при 110–120 °С в течение 1 ч позволяет удалить воду с поверхности стекла и обеспечивает проведение большинства лабораторных синтезов. Однако при работе с некоторыми металлоорганическими соединениями требуется абсолютно сухая посуда. Так, перед работой с литийорганическими соединениями воду, абсорбированную на поверхности стекла, удаляют, выдерживая посуду в сушильном шкафу при 120–130 °С в течение ночи или прокаливая 1–2 ч при 140–150 °С. Сушить следует не только посуду, необходимую для проведения синтеза, но и всю вспомогательную посуду, включая колбы для реагентов, капельные воронки, мерные цилиндры, шприцы, иглы. После сушки прибор собирают горячим (в защитных перчатках) и сразу пропускают через него интенсивный ток инертного газа (аргона или азота) для вытеснения из него воздуха и влаги. Для герметизации установки и облегчения ее последующей разборки шлифы при монтаже приборов можно немного смазать силиконовой смазкой. По мере охлаждения прибора в нем следует поддерживать в избыточное давление инертного газа. Сушку пластиковых и резиновых деталей (соединительных трубок и шлангов), а также охлаждение мелких стеклянных деталей (шприцов, цилиндров, колб) проводят в эксикаторе.

Для защиты приборов от доступа влаги применяют хлоркальциевые трубки (рис. 1, 12), заполненные гранулированным прокаленным хлористым кальцием между двумя пробками из ваты или стекловаты. Еще более удобно для сушки в эксикаторах и для наполнения защитных трубок использовать специальный гранулированный силикагель, меняющий окраску от сине-голубой в сухом состоянии до фиолетово-розовой (после поглощения влаги). Изменение окраски указывает на необходимость регенерации осушителя, которую проводят его прокаливанием в сушильном шкафу при 120–130 °С. Хлоркальциевые трубки, заполненные осушителем, хранят в эксикаторе.

5.1.2. Приборы для проведения реакций в инертной атмосфере

Инертная атмосфера в приборе создается с помощью инертных газов, чаще всего — аргона или азота высокой чистоты, поставляемых в металлических баллонах. Обычно азот более доступен, однако аргон имеет в 1.5 раза более высокую плотность, что позволяет ему лучше вытеснять воздух из установки и создавать инертную газовую подушку. Для проведения реакций в инертной атмосфере в большинстве случаев можно использовать типовые приборы, показанные на рис. 9, с небольшими конструктивными изменениями, обеспечивающими ввод инертного газа, который можно осуществить несколькими вариантами. В приборах, собранных на основе двух- или трехгорлых колб, это легко сделать через один из свободных шлифов, используя для ввода газа керн, насадку Вюрца или двурогий форштосс, связанные шлангом с линией инертного газа. При отсутствии линии инертного газа для создания инертной атмосферы пользуются резиновой камерой, снабженной краном и наполненной аргоном или азотом. Кроме того, при работе с небольшими количествами веществ ввод инертного газа можно осуществить через пробку Suba-Seal, используя иглу подходящего диаметра (см. далее рис. 53, E).

При проведении синтеза в одnogорлых колбах при нагревании ввод инертного газа можно осуществить через обратный холодильник, используя длинную трубку (стеклянную или тефлоновую), входящую в прибор через верхний шлиф холодильника и доходящую до горла реакционной колбы. Для ее монтажа можно воспользоваться насадкой Вюрца, присоединенной к верхней части холодильника, а при отсутствии подходящей трубки со шлифом можно использовать резиновую пробку Suba-Seal аналогично тому, как это сделано в приборе, показанном на рис. 48, Б.

Для контроля потока газа на входе в прибор следует устанавливать склянку Дрекселя или барботер, причем для его заполнения лучше использовать инертную высококипящую жидкость, например вазелиновое масло, диэтилфталат или декан.

Однако в ряде случаев и особенно для реакций, протекающих в инертной среде при низкой температуре, в конструкцию типовых установок и в методику проведения эксперимента вносятся существенные изменения. Эти изменения прежде всего направлены на поддержание в приборе небольшого избыточного давления инертного газа на протяжении всего синтеза, включая стадии загрузки реактивов. Это достигается герметизацией установки применением соответствующего затвора для механической мешалки, а все свободные

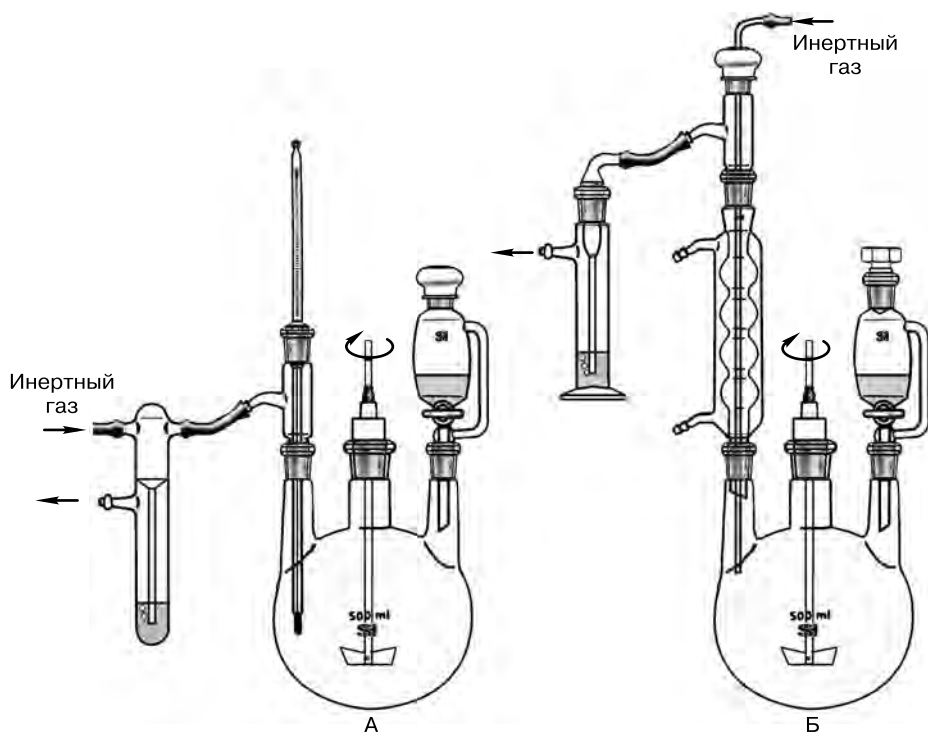


Рис. 48. Приборы для проведения реакций в инертной атмосфере при низкой температуре: А — барботер установлен на входе инертного газа в прибор; Б — барботер установлен на выходе инертного газа

шлифы прибора закрываются стеклянными или резиновыми пробками Suba-Seal. В этом случае связь прибора с атмосферой осуществляется с помощью барботера, который одновременно предохраняет установку от попадания воздуха и используется для регулирования потока инертного газа. Барботер подсоединяют к установке либо на линии ввода, либо на линии выходе инертного газа, причем в зависимости от этого меняется способ его подключения. Так, в случаях, когда поток газа контролируется на входе в прибор, применяют барботер специальной конструкции, со сквозным потоком газа (как показано на рис. 48, А), или обычную склянку (рис. 15, А, Б) присоединяют к линии инертного газа тройником. Таким образом, инертный газ попадает в прибор, минуя барботер, который используется для сбрасывания излишка газа. Если склянка ставится на выходе из прибора, как показано на рис. 48, Б, ее подключают обычным способом, и тогда через нее проходит весь поток инертного газа, выходящего из

установки. При наличии в установке обратного холодильника присоединение барботера и подачу инертного газа лучше осуществлять через его верхний шлиф. Возможно множество вариантов сборки приборов для работы в инертных условиях, но при их конструировании следует опираться на требования и методические особенности предстоящего эксперимента.

Следует помнить, что для прибавления жидких реагентов в закрытых установках нужно применять специальные капельные воронки с отводом для выравнивания давления, закрытые стеклянными и резиновыми пробками Suba-Seal. В местах возможного контакта с парами растворителей и реагентов следует использовать пробки Suba-Seal по возможности меньшего размера, используя переходные муфты. Как уже отмечалось, в приборах, в которых перемешивание осуществляется лопастными механическими мешалками, необходимо применять герметичные затворы (способные удерживать давление инертного газа), поэтому подобные синтезы удобнее проводить в установках с магнитными мешалками, поскольку для них не требуется специальных уплотнений.

Перед началом синтеза или после загрузки отдельных реагентов проводится предварительная продувка установки сильным потоком инертного газа, причем для вытеснения воздуха следует открыть все пробки. После продувки газа установку герметизируют, а поток газа уменьшают так, чтобы через барботер выходило 1–2 пузырька в секунду. Обычно столба жидкости в склянке хватает, чтобы создать в установке избыточное давление инертного газа, предохраняющее от попадания в него внешнего воздуха. Однако поток газа и давление в приборе в процессе проведения синтеза могут меняться, поэтому важно предусмотреть, чтобы в верхней части трубки барботера был свободный объем, достаточный для удержания всего столба жидкости из барботера в случае ее засасывания в прибор при резком скачке давления (см. барботер, показанный на рис. 48, А). Если конструкция склянки этого не позволяет, то столб жидкости в барботере должен быть минимальным, или между барботером и прибором следует поставить пустую предохранительную склянку. Падение давления в приборе особенно часто возникает при его охлаждении, из-за сжатия газа при снижении температуры. Поэтому на всех циклах захолаживания установки надо быть особенно внимательным и избегать затягивания воздуха через барботер, при необходимости увеличивая поток инертного газа для поддержания выходящего потока постоянным.

5.1.3. Методы работы с реагентами, чувствительными к влаге и кислороду воздуха

Как уже отмечалось выше, развитие новых синтетических методов привело к распространению и широкому использованию высоко реакционноспособных реагентов и катализаторов, чувствительных к действию кислорода, воды и углекислого газа. Многие из этих реагентов в последние годы стали коммерчески доступными, однако их использование требует владения особыми приемами работы. Поэтому обучение элементарным навыкам работы с реагентами, чувствительными к действию воздуха, является важной частью современного органического практикума. С такими реагентами следует обращаться очень осторожно, поскольку они легко разрушаются, а многие из них потенциально опасны. Так, практически все литийорганические соединения настолько энергично реагируют с воздухом и особенно с водой, что способны самовоспламеняться. Разработанные правила и методы работы, подробно описанные в ряде технических бюллетеней (например, AL-134 компании Aldrich), позволяют легко и безопасно проводить синтезы с участием реагентов с высокой реакционной способностью. Однако на этапе обучения все эксперименты с подобными веществами следует проводить только в присутствии более опытных преподавателей или персонала лаборатории.

К реагентам, чувствительным к воздуху, прежде всего, относятся элементоорганические соединения (литий-, магний-, бор-, кремний-, цинкорганические и другие), боран и его комплексы, галогениды титана, бора, олова и ряд других. Большинство из них производятся и продаются (например, компаниями Aldrich, Fluka, Acros) в виде стандартизованных растворов в органических растворителях в герметично закрытых бутылках, например в упаковке Aldrich Sure/Seal. В аналогичной упаковке поставляются и многие другие реактивы, при хранении которых необходимо избегать контакта с воздухом, включая абсолютные (безводные) растворители, используемые в работе с подобными реагентами. В бутылках этого типа (рис. 49) под обычной пластиковой крышкой (3) находится металлическая пробка с отверстием (1), герметизированная пластиковой прокладкой (2). После прокалывания пластиковой прокладки тонкой иглой и плотного закручивания верхней крышки упаковка хорошо сохраняет герметичность. Это позволяет хранить раствор в инертной среде и проводить многократный отбор реагента для перемещения из бутылки в реакционную колбу, избегая контактов реагента с внешней средой. В целях безопасности категорически запрещается открывать металлическую крышку и допускать

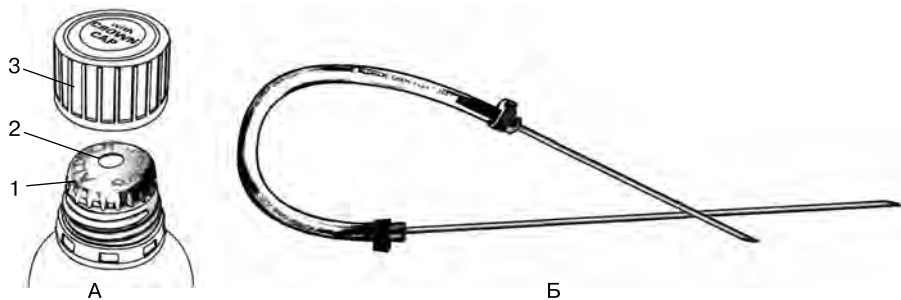


Рис. 49. А — Упаковка Sure/Seal для хранения реагентов в инертной среде: 1 — металлическая крышка с отверстием; 2 — пластиковая прокладка; 3 — верхняя крышка. Б — гибкая двухсторонняя игла (Aldrich CHEM-FLEX) для перекачивания реагентов в инертной среде

контакт реагента с воздухом или водой, а все операции по переносу этих реагентов осуществляются с помощью стеклянных шприцов или длинных гибких обоюдоострых игл (рис. 49, Б).

Для перемещения из бутылок, снабженных крышками Sure/Seal, чувствительных к действию воздуха реагентов в реакционные колбы используют ряд приемов, которые также применяют и для аналогичных реактивов, приготовленных в лаборатории. Перед введением реагента в установку для проведения синтеза все ее детали нужно тщательно высушить, после сборки из установки следует вытеснить воздух и создать в ней инертную среду (см. разд. 5.1.1). Для герметизации шлифов колбы или капельной воронки, в которую будет вводиться реагент, применяют специальные резиновые пробки Suba-Seal (см. рис. 5), причем во избежание выдавливания пробки из шлифов под действием избыточного давления их следует закрепить проволокой или хомутом. Кроме того, для переноса реактивов нужно обязательно иметь линию подачи сухого инертного газа с регулируемым давлением (до 0.1 атм), снабженную барботером и заканчивающуюся короткой иглой. Эта линия служит для создания избыточного давления инертного газа, а также продувания им шприцов и игл, установок. При отсутствии линии инертного газа можно использовать резиновую камеру из плотной резины (наполняемую инертным газом из баллона), снабженную краном для регуляции потока газа.

Перенос и введение в реакцию небольшого количества реагентов, чувствительных к действию воздуха (до 50 мл), удобно проводить с применением стеклянных шприцов соответствующего объема, снабженных длинными (20–50 см) гибкими иглами. Для повышения безопасности работ, особенно на этапе обучения, целесообразно применять

шприцы, в которых между иглой и стеклянным корпусом дополнительно устанавливается специальный запорный кран (Luer-Lock). Все части шприца, игла и запорный кран перед использованием должны быть тщательно высушены в сушильном шкафу. Детали, изготовленные из пластика, например кран Luer-Lock, сушат в эксикаторе. Перед сборкой поршень шприца следует смазать минимальным количеством силиконовой смазки, а после сборки, используя газовую линию или камеру, несколько раз заполняют шприц инертным газом. До момента использования шприц следует держать наполненным инертным газом, а для предотвращения диффузии воздуха иглу можно воткнуть в резиновую пробку.

Перед наполнением шприца бутылку с реактивом закрепляют лапкой или кольцом на штативе. Иглу, находящуюся на линии инертного газа, непрерывно пропуская через нее поток газа, вкалывают (на 2–3 см) в пластиковую прокладку в отверстии металлической крышки Sure/Seal. Таким образом, в бутылке создают небольшое избыточное давление (до 0.1 атм). После этого из шприца выпускают инертный газ, иглу шприца вкалывают в пластиковую прокладку крышки Sure/Seal и осторожно погружают ее ниже уровня жидкости в бутылке. Под действием избыточного давления в бутылке поршень шприца начинает двигаться, и шприц заполняется реагентом (рис. 50, А). Если избыточного давления недостаточно (например, при использовании резиновой камеры с инертным газом), то, осторожно оттягивая поршень,

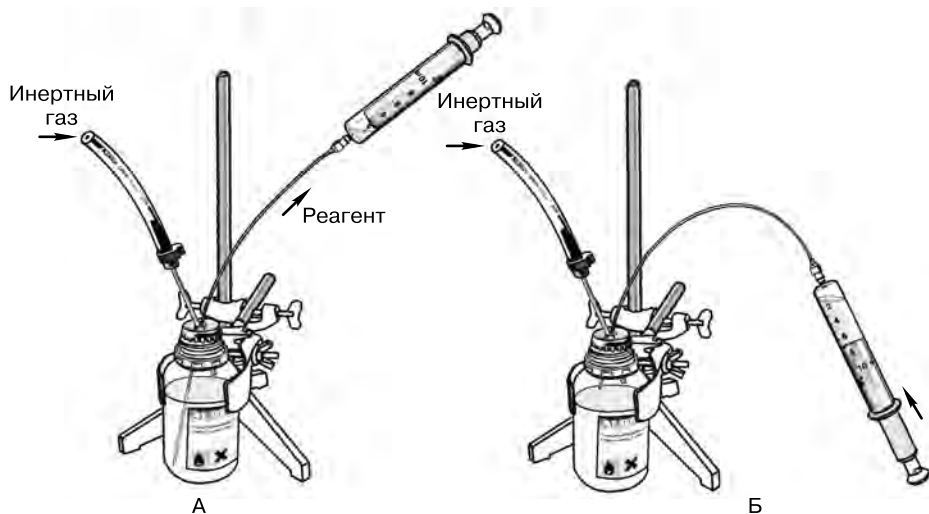


Рис. 50. Заполнение шприца реагентом из бутылки, снабженной крышкой Sure/Seal (А), и удаление из шприца избытка реагента и инертного газа (Б)

в шприц набирают реагент с небольшим избытком. После этого иглу поднимают чуть выше уровня жидкости и, осторожно изгибая иглу, поворачивают шприц поршнем вниз (рис. 50, Б). Газовый пузырь и избыток реагента удаляют и, дополнительно набрав в шприц небольшое количество инертного газа (чтобы удалить реагент из иглы), иглу извлекают из крышки Sure/Seal (при наличии на шприце крана Luer-Lock кран следует закрыть перед извлечением иглы из бутылки).

Далее иглу шприца вкалывают в резиновую пробку Suba-Seal реакционного сосуда и вводят реагент в реакционную смесь (рис. 51). В случае если реагент необходимо медленно прибавлять к реакционной массе, то его вносят через резиновую пробку Suba-Seal в капельную воронку собранной установки и прибавляют к реакционной смеси, регулируя скорость прибавления с помощью крана капельной воронки. После этого из бутылки с реагентом вынимают иглу подачи инертного газа, бутылку плотно закрывают пластиковой крышкой (см. рис. 49, А, З). Пустой шприц для удаления остатков реагента промывают инертным газом (наполнить и выпустить), иглу извлекают из резиновой пробки.

Аналогичным способом, используя шприц с длинной иглой и резиновую пробку Suba-Seal на реакционной колбе, переносят реагенты, синтезируемые в лаборатории (как показано на рис. 51). Если в установке нет отдельного ввода инертного газа, то его вводят через иглу линии инертного газа, проткнув ею мембрану пробки Suba-Seal, аналогично тому, как это было описано для упаковки Sure/Seal. Поскольку в приборе создается избыточное давление инертного газа, в целях предосторожности все шлифовые соединения установки перед отбором реагента следует закрепить с помощью хомутов (см. рис. 4) или лапок, а пробки Suba-Seal затянуть с помощью проволоки.

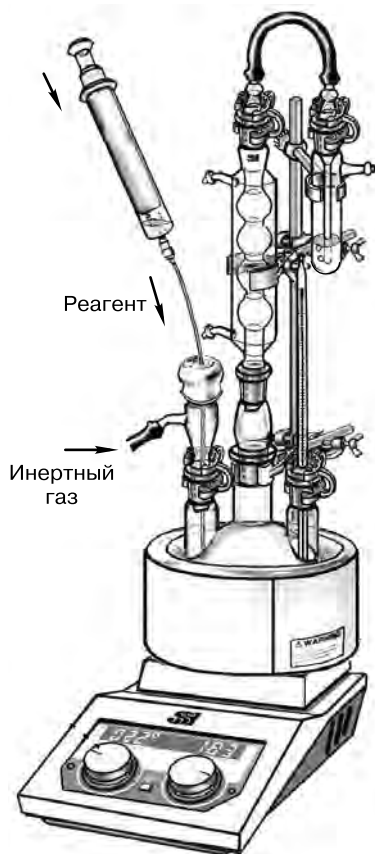


Рис. 51. Введение реагента в реакционную колбу с помощью шприца

Для переноса реагентов объемом более 50 мл применяют метод передавливания через длинные полые обоюдоострые иглы из нержавеющей стали или, используя иглы, соединенные гибкой тефлоновой трубкой Aldrich CHEM-FLEX (см. рис. 49, Б). Для передавливания реагентов из фабричных упаковок лучше использовать тонкие иглы (до 12 размера), поскольку отверстия более толстых игл в пластиковых мембранах крышки Sure/Seal плохо герметизируются. Как и при использовании шприцов, банку с реагентом в упаковке Sure/Seal или колбу с реагентом, снабженную пробкой Suba-Seal, закрепляют и, проткнув иглой на линии инертного газа, создают в них небольшое избыточное давление инертного газа (около 0.01–0.02 атм). Иглу (в случае CHEM-FLEX, используя длинный конец) неглубоко втыкают в мембрану склянки с реагентом, 1 мин продувают иглу током инертного газа, после чего второй конец иглы вводят в мембрану пробки Suba-Seal капельной воронки прибора (рис. 52).

Длинную иглу в сосуде с реагентом опускают ниже уровня жидкости и передавливают реагент в капельную воронку, при необходимости осторожно поднимая избыточное давление на линии инертного газа (до 0.1 атм), входящей в емкость с реагентом. После переливания необходимого количества реагента иглу в бутылки приподнимают над жидкостью и струей инертного газа выдувают остатки реагента из иглы. Затем иглу извлекают, а склянку с реагентом плотно закрывают.

Для измерения объема реагента, передавливаемого с помощью обоюдоострых игл, применяют градуированные капельные воронки с отводом для выравнивания давления (рис. 52), а в случае их отсутствия проводят предварительную калибровку имеющейся капельной воронки. Для более точного измерения объема можно воспользоваться мерным цилиндром, снабженным шлифом и пробкой Suba-Seal. Сухой цилиндр продувают инертным газом и в него с помощью двусторонней иглы передавливают нужное количество реагента. После этого иглу из исходной склянки с реагентом извлекают и втыкают в пробку капельной воронки. Иглу на линии инертного газа вводят в септум цилиндра, двухстороннюю иглу погружают до самого дна и, создав в цилиндре небольшое избыточное давление, передавливают весь реагент в капельную воронку.

Шприцы и металлические иглы сразу после применения следует осторожно промыть большим количеством воды (для разрушения остатков реагента) и просушить в сушильном шкафу. Гибкие иглы Aldrich CHEM-FLEX следует промыть большим количеством воды, сполоснуть ацетоном и, присоединив к газовой линии, просушить в течение нескольких минут, пропуская поток инертного газа. Из цилиндров и капельных воронок перед мытьем необходимо извлечь резино-

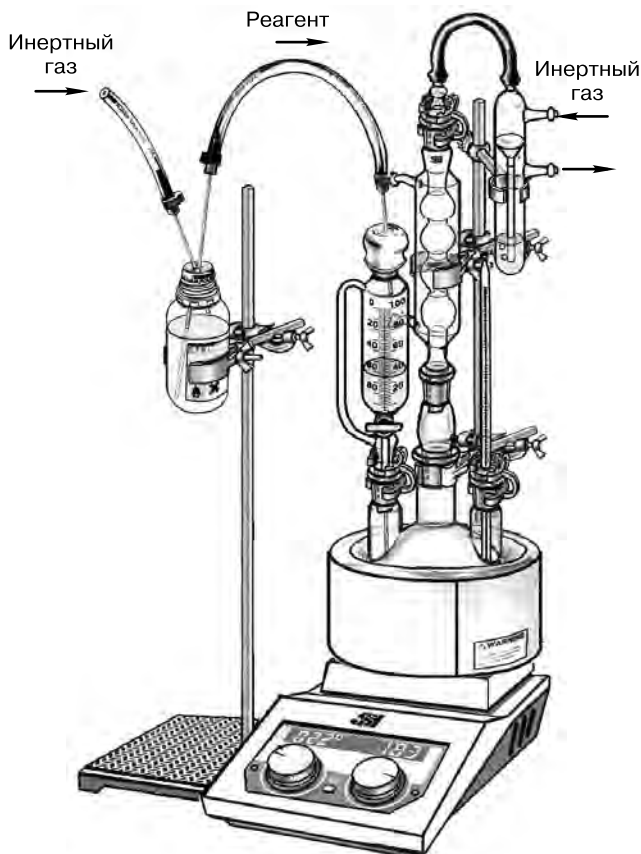


Рис. 52. Передавливание реагента в реакционную колбу с помощью гибкой иглы Aldrich CHEM-FLEX

вые пробки и дать им несколько часов постоять на воздухе (для разрушения остатков реагента), после чего их можно мыть водой.

Эти простые приемы и приспособления позволяют использовать в работе широкий перечень коммерчески доступных реактивов, которые благодаря своей уникальной реакционной способности существенно расширяют синтетические возможности химиков-органиков.

5.2. ТЕХНИКА ПОЛУМИКРОМЕТОДОВ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

В последние десятилетия в лабораторном органическом синтезе наметилась тенденция к снижению масштабов проводимых процессов. Наглядным примером этой тенденции является бурное развитие ком-

бинаторной химии, основной задачей которой является синтез больших библиотек соединений (до нескольких тысяч), причем каждое соединение получается в миллиграммовых количествах, достаточных лишь для тестирования биологических свойств. На практике для подтверждения строения и исследования свойств новых соединений современными методами анализа достаточно нескольких десятков миллиграммов вещества. Снижение объемов синтеза дает преимущество в скорости проведения эксперимента и выделения целевого вещества. Кроме того, использование полумикрометодов, позволяющих существенно экономить ресурсы и снизить количество отходов, является одним из базовых элементов «зеленой химии». Поэтому одной из задач современного лабораторного практикума является знакомство с техникой выполнения работ в полумикромасштабах.

Для успешного проведения синтетических работ на уровне граммовых количеств достаточно простого пропорционального сокращения объемов используемых материалов и посуды. Однако для синтеза в полумикромасштабах (т. е. в субграммовых количествах) этого уже недостаточно, поскольку такие работы требуют применения особых приемов и специальных приборов. Это обусловлено тем, что при обычных масштабах лабораторных работ потери вещества не имеют существенного значения, в то время как при малых масштабах потери могут составлять значительную часть используемых материалов. Поэтому техника и приемы полумикрометодов направлены в первую очередь на снижение потерь вещества во время синтеза, выделения и очистки.

Основные источники потерь при проведении синтезов связаны с переносом веществ из сосуда в сосуд, потерей веществ на стенках сосудов и шлифах, осушителях и бумажных фильтрах. В большинстве случаев эти потери можно легко снизить за счет использования специальных приборов и приемов работы. Поэтому прежде всего при проведении синтезов в полумикромасштабах следует минимизировать применение операций, связанных с перемещением реагентов и растворов, а также применять установки с минимальным количеством шлифовых соединений. Синтез и выделение веществ лучше проводить в колбах объемом 5–50 мл, имеющих грушевидную форму (рис. 53, А, Б), а не в обычных круглодонных, так как в последних потери веществ на стенках колбы существенно выше. Кроме того, для проведения работ в полумикромасштабе выпускаются колбы объемом 2–5 мл и другая специальная лабораторная посуда с небольшими шлифами (<11-го размера).

Поскольку обычное переливание приводит к существенным потерям на стенках колбы и шлифах, для переноса жидкостей или суспензий твердых веществ (например, при перемещении из колбы

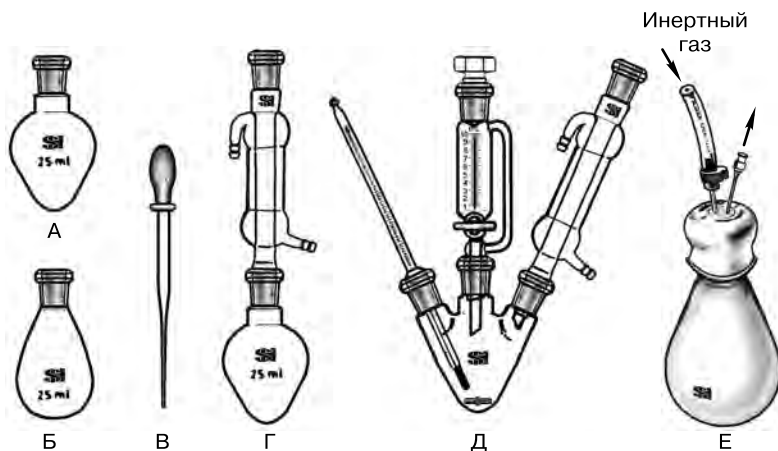


Рис. 53. Посуда для проведения работ в полумикромасштабе: А, Б — грушевидные колбы; В — пипетка Пастера; Г, Д — типичные реакционные приборы для проведения полумикросинтезов при нагревании; Е — прибор для проведения полумикросинтеза в инертной атмосфере при комнатной температуре

в колбу или на фильтр) следует использовать пастеровскую пипетку (рис. 53, В). Такую пипетку легко изготовить из оттянутой стеклянной трубки и небольшой резиновой груши.

Взвешивание твердых реагентов лучше проводить на электронных аналитических весах, на листках глянцевого бумажного материала, пользуясь небольшим шпателем. При необходимости жидкие реагенты также можно взвешивать, пользуясь небольшими стаканами или колбами, однако более удобно отмерять требуемый объем небольшими цилиндрами (более 5 мл) или градуированными пипетками. Еще более удобны для работы автоматические дозаторы со сменными наконечниками (например, производимые компаниями Eppendorf или Pipetman), позволяющие с высокой точностью отмерять и переносить требуемый объем жидкости. При этом для снижения потерь реагенты следует непосредственно вводить из пипетки (дозатора) в реакционную колбу или капельную воронку, минуя промежуточные приемные колбы.

Для сборки приборов для проведения синтезов в полумикроколичествах используются одnogорлые или многогорлые грушевидные колбы соответствующего объема и другая подходящая лабораторная посуда. Конструкция этих приборов зависит от методики синтеза и в большинстве случаев аналогична обычным приборам, используемым для проведения синтезов (рис. 53, Г, Д). Перемешивание удобнее проводить магнитными мешалками с перемешивающими элементами соот-

ветствующего размера (рис. 53, Д), а для нагревания реакционной колбы лучше применять подходящую по размеру и теплоносителю баню, снабженную термометром или термопарой. При проведении синтезов в инертной атмосфере удобно использовать пробку Suba-Seal и две иглы. Для подачи инертного газа в колбу, закрытую пробкой Suba-Seal, вводят иглу (рис. 53, Е), присоединенную шлангом к линии инертного газа или к резиновой камере, наполненной аргоном или азотом. В пробку вводят вторую иглу от шприца, которая служит для вывода потока газа, а также и для ввода реагентов. Аналогично, используя длинную иглу и пробку Suba-Seal, легко осуществить ввод инертного газа и в приборы для проведения синтезов при нагревании (рис. 53, Г, Д).

Наименьшие потери вещества обеспечивает конструкция прибора для перегонки, показанная на рис. 54, А, в котором колба Вюрца скombинирована с холодильником. Для перегонки в вакууме или фракционной перегонки также лучше применять цельнопаяные приборы, например показанный на рис. 54, Б. Как для обычной, так и вакуумной перегонки меньшего объема жидкости (менее 2 мл) можно использовать колбу Ветона–Хикмана (рис. 54, В). Перегоняемое вещество пипеткой помещается в нижнюю часть колбы и нагревается до кипения. Пары, конденсируясь в верхней части колбы (ее можно охладить, обернув мокрой ватой) или в дополнительном холодильнике, стекают по стенкам и остаются в верхнем резервуаре колбы, из которого продукт извлекают или смывают легкокипящим растворителем с помощью пипетки.

Для проведения перегонки с водяным паром небольшого количества вещества (до 1–2 г) используют приборы специальной конструкции, в которых перегоняемое вещество помещается во внутренний резервуар, обогреваемый снаружи парогенерирующей ячейкой прибора (рис. 54, Г). При отсутствии подобного прибора можно использовать небольшую колбу Вюрца, в верхнее горло которой вставляется капельная воронка с водой (аналогично тому, как показано на рис. 29). К веществу, помещенному в колбу Вюрца, прибавляют воду и нагревают до начала перегонки, после чего к смеси медленно из капельной воронки прибавляют воду, со скоростью, соответствующей скорости отгонки дистиллята.

Кристаллизацию небольших количеств удобно проводить в пробирках. Для отфильтровывания выпавшего осадка применяют небольшую воронку Хирша, присоединенную к пробирке с отводом (рис. 55, А). Перед фильтрованием в воронку Хирша вкладывают диск фильтровальной бумаги соответствующего размера, после чего его смачивают растворителем, следя за тем, чтобы после включения вакуума диск плотно присосался к воронке. Воронку Хирша можно применять и для

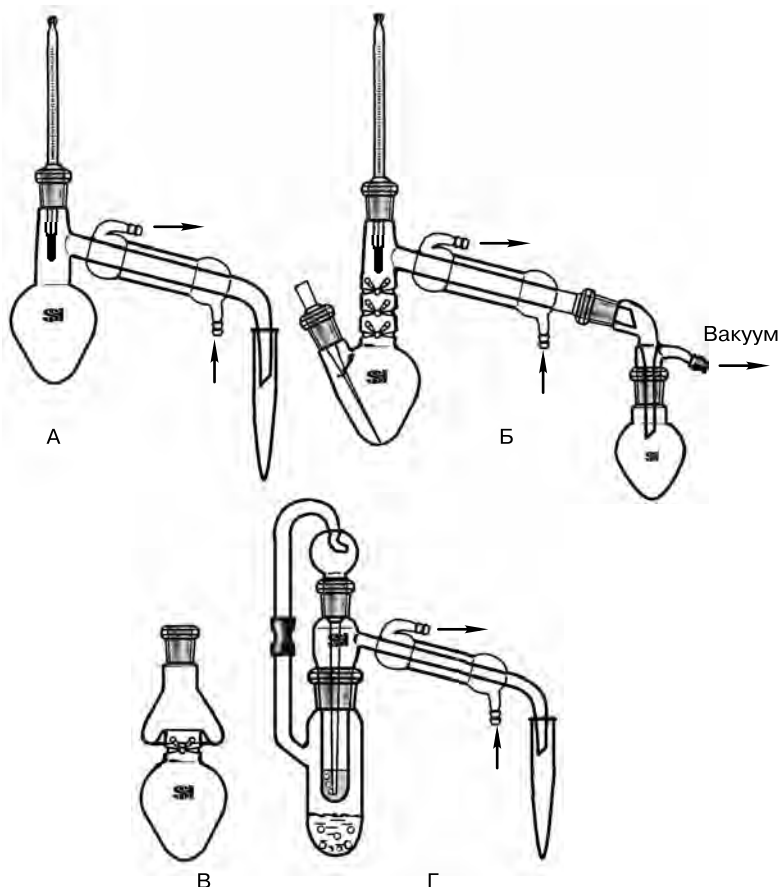


Рис. 54. Приборы для перегонки полумикроколичеств: А — прибор для перегонки при нормальном давлении; Б — прибор для перегонки в вакууме; В — колба Ветона–Хикмана; Г — прибор перегонки с паром

отфильтровывания осушителя, причем осушитель лучше промыть несколько раз минимальным количеством чистого растворителя.

Для фильтрования микроколичеств кристаллических веществ (5–50 мг) выпускаются специальные небольшие воронки Шотта объемом 0.5–2 мл (рис. 55, Б). Для фильтрования небольшого количества осушителя можно использовать обычную небольшую коническую воронку или воронку Пегля (рис. 55, В), в носик которой вставляют комок ваты, смоченный соответствующим растворителем, и уплотняют стеклянной палочкой. Воронку Пегля можно применять и для проведения горячего фильтрования растворов, например для удаления

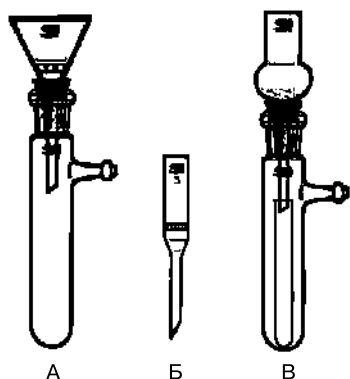


Рис. 55. Посуда для фильтрования полумикроколичеств:

А — воронка Хирша в пробирке с отводом;

Б — воронка Шотта для фильтрования полумикроколичеств;

В — воронка Пегля для горячего фильтрования

активированного угля, часто используемого для обесцвечивания раствора при перекристаллизации.

Экстракцию и промывку органических растворов водой можно проводить в небольших капельных воронках (они, как правило, меньшего размера, чем делительные). Для разделения небольшого количества несмешивающихся жидкостей можно использовать узкую пробирку, перемешивая и отделяя фазы пастеровской пипеткой.

В ряде случаев для повышения выхода целевого соединения при проведении полумикросинтезов целесообразна замена традиционных методов очистки, таких как перегонка, перекристаллизация, экстракция, на препаративные хроматографические методы (например, колоночная или флэш-хроматография), позволяющие

провести очистку вещества с минимальными потерями. Для упаривания растворов твердых веществ лучше использовать круглодонные колбы небольшого объема, из которых удобнее извлечь твердый осадок (рис. 53, Б). Кроме того, при выделении небольшого количества твердого вещества (3–50 мг) кристаллизацию и фильтрование, которые могут приводить к существенным потерям, целесообразно заменить на переосаждение и центрифугирование. Для этого твердое вещество растворяют в минимальном количестве полярного легколетучего растворителя (хлористого метилена, хлороформа, ацетона или спирта) и осаждают прибавлением избытка менее полярного растворителя (например, петroleйного или диэтилового эфира). Образовавшуюся суспензию осадка с помощью пастеровской пипетки переносят в небольшую пробирку для центрифугирования и центрифугируют со скоростью 2000–3000 об/мин. Надосадочную жидкость осторожно сливают, осадок промывают, суспендируя с помощью стеклянной палочки в растворителе, использованном для осаждения. После повторного центрифугирования растворитель декантируют, осадок сушат на воздухе, а после испарения растворителя — в вакууме.

Часть II

ОФОРМЛЕНИЕ ОТЧЕТА И КОНТРОЛЬ РАБОТ В ЛАБОРАТОРИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Раздел 1.

ПРАВИЛА ВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОГО ЖУРНАЛА

При выполнении заданий по синтезу органических соединений следует вести лабораторный журнал, записывая в него как можно подробнее все расчеты, наблюдения, результаты опытов и зарисовывая схемы приборов. Никогда не следует полагаться на свою память, а запись на отдельных листках недопустима. Лабораторный журнал рекомендуется оформлять по прилагаемому образцу (с. 144).

Перед выполнением экспериментальной работы необходимо:

1) записать в журнал порядковый номер работы, название синтеза, цель работы, дату начала работы;

2) написать уравнение и механизм основной реакции (по которой производится расчет), а также промежуточных и побочных реакций, если они имеют место;

3) вписать в таблицы из справочника физические свойства (т. кип., т. пл., ρ , n_D^{20} , растворимость), молекулярные массы всех веществ, принимающих участие в реакциях (исходных, побочных и конечных), и их физиологическое действие. Для кислот и щелочей в таблицу вносят концентрации и плотность, для растворителей — т. кип., ρ ;

4) произвести перерасчет количества исходных веществ для синтеза (если преподавателем предложено исходить из иных количеств, чем указано в руководстве), сравнить рецептурные количества в молях с количествами, рассчитанными по уравнениям реакций, уяснить необходимость избыточных количеств некоторых реагентов;

5) вычислить теоретический выход синтезируемого вещества. Выход вычисляют по тому из исходных веществ, которое введено в реакцию в недостатке. Так, например, при получении этилбромиды по уравнению реакции на 1 моль бромида калия требуется 1 моль спирта. Согласно же методике на 0.5 моль бромида калия рекомендуется брать 0.7 моль спирта, т. е. избыток последнего, поэтому выход этилбромиды вычисляют по отношению к бромиду калия. Теоретически из 0.5 моль бромида калия должно получиться 0.5 моль этилбромиды или

$109 \cdot 0.5 = 54.5$ г. Практически же обычно получают около 42 г или $42 \cdot 100/54.5 = 77\%$ от теоретического;

6) составить план работы, который не должен быть копией рекомендуемой методики. В нем подробно по пунктам записываются все последовательные операции, подлежащие выполнению при проведении синтеза, даются пояснения к ним, операции по возможности выражаются химическими уравнениями. В каждой стадии работы в плане обязательно отмечаются количества используемых веществ;

7) тщательно продумать состав реакционной смеси на каждой стадии работы;

8) изобразить на отдельной странице схемы всех приборов, применяемых в синтезе.

Все указанные выше записи и расчеты представляются преподавателю. После беседы со студентом по химизму синтеза, методике его проведения и проверки собранного прибора преподаватель подписывает требование на выдачу реактивов.

При проведении экспериментальной работы в журнал вносятся записи:

- 1) описание очистки исходных веществ, если она производилась.
- 2) описание особенностей протекания реакции (изменение цвета, разогревание, выделение газа и т. д.).
- 3) указания на допущенные отступления от методики и руководства, причины таких отступлений и их последствия.
- 4) описание методов очистки продуктов реакции с указанием выходов неочищенных и очищенных препаратов.
- 5) константы и выход полученного вещества в граммах и в процентах от теоретически вычисленного и указанного в руководстве выхода.
- 6) спектральные характеристики продукта (из справочных данных): ЯМР, ИК- и УФ-спектры. ИК- и УФ-спектры в случае необходимости могут быть записаны на ИК-спектрометрах типа ЛОМО ИКС-40 и спектрофотометрах типа ЛОМО СФ-56А.

По окончании экспериментальной работы полученные вещества (очищенные и охарактеризованные температурами плавления или кипения, показателем преломления) представляются преподавателю вместе с лабораторным журналом. После обсуждения результатов работы и в случае признания их удовлетворительными работа принимается, о чем делается запись в журнале преподавателя и лабораторном журнале студента.

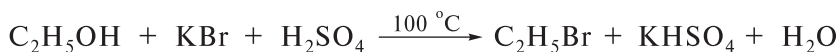
Образец оформления лабораторного журнала

СИНТЕЗ 1 ЭТИЛБРОМИД

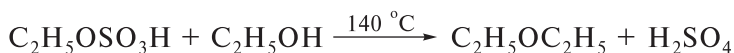
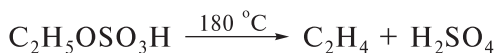
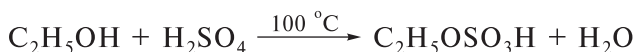
Цель работы: получение и идентификация этилбромида из этилового спирта.

УРАВНЕНИЕ РЕАКЦИИ:

а) основной:



б) побочных:



в) механизм основной реакции:

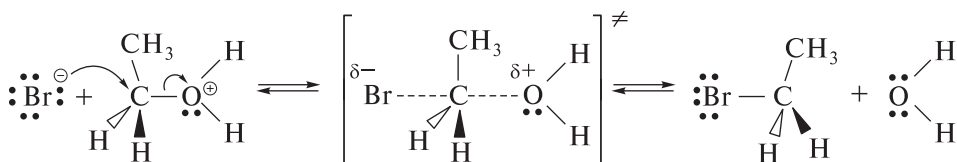
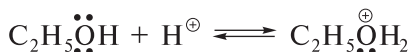
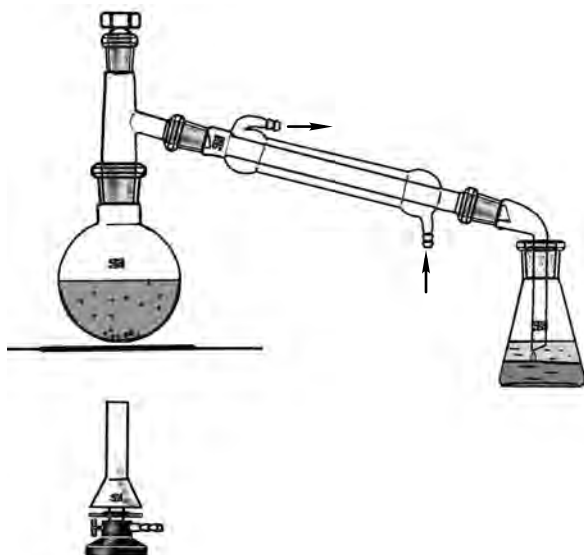


СХЕМА ПРИБОРА



ПЛАН РАБОТЫ

Стадии работы	Наблюдения и уравнения реакций
1. Собирают прибор	
2. Вливают в колбу Вюрца спирт, 35 мл воды и при постоянном перемешивании и охлаждении постепенно приливают 75 мл конц. H_2SO_4	2. При добавлении кислоты наблюдается разогревание
3. Смесь охлаждают до 18–20 °С и при перемешивании добавляют 60 г тонко растертого бромида калия	3. Реакционная смесь окрасилась в желтый цвет
4. Присоединяют колбу к холодильнику и нагревают на сетке. После прекращения выделения этилбромида выключают горелку и убирают приемник	4. При нагревании наблюдается вспенивание. Образующийся продукт в приемнике опускается на дно в виде бесцветных маслянистых капель. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{KBr} + \text{H}_2\text{SO}_4 \xrightarrow{100\text{ }^\circ\text{C}} \text{C}_2\text{H}_5\text{Br} + \text{KHSO}_4 + \text{H}_2\text{O}$
5. В делительной воронке отделяют этилбромид от воды	5. Этилбромид находится в нижнем слое
6. Высушивают хлоридом кальция	6. При добавлении CaCl_2 продукт стал прозрачным
7. Перегоняют продукт, собирая фракцию в интервале трех градусов (35–38 °С)	7. т. кип. 35–38 °С

Таблица 9. Характеристика основного и побочных продуктов

Названия веществ и формулы	Относительная молекулярная масса	Физиологическое действие	Константы из справочника				Растворимость в воде	Кислотно-основные свойства	Отделение основного продукта от побочных и исходных
			т. пл., °C	т. кип., °C	ρ, г/см ³	²⁰ <i>n</i> _D			
Этилбромид C ₂ H ₅ Br	109		-125.5	38.4	1.44	1.4239	нерастворим в воде	нейтральное	
Диэтиловый эфир C ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	74	наркотическое действие	-116.3	34.6	0.714	1.3542	мало растворим	слабое основание	$\text{Et}_2\ddot{\text{O}} + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightleftharpoons [\text{Et}_2\text{OH}]^{\oplus} \text{HSO}_4^{\ominus}$
Этилен C ₂ H ₄	28		-169.4	-10.5	—		—	нейтральное	

ПРИМЕЧАНИЯ

1. Количества органических веществ, приведенные в методике, вносят в табл. 8 в графу «масса 100%-й концентрации» (исключение — этиловый спирт, его концентрация 96%).

2. Некоторые неорганические вещества содержат кристаллизационную воду или примеси, поэтому необходимо вычислять количество 100% вещества (например, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$).

3. Количества чистых кислот и щелочей в граммах, содержащиеся в растворах, рассчитывают, пользуясь табл. 55–60 в Приложении 2, и вносят в графу «масса 100%-й концентрации».

4. Для растворителей, применяемых в синтезе или для экстракции, приводят температуру кипения, плотность и количество в мл.

Таблица 10. Константы и выход полученного вещества

Название и формула	Константы	Масса продук- та, г	Выход, %		Теоретический выход
	т. пл., °С, т. кип., °С, n_D^{20}		от тео- рети- ческого	от ука- занного в руковод- стве	
Этилбромид $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	т. кип. 35–38 °С, n_D^{20} 1.4233	40	80	90	$109 \cdot 0.5 \text{ моль} =$ $= 54.5 \text{ г}$

В спектре ЯМР ^1H этилбромида наблюдается два сигнала:

– в сильном поле при 1.66 м. д. от протонов группы CH_3 в виде триплета вследствие расщепления на двух эквивалентных протонах группы CH_2 ;

– в более слабом поле при 3.34 м. д. (вследствие электроноакцепторного эффекта атома брома) наблюдается от группы CH_2 в виде квадруплета из-за расщепления на трех эквивалентных протонах группы CH_3 .

ИК-спектр: —

УФ-спектр: —

Подпись студента _____

Подпись преподавателя _____

«__» _____ 20__ г.

Раздел 2. **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ОБЩИМ МЕТОДАМ ВЫДЕЛЕНИЯ, ОЧИСТКИ И ИДЕНТИФИКАЦИИ ВЕЩЕСТВ**

Вопросы к теме «Экстракция»

1. На чем основан метод экстракции?
2. Каким требованиям должен удовлетворять растворитель, применяемый для экстракции?
3. Какие растворители наиболее часто применяются для экстракции?
4. Как понизить растворимость в воде экстрагируемого вещества и растворителя?
5. Какую посуду применяют для экстракции?
6. Как следует проводить экстракцию, чтобы наиболее полно использовать имеющийся растворитель?
7. Зачем рекомендуется при экстракции периодически открывать кран делительной воронки?
8. Как можно предотвратить образование эмульсий при экстракции?
9. Как рекомендуется выливать водный раствор из делительной воронки и как — органический экстракт?

Вопросы к темам

«Перегонка, перегонка с паром, фракционная перегонка»

1. Каких целей достигают перегонкой?
2. Что называют температурой кипения вещества, как она может быть понижена?
3. По каким признакам можно отличить перегонку смеси от перегонки индивидуального вещества?
4. Почему перед перегонкой жидкого органического вещества его необходимо освободить от влаги? Как это можно сделать?
5. Опишите, как производят сушку жидкого органического вещества и как последнее освобождают от осушителя.

6. Чем отличаются приборы для перегонки высококипящих жидкостей от приборов для перегонки низкокипящих жидкостей?
7. На каком уровне должен находиться шарик ртути термометра в перегонной колбе?
8. Зачем при перегонке на конец холодильника надевают аллонж? Всегда ли он необходим?
9. Как поступают в тех случаях, когда перегоняемое вещество необходимо защитить от влаги воздуха?
10. Что такое перегрев жидкости, и по каким признакам его можно определить, и как его можно избежать? Как отражается перегрев жидкости на процессе перегонки?
11. Почему нельзя опускать «кипятильники» в нагретую жидкость?
12. Какой момент перегонки считается начальным? Когда прекращают перегонку?
13. С какой скоростью проводят перегонку?
14. Как перегоняют смеси веществ с близкими температурами кипения?
15. Каково назначение дефлегматора в приборе для фракционной перегонки?
16. Какие вещества можно перегонять с водяным паром?
17. На чем основан метод перегонки с водяным паром?
18. Из каких частей состоит прибор для перегонки с паром?
19. В каких соотношениях будут находиться в конденсате перегоняемое вещество и вода в случае перегонки с паром?

Вопросы к теме «Перекристаллизация»

1. На чем основан метод перекристаллизации?
2. Основные этапы процесса перекристаллизации.
3. Каким требованиям должен удовлетворять растворитель для перекристаллизации и как его подбирают?
4. Как готовят насыщенный раствор вещества в легколетучем растворителе? В воде?
5. Зачем и когда вносят активированный уголь в раствор? Какие меры предосторожности необходимо при этом принять?
6. Как освобождают насыщенный раствор от механических примесей?
7. Каким образом отделяют кристаллы от маточного раствора?
8. Как высушивают кристаллы после перекристаллизации?
9. Как отключают водоструйный насос после фильтрования?

Вопросы к теме «Хроматография»

1. Что такое хроматография? Для каких целей она используется? Классификация хроматографических методов в зависимости от применяемых фаз.
2. Какие задачи можно решить с помощью качественного хроматографического анализа?
3. Перечислите основные операции, из которых состоит процесс проведения тонкослойной хроматографии.
4. Какие требования предъявляются к адсорбентам и растворителям для ТСХ? Что такое элюотропный ряд? Как выбирается растворитель для хроматографии? От чего зависит степень адсорбции вещества?
5. Что такое «проявление» хроматограммы? Как подбирается нагрузка и выбираются условия для разделения смеси анализируемых веществ?
6. Что такое величина R_f и от чего она зависит?
7. Какие существуют методы обнаружения веществ на хроматограмме?
8. В чем заключается препаративное разделение смеси веществ методом ТСХ?

Упражнения к теме «Химические методы разделения смеси веществ»

Произведите разделение смеси веществ, используя различие в их химических свойствах в сочетании с физическими методами выделения (температура плавления и температура кипения приведены в °C для того, чтобы знать агрегатное состояние вещества). Иногда смесь состоит из жидкого вещества и растворенного в нем твердого.

1. Ацетанилид (т. пл. 113 °C) и анилин (т. кип. 184.4 °C).
2. Бензальдегид (т. кип. 179 °C) и коричная кислота (т. пл. 133 °C).
3. Бензиловый спирт (т. кип. 205 °C), бензальдегид (т. кип. 179 °C) и бензойная кислота (т. пл. 122 °C).
4. *n*-Бромацетанилид (т. пл. 166 °C) и *n*-броманилин (т. пл. 66 °C).
5. Иодбензол (т. кип. 189 °C) и анилин (т. кип. 184 °C).
6. *n*-Нитротолуол (т. пл. 51 °C) и *n*-толуидин (т. пл. 45 °C).
7. *m*-Нитробромбензол (т. пл. 56 °C) и *m*-броманилин (т. кип. 251 °C).
8. Хлорбензол (т. кип. 132 °C) и фенол (т. кип. 182 °C, т. пл. 43 °C).
9. Бутилфениловый эфир (т. кип. 210 °C) и фенол (т. кип. 182 °C).
10. *n*-Метилацетофенон (т. кип. 221 °C) и *n*-толуиловая кислота (т. пл. 181 °C).
11. Нафталин (т. пл. 80 °C) и фталевая кислота (т. пл. 191 °C).

План коллоквиума перед синтезом

1. Теория по данному методу синтеза.
2. Характеристика исходных веществ:
 - а) химические свойства;
 - б) физические свойства и физиологическое действие.
3. Мольные отношения исходных веществ:
 - а) по уравнению реакции;
 - б) взятые в реакции.
4. Расчет теоретического выхода.
5. Схема прибора для проведения реакции.
6. Условия проведения реакции. Обоснования.
7. Характеристика полученного продукта:
 - а) химические свойства;
 - б) физические свойства;
 - в) физиологическое действие.
8. Побочные продукты реакции и их характеристика.
9. Состав реакционной смеси после реакции.
10. Выделение полученного продукта из реакционной смеси.
11. Очистка полученного продукта и его идентификация.

Раздел 3.

**ЛАБОРАТОРНЫЕ РАБОТЫ
И КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПО ОБЩИМ МЕТОДАМ
ВЫДЕЛЕНИЯ, ОЧИСТКИ
И ИДЕНТИФИКАЦИИ
ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

**Работа 1. Качественный анализ смеси веществ методом
тонкослойной хроматографии**

План проведения работы

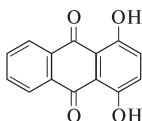
1. Сдать коллоквиум по теме «Хроматография».
2. Получить у преподавателя смеси веществ неизвестного состава.
3. Нанести пробу анализируемой смеси и веществ-свидетелей на хроматографические пластинки.
4. Проявить хроматограммы при помощи различных элюентов.
5. Отметить положение фронта растворителя.
6. Высушить хроматограммы.
7. Отметить центры пятен на хроматограммах.
8. Рассчитать значения R_f для веществ-свидетелей и компонентов смеси.
9. Сверить положение, значения R_f и окраску пятен компонентов смеси и веществ-свидетелей. По полученным результатам идентифицировать вещества и определить состав анализируемой смеси.
10. Полученные данные занести в журнал и сообщить их преподавателю.

Образец оформления работы 1

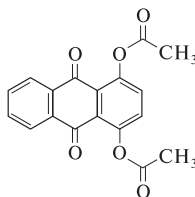
КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ СМЕСИ ВЕЩЕСТВ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Анализируемая смесь: № 2.

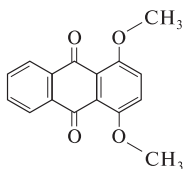
Вещества-свидетели:



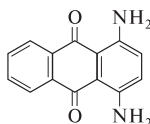
1) 1,4-Дигидроксиантрахинон



2) 1,4-Диацетоксиантрахинон



3) 1,4-Диметоксиантрахинон



4) 1,4-Диаминоантрахинон

Неподвижная фаза (адсорбент): силикагель на алюминиевой фольге (Silufol)

Элюенты:

- а) этилацетат;
- б) четыреххлористый углерод;
- в) смесь CCl_4 – AcOEt (4 : 1).

Подбор элюента по хроматограммам:

Из представленных хроматограмм* можно сделать вывод, что наиболее подходящим элюентом является смесь CCl_4 – AcOEt (4 : 1).



Элюент AcOEt



Элюент CCl_4



Элюент
 CCl_4 – AcOEt (4 : 1)

* На хроматограмме с подобранным растворителем следует обозначить вещества анализируемой смеси буквами (А, В, ...).

Определение коэффициентов удерживания (R_f):

а) анализируемая смесь:

$$R_{f(A)} = 0.65$$

$$R_{f(B)} = 0.10$$

б) вещества-свидетели:

$$R_{f(1)} = 0.91 \quad R_{f(2)} = 0.65$$

$$R_{f(3)} = 0.43 \quad R_{f(4)} = 0.10$$

Результаты хроматографического анализа:

$$R_{f(A)} = R_{f(2)}$$

$$R_{f(B)} = R_{f(4)}$$

Выводы:

Анализируемая смесь состоит из следующих веществ:

А — 1.4-диацетоксиантрахинон; Б — 1.4-диаминоантрахинон.

Подпись студента _____

Подпись преподавателя _____

«__» _____ 20__ г.

Работа 2. Перегонка и определение температуры кипения неизвестного вещества**План проведения работы**

1. Сдать коллоквиум по теме «Перегонка».
2. Получить у преподавателя вещество для перегонки, о котором известно, к какому классу соединений оно относится, и область температуры кипения (низкокипящее или высококипящее).
3. Определить массу вещества.
4. Обработать жидкость осушителем.
5. Собрать прибор для перегонки (правильно выбрать размер колбы), изображенный на рис. 18 или 19, в соответствии с температурой кипения вещества.
6. Подготовить три чистых сухих приемника (плоскодонные колбы по 30–50 мл). Все колбы пронумеровать и взвесить с пробками.
7. Поместить в колбу Вюрца 2–3 кусочка пористой глины («кипяильники»), затем туда же отфильтровать через маленькую воронку со складчатым фильтром высушенное вещество. При фильтровании проследить, чтобы жидкость не попадала в отводную трубку.
8. Подставить первый приемник и нагреть перегонную колбу. Обогрев выбирать соответственно температуре кипения вещества. В ходе

перегонки наблюдать за жидкостью в колбе, границей конденсации пара и показанием термометра.

9. Записать температуру, при которой упадет первая капля в приемник (начало перегонки). Перегонку следует вести медленно (1 капля конденсата в 2 с), следя за тем, чтобы шарик термометра омывался парами вещества.
10. Записать температуру, при которой перестает подниматься ртутный столбик (начало перегонки индивидуального вещества) и, не прекращая нагрева, быстро заменить первый приемник вторым и перегнать индивидуальное вещество в температурном интервале 1–2 °С (II фракция).
11. После того как основное вещество отгонится и температура начнет изменяться, заменить второй приемник третьим и собрать III фракцию. **Нельзя перегонять вещество досуха.**
12. Охладить колбу Вюрца, перелить в нее I и III фракции и снова перегнать в тех же температурных пределах в те же приемники*.
13. Записать температуру кипения, взвесить II фракцию, рассчитать выход (в %), определить показатель преломления. Все полученные данные записать в лабораторный журнал (см. образец оформления работы ниже).
14. Сообщить преподавателю полученные данные и, если они верны, узнать название перегоняемого вещества.
15. В справочнике или Приложении 2 найти константы перегнанного вещества и сравнить их с полученными данными.
16. Сдать перегнанный продукт преподавателю.

Образец оформления работы 2

ПЕРЕГОНКА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ КИПЕНИЯ НЕИЗВЕСТНОГО ВЕЩЕСТВА

1. Получено для перегонки низкокипящее галогенозамещенное вещество (т. кип. 80–120 °С). Высушивающее средство — CaCl_2 .

Масса жидкости с колбой — 67.5 г.

Масса колбы — 32.3 г.

Масса жидкости — 35.2 г.

2. Схема прибора.

3. Результаты перегонки.

* Это делается с целью более полного разделения смеси, так как вначале температура кипения основного вещества точно не известна, и оно при перегонке частично попадает и в I, и в III фракции.

Масса до перегонки, г	№ фракции	Интервал кипения, °С	Масса, г	Выход, % (масс.)	n_D^{20}	Название вещества и формула	Константы по справочнику		
							т. кип, °С	n_D^{20}	ρ , г/см ³
35.2	I	95–98	8.0	74%	1.4361	Бутил-бромид C_4H_9Br	101.6	1.4398	1.27
	II	98–102	26.0		1.4400				
	III	102–105	1.2		1.4400				

Подпись студента _____

Подпись преподавателя _____

«__» _____ 20__ г.

Работа 3. Перекристаллизация неизвестного вещества

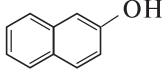
План проведения работы

1. Сдать коллоквиум по теме «Перекристаллизация, возгонка».
2. Получить у преподавателя вещество, записать его массу.
3. Оставить 0.1 г вещества для определения температуры плавления.
4. Собрать приборы, изображенные на рис. 26.
5. Провести перекристаллизацию.
6. Провести сушку вещества.
7. Определить температуру плавления вещества до и после перекристаллизации.
8. Записать результаты работы в лабораторный журнал (см. образец оформления на с. 158).
9. Сообщить преподавателю полученные данные и, если они верны, узнать название вещества, полученного для перекристаллизации.
10. В справочнике или в Приложении 3 найти значение температуры плавления перекристаллизованного вещества и сравнить ее с полученным в ходе работы значением.
11. Установить идентичность перекристаллизованного вещества с одним из образцов, полученным у преподавателя, по температуре плавления смешанных проб.
12. Сдать перекристаллизированный продукт преподавателю.

Образец оформления лабораторной работы 3

ПЕРЕКРИСТАЛЛИЗАЦИЯ НЕИЗВЕСТНОГО ВЕЩЕСТВА

1. Получено 2.0 г неизвестного кристаллического вещества А.
2. Подбор растворителя для перекристаллизации:
вода — вещество не растворяется в кипящей воде;
спирт — вещество растворяется при нагревании,
при охлаждении кристаллизуется.
Растворитель для перекристаллизации — этиловый спирт.
3. План перекристаллизации и схема прибора.
4. Результаты работы

Масса до перекристаллизации, г	Растворитель	Масса после перекристаллизации, г	Выход, % (масс.)	т. пл., °С	Название вещества и формула	т. пл. из справочника, °С
2.0	Этанол	1.5	75	121–122	2-Нафтол 	123

5. Установление идентичности с двумя полученными веществами:
Б — бензойная кислота, т. пл. 121–122 °С.
В — 2-нафтол, т. пл. 123 °С.
т. пл. смешанной пробы с веществом Б — 92–110 °С.
т. пл. смешанной пробы с веществом В — 121–122 °С.

Наблюдается депрессия (понижение) температуры плавления с веществом Б на 29 °С (отсутствует с веществом В), следовательно, перекристаллизованное вещество идентично веществу В (2-нафтолу).

Подпись студента _____

Подпись преподавателя _____

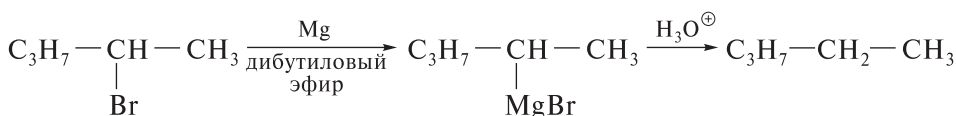
«__» _____ 20__ г.

Часть III

СИНТЕТИЧЕСКИЕ РАБОТЫ

Раздел 1. АЛКАНЫ

Работа 4. Пентан



Реактивы

- | | |
|---|------------------------------|
| 1. 2-Бромпентан | 38.0 г (0.25 моль) |
| 2. Магний, стружка | 6.0 г (0.25 моль) |
| 3. Дибутиловый эфир,
абсолютный (примечание 1) | 50 мл |
| 4. Серная кислота, конц. | 30.0 и 10 г (0.3 и 0.1 моль) |
| 5. Иод кристаллический | |
| 6. Карбонат калия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 250 мл, капельная воронка, термометр, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка (примечание 2), магнитная мешалка, круглодонная колба объемом 250 мл, насадка Вюрца, прямой холодильник (примечание 3), аллонж.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для фракционной перегонки.

Методика синтеза и выделения [1]

В колбу помещают магний (6 г) и маленький кристалл иода, после чего к ней присоединяют капельную воронку и обратный холодильник, снабженный хлоркальциевой трубкой (рис. 9, Б, примечание 4). 2-Бромпентан (38 г) растворяют в дибутиловом эфире (25 мл), пере-

носят раствор в капельную воронку и прибавляют около 5 мл раствора галогенопроизводного к магнию. Смесь в колбе осторожно нагревают при перемешивании до начала реакции (15–30 мин, примечание 4) и после ее инициирования к смеси прибавляют оставшееся количество дибутилового эфира (25 мл). После этого к смеси при перемешивании по каплям прибавляют эфирный раствор галогенпроизводного с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси держалась в диапазоне 50–60 °С (примечание 5). После окончания прибавления раствора галогенопроизводного смесь перемешивают 1 ч при 85–90 °С, охлаждают до комнатной температуры, после чего из колбы извлекают капельную воронку и быстро закрывают горло пробкой. В круглодонной колбе готовят раствор серной кислоты (30 г, примечание 6) в воде (100 мл), помещают колбу в охлаждающую баню и закрепляют на штативе магнитной мешалки. С помощью насадки Вюрца, снабженной капельной воронкой к колбе присоединяют прямой холодильник (рис. 29, примечание 3). Полученный раствор реактива Гриньяра быстро переносят в капельную воронку и закрывают горло хлоркальцевой трубкой. К интенсивно перемешиваемому и охлаждаемому льдом с водой раствору серной кислоты осторожно по каплям прибавляют раствор реактива Гриньяра, не допуская закипания реакционной смеси. По окончании внесения магнийорганического реагента капельную воронку заменяют термометром, и смесь осторожно нагревают при перемешивании до достижения температуры отгоняемых паров 93–97 °С. Дистиллят промывают в делительной воронке концентрированной серной кислотой (10 г, примечание 6) и сушат в течение ночи прокаленным карбонатом калия. Раствор отфильтровывают через воронку со складчатым фильтром в круглодонную колбу и фракционируют с дефлегматором (рис. 22), собирая фракцию продукта с т. кип. 35–37 °С. Выход пентана — около 9 г (50%). Литературные данные [2]: т. кип. 36 °С, $n_D^{20} = 1.3575$.

^1H ЯМР-спектр* (CDCl_3): δ 1.26 (м, 6H, 3CH_2), 0.88 м. д. (т, $J = 7.3$ Гц, 6H, 2CH_3) [3].

Примечания

1. Получение дибутилового эфира описано в работе 34. Перед синтезом эфир сушат прокаленным сульфатом натрия и перегоняют, собирая фракцию 142–144 °С.

* Список сокращений, применяемых при описании ЯМР-спектров для обозначения мультиплетности сигналов, приведен в Приложении 4.

2. Все перечисленные выше части прибора должны быть тщательно высушены.
3. Прямой холодильник должен быть достаточно эффективным, а приемник при отгонке и перегонке продукта следует охлаждать в ледяной бане с добавлением соли.
4. Об иницировании реакции свидетельствует помутнение смеси и резкое повышение температуры. Если реакция не начинается в течение 30 мин, в колбу вносят кристаллик иода и продолжают нагревание.
5. Если реакция идет слишком бурно, колбу немного охлаждают холодной водой.
6. При работе с концентрированной серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.

Утилизация отходов

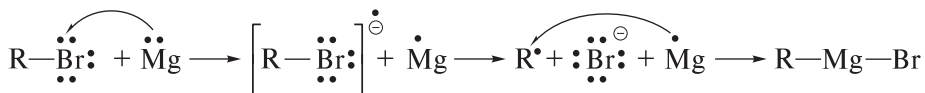
1. После отгонки продукта смесь из круглодонной колбы перенести в делительную воронку, отделить слой дибутилового эфира и сдать его в препараторскую.
2. Кубовый остаток после отгонки продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
4. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Первой стадией синтеза является получение магнийорганического соединения. Алкилмагнийгалогениды, или реактивы Гриньяра, чаще всего получают действием галогенопроизводных углеводов на металлический магний в эфире. Активность галогенопроизводных в реакции с магнием сильно зависит от природы галогена, уменьшаясь в ряду от иода к хлору. Однако в случае иодпроизводных выход магнийорганических соединений снижается из-за побочных реакций нуклеофильного замещения. Поэтому в алифатическом ряду чаще используются бромиды и хлориды.

Механизм образования реактивов Гриньяра представляет собой радикальный окислительно-восстановительный процесс, в котором маг-

ний, являясь донором электронов, окисляется до двухвалентного состояния, а алкилгалогенид восстанавливается. Реакция начинается с переноса одного электрона от магния к более электроотрицательному атому галогена. Образовавшийся анион-радикал стабилизируется гомолитическим разрывом связи C–Hal, что приводит к формированию ковалентной связи C–Mg:

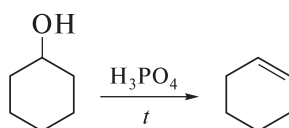


Обычно синтез магнийорганических соединений проводят в среде абсолютного диэтилового эфира. Если реакционную массу необходимо нагревать при более высоких температурах, то используют другие простые эфиры: от диизопропилового эфира до анизол. Так, при получении реактива Гриньяра в синтезе пентана используется высококипящий эфир (например, дибутиловый эфир), что упрощает отделение продукта от растворителя. В качестве растворителей могут использоваться и третичные амины, также способные к комплексообразованию. Большое применение нашел и тетрагидрофуран, особенно для получения магнийорганических соединений из винилгалогенидов (реакция Нормана).

Формально реактивы Гриньяра можно рассматривать как магниевые соли соответствующих углеводов. Поэтому магнийорганические соединения легко разрушаются водой, спиртами и другими более сильными кислотами с выделением соответствующих углеводов. В большинстве случаев это свойство следует учитывать при работе с реактивами Гриньяра. При необходимости, как в приведенной выше методике, это свойство можно использовать и для превращения галогенопроизводных в соответствующие углеводороды. На практике гидролиз магнийорганических соединений поводят обработкой минеральными кислотами или спиртами.

Раздел 2. АЛКЕНЫ

Работа 5. Циклогексен



Реактивы

- | | |
|----------------------------|--------------------|
| 1. Циклогексанол | 15.0 г (0.15 моль) |
| 2. Фосфорная кислота (85%) | 8.0 г (0.075 моль) |
| 3. Хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50 мл, дефлегматор (примечание 1), насадка Вюрца, прямой холодильник, аллонж.

Выделение и очистка: делительная воронка, комплект посуды для фракционной перегонки.

Методика синтеза и выделения [4, с. 491]

В колбу помещают циклогексанол (15 г) и фосфорную кислоту (8 г), присоединяют эффективный дефлегматор (рис. 22, примечание 1) и, с помощью насадки Вюрца, прямой холодильник. Смесь нагревают до кипения и отгоняют образующийся продукт (примечания 2, 3). Дистиллят переносят в делительную воронку, промывают водой и сушат хлоридом кальция. Продукт сливают в круглодонную колбу и перегоняют с дефлегматором, собирая фракцию с т. кип. 82–83 °С. Выход циклогексена — около 10.5 г (87%). Литературные данные [2]: т. кип. 83 °С, $n_D^{20} = 1.4464$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 5.68 (с, 2H, 2CH), 1.99 (м, 4H, 2CH₂), 1.62 м. д. (м, 4H, 2CH₂) [3].

Примечания

1. Дефлегматор должен быть достаточно эффективным. Лучше использовать колонку Хемпеля с насадкой из колец Рашига (рис. 23).
2. В процессе реакции температура кипения отгоняемых продуктов снижается от 95 до 70 °С.
3. Перегонку останавливают, когда в колбе образуется два слоя.

Утилизация отходов

1. Кубовый остаток после отгонки продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Водную фазу после отделения продукта слить в сборник «Вода/органические растворители».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
4. Кубовый остаток после перегонки циклогексена слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

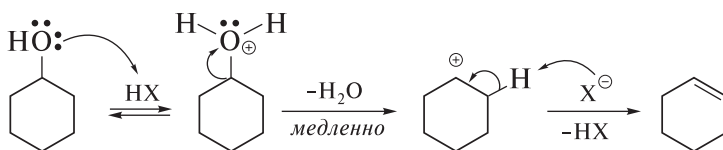
Обсуждение

Дегидратация спиртов является одним из важнейших методов получения алкенов. Легкость отщепления воды возрастает при переходе от первичных спиртов к третичным. Дегидратация вторичных и третичных спиртов протекает по механизму $E1$, поэтому в результате реакции преимущественно образуются алкены по правилу Зайцева (подробнее см. учебник, т. II, с. 353–354). Реакции элиминирования конкурентны реакциям замещения, приводящим к образованию простых эфиров (см. работу 34).

При кислотно-катализируемой дегидратации первичных спиртов для повышения доли продуктов элиминирования реакцию следует проводить при большей температуре (до 200 °С) и высокой концентрации кислоты. Однако в жестких условиях синтез алкенов сопровождается образованием большого числа побочных продуктов.

Вторичные спирты дегидратируются легче, чем первичные. Реакцию проводят при температуре 140–150 °С в присутствии фосфорной или серной кислоты. Еще легче отщепляют молекулу воды третичные спирты. Их дегидратацию проводят при температуре около 100 °С в присутствии фосфорной, *пара*-толуолсульфоновой или щавелевой кислоты, причем использование щавелевой кислоты позволяет избежать перегруппировок интермедиата.

На первой стадии реакции молекула спирта подвергается протонированию, что создает хорошую уходящую группу, отщепляющуюся на второй (медленной) стадии:



На заключительной (быстрой) стадии основание (молекула воды или анион кислоты) отщепляет протон от образовавшегося карбокатиона, что приводит к образованию алкена. Для смещения равновесия в сторону образования алкенов и снижения доли побочных реакций изомеризации и полимеризации образующийся алкен удаляют из сферы реакции отгонкой.

В ряде случаев, чтобы избежать побочных реакций, превращение спиртов в алкены целесообразно проводить через промежуточные производные, например тозилаты, ксантогенаты, галогениды.

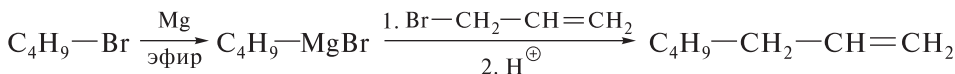
По методике, аналогичной получению циклогексена, синтезируют и другие алкены, приведенные в табл. 11.

Таблица 11. Алкены, получаемые кислотнo-катализируемой дегидратацией спиртов

Продукт реакции	Исходный спирт	Физические константы	Выход
Циклопентен	Циклопентанол	т. кип. 45 °С, $n_D^{20} = 1.4222$	75%
2-Пентен*	2-Пентанол	т. кип. 37 °С, $n_D^{20} = 1.3830$	70%
2-Метил-2-бутен*	2-Метил-2-бутанол	т. кип. 38 °С, $n_D^{20} = 1.3859$	85%

* Приемник при отгонке и перегонке продукта следует охлаждать в ледяной бане.

Работа 6. 1-Гептен



Реактивы

1. Бутилбромид (примечание 1)	34.5 г (0.25 моль)
2. Магний, стружка	6.0 г (0.25 моль)
3. Аллилбромид	25.0 г (0.21 моль)
4. Диэтиловый эфир, абсолютный	160 мл
5. Серная кислота (25% водн. раствор)	70 мл
6. Сульфат магния	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 500 мл, капельная воронка, обратный холодильник, магнитная или механическая мешалка с герметичным затвором, хлоркальциевая трубка (примечания 2, 3).

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для фракционной перегонки (примечание 4).

Методика синтеза и выделения [4, с. 480]

В колбу помещают магний (6 г), эфир (100 мл), присоединяют капельную воронку и обратный холодильник, снабженный хлоркальциевой трубкой (рис. 9, А). Бутилбромид (34.5 г) растворяют в эфире (50 мл), переносят раствор в капельную воронку и прибавляют около 10 мл раствора бутилбромида к магнию в эфире. Реакционную смесь перемешивают до начала реакции (5–10 мин, примечание 5) и после ее инициирования к смеси прибавляют при помешивании по каплям оставшийся эфирный раствор галогенпроизводного с такой скоростью, чтобы реакционная масса умеренно кипела (примечание 6). К концу прибавления галогенида реакция замедляется, и колбу нагревают на водяной бане 30–60 мин (примечание 7). В капельную воронку вносят раствор аллилбромида (25 г) в абсолютном эфире (10 мл) и осторожно при интенсивном перемешивании и охлаждении льдом с водой прибавляют этот раствор в реакционную смесь до начала экзотермической реакции, после чего по каплям прибавляют остаток аллилбромида, поддерживая слабое кипение реакционной смеси. По окончании внесения аллилбромида смесь нагревают еще 30 мин на водяной бане, поддерживая слабое кипение реакционной смеси (примечание 8). Затем

смесь охлаждают ледяной водой и при перемешивании выливают в смесь льда (100 г), воды (100 мл) и разбавленной (25%) серной кислоты (70 мл). Образовавшуюся при гидролизе смесь переносят в делительную воронку, органический (верхний) слой отделяют, промывают водой (дважды по 50 мл) и сушат сульфатом магния. Раствор отфильтровывают через воронку со складчатым фильтром в круглодонную колбу и фракционируют (рис. 22). Сначала, нагревая на водяной бане, собирают фракцию диэтилового эфира, а потом, нагревая на плитке, собирают фракцию продукта с т. кип. 93–95 °С. Выход составляет около 14 г (70%). Литературные данные [2]: т. кип. 94 °С, $n_D^{20} = 1.3998$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 5.84 (м, 1H, =CH), 4.95 (м, 2H, =CH₂), 2.05 (м, 2H, CH₂), 1.39 (м, 2H, CH₂), 1.30 (м, 4H, 2CH₂), 0.89 м. д. (т, $J = 6.7$ Гц, 3H, CH₃) [3].

Примечания

1. Получение бутилбромиды описано в работе 19.
2. Все части прибора должны быть тщательно высушены, а для проведения реакции применяют абсолютный эфир, перегнанный над натрием.
3. Синтез лучше проводить в атмосфере инертного газа (азота или аргона). Подачу инертного газа лучше осуществить через верхний шлиф обратного холодильника (рис. 48, Б).
4. Дефлегматор должен быть достаточно эффективным, лучше использовать колонку Хемпеля с насадкой из колец Рашига, показанную на рис. 23, А.
5. Вскипание эфира и помутнение раствора свидетельствуют об иницировании реакции. Если реакция не начинается, колбу осторожно подогревают до начала вскипания.
6. Если реакция идет слишком бурно, колбу немного охлаждают холодной водой. Иногда при получении реактивов Гриньяра (при неконтролируемой реакции) возможно бурное вскипание эфира и выброс реакционной смеси из колбы. Не следует допускать ни перегрева (охлаждать холодной водой), ни излишнего охлаждения (подогревать теплой водой).
7. Нагрев смеси следует проводить до полного растворения магния, поскольку его избыток реагирует с аллилбромидом с образованием побочных продуктов. Если магний прореагировал не полностью, к реакционной смеси следует дополнительно добавить небольшое количество бутилбромиды.

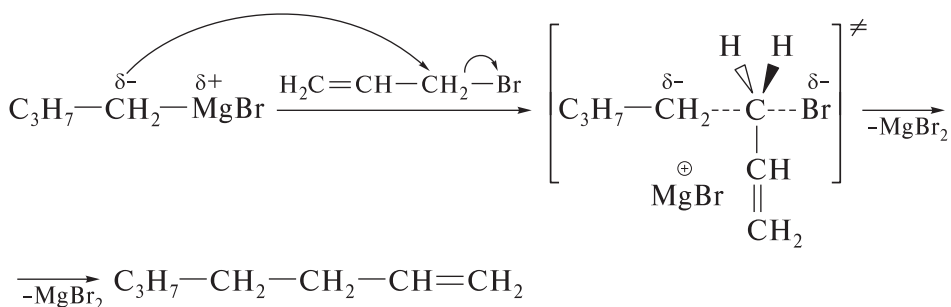
8. После завершения синтеза в реакционной смеси остается небольшое количество реактива Гриньяра. Для проверки пипеткой осторожно отбирают пробу реакционной массы (около 1 мл) и прибавляют к раствору (1%) кетона Михлера в сухом толуоле (2 мл). К полученной смеси добавляют воду (1 мл) и при перемешивании несколько капель раствора (0.2%) иода в уксусной кислоте. Появление сине-зеленой окраски раствора свидетельствует о наличии в реакционной смеси непрореагировавшего реактива Гриньяра.

УТИЛИЗАЦИЯ ОТХОДОВ

1. Отгон эфира слить в сборник «Диэтиловый эфир».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Первой стадией синтеза является получение магнийорганического соединения (механизм реакции обсуждается в работах 4 и 25). Реакция реактива Гриньяра с аллилбромидом протекает по механизму нуклеофильного замещения S_N2 . Высокая реакционная способность аллилгалогенидов в этих реакциях объясняется тем, что переходное состояние стабилизируется благодаря перекрыванию орбиталей пятикоординированного атома углерода и соседней π -связи:

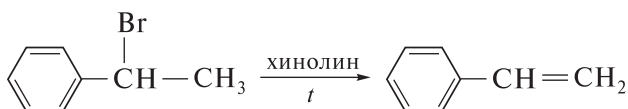


По аналогичной методике из аллилбромидов и соответствующих бромпроизводных с выходом 70–75% могут быть получены алкены, представленные в табл. 12.

Таблица 12. Алкены, получаемые из аллилбромида и алкилмагниибромидов

Продукт реакции	Исходное бромпроизводное	Физические константы [2]
1-Гексен	<i>n</i> -Пропилбромид	т. кип. 62–65 °С, $n_D^{20} = 1.3870$
1-Октен	<i>n</i> -Пентилбромид	т. кип. 121–123 °С, $n_D^{20} = 1.4085$

Работа 7. Стирол



Реактивы

- | | |
|--------------------------------------|-------------------|
| 1. (1-Бромэтил)бензол (примечание 1) | 37.0 г (0.2 моль) |
| 2. Хинолин (примечание 2) | 70.0 мл |
| 3. Толуол | 50 мл |
| 4. Гидрохинон | 45–60 мг |
| 5. Хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, насадка Вюрца, прямой холодильник, термометр, аллонж, магнитная мешалка с нагревом (примечания 3).

Выделение и очистка: комплект посуды для перегонки с паром, коническая воронка, комплект посуды для перегонки в вакууме.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [5]

В колбу вносят перегнанный хинолин (70 мл), (1-бромэтил)бензол (37 г), присоединяют прямой холодильник (рис. 20) и быстро нагревают смесь до начала отгонки продукта. Собирают фракцию с т. кип. от 120 до 160 °С (примечания 4, 5). Дистиллят переносят в колбу для перегонки с паром, прибавляют воду (30 мл) и перегоняют стирол с

паром (рис. 21, примечания 6, 7). Полученный маслообразный продукт с помощью делительной воронки отделяют в сухую колбу и сушат небольшим количеством прокаленного хлорида кальция (примечание 7). Продукт фильтруют через складчатый фильтр в колбу Кляйзена и перегоняют в вакууме (примечания 8, 9), собирая фракцию с т. кип. 44–46 °С (40 мм рт. ст.). Выход стирола составляет около 12 г (57%). Литературные данные [2]: т. кип. 145 °С, 47–48 °С (20 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5468$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.38 (м, 2H, аром. CH), 7.27 (м, 3H, аром. CH), 6.70 (дд, $J^1 = 11.0$ Гц, $J^2 = 17.7$ Гц, 1H, CH=), 5.72 (дд, $J^1 = 17.7$ Гц, $J^2 = 1.1$ Гц, 1H, =CH₂), 5.22 м. д. (дд, $J^1 = 11.0$ Гц, $J^2 = 1.1$ Гц, 1H, =CH₂) [3].

Примечания

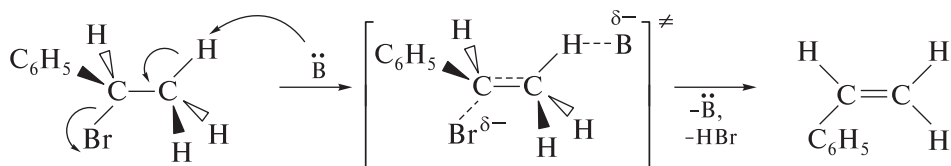
1. Получение (1-бромэтил)бензола описано в работе 16.
2. Получение хинолина описано в работе 113.
3. При отсутствии магнитной мешалки с эффективным нагревом синтез с несколько меньшим выходом можно провести без перемешивания с применением масляной бани.
4. Отгонку стирола следует проводить максимально быстро, чтобы снизить потери за счет полимеризации.
5. Горячий кубовый остаток после отгонки продукта следует осторожно разбавить толуолом (50 мл).
6. Отгонку ведут до тех пор, пока в дистилляте не перестанут образовываться маслянистые капли стирола.
7. В колбу с продуктом целесообразно добавить гидрохинон (15–20 мг) для ингибирования полимеризации.
8. Приемник для сбора продукта следует охлаждать в ледяной бане.
9. Если полученный продукт не будет сразу использован для дальнейших превращений, его следует стабилизировать прибавлением гидрохинона (15–20 мг).

Утилизация отходов

1. Теплый кубовый остаток после разбавления толуолом слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены». При охлаждении кубовый остаток застывает, что существенно затрудняет очистку колбы.
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Кубовые остатки после перегонки продукта, а также предгон слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

Отщепление галогеноводорода от алкилгалогенидов, приводящее к образованию алкенов, проводят в присутствии оснований. Дегидрогалогенирование алкилгалогенидов в присутствии оснований протекает по механизму элиминирования *E2* (см. подробнее о механизме реакций элиминирования в учебнике, т. II, с. 236). Важным структурным фактором, обуславливающим эффективность протекания реакции элиминирования и ее стереохимический результат, является возможность образования в переходном состоянии *анти*-перипланарной конформации, в которой элиминируемые группы находятся в «трансоидном» положении:



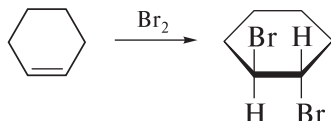
Легкость отщепления галогеноводорода снижается при переходе от третичных галогенопроизводных к первичным и существенно возрастает при наличии в β -положении электроноакцепторных группировок, повышающих кислотность атомов водорода. Элиминирование галогеноводородов в большинстве случаев приводит к преимущественному образованию *транс*-алкенов по правилу Зайцева (наиболее замещенных), однако при наличии стерических затруднений наблюдается тенденция увеличения продуктов элиминирования по Гофману. Для снижения доли конкурентных реакций нуклеофильного замещения реакции элиминирования проводят по возможности при высокой температуре и с использованием сильных, стерически-затрудненных ненуклеофильных оснований. По этой причине для препаративных синтезов алкенов предпочтительней использовать алкилбромиды, имеющие более высокие температуры кипения, нежели алкилхлориды. В качестве оснований применяют алкоголяты щелочных металлов (особенно эффективен *трет*-бутоксид калия) и азотистые основания (хинолин, этилдициклогексилламин, N,N-диметиланилин, 1,5-диазабицикло[4.5.0]-ундец-5-ен и др.).

Реакции элиминирования являются одним из основных методов формирования кратных связей и поэтому имеют широкое практическое использование в лабораторном синтезе ненасыщенных соединений.

По методике, аналогичной получению стирола, из 3-бромциклогексена с выходом 65% синтезируют 1,3-циклогексадиен. Литературные данные [2]: т. кип. 80 °С, $n_D^{20} = 1.4730$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 5.87 (м, 2H, 2CH=), 5.80 (м, 2H, 2CH=), 1.15 м. д. (с, 4H, 2CH₂) [3].

Работа 8. *транс*-1,2-Дибромциклогексан



Реактивы

- | | |
|-------------------------------|-------------------|
| 1. Циклогексен (примечание 1) | 9.0 г (0.11 моль) |
| 2. Бром (примечание 2) | 18.0 г (0.1 моль) |
| 3. Четыреххлористый углерод | 50 мл |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 100 мл, термометр, капельная воронка, магнитная мешалка (примечания 3, 4).

Выделение и очистка: роторный испаритель, комплект посуды для перегонки в вакууме.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [6, с. 365]

В трехгорлую колбу, снабженную термометром и капельной воронкой (рис. 9, Б), вносят циклогексен (9 г) в четыреххлористом углероде (30 мл) и охлаждают раствор до 0 °С (примечание 5). К раствору циклогексена при перемешивании из капельной воронки прибавляют по каплям раствор брома (18 г, примечание 6) в четыреххлористом углероде (20 мл), поддерживая температуру не выше 5 °С. После окончания реакции (примечание 7) реакционную смесь переливают в круглодонную колбу и упаривают в вакууме (примечание 8). К колбе с помощью насадки Кляйзена присоединяют прямой холодильник, и перегоняют продукт в вакууме (рис. 24, Б), собирая фракцию, кипящую при

101–102 °С (15 мм рт. ст.). Выход — около 25 г (90%). Литературные данные [2]: т. кип. 105 °С (20 мм рт. ст.), т. пл. –4 °С, $n_D^{20} = 1.5445$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 4.45 (м, 2H, 2CH),

2.42 (м, 2H, $-\text{CH}_2$), 1.85 (м, 4H, 2 CH_2), 1.50 м. д. (м, 2H, $-\text{CH}_2$) [3].

Примечания

1. Получение циклогексена описано в работе 5.
2. Все работы с бромом следует проводить под тягой, соблюдая меры предосторожности, так как при попадании на кожу он вызывает сильные ожоги, а его пары токсичны. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.4 и 1.9.
3. Все части прибора должны быть высушены.
4. Перед синтезом следует проверить кран капельной воронки для брома на герметичность, налив в нее 1–2 мл четыреххлористого углерода.
5. Для охлаждения лучше использовать баню со смесью льда и поваренной соли.
6. Прибавлять раствор галогена следует медленно, следя по окраске смеси за тем, чтобы в реакционной среде не было избытка брома.
7. Об окончании реакции свидетельствует обесцвечивание реакционной смеси.
8. При отсутствии роторного испарителя избыток растворителя можно отогнать в приборе для перегонки в вакууме, нагревая колбу на водяной бане.

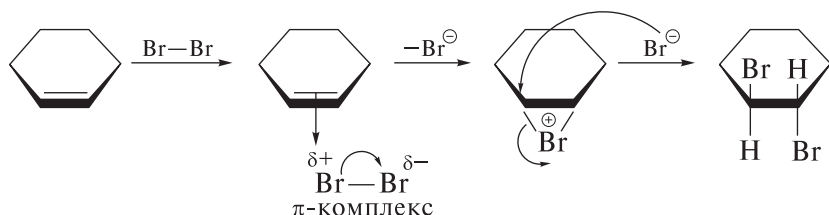
Утилизация отходов

Отгон растворителя, предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

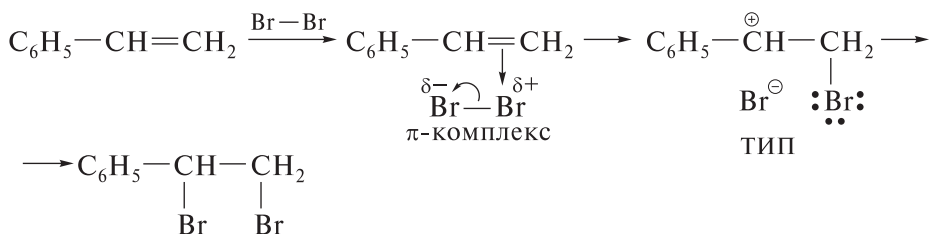
Обсуждение

Присоединение галогенов по двойной связи начинается с координации молекул галогена и алкена, приводящей к образованию π -комплекса (комплекс с переносом заряда). Образовавшийся π -комплекс из-за дальнейшей поляризации связей и отщепления бромид-иона перегруппировывается в циклический бромониевый ион, в котором положительный заряд делокализован между атомом галогена и двумя атомами углерода. На заключительной стадии механизма бромид-ион атакует

электронодефицитные атомы углерода бромониевого иона. Из-за стерических трудностей такая атака возможна только с тыльной стороны от атома галогена бромониевого иона (*анти*-присоединение), поэтому при бромировании циклогексена преимущественно образуется *транс*-1,2-дибромциклогексан:



При наличии в алкене заместителей (например, арила), способных стабилизировать положительный заряд на соседнем атоме углерода, присоединение галогенов может происходить и по альтернативному механизму. Так, в частности, при присоединении брома к стиролу и его производным возможно образование промежуточной тесной ионной пары (ТИП). Результатом образования ТИП оказывается *син*-присоединение молекулы галогена по двойной связи:



Галогенирование алкенов имеет важное синтетическое значение. Его часто используют для качественного и количественного анализа алкенов, а также при исследовании ненасыщенности соединений. Ряд дигалогенопроизводных широко применяют в промышленном и лабораторном синтезе и используют в качестве растворителей (1,2-дихлорэтан).

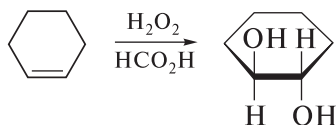
По аналогичной методике из соответствующих алкенов с выходом 85–90% могут быть получены 1,2-дибромпроизводные, представленные в табл. 13.

Таблица 13. 1,2-Дибромпроизводные, получаемые галогенированием непредельных соединений

Продукт реакции	Исходный алкен	Физические константы [2]
1,2-Дибромгексан	1-Гексен	т. кип. 90 °С (18 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5010$
1,2-Дибромфенилэтан*	Стирол	т. пл. 71–73 °С, т. кип. 133 °С (20 мм рт. ст.)

* После прибавления брома образовавшийся осадок перемешивают 10 мин, отфильтровывают, промывают четыреххлористым углеродом и сушат. Для аналитических целей продукт перекристаллизовывают из петroleйного эфира.

Работа 9. *транс*-Циклогексан-1,2-диол



Реактивы

- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| 1. Циклогексен (примечание 1) | 8.5 г (0.1 моль) |
| 2. Пероксид водорода, 30% раствор | 14.0 мл (0.1 моль) |
| 3. Муравьиная кислота, 88% | 60 мл |
| 4. Гидроксид натрия | 8.0 г (0.2 моль) |
| 5. Этилацетат | 120 мл |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 250 мл, термометр, обратный холодильник, капельная воронка, магнитная мешалка.

Выделение и очистка: круглодонная колба объемом 100 мл, роторный испаритель, делительная воронка, комплект посуды для перегонки в вакууме.

Методика синтеза и выделения [4, р. 549]

В колбу, снабженную термометром, капельной воронкой и обратным холодильником (рис. 9, В), помещают муравьиную кислоту (60 мл),

пероксид водорода (14 мл, примечание 2). В полученный раствор при перемешивании в течение 10 мин прибавляют по каплям из капельной воронки циклогексен (8.5 г), поддерживая температуру смеси 40–45 °С (примечание 3). После этого реакцию смесь перемешивают 2 ч при 45 °С для завершения реакции, переливают в круглодонную колбу и упаривают с помощью роторного испарителя (примечание 4). К остатку в колбе прибавляют раствор гидроксида натрия (8 г) в воде (20 мл), смесь выдерживают 30 мин при 45 °С, и экстрагируют продукт теплым этилацетатом (четырежды порциями по 30 мл). Экстракты объединяют и упаривают с помощью роторного испарителя до начала кристаллизации продукта (примечания 4, 5). К колбе с помощью насадки Кляйзена присоединяют прямой холодильник и перегоняют продукт в вакууме (рис. 24, Б, примечание 6), собирая фракцию, кипящую при 128–132 °С (15 мм рт. ст.). Выход — около 7.5 г (63%). Литературные данные [2]: т. кип. 132 °С (15 мм рт. ст.), т. пл. 102–103 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 4.31 (м, 2H, CH), 3.33 (м, 2H, OH), 1.94 (м, 2H, CH₂), 1.70 (м, 2H, CH₂), 1.23 м. д. (м, 4H, CH₂) [3].

Примечания

1. Получение циклогексена описано в работе 5.
2. При работе с концентрированными растворами пероксида водорода следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу он вызывает ожоги.
3. При превышении указанной температуры следует прекратить перемешивание и охладить реакцию смесь, используя охлаждающую баню. Слишком интенсивная реакция может привести к выбросу реакционной смеси из колбы.
4. При отсутствии роторного испарителя избыток растворителя и воды можно отогнать в приборе для перегонки в вакууме, нагревая колбу на водяной бане.
5. Для очистки продукта остаток можно перекристаллизовать из ацетона или этилацетата.
6. В процессе перегонки необходимо следить за тем, чтобы продукт не кристаллизовался в холодильнике. Для этого в холодильнике отключают воду и током пара кристаллы продукта смывают в приемник.

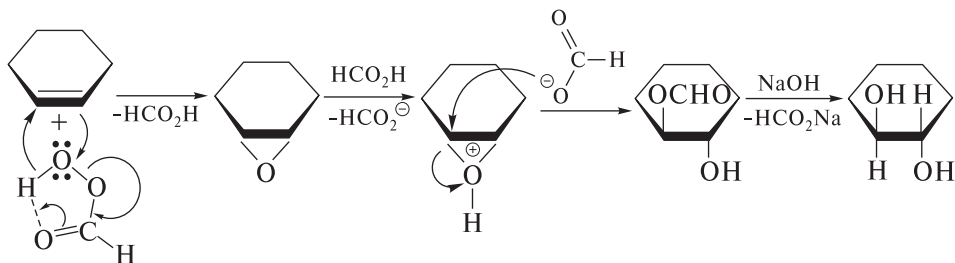
Утилизация отходов

1. Отгон муравьиной кислоты слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

2. Отгон этилацетата слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
3. Кубовый остаток после перегонки продукта растворить в теплой воде и слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

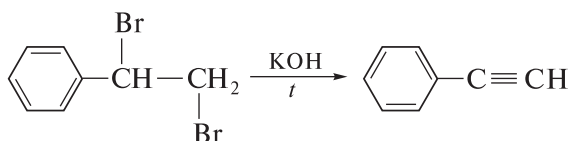
Одним из способов *транс*-гидроксилирования алкенов является эпексидирование с последующим стереоспецифическим раскрытием эпексидного цикла. Для получения эпексидов в качестве окислителей наиболее часто применяют пероксид водорода в присутствии катализаторов, неорганические перексиды (оксон, надвольфрамовую кислоту), надкислоты (надбензойную, *м*-хлорнадбензойную, надфталевую, надмуравьиную и другие кислоты), диметилдиоксиран и ряд других агентов. Окисление алкенов надкислотами в органических растворителях, например в дихлорэтано или хлороформе, используют для препаративного получения эпексидов (реакция Прилежаева). В случае применения надмуравьиной кислоты (образующейся из муравьиной кислоты и пероксида водорода) эпексид выделить не удастся, поскольку в кислой среде оксирановый цикл раскрывается, в результате чего образуется формиат соответствующего диола. Окисление алкенов надкислотами идет через циклическое переходное состояние.



Образование промежуточного эпексида определяет стереохимический результат дигидроксилирования алкенов этим методом. Протонирование гетероатома в образовавшемся эпексиде способствует последующему раскрытию эпексидного цикла с присоединением нуклеофилов (формиат-иона или воды). Атака нуклеофилом эпексидного цикла возможна только с тыльной стороны, поэтому в результате реакции образуется *транс*-1,2-диол. Таким образом, эпексидирование с последующим раскрытием эпексидного цикла позволяет провести *транс*-дигидроксилирование алкенов с высокой стереоспецифичностью.

Раздел 3. АЛКИНЫ

Работа 10. Фенилацетилен



Реактивы

- | | |
|---------------------------------------|--------------------|
| 1. 1,2-Дибромфенилэтан (примечание 1) | 26.0 г (0.1 моль) |
| 2. Гидроксид калия | 17.0 г (0.25 моль) |
| 3. Триэтиленгликоль | 40 мл |
| 4. Диэтиловый эфир | 30 мл |
| 5. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл, насадка Вюрца, прямой холодильник, аллонж, магнитная мешалка (примечание 2).

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [6, с. 341]

В колбу вносят гидроксид калия (17 г), триэтиленгликоль (40 мл), нагревают полученную смесь до 110–120 °С и перемешивают до полного (практически) растворения твердой щелочи. Раствор охлаждают, вносят в колбу 1,2-дибромфенилэтан (26 г), присоединяют прямой

холодильник (рис. 20) и при перемешивании нагревают смесь (примечание 3) до 200 °С (температура бани, примечание 4) до прекращения отгонки продукта (около 20–30 мин). К дистилляту прибавляют диэтиловый эфир (30 мл) и переносят в делительную воронку. Эфирный экстракт промывают водой и сушат прокаленным сульфатом натрия. Раствор фильтруют через складчатый фильтр в колбу Вюрца, к которой присоединяют прямой холодильник (рис. 29) и на водяной бане отгоняют эфир. Остаток в колбе перегоняют, собирая фракцию с т. кип. 140–144 °С. Выход фенилацетилена — около 8.5 г (85%). Литературные данные [2]: т. кип. 143 °С, $n_D^{20} = 1.5460$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.48 (м, 2H, аром. CH), 7.27 (м, 3H, аром. CH), 3.06 м. д. (с, 1H, $\equiv\text{CH}$) [3].

Примечания

1. Получение 1,2-дибромфенилэтана описано в работе 8.
2. При отсутствии магнитной мешалки с нагревом реакцию можно проводить без перемешивания, нагревая реакционную смесь на масляной бане.
3. Поднимать температуру следует осторожно, поскольку возможно интенсивное вскипание реакционной смеси.
4. Щелочные растворы при высокой температуре способны корродировать стекло термометра, поэтому для контроля температуры реакционной смеси следует использовать термометр в масляной бане.

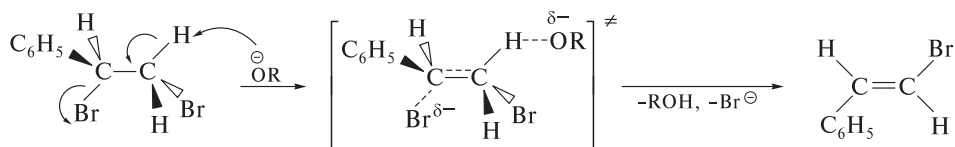
Утилизация отходов

1. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
2. Отгон эфира слить в сборник «Диэтиловый эфир».
3. Кубовые остатки после отгонки и перегонки продукта, а также предгон слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

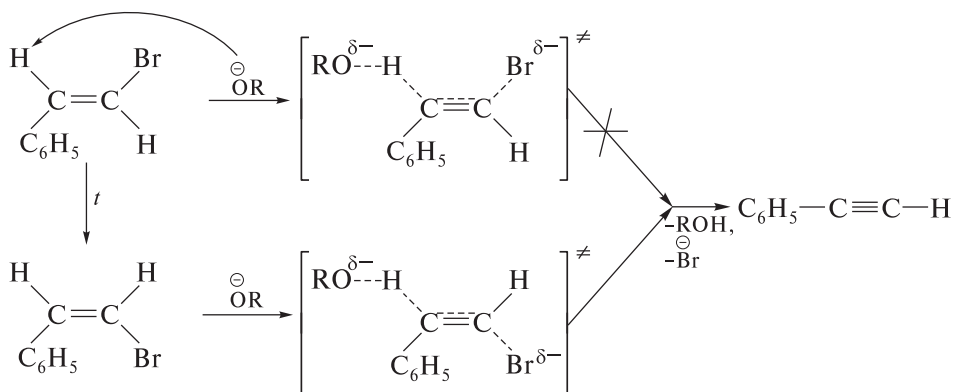
Дегидрогалогенирование галогенопроизводных в присутствии оснований протекает по механизму бимолекулярного элиминирования $E2$. Основание атакует атом водорода в β -положении, что приводит к пятицентровому переходному состоянию, в котором отрицательный заряд делокализован на пяти атомах. Протонированное основание и

галогенид-ион отщепляются синхронно, что ведет к формированию кратной связи



Атака основанием алкилгалогенида идет в энергетически выгодной заторможенной конформации. Уходящие группы в переходном состоянии, обладающем наименьшей энергией, находятся в *анти*-перипланарной («трансоидной») ориентации, поэтому в результате реакции преимущественно образуются энергетически более устойчивые *транс*-алкены.

В случае отщепления галогеноводорода от дигалогенидов в результате отщепления первой молекулы галогеноводорода образуется винилгалогенид. При наличии избытка основания в реакционной среде, а также при его высокой основности основание способно атаковать оставшийся атом водорода в β -положении. Однако реакционная способность винилгалогенидов существенно снижена по сравнению с алкилгалогенидами. Кроме того, необходимость антиперипланарной ориентации разрывающихся связей в винилгалогениде требует его *транс-цис*-изомеризации.



Поэтому элиминирование галогеноводорода при образовании тройной связи требует, как правило, более жестких условий, чем при образовании двойной связи: высокой температуры ($>150^\circ\text{C}$) и присутствия сильных оснований (алкоголяты щелочных металлов, амид натрия).

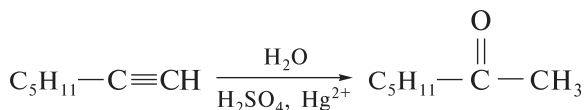
Реакции элиминирования широко применяют для синтеза непредельных соединений. По аналогичной методике из соответствующих галогенопроизводных с выходом 75–85% могут быть получены непредельные соединения, представленные в табл. 14.

Таблица 14. Непредельные соединения, получаемые дегидрогалогенированием галогенопроизводных

Продукт реакции	Исходное галогенопроизводное	т. кип.; n_D^{20}	Выход, %
1-Гексин	1,2-Дибромгексан	71 °С; 1.3960	60%
Циклогексен	Бромциклогексан	83 °С; 1.4438	85%
1,3-Циклогексадиен	1,2-Дибромциклогексан	80 °С; 1.4730	60%*

* Используют соотношение 1,2-дибромциклогексан : гидроксид калия 1.5 : 1. После отгонки продукт отделяют от воды и перегоняют.

Работа 11. 2-Гептанон (реакция Кучерова)



Реактивы

- | | |
|--|-------------------|
| 1. 1-Гептин (примечание 1) | 10.0 г (0.2 моль) |
| 2. Серная кислота, конц. | 3.0 г (0.02 моль) |
| 3. Сульфат ртути(II) | 1.0 г (0.2 моль) |
| 4. Этилацетат | 80 мл |
| 5. Хлорид натрия (насыщ. водный раствор) | |
| 6. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 100 мл, термометр, обратный холодильник, капельная воронка, магнитная или механическая мешалка с герметичным затвором.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки.

Методика синтеза и выделения [6, с. 361]

В колбу, снабженную термометром, капельной воронкой и обратным холодильником (рис. 9, В), помещают серную кислоту (3 г, примеча-

ние 2), сульфат ртути (1 г, примечание 3) и добавляют воду (40 мл). Смесь нагревают до 80 °С и при перемешивании в течение 30 мин прибавляют по каплям из капельной воронки 1-гептин (10 г), затем перемешивают при той же температуре 2 ч и охлаждают реакционную колбу холодной водой. Реакционную массу переносят в делительную воронку и экстрагируют продукт этилацетатом (четырежды порциями по 20 мл). Экстракты объединяют, промывают дважды насыщенным раствором поваренной соли и сушат прокаленным сульфатом натрия. На следующий день раствор фильтруют через воронку со складчатым фильтром в колбу Вюрца (примечание 4) и перегоняют (рис. 20). Сначала отгоняют этилацетат, а затем собирают фракцию, кипящую при 145–148 °С. Выход — около 9 г (77%). Литературные данные [2]: т. кип. 148 °С, $n_D^{20} = 1.4066$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 2.40 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.10 (с, 3H, $-\text{COCH}_3$), 1.58 (м, 2H, CH_2), 1.30 (м, 4H, 2CH_2), 0.90 м. д. (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3) [3].

Примечания

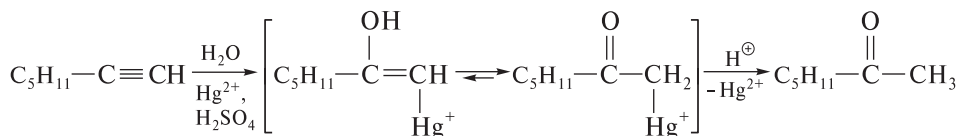
1. Получение 1-гептина описано в работе 10.
2. При работе с концентрированной серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
3. Соли ртути ядовиты, поэтому при работе с ними следует проявлять максимальную осторожность, избегая попадания их на кожу (см. разд. 1.6).
4. При наличии роторного испарителя растворитель целесообразно отогнать в вакууме, а остаток перенести в колбу Вюрца подходящего объема и перегнать продукт.

Утилизация отходов

1. Водную фазу после экстракции продукта слить в сборник «Растворы, содержащие тяжелые металлы».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Отгон этилацетата, предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Гидратация алкинов в присутствии солей двухвалентной ртути по методу Кучерова является удобным способом получения карбонильных соединений. Предположительно атом двухвалентной ртути, являющийся мягкой кислотой Льюиса, образует с молекулой алкина π -комплекс, что существенно облегчает присоединение молекулы воды (подробнее о реакции Кучерова и ее механизме см. в учебнике, т. I, с. 310). Реакция протекает через образование ртуть-органического производного енола, которое дальше в результате прототропной таутомерии и демеркурирования превращается в более устойчивое карбонильное соединение:



Реакция Кучерова подчиняется правилу Марковникова (водород присоединяется к наиболее гидрогенизированному атому углерода), поэтому в результате присоединения воды к алкинам (за исключением ацетилена) всегда образуются кетоны. Для гидратации обычно используют алкины с терминальной (концевой) тройной связью или симметричные алкины, поскольку в случае других субстратов, как правило, образуется смесь изомерных кетонов. Кроме солей ртути гидратация алкинов также катализируется солями серебра, меди и ряда других металлов, а в качестве растворителей применяют воду, уксусную кислоту, метанол или их смеси.

По методике, аналогичной получению 2-гептанона, гидратацией терминальных алкинов синтезирован ряд кетонов (в табл. 15).

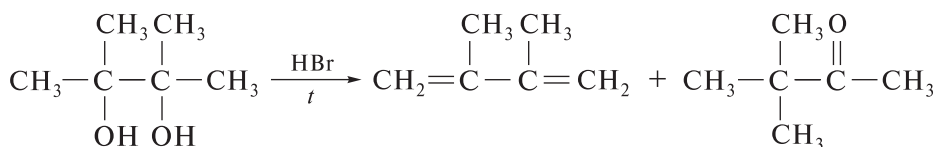
Таблица 15. Кетоны, получаемые гидратацией алкинов в присутствии ионов ртути

Продукт реакции	Исходный алкин	т. кип.; n_D^{20}	Выход
2-Гексанон	1-Гексин*	126 °C; 1.3985	75%
2-Октанон	1-Октин	168 °C; 1.4135	90%
Ацетофенон	Фенилацетилен	202 °C; 1.5342	80%

* Прибавление алкина проводят при 60 °C, после чего реакционную смесь перемешивают при этой температуре 3 ч.

Раздел 4. АЛКАДИЕНЫ

Работа 12. 2,3-Диметил-1,3-бутадиен и пинаколин



Реактивы

1. Пинакон (2,3-диметил-2,3-бутандиол, примечание 1) 18.0 г
(0.15 моль)
2. Бромоводородная кислота (48%, ρ 1.49 г/см³) 0.5 мл
3. Хлорид кальция

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50–100 мл, дефлегматор (примечание 2), насадка Вюрца, прямой холодильник, аллонж.

Выделение и очистка: делительная воронка, комплект посуды для фракционной перегонки.

Методика синтеза и выделения [4, с. 490]

В колбу помещают безводный пинакон (18 г, примечание 1) и бромоводородную кислоту (0.5 мл), присоединят эффективный дефлегматор (рис. 22, примечание 2) и с помощью насадки Вюрца прямой холодильник. Смесь нагревают до кипения (примечание 3) и отгоняют образующийся продукт (примечания 4, 5). Дистиллят переносят в делительную воронку, промывают водой (дважды по 5 мл) и сушат хлоридом кальция. Продукт сливают в круглодонную колбу и перегоняют с эффективным дефлегматором, собирая фракции с т. кип. 69–71 °С

(2,3-диметил-1,3-бутадиен) и т. кип. 105–106 °С (пинаколин). Выход: около 7.0 г 2,3-диметил-1,3-бутадиена (57%, примечание 6, 7) и 3.5 г пинаколина (27%).

Литературные данные для 2,3-диметил-1,3-бутадиена [2]:

т. кип. 70.5 °С, $n_D^{20} = 1.4464$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 5.06 (с, 2H, $2\text{CH}_2=$), 4.96 (с, 2H, $2\text{CH}_2=$), 1.92 м. д. (с, 6H, 2CH_3) [3].

Литературные данные для пинаколина [2]:

т. кип. 106 °С, $n_D^{20} = 1.3956$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 2.14 (с, 3H, CH_3), 1.15 м. д. (с, 9H, 3CH_3) [3].

Примечания

1. Коммерчески более доступный гидрат пинакона перед синтезом необходимо осушить с помощью азеотропной отгонки воды, кипячением с бензолом с насадкой Дина-Старка с последующей перегонкой (т. кип. 173 °С).
2. Дефлегматор должен быть достаточно эффективным. Лучше использовать колонку Хемпеля (рис. 23, А) с насадкой из колец Рашига (рис. 23, Б).
3. Для равномерного кипения реакционной смеси в колбу следует поместить несколько кусочков пористой керамики.
4. Продукт отгоняют медленно — со скоростью приблизительно 1 капля в 2–3 с.
5. Перегонку останавливают, когда температура паров достигнет 95 °С.
6. В колбу с продуктом целесообразно добавить гидрохинон (15–20 мг) для ингибирования полимеризации.
7. 2,3-Диметил-1,3-бутадиен следует хранить в холодильнике с добавлением ингибитора полимеризации (гидрохинона).

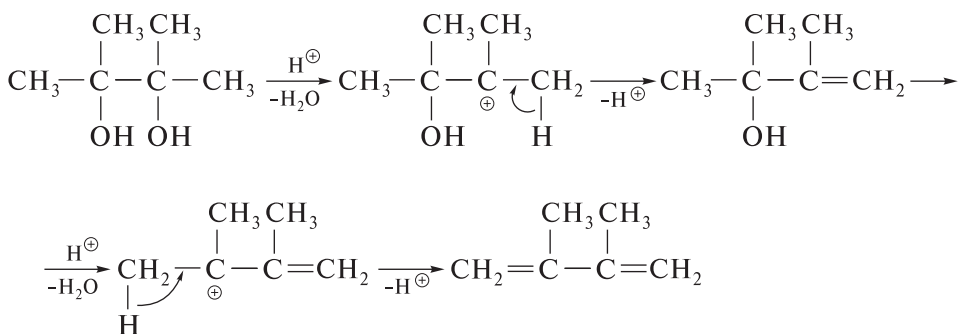
Утилизация отходов

1. Кубовый остаток после отгонки продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Водную фазу после отделения продукта слить в сборник «Вода/органические растворители».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

4. Кубовый остаток после перегонки продуктов и промежуточные фракции слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

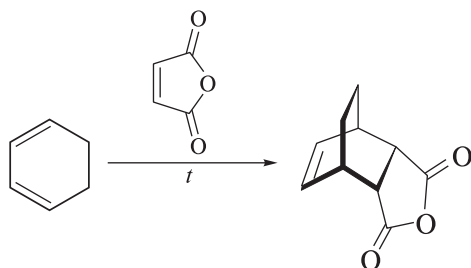
Кислотно-катализируемая дегидратация спиртов часто применяется для формирования кратных связей (см. работу 5). В случае 1,2-диолов в зависимости от условий проведения реакция может приводить к 1,3-диенам или карбонильным соединениям – продуктам пинаколиновой перегруппировки. Для получения 1,3-диенов дегидратацию 1,2-диолов проводят при нагревании в присутствии концентрированных сильных кислот (например, бромоводородной). Дегидратация вторичных и третичных спиртов протекает по механизму *E1* с образованием соответствующих промежуточных карбокатионов:



Однако перегруппировки, происходящие в ключевом интермедиате (карбокатионе, генерируемом на первой стадии), приводят к получению побочных карбонильных соединений (например, пинаколина), которые при определенных условиях становятся основными продуктами кислотно-катализируемой реакции дегидратации 1,2-диолов (см. обсуждение в работе 38).

Образующийся сопряженный диен, как правило, сразу отгоняют из сферы реакции, что предохраняет ненасыщенное соединение от дальнейших превращений, например полимеризации или реакции присоединения. Более эффективная модификация методики синтеза диенов основана на дегидратации 1,2-диолов в газовой фазе на оксиде алюминия при $t > 400^\circ\text{C}$.

Работа 13. Ангидрид *цис*-бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты (реакция Дильса–Альдера)



Реактивы

- | | |
|---|-------------------|
| 1. 1,3-Циклогексадиен (примечание 1) | 4.0 г (0.05 моль) |
| 2. Малеиновый ангидрид | 5.0 г (0.05 моль) |
| 3. Толуол | 20 мл |
| 4. <i>n</i> -Октан или петролейный эфир с т. кип. 80–100 °С | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50–100 мл, обратный холодильник.

Выделение и очистка: насадка Вюрца, прямой холодильник, аллонж, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения [6, с. 402]

В колбу помещают толуол (20 мл), малеиновый ангидрид (5 г) и 1,3-циклогексадиен (4 г), присоединяют к ней обратный холодильник (рис. 6, А) и кипятят смесь 30 мин. Обратный холодильник заменяют насадкой Вюрца, присоединяют прямой холодильник и отгоняют большую часть толуола (примечание 2). Остаток в колбе перекристаллизовывают из *n*-октана или высококипящего петролейного эфира (рис. 26, Б) и сушат. Выход ангидрида *цис*-бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты составляет около 8.0 г (90%) с т. пл. 145–146 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 146–147 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 6.26 (м, 2H, 2CH=), 3.24 (м, 2H, 2CH), 3.10 (м, 2H, 2CH), 1.61 (м, 2H, 2CH₂), 1.31 м. д. (м, 2H, 2CH₂) [3].

Примечания

1. Получение 1,3-циклогексадиена описано в работе 10. Перед синтезом его необходимо перегнать над небольшим количеством металлического натрия (т. кип. 80 °С).

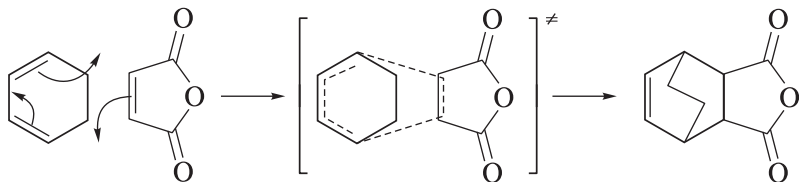
2. При наличии роторного испарителя растворитель целесообразно отогнать в вакууме.

Утилизация отходов

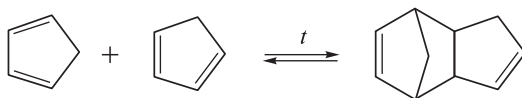
1. Отгон толуола слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Маточный раствор после перекристаллизации продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

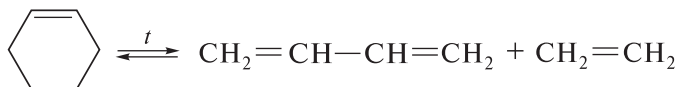
Реакции диенового синтеза (Дильса–Альдера) — ценный метод построения циклических систем. В ходе диенового синтеза диен и диенофил взаимодействуют по переклическому синхронному механизму — через циклическое переходное состояние с одновременным разрывом и образованием новых связей (подробнее о синхронном механизме реакции Дильса–Альдера в терминах теории молекулярных орбиталей см. в учебнике, т. I, с. 354 и т. I с. 75):



Диеновый синтез протекает гладко, если диен обогащен электронами (т. е. содержит электронодонорные группы), а диенофил обеднен электронами, поскольку это приводит к сближению граничных молекулярных орбиталей двух реагентов. Реакция Дильса–Альдера обратима, что позволяет ее использовать для синтеза некоторых диенов. Так, циклопентадиен быстро димеризуется по реакции циклоприсоединения уже при комнатной температуре. Обратная реакция, протекающая при перегонке аддукта, используется в лаборатории для получения циклопентадиена:



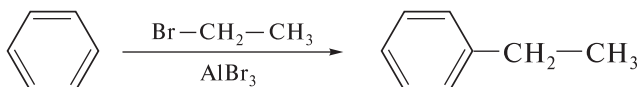
Аналогичная обратная реакция термического разложения циклогексена позволяет получить с хорошим выходом 1,3-бутадиен:



Раздел 5.

АРЕНЫ И ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

Работа 14. Этилбензол. Вариант 1 (реакция Фриделя–Крафтса)



Реактивы

1. Бензол	100 г (1.2 моль)
2. Этилбромид (примечание 1)	21.0 г (0.2 моль)
3. Алюминий, стружка	0.3 г (0.01 моль)
4. Соляная кислота, конц.	2.0 мл
5. Гидроксид натрия (1 н водн. раствор)	20 мл
6. Сульфат натрия	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: двугорлая колба объемом 250 мл, термометр, обратный холодильник, магнитная мешалка (примечание 2), шланг с конической воронкой, заканчивающейся над стаканом с водой для поглощения бромоводорода.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для фракционной перегонки.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [7]

В колбу помещают сухой бензол (100 г, примечания 3, 4), этилбромид (21 г) и алюминиевую стружку (0.3 г), присоединяют обратный холо-

дильник (рис. 6, А), связанный с системой для поглощения бромоводорода (рис. 6, Д, примечание 5). Смесь при перемешивании нагревают до начала реакции (примечание 6), после чего охлаждают в ледяной бане до 10 °С и перемешивают в течение 15 мин. После этого смесь нагревают до слабого кипения (80 °С) и вновь перемешивают 40 мин (примечание 7), а затем охлаждают ледяной водой. После этого из капельной воронки при перемешивании к смеси прибавляют ледяную воду (50 мл) и концентрированную соляную кислоту (2 мл). Смесь переносят в делительную воронку, отделяют органический слой, промывают водой, 1 н раствором гидроксида натрия (20 мл), водой и сушат прокаленным сульфатом натрия. Раствор фильтруют через воронку со складчатым фильтром в круглодонную колбу, присоединяют дефлегматор и разделяют полученную смесь фракционной перегонкой (рис. 22). Сначала отгоняют бензол, а остаток перегоняют, собирая фракцию с т. кип. 132–136 °С. Выход — около 18 г (86%). Литературные данные [2]: т. кип. 136 °С, $n_D^{20} = 1.4959$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.26 (м, 2H, аром. CH), 7.19 (м, 3H, аром. CH), 2.63 (кв, $J = 7.7$ Гц, 2H, CH_2), 1.23 м. д. (т, $J = 7.7$ Гц, 3H, $-\text{CH}_3$) [3].

Примечания

1. Получение этилбромида описано в работе 20.
2. При отсутствии магнитной мешалки с нагревом синтез можно проводить и без перемешивания, периодически осторожно встряхивая содержимое колбы.
3. Бензол ядовит (см. Приложение 1), поэтому все операции с ним, включая выделение и очистку продукта реакции, следует проводить в вытяжном шкафу, проявляя максимальную осторожность, избегая попадания реактива на кожу и вдыхания паров.
4. Реакцию проводят в среде сухого бензола в тщательно высушенном приборе, так как галогениды алюминия очень гигроскопичны.
5. Для поглощения выделяющегося бромоводорода применяется вода, уже насыщенная HBr . После многократного насыщения ее перегоняют и при температуре 124–126 °С собирают 48% бромоводородную кислоту.
6. О начале реакции свидетельствует выделение галогеноводорода.
7. Реакция сопровождается бурным выделением бромоводорода.

Утилизация отходов

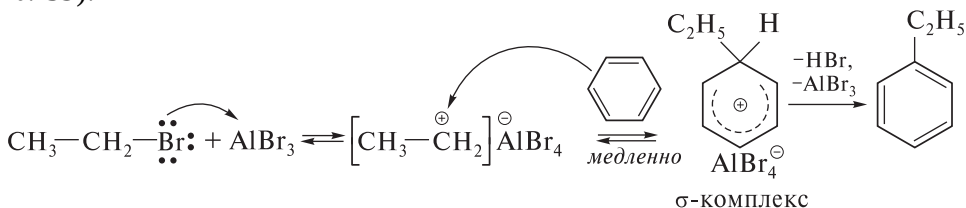
1. Раствор из склянки для улавливания бромоводорода слить в сборник «Раствор HBr».
2. Водную фазу после экстракции продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
4. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

При алкилировании по методу Фриделя–Крафтса в качестве алкилирующих агентов наиболее часто применяют алкилгалогениды, спирты и алкены, а в качестве катализаторов – кислоты Льюиса и протонные кислоты, роль которых состоит в генерации электрофильного алкилирующего агента.

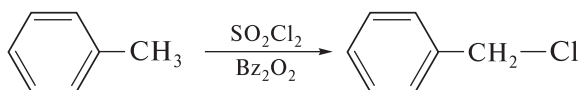
Выбор катализатора определяется реакционной способностью ароматического соединения и алкилгалогенида. Реакционная способность алкилгалогенидов возрастает при переходе от первичных к третичным алкилгалогенидам, что связано ростом стабильности в этом ряду образующихся карбокатионов. Для катализа реакции Фриделя–Крафтсу чаще всего применяют галогениды алюминия (AlCl_3 или AlBr_3), олова (SnCl_4), титана (TiCl_4), бора (BF_3), цинка (ZnCl_2). В отличие от реакций ацилирования в алкилировании по методу Фриделя–Крафтса кислоту Льюиса применяют в каталитических количествах (0.1–0.2 моль на 1 моль RX). Многие кислоты Льюиса чувствительны к действию воды, поэтому в некоторых методиках их генерируют в реакционной среде. Так, AlBr_3 часто генерируют из алюминия и брома, а в описанной методике катализатор образуется из этилбромидом, алюминия и выделяющегося в процессе реакции галогеноводорода.

Генерируемый электрофильный агент реагирует с ароматическим соединением согласно общему механизму электрофильного ароматического замещения $\text{S}_\text{E}\text{Ar}$ (см. подробнее о механизме в учебнике, т. II, с. 59):



Реакция алкилирования Фриделя–Крафтса широко применяется в промышленности для получения различных ароматических соединений, однако ее лабораторное использование имеет ряд ограничений. Прежде всего, реакция осложняется полиалкилированием, поскольку образующийся алкилбензол за счет электронодонорных свойств алкильной группы более реакционноспособен в реакциях электрофильного замещения, чем исходный бензол. Для снижения доли полиалкиларенов в продуктах алкилирования обычно применяют избыток исходного ароматического соединения. Кроме того, как и реакция сульфирования, реакция алкилирования Фриделя–Крафтса обратима, поэтому условия проведения могут существенно влиять на результат реакции алкилирования замещенных аренов. Так, при алкилировании толуола метилхлоридом при 0 °С преобладают *орто*- и *пара*-ксилолы (кинетически контролируемые продукты), в то время как при 90 °С преобладает *мета*-изомер (термодинамически контролируемый продукт). В случае первичных алкилгалогенидов реакция осложняется перегруппировкой алкильных групп, в результате чего образуются вторичные алкилбензолы. Кроме того, реакция может сопровождаться дезалкилированием или перегруппировками алкильных групп исходных алкилбензолов. Реакции Фриделя–Крафтса затруднены с производными аренов, заместители которых способны образовывать координационные связи с кислотами Льюиса (например, амина, нитро, карбонильные, карбоксильные и другие группы).

Работа 15. Бензилхлорид



Реактивы

1. Толуол	30 г (0.33 моль)
2. Сульфурилхлорид (ρ 1.68 г/см ³)	22 г (0.16 моль)
3. Пероксид бензоила	0.5 г (0.02 моль)

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл, обратный холодильник, шланг с воронкой, заканчивающейся над стаканом с водой для поглощения хлороводорода (примечания 1, 2).

Выделение и очистка: комплект посуды для перегонки с дефлегматором.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [4, с. 864]

В колбу помещают толуол (30 г), сульфурилхлорид (22 г, примечание 3) и пероксид бензоила (0.5 г, примечание 4) и присоединяют к ней обратный холодильник (рис. 6, А) с отводной трубкой для улавливания газов (рис. 6, Д). Начинают нагревать смесь до начала экзотермической реакции (примечание 5). После инициирования реакции смесь выдерживают при температуре кипения 30–40 мин до завершения реакции, при необходимости прекращая нагревание в случае бурного выделения газа. Обратный холодильник заменяют дефлегматором (рис. 22), насадкой Вюрца присоединяют прямой холодильник и перегоняют полученную смесь, собирая отдельно фракцию с т. кип. до 140 °С (непрореагировавший толуол) и фракцию продукта с т. кип. 165–185 °С (примечание 6). Фракцию бензилхлорида повторно перегоняют с дефлегматором, собирая продукт с т. кип. 178–181 °С. Выход — около 15.5 г (75%). Литературные данные [2]: т. кип. 179 °С, $n_D^{20} = 1.5415$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.32 (м, 5H, аром. CH), 4.55 м. д. (с, 2H, CH_2Cl) [3].

Примечания

1. Все части прибора должны быть тщательно высушены.
2. Для поглощения выделяющихся газов (HCl и SO_2) можно использовать холодную воду или раствор гидроксида натрия.
3. Сульфурилхлорид обладает раздражающим действием, поэтому все работы с ним следует проводить в вытяжном шкафу, соблюдая осторожность, избегая попадания реактива на кожу и вдыхания паров.
4. Пероксид бензоила в сухом виде взрывоопасен (особенно при растирании или нагревании), поэтому его хранят в виде водной суспензии. Перед синтезом влажный пероксид бензоила следует просушить, отжав между листами фильтровальной бумаги. После отвешивания необходимого количества остатки сухого пероксида бензоила следует ссыпать обратно в банку для хранения.
5. Инициирование реакции можно определить по началу интенсивного выделения газов (HCl и SO_2) и кипению смеси.
6. Бензилхлорид обладает раздражающим и слезоточивым действием (см. Приложение 1), поэтому все операции с ним следует проводить в вытяжном шкафу, проявляя максимальную осторожность,

избегая попадания реактива на кожу. Посуду после работы с бензилхлоридом следует, не вынимая из вытяжного шкафа, ополоснуть спиртовым раствором аммиака или щелочи. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.

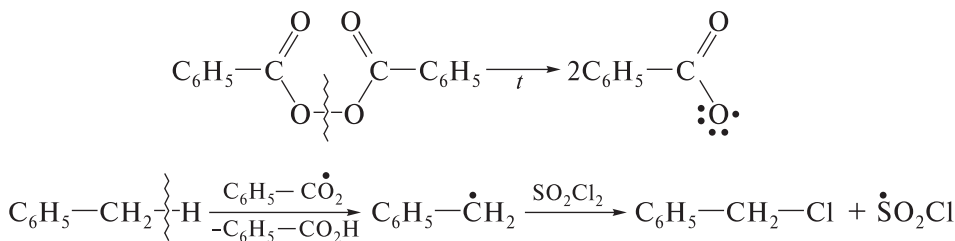
Утилизация отходов

1. Раствор из склянки для улавливания хлороводорода слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отогнанный толуол, предгон, кубовый остаток после перегонки бензилхлорида и спиртовый раствор аммиака (после мытья посуды) слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

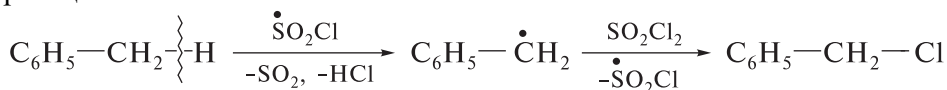
Галогенирование боковой цепи алкиларенов, как и алканов, осуществляется по радикальному цепному механизму. Для хлорирования можно использовать газообразный хлор, N-хлорсукцинимид, сульфурилхлорид. Применение последних реагентов в лабораторных синтезах существенно более удобно, поскольку эти реагенты доступны и более практичны в обращении, чем молекулярный хлор. Кроме того, реакция с сульфурилхлоридом более селективна и в случае толуола останавливается на стадии бензилидендихлорида (α, α -дихлортолуол).

Реакция галогенирования алкиларенов протекает в присутствии инициатора цепной реакции, при УФ-облучении или нагревании. В качестве инициаторов цепного галогенирования используют пероксид бензоила или азо-бисизобутиронитрил. Механизм цепной реакции включает ряд стадий, первой из которых является зарождение радикальной цепи. Эта стадия начинается с термического разложения инициатора цепной реакции (пероксида бензоила) и приводит к генерации сульфохлоридного радикала:



На этапе роста цепи сульфохлоридный радикал, отрывая водород от бензильного положения толуола, генерирует бензильный радикал,

превращаясь в хлороводород и диоксид серы. Дальнейшее взаимодействие бензильного радикала с молекулой сульфурилхлорида приводит к образованию продукта реакции – бензилхлорида – и регенерации сульфохлоридного радикала, являющегося переносчиком цепной реакции:



По сравнению с атомом хлора сульфохлоридный радикал менее реакционноспособен, что объясняет большую селективность реакции при его использовании в качестве галогенирующего агента.

Бензилхлорид и его аналоги широко используют в органическом синтезе. Так, бензилгалогениды применяют для получения различных классов веществ (например альдегидов, спиртов, аминов), а также для защиты различных функциональных групп.

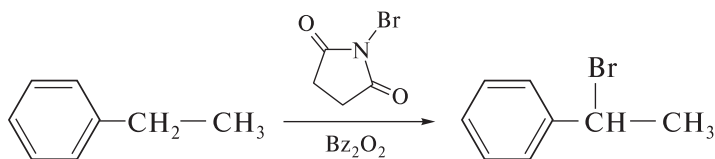
По аналогичной методике из соответствующих алкиларенов и сульфурилхлорида с выходом 75–85% могут быть получены хлорпроизводные, представленные в табл. 16.

Таблица 16. Хлорпроизводные, получаемые галогенированием алкиларенов сульфурилхлоридом

Продукт реакции	Исходный арен	Физические константы	Примечание
<i>o</i> -Хлорбензилхлорид	<i>o</i> -Хлортолуол	т. кип. 95 °С (15 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5621$	1
<i>n</i> -Хлорбензилхлорид	<i>n</i> -Хлортолуол	т. кип. 95 °С (15 мм рт. ст.), т. пл. 28 °С, $n_D^{20} = 1.5651$	1
1-Фенил-1-хлорэтан	Этилбензол	т. кип. 77 °С (15 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5278$	1
Бензилидендихлорид	Толуол	т. кип. 88 °С (15 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5503$	2

Примечания:

1. Используют соотношение алкиларен : сульфурилхлорид 12 : 1. После отгонки исходного метиларена продукт дважды перегоняют в вакууме.
2. Используют соотношение толуол : сульфурилхлорид 1 : 2. Продукт дважды перегоняют в вакууме.

Работа 16. (1-Бромэтил)бензол**Реактивы**

1. Этилбензол (примечание 1)	16.0 г (0.15 моль)
2. N-Бромсукцинимид (примечание 2)	27.0 г (0.15 моль)
3. Пероксид бензоила	0.5 г (0.02 моль)
4. Четыреххлористый углерод	120 мл

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, переходник 14/29, обратный холодильник, магнитная или механическая мешалка с герметичным затвором (примечание 3).

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, комплект посуды для перегонки в вакууме.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [5]

В колбу, снабженную обратным холодильником (рис. 6, А), помещают этилбензол (16 г), четыреххлористый углерод (100 мл), N-бромсукцинимид (27 г) и пероксид бензоила (0.5 г, примечание 4). Осторожно, при интенсивном перемешивании нагревают смесь до кипения и кипятят 1–2 ч (примечание 5). Реакционную массу охлаждают, выпавший осадок сукцинимидом отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г) и промывают холодным четыреххлористым углеродом (20 мл, примечание 6). Фильтрат порциями (можно использовать капельную воронку) переносят в колбу Кляйзена (рис. 24-А) и отгоняют четыреххлористый углерод (примечание 7). Остаток перегоняют в вакууме (рис. 24), собирая фракцию с т. кип. 78–82 °С (10 мм рт. ст.). Выход — около 24 г (85%). Литературные данные [2]: т. кип. 80–81 °С (10 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5460$.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.42 (м, 2H, аром. CH), 7.29 (м, 3H, аром. CH), 5.14 (кв, J = 7.0 Гц, 1H, CH), 2.01 м. д. (д, J = 7.0 Гц, 3H, –CH₃) [3].

Примечания

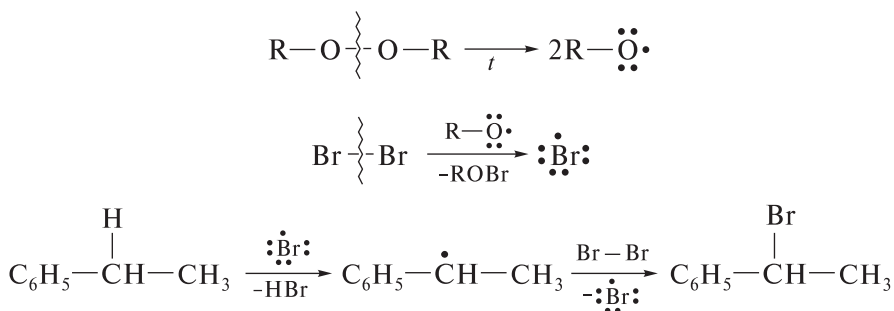
1. Получение этилбензола описано в работах 14 и 96.
2. При отсутствии N-бромсукцинимиды его можно приготовить по следующей методике (*синтез проводится в вытяжном шкафу!*) [8]. В фарфоровом стакане (рис. 8) растворяют гидроксид натрия (7.7 г) в воде (40 мл) и прибавляют сукцинимид (19 г). Смесь перемешивают до полного растворения сукцинимиды, охлаждают, и к раствору прибавляют измельченный лед (40 г). При интенсивном перемешивании быстро прибавляют бром (10 мл) и через 10 мин отфильтровывают выпавший осадок (рис. 26, Г). Осадок промывают водой, отжимают и сушат в эксикаторе над твердым гидроксидом натрия. Выход — 27 г (98%) с т. пл. 174–175 °С.
3. При применении механической мешалки используют круглодонную колбу с двурогим форштосом или двугорлую колбу соответствующего объема.
4. Пероксид бензоила в сухом виде взрывоопасен (особенно при растирании или нагревании), поэтому его хранят в водной суспензии. Перед синтезом влажный пероксид бензоила следует просушить, отжав между листами фильтровальной бумаги. После отвешивания необходимого количества остатки сухого пероксида бензоила следует ссыпать обратно в банку для хранения.
5. Завершение реакции можно определить визуально, по отсутствию N-бромсукцинимиды в реакционной среде. Для этого ненадолго выключают нагрев и перемешивание. Исходный N-бромсукцинимид, имеющий высокую плотность, оседает на дно колбы, а свободный сукцинимид плавает на поверхности четыреххлористого углерода.
6. Бензилгалогениды обладают раздражающим и слезоточивым действием (см. Приложение 1), поэтому все операции с ними следует проводить в вытяжном шкафу, проявляя максимальную осторожность, избегая попадания реактивов на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9. Посуду, после работы с бензилхлоридом, следует, не вынимая из вытяжного шкафа, ополоснуть спиртовым раствором аммиака или щелочи.
7. При наличии роторного испарителя растворитель целесообразно отогнать в вакууме, а остаток перенести в колбу Кляйзена подходящего объема и перегнать.

Утилизация отходов

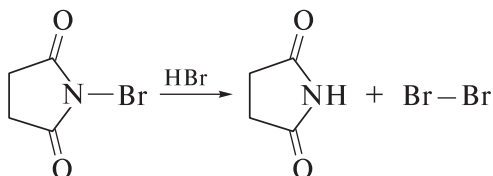
1. Отфильтрованный сукцинимид сдать в препаратную.
2. Отогранный растворитель слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены» или «Четыреххлористый углерод».
3. Кубовый остаток и предгон после перегонки продукта в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

При использовании N-бромсукцинимид в качестве бромлирующего агента, по-видимому, выступает молекулярный бром, содержащийся в нем в небольших количествах. В результате термического разложения, облучения или под действием инициатора цепной реакции (например, пероксид бензоила или азо-бисизобутиронитрила) молекула галогена подвергается гомолизу с образованием радикала брома. Образовавшиеся радикалы отщепляют атом водорода от бензильного (или аллильного) положения субстрата с образованием стабильного бензильного (или аллильного) радикала. Бензильный радикал далее взаимодействует с молекулой галогена, образуя продукт реакции с генерацией радикала брома, переносчика цепной реакции



Выделяющийся в первой стадии этапа роста цепи бромоводород, вступая во взаимодействие с N-бромсукцинимидом с образованием молекулы галогена, реагирующей с бензильным радикалом.



Региоселективность бензильного галогенирования объясняется стабильностью промежуточных радикалов: радикал бензильного типа,

Таблица 17. Бромпроизводные, получаемые с использованием N-бромсукцинимид

Продукт реакции	Исходное соединение	Физические константы	Выход (примечания)
Бензилбромид	Толуол	т. кип. 78 °C (15 мм рт. ст.)	90%
n-Хлорбензилбромид	n-Хлортолуол	т. кип. 104 °C (12 мм рт. ст.)	90%
1-Бромметилнафталин	1-Метилнафталин	т. кип. 175 °C (10 мм рт. ст.), т. пл. 53 °C	65% (1)
4-Бромметилбензойная кислота	n-Толуиловая кислота	т. пл. 222–223 °C	71% (2)
3-Бромциклогексен	Циклогексен	т. кип. 67 °C (20 мм рт. ст.) $n_D^{20} = 1.5285$	45% (3)

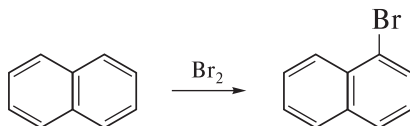
Примечания:

1. Продукт после перегонки очищают перекристаллизацией из этанола.
2. Реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодным четыреххлористым углеродом, сушат. Суспендируют осадок в холодной воде, отфильтровывают продукт, промывают водой, сушат и кристаллизуют из этанола.
3. При перегонке продукта в вакууме следует использовать эффективную насадку или ректификационную колонку. Выход можно повысить, используя двукратный избыток циклогексена.

образующийся при гомолитическом разрыве связи C–H в α-положении этилбензола, существенно более стабилен, чем радикал, образующийся при отщеплении водорода от β-положения боковой цепи.

Методика с применением N-бромсукцинимид пригодна не только для бромирования различных алкиларенов, но и для аллильного бромирования алкенов, за исключением субстратов, лабильных к действию бромирующих агентов (например, фенолов или аминов). Так, по аналогичной методике могут быть получены бромпроизводные, представленные в табл. 17.

Работа 17. 1-Бромнафталин



Реактивы

- | | |
|------------------------|-------------------|
| 1. Нафталин | 13.0 г (0.1 моль) |
| 2. Бром (примечание 1) | 16.0 г (0.1 моль) |
| 3. Хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 100 мл, капельная воронка (примечания 2, 3), обратный холодильник, термометр, магнитная или механическая мешалка с затвором.

Выделение и очистка: установка для перегонки с паром, делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают мелкорастертый нафталин (13 г), воду (20 мл) и нагревают смесь на водяной бане (рис. 9, В). При температуре 40 °С к перемешиваемой суспензии из капельной воронки прибавляют по каплям бром (16 мл), следя за тем, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 50 °С. После прибавления всего количества брома перемешивание продолжают до исчезновения окраски брома. Раствор выливают в воду (100 мл), выделившееся на дне масло отделяют в делительной воронке, переносят в круглодонную колбу для перегонки с паром объемом 500 мл и перегонкой с водяным паром (рис. 21) отделяют исходный нафталин от бромнафталина (примечание 4). После удаления нафталина содержимое колбы охлаждают, отделяют тяжелое масло в делительной воронке, сушат хлоридом кальция. Продукт отфильтровывают от осушителя в колбу Кляйзена и перегоняют в вакууме (рис. 24), собирая фракцию с т. кип. 145–148 °С (20 мм рт. ст.). Выход 1-бромнафталина составляет около 10 г (50%, примечание 5) в виде желтоватой жидкости. Литературные данные [2]:

т. кип. 281 °С (с частичным разложением), 132–135 °С (12 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.6582$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 8.20 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, CH), 7.74 (м, 3H, 3CH), 7.51 (м, 2H, 2CH), 7.24 м. д. (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, CH) [3].

Примечания

1. Все работы с бромом следует проводить под тягой, соблюдая меры предосторожности, так как при попадании на кожу он вызывает сильные ожоги, а его пары токсичны. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.4 и 1.9. Перед синтезом следует проверить кран капельной воронки для брома на герметичность, налив в нее 1–2 мл хлороформа.
2. Рекомендуются использовать воронку с длинным носиком, погруженным в жидкость.
3. Перегонку с паром продолжают до тех пор, пока в холодильнике не перестанут появляться кристаллы нафталина. Для увеличения выхода небольшое количество 1-бромнафталина, перегнанного с водяным паром, отделяют, вносят обратно в колбу и возобновляют перегонку.
4. При использовании для бромирования диоксандибромида выход повышается до 70%. Диоксандибромид готовят следующим образом: в стакан наливают 1,4-диоксан (10 г) и быстро, при перемешивании и охлаждении ледяной водой, прибавляют бром (18 г). Смесь разогревается и после охлаждения застывает в оранжевый кристаллический осадок. Полученный комплекс вносят небольшими порциями в раствор нафталина в диоксане (20 мл) при 40 °С.

Утилизация отходов

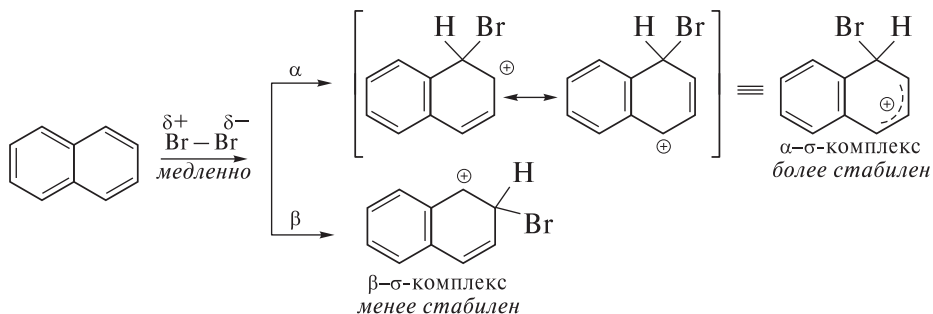
1. Водную фазу после отделения продукта, а также отогнанный с паром нафталин перенести в сборник «Вода/органические растворители, содержащие галогены».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Предгон после перегонки бромнафталина слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
4. Кубовый остаток, состоящий преимущественно из 1,4-дибромнафталина, горячим слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены». При необходимости из кубового остатка

можно выделить 1,4-дибромнафталин. Для этого горячий остаток переливают из колбы в фарфоровую чашку. После охлаждения 1,4-дибромнафталин закристалливается, и его тщательно отжимают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г) и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.5–1.0 г 1,4-дибромнафталина с т. пл. 82–83 °С.

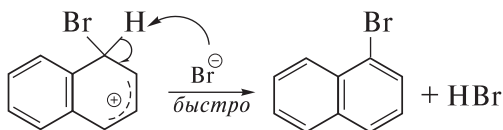
Обсуждение

Бромирование ароматических соединений в ядро – типичная реакция электрофильного замещения в ароматическом ядре (S_EAr). Бензол и его гомологи бромруются в присутствии катализаторов — кислот Льюиса (см. обсуждение в работе 23). Нафталин существенно более реакционноспособен, поэтому его бромруют без применения кислот Льюиса.

При бромировании в воде электрофильная частица генерируется благодаря поляризации молекулы галогена растворителем. В случае нафталина возможно образование двух изомерных σ -комплексов. Устойчивость σ -комплекса при введении галогена в α -положение выше, так как положительный заряд в нем лучше делокализован.



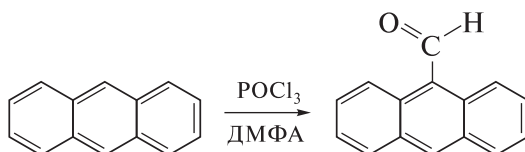
На заключительной стадии σ -комплекс отщепляет протон с образованием продукта бромирования:



По методике, аналогичной получению 1-бромнафталина, используя двукратный избыток брома, можно получить 1,4-дибромнафталин с выходом 50–60%. После охлаждения смеси 1,4-дибромнафталин за-

кристаллизуется, его отфильтровывают, тщательно отжимают на воронке Бюхнера и перекристаллизовывают из этанола.

Работа 18. 9-Формилантрацен



Реактивы

1. Антрацен	8.5 г (0.05 моль)
2. Оксихлорид фосфора (ρ 1.65 г/см ³)	15.0 г (0.1 моль)
3. N,N-Диметилформамид	30 мл
4. Ацетат натрия	70.0 г (0.45 моль)
5. Уксусная кислота	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 250 мл, термометр, обратный холодильник, капельная воронка (примечание 1), хлоркальциевая трубка, магнитная или механическая мешалка с герметичным затвором.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, комплект посуды для перекристаллизации.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [4, с. 996]

В трехгорлую колбу, снабженную магнитной или механической мешалкой с затвором, термометром и капельной воронкой (рис. 9, Б) с хлоркальциевой трубкой, помещают 30 мл диметилформамида (ДМФА) и при перемешивании охлаждают в ледяной бане до 0 °С. В капельную воронку помещают оксихлорид фосфора (15 г, примечание 2) и по каплям прибавляют к охлажденному ДМФА. Скорость прибавления

оксихлорида фосфора регулируют в зависимости от температуры реакционной смеси, которая не должна подниматься выше 10 °С (примечание 3). После прибавления оксихлорида фосфора смесь перемешивают 10 мин, прибавляют антрацен (8.5 г) осторожно нагревают до 90–95 °С и выдерживают при этой температуре 2 ч. Смесь охлаждают, к ней при перемешивании по каплям прибавляют раствор ацетата натрия (70 г) в 100 мл воды и выливают смесь в холодную воду (1 л). Смесь выдерживают 1–2 ч в ледяной бане или в холодильнике, отфильтровывают выпавший осадок (рис. 26, Г), промывают водой и перекристаллизовывают из уксусной кислоты (10–15 мл, рис. 26, А). Выход 9-формилантрацена составляет около 6.0 г (70%) с т. пл. 101–102 °С. Литературные данные [4, с. 996]: т. пл. 104–105 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 11.40 (с, 1H, CHO), 8.87 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, аром. CH), 8.51 (с, 1H, аром. CH), 7.92 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, аром. CH), 7.60 (м, 2H, аром. CH), 7.47 м. д. (м, 2H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Реакцию проводят в безводной среде в тщательно высушенном приборе.
2. При работе с оксихлоридом фосфора следует соблюдать меры предосторожности, поскольку он обладает раздражающим действием, а при попадании на кожу вызывает ожоги. Поэтому все операции следует проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках, проявляя максимальную осторожность, избегая вдыхания паров и попадания реактива на кожу.
3. При необходимости в охлаждающую ледяную баню можно прибавить поваренной соли.

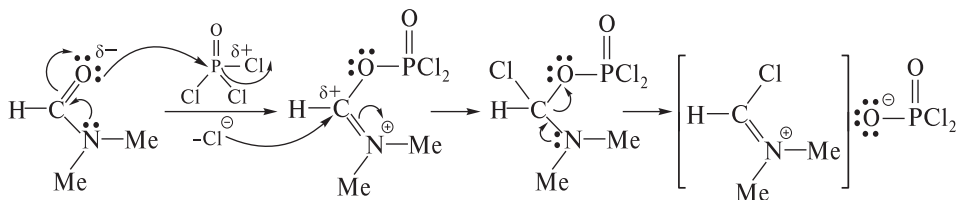
Утилизация отходов

Маточный раствор после выделения и перекристаллизации продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

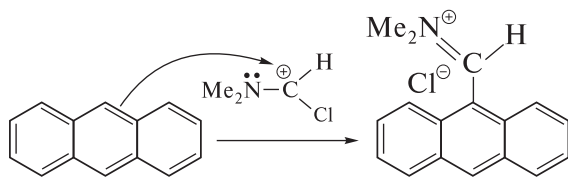
Обсуждение

При формилировании по методу Вильсмайера–Хака в качестве формилирующих агентов применяют комплексы, образующиеся из формамидов и некоторых галогенангидридов. В качестве формамидов для получения реагента Вильсмайера используют N,N-диметилформамид и N-метилформанилид. Из галогенангидридов для проведения реакции Вильсмайера наиболее часто применяют оксихлорид фосфора,

но также пригодны хлористый тионил и фосген. При взаимодействии между N,N-диметилформамидом и оксихлоридом фосфора на холоду формируется комплекс, в котором остаток формамида является слабым электрофилом:



Этот электрофил может атаковать π -электроноизбыточные системы. Так, он способен присоединяться к активированным для электрофильного замещения аренам, 5-членным гетероциклам, виниларенам и енольным формам карбонильных соединений. Формилированию по методу Вильсмайера подвергаются третичные и вторичные ариламины, производные фенолов, пиррола, фурана и тиюфена. Полициклические ароматические соединения (антрацен и нафтацен) также активны для атаки электрофилов. В случае антрацена реагент Вильсмайера, как и другие электрофильные агенты, преимущественно атакует положение 9, поскольку при этом образуется наиболее устойчивый σ -комплекс, положительный заряд в котором делокализован по всей сопряженной системе антрацена:



Полученная в результате замещения соль имина устойчива в безводной или кислой среде, однако в водной среде при нейтральных и щелочных значениях pH она легко гидролизуется с образованием альдегида.

По аналогичной методике, формилированием соответствующих субстратов, получают другие альдегиды (табл. 18).

Таблица 18. Альдегиды, полученные формилированием ароматических соединений по методу Вильсмайера

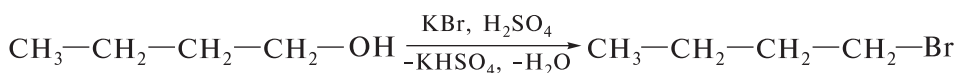
Продукт реакции	Исходное соединение	т. пл., °С	Выход (примечание)
4-(N,N-Диметиламино-бензальдегид)	N,N-Диметил-анилин	т. кип. 167 °С (17 мм рт. ст.), т. пл. 70–75 °С	80% (1)
4-(N,N-Диэтиламино-бензальдегид)	N,N-Диэтил-анилин	т. кип. 174 °С (7 мм рт. ст.), т. пл. 38–41 °С	80% (2)
Тиофен-2-карбальдегид	Тиофен	т. кип. 198 °С, $n_D^{20} = 1.5888$	70% (2)
Индол-3-карбальдегид	Индол	т. пл. 192 °С	90% (3)

Примечания:

1. После обработки реакционной массы продукт экстрагируют этилацетатом или дихлорметаном (трижды по 20 мл), экстракт промывают водой, сушат и упаривают. Остаток перегоняют в вакууме или перекристаллизуют из водного этанола.
2. После обработки реакционной массы продукт экстрагируют этилацетатом или дихлорметаном (трижды по 20 мл), экстракт промывают водой, сушат и упаривают. Остаток перегоняют в вакууме.
3. Формилирование проводят, перемешивая реакционную смесь в течение 1–2 ч при 30–35 °С. Реакционную массу обрабатывают раствором гидроксида натрия (19 г) в воде (100 мл), смесь при перемешивании доводят до кипения и охлаждают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат и перекристаллизуют из этанола.

Раздел 6. ГАЛОГЕНАЛКАНЫ

Работа 19. *n*-Бутилбромид



Реактивы

- | | |
|--------------------------------------|--------------------|
| 1. <i>n</i> -Бутанол | 23.0 г (0.31 моль) |
| 2. Бромид калия | 38.0 г (0.31 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 46.0 г (0.47 моль) |
| 4. Сульфат натрия или хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, переходник 14/29, насадка Вюрца, прямой и обратный холодильники, капельная воронка, аллонж.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки с дефлегматором.

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают воду (35 мл), прибавляют тонко растертый бромид калия (38.0 г), *n*-бутиловый спирт (23 г) и при перемешивании приливают небольшими порциями концентрированную (98%) серную кислоту (46.0 г, примечания 1, 2). Затем к колбе присоединяют обратный холодильник (рис. 6, А) и нагревают колбу на сетке или на песчаной бане так, чтобы реакционная смесь слабо кипела. Кипячение смеси продолжают в течение 2 ч. После окончания нагревания колбу соединяют насадкой Вюрца с прямым холодильником (см. рис. на с. 145) и отгоняют бутилбромид в приемник с водой (примечание 3). Если

жидкость в приемнике начнет подниматься по аллонжу, опускают приемник или поворачивают аллонж в сторону, чтобы он только соприкасался с поверхностью воды. Отгонку проводят до тех пор, пока маслянистые капли продукта не перестанут опускаться на дно колбы, а наоборот — начнут всплывать на поверхность воды (примечание 4). Отделяют органический слой (нижний) от воды в делительной воронке и промывают его водой до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага), сушат хлоридом кальция или сульфатом натрия, отфильтровывают осушитель и перегоняют продукт с дефлегматором (рис. 22), собирая фракцию с т. кип. 100–103 °С. Выход — около 23 г (55%). Литературные данные [2]: для *n*-бутилбромида т. кип. 102 °С, $n_D^{20} = 1.4398$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 3.34 (т, 2H, BrCH_2), 1.0–1.50 м. д. (м, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 0.94 м. д. (т, 3H, CH_3) [3].

Примечания

1. При работе с концентрированной серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Прибавление серной кислоты вызывает сильный разогрев реакционной массы.
3. В приемник наливают воду так, чтобы аллонж был погружен в воду.
4. Продукт реакции имеет плотность большую, чем у воды, в то время как непрореагировавший спирт, а также побочный дибутиловый эфир имеют плотность меньше, чем у воды, и более высокие температуры кипения.

Утилизация отходов

1. Остаток в реакционной колбе слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, содержащие галогены».
2. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

Реакция протекает как бимолекулярное нуклеофильное замещение (S_N2) гидроксигруппы в спиртах, катализируемое минеральной кислотой. В качестве нуклеофила в реакции выступает бромид-ион. Протонирование спирта минеральной кислотой на первой стадии превращает плохую уходящую группу ($-\text{OH}$) в хорошую — нейтральную молекулу воды (см. схему механизма на с. 144).

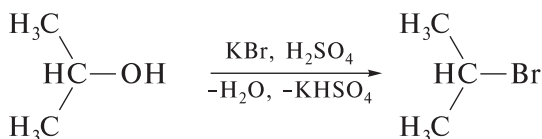
Замещение гидроксигрупп спиртов при действии галогенидов щелочных металлов (NaBr) в присутствии серной кислоты нередко сопровождается различными побочными реакциями с образованием продуктов дегидратации диалкиловых эфиров и алкилсульфатов.

По методике, аналогичной получению бутилбромида, синтезируют и другие алкилбромиды (табл. 19). Реагенты берут в тех же мольных соотношениях.

Таблица 19. Алкилбромиды, получаемые из спиртов, бромида калия и серной кислоты

Продукт реакции	Исходный спирт	т. кип.	n_D^{20}	Выход
Изобутилбромид	Изобутиловый	93 °C	1.4361	55%
Изоамилбромид	Изоамиловый	121 °C	1.4413	75%
<i>n</i> -Пентилбромид	Амиловый	129 °C	1.4445	75%

Работа 20. Изопропилбромид



Реактивы

- | | |
|--------------------------------------|--------------------|
| 1. Изопропиловый спирт | 22.0 г (0.37 моль) |
| 2. Бромид калия | 30.0 г (0.25 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 70.0 г (0.71 моль) |
| 4. Сульфат натрия или хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, насадка Вюрца, прямой холодильник, капельная воронка, аллонж.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки.

Методика синтеза и выделения

В круглодонную колбу помещают изопропиловый спирт (22 г), воду (18 мл) и при перемешивании и охлаждении небольшими порциями приливают конц. серную кислоту (70 г, примечания 1, 2). Колбу со смесью охлаждают в проточной воде и при перемешивании прибавляют измельченный бромид калия (30 г). Насадкой Вюрца к колбе присоединяют прямой холодильник (см. рис. на с. 145) и отгоняют изопропилбромид в приемник с водой (примечание 3). Если жидкость в приемнике начнет подниматься по аллонжу — опускают приемник или поворачивают аллонж в сторону, чтобы он только соприкасался с поверхностью воды. Отгонку проводят до тех пор, пока маслянистые капли продукта не перестанут опускаться на дно колбы, а наоборот — начнут всплывать на поверхность воды (примечание 4). Отделяют изопропилбромид от воды в делительной воронке и промывают водой до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага), затем помещают в сухую колбу, сушат хлоридом кальция или сульфатом натрия, отфильтровывают осушитель и перегоняют продукт с дефлегматором (рис. 22), собирая фракцию с т. кип. 68–71 °С. Выход изопропилбромида — около 25 г (80%). Литературные данные [2]: т. кип. 59.4 °С, $n_D^{20} = 1.4255$.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 4.21 (м, 1 H, CHBr), 1.71 м. д. (д, $J = 6.5$ Гц, 6H, CH₃) [3].

Примечания

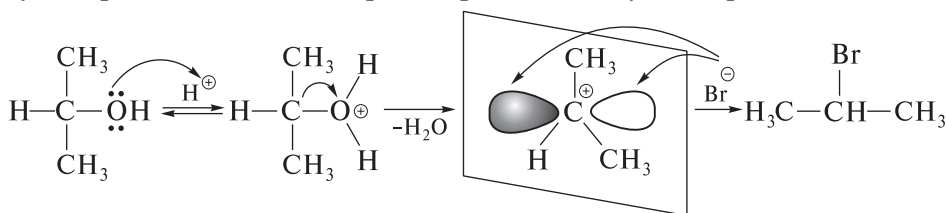
1. При работе с концентрированной серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Прибавление серной кислоты вызывает сильный разогрев реакционной массы.
3. В приемник наливают воду так, чтобы аллонж был погружен в воду.
4. Продукт реакции имеет плотность большую, чем у воды, в то время как непрореагировавший спирт, как и побочный диизопропиловый эфир, имеют плотность меньше, чем у воды, и более высокие температуры кипения.

Утилизация отходов

1. Остаток в реакционной колбе слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, содержащие галогены».
2. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

Реакция замещения гидроксигруппы во вторичных и третичных спиртах на галогенид-ион, катализируемая минеральными кислотами, протекает как мономолекулярное нуклеофильное замещение — S_N1 (см. подробнее о механизме в учебнике, т. II, с. 342). При этом протонированный по кислороду гидроксильной группы спирт отщепляет молекулу воды с образованием вторичного карбокатиона. В качестве нуклеофила в синтезе изопропилбромида выступает бромид-ион.



Так как замещение гидроксигруппы в спиртах при действии галогенидов щелочных металлов (NaBr) в присутствии серной кислоты нередко сопровождается различными побочными реакциями, то вторичные и третичные спирты дают продукты дегидратации — алкены, диалкиловые эфиры и алкилсульфаты.

По методике, аналогичной получению изопропилбромида, из этанола синтезируют бромэтан с выходом 85%, т. кип. 38–39 °С. Реагенты берут в тех же мольных соотношениях. Литературные данные [2]: т. кип. 39 °С, $n_D^{20} = 1.4239$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 3.35 (к, $J = 7.33$ Гц, 2H, CH_2Br), 1.62 м. д. (т, $J = 7.33$ Гц, 3 H, CH_3) [3].

Работа 21. 2-Метил-2-хлорбутан



Реактивы

1. *трет*-Амиловый спирт (2-метил-2-бутанол, примечание 1) 15.0 г (0.17 моль)
2. Соляная кислота, конц. 50 мл (0.5 моль)
3. Хлорид кальция 10.0 г
4. Гидрокарбонат натрия (5% водн. раствор)
5. Хлорид кальция

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: делительная воронка.

Выделение и очистка: делительная воронка, комплект посуды для перегонки с дефлегматором.

Методика синтеза и выделения [4, с. 556]

Хлорид кальция (10 г) растворяют в соляной кислоте (50 мл), переносят раствор в делительную воронку, прибавляют *трет*-амиловый спирт (15 г) и полученную смесь интенсивно встряхивают в делительной воронке 15–20 мин до возникновения стойкой эмульсии (примечание 2). Водную фазу отделяют, а органический слой промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (примечание 3) и сушат безводным CaCl_2 . На следующий день продукт осторожно декантируют с осушителя в круглодонную колбу и перегоняют с дефлегматором (рис. 22), собирая фракцию с т. кип. 82–86 °С. Выход *трет*-амилхлорида — около 13 г (73%). Литературные данные [2]: т. кип. 85–86 °С, $n_D^{20} = 1.4050$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 1.73 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2), 1.51 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 1.03 м. д. (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3) [3].

Примечания

1. Получение 2-метил-2-бутанола описано в работе 25.
2. Встряхивать смесь и промывать продукт следует с соблюдением мер предосторожности (защитные очки), периодически сбрасывая возникающее избыточное давление, открывая кран делительной воронки.
3. Промывать продукт раствором соды следует максимально осторожно, поскольку возможно интенсивное выделение газа.

Утилизация отходов

1. Водную фазу из делительной воронки слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

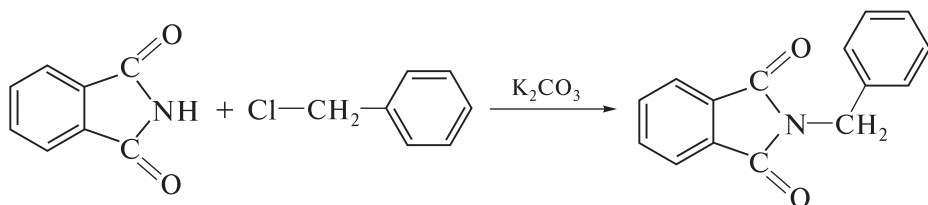
Обсуждение

Реакция протекает как мономолекулярное нуклеофильное замещение (S_N1) третичной гидроксигруппы, катализируемое минеральной кислотой (см. механизм в работе 20 и в учебнике, т. II, с. 342). Гидроксигруппа в третичных спиртах замещается в существенно более мягких условиях, чем во вторичных и первичных спиртах. Так, третичные спирты реагируют с концентрированной соляной кислотой при комнатной температуре, в то время как вторичные реагируют с соляной кислотой при нагревании в присутствии кислот Льюиса ($ZnCl_2$, $CaCl_2$). Легкость отщепления гидроксигруппы третичных спиртов объясняется высокой стабильностью образующегося третичного карбокатиона.

По методике, аналогичной получению *трет*-амилхлорида из *трет*-бутанола, синтезируют *трет*-бутилхлорид с выходом 85%. Литературные данные [2]: т. кип. 51 °С, $n_D^{20} = 1.3845$.

1H ЯМР-спектр ($CDCl_3$): δ 1.67 м. д. (с, 9H, $3CH_3$) [3].

Работа 22. N-Бензилфталимид



Реактивы

1. Бензилхлорид (примечание 1)	15.0 г (0.12 моль)
2. Фталимид (примечание 2)	15.0 г (0.1 моль)
3. Поташ безводный	15.0 г (0.11 моль)
4. N,N-Диметилформаид	50 мл
5. Петролейный эфир	20 мл
6. Уксусная кислота	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, переходник 14/29, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка, масляная баня (примечания 3, 4).

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, фарфоровый стакан, комплект посуды для перекристаллизации.

**Реакцию проводят в вытяжном шкафу!**

Методика синтеза и выделения

Безводный поташ (15 г) быстро растирают в ступке в мелкий порошок (примечание 5) и тщательно смешивают (в ступке) с фталимидом (15 г). Полученную смесь помещают в колбу, прибавляют диметилформамид (50 мл) и бензилхлорид (15 г), присоединяют обратный холодильник (рис. 6, А) и нагревают при перемешивании 1 ч на масляной бане при 120 °С (примечание 6). Смесь охлаждают и при перемешивании выливают в воду (200 мл). Выпавший садок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г, примечание 7), промывают водой, тщательно отжимают, промывают петролейным эфиром (20 мл) и снова отжимают (примечание 8). Перекристаллизовывают N-бензилфталимид из ледяной уксусной кислоты (рис. 26, А). Выход N-бензилфталимида составляет около 16.0 г (70%) с т. пл. 114–116 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 115–116 °С.

¹H ЯМР-спектр (DMSO-*d*₆): δ 7.86 (м, 4H, аром. CH), 7.30 (м, 5H, аром. CH), 4.76 м. д. (с, 2H, CH₂) [3].

Примечания

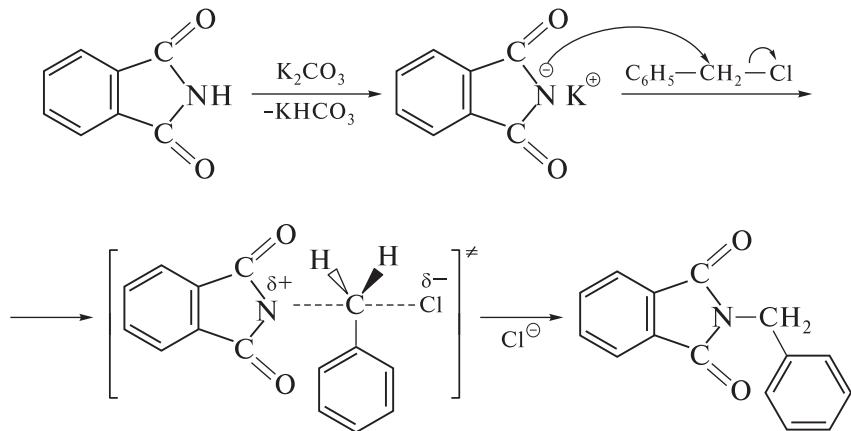
1. Получение бензилхлорида описано в работе 15. Бензилхлорид обладает раздражающим и слезоточивым действием (см. Приложение 1), поэтому при работе с ним следует соблюдать осторожность, избегая попадания реактива на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Получение фталимида описано в работе 53.
3. Все части прибора должны быть тщательно высушены.
4. Использование магнитной мешалки с нагревом позволяет повысить выход продукта.
5. Поташ гигроскопичен, поэтому измельчение следует проводить быстро, не допуская длительного пребывания измельченной соли на воздухе.
6. Следует контролировать температуру бани.
7. Фильтрацию продукта следует проводить под тягой.
8. Для дальнейших превращений продукт можно использовать без дополнительной очистки.

Утилизация отходов

Фильтраты после выделения N-бензилфталимида и маточный раствор после его перекристаллизации слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

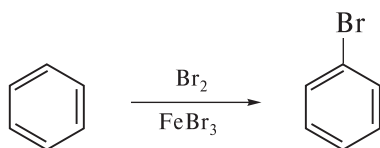
Реакция Габриэля — удобный метод синтеза первичных аминов. Фталимид можно рассматривать как защищенную форму аммиака, поэтому наличие остатка фталевой кислоты позволяет полностью избежать полиалкилирования и после удаления защитной группировки получить первичный амин без примесей вторичных и третичных аминов. Из-за наличия двух сильных электроноакцепторных ацильных групп кислотность N–H в молекуле фталимида высока настолько, что он способен образовывать соли при действии различных оснований (амидов, гидроксидов или карбонатов щелочных металлов). Например, фталимид реагирует со спиртовым раствором гидроксида калия с образованием фталимида калия. Формирование аниона приводит к росту нуклеофильности атома азота, так что становится возможным протекание реакции алкилирования фталимида по S_N2 -механизму:



Полученные методом Габриэля N-алкилфталимиды далее подвергают гидролизу или гидразинолизу, что позволяет получать с хорошим выходом первичные алкиламины (см. работу 67). Аналогично фталимиду для получения первичных аминов используют и сукцинимид, а применение N-алкилсульфамидов позволяет синтезировать вторичные амины с различными радикалами (см. обсуждение в работе 57).

Раздел 7. ГАЛОГЕНАРЕНЫ

Работа 23. Бромбензол



Реактивы

- | | |
|---|-------------------|
| 1. Бензол | 20.0 г (0.2 моль) |
| 2. Бром | 32.0 г (0.2 моль) |
| 3. Железные опилки | 0.5 г (0.01 моль) |
| 4. Гидроксид натрия (40% водн. раствор) | 5 мл |
| 5. Хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, двурогий форштосс, капельная воронка, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка, шланг с воронкой, заканчивающейся над стаканом с водой для поглощения бромоводорода (примечание 1).

Выделение и очистка: установка для перегонки с водяным паром, делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки, фарфоровая чашка.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В сухую колбу, снабженную капельной воронкой, обратным холодильником и системой для поглощения бромоводорода (рис. 6, Д), помещают крупные железные опилки (0.5 г), бензол (20 г, примечание 2) и прибавляют из капельной воронки по каплям бром (32 г, примечания 3, 4), встряхивая содержимое колбы или перемешивая его легким круговым вращением колбы. Сначала прибавляют небольшое количество брома (0.5–1.0 мл) и выжидают начало реакции (примечание 5). После инициирования реакции к смеси прибавляют по каплям остальное количество брома с такой скоростью, чтобы реакция протекала равномерно и достаточно быстро, но не становилась бурной. После прибавления брома смесь перемешивают 30 мин, а для полного завершения реакции колбу нагревают на кипящей водяной бане еще 30 мин. Затем реакционную смесь переносят в литровую круглодонную колбу, прибавляют воду (50 мл), 40% раствор гидроксида натрия (5 мл) и перегоняют с паром (рис. 21). Сначала отгоняют бромбензол, а когда в холодильнике появятся кристаллы *n*-дибромбензола, меняют приемник и собирают отдельно побочный продукт (примечание 6). Дистиллят, содержащий бромбензол, переливают в делительную воронку. Бромбензол отделяют, сушат хлоридом кальция, фильтруют в колбу Вюрца и перегоняют (рис. 18). При перегонке отбирают фракцию кипящую при 140–170 °С, а остаток в колбе еще горячим выливают в маленькую фарфоровую чашку (примечание 7). Фракцию с т. кип. 140–170 °С подвергают вторичной перегонке, собирая бромбензол при 152–158 °С. Выход — около 20 г (64%). Литературные данные [2]: т. кип. 156.2 °С, $n_D^{20} = 1.4950$.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.46 (м, 2H, аром. CH),
7.22 м. д. (м, 3H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Все части прибора должны быть тщательно высушены. Перед синтезом следует проверить кран капельной воронки для брома на герметичность, налив в нее 1–2 мл хлороформа.
2. Бензол ядовит (см. Приложение 1), поэтому все операции с ним, включая выделение и очистку продукта реакции, следует проводить в вытяжном шкафу, проявляя максимальную осторожность, избегая попадания реактива на кожу и вдыхания паров.

3. Все работы с бромом следует проводить под тягой, соблюдая меры предосторожности, так как при попадании на кожу он вызывает сильные ожоги, а его пары токсичны. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.4 и 1.9.
4. Для поглощения выделяющегося бромоводорода применяется вода, уже насыщенная НВг. После многократного насыщения ее перегоняют, и при температуре 124–126 °С собирают 48% бромоводородную кислоту.
5. Если после прибавления 2 мл брома реакция не начинается в течение 5 мин (отсутствует выделение бромоводорода), колбу осторожно нагревают на водяной бане до 40–50 °С.
6. Периодически выключают воду в холодильнике, чтобы расплавить паром образовавшиеся в нем кристаллы 1,4-дибромбензола.
7. Отогнанный с паром 1,4-дибромбензол и кубовый остаток можно объединить и после перегонки с воздушным холодильником выделить 4–5 г 1,4-дибромбензола с т. кип. 215–220 °С, т. пл. 86–88 °С. Литературные данные [2]: т. кип. 219 °С, т. пл. 88–89 °С.

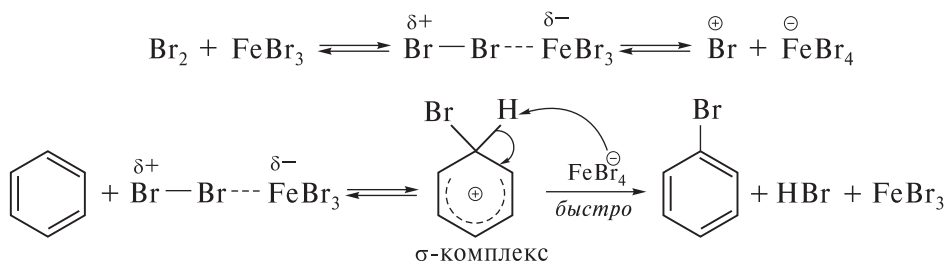
Утилизация отходов

1. Раствор из склянки для улавливания хлороводорода слить в сборник «Раствор НВг».
2. Водную фазу после экстракции продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, содержащие галогены».
3. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
4. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

Галогенирование ароматических соединений протекает по механизму электрофильного замещения S_EAr (см. подробнее о механизме в учебнике, т. II, с. 51). В приведенной методике синтеза бромбензола в качестве катализатора применяется железная стружка, которая при взаимодействии с галогеном (хлором или бромом) образует галогенид железа(III), собственно и катализирующего реакцию. Активировать галоген в реакциях электрофильного замещения может также вода, способная за счет поляризации или при взаимодействии с галогеном генерировать Bg^+ . Однако галогенированию в водном растворе подвергаются только высоко реакционноспособные соединения (нафталин,

фенол, анилин). В качестве активатора при галогенировании в ряде случаев применяют и иод. Дальнейшее взаимодействие образующегося электрофильного агента с бензолом протекает по обычной схеме реакций S_EAr :



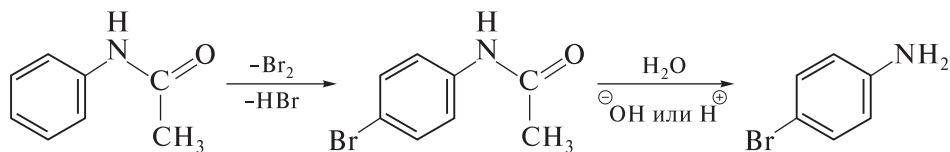
Так как галогены являются ориентантами первого рода, в качестве побочных продуктов в случае бензола образуется смесь дибромбензолов. Степень полигалогенирования возрастает с увеличением температуры реакции, а также с увеличением количества вводимого в реакцию галогена.

По методике, аналогичной получению бромбензола, синтезируют и другие арилбромиды, приведенные в табл. 20.

Таблица 20. Арилбромиды, получаемые бромированием аренов в присутствии железа

Продукт реакции	Исходный арен	т. кип., n_D^{20}	т. пл.	Выход
<i>n</i> -Бромтолуол	Толуол	184–185 °С	28.5 °С	60%
4-Бром- <i>трет</i> -бутилбензол	<i>трет</i> -Бутилбензол	105 (14 мм рт. ст.) $n_D^{20} = 1.5308$		75%
<i>n</i> -Бромхлорбензол	Хлорбензол*		65–66 °С	60%
<i>n</i> -Бромйодбензол	Иодбензол*		83–84 °С	70%
<i>n</i> -Дибромбензол	Бромбензол*		88–89 °С	75%

* Для начала реакции смесь подогревают до 60–70 °С. Продукт очищают перекристаллизацией из этанола.

Работа 24. *n*-Броманилин**Получение *n*-бромацетанилида****Реактивы**

1. Ацетанилид (примечание 1)	6.8 г (0.05 моль)
2. Бром	7.8 г (0.048 моль)
3. Уксусная кислота	25.0 г (0.41 моль)

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: колба Эрленмейера объемом 250 мл, капельная воронка (примечание 2).

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В конической колбе растворяют ацетанилид (6.8 г) в уксусной кислоте (25 г) и к полученному раствору из капельной воронки при постоянном перемешивании по каплям прибавляют бром (7.8 г, примечания 3, 4). Иногда кристаллизация образующегося продукта начинается уже в процессе прибавления брома. После прибавления брома реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 10–15 мин, выливают в воду (250 мл) и хорошо перемешивают (примечание 5). Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Д), промывают водой и перекристаллизовывают из изопропилового спирта (рис. 26, Б). Получают 8.0 г (75%) *n*-бромацетанилида с т. пл. 165–167 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 166–167 °С.

¹H ЯМР-спектр (DMSO-*d*₆): δ 7.50 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, аром. CH), 7.40 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, аром. CH), 2.00 м. д. (с, 3H, CH₃) [3].

Примечания

1. Получение ацетанилида описано в работе 63.
2. Перед синтезом следует проверить кран капельной воронки для брома на герметичность, налив в нее 1–2 мл хлороформа.
3. Все работы с бромом следует проводить под тягой, соблюдая меры предосторожности, так как при попадании на кожу он вызывает сильные ожоги, а его пары токсичны. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.4 и 1.9.
4. К концу реакции раствор может быть окрашен в желтый цвет избытком непрореагировавшего брома.
5. Если раствор окрашен в желтый цвет, то остатки брома следует разложить, прибавлением к нему раствора сульфита натрия.

Утилизация отходов

1. Водные фильтраты слить в сборник «Вода/органические растворители, содержащие галогены».
2. Маточные растворы после перекристаллизации продукта слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Получение *n*-броманилина. Вариант 1 (кислотный гидролиз)

Реактивы

- | | |
|--|-------------------|
| 1. <i>n</i> -Бромацетанилид | 8.0 г (0.04 моль) |
| 2. Соляная кислота (36%, ρ 1.18 г/см ³) | 25 мл (0.5 моль) |
| 3. Гидроксид натрия (20% водн. раствор) | |
| 4. Изопропиловый спирт | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250–500 мл, переходник 14/29, обратный холодильник.

Выделение и очистка: установка для перегонки с водяным паром, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Методика синтеза и выделения

n-Бромацетанилид (8.0 г) загружают в круглодонную колбу (примечание 1), прибавляют к нему воду (75 мл) и концентрированную соляную кислоту (25 мл). Присоединяют к колбе обратный холодильник

(рис. 6, А) и нагревают смесь при кипении до растворения вещества (30 мин). Раствор охлаждают и прибавляют водный 20% раствор гидроксида натрия до щелочной реакции (примечание 2). Полученный *n*-броманилин отгоняют с водяным паром (рис. 21, примечание 3). Приемник с отгоном охлаждают при перемешивании проточной холодной водой, отфильтровывают *n*-броманилин на воронке Бюхнера и сушат на воздухе. Выход — около 4.4 г (68%) *n*-броманилина с т. пл. 64–65 °С. *n*-Броманилин можно очистить перекристаллизацией из изопропилового спирта (рис. 26, Б). Литературные данные [2]: т. пл. 65–66 °С.

ИК-спектр (KBr): 3470 см⁻¹ (NH).

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.15 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, аром. CH), 6.54 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, аром. CH), 3.63 м. д. (уш. с, 2H, NH₂) [3].

Примечания

1. Гидролиз целесообразно проводить в колбе, пригодной для последующей перегонки продукта с паром.
2. Нейтрализацию реакционной смеси следует проводить осторожным прибавлением раствора щелочи, периодически помешивая раствор, при необходимости охлаждая колбу проточной водой.
3. *n*-Броманилин может застывать в холодильнике. В этом случае отключают воду в холодильнике, и *n*-броманилин током пара смывают в приемник. После этого опять включают воду в холодильнике и продолжают перегонку. При необходимости эту операцию повторяют.

Утилизация отходов

Кубовый остаток после перегонки с паром и водный фильтрат слить в сборник «Вода/органические растворители, содержащие галогены».

Вариант 2 (щелочной гидролиз)

Реактивы

- | | |
|-----------------------------------|-------------------|
| 1. <i>n</i> -Бромацетанилид | 2.0 г (0.01 моль) |
| 2. Гидроксид натрия (20% раствор) | 25 мл |
| 3. Изопропиловый спирт | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, переходник 14/29, обратный холодильник.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

n-Бромацетанилид (2.0 г) кипятят 1 ч (рис. 6, А) в смеси 20% водного раствора гидроксида натрия (25 мл, примечание 1) и изопропилового спирта (5 мл). Колбу со смесью охлаждают при перемешивании проточной холодной водой, осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Д), промывают водой, перекристаллизовывают из изопропилового спирта (рис. 26, Б) и сушат на воздухе. Получают около 1.2 г (74%) *n*-броманилина с т. пл. 65–66 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 65–66 °С.

ИК-спектр (KBr): 3470 см^{-1} (NH).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.15 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, аром. CH),

6.54 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, аром. CH), 3.63 м. д. (уш. с, 2H, NH_2) [3].

Примечания

При работе с концентрированными растворами щелочей и твердыми щелочами следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу они могут вызвать сильные ожоги или раздражение. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.

Утилизация отходов

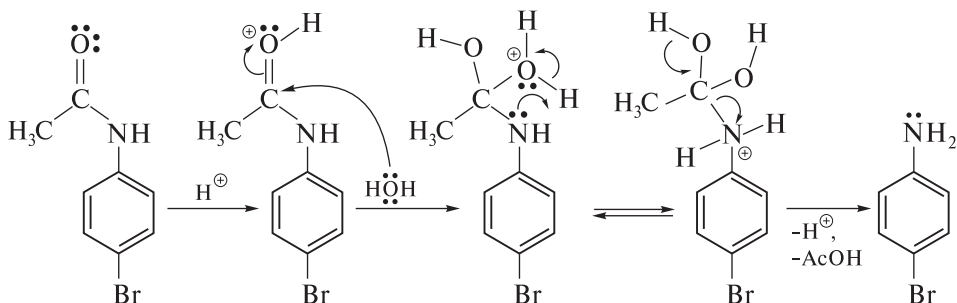
Водный фильтрат и маточный раствор слить в сборник «Вода/органические растворители, содержащие галоген».

Обсуждение

Сильные электронодонорные заместители резко активируют ароматическое ядро в реакциях электрофильного замещения. Поэтому бромирование фенолов и анилинов быстро протекает уже при комнатной температуре без кислот Льюиса и ведет к образованию сложной смеси продуктов, в том числе и полибромпроизводных. Монобромирование анилина проводят в виде его ацетильного производного, а после галогенирования гидролизом удаляют ацильную защиту. В качестве электрофила в реакции выступает молекула галогена, поляризованная под действием растворителя или субстрата. Механизм последующей реакции электрофильного ароматического замещения $S_E\text{Ar}$ см. в обсуждении работы 23, а также в учебнике, т. II, с. 51.

При бромировании ацетанилида, помимо электронных эффектов, ориентирующее влияние оказывают и пространственные факторы, приводящие к тому, что объемный электрофил (бром) практически полностью вступает в стерически незатрудненное *para*-положение.

Реакция гидролиза *n*-бромацетанилида протекает как нуклеофильное замещение у карбонильной группы в молекуле амида, катализируемое минеральной кислотой (вариант 1) или щелочью (вариант 2). В первом случае протон, присоединяясь к атому кислорода карбонила, существенно увеличивает положительный заряд на атоме углерода, поэтому он может быть атакован даже слабым нуклеофилом — молекулой воды.



Однако чаще применяют щелочной гидролиз амидов, вариант 2 (механизм такого гидролиза см. в учебнике, т. III, с. 53).

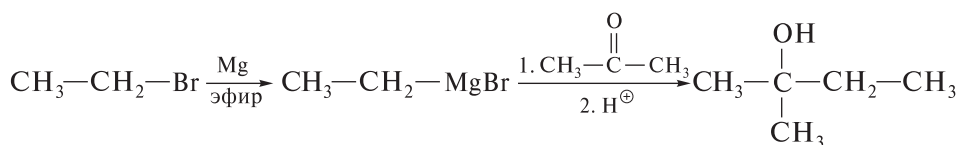
По методике, аналогичной получению *n*-броманилина, синтезируют и некоторые бромтолуидины (табл. 21). Реагенты берут в тех же мольных соотношениях.

Таблица 21. Бромтолуидины, полученные бромированием ацетотолуидидов

Продукт реакции	Исходный анид	т. пл. продукта	Выход
4-Бром-3-метиланилин	<i>m</i> -Ацетотолуидид	81–82 °С	75%
4-Бром-2-метиланилин	<i>o</i> -Ацетотолуидид	58–59 °С	55%

Раздел 8. СПИРТЫ

Работа 25. 2-Метил-2-бутанол



Реактивы

1. Бромэтан (примечание 1)	12.0 г (0.11 моль)
2. Магний, стружка	2.4 г (0.1 моль)
3. Ацетон (примечание 2)	6.0 г (0.1 моль)
4. Диэтиловый эфир, абсолютный	120 мл
5. Хлорид аммония	11.0 г (0.2 моль)
6. Карбонат калия	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, двурогий форштосс, капельная воронка, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка (примечания 3, 4).

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки.

Получение этилмагнийбромида

Методика синтеза

В колбу помещают магний (2.4 г), эфир (10 мл) и присоединяют капельную воронку и обратный холодильник (рис. 6, Г), снабженный хлоркальциевой трубкой. Бромэтан (12 г) растворяют в эфире (60 мл), переносят раствор в капельную воронку и прибавляют 10 мл раствора галогенопроизводного к магнию в эфире, после чего ждут начала

реакции (5–10 мин, примечание 5). После инициирования реакции к смеси прибавляют при помешивании по каплям оставшийся эфирный раствор галогенпроизводного с такой скоростью, чтобы реакционная масса умеренно кипела (примечание 6). К концу прибавления галогенида реакция замедляется, и колбу нагревают на водяной бане 30–60 мин (примечание 7). Раствор этилмагнийбромида чувствителен к кислороду и углекислому газу, содержащимся в воздухе, поэтому полученный раствор следует быстро использовать для дальнейших превращений, например для получения спиртов, кислот или других целевых соединений.

Получение 2-метил-2-бутанола (*трет*-амиловый спирт)

Методика синтеза и выделения

К перемешиваемому полученному эфирному раствору этилмагнийбромида при охлаждении льдом с водой осторожно по каплям из капельной воронки прибавляют раствор ацетона (6 г) в абсолютном эфире (10 мл). Затем смесь нагревают еще 30 мин на водяной бане, поддерживая слабое кипение реакционной смеси (примечание 8). После этого смесь охлаждают ледяной водой и при перемешивании гидролизуют полученный алкоголь осторожным прибавлением раствора хлорида аммония (11.0 г) в воде (30 мл, примечание 9). Образовавшуюся при гидролизе смесь переносят в делительную воронку, водный слой отделяют, экстрагируют эфиром (дважды по 20 мл) и присоединяют экстракт к органическому слою (примечание 10). Объединенный экстракт промывают раствором соды, водой и сушат прокаленным поташом. Сушитель отфильтровывают через воронку со складчатым фильтром в колбу Вюрца. Сначала отгоняют эфир (рис. 29), а затем, заменив капельную воронку на термометр, перегоняют 2-метил-2-бутанол, собирая фракцию с т. кип. 100–102 °С. Выход — около 5 г (58%). Литературные данные [2]: т. кип. 101 °С, $n_D^{20} = 1.4042$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 1.64 (с, 1H, OH), 1.49 (кв, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2), 1.19 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 0.92 м. д. (м, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH_3) [3].

Примечания

1. Получение бромэтана описано в работе 20.
2. Получение ацетона описано в работе 27.
3. Все части прибора должны быть тщательно высушены, а для проведения реакции используется абсолютный эфир, перегнанный над натрием.

4. Если исходные соединения берутся в количествах, превышающих 0,1 моль, то для синтеза целесообразно использовать прибор с магнитной или механической мешалкой с герметичным затвором.
5. Вскипание эфира и помутнение раствора свидетельствуют об иницировании реакции. Если реакция не начинается, колбу осторожно подогревают до начала вскипания.
6. Если реакция идет слишком бурно, колбу немного охлаждают холодной водой. При получении алкилмагниихалогенидов иногда (при неконтролируемой реакции) возможно бурное вскипание эфира и выброс реакционной смеси из колбы. Не следует допускать ни перегревания (охлаждать холодной водой), ни излишнего охлаждения (подогревать теплой водой). Равномерное кипение эфира не только увеличивает скорость реакции, но и создает подушку паров эфира, которая защищает реактив Гриньяра от окисления кислородом воздуха.
7. Нагрев смеси продолжают до полного растворения магния или до тех пор, пока количество оставшегося магния не перестанет уменьшаться.
8. Завершение реакции можно контролировать по отсутствию в реакционной смеси реактива Гриньяра. Для этого пипеткой осторожно отбирают пробу реакционной массы (около 1 мл) и прибавляют к 1% раствору кетона Михлера в сухом толуоле (2 мл). К полученной смеси прибавляют воду (1 мл) и при перемешивании несколько капель 0,2% раствора иода в уксусной кислоте. Появление сине-зеленой окраски раствора свидетельствует о наличии в реакционной смеси непрореагировавшего реактива Гриньяра, а ее отсутствие свидетельствует о его исчезновении и завершении реакции.
9. Если реакция идет слишком бурно, колбу немного охлаждают холодной водой.
10. Для высаливания спирта водную фазу перед экстракцией можно насытить поваренной солью.

Утилизация отходов

1. Для утилизации растворов металлоорганических соединений их следует гасить осторожным прибавлением при перемешивании избытка ацетона или этанола, после чего к раствору прибавить избыток воды и слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, содержащие галогены».
2. Отогнанный эфир слить в сборник «Диэтиловый эфир».
3. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

4. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

В ряду металлоорганических соединений наибольшее применение в органическом синтезе получили магний- и литийорганические производные, позволяющие синтезировать широкий спектр целевых продуктов. Алкилмагнийгалогениды, или реактивы Гриньяра, обладающие высокой реакционной способностью, наиболее часто получают действием галогенопроизводных углеводородов на металлический магний в диэтиловом эфире. Механизм образования реактивов Гриньяра см. в обсуждении работы 4 или в учебнике, т. II, с. 287.

Легкость образования реактивов Гриньяра в значительной степени зависит от характера радикала, связанного с галогеном. Алкилгалогениды более реакционноспособны, чем арилгалогениды. В ряду алкилгалогенидов реакционная способность соединения падает с увеличением длины и разветвленности алкильной цепи. В ароматическом ряду иод и бромпроизводные гладко и с хорошим выходом образуют ArMgX , однако при наличии в ядре электронодонорных заместителей (например, метильных или метоксигрупп) активность ароматических галогенопроизводных снижается.

Для получения реактивов Гриньяра из ароматических галогенопроизводных и алкилхлоридов магний предварительно активируют. В простейшем случае магний активируют нагреванием с небольшим количеством кристаллов иода. Активирующее действие иода объясняется образованием на поверхности магния иодида магния, инициирующего гомолитический разрыв связи C-X в галогенопроизводном. Иногда для активации магния к реакционной смеси прибавляют несколько капель брома, четыреххлористого углерода, бромистого этила или дибромэтана.

Винилбромид в эфире не реагирует с магнием, но в тетрагидрофуране из него удастся получить винилмагнийбромид. Аллилгалогениды из-за побочной реакции нуклеофильного замещения в реакции с магнием дают преимущественно соответствующие углеводороды (аналогично реакции Вюрца). Для получения из них реактивов Гриньяра применяют избыток магния (6 : 1) и эфира, что позволяет уменьшить скорость побочной реакции.

Для низко реакционноспособных арилгалогенидов используют метод получения реактивов Гриньяра с «сопровождением». Этот метод заключается в том, что к магнию кроме арилгалогенида прибавляют некоторое количество активного алкилгалогенида, например этилбро-

мида. Реакция с этилбромидом очищает поверхность магния от мало-растворимых комплексов.

По методике, аналогичной получению этилмагнийбромида, получают растворы и других реактивов Гриньяра (табл. 22).

Будучи сильными нуклеофильными агентами, реактивы Гриньяра способны присоединяться к карбонильной группе, на атоме углерода которой имеется дефицит электронной плотности. Эта реакция имеет важное практическое значение, поскольку позволяет получать на основе магнийорганических соединений спирты различного строения. Тип спирта, получаемого этим методом, зависит от строения карбонильного соединения (подробнее о реакциях нуклеофильного присоединения реактивов Гриньяра к карбонильным соединениям см. в учебнике, т. II, с. 295).

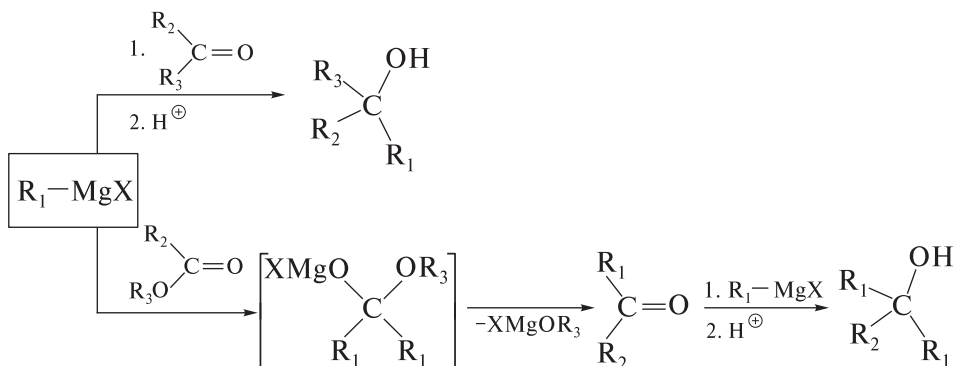
Из формальдегида образуются первичные спирты, из других альдегидов — вторичные спирты, а из кетонов и сложных эфиров получают третичные спирты.

Таблица 22. Магнийорганические соединения, получаемые по реакции Гриньяра

Продукт реакции	Исходный галогенид	Выход (примечание)
<i>n</i> -Пропилмагнийбромид	<i>n</i> -Пропилбромид	80–90%
<i>n</i> -Бутилмагнийбромид	<i>n</i> -Бутилбромид	80–90%
Циклогексилмагнийбромид	Циклогексилбромид	75–80%
Бензилмагнийхлорид ¹	Бензилхлорид	75–80% (1)
Фенилмагнийбромид ²	Бромбензол	85–90% (2)
α -Нафтилмагнийбромид ³	1-Бромнафталин	65–75% (3)

Примечания:

1. Получение бензилмагнийхлорида описано в работе 47.
2. Получение фенилмагнийхлорида описано в работе 97. Магний предварительно активируют нагреванием с небольшим количеством иода. К сухим стружкам магния прибавляют кристаллик иода, колбу осторожно нагревают коптящим пламенем горелки, чтобы колба заполнилась парами иода. Затем колбе дают остыть до 50–60 °С, через капельную воронку прибавляют 1/20 эфирного раствора бромбензола и ждут начала реакции, которое замечается по разогреванию жидкости. Если реакция не началась, колбу осторожно подогревают пламенем горелки до вскипания галогенпроизводного.
3. Для инициирования реакции к магниевой стружке, покрытой слоем эфира, прибавляют 0.5 мл брома.



Кетоны быстрее реагируют с магнийорганическими соединениями, чем сложные эфиры. Поэтому промежуточный кетон, образующийся при присоединении реактива Гриньяра к сложному эфиру, в большинстве случаев выделить не удастся. Однако во многих случаях «обратный» порядок смешения реагентов можно использовать для синтеза кетонов из сложных эфиров. Для этого реакционную массу охлаждают твердой углекислотой, а эфирный раствор реактива Гриньяра по каплям прибавляют к раствору сложного эфира. Благодаря этому приему сложный эфир присутствует в реакционной смеси в избытке по отношению к реактиву Гриньяра, а низкая температура снижает скорость превращения аддукта в кетон, что в целом позволяет снизить возможность образования третичного спирта. Таким образом, варьируя карбонильный компонент, можно получать спирты различного строения.

В результате взаимодействия карбонильного соединения с магнийорганическим соединением образуется соответствующий алкоксид магния. Для выделения свободного спирта алкоколят подвергают гидролизу в различных условиях в зависимости от строения спирта. Для первичных и вторичных спиртов для гидролиза алкоколята можно использовать эквивалентное количество соляной или уксусной кислоты. Для выделения третичных спиртов, чтобы избежать побочных реакций элиминирования или замещения, чаще применяют насыщенный раствор хлорида аммония.

По методике, аналогичной синтезу *трет*-амилового спирта, используя соответствующие магнийорганические производные (см. табл. 22), а также карбонильные соединения, можно получить большой ряд спиртов, приведенных в табл. 23.

Таблица 23. Спирты, синтезируемые из реактивов Гриньяра и карбонильных соединений

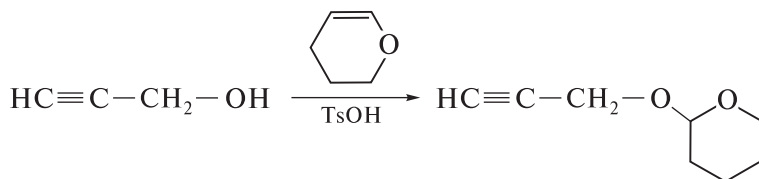
Продукт реакции	Реактив Гриньяра	Карбонильное соединение	Физические константы	Выход (примечание)
3-Метил-3-пентанол	Этилмагнийбромид	Метилэтилкетон	т. кип. 123 °С, $n_D^{20} = 1.4186$	60%
1-Фенил-1-пропанол	Этилмагнийбромид	Бензальдегид	т. кип. 107 °С (15 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5257$	78% (1)
2-Фенил-2-бутанол	Этилмагнийбромид	Ацетофенон	т. кип. 94 °С (9 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5190$	70% (1)
1,1-Дифенил-1-пропанол	Этилмагнийбромид	Бензофенон	т. пл. 94–95 °С (80% EtOH), т. кип. 172 °С (14 мм рт. ст.)	40% (1 или 2)
3-Метил-3-гексанол	Пропилмагний-бромид	Метилэтилкетон	т. кип. 138–143 °С	50%
2-Фенил-2-пропанол	Фенилмагний-бромид	Ацетон	т. кип. 202 °С, $n_D^{20} = 1.5196$, т. пл. 30–32 °С	60%
Бензгидрол	Фенилмагний-бромид	Бензальдегид	т. пл. 68–69 °С (петр. эф. + 3 мл CCl ₄)	60% (2, 4, 5, 6, 7)
4-Метилбензгидрол	<i>n</i> -Толил-магнийбромид	Бензальдегид	т. пл. 50–54 °С (петр.эф)	60% (2, 4, 5, 6, 7)
1,1-Дифенил-1-этанол (вариант 1)	Фенилмагний-бромид	Ацетофенонон	т. пл. 78–81 °С (петр. эф. + CCl ₄)	60–70% (2, 4, 5)
1,1-Дифенил-1-этанол (вариант 2)	Фенилмагний-бромид	Этилацетат	т. пл. 78 °С (петр. эф. + CCl ₄)	60–70% (2, 4, 5, 8)
Трифенилметанол (вариант 1)	Фенилмагний-бромид	Бензофенон	т. пл. 162 °С (спирт или CCl ₄)	90% (2, 4, 5)

Продукт реакции	Реактив Гриньяра	Карбонильное соединение	Физические константы	Выход (примечание)
Трифенилметанол (вариант 2)	Фенилмагний-бромид	Этилбензоат	т. пл. 162 °С (спирт или CCl ₄)	75% (4, 5, 8)
1,2-Дифенилэтанол	Бензилмагний-хлорид	Бензальдегид	т. кип. 169 °С (15 мм рт. ст.) т. пл. 66–67 °С	75% (3 или 5, 7, 9)

Примечания:

1. После отгонки эфира спирт перегоняют в вакууме.
2. После отгонки эфира застывший осадок перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.
3. Если остаток после отгонки эфира не закристаллизовался, спирт сначала перегоняют в вакууме, а затем застывший продукт перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.
4. Спирт из образовавшегося алкоголята выделяют прибавлением эквивалентного количества 20% соляной кислоты.
5. Эфирный экстракт переносят в прибор для перегонки с паром и, не присоединяя прибор к парообразователю, вначале отгоняют эфир на водяной бане. Затем, заменив приемник, отгоняют с паром непрореагировавшие исходные и образовавшиеся побочные продукты. При охлаждении раствора продукт застывает, его отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. Если масло не кристаллизуется, его экстрагируют эфиром и обрабатывают, как указано в примечании 3.
6. Бензидрол можно выделить и другим способом: эфирный раствор встряхивают с 40% раствором бисульфита натрия, отделяют бисульфитное соединение, эфирный раствор промывают раствором соды, сушат над сульфатом натрия.
7. После отгонки эфира осадок закристаллизовывается и его перекристаллизовывают из смеси петролейного эфира и 1–3 мл CCl₄.
8. Количество сложного эфира берут из расчета 0.04 моль на 0.1 моль магния, использованного для получения реактива Гриньяра.
9. Спирт из образовавшегося алкоголята выделяют прибавлением эквивалентного количества 20% уксусной кислоты.

Работа 26. Тетрагидро-2-(2-пропинилокси)-2Н-пиран



Реактивы

1. 3,4-Дигидро-2Н-пиран	26.0 г (0.3 ммоль)
2. Пропаргиловый спирт	16.0 г (0.3 ммоль)
3. <i>n</i> -Толуолсульфокислота (примечание 1)	1 мг
4. Гидрокарбонат натрия	50 мг

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: двухгорлая колба объемом 100 мл, термометр, капельная воронка с отводом для выравнивания давления, магнитная или механическая мешалка (примечание 2).

Выделение и очистка: дефлегматор, коническая воронка, комплект посуды для фракционной перегонки в вакууме (примечание 3).



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [9]

В колбу, снабженную термометром и капельной воронкой (рис. 9, В), помещают дигидропиран (26 г, примечание 4), *n*-толуолсульфокислоту (1 мг), а в капельную воронку вносят пропаргиловый спирт (16 г). Смесь при перемешивании нагревают до 60 °С, нагрев прекращают, и к дигидропирану в течение 20–30 мин по каплям прибавляют пропаргиловый спирт, поддерживая температуру 60–65 °С (примечание 5). После этого реакционную смесь перемешивают 1.5 ч при 60 °С (примечание 6), прибавляют порошкообразный гидрокарбонат натрия (50 мг), перемешивают 1 ч без нагревания и фильтруют через воронку с уплотненным слоем ваты в колбу для фракционной перегонки в вакууме (рис. 24, Б). Смесь перегоняют в вакууме, собирают фракцию

продукта с т. кип. 65–70 °С (10 мм рт. ст.). Выход — около 33 г (80%). Литературные данные [9]: т. кип. 50 °С (5 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.4580$.

ИК-спектр (пленка): 3300 ($\equiv\text{CH}$), 2120 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$) [9].

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 4.82 (т, $J = 3.1$ Гц, 1H, OCH), 4.26 (м, 2H, $\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 3.84 (м, 1H, OCH_2), 3.54 (м, 1H, OCH_2), 2.40 (т, $J = 2.5$ Гц, 1H, $\equiv\text{CH}$), 1.66 м. д. (уш. м, 6H, 3CH_2) [9].

Примечания

1. В работе использован моногидрат *n*-толуолсульфокислоты. Его получение описано в работе 56.
2. При отсутствии магнитной мешалки с нагревом синтез можно провести в трехгорлой колбе, используя для перемешивания механическую мешалку.
3. Для фракционной перегонки в вакууме необходим эффективный дефлегматор или насадка Хемпеля (рис. 23).
4. При работе с дигидропираном следует соблюдать меры предосторожности, так как он может вызывать раздражение слизистых оболочек и кожных покровов.
5. Реакция экзотермична, поэтому скорость прибавления спирта следует контролировать по температуре реакционной смеси.
6. В течение первых 30 мин после смешения реагентов смесь может самопроизвольно разогреться, поэтому температуру смеси следует тщательно контролировать, при необходимости используя для охлаждения баню с холодной водой. После завершения экзотермической реакции для поддержания заданной температуры следует использовать небольшой нагрев.

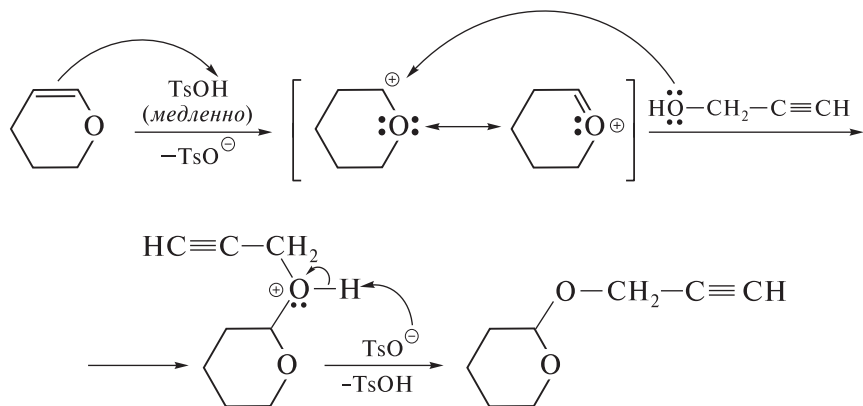
Утилизация отходов

Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Дигидропиран имеют двойную связь, активированную электронодонорным эффектом атома кислорода, поэтому в присутствии кислотных катализаторов он легко присоединяет О-нуклеофилы, прежде всего — спирты. Высокая реакционная способность и регееоселективность присоединения нуклеофилов к дигидропирану, как и в случае других эфи-

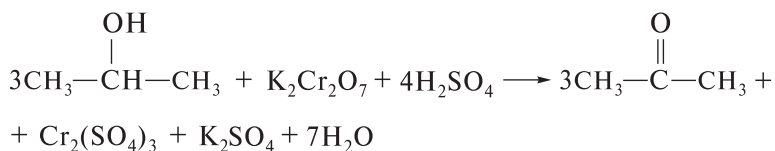
ров енолов, определяется стабильностью карбокатиона, образующегося при присоединении протона в β -положение двойной связи:



На следующей стадии карбокатион атакуется нуклеофилом — молекулой спирта, что после отщепления протона ведет к образованию продукта реакции — тетрагидропиранильного производного пропаргилового спирта. В качестве катализаторов присоединения спиртов к дигидропирану применяют *n*-толуолсульфокислоту (TsOH), соляную кислоту или ионообменные смолы, а при наличии в субстрате лабильных к действию кислот группировок используют пиридиниевую соль *n*-толуолсульфокислоты.

Легкость присоединения спиртов к дигидропирану, селективность реакции, относительно мягкие условия и высокие выходы целевых продуктов обуславливают широкое применение тетрагидропиранильных (ТНР) производных для защиты OH -групп. ТНР-защитная группа устойчива к широкому перечню реагентов, включая нуклеофилы, основания, окислители, восстановители, за исключением кислот. Обработка ТНР-производных спиртов метанолом в присутствии катализатора (кислоты) позволяет при необходимости с высоким выходом регенерировать спиртовую группу.

Работа 27. Ацетон



Реактивы

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| 1. Изопропиловый спирт | 15.0 г (0.25 моль) |
| 2. Дихромат калия | 28.0 г (0.1 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 45.0 г (0.46 моль) |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: колба Вюрца или круглодонная колба с насадкой Вюрца объемом 250 мл, капельная воронка, прямой холодильник, аллонж.

Выделение и очистка: комплект посуды для фракционной перегонки.

Методика синтеза и выделения

Смесь изопропилового спирта (15 г) и воды (60 мл) в колбе Вюрца (рис. 7, примечание 1) нагревают до кипения. Через капельную воронку прибавляют по каплям охлажденный раствор дихромата калия (28 г, примечание 2) в смеси воды (110 мл) и конц. серной кислоты (45 г, примечание 3). Прибавление раствора окислителя нужно вести с такой скоростью, чтобы жидкость в колбе кипела, но не отгонялась. После окончания прибавления окислителя капельную воронку заменяют на термометр и медленно отгоняют в приемник фракцию, кипящую ниже 90 °С. Дистиллят перегоняют с дефлегматором (рис. 22), собирая фракцию, кипящую до 55–59 °С. Выход — около 5 г (35%) ацетона. Литературные данные [2]: т. кип. 56.3 °С, $n_D^{20} = 1.3591$.

ИК-спектр (пленка): 1720 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): 2.10 м. д. (с, 6H, 2CH₃) [3].

Примечания

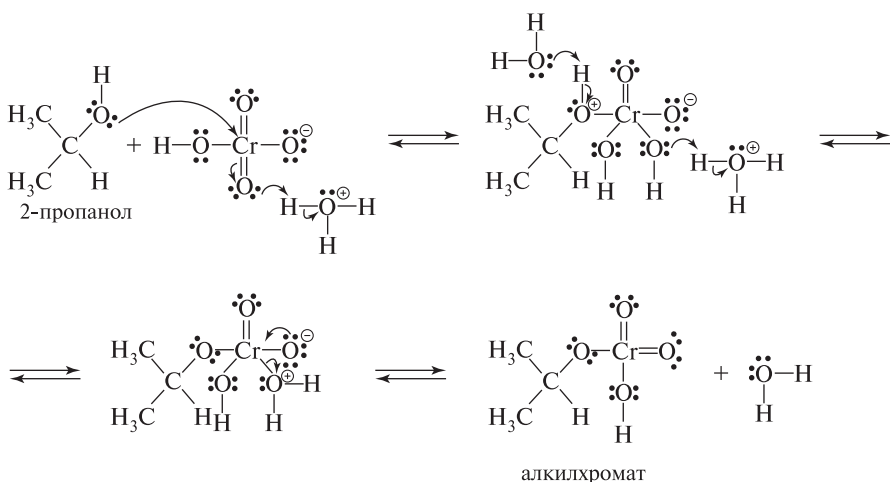
1. При необходимости колбу Вюрца можно заменить круглодонной колбой на 50 мл с насадкой Вюрца.
2. Соединения шестивалентного хрома токсичны и являются потенциально канцерогенными веществами, поэтому при работе с ними следует соблюдать меры предосторожности и избегать попадания реактивов на кожу твердых солей и растворов.
3. При работе с концентрированной серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.

Утилизация отходов

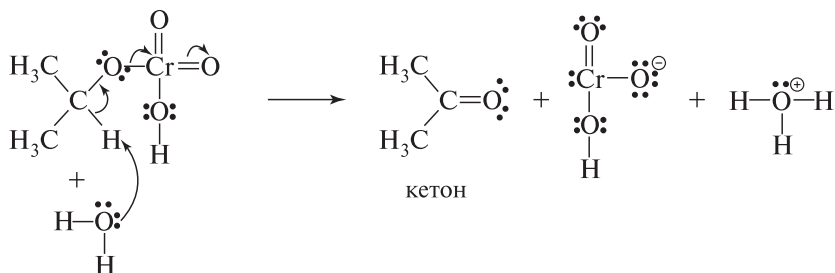
1. Кубовый остаток после отгонки продукта слить в сборник «Растворы, содержащие тяжелые металлы».
2. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Окисление спиртов хромовой кислотой протекает по ионному механизму. На первой стадии как нуклеофил присоединяется к атому хрома в хромовой кислоте с образованием эфира хромовой кислоты.



На второй стадии в ходе окислительно-восстановительного превращения от эфира отщепляется водород с переносом пары электронов к молекуле окислителя.



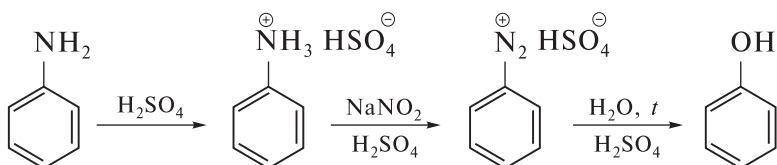
На этой стадии Cr⁶⁺ восстанавливается до Cr⁴⁺, а следующей молекулой спирта — до Cr³⁺, так что конечным продуктом оказывается

сульфат хрома(III). Образующийся кетон выделяют из реакционной смеси отгонкой, что позволяет предохранить его от окисления:

Для окисления вторичных спиртов соединениями хрома(VI) предложен ряд методик, что связано с различной устойчивостью образующихся кетонов к дальнейшему окислению. Если в α -положении к карбонильной группе имеются С–Н-связи, образующийся кетон в кислой среде енолизуется и подвергается дальнейшему окислению с разрывом углеродной цепи с образованием от двух до четырех карбоновых кислот. В этом случае часто бывает эффективен метод Джонса — окисление хромовой кислотой в присутствии серной кислоты в ацетоне. Окисление в ацетоне протекает существенно быстрее, чем в водной среде, и избыток ацетона защищает продукт реакции от окисления. После завершения синтеза кислота и соли хрома отделяются в нижнем водном слое, а окисленное соединение остается в растворе ацетона, из которого оно легко выделяется отгонкой растворителя.

Раздел 9. ФЕНОЛЫ

Работа 28. Фенол



Реактивы

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| 1. Анилин (примечание 1) | 7.0 г (0.075 моль) |
| 2. Нитрит натрия | 5.6 г (0.08 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 15.0 г (0.15 моль) |
| 4. Этилацетат | 60 мл |
| 5. Хлорид натрия | |
| 6. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровый стакан объемом 150–200 мл, механическая или магнитная мешалка, капельная воронка, технический термометр, обратный холодильник.

Выделение и очистка: установка для перегонки с водяным паром, прямой холодильник, делительная и коническая воронки, колба Вюрца, аллонж.

Получение сульфата бензодиазония

Методика синтеза и выделения

В фарфоровом стакане (рис. 8) смешивают воду (40 мл) и концентрированную (98%) серную кислоту (15 г, примечание 2). В горячий раствор медленно при перемешивании прибавляют анилин (7 г), при этом

анилин должен полностью раствориться (примечание 3). Полученный раствор охлаждают льдом до 5 °С при энергичном перемешивании, и к образовавшемуся мелкокристаллическому осадку сульфата анилина прибавляют измельченный лед (20 г). Далее к смеси медленно при перемешивании и охлаждении, поддерживая температуру реакционной смеси около 5 °С (примечание 4) из капельной воронки (примечание 5) по каплям прибавляют раствор нитрита натрия (5.6 г) в воде (30 мл). После прибавления раствора нитрита натрия смесь перемешивают 10 мин (примечание 6).

Получение фенола

Методика синтеза и выделения

Полученный раствор соли диазония переливают в круглодонную колбу объемом 500 мл, присоединяют к установке для перегонки с водяным паром (рис. 21) и нагревают на водяной бане при 70–80 °С в течение 15–20 мин до прекращения выделения азота, после чего с водяным паром отгоняют фенол. Отгонку ведут до тех пор, пока в дистилляте не будет обнаруживаться фенол (примечание 7). Дистиллят насыщают поваренной солью (примечание 8), переносят в делительную воронку, трижды экстрагируют фенол этилацетатом порциями по 15–20 мл каждая. Экстракты объединяют, сушат прокаленным сульфатом натрия, фильтруют через складчатый фильтр в колбу Вюрца и отгоняют этилацетат (рис. 29). Заменяют прямой холодильник воздушным и перегоняют фенол (рис. 19). Выход — около 4.5 г (64%) фенола с т. кип. 179–183 °С, т. пл. 41–43 °С. Литературные данные [2]: т. кип. 181.2 °С, $n_D^{20} = 1.5403$.

ИК-спектр (пленка): 3170 см⁻¹ (ОН).

¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.1 (м, 2Н, аром. СН),

6.75 м. д. (м, 3Н, аром. СН) [3].

Примечания

1. Получение анилина описано в работе 62. При работе с анилином следует соблюдать меры предосторожности, так как он токсичен и при попадании на кожу может вызвать раздражение.
2. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
3. Если соль растворилась не полностью, смесь нагревают при перемешивании до 40–50 °С до полного растворения сульфата анилина.

4. При необходимости в реакционную массу можно добавить небольшое количество измельченного льда.
5. Конец капельной воронки должен быть погружен в жидкость, чтобы предотвратить потерю азотистой кислоты при ее разложении на поверхности жидкости.
6. Из реакционной массы отбирают каплю раствора и наносят ее на иодкрахмальную бумагу. Если при этом бумага окрасилась в синий цвет, не исчезающий в течение нескольких минут (указывает на присутствие в реакционной массе свободной азотистой кислоты), реакцию диазотирования считают законченной.
7. Завершение отгонки фенола можно контролировать по качественной реакции пробы дистиллята с раствором FeCl_3 или бромной водой.
8. Дистиллят насыщают солью из расчета 20 г соли на 100 мл дистиллята.

Утилизация отходов

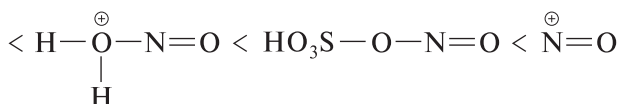
1. Кубовый остаток после перегонки с паром слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Отогнанный растворитель, предгон и кубовый остаток после перегонки фенола слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

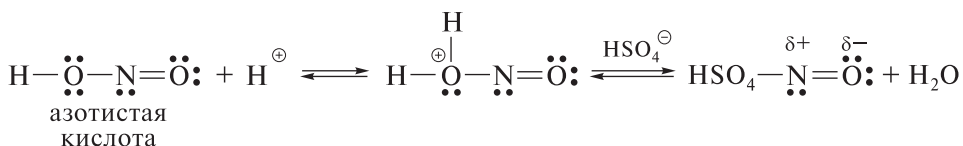
Азотистая кислота, образующаяся из нитрита натрия и минеральной кислоты (серной или соляной) является слабым диазотирующим агентом.



Однако в присутствии минеральных кислот она может превращаться в более активные электрофилы, которые можно расположить в ряд по возрастанию электрофильности:



Диазотирование аминов для последующего превращения в фенол чаще всего проводят в серной кислоте, что позволяет снизить долю побочных реакций. В этом случае в качестве диазотирующего агента выступает нитрозилсульфат:



Реакция диазотирования сильно экзотермична, поэтому для того, чтобы избежать местных перегревов и побочных реакций, необходимо постоянное перемешивание и интенсивное охлаждение. Однако при температуре ниже $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ проводить диазотирование нецелесообразно, потому что скорость реакции резко падает. Количество нитрита натрия, теоретически необходимое для реакции диазотирования, может быть рассчитано по уравнению реакции. Однако в действительности происходит некоторая потеря азотистой кислоты (например, за счет диспропорционирования или окисления кислородом на поверхности), вследствие чего необходимо проверить реакционную смесь на наличие избытка азотистой кислоты, свидетельствующего о полном превращении амина в соль диазония. Такая проверка проводится с помощью иод-крахмальной бумаги. Избыток азотистой кислоты, являющейся окислителем, превращает иодид-ион, содержащийся в индикаторной бумаге, в свободный иод, который, реагируя с крахмалом, дает характерное серо-синее окрашивание. В случае большого избытка иод-крахмальная бумага окрашивается в темно-бурый цвет. Избыток азотистой кислоты может осложнять последующие превращения диазония, поэтому его целесообразно нейтрализовать добавлением небольшого количества мочевины, реагирующей с азотистой кислотой с образованием воды, азота и углекислого газа:

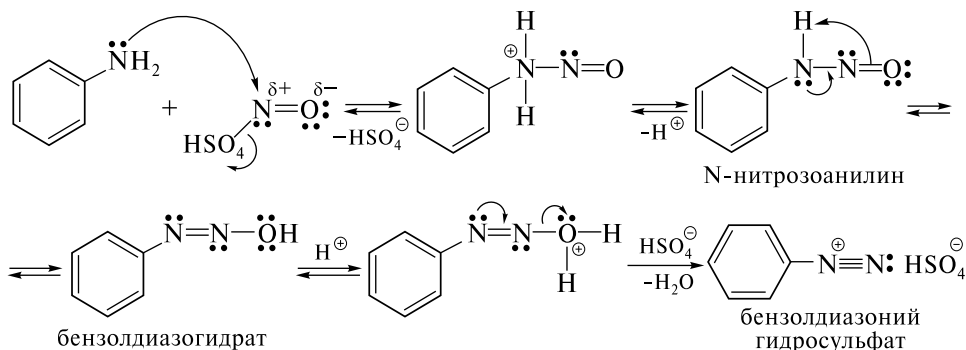


Во время диазотирования следует контролировать по индикаторной бумаге (универсальной или конго) наличие минеральной кислоты. Для проведения диазотирования необходимо не менее трех эквивалентов минеральной кислоты, из которых один эквивалент вытесняет азотистую кислоту из ее соли, второй служит для превращения азотистой кислоты в более активный диазотирующий агент, а третий необходим для образования соли ариламина. Избыток минеральной кислоты смещает равновесие в сторону образования соли амина, что позволяет

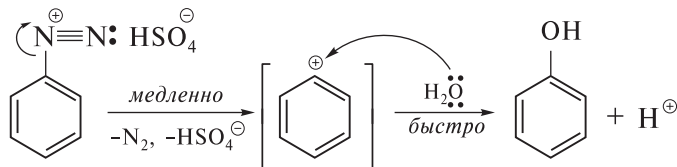
предупредить протекание побочной реакции соли диазония с еще не-прореагировавшим амином с образованием триазена:



Медленной стадией диазотирования, определяющей скорость всей реакции, является взаимодействие диазотирующего агента с первичным амином, реагирующим в виде свободного амина (подробнее о реакции диазотирования и реакциях диазония см. в учебнике т. III, с. 209). Несмотря на избыток минеральной кислоты, благодаря равновесию вместе с солью амина в растворе всегда находится некоторое количество его свободного основания. В медленной стадии образуется нитрозамин, который далее перегруппировывается в диазогидрат (диазокислоту). Последний протонируется и, отщепляя молекулу воды, превращается в катион диазония:



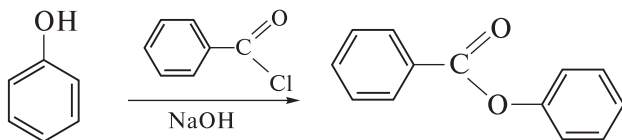
Реакции термического разложения солей диазония в кислой среде проводят нагреванием полученной на холоду соли диазония до температуры 50–100 °С. Термическое разложение диазоний-иона протекает по гетеролитическому механизму с образованием арильного катиона, быстро реагирующего с нуклеофилами. В качестве нуклеофила выступает молекула растворителя — воды:



При наличии в реакционной среде других анионов (Cl^- , NO_2^-) наряду с фенолами в качестве побочных продуктов образуются хлор-, нитро- и другие арены. Чтобы исключить их образование, диазотирование следует проводить в среде серной кислоты.

Скорость разложения иона диазония и выход фенола существенно зависят от имеющихся в ароматическом ядре заместителей. Они заметно снижаются при наличии электроноакцепторных заместителей (например, хлор, нитро, сульфо-групп) в *орто*- и *пара*-положениях.

Работа 29. Фенилбензоат (метод Шоттен–Баумана)



Реактивы

- | | |
|---------------------------------|--------------------|
| 1. Фенол (примечание 1) | 6.0 г (0.065 моль) |
| 2. Бензоилхлорид (примечание 2) | 14.0 г (0.1 моль) |
| 3. Гидроксид натрия | 10.0 г (0.25 моль) |
| 4. Этиловый спирт | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 250 мл, капельная воронка, термометр, магнитная или механическая мешалка с затвором.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, фарфоровый стакан, комплект посуды для перекристаллизации.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В трехгорлой колбе растворяют едкий натр (10 г) в воде (90 мл), вносят фенол (6 г, примечание 3) и перемешивают смесь до его полного растворения. Затем при интенсивном перемешивании (рис. 9, Б) из капельной воронки прибавляют бензоилхлорид (14 г) в течение 10–20 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), тщательно промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этилового спирта (25 мл, рис. 9, Б, примечание 4). Выход фенилбензоата — около 9.5 г (80%) в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 68–70 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 69–70 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 8.20 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, аром. 2CH), 7.60 (м, 1H, аром. CH), 7.50–7.30 (м, 4H, аром. 4CH), 7.27–7.70 м. д. (м, 3H, аром. 3CH) [3].

Примечания

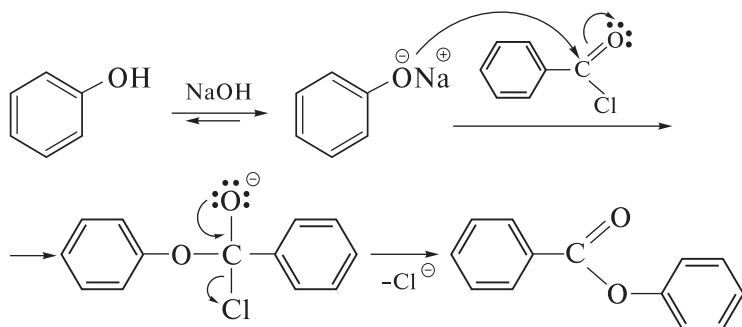
1. Получение фенола описано в работе 28.
2. Получение бензоилхлорида описано в работе 51.
3. Фенол и бензоилхлорид обладают раздражающим и слезоточивым действием (см. Приложение 1), поэтому при работе с ними следует соблюдать осторожность, избегая попадания реактивов на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
4. Если при перекристаллизации продукт выделяется в виде масла, то в горячий раствор добавляют небольшое количество этанола, для того чтобы температура насыщения раствора была ниже температуры плавления вещества.

Утилизация отходов

Водные фильтраты и маточный раствор после перекристаллизации продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

Ацилирование фенола в этом синтезе проводят по методу Шоттен–Баумана. Первоначально получают феноксид натрия. В результате ионизации гидроксигруппы существенно увеличивается ее нуклеофильность, что облегчает образование тетраэдрического интермедиата при атаке ангидрида или хлорангидрида карбоновой кислоты (подробнее о реакциях производных карбоновых кислот с нуклеофилами см. в учебнике, т. III, с. 33). На заключительной стадии механизма от тетраэдрического промежуточного соединения отщепляется уходящая группа, что приводит к регенерации π -связи карбонильной группы и образованию сложного эфира:



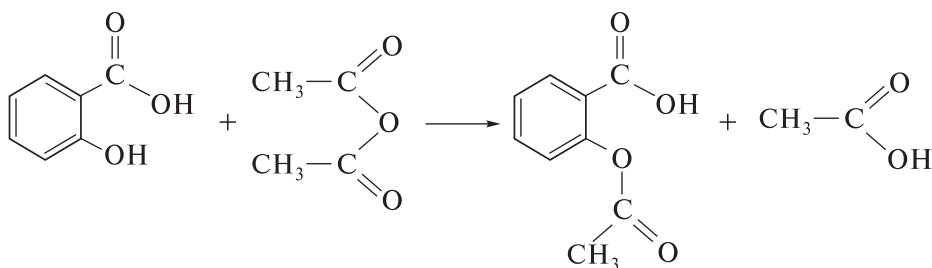
По методике, аналогичной получению фенилбензоата, синтезируют и другие ацильные производные фенолов и спиртов (табл. 24).

Таблица 24. Ацилирование фенолов по методу Шоттен–Баумана

Продукт реакции	Исходный фенол (количество, моль)	Ацилирующий агент (количество, моль)	Количество NaOH/H ₂ O, г/мл	т. пл., °С	Выход (примечание)
2-Нафтил-бензоат	2-Нафтол (0.03)	Бензоилхлорид (0.05)	1.0/10	106–107	90% (1)
2-Нафтил-ацетат	2-Нафтол (0.035)	Уксусный ангидрид (0.07)	2.5/25	68–69	90% (2)
1-Нафтил-ацетат	1-Нафтол (0.035)	Уксусный ангидрид (0.07)	2.5/25	44–45	90% (2)

Примечания:

1. Реакционную смесь осторожно нагревают (не кипятят) 10 мин, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5% раствором гидроксида натрия, водой и перекристаллизовывают из этанола.
2. К раствору нафтола в щелочи прибавляют лед (60 г) и соответствующее количество уксусного ангидрида и интенсивно перемешивают 15–20 мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола.

Работа 30. Ацетилсалициловая кислота. Варианты 1, 2**Вариант 1****Реактивы**

- | | |
|--------------------------------|--------------------|
| 1. Салициловая кислота | 3.5 г (0.025 моль) |
| 2. Уксусный ангидрид | 3.0 г (0.029 моль) |
| 3. Толуол | 10.0 мл |
| 4. Толуол или уксусная кислота | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50 мл, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

Салициловую кислоту (3.5 г) загружают в круглодонную колбу (примечание 1), прибавляют толуол (10 мл), присоединяют обратный холодильник (рис. 6, А) и приливают через него уксусный ангидрид (3 г). К холодильнику присоединяют хлоркальциевую трубку и кипятят смесь 2 ч. Горячий раствор фильтруют через складчатый фильтр (примечание 2). Колбу с фильтратом охлаждают в проточной воде, и выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г). Продукт перекристаллизовывают из толуола (рис. 26, Б) или из 50% водной уксусной кислоты и сушат на воздухе. Выход — около 3.5 г (80%) ацетилсалициловой кислоты (аспирина) в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 133–135 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 134–135 °С.

ИК-спектр (KBr): 2900 см^{-1} (ОН), 1750 см^{-1} (C=O), 1700 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 8.05 (м, 1H, аром. CH),

7.62 (м, 1H, аром. CH), 7.37 (м, 1H, аром. CH),

7.17 (м, 1H, аром. CH), 2.05 м. д. (с, 3H, COCH_3) [3].

Вариант 2

Реактивы

- | | |
|--------------------------------|--------------------|
| 1. Салициловая кислота | 4.0 г (0.029 моль) |
| 2. Уксусный ангидрид | 6.5 г (0.064 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 0.4 г (0.004 моль) |
| 4. Тoluол или уксусная кислота | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50 мл, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

В круглодонную колбу (примечание 1) помещают салициловую кислоту (4 г), уксусный ангидрид (6.5 г) и конц. серную кислоту (0.4 г). Смесь тщательно перемешивают, присоединяют обратный холодильник

с хлоркальциевой трубкой (рис. 6, А), нагревают на водяной бане до 80–90 °С и выдерживают при этой температуре 40 мин, периодически встряхивая колбу, не снимая обратного холодильника. Затем реакционную массу охлаждают (примечание 3) и выливают в воду (150 мл) при хорошем перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г) и сушат на воздухе. Продукт перекристаллизовывают из толуола (рис. 26, Б) или 50% водной уксусной кислоты. Выход — около 4.5 г (85%) ацетилсалициловой кислоты (аспирина) в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 133–135 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 134–135 °С.

ИК-спектр (KBr): 2900 см^{-1} (ОН), 1750 см^{-1} (C=O), 1700 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 8.05 (м, 1H, аром. CH), 7.62 (м, 1H, аром. CH), 7.37 (м, 1H, аром. CH), 7.17 (м, 1H, аром. CH), 2.05 м. д. (с, 3H, COCH_3) [3].

Примечания

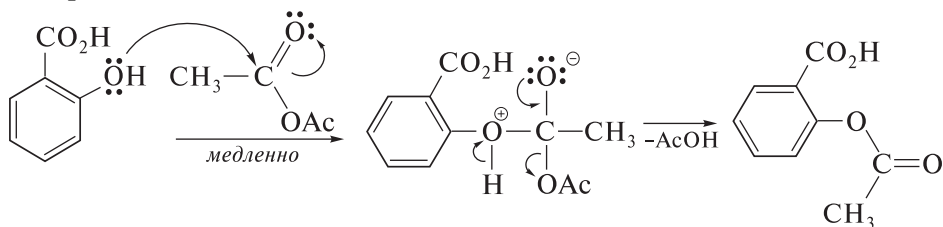
1. Вся посуда для проведения синтеза должна быть тщательно высушена.
2. Фильтрацию следует проводить под тягой, вдали от работающих горелок, поскольку пары толуола ядовиты и легко воспламеняются.
3. Необходимо выдержать охлажденную смесь до начала кристаллизации продукта.

Утилизация отходов

1. Толуольный раствор (вариант 1) и маточные растворы после перекристаллизации слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Водный фильтрат (вариант 2) слить в сборник «Вода/органические растворители, не содержащие галогенов».

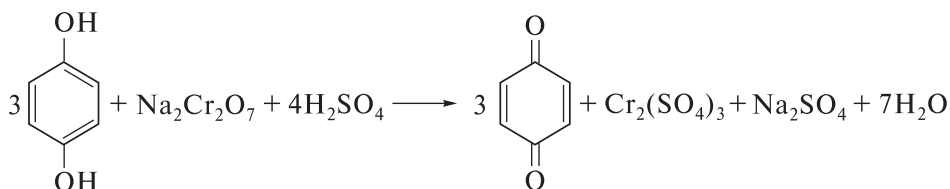
Обсуждение

Реакция нуклеофильного замещения у карбонильной группы производных карбоновых кислот протекает с образованием тетраэдрического интермедиата на медленной стадии:



Чем выше электрофильность карбонильной группы и сильнее нуклеофил, тем быстрее протекает ацилирование. Для увеличения скорости реакции при ацилировании фенолов часто используют кислотные или основные катализаторы.

Работа 31. Бензохинон



Реактивы

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| 1. Гидрохинон | 5.0 г (0.045 моль) |
| 2. Дихромат натрия | 7.0 г (0.026 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 8.0 г (0.08 моль) |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровый стакан объемом 250 мл, мешалка, капельная воронка, технический термометр.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена, прибор для возгонки.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [10]

В фарфоровом стакане (рис. 8) растворяют гидрохинон (5 г) в воде (100 мл) при нагревании до 50 °С. К полученному раствору, охлажденному до 20 °С, медленно при перемешивании прибавляют конц. серную кислоту (8 г, примечание 1) и вновь охлаждают до 20 °С. Затем при перемешивании и охлаждении (температура реакционной смеси не должна подниматься выше 30 °С) постепенно прибавляют конц. раствор дихромата натрия (7 г, примечание 2) в воде (5 мл, примечания 3, 4). Смесь охлаждают до 10 °С и отфильтровывают кристаллы на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают холодной водой (10 мл), тщательно отжимают и сушат на воздухе (примечание 5). Продукт очи-

щают возгонкой (рис. 27, А). Выход бензохинона — около 4 г (80%) в виде желтых игольчатых кристаллов с т. пл. 114–115 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 115–116 °С.

ИК-спектр (KBr): 1700 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.0 м. д. (с, 4H, CH) [3].

Примечания

1. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она может вызвать сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Соединения шестивалентного хрома токсичны и являются потенциально канцерогенными веществами, поэтому при работе с ними следует соблюдать меры предосторожности и избегать попадания реактивов на кожу твердых солей и их растворов.
3. Смесь должна хорошо перемешиваться, иначе происходит осаждение продуктов окисления на дне и стенках стакана, что снижает выход хинона.
4. В начале прибавления бихромата смесь приобретает темно-зеленую окраску из-за образования хингидрона, а к концу прибавления смесь становится желтовато-зеленой. Если желтоватый оттенок смеси со временем не исчезает, это свидетельствует о наличии избытка бихромата и завершении реакции окисления.
5. Бензохинон токсичен и обладает раздражающим действием (см. Приложение 1), поэтому все операции с ним следует проводить, проявляя максимальную осторожность, избегая попадания реактива на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.

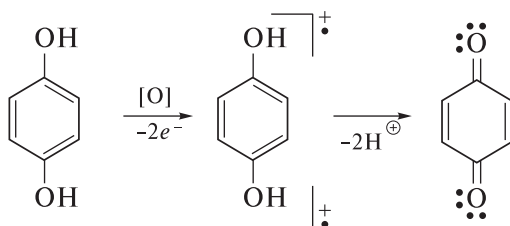
Утилизация отходов

1. Фильтрат слить в сборник «Растворы, содержащие тяжелые металлы».
2. Остаток в чашке после возгонки хинона поместить в сборник «Твердые отходы, содержащие тяжелые металлы».

Обсуждение

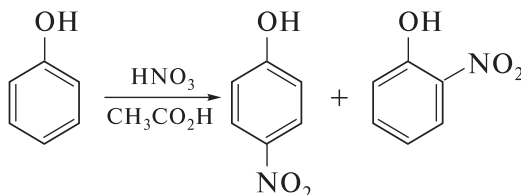
Бензол и другие арены устойчивы к действию окислителей, но введение электронодонорных заместителей активирует ароматическое ядро к окислению. Так, фенолы, гидрохиноны и анилины легко окисляются с образованием хинонов. *n*-Бензохинон может быть получен из

гидрохинона действием различных окислителей с высокими выходами. Механизм окисления гидрохинона дихроматом в кислой среде включает перенос двух электронов от молекулы гидрохинона к окислителю с последующим отрывом двух протонов:



Реакция протекает через образование хингидрона. Хингидроном называют окрашенный комплекс хинона с гидрохиноном в соотношении 1 : 1.

Работа 32. *o*-Нитрофенол



Реактивы

- | | |
|---|-------------------|
| 1. Фенол | 7.5 г (0.08 моль) |
| 2. Азотная кислота (67%, ρ 1.4 г/см ³) | 10.0 г (0.1 моль) |
| 3. Уксусная кислота | 30.0 г (0.5 моль) |
| 4. Гидроксид натрия (20% водн. раствор) | 10 мл |
| 5. Изопропиловый спирт | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба или фарфоровый стакан объемом 150–200 мл, механическая или магнитная мешалка, капельная воронка, технический термометр.

Выделение и очистка: установка для перегонки с водяным паром, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Методика синтеза и выделения

В фарфоровом стакане или трехгорлой колбе (рис. 8 или рис. 9, Б) растворяют фенол (7.5 г) в уксусной кислоте (20 г). Раствор охлаждают в ледяной бане до 5 °С и при перемешивании по каплям из капельной воронки прибавляют смесь 67% азотной (10 г) и уксусной (10 г) кислот (примечание 2). В процессе прибавления следят за тем, чтобы температура реакционной массы не превышала 20 °С. После окончания прибавления нитрующей смеси снимают охлаждающую баню и оставляют смесь при комнатной температуре на 1 ч, периодически перемешивая и следя за тем, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 20 °С (примечание 3). Реакционную смесь переносят в колбу для перегонки с водяным паром, добавляют воду (100 мл), водный раствор гидроксида натрия (20%, 10 мл), и отгоняют *о*-нитрофенол с водяным паром (рис. 21, примечание 4). В процессе перегонки необходимо следить за тем, чтобы кристаллы *о*-нитрофенола не забивали холодильник (примечание 5). Приемник с отгоном охлаждают при перемешивании проточной холодной водой, отфильтровывают *о*-нитрофенол на воронке Бюхнера (рис. 26, Г) и сушат на воздухе. Выход — около 3 г (30%) *о*-нитрофенола с т. пл. 43–45 °С. *о*-Нитрофенол можно очистить перекристаллизацией из изопропилового спирта (рис. 26, Б). Литературные данные [2]: для *о*-нитрофенола т. пл. 44–45 °С.

ИК-спектр (KBr): 3000 (ОН), 1510 (NO₂), 1320 см⁻¹ (NO₂).

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 11.10 (уш. с, 1H, ОН),

8.05 (дд, *J* = 8.6 Гц, 1H, аром. СН), 7.55 (м, 1H, аром. СН),

7.20 (м, 1H, аром. СН), 6.95 м. д. (м, 1H, аром. СН) [3].

Примечания

1. Получение фенола описано в работе 28. Фенол обладают раздражающим действием (см. Приложение 1), поэтому при работе с ним следует соблюдать осторожность, избегая попадания реактива на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. При работе с азотной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она может вызвать сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
3. Нитрование, как правило, экзотермично и, если охлаждение прекращено раньше завершения реакции, смесь может самопроизвольно разогреться, поэтому в случае повышения температуры колбу при перемешивании следует быстро охладить в ледяной бане. Для

эффективности охлаждения в ледяную баню можно добавить твердый NaCl и тщательно перемешать охлаждающую смесь.

4. Щелочь необходима для нейтрализации избытка азотной кислоты, однако большой избыток щелочи может перевести продукт реакции в форму водорастворимого фенолята, что может помешать его перегонке с паром.
5. В этом случае отключают воду в холодильнике, и *o*-нитрофенол током пара смывают в приемник. После этого опять включают воду в холодильнике и продолжают перегонку. При необходимости эту операцию повторяют.

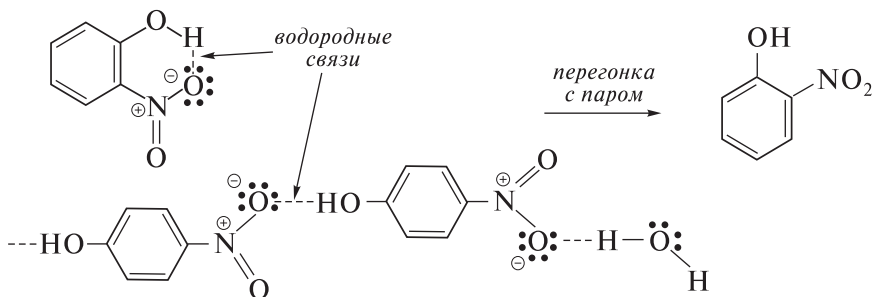
Утилизация отходов

1. Кубовый остаток и фильтрат слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».
2. При необходимости из кубового раствора можно выделить второй продукт реакции — *n*-нитрофенол. Для этого раствор нейтрализуют конц. раствором щелочи до сильно щелочной реакции (универсальная индикаторная бумага) и упаривают в фарфоровой чашке до объема 50–60 мл. Горячий раствор фильтруют и охлаждают. Выпавшую натриевую соль *n*-нитрофенола отфильтровывают, растворяют в минимальном количестве кипящей воды и нейтрализуют разбавленной соляной кислотой до кислой реакции (универсальная индикаторная бумага). Смесь доводят до кипения, при необходимости добавляя воду для полного растворения продукта, осторожно прибавляют активированный уголь (0.5 г) и фильтруют горячий раствор через складчатый фильтр. При охлаждении выпадает *n*-нитрофенол в виде бесцветных кристаллов. Осадок отфильтровывают, промывая разбавленной соляной кислотой. Получают около 3.0 г (30%) *n*-нитрофенола с т. пл. 111–113 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 114–115 °С.

Обсуждение

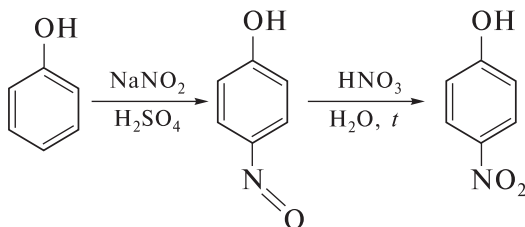
Реакция нитрования протекает как электрофильное замещение в ароматическом кольце ($S_E\text{-Ar}$) (механизм реакции см. в обсуждении работы 57 или в учебнике, т. II, с. 56). Нитрование фенолов, а также их простых и сложных эфиров проводят в мягких условиях, так как гидроксильная группа, являющаяся сильным электронодонорным заместителем, значительно активирует ароматическое ядро в реакциях электрофильного замещения. Так, фенол в растворе уксусной кислоты нитруется азотной кислотой при охлаждении, образуя смесь *орто*- и *пара*-нитрофенолов.

Смесь *орто*- и *пара*-нитрофенолов разделяют перегонкой с паром. При этом отгоняется *орто*-изомер как более летучий компонент, вследствие того что его функциональные группы образуют внутримолекулярную водородную связь и не образуют межмолекулярные связи.



Молекулы же *пара*-нитрофенола образуют прочные межмолекулярные водородные связи, а также ассоциированы водородными связями с молекулами воды, поэтому он лучше растворим в воде, менее летуч и не перегоняется с водяным паром.

Работа 33. *п*-Нитрофенол



Получение *п*-нитрозофенола

Реактивы

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| 1. Фенол (примечание 1) | 5.0 г (0.053 моль) |
| 2. Гидроксид натрия | 2.5 г (0.063 моль) |
| 3. Нитрит натрия | 4.8 г (0.07 моль) |
| 4. Серная кислота, конц. | 14.0 г (0.14 моль) |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровый стакан или трехгорлая колба объемом 250 мл, механическая или магнитная мешалка, капельная воронка, технический термометр.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Методика синтеза и выделения

Растворяют гидроксид натрия (2.5 г) в воде (125 мл), прибавляют фенол (5 г), перемешивают смесь до его полного растворения (рис. 8 или рис. 9, Б) и прибавляют нитрит натрия (4.8 г). Реакционную смесь охлаждают в ледяной бане до 0–5 °С и медленно, по каплям, при перемешивании приливают охлажденный раствор (примечание 2) конц. серной кислоты (14 г) в воде (35 мл), поддерживая температуру реакционной смеси не выше 5 °С (примечание 3). Раствор темнеет, и выделяется осадок бронзового цвета. Смесь выдерживают 30 мин при 5 °С, осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают 5–6 раз холодной водой (порциями по 10 мл) до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага), тщательно отжимают на фильтре и сушат на воздухе. Получают 5.5 г (84%) *n*-нитрозофенола с т. пл. 125–130 °С (с разложением). Литературные данные [2]: для *n*-нитрозофенола т. пл. 127–130 °С.

Получение *n*-нитрофенола

Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. <i>n</i> -Нитрозофенол | 5.5 г (0.045 моль) |
| 2. Азотная кислота (67%, ρ 1.4 г/см ³) | 17.0 г (0.16 моль) |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровый стакан или трехгорлая колба объемом 250 мл, механическая или магнитная мешалка, технический термометр.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Методика синтеза и выделения

В раствор 67% азотной кислоты (17 г, примечание 4) в воде (27 г), нагретый на водяной бане до 40 °С при перемешивании (рис. 6 или рис. 7, Б), небольшими порциями вносят *n*-нитрозофенол (5.5 г). Темнокрасный раствор при охлаждении закристаллизовывается. Светло-

коричневые иглы продукта отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают холодной водой и сушат на воздухе. Выход — около 4 г (64%) *n*-нитрофенола с т. пл. 112–113 °С. Продукт может быть перекристаллизован из воды. Литературные данные [2]: т. пл. 114–115 °С.

ИК-спектр (KBr): 3300 см^{-1} (ОН), 1580 см^{-1} (NO_2), 1330 см^{-1} (NO_2).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 9.83 (уш. с, 1 H, ОН), 7.8 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, аром. СН), 6.70 м. д. (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, аром. СН) [3].

Примечания

1. Получение фенола описано в работе 28. Фенол обладают раздражающим действием (см. Приложение 1), поэтому при работе с ним следует соблюдать осторожность, избегая попадания реактива на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Раствор готовят осторожным прибавлением серной кислоты к соответствующему количеству воды, после чего его перемешивают и охлаждают в ледяной бане. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она может вызвать сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
3. Реакцию лучше проводить при интенсивном перемешивании при температуре около 0 °С, температура выше 5 °С вызывает осмоление смеси и снижение выхода продукта. Если смесь разогрелась слишком сильно, ее можно охладить, прибавив немного измельченного льда внутрь стакана.
4. При работе с азотной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она может вызвать сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.

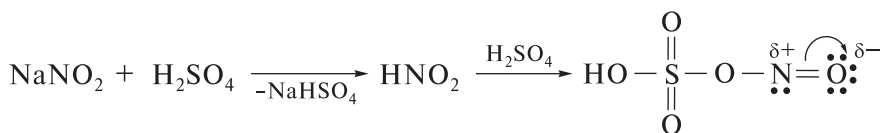
Утилизация отходов

Фильтраты слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».

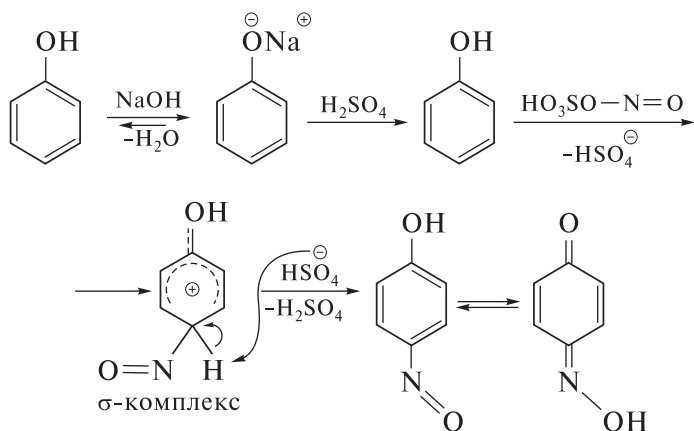
Обсуждение

Реакция нитрозирования протекает как электрофильное замещение в ароматическом кольце $S_E\text{Ar}$ (подробнее о реакции нитрозирования

см. в учебнике, т. II, с. 88, 396). Фенол предварительно растворяют в водном растворе щелочи и нитрита натрия. После прибавления серной кислоты из азотистой кислоты генерируется нитрозилсульфат, являющийся слабым нитрозирующим электрофилом (см. обсуждение в работе 28):



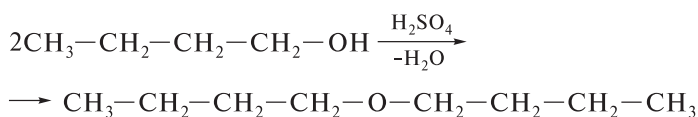
Как и в других реакциях электрофильного ароматического замещения, на первой стадии образуется σ -комплекс. Нитрозирование фенола протекает региоселективно и приводит к образованию преимущественно *пара*-изомера:



Нитрозирование фенола протекает в мягких условиях, поэтому последующее окисление нитрозогруппы дает *n*-нитрофенол с высоким суммарным выходом.

Раздел 10. ЭФИРЫ

Работа 34. Ди-*n*-бутиловый эфир



Реактивы

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| 1. <i>n</i> -Бутанол | 25.0 г (0.32 моль) |
| 2. Серная кислота, конц. | 7.0 г (0.07 моль) |
| 3. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50 мл, насадка Дина-Старка (водоотделитель), обратный холодильник.

Выделение и очистка: установка для перегонки с водяным паром, делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки.

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают бутиловый спирт (25.0 г) и конц. серную кислоту (7.0 г, примечания 1, 2). Смесь тщательно перемешивают (примечание 3) и присоединяют к колбе насадку Дина-Старка (примечание 4) с обратным холодильником (рис. 6, В). Смесь кипятят до тех пор, пока в водоотделителе не соберется вычисленное по уравнению реакции количество воды (около 5 мл) или пока слой воды не перестанет увеличиваться (примечание 5). Реакционную массу переносят в перегонную колбу прибора для перегонки с водяным паром (рис. 21, примечание 6), прибавляют воду (50 мл) и отгоняют полученный эфир с водяным

паром. Отгон переносят в делительную воронку, отделяют органический слой от воды, промывают водой до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага), сушат сульфатом натрия, отфильтровывают через складчатый фильтр в колбу Вюрца (рис. 18) и перегоняют (примечание 7), собирая фракцию с т. кип. 141–144 °С. Выход — около 12.5 г (67%). Литературные данные [2]: т. кип. 142.4 °С, $n_D^{20} = 1.3992$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 3.29 (т, 4H, OCH_2), 1.70–1.10 (м, 8H, $2(\text{CH}_2)_2$), 0.90 м. д. (т, 6H, CH_3) [2].

Примечания

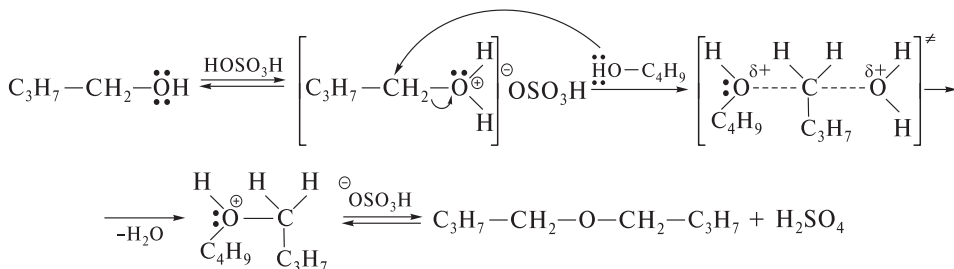
1. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Прибавление серной кислоты вызывает разогрев реакционной массы.
3. Для равномерного кипения смеси в колбу следует поместить несколько кусочков неглазурованного фарфора.
4. В водоотделитель необходимо предварительно налить воду так, чтобы ее уровень был на 1–1.5 см ниже перегибного колена. В процессе реакции уровень воды поддерживают на постоянном уровне, периодически сливая ее через кран.
5. Регулируя интенсивность кипения, следует добиться, чтобы конденсат из холодильника свободно стекал по переливному колену обратно в реакционную колбу.
6. Если слой эфира в водоотделителе скопился более 1 см, то его также следует перенести в перегонную колбу.
7. Нельзя перегонять досуха, так как возможно образование взрывчатых пероксидов.

Утилизация отходов

1. Остаток в колбе для перегонки с паром и водную фазу из делительной воронки слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

Реакция протекает как бимолекулярное нуклеофильное замещение (S_N2) гидроксигруппы в спиртах, катализируемое минеральной кислотой. Роль катализатора состоит в том, что ОН-группа спирта протонируется, при этом уходящей группой становится нейтральная молекула воды. В качестве нуклеофила в реакции выступает непротонированная молекула спирта. Эта реакция протекает как одностадийный синхронный процесс S_N2 :



Удаление воды из сферы реакции с помощью азеотропной отгонки способствует смещению равновесия в сторону образования эфира. Побочной реакцией является дегидратация спирта до алкена.

Катализируемая дегидратация первичных спиртов широко используется для промышленного синтеза простых эфиров, например диэтилового эфира (из этанола), тетрагидрофурана (из 1,4-бутандиола), 1,4-диоксана (из этиленгликоля). Дегидратацию спиртов в промышленности проводят в газовой фазе на твердых катализаторах (Al_2O_3) при температуре около 300 °С.

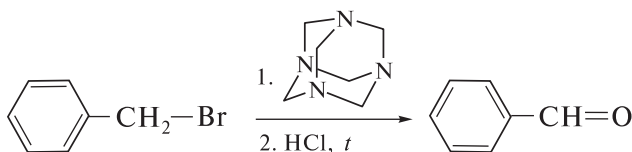
Работая с эфирами, необходимо помнить об их способности к автоокислению. При длительном хранении с воздухом на свету в результате радикального окисления α -СН-связи образуются гидропероксиды, которые, отщепляя спирт, дают полимерные пероксиды, способные взрываться при нагревании или от сотрясения. Для удаления пероксидов эфиры промывают концентрированным раствором FeSO_4 и хранят некоторое время над едким натром или стабилизируют антиоксидантными добавками.

По методике, аналогичной получению дибутилового эфира, из изоамилового спирта синтезируют диизоамиловый эфир с выходом 55%, собирая при перегонке фракцию с т. кип. 168–174 °С. Реагенты берут в тех же мольных соотношениях. Литературные данные для диизоамилового эфира [2]: т. кип. 173.4 °С, $n_D^{20} = 1.4080$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 3.42 (т, 4Н, OCH_2), 1.72 (т, 2Н, СН), 1.47 (кв, 4Н, CH_2), 0.91 м. д. (т, 6Н, CH_3) [2].

Раздел 11. КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Работа 35. Бензальдегид (реакция Соммле)



Реактивы

- | | |
|--------------------------------------|-------------------|
| 1. Бензилбромид (примечание 1) | 17.0 г (0.1 моль) |
| 2. Гексаметиленetetрамин (уротропин) | 24.0 г (0.2 моль) |
| 3. Уксусная кислота | 40 мл |
| 4. Соляная кислота, конц. | 40 г (0.4 ммоль) |
| 5. Диэтиловый эфир (примечание 2) | 50 мл |
| 6. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, переходник 14/29, обратный холодильник.

Выделение и очистка: комплект посуды для перегонки с паром, делительная и капельная воронки, комплект посуды для перегонки.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают бензилбромид (17 г), уротропин (24 г), уксусную кислоту (40 мл) и воду (40 мл), к колбе присоединят обратный холодильник (рис. 26, А) и кипятят смесь 1.5–2.0 ч. К полученной смеси

прибавляют соляную кислоту (40 г) и кипятят еще 20 мин. Реакционную массу переносят в колбу прибора для перегонки с паром, прибавляют воду (100 мл) и отгоняют продукт с водяным паром (рис. 21, примечание 3). Дистиллят переносят в делительную воронку, продукт экстрагируют эфиром (дважды порциями по 25 мл). Экстракты объединяют и промывают 5% водным раствором соды (40 мл, примечание 4), водой (30 мл), переносят в сухую колбу и сушат прокаленным сульфатом натрия. На следующий день раствор отфильтровывают через складчатый фильтр в колбу Вюрца, отгоняют эфир на водяной бане, и перегоняют продукт с воздушным холодильником (рис. 19), собирая фракцию с т. кип. 178–180 °С. Выход — около 8.0 г (80%). Литературные данные [2]: т. кип. 179 °С, $n_D^{20} = 1.5456$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 10.00 (с, 1H, CHO), 7.87 (м, 2H, аром. CH), 7.62 (м, 1H, аром. CH), 7.52 м. д. (м, 2H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Получение бензилбромида описано в работе 16. Бензилбромид обладает раздражающим и слезоточивым действием (см. Приложение 1), поэтому все операции с ним следует проводить в вытяжном шкафу, проявляя максимальную осторожность, избегая попадания реактива на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Диэтиловый эфир можно заменить эквивалентным количеством хлористого метилена или этилацетата.
3. Отгонку ведут до тех пор, пока в дистилляте, образующемся в прямом холодильнике, не перестанут образовываться маслянистые капли бензальдегида.
4. Поскольку возможно интенсивное выделение углекислого газа, промывать экстракт раствором соды следует с осторожностью.

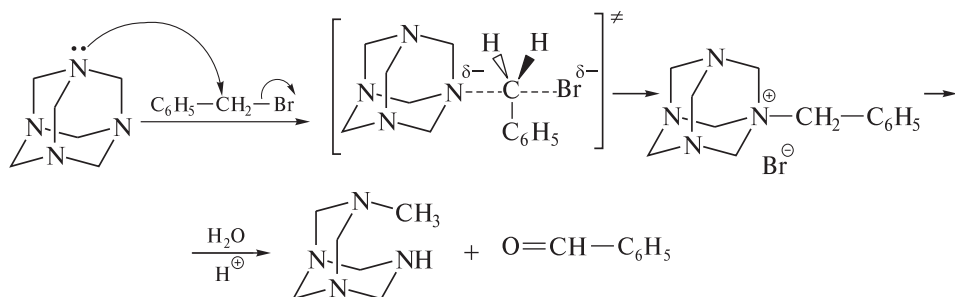
Утилизация отходов

1. Кубовый остаток после отгонки продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Отгон эфира слить в сборник «Диэтиловый эфир».
4. Предгон и кубовый остаток после перегонки бензальдегида слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Метод Соммле — один из удобных лабораторных способов получения ароматических альдегидов из бензилгалогенидов. Он основан на алкилировании бензилгалогенидами гексаметилентетрамина (уротропина) и последующем гидролизе полученной четвертичной уротропиниевой соли. Поскольку исходные бензилгалогениды легко доступны по реакциям галогенирования метиларенов, этот путь трансформации метиларенов в альдегиды является альтернативой методам, основанным на реакциях окисления.

Алкилирование уротропина протекает по механизму нуклеофильного замещения (S_N2) с образованием четвертичной аммонийной соли:



В образовавшейся четвертичной соли происходит перенос водорода со связывающей парой электронов (гидридный сдвиг) от метиленовой группы бензильного фрагмента к одной из метиленовых групп остатка гексаметилентетрамина. Это приводит к образованию иминопроизводного, которое в результате гидролиза превращается в соответствующий ароматический альдегид. Гидролиз, как правило, проводят в кислой среде, поскольку он сопровождается образованием побочных соединений основного характера, способных за счет побочных реакций снизить выход продукта и затруднить его очистку.

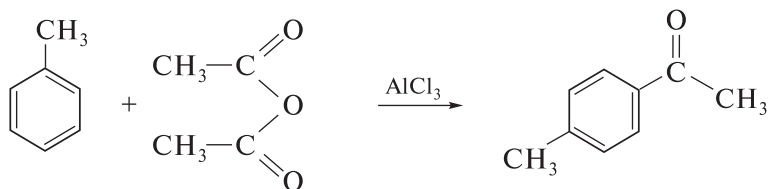
Реакция Соммле эффективна для получения ароматических и гетероароматических альдегидов, за исключением случаев, когда исходное галогенопроизводное содержит заместитель в *орто*-положении. Для алкилгалогенидов выходы алифатических альдегидов, получаемых по реакции Соммле, существенно ниже. Это связано с неустойчивостью алифатических альдегидов в условиях стадии гидролиза, в которых они подвергаются альдольной конденсации и другим превращениям. Однако удовлетворительные выходы алифатических альдегидов можно получать с применением методики, в которой образующийся при гидролизе четвертичной соли альдегид сразу отгоняется с водяным паром.

Таблица 25. Альдегиды, получаемые по реакции Соммле из бензилгалогенидов

Продукт реакции	Исходное галогенопроизводное	Физические константы	Выход
4-Хлор-бензальдегид	4-Хлорбензилбромид	т. пл. 46–47 °С, т. кип. 214 °С	62%
3-Хлор-бензальдегид	3-Хлорбензилбромид	т. пл. 17–18 °С, т. кип. 215 °С, $n_D^{20} = 1.5651$	65%
1-Нафталин-карбальдегид	1-Хлорметил-нафталин	т. кип. 162 °С (15 мм рт. ст), $n_D^{20} = 1.6540$	75%
2-Нафталин-карбальдегид	2-Бромметил-нафталин	т. пл. 59–60 °С (гексан)	60%

По методике, аналогичной получению бензальдегида, из соответствующих галогенопроизводных синтезируют и другие альдегиды (табл. 25).

Работа 36. *n*-Метилацетофенон (реакция Фриделя–Крафтса)



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Тoluол | 40.0 г (0.5 моль) |
| 2. Уксусный ангидрид | 10.2 г (0.1 моль) |
| 3. Хлорид алюминия (безводный) | 32.0 г (0.24 моль) |
| 4. Соляная кислота, конц. | 15–20 мл |
| 5. Тoluол для экстракции | 40 мл |
| 6. Гидроксид натрия (1 н водн. раствор) | 50 мл |
| 7. Хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, двурогий форштосс, капельная воронка, обратный холодильник (примечание 1), хлоркальциевая трубка, шланг с воронкой, заканчивающейся над стаканом с водой для поглощения хлороводорода.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки в вакууме.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают толуол (40 г) и безводный хлорид алюминия (32 г), присоединяют капельную воронку и обратный холодильник, связанный с системой для поглощения хлороводорода (рис. 31, примечание 2). Периодически встряхивая прибор, к смеси в течение 20 мин прибавляют по каплям уксусный ангидрид (10.2 г, примечания 3, 4). После прибавления всего уксусного ангидрида для завершения реакции колбу нагревают на водяной бане 1 ч. Реакционную смесь охлаждают ледяной водой и из капельной воронки к ней прибавляют ледяную воду (100 мл) для разложения комплекса, а затем по каплям конц. соляную кислоту (15–20 мл) для растворения выпавшего осадка гидроксида алюминия. Смесь переносят в делительную воронку, органический слой отделяют, водный слой экстрагируют толуолом (два раза по 20 мл). Экстракты присоединяют к органической фазе и промывают в делительной воронке 1 н раствором гидроксида натрия (50 мл, примечание 5), водой и сушат прокаленным хлоридом кальция. Раствор фильтруют через воронку со складчатым фильтром в колбу Кляйзена. Сначала отгоняют толуол (рис. 29), а затем, заменив капельную воронку на термометр, отгоняют остатки растворителя на сетке до 140 °С. Остаток в колбе перегоняют в вакууме (рис. 24), собирая фракцию с т. кип. 110–115 °С (10 мм рт. ст.). Выход *n*-метилацетофенона — около 9.0 г (75%). Литературные данные [2]: т. кип. 221 °С, 112 °С (11 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5345$.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.84 (д, *J* = 8.45 Гц, 2H, аром. CH), 7.23 (д, *J* = 8.45 Гц, 2H, аром. CH), 2.56 (с, 3H, CH₃), 2.39 м. д. (с, 3H, COCH₃) [3].

Примечания

1. Реакцию проводят в среде сухого толуола в тщательно высушенном приборе, так как хлорид алюминия очень гигроскопичен.
2. Синтез следует проводить под тягой, соблюдая меры предосторожности, так как при попадании на кожу хлорид алюминия вызывает ожоги.
3. Замена уксусного ангидрида на ацетилхлорид (0.1 моль) снижает расход хлорида алюминия (0.12 моль).
4. Реакция сопровождается разогревом смеси и бурным выделением хлороводорода.
5. При гидролизе продуктов реакции образуется уксусная кислота, которая вместе с соляной отмывается при обработке щелочью.

Утилизация отходов

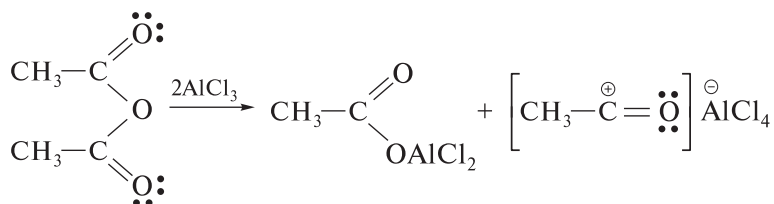
1. Раствор из склянки для улавливания хлороводорода слить в сборник «Растворы кислот».
2. Водную фазу после экстракции продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
3. Отгон толуола, предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
4. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

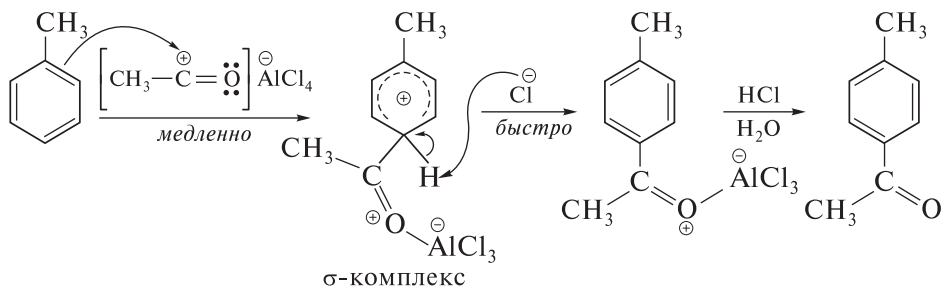
Ацилирование по Фриделю–Крафтсу (введение групп R–CO– или Ar–CO– вместо водорода в ароматическом ядре) — надежный метод синтеза ароматических и жирноароматических кетонов. В качестве ацилирующих агентов обычно применяют галогенангидриды и ангидриды карбоновых кислот. Реакция катализируется кислотами Льюиса или протонными кислотами. Выбор катализатора определяется реакционной способностью ароматического соединения. Чаще всего применяют AlCl_3 , но для очень реакционноспособных систем используют ZnCl_2 , H_2SO_4 и др. Например, реакция гирохинона с фталевым ангидридом в синтезе 1,4-дигидроксиантрахинона (хинизарина) катализируется серной кислотой.

В отличие от реакций алкилирования Фриделя–Крафтса, где кислоты Льюиса применяют в небольших количествах (0.1–0.2 моль на 1 моль RX), при синтезе кетонов на 1 моль хлорангидрида используют 1.2 моль AlCl_3 , так как он в соотношении 1 : 1 связывается в ком-

плексе как с хлорангидридом, так и с образующимся кетоном. При использовании ангидридов карбоновых кислот необходимо еще большее количество AlCl_3 , так как образующаяся кислота связывает дополнительное количество катализатора:



Генерируемый ион ацилия реагирует с ароматическим соединением согласно общему механизму электрофильного замещения $S_E\text{Ar}$ (см. подробнее о механизме в учебнике, т. II, с. 64). На первой стадии образуется σ -комплекс. Преобладание *пара*-изомера при ацилировании толуола объясняется наличием стерических препятствий, затрудняющих вступление объемного ацилирующего агента в *орто*-положение к метильной группе:



На второй стадии механизма от σ -комплекса отщепляется протон, что приводит к реароматизации бензольного ядра. Полученный кетон образует с катализатором достаточно прочный комплекс, который разлагается при обработке реакционной массы соляной кислотой.

По методике, аналогичной получению *n*-метилацетофенона, синтезируют и другие арилкетоны, приведенные в табл. 26.

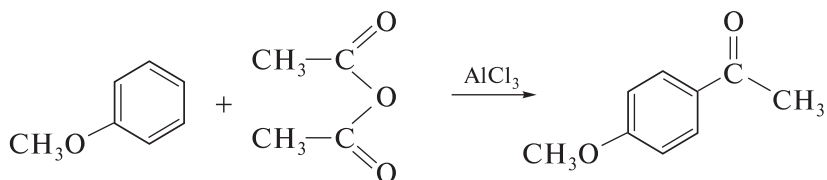
Таблица 26. Ацилирование и алкилирование аренов по методу Фриделя–Крафтса

Продукт реакции	Исходный арен (количество, моль)	Апилирующий агент (количество, моль)	Количество AlCl_3 , моль	Физические константы		Выход (примечание)
				т. кип., n_D^{20}	т. пл.	
Ацетофенон	Бензол (0.5)	Уксусный ангидрид (0.1)	0.24	202.3 °C, $n_D^{20} = 1.5342$	20–21 °C	80% (1, 2, 3)
3-Хлорпропиофенон	Бензол (1.0)	3-Хлорпропионилхлорид (0.1)	0.12	113 °C (4 мм рт. ст.)	48–50 °C	80% (2, 3, 4)
Бензофенон	Бензол (0.5)	Бензилхлорид (0.1)	0.12	306 °C	48–49 °C	70% (1, 2, 3)
4'-Хлор-ацетофенон	Хлорбензол (0.3)	Ацетилхлорид (0.1)	0.12	118 °C (20 мм рт. ст.)	21 °C	90% (5)
4'-Бром-ацетофенон	Бромбензол (0.3)	Ацетилхлорид (0.1)	0.12	130 °C (15 мм рт. ст.)	50 °C	90% (5)
Дифенилметан	Бензол (0.5)	Бензилхлорид (0.1)	0.04	262 °C, 145 °C (22 мм рт. ст.)	27 °C	60% (2, 3, 6)

Примечания:

1. Продукт выделяют экстракцией и отгонкой исходного вещества.
2. Бензол ядовит (см. Приложение 1), поэтому все операции с ним, включая выделение и очистку продуктов реакции, следует проводить в вытяжном шкафу, проявляя максимальную осторожность, избегая попадания реактива на кожу и вдыхания паров.
3. Бензол отгоняют на ротормном испарителе, а при его отсутствии растворитель можно отогнать на водяной бане (рис. 29), а затем на сетке, заменив капельную воронку термометром, до температуры отгоняемых паров 140 °C.
4. Реакционную смесь выдерживают 2 ч на водяной бане. После обработки реакционной смеси бензол отгоняют на ротормном испарителе, а остаток прекристаллизовывают из 30-кратного (по массе) количества *n*-гексана.
5. После прибавления хлорангидрида реакционную смесь нагревают 5 ч при 50 °C на водяной бане. Продукт отделяют в делительной воронке от водного слоя, сушат и отгоняют исходное вещество.
6. После отделения органического слоя водный слой экстрагировать не нужно.

Работа 37. *p*-Метоксиацетофенон (реакция Фриделя–Крафтса)



Реактивы

- | | |
|--|--------------------|
| 1. Анизол (примечание 1) | 11.0 г (0.1 моль) |
| 2. Уксусный ангидрид | 12.5 г (0.1 моль) |
| 3. Хлорид алюминия, безводный | 32.0 г (0.24 моль) |
| 4. Четыреххлористый углерод | 60 мл |
| 5. Хлорид натрия | |
| 6. Соляная кислота (2 н водн. раствор) | 200 мл |
| 7. Гидрокарбонат натрия (5% водн. раствор) | |
| 8. Хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 250 мл, магнитная или механическая мешалка с герметичным затвором и двурогим форштосом, термометр, капельная воронка, обратный воздушный холодильник, хлоркальциевая трубка, шланг с воронкой, заканчивающейся над стаканом с водой для поглощения хлороводорода (примечание 2).

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки с воздушным холодильником.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В колбу, снабженную капельной воронкой, термометром (рис. 9, Б) и системой для поглощения хлороводорода (рис. 6, Д), помещают сухой четыреххлористый углерод (60 мл), безводный хлорид алюминия (32 г, примечание 3) и охлаждают смесью льда и соли до $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$. При интенсивном перемешивании прибавляют по каплям уксусный ангидрид

(12.5 г), а затем из той же воронки прибавляют анизол (11 г) с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 0 °С (примечание 4). Смесь перемешивают при 0 °С 2 ч, а затем при 20–25 °С еще 3 ч (примечание 5). Для разложения комплекса реакцию смесь постепенно при перемешивании выливают в разбавленный раствор (2 н) соляной кислоты (150 мл) со льдом (примечание 6). Тяжелый органический слой отделяют в делительной воронке и последовательно промывают 2 н раствором соляной кислоты (50 мл), водой, раствором соды (примечание 7), водой. Раствор сушат хлоридом кальция, фильтруют в колбу Вюрца и отгоняют четыреххлористый углерод (рис. 18). Остаток в колбе перегоняют с воздушным холодильником (рис. 19), собирая фракцию с т. кип. 256–258 °С. Выход *n*-метоксиацетофенона — около 12 г (80%). Литературные данные [2]: т. кип. 258 °С, 139 °С (15 мм рт. ст.), т. пл. 37–39 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.90 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, CH), 6.90 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, CH), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 2.55 м. д. (с, 3H, CH₃) [3].

Примечания

1. Получение анизолы описано в работе 101.
2. Реакцию проводят в среде сухого толуола в тщательно высушенном приборе, так как хлорид алюминия очень гигроскопичен.
3. Синтез следует проводить под тягой, соблюдая меры предосторожности, так как при попадании на кожу хлорид алюминия вызывает ожоги.
4. Превышение температуры выше 0 °С снижает выход продукта из-за побочной реакции четыреххлористого углерода с анизолом.
5. Смесь следует перемешивать до прекращения выделения хлороводорода из газоотводной трубки.
6. Реакция сопровождается разогревом смеси и бурным выделением хлороводорода.
7. При гидролизе продуктов реакции образуется уксусная кислота, которая вместе с соляной отмывается при обработке содой.

Утилизация отходов

1. Раствор из склянки для улавливания хлороводорода слить в сборник «Растворы кислот».
2. Водную фазу после экстракции продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, содержащие галогены».

3. Отогранный четыреххлористый углерод, предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
4. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

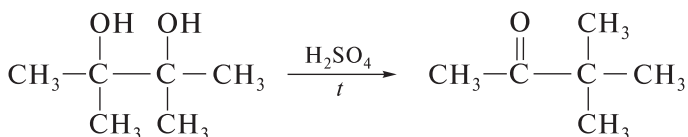
Реакционная способность аренов в их ацилировании по методу Фриделя–Крафтса существенно зависит от находящихся в ядре заместителей. Так, ацилирование анизола обычно проводят при температуре около 0 °С. Механизм реакции аналогичен ацилированию толуола (см. обсуждение в работе 36 и в учебнике, т. II, с. 64). Однако в отличие от синтеза *n*-метилацетофенона, где растворителем служит избыток ацилируемого соединения (толуола), для менее доступных или твердых соединений реакцию проводят в растворителе (как в приведенном синтезе *n*-метоксиацетофенона). Наиболее часто в качестве растворителей для реакций Фриделя–Крафтса применяют галогенуглеводороды (четырехлористый углерод, дихлорэтан или дихлорметан), нитробензол и реже — сероуглерод, поскольку он ядовит и горюч.

По методике, аналогичной получению *n*-метоксиацетофенона, синтезируют и другие арилкетоны, приведенные в табл. 27.

Таблица 27. Замещенные ацетофеноны, получаемые ацилированием аренов в четыреххлористом углероде

Продукт реакции	Исходный арен	Физические константы	Выход
<i>n</i> -Этоксиацетофенон	Фенетол	т. кип. 134–138 °С (6 мм рт. ст.), т. пл. 37–39 °С	70%
<i>n</i> -Этилацетофенон	Этилбензол	т. кип. 125 °С (20 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5293$	75%

Работа 38. Пинаколин



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Пинакон гидрат (2,3-диметил-2,3-бутандиол) | 20.0 г (0.15 моль) |
| 2. Серная кислота, конц. | 10.0 г (0.1 моль) |
| 3. Диэтиловый эфир | 30 мл |
| 4. Хлорид натрия | |
| 5. Хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 500 мл, установка для перегонки с паром.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для фракционной перегонки.

Методика синтеза и выделения [11]

В колбу прибора для перегонки с паром помещают пинакон гидрат (20 г), воду (70 мл) и осторожно при перемешивании прибавляют конц. серную кислоту (10 г, примечание 1). Собирают установку для перегонки с паром (рис. 21) и отгоняют с паром образующийся продукт (примечания 2). Дистиллят насыщают поваренной солью (примечание 3) и экстрагируют продукт эфиром (дважды порциями по 15 мл). Эфирные экстракты объединяют, промывают дважды насыщенным раствором поваренной соли и сушат прокаленным хлоридом кальция. Раствор отфильтровывают через воронку со складчатым фильтром в круглодонную колбу и перегоняют с дефлегматором (рис. 22). Сначала отгоняют эфир, а затем собирают фракцию, кипящую при 103–107 °С. Выход пинаколина — около 10.5 г (70%). Литературные данные [2]: т. кип. 106 °С, $n_D^{20} = 1.3956$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 2.14 (с, 3H, CH_3),
1.15 м. д. (с, 9H, 3CH_3) [3].

Примечания

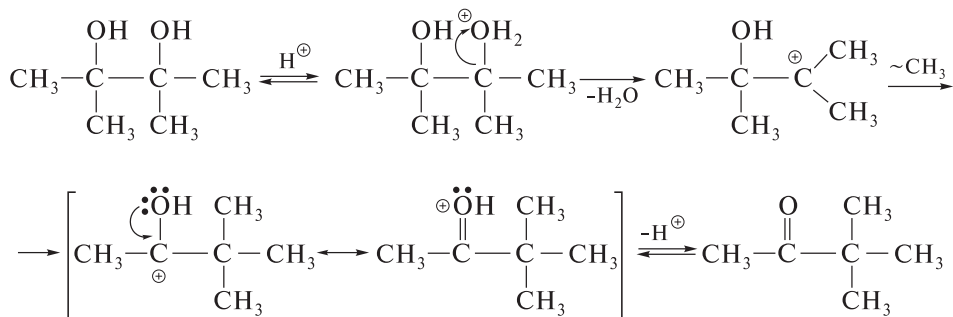
1. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Перегонку продолжают до тех пор, пока верхний слой в дистилляте не перестанет увеличиваться. При интенсивном потоке пара это наблюдается через 15–20 мин.
3. Дистиллят насыщают поваренной солью из расчета 15 г соли на 100 мл дистиллята.

Утилизация отходов

1. Кубовый остаток после перегонки с паром слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Отгон эфира слить в сборник «Диэтиловый эфир».
4. Кубовый остаток после перегонки продукта и промежуточные фракции слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Кислотно-катализируемая дегидратация 1,2-диолов часто сопровождается перегруппировками, давая в качестве основных продуктов карбонильные соединения. Как и в синтезе непредельных соединений (см. обсуждение в работах 5 и 12), реакция начинается с протонирования одной из гидроксигрупп 1,2-диола и отщепления молекулы воды с образованием карбокатиона. Однако в случае 1,2-диолов в интермедиате имеет место миграция метильной группы со своими связывающими электронами (метидный сдвиг), и карбокатион превращается в более устойчивую протонированную форму карбонильного соединения:



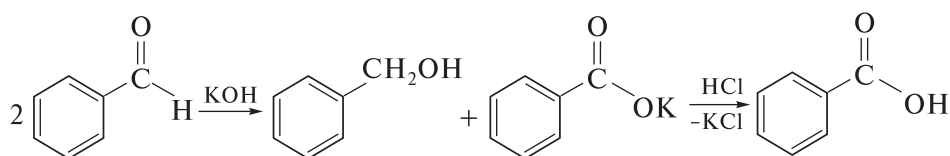
В случае 1,2-диолов, имеющих несимметричное строение, миграции предпочтительнее подвергается наиболее нуклеофильная группа, расположенная у соседнего с карбакатионным центром атома углерода, поэтому склонность к миграции возрастает в ряду: $\text{H} < \text{Me} < \text{Ph}$. Важно отметить, что пинаколиновая перегруппировка в случае пинаколина и ряда других замещенных диолов приводит к получению соединения с четвертичным атомом углерода, формирование которого обычными реакциями замещения или присоединения затруднительно. Для катализа пинаколиновой перегруппировки применяют разбавленные растворы серной, фосфорной, соляной или щавелевой кислот.

Таблица 28. Альдегиды, получаемые пинаколиновой перегруппировкой 1,2-диолов

Продукт реакции	Исходный диол	Физические константы	Выход
Изомасляный альдегид	2-Метил-1,2-пропандиол	т. кип. 64 °С, $n_D^{20} = 1.3730$	80%
Циклопентан-карбальдегид	<i>транс</i> -1,2-Циклогександиол	т. кип. 137 °С, $n_D^{20} = 1.4423$	70%
Фенилацетальдегид	1,2-Фенилэтандиол	т. кип. 78 °С (10 мм рт. ст), $n_D^{20} = 1.5254$	40%

По методике, аналогичной получению пинаколина, синтезируют и другие карбонильные соединения, приведенные в табл. 28.

Работа 39. Бензойная кислота и бензиловый спирт (реакция Канниццаро)



Реактивы

- | | |
|---|-------------------|
| 1. Бензальдегид (примечание 1) | 10.6 г (0.1 моль) |
| 2. Гидроксид калия | 9.0 г (0.15 моль) |
| 3. Диэтиловый эфир | 60 мл |
| 4. Сульфат натрия | |
| 5. Серная или соляная кислота (25% водн. раствор) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: колба Эрленмейера объемом 50 мл с пробкой.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, колба Вюрца, прямой и воздушный холодильник, аллонж, воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают бензальдегид (10.6 г) и охлажденный раствор гидроксида калия (9 г) в воде (6 мл), колбу закрывают пробкой, смесь встряхивают до образования стойкой эмульсии и оставляют на сутки. К образовавшейся массе прибавляют воду (20–30 мл, примечание 2) и из полученной смеси экстрагируют бензиловый спирт диэтиловым эфиром (2–3 раза порциями по 15–20 мл, примечание 3). Экстракты объединяют и промывают водой (примечание 4) до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага). Эфирный экстракт сушат прокаленным сульфатом натрия, раствор отфильтровывают и отгоняют эфир на нагретой водяной бане (рис. 18 или 29). Заменяют прямой холодильник воздушным и перегоняют остаток (рис. 19). Получают около 4 г (37%) бензинового спирта с т. кип. 203–206 °С. Литературные данные [2]: т. кип. 206 °С, $n_D^{20} = 1.5396$.

ИК-спектр (KBr): 3300 см^{-1} (ОН).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.19 (м, 5H, аром. CH), 4.41 м. д. (с, 2H, CH_2) [3].

Водно-щелочной раствор, оставшийся после экстракции бензинового спирта, подкисляют до слабокислой реакции (универсальная индикаторная бумага) 25% раствором серной или соляной кислоты. Осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают холодной водой до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага), перекристаллизовывают из воды (рис. 26, А) и сушат на воздухе. Выход бензойной кислоты — около 6 г (48%) с т. пл. 120–122 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 121–122 °С.

ИК-спектр (KBr): 3000 (ОН), 1650 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 13.0 (уш. с, 1H, ОН), 8.10 (м, 2H, аром. CH), 7.55 м. д. (м, 3H, аром. CH) [2].

Примечания

1. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80. При работе с бензальдегидом следует соблюдать меры предосторожности, так как его попадание на кожу может вызвать раздражение.
2. Для снижения потерь бензинового спирта (частично растворимого в воде) следует прибавлять минимальное количество воды, достаточное для проведения экстракции.
3. При отсутствии диэтилового эфира можно использовать этилацетат или толуол.
4. При наличии в лаборатории гидросульфита натрия экстракт целесообразно промыть водным раствором гидросульфита для уда-

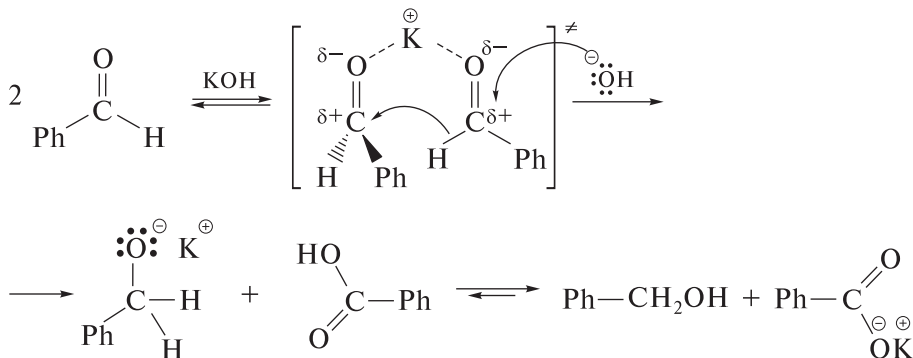
ления непрореагировавшего бензальдегида, который зачастую затрудняет очистку бензилового спирта.

Утилизация отходов

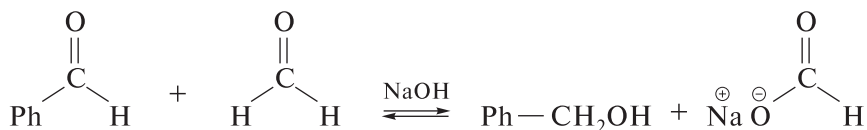
1. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
2. Отогнанный эфир слить в сборник «Диэтиловый эфир».
3. Предгон и кубовый остаток после перегонки бензилового спирта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

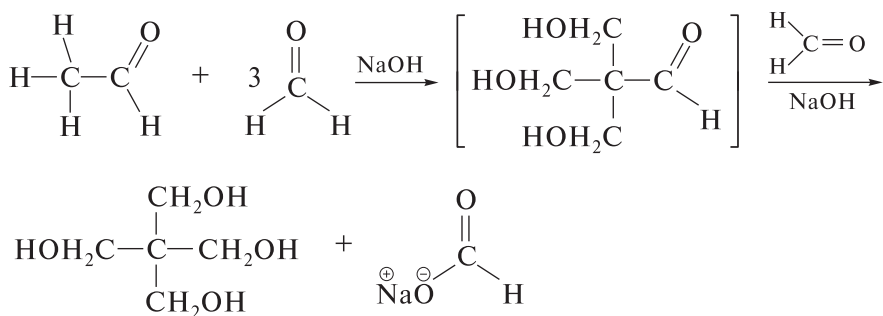
Ароматические и неенолизуемые алифатические альдегиды (не содержащие СН-связей у α -углеродного атомов) под действием конц. раствора щелочи диспропорционируют в эквимольную смесь первичного спирта и карбоновой кислоты (подробнее о реакции Канниццаро см. в учебнике, т. II, с. 468). Реакция протекает через циклическое переходное состояние, образуемое двумя молекулами альдегида, гидроксид-ионом и катионом щелочного металла. В этом переходном состоянии нуклеофильное присоединение гидроксид-иона к карбонильной группе одной из молекул альдегида сопровождается переносом гидрид-иона ко второй молекуле альдегида. В результате образуется алколят и карбоновая кислота, которые далее превращаются в спирт и соль карбоновой кислоты:



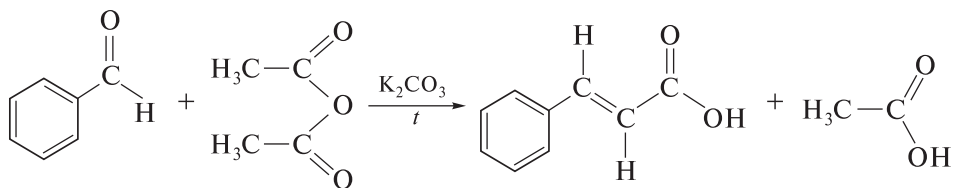
В препаративных целях для восстановления альдегидов в соответствующие спирты используют перекрестную реакцию Канниццаро. Для этого концентрированной щелочью обрабатывают смесь альдегида и формальдегида, который преимущественно выступает в роли донора гидрид-иона и окисляется до муравьиной кислоты. Таким образом из бензальдегида и других ароматических альдегидов получают бензиловые спирты с выходом выше 80%.



Если в альдегиде имеется α -водородный атом и он способен к енолизации, то прежде всего альдегид вступает в альдольную реакцию. При условии избытка формальдегида становится возможным замещение всех атомов водорода на гидроксиметильные группы, после чего протекает реакция Канницзаро. Этот метод используется для получения ряда полиолов, например, пентаэритрита из ацетальдегида и формальдегида:



Работа 40. Коричная кислота. Вариант 1 (конденсация Перкина)



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Бензальдегид (примечание 1) | 4.7 г (0.044 моль) |
| 2. Уксусный ангидрид | 7.0 г (0.07 моль) |
| 3. Карбонат калия | 3.5 г (0.025 моль) |
| 4. Гидроксид натрия (10% водн. раствор) | 75 мл |
| 5. Активированный уголь | 0.5 г |
| 6. Серная или соляная кислота (25% водн. раствор) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, обратный холодильник, переходник 14/29.

Выделение и очистка: установка для перегонки с водяным паром, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Методика синтеза и выделения

В колбу (примечание 2) помещают бензальдегид (4.7 г), уксусный ангидрид (7.0 г) и мелкорастертый безводный поташ (3.5 г). Смесь тщательно перемешивают, присоединяют обратный холодильник (рис. 6, А) и нагревают 1 ч на песчаной бане при температуре 180–200 °С. Реакционную массу охлаждают до 100 °С (примечание 3), разбавляют 10% водным раствором гидроксида натрия (75 мл). Из образовавшейся суспензии в приборе для перегонки с водяным паром (рис. 21) отгоняют не вступивший в реакцию бензальдегид (примечание 4). К щелочному раствору в перегонной колбе (охлажденному до 80–90 °С) добавляют активированный уголь (0.5 г) и кипятят 10–15 мин. Горячий раствор фильтруют через складчатый фильтр (рис. 26, В), фильтрат охлаждают и подкисляют до слабо-кислой реакции (универсальная индикаторная бумага) 25% раствором серной или соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г) и промывают водой до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага). Продукт очищают перекристаллизацией из воды (рис. 26, А) и сушат на воздухе. Выход — около 2.5 г (40%) коричневой кислоты с т. пл. 130–133 °С. По литературным данным [2]: т. пл. 132–133 °С.

ИК-спектр (KBr): 3100 (ОН), 1700 (C=O), 1650 см^{-1} (C=C).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 13.21 (уш. с, 1H, ОН),

7.90 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, =CH), 7.7–7.2 (м, 5H, аром. CH),

6.43 м. д. (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, =CH) [3].

Примечания

1. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80.
2. Вся посуда для проведения синтеза и получения реактивов должна быть тщательно высушена. Поскольку после охлаждения реакционная смесь, как правило, затвердевает, синтез целесообразно проводить непосредственно в колбе объемом 250–500 мл (в которой впоследствии будет проводиться перегонка с паром), присоединенной к обратному холодильнику.
3. При более сильном охлаждении реакционная масса затвердевает, что затрудняет ее обработку водной щелочью.

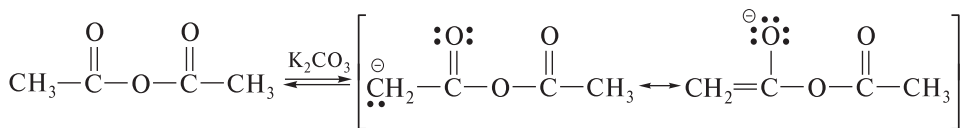
4. Отгонку следует производить до прекращения конденсации в прямом холодильнике маслянистых капель бензальдегида.

Утилизация отходов

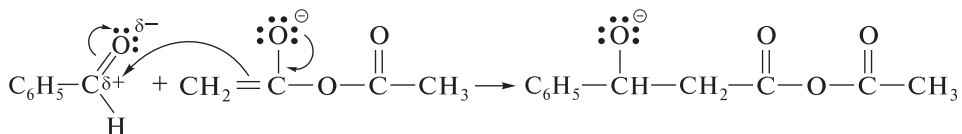
1. Маточные растворы и отогнанный с паром бензальдегид слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Фильтр с активированным углем поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

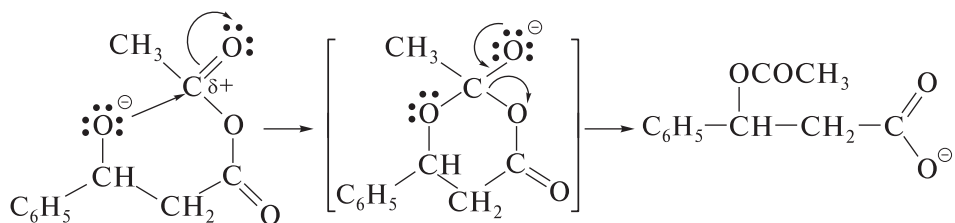
Предположительно конденсация Перкина протекает как нуклеофильное присоединение к карбонильной группе альдегида, с последующим отщеплением. Нуклеофилом в реакции Перкина выступает енолизованная под действием основания молекула уксусного ангидрида. В качестве основных конденсирующих агентов для этой реакции наиболее часто применяют карбонат калия, натриевые соли карбоновых кислот или третичные амины:



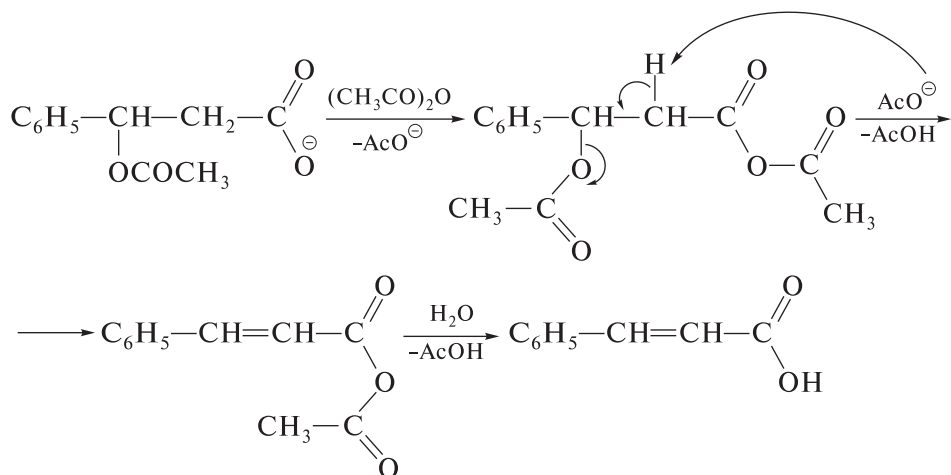
На следующей стадии нуклеофил присоединяется к углеродному атому карбонильной группы альдегида:



В образовавшемся аддукте алкоксидный атом атакует карбонильную группу ангидридного фрагмента, в результате чего имеет место внутримолекулярное ацетилирование с образованием аниона β-ацетоксикарбоновой кислоты:



Образовавшийся карбоксилат-ион подвергается ацетилированию уксусным ангидридом с образованием смешанного ангидрида. Выделившийся ацетат-ион, действуя как основание, способствует отщеплению уксусной кислоты от молекулы ангидрида с образованием двойной связи:



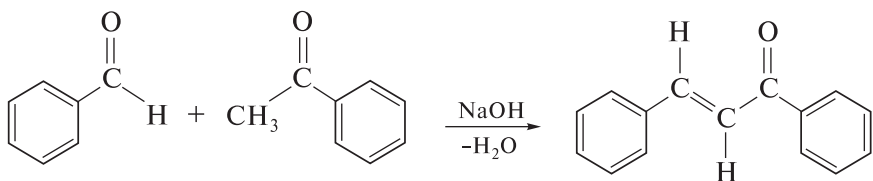
На заключительном этапе при обработке реакционной массы водой смешанный ангидрид коричной и уксусной кислот гидролизуется, давая *транс*-коричную кислоту.

В реакцию Перкина вступают ароматические альдегиды, включая некоторые гетероциклические альдегиды, такие как фурфурол и 2-тиофенкарбальдегид. Активность альдегидов в этой реакции существенно зависит от природы заместителей в ароматическом ядре. Электроотрицательные заместители увеличивают электрофильность углерода альдегидной группы и скорость реакции, в то время как электронодонорные заместители снижают скорость реакции.

По методике, аналогичной получению коричной кислоты, из фурфурола синтезируют фурилакриловую кислоту с выходом 45%, т. пл. 137–139 °С (петролейный эфир). Литературные данные [2]: т. пл. 139–140 °С.

¹H ЯМР-спектр (DMSO-d₆): δ 12.40 (уш. с, 1 H, OH), 7.82 (д, *J* = 1.5 Гц, 1H, аром. CH), 7.43 (д, *J* = 15.8 Гц, 1 H, =CH), 6.92 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H, аром. CH), 6.63 (м, 1H, аром. CH), 6.19 м. д. (д, *J* = 15.8 Гц, 1 H, =CH) [3].

Работа 41. Бензальацетофенон (конденсация Кляйзена–Шмидта)



Реактивы

1. Бензальдегид (примечание 1)	5.8 г (0.055 моль)
2. Ацетофенон (примечание 2)	6.5 г (0.055 моль)
3. Гидроксид натрия	2.8 г (0.07 моль)
4. Этиловый спирт	15 мл
5. Этиловый спирт	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 100 мл, капельная воронка, термометр, магнитная или механическая мешалка с затвором.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

В трехгорлой колбе, снабженной термометром и капельной коронкой (рис. 9, А), растворяют едкий натр (2.8 г) в смеси воды (25 мл) и этанола (15 мл). Раствор охлаждают льдом с водой, прибавляют ацетофенон (6.5 г), после чего по каплям при интенсивном перемешивании прибавляют бензальдегид (5.8 г), поддерживая температуру смеси в интервале 20–30 °С (примечание 3). Перемешивание продолжают 2–3 ч, за это время в результате выпадения осадка реакционная масса загустевает и ее оставляют в ледяной бане на 3 ч (примечание 4). Получившийся осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают водой до нейтральной реакции и спиртом (10 мл), охлажденным до 0 °С. Осадок перекристаллизовывают из 35–40 мл этанола (рис. 26, Б, примечание 5). Выход бензальацетофенона — около 8.5 г (75%), светло-желтые кристаллы с т. пл. 55–56 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 56–57 °С.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 8.02 (м, 2H, аром. CH),
7.80 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, CH),
7.65–7.37 м. д. (уш. м, 9H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80. При работе с бензальдегидом следует соблюдать меры предосторожности, так как его попадание на кожу может вызвать раздражение.
2. Получение ацетофенона описано в работе 36. При работе с ацетофеноном следует соблюдать меры предосторожности, так как его попадание на кожу может вызвать раздражение.
3. Наиболее подходящая температура для протекания реакции — $25\text{ }^\circ\text{C}$. Если температура ниже $20\text{ }^\circ\text{C}$ или реакцию проводят при плохом перемешивании, то продукт выделяется в виде масла, которое позднее затвердевает в виде крупных комков. Если температура выше $30\text{ }^\circ\text{C}$, то побочные реакции уменьшают выход.
4. Реакционную смесь можно оставить на ночь в холодильнике.
5. При перекристаллизации бензальацетофенона спирт должен быть насыщен при $50\text{ }^\circ\text{C}$. Если раствор насыщен выше этой температуры, то бензальацетофенон выделяется в виде масла. Раствор должен охлаждаться как можно медленнее; под конец охлаждение следует вести смесью льда и соли.

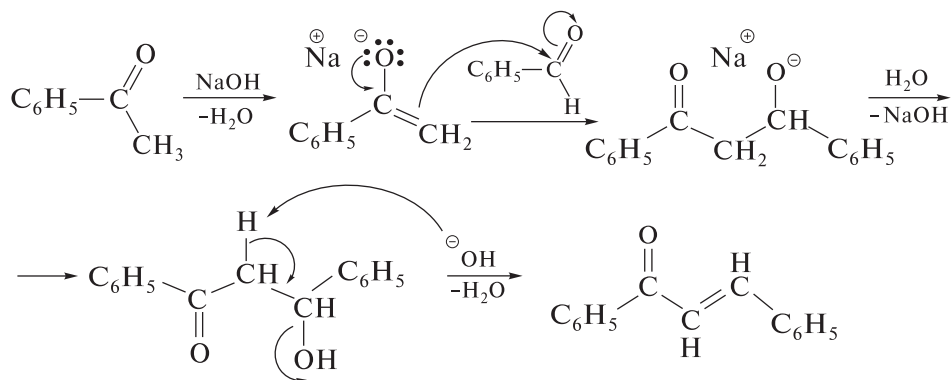
Утилизация отходов

1. Фильтрат слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Маточный раствор после перекристаллизации слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Конденсация Кляйзена–Шмидта между ароматическими альдегидами и кетонами в присутствии оснований — надежный метод получения α,β -ненасыщенных кетонов. В этой реакции, являющейся частным случаем альдольной-кетоновой конденсации, в качестве нуклеофила применяют алифатические или алкиларилкетоны, способные под действием оснований к ионизации по α -углеродному атому (см. подробнее о механизме альдольно-кетоновой конденсации в учебнике, т. II, с. 477). В синтезе бензальацетофенона механизм включает нуклеофильное присоединение енолят-иона, образующегося под действием

основания из метилкетона, к атому углерода формильной группы ароматического альдегида:

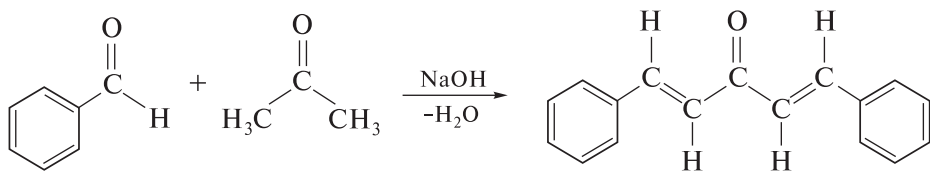


На заключительной стадии конденсации β -гидроксикетон дегидратируется, давая ненасыщенный сопряженный кетон — бензальацетофенон (халкон).

Структурный фрагмент халкона является основой для ряда природных и синтетических биологически активных соединений (халконов или халконоидов), обладающих широким спектром биологической активности. Халкон и его производные широко используют в органическом синтезе, особенно для получения гетероциклических соединений и биологически активных веществ, например, флавоноидов.

По методике, аналогичной получению бензальацетофенона, из фурфурола и ацетофенона синтезируют фурфурилиденацетофенон с выходом 75%. Литературные данные [2]: т. пл. 45–46 °С.

Работа 42. Дибензальацетон (конденсация Кляйзена–Шмидта)



Реактивы

- | | |
|--------------------------------|--------------------|
| 1. Бензальдегид (примечание 1) | 5.3 г (0.05 моль) |
| 2. Ацетон (примечание 2) | 1.5 г (0.025 моль) |
| 3. Гидроксид натрия | 5.0 г (0.125 моль) |
| 4. Этиловый спирт | 60 мл |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 100 мл, капельная воронка, термометр, магнитная или механическая мешалка.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

В трехгорлой колбе, снабженной термометром и капельной коронкой (рис. 9, А), растворяют едкий натр (5 г) в смеси воды (50 мл) и этанола (40 мл, примечание 3). Раствор охлаждают водой и при энергичном перемешивании из капельной воронки медленно по каплям прибавляют половину заранее приготовленной смеси бензальдегида (5.3 г) и ацетона (1.5 г). Через 15 мин прибавляют вторую половину этой смеси, поддерживая температуру реакционной массы в пределах 20–25 °С, после чего перемешивают смесь 30 мин (примечание 4). Светло-желтый хлопьевидный осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают холодной водой (примечание 5) и сушат на воздухе. Продукт перекристаллизовывают из 10–12 мл этанола (рис. 26, Б). Выход дибензальацетона составляет около 4.5 г (85%) с т. пл. 112–114 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 120–122 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.73 (д, $J = 15.8$ Гц, 2H, CH), 7.59 (м, 4H, 2,6-H), 7.37 (м, 6H, 3,4,5-H), 7.07 м. д. (д, $J = 15.8$ Гц, 2H, CH) [3].

Примечания

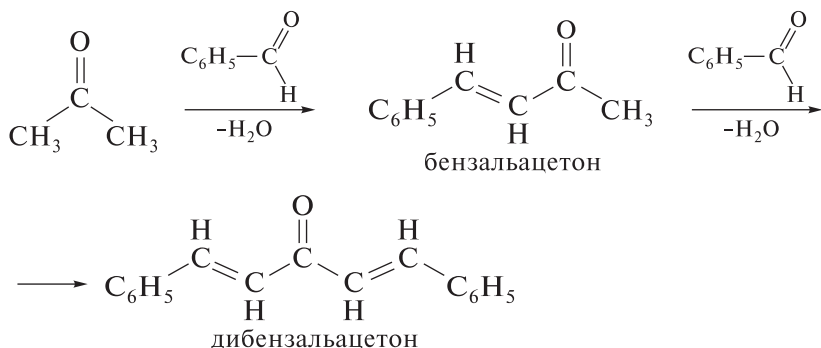
1. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80. При работе с бензальдегидом следует соблюдать меры предосторожности, так как его попадание на кожу может вызвать раздражение.
2. Получение ацетона описано в работе 27.
3. Оптимальное количество спирта позволяет поддерживать гомогенность раствора исходных веществ и промежуточного бензальацетона, который в результате дальнейшей конденсации со второй молекулой бензальдегида превращается в нерастворимый дибензальацетон. Избыток этанола снижает выход продукта за счет его растворения.
4. Если осадок не выпадает, следует перемешивать дольше (иногда несколько часов).
5. Осадок следует промыть водой до нейтральной реакции фильтрата (универсальный индикатор).

Утилизация отходов

1. Фильтрат слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Маточный раствор после перекристаллизации слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Конденсация ароматических альдегидов с альдегидами и кетонами жирного и жирноароматического рядов (реакция Кляйзена–Шмидта) является частным случаем альдольной конденсации. При взаимодействии бензальдегида с ацетоном конденсация может происходить с участием как одной, так и обеих метильных групп:



Каталитическое действие щелочи состоит в том, что гидроксид-ион отщепляет протон от α -углеродного атома кетона, давая резонансно стабилизированный енолят-ион. Будучи нуклеофилом, енолят-ион присоединяется к углероду карбонильной группы альдегида с образованием аниона кетола, который, отщепляя протон от молекулы воды, превращается в кетол (β -гидроксикетон). От последнего под действием основания отщепляется молекула воды, давая α,β -непредельный кетон — бензальацетон (механизм конденсации Кляйзена–Шмидта приведен в работе 41, см. также подробнее о альдольно-кетоновой конденсации в учебнике, т. II, с. 477).

Дибензальацетон и другие α,β -ненасыщенные кетоны широко применяют в органическом синтезе для получения различных продуктов, включая гетероциклические соединения, биологически активные вещества, комплексы металлорганических соединений. Сам дибензальацетон (для его обозначения часто используют аббревиатуру dba) нашел применение в качестве активного ингредиента кремов и лосьонов для защиты кожи от УФ-излучения солнечного света. В химии метал-

лорганических соединений — это известный лиганд. Например, комплекс с палладием — трис(дибензальацетон)дипалладия ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) является эффективным катализатором реакций кросс-сочетания.

По методике, аналогичной получению дибензальацетона, из фурфуrolа и ацетона синтезируют дифурфурилиденацетон с выходом 70%. Литературные данные для дифурфурилиденацетона [2]: т. пл. 60–61 °С.

По методике, аналогичной получению дибензальацетона, используя бензальдегид и ацетон в массовом соотношении 1 : 1, синтезируют бензальацетон с выходом 60% (т. пл. 39–41 °С). Литературные данные [2]: т. пл. 40–41 °С, т. кип. 140 °С (16 мм рт. ст.).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.53 (м, 2H, 2,6-H), 7.40 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H, CH), 7.37 (м, 3H, 3,4,5-H), 6.70 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H, CH), 3.37 м. д. (с, 3H, CH_3) [3].

Работа 43. (E)-Бензальдоксим



Реактивы

- | | |
|---------------------------------------|-------------------|
| 1. Бензальдегид (примечание 1) | 10.6 г (0.1 моль) |
| 2. Гидрохлорид гидроксилamina | 8.2 г (0.12 моль) |
| 3. Пиридин | 15.0 мл |
| 4. Соляная кислота, конц. | 20.0 г (0.2 моль) |
| 5. Этилацетат | 50 мл |
| 6. Соляная кислота (5% водн. раствор) | |
| 7. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл (примечание 2), магнитная или механическая мешалка.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, роторный испаритель, комплект посуды для перегонки в вакууме.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В круглодонную колбу помещают бензальдегид (10.6 г), пиридин (15 мл, примечание 3), при перемешивании к смеси прибавляют гидрохлорид гидроксилamina (8.2 г) и закрывают колбу хлоркальциевой трубкой. Реакционную смесь выдерживают при интенсивном перемешивании 30 мин при комнатной температуре (примечание 4) и выливают в смесь воды (100 мл), льда (50 г) и соляной кислоты (20 мл, примечание 5). Смесь переносят в делительную воронку и экстрагируют продукт этилацетатом (дважды по 25 мл). Экстракты объединяют, промывают 5% раствором соляной кислоты, водой и сушат прокаленным сульфатом натрия. Раствор фильтруют от осушителя через складчатый фильтр в круглодонную колбу и отгоняют растворитель с помощью роторного испарителя (примечание 6). К колбе насадкой Кляйзена присоединяют прямой холодильник и перегоняют продукт в вакууме (рис. 24, Б), собирая фракцию, кипящую при 122–124 °С (15 мм рт. ст.). Выход бензальдоксима — около 9.0 г (70%). Литературные данные [2]: т. кип. 119 °С (10 мм рт. ст.), т. пл. 36–37 °С, $n_D^{20} = 1.5908$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 9.87 (с, 1H, OH), 8.30 (с, 1H, CH=N), 7.67 (м, 2H, аром. CH), 7.45 м. д. (м, 3H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80. Бензальдегид обладает раздражающим действием, поэтому работу рекомендуют проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках и очках, соблюдая осторожность, избегая вдыхания паров и попадания реактива на кожу.
2. Реакцию проводят в тщательно высушенной посуде.
3. Пиридин токсичен и обладает неприятным запахом, поэтому все операции с ним следует проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках и очках, соблюдая осторожность, избегая вдыхания паров и попадания реактива на кожу.
4. Смешение реагентов сопровождается протеканием экзотермической реакции, после завершения которой температура реакционной смеси снижается.
5. Все операции по извлечению продукта из реакционной смеси следует проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках и очках, соблюдая осторожность, избегая попадания продуктов на кожу.

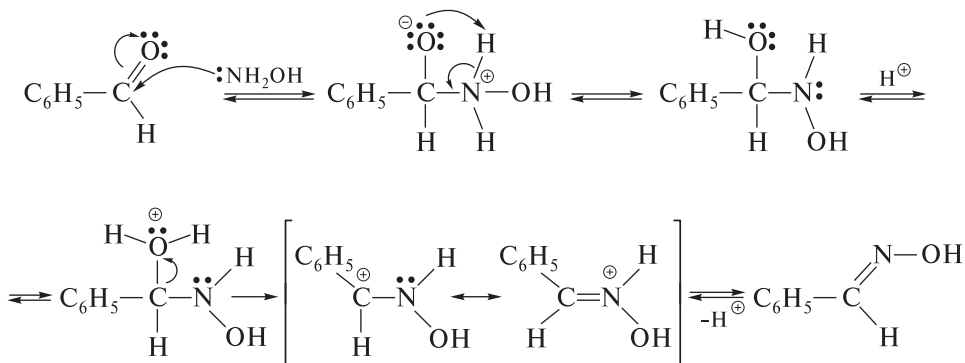
6. При отсутствии роторного испарителя растворитель отгоняют на водяной бане (рис. 29).

Утилизация отходов

1. Водную фазу после экстракции продукта и промывные воды слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Отгон этилацетата, предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

Механизм образования оксима включает атаку карбонильной группы гидроксиламином как N-нуклеофилом, что ведет к образованию тетраэдрического интермедиата (подробнее о реакциях альдегидов и кетон-ов с нуклеофилами см. в учебнике, т. II, с. 460). На следующей ста-дии отщепляется молекула воды с образованием оксима. В результате конденсации карбонильного соединения с гидроксиламином могут об-разоваться два стереоизомера — *анти*- (*транс*-) и *син*- (*цис*-) оксимы, однако в случае альдегидов, как правило, преобладает более стабиль-ная *анти*-форма:



В приведенной методике реакция проводится в пиридине, основные свойства которого способствуют генерации свободного гидроксиламина из его соли:



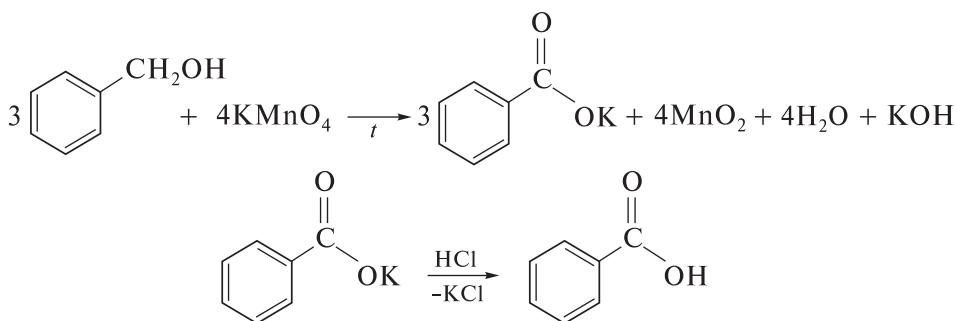
Кроме того, образующийся гидрохлорид пиридина, является весьма эффективным катализатором конденсации карбонильных соединений с N-нуклеофилами. Слабокислый характер этой соли вызывает поляризацию карбонильной группы, облегчая присоединение гидроксиламина, а также способствует элиминированию молекулы воды благодаря протонированию гидроксигруппы тетраэдрического интермедиата. Этот метод оказался высокоэффективным для проведения конденсации гидроксиламина с различными карбонильными соединениями, включая стерически затрудненные кетоны, из которых получение оксимов обычными методами осложнено.

Реакции трансформации оксимов нашли применение в синтезе ряда гетероциклических соединений. Их дегидратация приводит к нитрилам карбоновых кислот, а восстановление — к первичным аминам. Кроме того, в присутствии кислот они претерпевают перегруппировку Бекмана, превращаясь в амиды кислот. Последняя реакция имеет важное промышленное значение. Перегруппировкой оксима циклогексана получают капролактам — крупнотоннажный продукт, с объемом производства около 1 млн тонн в год, используемый в производстве полиамидных волокон.

Раздел 12.

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

Работа 44. Бензойная кислота. Вариант 1



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Бензиловый спирт (примечание 1) | 2.2 г (0.02 моль) |
| 2. Перманганат калия | 4.3 г (0.027 моль) |
| 3. Серная или соляная кислота (25% водн. раствор) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, двурогий форштосс, капельная воронка, обратный холодильник.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

В круглодонную колбу помещают бензиловый спирт (2.2 г) и воду (10 мл). Через двурогий форштосс к колбе присоединяют обратный холодильник (рис. 6, Г). Смесь нагревают на сетке до кипения и из капельной воронки в течение часа прибавляют раствор перманганата

калия (4.3 г) в воде (100 мл, примечание 2), поддерживая слабое кипение реакционной смеси (примечание 3). По окончании прибавления окислителя смесь кипятят еще 10 мин, после чего розовая окраска раствора исчезает (примечание 4). Горячую реакционную смесь отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), осадок диоксида марганца промывают небольшим количеством горячей воды. Фильтрат охлаждают и подкисляют до слабокислой реакции (универсальная индикаторная бумага) 25% раствором серной или соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают холодной водой, перекристаллизовывают из воды (рис. 26, А) и сушат на воздухе. Выход бензойной кислоты — около 1.7 г (71%) с т. пл. 120–122 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 121–122 °С.

ИК-спектр (KBr): 3000 см^{-1} (ОН), 1650 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 13.0 (уш. с, 1H, ОН),

8.10 (м, 2H, аром. СН), 7.55 м. д. (м, 3H, аром. СН) [3].

Примечания

1. Получение бензилового спирта описано в работе 39.
2. Перманганат калия лучше растворять в теплой воде, помешивая смесь до полного растворения кристаллов.
3. Прибавлять раствор перманганата следует с такой скоростью, чтобы поддерживать светло-фиолетовую окраску реакционной смеси.
4. Осадок диоксида марганца может затруднять визуальную оценку окраски раствора. В этом случае каплю смеси наносят на кусок фильтровальной бумаги. Если бумага окрашивается в розовый или фиолетовый цвет, смесь следует обесцветить прибавлением небольшого количества раствора сульфита натрия.

Утилизация отходов

Осадок диоксида марганца поместить в сборник «Твердые отходы, содержащие тяжелые металлы».

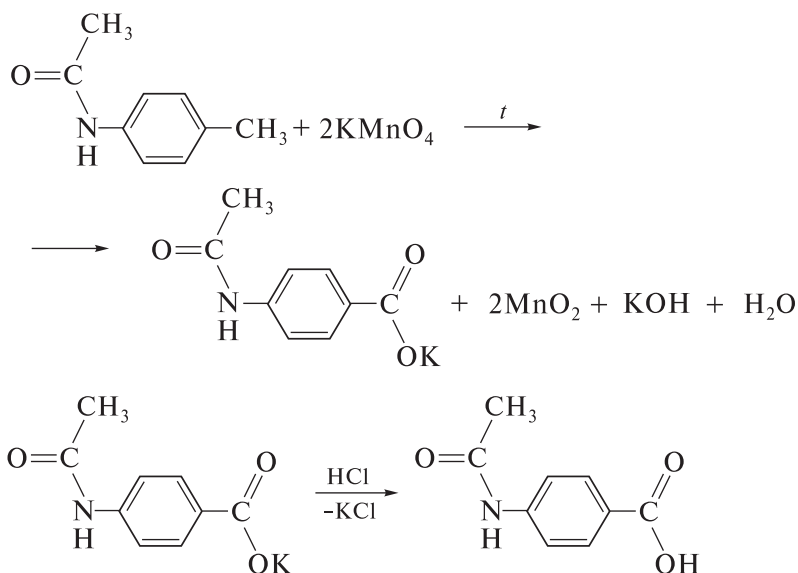
Обсуждение

Окисление первичных спиртов является одним из распространенных методов получения карбоновых кислот. Наиболее часто в лаборатории в качестве окислителей применяют перманганат калия и бихроматы. Перманганат калия предпочтительнее, поскольку при его использовании выделение продукта проще, чем при применении бихроматов. Однако при наличии в субстрате групп, чувствительных к действию щелочей, окисление проводят бихроматом.

Реакция окисления первичных спиртов до карбоновых кислот протекает через стадию образования альдегида. Механизм реакции аналогичен окислению спиртов хромовой кислотой (см. механизм в обсуждении работы 27 и в учебнике, т. II, с. 369). В результате реакции перманганат-ион восстанавливается до диоксида марганца, а полученная карбоновая кислота находится в виде калиевой соли.

Кислоты ароматического ряда широко используют в синтезе лекарственных препаратов (*n*-аминобензойная, никотиновая), синтетических волокон (терефталевая), пластификаторов (фталевая), красителей.

Работа 45. *n*-Ацетамидобензойная кислота



Реактивы

- | | |
|--|--------------------|
| 1. <i>n</i> -Ацетотолуидид (примечание 1) | 5.0 г (0.034 моль) |
| 2. Перманганат калия | 16.0 г (0.1 моль) |
| 3. Ацетат натрия ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) | 5.0 г (0.04 моль) |
| 4. Сульфат магния | 5.0 г (0.04 моль) |
| 5. Серная или соляная кислота (25% водн. раствор) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 250 мл, мешалка, технический термометр.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Методика синтеза и выделения

В трехгорлую колбу, снабженную термометром (рис. 9, Б), помещают воду (100 мл), ацетат натрия (5 г), сульфат магния (5 г) и нагревают ее на водяной бане до 70 °С. При перемешивании в нагретый раствор вносят *n*-ацетотолуидид (5 г), а затем при 80 °С, через свободное горло колбы в течение двух часов небольшими порциями (по 2.0 г) — перманганат калия (всего — 16 г, примечание 2). По окончании прибавления перманганата калия реакционную массу перемешивают при нагревании до исчезновения фиолетовой окраски раствора (примечание 3). Горячую реакционную массу отфильтровывают через воронку Бюхнера (рис. 26, Г), осадок диоксида марганца промывают горячей водой (трижды по 10–15 мл). Фильтрат и промывные воды объединяют, охлаждают и подкисляют до слабокислой реакции (универсальная индикаторная бумага) 25% раствором серной или соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают холодной водой и сушат на воздухе. Выход *n*-ацетамидобензойной кислоты составляет около 4 г (67%) с т. пл. 248–250 °С. При необходимости продукт перекристаллизуют из этанола (рис. 26, Б). Литературные данные [2]: т. пл. 259–261 °С.

ИК-спектр (KBr): 3300 см^{-1} (NH), 3000 см^{-1} (OH), 1670 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ 9.02 (уш. с, 1H, NH),

8.20 (д, 2H, аром. CH), 7.68 (д, 2H, аром. CH),

2.48 м. д. (с, 3H, CH_3) [3].

Примечания

1. Получение *n*-ацетотолуидида описано в работе 64.
2. После внесения каждой порции окислителя, горло колбы следует заткнуть пробкой. Скорость прибавления перманганата регулируют таким образом, чтобы в растворе не было большого избытка окислителя. Осадок диоксида марганца может затруднять визуальную оценку окраски раствора, в этом случае каплю смеси наносят на кусок фильтровальной бумаги, которая должна окрашиваться в бледно-лиловый цвет.
3. Если бумага окрашивается в розовый или фиолетовый цвет, смесь следует обесцветить прибавлением небольшого количества раствора сульфата натрия.

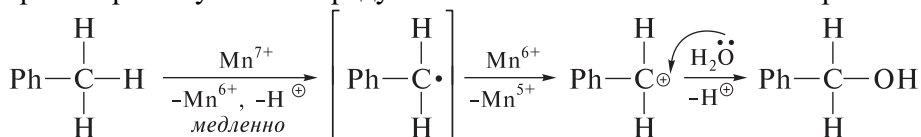
Утилизация отходов

1. Осадок диоксида марганца поместить в сборник «Твердые отходы, содержащие тяжелые металлы».
2. Маточный раствор слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Боковые алкильные цепи в алкиларенах окисляются существенно легче, чем в алканах. Так, в отличие от алканов, алкиларены окисляются при действии перманганата калия или хромовой кислоты, что позволяет провести трансформацию алкильной группы в карбоксильную. Эти методы часто применяют в лаборатории для получения карбоновых кислот ароматического ряда. В промышленности окисление алкиларенов проводят кислородом воздуха в присутствии катализаторов солей марганца или кобальта.

Окисление алкиларенов до карбоновых кислот последовательно протекает через стадии образования спирта и альдегида. Механизм реакции точно не установлен. Обсуждается как ионный механизм, так и радикальный механизм, приведенный ниже. На первой стадии от молекулы толуола отрывается электрон, после чего образовавшийся катион-радикал выбрасывает протон. В результате этого образуется устойчивый бензильный радикал, чем, собственно, и объясняется большая реакционная способность в реакциях окисления алкиларенов по сравнению с алканами. Бензильный радикал далее окисляется до карбокатиона, который легко присоединяет нуклеофилы, например молекулу воды, давая первый промежуточный продукт окисления — бензиловый спирт:



Образовавшийся бензиловый спирт также окисляется легче, чем исходный алкиларен. Через промежуточный альдегид он быстро превращается в бензойную кислоту (механизм окисления приведен в обсуждении работы 27). В случае алкиларенов с более длинными боковыми цепями окисление идет по α -положению, в результате чего образуются арилкетоны, которые также в результате дальнейшего окисления, сопровождающегося расщеплением C—C-связи, превращаются в карбоновые кислоты.

Для окисления алкиларенов в лаборатории предпочтительнее применять перманганат калия, поскольку при использовании производных хромовой кислоты выделение продукта осложняется образованием трудноотделимых солей хрома. При использовании перманганата калия реакцию проводят в нейтральной или слабо-щелочной среде. Для алкиларенов, содержащих амино- или гидроксигруппы в ароматическом ядре, эти функциональные группы перед проведением окисления следует защищать. Так, при окислении толуидинов обычно применя-

Таблица 29. Карбоновые кислоты, получаемые окислением алкиларенов перманганатом калия

Продукт реакции	Исходное соединение	т. пл.	Примечания
Бензойная кислота	Толуол	121–122 °С	1, 2
<i>n</i> -Фторбензойная кислота	<i>n</i> -Фтортолуол	182–184 °С	3
<i>n</i> -Хлорбензойная кислота	<i>n</i> -Хлортолуол	241–242 °С	1, 4
<i>n</i> -Бромбензойная кислота	<i>n</i> -Бромтолуол	252–254 °С	1, 4
<i>n</i> -Иодбензойная кислота	<i>n</i> -Иодтолуол	270–273 °С	1, 4
Фталевая кислота	<i>o</i> -Ксилол	190–191 °С	1, 2, 5
Терфталевая кислота	<i>p</i> -Ксилол	>300 °С	1, 2, 5

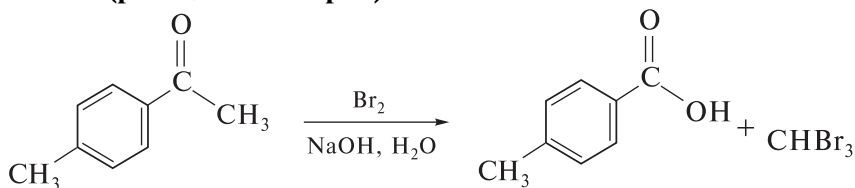
Примечания:

1. Окисление проводят без добавления ацетата натрия и сульфата магния.
2. Продукт перекристаллизовывают из воды.
3. Продукт перекристаллизовывают из петролейного эфира.
4. Продукт перекристаллизовывают из водного этанола.
5. Для окисления используют двухкратный избыток перманганата калия.

ют ацетильную защиту, поэтому в приведенной методике при получении *n*-ацетамидобензойной кислоты реакцию проводят в растворе, содержащем ацетат натрия и сульфат магния. Добавка буферных солей позволяет нейтрализовать образующуюся в реакции щелочь и предохранить ацетамидогруппу от гидролиза. В ряде случаев для окисления перманганатом оказались эффективны методики с применением межфазных катализаторов, например краун-эфиров (18-краун-6) или четвертичных аммонийных солей (например аликвата 336®).

По методике, аналогичной получению *n*-ацетамидобензойной кислоты, с выходом 60–70% получают и ряд других карбоновых кислот ароматического ряда (в табл. 29).

**Работа 46. *n*-Толуиловая кислота
(реакция Эйнхорна)**



Реактивы

1. <i>n</i> -Метилацетофенон (примечание 1)	5.5 г (0.04 моль)
2. Гидроксид натрия	30.0 г (0.75 моль)
3. Бром	6.0 мл (0.11 моль)
4. Соляная кислота, конц.	60–70 мл

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 250 мл, капельная воронка (примечание 2), обратный холодильник, магнитная или механическая мешалка с затвором.

Выделение и очистка: делительная воронка, колба Бунзена, воронка Бюхнера.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В трехгорлой колбе, снабженной термометром, обратным холодильником и капельной коронкой (рис. 9, В), растворяют твердый гидроксид натрия (30 г) в воде (80 мл), прибавляют измельченный лед (75 г) и при температуре не выше $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ при постоянном перемешивании по каплям прибавляют бром (6 мл, примечания 2, 3). После растворения брома в реакционную массу прибавляют *n*-метилацетофенон (5.5 г), поддерживая температуру ниже $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, и нагревают 30 мин на водяной бане при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (примечание 4). Затем смесь охлаждают и отделяют в делительной воронке бромформ. Водный слой переливают в стакан и подкисляют конц. соляной кислотой до кислой реакции (универсальный индикатор). Выпавшую *n*-толуиловую кислоту отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают на фильтре небольшими порциями холодной воды и сушат на воздухе. Выход — около 4.5 г (81%) в виде бесцветных кристаллов с т. пл. $175\text{--}177\text{ }^{\circ}\text{C}$. Литературные данные [2]: т. пл. $176\text{--}178\text{ }^{\circ}\text{C}$ (из воды).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 8.01 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, CH), 7.25 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, CH), 2.43 м. д. (с, 3H, CH_3) [3].

Примечания

1. Получение *n*-метилацетофенона описано в работе 36. При работе с этим реагентом следует соблюдать меры предосторожности, так как его попадание на кожу может вызвать раздражение.

2. Перед синтезом следует проверить кран капельной воронки для брома на герметичность, налив в нее 1–2 мл хлороформа.
3. Все работы с бромом следует проводить под тягой, соблюдая меры предосторожности, так как при попадании на кожу он вызывает сильные ожоги, а его пары токсичны. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.4 и 1.9.
4. Конец реакции определяют по исчезновению на поверхности маслянистых пятен ацетофенона.

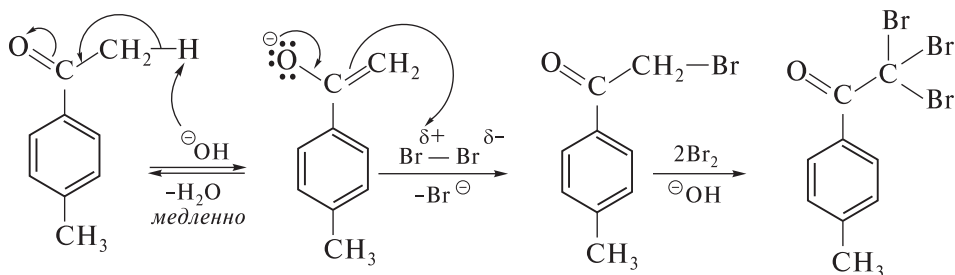
Утилизация отходов

1. Бромформ слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
2. Водные фильтраты слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

Окисление метилкетонов и карбинолов галогенами в щелочной среде — удобный метод получения карбоновых кислот. Эта реакция, называемая галоформной или реакцией Эйнхорна, протекает с хорошими выходами в относительно мягких условиях, чем объясняется ее широкое применение для синтеза различных типов карбоновых кислот (подробнее о механизме галогенирования карбонильных соединений см. в учебнике т. II, с. 474). Особое значение имеет реакция Эйнхорна для окисления ацетильной группы в ароматическом ряду.

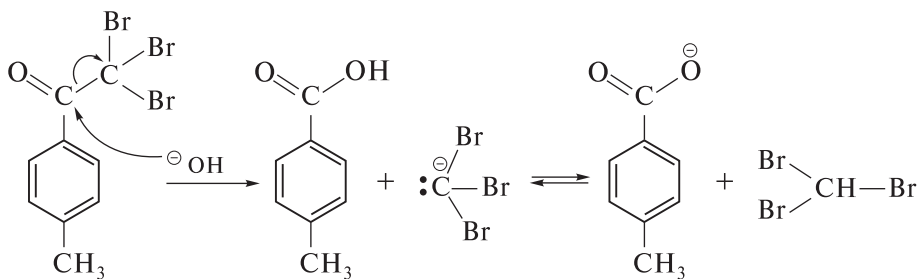
На первой стадии проводят исчерпывающее галогенирование метильной группы кетона, протекающее через его енольную форму, образованию которой способствует щелочная среда реакции:



Электроноизбыточный центр енола атакует поляризованную молекулу галогена, давая бромкетон. В образовавшемся после введения первого атома галогена фенолцилбромиде водород метиленовой группы обладает большей подвижностью (благодаря акцепторному влиянию

галогена), чем в исходном метилкетоне. Поэтому α -бромацетофенон галогенируется легче, чем исходный ацетофенон, давая при избытке галогена α, α, α -трибромметилкетон.

Полученное α, α, α -трибромметильное производное из-за сильно-го электроноакцепторного влияния трибромметильной группы, приводящего к росту электрофильности и поляризации карбонильной группы, легко гидролизуется щелочью до соответствующей кислоты и бромформа:



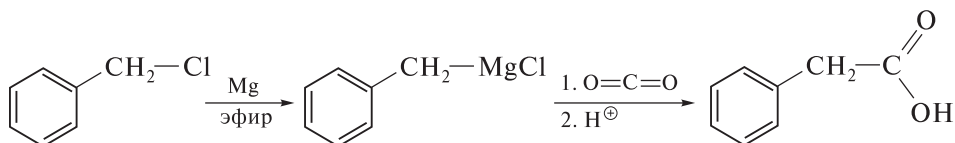
Для выделения кислоты бромформ отделяют, а карбоновую кислоту осаждают минеральной кислотой.

По методике, аналогичной получению *n*-толуиловой кислоты галоформной реакцией, из соответствующих метилкетонов получают и ряд других карбоновых кислот (табл. 30).

Таблица 30. Замещенные ароматические кислоты, получаемые галоформной реакцией

Продукт реакции	Метилкетон	т. пл. °С (растворитель)	Выход
Бензойная кислота	Ацетофенон	121–122 (вода)	80%
<i>n</i> -Этилбензойная кислота	<i>n</i> -Этилацетофенон	112–113 (вода)	70%
<i>n</i> -Бутилбензойная кислота	<i>n</i> -Бутилацетофенон	98–99 (вода)	75%
<i>n</i> -Хлорбензойная кислота	<i>n</i> -Хлорацетофенон	238–239 (этанол)	80%
<i>n</i> -Метоксибензойная кислота	<i>n</i> -Меток시아цетофенон	183–184 (вода)	80%
<i>n</i> -Бромбензойная кислота	<i>n</i> -Бромацетофенон	251–253 (вода)	85%
<i>n</i> -Этоксibenзойная кислота	<i>n</i> -Этоксияцетофенон	197–198 (вода)	80%
α -Нафтойная кислота	α -Ацетилнафталин	162–163 (вода)	70%
β -Нафтойная кислота	β -Ацетилнафталин	180–181 (гептан)	80%

Работа 47. Фенилуксусная кислота



Реактивы

1. Бензилхлорид (примечание 1)	8.8 г (0.07 моль)
2. Магний, стружка	2.4 г (0.1 моль)
3. Диэтиловый эфир, абсолютный	85 мл
4. Сухой лед (твердая углекислота)	10–15 г (0.2–0.3 моль)
5. Соляная кислота, конц.	15 мл
6. Гидроксид натрия (10% водн. раствор)	40 мл
7. Соляная кислота (5 н водн. раствор)	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, двурогий форштосс, капельная воронка, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка (примечания 2, 3).

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Получение бензилмагнийхлорида

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают магний (2.4 г), эфир (10 мл) и с помощью двурогого форштосса присоединяют капельную воронку и обратный холодильник, снабженный хлоркальциевой трубкой (рис. 6, Г, примечание 3). Бензилхлорид (8.8 г) растворяют в эфире (50 мл) и переносят раствор в капельную воронку. Прибавляют 10 мл раствора бензилхлорида к магнию в эфире и ждут начала реакции (5–10 мин, примечание 4). После инициирования реакции к смеси прибавляют при помешивании по каплям оставшийся раствор галогенпроизводного в эфире с такой скоростью, чтобы реакционная масса умеренно кипела (примечание 5). К концу прибавления галогенида реакция замедляется, и колбу нагревают на водяной бане 30 мин. Раствор бензилмагнийхлорида чувствителен к кислороду и углекислому газу, содержащимся в воздухе, поэтому полученный раствор следует быстро использовать для дальнейших превращений.

Получение фенилуксусной кислоты

Методика синтеза и выделения

В приборе для синтеза бензилмагнийхлорида снимают двурогий форштосс, закрывают колбу хлоркальциевой трубкой и охлаждают раствор реактива Гриньяра смесью льда с солью (примечание 6). Удалив хлоркальциевую трубку, к эфирному раствору бензилмагнийхлорида при перемешивании небольшими порциями прибавляют 10–15 г сухого льда (примечания 7, 8). Через 10 мин в образовавшуюся соль вносят несколько кусочков льда и гидролизуют, прибавляя (по каплям) раствор конц. соляной кислоты (15 мл) в равном объеме воды. Образовавшиеся две прозрачные фазы разделяют, водный слой экстрагируют эфиром (25 мл) и присоединяют экстракт к органическому слою. Из эфирного раствора продукт экстрагируют 10% водным раствором гидроксида натрия (40 мл). Кислоту выделяют из водного щелочного раствора прибавлением разбавленной (5 н) соляной кислоты до кислой реакции (универсальный индикатор). Выпавший осадок фенилуксусной кислоты отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают небольшим количеством воды, перекристаллизовывают из воды (рис. 26, А) и сушат. Выход фенилуксусной кислоты составляет около 6,5 г (65%) с т. пл. 73–75 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 74–75 °С.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 11.98 (с, 1H, OH), 7.27 (м, 5H, аром. CH), 3.62 м. д. (с, 2H, CH_2) [3].

Примечания

1. Получение бензилхлорида описано в работе 15. Бензилхлорид обладает раздражающим и слезоточивым действием (см. Приложение 1), поэтому все операции с ним следует проводить в вытяжном шкафу, проявляя максимальную осторожность, избегая попадания реактива на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Все части прибора должны быть тщательно высушены, а для проведения реакции используется абсолютный эфир, перегнанный над натрием.
3. Если исходные соединения берут в количествах, превышающих 0,1 моль, то для синтеза целесообразно использовать прибор с магнитной или механической мешалкой с герметичным затвором.
4. Вскипание эфира и помутнение раствора свидетельствуют об иницировании реакции. Если реакция не начинается, колбу осторожно подогревают до начала вскипания.

5. Если реакция идет слишком бурно, колбу немного охлаждают холодной водой. Не следует допускать ни перегревания (охлаждать холодной водой), ни излишнего охлаждения (подогревать теплой водой). Равномерное кипение эфира не только увеличивает скорость реакции, но и создает подушку паров эфира, которая защищает реактив Гриньяра от окисления кислородом воздуха.
6. Фенилуксусная кислота обладает неприятным запахом, поэтому ее синтез и все операции по выделению и очистке следует проводить под тягой.
7. Непосредственно перед прибавлением кусок сухого льда (осторожно, работая в рукавицах и защитных очках) обтирают сухим полотенцем и быстро измельчают в сухой ступке до частиц, размером с горошину.
8. При отсутствии сухого льда через охлажденный раствор реактива Гриньяра в течение 2–3 ч пропускают ток сухого углекислого газа, следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 0 °С.

Утилизация отходов

1. Для утилизации растворов металлоорганических соединений их следует гасить осторожным прибавлением при перемешивании избытка ацетона или этанола, после чего к раствору прибавить избыток воды и слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, содержащие галогены».
2. Эфирный слой после экстракции щелочным раствором продукта слить в сборник «Диэтиловый эфир».
3. Фильтрат и маточный раствор после перекристаллизации продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

Взаимодействие реактивов Гриньяра (механизм образования реактивов Гриньяра и их реакций приведены в обсуждении работы 4 и 25, а также см. в учебнике, т. II, с. 286) с диоксидом углерода является удобным препаративным методом получения карбоновых кислот. Магнийорганическое соединение как сильный нуклеофил легко присоединяется к электронодефицитному атому диоксида углерода. Обработка образующейся соли карбоновой кислоты минеральной кислотой позволяет выделить свободную карбоновую кислоту:

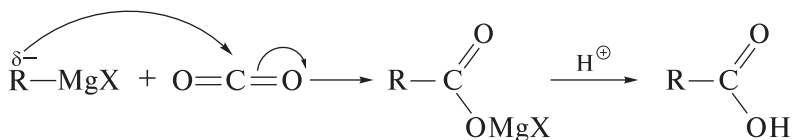


Таблица 31. Карбоновые кислоты, получаемые из реактивов Гриньяра и углекислого газа

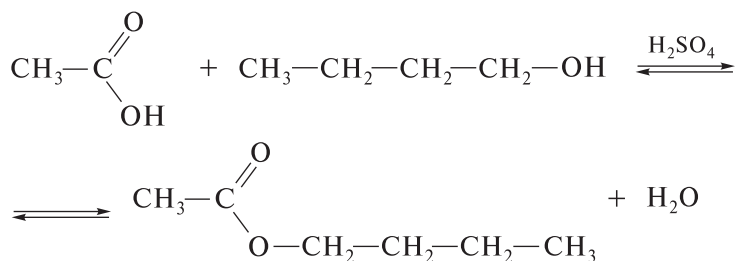
Продукт реакции	Реактив Гриньяра	Физические константы	Выход
Бензойная кислота	Фенилмагний-бромид	т. пл. 120–121 °С (вода)	75–80%
<i>n</i> -Толуиловая кислота	<i>n</i> -Толилмагни-бромид	т. пл. 176–178 °С (вода)	70–75%
α -Нафтойная кислота	1-Нафтил-магнибромид	т. пл. 159–161 °С (50% спирт)	65–70%

Преимуществом этого метода является то, что таким путем можно получать кислоты, в которых карбоксильная группа связана с арилом или третичным алкилом, т. е. такие кислоты, для которых другие методы получения (например, через промежуточные нитрилы) малоэффективны. Так, этим методом можно получать пивалевую (триметилуксусную), 2-метилмасляную (метилэтилуксусную), 1-нафтойную, 2,4,6-триметилбензойную кислоты с выходами 70–85%.

На практике эту реакцию осуществляют, пропуская через эфирный раствор реактива Гриньяра углекислый газ или прибавляя к нему твердую углекислоту (сухой лед). Этот процесс сильно экзотермичен, поэтому для того, чтобы избежать побочной реакции превращения образовавшейся соли RCO_2MgX в кетон и далее в третичный спирт (см. обсуждение в работе 25), реакционную массу следует интенсивно охлаждать и пропускать ток газа при максимально низкой температуре. Использование сухого льда существенно более эффективно, поскольку избыток этого реагента подавляет побочную реакцию и эффективно охлаждает реакционную массу. В результате этого выходы карбоновых кислот при использовании твердой углекислоты выше, чем при использовании газообразного диоксида углерода.

По методике, аналогичной получению фенилуксусной кислоты, из соответствующих реактивов Гриньяра (см. табл. 22) синтезируют ряд других карбоновых кислот, приведенных в табл. 31.

Работа 48. *n*-Бутилацетат. Вариант 1



Реактивы

- | | |
|--|--------------------|
| 1. <i>n</i> -Бутанол | 13.0 г (0.18 моль) |
| 2. Уксусная кислота | 13.0 г (0.22 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 1.8 г (0.02 моль) |
| 4. Гидрокарбонат натрия (5% водн. раствор) | |
| 5. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50–100 мл, насадка Дина-Старка (водоотделитель), обратный холодильник.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки с дефлегматором.

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают уксусную кислоту (13 г), конц. серную кислоту (1.8 г, примечание 1), смесь перемешивают, затем прибавляют *n*-бутиловый спирт (13 г) и снова тщательно перемешивают (примечание 2). К колбе присоединяют насадку Дина-Старка (примечание 3) с обратным холодильником (рис. 6, В) и нагревают смесь на сетке до интенсивного кипения. В водоотделителе конденсат расслаивается (примечание 4). Смесь кипятят до тех пор, пока в водоотделителе не соберется вычисленное по уравнению реакции количество воды (3.2 мл) или пока слой воды не перестанет увеличиваться (примечание 5). Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, переносят в делительную воронку (примечание 6) и промывают 5% раствором соды и водой до нейтральной реакции органического слоя (универсальная индикаторная бумага). Органический слой (верхний) отделяют от воды и сушат прокаленным сульфатом натрия или магния. На следующий день осушитель отфильтровывают на воронке со складчатым филь-

тром, фильтрат перегоняют с дефлегматором (рис. 22), собирая фракцию, кипящую в интервале 123–126 °С. Выход — около 14,5 г (70%) *n*-бутилацетата. Литературные данные [2]: т. кип. 126 °С, $n_D^{20} = 1.3951$.

ИК-спектр (пленка): 1710 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 4.13 (т, 2H, OCH_2), 2.02 (с, 3H, COCH_3), 1.64–1.16 (м, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 0.95 м. д. (т, 3H, CH_3) [3].

Примечания

1. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Для равномерного кипения смеси в колбу следует поместить несколько кусочков неглазурованного фарфора.
3. В водоотделитель рекомендуется налить столько воды, чтобы ее уровень находился на 2–3 см ниже переливного колена водоотделителя.
4. Регулируя интенсивность кипения, следует добиться, чтобы конденсат из обратного холодильника свободно стекал по переливному колену обратно в реакционную колбу.
5. Следует следить за тем, чтобы по мере увеличения объема воды в водоотделителе она не попадала в реакционную колбу (для этого необходимо сливать небольшие порции воды через кран водоотделителя), а верхний органический слой беспрепятственно стекал обратно в колбу по отводной трубке.
6. Если в водоотделителе скопился слой эфира более 1 см, то его также следует перенести в делительную воронку.

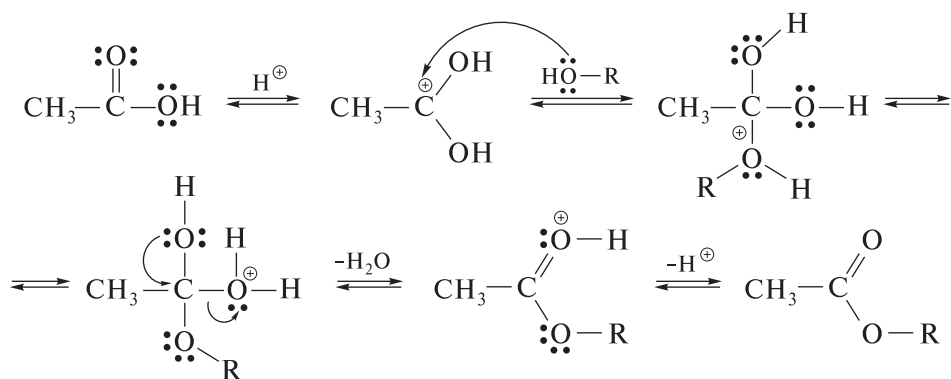
Утилизация отходов

1. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

Реакция этерификации протекает как нуклеофильное замещение у карбонильной группы уксусной кислоты (подробнее о этерификации карбоновых кислот см. в учебнике, т. III, с. 27, а также в работах 49, 50). В качестве нуклеофила в реакции выступает молекула спирта. Из-за

низкой электрофильности углерода карбонильной группы карбоновые кислоты, как правило, реагируют со спиртами медленно. Для повышения их реакционной способности и ускорения этерификации применяют кислотный катализ минеральными кислотами (серная кислота или хлористый водород). Роль катализатора заключается в активации карбонильной группы благодаря присоединению протона, что способствует присоединению нуклеофила — молекулы спирта — с образованием промежуточного соединения с тетраэдрическим атомом углерода. Последующие миграция протона и отрыв молекулы воды и протона приводят к образованию сложного эфира:



Найдено, что при увеличении концентрации минеральной кислоты скорость этерификации возрастает, но до определенного предела, поскольку при высоких концентрациях кислоты происходит протонирование молекулы спирта и спирт, превращаясь в алкоксоний-ион, теряет нуклеофильный характер.

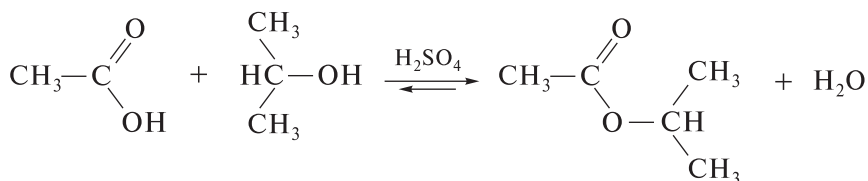
Для смещения равновесия и увеличения выхода продукта в данном примере из сферы реакции с помощью азеотропной отгонки (бутилацетат и бутанол образуют с водой азеотропные смеси) удаляют воду.

Этерификация имеет большое значение в промышленном и лабораторном синтезе сложных эфиров карбоновых кислот. Так, из фталевой и других дикарбоновых кислот получают эфиры, применяемые в качестве пластификаторов или полимерных материалов.

По методике, аналогичной получению *n*-бутилацетата, синтезируют и другие сложные эфиры, приведенные в табл. 32. Реагенты берут в тех же мольных соотношениях.

Таблица 32. Сложные эфиры, получаемые смещением равновесия в реакции этерификации азеотропной отгонкой воды

Продукт реакции	Исходный спирт	т. кип. эфира	n_D^{20}	Выход
Изобутилацетат	Изобутиловый	118 °С	1.3947	75%
Изоамилацетат	Изоамиловый	142.5 °С	1.4053	70%
Амилацетат	Амиловый	149 °С	1.4023	70%

Работа 49. Изопропилацетат**Реактивы**

- | | |
|--|--------------------|
| 1. Изопропиловый спирт | 22.0 г (0.37 моль) |
| 2. Уксусная кислота | 15.0 г (0.25 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 2.5 г (0.025 моль) |
| 4. Гидрокарбонат натрия (5% водн. раствор) | |
| 5. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: колба Вюрца объемом 50–100 мл, капельная воронка, прямой холодильник, аллонж.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки с дефлегматором.

Методика синтеза и выделения

В колбу Вюрца (примечания 1, 2) помещают изопропиловый спирт (7 г) и при перемешивании прибавляют конц. серную кислоту (2.5 г) (примечание 3). К колбе присоединяют прямой холодильник и капельную воронку (рис. 7, примечание 4). Колбу Вюрца нагревают до слабого кипения жидкости и прибавляют к ней из капельной воронки по каплям смесь изопропилового спирта (15 г) и уксусной кислоты (15 г).

Прибавление ведут с той же скоростью, с которой отгоняется образующийся эфир. После окончания отгонки прибавляют к дистилляту воду (10 мл) и 5% раствор соды до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага). Смесь переносят в делительную воронку и отделяют органический слой от нижнего водного слоя. Органический слой дважды промывают водой и сушат прокаленным сульфатом натрия или магния. На следующий день осушитель отфильтровывают на воронке со складчатым фильтром и перегоняют продукт с дефлегматором (рис. 22), собирая фракцию с т. кип. 85–89 °С. Выход — около 15 г (70%) изопропилацетата. Литературные данные [2]: т. кип. 89 °С, $n_D^{20} = 1.3770$.

ИК-спектр (пленка): 1720 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 4.94 (м, 1H, CH), 1.95 (с, 3H, COCH_3), 1.22 м. д. (д, 6H, CH_3) [3].

Примечания

1. При необходимости колбу Вюрца можно заменить круглодонной колбой объемом 50 мл с насадкой Вюрца.
2. Для равномерного кипения смеси в колбу следует поместить несколько кусочков неглазурованного фарфора.
3. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
4. Перед началом синтеза рекомендуется проверить герметичность капельной воронки, налив в нее 1–2 мл хлороформа.

Утилизация отходов

1. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

Реакция этерификации протекает как катализируемое минеральной кислотой нуклеофильное присоединение к карбонильной группе уксусной кислоты с последующим элиминированием молекулы воды от тетраэдрического интермедиата (см. обсуждение в работах 48 и 50, в учебнике, т. III, с. 27). В противоположность *n*-бутилацетату изопропилацетат и ряд других сложных эфиров с меньшей молекулярной

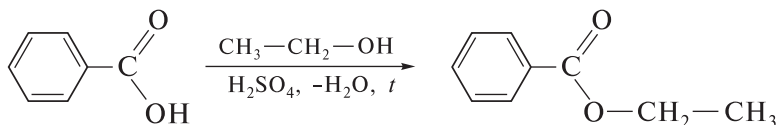
массой имеют температуру кипения ниже, чем температура кипения воды, поэтому для смещения равновесия и увеличения выхода продукта из сферы реакции отгоняют образующийся эфир.

По аналогичной методике из этанола получают этилацетат (выход 65%) с т. кип. 75–77 °С. Литературные данные для этилацетата [2]: т. кип. 77.2 °С, $n_D^{20} = 1.3728$. Реагенты берут в тех же мольных соотношениях.

ИК-спектр (пленка): 1740 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 4.07 (к, $J = 7.12$ Гц, 2H, CH_2O), 2.00 (с, 3H, COCH_3), 1.23 м. д. (т, $J = 7.12$ Гц, 3H, CH_3) [3].

Работа 50. Этилбензоат



Реактивы

- | | |
|-------------------------------------|-------------------|
| 1. Бензойная кислота (примечание 1) | 12.0 г (0.1 моль) |
| 2. Этиловый спирт | 30.0 г (0.6 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 10.0 г (0.1 моль) |
| 4. Диэтиловый эфир | 40 мл |
| 5. Карбонат натрия | |
| 6. Хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл, насадка Вюрца, обратный и прямой холодильники, хлоркальциевая трубка, колба Вюрца, воздушный холодильник, аллонж (примечание 2).

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки.

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают бензойную кислоту (12 г), этиловый спирт (30 г), серную кислоту (10 г, примечание 3), присоединяют обратный холодильник и нагревают смесь 3 ч на водяной бане (рис. 6А). Затем насадкой Вюрца соединяют колбу с прямым холодильником (рис. 7) и отгоняют избыток спирта. Остаток в колбе после охлаждения выливают в холодную воду (100 мл) и нейтрализуют смесь прибавлением

твердого карбоната натрия (примечание 4) до нейтрального значения pH (универсальный индикатор). Выделившееся масло отделяют в делительной воронке, а водный слой экстрагируют эфиром (дважды по 20 мл). Эфирный экстракт присоединяют к маслу и сушат хлоридом кальция. Раствор фильтруют на воронке со складчатым фильтром в колбу Вюрца и отгоняют эфир на водяной бане (рис. 29). Оставшийся в колбе этилбензоат перегоняют на сетке с воздушным холодильником (рис. 19), собирая фракцию с т. кип. 209–214 °С. Выход этилбензоата — около 11.0 г (73%). Литературные данные [2]: т. кип. 212.9 °С, $n_D^{20} = 1.5068$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 8.05 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, 2,6-CH), 7.55 (м, 1H, 4-CH), 7.42 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, 3,5-CH), 4.36 (кв, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_2), 1.38 м. д. (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3) [3].

Примечания

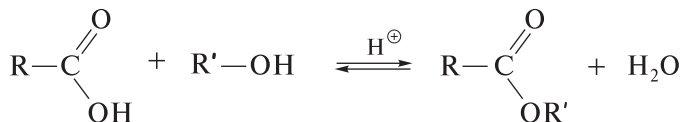
1. Получение бензойной кислоты описано в работах 39, 44, 45, 46, 47 и 82.
2. Все части прибора должны быть тщательно высушены.
3. Для обеспечения равномерного кипения смеси в колбу следует поместить несколько кусочков пористой глины.
4. Во избежание выброса смеси, карбонат натрия следует вносить небольшими порциями при непрерывном помешивании.

Утилизация отходов

1. Водную фазу после экстракции продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отгон эфира слить в сборник «Диэтиловый эфир».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
4. Предгон и кубовый остаток после перегонки этилбензоата слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Этерификация (образование эфира) карбоновых кислот представляет собой равновесный процесс (механизм этерификации приведен в обсуждении работы 48 и в учебнике, т. III, с. 27):



Образование эфира всегда находится в равновесии с обратной реакцией превращения сложного эфира в спирт и карбоновую кислоту, т. е. с реакцией гидролиза (омыления). Превращение эквимольных количеств спирта и карбоновой кислоты в эквивалентное количество сложного эфира невозможно, так как при достижении равновесия в смеси всегда будет находиться и определенное количество исходных реагентов. Например, при взаимодействии этанола и уксусной кислоты в реакцию вступит около $2/3$ от начального количества исходных веществ, поэтому максимальный выход этилацетата составляет около $2/3$ от теоретического, т. е. около 67%.

Для смещения равновесия в сторону этерификации и увеличения выхода сложного эфира применяют один из способов.

1. Если кислота или спирт являются легкодоступными соединениями, то можно использовать один из реагентов в большом избытке (5–10-кратном). Например, если спирт или кислоту вводят в двукратном избытке, то выход этилацетата возрастает до 85%. Этот прием и используется в синтезе этибензоата, где этанол берется в шестикратном избытке.
2. Равновесие также сдвигается путем удаления из реакционной смеси одного из продуктов:
 - а) отгоняют сложный эфир, если он кипит при меньшей температуре, чем другие компоненты реакционной смеси (см. работу 49);
 - б) при получении высококипящих сложных эфиров удаляют из реакционной смеси воду в виде азеотропной смеси с углеводородами ароматического ряда или другими растворителями; следует учитывать, что высшие спирты, начиная с бутиловых, сами образуют азеотропные смеси с водой, поэтому нет необходимости добавлять в реакционную смесь растворитель для удаления воды (см. работу 48).

По методике, аналогичной получению этилбензоата, из соответствующих карбоновых кислот и спиртов синтезируют ряд других сложных эфиров (табл. 33).

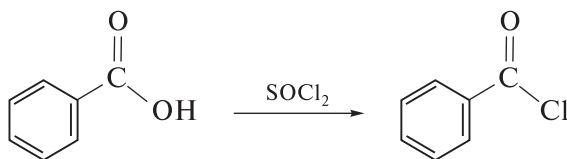
Таблица 33. Сложные эфиры, получаемые смещением равновесия в реакции этерификации избытком реагента

Продукт реакции	Спирт (количество, моль)	Кислота (количество, моль)	Физические константы	Выход (приме- чание)
Этиловый эфир коричной кислоты	Этиловый (0.6)	Коричная (0.1)	т. кип. 271 °С	70%
Этилсалицилат	Этиловый (0.6)	Салициловая (0.1)	т. кип. 234 °С	60%
Изоамилсалицилат	Изоамиловый (1.0)	Салициловая (0.1)	т. кип. 275–278 °С	90%
Диэтилфталат	Этиловый (1.0)	Фталевая (0.1)	т. кип. 298–299 °С	80%
Этиловый эфир <i>n</i> -аминобензойной кислоты	Этиловый (1.0)	<i>n</i> -Ацетамино- бензойная (0.07)	т. пл. 90–91 °С	90% (1)
Этилхлорацетат	Этиловый (0.6)	Хлоруксусная (0.15)	т. кип. 143 °С	90% (2)
Этилбромацетат	Этиловый (0.6)	Бромуксусная (0.15)	т. кип. 159 °С	80% (2)
Бензилацетат	Бензиловый (0.15)	Уксусная (0.6)	т. кип. 206 °С	50% (3)

Примечания:

1. Конц. серную кислоту (11 г) прибавляют по каплям в течение 30 мин к нагретому на водяной бане раствору *n*-ацетаминобензойной кислоты в спирте. Затем смесь кипятят 3 ч на водяной бане (рис. 6, А). Продукт кристаллизуют из 50% спирта.
2. Этилхлорацетат и этилбромацетат обладают раздражающим и лакриматорным действием, поэтому синтез и выделение продукта следует проводить в вытяжном шкафу. Смесь компонентов кипятят 1.5 ч.
3. Для катализа к смеси спирта и кислоты прибавляют 5 капель конц. серной кислоты и кипятят 2 ч.

Работа 51. Бензоилхлорид



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Бензойная кислота (примечание 1) | 12.0 г (0.1 моль) |
| 2. Тионилхлорид (ρ 1.63 г/см ³) | 19.0 г (0.15 моль) |
| 3. Гидроксид натрия | 15.0 г |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50–100 мл, обратный холодильник, магнитная мешалка, шланг с воронкой, заканчивающейся над стаканом с водой для поглощения хлороводорода (примечания 2, 3).

Выделение и очистка: комплект посуды для перегонки.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [12, с. 94]

В колбу помещают бензойную кислоту (12 г), тионилхлорид (19 г, примечание 4) и присоединяют обратный холодильник (рис. 6, А), связанный с системой для поглощения хлороводорода (рис. 6, Д, примечание 5). Смесь при перемешивании медленно нагревают до кипения (примечание 6) и выдерживают при слабом кипении 1.5–2.0 ч до завершения реакции (примечание 7). Обратный холодильник заменяют насадкой Вюрца и соединяют колбу с нисходящим холодильником (рис. 18). Отгоняют избыток тионилхлорида, после чего заменяют холодильник на воздушный и перегоняют бензоилхлорид (примечание 8), собирая фракцию с т. кип. 196–199 °С. Выход бензоилхлорида — около 12.0 г (85%). Литературные данные [2]: т. кип. 197 °С, 82 °С (12 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5537$.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 8.12 (м, 2H, аром. CH),

7.67 (м, 1H, аром. CH), 7.50 м. д. (м, 2H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Получение бензойной кислоты описано в работах 39, 44, 45, 46, 47 и 82.
2. Реакцию проводят в тщательно высушенном приборе.
3. При отсутствии магнитной мешалки с нагревом синтез можно проводить и без перемешивания, периодически осторожно встряхивая содержимое колбы.
4. Тионилхлорид обладает раздражающим действием, поэтому все операции с ним следует проводить в вытяжном шкафу, соблюдая осторожность, избегая попадания реактива на кожу.
5. Для поглощения выделяющегося хлороводорода применяют раствор гидроксида натрия (15 г) в воде (100 мл).
6. Нагревание смеси сопровождается выделением из обратного холодильника хлороводорода и диоксида серы.
7. О завершении реакции свидетельствует прекращение выделения хлороводорода.
8. Бензоилхлорид обладает раздражающим действием (см. Приложение 1), поэтому все операции с ним следует проводить в вытяжном шкафу, соблюдая осторожность, избегая попадания реактива на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.

Утилизация отходов

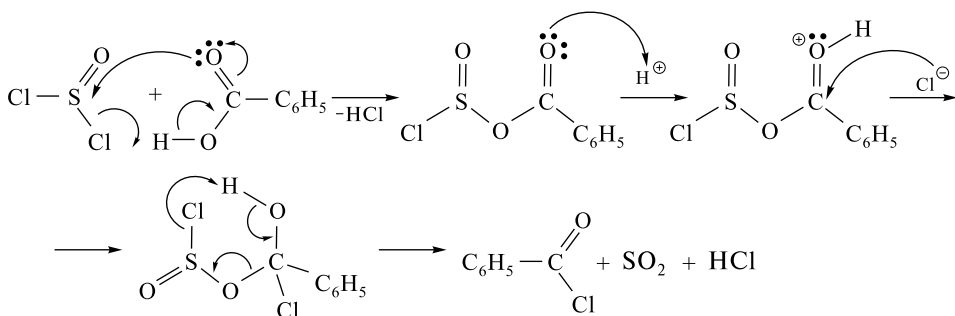
1. Отгон тионилхлорида, не вынимая из вытяжного шкафа, слить в склянку для улавливания хлороводорода. После завершения гидролиза тионилхлорида раствор из склянки слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Колбы с кубовым остатком и предгоном после перегонки продукта залить раствором аммиака, после чего слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

Хлорангидриды карбоновых кислот являются эффективными ацилирующими агентами, поэтому их широко применяют в различных реакциях О-, N- и С-ацилирования. Ацилхлориды получают чаще всего реакцией карбоновых кислот с хлорангидридами минеральных кислот, например PCl_5 , POCl_3 , SOCl_2 . Тионилхлорид является в этом ряду наименее реакционноспособным агентом, поэтому реакцию с ним проводят при нагревании, применяя 1.5–2.0-кратный избыток по отношению к карбоновой кислоте. Из-за этой особенности его используют для

получения относительно высококипящих ацилхлоридов, поскольку в этом случае реакционную смесь легко разделить перегонкой.

Реакция идет через образование смешанного ангидрида карбоновой и сернистой кислот, из которого в результате элиминирования диоксида серы образуется ацилхлорид:



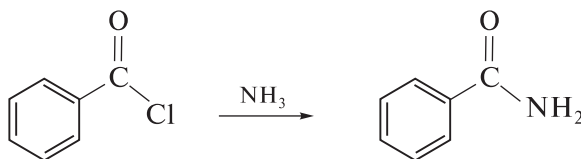
В качестве растворителя при синтезе хлорангидридов можно использовать бензол. Иногда для катализа в реакцию с тионилхлоридом прибавляют ДМФА из расчета 1 капля на 0.1 моль карбоновой кислоты. Важными достоинствами применения тионилхлорида в синтезе ацилхлоридов являются высокий выход, а также простота выделения и очистка целевых соединений, так как в качестве побочных продуктов в реакции образуются газообразные вещества (диоксид серы и хлороводород). Для карбоновых кислот с низкой реакционной способностью или кислот, дающих низкокипящие ацилхлориды, применяют POCl_3 или PCl_5 , а для кислот, неустойчивых к действию минеральных кислот, для синтеза хлорангидридов можно использовать оксалилхлорид.

По методике, аналогичной получению бензоилхлорида, из соответствующих карбоновых кислот и тионилхлорида с выходом 80–90% получают и другие ацилхлориды, (табл. 34). В синтезе высококипящих ацилхлоридов технический продукт получают отгонкой избытка тионилхлорида из реакционной смеси (в вакууме), а полученный остаток можно использовать для дальнейших превращений без дополнительной очистки. При необходимости технический продукт очищают перегонкой в вакууме.

Таблица 34. Ацилхлориды, получаемые из соответствующих карбоновых кислот и тионилхлорида

Продукт реакции	Исходная кислота	Физические константы
Трихлорацетилхлорид	Трихлоруксусная	т. кип. 118 °С, $n_D^{20} = 1.4695$
3-Хлорпропионилхлорид	3-Хлорпропионовая	т. кип. 145 °С, $n_D^{20} = 1.4572$
Бутирилхлорид	Масляная	т. кип. 102, $n_D^{20} = 1.5126$
Фенилацетилхлорид	Фенилуксусная	т. кип. 96 °С (14 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5317$
Циннамоилхлорид	Коричная	т. кип. 147 °С (16 мм рт. ст.), т. пл. 31 °С
<i>n</i> -Метилбензоилхлорид	<i>n</i> -Толуиловая	т. кип. 95 °С (10 мм рт. ст.)
<i>n</i> -Метоксибензоилхлорид	<i>n</i> -Метоксибензойная	т. кип. 140 °С (14 мм рт. ст.)
<i>n</i> -Хлорбензоилхлорид	<i>n</i> -Хлорбензойная	т. кип. 120 °С (15 мм рт. ст.)
<i>n</i> -Бромбензоилхлорид	<i>n</i> -Бромбензойная	т. кип. 120 °С (15 мм рт. ст.), т. пл. 42 °С
<i>n</i> -Нитробензоилхлорид	<i>n</i> -Нитробензойная	т. кип. 120 °С (15 мм рт. ст.), т. пл. 72 °С
α -Нафтоилхлорид	α -Нафтойная кислота	т. кип. 163 °С (10 мм рт. ст.), т. пл. 26 °С

Работа 52. Бензамид



Реактивы

- | | |
|---------------------------------|-------------------|
| 1. Бензоилхлорид (примечание 1) | 7.0 г (0.05 моль) |
| 2. Водный раствор аммиака (25%) | 25.0 мл |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: двухгорлая колба объемом 100 мл, капельная воронка (примечание 2), термометр, магнитная или механическая мешалка.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, комплект посуды для перекристаллизации.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В колбу, снабженную термометром (рис. 9, Б), помещают водный раствор аммиака (25 мл, примечание 3). Охладив колбу в ледяной бане (примечание 4), при интенсивном перемешивании по каплям из капельной воронки к раствору аммиака прибавляют бензоилхлорид (7 г), поддерживая температуру смеси ниже 5 °С. После прибавления хлорангидрида реакционную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре и отфильтровывают выпавшие кристаллы на воронке Бюхнера (рис. 26, Г). Осадок промывают водой (5 мл) и перекристаллизовывают из воды (рис. 26, А). Выход бензамида — около 4.5 г (75%) с т. пл. 126–128 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 129–131 °С.

¹H ЯМР-спектр (DMSO-d₆): δ 7.92 (м, 3H, NH, аром. 2CH), 7.42 (м, 3H, аром. CH), 7.27 м. д. (уш. с, 1H, NH) [3].

Примечания

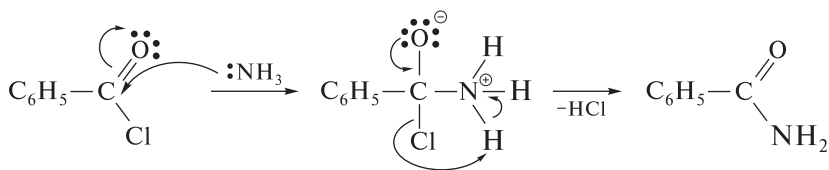
1. Получение бензоилхлорида описано в работе 51. Бензоилхлорид обладает раздражающим действием (см. Приложение 1), поэтому все операции с ним следует проводить в вытяжном шкафу, соблюдая осторожность, избегая попадания реактива на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Капельная воронка должна быть тщательно высушена.
3. Аммиак обладает раздражающим действием (см. Приложение 1), поэтому до применения его водный раствор следует держать в закрытой колбе, а все операции с ним следует проводить в вытяжном шкафу, соблюдая осторожность.
4. Для эффективности охлаждения в ледяную баню можно добавить твердый NaCl и тщательно перемешать охлаждающую смесь.

Утилизация отходов

1. Колбу, в которой хранился бензоилхлорид, и капельную воронку, не вынимая из вытяжного шкафа, следует ополоснуть небольшим количеством раствора аммиака, после чего этот раствор слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Фильтрат после выделения продукта и маточный раствор после его перекристаллизации слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Синтез амидов протекает как нуклеофильное замещение у карбонильной группы (см. обсуждение в работе 63). Атака нуклеофилом (молекулой аммиака) электронодефицитного атома углерода приводит через тетраэдрический интермедиат к бензамиду. При использовании в качестве ацилирующих агентов хлорангидридов реакция сопровождается выделением молекулы галогеноводорода, поэтому синтез, как правило, проводят, используя избыток аммиака.

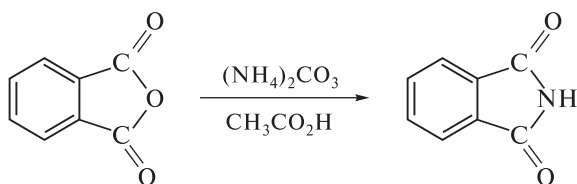


Более высокий выход амидов наблюдается в апротонных растворителях при пропускании сухого газообразного аммиака через раствор хлорангидрида. Аналогично синтезируют и водорастворимые амиды. Применение первичных или вторичных аминов в таких реакциях приводит к образованию N-замещенных амидов. В случаях, если амин относительно труднодоступен и невозможно применить его избыток, для связывания выделяющегося галогеноводорода используют неорганические основания или третичные амины, например триэтиламин или пиридин.

По методике, аналогичной получению бензамида, из соответствующих ацилхлоридов с выходом 60–80% получают и ряд других амидов (табл. 35).

Таблица 35. Амиды, получаемые из соответствующих ацилхлоридов и аммиака

Продукт реакции	Исходный хлорангидрид	т. пл. (растворитель)
Фенилацетамид	Фенилацетилхлорид	159–160 °С (вода)
Циннамоиламид	Циннамоилхлорид	148–149 °С (этанол–вода)
<i>n</i> -Метилбензамид	<i>n</i> -Метилбензоилхлорид	т. кип. 98 °С (вода)
<i>n</i> -Метоксибензамид	<i>n</i> -Метоксибензоилхлорид	166–167 °С (вода)
<i>n</i> -Хлорбензамид	<i>n</i> -Хлорбензоилхлорид	179–180 °С (этанол–вода)
<i>n</i> -Нитробензамид	<i>n</i> -Нитробензоилхлорид	201–202 °С (вода)

Работа 53. Фталимид**Реактивы**

- | | |
|------------------------------------|--------------------|
| 1. Фталевый ангидрид | 5.0 г (0.034 моль) |
| 2. Карбонат аммония (примечание 1) | 6.0 г (0.063 моль) |
| 3. Уксусная кислота | 13.0 г (0.22 моль) |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл, насадка Вюрца, прямой холодильник, аллонж.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена, прибор для возгонки.

Методика синтеза и выделения

В круглодонную колбу вносят уксусную кислоту (13.0 г) и при перемешивании углекислый аммоний (6.0 г, примечание 2). После прекращения выделения углекислого газа к раствору прибавляют фталевый ангидрид (5.0 г) и присоединяют к колбе с помощью насадки Вюрца прямой холодильник (рис. 29). Смесь нагревают на сетке и отгоняют уксусную кислоту (примечание 3). Колбу охлаждают, в реакционную смесь при перемешивании прибавляют воду (50 мл) и отфильтровывают выпавший осадок на воронке Бюхнера (рис. 26, Г). Тщательно перемешивая осадок, его промывают на фильтре раствором соды и водой до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага). Осадок сушат (примечание 4) и очищают возгонкой (рис. 27, А). Выход — около 4 г (80%) фталимида в виде белых игольчатых кристаллов с т. пл. 235–237 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 237–238 °С.

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-*d*₆): δ 7.75 м. д. (м, 4H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Углекислый аммоний можно заменить эквивалентным количеством ацетата аммония.
2. Во избежание сильного вспенивания и выброса смеси из колбы карбонат аммония следует прибавлять при помешивании, небольшие порциями.
3. Отгонку уксусной кислоты следует проводить медленно, со скоростью 1 капля в 3–4 с, до объема дистиллята 10–11 мл.
4. При необходимости продукт можно высушить в сушильном шкафу при 100 °С до постоянной массы.

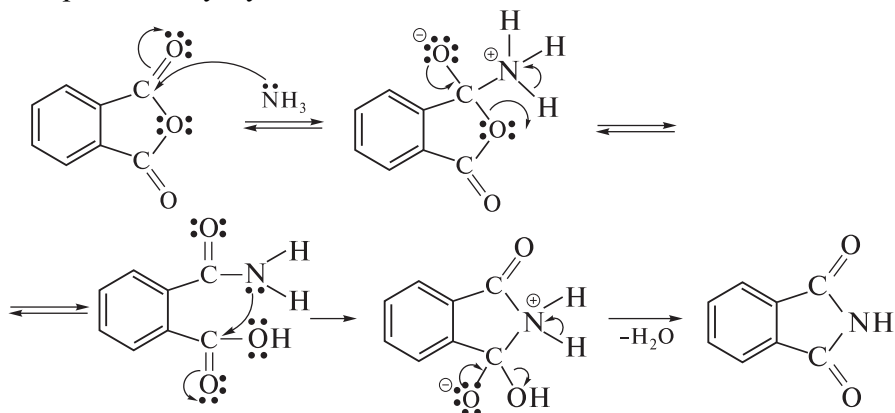
Утилизация отходов

1. Дистиллят слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Водный фильтраты слить в сборник «Вода/органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

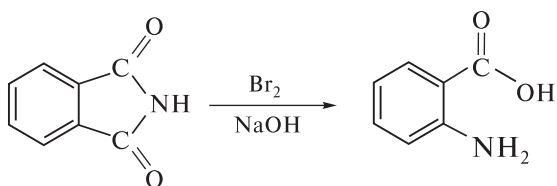
Реакция протекает как нуклеофильное замещение у C=O-группы фталевого ангидрида через тетраэдрический интермедиат (см. обсуждение в работе 63, общую схему механизма реакций нуклеофильного замещения у СО-группы в производных карбоновых кислот см. в учебнике, т. III, с. 33). В качестве нуклеофила в реакции с фталевым ангидридом

выступает молекула аммиака. Для проведения реакции используется растворитель — уксусная кислота:



Фталимид широко применяется в органическом синтезе, например в качестве альтернативы аммиаку в синтезе первичных алкиламинов по методу Габриэля. Использование фталимида — защищенной формы аммиака в реакциях алкилирования — исключает нежелательное побочное полиалкилирование, однако требует проведения дополнительной стадии удаления фталимидной защиты с использованием реакций гидролиза или гидразиолиза (см. обсуждение в работе 67).

Работа 54. Антраниловая кислота (перегруппировка Гофмана)



Реактивы

1. Фталимид (примечание 1)	5.0 г (0.034 моль)
2. Бром	5.0 г (0.031 моль)
3. Гидроксид калия (50% водн. раствор)	18.0 мл (0.25 моль)
4. Гидроксид калия	5.0 г (0.09 моль)
5. Сульфит натрия	0.5 г (0.005 моль)
6. Соляная кислота, конц.	10.0 мл
7. Уксусная кислота, ледяная	6.0 мл

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровый стакан объемом 100–150 мл, механическая или магнитная мешалка, капельная воронка, технический термометр.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, комплект посуды для перекристаллизации.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В стакан помещают 50% раствор гидроксида калия (18 мл), прибавляют при перемешивании измельченный лед (50 г), что приводит к снижению температуры раствора до $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Охлаждая стакан в бане со льдом и солью (рис. 8), к смеси приливают по каплям бром (5 г), поддерживая температуру ниже $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (примечание 2). После растворения брома к смеси небольшими порциями прибавляют тонкоизмельченный фталимид (5 г), поддерживая температуру ниже $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (примечание 3). Прозрачный раствор охлаждают до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, прибавляют порошкообразный гидроксид калия (5 г) и перемешивают содержимое стакана в течение 30 мин (примечание 3). После этого раствор постепенно нагревают до $70\text{ }^{\circ}\text{C}$, прибавляют сульфит натрия (0.5 г) для разложения остатков КОВг, охлаждают и фильтруют (примечание 4). К фильтрату добавляют конц. соляную кислоту (8–10 мл), следя за тем, чтобы реакция среды была слабо-щелочной (универсальный индикатор, примечание 5), осаждают антраниловую кислоту, прибавлением ледяной уксусной кислоты (6 мл). Раствор выдерживают в ледяной бане, и отфильтровывают выпавший продукт на воронке Бюхнера (рис. 26, Г, примечание 6). Осадок промывают небольшим количеством холодной воды и сушат. Продукт перекристаллизуют из воды (рис. 26, А). Выход антраниловой кислоты — около 4 г (86%) с т. пл. $142\text{--}143\text{ }^{\circ}\text{C}$. Литературные данные [2]: т. пл. $143.5\text{--}144\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 8.60 (уш. с, 3H, NH_3),

7.75 (д, $J = 8.1\text{ Гц}$, 1H, 6-CH), 7.24 (т, $J = 8.5\text{ Гц}$, 1H, 4-CH),

6.75 (д, $J = 8.5\text{ Гц}$, 1H, 3-CH), 6.52 м. д. (т, $J = 8.1\text{ Гц}$, 1H, 5-CH) [3].

Примечания

1. Получение фталимида описано в работе 53.
2. При необходимости можно прибавить небольшое количество измельченного льда и в реакционную массу, однако избыток воды снижает выход продукта за счет его растворения.
3. Процесс следует проводить при температуре ниже 0 °С, так как при более высоких температурах образуются побочные соединения, содержащие бром, и трудно удаляемые смолистые вещества, придающие продукту темную окраску, причем выход его значительно снижается.
4. Раствор должен быть светло-окрашенным и прозрачным.
5. В случае прибавления избытка соляной кислоты антраниловая кислота растворяется.
6. Иногда антраниловая кислота выпадает только при охлаждении и потирании палочкой о стенки колбы.

Утилизация отходов

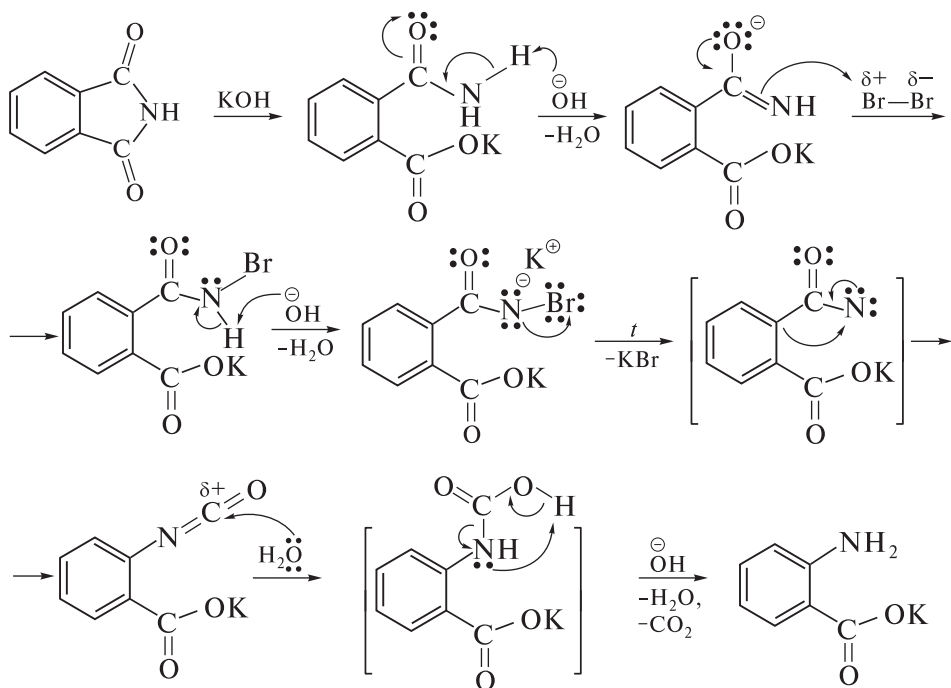
Водные фильтраты слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

Перегруппировка Гофмана — удобный метод превращения карбоновых кислот ароматического и алифатического рядов в амины с укорачиванием углеродной цепи на один атом углерода.

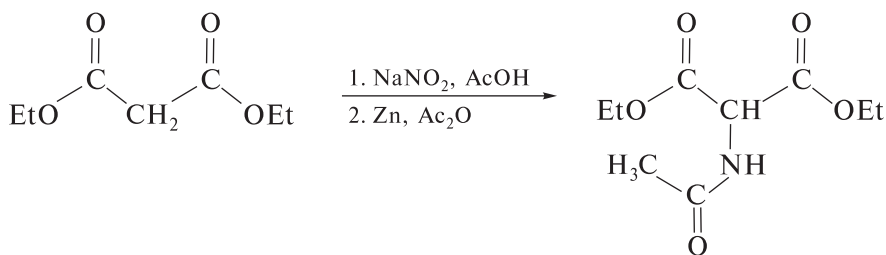
В реакции Гофмана амиды карбоновых кислот под действием щелочного раствора гипохлорита или гипобромита натрия (калия) через промежуточные изоцианаты превращаются в соответствующие амины. В промышленности этим методом из фталимида получают антраниловую кислоту, применяемую в синтезе красителей и лекарственных препаратов.

Механизм образования антраниловой кислоты включает ряд последовательных превращений (подробнее о механизме этой реакции см. в учебнике, т. III, с. 54). Первоначально фталимид гидролизуется щелочью с образованием соли моноамида фталевой кислоты. Полученный амид в щелочной среде ионизируется и подвергается бромированию с образованием N-бромамида фталевой кислоты. Введение электроноакцепторного атома галогена повышает кислотность N–H-группы, поэтому N-бромамид легко ионизируется в щелочной среде с образованием соответствующей соли.



Соли галогенамидов термически нестабильны и при нагревании отщепляют галогенид-ион с образованием высоко реакционноспособного ацилнитрена, перегруппировывающегося далее в соответствующий изоцианат. Изоцианаты легко гидролизуются водой, давая карбаминовую кислоту, легко подвергающуюся декарбоксилированию с образованием соответствующего первичного амина (антраниловой кислоты).

Работа 55. Диэтилацетамидомалонат



Реактивы

1. Диэтиловый эфир малоновой кислоты	16.0 г (0.1 моль)
2. Нитрит натрия	21.0 г (0.3 моль)
3. Уксусная кислота	360 мл
4. Диэтиловый эфир	40 мл
5. Уксусный ангидрид	30 мл (0.3 моль)
6. Цинковая пыль	26.0 г (0.4 моль)

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 250 мл, термометр, обратный холодильник, магнитная или механическая мешалка.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, роторный испаритель.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [13]

В трехгорлую колбу, снабженную термометром (рис. 9, Б) и мешалкой, помещают малоновый эфир (16 г), уксусную кислоту (40 мл) и воду (10 мл). Раствор охлаждают в ледяной бане до 0 °С и при энергичном перемешивании, поддерживая температуру реакционной смеси около 5 °С (примечание 1), из капельной воронки по каплям прибавляют раствор нитрита натрия (21 г) в воде (40 мл). Затем баню убирают, смесь перемешивают 4 ч при комнатной температуре (примечание 2), переносят в делительную воронку и экстрагируют изонитрозомалоновый эфир диэтиловым эфиром (дважды порциями по 20 мл). Экстракт переносят в трехгорлую колбу (примечание 3), прибавляют уксусный ангидрид (30 г) и уксусную кислоту (80 мл). В полученный раствор при интенсивном перемешивании небольшими порциями в течение 1–1.5 ч вносят цинковую пыль (26 г), поддерживая температуру смеси 40–50 °С (примечание 4). После прибавления металла смесь перемешивают 30 мин и отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г). Осадок тщательно промывают уксусной кислотой (дважды порциями по 70 мл) и отжимают. Фильтрат упаривают с помощью роторного испарителя (примечание 5) до густой массы, к которой прибавляют воду (35 мл), и нагревают смесь при перемешивании до полного расплавления продукта. Смесь охлаждают и выдерживают 1 ч при перемешивании в ледяной бане. Выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают холодной водой (10 мл) и сушат. Выход диэтилацетамидомалоната — около 17.5 г (70%) в виде бесцветных

игольчатых кристаллов с т. пл. 95–97 °С. При необходимости продукт перекристаллизовывают из воды (рис. 26, А) из расчета 2.5 мл на 1 г вещества. Литературные данные [13]: т. пл. 96–97 °С.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 6.70 (уш. д, $J = 6.6$ Гц, 1H, NH), 5.18 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, CH), 4.28 (м, 4H, CH_2), 2.08 (с, 3H, COCH_3), 1.3 м. д. (т, $J = 7.4$ Гц, 6H, 2CH_3) [3].

Примечания

1. При необходимости в охлаждающую смесь прибавляют поваренную соль и тщательно перемешивают.
2. После прекращения охлаждения реакционная смесь самопроизвольно разогревается до 40 °С и охлаждается до комнатной температуры.
3. Вторую часть синтеза можно провести на следующий день. Изонитрозоацетамидомалонат неустойчив, поэтому его раствор в эфире следует хранить в холодильнике.
4. При необходимости смесь охлаждают в ледяной бане.
5. При отсутствии роторного испарителя растворитель можно отогнать в приборе для перегонки в вакууме, нагревая колбу на водяной бане.

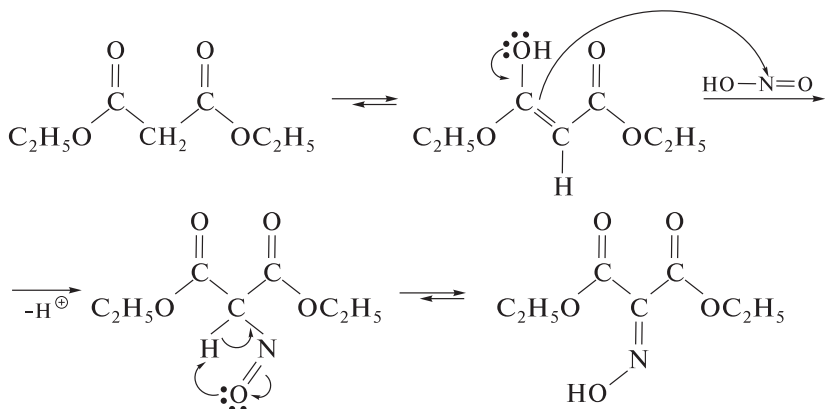
Утилизация отходов

1. Водную фазу после экстракции изонитрозоацетамидомалоната слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отфильтрованные соли цинка поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Отгон уксусной кислоты слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
4. Фильтрат после отделения продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

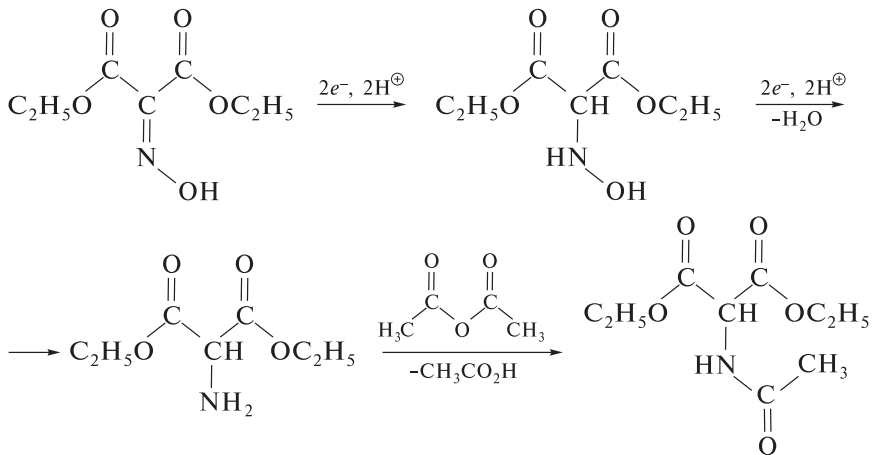
Обсуждение

1,3-Дикарбонильные соединения легко реагируют со многими электрофилами. К такому типу реакций относится и взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений с азотистой кислотой, приводящее к образованию α -изонитрозопроизводных — полупродуктов для получения 2-амино-1,3-дикарбонильных соединений. Нитрозирование 1,3-дикарбонильных соединений чаще всего проводят обработкой азотистой кислотой (генерируемой из нитрита натрия в уксусной кислоте) или ее эфирами (например, изоамилнитритом). В первом случае, по-видимому, нитрозирующим агентом является сама азотистая кислота.

При обработке малонового эфира образуется α -нитрозосоединение, таутомерной формой которого является изонитрозопроизводное эфира:



На следующем этапе синтеза изонитрозомалоновый эфир восстанавливается действием цинка в уксусной кислоте с образованием α -аминомалонового эфира, который без выделения ацетируется находящимся в реакционной среде уксусным ангидридом, давая целевое соединение — диэтилацетамидомалонат (см. механизм ацетилирования в работе 63):

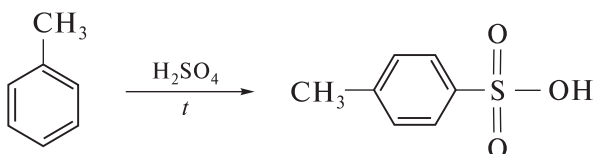


Аналогичное восстановление изонитрозомалонового эфира цинком в концентрированной муравьиной кислоте дает с хорошим выходом диэтилформамидомалонат. Производные аминомалонового эфира сохраняют высокую кислотность оставшегося в α -положении атома Н. Это свойство позволяет провести С-алкилирование N-ацильных производных аминомалонового эфира, что можно использовать в синтезе α -аминокислот (см. работу 114).

Раздел 13.

СУЛЬФОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

Работа 56. *n*-Толуолсульфокислота



Реактивы

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 1. Толуол | 18.0 г (0.2 моль) |
| 2. Серная кислота, конц. | 18.0 г (0.19 моль) |
| 3. Активированный уголь | 0.5 г |
| 4. Соляная кислота, конц. | 50.0 мл |
| 5. Серная кислота, конц. | 50.0 мл |
| 6. Хлорид кальция | |
| 7. Гидроксид калия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 100 мл, обратный холодильник, магнитная или механическая мешалка с герметичным затвором.

Выделение и очистка: химический стакан объемом 100 мл, коническая воронка, круглодонная колба объемом 100 мл, роторный испаритель, прибор для получения хлороводорода (примечание 1), колба Бунзена, воронка Шотта, вакуумный эксикатор.

**Реакцию проводят в вытяжном шкафу!****Методика синтеза и выделения [14, с. 156]**

В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и магнитной или механической мешалкой с затвором (рис. 9, А), помещают толуол (18 г), серную кислоту (18 г, примечание 2) и при энергичном перемешивании смесь нагревают до кипения и выдерживают 1 ч (примечание 3). Теплую реакционную смесь переливают в стакан с водой (50 мл, примечание 4), прибавляют активированный уголь (0.5 г) и при перемешивании кипятят до обесцвечивания раствора (примечание 5). Раствор фильтруют на складчатом фильтре, переносят в круглодонную колбу и упаривают с помощью роторного испарителя до объема 20–25 мл (примечание 6). Затем раствор переносят в стакан, охлаждают в ледяной бане, насыщают газообразным хлороводородом (примечания 1, 7, 8) и выдерживают 30 мин на холоду. Выпавшие кристаллы моногидрата *n*-толуолсульфокислоты отфильтровывают на воронке с пористой стеклянной пластинкой (фильтр Шотта, рис. 1, 24) и тщательно отжимают (примечание 9). Продукт сушат в течение недели в вакуумном эксикаторе (рис. 14) над прокаленным хлоридом кальция или серной кислотой и гидроксидом калия для удаления хлороводорода (примечание 10). Выход *n*-толуолсульфокислоты — около 17 г (65%). Литературные данные [2]: т. пл. 104–105 °С, т. кип. 140 °С (20 мм рт. ст.).

ИК-спектр (KBr): 3350 (ОН), 3050 (аром. СН), 2090 (алифат. СН), 1250, 1080 см^{-1} (SO_2).

^1H ЯМР-спектр (D_2O): δ 7.70 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, аром. СН), 6.82 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, аром. СН), 2.35 м. д. (с, 3H, CH_3) [3].

Примечания

1. Газообразный хлороводород получают прибавлением конц. серной кислоты (50 мл) к конц. соляной кислоте (50 мл) в приборе, показанном на рис. 16 (см. работу 115). Трубку для ввода газа (позиция 6, на рис. 16) вводят в стакан с насыщаемым раствором (вместо реакционной колбы), охлаждаемый в ледяной бане. Поток газообразного хлороводорода регулируют скоростью прибавления серной кислоты.
2. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает

ет сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.

3. По окончании реакции слой толуола практически полностью исчезает.
4. Если на поверхности раствора образуется слой толуола, его следует отделить с помощью делительной воронки.
5. Нагревание следует проводить в вытяжном шкафу, при необходимости добавив дополнительное количество активированного угля.
6. При отсутствии роторного испарителя раствор можно упарить в выпарной чашке, нагревая на водяной бане.
7. Продукт можно осадить соляной кислотой, однако это снижает его выход. Для этого водный раствор *n*-толуолсульфокислоты упаривают до минимального объема, при перемешивании прибавляют избыток конц. соляной кислоты и охлаждают раствор в ледяной бане или в холодильнике.
8. Насыщение раствора хлороводородом можно определить периодическим взвешиванием по прекращению увеличения массы стакана с раствором.
9. При необходимости осадок можно промыть холодной конц. соляной кислотой.
10. Для аналитических целей образец моногидрата *p*-толуолсульфокислоты можно перекристаллизовать из большого количества хлороформа.

Утилизация отходов

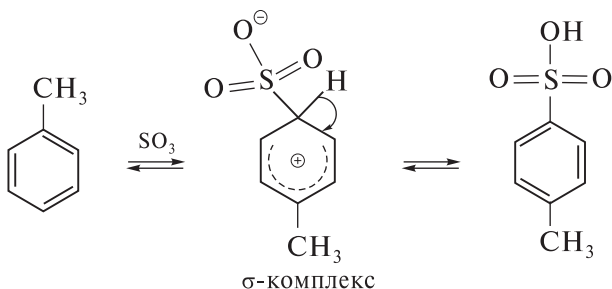
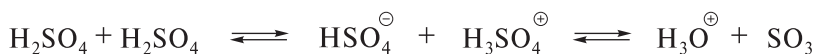
1. Неизрасходованную для получения газообразного хлороводорода серную кислоту сдать в препараторскую.
2. Смесь соляной и серной кислот из прибора для получения газообразного хлороводорода осторожно слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
3. Маточный раствор после выделения продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

Сульфирование ароматических соединений обычно проводят действием серной кислоты, олеума с различным содержанием SO_3 или хлорсульфоновой кислоты. Наиболее активными сульфорирующими агентами являются олеум и хлорсульфоновая кислота. Серная кислота существенно менее активна, поэтому реакцию с ней обычно проводят при нагревании. Для сульфирования субстратов, лабильных в кислой

среде, например 5-членных гетероциклов, применяют комплексы SO_3 с пиридином или диоксаном.

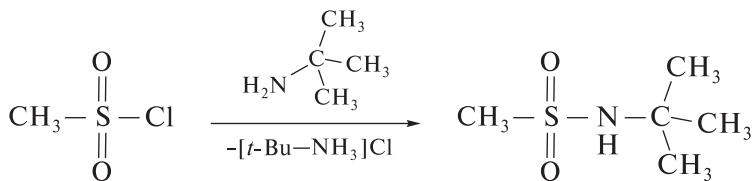
Механизм сульфирования аренов схож с другими реакциями электрофильного замещения $S_E\text{Ar}$ (о реакции сульфирования см. в учебнике, т. II, с. 54). При применении для сульфирования концентрированной серной кислоты электрофильным агентом выступает, по-видимому, молекула SO_3 .



Большинство аренсульфоновых кислот хорошо растворимо в воде, что затрудняет их выделение и очистку. При промышленном сульфировании продукты реакции часто выделяют высаливанием натриевых или калиевых солей, которое проводят обработкой водного раствора сульфокислоты насыщенными растворами солей (NaCl или KCl). В лабораторных синтезах чаще выделяют свободные сульфокислоты, которые зачастую малорастворимы в конц. растворах соляной кислоты, или нерастворимые в воде бариевые или кальциевые соли.

Сульфирование широко применяют для получения органических красителей, поверхностно-активных веществ, лекарственных препаратов, катализаторов, ионообменных смол.

Работа 57. N-(*трет*-Бутил)метансульфамид



Реактивы

1. Метансульфохлорид	5.7 г (0.05 моль)
2. <i>трет</i> -Бутиламин	7.5 г (0.1 моль)
3. Дихлорметан	50 мл
4. Соляная кислота (1 н раствор)	30 мл
5. Сульфат натрия	
6. Петролейный эфир	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 100 мл, магнитная или механическая мешалка с герметичным затвором, термометр, капельная воронка, хлоркальциевая трубка (примечание 1).

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, роторный испаритель или комплект посуды для отгонки растворителя, обратный холодильник, колба Бунзена, воронка Бюхнера.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В трехгорлую колбу, снабженную термометром, капельной коронкой (рис. 9, Б) и хлоркальциевой трубкой, помещают сухой дихлорметан (40 мл) и *трет*-бутиламин (7.5 г), охлаждают раствор льдом с солью до 0–5 °С и при хорошем перемешивании по каплям прибавляют раствор метансульфохлорида (5.7 г, примечание 2) в дихлорметане (10 мл) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 5 °С (примечание 3). Смесь перемешивают при 0 °С 10 мин, а затем охлаждающую баню убирают и 30 мин перемешивают реакционную массу при 20–25 °С. Для растворения образовавшегося гидрохлорида *трет*-бутиламина к смеси при перемешивании прибавляют воду (40 мл) и переливают в делительную воронку. Органический (нижний) слой отделяют, промывают 1 н водным раствором соляной кислоты (30 мл), водой и сушат сульфатом натрия. Раствор фильтруют на воронке со складчатым фильтром в круглодонную колбу и отгоняют растворитель с помощью роторного испарителя (примечание 4). К остатку в колбе добавляют петролейный эфир (10–15 мл), присоединяют к ней обратный холодильник (рис. 26, Б) и нагревают смесь на водяной бане до кипения, прибавляя петролейный эфир до полного растворения маслянистого слоя. Затем раствор охлаждают в ледяной

бане или в морозильнике (примечание 5). Выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают небольшим количеством холодного петролейного эфира и сушат. Получают бесцветные кристаллы N-(*трет*-бутил)метансульфамида с т. пл. 40–42 °С. Выход — около 5.0 г (66%). Литературные данные [2]: т. пл. 42–44 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 4.35 (уш. с, 1H, NH), 2.99 (с, 3H, CH₃), 1.36 м. д. (с, 9H, C(CH₃)₃).

Примечания

1. Реакцию проводят в тщательно высушенном приборе, так как метансульфохлорид легко гидролизует.
2. Синтез следует проводить под тягой, соблюдая меры предосторожности, так как метансульфохлорид обладает раздражающим действием.
3. Выпадение соли затрудняет перемешивание, поэтому, если реакционная масса плохо перемешивается, к смеси следует прибавить 10–20 мл дихлорметана.
4. При отсутствии роторного испарителя, растворитель (по возможности более полно) можно отогнать на водяной бане (рис. 29).
5. Если при перекристаллизации продукт выделяется в виде масла, то в горячий раствор прибавляют небольшое количество петролейного эфира, добиваясь, чтобы температура насыщения раствора была ниже температуры плавления вещества.

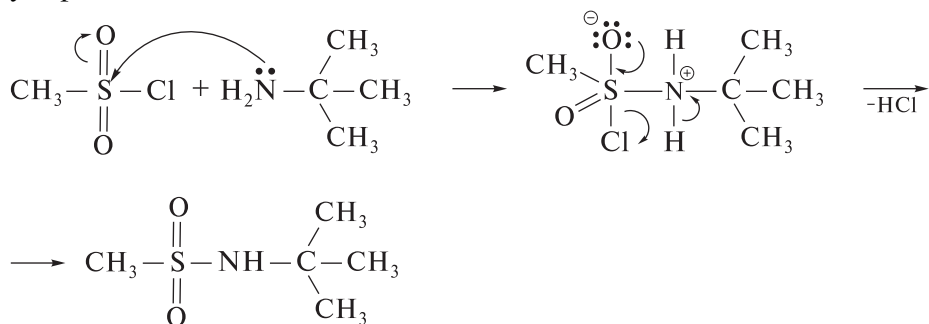
Утилизация отходов

1. Водную фазу после отделения продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Отогнанный дихлорметан и фильтрат после перекристаллизации слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

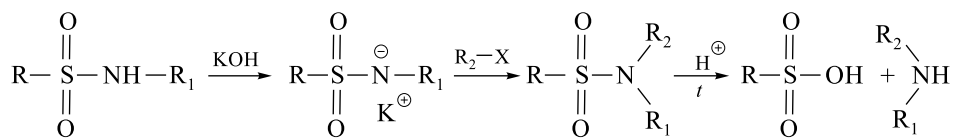
Основной метод получения сульфамидов — реакция взаимодействия хлорангидридов сульфокислот с аммиаком и его производными (аминами). Механизм реакции аналогичен механизму реакции ацилирования аминов производными карбоновых кислот. Нуклеофил (аминогруппа) атакует электронодефицитный атом серы сульфохлорид-

ной группы, после чего отщепляется уходящая группа и образуется сульфамид.



Сульфамиды хорошо кристаллизуются и имеют четкий температурный переход плавления, поэтому их можно использовать для идентификации аминов, а также исходных сульфохлоридов и сульфокислот. Кроме того, с помощью сульфамидов можно разделить смесь первичных, вторичных и третичных аминов и идентифицировать ее компоненты (метод Гинсберга). Так, сульфамиды, образующиеся из первичных аминов, растворяются в водных растворах щелочей, давая соответствующие соли. N,N-Дизамещенные сульфамиды, образующиеся из вторичных аминов, нерастворимы в щелочи, а третичные амины не дают амидов в реакции с сульфохлоридами.

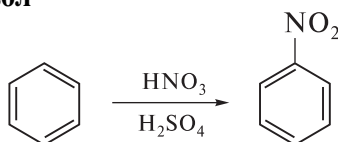
Способность N-замещенных сульфамидов к ионизации в щелочной среде широко применяют для получения вторичных аминов. Для этих целей первоначально из первичного амина и сульфохлорида получают N-замещенный сульфамид, обработка которого щелочью дает соответствующую соль сульфамида. Эта соль обрабатывается подходящим алкилирующим агентом, что дает N,N-дизамещенный сульфамид. На заключительном этапе проводится гидролиз сульфамида, что позволяет получить вторичный амин с высоким выходом и без примесей третичных аминов или четвертичных аммонийных солей:



Большое число сульфамидов обладает высокой биологической активностью, а наибольшую известность получили амиды сульфаниловой кислоты, составляющие целый класс сульфамидных химиотерапевтических препаратов, применяемых для лечения бактериальных инфекций.

Раздел 14. НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

Работа 58. Нитробензол



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Бензол | 16.0 г (0.2 моль) |
| 2. Азотная кислота (67%, ρ 1.4 г/см ³) | 28.0 г (0.3 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 45.0 г (0.45 моль) |
| 4. Карбонат натрия (5% водн. раствор) | |
| 5. Хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 250 мл, капельная воронка, термометр, магнитная или механическая мешалка с затвором.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки с воздушным холодильником.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В трехгорлую колбу, снабженную термометром и капельной воронкой (рис. 9, Б), помещают смесь азотной (28 г) и серной (45 г) кислот (примечание 1) и охлаждают смесь до температуры 18–25 °С. Из капельной воронки при перемешивании прибавляют бензол (16 г, примечание 2) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 50–60 °С (примечание 3). После прибавления всего бензола капельную воронку заменяют обратным холодильником и про-

должают перемешивание 10 мин без нагревания и 30 мин при температуре 60 °С, нагревая смесь на водяной бане. Раствор осторожно при помешивании выливают в холодную воду (300 мл) и отделяют нитробензол в делительной воронке (примечание 4). Полученный продукт промывают водным раствором карбоната натрия, водой и сушат прокаленным хлоридом кальция. Высушенный нитробензол отфильтровывают через складчатый фильтр в колбу Вюрца и перегоняют с воздушным холодильником (рис. 19). Выход нитробензола — около 22 г (90%) с т. кип. 204–210 °С. Литературные данные [2]: т. кип. 210.9 °С, $n_D^{20} = 1.5530$.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 8.20 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, 2,6-CH), 7.70 (м, 1H, 4-CH), 7.55 м. д. (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, 3,5-CH) [3].

Примечания

1. При работе с конц. серной и конц. азотной кислотами следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу они могут вызвать сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Бензол ядовит (см. Приложение 1), поэтому все операции с ним, включая выделение и очистку продукта реакции, следует проводить в вытяжном шкафу, проявляя максимальную осторожность, избегая попадания реактива на кожу и вдыхания паров.
3. Нитрование, как правило, экзотермично, поэтому, если температура смеси повышается, колбу при перемешивании следует быстро охладить в холодной воде.
4. Нитробензол обладает раздражающим запахом, поэтому все операции по его выделению и очистке следует проводить в вытяжном шкафу.

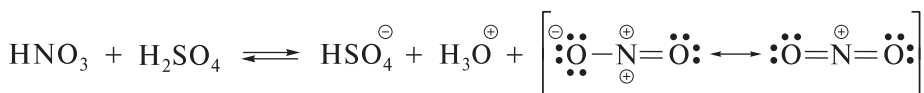
Утилизация отходов

1. Водную фазу после отделения нитробензола слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Предгон и кубовый остаток после перегонки нитробензола слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

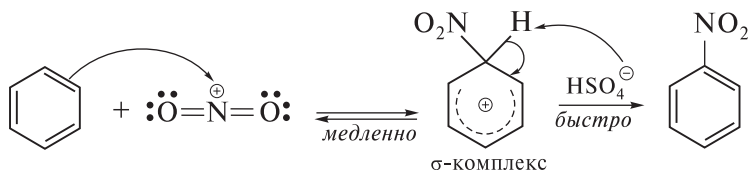
Обсуждение

Нитрование ароматических соединений является типичным примером реакции электрофильного ароматического замещения (подробнее о

реакции нитрования см. в учебнике, т. II, с. 56). Наиболее часто применяемым нитрующим агентом служит смесь азотной и серной кислот (нитрующая смесь). В результате протонирования молекулы азотной кислоты и отщепления молекулы воды образуется электрофильный агент — ион нитрония.



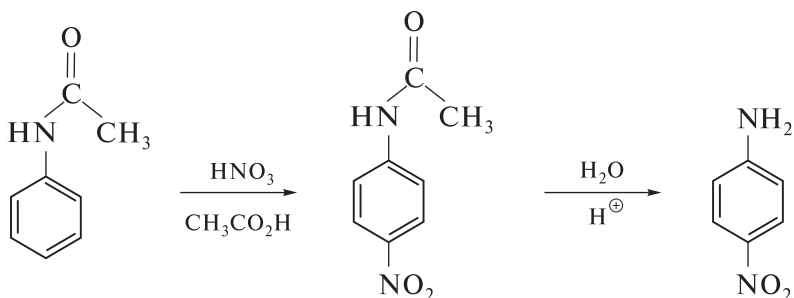
Наряду с этим в качестве нитрующих агентов применяются нитраты металлов в серной кислоте, смешанные ангидриды азотной и карбоновых кислот, например ацетилнитрат (AcONO_2). Выбор нитрующего агента определяется как характером нитруемого соединения, так и числом групп, которые следует ввести в это соединение. Механизм нитрования бензола описывается следующей схемой:



На первой стадии нитроний-катион взаимодействует с бензолом с образованием σ -комплекса, в котором нитрогруппа связана с sp^3 -гибридизованным атомом углерода, а положительный заряд делокализован на пяти С-атомах сопряженной диеновой системы. Далее под действием основания (HSO_4^-) от σ -комплекса отрывается протон, что приводит к реароматизации бензольного ядра и образованию нитробензола.

Работа 59. *p*-Нитроанилин. Варианты 1, 2

Вариант 1



Получение *n*-нитроацетанилида

Реактивы

1. Ацетанилид (примечание 1)	7.5 г (0.055 моль)
2. Азотная кислота (67%, ρ 1.4 г/см ³)	7.5 г (0.08 моль)
3. Уксусная кислота	8.0 г (0.13 моль)
4. Серная кислота, конц.	30.0 г (0.3 моль)
5. Карбонат натрия (5% водн. раствор)	
6. Изопропиловый спирт	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 150–200 мл, фарфоровый стакан объемом 150–200 мл, механическая или магнитная мешалка, капельная воронка, термометр.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Методика синтеза и выделения

В трехгорлой колбе, снабженной термометром и капельной коронкой (рис. 9, Б), растворяют ацетанилид (7.5 г) в уксусной кислоте (8 г) при нагревании и перемешивании (рис. 9, Б). Раствор охлаждают до начала кристаллизации и при перемешивании осторожно из капельной воронки прибавляют конц. серную кислоту (30 г), поддерживая температуру смеси ниже 30 °С (примечание 2). Полученный раствор охлаждают до 5 °С в бане со льдом и к нему при перемешивании по каплям из делительной воронки прибавляют азотную кислоту (7.5 г). В процессе прибавления следят за тем, чтобы температура реакционной массы не превышала 15 °С (примечание 3). После окончания прибавления азотной кислоты снимают охлаждающую баню и перемешивают смесь при комнатной температуре 1 ч, следя за тем, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 20 °С (примечание 4). После этого реакционную массу выливают в ледяную воду (200 мл). Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают водой, переносят в стакан с водой (30 мл), при перемешивании прибавляют раствор углекислого натрия до щелочной реакции (универсальная индикаторная бумага) и нагревают до кипения (примечание 5). Реакционную массу охлаждают до 60 °С. Осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают водой до нейтральной реакции и сушат на воздухе. Продукт перекристаллизовывают из разбавленного изопропилового спирта (рис. 26, Б). Выход — около 8 г (80%) *n*-нитроацетанилида в виде светло-желтых кристаллов с т. пл. 205–207 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 206–207 °С.

Примечания

1. Получение ацетанилида описано в работе 63.
2. При работе с конц. серной и конц. азотной кислотами следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу они могут вызвать сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
3. Повышение температуры выше 15 °С вызывает снижение выхода продукта. Для эффективности охлаждения в ледяную баню можно добавить твердый NaCl и тщательно перемешать охлаждающую смесь.
4. Нитрование, как правило, экзотермично, и если охлаждение прекращено раньше завершения реакции, смесь может самопроизвольно разогреться, поэтому при повышении температуры колбу при перемешивании следует быстро охладить в ледяной бане.
5. В ходе этой операции *o*-нитроацетанилид, образовавшийся побочно, гидролизуетя и растворяется, а *n*-нитроацетанилид остается без изменений.

Утилизация отходов

Фильтраты и маточные растворы слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».

Получение *n*-нитроанилина

Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. <i>n</i> -Нитроацетанилид | 8.0 г (0.044 моль) |
| 2. Серная кислота (25% водн. раствор) | 40.0 мл |
| 3. Гидроксид натрия (20% водн. раствор) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, переходник 14/29, обратный холодильник.

Выделение и очистка: коническая воронка, воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

Полученный *n*-нитроацетанилид (8.0 г) кипятят в круглодонной колбе с обратным холодильником (рис. 6, А) в 25% серной кислоте (40 мл) до полного растворения. Горячий раствор фильтруют через складчатый

фильтр, охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 20% раствор гидроксида натрия до щелочной реакции (универсальная индикаторная бумага). После охлаждения отфильтровывают осадок на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают водой, перекристаллизовывают из воды (рис. 26, А, примечание) и сушат на воздухе. Получают около 5.5 г (72%) желтых кристаллов *n*-нитроанилина с т. пл. 145–147 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 148–149 °С.

ИК-спектр (KBr): 3300 (NH), 1570 (NO₂), 1350 см⁻¹ (NO₂).

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.93 (д, *J* = 9.2 Гц, 2H, аром. CH), 6.62 (д, *J* = 9.2 Гц, 2H, аром. CH), 6.40 м. д. (уш. с, 2H, NH₂) [3].

Примечание

Для увеличения растворимости перекристаллизацию можно проводить из водого этанола (5–10%).

Утилизация отходов

Фильтраты и маточные растворы слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Электронодонорные заместители, например гидрокси- или аминогруппы, существенно повышают реакционную способность ароматического ядра в реакциях электрофильного замещения. Однако прямое нитрование фенолов и особенно анилинов осложняется побочными процессами, например реакциями окисления. Кроме того, в кислой среде аминогруппа протонируется, превращаясь в аммонийную группу, дезактивирующую ароматическое ядро и являющуюся *мета*-ориентантом (2-го рода). Поэтому для введения нитрогруппы в *орто*- и *пара*-положения к аминогруппе ее следует защищать. Для защиты аминогруппы наиболее часто используют ацильные или бензилиденные группы. Ацилированные амины легко нитруются. При нитровании ацетанилида нитрующей смесью при 3–5 °С образуется смесь *о*- и *п*-нитроацетанилидов с преобладанием последнего.

Механизм электрофильного нитрования ароматических соединений обсуждался выше (см. работу 58, а также подробнее о механизме реакции электрофильного нитрования аренов см. в учебнике, т. II, с. 56). Преобладание *пара*-изомера при нитровании ацетанилида, показанное ниже, объясняется наличием стерических препятствий, затрудняющих вступление электрофила в *орто*-положение к объемной ацетамидогруппе.

Таблица 36. Нитроанилины, получаемые нитрованием ацетотолуидидов

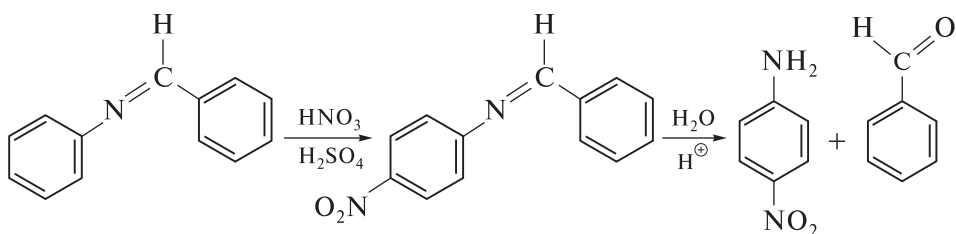
Продукт реакции	Исходный анилид	т. пл. продукта	Выход
4-Метил-2-нитроанилин*	<i>n</i> -Ацетотолуидид	114–118 °С	80%
3-Метил-4-нитроанилин	<i>m</i> -Ацетотолуидид	130–137 °С	55%

* Стадию гидролиза *o*-нитроизомера горячим раствором соды при синтезе 4-метил-2-нитроацетанилида не проводят.

Реакция гидролиза ацетильной группы *n*-нитроацетанилида протекает как нуклеофильное замещение у карбонильной группы амида, катализируемое минеральной кислотой (см. работу 24).

По аналогичной методике получают и изомерные нитротолуидины (см. табл. 36). Реагенты берут в тех же мольных соотношениях.

Вариант 2



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Бензальанилин (примечание 1) | 9.0 г (0.05 моль) |
| 2. Азотная кислота (67%, ρ 1.4 г/см ³) | 5.5 г (0.058 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 40.0 г (0.41 моль) |
| 4. Гидроксид натрия (20% водн. раствор) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба или фарфоровый стакан объемом 150–200 мл, механическая или магнитная мешалка, капельная воронка, технический термометр.

Выделение и очистка: установка для перегонки с водяным паром, коническая воронка, воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

В трехгорлой колбе, снабженной термометром и капельной коронкой (рис. 9, Б), небольшими порциями при перемешивании растворяют бензальанилин (9 г) в конц. серной кислоте (30.0 г), поддерживая температуру реакционной смеси ниже 40 °С (примечание 2). Смесь охлаждают в ледяной бане до 5–10 °С и при этой температуре из капельной воронки при перемешивании прибавляют по каплям охлажденную смесь 67% азотной кислоты (5.5 г) и конц. серной кислоты (10 г). Выдерживают 20 мин и при перемешивании выливают реакционную массу в колбу для перегонки с водяным паром, содержащую 100 мл воды. Перегонкой с паром (рис. 21) удаляют бензальдегид (примечание 3), а оставшуюся в перегонной колбе жидкость разбавляют водой до 200 мл, отфильтровывают через складчатый фильтр и к фильтрату прибавляют 20% раствор гидроксида натрия до щелочной реакции (универсальная индикаторная бумага). После охлаждения отфильтровывают осадок на воронке Бюхнера, промывают водой, перекристаллизовывают из воды (рис. 26, Г) и сушат на воздухе. Получают около 5 г (72%) желтых кристаллов *n*-нитроанилина с т. пл. 146–147 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 147–148 °С.

ИК-спектр (KBr): 3300 (NH), 1570 (NO₂), 1350 см⁻¹ (NO₂).

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.93 (д, *J* = 9.2 Гц, 2H, аром. CH), 6.62 (д, *J* = 9.2 Гц, 2H, аром. CH), 6.40 м. д. (уш. с, 2H, NH₂) [3].

Примечания

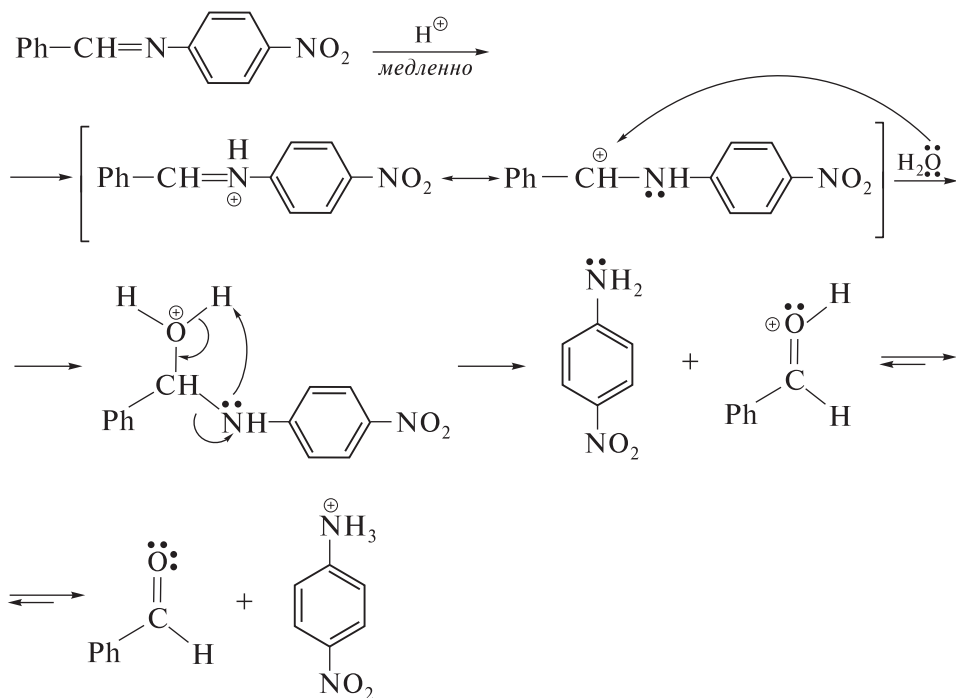
1. Получение бензальанилина описано в работе 66.
2. При работе с конц. серной и конц. азотной кислотами следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу они могут вызвать сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
3. Отгонку бензальдегида проводят до прекращения образования мелких маслянистых капель в конденсате, стекающем в прямом холодильнике.

Утилизация отходов

Кубовый остаток и фильтраты слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

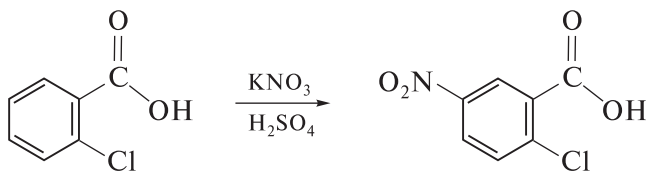
Нитрование бензальанилина протекает как электрофильное замещение в ароматическом кольце (S_EAr). В качестве электрофила в реакции выступает образующийся из азотной кислоты ион нитрония (механизм реакции и обсуждение приведены в работе 58, подробнее о электрофильном нитровании аренов см. в учебнике, т. II, с. 56). В этом варианте для нитрования анилина используется бензилиденовая защита аминогруппы. Последующая реакция гидролиза защитной бензилиденовой группы протекает по следующей схеме. Первой стадией реакции является протонирование иминогруппы с образованием резонансно-стабилизированного катиона иминия. Это приводит к повышению положительного заряда на атоме углерода иминогруппы и его атаке на следующем этапе нуклеофилом — молекулой воды. В результате образуется протонированная форма аминаля, которая далее превращается в протонированную форму нитроанилина и молекулу бензальдегида.



Поскольку реакция гидролиза проводится в сильно кислой среде, образующийся *p*-нитроанилин находится в виде водорастворимой соли

(сульфата), что позволяет отделить его от нерастворимого в воде второго продукта реакции — бенzalдегида, отгоняемого перегонкой с паром. Кроме того, растворимость соли позволяет очистить продукт от смолистых примесей фильтрованием раствора и в результате последующего осаждения щелочью получить свободное основание амина.

Работа 60. 5-Нитро-2-хлорбензойная кислота



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. <i>o</i> -Хлорбензойная кислота (примечание 1) | 4.0 г (0.026 моль) |
| 2. Нитрат калия | 3.0 г (0.029 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 20.0 г (0.2 моль) |
| 4. Гидроксид натрия (1 н водн. раствор) | |
| 5. Соляная кислота (5 н водн. раствор) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба или фарфоровый стакан объемом 150–200 мл, механическая или магнитная мешалка, технический термометр.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Методика синтеза и выделения

В трехгорлой колбе, снабженной термометром (рис. 9, Б), при перемешивании растворяют *o*-хлорбензойную кислоту (4 г) в конц. серной кислоте (20 г, примечание 2). К полученному раствору при охлаждении и перемешивании постепенно, небольшими порциями прибавляют мелкорастертый нитрат калия (3.0 г), поддерживая температуру реакционной смеси не выше 30 °С. После прибавления нитрата калия реакционную смесь перемешивают 15 мин, нагревают до 60 °С (примечание 3) и 20 мин выдерживают при этой температуре. Затем раствор охлаждают до комнатной температуры и выливают при интенсивном перемешивании в воду (150 мл) со льдом (100 г). Выделившийся осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают водой,

очищают переосаждением соляной кислотой из раствора гидроксида натрия (см. с. 93) и сушат на воздухе. Выход 5-нитро-2-хлорбензойной кислоты — около 4.0 г (76%) с т. пл. 164–166 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 165–166 °С.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.7 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, аром. CH), 7.4 (с, 1H, аром. CH), 7.2 м. д. (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Получение *o*-хлорбензойной кислоты описано в работах 70 и 83.
2. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она может вызвать сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
3. Повышение температуры нитрования выше 60 °С вызывает снижение выхода продукта.

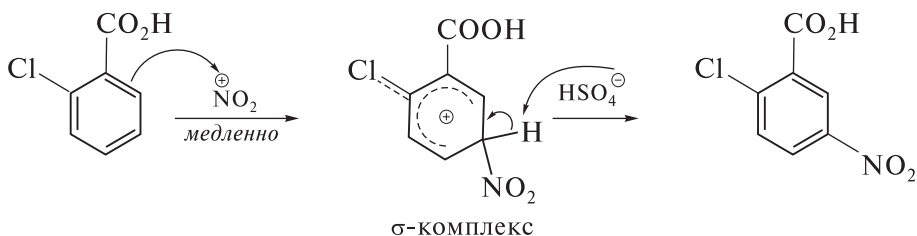
Утилизация отходов

Маточный раствор и фильтраты слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, содержащие галогены».

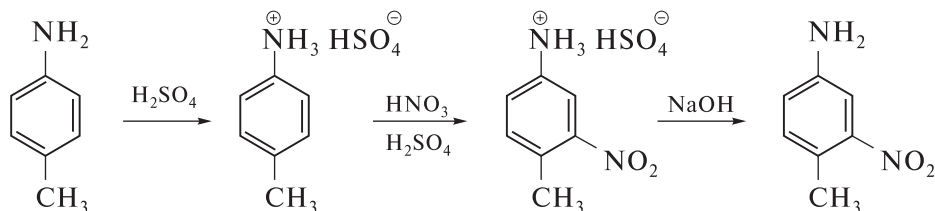
Обсуждение

Реакция нитрования протекает как электрофильное замещение в ароматическом кольце $S_E\text{Ar}$ (см. работу 58, подробнее о механизме реакции электрофильного нитрования аренов см. в учебнике, т. II, с. 56). Карбоксильная группа — сильный электроноакцепторный ориентант второго рода, затрудняющий реакции электрофильного замещения, поэтому нитрование бензойных кислот проводят при нагревании в жестких условиях: дымящей азотной кислотой или нитратами щелочных металлов в конц. серной кислоте.

В *o*-хлорбензойной кислоте заместители имеют согласованную ориентацию, направляя электрофил преимущественно в положение 5.



Работа 61. 4-Метил-3-нитроанилин



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. <i>n</i> -Толуидин | 5.5 г (0.05 моль) |
| 2. Азотная кислота (67%, ρ 1.4 г/см ³) | 5.0 г (0.08 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 63.0 г (0.64 моль) |
| 4. Гидроксид натрия (20% водн. раствор) | |
| 5. Изопропиловый спирт | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 150–250 мл, механическая или магнитная мешалка, капельная воронка, технический термометр.

Выделение и очистка: стакан объемом 500 мл, воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации

Методика синтеза и выделения

В трехгорлой колбе, снабженной термометром и капельной коронкой (рис. 9, Б), растворяют *n*-толуидин (5.5 г) в конц. серной кислоте (45 г). Полученный раствор при перемешивании охлаждают до 0 °С смесью льда и соли (примечание 1). Затем при постоянном перемешивании по каплям прибавляют охлажденную до комнатной температуры смесь азотной кислоты (5 г) и конц. серной кислоты (18 г), выдерживая температуру реакционной смеси ниже 5 °С. После прибавления нитрующей смеси реакционную массу перемешивают 1 ч при температуре 18–20 °С, следя за тем, чтобы температура смеси не поднималась выше 20 °С (примечание 2). Раствор выливают при интенсивном перемешивании в стакан со льдом (200 г). Выделившийся осадок сульфата 4-метил-3-нитроанилина (желтые кристаллы) отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г) и тщательно отжимают. Осадок переносят в стакан, размешивают с водой (15.0 мл) и прибавляют 20% раствор гидроксида натрия

(20–30 мл) до щелочной реакции (универсальная индикаторная бумага). После охлаждения отфильтровывают выпавший осадок на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), тщательно промывают водой до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага), перекристаллизовывают из воды с добавлением изопропилового спирта (рис. 26, А) и сушат на воздухе. Выход — около 4.5 г (60%) 4-метил-3-нитроанилина с т. пл. 73–77 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 75–77 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.70 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, аром. CH), 7.27 (с, 1H, аром. CH), 7.2 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, аром. CH), 2.15 м. д. (с, 3H, CH₃) [3].

Примечания

1. При работе с конц. серной и азотной кислотами следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу они могут вызвать сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Повышение температуры выше 15–20 °С вызывает осмоление и снижение выхода продукта. Для эффективности охлаждения в ледяную баню можно добавить твердый NaCl и тщательно перемешать охлаждающую смесь. Нитрование, как правило, экзотермично и, если охлаждение прекращено раньше завершения реакции, смесь может самопроизвольно разогреться, поэтому если температура повышается, колбу при перемешивании следует быстро охладить в ледяной бане.

Утилизация отходов

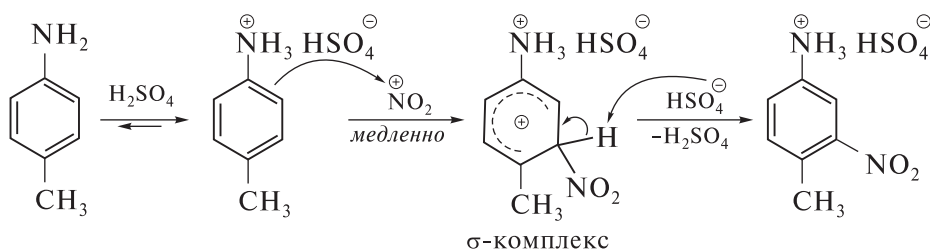
Маточный раствор и фильтраты слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Реакция нитрования протекает как электрофильное замещение в ароматическом кольце S_EAr (см. работу 58, а также подробнее о механизме реакции электрофильного нитрования аренов см. в учебнике, т. II, с. 56). Аминогруппа существенно активизирует бензольное ядро для вступления электрофила, однако прямое нитрование ароматических аминов сопровождаются побочными реакциями прежде всего окислением. Для предотвращения побочных реакций анилина предварительно защищают с помощью ацильных групп (см. работы 24 и 59). В сильноокислой среде аминогруппа протонируется, что также можно

использовать для защиты в реакциях нитрования. Однако аммонийная группа, являясь ориентантом второго рода, дезактивирует бензольное кольцо, направляет введение нитрогруппы в *мета*-положение. Так, при нитровании анилина в конц. серной кислоте дымящей азотной кислотой с выходом около 50% образуется *м*-нитроанилин.

Поэтому нитрование *орто*- и *пара*-толуидинов и анизидинов в серной кислоте используется в препаративных целях для введения нитрогруппы в *мета*-положение к аминогруппе. В случае нитрования *п*-толуидина возможно образование двух промежуточных σ -комплексов, один из которых стабилизирован донорным эффектом метильной группы.



По аналогичной методике из *о*-толуидина с выходом 55% получают 2-метил-5-нитроанилин с т. пл. 100–102 °С. Реагенты берут в тех же мольных соотношениях. Литературные данные [2]: т. пл. 104–107 °С.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.50 (д, 1H, аром. CH),

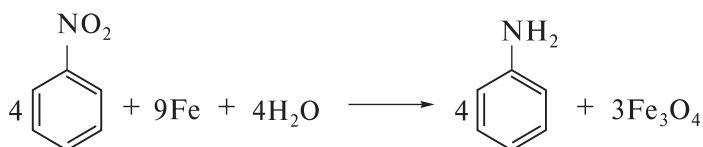
7.42 (с, 1H, аром. CH), 7.08 (д, 1H, аром. CH),

2.20 м. д. (с, 3H, CH_3) [3].

Раздел 15. АМИНЫ

Работа 62. Анилин. Варианты 1, 2

Вариант 1



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Нитробензол (примечание 1) | 10.0 г (0.08 моль) |
| 2. Железные опилки | 15.0 г (0.3 моль) |
| 3. Соляная кислота, конц. | 7.0 г (0.07 моль) |
| 4. Диэтиловый эфир | 30 мл |
| 5. Гидроксид натрия (40% водн. раствор) | |
| 6. Хлорид натрия | |
| 7. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 500 мл, обратный холодильник, переходник 14/29.

Выделение и очистка: установка для перегонки с водяным паром, делительная и коническая воронки, колба Вюрца, прямой холодильник, аллонж.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

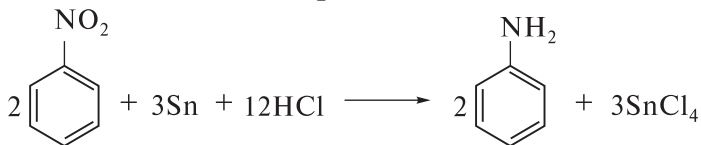
Методика синтеза и выделения

В круглодонную колбу помещают железные опилки (15 г), воду (25 мл), конц. соляную кислоту (7 г), присоединяют обратный холодильник (рис. 6, А) и кипятят смесь 10 мин (примечание 2). Затем при энергичном перемешивании прибавляют нитробензол (10 г) и кипятят 3 ч, периодически встряхивая (примечание 3). После окончания восстановления колбу с раствором охлаждают в проточной воде, прибавляют при перемешивании 40% раствор гидроксида натрия до щелочной реакции (универсальная индикаторная бумага). Присоединяют колбу к установке для перегонки с водяным паром (рис. 21) и отгоняют анилин с водяным паром (примечания 4, 5). Дистиллят насыщают хлоридом натрия (примечание 6), переносят в делительную воронку и отделяют анилин от водного раствора. Из водного слоя экстрагируют анилин эфиром (дважды по 15 мл). Экстракты и анилин переносят в сухую колбу и сушат прокаленным сульфатом натрия. На следующий день раствор отфильтровывают через воронку со складчатым фильтром в колбу Вюрца, и фильтрат перегоняют (рис. 18). Сначала отгоняют эфир, заменяют прямой холодильник воздушным (рис. 19) и перегоняют анилин, собирая фракцию с т. кип. 180–185 °С. Выход анилина — около 6.0 г (80%). Литературные данные [2]: т. кип. 184.4 °С, $n_D^{20} = 1.5863$.

ИК-спектр (пленка): 3200 см^{-1} (NH).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.05 (м, 2H, аром. CH), 6.50 м. д. (м, 3H, аром. CH) [3].

Вариант 2



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Нитробензол (примечание 1) | 9.0 г (0.08 моль) |
| 2. Олово гранулированное | 18.0 г (0.15 моль) |
| 3. Соляная кислота, конц. | 40 мл (0.4 моль) |
| 4. Диэтиловый эфир | 30 мл |
| 5. Гидроксид натрия (40% водн. раствор) | |

6. Хлорид натрия
7. Сульфат натрия

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 500 мл, механическая или магнитная мешалка, двурогий форштосс, капельная воронка, обратный холодильник.

Выделение и очистка: установка для перегонки с водяным паром, делительная и коническая воронки, колба Вюрца, прямой холодильник, аллонж.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

В круглодонную колбу, снабженную капельной воронкой и обратным холодильником (рис. 6, Г, примечание 2), помещают нитробензол (9 г) и гранулированное олово (18 г) и при перемешивании из капельной воронки прибавляют конц. соляную кислоту (10 мл). Через несколько минут смесь сильно разогревается и закипает (примечание 7). Постепенно в колбу небольшими порциями прибавляют оставшуюся соляную кислоту, причем кипение смеси должно поддерживаться за счет тепла реакции. После прибавления всего количества кислоты смесь нагревают при перемешивании на водяной бане 1 ч. К тепловому раствору осторожно прибавляют небольшими порциями 40% раствор гидроксида натрия и отгоняют анилин с водяным паром (рис. 21, примечания 4, 5). Дальнейшее выделение анилина проводят так, как указано в варианте 1. Выход анилина — около 6 г (88%), т. кип. 183–185 °С. Литературные данные [2]: т. кип. 184.4 °С, $n_D^{20} = 1.5863$.

ИК-спектр (пленка): 3200 см^{-1} (NH).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.05 (м, 2H, аром. CH),

6.50 м. д. (м, 3H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Получение нитробензола описано в работе 58.
2. Синтез целесообразно проводить непосредственно в колбе объемом 250–500 мл (в которой впоследствии будет проводиться перегонка с паром), присоединенной к обратному холодильнику.
3. При увеличении загрузки синтез лучше проводить при механическом перемешивании, следя за тем, чтобы осадок железа не слеживался на дне колбы.

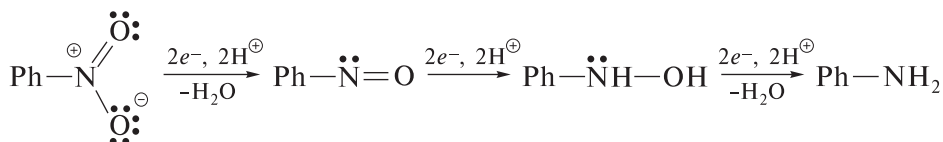
4. Отгонку ведут до тех пор, пока в дистилляте не перестанут образовываться маслянистые капли анилина.
5. При работе с анилином следует соблюдать меры предосторожности, так как он токсичен и при попадании на кожу может вызвать раздражение.
6. Дистиллят насыщают солью из расчета 20 г соли на 100 мл дистиллята.
7. Если кипение протекает слишком бурно, колбу немного охлаждают в бане с водой.

Утилизация отходов

1. Жидкую часть кубового остатка после перегонки продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Минеральный осадок из колбы для перегонки с паром извлечь с помощью шпателя и поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
4. Отогнанный растворитель, предгон и кубовый остаток после перегонки анилина слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

Нитрогруппа в нитроаренах легко восстанавливается, образуя различные продукты в зависимости от использованного восстановителя и условий проведения реакции. Восстановление нитрогруппы до амина чаще всего проводят каталитическим гидрированием или металлами (Fe, Zn, Sn) в среде электролита. В последнем случае восстановление протекает ступенчато с образованием промежуточных нитрозо- и гидросиламинопроизводных. На первом этапе нитрогруппа присоединяет два электрона и два протона и после отщепления воды превращается в нитрозопроизводное. Образовавшееся нитрозопроизводное восстанавливается легче, чем исходное нитросоединение. Поэтому нитрозопроизводные, как правило, выделить не удастся, и они тем же путем восстанавливаются до замещенных гидросиламинов.



В кислой среде арилгидроксиламин восстанавливается дальше, и конечным продуктом является первичный ароматический амин.

В нейтральной среде (при использовании в качестве восстановителя цинковой пыли в растворе хлорида аммония) восстановление арилгидроксиламина идет медленно, и его можно выделить из реакционной массы. В щелочной среде восстановление нитрозопроизводного и арилгидроксиламина настолько замедляется, что в результате реакции образуется азобензол Ph-N=N-Ph .

В лабораторной практике химическое восстановление обычно проводят, нагревая нитросоединение с металлом (железные стружки, гранулированное олово) в водном растворе в присутствии соляной кис-

Таблица 37. Ароматические амины, получаемые восстановлением нитроаренов железом в кислой среде

Продукт реакции	Исходный нитроарен	Физические константы	Примечание
<i>o</i> -Хлоранилин	<i>o</i> -Нитрохлорбензол	т. кип. 91 °С (14 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5920$	1
<i>m</i> -Хлоранилин	<i>m</i> -Нитрохлорбензол	т. кип. 113 °С (18 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5940$	1
<i>n</i> -Хлоранилин	<i>n</i> -Нитрохлорбензол	т. кип. 107 °С (12 мм рт. ст.), т. пл. 70–71 °С	1, 2
<i>o</i> -Толуидин	<i>o</i> -Нитротолуол	т. кип. 200 °С, $n_D^{20} = 1.5728$	1
<i>n</i> -Толуидин	<i>n</i> -Нитротолуол	т. кип. 107 °С (12 мм рт. ст.), т. пл. 44–45 °С, $n_D^{20} = 1.5728$	1
<i>o</i> -Анизидин	<i>o</i> -Нитроанизол	т. кип. 224 °С, $n_D^{20} = 1.5713$	1
<i>o</i> -Фенилендиамин	<i>o</i> -Нитроанилин	т. пл. 103–104 °С, т. кип. 258 °С	1, 2

Примечания:

1. Нитроарен в реакционную смесь вводят в виде раствора в этаноле (15 мл).
2. После восстановления реакционную смесь фильтруют и промывают осадок этанолом (15 мл). К фильтрату прибавляют 20% раствор гидроксида натрия до щелочной реакции и экстрагируют продукт хлористым метиленом. После отгонки растворителя остаток в колбе перекристаллизовывают из этанола.

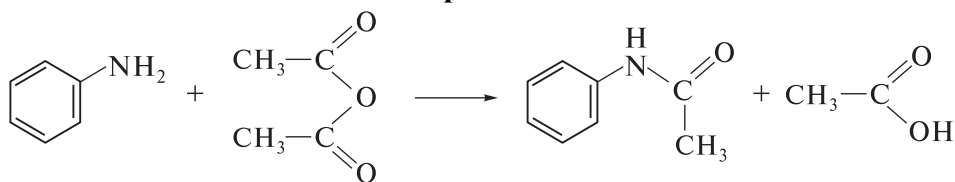
лоты. Образующийся амин в кислой среде существует в виде соли, поэтому свободное основание выделяют прибавлением щелочи, что позволяет перегонять амин с водяным паром. Неочищенный амин обычно загрязнен невосстановленным нитросоединением. При необходимости его можно отделить, используя основные свойства амина: амин растворим в водном растворе минеральной кислоты, а нитросоединение нерастворимо.

Восстановление нитросоединений является важным методом получения ароматических аминов, которые широко используются для синтеза красителей, лекарственных препаратов, ускорителей вулканизации, антиоксидантов и других химических продуктов.

По методике, аналогичной синтезу анилина (вариант 1), восстановлением соответствующих нитроаренов получают и некоторые другие амины, например представленные в табл. 37.

Работа 63. Ацетанилид. Варианты 1, 2

Вариант 1



Реактивы

1. Анилин (примечание 1)	9.3 г (0.1 моль)
2. Уксусный ангидрид	12.0 г (0.12 моль)
3. Ацетат натрия ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)	15.0 г (0.11 моль)
4. Соляная кислота, конц.	10.0 г (0.1 моль)

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: колба Эрленмейера объемом 0.5–1.0 л.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

К раствору конц. соляной кислоты (10 г) в воде (250 мл) приливают анилин (9.3 г) и перемешивают смесь до полного растворения анилина. Если раствор окрашен, то его взбалтывают 5–10 мин с активированным углем (1 г) и отфильтровывают уголь на складчатом филь-

тре. Полученный раствор нагревают до 50 °С, при перемешивании прибавляют уксусный ангидрид (12 г) и раствор ацетата натрия (15 г) в воде (50 мл) и интенсивно перемешивают смесь (примечание 2). Перемешивание продолжают 5–10 мин, после чего колбу охлаждают при перемешивании в холодной проточной воде. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), перекристаллизовывают из воды (рис. 28, А) и сушат на воздухе. Выход ацетанилида — около 9.0 г (67%) в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 112–114 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 113–114 °С.

ИК-спектр (KBr): 3300 (NH), 1660 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.44–7.04 (м, 5H, аром. CH), 2.10 м. д. (с, 3H, COCH_3) [3].

Вариант 2

Реактивы

1. Анилин	9.3 г (0.1 моль)
2. Уксусный ангидрид	10.3 г (0.1 моль)
3. Соляная кислота, конц.	1 мл

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50 мл, двурогий форштосс, капельная воронка, обратный холодильник.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают анилин (9.3 г), присоединяют через двурогий форштосс обратный холодильник (рис. 6, Г) и при охлаждении (водяная баня) прибавляют из капельной воронки уксусный ангидрид (10.3 г) (примечание 3). Смесь нагревают на сетке при слабом кипении 30 мин и выливают в холодную воду (200 мл), к которой предварительно добавлена конц. соляная кислота (1 мл). Колбу охлаждают в проточной воде при перемешивании, осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г) и промывают водой (20 мл). Полученный ацетанилид перекристаллизовывают из воды (рис. 26, А). Выход — около 9.5 г (70%) ацетанилида в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 112–113 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 113–114 °С.

ИК-спектр (KBr): 3300 (NH), 1660 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.44–7.04 (м, 5H, аром. CH), 2.10 м. д. (с, 3H, COCH_3) [3].

Примечания

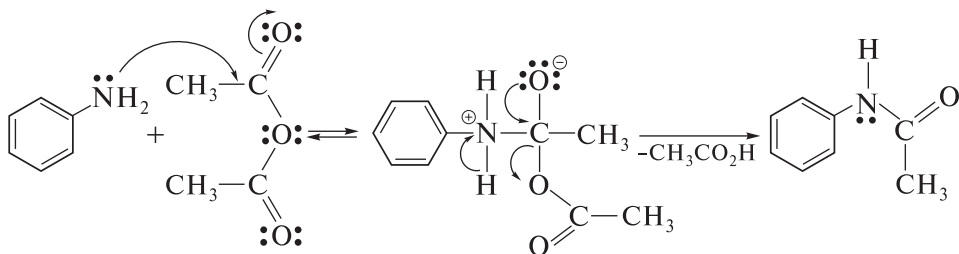
1. Получение анилина описано в работе 62. При работе с анилином следует соблюдать меры предосторожности, так как он токсичен и при попадании на кожу может вызвать раздражение.
2. Прибавление уксусного ангидрида и ацетата натрия надо проводить быстро, чтобы избежать гидролиза уксусного ангидрида. Поэтому оба раствора (соли анилина и ацетата натрия) должны быть готовы перед их смешением.
3. Вся посуда для проведения синтеза и получения реактивов должна быть тщательно высушена.

Утилизация отходов

Водные фильтраты и маточный раствор слить в сборник «Вода/органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Реакция протекает как нуклеофильное замещение у карбонильной группы уксусного ангидрида. В качестве нуклеофила в реакции выступает молекула анилина.



Если один из компонентов является твердым, то второй по возможности берут в избытке (он выполняет роль растворителя) или проводят реакцию в подходящих растворителях, например в толуоле (при синтезе *n*-ацетотолуида), в уксусной кислоте (как в случае фталимида) или в воде (вариант 1). Сначала получают соль анилина, растворимую в воде (гидрохлорид), а затем, прибавляя основание (ацетат натрия), анилин вытесняют из его соли. В результате этой операции анилин выделяется в мелкодисперсном состоянии (в виде эмульсии) и реагирует с уксусным ангидридом. Реакция ацилирования может проводиться и без растворителя, если оба компонента являются жидкостями, хорошо растворимыми друг в друге (вариант 2).

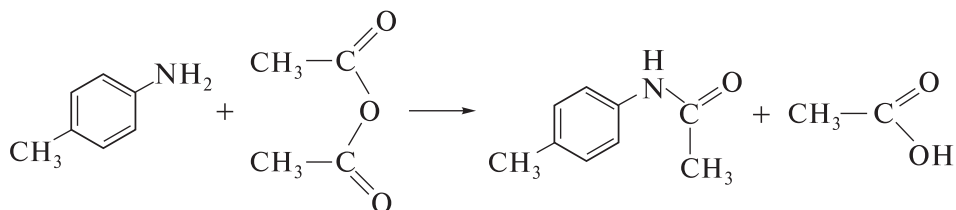
Таблица 38. Анилиды, получаемые ацилированием ариламинов уксусным ангидридом

Продукт реакции	Исходный амин	т. пл. амида	Выход
<i>o</i> -Ацетотолуидид	<i>o</i> -Толуидин	108–110 °С	67%
<i>м</i> -Ацетотолуидид	<i>м</i> -Толуидин	80–82 °С	75%
<i>м</i> -Хлорацетанилид	<i>м</i> -Хлоранилин	77–79 °С	70%
<i>п</i> -Хлорацетанилид	<i>п</i> -Хлоранилин	178–180 °С	80%

Амиды широко используются в органическом синтезе как реагенты, растворители (ДМФА, формамид), лекарственные препараты (*п*-ацетаминофенол), полимерные материалы (нейлон, кевлар), в качестве защитных групп (например, в реакциях нитрования, галогенирования, окисления). Кроме того, ацетильные производные могут использоваться для идентификации аминов, так как ацетильные производные, как правило, твердые и имеют высокие температуры плавления.

По методике, аналогичной получению ацетанилида, синтезируют и ряд других ацетамидов, представленных в табл. 38. Реагенты берут в тех же мольных соотношениях.

Работа 64. *п*-Ацетотолуидид



Реактивы

- | | |
|-----------------------|-------------------|
| 1. <i>п</i> -Толуидин | 5.4 г (0.05 моль) |
| 2. Уксусный ангидрид | 5.2 г (0.05 моль) |
| 3. Тoluол | 30 мл |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50 мл, двурогий форштосс, обратный холодильник.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

В круглодонную колбу помещают *n*-толуидин (5.4 г), сухой толуол (10 г) и присоединяют к ней через двурогий форштосс обратный холодильник (рис. 6, Г) (примечание 1). К полученной смеси осторожно при постоянном перемешивании из капельной воронки в течение 10–15 мин прибавляют по каплям уксусный ангидрид (5.2 г). При этом реакционная смесь разогревается до кипения (примечание 2). После прибавления ангидрида смесь охлаждают до комнатной температуры и выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г, примечание 3). Осадок на фильтре промывают толуолом до исчезновения запаха уксусной кислоты (дважды по 5.0 мл). Продукт перекристаллизовывают из толуола (рис. 26, Б). Выход — около 6 г (80%) *n*-ацетотолуида в виде белых кристаллов с т. пл. 145–147 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 146–147 °С.

ИК-спектр (KBr): 3300 (NH), 1665 cm^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 -ДМСО- d_6): δ 9.30 (уш. с, 1H, NH)

7.44 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, аром. CH),

7.02 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, аром. CH), 2.27 (с, 3H, CH_3),

2.10 м. д. (с, 3H, COCH_3) [3].

Примечания

1. Вся посуда для проведения синтеза и получения реактивов должна быть тщательно высушена.
2. Уксусный ангидрид следует прибавлять с такой скоростью, чтобы обеспечить умеренное кипение реакционной смеси.
3. Продукт из реакционной колбы следует по возможности полностью перенести на фильтр, для чего колбу повторно ополаскивают фильтратом.

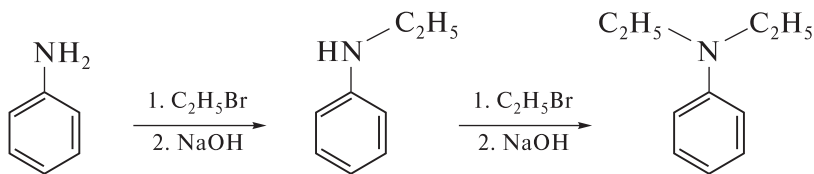
Утилизация отходов

Маточные растворы после выделения и перекристаллизации продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Реакция протекает как нуклеофильное замещение у карбонильной группы уксусного ангидрида (см. механизм реакции в обсуждении в работе 63). В качестве нуклеофила в реакции выступает молекула толуидина. В случае анилинов, твердых при комнатной температуре (например *n*-толуидина), ацетилирование проводится в инертном растворителе (толуоле, бензоле, хлороформе).

Работа 65. N,N-Диэтиланилин



Реактивы

- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| 1. Анилин (примечание 1) | 19.0 г (0.2 моль) |
| 2. Бромэтан (примечание 2) | 48.0 г (0.45 моль) |
| 3. Гидроксид натрия (25% раствор) | 100 мл |
| 4. Гидроксид натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка (примечание 3).

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки с воздушным холодильником.

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают анилин (19 г) и бромэтан (24 г), присоединяют обратный холодильник (рис. 6, А) и кипятят смесь 1–1.5 ч. В колбе образуется твердая масса бромистоводородной соли моноэтиланилина. Смесь охлаждают и постепенно прибавляют раствор (25%) гидроксида натрия (50 мл, примечание 4). Выделившийся моноэтиланилин отделяют в делительной воронке, переливают в сухую колбочку и сушат 30 мин твердым гидроксидом натрия (примечание 5). Высушенный N-этиланилин сливают со щелочи в колбу, приливают бромистый этил (24 г) и осторожно кипятят на сетке 2 ч до затвердевания реакционной массы. К охлажденной смеси прибавляют раствор (25%) гидроксида натрия (50 мл, примечание 4), отделяют в делительной воронке диэтиланилин. Продукт сушат твердой щелочью, отфильтровывают или сливают со щелочи в колбу Вюрца и перегоняют с воздушным холодильником (рис. 19), собирая фракцию 214–216 °С. Выход N,N-диэтиланилина — около 20 г (70%). Литературные данные [2]: т. кип. 215 °С, $n_D^{20} = 1.5411$.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.19 (т, J = 8.8 Гц, 2H, 3,5-CH),

6.67 (д, J = 8.8 Гц, 2H, 2,6-CH), 6.62 (м, 1H, 4-CH),

3.82 (кв, J = 7.0 Гц, 4H, 2CH₂), 1.14 м. д. (т, J = 7.0 Гц, 6H, 2CH₃) [3].

Примечания

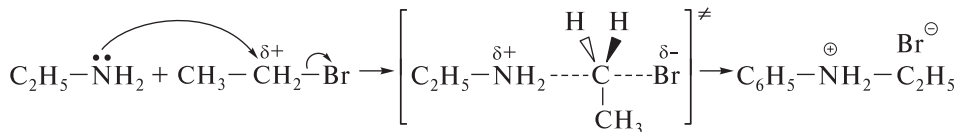
1. Получение анилина описано в работе 62. При работе с анилином следует соблюдать меры предосторожности, так как он токсичен и при попадании на кожу может вызвать раздражение.
2. Получение бромэтана описано в работе 20.
3. Все части прибора должны быть тщательно высушены.
4. В результате этой операции соль растворяется и смесь расслаивается.
5. За это время прибор для проведения второй стадии синтеза должен быть подготовлен (вымыт и высушен).

Утилизация отходов

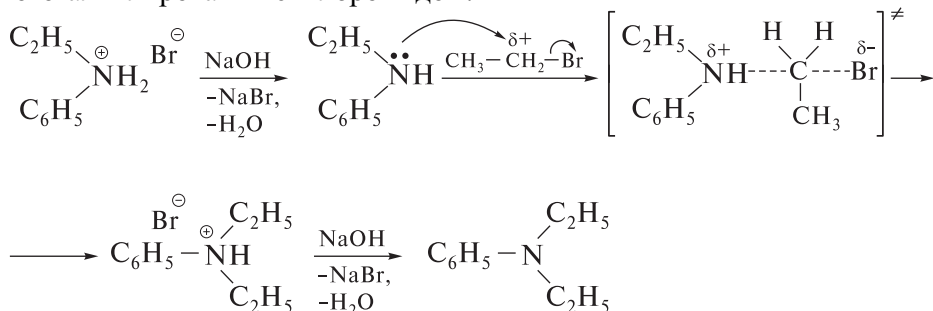
1. Водную фазу после отделения промежуточного и целевого продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Предгон и кубовый остаток после перегонки диэтиланилина слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

Реакции алкилирования аммиака и аминов широко используется для получения аминов различного строения. Алкилирование аминов первичными алкилгалогенидами протекает по S_N2 -механизму (подробнее о механизме реакции см. в учебнике, т. II, с. 217 и т. III, с. 178).

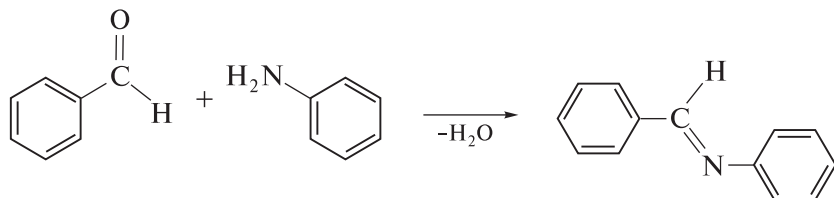


Образовавшаяся соль действием щелочи переводится в свободное основание промежуточного N-этиланилина, используемое для повторного алкилирования этилбромидом:



Обработка полученной соли щелочью позволяет выделить свободное основание третичного амина и очистить его от примеси вторичного амина перегонкой.

Работа 66. Бензальанилин



Реактивы

1. Анилин (примечания 1, 3)	4.7 г (0.05 моль)
2. Бензальдегид (примечания 2, 3)	5.3 г (0.05 моль)
3. Изопропиловый спирт	20.0 мл

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровый стакан объемом 150–200 мл, стеклянная палочка.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

В фарфоровый стакан помещают бензальдегид (5.3 г), анилин (4.7 г) и энергично перемешивают стеклянной палочкой до тех пор, пока смесь не загустеет (примечание 3). К полученной смеси добавляют изопропиловый спирт (10 мл) и перемешивают стеклянной палочкой до образования однородной массы (примечание 4). Осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), тщательно отжимая осадок (примечание 5). Осадок растворяют в горячем изопропанолe (10 мл), раствор фильтруют через складчатый фильтр, и фильтрат разбавляют холодной водой (30 мл). Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г) и сушат на воздухе. Выход — около 6 г (66%) бензальанилина в виде кристаллического порошка с желтовато-розовым оттенком, т. пл. 50–52 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 51–52 °С.

ИК-спектр (KBr): 1610 см⁻¹ (C=N).

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 8.43 (с, 1H, =CH), 7.89 (м, 3H, аром. CH), 7.5–7.3 (м, 4H, аром. CH), 7.20 м. д. (м, 3H, аром. CH) [3].

Примечания

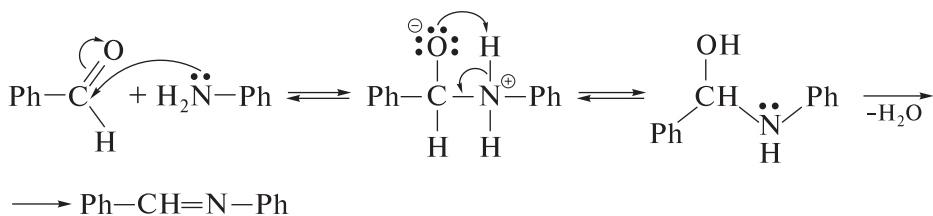
1. Получение анилина описано в работе 62.
2. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80.
3. Бензальдегид и анилин обладают раздражающим действием (см. Приложение 1), поэтому работу рекомендуется проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках и очках, соблюдая осторожность, избегая вдыхания их паров и попадания реактивов на кожу.
4. Для ускорения выделения продукта можно внести небольшое количество кристаллов готового бензальанилина.
5. Для более полного переноса реакционной массы из стакана на фильтр используют полученный фильтрат и при необходимости небольшое количество изопропилового спирта (~5 мл).

Утилизация отходов

Маточные растворы после выделения продукта и кристаллизации слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

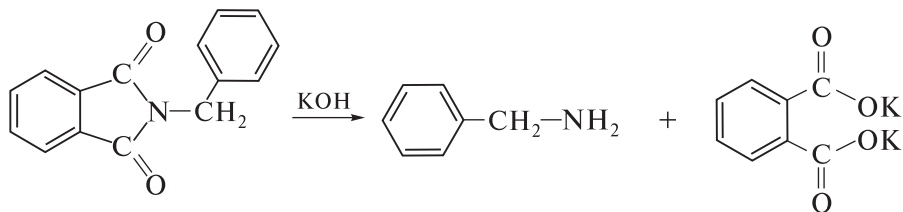
Обсуждение

Альдегиды и кетоны легко реагируют с анилинами, давая азометины (основания Шиффа). Реакция протекает как нуклеофильное присоединение с последующим отщеплением воды (подробнее о механизме реакции см. в учебнике, т. II, с. 460). В качестве нуклеофила в реакции выступает молекула анилина, при присоединении которой к карбонильной группе образуется биполярный ион, стабилизирующийся внутримолекулярной нейтрализацией благодаря миграции протона с образованием аминаля. Затем от полученного аминаля отщепляется молекула воды с образованием основания Шиффа.



Для малореакционно-способных карбонильных соединений при получении азометиннов применяют катализ кислотами или азеотропное удаление воды из сферы реакции.

Работа 67. Бензиламин



Реактивы

- | | |
|------------------------------------|--------------------|
| 1. N-Бензилфталимид (примечание 1) | 15.0 г (0.06 моль) |
| 2. Гидроксид калия (водн. раствор) | 20.0 г (0.4 моль) |
| 3. Диэтиловый эфир | 60 мл |
| 4. Хлорид натрия | |
| 5. Гидроксид натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, насадка Вюрца, прямой холодильник, аллонж.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки, воздушный холодильник.

Методика синтеза и выделения

Бензилфталимид помещают в колбу, прибавляют раствор гидроксида калия (20 г) в воде (100 мл), с помощью насадки Вюрца к колбе присоединяют прямой холодильник (рис. 29) и отгоняют жидкость почти досуха. Остаток охлаждают, прибавляют 100 мл воды и снова отгоняют почти досуха. Водный дистиллят объединяют, насыщают поваренной солью (примечание 2) и экстрагируют продукт эфиром (3 раза по 20 мл). Экстракт сушат гидроксидом натрия, отфильтровывают через складчатый фильтр от осушителя в колбу Вюрца, отгоняют эфир на водяной бане (рис. 29). Прямой холодильник заменяют на воздушный и перегоняют остаток в колбе (рис. 19), собирая фракцию с т. кип. 182–186 °С. Выход бензиламина — около 6.0 г (60%). Литературные данные [2]: т. кип. 184.5 °С, $n_D^{20} = 1.5441$.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.31 (м, 5H, 5CH), 3.85 (с, 2H, CH₂), 1.40 м. д. (с, 2H, NH₂) [3].

Примечания

1. Получение бензилфталимида описано в работе 22. Для синтеза можно использовать технический бензилфталимид без дополнительной очистки.

2. Для насыщения водного раствора используют 20–25 г NaCl на 100 мл дистиллята.

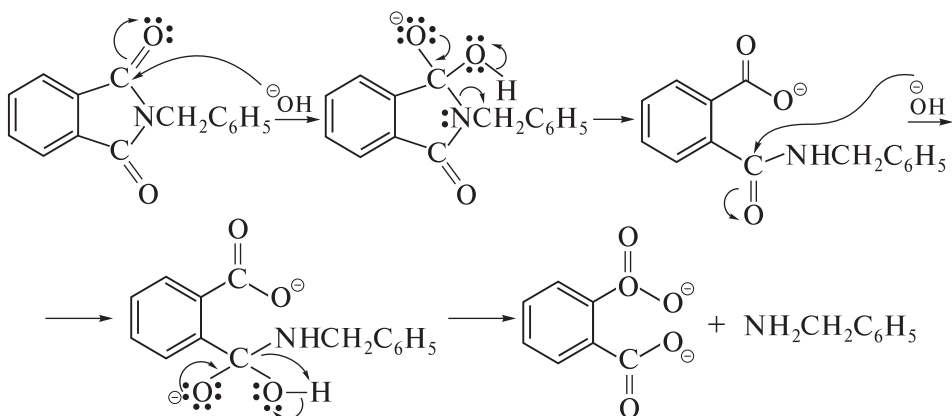
Утилизация отходов

1. Отгон эфира слить в сборник «Диэтиловый эфир».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

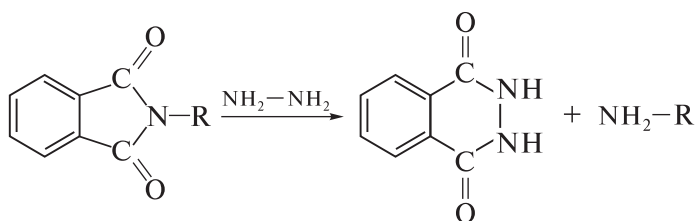
Обсуждение

Фталимидную группу применяют в синтезе первичных аминов по методу Габриэля (см. обсуждение в работе 22), а также для защиты первичных аминогрупп. Удаление фталимидной группировки осуществляется гидролизом в щелочных или кислотных условиях (подробнее о механизмах гидролиза амидов см. в учебнике, т. III, с. 53). В варианте щелочного гидролиза образуется свободный амин и соль фталевой кислоты, а гидролиз, катализируемый кислотами, приводит к соли амина и свободной фталевой кислоте. Гидролиз N-бензилфталимида протекает как последовательное нуклеофильное замещение по обеим карбонильным группам имидного фрагмента. Для увеличения скорости гидролиз фталимида проводится с отгонкой воды.

Поскольку при гидролизе карбонильная группа атакуется гидроксид-ионом в скорость-лимитирующей стадии, скорость реакции возрастает по мере отгонки воды из-за увеличения концентрации щелочи и амида, а также из-за увеличения температуры кипения смеси. Кроме того, с водяным паром отгоняется и образующийся бензиламин, что также способствует его образованию.

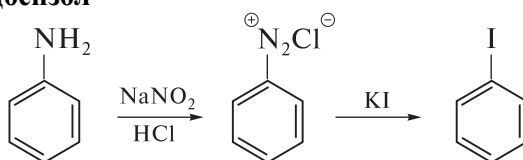


Во многих случаях для расщепления фталимидной группы более удобен гидразинолиз, который, как правило, не требует длительного нагревания при высоких температурах. Эффективность протекания гидразинолиза связана с высокой нуклеофильностью гидразина и внутримолекулярным характером нуклеофильной атаки на второй медленной стадии процесса. В результате гидразинолиза образуется амин и циклическое производное фталевой кислоты — фталгидразид.



Раздел 16. ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ

Работа 68. Иодбензол



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Анилин (примечание 1) | 7.0 г (0.075 моль) |
| 2. Нитрит натрия | 6.0 г (0.086 моль) |
| 3. Соляная кислота, конц. | 24.0 г (0.24 моль) |
| 4. Иодид калия | 15.0 г (0.09 моль) |
| 5. Гидроксид натрия (40% водн. раствор) | |
| 6. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровый стакан объемом 150–200 мл, механическая или магнитная мешалка, капельная воронка, технический термометр, обратный холодильник.

Выделение и очистка: установка для перегонки с водяным паром, прямой холодильник, делительная и коническая воронки, колба Вюрца, аллонж.

Получение хлорида бензолдiazония

Методика синтеза

В фарфоровом стакане (рис. 8) смешивают воду (40 мл), конц. соляную кислоту (24 г) и при перемешивании прибавляют анилин (7 г). Полученный раствор при энергичном перемешивании охлаждают льдом до $0\text{ }^\circ\text{C}$, прибавляют 20 г измельченного льда и к смеси медленно при перемешивании и охлаждении из капельной воронки по каплям

прибавляют раствор нитрита натрия (6 г) в воде (30 мл, примечания 2, 3). Скорость прибавления нитрита натрия регулируют в зависимости от температуры реакционной смеси, которая не должна подниматься выше 5 °С (примечание 4). После прибавления всего раствора нитрита натрия смесь перемешивают 10 мин (примечание 5).

Получение иодбензола

Методика синтеза и выделения

Полученный раствор соли диазония переливают в круглодонную колбу объемом 500 мл, к нему при интенсивном перемешивании маленькими порциями приливают охлажденный раствор иодида калия (15 г) в воде (25 мл). Реакционную смесь оставляют в ледяной воде на 30 мин, присоединяют колбу к обратному холодильнику и нагревают на водяной бане при 80–90 °С до прекращения выделения азота (20–30 мин). Колбу с раствором охлаждают в проточной воде, прибавляют при перемешивании 40% раствор гидроксида натрия для превращения побочного фенола в фенолят до сильно щелочной реакции (универсальная индикаторная бумага). Присоединяют колбу к установке для перегонки с водяным паром (рис. 21) и отгоняют иодбензол с водяным паром (примечание 6). Дистиллят переносят в делительную воронку, тяжелый нижний слой иодбензола отделяют в сухую колбу и сушат прокаленным сульфатом натрия. На следующий день иодбензол отфильтровывают через складчатый фильтр в колбу Вюрца и перегоняют продукт с воздушным холодильником (рис. 19), собирая фракцию иодбензола с т. кип. 185–189 °С. Выход — около 10 г (65%). Литературные данные [2]: т. кип. 189 °С, $n_D^{20} = 1.6213$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.60 (м, 2H, аром. CH), 7.15 м. д. (м, 3H, аром. H) [3].

Примечания

1. Получение анилина описано в работе 62. При работе с анилином следует соблюдать меры предосторожности, так как он токсичен и при попадании на кожу может вызвать раздражение.
2. При необходимости в реакционную массу можно добавить небольшое количество измельченного льда.
3. Конец капельной воронки должен быть погружен в жидкость, чтобы предотвратить потерю азотистой кислоты при ее разложении на поверхности жидкости.
4. В случае необходимости к смеси прибавляют небольшие кусочки льда или временно прекращают прибавление нитрита натрия, продолжая перемешивание.

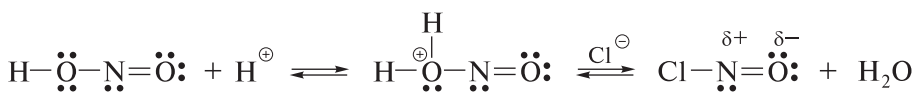
5. Из реакционной массы отбирают каплю раствора и наносят ее на иодкрахмальную бумагу. Если при этом бумага окрасилась в синий цвет, не исчезающий в течение нескольких минут (указывает на присутствие в реакционной массе свободной азотистой кислоты), реакцию диазотирования считают законченной.
6. Отгонку ведут до тех пор, пока в дистилляте не перестанут образовываться маслянистые капли иодбензола.

Утилизация отходов

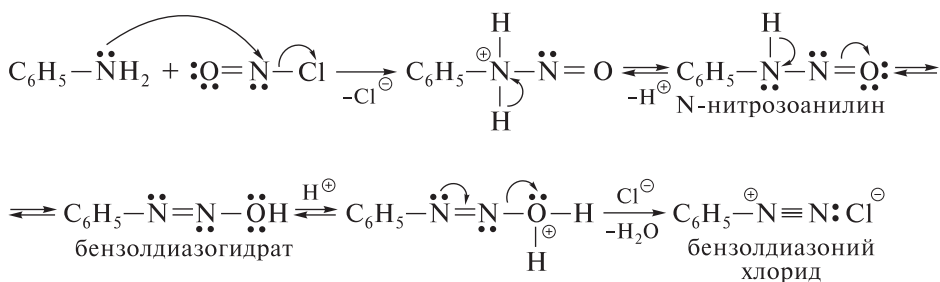
1. Кубовый остаток после перегонки с паром слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Предгон и кубовый остаток после перегонки иодбензола слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

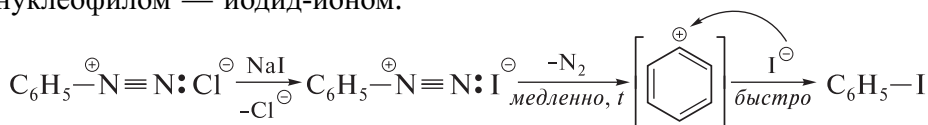
При проведении реакции диазотирования (о диазотировании ароматических аминов см. обсуждение в работе 28, а также в учебнике — т. III, с. 209) в присутствии соляной или бромистоводородной кислот основными диазотирующими агентами являются нитрозил хлорид или бромид ($\text{Cl}-\text{NO}$ или $\text{Br}-\text{NO}$). Их источниками служит вытесняемая минеральной кислотой из соли азотистая кислота. Ее протонирование и замещение фрагмента оксония на галогенид-ион приводят к нитрозилхлориду.



Нитрозилхлорид реагирует с аминогруппой анилина, давая N-нитрозоанилин, перегруппировывающийся в таутомерный бензол-диазогидрат (диазокислоту). Протонирование гидроксигруппы диазогидрата и последующее отщепление молекулы воды приводят к образованию хлорида диазония.



Реакция замещения диазогруппы иодом идет с хорошим выходом при добавлении иодида калия или натрия к соли (хлориду или сульфату) арендиазония. В результате обменной реакции на холоду образуется иодид арендиазония, который в результате термического разложения с выделением азота превращается в соответствующее иодпроизводное. Разложение иодида диазония является лимитирующей стадией процесса и протекает преимущественно по гетеролитическому механизму с образованием арильного катиона, реагирующего далее с нуклеофилом — иодид-ионом.



Иодарены широко применяются в качестве полупродуктов в органическом синтезе. Это связано с тем, что из всех галогенопроизводных ароматического ряда они наиболее активны в реакциях кросс-сочетания и нуклеофильного замещения (в реакциях Хека, Сузуки, Ульмана и др.).

По аналогичной методике получают некоторые другие арилиодиды (табл. 39). Реагенты берут в тех же мольных соотношениях.

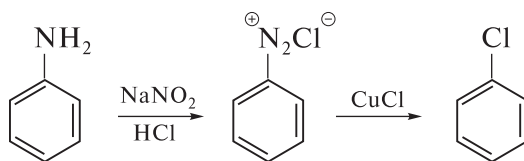
Таблица 39. Арилиодиды, получаемые нагреванием солей диазония в присутствии иодида натрия

Продукт реакции	Исходный анилин	т. пл.	т. кип.	Выход (примечание)
<i>n</i> -Иодтолуол	<i>n</i> -Толуидин	35–36 °С	211–215 °С	70% (1, 2)
<i>n</i> -Фториодбензол	<i>n</i> -Фторанилин	–	182–184 °С	70%
<i>n</i> -Бромидбензол	<i>n</i> -Броманилин	91–92 °С	–	80% (1, 2)
<i>n</i> -Иодхлорбензол	<i>n</i> -Хлоранилин	56–57 °С	–	75% (2)
<i>n</i> -Нитроидбензол	<i>n</i> -Нитроанилин	170–171 °С	–	65% (1, 2)

Примечания:

1. При диазотировании кристаллических аминов перед диазотированием готовят тонкую суспензию их солей: к раствору соляной кислоты в воде прибавляют амин и нагревают до растворения, а затем при перемешивании быстро охлаждают в ледяной бане.
2. Кристаллические продукты после перегонки с водяным паром и охлаждения дистиллята отфильтровывают на воронке Бюхнера и промывают 10% раствором сульфита натрия (10–20 мл).

Работа 69. Хлорбензол (реакция Зандмейера)



Реактивы

1. Анилин (примечание 1)	7.0 г (0.075 моль)
2. Нитрит натрия	6.0 г (0.086 моль)
3. Соляная кислота, конц.	24.0 г (0.24 моль) и 30.0 г (0.3 моль)
4. Сульфат меди ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)	23.0 г (0.092 моль)
5. Хлорид натрия	8.0 г (0.16 моль)
6. Сульфит натрия	5.0 г (0.049 моль)
7. Гидроксид натрия (40% водн. раствор)	
8. Этилацетат	30 мл
9. Сульфат и гидроксид натрия	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровый стакан объемом 150–200 мл, механическая или магнитная мешалка, капельная воронка, технический термометр, обратный холодильник.

Выделение и очистка: установка для перегонки с водяным паром, прямой холодильник, делительная и коническая воронки, колба Вюрца, аллонж.

Получение хлорида меди(І)

Методика синтеза и выделения

В колбе Эрленмейера растворяют сульфат меди (23 г) и хлорид натрия (8 г) в воде (75 мл) при нагревании до 60–70 °С, периодически перемешивая смесь. К полученному раствору при перемешивании прибавляют раствор сульфита натрия (5 г) в воде (40 мл). Колбу со смесью охлаждают в проточной воде, осторожно декантируют (сливают) раствор, а белый осадок хлорида меди промывают, суспендируя в воде (100 мл). Воду декантируют, а осадок хлорида меди оставляют под небольшим слоем воды до приготовления раствора хлорида бензолдиазония. Непосредственно перед прибавлением соли диазония хлорид

меди отделяют от воды декантацией, быстро растворяют осадок в холодной смеси конц. соляной кислоты (30 г) и воды (35 г) и переливают полученный раствор в круглодонную колбу для перегонки с водяным паром объемом 500 мл.

Получение хлорида бензолдиазония

Методика синтеза

В фарфоровом стакане (рис. 8) смешивают воду (40 мл) и конц. соляную кислоту (24 г) и при перемешивании прибавляют анилин (7 г). Полученный раствор при энергичном перемешивании охлаждают льдом до 0 °С, добавляют измельченный лед (20 г) и к полученной смеси медленно при перемешивании и охлаждении из капельной воронки по каплям прибавляют раствор нитрита натрия (6 г) в воде (30 мл, примечания 2, 3). Скорость прибавления нитрита натрия регулируют в зависимости от температуры реакционной смеси, которая не должна подниматься выше 5 °С (примечание 4). После прибавления всего раствора нитрита натрия смесь перемешивают 10 мин (примечание 5).

Получение хлорбензола

Методика синтеза и выделения

Приготовленный раствор соли диазония приливают небольшими порциями при интенсивном перемешивании к полученному ранее охлажденному раствору хлорида меди в соляной кислоте, который находится в круглодонной колбе для перегонки с паром объемом 500 мл. При этом выделяется темно-коричневый комплекс соли диазония и хлорида меди. Реакционную смесь помещают в ледяную воду на 30 мин, затем вынимают из нее и оставляют при комнатной температуре на 30 мин (примечание 6). Присоединяют колбу к обратному холодильнику и нагревают 20–30 мин на водяной бане при 80–90 °С до прекращения выделения азота (при этом выделяется маслянистый слой хлорбензола). Колбу с раствором охлаждают в проточной воде, прибавляют при перемешивании 40% раствор гидроксида натрия (примечание 7) до сильно-щелочной реакции (универсальная индикаторная бумага). Присоединяют колбу к установке для перегонки с водяным паром (рис. 21) и отгоняют хлорбензол с водяным паром (примечание 8). Дистиллят переносят в делительную воронку, тяжелый (нижний) слой хлорбензола отделяют, а водную часть дистиллята экстрагируют этилацетатом (дважды порциями по 15 мл). Экстракты объединяют с хлорбензолом и сушат прокаленным сульфатом натрия. На следующий

день раствор отфильтровывают через воронку со складчатым фильтром в колбу Вюрца и перегоняют (рис. 27). Сначала отгоняют этилацетат, а затем собирают фракцию с т. кип. 126–132 °С. Выход хлорбензола — около 5 г (60%). После повторной перегонки над твердым гидроксидом натрия получают бесцветный хлорбензол. Литературные данные [2]: т. кип. 132.1 °С, $n_D^{20} = 1.5248$.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.15 м. д. (м, 5H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Получение анилина описано в работе 62. При работе с анилином следует соблюдать меры предосторожности, так как он токсичен и при попадании на кожу может вызвать раздражение.
2. При необходимости в реакционную массу можно прибавить небольшое количество измельченного льда.
3. Конец капельной воронки должен быть погружен в жидкость, чтобы предотвратить потерю азотистой кислоты при ее разложении на поверхности жидкости.
4. В случае необходимости к смеси прибавляют небольшие кусочки льда или временно прекращают прибавление нитрита натрия, продолжая перемешивание.
5. Из реакционной массы отбирают каплю раствора и наносят ее на иодкрахмальную бумагу. Если при этом бумага окрасилась в синий цвет, не исчезающий в течение нескольких минут (указывает на присутствие в реакционной массе свободной азотистой кислоты), реакцию диазотирования считают законченной.
6. При температуре смеси выше 15 °С комплекс начинает разлагаться с выделением азота.
7. Эта операция необходима для превращения побочного фенола в фенолят, что предотвращает его отгонку при перегонке с паром.
8. Отгонку ведут до тех пор, пока в дистилляте не перестанут образовываться маслянистые капли хлорбензола.

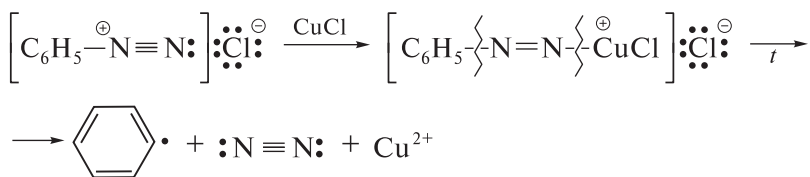
Утилизация отходов

1. Кубовый остаток после перегонки с паром слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Отогнанный растворитель, предгон и кубовый остаток после перегонки хлорбензола слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

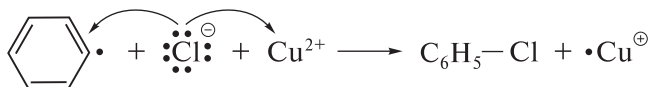
Обсуждение

Механизм диазотирования ароматических аминов приведен в работах 28 и 68 (дополнительно см. в учебнике, т. III, с. 209), практика диазотирования обсуждена в работе 28. Реакцию замещения диазогруппы на хлор или бром осуществляют, смешивая свежеприготовленный раствор соли диазония с раствором хлорида или бромида одновалентной меди при комнатной температуре с последующим термолизом полученного комплекса (реакция Зандмейера, дополнительно см. учебник т. III, с. 215). При этом применяют следующее соотношение реагентов: на 1 моль амина берут 4–6 эквивалентов кислоты и 0.3–1 эквивалент галогенида одновалентной меди.

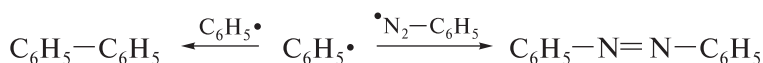
Реакция разложения соли диазония в присутствии одновалентной меди протекает по гомолитическому механизму с образованием арильного радикала. Первоначально образуется комплекс диазония с солью одновалентной меди. Благодаря восстановительным свойствам меди этот комплекс далее разлагается с гомолитическим разрывом связей с образованием арильного радикала и молекулы азота:



Последующее присоединение хлора к арильному радикалу сопровождается восстановлением двухвалентного иона меди. Таким образом, одновалентная медь в реакции Зандмейера способствует образованию арильного радикала и выполняет роль переносчика электронов:



В пользу радикального механизма реакции говорят образующиеся побочные продукты ряда бифенила и азобензола. Первый из них образуется в результате димеризации двух арильных радикалов, а второй — при взаимодействии арильного радикала с азо-радикалом, образующимся при разрушении комплекса диазония с солью одновалентной меди:



Скорость реакции зависит от наличия в ядре заместителей. Галогены и нитрогруппа в ароматическом кольце диазония, как правило, увеличивают скорость реакции и выход галогенопроизводных. Электронодонорные заместители (алкильные и алкоксигруппы) в *орто*- и *пара*-положениях снижают скорость реакции и выход продуктов.

По аналогичной методике получают и другие арилхлориды и арилбромиды (табл. 40). Реагенты берут в тех же мольных соотношениях.

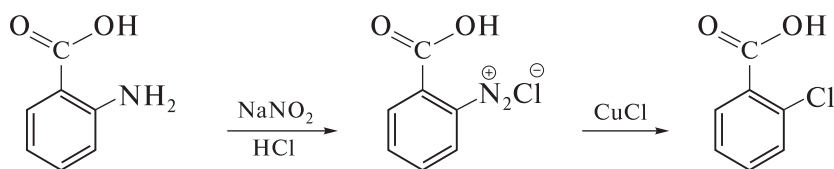
Таблица 40. Арилгалогениды, получаемые из солей диазония по реакции Зандмейера

Продукт реакции	Исходный анилин	т. пл. продукта	т. кип. продукта	Выход (примечание)
<i>n</i> -Хлортолуол	<i>n</i> -Толуидин	—	158–162 °С	80% (1)
<i>n</i> -Бромхлорбензол	<i>n</i> -Броманилин	62–64 °С	—	60% (1, 2)
1,4-Дихлорбензол	<i>n</i> -Хлоранилин	53–54 °С	—	60% (2)
<i>n</i> -Нитрохлорбензол	<i>n</i> -Нитроанилин	84–85 °С	238–242 °С	70% (1, 2)
<i>m</i> -Нитрохлорбензол	<i>m</i> -Нитроанилин	44–45 °С	235–236 °С	90% (1, 2, 3)
<i>n</i> -Бромтолуол	<i>n</i> -Толуидин	24–26 °С	183–185 °С	60% (1, 4)

Примечания:

1. При диазотировании кристаллических аминов перед диазотированием готовят тонкую суспензию их солей: к раствору соляной кислоты в воде прибавляют амин и нагревают до растворения, а затем при перемешивании охлаждают в ледяной бане.
2. Кристаллические продукты после перегонки с водяным паром отфильтровывают на воронке Бюхнера после охлаждения дистиллята.
3. Смесь соли диазония и хлорида меди выдерживают 1 ч.
4. В синтезе *n*-бромтолуола и других арилбромидов используют бромид меди, получаемый аналогично хлориду меди, с использованием эквивалентного количества бромида натрия вместо хлорида натрия. Перед прибавлением бромида меди растворяют в конц. бромистоводородной кислоте (25 мл), а для диазотирования используют эквивалентное количество бромистоводородной или серной кислот. Бромтолуол получают, пропуская водяной пар через раствор бромида меди, в который постепенно из капельной воронки прибавляют под поверхность жидкости раствор соли *n*-толуолдиазония.

Работа 70. *o*-Хлорбензойная кислота (реакция Зандмейера)



Реактивы

1. Антраниловая кислота (примечание 1)	5.0 г (0.037 моль)
2. Нитрит натрия	3.0 г (0.043 моль)
3. Соляная кислота, конц.	12.0 г (0.12 моль) и 15.0 г (0.15 моль)
4. Сульфат меди (CuSO ₄ · 5H ₂ O)	11.5 г (0.046 моль)
5. Хлорид натрия	4.0 г (0.08 моль)
6. Сульфит натрия	2.5 г (0.025 моль)

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровый стакан объемом 150–200 мл, механическая или магнитная мешалка, капельная воронка, технический термометр.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Получение хлорида меди(І)

Методика синтеза и выделения

Медный купорос (11.5 г) и хлорид натрия (4 г) растворяют в воде (40 мл) в колбе Эрленмейера при нагревании до 60–70 °С, периодически перемешивая смесь. К полученному раствору при перемешивании прибавляют раствор сульфита натрия (2.5 г) в воде (20 мл). Колбу со смесью охлаждают в проточной воде, осторожно декантируют (сливают) надосадочный раствор, белый осадок хлорида меди промывают, суспендируя в воде (25 мл), воду декантируют, а осадок хлорида меди оставляют под небольшим слоем воды до приготовления раствора соли диазония. Непосредственно перед прибавлением соли диазония хлорид меди отделяют от воды декантацией, быстро растворяют осадок в холодной смеси конц. соляной кислоты (15 г) и воды (18 г) и переливают в колбу Эрленмейера объемом 500 мл.

Получение *o*-хлорбензойной кислоты

Методика синтеза и выделения

В фарфоровом стакане (рис. 8) смешивают воду (15 мл) и конц. соляную кислоту (12.0 г) и при перемешивании прибавляют антралиловую кислоту (5 г). Полученную смесь при энергичном перемешивании охлаждают льдом до 0 °С, прибавляют измельченный лед (5 г), затем медленно при перемешивании и охлаждении из капельной воронки по каплям прибавляют раствор нитрита натрия (3 г) в воде (15 мл, примечания 2, 3). Скорость прибавления нитрита натрия регулируют в зависимости от температуры реакционной смеси, которая не должна подниматься выше 5 °С (примечание 4). После прибавления всего раствора нитрита натрия смесь перемешивают 10 мин (примечание 5). Полученный прозрачный раствор соли диазония осторожно приливают небольшими порциями при интенсивном перемешивании к раствору хлорида меди в соляной кислоте (примечание 6). После окончания реакции *o*-хлорбензойную кислоту отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают холодной водой до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага) и перекристаллизовывают из воды (рис. 26, А). Выход — около 3 г (53%) *o*-хлорбензойной кислоты с т. пл. 139–141 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 141–142 °С.

ИК-спектр (KBr): 3000 (ОН), 1670 см⁻¹ (C=O).

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 13.0 (уш. с, 1H, ОН)

7.84 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, аром. СН), 7.5 м. д. (м, 3H, аром. СН) [3].

Примечания

1. Получение антралиловой кислоты описано в работе 54.
2. При необходимости в реакционную массу можно прибавить небольшое количество измельченного льда.
3. Конец капельной воронки должен быть погружен в жидкость, чтобы предотвратить потерю азотистой кислоты при ее разложении на поверхности жидкости.
4. В случае необходимости к смеси прибавляют небольшие кусочки льда или временно прекращают прибавление нитрита натрия, продолжая перемешивание.
5. Из реакционной массы отбирают каплю раствора и наносят ее на иодкрахмальную бумагу. Если при этом бумага окрасилась в синий цвет, не исчезающий в течение нескольких минут (что указывает на присутствие в реакционной массе свободной азотистой кислоты), реакцию диазотирования считают законченной.

6. Хлорид меди должен находиться в колбе Эрленмейера объемом не менее 500 мл, так как при этой операции наблюдается сильное вспенивание из-за выделения азота.

Утилизация отходов

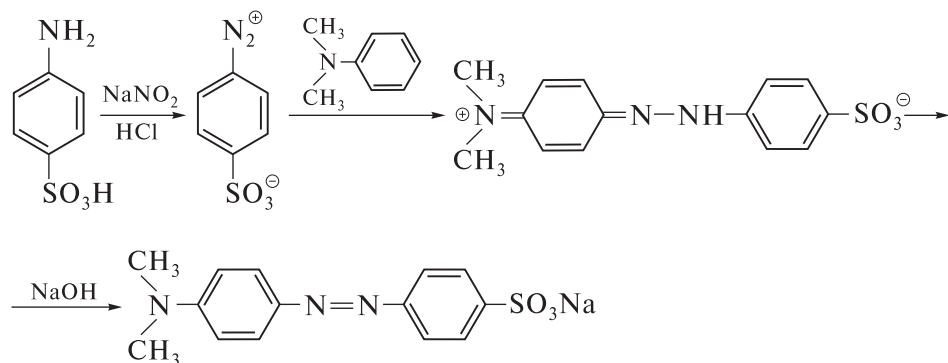
Фильтрат и маточный раствор в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

Для превращения антраниловой кислоты в *o*-хлорбензойную кислоту использована реакция диазотирования с последующим разложением соли диазония по реакции Зандмейера в присутствии одновалентной меди. Механизм образования арендиазония и его трансформации в хлорарены описан в работе 69 (см. дополнительно обсуждение в работе 28, а также в учебнике, т. III, с. 209 и 215).

По аналогичной методике из антраниловой кислоты с выходом 45% синтезируют *o*-бромбензойную кислоту с т. пл. 148–150 °С. Реагенты берут в тех же мольных соотношениях, заменив хлорид меди(II) бромидом меди(II), получаемым с использованием эквивалентного количества бромида натрия вместо хлорида натрия. Бромид меди перед смешением с диазонием растворяют в конц. бромистоводородной кислоте (15 мл), а для диазотирования используют эквивалентное количество бромистоводородной кислоты.

Работа 71. Гелиантин



Реактивы

1. Сульфаниловая кислота	4.3 г (0.025 моль)
2. Гидроксид натрия	1.0 г (0.025 моль)
3. Нитрит натрия	1.8 г (0.028 моль)
4. Соляная кислота (2 н водн. раствор)	12.5 мл (0.025 моль)
5. Соляная кислота (1 н водн. раствор)	25 мл (0.025 моль)
6. N,N-Диметиланилин	3.0 г (0.025 моль)

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровые стаканы объемом 100 и 500 мл, мешалка, капельная воронка, технический термометр.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера.

Методика синтеза и выделения

В фарфоровом стакане емкостью 100 мл готовят раствор гидроксида натрия (1 г) в воде (15 мл), в котором при легком нагревании растворяют сульфаниловую кислоту (4.3 г, примечание 1). После ее растворения к смеси прибавляют раствор нитрита натрия (1,8 г) в воде (20 мл). Полученный раствор охлаждают льдом и приливают при перемешивании (рис. 8) в стакан емкостью 500 мл с 2 н раствором соляной кислоты (12.5 мл). Через несколько минут выделяется белый, порошкообразный осадок соли диазония (примечание 2). В маленьком стаканчике растворяют свежеперегнанный диметиланилин (3.0 г) в 1 н растворе соляной кислоты (25 мл, примечание 3). Полученный раствор приливают к суспензии диазотированной сульфаниловой кислоты, находящейся в стакане емкостью 500 мл, и тщательно перемешивают. Через 5–10 мин образуется густая паста красной внутренней соли красителя, устойчивой к действию кислоты. Для превращения в натриевую соль к пасте прибавляют 2 н раствор гидроксида натрия до сильно-щелочной реакции ($\text{pH} > 10$, универсальный индикатор), хорошо перемешивают и нагревают до кипения (примечание 4). Смесь охлаждают в ледяной воде, выделившиеся оранжевые кристаллы натриевой соли красителя отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г; примечание 5). Сырой продукт гелиантин (метилловый оранжевый) может быть перекристаллизован из небольшого количества воды (рис. 26, А). Выход — около 7.0 г (93%).

^1H ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.79 (д, 2H, $J = 7.1$ Гц, CH), 7.70 (м, 4H, CH), 6.80 (д, 2H, $J = 7.1$ Гц, CH), 3.35 (с, 3H, CH_3), 3.05 м. д. (с, 3H, CH_3) [3].

Примечания

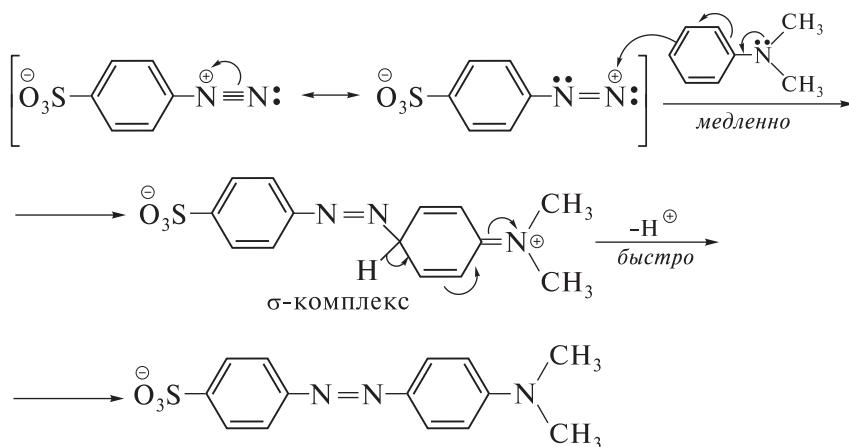
1. После растворения всей кислоты раствор должен иметь щелочную или нейтральную реакцию (универсальный индикатор).
2. Полученный продукт не отделяют, а используют в виде суспензии. Образовавшаяся внутренняя соль диазония более устойчива, чем другие соли диазония, и может храниться несколько часов.
3. Необходимо следить за тем, чтобы растворился весь диметиланилин, о чем свидетельствует отсутствие маслянистых пятен на поверхности раствора.
4. При этом большая часть красителя переходит в раствор.
5. Натриевая соль хорошо растворима в воде, поэтому для ополаскивания стакана и промывания осадка лучше использовать насыщенный раствор хлорида натрия.

Утилизация отходов

Фильтрат и маточный раствор после перекристаллизации красителя слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

Азосочетание солей диазония с фенолами и анилинами представляет собой реакцию ароматического электрофильного замещения S_EAr (см. в учебнике, т. III, с. 220). Как и в других реакциях ароматического электрофильного замещения, ключевой стадией реакции является образование резонансно стабилизированного σ -комплекса.

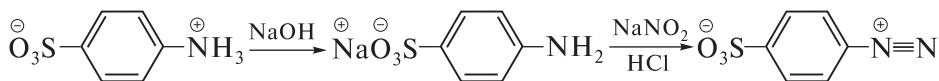


Катион диазония имеет делокализованный положительный заряд и поэтому является сравнительно слабым электрофильным агентом. Он может взаимодействовать только с наиболее реакционноспособ-

ными ароматическими соединениями, содержащими сильные электронодонорные группы (OH , O^- , NH_2 , NHR , NR_2). Благодаря низкой реакционной способности ионов диазония реакция азосочетания протекает избирательно с образованием *пара*-замещенных азобензолов. Азосочетание протекает в *орто*-положение к электронодонорной группировке только в том случае, если *пара*-положение уже занято.

Для азотосочетания арендиазония с ариламинами реакцию проводят в слабокислой или нейтральной среде, поскольку при $\text{pH} < 5$ концентрация свободного амина снижается за счет солеобразования, что приводит к потере электронодонорных свойств аминогруппы и существенному снижению реакционной способности ароматического ядра. При сочетании арендиазония с фенолом или 1,3-дикарбонильными соединениями реакцию проводят в щелочной среде (pH 8–10), а наиболее реакционноспособные фенолы (например, β -нафтол) сочетают при pH 5–7. Щелочная среда при азосочетании фенолов (енолов) вызывает их ионизацию, что существенно увеличивает электронодонорные свойства заместителя и реакционную способность азосоставляющей. Однако при $\text{pH} > 10$ выход продуктов азосочетания с фенолами снижается, что обусловлено превращением дизониевых солей в недиссоциированные диазогидраты или диазотат-ионы, не являющиеся электрофильными агентами. В ряде случаев используют добавки основных катализаторов — ацетата натрия или пиридина.

Перед проведением азосочетания проводится предварительная стадия приготовления соли арендиазония. Поскольку сульфаниловая кислота плохо растворима в воде при $\text{pH} < 7$, ее предварительно растворяют в эквивалентном количестве водной щелочи. Последовательное прибавление нитрита натрия и соляной кислоты к полученному раствору генерирует в нем диазотирующие агенты (например, нитрозилхлорид или катион нитрозония). Это приводит к образованию арендиазония, который в случае сульфаниловой кислоты существует в виде биполярного цвиттер-иона, малорастворимого в воде (механизм реакции диазотирования приведен в обсуждении работы 28, подробнее см. в учебнике, т. III, с. 209).

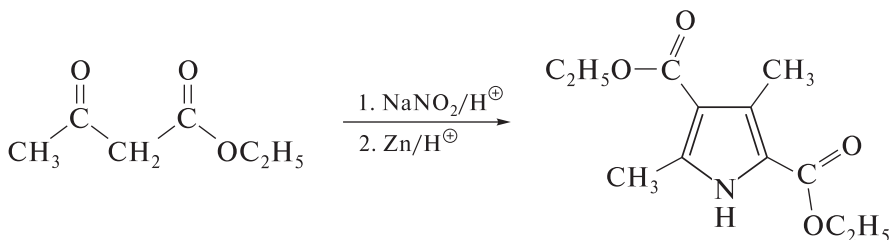


Реакция азосочетания широко применяется как в промышленном, так и в лабораторном синтезе красителей, а также для получения некоторых биологически активных соединений и лекарственных средств. В некоторых случаях восстановлением азосоединений, образующихся с высокой региоселективностью, получают амины.

Раздел 17.

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Работа 72. 3,5-Дикарбоэтокси-2,4-диметилпиррол (реакция Кнорра)



Реактивы

- | | |
|--------------------------------------|-------------------|
| 1. Ацетоуксусный эфир (примечание 1) | 13.0 г (0.1 моль) |
| 2. Нитрит натрия | 3.5 г (0.05 моль) |
| 3. Цинковая пыль | 7.0 г (0.11 моль) |
| 4. Уксусная кислота | 40 мл |
| 5. Этиловый спирт | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 100 мл, капельная воронка, термометр, обратный холодильник, магнитная или механическая мешалка с затвором.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения [15, с. 7]

В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, термометром и магнитной или механической мешалкой с затвором (рис. 9, Б), помещают ацетоуксусный эфир (13 г) и уксусную кислоту (40 мл). Раствор охлаждают в ледяной бане до 0 °С и при энергичном перемешивании медленно, поддерживая температуру реакционной смеси около 5 °С (примечание 2), из капельной воронки по каплям прибавляют раствор нитрита натрия (3.5 г) в воде (6 мл). После прибавления раствора нитрита натрия охлаждающую баню убирают и смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре. Капельную воронку заменяют на обратный холодильник, а термометр заменяют на пробку и при интенсивном перемешивании небольшими порциями в течение 20–30 мин вносят цинковую пыль (7 г, примечание 3). Реакционную смесь при перемешивании кипятят 45 мин, охлаждают и осторожно декантируют раствор в стакан с водой (40 мл), помешивая содержимое стакана (примечания 4, 5). Смесь оставляют на 12 ч при комнатной температуре (на ночь). Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают водой и тщательно отжимают. Продукт перекристаллизовывают из этанола (15–20 мл, рис. 26, Б). Выход 3,5-дикарбоэтокси-2,4-диметилпиррола — около 6.0 г (50%) в виде желтоватых игольчатых кристаллов с т. пл. 136–137 °С, розовеющих при хранении. Литературные данные [2]: т. пл. 138–139 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 9.5 (уш. с, 1H, NH), 4.43 (м, 4H, 2CH₂), 2.57 (с, 3H, CH₃), 2.53 (с, 3H, CH₃), 1.36 м. д. (м, 6H, CH₃) [3].

Примечания

1. Получение ацетоуксусного эфира описано в работе 103.
2. При необходимости в охлаждающую смесь прибавляют поваренную соль и тщательно перемешивают.
3. При использовании магнитной мешалки обратный холодильник можно присоединить сразу при сборке прибора, а термометр заменяют на пробку и используют это горло для внесения цинка.
4. После внесения нескольких порций цинка смесь закипает, поэтому последующие порции следует прибавлять осторожно, остерегаясь выброса реакционной массы. После прибавления каждой порции цинка горло колбы следует закрывать пробкой.
5. При необходимости остаток непрореагировавшего цинка в реакционной колбе можно промыть уксусной кислотой (5 мл), осторожно декантировав раствор в стакан с продуктом.

Утилизация отходов

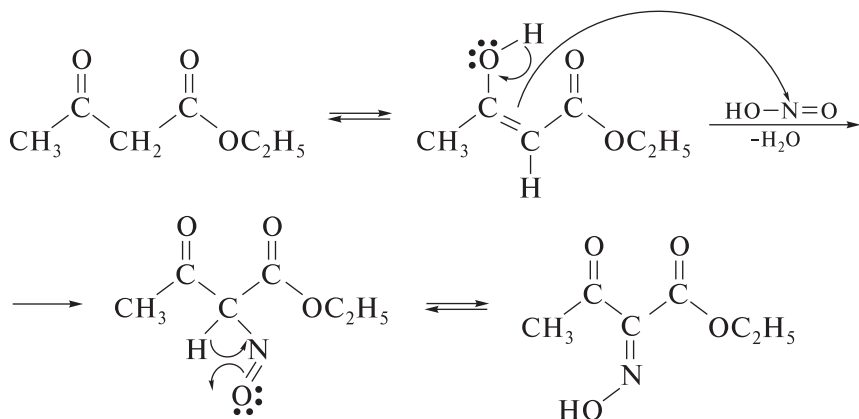
1. Фильтрат слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Маточный раствор после перекристаллизации слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

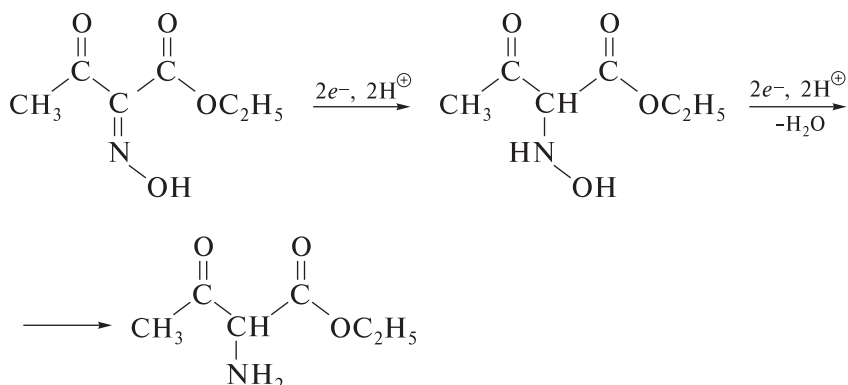
Метод Кнорра, основанный на конденсации α -аминокарбонильных соединений с карбонильными соединениями, содержащими активную метиленовую группу, является одним из важнейших методов синтеза производных пиррола (см. дополнительно учебник, т. III, с. 262). Однако во многих случаях реакция осложняется нестабильностью α -аминокарбонильных соединений. Поэтому ряд методик, в том числе и приведенная выше, основан на генерации α -аминокарбонильных производных непосредственно в реакционной смеси (*in situ*).

В описанном синтезе α -аминоацетоуксусный эфир, образующийся при восстановлении α -изонитрозоацетоуксусного эфира, сразу конденсируется с молекулой исходного ацетоуксусного эфира, давая в результате циклодегидратации пиррольное ядро.

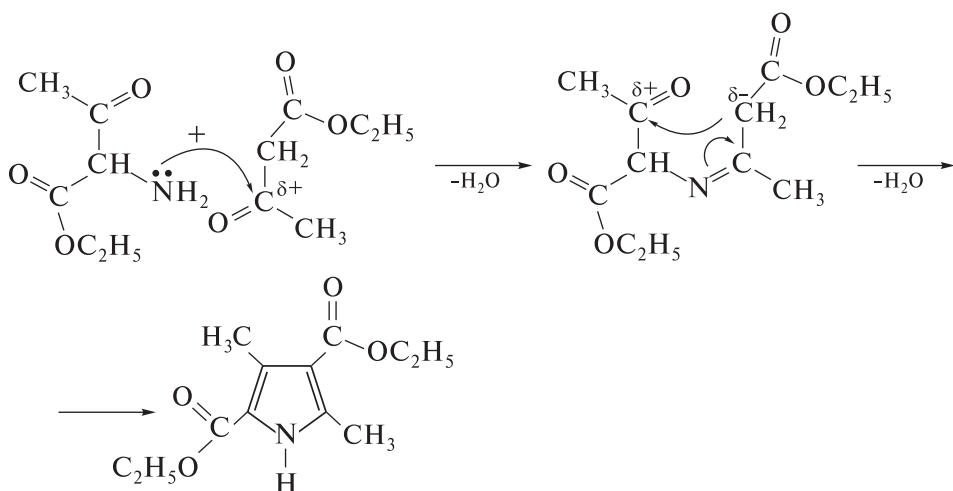
Таким образом, циклизация состоит из ряда последовательных превращений. На первой стадии нитрозируется молекула ацетоуксусного эфира. Источником нитрозирующих агентов служит вытесняемая уксусной кислотой из соли азотистая кислота. В результате атаки енольной формы карбонильного соединения образуется α -нитрозокарбонильное производное, таутомерной формой которого является α -изонитрозопроизводное.



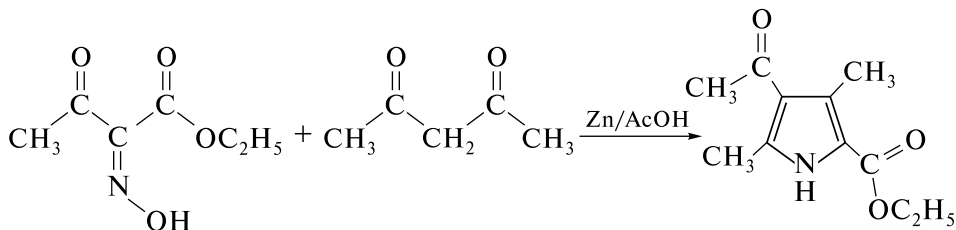
На следующем этапе при действии цинка нитрозоацетоуксусный эфир восстанавливается. Восстановление нитрозогруппы протекает ступенчато, присоединением двух пар электронов и четырех протонов, и таким образом, после отщепления молекулы воды нитрозопроизводное превращается в α -аминоацетоуксусный эфир.



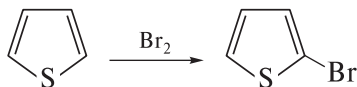
Образовавшееся аминопроизводное конденсируется с молекулой исходного ацетоуксусного эфира, давая иминопроизводное, которое далее легко подвергается циклодегидратации с образованием пиррольного ядра.



Варьирование карбонильного компонента, вводимого на заключительной стадии конденсации в методе Кнорра, дает возможность получения различных замещенных пирролов. Так, восстановительная циклизация эквимольной смеси изонитрозоацетоуксусного эфира и ацетилаcetона приводит к соответствующему ацетилпирролу с высоким выходом.



Работа 73. 2-Бромтиофен



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Тиофен | 13.0 г (0.15 моль) |
| 2. Бром | 27.0 г (0.17 моль) |
| 3. Хлороформ | 60 мл |
| 4. Бромоводородная кислота (10–20% раствор) | |
| 5. Карбонат натрия (5% водн. раствор) | |
| 6. Гидроксид калия | 5.0 г |
| 7. Этиловый спирт | 25 мл |
| 8. Хлористый метилен | 20 мл |
| 9. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 100 мл, капельная воронка с отводом для выравнивания давления, магнитная или механическая мешалка с герметичным затвором, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка, шланг с воронкой, заканчивающийся над стаканом с водой для поглощения бромоводорода (примечание 1).

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [16]

В колбу, снабженную капельной воронкой, термометром (рис. 9, Б) и системой для поглощения бромоводорода (рис. 6, Д), помещают тиофен (13 г), хлороформ (30 мл) и охлаждают раствор ледяной водой до 0–5 °С. К перемешиваемому раствору, поддерживая температуру ниже 5 °С, в течение 1 ч по каплям прибавляют из капельной воронки раствор брома (27 г) в хлороформе (10 мл, примечания 2–3). После добавления всего количества брома смесь перемешивают еще 30 мин и выливают в воду (100 мл). Органический (нижний) слой отделяют, промывают 5% раствором карбоната натрия, водой и отгоняют растворитель с помощью роторного испарителя (примечание 4). В колбе Эрленмейера при нагревании растворяют гидроксид калия (5 г) в этаноле (25 мл) и осторожно при перемешивании небольшими порциями прибавляют раствор к продукту галогенирования (примечание 5). К колбе присоединяют обратный холодильник (рис. 6, А) и кипятят смесь 30 мин, затем выливают в воду и отделяют органический (нижний) слой. Водный слой экстрагируют хлористым метиленом (20 мл), объединяют органические фазы и сушат экстракт безводным сульфатом натрия. На следующий день раствор фильтруют через складчатый фильтр от осушителя, отгоняют растворитель на водяной бане (рис. 29, примечание 4) и перегоняют полученный продукт (рис. 18), собирая фракцию с т. кип. 151–155 °С. Выход 2-бромтиофена — около 18 г (72%). Литературные данные [2]: т. кип. 153–154 °С, 44 °С (15 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.6841$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.27 (м, 1H, 5-H), 7.06 (м, 1H, 3-CH), 6.92 м. д. (м, 1H, 4-CH) [3].

Примечания

1. Все части прибора должны быть тщательно высушены. Перед синтезом следует проверить кран капельной воронки для брома на герметичность, налив в нее 1–2 мл хлороформа.
2. Все работы с бромом следует проводить под тягой, соблюдая меры предосторожности, так как при попадании на кожу он вызывает сильные ожоги, а его пары токсичны. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.4 и 1.9.
3. Для поглощения выделяющегося бромоводорода применяется вода, уже насыщенная HBr (10–20% раствор). После многократного на-

сыщения ее перегоняют и при температуре 124–126 °С собирают 48% бромоводородную кислоту.

4. При отсутствии роторного испарителя растворитель можно отогнать на водяной бане (рис. 29).
5. В ходе этой операции происходит элиминирование бромоводорода от побочных аддуктов, поэтому наблюдается сильный разогрев смеси и при резком прибавлении щелочи возможен выброс реакционной смеси из колбы.

Утилизация отходов

1. Раствор из склянки для улавливания бромоводорода слить в сборник «Раствор HBr».
2. Водную фазу после экстракций продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, содержащие галогены».
3. Отогнанный растворитель слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
4. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
5. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

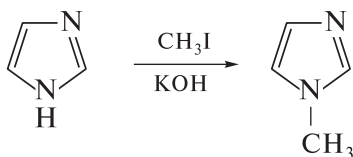
Обсуждение

Галогенирование тиафена является электрофильным замещением в ароматическом ядре (S_EAr). По сравнению с бензолом, тиафен существенно более реакционноспособен, поэтому реакция протекает без использования катализаторов (кислот Льюиса). В скорость лимитирующей стадии образуется σ -комплекс, причем α - σ -комплекс несколько более стабилен, чем β - σ -комплекс, благодаря лучшей делокализации положительного заряда. Поэтому бромирование, как и другие реакции электрофильного замещения (ацилирование, сульфирование, нитрование) в тиафене, протекает преимущественно в α -положение.



По методике, аналогичной получению бромтиофена, из 2-хлортиофена с выходом 80% синтезируют 2-бром-5-хлортиофен. Литературные данные [2]: т. кип. 70 °С (18 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5950$.

Работа 74. 1-Метилимидазол



Реактивы

1. Имидазол	10.0 г (0.15 моль)
2. Гидроксид калия	30.0 г (0.45 моль)
3. Метилиодид (примечание 1)	10.0 мл (0.16 моль)
4. Ацетон	100 мл

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 250 мл, термометр, капельная воронка, магнитная или механическая мешалка.

Выделение и очистка: круглодонная колба объемом 100 мл, роторный испаритель, делительная воронка, комплект посуды для перегонки в вакууме.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [15, с. 95]

В трехгорлой колбе, снабженной термометром и капельной воронкой (рис. 9, Б), растворяют гидроксид калия (30 г) в воде (25 мл). Раствор охлаждают до комнатной температуры и при перемешивании в колбу прибавляют ацетон (70 мл) и имидазол (10 г), затем охлаждают до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ и при перемешивании из капельной воронки в течение 15 мин к нему прибавляют по каплям метилиодид (18 г, примечание 1). После прибавления метилиодида охлаждающую баню убирают и перемешивают реакционную смесь 1 ч при комнатной температуре. Смесь переносят в делительную воронку, органический слой (верхний) отделяют, а водный экстрагируют ацетоном (дважды по 15 мл). Экстракты объединяют и упаривают с помощью роторного испарителя (примечание 2). К колбе насадкой Кляйзена присоединяют прямой холодильник и перегоняют продукт в вакууме (рис. 24, Б), собирая фракцию, кипящую при $128\text{--}132\text{ }^{\circ}\text{C}$ (15 мм рт. ст.). Выход 1-метилимидазола — около 8 г (65%). Литературные данные [2]: т. кип. $198\text{ }^{\circ}\text{C}$, $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2 мм рт. ст.), $n_{\text{D}}^{20} = 1.4970$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.41 (уш. с, 1H, 2-CH), 7.03 (м, 1H, 4-CH), 6.89 (м, 1H, 5-CH), 3.66 м. д. (с, 3H, CH_3) [3].

Примечания

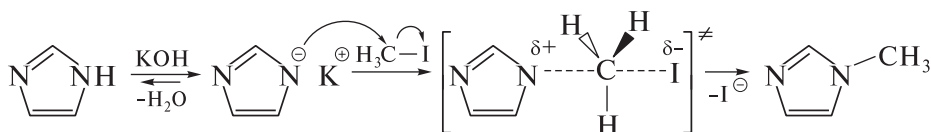
1. Метилиодид высокотоксичен, поэтому при работе с ним следует тщательно соблюдать меры предосторожности, избегая его попадания на кожу или вдыхания паров.
2. При отсутствии роторного испарителя избыток растворителя можно отогнать в приборе для перегонки в вакууме, нагревая колбу на водяной бане.

Утилизация отходов

1. Водную фазу после отделения продукта слить в сборник «Вода/органические растворители».
2. Отгон растворителя, предгон и кубовый остаток слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

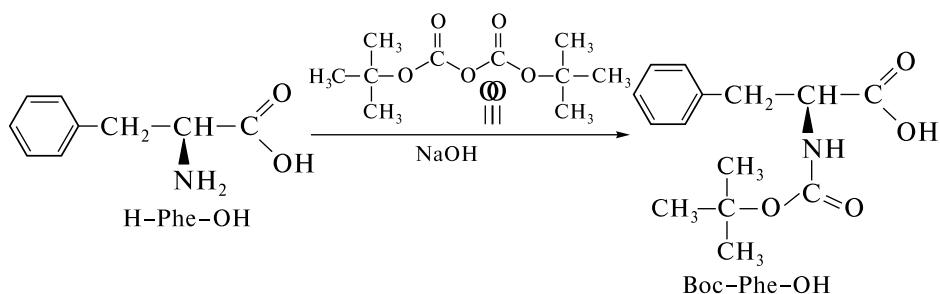
N-Алкилирование азотсодержащих гетероциклов обычно проводят в присутствии оснований — гидроксидов или алкоксидов щелочных металлов, гидрида или амида натрия. Под действием основания N–H-связь ионизируется, что приводит к повышению нуклеофильных свойств гетероатома. Поэтому соли азотсодержащих гетероциклов легко реагируют с электрофильными агентами. Реакция алкилирования протекает по механизму S_N2 .



В случае имидазола реакция часто осложняется алкилированием второго гетероатома, поэтому для получения продукта моноалкилирования важно соблюдать условия проведения синтеза, особенно температуру и соотношение реагентов.

Раздел 18. АМИНОКИСЛОТЫ

Работа 75. *L*-*N*-трет-Бutoксикарбонилфенилаланин



Реактивы

1. <i>L</i> -Фенилаланин (примечание 1)	5.0 г (0.03 моль)
2. Гидроксид натрия	1.3 г (0.03 моль)
3. Гидрокарбонат натрия	2.5 г (0.03 моль)
4. Изопропиловый спирт	40 мл
5. Ди(трет-бутил)дикарбонат (Вос-ангидрид)	9.0 г (0.04 моль)
6. Петролейный эфир	40 мл
7. Соляная кислота (10% водн. раствор)	25 мл
8. Диэтиловый эфир	75 мл
9. Сульфат натрия	
10. <i>n</i> -Гексан	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, магнитная или механическая мешалка.

Выделение и очистка: делительная воронка, роторный испаритель.

Методика синтеза и выделения [17]

В круглодонной колбе готовят раствор гидроксида натрия (1.3 г) и гидрокарбоната (2.5 г) в воде (40 мл), при перемешивании растворяют в

нем *L*-фенилаланин (5.0 г, примечание 2). После полного растворения аминокислоты к раствору прибавляют изопропиловый спирт (40 мл) и Вос-ангидрид (9.0 г, примечание 3). Смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре и упаривают на роторном испарителе до $\frac{1}{2}$ первоначального объема. Раствор переносят в делительную воронку и экстрагируют остатки непрореагировавшего Вос-ангидрида петролевым эфиром (дважды по 20 мл). Водный раствор переносят в коническую колбу, охлаждают при перемешивании в ледяной бане до 5 °С и осторожно (примечание 4) по каплям прибавляют к нему разбавленный 10% раствор соляной кислоты (20–25 мл) до pH 2 (универсальный индикатор). Продукт экстрагируют диэтиловым эфиром (3 порции по 20–25 мл, примечание 5), органический экстракт промывают водой (20 мл) и сушат сульфатом натрия. На следующий день раствор фильтруют от осушителя, отгоняют растворитель на роторном испарителе (примечание 6). Маслообразный остаток при охлаждении густеет, в него вносят для затравки несколько кристаллов *L*-*N*-Вос-фенилаланина и осторожно затирают шпателем до полной кристаллизации масла (примечание 7), после чего извлекают продукт из колбы. Выход *L*-*N*-Вос-фенилаланина — около 7.4 г (91%) с т. пл. 82–83 °С, $[\alpha]_D^{20} +25$ ($c = 1$, EtOH). При необходимости продукт может быть очищен перекристаллизацией из *n*-гексана с добавлением кристаллической затравки при выдерживании в холодильнике. Литературные данные [17]: для *L*-*N*-Вос-фенилаланина т. пл. 86–88 °С, $[\alpha]_D^{20} 25.5$ ($c = 1$, EtOH).

^1H ЯМР-спектр (DMSO- d_6): δ 13.02 (уш. с, 1H, OH), 7.26 (м, 5H, аром. CH), 6.89 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, NH), 4.03 (м, 1H, CH), 2.88 (дд, $J^1 = 13.6$ Гц, $J^2 = 4.5$ Гц, 1H, CH₂), 2.72 (дд, $J^1 = 13.6$ Гц, $J^2 = 10.3$ Гц, 1H, CH₂), 1.30 м. д. (с, 9H, 3CH₃) [3].

Примечания

1. Получение *L*-фенилаланина описано в работе 78.
2. Аминокислоту следует прибавлять небольшими порциями при перемешивании, поскольку возможно вспенивание раствора из-за выделения углекислого газа.
3. После прибавления Вос-ангидрида может наблюдаться слабое разогревание реакционной смеси.
4. Нейтрализацию смеси следует проводить осторожно при постоянном перемешивании мешалкой, поскольку происходит интенсивное вспенивание раствора из-за выделения углекислого газа. При прибавлении последних порций кислоты следует тщательно кон-

тролировать рН, не допуская превышения его значения выше 2. При необходимости избыток кислоты следует нейтрализовать прибавлением раствора щелочи.

5. Экстракцию можно проводить этилацетатом, однако его использование затрудняет кристаллизацию продукта.
6. Растворитель следует отгонять до постоянной массы отгонной колбы, поскольку следы растворителя существенно затрудняют кристаллизацию продукта.
7. При отсутствии кристаллической затравки маслообразный продукт периодически затирают шпателем до начала кристаллизации. При необходимости маслообразный продукт можно использовать для дальнейших превращений.

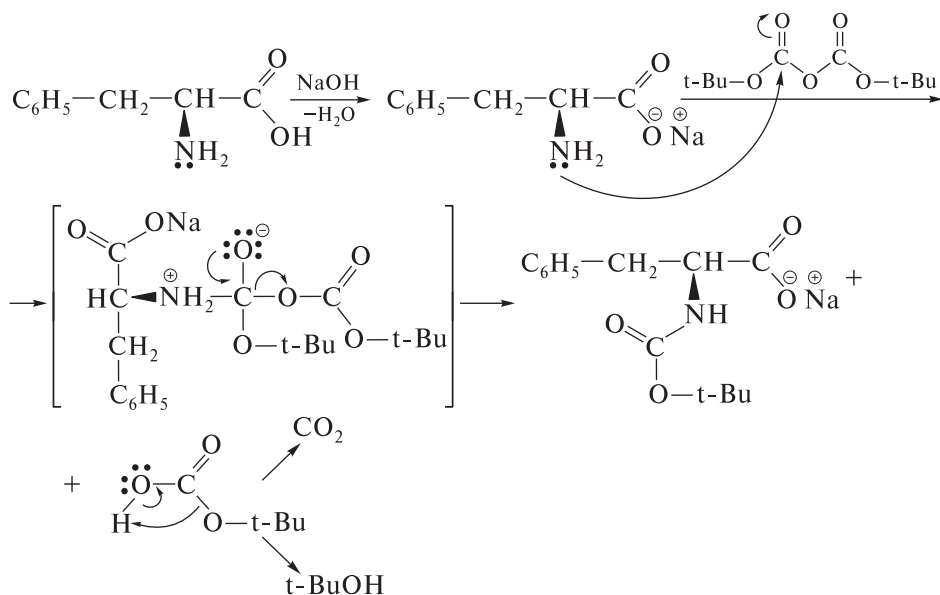
Утилизация отходов

1. Отгон изопропанола и петролейный эфир после экстракции слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Отгон эфира слить в сборник «Диэтиловый эфир».

Обсуждение

трет-Бутоксикарбонильная (Вос-) группа является одной из наиболее распространенных защитных групп, используемых для блокирования аминогрупп. Ее широкое применение обусловлено доступностью Вос-производных, их высокой стабильностью в широком диапазоне синтетических условий, высоким выходом и легкостью снятия Вос-защиты. Так, на ее применении для блокирования α -аминогрупп аминокислот основана Вос-стратегия пептидного синтеза. Для получения Вос-производных предложено большое число Вос-агентов, включая Вос-азид и ряд Вос-фениловых эфиров, однако использование Вос-ангидрида наиболее удобно, поскольку он коммерчески доступен, обладает низкой токсичностью и высокой реакционной способностью.

Механизм реакции получения Вос-производных аминов схож с механизмом реакции ацилирования. Первоначально аминокислота обработкой щелочью переводится в водорастворимую анионную форму. Аминогруппа атакует один из электронодефицитных атомов углерода Вос-ангидрида с образованием тетраэдрического интермедиата, отщепление от которого *трет*-бутилкарбоната приводит к продукту реакции — Вос-производному аминокислоты. Моноэфиры угольной кислоты неустойчивы, поэтому образующийся побочный *трет*-бутилкарбонат быстро разлагается на *трет*-бутанол и углекислый газ.



По аналогичной методике из соответствующих аминокислот и Вос-ангидрида с выходом 80–90% могут быть получены Вос-производные аминокислот, представленные в табл. 41.

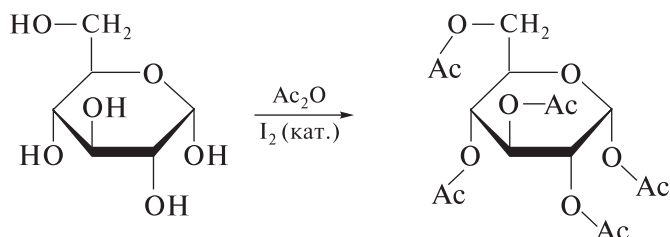
Таблица 41. Вос-производные аминокислот, полученные ацилированием аминокислот Вос-ангидридом

Продукт реакции	Исходная аминокислота	т. пл., °С (растворитель)*	$[\alpha]_D^{20}$
N-Вос-Глицин (Вос-Gly-OH)	Глицин	94–95 (1)	–
L-N-Вос-Аланин (Вос-Ala-OH)	L-Аланин	83–84 (2)	–22.5 ($c = 1$, AcOH)
L-N-Вос-Валин (Вос-Val-OH)	L-Валин	77–79 (2)	–6.5 ($c = 1$, AcOH)
L-N-Вос-Лейцин (Вос-Leu-OH)	L-Лейцин	86–88 (2)	–24.5 ($c = 1$, AcOH)
L-N-Вос-Изолейцин (Вос-Ile-OH)	L-Изолейцин	69–71 (2)	+2.8 ($c = 2$, AcOH)
L-N-Вос-Пролин (Вос-Pro-OH)	L-Пролин	134–135 (1)	–60.6 ($c = 2$, AcOH)
L-N-Вос-Триптофан (Вос-Trp-OH)	L-Триптофан	136–138 (1)	–21.5 ($c = 1$, AcOH)
L-N-Вос-Серин (Вос-Ser-OH)	L-Серин	86–88 (3)	–4.0 ($c = 1$, AcOH)
L-N-Вос-Метионин (Вос-Met-OH)	L-Метионин	48–50 (2)	–22 ($c = 1.3$, MeOH)

* Вос-производные могут быть очищены перекристаллизацией из соответствующего растворителя: 1 — этилацетат-гексан, 2 — *n*-гексан, 3 — этилацетат.

Раздел 19. УГЛЕВОДЫ

Работа 76. 1,2,3,4,6-Пента-О-ацетил- α -D-глюкопираноза



Реактивы

- | | |
|--------------------------------------|-------------------|
| 1. D-Глюкоза | 1.8 г (0.01 моль) |
| 2. Уксусный ангидрид | 8.0 г (0.08 моль) |
| 3. Иод кристаллический | 0.3 г (1.1 ммоль) |
| 4. Сульфит натрия (5% водн. раствор) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 25–50 мл (примечание 1), магнитная или механическая мешалка.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера.

Методика синтеза и выделения [18]

В круглодонную колбу помещают глюкозу (1.8 г), уксусный ангидрид (8.0 г) и при перемешивании прибавляют кристаллический иод (0.3 г, примечание 2). Смесь выдерживают при интенсивном перемешивании 30–45 мин (примечание 3) и, продолжая перемешивание, по каплям прибавляют 5% водный раствор сульфита натрия до обесцвечивания иода (примечание 4). Реакционную массу выливают на измельченный лед (100 г), колбу споласкивают водой (10 мл), переносят остатки

в ледяную смесь и перемешивают 30–40 мин до тех пор, пока весь лед не растает (примечание 5). Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают водой и сушат на воздухе. Выход 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил- α -D-глюкопиранозы — около 3.5 г (86%) с т. пл. 110–111 °С (примечание 6). Литературные данные [2]: т. пл. 113–114 °С, $[\alpha]_D^{20} +101$ ($c = 0.5$, EtOH).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 6.33 (д, 1H, $J = 3.5$ Гц, OCHO), 5.48 (т, 1H, $J = 9.9$ Гц, CH_2), 5.15 (т, 1H, $J = 9.9$ Гц, CH_2), 5.10 (дд, 1H, $J = 3.5$ Гц, $J = 10.3$ Гц, CH), 4.29 (м, 1H, CH), 4.11 (м, 2H, 2CH), 2.19 (с, 3H, COCH_3), 2.10 (с, 3H, COCH_3), 2.05 (с, 3H, COCH_3), 2.03 (с, 3H, COCH_3), 2.02 м. д. (с, 3H, COCH_3) [3].

Примечания

1. Реакцию проводят в тщательно высушенной колбе.
2. Работу с иодом следует проводить, соблюдая меры предосторожности, так как при попадании на кожу он вызывает сильные ожоги.
3. После прибавления иода смесь темнеет, глюкоза растворяется и наблюдается экзотермическая реакция, после завершения которой температура реакционной смеси снижается.
4. Раствор сульфита натрия прибавляют до приобретения реакционной смесью светло-желтой окраски.
5. После выливания реакционной смеси на лед отделяется желтоватый тяжелый маслянистый слой, который постепенно при перемешивании загустевает и превращается в белый осадок.
6. Продукт можно использовать для дальнейших превращений без дополнительной очистки. При необходимости его можно очистить перекристаллизацией из этанола (рис. 53, Г).

Утилизация отходов

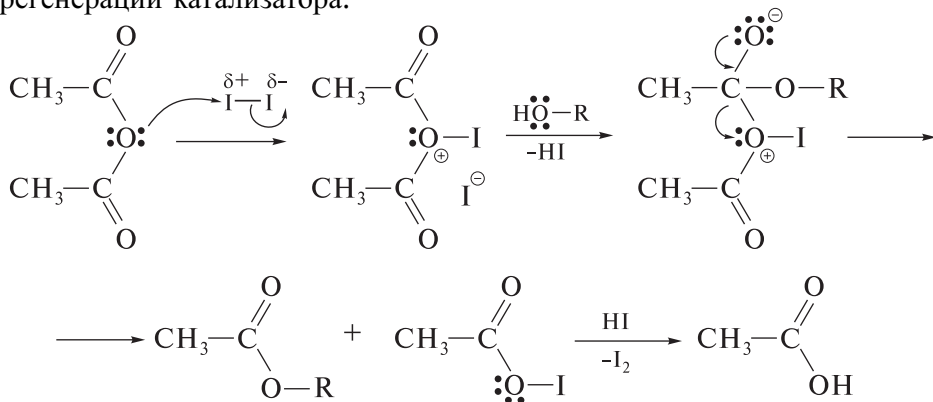
Фильтрат после выделения продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Реакция ацилирования является одним из распространенных методов защиты гидроксигрупп. Этот метод широко применяют в химии углеводов для защиты первичных и вторичных спиртовых групп и аномерного гидроксила. В случае D-глюкозы ацилированию подвергается циклическая форма с образованием 1,2,3,4,6-пента-О-ацетильного производного. Ацилирование катализируется основаниями (например, пиридином или ацетатом натрия) или кислотами (например, хлорной

кислотой или безводным хлоридом цинка). Варьирование условий синтеза, например выбором катализатора, позволяет получать преимущественно ацетильное производное одного из аномеров. Так, при ацетилировании в присутствии пиридина или хлорида цинка при комнатной температуре образуется производное α -D-глюкопиранозы, в то время как при кипячении в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия образуется термодинамически более стабильное производное β -D-глюкопиранозы. Недавно было показано, что эффективным катализатором ацетилирования является иод, в присутствии которого синтез ацетильного производного α -D-глюкопиранозы протекает с высокой скоростью.

Предположительно, механизм активации иодом молекулы ангидрида связан с образованием донорно-акцепторного комплекса молекулы ангидрида и поляризованной молекулы галогена. Комплексообразование увеличивает положительный заряд на атоме углерода карбонильной группы, что облегчает ее атаку нуклеофилом — гидроксигруппой ацилируемого соединения. В результате через промежуточный тетраэдрический интермедиат образуется сложный эфир. Кроме того, вторым продуктом реакции является неустойчивый ацетилгипоидит, который под действием иодид-иона диспропорционирует до иода, что ведет к регенерации катализатора.

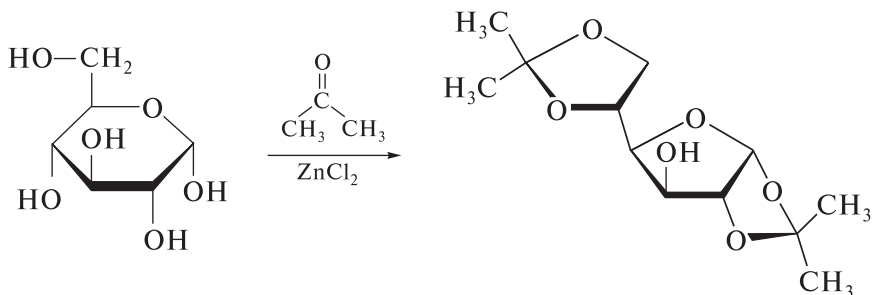


Иод как катализатор оказался высокоэффективен для ацетилирования не только первичных и вторичных спиртов (включая углеводы). Этот метод позволяет успешно проводить этерификацию третичных гидроксигрупп, а также спиртов, склонных к элиминированию (например, β -гидроксикетонов). Кроме того, этот метод пригоден для ацетилирования фенолов, аминов и анилинов.

Применение относительно малотоксичного иода для катализа ацилирования больше отвечает требованиям «зеленой химии», чем

использование некоторых других катализаторов ацилирования. Замена этим методом традиционных методик, основанных на применении надстехиометрических количеств высокотоксичного пиридина, позволяет избежать образования большого количества экологически опасных отходов. Кроме того, иод более удобен в работе, чем гигроскопичный хлорид цинка и другие кислоты Льюиса, также применяемые для катализа ацилирования.

Работа 77. 1,2:5,6-Ди-О-изопропилиден- α -D-глюкофураноза



Реактивы

- | | |
|---|-------------------|
| 1. D-Глюкоза | 9.0 г (0.05 моль) |
| 2. Хлорид цинка (примечание 1) | 7.2 г (0.05 моль) |
| 3. Фосфорная кислота, конц. | 0.45 г (4 ммоль) |
| 4. Ацетон (безводный) | 60 мл |
| 5. Гидроксид натрия | 5.0 г (0.12 моль) |
| 6. Дихлорметан | 40 мл |
| 7. Хлорид натрия (насыщенный водн. раствор) | |
| 8. Сульфат натрия | |
| 9. n-Гептан | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл (примечание 2), хлор-кальцевая трубка, магнитная или механическая мешалка.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, роторный испаритель, коническая воронка.

Методика синтеза и выделения [4, с. 654]

В круглодонную колбу помещают глюкозу (9 г), хлорид цинка (7.2 г), ацетон (60 мл), при перемешивании к смеси прибавляют конц. фосфорную кислоту (0.45 г) и закрывают колбу хлоркальцевой трубкой.

Смесь выдерживают при интенсивном перемешивании 30 ч при комнатной температуре и отфильтровывают нерастворившуюся часть на воронке Бюхнера (рис. 26, Г). Для осаждения минеральных веществ к фильтрату при перемешивании прибавляют раствор гидроксида натрия (5 г) в воде (5 мл). Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают ацетоном (дважды порциями по 30 мл) и упаривают фильтрат с помощью роторного испарителя (примечание 3). Остаток в колбе растворяют в воде (10 мл) и экстрагируют продукт дихлорметаном (четырежды порциями по 10 мл). Объединенный экстракт промывают насыщенным раствором поваренной соли и сушат прокаленным сульфатом натрия. Раствор фильтруют от осушителя через воронку в круглодонную колбу и отгоняют растворитель с помощью роторного испарителя (примечание 3). Вязкий остаток в колбе перекристаллизовывают из *n*-гептана (рис. 26, Б). Выход 1,2:5,6-ди-О-изопропилиден- α -D-глюкофуранозы — около 4.2 г (32%) с т. пл. 109–110 °С. По литературным данным [2]: т. пл. 109–110 °С, $[\alpha]_D^{20}$ –18.5 (*c* = 5, H₂O).

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 5.93 (д, 1H, *J* = 3.6 Гц, ОСНО), 4.52 (д, 1H, *J* = 3.6 Гц, СН), 4.32 (м, 2H, СН, ОН), 4.16 (дд, 1H, *J* = 6.2 Гц, *J* = 8.8 Гц, СН₂), 4.06 (дд, 1H, *J* = 3.0 Гц, *J* = 8.0 Гц, СН), 4.00 (дд, 1H, *J* = 5.2 Гц, *J* = 8.8 Гц, СН₂), 3.00 (д, 1H, *J* = 4.0 Гц, СН), 1.50 (с, 3H, ССН₃), 1.45 (с, 3H, ССН₃), 1.37 (с, 3H, ССН₃), 1.32 м. д. (с, 3H, ССН₃) [3].

Примечания

1. В синтезе применяют безводный хлорид цинка. Для обезвоживания реагент нагревают в фарфоровой чашке до плавления и охлаждают в эксикаторе. Реагент чувствителен к влаге воздуха, поэтому его отвешивают и хранят до применения в бюксе с плотной крышкой. Хлорид цинка при попадании на кожу может вызвать раздражение, поэтому при работе с ним следует соблюдать осторожность.
2. Реакцию проводят в тщательно высушенной колбе.
3. При отсутствии роторного испарителя растворитель отгоняют досуха на водяной бане (рис. 29).

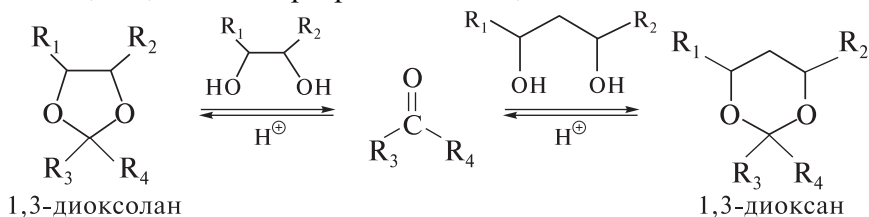
Утилизация отходов

1. Отгон ацетона и фильтрат после перекристаллизации продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

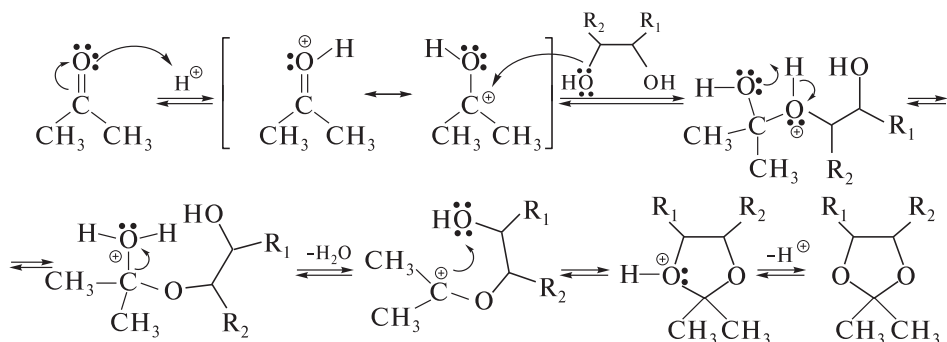
2. Отгон дихлорметана слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

Образование циклических ацеталей и кеталей является одним из важнейших методов защиты 1,2- и 1,3-диольных группировок. В результате такой защиты 1,2-диольная группа превращается в 1,3-диоксолановый цикл, а 1,3-диолы превращаются в 1,3-диоксаны.

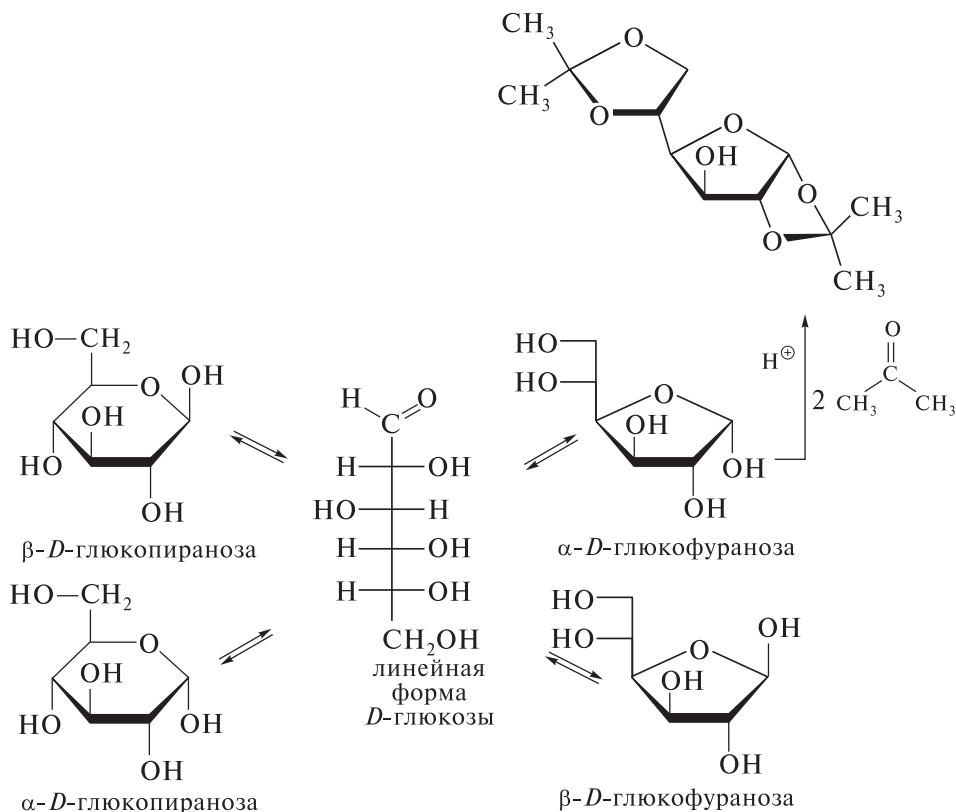


Образование циклических ацеталей и кеталей является типичным процессом кислотно-катализируемого нуклеофильного присоединения по карбонильной группе. Отщепление молекулы воды от аддукта и присоединение второй гидроксигруппы приводит к формированию циклического кетала.



Поскольку диольные группировки различаются по реакционной способности в конденсации с карбонильными соединениями, эту реакцию часто используют в химии углеводов для селективного блокирования отдельных фрагментов моносахаридов. Реакционная способность диолов убывает в следующем ряду: *цис*-1,2-диолы, 1,3-диолы, *транс*-1,2-диолы. Благодаря формированию внутренних ацеталей моносахариды преимущественно существуют в виде циклических пиранозных и фуранозных форм. Так, *D*-глюкоза может образовывать две пиранозные и две фуранозные формы, отличающиеся размером цикла

и конфигурацией аномерного гидроксила в положении 1. Пиранозные формы для большинства моносахаридов, как правило, более стабильны, чем фуранозные. Однако из-за *транс*-расположения большинства 1,2-диольных группировок в реакции формирования циклических кеталей они менее реакционноспособны, чем α -*D*-глюкофураноза, поэтому при образовании ацетонида основным продуктом является диизопропилиденное производное этой формы *D*-глюкозы.



Циклические ацетали устойчивы к действию оснований, нуклеофилов, электрофилов, восстановителей, окислителей, поэтому этот метод защиты широко применяют для предохранения диольных группировок от побочных превращений. Так, 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден- α -*D*-глюкофураноза широко применяется для различных типов модификации *D*-глюкозы по положению 3, например с помощью реакций окисления, алкилирования, ацилирования. Реакция образования ацеталей обратима, поэтому кислотный гидролиз диоксанов и диоксоланов позволяет легко регенерировать исходные диолы.

Часть IV

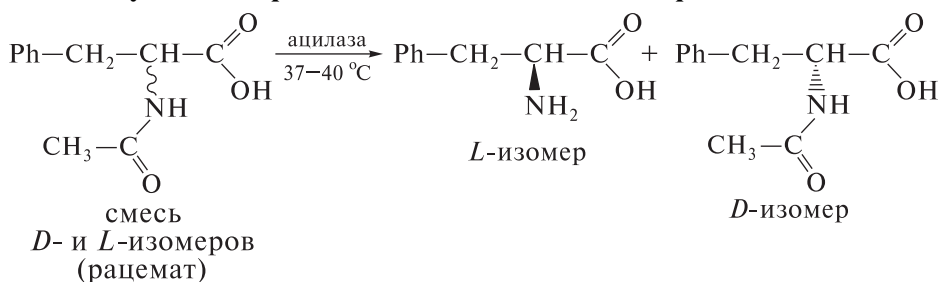
«ЗЕЛЕННЫЕ» СИНТЕЗЫ

Раздел 1.

СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ

Работа 78. *L*-Фенилаланин и *D*-фенилаланин

Получение *L*-фенилаланина и *D*-*N*-ацетилфенилаланина



Реактивы

- | | |
|--|-------------------|
| 1. <i>D,L</i> - <i>N</i> -Ацетилфенилаланин (примечание 1) | 8.3 г (0.04 моль) |
| 2. Гидроксид натрия | 1.6 г (0.04 моль) |
| 3. Ацилаза (из <i>Aspergillus melleus</i> , примечание 2) | 100 мг |
| 4. Хлорид кобальта | 20 мг |
| 5. Соляная кислота (0.5% и 10% водн. растворы) | |
| 6. Гидроксид натрия (0.5% водн. раствор) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: коническая колба Эрленмейера объемом 250 мл, термостатируемый шкаф с $t = 37-40^\circ\text{C}$.

Выделение и очистка: круглодонная колба объемом 250 мл, роторный испаритель, воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

В конической колбе готовят раствор гидроксида натрия (1.6 г) в дистиллированной воде (75 мл), растворяют в нем *D,L*-*N*-ацетилфенилаланин

(8.3 г) и, прибавляя при перемешивании по каплям разбавленные (0.5%) растворы гидроксида натрия или соляной кислоты, доводят pH полученного раствора до 8 (универсальный индикатор, примечание 3). После корректировки pH к раствору прибавляют ацилазу (100 мг) и раствор хлорида кобальта (20 мг) в воде (2 мл). Смесь тщательно перемешивают и оставляют на ночь в термостатируемом шкафу при 37 °С (примечание 4). Полученный раствор подкисляют разбавленной (10%) соляной кислотой до pH 6.5 (универсальный индикатор, примечание 5), переливают раствор в круглодонную колбу и доводят до кипения. После охлаждения раствор упаривают в вакууме (примечание 6) до объема около 30 мл и охлаждают в ледяной воде или в холодильнике (1 ч). Выпавший белый осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), тщательно промывают холодной водой (дважды по 4 мл) и сушат. Выход *L*-фенилаланина — 2.8 г (85%) в виде белого порошка с т. пл. 282–284 °С. При необходимости фенилаланин можно перекристаллизовать из минимального количества воды (рис. 53, Г). Литературные данные для *L*-фенилаланина: т. пл. 284–285 °С, $[\alpha]_D^{23} -35$ ($c = 2$, вода).

¹H ЯМР-спектр (D₂O + NaOD): δ 7.35 (м, 5H, аром. CH), 3.61 (дд, $J^1 = 8.8$ Гц, $J^2 = 4.8$ Гц, 1H, CH), 3.19 (дд, $J^1 = 13.5$ Гц, $J^2 = 4.8$ Гц, 1H, CH₂), 2.86 м. д. (дд, $J^1 = 13.5$ Гц, $J^2 = 8.5$ Гц, 1H, –CH₂) [3].

Объединенный фильтрат подкисляют соляной кислотой (10% раствор) до pH 1, выдерживают 1 ч в холодильнике, отфильтровывают выпавший осадок на воронке Бюхнера (рис. 26, Г, примечание 7), промывают водой (4 мл). Выход — около 3.5 г (90%) *D*-*N*-ацетилфенилаланина с т. пл. 169–171 °С, $[\alpha]_D^{26} -51$ ($c = 1$, вода). При необходимости продукт может быть очищен перекристаллизацией из воды (рис. 53, Г). Литературные данные для *D*-*N*-ацетилфенилаланина [3]: т. пл. 170–172 °С, $[\alpha]_D^{26} -51$ ($c = 1$, вода).

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃ + 5% DMSO-*d*₆): δ 12.58 (уш. с, 1H, OH), 8.17 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, NH), 7.26 (м, 5H, аром. CH), 4.42 (м, 1H, CH), 3.02 (дд, $J = 13.4$ Гц, $J = 4.6$ Гц, 1H, CH₂), 3.02 (дд, $J = 13.4$ Гц, $J = 9.8$ Гц, 1H, CH₂), 1.78 м. д. (с, 3H, CH₃) [3].

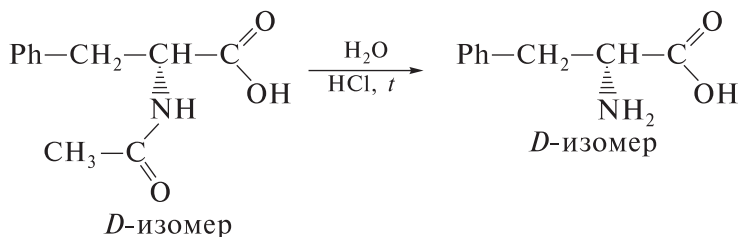
Примечания

1. Получение *D,L*-*N*-ацетилфенилаланина описано в работе 114.
2. В работе использована ацилаза грибка *Aspergillus melleus* с активностью 1 U/мг, поставляемая компанией Fluka*.

* U, от *unit* — единица для выражения каталитической активности ферментов.

3. При проведении гидролиза следует точно контролировать значение $\text{pH } 8 \pm 0.5$, оптимальное для работы ацилазы. Кроме того, ацилаза активируется добавлением кофактора — ионов кобальта(II).
4. При отсутствии термостата реакцию можно проводить и при комнатной температуре ($+22\text{ }^{\circ}\text{C}$), однако время гидролиза увеличивается до 3–4 суток. Дальнейшее увеличение времени реакции несколько снижает энантиомерную чистоту продукта.
5. Для более полного осаждения аминокислоты следует точно поддерживать $\text{pH} \approx 6$.
6. При отсутствии роторного испарителя упаривание раствора можно провести и в обычном приборе для отгонки растворителей (рис. 29).
7. Если осаждения продукта не произошло, водный раствор следует упарить с помощью роторного испарителя до начала кристаллизации. Если продукт осаждается в маслообразном виде, его можно растворить прибавлением небольшой порции этилацетата или выделить продукт экстракцией этилацетатом аналогично выделению рацемата, описанному в работе 114.

Получение *D*-фенилаланина



Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл, обратный холодильник.

Выделение и очистка: роторный испаритель, воронка Хирша, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Реактивы

- | | |
|--|--------------------|
| 1. <i>D</i> - <i>N</i> -ацетилфенилаланин | 3.0 г (0.015 моль) |
| 2. Соляная кислота, конц. | 15.0 г (0.24 моль) |
| 3. Гидрокарбонат натрия | 1.3 г (0.015 моль) |
| 4. Соляная кислота (0.5% и 10% водн. растворы) | |
| 5. Гидроксид натрия (0.5% водн. раствор) | |

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают *D*-*N*-ацетилфенилаланин (3.0 г), конц. соляную кислоту (15 г) и воду (15 мл) и кипятят смесь 30 мин (рис. 53, Г). Колбу охлаждают, упаривают раствор досуха на ротормном испарителе. Остаток растворяют в воде (30 мл) и затем вновь удаляют воду с помощью ротормного испарителя (примечание 1). Остаток растворяют в минимальном количестве воды (20–30 мл) при нагревании и осторожно нейтрализуют гидрокарбонатом натрия (1.3 г, примечание 2). Проверяют pH полученного раствора и при необходимости корректируют pH до 6.5 прибавлением по каплям разбавленного раствора (0.5%) гидроксида натрия или соляной кислоты (универсальный индикатор, примечание 3) при перемешивании. Раствор охлаждают и выдерживают 1 ч в ледяной бане или в холодильнике. Выпавший белый осадок отфильтровывают на воронке Хирша (рис. 55, А), тщательно промывают холодной водой (дважды по 4 мл) и сушат. Выход — около 2.0 г *D*-фенилаланина (85%) в виде белого порошка с т. пл. 283–284 °С. При необходимости фенилаланин можно перекристаллизовать из минимального количества воды (рис. 53, Г). Литературные данные для *D*-фенилаланина [2]: т. пл. 284–285 °С, $[\alpha]_D^{23} +35$ ($c = 2$, вода).

^1H ЯМР-спектр ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$): δ 7.35 (м, 5H, аром. CH),
3.61 (дд, $J^1 = 8.8$ Гц, $J^2 = 4.8$ Гц, 1H, CH),
3.19 (дд, $J^1 = 13.5$ Гц, $J^2 = 4.8$ Гц, 1H, CH_2),
2.86 м. д. (дд, $J^1 = 13.5$ Гц, $J^2 = 8.5$ Гц, 1H, $-\text{CH}_2$) [3].

Примечания

1. Для более полного удаления соляной кислоты операции растворения и упаривания раствора целесообразно повторить 2–3 раза.
2. Прибавлять порошок соды следует осторожно, небольшими порциями, поскольку возможно вспенивание раствора.
3. После нейтрализации возможно выпадение осадка продукта, который перед проверкой pH следует растворить при нагревании смеси (можно до кипения), при необходимости добавляя небольшое количество воды.

Обсуждение

Биохимический метод, основанный на применении ферментов, — один из наиболее эффективных способов разделения рацемических смесей. Его эффективность связана с тем, что ферменты — биологические катализаторы, обеспечивающие катализ метаболических реакций,

обладают высокой специфичностью. В большинстве случаев ферменты характеризуются высокой специфичностью как по типу катализируемой реакции, так и по отношению к субстрату. Например, ацилаза *Aspergillus melleus* обладает высокой стереоселективностью. Этот фермент способен гидролизовать N-ацетильную группу у N-ацетильных производных α -аминокислот, имеющих конфигурацию природных (белковых) аминокислот, т. е. только *L*-(*S*)-стереоизомеры. Соответственно их зеркальные антиподы остаются практически негидролизрованными, что позволяет их легко отделить из-за различия в растворимости.

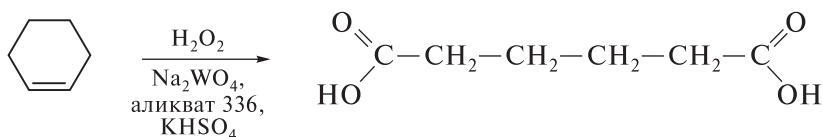
Помимо высокой эффективности, ферментативные методы характеризуются высокой степенью экологической безопасности. Так, приведенная методика дает не только высокий выход обоих стереоизомеров с высокой оптической чистотой, но и соответствует большинству требований «зеленой химии». В ней не используются экологически опасные реагенты или продукты, реакция проводится в воде, а фермент применяется в каталитических количествах. Высокая экологическая безопасность ферментативных методов приводит к их широкому использованию в промышленности для крупнотоннажных производств органических веществ. Кроме того, в настоящее время многие ферменты производятся в иммобилизованной форме (т. е. связанные с полимерным носителем), что позволяет легко организовать рециркуляцию фермента и дополнительно повышает эффективность ферментативного синтеза.

Гидролиз N-ацетильных производных оптически активных аминокислот проводят в кислотных условиях (подробнее механизм гидролиза ацильных производных аминов приведен в обсуждении работы 24). Щелочной гидролиз ацильных производных оптически активных α -аминокислот вызывает их рацемизацию из-за относительно высокой кислотности атома водорода в α -положении.

Это обстоятельство при необходимости можно использовать для превращения побочного стереоизомера аминокислоты в рацемат, для чего проводят обработку выделенного N-ацетильного производного аминокислоты избытком щелочи при комнатной температуре. Рацемизация побочного антипода позволяет использовать полученный рацемат для повторного ферментативного разделения, что дает возможность повысить выход целевого стереоизомера.

Раздел 2. АЛКЕНЫ

Работа 79. Адипиновая кислота



Реактивы

- | | |
|---|---------------------|
| 1. Циклогексен (примечание 1) | 2.0 г (0.025 ммоль) |
| 2. Пероксид водорода (30% раствор, ρ 1.12 г/мл) | 12.0 мл (0.09 моль) |
| 3. Дигидрат вольфрамата натрия ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) | 0.5 г (1.5 ммоль) |
| 4. Аликват 336 (хлорид метилтриоктиламмония) | 0.5 г (1.5 ммоль) |
| 5. Гидросульфат калия (KHSO_4) | 0.4 г (3.0 ммоль) |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50 мл, обратный холодильник, магнитная мешалка (примечание 2).

Выделение и очистка: пробирка или коническая колба объемом 20–30 мл, пастеровская пипетка, колба Бунзена, воронка Хирша, комплект посуды для перекристаллизации полумикроколичеств.

Методика синтеза и выделения [19] (примечание 3)

В колбу при перемешивании помещают вольфрамат натрия (0.5 г), аликат 336 (0.5 г), пероксид водорода (12 мл) и гидросульфат калия (0.4 г), смесь интенсивно перемешивают 2–3 мин (примечание 4). После этого в колбу вносят циклогексен (2 г), к колбе присоединяют обратный холодильник (рис. 53, Г) и кипятят смесь при перемешивании 2 ч (примечания 5, 6). Перемешивание прекращают, горячую во-

дную фазу с помощью пастеровской пипетки (рис. 53, В) переносят в чистую пробирку, колбу споласкивают горячей водой (5 мл), после чего эту водную фазу также переносят в пробирку. Пробирку выдерживают 30 мин в ледяной бане или холодильнике. Выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Хирша (рис. 55, А), тщательно отжимают осадок и промывают его холодной водой (1–2 мл). Продукт перекристаллизовывают из минимального количества воды (рис. 53, Г). Выход адипиновой кислоты — около 2.3 г (65%) с т. пл. 152–153 °С. По данным литературы [2]: т. пл. 152–154 °С.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 12.02 (с, 2Н, CO_2H), 2.13 (с, 4Н, CH_2), 1.50 м. д. (с, 4Н, CH_2) [3].

Примечания

1. Получение циклогексена описано в работе 5.
2. При отсутствии магнитной мешалки с нагревом синтез следует проводить с механической мешалкой в двухгорлой колбе с герметичным затвором.
3. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
4. Следует точно соблюдать порядок смешения реагентов.
5. Реакции межфазного катализа требуют интенсивного перемешивания.
6. Реакцию следует проводить до практически полного исчезновения слоя циклогексена.

Утилизация отходов

1. Остаток катализатора в колбе следует растворить в теплом хлороформе и слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, содержащие галогены».
2. Маточный раствор после отделения продукта слить в сборник «Растворы содержащие тяжелые металлы». При необходимости его можно упарить с помощью роторного испарителя досуха и использовать полученную соль вольфрамовой кислоты повторно.

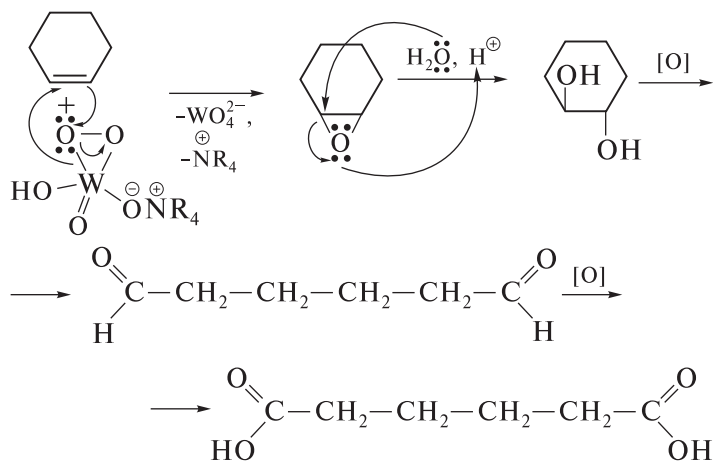
Обсуждение

Адипиновая кислота является важным продуктом органического синтеза с объемом мирового производства свыше 2 млн тонн в год. Ее широко применяют в производстве полимеров (нейлона-66, полиуретанов) и пластификаторов. В основе промышленных методов получения адипиновой кислоты лежат реакции окисления циклогексена

или циклогексанола, в которых в качестве окислителя используют азотную кислоту в присутствии солей ванадия при нагревании. Масштабное применение азотной кислоты и токсичных солей ванадия делает производство адипиновой кислоты особо опасным и для персонала, и для окружающей среды. Так, производство адипиновой кислоты является основным источником промышленных выбросов оксидов азота в атмосферу, которые рассматриваются как одна из техногенных причин разрушения озонового слоя и глобального потепления. Поэтому поиск более удобных и экологически безопасных методов получения адипиновой кислоты — одна из актуальных задач «зеленой химии». Существует ряд альтернативных методов окисления, основанных на использовании перманганатов или дихроматов. Хотя эти способы и позволяют снизить количество газообразных выбросов, они малоэффективны с точки зрения атомной экономии и приводят к образованию большого количества отходов, содержащих тяжелые металлы. Более перспективны экологически безопасные методы, основанные на использовании в качестве окислителя пероксида водорода в присутствии катализаторов.

В основу приведенной выше «зеленой» методики получения адипиновой кислоты положен метод окисления алкенов пероксидом водорода в присутствии соли вольфрамовой кислоты и межфазного катализатора. Пероксид водорода — один из наиболее эффективных окислителей как с точки зрения атомной экономии, так и экологической безопасности, поскольку при его применении в качестве побочного продукта образуется вода.

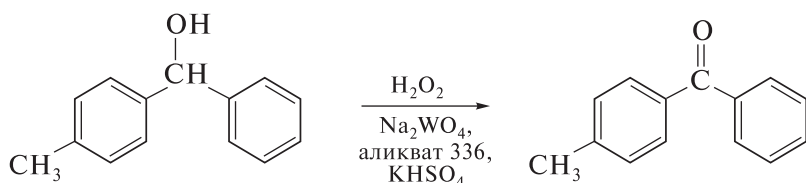
Механизм окисления алкенов окончательно не установлен, но предположительно действующим окислителем в этом случае являются соли пероксивольфрамовых кислот, образующиеся из вольфрамата натрия и пероксида водорода. Межфазный катализатор (четвертичная аммонийная соль) способствует транспорту окислителя из водной фазы в неполярную, не смешивающуюся с водой фазу циклогексена. Окисление циклогексена протекает ступенчато. На первом этапе образуется эпоксидный цикл, который в кислой среде раскрывается с образованием диола. Диольная группировка далее окисляется с разрывом C—C-связи с образованием промежуточного дикарбонильного производного, которое затем окисляется до конечного продукта — дикарбоновой кислоты.



Этот метод окисления существенно более безопасен, чем традиционный метод получения адипиновой кислоты. Так, в нем не используются экологически опасные реагенты, поскольку основным окислителем является водный пероксид водорода. Кроме того, соединения вольфрама (используемые в этой методике в каталитических количествах) обладают существенно меньшей токсичностью, чем другие окислители, например соединения хрома, ванадия или марганца. Соли вольфрамовой кислоты и межфазный катализатор не расходуются в реакции, поэтому их можно легко отделить от продукта реакции и при необходимости организовать их рециркуляцию.

Раздел 3. СПИРТЫ

Работа 80. 4-Метилбензофенон



Реактивы

- | | |
|---|---------------------|
| 1. 4-Метилбезгидрол (примечание 1) | 2.0 г (0.01 ммоль) |
| 2. Пероксид водорода (30% раствор, ρ 1.12 г/мл) | 1.5 мл (0.013 моль) |
| 3. Дигидрат вольфрамата натрия ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) | 0.04 г (0.15 ммоль) |
| 4. Аликват 336 (хлорид метилтриоктиламмония) | 0.06 г (0.15 ммоль) |
| 5. Гидросульфат калия (KHSO_4) | 0.05 г (0.4 ммоль) |
| 6. Этиловый спирт | 4.0 мл |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 10–25 мл, обратный холодильник, магнитная мешалка (примечание 2).

Выделение и очистка: пробирка или коническая колба объемом 20–30 мл, пастеровская пипетка, колба Бунзена, воронка Хирша, комплект посуды для перекристаллизации полумикроколичеств.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [20] (примечание 3)

В колбу при перемешивании помещают вольфрамат натрия (0.04 г), пероксид водорода (1.5 мл), аликват 336 (0.06 г) и гидросульфат калия (0.05 г). Смесь интенсивно перемешивают 5 мин (примечание 4).

После этого в колбу вносят 4-метилбезгидрол (2 г), к ней присоединяют обратный холодильник (рис. 53, Г) и нагревают смесь при перемешивании 1 ч при 85–90 °С (примечание 5). Перемешивание прекращают, водяную баню убирают и смесь охлаждают до комнатной температуры. К смеси прибавляют воду (3 мл) и выдерживают 30 мин в ледяной бане или холодильнике. Выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Хирша (рис. 55, А, примечание 6), тщательно отжимают осадок. Продукт промывают холодной водой (трижды порциями по 2 мл), холодным этанолом (1 мл) и сушат (примечание 7). Продукт перекристаллизовывают из 2–3 мл этанола (рис. 53, Г). Выход 4-метилбензофенона — около 1.3 г (66%) с т. пл. 58–60 °С. По данным литературы [2]: т. пл. 59–60 °С.

ИК-спектр (KBr): 1715 cm^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.77 (м, 2H, аром. CH), 7.71 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, аром. CH), 7.55 (м, 1H, аром. CH), 7.45 (м, 2H, аром. CH), 7.26 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, аром. CH), 2.40 м. д. (с, 3H, CH_3) [3].

Примечания

1. Получение 4-метилбезгидрола описано в работе 25.
2. При отсутствии магнитной мешалки с нагревом синтез следует проводить с механической мешалкой.
3. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
4. Следует точно соблюдать порядок смешения реагентов.
5. Реакции межфазного катализа требуют интенсивного перемешивания.
6. Для более полного сбора продукта колбу следует сполоснуть холодной водой (1–2 мл) и перенести суспензию продукта на фильтр.
7. Выход технического продукта составляет >95%, в большинстве случаев он пригоден для последующих превращений без дополнительной очистки.

Утилизация отходов

Маточный раствор после отделения и перекристаллизации продукта слить в сборник «Растворы, содержащие тяжелые металлы».

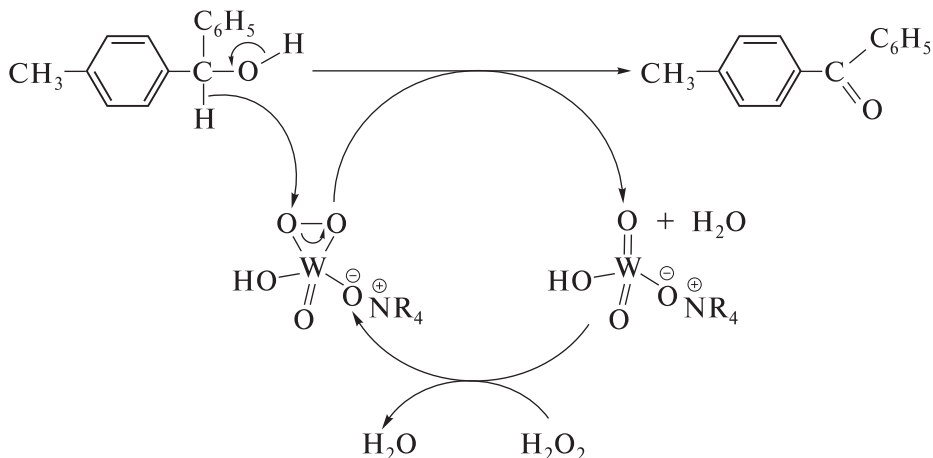
Обсуждение

Большинство традиционных методов окисления спиртов имеют низкую эффективность с точки зрения «зеленой химии». Это связано с тем, что они основаны на использовании более чем эквивалентных количеств соединений хрома (+6) или марганца (+7) и поэтому приводят

к образованию большого количества токсичных отходов, содержащих тяжелые металлы. Кроме экологической опасности соединения хрома(+6) обладают канцерогенным действием. Помимо токсикологических аспектов, применение стехиометрических окислителей на основе тяжелых металлов малоэффективно и с точки зрения атомной экономии. Поэтому внедрение более безопасных и эффективных методов окисления является одним из приоритетных направлений практического внедрения концепций «зеленой химии».

Пероксид водорода — один из наиболее экологически безопасных и в то же время высокоэффективных окислителей. При его применении в качестве побочного продукта образуется вода, что позволяет избежать большого количества отходов и эффективно с точки зрения атомной экономии. Пероксид водорода широко используют в каталитических вариантах окисления в качестве реокислителя. Так, в приведенной методике для окисления спиртов пероксид водорода применяют в присутствии соли вольфрамовой кислоты и межфазного катализатора. Еще одним достоинством этой методики является проведение реакции без использования органических растворителей.

Действующим окислителем в этом методе являются соли пероксивольфрамовых кислот, образующиеся из вольфрамата натрия и пероксида водорода. Межфазный катализатор (четвертичная аммонийная соль) выполняет роль челнока, транспортирующего молекулы окислителя из водной фазы в органическую. Предположительный механизм окисления включает перенос гидрид-иона от α -положения спирта к соли пероксивольфрамовой кислоты, что после отрыва протона приводит к образованию кетона. Это сопровождается восстановлением окислителя до соли вольфрамовой кислоты с образованием молекулы воды.



Образовавшийся анион вольфрамовой кислоты в условиях межфазного катализа переносится в водную фазу, где каталитический цикл замыкается из-за окисления пероксидом водорода вольфрамата до соли пероксивольфрамовой кислоты. Таким образом, пероксид водорода часто используется в качестве вспомогательного реокислителя в каталитических методиках окисления. Так как соль вольфрамовой кислоты и межфазный катализатор не расходуются в реакции, при необходимости в промышленном синтезе легко организовать их рециркуляцию.

Каталитический вариант окисления спиртов существенно более эффективен, чем традиционные методы. Для анализа эффективности методов синтеза можно использовать величину экспериментальной атомной экономии, определяемую по отношению теоретического выхода продукта к суммарной массе затраченных реагентов. Так, для метода получения *n*-метилбензофенона с применением каталитического окисления экспериментальная атомная экономия близка к 50%:

$$\text{экспериментальная атомная экономия} = \frac{\text{теоретический выход продукта}}{\Sigma (\text{массы реагентов})} = \frac{1,98 \text{ г}}{(2,0 + 1,68 + 0,04 + 0,05 + 0,06) \text{ г}} \cdot 100\% = 52\%$$

Методика окисления спирта бихроматом в кислой среде (см. работу 27) имеет существенно (практически в 3 раза) меньшую величину экспериментальной атомной экономии:

$$\text{экспериментальная атомная экономия} = \frac{\text{теоретический выход продукта}}{\Sigma (\text{массы реагентов})} = \frac{14,5 \text{ г}}{(15 + 28 + 45) \text{ г}} \cdot 100\% = 16\%$$

Таким образом, внедрение «зеленых» методов окисления эффективно не только с экологической точки зрения, но и с экономической, поскольку эти методы основаны на применении меньшего количества реагентов, позволяют проводить синтез и выделение продукта с минимальным числом операций и затрат вспомогательных реагентов и дают целевые продукты с высоким выходом и чистотой.

Еще одним синтетическим достоинством приведенного метода является его высокая селективность, позволяющая проводить окисление бензиловых спиртов до соответствующих альдегидов с высоким выходом. По аналогичной методике из соответствующих спиртов с выходом 80–90% получают ряд карбонильных соединений, представленный в табл. 42.

Таблица 42. Карбонильные производные, полученные окислением соответствующих спиртов пероксидом водорода в присутствии соли вольфрамовой кислоты и межфазного катализатора

Продукт реакции (примечание)	Исходный спирт	Физические константы
Бензальдегид (1)	Бензиловый спирт	т. кип. 179 °С, $n_D^{20} = 1.5456$
Ацетофенон (1)	1-Фенилэтанол	т. кип. 202 °С, $n_D^{20} = 1.534$, т. пл. 20–21 °С
Бензофенон (1)	Бензгидрол	т. кип. 306 °С, т. пл. 48–49 °С
4- <i>трет</i> -Бутил- циклогексанон (2)	4- <i>трет</i> -Бутил- циклогексанол	т. кип. 113 °С (20 мм рт. ст.), т. пл. 47–50 °С

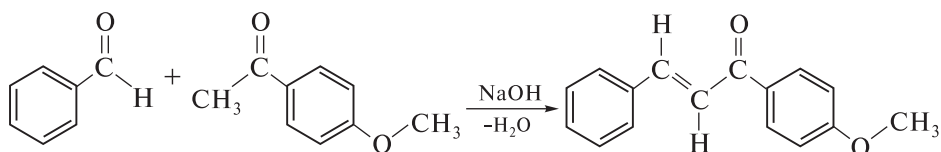
Примечания:

1. Продукт экстрагируют диэтиловым эфиром, экстракт промывают раствором сульфата натрия, водой, сушат. Раствор фильтруют через слой оксида алюминия (1–2 г), промывают сорбент небольшим количеством эфира, а растворитель отгоняют в вакууме.
2. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при 85–90 °С.

Раздел 4.

КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Работа 81. 4'-Метоксибензальацетофенон (конденсация Кляйзена–Шмидта)



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Бензальдегид (примечания 1, 2) | 1.0 г (0.01 моль) |
| 2. 4-Меток시아цетофенон (примечания 2, 3) | 1.5 г (0.01 ммоль) |
| 3. Гидроксид натрия | 0.4 г (4 ммоль) |
| 4. Этиловый спирт | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровая ступка объемом 70–100 мл с пестиком, шпатель, воронка Хирша.

Выделение и очистка: комплект посуды для перекристаллизации полумикрочастиц.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [21] (примечание 4)

В ступку помещают бензальдегид (1 г), 4-меток시아цетофенон (1.5 г), гидроксид натрия (0.4 г) и интенсивно растирают смесь пестиком 10–15 мин (примечания 2, 5). Затвердевшую реакцию массу растирают в порошок, прибавляют воду (20 мл), смесь тщательно размешивают (примечание 6) и отфильтровывают осадок на воронке Хирша

(рис. 55, А). Ступку и пестик споласкивают водой (дважды по 10 мл), тщательно собирая шпателем осадок, его суспензию переносят на фильтр. Собранный продукт дополнительно промывают водой (10 мл) и сушат на воздухе. Сырой продукт перекристаллизовывают из этанола (рис. 53, Г). Выход 4'-метоксихалкона — около 1.5 г (60%) в виде светло-желтых кристаллов с т. пл. 104–105 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 106–107 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 8.06 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H, аром. CH), 7.80 (д, *J* = 15.5 Гц, 1H, CH), 7.61 (м, 2H, аром. CH), 7.53 (д, *J* = 15.5 Гц, 1H, CH), 7.38 (м, 3H, аром. CH), 6.98 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H, аром. CH), 3.85 м. д. (д, 3H, CH₃) [3].

Примечания

1. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80.
2. Бензальдегид и 4-меток시아цетофенон обладают раздражающим действием, а гидроксид натрия может вызывать ожоги, поэтому растирание реагентов следует проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках и очках, проявляя максимальную осторожность, избегая вдыхания паров и попадания реактивов на кожу.
3. Получение 4-меток시아цетофенона описано в работе 37.
4. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
5. В процессе растирания смесь быстро желтеет и загустевает, постепенно превращаясь в кристаллическую массу.
6. Для более полного сбора продукт необходимо с помощью шпателя собрать со стенок ступки и пестика.

Утилизация отходов

Маточный раствор после перекристаллизации продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Механизм альдольно-кетоновой конденсации альдегидов и кетонов рассматривается в учебнике (т. II, с. 372), а реакции Кляйзена–Шмидта приведены в обсуждении работы 41. Традиционно эту конденсацию проводят в присутствии оснований (например, гидроксида натрия) в гомогенном растворе в органических растворителях (например, в спиртах). Предлагаемая методика синтеза была разработана в соответствии с принципами «зеленой химии», важнейшими требованиями которой является проведение органических реакций без растворителей, вспомогательных веществ и экологически опасных реагентов.

Исследование реакции синтеза производных халкона показало, что в ряде случаев проведение синтеза измельчением реагентов без использования растворителя позволяет получить целевой продукт быстрее и с более высокой чистотой, чем при проведении конденсации в классических условиях (в растворе). Увеличение скорости при проведении реакции без растворителя достигается благодаря высокой концентрации реагирующих веществ. Отсутствие растворителя позволяет снизить себестоимость конечного продукта за счет экономии реагентов и снижения затрат на утилизацию растворителей и сократить воздействие на окружающую среду.

По аналогичной методике из соответствующих замещенных ацетофенонов и бензальдегидов получают ряд производных халкона (табл. 43).

Таблица 43. Производные халкона, полученные конденсацией соответствующих бензальдегидов и ацетофенонов без растворителя

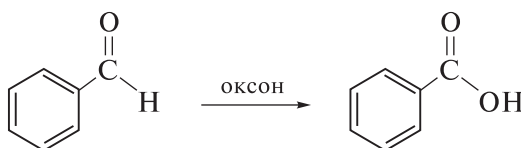
Продукт реакции	Исходный альдегид	Исходный ацетофенон	т. пл., °C	Выход
4'-Бромбензальацетофенон	Бензальдегид	4-Бромацетофенон	70–75	80
4-Хлорбензальацетофенон	4-Хлорбензальдегид	Ацетофенон	112–113	70
4-Хлор-4'-метилбензальацетофенон	4-Хлорбензальдегид	4-Метилацетофенон	147–149	75
4-Метоксибензальацетофенон	4-Метоксибензальдегид	Ацетофенон	130–131	85
4-Хлор-4'-метоксибензальацетофенон	4-Хлорбензальдегид	4-Метоксиацетофенон	73–74	70*

* Твердые реагенты после начала растирания разжижаются и после завершения реакции отвердевают.

Раздел 5.

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

Работа 82. Бензойная кислота. Вариант 2



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Бензальдегид (примечание 1) | 1.1 г (0.01 моль) |
| 2. Оксон ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) | 8.0 г (0.013 моль) |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50 мл, обратный холодильник, магнитная мешалка (примечание 2).

Выделение и очистка: воронка Хирша, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения [22] (примечание 3)

В колбу помещают бензальдегид (1.1 г), оксон (8 г), воду (25 мл), присоединяют обратный холодильник (рис. 53, Г) и выдерживают смесь 1.5 ч при перемешивании при 70–80 °С, нагревая на водяной бане. Смесь охлаждают и выдерживают 15 мин в ледяной бане. Выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Хирша (рис. 55, А), тщательно промывают осадок холодной водой (20–30 мл). Продукт перекристаллизовывают из воды (рис. 26, А). Выход бензойной кислоты — около 1.0 г (82%) с т. пл. 121–122 °С. По данным литературы [2]: т. пл. 121–122 °С.

ИК-спектр (KBr): 3000 (ОН), 1650 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 13.0 (уш. с, 1H, ОН),

8.10 (м, 2H, аром. CH), 7.55 м. д. (м, 3H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80. Бензальдегид обладает раздражающим действием, поэтому работу рекомендуется проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках и очках, соблюдая осторожность, избегая вдыхания паров и попадания реактива на кожу.
2. При отсутствии магнитной мешалки с эффективным нагревом синтез можно провести, используя механическую мешалку.
3. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.

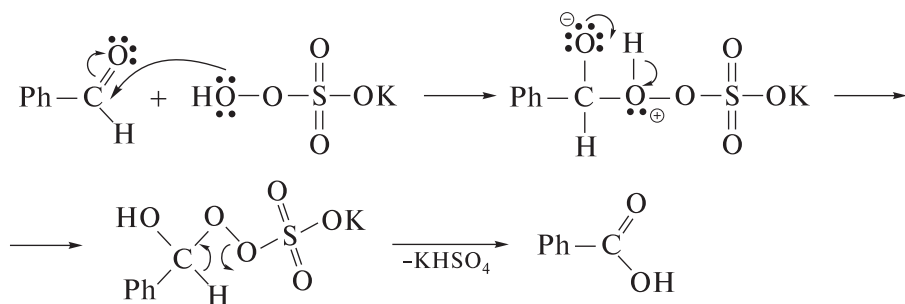
Утилизация отходов

Маточный раствор после выделения и перекристаллизации продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

Традиционно для окисления органических веществ используют соединения хрома в степени окисления +6 или марганца (+7), однако эти методы приводят к образованию отходов токсичных тяжелых металлов, причем соединения Cr(+6) являются канцерогенными. Таким образом, эти методы окисления высокоопасны как для работающего персонала, так и для окружающей среды. Поэтому внедрение экологически безопасных методов окисления в лабораторные исследования и промышленный синтез является важнейшей задачей «зеленой химии». Экологически безопасной альтернативой традиционным окислителям является пероксодигидросульфат калия (KHSO_5) при применении которого в качестве побочного продукта образуется гидросульфат калия (KHSO_4). Коммерчески доступная и стабильная форма пероксодигидросульфата калия — реагент оксон (торговая марка компании DuPont), являющийся комплексом $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$. Этот реагент позволяет проводить ряд реакций окисления с высоким выходом, например превращение ароматических альдегидов в карбоновые кислоты.

Механизм реакции включает присоединение атома кислорода пероксодигидросульфата калия к электронодефицитному атому углерода карбонильной группы субстрата. На следующей стадии происходит гетеролитический разрыв связи в пероксидном фрагменте аддукта, что приводит к образованию карбоновой кислоты.



Важно отметить, что при применении оксона для окисления альдегидов с высоким выходом образуются карбоновые кислоты, в то время как при использовании других производных пероксида водорода (например, надкислот) основными продуктами являются продукты окислительной перегруппировки Байера–Вилигера.

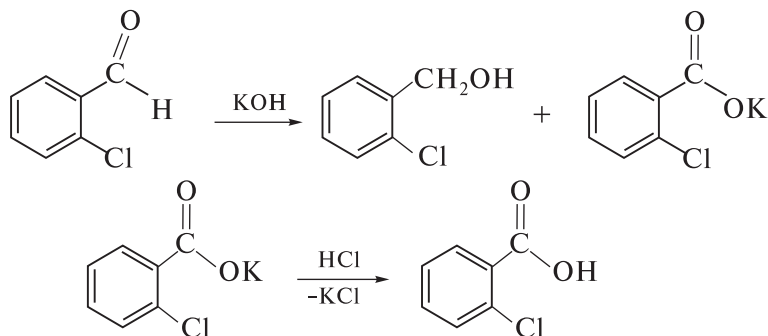
Кроме того, окисление бензальдегида оксоном проводится в воде, а образующийся продукт легко выделяется с минимальным числом операций простым фильтрованием. Поэтому методика с применением оксона не требует использования углеводородных растворителей или вспомогательных реагентов для проведения реакции или выделения продукта, что соответствует еще одному принципу «зеленой химии». Высокая реакционная способность, эффективность, экологическая безопасность и удобства работы с оксоном обусловили его широкое использование в реакциях окисления. Так, оксон успешно применяют для окисления аминов в нитросоединения, алкенов в эпоксиды или кислоты, тиоэфиров в сульфоны или сульфоксиды и в ряде других трансформаций.

По аналогичной методике из соответствующих бензальдегидов и оксона получают ряд замещенных бензойных кислот, представленных в табл. 44. Окисление проводят в смеси вода–этанол (4 : 1).

Таблица 44. Бензойные кислоты, полученные окислением соответствующих бензальдегидов оксоном

Продукт реакции	Исходный альдегид	т. пл., °С	Выход, %
4-Бромбензойная кислота	4-Бромбензальдегид	254–255	77
3-Метоксибензойная кислота	3-Метоксибензальдегид	184–185	80
4-Нитробензойная кислота	4-Нитробензальдегид	241–243	77
4-Хлорбензойная кислота	4-Хлорбензальдегид	179–180	80
2-Хлорбензойная кислота	2-Хлорбензальдегид	157–158	75

Работа 83. 2-Хлорбензойная кислота и 2-хлорбензиловый спирт (реакция Канниццаро)



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. 2-Хлорбензальдегид | 2.0 г (0.015 моль) |
| 2. Гидроксид калия | 1.5 г (0.03 моль) |
| 3. Серная или соляная кислота
(25% водн. растворы) | |
| 4. Этиловый спирт | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровая ступка объемом 70–100 мл с пестиком, шпатель, воронка Хирша.

Выделение и очистка: комплект посуды для перекристаллизации полумикроколичеств.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [24] (примечание 1)

В ступку помещают 2-хлорбензальдегид (2.0 г), гидроксид калия (1.5 г) и интенсивно растирают смесь пестиком 40–45 мин (примечания 2–4). Затвердевшую реакцию массу растирают в пасту, прибавляют воду (20 мл), смесь тщательно размешивают (примечание 4) и отфильтровывают осадок на воронке Хирша (рис. 55, А). Ступку и пестик споласкивают водой (дважды, порциями по 10 мл), тщательно собирая шпателем продукт, его суспензию переносят на фильтр (примечание 5). Осадок 2-хлорбензилового спирта дополнительно промывают водой (10 мл) и сушат на воздухе. Сырой продукт перекристаллизовывают из водного этанола (рис. 53, Г). Выход 2-хлорбензилового спирта — около 0.8 г (40%) в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 73–74 °С. По данным литературы: т. пл. 73–74 °С, т. кип. 230 °С.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.31 (м, 4H, аром. CH), 4.70 м. д. (с, 2H, CH_2).

Водный фильтрат, оставшийся после отделения 2-хлорбензинового спирта, подкисляют до слабокислой реакции (универсальная индикаторная бумага) раствором 25% серной или соляной кислоты. Осадок отфильтровывают на воронке Хирша (рис. 55, А), промывают холодной водой до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага), перекристаллизовывают из водного этанола (рис. 53, Г) и сушат на воздухе. Выход 2-хлорбензойной кислоты — около 1.0 г (44%) с т. пл. 139–141 °С. По данным литературы [2]: т. пл. 141–142 °С.

ИК-спектр (KBr): 3000 (ОН), 1670 cm^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 13.0 (уш. с, 1 H, ОН), 7.84 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, аром. CH), 7.5 м. д. (м, 3H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
2. 2-Хлорбензальдегид обладает раздражающим действием, а гидроксид калия может вызывать ожоги, поэтому растирание реагентов следует проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках и очках, проявляя максимальную осторожность, избегая вдыхания паров и попадания реагентов на кожу.
3. В процессе растирания реакционная смесь быстро загустевает, постепенно превращаясь в творожистую массу. Если смесь налипает на пестик и стенки ступки, ее следует соскоблить с помощью шпателя.
4. Завершение реакции рекомендуется контролировать методом ТСХ. Для этого на кончике шпателя отбирают небольшое количество реакционной массы и растворяют ее в хлористом метиле. Полученный раствор и свидетель 2-хлорбензальдегида наносят на пластинку для ТСХ, проявляют пластинку в системе этилацетат–гексан (1 : 9), сушат и визуализуют продукты в УФ-свете с длиной волны 366 нм. В случае если в реакционной смеси обнаруживается пятно 2-хлорбензальдегида ($R_f = 0.8$), продолжают растирание компонентов реакционной смеси.
5. Для более полного сбора продукта его необходимо с помощью шпателя собрать со стенок ступки и пестика.

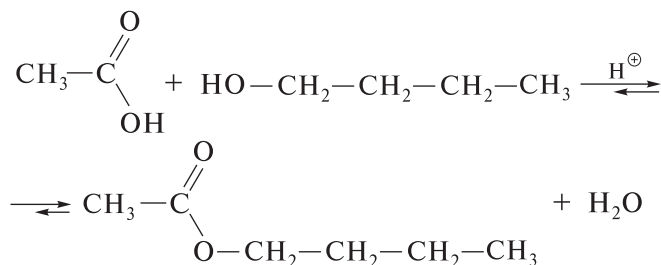
Утилизация отходов

Маточный раствор после перекристаллизации 2-хлорбензинового спирта и 2-хлорбензойной кислоты слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

По сравнению с обычной процедурой проведения реакции Канниццаро (см. методику и механизм в работе 39, а также в учебнике, т. II, с. 468) приведенная методика разработана в соответствии с принципами «зеленой химии». Так, синтез проводится при комнатной температуре и атмосферном давлении, что позволяет минимизировать затраты на его выполнение. Методика проведения реакции не требует использования углеводородных растворителей и токсичных или опасных реагентов и, таким образом, предотвращается образование опасных отходов, требующих утилизации. Кроме того, синтез без растворителя за счет высокой концентрации реагирующих веществ позволяет получить целевой продукт быстрее и с более высокой чистотой, чем при проведении конденсации в классических условиях (в растворе). Выделение продуктов также проводится без применения растворителей и с минимальным количеством операций.

Работа 84. *n*-Бутилацетат. Вариант 2



Реактивы

- | | |
|---|-------------------|
| 1. <i>n</i> -Бутанол | 15.0 г (0.2 моль) |
| 2. Уксусная кислота | 12.0 г (0.2 моль) |
| 3. Ионообменная смола КУ-2-8 (примечание 1) | 3.0 г |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50–100 мл, насадка Дина-Старка (водоотделитель), обратный холодильник, магнитная мешалка с нагревом (примечание 2).

Выделение и очистка: воронка Хирша, комплект посуды для перегонки с дефлегматором.

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают уксусную кислоту (12 г), *n*-бутиловый спирт (15 г) и ионообменную смолу (3 г, примечание 3). К колбе присоединяют насадку Дина-Старка (примечание 4) с обратным холодильником (рис. 6, В) и при перемешивании нагревают смесь до интенсивного кипения. В водоотделителе конденсат расслаивается (примечание 5). Смесь кипятят до тех пор, пока в водоотделителе не соберется вычисленное по уравнению реакции количество воды (3.6 мл) или пока слой воды не перестанет увеличиваться (примечание 6). Затем реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры, смолу отфильтровывают на воронке Хирша (рис. 55, А, примечание 7), а фильтрат переносят в круглодонную колбу. Продукт перегоняют с дефлегматором (рис. 22), собирая фракцию, кипящую в интервале 123–126 °С. Выход *n*-бутилацетата — около 20.0 г (88%). Литературные данные [2]: т. кип. 126 °С, $n_D^{20} = 1.3951$.

ИК-спектр (пленка): 1710 см^{-1} (C=O).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 4.13 (т, 2H, OCH_2), 2.02 (с, 3H, COCH_3), 1.64–1.16 (м, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 0.95 м. д. (т, 3H, CH_3) [3].

Примечания

1. В синтезе используется ионообменная смола КУ-2-8 в H^+ -форме. При наличии смолы в солевой форме ее промывают на фильтре 10% водным раствором серной кислоты, а затем водой до нейтральной реакции промывных вод и сушат на воздухе.
2. При отсутствии магнитной мешалки с эффективным нагревом синтез следует проводить с механической мешалкой с герметичным затвором.
3. Для равномерного кипения смеси в колбу следует поместить несколько кусочков неглазурованного фарфора.
4. В водоотделитель рекомендуется налить столько воды, чтобы ее уровень находился на 2–3 см ниже переливного колена водоотделителя.
5. Регулируя нагрев колбы, следует добиться такой интенсивности кипения, чтобы конденсат из обратного холодильника свободно стекал по переливному колену обратно в реакционную колбу.
6. Следует следить за тем, чтобы по мере увеличения объема воды в водоотделителе она не попадала в реакционную колбу (для этого необходимо сливать небольшие порции воды через кран водоотделителя), а верхний органический слой беспрепятственно стекал обратно в колбу по отводной трубке. При интенсивном массообмене реакция заканчивается приблизительно за 1 ч.

7. Если в водоотделителе скопился слой эфира более 1 см, то его также следует перенести на фильтр.

Утилизация отходов

1. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Отфильтрованную ионообменную смолу следует сдать в препараторскую.

Обсуждение

Одним из важнейших понятий «зеленой химии», используемых для характеристики химических превращений, является атомная экономия. К «зеленым» процессам прежде всего относятся синтезы с высокой атомной экономией, т. е. реакции, в которых максимальное количество атомов реагентов входит в состав продукта синтеза. В соответствии с этой концепцией, требованиям «зеленой химии» прежде всего отвечают реакции присоединения и конденсации, в результате которых образуются побочные продукты, содержащие минимальное число атомов (например, вода). Безусловно, реакцию этерификации также можно отнести к «зеленым» процессам. Так, в синтезе бутилацетата теоретическая атомная экономия, определяемая как отношение молекулярной массы продукта к сумме молекулярных масс всех реагентов, достигает почти 90%:

$$\text{теоретическая атомная экономия} = \frac{M_r \text{ продукта}}{\Sigma (M_r \text{ реагентов})} = \frac{116}{74 + 60} \cdot 100\% = 86,5\%$$

Традиционно реакция этерификации катализируется минеральными кислотами (см. механизм реакции в обсуждении работы 48, а также в учебнике, т. II, с. 27). Однако их применение требует дополнительных операций по удалению катализаторов и приводит к образованию кислотных отходов, требующих затрат на утилизацию. Существенно более эффективно и экологически безопасно использование твердофазных катализаторов, например цеолитов или ионообменных смол. Так, применение цеолитов или ионообменной смолы в качестве катализаторов этерификации упрощает процедуру выделения эфира и снижает его потери, что увеличивает выход продукта, его качество, уменьшает число промежуточных операций и затраты времени на выполнение синтеза. Кроме того, по сравнению с традиционной методикой этерификации применение ионообменного катализатора не требует применения вспомогательных реагентов (например, растворителей и осуши-

телей), исключает образование кислотных отходов и позволяет легко организовать рециркуляцию катализатора для повторного использования без снижения эффективности синтеза.

На практике для сопоставления эффективности синтезов используют величину экспериментальной атомной экономии, определяемой по отношению теоретического выхода продукта к суммарной массе затраченных реагентов. Так, для методики с использованием ионообменной смолы экспериментальная атомная экономия (без учета регенерируемого катализатора) близка к теоретической:

$$\text{экспериментальная атомная экономия} = \frac{\text{теоретический выход продукта}}{\Sigma (\text{массы реагентов})} = \frac{23,2 \text{ г}}{(12 + 15) \text{ г}} \cdot 100\% = 86\%$$

Традиционная методика синтеза (см. работу 48) имеет меньшую величину экспериментальной атомной экономии:

$$\text{экспериментальная атомная экономия} = \frac{\text{теоретический выход продукта}}{\Sigma (\text{массы реагентов})} = \frac{20,3 \text{ г}}{(13 + 13 + 1,8) \text{ г}} \cdot 100\% = 73\%$$

Еще более наглядной характеристикой эффективности процесса служит величина суммарной атомной эффективности синтеза, которая учитывает практический выход продукта. Так, для методики с использованием регенерируемого твердофазного катализатора экспериментальная атомная экономия близка к теоретической:

$$\text{суммарная атомная эффективность} = \frac{\text{практический выход продукта}}{\Sigma (\text{массы реагентов})} = \frac{20 \text{ г}}{(12 + 15) \text{ г}} \cdot 100\% = 74\%$$

Эффективность же традиционной методики синтеза (см. работу 48) существенно ниже:

$$\text{суммарная атомная эффективность} = \frac{\text{практический выход продукта}}{\Sigma (\text{массы реагентов})} = \frac{20 \text{ г}}{(13 + 13 + 1,8) \text{ г}} \cdot 100\% = 50\%$$

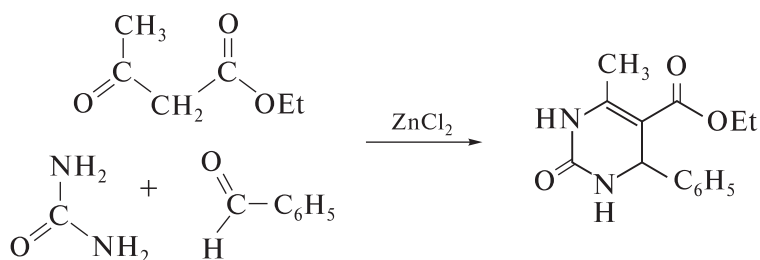
Таким образом, приведенная методика этерификации является примером «зеленого» решения традиционной технологии синтеза, позволяющим существенно повысить ее эффективность и снизить экологическую опасность.

По методике, аналогичной получению *n*-бутилацетата, с выходом 85–90% синтезируют и другие сложные эфиры, приведенные в табл. 32. Реагенты берут в тех же мольных соотношениях.

Раздел 6.

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Работа 85. Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-6-метил-2-оксо-4-фенилпиримидин-5-карбоновой кислоты (реакция Бигинелли)



Реактивы

1. Ацетоуксусный эфир (примечание 1)	1.3 г (0.01 моль)
2. Бензальдегид (примечание 2)	1.1 г (0.01 моль)
3. Мочевина	0.9 г (0.015 моль)
4. Хлорид цинка (примечание 3)	0.3 г (2.2 ммоль)
5. Этиловый спирт	2.0 мл

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 25–50 мл (примечание 4), хлор-кальцевая трубка, магнитная или механическая мешалка, фарфоровая ступка с пестиком.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Хирша.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [24] (примечание 5)

В круглодонную колбу помещают безальдегид (1.1 г), ацетоуксусный эфир (1.3 г), мочевины (0.9 г), хлорид цинка (0.3 г) и закрывают колбу хлоркальциевой трубкой. Смесь при интенсивном перемешивании нагревают в водяной бане до 75–80 °С и выдерживают при этой температуре 15 мин (примечание 6). Затвердевшую реакционную массу осторожно извлекают шпателем, помещают в ступку и растирают в порошок. К порошку прибавляют воду (20 мл), смесь тщательно размешивают (примечание 7) и отфильтровывают осадок на воронке Хирша (рис. 55, А). Ступку и пестик споласкивают водой (дважды по 10 мл), тщательно собирая шпателем продукт. Его суспензию переносят на фильтр, а собранный продукт дополнительно дважды промывают водой (10 мл), этанолом (2 мл) и сушат на воздухе. Выход производного дегидропиримидона — около 2.0 г (76%) с т. пл. 203–205 °С. Литературные данные [24]: т. пл. 203–205 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 9.18 (с, 1H, NH), 7.72 (с, 1H, NH), 7.27 (м, 5H, аром. CH), 5.15 (с, 1H, CH), 3.98 (м, 2H, OCH₂), 2.25 (с, 3H, CH₃). 1.08 м. д. (т, J = 7.5 Гц, 3H, CH₃) [24].

Примечания

1. Получение ацетоуксусного эфира описано в работе 103.
2. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80. Бензальдегид обладает раздражающим действием, поэтому работу рекомендуется проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках и очках, соблюдая осторожность, избегая вдыхания паров и попадания реактива на кожу.
3. В синтезе используется безводный хлорид цинка. Для его обезвоживания реагент нагревают в фарфоровой чашке до плавления и охлаждают в эксикаторе. Реагент чувствителен к влаге воздуха, поэтому его отвешивают и хранят до применения в бюксе с плотной крышкой. Хлорид цинка при попадании на кожу может вызвать раздражение, поэтому при работе с ним следует соблюдать осторожность.
4. Колба должна быть тщательно высушена.
5. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
6. При нагревании смесь быстро загустевает, превращаясь в кристаллическую массу.

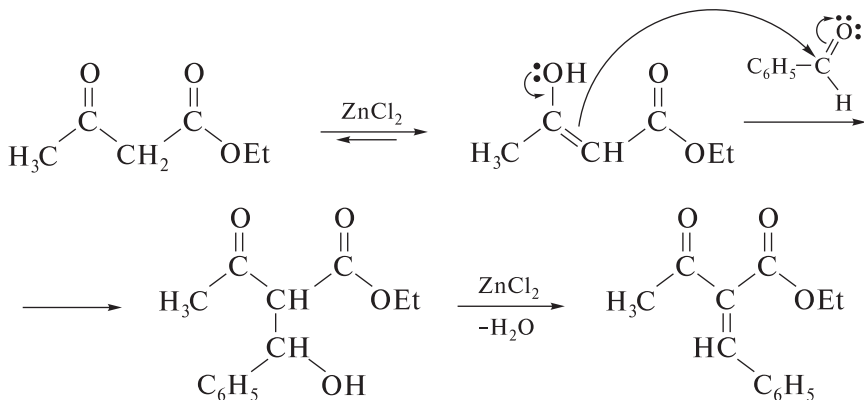
7. Для более полного сбора продукта его необходимо с помощью шпателя собрать со стенок ступки и пестика.

Утилизация отходов

Маточный раствор после выделения продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».

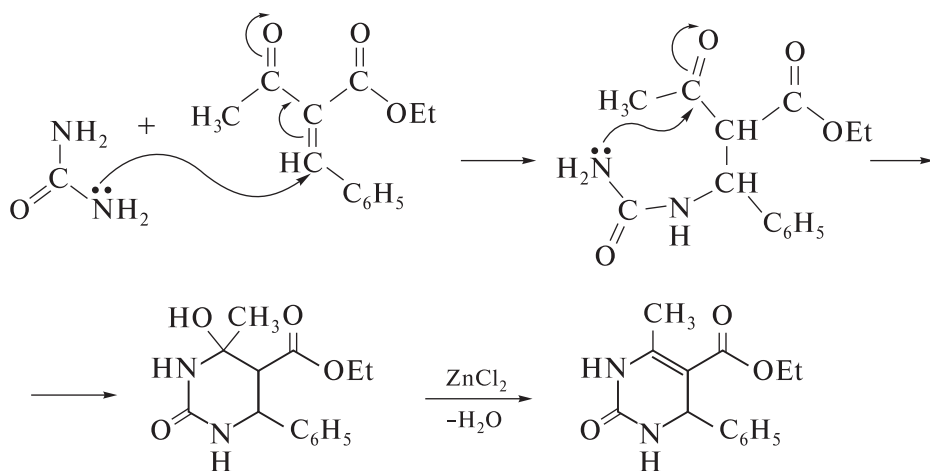
Обсуждение

Синтез производных дигидропиримид-2-она по методу Бигинелли является одним из примеров тандемной мультикомпонентной реакции. Механизм реакции включает ряд последовательных превращений, приводящих к гетероциклизации. Первая стадия механизма — конденсация Кневенагеля бензальдегида и ацетоуксусного эфира. Эта стадия протекает по механизму, аналогичному альдольно-кетоновой конденсации. В присутствии кислотного катализатора имеет место енолизация ацетоуксусного эфира и его нуклеофильное присоединение к карбонильной группе бензальдегида. На следующей стадии от аддукта под действием кислоты отщепляется молекула воды с образованием бензилиденацетоуксусного эфира.



Из-за наличия двух электроноакцепторных группировок бензилиденацетоуксусный эфир является сильным акцептором Михаэля, способным присоединять нуклеофилы. В качестве нуклеофила могут выступать аминогруппы мочевины или тиомочевины. Молекула мочевины имеет два нуклеофильных центра, поэтому образовавшийся по реакции Михаэля аддукт подвергается гетероциклизации благодаря нуклеофильному присоединению аминогруппы остатка мочевины к

карбонильной группе ацетоуксусного фрагмента. На заключительной стадии элиминирует вторая молекула воды с формированием двойной связи.



Производные дигидропиримид-2-она обладают широким спектром биологической активности, поэтому до настоящего времени продолжают поиски более эффективных методик для проведения реакции Бигинелли. Одним из важнейших направлений модификации этого синтеза является адаптация методик в соответствии с принципами «зеленой химии». Примером такой разработки является вышеописанная методика. Классический синтез Бигинелли проводится при многочасовом кипячении компонентов реакции в этаноле в присутствии соляной кислоты как катализатора. В отличие от классического метода «зеленая» методика основана на проведении реакции без растворителя с использованием более эффективного, но в тоже время недорогого катализатора — кислоты Льюиса (хлорида цинка). Таким образом, в соответствии с одним из принципов «зеленой химии» в этой методике для проведения синтеза не используются вспомогательные вещества (растворители). Образующийся в результате синтеза продукт имеет достаточную чистоту, что позволяет на стадии выделения минимизировать затраты вспомогательных реагентов и избежать дополнительных затрат органических растворителей на перекристаллизацию или экстракцию. Кроме того, применение более эффективного катализатора и отсутствие растворителя (благодаря более высокой концентрации реагентов) существенно увеличивают скорость реакции. Так, если в классических условиях реакционную смесь кипятят 2–3 ч, в методике без растворителя реакция проходит

за 10–15 мин. Таким образом, модификация методики позволяет минимизировать энергетические и временные затраты, что также соответствует принципам «зеленой химии».

Помимо этих преимуществ, реакция Бигинелли является примером синтеза с высокой атомной экономией (см. обсуждение в работе 84). Так, в качестве побочных продуктов в реакции образуется лишь две молекулы воды и, таким образом, все реагенты практически полностью включаются в структуру продукта. Теоретическая атомная экономия в реакции Бигинелли достигает 88%.

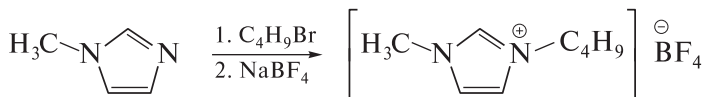
$$\text{теоретическая атомная экономия} = \frac{M_r \text{ продукта}}{\Sigma (M_r \text{ реагентов})} = \frac{260}{106 + 130 + 60} \cdot 100\% = 88\%$$

Модификация методики реакции Бигинелли повышает экспериментальную атомную экономию, которая рассчитывается по отношению теоретического выхода целевого продукта к сумме молекулярных масс всех затраченных реагентов. Так, экспериментальная атомная экономия при проведении синтеза без растворителя достигает 72%, в то время как для классической методики ее величина не превышает 50–60%:

$$\text{экспериментальная атомная экономия} = \frac{\text{теоретический выход продукта}}{\Sigma (\text{массы реагентов})} = \frac{2,6 \text{ г}}{(1,1 + 1,3 + 0,9 + 0,3) \text{ г}} \cdot 100\% = 72\%$$

Таким образом, модифицированная «зеленая» методика имеет ряд преимуществ перед традиционным синтезом Бигинелли:

- минимальные затраты растворителей и других вспомогательных реагентов как на стадии проведения синтеза, так и при выделении продукта;
- минимизированные затраты энергии;
- высокая атомная экономия;
- отсутствие высокотоксичных реагентов или побочных продуктов;
- безопасные условия проведения синтеза (нет необходимости кипячения огнеопасных растворителей) и минимальное число операций;
- применение катализаторов в субстехиометрических количествах и возможность их регенерации.

Работа 86. 1-Бутил-4-метилимидазолия тетрафторборат**Реактивы**

1. 1-Метилимидазол (примечание 1)	4.2 г (0.05 моль)
2. 1-Бромбутан (примечание 2)	7.0 г (0.05 моль)
3. Тетрафторборат натрия	6.0 г (0.055 моль)
4. Дихлорметан	40 мл
5. Сульфат магния	2 г

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл, обратный холодильник, магнитная мешалка (примечание 3).

Выделение и очистка: круглодонная колба объемом 25–50 мл, роторный испаритель, пастеровская пипетка.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [25]

В колбу помещают дистиллированную воду (4 мл, примечание 4), 1-метилимидазол (4.2 г) и бромбутан (7 г), присоединяют к колбе обратный холодильник (рис. 6, А) и кипятят смесь при перемешивании 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, прибавляют раствор тетрафторбората натрия в воде (20 мл, примечание 5) и перемешивают 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют с помощью роторного испарителя. К остатку в колбе прибавляют дихлорметан (20 мл) и прокаленный сульфат магния (2 г), смесь перемешивают 15 мин и отфильтровывают соли на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), осадок тщательно отжимают и промывают дихлорметаном (дважды порциями по 10 мл). Фильтрат упаривают в круглодонной колбе объемом 25–50 мл и сушат в вакууме на роторном испарителе при 80 °С (примечание 6). Полученный продукт из колбы с помощью пастеровской пипетки переносят для хранения в склянку с притертой крышкой (примечание 7). Выход тетрафторбората 1-бутил-4-метилимидазолия в виде вязкой желтоватой жидкости составляет около 8.5 г (75%). Литературные данные [25]: т. пл. –71 °С, n_D^{20} 1.42, ρ 1.21 г/см³.

^1H ЯМР-спектр ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 9.00 (с, 1H, 2-CH), 7.73 (с, 1H, 4-CH), 7.68 (с, 1H, 5-CH), 4.32 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_2), 3.99 (с, 3H, CH_3), 1.89 (м, 2H, CH_2), 1.36 (м, 2H, CH_2), 0.92 м. д. (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH_3) [25].

Примечания

1. Получение 1-метилимидазола описано в работе 74.
2. Получение 1-бромбутана описано в работе 19.
3. При отсутствии магнитной мешалки синтез можно проводить без перемешивания, периодически встряхивая содержимое колбы.
4. Следует точно отмерить требуемое количество воды, поскольку в более разбавленном растворе реакция протекает существенно медленнее.
5. Раствор тетрафторбората натрия следует готовить непосредственно перед применением, поскольку при хранении он корродирует стекло.
6. Продукт выдерживают в вакууме при 80 °С до постоянного веса колбы.
7. Вещество из колбы следует переносить горячим в предварительно взвешенную посуду.

Утилизация отходов

1. Отгон растворителя, предгон и кубовый остаток слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
2. Осадок минеральных солей поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

Тетрафторборат 1-бутил-4-метилимидазолия, полученный по вышеописанной методике, относится к классу ионных жидкостей ($[\text{BMIM}]\text{BF}_4$). Хотя подобные соединения были известны достаточно давно, широкое использование в химической технологии они получили около 10–15 лет назад после открытия ионных жидкостей, устойчивых к высокой температуре и кислороду воздуха.

Ионными жидкостями называют жидкие соли, полученные на основе органических катионов, имеющих делокализованный положительный заряд. Большой размер катиона и делокализация заряда ослабляют электростатические взаимодействия, что приводит к снижению температур плавления таких веществ. Ионные жидкости часто называют «дизайнерскими растворителями», потому что варьированием структуры катиона и аниона можно получить ионную жидкость с

желаемыми свойствами, например с соответствующей температурой плавления, растворимостью в воде, устойчивостью и способностью к биодеградации.

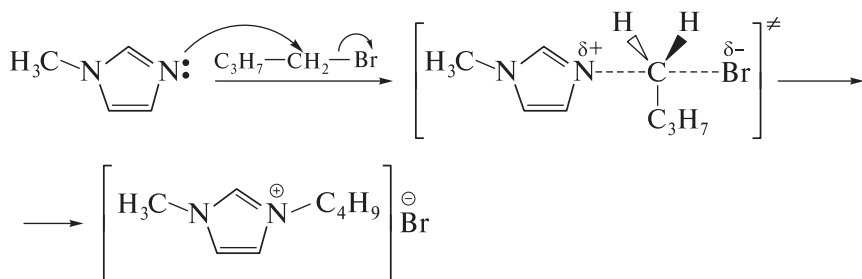
Из-за уникальных физических и химических свойств, которые зачастую несвойственны традиционным растворителям, ионные жидкости существенно расширяют возможности химиков-органиков. Ионные жидкости, как правило, термически стабильны, обладают высокой электропроводностью, практически нелетучи, негорючи, хорошо растворяют многие неорганические, органические, металлоорганические соединения, полимеры, газы. Они имеют низкое давление пара и способны формировать двухфазные системы как с водой, так и с органическими растворителями, что облегчает их выделение и очистку для повторного использования. Эти особенности ионных жидкостей обуславливают интерес к их практическому применению в «зеленой химии». Некоторые недостатки ионных жидкостей (такие как сравнительно высокая себестоимость и трудности, связанные с организацией их очистки при повторном использовании) ограничивают их использование в промышленных масштабах, однако в ряде примеров эти проблемы удалось решить, и ионные жидкости уже применяются в крупнотоннажных химических производствах в качестве альтернативы традиционным растворителям. Так, в ряде технологических процессов используется ионная жидкость ECOENG 212, соответствующая всем требованиям «зеленой химии»: она нетоксична, биодegradируема, не содержит галогенов, а при ее производстве не применяются органические растворители.

Ионные жидкости применяют как растворители для целлюлозы и ряда других малорастворимых полимеров, в качестве абсорбентов для хранения газов, для создания аккумуляторных батарей, теплоносителей, для экстракции экологически опасных веществ из сточных вод, например, органических веществ, ионов тяжелых металлов и радионуклидов.

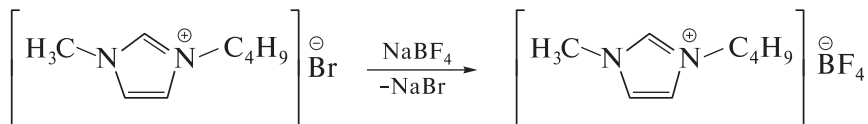
В каталитических реакциях во многих случаях ионные жидкости оказались более эффективны, чем органические растворители, включая синтезы, катализируемые комплексами переходных металлов. Еще одна область применения ионных жидкостей — синтезы с использованием микроволнового излучения, которые необходимо проводить в малополярных растворителях, имеющих низкие коэффициенты рассеивания излучения. В этих синтезах в реакционную смесь вводят некоторое количество ионной жидкости, имеющей высокий коэффициент рассеивания.

Получают ионные жидкости на основе кватернизованных азотсодержащих гетероциклов — чаще всего имидазола, пиридина, хинолина.

Как правило, синтез ионных жидкостей проводят в две стадии. На первой стадии проводят формирование катиона, а на второй — обмен аниона. Кватернизация 1-метилимидазола протекает по S_N2 -механизму через формирование трехцентрового переходного состояния:



На следующей стадии полученный таким образом бромид 1-бутил-4-метилимидазолия обменом анионов с тетраборфторатом натрия превращается в ионную жидкость $[\text{BMIm}]\text{BF}_4$:



Физико-химические свойства ионной жидкости (например, растворимость в воде) зависят от аниона, используемого для ее получения. Так, тетраборфторат $[\text{BMIm}]$ умерено растворим в воде, в то время как гексафторфосфонат $([\text{BMIM}]\text{PF}_6)$ в ней практически не растворяется.

По аналогичной методике обменом анионами из бромида 1-бутил-4-метилимидазолия получают ряд ионных жидкостей, представленный в табл. 45.

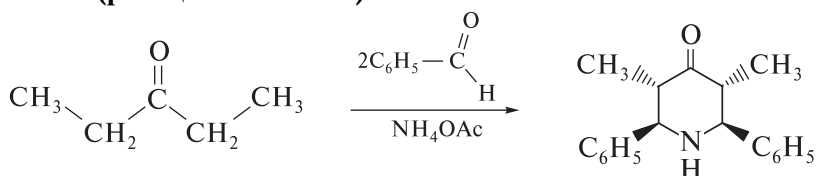
Поскольку ионные жидкости затруднительно очистить перегонкой (давление их насыщенного пара практически равно нулю), на практике ограничиваются очисткой исходных соединений. Так как ионные жидкости устойчивы вплоть до 400 °С, содержащиеся в них летучие примеси (прежде всего воду) удаляют отгонкой в вакууме. Сушка зачастую является важнейшей операцией по очистке ионных жидкостей, поскольку даже незначительные примеси воды существенно влияют на их свойства (прежде всего на вязкость, растворяющую способность и реакционную способность).

Таблица 45. Ионные жидкости, полученные из бромида 1-бутил-4-метилимидазолия

Продукт реакции	Реагент для обмена аниона	Физические константы	Примечание
1-Бутил-4-метилимидазолия гексафторфосфат	KPF ₆	т. пл. 6–7 °С, n_D^{20} 1.43, ρ 1.38 г/см ³	1
1-Бутил-4-метилимидазолия нитрат	AgNO ₃	n_D^{20} 1.42, ρ 1.30 г/см ³	2
1-Бутил-4-метилимидазолия тозилат	TsOH	n_D^{20} 1.42, ρ 1.25 г/см ³	3
1-Бутил-4-метилимидазолия метансульфонат	MsOH	n_D^{20} 1.43, ρ 1.30 г/см ³	3

Примечания:

1. После прибавления соли выпавшую ионную жидкость экстрагируют хлористым метиленом (дважды порциями по 20 мл). Раствор сушат сульфатом магния, фильтруют и упаривают в вакууме до постоянного веса колбы.
2. Водный раствор бромида 1-бутил-4-метилимидазолия упаривают в вакууме до постоянного веса колбы. Остаток в колбе растворяют в этаноле (20 мл), прибавляют нитрат серебра (8.4 г), смесь перемешивают 5 мин и отфильтровывают выпавший осадок. Осадок промывают этанолом (10 мл) и упаривают раствор в вакууме до постоянного веса колбы.
3. К раствору бромида 1-бутил-4-метилимидазолия прибавляют эквивалентное количество *n*-толуолсульфокислоты или метансульфокислоты, смесь перемешивают 5 мин и упаривают в вакууме до постоянного веса колбы.

Работа 87. 3,5-Диметил-2,6-дифенил-4-пиперидон (реакция Манниха)**Реактивы**

- | | |
|--|-------------------|
| 1. 3-Пентанон | 1.8 г (0.02 моль) |
| 2. Бензальдегид (примечание 1) | 4.2 г (0.04 моль) |
| 3. Ацетат аммония | 1.5 г (0.02 моль) |
| 4. Тетрафторборат 1-бутил-4-метилимидазолия (примечание 2) | 5.0 г |
| 5. Этиловый спирт | 40 мл |
| 6. Дихлорметан | 30 мл |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50 мл, резиновая пробка Suba-Seal, магнитная мешалка.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Хирша.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [26]

В колбу помещают бензальдегид (4.2 г), 3-пентанон (1.8 г), ацетат аммония (1.5 г) и тетрафторборат 1-бутил-4-метилимидазолия (5 г). Колбу закрывают резиновой пробкой Suba-Seal (рис. 5, В) и перемешивают смесь 24 ч при 30 °С (примечание 3). Реакционную смесь разбавляют дистиллированной водой (40 мл) и перемешивают 5 мин при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Хирша (рис. 55, А), тщательно отжимают осадок, дважды промывают водой (порциями по 5 мл) и сушат. Из водного фильтрата выделяют ионную жидкость (примечание 4), а отфильтрованный продукт перекристаллизовывают из 30–40 мл этанола (рис. 26, Б). Выход 3,5-диметил-2,6-дифенил-4-пиперидона — около 3.5 г (62%) с т. пл. 131–133 °С. По данным литературы [24]: т. пл. 131–133 °С.

¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.45 (м, 4Н, аром. СН), 7.31 (м, 6Н, аром. СН), 3.62 (д, *J* = 10.4 Гц, 2Н, СН), 2.86 (м, 2Н, СН), 2.01 (уш. с, 1Н, NH), 0.83 м. д. (д, *J* = 6.6 Гц, 6Н, 2СН₃) [24].

Примечания

1. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80. Бензальдегид обладает раздражающим действием, поэтому работу рекомендуется проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках и очках, соблюдая осторожность, избегая вдыхания паров и попадания реактива на кожу.
2. Получение тетрафторбората 1-бутил-4-метилимидазолия описано в работе 86.
3. Реакцию проводят в термостатируемой бане.
4. Для удаления органических примесей водный фильтрат трижды экстрагируют дихлорметаном (порциями по 10 мл). Водную фазу упаривают в круглодонной колбе объемом 25–50 мл и сушат в вакууме на роторном испарителе при 80 °С до постоянной мас-

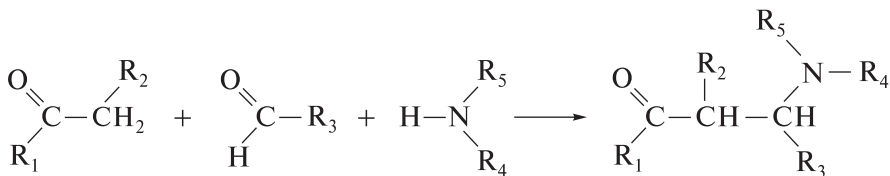
сы колбы. Регенерированную таким образом ионную жидкость из колбы с помощью пастеровской пипетки переносят для хранения в посуду с притертой крышкой. Вещество из колбы следует переносить горячим в предварительно взвешенную посуду.

Утилизация отходов

1. Органический экстракт слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
2. Маточный раствор после перекристаллизации продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

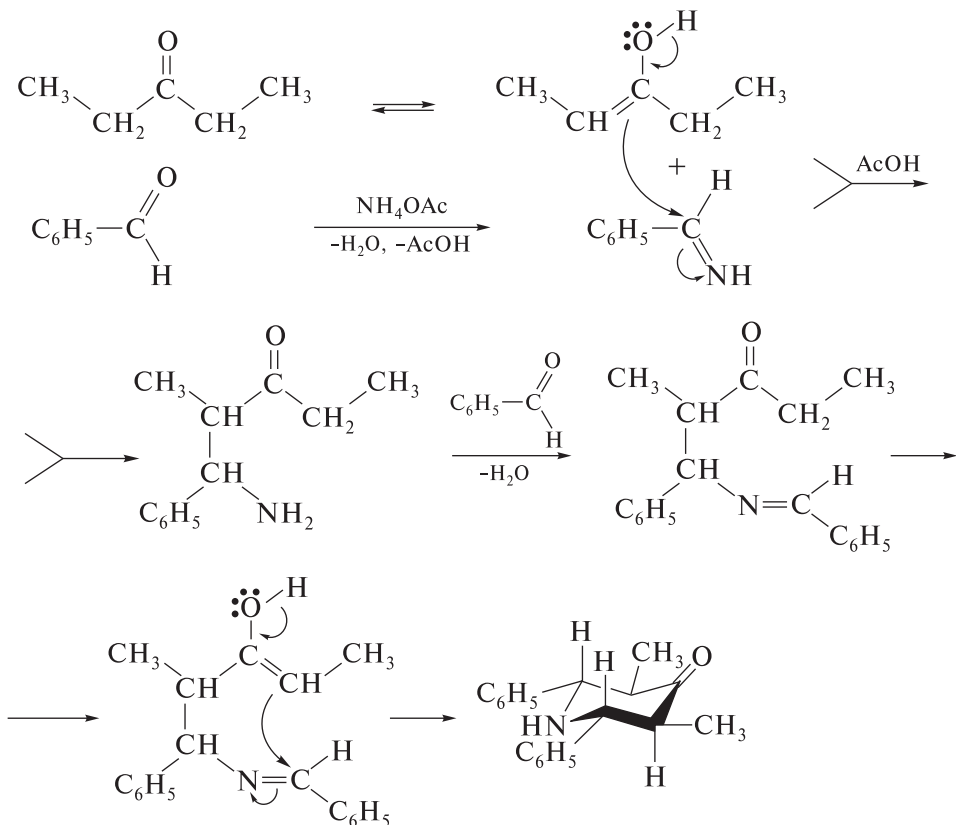
Одним из примеров эффективного использования ионных жидкостей является аминометилирование по методу Манниха. Синтез Манниха — трехкомпонентная реакция, в которую вступают карбонильные соединения, имеющие активные водородные атомы. В результате конденсации карбонильного соединения с альдегидом и амином в присутствии кислот или оснований образуется β-аминокарбонильное соединение, называемое основанием Манниха.



Кроме карбонильных соединений в реакцию Манниха вступают и некоторые ароматические и гетероароматические соединения, активированные для электрофильного замещения. Эта реакция и образующиеся в ней основания Манниха широко используются для синтеза фармацевтических препаратов и природных соединений, таких как алкалоиды, биогенные амины, стероидные гормоны и антибиотики.

В приведенном синтезе в результате реакции Манниха из кетона, соли аммиака и двух молекул бензальдегида образуется тетразамещенный 4-пиперидон. Механизм аминометилирования включает на первой стадии образование имина из альдегида и аммиака или амина. На следующей стадии электронодефицитный центр имина атакуется енольной формой карбонильного соединения с образованием β-аминокетона. Аминогруппа полученного основания Манниха конденсируется со второй молекулой бензальдегида с образованием промежуточного имина,

который в результате внутримолекулярной атаки енольного фрагмента циклизуется в производное 4-пиперидона.



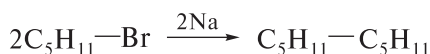
Спектральные исследования полученного продукта показывают, что основным продуктом этой реакции является пиперидон с *транс*-расположением заместителей в положениях 2(6) и 3(5). Так, наблюдаемая в спектре ^1H ЯМР константа спин-спинового взаимодействия (КССВ, $J = 10.4$ Гц) СН-групп в положениях 2 и 3 свидетельствует об аксиальном расположении атомов водорода. Это объясняется большей термодинамической стабильностью продукта с экваториальным расположением объемных заместителей (фенильных и метильных групп).

Часть V

**СИНТЕЗЫ ДЛЯ
УГЛУБЛЕННОГО ИЗУЧЕНИЯ**

Раздел 1. АЛКАНЫ

Работа 88. Декан (реакция Вюрца)



Реактивы

1. <i>n</i> -Бромпентан (примечание 1)	11.0 г (0.08 моль)
2. Натрий металлический	2.3 г (0.1 моль)
3. Этиловый спирт	10.0 г
4. Серная кислота, конц.	3.0 мл
5. Сульфат магния	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл, обратный холодильник, магнитная мешалка (примечания 2, 3).

Выделение и очистка: делительная воронка, пастеровская пипетка, комплект посуды для перегонки с паром, воронка Пегля, комплект посуды для перегонки полумикроколичеств.

Методика синтеза и выделения [4, с. 480] (примечание 4)

В колбу помещают мелконарезанный натрий (2.3 г, примечание 5), к ней присоединяют обратный холодильник (рис. 6, А), через который прибавляют *n*-бромпентан (около 2 мл), и перемешивают реакционную массу до начала реакции, при необходимости немного подогревая смесь (примечание 6). После инициирования реакции нагревание выключают и перемешивают реакционную смесь, поддерживая умеренное кипение, периодически порциями (около 2 мл) в течение 1 ч приливая оставшийся *n*-бромпентан (11 г). После прибавления всего

бромалкана смесь кипятят при перемешивании 30 мин и перемешивают 1 ч без нагревания. Остатки натрия в реакционной среде гасят, осторожно прибавляя по каплям через обратный холодильник последовательно этанол (10 г, примечание 7) и воду (10 мл). Смесь кипятят 1.5 ч (примечание 8), переносят в колбу для перегонки с паром и отгоняют продукт с паром (рис. 21, примечание 9). Отгон переносят в делительную воронку, органическую фазу отделяют (примечание 10), переносят в пробирку и с помощью пастеровской пипетки (рис. 53, В) осторожно промывают конц. серной кислотой (3 мл, примечание 11) и дважды водой (5 мл). Органическую фазу фильтруют через воронку Пегля с небольшим слоем сульфата магния (примечание 12) в колбу прибора для перегонки полумикроколичеств (рис. 54, примечание 13) и перегоняют, собирая фракцию с т. кип. 171–174 °С. Выход — около 4.3 г (75%). Литературные данные [2]: т. кип. 174 °С, $n_D^{20} = 1.4102$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 1.26 (м, 16H, 8CH₂), 0.87 м. д. (т, $J = 6.6$ Гц, 6H, 2CH₃) [3].

Примечания

1. Методика получения *n*-бромпентана приведена в работе 19. *n*-Бромпентан предварительно сушат в течение ночи над безводным сульфатом натрия и перегоняют.
2. Все части прибора должны быть тщательно высушены.
3. При отсутствии магнитной мешалки с нагревом синтез можно проводить и без перемешивания, периодически осторожно встряхивая содержимое колбы.
4. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
5. Все операции с натрием проводят в очках, следя за тем, чтобы вблизи не было воды. Кусок натрия перед взвешиванием очищают от пленки оксида, а обрезки натрия складывают в специальную банку с керосином.
6. О начале реакции свидетельствует вскипание реакционной смеси, посинение поверхности натрия и его плавление.
7. После прибавления этанола смесь перемешивают до прекращения выделения водорода.
8. В ходе этой операции удаляются остатки непрореагировавшего алкилгалогенида.
9. Отгонку продукта проводят до образования маслянистых капель в холодильнике.
10. При отсутствии делительной воронки малого объема отгон переносят в цилиндр подходящего объема и с помощью пастеровской

пипетки отделяют верхний слой. Для более качественного разделения его можно перенести в небольшую пробирку и отделить верхний слой с помощью пипетки.

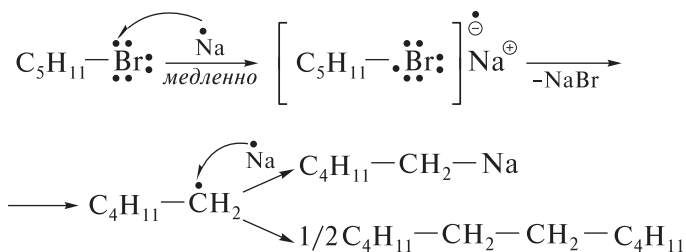
11. В результате этой операции удаляются побочные непредельные соединения и остатки спиртов (затрудняющие очистку продукта), в результате чего слой кислоты окрашивается в темный цвет. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
12. Для сушки продукта можно использовать фильтрование через пастеровскую пипетку, в носик которой вставлен небольшой слой ваты, а сверху насыпан слой осушителя (2–3 см). Продукт с помощью второй пастеровской пипетки наливают поверх осушителя.
13. Для лучшей очистки продукта желательно, чтобы прибор для полумикроперегонки имел небольшой дефлегматор.

Утилизация отходов

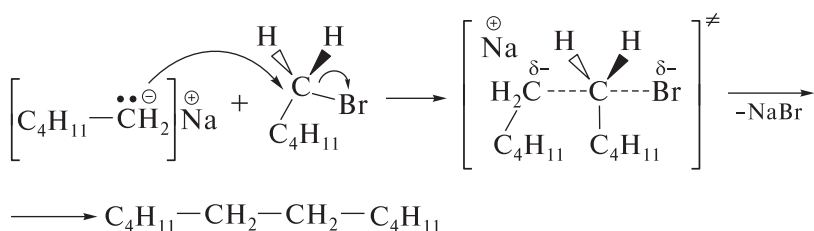
1. Кубовый остаток после перегонки с паром и серную кислоту после промывки продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

Обсуждение

Реакция Вюрца относится к числу классических методов получения алканов. Этот метод, основанный на сочетании алкилгалогенидов в присутствии металлического натрия, наиболее эффективен для получения высших алканов симметричного строения. Предположительно реакция Вюрца протекает через образование промежуточных натрий-органических соединений (подробнее о реакции Вюрца см. в учебнике, т. II, с. 284). Механизм аналогичен образованию других металлоорганических соединений (в частности реактивов Гриньяра и литийорганических соединений) и включает перенос электрона с атома металла на субстрат (скоростylimитирующая стадия) с образованием неустойчивого анион-радикала. Анион-радикал далее быстро диспропорционирует на бромид-ион и свободный радикал, последний присоединяет еще один электрон от атома металла, давая металлоорганическое соединение, или подвергается рекомбинации с образованием димерного алкана (в нашем случае декана).



Образовавшееся натрийорганическое соединение способно к атаке по механизму S_N2 электронодефицитного атома углерода в молекуле исходного алкилгалогенида с образованием продукта реакции.



Реакция Вюрца имеет ряд недостатков, главными из которых являются синтетические ограничения. Так, этот метод пригоден для получения симметричных продуктов, причем для сочетания предпочтительно использовать первичные алкилгалогениды, поскольку для вторичных галогенопроизводных выходы продуктов существенно ниже. Кроме того, применение натрия существенно ограничивает масштабирование этого синтеза.

По аналогичной методике сочетанием соответствующих галогенопроизводных получены и другие алканы с четным числом атомов углерода, представленные в табл. 46. Помимо алканов, реакцию Вюрца можно использовать и для получения других углеводородов. Так, из аллилиодида и натрия с хорошим выходом образуется 1,5-гексадиен. Модификация этого метода (реакция Вюрца–Фиттига), основанная на сочетании алкилгалогенидов и арилгалогенидов в присутствии натрия, позволяет получать алкилбензолы (см. работу 96).

Таблица 46. Углеводороды, получаемые по реакции Вюрца из бромпроизводных и натрия

Продукт реакции	Исходное бромпроизводное	Физические константы	Выход (примечание)
Гексан	Пропилбромид	т. кип. 69 °С, $n_D^{20} = 1.3751$	45% (1, 2)
Октан	Бутилбромид	т. кип. 126 °С, $n_D^{20} = 1.3974$	55%
Додекан	Гексилбромид	т. кип. 94 °С (13 мм рт. ст), $n_D^{20} = 1.4216$	85%
1,5-Гексадиен	Аллилиодид	т. кип. 58–60 °С, $n_D^{20} = 1.4040$	45% (1, 3)

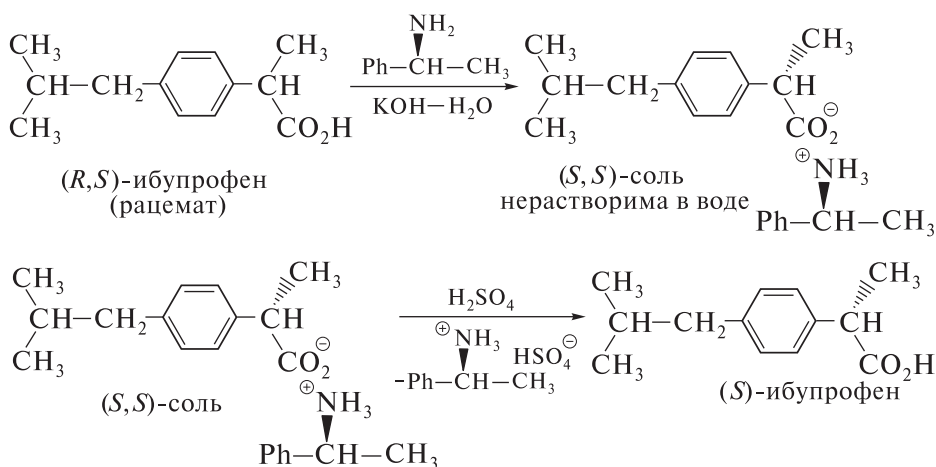
Примечания:

1. Обратный холодильник должен быть достаточно эффективным. Лучше использовать два последовательных двухрубашечных холодильника.
2. Реакционную смесь после гидролиза остатков галогенопроизводного разбавляют холодной водой и отделяют продукт.
3. Продукт максимально полно отгоняют из реакционной смеси (до температуры бани 150 °С), после чего его перегоняют над металлическим натрием. После охлаждения прибора остатки натрия гасят этанолом.

Раздел 2.

СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ

Работа 89. (S)-2-(4-Изобутилфенил)пропановая кислота



Реактивы

- | | |
|--|--------------------|
| 1. (R,S)-2-(4-Изобутилфенил)пропановая кислота | 3.0 г (15 ммоль) |
| 2. Гидроксид калия | 0.42 г (7.5 ммоль) |
| 3. (S)-1-Фенилэтиламин | 0.95 г (8 ммоль) |
| 4. Изопропанол | 34 мл |
| 5. Хлороформ | 45 мл |
| 6. Серная кислота (2% водн. раствор) | 50 мл |
| 7. Сульфат натрия | |
| 8. Хлорид натрия (насыщ. водный раствор) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: двугорлая колба объемом 100 мл, термометр, обратный холодильник, магнитная мешалка.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, воронка Пегля, роторный испаритель, комплект посуды для перекристаллизации полумикроколичеств, воронка Хирша.

Методика синтеза и выделения [27] (примечание 1)

В колбу, снабженную термометром и обратным холодильником (рис. 9, В), помещают гидроксид калия (0.42 г), воду (30 мл) и при перемешивании вносят рацемическую 2-(4-изобутилфенил)пропановую кислоту (ибупрофен, 3 г). Смесь нагревают до 80 °С (примечание 2) и при перемешивании по каплям прибавляют (S)-1-фенилэтиламин (0.95 г, примечания 3, 4). После этого реакционную смесь перемешивают 1 ч при 80 °С, охлаждают в ледяной бане, выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г) и промывают на фильтре холодной водой (3–4 мл). Фильтрат оставляют для выделения (R)-ибупрофена, а осадок переносят в круглодонную колбу и перекристаллизовывают из изопропанола (30 мл; рис. 26, Б; примечание 5). Полученные кристаллы отфильтровывают на воронке Хирша (рис. 55, А), промывают холодным изопропанолом (3–4 мл) и переносят в коническую колбу объемом 100 мл. К осадку прибавляют раствор 2% серной кислоты (25 мл), перемешивают 5 мин (примечание 6) и прибавляют хлороформ (15 мл). Полученную смесь перемешивают 5 мин и переносят в делительную воронку: органический слой (нижний) отделяют, а водный — повторно экстрагируют хлороформом (дважды порциями по 15 мл). Объединенный экстракт промывают водой, насыщенным раствором поваренной соли и сушат прокаленным сульфатом натрия, затем фильтруют через воронку Пегля (рис. 55, В) со слоем уплотненной ваты в круглодонную колбу и отгоняют растворитель с помощью роторного испарителя (примечание 7). Вязкий остаток после охлаждения закристаллизовывается. С помощью шпателя его, по возможности полно, извлекают из колбы. Выход (S)-ибупрофена — около 0.75 г (25%) с т. пл. 48–52 °С и *ee* около 70% (примечание 8). Литературные данные для (S)-2-(4-изобутилфенил)пропановой кислоты [27]: т. пл. 49–53 °С, $[\alpha]_D^{20} +58$ (*c* = 2, EtOH).

Фильтрат после отделения диастереомерной соли (S)-ибупрофена и (S)-1-фенилэтиламина подкисляют раствором 2% серной кислоты (25 мл) и выделяют из маточного раствора (R)-ибупрофен, по методике, аналогичной выделению (S)-изомера. Выход (R)-ибупрофена — около 1.3 г (45%) с т. пл. 48–52 °С и *ee* около 30%.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.21 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, аром. CH), 7.09 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, аром. CH),

3.68 (кв, $J = 7.3$ Гц, 1Н, CH-CO_2), 2.43 (д, $J = 7.0$ Гц, 2Н, CH_2), 1.82 (м, 1Н, CH), 1.47 (д, $J = 7.3$ Гц, 3Н, CH_3), 0.89 м. д. (д, $J = 6.6$ Гц, 6Н, 2CH_3) [27].

Примечания

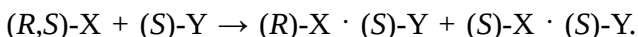
1. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
2. В результате нагревания ибупрофен частично растворяется.
3. При работе с 1-фенилэтиламином следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу он может вызвать раздражение.
4. Необходимое количество 1-фенилэтиламина следует отобрать пипеткой или автоматическим дозатором, а банку с реактивом следует сразу плотно закрыть крышкой, поскольку на воздухе амин быстро образует соль с углекислотой.
5. Если при кипячении продукт растворился не полностью, то к смеси следует прибавить дополнительное количество изопропанола (порциями по 1–2 мл) до полного растворения соли.
6. В результате этой операции соль растворяется и образуется эмульсия маслообразного продукта.
7. Растворитель необходимо отогнать максимально полно, до постоянного веса колбы. В случае низкой чистоты продукт может кристаллизоваться медленно, поэтому его следует оставить в колбе на 1–2 дня, для ускорения кристаллизации периодически потирая шпателем. При отсутствии роторного испарителя растворитель можно удалить в приборе для отгонки растворителей (рис. 29), нагревая колбу на водяной бане.
8. При необходимости ибупрофен в виде натриевой соли можно очистить, применив следующую операцию. Продукт растворяют в ацетоне (5 мл), прибавляют при перемешивании 25% раствор гидроксида натрия (0.14 мл) и нагревают до полного растворения, добавляя при необходимости дополнительное количество ацетона. После охлаждения смесь разбавляют диэтиловым эфиром (10 мл) и отфильтровывают выпавший осадок. Осадок обрабатывают при перемешивании 4% раствором серной кислоты (4 мл) и экстрагируют продукт хлороформом (трижды порциями по 10 мл). Объединенный экстракт промывают насыщенным раствором поваренной соли, сушат прокаленным сульфатом натрия, фильтруют в круглодонную колбу и отгоняют растворитель с помощью роторного испарителя. Эта операция позволяет получить продукт с ее 90–100% в зависимости от оптической чистоты исходного (S)-ибупрофена.

Утилизация отходов

1. Фильтрат после перекристаллизации диастереомерной соли слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Водную фазу после экстракции (S)-изомера сдать в препаративную для выделения исходного (S)-1-фенилэтиламина.
3. Водную фазу после экстракции (R)-изомера слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
4. Отгон после выделения продукта слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

Для разделения рацемических смесей разработан ряд методов. Простейший и наиболее распространенный из них основан на превращении смеси пары энантиомеров в смесь двух диастереомеров. Для этого обычно используют реакцию рацемата (R,S)-X с подходящим оптически активным соединением, например (S)-стереоизомером вещества Y:



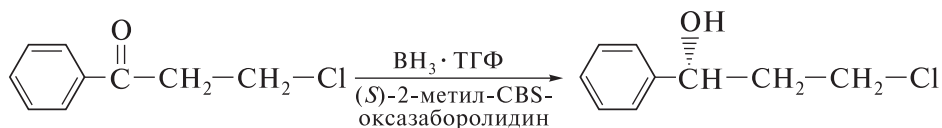
Энантиомеры рацемической смеси (R)-X и (S)-X, имеющие одинаковые физико-химические свойства, после такой трансформации превращаются в смесь диастереомеров, (R)-X · (S)-Y и (S)-X · (S)-Y, которые различаются по физико-химическим свойствам (растворимости, хроматографической подвижности или температуре кипения).

Наиболее часто этот метод используют для разделения рацемических веществ, имеющих кислотные или основные функциональные группы. Их обработка эквивалентным количеством оптически активных оснований или кислот приводит к образованию смеси диастереомерных солей, которые разделяют используя различие в растворимости или применяя фракционную кристаллизацию. Из полученных солей оптически чистые энантиомеры легко выделяются обработкой минеральными кислотами или основаниями, что также во многих случаях позволяет выделить и исходные оптически активные вещества, использованные для разделения.

В качестве веществ, пригодных для разделения рацематов, применяют природные оптически активные кислоты (например, винную, яблочную или миндальную) или основания (например, хинин, бруцин, стрихнин или эфедрин), а также некоторые доступные синтетические оптически активные вещества (например, стереоизомеры 1-фенилэтиламина, камфорилсульфоновой кислоты).

Известно, что (*S*)-изомер ибупрофена действует быстрее и более эффективен для лечения ревматоидного артрита, чем аналогичное количество рацемата. Поэтому ряд фармацевтических компаний производит препараты на основе оптически чистого (*S*)-ибупрофена — дексипрофена. Один из методов получения (*S*)-ибупрофена основан на расщеплении рацемата с помощью (*S*)-1-фенилэтиламина. Образующаяся (*S,S*)-диастереомерная соль малорастворима в воде, в то время как для (*R,S*)-диастереомера растворимость в воде существенно выше. Эта методика позволяет выделить достаточно чистый (*S*)-энантиомер из рацемической смеси, в то время как чистота (*R,S*)-диастереомера существенно ниже (из-за неполного осаждения целевого диастереомера). При необходимости аналогичная методика с применением (*R*)-1-фенилэтиламина может быть использована для выделения чистого (*R*)-изомера ибупрофена. На практике при производстве дексипрофена полученная после отделения (*S*)-ибупрофена смесь стереоизомеров, обогащенная (*R*)-изомером, подвергается рацемизации. Из-за относительно высокой кислотности атома водорода в α -положении к карбоксильной группе (при асимметрическом центре) стереоизомеры ибупрофена при обработке щелочью при нагревании легко рацемизуются. Полученный таким образом из (*R*)-изомера рацемат используется повторно для отделения целевого антипода, что позволяет повысить его выход.

Работа 90. (*R*)-1-Фенил-3-хлор-1-пропанол (метод Кори–Бакши–Шибата)



Реактивы

- | | |
|---|-------------------|
| 1. 3-Хлорпропиофенон (примечание 1) | 1.6 г (0.01 моль) |
| 2. Боран (1 М раствор в ТГФ, примечание 2) | 6.0 мл (6 ммоль) |
| 3. (<i>S</i>)-2-Метил-CBS-оксазаборолдин
(1 М раствор в толуоле, примечание 3) | 1.0 мл (1 ммоль) |
| 4. Тетрагидрофуран | 20 мл |
| 5. Метанол | 20 мл |

6. Соляная кислота (2 М раствор в диэтиловом эфире) 10 мл
7. Толуол 15 мл
8. *n*-Гексан
9. Инертный газ (в баллоне или резиновой камере)

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 100 мл, термометр, капельная воронка с отводом для выравнивания давления, стеклянный шприц объемом 10 мл с длинной иглой, обратный холодильник, магнитная мешалка, резиновая пробка Suba-Seal (примечание 4).

Выделение и очистка: круглодонная колба объемом 50 мл, роторный испаритель, пробирка с отводом, воронка Хирша, комплект посуды для перекристаллизации полумикроколичеств.

Методика синтеза и выделения [28] (примечание 5)

В колбу, снабженную термометром, капельной воронкой и керном для ввода инертного газа (рис. 48, А), помещают тетрагидрофуран (10 мл), шприцом отбирают раствор (S)-2-метил-CBS-оксазаборолидина (1 мл, примечание 6) и вносят его в колбу. Используя тот же шприц, к раствору оксазаборолидина при перемешивании быстро прибавляют раствор борана в тетрагидрофуране (6 мл, примечания 7, 8) и закрывают колбу пробкой. Раствор борана охлаждают в ледяной бане до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (примечание 8), в капельную воронку вносят раствор 3-хлорпропиофенона (1.6 г) в тетрагидрофуране (10 мл, примечание 9) и по каплям в течение 30 мин прибавляют раствор хлорпропиофенона к раствору борана, поддерживая температуру около $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при охлаждении, в капельную воронку вносят метанол (10 мл, примечание 10) и прибавляют его по каплям к реакционной смеси (примечание 11). К полученному раствору прибавляют 2 М раствор соляной кислоты в диэтиловом эфире и переносят в круглодонную колбу. Раствор упаривают с помощью роторного испарителя, остаток растворяют в метаноле (10 мл) и вновь упаривают досуха. К остатку прибавляют толуол (15 мл) и на воронке Хирша (рис. 55, А) отфильтровывают осадок катализатора (примечание 12). Фильтрат переносят в круглодонную колбу и упаривают досуха. Продукт перекристаллизовывают из *n*-гексана (рис. 53, Г), кристаллы промывают холодным *n*-гексаном и сушат. Выход — около 1.3 г (85%) бесцветных кристаллов с т. пл. $55\text{--}58\text{ }^{\circ}\text{C}$. Литературные данные для (*R*)-1-фенил-3-хлор-1-пропанола [28]: т. пл. $58\text{--}60\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +26$ ($c = 1$, CHCl_3).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.33 (м, 5H, аром. CH), 4.88 (м, 1H, CH), 3.68 (м, 1H, CH_2), 3.49 (м, 1H, CH_2), 2.30 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, OH), 2.10 м. д. (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$) [3].

Примечания

1. Получение 3-хлорпропиофенона описано в работе 36.
2. В работе использован раствор комплекса борана с тетрагидрофураном, поставляемый компанией Aldrich.
3. В работе использован раствор (S)-2-метил-CBS-оксазаборолидина, поставляемый компанией Aldrich. При наличии можно использовать эквивалентное количество (0.28 г) чистого реагента.
4. Синтез проводится в тщательно высушенном приборе. Тетрагидрофуран перед синтезом абсолютируют кипячением и перегонкой над металлическим натрием.
5. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.1. и 5.2.
6. Методика забора реагентов, чувствительных к воздуху, приведена в разд. 5.1.3, рис. 50.
7. Раствор борана пирофорен, поэтому при работе с ним следует соблюдать максимальную осторожность, не допуская контактов с воздухом и влагой. Все операции по отбору раствора борана следует выполнять под контролем преподавателя.
8. Для охлаждения следует использовать баню со смесью льда и поваренной соли.
9. Сразу после внесения раствора, капельную воронку следует закрыть резиновой пробкой Suba-Seal или стеклянной пробкой.
10. При работе с метанолом следует соблюдать меры предосторожности, так как он токсичен (см. Приложение 1 и разд. 1.2).
11. Прибавление метанола сопровождается выделением газа, поэтому перед этой операцией из реакционной колбы следует извлечь пробку.
12. Отфильтрованный осадок (S)-дифенилпропиола следует сдать в препараторскую.

Утилизация отходов

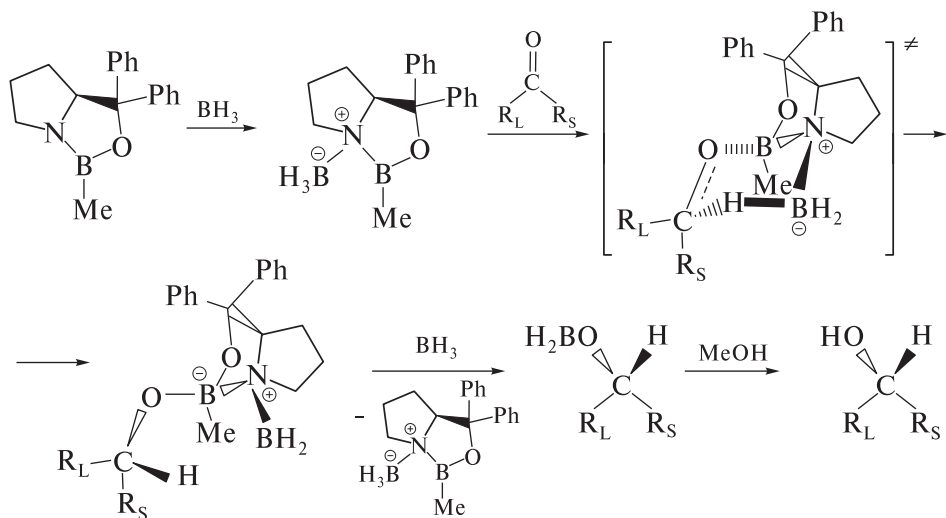
Отгон и фильтрат после выделения продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

В последние десятилетия для получения оптически активных соединений широкое распространение получили стереоспецифические методы синтеза. Эти методы существенно более эффективны, чем разделение рацемических смесей, поскольку разделение рацемата, как правило, — трудоемкий процесс, а выход целевого стереоизомера даже теоретически не может превышать 50%. Стереоспецифические методы синтеза основаны на использовании хиральных реагентов или хиральных катализаторов.

Известно, что боран и его комплексы способны восстанавливать карбонильные соединения до соответствующих спиртов. Использование комплексов с хиральными лигандами позволяет проводить восстановление кетонов стереоспецифически. Группой Э. Кори в конце 80-х годов XX века в качестве хиральных лигандов для комплексов борана были предложены оптически активные оксазаборолидины, получаемые на основе производных оптически активных аминокислот. Наибольшую стереоспецифичность и каталитическую эффективность продемонстрировал оксазаборолидин на основе (*S*)-дифенилпролинола, который впоследствии стали называть по имени авторов (Кори–Бакши–Шибата) — (*S*)-2-метил-CBS-оксазаборолидин.

В оксазаборолидине имеется атом азота с неподеленной парой электронов, вследствие чего он способен образовывать устойчивый донорно-акцепторный комплекс с молекулой борана и активировать, тем самым, связь В–Н. Стереохимия и особенность расположения функциональных групп в комплексе оксазаборолидина и борана диктуют направление присоединения субстрата. Реакция восстановления карбонильной группы протекает как перенос гидрид-иона от фрагмента борана. Этот перенос осуществляется через циклическое переходное состояние, формируемое из-за координации атома кислорода карбонильной группы субстрата и атома бора в гетероциклическом фрагменте оксазаборолидина. Циклическое переходное состояние, в образовании которого участвует шесть атомов, имеет строение, близкое к конформации «кресло» циклогексана. Поэтому, как и в случае циклогексана, наибольшей стабильностью обладает переходное состояние, в котором нет стерических препятствий и наиболее объемный заместитель, связанный с карбонильной группой кетона (R_L — large), располагается экваториально, а меньший заместитель (R_S — small) расположен аксиально.



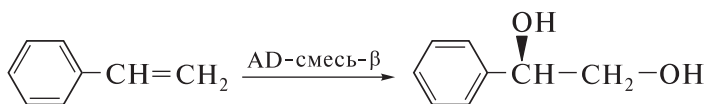
После присоединения гидрид-иона к карбонильной группе восстановленная молекула оказывается в виде комплекса с оксазоборолидином, из которого она вытесняется следующей молекулой борана. На заключительном этапе комплекс спирта и борана разрушается метанолом. Для получения второго стереоизомера продукта реакции при необходимости можно использовать антипод использованного катализатора – (R) -2-метил-CBS-оксазоборолидин.

Метод Кори–Бакши–Шибатой пригоден для восстановления широкого ряда кетонов, например различных ацетофенонов и их гомологов, инданонов и тетралонов. Так, с использованием (S) -2-метил-CBS-оксазоборолидина с выходом выше 90% и $ee > 95\%$ синтезируют спирты (R) -ряда представленные в табл. 47. Применение (R) -2-метил-CBS-оксазоборолидина позволяет получить антиподы соответствующих спиртов. Основным фактором, оказывающим решающее влияние на стереоспецифичность этого метода, является наличие существенных различий в размере фрагментов, связанных с карбонильной группой. Этот метод широко применяется для получения ряда оптически активных полупродуктов, используемых в синтезе биологически активных соединений и лекарственных препаратов. Так, полученный в работе (R) -1-фенил-3-хлорпропанол-1 был использован для получения биологически активного (R) -стереоизомера известного антидепрессанта флуоксетина (препарат «Прозак»).

Таблица 47. Спирты, синтезируемые стереоспецифическим восстановлением кетонов по методу Кори–Бакши–Шибата

Продукт реакции	Исходный кетон	т. пл., °C	т. кип., °C	$[\alpha]_D^{20}$
(R)-(+)-1-Фенилэтанол	Ацетофенон	9–11	88 (10 мм рт. ст)	+45 ($c = 5$, MeOH)
(R)-(-)-1-Тетралол	1-Тетралон	39–40	140 (17 мм рт. ст)	–32 ($c = 2.5$, CHCl ₃)
(R)-(-)-1-Инданол	1-Инданон	72–73	128 (12 мм рт. ст)	–29 ($c = 2$, CHCl ₃)

Работа 91. (R)-Фенилэтан-1,2-диол (метод Шарплесса)



Реактивы

- | | |
|--|-----------------|
| 1. Стирол (примечание 1) | 0.2 г (2 ммоль) |
| 2. AD-смесь-β (примечания 2, 3) | 2.8 г |
| 3. <i>трет</i> -Бутиловый спирт | 10 мл |
| 4. Сульфит натрия | 3.0 г |
| 5. Этилацетат | 40 мл |
| 6. Инертный газ (в баллоне или резиновой камере, примечание 4) | |
| 7. Хлорид натрия (насыщ. водный раствор) | |
| 8. Сульфат натрия | |
| 9. <i>n</i> -Гексан | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50 мл, стеклянный шприц объемом 1 мл с иглой, резиновая пробка Suba-Seal (примечание 4), магнитная мешалка.

Выделение и очистка: делительная воронка, роторный испаритель, воронка Пегля, комплект посуды для перекристаллизации полумикроколичеств.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [29] (примечание 5)

В круглодонную колбу помещают *трет*-бутанол (10 мл), воду (10 мл) и AD-смесь-β (2.8 г). Колбу закрывают резиновой пробкой Suba-Seal (рис. 5, А), через иглу продувают аргон и при перемешивании смесь охлаждают в ледяной бане до 0 °С. В колбу с помощью шприца вводят стирол (0.2 г, примечание 6) и перемешивают смесь 1–2 ч в токе инертного газа при температуре ледяной бани, после чего перемешивание продолжают в течение суток при комнатной температуре. К реакционной массе добавляют сульфит натрия (3.0 г) и перемешивают 30 мин. Смесь переносят в делительную воронку и экстрагируют продукт этилацетатом (четырежды порциями по 10 мл). Объединенный экстракт промывают насыщенным раствором поваренной соли и сушат прокаленным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровывают через воронку Пегля со слоем уплотненной ваты (рис. 55, В) в круглодонную колбу и отгоняют растворитель с помощью роторного испарителя (примечание 7). Вязкий остаток после охлаждения закристаллизовывается (примечание 8) и его перекристаллизовывают из *n*-гексана (рис. 53, Г). Выход продукта — около 0.22 г (82%) с т. пл. 64–67 °С. По литературным данным для (*R*)-фенилэтан-1,2-диола [29]: т. пл. 64–67 °С, т. кип. 272–274 °С, $[\alpha]_D^{20} -69$ ($c = 1$, CDCl_3).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.25 (м, 5H, аром. CH), 4.72 (м, 1H, CH), 4.11 (с, 2H, OH), 3.57 м. д. (м, 2H, CH_2) [3].

Примечания

1. Получение стирола описано в работе 7.
2. В работе использована AD-смесь-β, производимая компанией Aldrich. При отсутствии AD-смеси-β ее можно приготовить тщательным смешением компонентов.

AD-смесь-β (2.8 г) содержит:

калия гексацианоферрат(III), $(\text{K}_3(\text{Fe}(\text{CN})_6))$ 1.96 г (6 ммоль)

безводный поташ (K_2CO_3) 0.83 г (6 ммоль)

1,4-бис(9-О-дигидрохиинидин)фалазин $((\text{DHQD})_2\text{PHAL})$ 0.016 г (0.02 ммоль)

осмат калия (K_2OsO_4) 0.0015 г (0.005 ммоль).

3. Соединения осмия высокотоксичны, поэтому все операции с AD-смесью-β следует проводить в защитных перчатках и очках, проявляя максимальную осторожность, избегая вдыхания пыли и попадания ее на кожу.

4. В качестве источника инертного газа удобно использовать резиновую камеру, наполненную аргоном и снабженную краном. Для подачи инертного газа в колбу, закрытую пробкой Suba-Seal, вводят иглу (рис. 53, E), присоединенную шлангом к линии инертного газа. В пробку вводят вторую иглу от шприца, которая служит для вывода газа и ввода реагентов.
5. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.1 и 5.2.
6. В момент ввода реагента поток инертного газа перекрывают, а после прибавления вновь возобновляют, поддерживая на минимальном уровне.
7. При отсутствии роторного испарителя растворитель отгоняют досуха на водяной бане (рис. 29).
8. Для дальнейших превращений продукт может быть использован без дополнительной очистки.

Утилизация отходов

1. Водную фазу после экстракции продукта слить в сборник «Растворы, содержащие тяжелые металлы».
2. Маточный раствор после перекристаллизации (*R*)-фенилэтан-1,2-диола слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

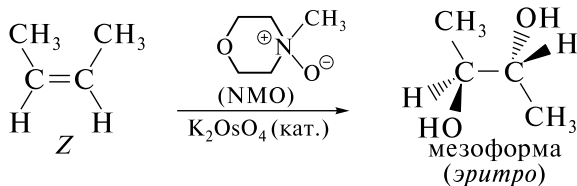
Получение оптически активных веществ из прохиральных соединений — важная задача современного органического синтеза. Обширное использование таких соединений в области медицинской химии и химии природных соединений стимулирует поиск эффективных методов асимметрического синтеза. Для разработки стереоспецифичных методов синтеза используют два основных подхода: применение хиральных реагентов (полупродуктов или вспомогательных реагентов) или хиральных катализаторов. В большинстве случаев методы стереоспецифичного катализа более эффективны. Это связано с тем, что применение хиральных реагентов даже в эквимольном количестве существенно увеличивает стоимость целевого оптически активного соединения. Кроме того, синтезы с использованием хиральных катализаторов, как правило, универсальны, имеют более простые и безопасные методики выделения и очистки продуктов и характеризуются высокими выходами целевых соединений.

Одним из примеров асимметрического синтеза с использованием хиральных катализаторов является метод асимметрического дигидроксилирования (AD) алкенов, предложенный в конце 80-х годов XX века

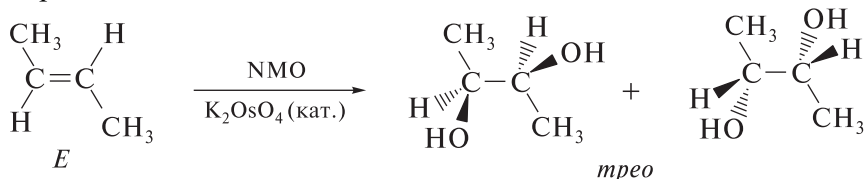
Б. Шарплессом. За разработку асимметрических каталитических методов окисления в 2001 г. Шарплесс удостоился Нобелевской премии, что подчеркивает вклад этих методов в развитие органического синтеза.

В основу метода AD положена хорошо известная реакция дигидроксилирования алкенов под действием перманганата калия или оксида осмия, приводящая к 1,2-диолам. Первоначально реакция проводилась обработкой алкенов эквимольным количеством оксида осмия (OsO_4) с последующей обработкой восстановителем промежуточного эфира осмиевой кислоты. Однако соединения осмия дороги, а OsO_4 — летуч и высокотоксичен, что существенно ограничивает использование этой реакции в практических целях. Позднее были разработаны более удобные методы каталитического дигидроксилирования, основанные на использовании стехиометрического количества дополнительного окислителя. В этом случае соединения осмия используются в каталитическом количестве ($<1\%$), причем этот метод позволяет использовать менее токсичные и нелетучие соли осмиевой кислоты (которые под действием окислителя превращаются в OsO_4). Это существенно повышает безопасность проведения синтеза и снижает себестоимость продукта. В качестве окислителей обычно используют N-метилморфолин-N-оксид (NMO), гексацианоферрат калия, периодат натрия и ряд других мягких окислителей.

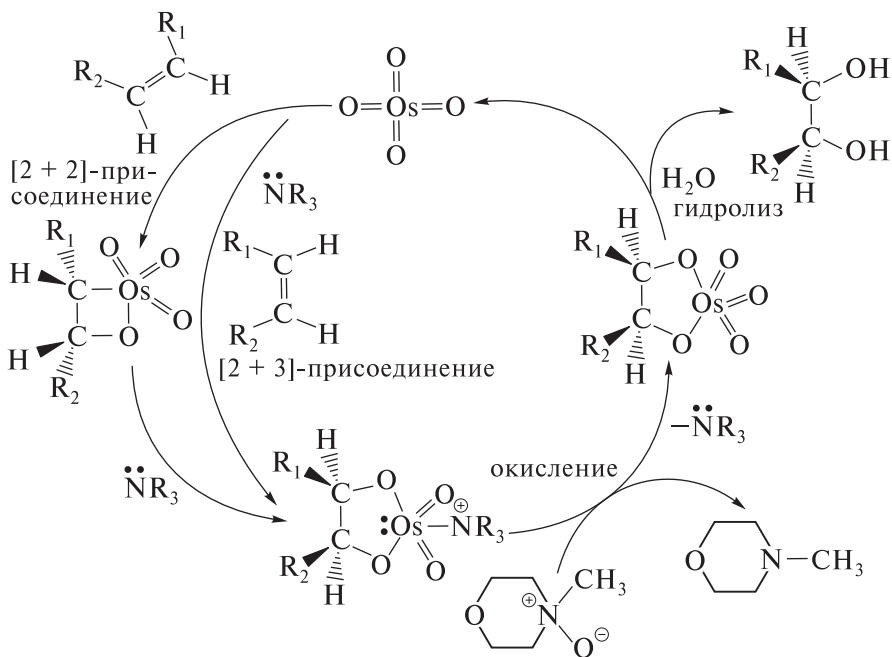
Окисление алкенов оксидом осмия протекает стереоспецифично как *син*-присоединение по двойной связи. Так, в случае *цис*-алкенов в результате дигидроксилирования образуются производные *эритро*-ряда, как, например, *мезо*-2,3-бутандиол из *цис*-бутена:



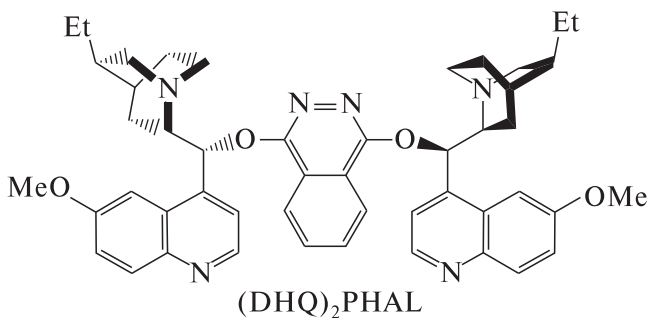
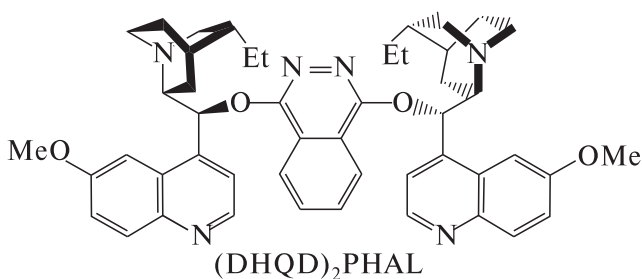
При использовании *транс*-изомера в качестве исходного соединения при дигидроксилировании образуется смесь энантиомеров *трео*-ряда:



Кроме того, было обнаружено, что реакция дигидроксилирования алкенов существенно ускоряется в присутствии третичных аминов, например триэтиламина, N-метилморфолина, пиридина и особенно бициклического амина хинуклидина. Для объяснения этого факта было предложено несколько вероятных механизмов каталитической реакции дигидроксилирования алкенов оксидом осмия с участием третичных аминов, выполняющих функцию лиганда, стабилизирующего промежуточный осмиевый эфир гликоля. Ключевой стадией каталитического цикла является присоединение алкена к оксиду осмия(VIII), которое может протекать по механизму [2 + 2] или [2 + 3]-циклоприсоединения. В результате [2 + 2]-циклоприсоединения первоначально образуется осмаоксетан, который далее в присутствии лиганда перегруппировывается в циклический осмиевый(VI) эфир гликоля, который также может образовываться в результате альтернативного [2 + 3]-циклоприсоединения алкена к оксиду осмия с участием лиганда. На следующей стадии каталитического цикла осмий(VI) окисляется до осмия(VIII), что сопровождается отщеплением лиганда и восстановлением окислителя N-метилморфолин-N-оксида до N-метилморфолина. На заключительной стадии цикла осмиевый эфир гидролизуетсся с образованием диола и регенерацией оксида осмия(VIII).

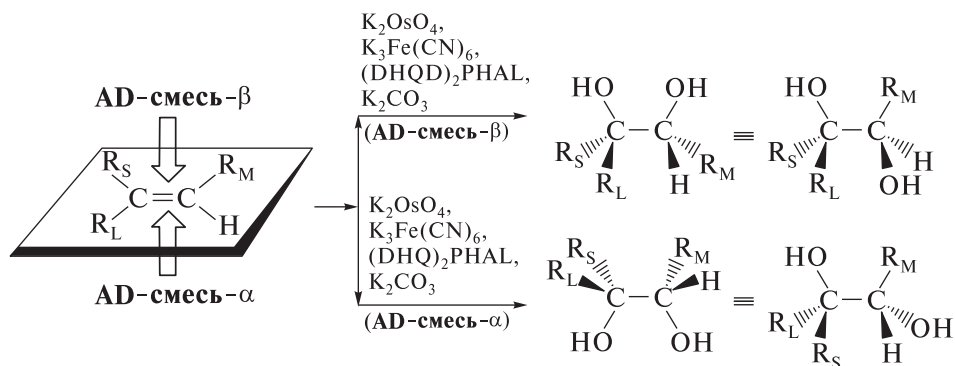


Шарплесс обнаружил, что при использовании некоторых оптически активных лигандов при дигидроксилировании алкенов в продуктах реакции преобладает один из энантиомеров. Наиболее эффективными катализаторами оказались производные алкалоидов хинина и хинидина, содержащие остаток хинуклидина. Дальнейшая оптимизация их структуры позволила Шарплессу найти новые лиганды, позволяющие проводить асимметрическое дигидроксилирование с высоким *ee* продуктов. Наибольшее распространение получили 1,4-бис(9-О-дигидрохинидин)фталазин ((DHQD)₂PHAL) и 1,4-бис(9-О-дигидрохинин)фталазин ((DHQ)₂PHAL) — лиганды, позволяющие получать оба энантиомера с высокой оптической чистотой. На основе этих лигандов производятся коммерчески доступные реагенты — AD-смесь-β (на основе (DHQD)₂PHAL)) и AD-смесь-α (на основе (DHQ)₂PHAL)), содержащие помимо лигандов все остальные компоненты, необходимые для проведения AD-реакции, в оптимальном соотношении: катализатор (осмат калия), окислитель (гексацианоферрат калия) и поташ для поддержания pH.



Для предсказания результатов AD-реакции пользуются графической диаграммой, полученной на основе обобщения экспериментальных данных. Основным фактором, определяющим стереохимический результат AD-реакции, является расположение при двойной связи заместителя наибольшего размера (R_L), который желательно должен

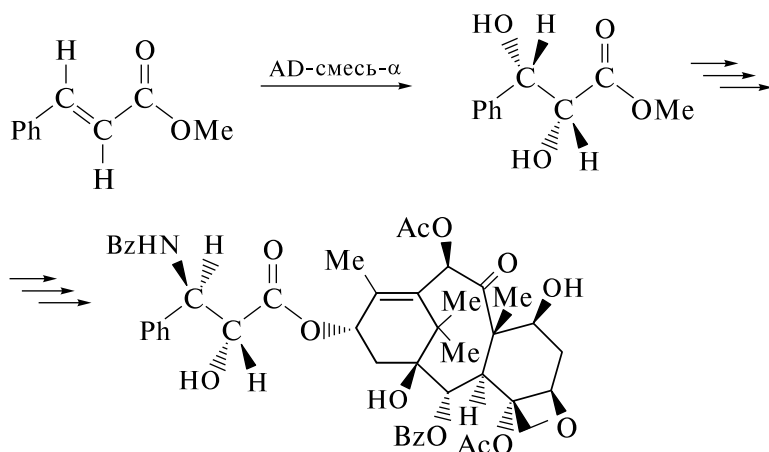
содержать ароматическое ядро или ненасыщенные связи. Заместитель среднего размера (R_M), оказывающий решающее влияние на стереоспецифичность реакции, должен располагаться в *транс*-положении к заместителю (R_L). Если алкен расположить так, как показано на схеме, то *син*-атака двойной связи с участием $(DHQD)_2PHAL$ (AD-смесь- β) реализуется сверху, а при использовании $(DHQ)_2PHAL$ (AD-смесь- α) — снизу.



Таким образом, при использовании тризамещенных алкенов, *транс*-дизамещенных алкенов и монозамещенных алкенов, в которых R_L является арильным остатком, реакция протекает с *ee* > 90%, в то время как в случае тетразамещенных и *цис*-дизамещенных алкенов *ee* существенно ниже (20–80%). Для объяснения механизма стереоспецифичности AD-реакции при использовании лигандов $(DHQD)_2PHAL$, $(DHQ)_2PHAL$ и их аналогов предложено несколько моделей, в соответствии с которыми два хинолиновых ядра молекулы лиганда, расположенные в параллельных плоскостях, связаны шарнирными эфирными связями с ядром фталазина, находящегося в перпендикулярной плоскости. При таком расположении ароматических ядер в структуре лиганда формируется гидрофобная ячейка, ответственная за сорбцию заместителя R_L в молекуле субстрата благодаря гидрофобным взаимодействиям. С этой ячейкой связан остаток хинуклидина, стереохимия присоединения которого и определяет координацию окислителя (оксида осмия) и стереоспецифичность этой реакции. Таким образом, механизм асимметрического дигидроксилирования схож с ферментативным катализом, в котором стереохимия реакций определяется стереоспецифичной сорбцией и координацией субстрата в активном центре фермента.

Открытие Шарплессом метода асимметрического дигидроксилирования привело к разработке новых схем получения ряда важных био-

логически активных соединений. Так, асимметрическое дигидроксилирование эфира коричной кислоты используется в одной из схем синтеза полусинтетического противоопухолевого препарата «Паклитаксел».



По методике, аналогичной получению (*R*)-фенилэтан-1,2-диола, из соответствующих алкенов и AD-смеси-β получают и ряд 1,2-диолов, представленный в табл. 48. Использование AD-смеси-α позволяет получить антиподы этих соединений с аналогичными выходами и оптической чистотой.

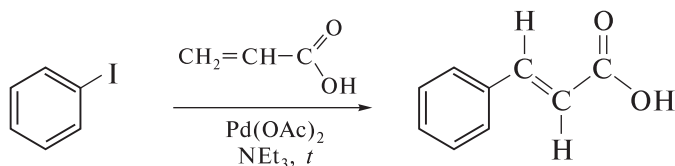
Таблица 48. 1,2-Диолы, получаемые из соответствующих алкенов и AD-смеси-β

Продукт реакции	Исходный алкен	Выход, %	ee, %
2-(<i>R</i>)-Фенилпропан-1,2-диол	2-Фенилпропен	77	95
(<i>R</i>)-Октан-1,2-диол	1-Октен	80	90
(<i>R,R</i>)-2,3-Гидробензоин	<i>транс</i> -Стильбен	73*	98
Этиловый эфир (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-дигидрокси-3-фенилпропионовой кислоты	Этиловый эфир коричной кислоты	90	96

* Добавка в реакционную смесь 1 эквивалента метансульфонамида увеличивает выход продукта до 98%.

Раздел 3. АЛКЕНЫ

Работа 92. Коричная кислота. Вариант 2 (реакция Хека)



Реактивы

- | | |
|--|--------------------|
| 1. Иодбензол (примечание 1) | 1.0 г (5 ммоль) |
| 2. Акриловая кислота | 0.5 г (7 ммоль) |
| 3. Триэтиламин | 1.5 г (15 ммоль) |
| 4. Ацетат палладия(II) | 10 мг (0.05 ммоль) |
| 5. N,N-Диметилформамид | 2.0 мл |
| 6. Карбонат натрия | 0.3 г (5.7 ммоль) |
| 7. Петролейный эфир | 5.0 мл |
| 8. Серная или соляная кислота
(25% водн. раствор) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 10 мл (примечание 2), обратный холодильник, магнитная или механическая мешалка.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Хирша, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения [30] (примечание 3)

В круглодонную колбу помещают иодбензол (1 г), диметилформамид (2 мл), триэтиламин (1.5 г), акриловую кислоту (0.5 г). При перемешивании к полученному раствору прибавляют ацетат палладия (10 мг), присоединяют к колбе обратный холодильник и выдерживают реакционную смесь при интенсивном перемешивании 1 ч в слабо кипящей водяной бане (примечания 4, 5). Смесь выливают в раствор карбоната натрия (0.3 г) в воде (10 мл). Раствор фильтруют на воронке Хирша (рис. 55, А), промывают осадок водой (2–3 мл). Фильтрат подкисляют до слабокислой реакции (универсальная индикаторная бумага) 25% раствором серной или соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Хирша (рис. 55, А), промывают водой (дважды порциями по 2–3 мл) и петролейным эфиром (5 мл). Продукт очищают перекристаллизацией из воды (рис. 26, А) и сушат на воздухе. Выход — около 0.51 г (70%) коричневой кислоты с т. пл. 131–132 °С. По литературным данным [2]: т. пл. 132–133 °С.

ИК-спектр (KBr): 3100 (ОН), 1700 (C=O), 1650 см^{-1} (C=C).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 13.21 (уш. с, 1H, ОН),

7.90 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, =CH), 7.7–7.2 (м, 5H, аром. CH),

6.43 м. д. (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, =CH) [3].

Примечания

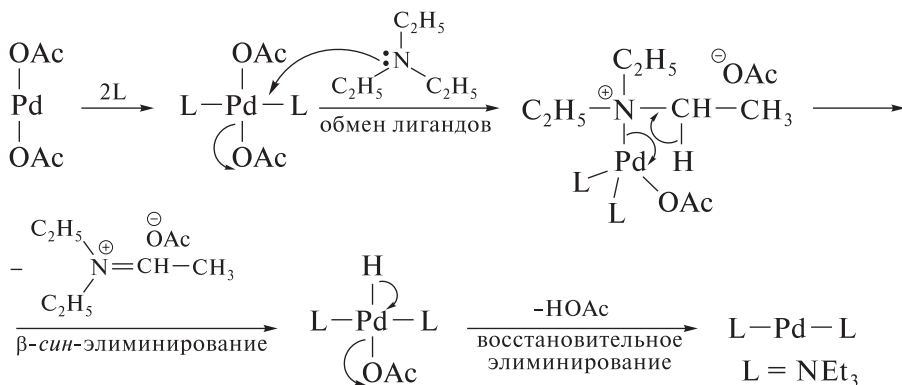
1. Получение иодбензола описано в работе 68.
2. Реакцию проводят в сухой посуде.
3. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
4. Следует контролировать температуру водяной бани, поддерживая температуру не ниже 95 °С.
5. После внесения катализатора реакционная смесь быстро темнеет, а через некоторое время наблюдается выпадение небольшого количества темного осадка.

Утилизация отходов

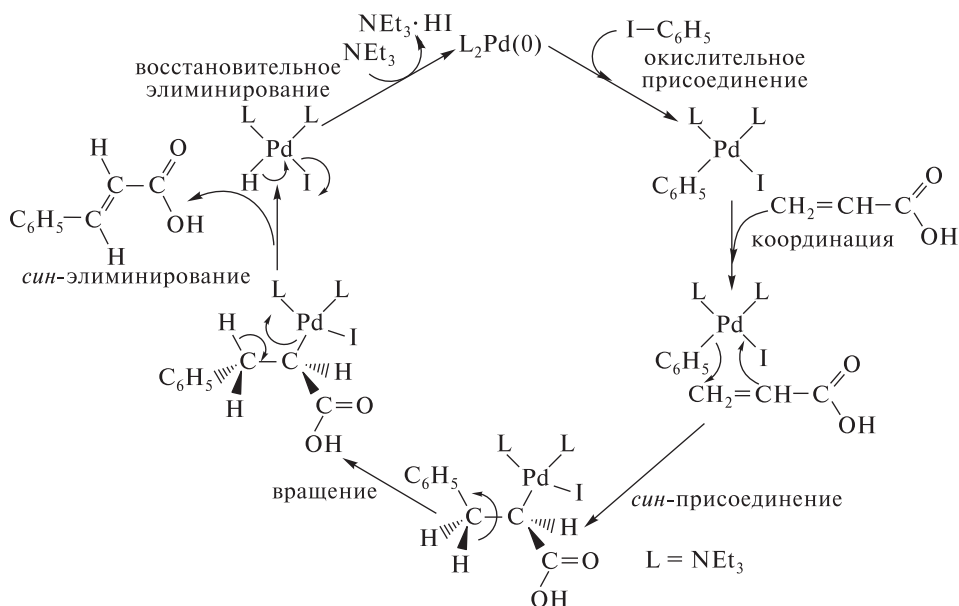
1. Маточные растворы после выделения продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Бумажный фильтр с отфильтрованными солями палладия поместить в сборник «Отходы, содержащие палладий».

Обсуждение

Как и другие реакции кросс-сочетания, реакция Хека катализируется комплексами палладия(0), в качестве которых можно использовать готовые катализаторы или генерировать их *in situ* из солей палладия (+2). Так, в приведенной методике реакции Хека предшествует стадия восстановления металла. Восстановителем чаще всего является фосфин или третичный амин, который одновременно служит и лигандом для Pd(0). Восстановление палладия происходит через ряд последовательных стадий, включающих присоединение лигандов, замещение ацетатиона на остаток третичного амина, β -элиминирование водорода в одной из алкильных групп амина и восстановительное элиминирование на заключительной стадии, приводящее к генерации комплекса нульвалентного палладия.



Как и в других реакциях кросс-сочетания, первой стадией каталитического цикла является окислительное присоединение арилгалогенида к координационно ненасыщенному атому палладия с образованием арилпалладиевого интермедиата. На следующих стадиях каталитического цикла алкен координируется с органопалладиевым интермедиатом и затем внедряется по связи C–Pd (карбопалладирование) по согласованному механизму *син*-присоединения. Стерические факторы на стадии карбопалладирования определяют региоселективность всей реакции: новая C–C-связь образуется у наименее замещенного атома углерода алкена.



Далее алкилпалладиевый интермедиат за счет вращения относительно С–С-связи переходит в более устойчивый конформер. В результате этого создаются структурные предпосылки для протекания последующей стадии β -*син*-элиминирования гидридопалладийгалогенида. Кроме того, переход в более стабильную конформацию определяет стереоселективность реакции Хека. Так, в приведенной методике синтеза коричной кислоты образуется исключительно *транс*-изомер. В этом случае *син*-элиминирование происходит из более устойчивого конформера алкилпалладиевого интермедиата. На заключительной стадии каталитического цикла под действием основания протекает восстановительное элиминирование галогеноводорода от гидридопалладийгалогенида, приводящее к регенерации палладиевого нульвалентного катализатора.

Скорость реакции Хека зависит от природы галогена, реакционная способность органогалогенидов снижается в следующем ряду: $I > Br > Cl$. Таким образом, винил- и арилиодиды реагируют существенно быстрее, чем другие галогенопроизводные. Кроме винил- и арилгалогенидов в реакцию Хека вступают трифлаты (эфиры трифторметилсульфокислоты), которые по реакционной способности близки к иодпроизводным, и несколько менее активные тозилаты (эфиры *p*-толуолсульфокислоты). Природа алкенов не оказывает существенного влияния на протекание реакции, однако выход продуктов в

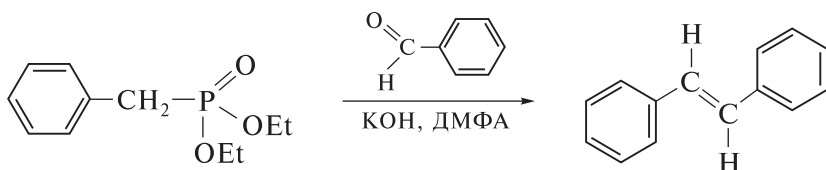
Таблица 49. Коричные кислоты, получаемые из соответствующих иодаренов

Продукт реакции	Исходный иодарен	т. пл. продукта, °С
4-Метилкоричная кислота	<i>n</i> -Иодтолуол	196–198
4-Бромкоричная кислота	<i>n</i> -Бромиодбензол	262–264
3-Бромкоричная кислота	<i>m</i> -Бромиодбензол	177–179
4-Хлоркоричная кислота	<i>n</i> -Иодхлорбензол	248–250
4-Фторкоричная кислота	<i>n</i> -Иодфторбензол	209–210

случае алкенов с электрооакцепторными заместителями при двойной связи несколько выше. Важным достоинством реакции Хека является то, что для ее проведения не требуется поддержания безводных условий и инертной атмосферы в реакционной среде, а также нет необходимости в дегазировании реагентов. Эти требования часто необходимо строго соблюдать при выполнении других синтезов кросс-сочетания (например, для реакции Сузуки или Соногаширы, см. работы 94 и 95).

Реакция Хека является общепризнанным высокоэффективным, универсальным методом формирования углеродного скелета. По методике, аналогичной получению коричной кислоты, из соответствующих иодаренов и акриловой кислоты с выходом 70–80% получают и ряд производных коричной кислоты, представленный в табл. 49.

Работа 93. (*E*)-Стильбен (реакция Хорнера–Уодсворта–Эммонса)



Реактивы

- | | |
|--|-------------------|
| 1. Диэтилбензилфосфонат (примечание 1) | 9.0 г (0.04 моль) |
| 2. Бензальдегид (примечание 2) | 4.2 г (0.04 моль) |
| 3. Гидроксид калия | 15 г (0.26 моль) |
| 4. N,N-Диметилформамид | 100 мл |
| 5. Инертный газ (в баллоне или резиновой камере, примечание 3) | |
| 6. Этиловый спирт или толуол | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 250 мл, магнитная или механическая мешалка с герметичным затвором, керн для подачи инертного газа, термометр, капельная воронка (примечание 4).

Выделение и очистка: круглодонная колба объемом 250 мл, роторный испаритель, воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения (примечание 5)

В трехгорлой колбе, снабженной керном для подачи инертного газа (рис. 48, А), термометром и капельной воронкой, растворяют диэтилбензилфосфонат (9 г) в безводном N,N-диметилформамиде (90 мл) и при перемешивании в токе инертного газа (примечание 3) в нее вносят порошковый гидроксид калия (15 г, примечание 6). К полученной смеси при интенсивном перемешивании прибавляют из капельной воронки раствор бензальдегида (4.2 г) в диметилформамиде (10 мл), поддерживая температуру не выше 40 °С (примечание 7). После прибавления альдегида смесь интенсивно перемешивают в токе аргона 2.5 ч при 40 °С. Смесь переносят в круглодонную колбу и упаривают растворитель на роторном испарителе до минимального объема. К остатку прибавляют воду (100 мл), лед (50 г) и перемешивают смесь 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), тщательно промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола или толуола (рис. 26, Б). Выход *транс*-стильбена — около 6.2 г (70%, примечание 8) с т. пл. 123–125 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 124–125 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.48 (м, 4H, аром. CH), 7.32 (м, 4H, аром. CH), 7.22 (м, 2H, аром. CH), 7.08 м. д. (с, 2H, CH) [3].

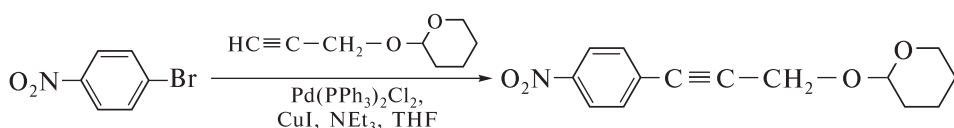
Примечания

1. Получение диэтилбензилфосфоната описано в работе 100.
2. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80. Бензальдегид обладает раздражающим действием, поэтому работу рекомендуется проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках и очках, соблюдая осторожность, избегая вдыхания паров и попадания реактива на кожу.
3. Реакцию можно проводить и без инертной атмосферы, но в этом случае реакционную смесь следует защитить от доступа атмосферной влаги с помощью хлоркальциевых трубок.
4. Синтез проводится в тщательно высушенном приборе.

По сравнению с аналогичной реакцией Виттига, метод Хорнера имеет ряд синтетических преимуществ. Прежде всего реакция Хорнера более стереоселективна, поскольку в ней преимущественно образуется *транс*-стильбен. Аналогичная реакция Виттига обычно приводит к образованию смеси *цис*- и *транс*-изомеров, для разделения которых используют хроматографию. Кроме того, в результате реакции Хорнера, помимо алкена, образуется водорастворимая соль биodeградируемого фосфата, в то время как в реакции Виттига получается побочный трифенилфосфоний оксид, отделение которого от целевого продукта и последующая утилизация вызывает определенные трудности.

Раздел 4. АЛКИНЫ

Работа 94. 2-(3-(4-Нитрофенил)проп-2-инилокси)-тетрагидро-2H-пиран (реакция Соногаширы)



Реактивы (примечание 1):

- | | |
|--|---------------------|
| 1. Тетрагидро-2-(проп-2-инилокси)-2H-пиран
(примечание 2) | 0.7 г (5 ммоль) |
| 2. <i>n</i> -Нитробромбензол (примечание 3) | 1.1 г (5 ммоль) |
| 3. Дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II)
(примечание 4) | 0.35 г (0.5 ммоль) |
| 4. Трифенилфосфин | 0.1 г (0.4 ммоль) |
| 5. Триэтиламин | 1.0 г (10 ммоль) |
| 6. Иодид меди(I) | 0.03 г (0.15 ммоль) |
| 7. Тетрагидрофуран | 30 мл |
| 8. Толуол | 100 мл |
| 9. Этилацетат | 10 мл |
| 10. Силикагель (Мерк 60) | 5 г |
| 11. Хлорид натрия (насыщ. водный раствор) | |
| 12. Сульфат натрия | |
| 13. Этиловый спирт | |
| 14. Инертный газ
(в баллоне или резиновой камере) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: двугорлая колба объемом 100 мл, магнитная мешалка, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка, керн для подачи инертного газа (примечание 5).

Выделение и очистка: делительная воронка, воронки Шотта и Бюхнера, колба Бунзена, круглодонная колба объемом 100 мл, роторный испаритель.

Методика синтеза и выделения [31] (примечание 6)

Двугорлую колбу, снабженную керном для подачи аргона и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой (рис. 48, Б), продувают аргоном (примечание 7) и растворяют при перемешивании в тетрагидрофуране (30 мл) тетрагидро-2-(2-пропилилокси)-2Н-пиран (0.7 г), *n*-нитробромбензол (1.1 г), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (0.35 г), трифенилфосфин (0.1 г) и триэтиламин (1 г, примечание 8). Колбу продувают аргоном (примечание 9), смесь перемешивают 10 мин, после чего в токе инертного газа к ней прибавляют иодид меди (0.03 г). Смесь кипятят при перемешивании 2 ч, поддерживая слабый ток инертного газа (примечание 10), переносят в делительную воронку, прибавляют толуол (30 мл) и промывают водой (20 мл), насыщенным раствором поваренной соли (20 мл) и сушат прокаленным сульфатом натрия. Отфильтровывают осушитель на воронке Пегля (рис. 55, В) и упаривают раствор в вакууме (примечание 11). Остаток в колбе растворяют в смеси толуол–этилацетат (44 мл, 10 : 1) и для удаления остатков катализатора фильтруют раствор через уплотненный слой силикагеля (5 г) на воронке Шотта (рис. 43), промывают слой силикагеля смесью толуол–этилацетат (22 мл, 10 : 1) и упаривают раствор в вакууме. Продукт перекристаллизовывают из этанола (рис. 53, Г) и сушат. Выход тетрагидропиранового производного 3-(4-нитрофенил)проп-2-инола — около 0.9 г (70%) с т. пл. 65–66 °С. Литературные данные [31]: т. пл. 66–67 °С.

ИК-спектр (пленка): 2360 см^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 8.19 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, аром. CH), 7.58 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, аром. CH), 4.90 (дд, $J = 3.2$ Гц, 1H, OCH), 4.50 (м, 2H, $\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 3.89 (м, 1H, OCH₂), 3.60 (м, 1H, OCH₂), 1.70 м. д. (уш. м, 6H, 3CH₂) [31].

Примечания

1. Все реагенты для проведения синтеза должны быть безводными. Тетрагидрофуран и триэтиламин должны быть перегнаны над натрием или гидридом кальция. Иодистую медь и трифенилфосфин рекомендуется перед синтезом посушить в вакуумном эксикаторе над гидроксидом калия или оксидом фосфора в течение суток. После получения в препаративной реагенты следует хранить в бюксах или колбах с закрытыми крышками.
2. Получение тетрагидро-2-(2-пропинилокси)-2H-пирана описано в работе 26.
3. Получение *n*-нитробромбензола описано в работе 106. Его можно заменить эквивалентным количеством *n*-нитроиодбензола, синтез которого описан в работе 68.
4. При отсутствии катализатора дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) можно приготовить по следующей методике [32]. В конической колбе растворяют хлорид палладия (0.5 г) в теплом растворе соляной кислоты (0.1 г) в воде (25 мл), а в трехгорлой колбе (рис. 9, Б) растворяют при нагревании трифенилфосфин (1.5 г) в этаноле (50 мл). Раствор трифенилфосфина нагревают до 60 °С, по каплям из капельной воронки прибавляют раствор хлорида палладия и перемешивают при этой температуре 2 ч. Смесь охлаждают и на воронке Хирша (рис. 55, А), отфильтровывают светло-желтый осадок, который последовательно промывают водой (10 мл), спиртом (10 мл) и сушат. Выход — 1.8 г (88%) с т. пл. 308–310 °С.
5. Все части прибора должны быть тщательно высушены.
6. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.1 и 5.2.
7. Синтез следует проводить в инертной атмосфере, поскольку наличие следов кислорода инактивирует катализатор и может существенно снизить выход продукта. Перед загрузкой реактивов через собранный прибор пропускают интенсивный ток инертного газа (аргона или азота) для вытеснения из него воздуха. Поток инертного газа, поступающего в прибор, регулируют, ориентируясь на поток, проходящий в барботере.
8. Для ускорения растворения реагентов смесь можно слегка подогреть.
9. Ориентируясь на поток газа, проходящий в барботере, его расход следует поддерживать на уровне 1–2 пузырька в секунду.
10. В процессе реакции смесь темнеет и приобретает коричневую окраску.

11. Растворитель удобнее отгонять на роторном испарителе. При его отсутствии для экстракции следует использовать хлористый метилен или хлороформ и отгонять растворитель на водяной бане практически досуха.

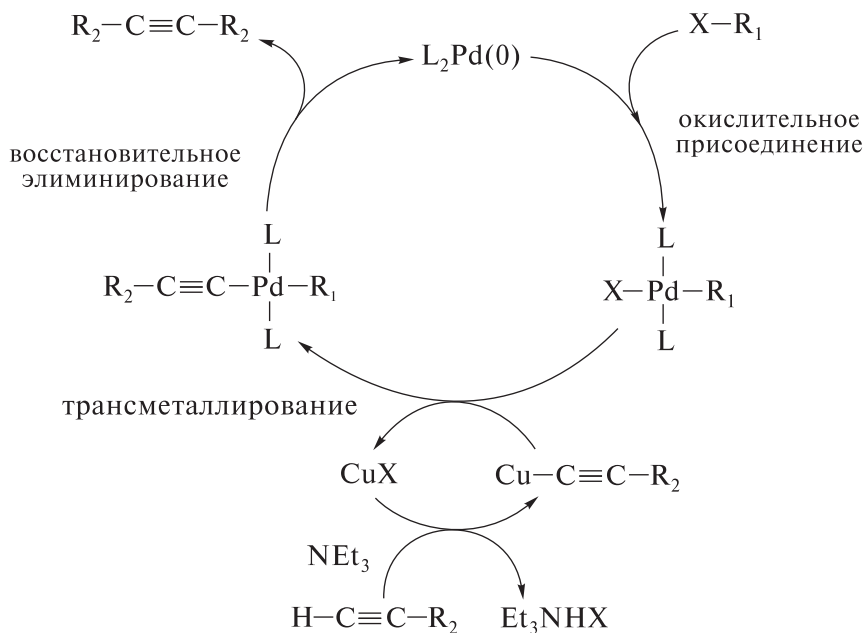
Утилизация отходов

1. Водную фазу после экстракции продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отогнанный растворитель слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
4. Силикагель поместить в сборник «Отходы, содержащие палладий».
5. Маточный раствор после перекристаллизации продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Большинство методов кросс-сочетания (реакции Сузуки, Хека, Стиле) направлено на образование С–С-связи между sp^2 -гибридными атомами. Однако катализ комплексами палладия оказался пригоден и для формирования связи между sp^2 - и sp -гибридными атомами углерода. Наиболее эффективным методом для решения таких задач оказалась реакция Соногаширы, позволяющая с высоким выходом проводить сочетание органических галогенидов с терминальными алкинами. В реакцию вступают бром- и иодпроизводные, в которых галоген или аналогичная уходящая группа связаны с sp^2 -гибридным атомом углерода, т. е. арил- и винилгалогениды. Помимо комплекса палладия, для катализа кросс-сочетания Соногаширы необходимы соли одновалентной меди и присутствие амина.

Каталитический цикл реакции Соногаширы аналогичен каталитическим циклам других реакций кросс-сочетания. Основным отличием является наличие дополнительного промежуточного цикла формирования ацетилинита меди из терминального алкина и соли меди. Промотором образования ацетилинита меди является амин, который также служит акцептором выделяющегося в результате реакции галогеноводорода. Основной каталитический цикл реакции Соногаширы включает окислительное присоединение галогенопроизводного к палладиевому комплексу, стадию трансметаллирования комплекса с ацетилином меди и восстановительное элиминирование дизамещенного алкина из палладиевого комплекса на заключительном этапе цикла.

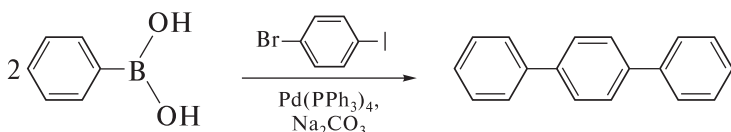


Как и в других реакциях кросс-сочетания, при использовании винилгалогенидов галоген замещается на остаток алкина с сохранением конфигурации исходного галогенопроизводного. Благодаря своей эффективности и надежности реакция Соногаширы нашла широкое распространение в синтезе органических соединений. Так, она с успехом применена для решения ряда синтетических задач, например в полном синтезе некоторых антибиотиков, липидов и других биологически активных веществ.

Раздел 5.

АРЕНЫ И ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

Работа 95. *n*-Терфенил (реакция Сузуки)



Реактивы

- | | |
|--|-------------------|
| 1. Фенилборная кислота (примечание 1) | 1.25 г (10 ммоль) |
| 2. <i>n</i> -Бромидбензол (примечание 2) | 1.4 г (5 ммоль) |
| 3. Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
(примечание 3) | 0.2 г (0.2 ммоль) |
| 4. Карбонат натрия | 1.3 г (12 ммоль) |
| 5. <i>n</i> -Пропанол | 15 мл |
| 6. Тoluол | 100 мл |
| 7. Этилацетат | 30 мл |
| 8. Петролейный эфир | 30 мл |
| 9. Силикагель (Мерк 60) | 3.0 г |
| 10. Инертный газ
(в баллоне или резиновой камере) | |
| 11. Карбонат натрия (5% раствор) | |
| 12. Сульфат натрия | |
| 13. Уксусная кислота | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 100 мл, магнитная мешалка, обратный холодильник, 2 керны с краном, барботер или склянка Дрекслея с минеральным маслом, склянка Вульфа.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, воронки Шотта и Хирша, коническая воронка, круглодонная колба объемом 100 мл, роторный испаритель.

Методика синтеза и выделения (примечание 4)

На штативе магнитной мешалки собирают прибор, состоящий из трех-горлой колбы, в одном горле которой находится керн с краном, присоединенный через барботер к линии инертного газа. К центральному горлу присоединяют обратный холодильник, снабженный керном с краном, связанный с помощью шлангов через склянку Вульфа с водоструйным насосом (примечание 5). Третье горло, используемое для загрузки реагентов, закрывают пробкой. В колбу помещают фенилборную кислоту (1.25 г), *n*-бромидбензол (1.4 г), пропанол (15 мл, примечания 6, 7). Смесь перемешивают при нагревании до полного растворения исходных реагентов, охлаждают, при перемешивании к ней прибавляют раствор карбоната натрия (1.3 г) в дистиллированной воде (10 мл) и удаляют из смеси растворенный воздух. Для этого при интенсивном перемешивании смеси перекрывают кран подачи инертного газа, включают водоструйный насос, присоединенный к прибору через верхний выход обратного холодильника (примечание 8). После вакуумирования прибора смесь медленно нагревают до кипения, после чего ее охлаждают, перекрывают кран на линии вакуумного насоса и осторожно открывают кран подачи инертного газа (примечание 9). После достижения в приборе атмосферного давления (примечание 10) кран подачи инертного газа перекрывают и весь цикл дегазации повторяют вновь. Затем перекрывают кран на вакуумной линии и, не останавливая потока инертного газа и перемешивания, вынимают пробку из загрузочного горла и быстро вносят в колбу тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0.2 г), после чего горло быстро закрывают пробкой. Краном перекрывают подачу инертного газа и вновь проводят два цикла дегазации раствора (примечание 11). После дегазации раствора смесь кипятят при атмосферном давлении в токе инертного газа 2–3 ч (примечание 12), отсоединяют керн для подачи инертного газа и продувают через прибор воздух, открыв ненадолго кран вакуумного насоса (примечание 13). Смесь перемешивают 30 мин, прибавляют толуол (30 мл), этилацетат (30 мл), воду (25 мл) и переливают в делительную воронку. Отделяют нижнюю (водную фазу), а органический слой промывают раствором (5%) соды (20 мл), водой (дважды порциями по 20 мл), сушат прокаленным сульфатом натрия и отфильтровывают осушитель на складчатом фильтре. Раствор упаривают в вакууме (примечание 14),

полученный продукт растворяют в горячем толуоле (40 мл) и для удаления остатков катализатора теплый раствор фильтруют через слой силикагеля (3 г) на воронке Шотта (рис. 43), промывают силикагель теплым толуолом (30 мл) и упаривают элюат в вакууме до объема 5 мл. К остатку в колбе прибавляют петролейный эфир (15 мл), выпавший осадок отфильтровывают на воронке Хирша (рис. 55, А), промывают петролейным эфиром (15 мл) и сушат. При необходимости продукт перекристаллизовывают из уксусной кислоты (рис. 53, Г). Получают 0.8 г (70%) бесцветных кристаллов, флуоресцирующих в УФ-свете, с т. пл. 208–211 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 212–214 °С.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.66 (с, 4Н, аром. СН),
7.64 (м, 4Н, аром. СН), 7.46 (м, 4Н, аром. СН),
7.36 м. д. (м, 2Н, аром. СН) [3].

Примечания

1. Получение фенилборной кислоты описано в работе 97.
2. Получение *n*-бромидбензола описано в работе 68. *n*-Бромидбензол можно заменить эквивалентным количеством *n*-дибромбензола. Получение *n*-дибромбензола описано в работе 23.
3. Катализатор — тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) можно приготовить по следующей методике (*синтез проводится в вытяжном шкафу!*) [32]. В трехгорлую колбу, снабженную керном для подачи инертного газа и термометром (рис. 48, А), вносят ДМСО (10 мл), хлорид палладия(II) (0.15 г), трифенилфосфин (1.25 г) и при перемешивании (магнитная мешалка) в токе инертного газа нагревают смесь до 140 °С. В полученный раствор при перемешивании из капельной воронки прибавляют одной порцией гидразингидрат (0.8 г), смесь быстро охлаждают до 100 °С и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают в токе инертного газа и промывают этанолом (5 мл), эфиром (5 мл) и гексаном (5 мл). Полученный катализатор сушат в вакуумном эксикаторе и хранят в склянке с герметичной крышкой в атмосфере инертного газа. Выход — 0.9 г (85%), т. пл. 105 °С (разл.).
4. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.1 и 5.2.
5. Предохранительная склянка Вульфа, используемая для соединения прибора с водоструйным насосом, должна быть снабжена краном (рис. 26, Д) для связи с атмосферой. За исключением этапов вакуумирования прибора, кран на склянке Вульфа должен быть открыт, связывая прибор с атмосферой.

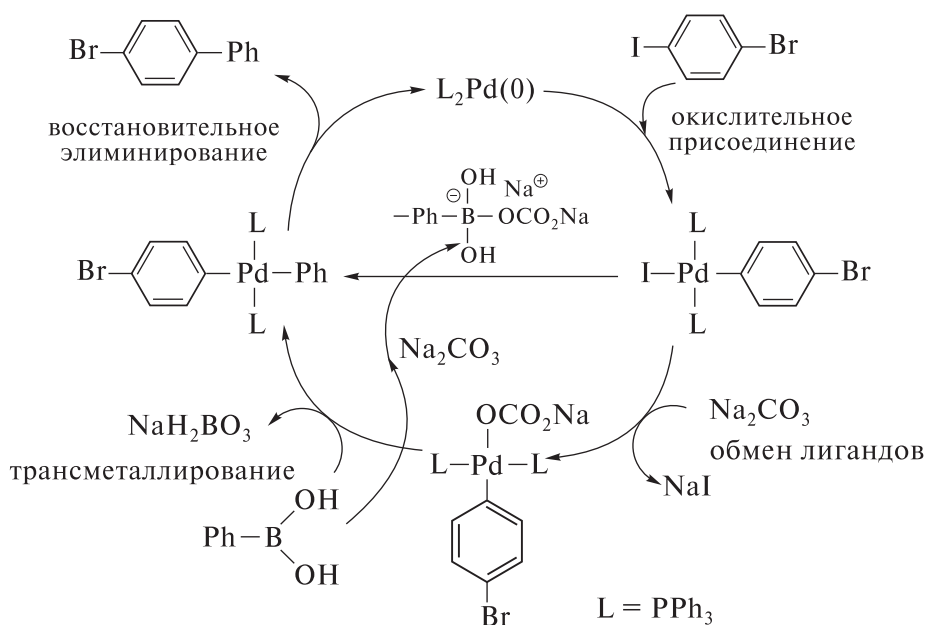
6. Синтез следует проводить в инертной атмосфере, поскольку наличие следов кислорода инактивирует катализатор и может существенно снизить выход продукта. Перед загрузкой реактивов через собранный прибор пропускают интенсивный ток инертного газа (аргона или азота) для вытеснения из него воздуха.
7. При загрузке реактивов и при вытеснении воздуха инертным газом водоструйный насос должен быть выключен.
8. Перед вакуумированием прибора реакцию смесь следует охладить. При резком включении вакуума возможно интенсивное вскипание смеси.
9. Поток инертного газа, поступающего в прибор, регулируют крапом на входе, ориентируясь на поток, проходящий в барботере так, чтобы он был не слишком интенсивным.
10. О достижении атмосферного давления в приборе свидетельствует снижение или прекращение потока входящего инертного газа в барботере.
11. Каждый цикл дегазации включает последовательное вакуумирование прибора, нагрев при перемешивании до начала кипения в вакууме, охлаждение до комнатной температуры и подачу инертного газа до достижения атмосферного давления в колбе.
12. В процессе синтеза реакционная смесь быстро темнеет. Если в течение 1 ч этого не произошло, в реакционную смесь следует осторожно, поддерживая поток инертного газа, внести дополнительное количество тетракис(трифенилфосфин)палладия (0.1–0.15 г).
13. На заключительной стадии при продувании воздуха катализатор окисляется кислородом воздуха, что приводит к появлению черных хлопьев и упрощает отделение катализатора от продукта.
14. Растворитель удобнее отгонять на роторном испарителе. В его отсутствие для экстракции следует использовать хлористый метилен или хлороформ и отгонять растворитель на водяной бане практически досуха.

Утилизация отходов

1. Водную фазу после экстракции продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отогранный растворитель слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».
3. Отработанный осушитель и силикагель поместить в сборник «Отходы, содержащие палладий».
4. Маточный раствор после перекристаллизации продукта слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

Взаимодействие арилборных кислот и арилгалогенидов, катализируемое комплексами Pd(0) в присутствии мягких оснований (реакция Сузуки), — один из самых эффективных методов синтеза диарилных производных. Каталитический цикл реакции Сузуки включает ряд последовательных превращений палладиевого комплекса. Первая стадия каталитического цикла типична для всех реакций кросс-сочетания, катализируемых палладием, — окислительное присоединение палладиевого комплекса по связи углерод–галоген арилгалогенида. Образовавшийся органопалладиевый интермедиат далее подвергается активации из-за лигандного обмена галогена на электронодонорный лиганд — остаток основания.

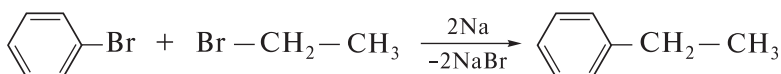


Ключевая стадия каталитического цикла — трансметаллирование между борорганическим соединением и активированным палладиевым интермедиатом, которая протекает как обмен лигандов. Альтернативный путь образования диарилпалладиевого интермедиата включает предварительную активацию борорганического соединения под действием основания, приводящую к образованию *at*-комплекса. Заключительная, быстрая стадия цикла — образование C–C-связи (восстановительное элиминирование) с регенерацией катализатора.

Скорость окислительного присоединения арилгалогенида сильно зависит от природы уходящей группы и падает в ряду галогенов

$I > Br \gg Cl > F$: в реакцию Сузуки вступают только арилиодиды и арилбромиды, а также тозилловые эфиры фенолов. Кроме арилгалогенидов и арилборных кислот в реакцию вступают и их винильные аналоги.

Работа 96. Этилбензол. Вариант 2 (реакция Вюрца–Фиттига)



Реактивы

1. Бромбензол (примечание 1)	4.7 г (0.03 моль)
2. Этилбромид (примечание 2)	3.5 г (0.03 моль)
3. Натрий металлический	2.3 г (0.1 моль)
4. Диэтиловый эфир, абсолютный	25 мл
5. Этиловый спирт	10 мл

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 30–50 мл, обратный холодильник, магнитная мешалка (примечание 3).

Выделение и очистка: пастеровская пипетка, капельная воронка, комплект посуды для перегонки полумикроколичеств.

Методика синтеза и выделения [33] (примечание 4)

В колбу помещают этилбромид (3.5 г), бромбензол (4.7 г) и эфир (15 мл). К раствору осторожно прибавляют мелко нарезанный натрий (2.3 г, примечание 5) и, присоединив колбу к обратному холодильнику (рис. 53, Г), при перемешивании нагревают смесь до начала реакции (примечание 6). После инициирования реакции нагрев выключают и перемешивают смесь 12 ч при комнатной температуре. Пастеровской пипеткой (рис. 53, В) переносят раствор в прибор для полумикроперегонки (рис. 54, А, примечание 7), осадок и остатки натрия споласкивают эфиром (дважды по 5 мл) и также переносят пипеткой в перегонную колбу. Остатки натрия в реакционной колбе гасят прибавлением этанола (примечание 8). Нагревая на водяной бане прибор для полумикроперегонки, отгоняют эфир. Остаток перегоняют (нагревание производят на сетке) и собирают фракцию с т. кип. 132–136 °С. Выход — около 1.9 г (60%). Литературные данные [2]: т. кип. 136 °С, $n_D^{20} = 1.4959$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.26 (м, 2H, аром. CH), 7.19 (м, 3H, аром. CH), 2.63 (кв, $J = 7.7$ Гц, 2H, CH_2), 1.23 м. д. (т, $J = 7.7$ Гц, 3H, $-\text{CH}_3$) [3].

Примечания

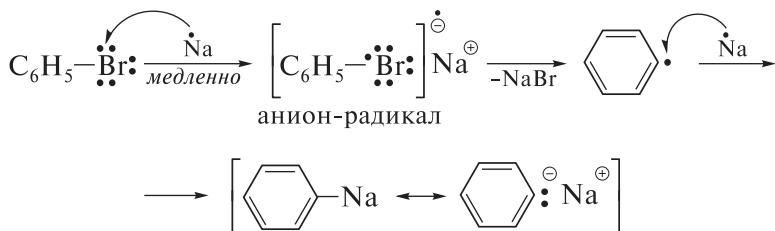
1. Получение бромбензола описано в работе 23.
2. Получение этилбромида описано в работе 20.
3. Все части прибора должны быть тщательно высушены.
4. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
5. Все операции с натрием проводят в очках, следя за тем, чтобы вблизи не было воды. Кусок натрия перед взвешиванием очищают от пленки оксида, а обрезки натрия складывают в специальную банку с керосином.
6. О начале реакции свидетельствует помутнение раствора и вскипание эфира.
7. Переносить раствор в прибор для перегонки следует небольшими порциями (до $1/2$ объема перегонной колбы) или, используя капельную воронку, прибавлять раствор в перегонную колбу по мере отгонки эфира.
8. Перед гашением натрия к колбе следует присоединить обратный холодильник, через его верхнее отверстие прибавить этанол (5–10 мл) и выдержать смесь до прекращения выделения водорода.

Утилизация отходов

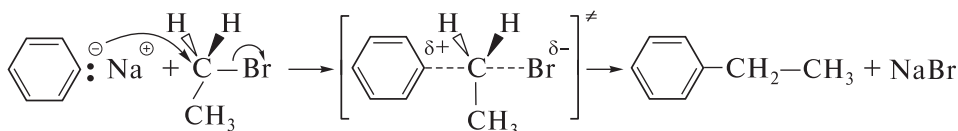
1. Отгон эфира слить в сборник «Диэтиловый эфир».
2. Предгон, кубовый остаток и смесь после гашения натрия слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

Для получения этилбензола использована реакция Вюрца–Фиттига, являющаяся разновидностью реакции Вюрца (см. обсуждение в работе 88), основанная на сочетании алкилгалогенидов и арилгалогенидов в присутствии металлического натрия. Реакция протекает с образованием промежуточного фенолнатрия по схеме:



В некоторых методиках реакции Вюрца–Фиттига синтез выполняют в два этапа: сначала из арилгалогенида и натрия получают арилнатриевое производное, к которому на следующем этапе прибавляют алкилгалогенид. Натрийорганическое соединение, будучи сильным нуклеофилом, атакует электронодефицитный атом углерода в молекуле этилбромида и замещает галогенид-ион по механизму S_N2 , давая этилбензол.

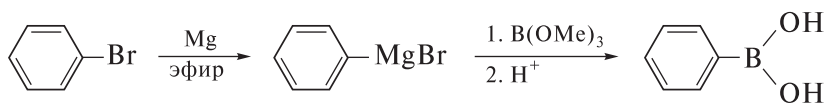


К достоинствам реакции Вюрца–Фиттига следует отнести возможность получения гомологов бензола с неразветвленной алкильной цепью, синтез которых прямыми методами алкилирования по реакции Фриделя–Крафтса затруднен. Однако необходимость использования относительно большого количества натрия существенно ограничивает синтетические возможности этого метода.

Раздел 6.

ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Работа 97. Фенилборная кислота



Реактивы

- | | |
|---|---------------------|
| 1. Бромбензол (примечание 1) | 16.5 г (0.105 моль) |
| 2. Магний | 2.4 г (0.1 моль) |
| 3. Иод | 0.05 г |
| 4. Диэтиловый эфир, абсолютный | 80 мл |
| 5. Триметилборат | 10.5 г (0.1 моль) |
| 6. Тетрагидрофуран, абсолютный | 50 мл |
| 7. Серная кислота, конц. | 6.5 г (0.065 моль) |
| 8. Петролейный эфир | 20 мл |
| 9. Инертный газ
(в баллоне или резиновой камере) | |
| 10. Сухой лед | |
| 11. Технический ацетон | |
| 12. Этилацетат и петролейный эфир | |

Получение фенилмагнийбромида [34]

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, двурогий форштосс, капельная воронка, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка, резиновая пробка Suba-Seal (примечание 2).

Методика синтеза (примечание 3)

Сухие стружки магния (2.4 г) помещают в круглодонную колбу, для активации металла прибавляют кристаллик иода и осторожно нагре-

вают, чтобы колба заполнилась парами иода. Колбе дают остыть до 50–60 °С, после чего присоединяют капельную воронку и обратный холодильник (рис. 6, Г) с хлоркальциевой трубкой. Из капельной воронки к магнию прибавляют 10 мл раствора бромбензола (16.5 г) в диэтиловом эфире (60 мл) и ждут начала реакции (5–10 мин, примечание 4). После инициирования реакции к смеси прибавляют при помешивании по каплям оставшийся эфирный раствор галогенопроизводного с такой скоростью, чтобы реакционная масса умеренно кипела (примечание 5). К концу прибавления галогенида реакция замедляется, и смесь нагревают на водяной бане 30–60 мин (примечание 6). Раствор охлаждают до комнатной температуры, снимают двурогий форштосс и быстро закрывают колбу пробкой Suba-Seal (рис. 5, А; примечание 7).

Получение фенилборной кислоты

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая (или четырехгорлая) колба объемом 250 мл, магнитная мешалка (или механическая мешалка с герметичным затвором), капельная воронка с отводом для выравнивания давления, резиновая пробка Suba-Seal, термометр для отрицательных температур, обоюдоострая гибкая игла CHEM-FLAX, барботер или склянка Дрекслея с минеральным маслом, керн со шлангом (примечание 8).

Выделение и очистка: делительная воронка, комплект посуды для перегонки с паром, колба Бунзена, воронка Бюхнера.

Методика синтеза и выделения

Собирают прибор (рис. 52) и после продувки колбы инертным газом в нее помещают триметилборат (10.5 г, примечание 9) и абсолютный тетрагидрофуран (50 мл). Горло капельной воронки закрывают пробкой Suba-Seal. Иглой, присоединенной к линии подачи инертного газа, протыкают мембрану септума колбы с приготовленным реактивом Гриньяра и после этого гибкой обоюдоострой иглой CHEM-FLAX (рис. 49, Б) протыкают мембраны септумов колбы с реактивом Гриньяра (концом с длинной иглой) и капельной воронки прибора (концом с короткой иглой). Иглу в колбе с раствором реактива Гриньяра погружают до дна и, при необходимости повысив давление на линии инертного газа, подаваемого в колбу с реактивом Гриньяра, передавливают раствор фенилмагнийбромида в капельную воронку (примечание 10). После передавливания реактива Гриньяра

иглу из септума капельной воронки извлекают и при перемешивании, поддерживая в приборе избыточное давление инертного газа, раствор триметилбората охлаждают смесью ацетона и сухого льда до $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (примечания 11, 12). После достижения этой температуры к раствору бората при интенсивном перемешивании из капельной воронки быстро прибавляют раствор реактива Гриньяра, поддерживая температуру реакционной смеси не выше $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесью перемешивают 10–15 мин при этой температуре, убирают охлаждающую баню и поднимают температуру реакционной смеси до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (примечание 13). Полученную смесь при перемешивании и охлаждении, поддерживая температуру смеси ниже $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, гидролизуют последовательным прибавлением из капельной воронки воды (10 мл) и раствора серной кислоты (6.5 г, примечание 14) в воде (50 мл). Переносят смесь в делительную воронку, отделяют верхний слой и экстрагируют водный слой (нижний) диэтиловым эфиром (20 мл). Объединенную органическую фазу переносят в колбу установки для перегонки с паром (рис. 21), прибавляют воду (50 мл) и, нагревая на кипящей водяной бане, отгоняют растворитель. Присоединяют паровик и отгоняют с паром побочные продукты и остатки растворителей до прозрачного дистиллята. Кубовый остаток охлаждают и выдерживают в холодильнике 1–2 ч. Выпавшие кристаллы фенолборной кислоты отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают холодной водой, тщательно отжимают, промывают петролейным эфиром (20 мл) и сушат. При необходимости фенолборную кислоту можно дополнительно очистить переосаждением, растворив в минимальном количестве горячего этилацетата (около 20 мл) и разбавив десятикратным количеством петролейного эфира. Выход — 7.8 г (64%) с т. пл. $213\text{--}215\text{ }^{\circ}\text{C}$. Литературные данные [2]: т. пл. $218\text{--}220\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР-спектр ($\text{DMSO-}d_6$): δ 8.05 (уш. с, 2H, 2OH), 7.84 (м, 2H, 3,5-CH), 7.37 м. д. (м, 3H, 2,4,6-CH) [3].

Примечания

1. Получение бромбензола описано в работе 23.
2. Все части прибора должны быть тщательно высушены, а для проведения реакции используется абсолютный эфир, перегнанный над натрием.
3. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.1.
4. Об иницировании реакции свидетельствуют вскипание эфира и помутнение раствора. Если реакция не начинается, колбу осторожно подогревают до начала вскипания.

5. Если реакция идет слишком бурно, колбу немного охлаждают холодной водой. При получении реактивов Гриньяра иногда (при неконтролируемой реакции) возможно бурное вскипание эфира и выброс реакционной смеси из колбы. Не следует допускать ни перегрева (охлаждать холодной водой), ни излишнего охлаждения (подогревать теплой водой). Равномерное кипение эфира не только увеличивает скорость реакции, но и создает подушку паров эфира, которая защищает реактив Гриньяра от окисления кислородом воздуха.
6. Нагрев смеси продолжают до полного растворения магния или до тех пор, пока количество оставшегося магния не перестанет уменьшаться.
7. Фенилмагнийбромид чувствителен к кислороду и углекислому газу, содержащимся в воздухе, поэтому полученный раствор следует быстро использовать для дальнейших превращений.
8. Синтез следует проводить в тщательно высушенной лабораторной посуде и в инертной атмосфере. Через собранный прибор пропускают интенсивный ток инертного газа (аргона или азота) для вытеснения из него воздуха и влаги. После вытеснения воздуха поток газа уменьшают до 1–2 пузырьков в секунду, капельную воронку закрывают резиновой пробкой Suba-Seal и начинают загрузку реактивов и проведение синтеза. Иглу CHEM-FLAX перед использованием промывают из шприца абсолютным тетрагидрофураном (5 мл) и продувают инертным газом.
9. Триметилборат легко гидролизуетсся с образованием метанола, снижающего выход продукта, поэтому синтез следует проводить с чистым триметилборатом в абсолютном тетрагидрофуране. При наличии сомнений в качестве борного эфира его следует перегнать с дефлегматором в приборе, изолированном от доступа влаги (рис. 22), собирая фракцию с т. кип. 68 °С. Тетрагидрофуран абсолютируют кипячением и перегонкой над металлическим натрием.
10. Передавливание реактива Гриньяра проводят аналогично тому, как показано на рис. 52. Эту операцию следует выполнять под контролем преподавателя. В ходе этой операции следует уменьшить поток инертного газа на входе в реакционную колбу.
11. Для охлаждения рекомендуется использовать специальную баню — сосуд Дьюара (см. рис. 13), а при ее отсутствии — алюминиевую баню, обернутую снаружи несколькими слоями шерстяной ткани. В баню наливают ацетон и осторожно небольшими порциями прибавляют измельченный сухой лед, помешивая смесь деревянной палочкой или пластиковым шпателем. После того как

интенсивное выделение углекислого газа прекратится, баню можно использовать для охлаждения прибора, периодически добавляя в нее сухой лед.

12. В процессе захлаживания смеси не следует допускать засасывания воздуха в прибор, тщательно контролируя поток инертного газа. Для этого все свободные шлифы прибора должны быть герметично закрыты стеклянными или резиновыми пробками Suba-Seal. В приборе поддерживают избыточное давление аргона (в барботере на линии подачи инертного газа или на выходе из прибора должно выходить 1–2 пузырька газа в секунду).
13. При повышении температуры смеси поток инертного газа можно уменьшить (в барботере на линии подачи инертного газа или на выходе из прибора должно выходить 1–2 пузырька газа в секунду).
14. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она может вызвать сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.

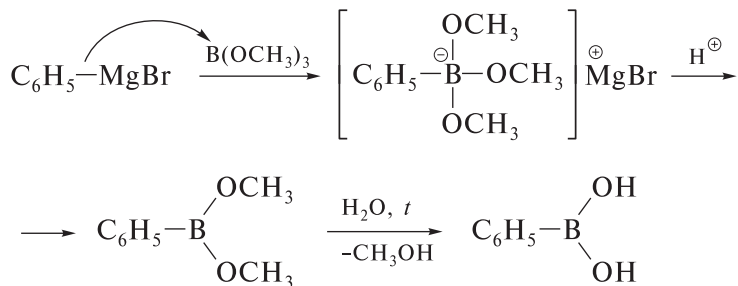
Утилизация отходов

1. Отогнанный эфир слить в сборник «Диэтиловый эфир».
2. Водную фазу после экстракции продукта и водный дистиллят после перегонки с паром слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
3. Маточный раствор после выделения продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Механизм образования реактивов Гриньяра см. в обсуждении работ 4 и 25, а также в учебнике, т. II, с. 286. Металлоорганические соединения широко используются для получения различных классов органических веществ, включая другие типы элементоорганических соединений. Так, реакция магний- и литийорганических производных с эфирами борной кислоты является одним из основных методов получения замещенных борных кислот и их производных. Механизм реакции включает кислотно-основное взаимодействие между металлоорганическим соединением (выступающим в роли основания Льюиса) с триметилборатом (выступающим в роли кислоты Льюиса) с образованием *ат*-комплекса. Обработка комплекса минеральной кислотой приводит к отщеплению от него молекулы спирта и образованию диметилового

эфира фенолборной кислоты. На заключительной стадии реакции борный эфир гидролизуетс водой, давая фенолборную кислоту.



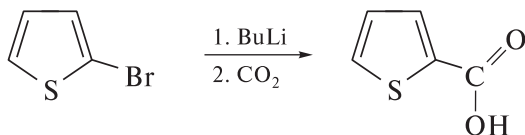
Арил- и винилборные кислоты, а также их некоторые эфиры широко используются в лабораторном и промышленном синтезе как реагенты для кросс-сочетания с арил- или винилгалогенидами (реакция Сузуки). Кроме того, некоторые органические борные кислоты способны ингибировать активность ферментов и поэтому обладают высокой биологической активностью и применяются как лекарственные средства.

По методике, аналогичной получению фенолборной кислоты, из соответствующих реактивов Гриньяра (их получение см. в табл. 22) получают и другие арилборные кислоты, приведенные в табл. 50. Получение соответствующих реактивов Гриньяра описано в работе 25.

Таблица 50. Арилборные кислоты, получаемые из реактивов Гриньяра и триметилбората

Продукт реакции	Реактив Гриньяра	т. пл., °С	Выход
<i>n</i> -Толилборная кислота	<i>n</i> -Толилмагниибромид	256–263	65%
2-Тиенилборная кислота	2-Тиенилмагниибромид	138–140	70%
<i>n</i> -Фторфенилборная кислота	<i>n</i> -Фторфенилмагниибромид	262–265	60%
<i>n</i> -Хлорфенилборная кислота	<i>n</i> -Хлорфенилмагниибромид	284–289	75%
1-Нафтилборная кислота	1-Нафтилмагниибромид	208–214	55%

Работа 98. Тиофен-2-карбоновая кислота



Реактивы

- | | |
|---|---------------------|
| 1. 2-Бромтиофен (примечание 1) | 8.0 г (0.05 моль) |
| 2. <i>n</i> -Бутиллитий (2.7 М раствор в гексане) | 20 мл (0.054 ммоль) |
| 3. Диэтиловый эфир, абсолютный (примечание 2) | 40 мл |
| 4. Гидроксид натрия (5% водн. раствор) | 20 мл |
| 5. Соляная кислота, конц. | |
| 6. Сухой лед и технический ацетон | |
| 7. Инертный газ (в баллоне или резиновой камере) | |

Лабораторная посуда и оборудование:

Синтез: трехгорлая (или четырехгорлая) колба объемом 250 мл, магнитная мешалка (или механическая мешалка с герметичным затвором), капельная воронка с отводом для выравнивания давления, резиновая пробка Suba-Seal, термометр для отрицательных температур, стеклянный шприц с длинной иглой объемом 20 мл, барботер или склянка Дрекслея с минеральным маслом, керн со шлангом.

Выделение и очистка: делительная воронка, колба Бунзена, воронка Бюхнера.

Методика синтеза и выделения (примечание 3)

Собирают прибор (рис. 51–52, примечание 4), в колбу помещают 2-бромтиофен (8 г), абсолютный эфир (40 мл) и, поддерживая в приборе избыточное давление инертного газа, при перемешивании раствор охлаждают смесью сухого льда и ацетона до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (примечания 5, 6). В капельную воронку шприцом вносят 20 мл раствора *n*-бутиллития и прибавляют его по каплям из капельной воронки (примечания 7, 8) к перемешиваемому раствору 2-бромтиофена, поддерживая температуру реакционной смеси не выше $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. После прибавления раствора литийорганического соединения смесь перемешивают 10 мин при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. К смеси при интенсивном перемешивании прибавляют одной порцией измельченный твердый сухой лед (10–15 г, примечание 9). При этом наблюдается выпадение белого

осадка и быстрый рост температуры реакционной массы (вплоть до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$). Убирают охлаждающую баню, и после того как температура реакционной смеси поднимется до комнатной температуры, прибавляют воду (50 мл). Смесь переносят в делительную воронку, нижний (водный) слой отделяют и промывают эфирный слой 5% водным раствором гидроксида натрия (20 мл). Водные экстракты объединяют и подкисляют конц. соляной кислотой до кислой реакции (универсальный индикатор). Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают на фильтре небольшими порциями холодной воды и высушивают на воздухе. Выход — около 5 г (78%) с т. пл. $136\text{--}138\text{ }^{\circ}\text{C}$. Литературные данные [2]: т. пл. $138\text{--}139\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.50 (уш. с, 1H, OH), 7.70 (м, 2H, 3,5-CH), 7.12 м. д. (м, 1H, 4-CH) [3].

Примечания

1. Получение 2-бромтиофена описано в работе 73. Перед синтезом его следует перегнать над небольшим количеством твердого гидроксида натрия.
2. Диэтиловый эфир абсолютируют кипячением и перегонкой над металлическим натрием.
3. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.1.
4. Все работы с литийорганическими соединениями проводятся в тщательно высушенной лабораторной посуде и в приборе с инертной атмосферой. Сухую посуду — реактор, капельную воронку, шприц и иглу — прогревают 20 мин в сушильном шкафу при $150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Собирают прибор горячим (рис. 51–52), сразу пропуская через него интенсивный ток инертного газа (аргона или азота) для вытеснения воздуха и влаги. По мере охлаждения прибора в нем следует поддерживать избыточное давление инертного газа, контролируя его расход по потоку газа в барботере. После охлаждения прибора до комнатной температуры поток газа уменьшают до 1–2 пузырьков в секунду, капельную воронку закрывают резиновой пробкой Suba-Seal и начинают загрузку реактивов и проведение синтеза.
5. Для охлаждения рекомендуется использовать специальную баню — сосуд Дьюара (см. рис. 13), а при ее отсутствии — алюминиевую баню, обернутую снаружи несколькими слоями шерстяной ткани. В баню наливают ацетон и осторожно небольшими порциями прибавляют измельченный сухой лед, помешивая смесь деревянной палочкой или пластиковым шпателем. После того как интенсивное выделение углекислого газа прекратится, баню можно использо-

вать для охлаждения прибора, периодически добавляя в нее сухой лед.

6. В процессе захолаживания смеси следует не допускать засасывания воздуха в прибор, тщательно контролируя поток инертного газа. Для этого все свободные шлифы прибора должны быть герметично закрыты стеклянными или резиновыми пробками Suba-Seal. При этом в приборе поддерживают избыточное давление аргона (в барботере на линии подачи инертного газа или на выходе из прибора должно выходить 1–2 пузырька газа в секунду).
7. Раствор бутиллития пирофорен, поэтому при работе с ним следует соблюдать максимальную осторожность, не допуская контактов с воздухом и влагой. Все операции по забору бутиллития и введению его в реакцию следует выполнять под контролем преподавателя.
8. Методика забора литийорганических реактивов приведена в разд. 5.1.3, рис. 50. Пробку Suba-Seal перед внесением бутиллития в капельную воронку лучше предварительно проткнуть иглой и немного смазать вазелиновой или силиконовой смазкой.
9. Непосредственно перед прибавлением кусок сухого льда (осторожно, работая в перчатках и защитных очках) обтирают сухим полотенцем и быстро измельчают в сухой ступке до частиц размером с горошину.

Утилизация отходов

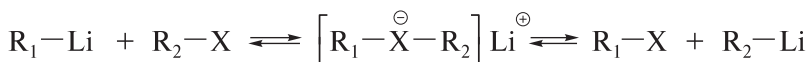
1. Эфирный слой после экстракции продукта щелочным раствором слить в сборник «Диэтиловый эфир».
2. Фильтрат после выделения продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

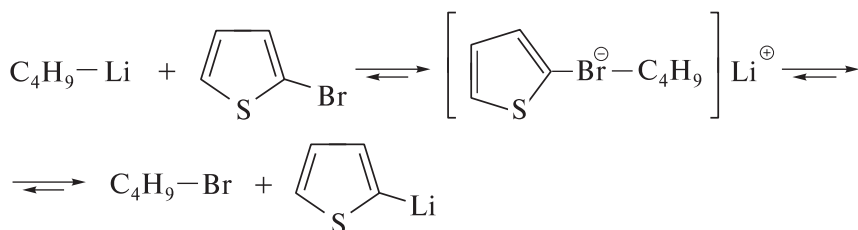
Обмен галогена на металл при взаимодействии алкиллития и органического галогенида является одним из наиболее распространенных методов получения литийорганических соединений. Для реакций трансметаллирования обычно используют бром- и иодипроизводные, в то время как хлорпроизводные менее активны, а фторпроизводные практически не обменивают галоген на литий. Наиболее часто для трансметаллирования применяют арил- и винилгалогениды, существенно реже — алкилгалогениды, так как они низко реакционноспособны. Препаративное металлизирование галогенопроизводных бензильного и аллильного типа провести не удастся из-за их высокой реакционной способности в реакциях нуклеофильного замещения. Реакции обмена

галогена на литий обычно проводят при низких температурах ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) в растворе диэтилового эфира или в смеси Треппа (ТГФ–диэтиловый эфир–пентан 4 : 1 : 1).

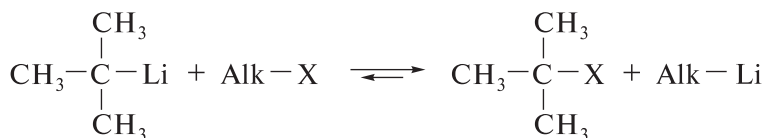
Предположительно реакция протекает через образование *ат*-комплекса литийорганического соединения и галогенида, диссоциация которого приводит к образованию продуктов обмена.



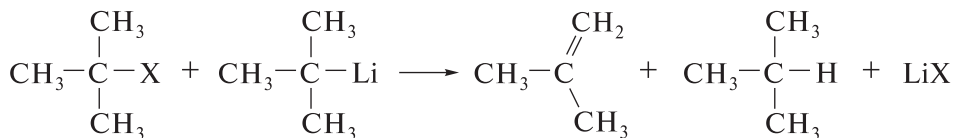
Реакция обмена обратима, но в большинстве случаев смещена в сторону образования более устойчивого литийорганического соединения, имеющего карбанионный характер. Поэтому в реакциях арил- и винилгалогенидов с бутиллитием равновесие существенно сдвинуто в сторону продуктов обмена. Так, тиофен обладает существенно большей кислотностью ($\text{p}K_{\text{a}}\ 30$) и, следовательно, дает более устойчивый продукт металлизации (тиениллитий) по сравнению с *n*-бутиллитием, продуктом металлизации бутана ($\text{p}K_{\text{a}}\ 50$). Поэтому в реакции 2-бромтиофена с бутиллитием равновесие практически полностью сдвинуто в сторону литийпроизводного тиофена.



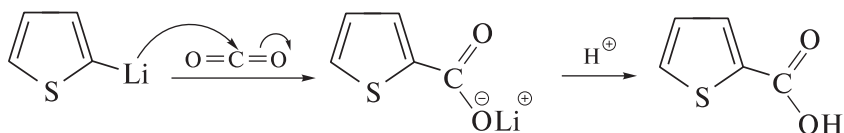
В некоторых случаях для трансметаллирования применяют еще более сильный металлирующий агент — *трет*-бутиллитий, причем в реакциях трансметаллирования он используется в количестве двух эквивалентов. Более низкая кислотность водорода, связанного с *трет*-бутильной группой ($\text{p}K_{\text{a}}\ 60$), позволяет использовать *трет*-бутиллитий для трансметаллирования первичных алкилгалогенидов.



Образовавшийся третичный алкилгалогенид сразу взаимодействует со вторым эквивалентом *трет*-бутиллития, что приводит к элиминированию галогеноводорода и позволяет вывести галогенопроизводное из равновесной смеси, а следовательно, сместить равновесие в сторону образования первичного литийпроизводного.

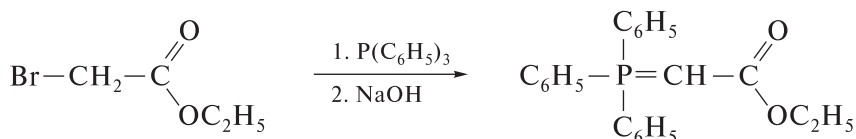


Полученный в результате обмена тиениллитий, как и другие литий- и магниорганические соединения, можно использовать в реакциях с широким перечнем электрофильных агентов. Так, в приведенной методике в качестве электрофила применяется диоксид углерода, что позволяет получить соответствующую карбоновую кислоту с высоким выходом (см. обсуждение в работе 47).



По аналогичной методике из 2-бром-5-хлортиофена получают 5-хлортиофен-2-карбоновую кислоту. Литературные данные [2]: т. пл. 154–158 °С.

Работа 99. Этил(трифенилфосфоранилиден)ацетат



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Этилбромацетат (примечание 1) | 8.4 г (0.05 моль) |
| 2. Трифенилфосфин | 13.0 г (0.05 моль) |
| 3. Тoluол | 60 мл |
| 4. Петролейный эфир | 20 мл |
| 5. Гидроксид натрия (2 н водн. раствор) | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: двугорлая колба объемом 100 мл, обратный холодильник, термометр, магнитная или механическая мешалка (примечание 2).

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, вакуумный эксикатор.

Методика синтеза и выделения [35]

В двугорлую колбу, снабженную термометром (рис. 9, Б) и обратным холодильником, помещают толуол (40 мл), трифенилфосфин (13 г) и нагревают смесь до полного растворения фосфина. Нагрев выключают и при 60 °С при хорошем перемешивании к раствору прибавляют этилбромацетат (8.4 г, примечание 3). После завершения экзотермической реакции смесь перемешивают при 40 °С 1 ч, охлаждают, а выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г, примечание 4), промывают толуолом (20 мл), петролевым эфиром (20 мл) и сушат. Полученный бромид трифенилкарбозтоксиметилфосфония (около 21.4 г) растворяют при комнатной температуре в воде (300 мл, примечание 5). К водному раствору при интенсивном перемешивании по каплям прибавляют 2 н водный раствор гидроксида натрия (около 25 мл) до pH 10. Выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают водой и сушат сначала на воздухе, затем в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 . Выход — около 15 г (86%) бесцветных кристаллов с т. пл. 122–124 °С (примечание 6). Литературные данные [2]: т. пл. 124–126 °С.

1H ЯМР-спектр ($CDCl_3$): δ 7.60 (м, 6H, аром. CH),
7.46 (м, 9H, аром. CH), 3.90 (уш. кв, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2),
2.87 (уш. с, 1H, CH), 1.09 м. д. (уш. т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH_3).

Примечания

1. Получение этилбромацетата описано в работе 50. Этилбромацетат обладает раздражающим и слезоточивым действием, поэтому все операции с ним следует проводить в вытяжном шкафу, проявляя максимальную осторожность, избегая попадания реактива на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Реакцию проводят в тщательно высушенном приборе.
3. После прибавления бромуксусного эфира наблюдается экзотермическая реакция, при этом смесь разогревается до 70–80 °С.
4. Для более полного выделения продукта маточный раствор переносят в реакционную колбу и шпателем суспендируют продукт со стенок колбы.
5. Если полученный раствор оказывается мутным, его переливают в делительную воронку и экстрагируют нерастворившиеся примеси диэтиловым эфиром (1–2 раза порциями по 25 мл).
6. Продукт можно использовать для дальнейших превращений без дополнительной очистки.

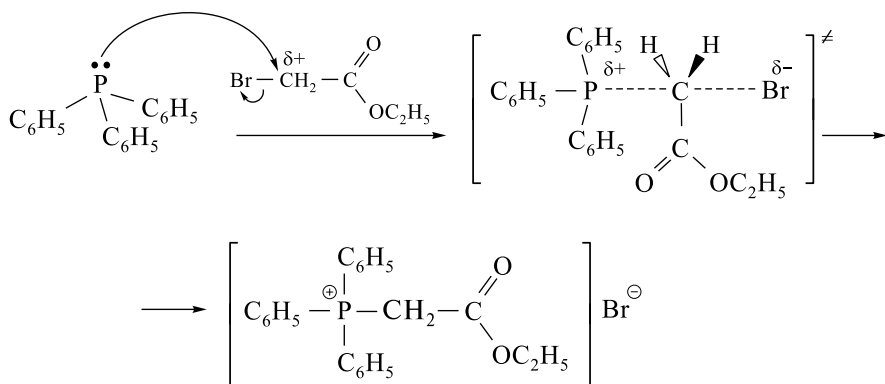
Утилизация отходов

Фильтрат толуола и органический экстракт слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

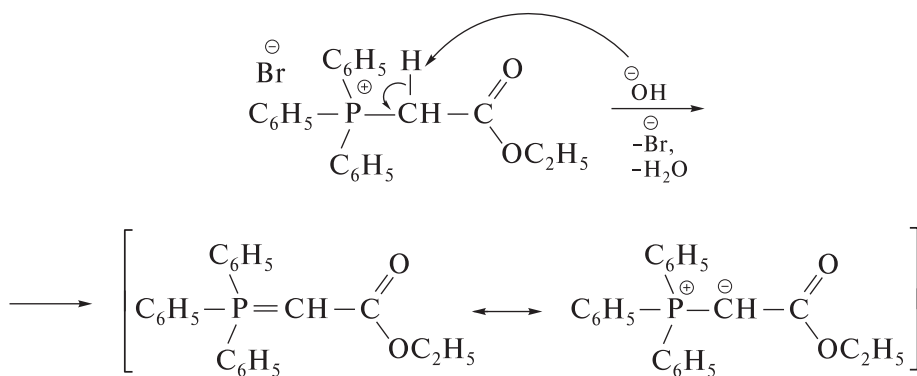
Фосфонийилиды обладают высокой реакционной способностью, поэтому их широко используют в органическом синтезе. Илидами называют соединения, в которых отрицательно заряженный атом углерода связан с гетероатомом (P, N, S), имеющим положительный заряд. Строение илидов фосфора благодаря участию *d*-орбитали гетероатома может быть описано резонансной структурой с двойной связью между атомом углерода и гетероатомом (подробнее о синтезе илидов фосфора см. в учебнике, т. II, с. 454).

Получение илидов фосфора проводят в две стадии. На первой стадии получают соли алкилфосфония, а на второй под действием основания проводят их депротонирование. Для формирования фосфонийилидов наиболее часто используют трифенилфосфин, дающий более стабильные илиды. Соли алкилфосфония получают по реакции алкилирования фосфина, которая идет по S_N2 -механизму.



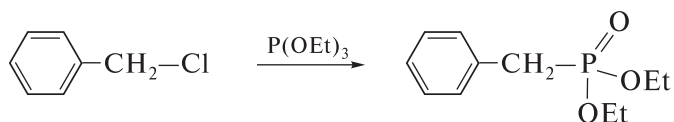
На следующей стадии проводят депротонирование алкилтрифенилфосфоний бромида. Легкость отщепления протона зависит от структуры заместителей, связанных с атомом углерода депротонируемой С–Н-связи соли алкилфосфония. Так, в случае алифатических производных С–Н-связь имеет низкую кислотность, поэтому для депротонирования используют сильные основания, например литийорганические соединения. Введение электроноакцепторных заместителей повышает кислотность С–Н-связи благодаря делокализации отрицательного заряда илида («стабилизированные» илиды), поэтому для их генерации ис-

пользуют более слабые основания, например алкоксиды или гидроксиды щелочных металлов. Так, в приведенной методике депротонирование фосфониевой соли, содержащей карбоэтоксигруппу, проводят в водной среде гидроксидом натрия.



Из-за особенностей электронного строения илиды фосфора являются сильными С-нуклеофилами, поэтому их широко применяют в органическом синтезе — прежде всего для формирования С=С-связей по реакции Виттига (см. работу 102).

Работа 100. Диэтилбензилфосфонат (реакция Арбузова)



Реактивы

- | | |
|---------------------------------|--------------------|
| 1. Бензилхлорид (примечание 1) | 13,0 г (0.1 моль) |
| 2. Триэтилфосфит (примечание 2) | 25,0 г (0.12 моль) |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл, обратный холодильник (примечание 3).

Выделение и очистка: комплект посуды для перегонки в вакууме.

**Реакцию проводят в вытяжном шкафу!****Методика синтеза и выделения [36, с. 216]**

В круглодонную колбу вносят бензилхлорид (13 г) и при перемешивании прибавляют триэтилфосфит (25 г). К колбе присоединяют обратный холодильник (рис. 6, А), осторожно нагревают смесь до кипения и кипятят 2 ч (примечание 4). С помощью насадки Кляйзена к колбе присоединяют прямой холодильник (рис. 24, Б) и перегоняют продукт в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 104–109 °С (1 мм рт. ст., примечание 5). Выход продукта — около 20 г (85%). Литературные данные [2]: т. кип. 107–108 °С (1 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.4970$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.25 (м, 5H, аром. CH), 4.00 (м, 4H, OCH_2), 3.15 (д, $J = 21.0$ Гц, 2H, CH_2) 1.26 м. д. (т, $J = 7$ Гц, 6H, CH_3) [3].

Примечания

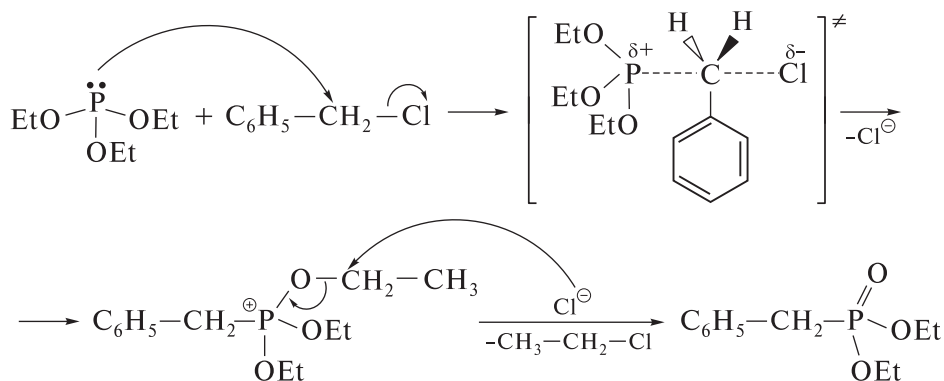
1. Получение бензилхлорида описано в работе 15. Бензилхлорид обладает раздражающим и слезоточивым действием (см. Приложение 1), поэтому при работе с ним следует соблюдать осторожность, избегая попадания реактива на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Триэтилфосфит и фосфорорганические вещества высокотоксичны и обладают раздражающим действием, поэтому при работе с ними следует соблюдать осторожность, избегая попадания реактива на кожу.
3. Все части прибора должны быть тщательно высушены.
4. При проведении синтеза целесообразно контролировать температурный режим реакции, постепенно увеличивая температуру до 180–200 °С (температура бани). Повышение температуры следует проводить осторожно, поскольку из-за выделяющегося в реакции этилхлорида возможно резкое вскипание реакционной смеси.
5. После отгонки летучих компонентов реакционной смеси технический продукт может быть использован для последующих превращений без перегонки.

Утилизация отходов

Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

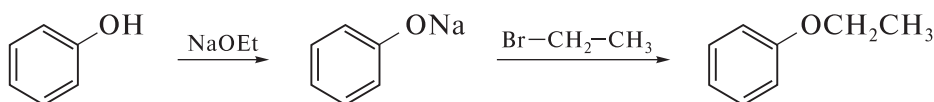
Наиболее удобным методом получения алкилфосфонатов является реакция Арбузова. Первым этапом реакции является кватернизация триалкилфосфита под действием галогенопроизводного, которая протекает как типичное нуклеофильное замещение (S_N2). В результате атаки *P*-нуклеофилом бензилгалогенида образуется неустойчивая фосфониевая соль, которая на второй стадии реакции, также протекающей по механизму S_N2 , превращается в эфир бензилфосфоната. На этой стадии галогенид-анион атакует положительный заряд на атоме углерода одной из этоксигрупп, что приводит к образованию этилхлорида и фосфорорганическому соединению.



Этим методом из производных трехвалентного фосфора (эфиров фосфористой кислоты) получают производные пятивалентного фосфора — эфиры алкилфосфоновых кислот. Эти эфиры часто применяют как полупродукты в синтезе алкенов по методу Хорнера–Уодсворта–Эмонса, схожему по механизму образования кратной связи с реакцией Виттига (см. работу 93).

Раздел 7. ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ

Работа 101. Фенетол (синтез Вильямсона)



Реактивы

- | | |
|--|--------------------|
| 1. Фенол (примечание 1) | 9.4 г (0.1 моль) |
| 2. Натрий металлический | 2.3 г (0.1 моль) |
| 3. Бромэтан (примечание 2) | 15.0 г (0.14 моль) |
| 4. Спирт этиловый (96%) | 60 мл |
| 5. Диэтиловый эфир | 40 мл |
| 6. Гидроксид натрия (5% водн. раствор) | 30 мл |
| 7. Хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, двурогий форштосс, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка.

Выделение и очистка: насадка Вюрца, аллонж, делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки, воздушный холодильник (примечание 3).

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают этиловый спирт (50 мл) и через двурогий форштосс присоединяют обратный холодильник (рис. 6, Г) с хлоркальциевой трубкой. В тарированной фарфоровой чашке с керосином отвешивают металлический натрий (примечание 4), затем его нарезают мелкими кусочками и, отжимая фильтровальной бумагой от керосина, по-

степенно прибавляют к спирту через вертикальную трубку двурогого форштосса, каждый раз закрывая отверстие пробкой. После того как весь натрий прореагирует (примечание 5), к раствору этоксида натрия прибавляют раствор фенола (9.4 г) в 10 мл этанола. Закрыв отверстие форштосса пробкой, через холодильник прибавляют этилбромид (15 г) и нагревают реакционную смесь на водяной бане 3 ч при слабом кипении. Насадкой Вюрца колбу присоединяют к нисходящему холодильнику и на водяной бане отгоняют спирт. К остатку прибавляют небольшое количество воды для растворения бромистого натрия, отделяют в делительной воронке верхний слой фенола, а водный слой дважды экстрагируют диэтиловым эфиром (по 20 мл). Эфирные экстракты присоединяют к фенолу и промывают в делительной воронке 5% раствором гидроксида натрия (30 мл, примечание 6). Эфирный раствор сливают в сухую колбу и сушат хлоридом кальция. На следующий день эфирный раствор фильтруют через воронку со складчатым фильтром и отгоняют эфир на водяной бане (рис. 29). Заменяют водяной холодильник воздушным (рис. 19) и, нагревая колбу на сетке, перегоняют фенол, собирая фракцию с т. кип. 165–172 °С. Выход — около 10 г (80%). Литературные данные [2]: т. кип. 172 °С, $n_D^{20} = 1.5345$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.26 (м, 2H, аром. CH), 6.86 (м, 3H, аром. CH), 3.98 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2), 2.39 м. д. (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3) [3].

Примечания

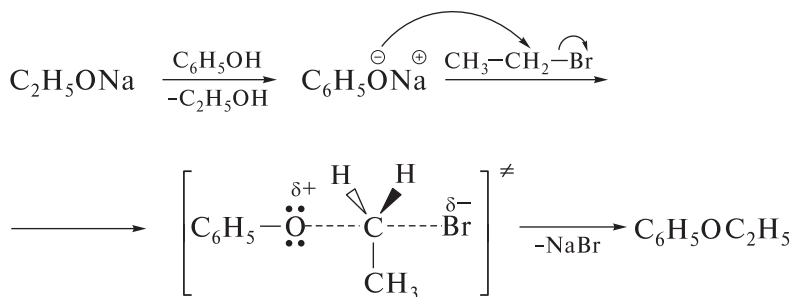
1. Получение фенола описано в работе 28. Фенол обладают раздражающим действием (см. Приложение 1), поэтому при работе с ним следует соблюдать осторожность, избегая попадания реактива на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
2. Получение бромэтана описано в работе 20.
3. Все части прибора должны быть тщательно высушены.
4. Все операции с натрием проводят в очках, следя за тем, чтобы вблизи не было воды. Кусок натрия перед взвешиванием очищают от пленки оксида, а обрезки натрия складывают в специальную банку с керосином.
5. При получении изопропоксида натрия к изопропанолу прибавляют натрий и, поддерживая слабое кипение, нагревают смесь до полного растворения металла.
6. Промывка экстракта водной щелочью необходима для удаления фенола, не вступившего в реакцию.

Утилизация отходов

1. Отгон эфира слить в сборник «Диэтиловый эфир».
2. Водную фазу и щелочной раствор после промывки экстракта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
4. Отгон спирта, предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

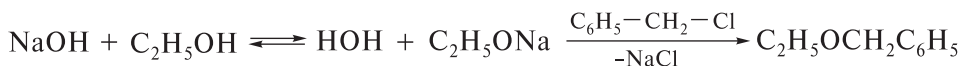
Метод Вильямсона позволяет получать простые эфиры с различными радикалами, и его часто используют для получения эфиров фенолов. Для этого сначала готовят раствор алкоксида натрия, затем к нему прибавляют фенол, который, являясь более сильной кислотой, вытесняет спирт из алкоксида натрия, давая феноксид натрия. Обработка последнего алкилгалогенидами приводит к образованию алкилфениловых эфиров. Реакция протекает по механизму S_N2 (подробнее см. в учебнике, т. II, с. 219 и 336).



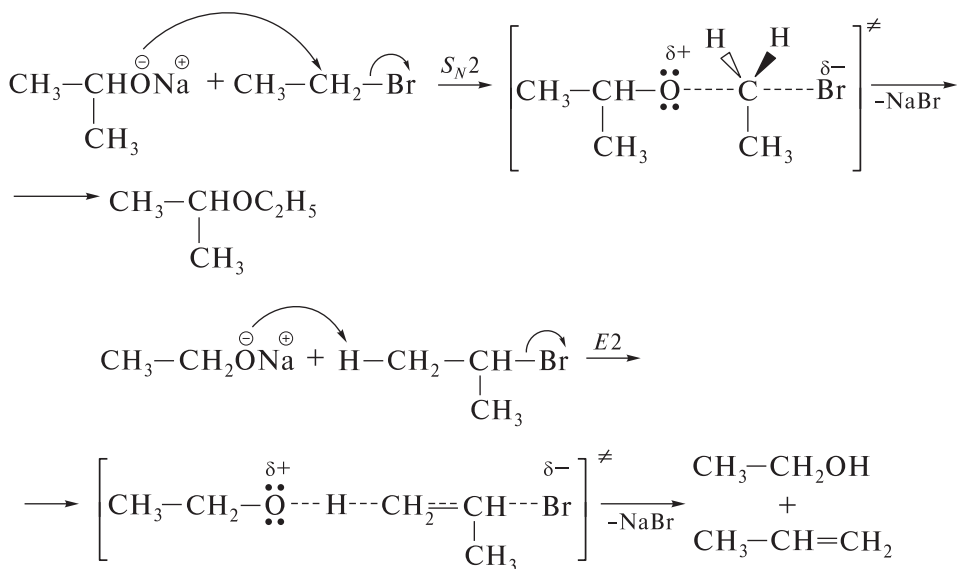
Вследствие относительно высокой кислотности фенолов образование их натриевых солей происходит уже с водным раствором гидроксида натрия. В этом случае в качестве алкилирующих агентов удобно применять диалкилсульфаты или эфиры арилсульфокислот. Эти соединения являются сильными алкилирующими агентами, так как они способны давать хорошую уходящую группу — резонансно стабилизированный анион алкилсульфата или арилсульфокислоты. Очень удобным алкилирующим агентом является диметилсульфат: он обладает высокой реакционной способностью, доступен и с ним можно работать при более высоких температурах, так как он менее летуч (т. кип. 188.5 °С), чем метилиодид (т. кип. 42.4 °С). Для получения этиловых

эфиров применяют этилбромид, диэтилсульфат или этиловый эфир *n*-толуолсульфокислоты.

Алкилирование спиртов активными аллил- и бензилгалогенидами можно проводить в присутствии щелочи благодаря тому, что в равновесии со спиртом находится алкогольат:



Однако следует помнить, что при увеличении нуклеофильности агента (и, следовательно, основности) возрастает скорость побочной реакции элиминирования. Поэтому для получения несимметричных эфиров алкилгалогенид должен быть наименее разветвленным. Например, этил-изопропиловый эфир образуется с бóльшим выходом из этилбромиды и изопропоксида натрия, чем из этоксида натрия и изопропилбромиды, так как при этом преимущественно протекает конкурентная реакция элиминирования *E2*:



По методике, аналогичной получению фенетолы, синтезируют и другие простые эфиры, приведенные в табл. 51.

Таблица 51. Простые эфиры фенолов и спиртов, получаемые из алкилгалогенидов и алкоголятов (фенолятов)

Продукт реакции	Исходный спирт или фенол	Алкил-галогенид	Физические константы	Выход (примечание)
Анизол (метил-фениловый эфир)	Фенол	CH_3I	т. кип. 154 °С, $n_D^{20} = 1.5173$	70%
Пропил-фениловый эфир	Фенол	$\text{C}_3\text{H}_7\text{Br}$	т. кип. 190 °С, $n_D^{20} = 1.5014$	80%
Бутилфениловый эфир	Фенол	$\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$	т. кип. 210 °С, $n_D^{20} = 1.5049$	85%
<i>n</i> -Толилэтиловый эфир	<i>n</i> -Крезол	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	т. кип. 188 °С, $n_D^{20} = 1.5120$	85%
<i>n</i> -Нитрофенетол	<i>n</i> -Нитрофенол	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	т. пл. 58–60 °С	60% (1)
Этилбутиловый эфир (вариант 1)	<i>n</i> -Бутиловый	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	т. кип. 92 °С, $n_D^{20} = 1.3818$	80% (2, 3)
Этилбутиловый эфир (вариант 2)	Этиловый	$\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$	т. кип. 92 °С, $n_D^{20} = 1.3818$	75% (3)
Этилизоамиловый эфир	Изоамиловый	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	т. кип. 112 °С $n_D^{20} = 1.4058$	74–78% (2, 3)

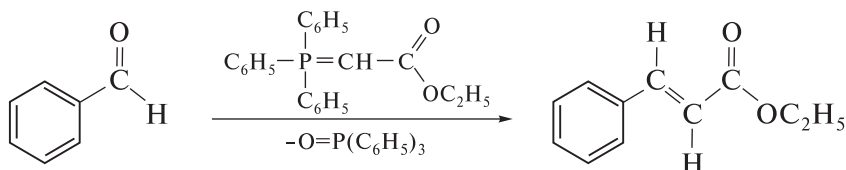
Примечания:

1. После отгонки эфира кристаллический осадок перекристаллизовывают из водного этанола.
2. Для приготовления алкоксида натрия используют 0.25 моль спирта на 0.1 моль натрия. После прибавления натрия к спирту смесь кипятят до полного растворения натрия, охлаждают, прибавляют алкилгалогенид и кипятят 1 ч.
3. Двурогий форштосс заменяют дефлегматором с насадкой Вюрца и дважды фракционируют смесь, собирая фракцию, соответствующую температуре кипения продукта.

Раздел 8.

КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Работа 102. Этиловый эфир коричной кислоты (реакция Виттига)



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Бензальдегид (примечание 1) | 2.7 г (2.5 моль) |
| 2. Этил(трифенилфосфоранилиден)ацетат
(примечание 2) | 10.0 г (2.9 ммоль) |
| 3. Петролейный эфир | 80 мл |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл, магнитная или механическая мешалка.

Выделение и очистка: роторный испаритель, колба Бунзена, воронка Бюхнера, комплект посуды для перегонки полумикроколичеств.

Методика синтеза и выделения [37] (примечание 3)

В круглодонную колбу помещают бензальдегид (2.7 г) и этил(трифенилфосфоранилиден)ацетат (10 г) и перемешивают смесь 15 мин. К реакционной смеси прибавляют петролейный эфир (50 мл) и перемешивают смесь 5 мин. Осадок трифенилфосфиноксида отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г). Колбу и осадок промыва-

ют петролейным эфиром (30 мл). Фильтрат переносят в круглодонную колбу объемом 25–50 мл и упаривают с помощью роторного испарителя (примечание 4). Продукт с помощью пастеровской пипетки переносят в колбу для перегонки в вакууме (примечание 5) и перегоняют в вакууме (рис. 54, Б), собирая фракцию, кипящую при 118–120 °С (17 мм рт. ст.). Выход этилового эфира коричной кислоты — около 3.5 г (85%). Литературные данные [2]: т. кип. 232 °С, 120 °С (17 мм рт. ст.), т. пл. 11–12 °С, $n_D^{20} = 1.5490$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.68 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H, CH), 7.49 (м, 2H, аром. CH), 7.35 (м, 3H, аром. CH), 6.43 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H, CH), 4.27 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2), 1.42 м. д. (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3) [3].

Примечания

1. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80. Бензальдегид обладает раздражающим действием, поэтому работу рекомендуется проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках и очках, соблюдая осторожность, избегая вдыхания паров и попадания реактива на кожу.
2. Получение этил(трифенилфосфоранилиден)ацетата описано в работе 99.
3. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
4. При отсутствии роторного испарителя растворитель можно отогнать на водяной бане в приборе для отгонки растворителей (рис. 29).
5. Для более полного сбора продукта, колбу следует ополоснуть петролейным эфиром и перенести раствор в колбу для перегонки.

Утилизация отходов

1. Отогнанный растворитель слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Кубовый остаток и предгон после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

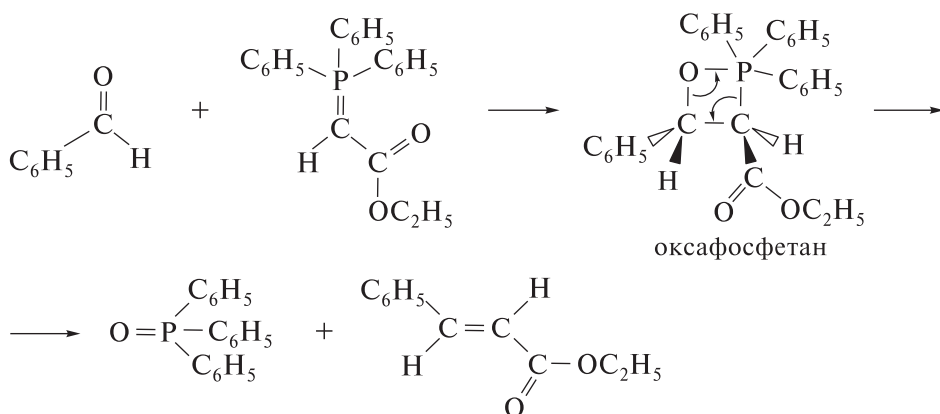
Обсуждение

Реакция Виттига — один из универсальных способов получения алкенов. В ее основе лежит конденсация илидов фосфора с карбонильными соединениями (альдегидами или кетонами). Достоинства этого метода — доступность исходных соединений, высокий выход продуктов и стереоселективность — обуславливают широкое применение

реакции Виттига для целенаправленного синтеза алкенов. Исходные илidy фосфора достаточно доступны, поскольку их получают из соответствующих галогенопроизводных и трифенилфосфина (см. обсуждение в работе 99).

Механизм реакции Виттига включает образование 4-членного циклического интермедиата — оксафосфетана. Его формирование определяет стереоселективность реакции Виттига. В случае стабильных илidy, содержащих электроноакцепторные заместители, в результате [2 + 2]-циклоприсоединения образуется термодинамически более выгодный *транс*-оксафосфетан.

На второй стадии нестабильный *транс*-оксафосфетан распадается с образованием *E*-алкена и оксида трифенилфосфина.



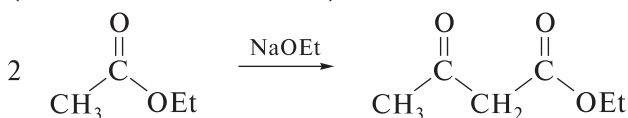
В случаях когда в реакции Виттига участвуют лабильные илidy, полученные депротонированием солей алкилтрифенилфосфония, реакция, как правило, приводит к образованию смеси *E*- и *Z*-алкенов. Соотношение изомеров зависит от структуры заместителей в фосфонийилidy и карбонильном соединении, а также от условий проведения синтеза.

Особенностью приведенной методики реакции Виттига является проведение синтеза без использования растворителей, при этом скорость реакции существенно увеличивается. Синтез проводится при комнатной температуре и атмосферном давлении, что делает его безопасным и дает возможность минимизировать затраты на его выполнение.

Раздел 9.

ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Работа 103. Ацетоуксусный эфир (конденсация Кляйзена)



Реактивы

- | | |
|---|---------------------|
| 1. Этилацетат (примечание 1) | 50.0 г (0.57 моль) |
| 2. Натрий | 5.0 г (0.22 моль) |
| 3. Уксусная кислота | 14.0 мл (0.23 моль) |
| 4. Хлорид натрия (насыщ. водный раствор) | |
| 5. Гидрокарбонат натрия (насыщ. водный раствор) | |
| 6. Хлорид кальция | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, двурогий форштосс, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка (примечание 2).

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки в вакууме.

Методика синтеза и выделения

В колбу, снабженную двурогим форштоссом, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой (рис. 6, Г), помещают этилацетат (50 г). В тарированной фарфоровой чашке с керосином отвешивают металлический натрий (5.0 г, примечание 3), затем его нарезают мелкими кусочками и, отжимая фильтровальной бумагой от керосина, прибавляют через вертикальную трубку двурогого форштосса в колбу с этилацетатом. Свободное отверстие форштосса закрывают пробкой и для инициирования реакции колбу нагревают на масляной бане до 100 °С. Выделяющегося при реакции тепла достаточно, чтобы поддерживать легкое кипение

реакционной смеси (примечание 4). Полное растворение натрия обычно происходит в течение 2 ч (примечание 5), после чего к теплой реакционной массе из капельной воронки осторожно прибавляют раствор уксусной кислоты (14 мл) в воде (14 мл) до кислой реакции (универсальный индикатор). К смеси прибавляют насыщенный раствор хлорида натрия в количестве, равном объему реакционной смеси (примечание 6). В делительной воронке отделяют верхний слой, содержащий ацетоуксусный эфир, и промывают его небольшим количеством насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Отделенный раствор ацетоуксусного эфира сушат над хлоридом кальция, фильтруют в колбу Кляйзена (рис. 24, А) и отгоняют избыток этилацетата, заканчивая перегонку при температуре отгоняемых паров около 95 °С. Остаток в колбе перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 86–90 °С (30 мм рт. ст.), 76–80 °С (18 мм рт. ст.). Выход ацетоуксусного эфира — около 8.5 г (32%). Литературные данные [2]: т. кип. 180 °С (разл.), $n_D^{20} = 1.4190$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3):

сигналы кетонной формы — δ 4.10 (кв, 2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2),

3.37 (с, 2H, CH_2), 2.18 (с, 3H, CH_3),

1.18 м. д. (т, 3H, $J = 7.2$ Гц, CH_3);

сигналы енольной формы — δ 15.6 (с, 1H, OH), 4.90 (с, 1H, CH),

4.27 (кв, 2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 1.86 (с, 3H, CH_3),

1.29 м. д. (т, 3H, $J = 7.2$ Гц, CH_3);

соотношение кетон : енол составляет 12 : 1 [3].

Примечания

1. Получение этилацетата описано в работе 49.
2. Все части прибора должны быть тщательно высушены.
3. Все операции с натрием проводят в очках, следя за тем, чтобы вблизи не было воды. Кусок натрия перед взвешиванием очищают от пленки оксида, а обрезки натрия складывают в специальную банку с керосином.
4. В случае слишком бурного кипения реакционную смесь немного охлаждают.
5. Небольшой остаток непрореагировавшего натрия не мешает дальнейшим операциям.
6. Если после введения раствора соли выпадает осадок, нужно прилить немного воды и перемешать до растворения осадка.

Утилизация отходов

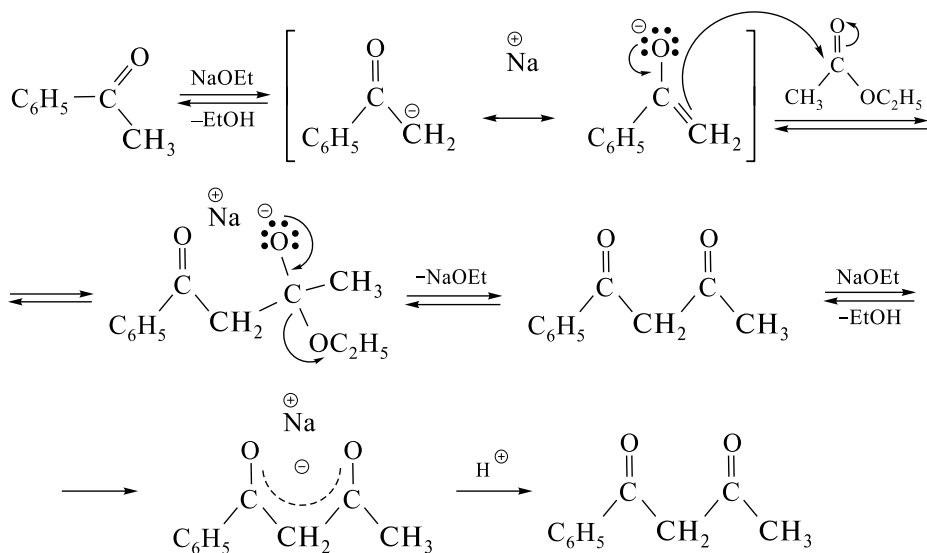
1. Отогнанный этилацетат, предгон и кубовый остаток после перегонки ацетоуксусного эфира слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».

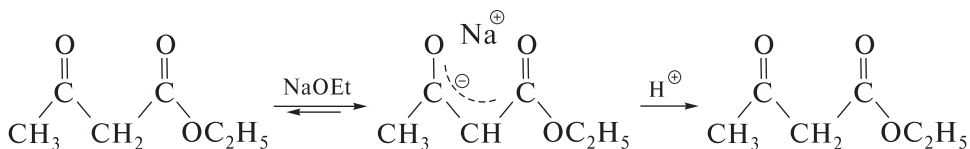
Обсуждение

Синтез ацетоуксусного эфира и ряда аналогичных β -дикарбонильных соединений основан на реакции сложноэфирной конденсации. Сложные эфиры относятся к слабым С–Н-кислотам. Поэтому в качестве конденсирующих агентов необходимо применять сильные основания: алкоголяты щелочных металлов или амид натрия. Сложноэфирную конденсацию, протекающую в присутствии алкоголятов щелочных металлов, называют конденсацией Кляйзена.

Механизм сложноэфирной конденсации Кляйзена включает несколько стадий (см. подробнее учебник, т. III, с. 62). На первой стадии под действием основания отрывается подвижный протон от α -углеродного атома сложного эфира с образованием резонансно-стабилизированного аниона. Далее этот анион как С-нуклеофил присоединяется к углероду сложноэфирной группы второй молекулы сложного эфира с образованием тетраэдрического аддукта. Последний легко отщепляет этоксид-ион с образованием эфира кетокислоты.



Ацетоуксусный эфир, являясь сильной СН-кислотой, реагирует с этоксидом натрия с образованием резонансно стабилизированного аниона ацетоуксусного эфира:

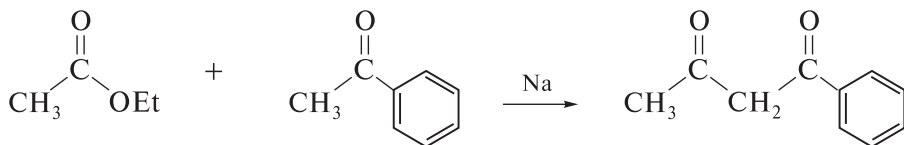


Образование соли ацетоуксусного эфира — важная стадия всей реакции Кляйзена, поскольку из всех равновесных стадий процесса лишь равновесие последней сдвинуто в сторону, благоприятную для образования конечного продукта. Кроме того, в результате образования молекулы ацетоуксусного эфира образуется молекула этанола, что приводит к генерации конденсирующего агента — этоксида натрия, необходимого для ионизации метиленового компонента. Подкисление реакционной массы на стадии выделения продукта превращает анион ацетоуксусного эфира в эфир β-кетокислоты.

Конденсация сложных эфиров в зависимости от их строения может быть проведена в различных условиях: при температурах от 25–140 °С и продолжительности реакции от нескольких минут до нескольких дней.

Эфиры β-кетокислот широко применяют в органическом синтезе для получения производных карбоновых кислот, кетонов, карбоциклических и гетероциклических соединений. Так, ацетоуксусный эфир используют в синтезе лекарственных средств (например, анальгина, амидопирина, акрихина, метилурацила), красителей, гетероциклических соединений.

Работа 104. Бензоилацетон



Реактивы

- | | |
|--------------------------------|--------------------|
| 1. Этилацетат (примечание 1) | 22.0 г (0.25 моль) |
| 2. Ацетофенон (примечание 2) | 12.0 г (0.1 моль) |
| 3. Натрий металлический | 2.3 г (0.1 моль) |
| 4. Диэтиловый эфир, абсолютный | 80 мл |
| 5. Уксусная кислота | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, двурогий форштосс, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка (примечание 3).

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера.

Методика синтеза и выделения

В колбу, снабженную двурогим форштоссом, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой (рис. 6, Г), помещают ацетофенон (12 г), тщательно высушенный этилацетат (22 г), абсолютный эфир (60 мл) и через свободное отверстие двурогого форштосса прибавляют металлический натрий (2.3 г), нарезанный тонкими ломтиками (примечание 4). После окончания введения натрия отверстие закрывают пробкой. Через короткое время начинается экзотермическая реакция и эфир закипает. По окончании реакции смесь в колбе нагревают 1 ч на водяной бане и оставляют на ночь. Выделившийся осадок натриевой соли бензоилацетона отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают сухим эфиром (20 мл) и отжимают на фильтре (примечание 5). Осадок растворяют в воде (100 мл), раствор фильтруют через складчатый фильтр, охлаждают льдом до 0 °С и подкисляют уксусной кислотой до кислой реакции (универсальная индикаторная бумага). Выделившиеся кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают водой и сушат (примечание 6). Выход бензоилацетона — около 7.5 г (46%) с т. пл. 65–67 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 70–71 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃):

сигналы енольной формы — δ 16.15 (с, 1H, OH),

7.86 (м, 2H, аром. CH), 7.43 (м, 3H, аром. CH),

6.17 (с, 1H, CH), 2.18 м. д. (с, 3H, CH₃);

сигналы кето-формы — δ 7.88 (м, 2H, аром. CH),

7.50 (м, 3H, аром. CH), 4.08 (с, 2H, CH₂), 2.29 м. д. (с, 3H, CH₃);

соотношение енол : кетон составляет 15 : 1 [3].

Примечания

1. Получение этилацетата описано в работе 49.
2. Получение ацетофенона описано в работе 36. При работе с ацетофеноном соблюдать меры предосторожности, так как его попадание на кожу может вызвать раздражение.

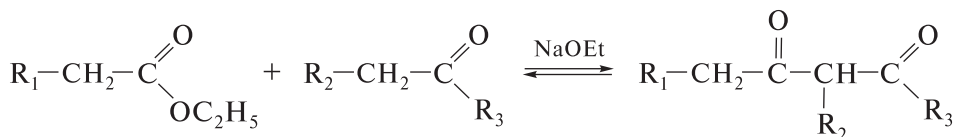
3. Все части прибора должны быть тщательно высушены.
4. Все операции с натрием проводят в очках, следя за тем, чтобы вблизи не было воды. Кусок натрия перед взвешиванием очищают от пленки оксида, а обрезки натрия складывают в специальную банку с керосином.
5. Если реакция прошла не до конца, в осадке могут остаться кусочки натрия, их выбирают пинцетом и растворяют в спирте.
6. Продукт можно очистить перегонкой с водяным паром (при этом выделяются бесцветные иглы соединения) или переосаждением. Для этого растворяют бензоилацетон в водном растворе (1%) гидроксида натрия, охлаждают раствор в воде со льдом и насыщают углекислым газом до полного выделения осадка.

Утилизация отходов

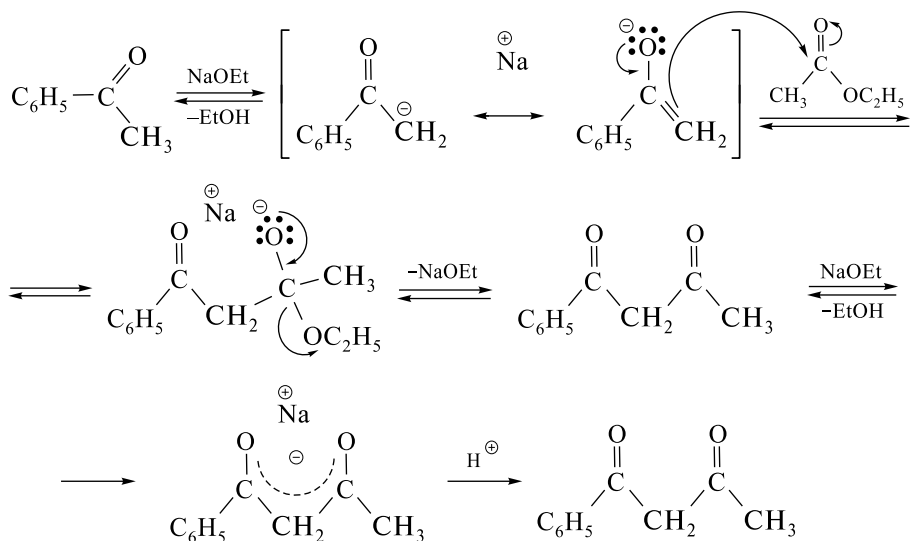
1. Маточный раствор после выделения соли бензоилацетона слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».
2. Фильтрат после переосаждения продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

В реакциях сложноэфирной конденсации в качестве метиленового компонента могут быть использованы кетоны. В этом случае в результате реакции сложных эфиров с кетонами в присутствии оснований образуются 1,3-дикетоны:



Механизм образования 1,3-дикетонов аналогичен механизму реакции Кляйзена (см. дополнительно обсуждение в работе 103 и в учебнике, т. III, с. 62). Первоначально под действием основания (этоксид натрия) имеет место ионизация ацетофенона, что приводит к генерации С-нуклеофила — резонансно-стабилизированного аниона, который далее атакует карбонильную группу молекулы сложного эфира. Затем от образовавшегося аддукта отщепляется этоксид-ион с образованием бензоилацетона.



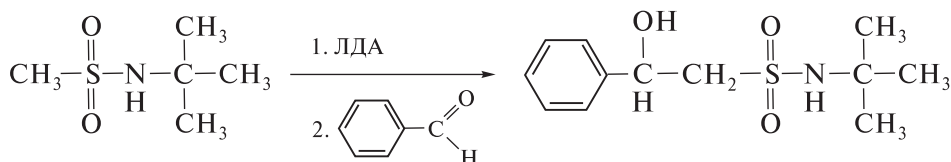
Бензоилацетон в результате кислотно-основного обмена реагирует с этоксидом натрия с образованием соли дикетона, что способствует смещению равновесия в конденсации в сторону образования дикетона. На заключительном этапе при обработке реакционной смеси кислотой из выделенной соли дикетона вытесняют бензоилацетон.

По аналогичной методике получают и ряд других 1,3-дикетонов. Так, из ацетона и этилацетата образуется ацетилацетон. 1,3-Дикетоны, как и другие β -дикарбонильные соединения, широко применяют в качестве полупродуктов для получения различных классов органических веществ и прежде всего для реакций гетероциклизаций в синтезе гетероциклических соединений.

Раздел 10.

СУЛЬФОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

Работа 105. N-(*трет*-Бутил)-2-гидрокси-2-фенилэтансульфамид



Реактивы (примечание 1)

1. Бензальдегид (примечание 2)	2.4 г (22 ммоль)
2. <i>трет</i> -Бутилметансульфамид (примечание 3)	3.0 г (20 ммоль)
3. Диизопропиламин	4.7 г (46 ммоль)
4. <i>n</i> -Бутиллитий (2.7 М раствор в гексане)	17 мл (46 ммоль)
5. Тетрагидрофуран, абсолютный	75 мл
6. Хлорид аммония	10 г
7. Этилацетат	60 мл
8. Сульфат натрия	
9. Петролейный эфир	
10. Сухой лед и технический ацетон	
11. Инертный газ (в баллоне или резиновой камере)	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая (четырёхгорлая) колба объемом 100 мл, магнитная мешалка (механическая мешалка с герметичным затвором), капельная воронка с отводом для выравнивания давления, резиновая пробка Suba-Seal, термометр для отрицательных температур, стеклянный шприц с длинной иглой объемом 20 мл, барботер или склянка Дрекселя с минеральным маслом, керн со шлангом (примечание 4).

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, роторный испаритель, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения [38] (примечание 5)

Собирают прибор для проведения синтеза в инертной атмосфере при охлаждении (рис. 51–52, примечание 4). В колбу помещают диизопропиламин (4.7 г) и абсолютный тетрагидрофуран (30 мл). Полученный раствор охлаждают в токе аргона при перемешивании смесью сухого льда с ацетоном до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (примечания 6, 7). В капельную воронку, осторожно проткнув иглой шприца пробку Suba-Seal, вносят раствор бутиллития (17 мл, примечания 8, 9), после чего прибавляют его по каплям из капельной воронки к перемешиваемому раствору диизопропиламина, поддерживая температуру реакционной смеси не выше $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Промывают капельную воронку абсолютным тетрагидрофураном (5 мл, примечание 10) и убирают охлаждающую баню (примечание 11). Смесью перемешивают до достижения температуры раствора $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, вновь устанавливают охлаждающую баню и охлаждают полученный раствор диизопропиламида лития до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (примечание 7). В отдельной колбе растворяют *трет*-бутилметансульфонамид (3 г) в абсолютном тетрагидрофуране (30 мл) и сразу вносят раствор в капельную воронку (примечание 10). Раствор сульфида из капельной воронки прибавляют по каплям к перемешиваемому раствору диизопропиламида лития, поддерживая температуру реакционной смеси не выше $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Промывают капельную воронку абсолютным тетрагидрофураном (5 мл, примечание 10), убирают охлаждающую баню и поднимают температуру реакционной смеси до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (примечание 11). Охлаждают полученный раствор до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (примечание 7), помещают в капельную воронку раствор бензальдегида (2.4 г) в тетрагидрофуране (5 мл). Раствор бензальдегида из капельной воронки прибавляют по каплям к перемешиваемому раствору дианиона сульфида, поддерживая температуру реакционной смеси не выше $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Убирают охлаждающую баню, поднимают температуру смеси до комнатной температуры (примечание 11), перемешивают 1 ч и выливают реакционную смесь при перемешивании в раствор хлорида аммония (10 г) в воде (50 мл) с добавлением льда (30 г). Продукт экстрагируют этилацетатом (дважды порциями по 30 мл), промывают экстракт водой, сушат прокаленным сульфатом натрия. Отфильтровывают осушитель и упаривают раствор в вакууме (примечание 12). Остаток в колбе перекристаллизовывают из петролейного эфира (рис. 26, Б) и сушат. Выход *N*-(*трет*-бутил)-2-гидрокси-2-фенилэтансульфида — около 3.1 г (53%) с т. пл. $92\text{--}94\text{ }^{\circ}\text{C}$. Литературные данные [38]: т. пл. $93\text{--}95\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.36 (м, 4H, аром. CH),
7.31 (м, 1H, аром. CH), 5.26 (м, 1H, OCH), 4.44 (уш. с, 1H, NH),
3.58 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, OH),
3.41 (дд, $J = 10.0$ Гц, $J = 4.5$ Гц, 1H, CH_2),
3.29 (дд, $J = 12.2$ Гц, $J = 2.2$ Гц, 1H, CH_2),
1.36 м. д. (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Примечания

1. Все реагенты для проведения синтеза должны быть максимально чистыми и сухими. Бензальдегид высушивают сульфатом натрия и перегоняют в вакууме. Тетрагидрофуран и диэтиламин абсолютируют кипячением и перегонкой над металлическим натрием. *трет*-Бутилметансульфамид сушат в течение ночи в вакуумном эксикаторе над оксидом фосфора.
2. Получение бензальдегида описано в работах 35 и 80. Бензальдегид обладает раздражающим действием, поэтому работу рекомендуется проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках и очках, соблюдая осторожность, избегая вдыхания паров и попадания реактива на кожу.
3. Получение N-(*трет*-бутил)метансульфамида описано в работе 57.
4. Все работы с литийорганическими соединениями проводят в тщательно высушенной лабораторной посуде и в инертной атмосфере. Сухую посуду (реактор, капельную воронку, шприц и иглу) прогревают 20 мин в сушильном шкафу при 150 °С. Собирают прибор горячим (рис. 51–52), сразу пропуская через него интенсивный ток инертного газа (аргона или азота) для вытеснения воздуха и влаги. По мере охлаждения прибора в нем следует поддерживать в избыточное давление инертного газа, контролируя его расход по потоку газа в барботере. После охлаждения прибора до комнатной температуры поток газа уменьшают до 1–2 пузырьков в секунду, капельную воронку закрывают пробкой или резиновой крышкой Suba-Seal и начинают загрузку реактивов и проведение синтеза.
5. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.1.
6. Для охлаждения рекомендуется использовать специальную баню — сосуд Дьюара (рис. 13), а при ее отсутствии — алюминиевую баню, обернутую снаружи несколькими слоями шерстяной ткани. В баню наливают ацетон и осторожно небольшими порциями прибавляют измельченный сухой лед (осторожно, работая в перчатках и защитных очках), помешивая смесь деревянной палочкой или пластиком.

вым шпателем. После того как интенсивное выделение углекислого газа прекратится, баню можно использовать для охлаждения прибора, периодически добавляя в нее сухой лед.

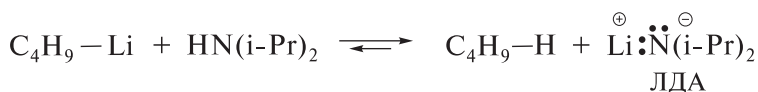
7. В процессе охлаждения смеси следует не допускать засасывания воздуха в прибор, тщательно контролируя поток инертного газа. Для этого все свободные шлифы прибора должны быть герметично закрыты стеклянными или резиновыми пробками Suba-Seal, а в приборе следует поддерживать избыточное давление инертного газа (в барботере на линии подачи инертного газа или на выходе из прибора должно выходить 1–2 пузырька газа в секунду).
8. Раствор бутиллития пирофорен, поэтому при работе с ним следует соблюдать максимальную осторожность, не допуская контактов с воздухом и влагой. Все операции по забору бутиллития и введению его в реакцию следует выполнять под контролем преподавателя.
9. Методика забора литийорганических реактивов приведена в разд. 5.1.3, рис. 50. Пробку Suba-Seal перед внесением бутиллития в капельную воронку лучше предварительно проткнуть иглой и немного смазать вазелиновой или силиконовой смазкой.
10. Капельную воронку после внесения в нее реактивов следует сразу закрывать крышкой. Резиновую пробку Suba-Seal можно заменить на стеклянную пробку, чтобы упростить промывание воронки и внесение реактивов на следующих этапах синтеза.
11. В процессе повышения температуры смеси поток инертного газа можно уменьшить (в барботере на линии подачи инертного газа или на выходе из прибора должно выходить 1–2 пузырька газа в секунду).
12. При отсутствии роторного испарителя для экстракции следует использовать диэтиловый эфир и после сушки экстракта отогнать эфир на водяной бане.

Утилизация отходов

1. Водную фазу после отделения продукта слить в сборник «Вода/органические растворители».
2. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
3. Отогнанный растворитель и фильтрат после перекристаллизации слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

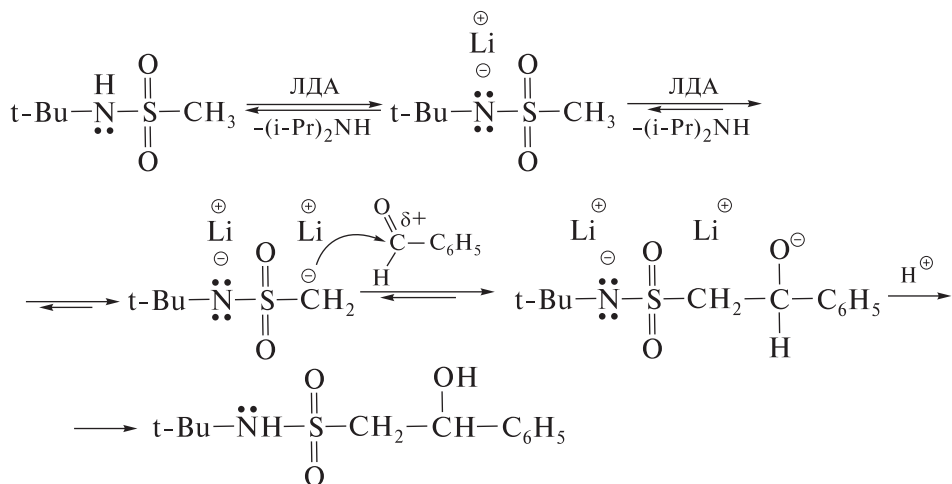
Генерация нуклеофильных реагентов путем ионизации групп С–Н, N–Н или О–Н является методом, широко применяемым в органическом синтезе. Для ионизации ОН- или NH-групп, обладающих высокой кислотностью (например, в карбоновых кислотах, фенолах, амидах), можно использовать обычные основания (такие как гидроксиды или алкоксиды щелочных металлов), в то время как для депротонирования функциональных групп с низкой кислотностью ($pK_a > 20$) применяют соединения с большей основностью. Наиболее сильными основаниями являются литийорганические соединения алифатического ряда, которые формально являются солями самых слабых СН-кислот (алканов). Поэтому они (например, бутиллитий) способны реагировать со всеми остальными типами СН-, NH- и ОН-кислот и с образованием соответствующих анионов. Эта реакция, называемая реакцией металлирования, широко используется для получения винильных, бензильных, алкинильных, арильных литийорганических соединений. Однако из-за высокой нуклеофильности алкиллития при наличии в металлируемом соединении лабильных функциональных групп (например, карбонильных групп) эти реагенты неприменимы. В этом случае для генерации анионов применяют стерически затрудненные (ненуклеофильные) амиды, например, диизопропиламид лития (ЛДА) и его аналоги. Для получения самого ЛДА применяют обменную реакцию диизопропиламина с бутиллитием, который является наиболее доступным литийорганическим соединением:



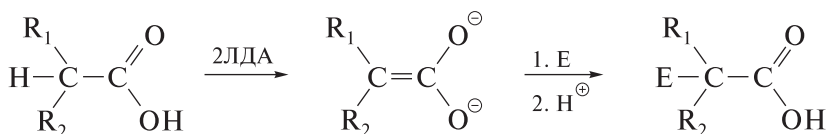
В этой кислотно-основной реакции, диизопропиламин как более сильная кислота вытесняет бутан из его соли с образованием соли более сильной кислоты (ЛДА). В приведенном синтезе ЛДА используется для металлирования производного метансульфамида, поэтому первым этапом синтеза является получение ЛДА.

Взаимодействие ЛДА с N-(*мет*-бутил)метансульфамидом также является кислотно-основной реакцией, причем для генерации карбаниона необходимы два эквивалента основания. Первый эквивалент ЛДА приводит к ионизации сульфамидной группы, а второй эквивалент ЛДА вызывает ионизацию метильной группы, кислотные свойства которой повышены благодаря влиянию сульфамидной группировки.

ровки. Таким образом, из метансульфида генерируется дианион, однако N-анионный центр в нем ненуклеофилен, поскольку закрыт объемной *трет*-бутильной группировкой. Этот дианион в реакции с электрофильным компонентом (бенальдегидом) выступает в качестве C-нуклеофила, что приводит после подкисления к соответствующему вторичному спирту.

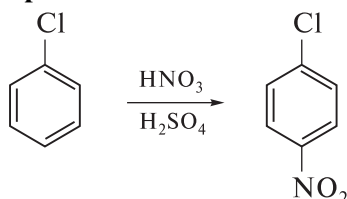


Представленный метод позволяет получать сульфамиды алифатического ряда различного строения, труднодоступные другими методами синтеза. Аналогичный подход применяется в методах, использующих в качестве C-нуклеофилов дианионы карбоновых кислот, образующиеся при обработке кислот избытком ЛДА. Взаимодействие дианионов карбоновых кислот с различными электрофильными агентами (Е) открывает широкие возможности для модификации углеродного скелета кислот алифатического ряда по α-углеродному атому.



Раздел 11. НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

Работа 106. 4-Нитрохлорбензол



Реактивы

- | | |
|--|--------------------|
| 1. Хлорбензол (примечание 1) | 35.0 г (0.31 моль) |
| 2. Азотная кислота, дымящая (98%, ρ 1.5 г/см ³) | 22.0 г (0.35 моль) |
| 3. Серная кислота, конц. | 44.0 г (0.44 моль) |
| 4. Хлорид натрия | |
| 5. Изопропиловый спирт | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 250 мл, капельная воронка, термометр, магнитная или механическая мешалка с затвором.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, фарфоровый стакан, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

В колбу, снабженную термометром и капельной воронкой (рис. 9, Б), помещают хлорбензол (35 г) и охлаждают в ледяной бане до 0–5 °С. Из капельной воронки при постоянном перемешивании по каплям прибавляют заранее приготовленную нитрующую смесь азотной (22 г) и серной (44 г) кислот (примечания 2, 3), поддерживая температуру ниже 35 °С (примечание 4). Реакционную смесь перемешивают 2 ч при температуре 35 °С и затем еще 2 ч при 50 °С. После окончания перемешивания колбу охлаждают снегом с солью, реакцию

массу выливают в ледяную воду (500 мл). Выделившийся осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г) и промывают водой. Сырой 4-нитрохлорбензол тщательно размешивают стеклянной палочкой в стакане с водой (50 мл), нагретой до 60 °С (примечания 5). Перемешивание продолжают до тех пор, пока смесь не охладится до комнатной температуры и 4-нитрохлорбензол не закристаллизуется. После охлаждения кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают ледяной водой. Эту операцию повторяют 2–3 раза и перекристаллизовывают продукт из изопропилового спирта (рис. 26, Б). Выход 4-нитрохлорбензола — около 26 г (53%) с т. пл. 82–83 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 83–84 °С, т. кип. 239 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 8.18 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, 2,6-CH), 7.53 м. д. (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, 3,5-CH) [3].

Примечания

1. Получение хлорбензола описано в работе 69.
2. При работе с конц. серной и конц. азотной кислотами следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу они могут вызвать сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
3. При использовании азотной кислоты плотностью 1.36 г/см³ нитрующую смесь готовят из 47 г азотной кислоты (ρ 1.36 г/см³) и 160 г серной кислоты (ρ 1.84 г/см³).
4. Нитрование, как правило, экзотермично, поэтому, если температура смеси повышается, колбу при перемешивании следует быстро поместить в охлаждающую баню.
5. В ходе этой операции продукт должен полностью расплавиться, а после охлаждения *пара*-изомер выкристаллизовывается. Это позволяет отмыть остатки кислоты и отделить большую часть побочного жидкого *орто*-изомера.

Утилизация отходов

Водные фильтраты после отделения 4-нитрохлорбензола и маточный раствор после перекристаллизации слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

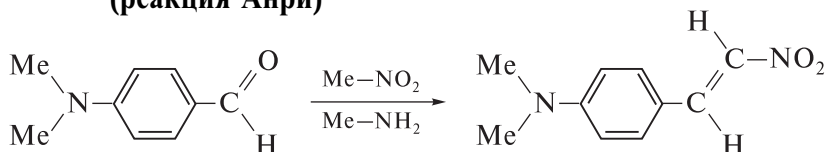
Нитрование ароматических соединений идет по механизму электрофильного ароматического замещения (S_EAr). Электрофильным агентом

при нитровании выступает образующийся из азотной кислоты ион нитрония (см. механизм в работе 58, а также в учебнике, т. II, с. 56). Атом хлора — ориентант первого рода, дезактивирующий ароматическое ядро. При нитровании хлорбензола электрофил ориентируется в *орто*- и *пара*-положения к атому галогена.

Отделение нитросоединений от нитрующей смеси легко осуществить: реакцию массу выливают в воду, отделяют нитросоединение и отмывают его до нейтральной реакции. Трудоемкой частью работы является разделение изомерной смеси, особенно *орто*- и *пара*-изомеров, образующихся в соотношении примерно 1 : 2. Для разделения используют перекристаллизацию, фракционную перегонку, перегонку с водяным паром или, как описано в приведенной методике, вымораживание. Часто для более полной очистки продукта эти методы комбинируют.

По методике, аналогичной получению 4-нитрохлорбензола, из бромбензола синтезируют 4-бромнитробензол с выходом 47%. Литературные данные [2]: т. пл. 124–126 °С. В процессе нитрования поддерживают температуру 10–15 °С, при этой температуре смесь перемешивают 1 ч, а затем еще 1 ч при 30 °С.

Работа 107. 1-(4-Диметиламинофенил)-2-нитроэтилен (реакция Анри)



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. 4-(N,N-Диметиламино)бензальдегид
(примечание 1) | 1.0 г (6.7 ммоль) |
| 2. Нитрометан | 0.6 г (10 ммоль) |
| 3. Метиламин (40% водный раствор, ρ 0.9 г/см ³) | 0.1 мл (1.2 ммоль) |
| 4. Этанол | 8.0 мл |
| 5. Нитрометан | 3.0 мл |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50–100 мл, обратный холодильник, магнитная мешалка (примечание 2).

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Хирша, комплект посуды для перекристаллизации полумикроколичеств.

Методика синтеза и выделения [39] (примечание 3)

В колбу при перемешивании помещают этанол (4 мл), 4-(N,N-диметиламино)бензальдегид (1 г), нитрометан (0.6 г) и раствор метиламина (0.1 мл). К колбе присоединяют обратный холодильник (рис. 53, Г), смесь перемешивают 10 мин, после чего медленно в течение часа нагревают до кипения. Реакционную массу кипятят 10 мин, после чего нагрев и перемешивание выключают. После охлаждения смеси до комнатной температуры ее выдерживают 30 мин в ледяной бане или холодильнике. Выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Хирша (рис. 55, А) и тщательно отжимают. Осадок промывают холодным этанолом (дважды порциями по 2 мл) и сушат (примечание 4). Продукт перекристаллизовывают из 2–3 мл нитрометана (рис. 53, Г). Выход 1-(4-диметиламинофенил)-2-нитроэтилена составляет около 1.0 г (85%) с т. пл. 178–181 °С. Литературные данные [39]: т. пл. 181–182 °С.

¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.97 (д, $J = 13.2$ Гц, 1Н, –CH=), 7.50 (д, $J = 13.2$ Гц, 1Н, =CHNO₂), 7.42 (д, $J = 7.0$ Гц, 2Н, аром. СН), 6.68 (д, $J = 7.0$ Гц, 2Н, аром. СН), 3.07 м. д. (с, 6Н, 2СН₃) [38].

Примечания

1. Получение 4-(N,N-диметиламино)бензальдегида описано в работе 18.
2. При отсутствии магнитной мешалки с нагревом синтез можно проводить без механического перемешивания, медленно нагревая колбу на водяной бане.
3. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
4. Для дальнейших превращений продукт может быть использован без дополнительной очистки.

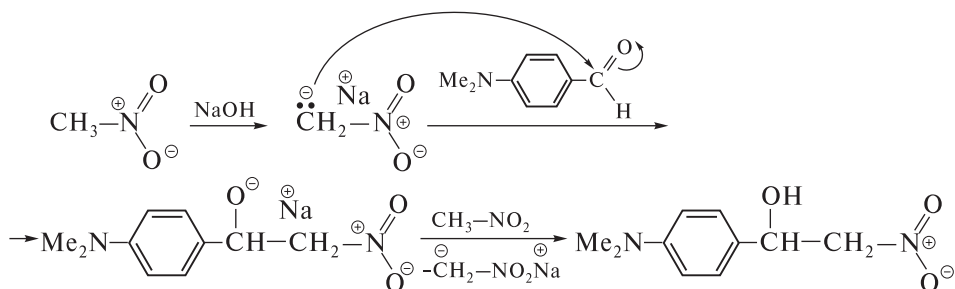
Утилизация отходов

Фильтрат и маточный раствор после перекристаллизации продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители, не содержащие галогенов».

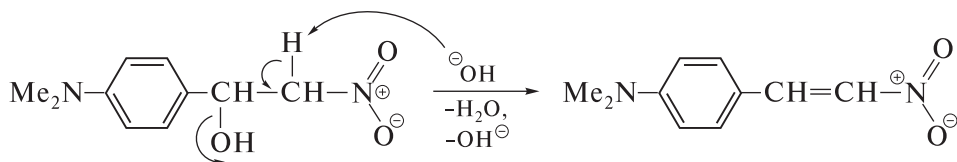
Обсуждение

Нитропроизводные алифатического ряда, имеющие протон в α-положении, являются относительно сильными СН-кислотами. Так, нитрометан (pK_a 10.2), как и другие нитроалканы, растворяется в водных растворах

щелочей. Соли нитроалканов являются сильными С-нуклеофилами, поэтому они вступают в реакции нуклеофильного присоединения к карбонильным соединениям и в реакции сопряженного присоединения по Михаэлю (о реакции конденсации нитроалканов с альдегидами и кетонами в присутствии оснований (реакция Анри) см. в учебнике, т. III, с. 150). В мягких условиях (при низкой температуре и низкой концентрации основания) в результате присоединения аниона нитроалкана к карбонильной группе образуется β-нитроспирт — аналог продукта альдольной реакции.



Увеличение температуры и концентрации основания вызывает дегидратацию β-нитроспирта в производное нитроэтилена.

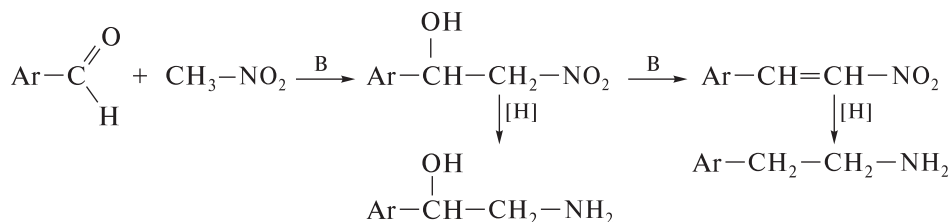


Конденсацию Анри проводят в присутствии каталитических количеств различных неорганических (NaOH, K₂CO₃, NH₄OAc, Al₂O₃ и др.) или органических оснований (RONa, RNH₂, пирролидин).

Реакция нитроалканов с карбонильными соединениями широко используется для получения биологически активных веществ, гетероциклических соединений и красителей. Так, с применением реакции Анри синтезируют 2-бром-2-нитро-1,3-пропандиол (бронопол) — антимикробный агент, широко используемый в косметической промышленности. Восстановлением образующихся в реакции Анри нитроспиртов получают различные β-гидроксиэтиламины. Так, на основе нитрометана и формальдегида с последующим восстановлением продукта конденсации получают трис(гидроксиметил)метиламин — препарат, применяемый в медицине как диуретик, в биохимических

исследованиях как компонент буферных растворов, а в химической промышленности как полупродукт для получения эмульгаторов, флокулянтов, модификаторов и абсорбентов.

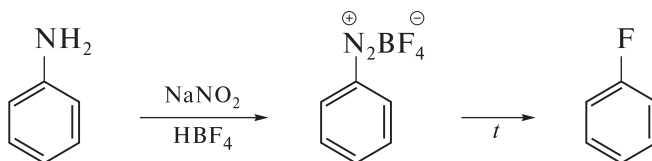
Восстановлением нитроспиртов и нитроэтиленов, получаемых из ароматических альдегидов и нитроалканов, синтезируют различные β -арил- β -гидроксиэтиламины и β -арилэтиламины.



Эти соединения как антагонисты или агонисты биогенных аминов обладают биологической активностью широкого действия, ряд из них используется в медицине.

Раздел 12. ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ

Работа 108. Фторбензол (реакция Шимана)



Получение тетрафторбората бензолдiazония

Реактивы

1. Анилин (примечание 1)	14.0 г (0.15 моль)
2. Нитрит натрия	12.0 г (0.17 моль)
3. Соляная кислота, конц.	48.0 г (0.5 моль)
4. Тетрафторборная кислота (50%, ρ 1.38 г/см ³)	35.0 г (0.2 моль)
5. Этиловый спирт	10 мл
6. Диэтиловый эфир	20 мл

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: фарфоровый стакан объемом 250 мл, механическая или магнитная мешалка, капельная воронка, технический термометр.

Выделение и очистка: воронка Бюхнера, колба Бунзена, эксикатор.

Методика синтеза и выделения [40]

В фарфоровом стакане (рис. 8) смешивают воду (50 мл), конц. соляную кислоту (48 г) и при перемешивании анилин (14 г). Полученный раствор при энергичном перемешивании охлаждают льдом до 0 °С, прибавляют измельченный лед (50 г) и к полученной смеси медленно

при перемешивании и охлаждении из капельной воронки по каплям добавляют раствор нитрита натрия (12 г) в воде (30 мл, примечания 2, 3). Скорость прибавления нитрита натрия регулируют в зависимости от температуры реакционной смеси, которая не должна подниматься выше +5 °С (примечание 2). После прибавления всего раствора нитрита натрия смесь перемешивают 10 мин (примечание 4) и к полученному раствору соли диазония приливают небольшими порциями при интенсивном перемешивании охлажденный раствор тетрафторборной кислоты (35 г), поддерживая температуру реакционной смеси не выше +10 °С. Смесь перемешивают 20 мин и отфильтровывают коричневатый осадок соли диазония на воронке Бюхнера (рис. 26, Г). Осадок промывают последовательно холодной водой (10 мл), этанолом (10 мл), эфиром (20 мл), каждый раз тщательно отжимая осадок. Осадок сушат в течение ночи на воздухе в вытяжном шкафу и в течение нескольких суток в эксикаторе над P_2O_5 (примечание 5). Выход — около 25 г (85%).

Получение фторбензола

Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Тетрафторборат бензолдиазония | 25.0 г (0.13 моль) |
| 2. Гидроксид натрия (10% водн. раствор) | 140 мл |
| 3. Диэтиловый эфир | 60 мл |
| 4. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл, насадка Вюрца, прямой холодильник, аллонж с отводом, склянка для абсорбции газов.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, комплект посуды для фракционной перегонки.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения

Высушенную соль тетрафторбората бензолдиазония (25 г) помещают в круглодонную колбу объемом 250 мл, присоединяют с помощью насадки Вюрца прямой холодильник (рис. 29), а приемную колбу помещают в ледяную баню (примечание 6). Отвод аллонжа соединяют шлангом со склянкой, содержащей 10% раствор гидроксида натрия (100 мл) для поглощения трифторида бора (рис. 15, В; примечание 7).

Колбу с солью бензолдиазония осторожно нагревают на горелке до начала разложения осадка (примечание 8) и выдерживают до завершения экзотермической реакции, после чего колбу нагревают на горелке до окончания выделения трифторида бора. Собранный в приемнике дистиллят переносят в делительную воронку и экстрагируют продукт диэтиловым эфиром (дважды порциями по 20 мл). Экстракты объединяют, промывают 10% раствором гидроксида натрия (дважды порциями по 20 мл), водой и высушивают прокаленным сульфатом натрия. На следующий день раствор отфильтровывают через воронку со складчатым фильтром в круглодонную колбу, к ней присоединяют дефлегматор и прямой холодильник и фракционируют (рис. 22). Сначала отгоняют эфир, а затем собирают фракцию фторбензола, кипящую при 83–86 °С. Выход — около 7.0 г (50% в расчете на исходный анилин). Литературные данные [2]: т. кип. 85 °С, $n_D^{20} = 1.4684$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.30 (м, 2H, аром. CH), 7.05 м. д. (м, 3H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Получение анилина описано в работе 62. При работе с анилином следует соблюдать меры предосторожности, так как он токсичен и при попадании на кожу может вызвать раздражение.
2. В случае необходимости к смеси прибавляют небольшие кусочки льда или временно прекращают прибавление нитрита натрия, продолжая перемешивание.
3. Конец капельной воронки должен быть погружен в жидкость, чтобы предотвратить потерю азотистой кислоты при ее разложении на поверхности жидкости.
4. Из реакционной массы отбирают каплю раствора и наносят ее на иодкрахмальную бумагу. Если при этом бумага окрасилась в синий цвет, не исчезающий в течение нескольких минут (указывающий на присутствие в реакционной массе свободной азотистой кислоты), реакцию диазотирования считают законченной.
5. Сушку проводят до постоянной массы осадка. После сушки тетрафторбората бензолдиазония соль можно хранить в склянке с герметичной крышкой до выполнения второй половины синтеза.
6. Для охлаждения приемника лучше использовать смесь льда с солью. При увеличении загрузки целесообразно использовать два последовательно соединенных приемника, охлаждаемых в ледяной бане.
7. При отсутствии поглотительной склянки конец шланга помещают в глубину вытяжного шкафа или в слив воды.

8. Дальнейшее разложение соли протекает самопроизвольно за счет выделяющегося тепла. При необходимости колбу подогревают на горелке или, если разложение протекает слишком интенсивно, колбу слегка охлаждают водой.

Утилизация отходов

1. Маточный раствор после отделения соли диазония и раствор из абсорбционной склянки слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отгон эфира слить в сборник «Диэтиловый эфир».
3. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
4. Предгон и кубовый остаток после перегонки фторбензола слить в сборник «Органические растворители, содержащие галогены».

Обсуждение

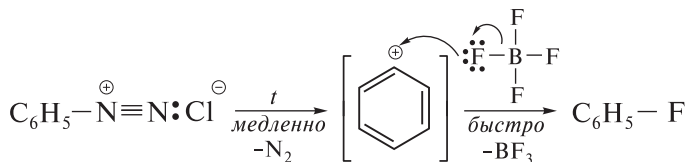
Синтез фторбензола в описанной методике осуществляется по реакции Шимана–Бальца. В классическом варианте реакция Шимана заключается в термическом разложении тетрафторборатов арендиазония, однако аналогичному превращению подвергаются и некоторые другие соли диазония, например гексафторфосфонаты. Первым этапом синтеза фторбензола является получение тетрафторбората бензолдиазония из анилина. Механизм получения солей бензолдиазония приведен в обсуждении стадии диазотирования в синтезе фенола и иодбензола (работы 28 и 68, также см. в учебнике, т. III, с. 209). Полученный в результате диазотирования анилина хлорид бензолдиазония обработкой избытком тетрафторборной кислоты превращается в малорастворимый в воде тетрафторборат бензолдиазония.



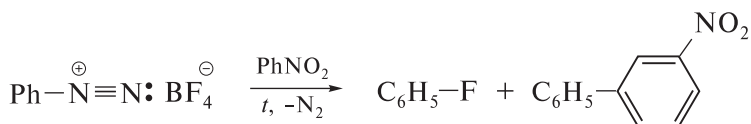
В отличие от других солей диазония (например хлоридов), тетрафторбораты устойчивы при комнатной температуре, что позволяет их выделить в твердом виде и после высушивания хранить достаточно длительное время и использовать при необходимости для дальнейших превращений. Важно отметить, что для последующей эффективной трансформации во фторарены тетрафторбораты арендиазония должны быть тщательно высушены. Наличие влаги в соли на стадии термолитического разложения существенно снижает выход из-за побочного превращения диазония в фенол (см. обсуждение в работе 28).

Разложение тетрафторбората бензолдиазония, как и в синтезе фенола и иодбензола, протекает по гетеролитическому механизму с

образованием арильного катиона (S_N), реагирующего далее с нуклеофилом — фторид-анионом, образующимся из тетрафторбората.



Подтверждением гетеролитического разрыва связи в реакции Шимана служит образование побочного 3-нитробифенила при термическом разложении тетрафторбората бензолдiazония в нитробензоле. Продукт *мета*-замещения указывает на электрофильный характер интермедиата, образующегося при термоллизе соли diaзония.



В отличие от других реакций галогенирования ароматических соединений прямые методы фторирования не имеют препаративного значения, поэтому синтез фтораренов из солей diaзония по реакции Шимана–Бальца является основным методом получения фторпроизводных ароматического ряда.

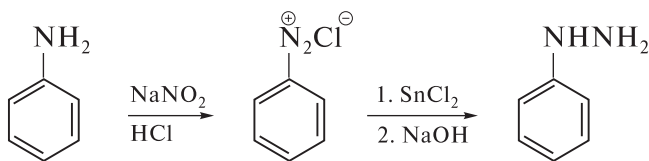
По аналогичной методике с выходом 50–60% получают некоторые другие фторарены (табл. 52). Реагенты берут в тех же мольных соотношениях.

Таблица 52. Фторарены, получаемые термоллизом тетрафторборатов аренидiazония

Продукт реакции	Исходный анилин	Физические константы
<i>n</i> -Фтортолуол*	<i>n</i> -Толуидин	т. кип. 117 °С, $n_D^{20} = 1.4688$
<i>m</i> -Фтортолуол	<i>m</i> -Толуидин	т. кип. 116 °С, $n_D^{20} = 1.4691$
<i>o</i> -Фтортолуол	<i>o</i> -Толуидин	т. кип. 114 °С, $n_D^{20} = 1.4738$
<i>n</i> -Фторхлорбензол*	<i>n</i> -Хлоранилин	т. кип. 130 °С, $n_D^{20} = 1.4990$
<i>n</i> -Бромфторбензол*	<i>n</i> -Броманилин	т. кип. 154 °С, $n_D^{20} = 1.5286$
<i>o</i> -Фторанизол	<i>o</i> -Анизидин	т. кип. 155 °С, $n_D^{20} = 1.4969$
<i>n</i> -Фторанизол*	<i>n</i> -Анизидин	т. кип. 154 °С, $n_D^{20} = 1.4886$

* Перед diaзотированием кристаллических аминов готовят тонкую суспензию их солей: к раствору соляной кислоты в воде прибавляют амин и нагревают до растворения, а затем при перемешивании быстро охлаждают в ледяной бане.

Работа 109. Фенилгидразин



Реактивы

- | | |
|---|-------------------------------------|
| 1. Анилин (примечание 1) | 14.0 г (0.15 моль) |
| 2. Нитрит натрия | 12.0 г (0.17 моль) |
| 3. Соляная кислота, конц. | 50.0 (0.5 моль)
и 100 г (1 моль) |
| 4. Дигидрат хлорида олова(II) | 90.0 г (0.4 моль) |
| 5. Гидроксид натрия (40% водн. раствор) | |
| 6. Диэтиловый эфир (примечание 2) | 90 мл |
| 7. Сульфат натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: два фарфоровых стакана объемом 250–500 мл, механическая мешалка, капельная воронка, технический термометр.

Выделение и очистка: делительная и коническая воронки, воронка Бюхнера, колба Бунзена, комплект посуды для перегонки в вакууме.

Получение хлорида бензолдиазония

Методика синтеза и выделения

В фарфоровом стакане объемом 250 мл (рис. 8) смешивают воду (40 мл) и конц. соляную кислоту (50 г), затем при перемешивании прибавляют анилин (14 г). Полученный раствор при энергичном перемешивании охлаждают льдом до 0 °С, добавляют измельченный лед (30 г) и медленно при перемешивании и охлаждении из капельной воронки по каплям прибавляют к смеси раствор нитрита натрия (12 г) в воде (30 мл, примечание 3). Скорость прибавления нитрита натрия регулируют в зависимости от температуры реакционной смеси, которая не должна подниматься выше 5 °С (примечание 4). После прибавления всего раствора нитрита натрия смесь перемешивают 10 мин (примечание 5).

Получение фенилгидразина



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [12, с. 247]

В фарфоровом стакане объеме 500 мл (рис. 8) растворяют хлорид олова (90 г) в конц. соляной кислоте (100 г) и при перемешивании охлаждают раствор до $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ (примечание 6). Приготовленный раствор соли бензолдиазония приливают при интенсивном перемешивании (примечание 7) небольшими порциями к охлажденному раствору хлорида олова, поддерживая температуру не выше $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. После прибавления всего раствора бензолдиазония смесь перемешивают 10 мин, отфильтровывают осадок на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), промывают его холодной водой (30 мл) и тщательно отжимают (примечание 8). Влажный осадок переносят в фарфоровый стакан, прибавляют воду (50 мл) и для выделения свободного гидразина из его соли добавляют при перемешивании 40% раствор гидроксида натрия до сильно щелочной реакции (универсальная индикаторная бумага). Смесь переносят в делительную воронку и экстрагируют продукт эфиром (трижды порциями по 30 мл). Экстракты объединяют, промывают водой (20 мл) и высушивают твердым гидроксидом натрия. На следующий день раствор отфильтровывают через воронку со складчатым фильтром в колбу Кляйзена (примечание 9) и перегоняют (рис. 24, А). Сначала на водяной бане отгоняют эфир, а остаток перегоняют в вакууме. Собирают фракцию, кипящую при $110\text{--}115\text{ }^{\circ}\text{C}$ (10 мм рт. ст.). Выход около 11 г (68%) фенилгидразина в виде светло-желтой жидкости, темнеющей при хранении. Литературные данные [2]: для фенилгидразина т. кип. $243\text{ }^{\circ}\text{C}$, $115\text{ }^{\circ}\text{C}$ (10 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.6084$; т. пл. гидрохлорида фенилгидразина $239\text{--}240\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 7.15 м. д. (м, 5H, аром. CH) [3].

Примечания

1. Получение анилина описано в работе 62. При работе с анилином следует соблюдать меры предосторожности, так как он токсичен и при попадании на кожу может вызвать раздражение.
2. Диэтиловый эфир можно заменить эквивалентным количеством хлористого метилена.
3. Конец капельной воронки должен быть погружен в жидкость, чтобы предотвратить потерю азотистой кислоты при ее разложении на поверхности жидкости.

4. В случае необходимости к смеси прибавляют небольшие кусочки льда или временно прекращают прибавление нитрита, продолжая перемешивание.
5. Из реакционной массы отбирают каплю раствора и наносят ее на иодкрахмальную бумагу. Если при этом бумага окрасилась в синий цвет, не исчезающий в течение нескольких минут (указывающий на присутствие в реакционной массе свободной азотистой кислоты), реакцию диазотирования считают законченной.
6. Охлаждение должно быть достаточно эффективным, поэтому лучше использовать баню со смесью сухого льда и ацетона.
7. Мешалка должна быть достаточно мощной (лучше использовать большую лопастную мешалку), поскольку выделяющаяся белая творожистая оловянная соль фенилгидразина затрудняет перемешивание.
8. Фенилгидразин, его соли и аналоги высокотоксичны, поэтому все операции с ними следует проводить в вытяжном шкафу, в защитных перчатках, проявляя максимальную осторожность, избегая вдыхания паров и попадания реактивов на кожу.
9. Раствор можно упарить с помощью роторного испарителя.

Утилизация отходов

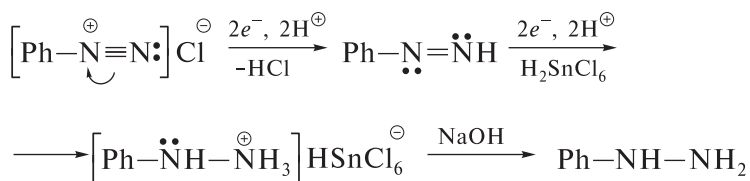
1. Маточный раствор после выделения продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отгон эфира слить в сборник «Диэтиловый эфир».
3. Предгон и кубовый остаток слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
4. Всю посуду после операций с фенилгидразином, включая делительную воронку, колбу Кляйзена, прямой холодильник, аллонж и приемники, осторожно ополоснуть разбавленным (5%) раствором соляной кислоты, слить раствор в сборник «Растворы кислот/органические растворители», после чего помыть посуду водой.

Обсуждение

Восстановление солей арендиазония является одним из основных методов получения арилгидразинов. Механизм получения солей бензолдиазония приведен в обсуждении стадии диазотирования в синтезе фенола и иодбензола (работы 28 и 68, см. также в учебнике, т. III, с. 209). Для восстановления солей диазония обычно применяют мягкие восстановители, например, сульфит натрия, цинк в кислой среде, хлорид олова(II), электрохимическое восстановление. Более сильные

восстановители могут приводить к расщеплению связи N–N или к отщеплению азота от остатка ароматического соединения. Наиболее часто для получения арилгидразинов применяют восстановление сульфидом натрия или хлоридом олова. Восстановление солей арендиазония в арилгидразины сульфитом натрия впервые предложено Э. Фишером в 1875 г. (механизм реакции см. в учебнике, т. III, с. 219).

Метод восстановления солей арендиазония, разработанный Мэйером (1883 г.), основан на применении хлорида олова в кислой среде. Восстановление диазогруппы протекает через последовательное присоединение двух пар электронов и протонов и приводит к образованию соли фенилгидразина. Перенос электронов окислением олова(II) до олова(IV) и, поскольку реакцию проводят в избытке соляной кислоты, в реакционной среде образуется гексахлороловянная кислота. Это приводит к тому, что образующийся фенилгидразин выделяется в виде смеси солей (гидрогексахлоростаната и гидрохлорида), мало-растворимой в конц. соляной кислоте. После выделения полученного комплекса его разрушают действием избытка щелочи и выделяют свободное основание фенилгидразина. В практическом плане этот метод проще, чем метод Фишера, и пригоден для восстановления широкого перечня солей арендиазония (за исключением нитропроизводных), поэтому его чаще используют в лабораторных условиях для получения арилгидразинов.



Арилгидразины являются органическими реагентами, широко применяемыми для идентификации и трансформации карбонильных соединений и углеводов. В промышленном и лабораторном органическом синтезе их используют для получения красителей, гетероциклических соединений, включая ряд важных биологически активных веществ.

По аналогичной методике с выходами 65–75% получены и другие арилгидразины (табл. 53). Реагенты берутся в тех же мольных соотношениях.

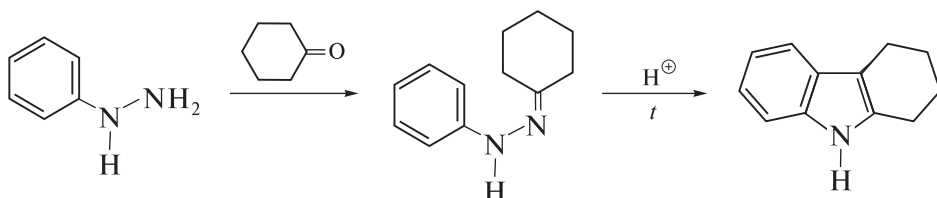
Таблица 53. Арилгидразины, полученные восстановлением солей арендиазония хлоридом олова в соляной кислоте

Продукт реакции	Исходный анилин	т. пл. (растворитель)	Примечания
<i>n</i> -Толилгидразин	<i>n</i> -Толуидин	65–66 °С (из воды)	1, 2
<i>n</i> -Хлорфенилгидразин	<i>n</i> -Хлоранилин	84–85 °С (из петролейного эфира)	1, 2
<i>n</i> -Бромфенилгидразин	<i>n</i> -Броманилин	106–107 °С (из воды)	1, 2
<i>n</i> -Метоксифенилгидразин	<i>n</i> -Анизидин	160–162 °С (гидрохлорид)	1, 2

Примечания:

1. Перед диазотированием кристаллических аминов готовят тонкую суспензию их солей: к раствору соляной кислоты в воде прибавляют амин и нагревают до растворения, а затем при перемешивании быстро охлаждают в ледяной бане.
2. После экстракции раствор следует упарить с помощью роторного испарителя, а остаток перекристаллизовать из соответствующего растворителя.

Работа 110. 1,2,3,4-Тetraгидрокарбазол (реакция Фишера)



Реактивы

- | | |
|--|-------------------|
| 1. Гидрохлорид фенилгидразина (примечание 1) | 7.0 г (0.05 моль) |
| 2. Циклогексанон | 5.0 г (0.05 моль) |
| 3. Уксусная кислота | 80 мл |
| 4. Этиловый спирт | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 100 мл, двурогий форштосс, капельная воронка, обратный холодильник.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения [36, с. 355]

В колбу помещают гидрохлорид фенилгидразина (7.0 г, примечание 1), 50 мл уксусной кислоты и через двурогий форштосс, снабженный капельной воронкой, присоединяют обратный холодильник (рис. 6, Г; примечание 2). В капельную воронку помещают раствор циклогексанона (5.0 г) в уксусной кислоте (10 мл) и нагревают смесь до слабого кипения. После закипания раствора фенилгидразина нагревание

прекращают и по каплям прибавляют раствор циклогексанона, поддерживая кипение раствора (примечание 3). Затем смесь кипятят при перемешивании 45 мин и осторожно при перемешивании выливают в колбу с водой (50 мл). Смесь охлаждают в ледяной бане до 5 °С и отфильтровывают выпавшие кристаллы на воронке Бюхнера (рис. 26, Г). Осадок промывают уксусной кислотой (20 мл) и водой до нейтральной реакции и тщательно отжимают. Продукт перекристаллизовывают из 80% водного этанола (рис. 26, А). Выход 1,2,3,4-тетрагидрокарбозола — около 6 г (70%) желтоватых кристаллов с т. пл. 115–116 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 116–117 °С.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.45 (м, 1H, 8-H), 7.34 (уш. с, 1H, N-H), 7.10 (м, 3H, 5,6,7-H), 2.67 (м, 2H, CH₂), 2.61 (м, 2H, CH₂), 1.86 м. д. (м, 4H, 2CH₂) [3].

Примечания

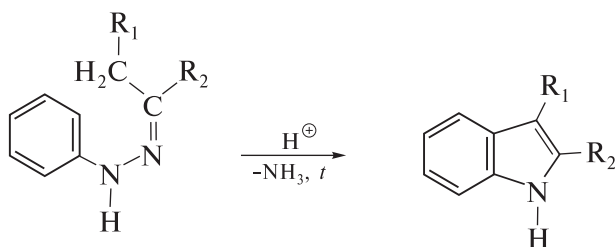
1. Получение фенилгидразина описано в работе 109. При работе с фенилгидразином следует тщательно соблюдать меры предосторожности, избегая попадания на кожу, так как он является сильным ядом. В случае отсутствия гидрохлорида фенилгидразина можно использовать эквивалентное количество свободного основания фенилгидразина.
2. Синтез целесообразно проводить с использованием магнитной мешалки с нагревом.
3. Реакция экзотермична, поэтому прибавление циклогексанона следует вести по каплям, тщательно помешивать смесь, остерегаясь выброса реакционной массы.

Утилизация отходов

1. Фильтрат слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Маточный раствор после перекристаллизации слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

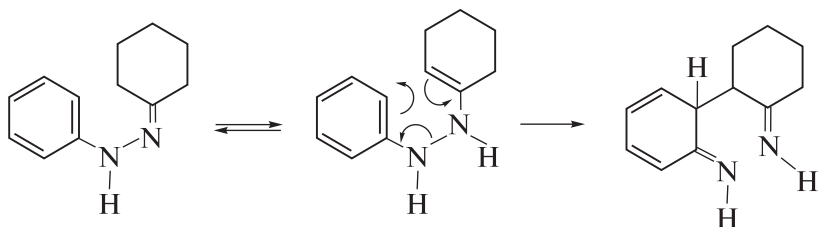
Обсуждение

Реакция Фишера, основанная на катализируемой кислотами циклизации гидразонов альдегидов и кетонов, — один из наиболее важных методов получения производных индольного ряда (см. подробнее о реакции в учебнике, т. III, с. 264).

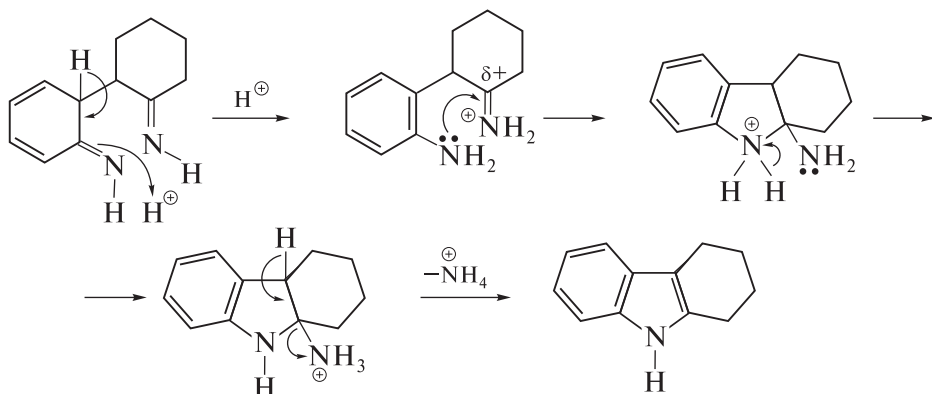


Выбор условий реакции и прежде всего катализатора циклизации, а также выход конечного продукта определяется строением гидразона. Наиболее часто используемыми катализаторами циклизации являются HCl/EtOH , серная, полифосфорная, уксусные кислоты, ZnCl_2 . Труднее всего протекает циклизация фенилгидразона уксусного альдегида ($R_1 = R_2 = \text{H}$), приводящая к незамещенному индолу, что прежде всего связано с его высокой ацидофобностью. Ее удалось осуществить в газовой фазе, пропуская пары фенилгидразона ацетальдегида через слой катализатора $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{MgF}_2$ при 270°C . Циклизацию фенилгидразонов других алифатических альдегидов, приводящую к 3-замещенным индолам, в ряде случаев удается осуществить в серной кислоте или ZnCl_2 . Гораздо легче циклизуются гидразоны кетонов, приводящие к 2,3-дизамещенным индолам ($R_1, R_2 = \text{Alk, Ar}$). Для их циклизации в качестве катализаторов используют HCl/EtOH , полифосфорную кислоту. Наиболее гладко при нагревании в уксусной или муравьиной кислотах циклизуются фенилгидразоны циклических кетонов, например циклогексанона или цикlopентанона, приводящие с высокими выходами к 1,2,3,4-тетрагидрокарбазолу, его аналогам и производным (реакция Борше–Дрекслея, 1858 г.). В этом случае удастся совместить стадию получения гидразона с его циклизацией без выделения промежуточного соединения.

Механизм реакции Фишера включает ряд последовательных трансформаций гидразона. На первой стадии гидразон изомеризуется в таутомерную форму энгидразина. Ключевая стадия механизма — [3,3]-сигматропная перегруппировка энгидразина, протекающая через циклическое переходное состояние и приводящая к 1,4-диимину.

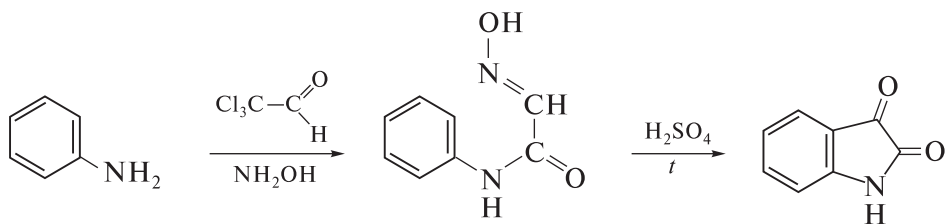


Затем в условиях кислотного катализа имеет место реароматизация бензольного кольца с превращением одной из иминогрупп в енаминную группу. Протонирование оставшейся иминогруппы способствует ее последующей атаке нуклеофильной аминогруппой, приводящей к гетероциклизации. На заключительной стадии наблюдается ароматизация гетероцикла.



Метод Фишера широко применяется для синтеза лекарственных соединений индольного ряда, включая препараты «Индометацин», «Мелатонин», «Мексамин».

Работа 111. Изатин (метод Зандмейера)



Получение изонитрозоацетанилида

Реактивы

1. Анилин (примечание 1)	4.8 г (0.05 моль)
2. Хлоральгидрат	9.0 г (0.055 моль)
3. Гидрохлорид гидроксилamina	11.0 г (0.16 моль)
4. Соляная кислота, конц.	5.0 г (0.05 моль)
5. Сульфат натрия (декагидрат, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)	130 г (0.4 моль)

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 500 мл, капельная воронка, обратный холодильник, магнитная или механическая мешалка.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера.

Методика синтеза и выделения [15, с. 11]

В колбу, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой (рис. 9, Б), помещают воду (120 мл), хлоральгидрат (9 г) и перемешивают смесь до полного растворения. К полученному раствору при перемешивании прибавляют сульфат натрия (130 г) и при слабом нагревании последовательно прибавляют раствор анилина (4.8 г) в смеси воды (30 мл) и соляной кислоты (5 г) и раствор гидрохлорида гидроксилamina (11 г) в воде (50 мл). Реакционную смесь при перемешивании доводят до кипения и кипятят 5 мин. Раствор охлаждают в ледяной бане и отфильтровывают выпавшие кристаллы на воронке Бюхнера (рис. 26, Г). Осадок тщательно промывают водой и сушат (примечание 2). Выход изонитрозоацетанилида — около 7.0 г (85%) с т. пл. 174–176 °С (примечание 3). Литературные данные [3]: т. пл. 178–179 °С.

Получение изатина

Реактивы

- | | |
|--------------------------|-------------------|
| 1. Изонитрозоацетанилид | 7.0 г (0.04 моль) |
| 2. Серная кислота, конц. | 60.0 г (0.6 моль) |
| 3. Уксусная кислота | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: двугорлая колба объемом 100 мл, термометр, магнитная или механическая мешалка (примечание 4).

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Бюхнера, комплект посуды для перекристаллизации.

Методика синтеза и выделения

В колбу, снабженную термометром (рис. 9, Б), помещают серную кислоту (60 г, примечание 5), нагревают до 50 °С и при интенсивном перемешивании небольшими порциями прибавляют изонитрозоацетанилид (7 г), поддерживая температуру реакционной смеси около 65 °С (примечание 6). После прибавления всего изонитрозоацетанилида смесь осторожно нагревают до 80 °С и выдерживают

10 мин. Раствор охлаждают, осторожно при перемешивании выливают на колотый лед (300 г) и перемешивают 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера (рис. 26, Г), тщательно промывают водой и сушат. Выход изатина — около 5.0 г (75%) с т. пл. 189–192 °С (примечание 7). Технический продукт перекристаллизовывают из уксусной кислоты (около 15 мл, рис. 26, А). После очистки получают продукт с т. пл. 196–197 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 197–198 °С.

ИК-спектр (CHCl_3): 3450, 3230 (NH), 1755, 1740 (C=O), 1621 cm^{-1} (C=C).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3): δ 10.99 (с, 1H, NH), 7.55 (м, 2H, аром. CH), 7.03 (т, 1H, $J = 7.5$ Гц, аром. CH), 7.45 м. д. (д, 1H, $J = 7.5$ Гц, аром. CH) [3].

Примечания

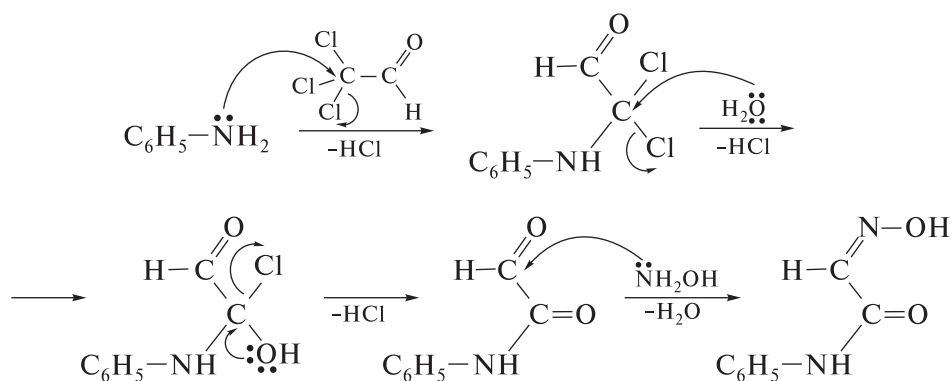
1. Получение анилина описано в работе 62. При работе с анилином следует соблюдать меры предосторожности, так как он токсичен и при попадании на кожу может вызвать раздражение.
2. Для более полного удаления воды продукт следует сушить в вакуумном эксикаторе над оксидом фосфора или в сушильном шкафу при 100 °С до постоянного веса.
3. Продукт используют для дальнейших превращений без дополнительной очистки.
4. Реакцию проводят в сухой посуде.
5. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
6. При необходимости колбу следует немного охладить холодной водой, следя за тем, чтобы температура реакционной смеси не опустилась ниже 60 °С.
7. Для дальнейших превращений продукт можно использовать без дополнительной очистки.

Утилизация отходов

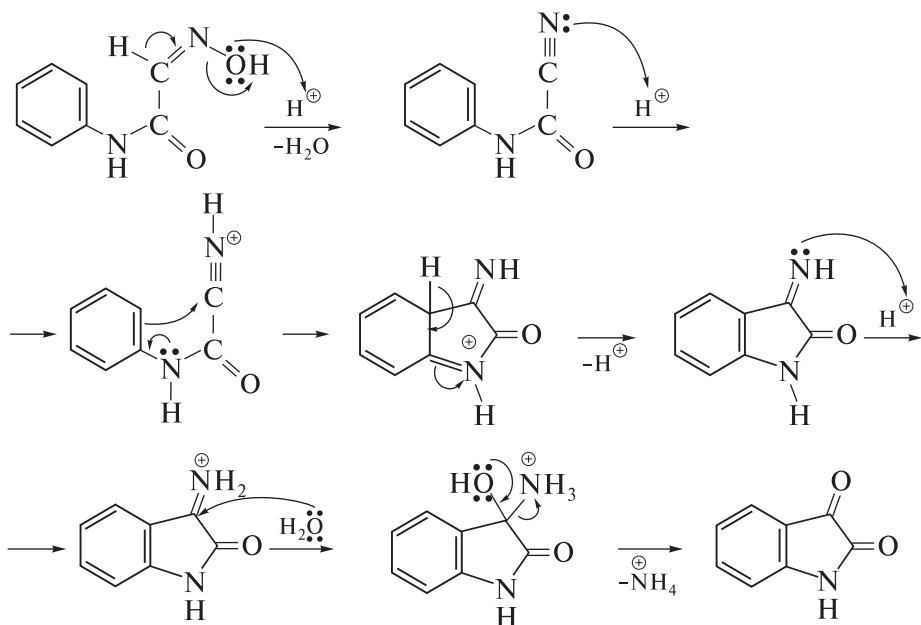
Маточные растворы после выделения продуктов и кристаллизации изатина слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

Метод Зандмейера основан на двух последовательных реакциях. На первой стадии проводят конденсацию анилина с трихлоруксусным альдегидом (хлоралем) в присутствии гидроксилamina, приводящую к образованию изонитрозоацетанилида. Реакция начинается с нуклеофильного замещения одного из атомов хлора в хлорале на остаток ариламина. α -Фениламино- α,α -дихлоруксусный альдегид легко гидролизуется водой, давая 2-оксоацетанилид, который, в свою очередь конденсируется с гидроксилamiном и превращается в соответствующий оксим — изонитрозоацетанилид (см. механизм образования оксимов в обсуждении работы 43).



Вторая стадия синтеза заключается в циклодегидратации полученного изонитрозоацетанилида в конц. серной кислоте. Она начинается с протонирования гидроксигруппы оксима. Это создает хорошую уходящую группу, способствуя дегидратации оксимной группировки и ее превращению в соответствующий нитрил. Нитрильная группа в кислой среде легко протонируется, что приводит к увеличению положительного заряда на атоме углерода и внутримолекулярному ацилированию ароматического ядра. В результате образуется 3-иминопроизводное изатина, которое в кислой среде протонируется по иминогруппе, что способствует гидролизу иминогруппы в процессе выделения продукта при обработке реакционной смеси льдом. Таким образом, эта цепь превращений приводит к аннелированию пиррол-2,3-дионового фрагмента к бензольному ядру.

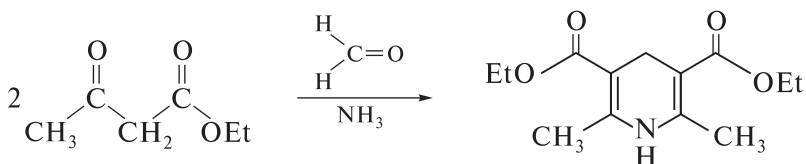


В ряду изатина и его производных известны многочисленные красители, аналитические реагенты, стимуляторы роста растений, пестициды, лекарственные препараты. Тиосемикарбазоны изатина обладают высокой противовирусной активностью. Например, препарат «Метисазон» является наиболее эффективным средством против вируса оспы. Наряду с этим, изатин и его аналоги имеют важное синтетическое значение, поскольку реакционная способность пиррол-2,3-дионового фрагмента позволяет их использовать для получения разнообразных классов органических соединений.

Метод Зандмейера оказался эффективен для получения производных изатина с различными заместителями, за исключением сильных электроноакцепторных и электронодонорных заместителей. Кроме того, следует учитывать, что при использовании исходных *m*-замещенных анилинов по методу Зандмейера образуется смесь 4- и 6-замещенных изатинов.

По аналогичной методике из *n*-толуидина с выходом около 70% получают 5-метилизатин. Литературные данные [2]: т. пл. 184–185 °С.

Работа 112. 2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (реакция Ганча)



Реактивы

1. Ацетоуксусный эфир (примечание 1)	2.6 г (0.02 моль)
2. Гексаметиленetetрамин (уротропин, примечание 2)	0.75 г (5.3 ммоль)
3. Ацетат аммония	0.7 г (0.015 моль)
4. Этиловый спирт	33 мл

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 25–50 мл, обратный холодильник, магнитная мешалка (примечание 3).

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Хирша, комплект посуды для перекристаллизации полумикроколичеств.

Методика синтеза и выделения [15, с. 34] (примечание 4)

В круглодонную колбу помещают ацетоуксусный эфир (2.6 г), уротропин (0.75 г), ацетат аммония (0.7 г), этанол (10 мл). Присоединяют к колбе обратный холодильник (рис. 53, Г) и при перемешивании кипятят смесь 1 ч, после чего охлаждают в ледяной бане 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Хирша (рис. 55, А), колбу споласкивают холодным этанолом (2–3 мл) и промывают им осадок. Продукт очищают перекристаллизацией из этанола (около 20 мл, рис. 53, Г) и сушат на воздухе (примечание 5). Выход — около 2.0 г (80%) желтоватых кристаллов 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридина с т. пл. 180–183 °С. Литературные данные [15]: т. пл. 182–183 °С.

ИК-спектр (KBr): 3360, 3130 (NH), 1695, 1659 см⁻¹ (C=O).

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃-DMSO-*d*₆): δ 7.92 (с, 1H, NH),

4.10 (м, 4H, J = 7.0 Гц, 2OCH₂), 3.14 (с, 2H, CH₂),

2.13 (с, 6H, 2CH₃), 1.08 м. д. (т, 6H, J = 7.0 Гц, 2CH₃) [3].

Примечания

1. Получение ацетоуксусного эфира описано в работе 103.
2. Уротропин может вызывать раздражение кожи, поэтому при работе с ним следует соблюдать осторожность, избегая попадания реактива на кожу.
3. При отсутствии магнитной мешалки синтез можно проводить без перемешивания, нагревая колбу на кипящей водяной бане.
4. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
5. Продукт легко окисляется на воздухе, особенно при освещении солнечным светом, на что указывает появление зеленоватой окраски кристаллов. Поэтому продукт следует хранить в темном месте и по возможности быстро использовать для дальнейших превращений.

Утилизация отходов

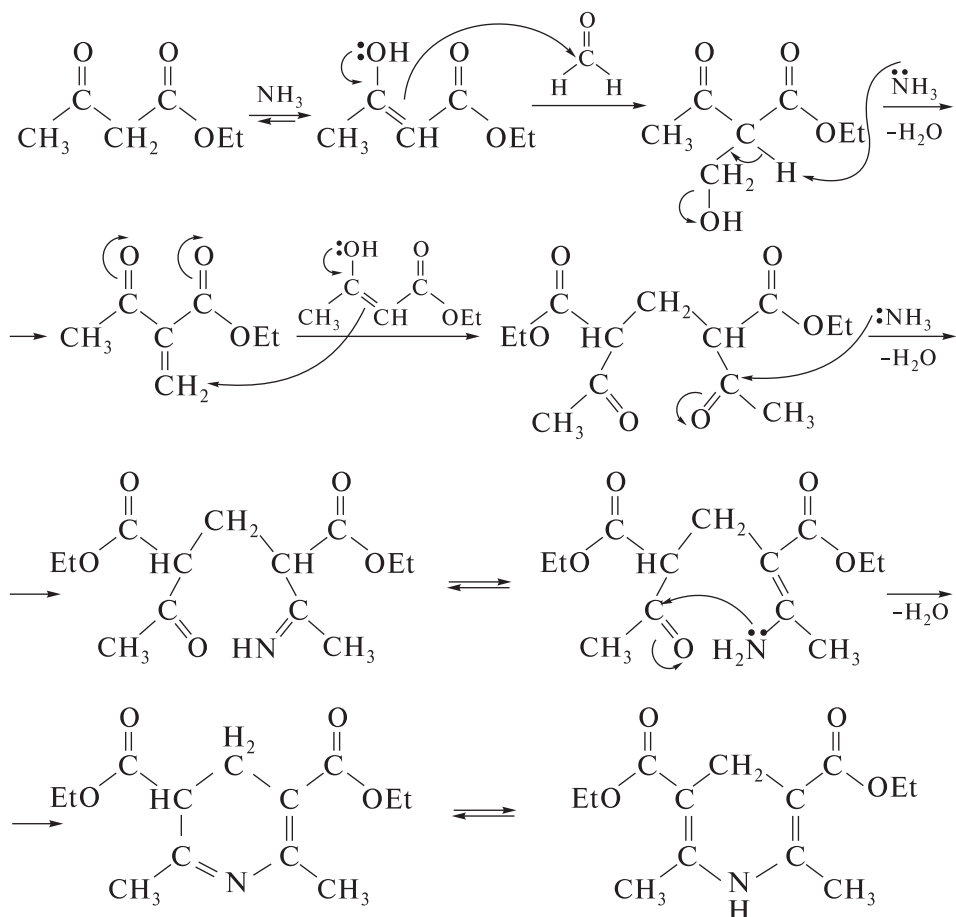
Маточный раствор после выделения и кристаллизации продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Синтез 1,4-дигидропиридинов по методу Ганча является одним из важнейших примеров гетероциклизаций на основе 1,3-дикарбонильных соединений (см. подробнее в учебнике, т. III, с. 266).

Механизм этой реакции включает ряд последовательных превращений двух молекул 1,3-дикарбонильного соединения, молекулы альдегида и молекулы аммиака, приводящих к циклизации дигидропиридинового ядра. В приведенной методике в качестве альдегидного компонента выступает формальдегид, генерируемый в результате гидролиза уротропина.

Реакция начинается с конденсации Кневенагеля альдегида с ацетоуксусным эфиром, протекающей по механизму, аналогичному альдольной конденсации, с образованием соответствующего гидроксиметильного производного (см. схожий механизм конденсации Кляйзена–Шмидта в работе 41, а также подробнее о альдольно-кетоновой конденсации в учебнике, т. II, с. 477). На следующей стадии от аддукта под действием основания элиминирует молекула воды с образованием метилиденацетоуксусного эфира.

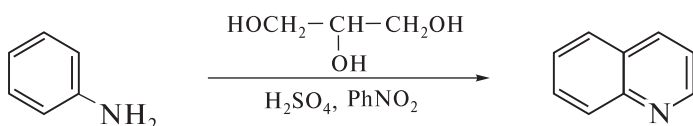


Наличие двух электроноакцепторных группировок делает метил-иденацетоуксусный эфир высоко реакционноспособным акцептором Михаэля. В качестве нуклеофила его атакует вторая молекула ионизированного ацетоуксусного эфира с образованием метилена(бисацетоуксусного) эфира. На следующей стадии карбонильная группа в полученном аддукте трансформируется в иминогруппу и далее — в соответствующий енаминовый фрагмент. Образовавшаяся аминогруппа внутримолекулярно атакует оставшуюся кетогруппу, что ведет к гетероциклизации. На заключительной стадии полученный циклический имин в результате таутомерного превращения иминогруппы переходит в более устойчивую форму 1,4-дигидропиридина.

Дигидропиридины легко окисляются (например, азотной кислотой, хинонами, перманганатом калия или хлоридом железа), давая соот-

ветствующие пиридины. 4-Арил-1,4-дигидропиридины, образующиеся конденсацией ароматических альдегидов с ацетоуксусным эфиром в присутствии аммиака, являются высокоактивными антагонистами кальция и эффективными лекарственными препаратами гипотензивного и антиангинального действия (например, препараты «Нитредипин», «Риодипин», «Нифедипин»).

Работа 113. Хинолин (реакция Скраупа)



Реактивы

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Анилин (примечание 1) | 14.0 г (0.15 моль) |
| 2. Глицерин (примечание 2) | 50.0 г (0.6 моль) |
| 3. Нитробензол | 12.0 г (0.1 моль) |
| 4. Сульфат железа ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) | 3.5 г (0.013 моль) |
| 5. Серная кислота, конц. | 70 г |
| 6. Диэтиловый эфир | 60 мл |
| 7. Гидроксид натрия (40% водн. раствор) | 70 мл |
| 8. Нитрит натрия (10% водн. раствор) | |
| 9. Гидроксид натрия | |

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 250 мл, обратный холодильник, переходник 14/19.

Выделение и очистка: установка для перегонки с водяным паром, делительная и коническая воронки, комплект посуды для перегонки, воздушный холодильник.

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают глицерин (50 г), сернокислое железо (3.5 г), анилин (14 г), нитробензол (12 г) и конц. серную кислоту (30 г). Смесь тщательно перемешивают, присоединяют обратный холодильник

(рис. 6, А) и нагревают на сетке до начала кипения, после чего нагревание прекращают (примечание 3). Когда кипение закончится, нагревание возобновляют и смесь кипятят еще 2.5 ч. Колбу осторожно охлаждают до 100 °С и переливают смесь в колбу для перегонки с паром (объемом 1 л), ополаскивают реакционную колбу небольшим количеством воды и отгоняют непрореагировавший нитробензол с водяным паром (рис. 21, примечание 4). Прекратив перегонку, в колбу осторожно вливают гидроксид натрия (40% водн. раствор, 70 мл) и снова отгоняют с паром хинолин вместе с непрореагировавшим анилином. Дистиллят подкисляют конц. серной кислотой (40 г), охлаждают до 5 °С и прибавляют 10% раствор нитрита натрия до появления реакции на свободную азотистую кислоту (иодкрахмальная индикаторная бумага, примечания 5, 6). Реакционную смесь нагревают на водяной бане до прекращения выделения азота (примечание 7) и подщелачивают конц. раствором гидроксида натрия (универсальный индикатор). Выделившийся в свободном состоянии хинолин отгоняют с водяным паром (примечание 4). Дистиллят экстрагируют трижды эфиром (по 20 мл) и сушат экстракт твердым гидроксидом натрия. Высушенный эфирный раствор отфильтровывают в колбу Вюрца и отгоняют эфир (рис. 29). Заменяют водяной холодильник воздушным (рис. 19) и, нагревая колбу коптящим пламенем горелки, перегоняют хинолин, собирая фракцию с т. кип. 235–235 °С. Выход хинолина — около 11 г (57%). Литературные данные [2]: т. кип. 237 °С, $n_D^{20} = 1.6270$.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 8.89 (м, 1H, 2-CH), 8.10 (м, 2H, 6,7-CH), 7.74 (м, 1H, 8-CH), 7.68 (м, 1H, 5-CH), 7.49 (м, 1H, 3-CH), 7.32 м. д. (м, 1H, 4-CH) [3].

Примечания

1. Получение анилина описано в работе 62. При работе с анилином следует соблюдать меры предосторожности, так как он токсичен и при попадании на кожу может вызвать раздражение.
2. Технический глицерин следует предварительно обезводить, осторожно нагрев его в фарфоровой чашке (под тягой) до 180 °С.
3. При проведении реакции Скраупа ароматические амины смешивают с трехкратным избытком глицерина, конц. серной кислотой и окислителем и медленно нагревают смесь до начала реакции. После инициирования реакции смесь продолжает кипеть самопроизвольно, за счет экзотермического эффекта реакции. Реакция протекает энергично, а чаще бурно, что может привести к выбросу реакционной массы из колбы через холодильник. Добавка сульфа-

та двухвалентного железа, играющего при окислении роль переносчика электронов, способствует более спокойному протеканию реакции.

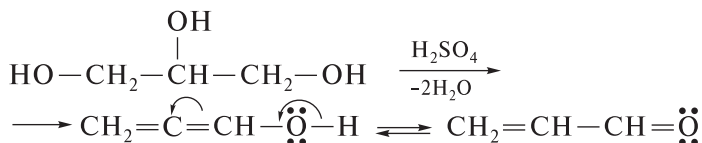
4. Перегонку продолжают до тех пор, пока в дистилляте не перестанут образовываться маслянистые капли.
5. В ходе этой операции анилин диазотируется, а хинолин как третичное основание остается без изменения.
6. Из реакционной массы отбирают каплю раствора и наносят ее на иодкрахмальную бумагу. Если при этом бумага окрасилась в синий цвет, не исчезающий в течение нескольких минут, указывающий на присутствие в реакционной массе свободной азотистой кислоты, реакцию диазотирования анилина считают законченной.
7. Полученный из анилина бензолдиазоний при нагревании разлагается с образованием фенола.

Утилизация отходов

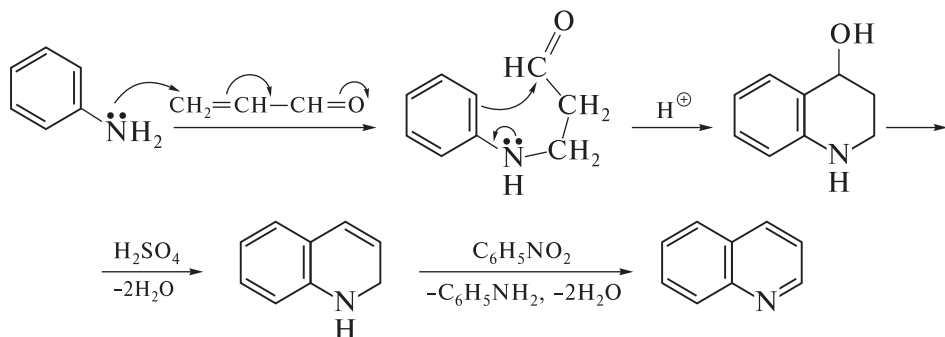
1. Кубовый остаток после обеих перегонки с паром слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
2. Отогнанный с паром нитробензол слить в сборник «Вода/органические растворители».
3. Отгон эфира слить в сборник «Диэтиловый эфир».
4. Отработанный осушитель поместить в сборник «Твердые отходы, не содержащие тяжелых металлов».
5. Предгон и кубовый остаток после перегонки продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Метод Скраупа — классический метод получения хинолина и его производных (1880 г.) нагреванием анилинов с глицерином, серной кислотой и окислителем, например нитробензолом. Реакция протекает в несколько стадий. На первой стадии под действием серной кислоты глицерин дегидратируется с образованием акролеина.



На второй стадии происходит сопряженное присоединение анилина к акролеину с образованием промежуточного 3-фениламинопропаналя. Далее полученное производное анилина под действием кислоты подвергается внутримолекулярной электрофильной циклизации и последующей дегидратации с образованием 1,2-дигидрохинолина.

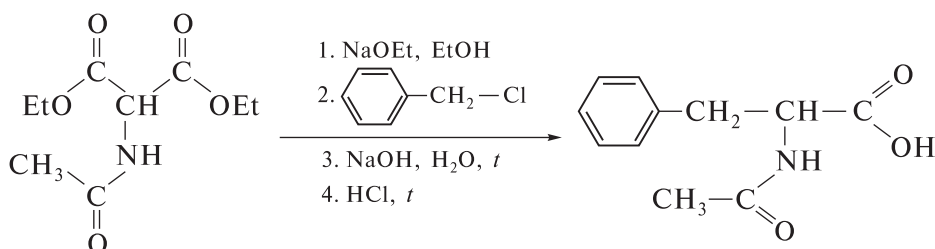


На заключительной стадии 1,2-дигидрохинолин окисляется до хинолина нитробензолом.

В оригинальной методике Скраупа и в ряде других работ в качестве окислителя использовали мышьяковистый ангидрид (As_2O_3). Применение нитробензола более удобно из-за высокой токсичности производных мышьяка, хотя и приводит к усложнению очистки продукта из-за образующегося в результате его восстановления анилина. Еще более эффективной модификацией метода Скраупа является применение в качестве окислителя 3-нитробензолсульфокислоты. В этом случае продукт ее восстановления — метаниловая кислота — растворима в воде, что позволяет отделить продукт реакции перегонкой с паром.

По методике, аналогичной получению хинолина из 4-хлоранилина, с выходом 70% получают 6-хлорхинолин с т. кип. $126\text{--}127^\circ\text{C}$ (10 мм рт. ст.) в виде масла желтого оттенка, кристаллизующегося при хранении. Литературные данные [2]: т. пл. $41\text{--}43^\circ\text{C}$, т. кип. $256\text{--}257^\circ\text{C}$.

Работа 114. D,L-N-Ацетилфенилаланин



Реактивы

1. Диэтилацетамидомалонат (примечание 1)	13.0 г (0.06 моль)
2. Натрий металлический	2.3 г (0.1 моль)
3. Этиловый спирт, абсолютный	50 мл
4. Бензилхлорид (примечание 2)	13.0 г (0.1 моль)
5. Гидроксид натрия	8.0 г (0.2 моль)
6. Соляная кислота, конц.	20 г (0.2 моль)
7. Этилацетат	300 мл
8. Петролейный эфир	70 мл

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 500 мл, двурогий форштосс, обратный и прямой холодильники, хлоркальцевая трубка, насадка Вюрца, аллонж (примечания 3, 4).

Выделение и очистка: комплект посуды для перегонки с паром, делительная воронка, роторный испаритель, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Методика синтеза и выделения

В колбу помещают этанол (50 мл) и через двурогий форштосс присоединяют к ней обратный холодильник с хлоркальцевой трубкой (рис. 6, Г). В тарированной фарфоровой чашке с керосином отвешивают

вают металлический натрий (2.3 г, примечание 5), затем его нарезают мелкими кусочками и, отжимая фильтровальной бумагой от керосина, постепенно прибавляют к спирту через вертикальную трубку двурогого форштосса, каждый раз закрывая отверстие пробкой (примечание 6). После прибавления всего натрия смесь нагревают до его полного растворения (примечание 7) и быстро прибавляют к раствору этоксида натрия при перемешивании диэтилацетамидомалонат (13 г) и бензилхлорид (13 г). Закрыв отверстие форштосса пробкой, реакционную смесь кипятят 1.5 ч, после чего быстро заменяют двурогий форштосс на насадку Вюрца, присоединяют прямой холодильник (рис. 29) и отгоняют спирт (около 30 мл) до загустения реакционной массы. К горячему остатку при перемешивании прибавляют раствор гидроксида натрия (8.0 г) в воде (50 мл) и заменяют насадку Вюрца на насадку прибора для перегонки с паром. Смесь нагревают до кипения и, присоединив паровик (рис. 21), в течение 20–30 мин отгоняют с паром остатки растворителя, непрореагировавший бензилхлорид и побочные продукты (примечание 8). Раствор немного охлаждают и осторожно прибавляют к нему соляную кислоту (20 г) до слабокислой реакции (универсальный индикатор). Присоединяют к колбе обратный холодильник и кипятят смесь 45 мин. Теплый раствор переливают в делительную воронку и экстрагируют маслообразный продукт теплым этилацетатом (3 порции по 100 мл). Экстракт быстро промывают в делительной воронке водой (дважды по 50 мл) и отгоняют большую часть этилацетата с помощью роторного испарителя (примечание 9). Остаток в колбе разбавляют петролейным эфиром (50 мл), отфильтровывают выпавший осадок, промывают петролейным эфиром (20 мл) и сушат. Выход ацетилфенилаланина — около 9.5 г (75%) с т. пл. 149–151 °С. Литературные данные [2]: для *D,L*-*N*-ацетилфенилаланина т. пл. 151–152 °С (из воды).

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 12.58 (уш. с, 1H, OH), 8.170 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, NH), 7.26 (м, 5H, аром. CH), 4.42 (м, 1H, CH), 3.02 (дд, *J* = 13.4 Гц, *J* = 4.6 Гц, 1H, CH₂), 3.02 (дд, *J* = 13.4 Гц, *J* = 9.8 Гц, 1H, CH₂), 1.78 м. д. (с, 3H, CH₃) [3].

Примечания

1. Получение диэтилацетамидомалоната описано в работе 55.
2. Получение бензилхлорида описано в работе 15. Бензилхлорид обладает раздражающим и слезоточивым действием (см. Приложение 1), поэтому все операции с ним следует проводить в вытяжном шкафу, проявляя максимальную осторожность, избегая попадания реактива на кожу. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.

3. Все части прибора должны быть тщательно высушены.
4. Синтез целесообразно проводить с применением магнитной мешалки с нагревом. Перемешивание реакционной смеси следует начать после приготовления этоксида натрия, перед прибавлением ацетамидомалонового эфира.
5. Все операции с натрием проводят в очках, следя за тем, чтобы вблизи не было воды. Кусок натрия перед взвешиванием очищают от пленки оксида, а обрезки складывают в специальную банку с керосином.
6. Выход продукта существенно снижается при попадании в прибор атмосферной влаги или при использовании влажного этанола, поэтому первую стадию синтеза следует проводить в максимально безводных условиях.
7. При необходимости для ускорения растворения натрия к смеси можно прибавить дополнительно небольшое количество абсолютного этанола (5–10 мл).
8. Отгонку следует производить до прекращения конденсации в прямом холодильнике маслянистых капель бензилхлорида.
9. При отсутствии роторного испарителя растворитель отгоняют на водяной бане (рис. 29).

Утилизация отходов

Отгон этилацетата и фильтрат слить в сборник «Органические растворители».

Обсуждение

Один из универсальных методов получения α -аминокислот — синтез на основе диэтилового эфира ацетамидомалоновой кислоты. Как и другие 1,3-дикарбонильные соединения, диэтилацетамидомалонат имеет высокую кислотность протона при α -углеродном атоме, что объясняется резонансной стабилизацией аниона. Поэтому при его обработке этоксидом натрия образуется соль, являющаяся сильным S_N2 -нуклеофилом. Этот анион при взаимодействии с алкилгалогенидами способен замещать галоген по механизму S_N2 , давая соответствующее производное S -алкил(ацетамидо)малонового эфира. Обработка полученного производного малонового эфира щелочью приводит к гидролизу эфирных групп и образованию соли малоновой кислоты. Добавление к малонату эквивалентного количества минеральной кислоты дает термически нестабильную замещенную малоновую кислоту, которая при нагрева-

Реактивы

1. Глицин	7.5 г (0.1 моль)
2. Этиловый спирт, абсолютный	40 мл
3. Серная кислота, конц.	50 мл
4. Соляная кислота, конц.	50 мл
5. Этиловый спирт	10 мл
6. Диэтиловый эфир	10 мл

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: трехгорлая колба объемом 100 мл, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка, керн для ввода газа (примечание 1), прибор для получения хлороводорода (примечание 2), магнитная или механическая мешалка с герметичным затвором.

Выделение и очистка: колба Бунзена, воронка Шотта, вакуумный эксикатор.



Реакцию проводят в вытяжном шкафу!

Методика синтеза и выделения [41]

В трехгорлую колбу, снабженную магнитной или механической мешалкой с затвором, керном для ввода газа и обратным холодильником (рис. 16), помещают этанол (40 мл) и глицин (7.5 г). В колбу прибора для генерации хлороводорода (рис. 16, 1) наливают соляную кислоту (50 мл), в капельную воронку — серную кислоту (50 мл, примечание 3), а керн для ввода инертного газа соединяют коротким шлангом с осушающей склянкой прибора генерации газа. Серную кислоту прибавляют по каплям к соляной, регулируя ток выделяющегося хлороводорода скоростью прибавления серной кислоты (примечание 4). Суспензию аминокислоты в этаноле перемешивают, пропуская ток хлороводорода, в результате чего смесь разогревается и практически вся аминокислота растворяется. После завершения экзотермической реакции реакционную колбу помещают в ледяную баню и через перемешиваемую смесь пропускают ток хлороводорода до насыщения раствора (примечание 5). Ледяную баню убирают и кипятят смесь при перемешивании 10–20 мин. Раствор охлаждают, выдерживают 1–2 ч в ледяной бане или холодильнике (примечание 6). Выпавшие кристаллы гидрохлорида этилового эфира глицина отфильтровывают на воронке Шотта (рис. 1, 24), тщательно отжимают, последовательно промывают холодным этанолом (10 мл) и эфиром (10 мл), каждый раз тща-

тельно отжимая осадок. Продукт сушат в течение недели в вакуумном эксикаторе над гидроксидом калия для удаления хлороводорода (примечание 6). Выход гидрохлорида этилового эфира глицина — около 9.5 г (70%) с т. пл. 140–143 °С. При необходимости продукт можно очистить, растворив его в минимальном количестве абсолютного этанола с последующим добавлением эквивалентного объема диэтилового эфира. Литературные данные [2]: т. пл. 145–148 °С.

^1H ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.30 (уш. с, 3H, NH_3), 4.11 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 3.70 (с, 2H, CH_2), 1.15 м. д. (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3) [3].

Примечания

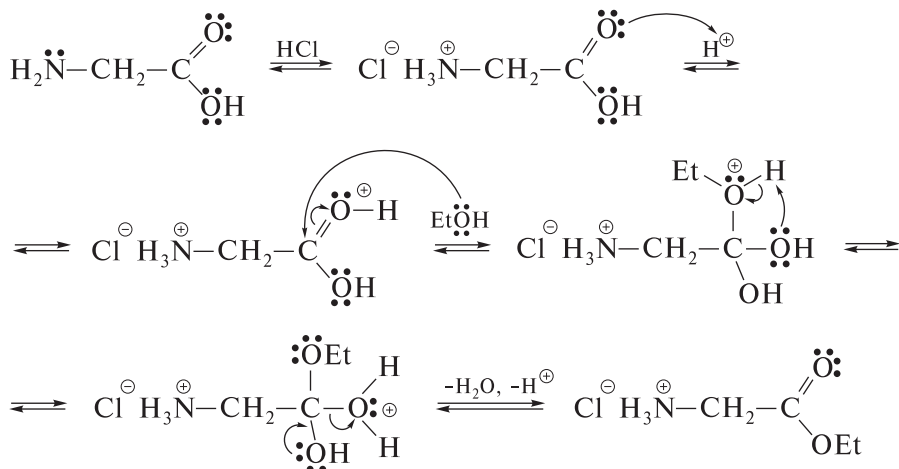
1. Реакцию проводят в безводной среде в тщательно высушенном приборе.
2. Газообразный хлороводород получают прибавлением конц. серной кислоты (50 мл) к конц. соляной кислоте (50 мл) в приборе, показанном на рис. 16.
3. При работе с конц. серной кислотой следует соблюдать меры предосторожности, так как при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги. Меры предосторожности и действия по оказанию первой помощи при несчастном случае приведены в разд. 1.2 и 1.9.
4. Поток хлороводорода контролируют по интенсивности потока газа в осушающей склянке и поддерживают на уровне нескольких пузырьков в секунду.
5. Насыщение раствора хлороводородом можно определить по интенсивному выделению хлороводорода из хлоркальциевой трубки, установленной на обратном холодильнике.
6. Для более полного выделения соли колбу можно оставить на ночь в холодильнике, тщательно закрыв все шлифы притертыми пробками.

Утилизация отходов

1. Неизрасходованную для получения газообразного хлороводорода серную кислоту следует сдать в препараторскую.
2. Смесь соляной и серной кислот из прибора для получения газообразного хлороводорода осторожно слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».
3. Маточный раствор после выделения продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

Обсуждение

Превращение карбоновых кислот в сложные эфиры катализируется минеральными кислотами (подробнее о реакции этерификации см. обсуждение в работе 48, а также в учебнике, т. III, с. 27). Для получения эфиров аминокислот применяют метод Фишера, основанный на использовании спиртов (метанола или этанола), насыщенных безводным хлороводородом. При этом аминокислота образует соль (гидрохлорид), а избыток хлороводорода катализирует этерификацию.



Таким образом, полученный в результате этерификации по методу Фишера эфир аминокислоты выделяется в виде соли (гидрохлорида). Альтернативный метод этерификации аминокислот основан на применении тионилхлорида. По этой методике двукратное количество тионилхлорида (по отношению к исходной аминокислоте) прибавляют к безводному спирту (этиловому или метиловому) при охлаждении ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$), после чего к смеси прибавляют аминокислоту и выдерживают несколько часов на холоду или при слабом нагревании до завершения реакции. Важными достоинствами методики с применением тионилхлорида являются быстрота и простота проведения синтеза, а также возможность этерификации аминокислот, неустойчивых в кислых условиях, например триптофана и метионина. Однако недостатком этой методики является относительно низкая чистота продуктов (они, как правило, загрязнены сернистыми соединениями, образующимися из тионилхлорида). Это обстоятельство может затруднить некоторые дальнейшие превращения полученных эфиров, например проведение реакций гидрирования и гидрогенолиза с применением катализаторов, поскольку сернистые соединения являются каталитическими ядами.

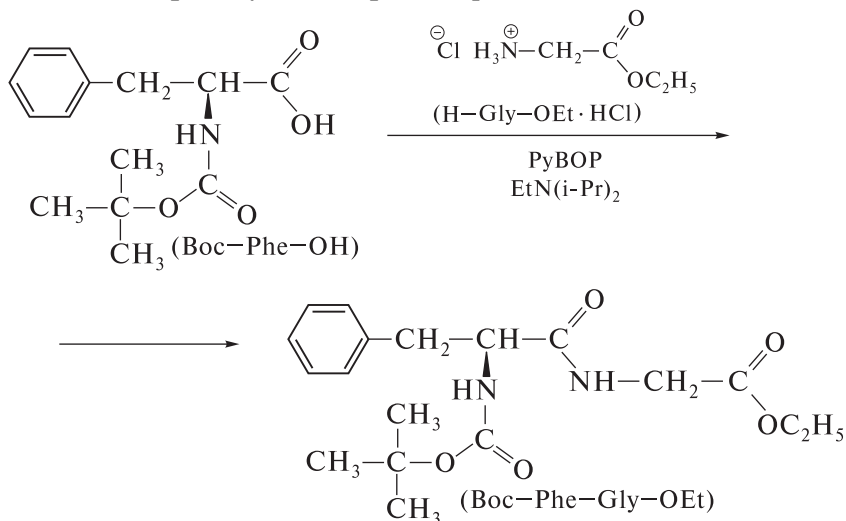
Таблица 54. Гидрохлориды этиловых эфиров аминокислот, полученные этерификацией аминокислот этанолом в присутствии безводного хлороводорода

Продукт реакции	Исходная аминокислота	т. пл. °C	$[\alpha]_D^{20}$
Этиловый эфир <i>L</i> -аланина (H-Ala-OEt)	<i>L</i> -Аланин	78–80	+2.5 ($c = 2.5$, H ₂ O)
Этиловый эфир <i>L</i> -валина (H-Val-OEt)	<i>L</i> -Валин	103–104	+6.7 ($c = 1$, H ₂ O)
Этиловый эфир <i>L</i> -лейцина (H-Leu-OEt)	<i>L</i> -Лейцин	134–136	+18.0 ($c = 5$, EtOH)
Этиловый эфир <i>L</i> -фенилаланина (H-Phe-OEt)	<i>L</i> -Фенилаланин	155–156	–7.8 ($c = 2$, H ₂ O)
Этиловый эфир <i>L</i> -серина (Boc-Ser-OH)	<i>L</i> -Серин	130–132	–4.4 ($c = 2$, H ₂ O)

По аналогичной методике с выходом 80–90% получают гидрохлориды метиловых или этиловых эфиров ряда других аминокислот, например соединения, представленные в табл. 54. Реагенты берут в тех же мольных соотношениях. Если после охлаждения реакционной смеси соль эфира не кристаллизуется, раствор упаривают с помощью роторного испарителя, а полученный осадок затирают с диэтиловым эфиром. При необходимости продукт перекристаллизовывают из этанола с добавлением эфира.

Работа 116. Этиловый эфир

N-трет-бутоксикарбонилфенилаланилглицина



Реактивы

1. Гидрохлорид этилового эфира глицина (примечание 1)	0.4 г (0.3 ммоль)
2. <i>L</i> - <i>N</i> -трет-Бутоксикарбонилфенил-аланин (примечание 2)	0.5 г (0.2 ммоль)
3. Бензотриазол-1-илокситрис(пирролидино)-фосфония гексафторфосфонат (РуВОР®, примечания 3, 4)	1.2 г (0.23 ммоль)
4. Диизопропилэтиламин	0.8 г (0.6 ммоль)
5. Диметилсульфоксид	15 мл
6. Этилацетат	50 мл
7. Соляная кислота (1% водн. раствор)	60 мл
8. Гидрокарбонат натрия (1% водн. раствор)	40 мл
9. Сульфат натрия	
10. Толуол	
11. Петролейный эфир	

Лабораторная посуда и оборудование

Синтез: круглодонная колба объемом 50–100 мл (примечание 5), хлоркальциевая трубка, магнитная мешалка.

Выделение и очистка: делительная воронка, воронка Пегля, круглодонная колба объемом 50 мл, пробирка с отводом, воронка Хирша, комплект посуды для перекристаллизации полумикроколичеств.

Методика синтеза и выделения (примечание 6)

В круглодонную колбу помещают диметилсульфоксид (15 мл), диизопропилэтиламин (0.8 г), гидрохлорид этилового эфира глицина (0.4 г) и закрывают колбу хлоркальциевой трубкой. Смесь перемешивают при слабом нагревании до полного растворения соли эфира, прибавляют *L*-Вос-фенилаланин (0.5 г), охлаждают и при перемешивании прибавляют РуВОР® (1.2 г, примечание 7). Реакционную смесь выдерживают 30 мин и выливают в этилацетат (50 мл). Раствор переносят в делительную воронку, прибавляют воду (50 мл), органический слой отделяют, дважды промывают 1% раствором соляной кислоты (порциями по 30 мл), водой, 1% раствором гидрокарбоната натрия (дважды порциями по 20 мл), затем снова водой. Экстракт высушивают прокаленным сульфатом натрия, раствор фильтруют через воронку Пегля (рис. 55, В) с уплотненным слоем ваты в круглодонную колбу и упаривают с помощью роторного испарителя (примечание 8). Остаток растворяют в минимальном количестве толуола (0.5–1.0 мл) и разбавляют

десятикратным объемом петролейного эфира (примечание 9). Смесь выдерживают 30 мин в ледяной бане или в холодильнике, отфильтровывают выпавший осадок на воронке Хирша (рис. 55, А), промывают петролейным эфиром и сушат. При необходимости продукт перекристаллизовывают из смеси толуол–петролейный эфир. Выход этилового эфира *N-трет*-бутоксикарбонилфенилаланилглицина — около 0.65 г (94%) с т. пл. 85–86 °С, $[\alpha]_D^{20} = -4.5$ ($c = 1$, EtOH).

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 7.27 (м, 5H, аром. CH), 6.39 (уш. т, 1H, NH), 4.96 (уш. д, 1H, NH), 4.38 (м, 1H, CH), 4.11 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 3.98 (дд, $J^1 = 3.9$ Гц, $J^2 = 8.3$ Гц, 2H, CH₂), 3.08 (м, 2H, CH₂), 1.41 (с, 9H, 3CH₃), 1.28 м. д. (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃)

Примечания

1. Получение гидрохлорида этилового эфира глицина описано в работе 115.
2. Получение *L-N-трет*-бутоксикарбонилфенилаланина описано в работе 75.
3. Реагент чувствителен к влаге воздуха, поэтому его отвешивают и хранят до применения в бюксе с плотной крышкой.
4. Реагент можно заменить эквивалентным количеством бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфатом (BOR®), тетрафторборатом или гексафторфосфатом бензотриазол-1-илокси(тетраметилурония) (TBTU или HBTU).
5. Реакцию проводят в безводной среде в тщательно высушенном приборе.
6. Перед выполнением синтеза следует ознакомиться с разд. 5.2.
7. Реакцию проводят в безводной среде, поэтому после прибавления реагентов колбу следует закрыть хлоркальциевой трубкой или герметичной пробкой.
8. При отсутствии роторного испарителя растворитель досуха отгоняют на водяной бане (рис. 29).
9. Продукт часто выделяется в виде бесцветного медленно кристаллизующегося масла. Для ускорения кристаллизации его затирают шпателем или вносят кристаллическую затравку.

Утилизация отходов

1. Водную фазу после экстракции продукта слить в сборник «Растворы кислот/органические растворители».

2. Отгон этилацетата и маточный раствор после выделения продукта слить в сборник «Органические растворители, не содержащие галогенов».

Обсуждение

Белки и пептиды — биополимеры, построенные из аминокислот, остатки которых связаны в полимерную цепь пептидными (амидными) связями. В общем случае образование пептидной связи между двумя аминокислотами представляет собой ацилирование α -аминогруппы одной аминокислоты α -карбоксильной группой другой. На практике пептидный синтез имеет ряд сложностей, для преодоления которых применяют специальные методы защиты и активации аминокислот. В большинстве случаев препаративный синтез пептидов проводят в несколько стадий, включающих защиту аминокислот, активацию карбоксильной группы одной из аминокислот, образование пептидной связи, удаление защитных групп.

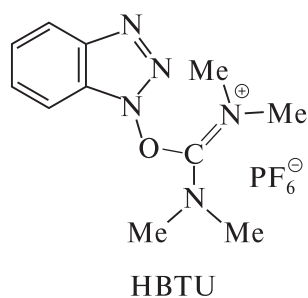
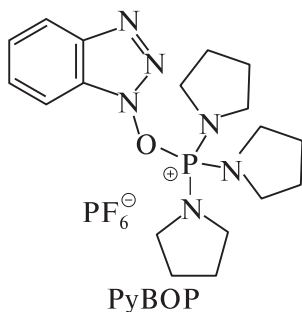
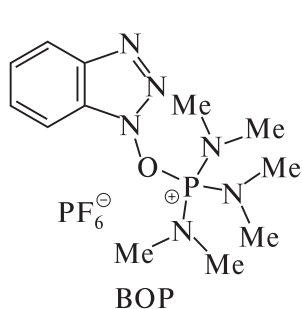
В простейшем примере для образования пептидной связи при получении дипептида функциональные группы исходных аминокислот защищают, используя принцип ортогональной стабильности, т. е. группы, применяемые для защиты α -амино- и α -карбоксильной группы расщепляются в различных условиях, что позволяет провести их селективное удаление. Кроме того, во многих случаях защитные группы применяют и для блокирования функциональных групп в боковых цепях аминокислот. При этом защитные группы, применяемые в пептидном синтезе, должны удаляться в относительно мягких условиях, исключающих расщепление пептидных связей или рацемизацию аминокислотных остатков. В одном из аминокислотных остатков, называемом N-концевым, защищается аминогруппа, в то время как во второй аминокислоте (называемой C-концевой) с помощью защитной группы блокирует карбоксильная группа.

Для защиты аминогрупп аминокислот в пептидном синтезе наибольшее распространение получили карбаматные защитные группы. Так, в приведенном примере для защиты N-концевой аминокислоты (фенилаланина) использована *трет*-бутоксикарбонильная (Boc-) защитная группа, удаляемая в кислотных условиях. Для блокирования C-концевой аминокислоты обычно применяют защитные группы эфирного типа, например метиловые, этиловые, *трет*-бутиловые или бензиловые эфиры. В приведенном примере C-концевая аминокислота (глицин) использована в виде этилового эфира. Перечисленные эфирные защитные группы для C-концевых аминокислот обычно применяют для образования пептидного синтеза «классическим» методом

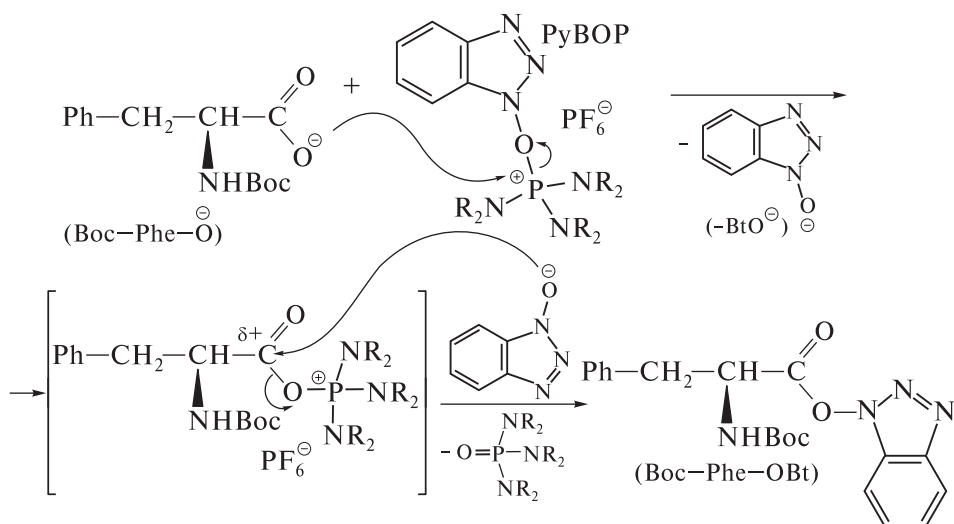
синтеза в растворе. В более эффективном твердофазном методе синтеза пептидов используют защитные группы, связанные с полимерной матрицей, что позволяет иммобилизовать С-концевую аминокислоту на поверхности полимерного носителя.

Методы активации карбоксильной группы (например трансформация в хлорангидриды или ангидриды), широко применяемые в органической химии, оказались неприменимы в области пептидного синтеза. Для эффективной активации защищенных аминокислот с минимальной рацемизацией оказался пригоден ряд методов, основанных на использовании азидов, смешанных ангидридов, карбодиимидов и активированных эфиров аминокислот. Последний метод, получивший в настоящее время наибольшее распространение, основан на применении эфиров аминокислот, содержащих в сложноэфирной группировке электроноакцепторные радикалы. Так, к активированным эфирам относят производные *n*-нитрофенола, пентафторфенола, N-гидроксисукцинимиды или N-гидроксibenзотриазола. Активированные эфиры обладают рядом важных преимуществ, из которых следует отметить их стабильность, высокую реакционную способность, высокие выходы продуктов, отсутствие рацемизации и доступность. Получают их конденсацией соответствующих гидроксипроизводных и защищенных аминокислот под действием производных карбодиимида, например дициклогексилкарбодиимида. Однако полученный этим методом активированный эфир, как правило, загрязнен побочным продуктом — дициклогексилмочевинной.

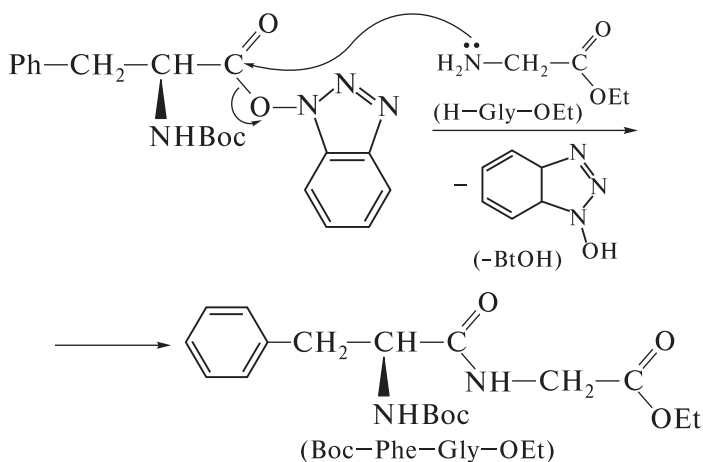
Более эффективными и простыми в применении являются методы активации аминокислот, основанные на использовании конденсирующих агентов. Одними из первых реагентов этого типа — соли бензотриазол-1-илокситриаминофосфония, реагенты BOP и PyBOP — были разработаны Б. Кастро в начале 90-х годов XX века. Позднее появились близкие к реагентам Кастро по механизму действия, эффективности и реакционной способности реагенты HBTU и HBTU и ряд других аналогичных конденсирующих агентов.



Механизм действия конденсирующих агентов этого типа связан с их способностью активировать аминокислоты через образование их гидроксибензотриазоловых эфиров. Активации подвергается анион аминокислоты, который, будучи нуклеофилом, атакует атом фосфора в триаминофосфониевой соли. В результате отщепляется анион гидроксибензотриазола и образуется смешанный ангидрид защищенной аминокислоты и триаминофосфония. Это приводит к увеличению положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы, вследствие чего он на следующей стадии атакуется анионом бензотриазола. Таким образом, эта цепь превращений приводит к формированию гидроксибензотриазолового эфира N-защищенной аминокислоты.



В образовавшемся активированном эфире остаток гидроксибензотриазола является хорошей уходящей группой, а из-за электроноакцепторного влияния бензотриазольного фрагмента атом углерода карбонильной группы имеет высокий положительный заряд. Поэтому карбонильная группа легко атакуется нуклеофильной аминогруппой C-концевой аминокислоты, что ведет к отщеплению остатка N-гидроксибензотриазола и образованию пептидной связи.



Названные конденсирующие агенты оказались пригодны для проведения пептидного синтеза как классическим методом в растворе, так и твердофазным методом. Простота в использовании, высокий выход продуктов, отсутствие рацемизации и побочных реакций обуславливают их широкое применение не только в области пептидного синтеза, но и для модификации любых карбоновых кислот.

Выбор защитных группировок в соответствии с принципом ортогональной стабильности позволяет провести селективное удаление одной из защитных групп полученного дипептида, не затрагивая вторую. Так, обработка дипептида трифторуксусной кислотой позволяет удалить карбаматную защиту аминогруппы, не затрагивая защиту С-конца дипептида. Это может быть использовано для дальнейшего наращивания полипептидной цепи путем конденсации следующего аминокислотного остатка с полученным дипептидом, имеющим С-концевую защитную группировку. Мягким щелочным гидролизом с С- и N-защищенного дипептида можно удалить эфирную группу, что позволяет провести дальнейшую модификацию дипептида по С-концевой аминогруппе.

Приведенная методика является универсальным методом синтеза олигопептидов, поэтому она может быть использована для получения ди- и олигопептидов на основе эфиров аминокислот (например, приведенных в табл. 54) и N-защищенных аминокислот (например с Воспроизводными, табл. 41).

Приложение 1. **ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

1. **Аммиак.** Сильно воздействуя на слизистую оболочку, вызывает приступ кашля, слезотечение и воспаление глаз, жжение в горле, тошноту, удушье. Первая помощь при отравлении — свежий воздух, кислород и пары уксусной кислоты (вдыхание), при сильном отравлении — искусственное дыхание.
2. **Амины ароматические: анилин, толуидины, хлоранилины, броманилины и нитроанилины.** Являются сильными ядами для крови и нервной системы. Вдыхание паров аминов вызывает головокружение, рвоту, приводит к потере сознания и явлениям паралича. Всасываются через кожу. Многие ароматические амины являются канцерогенами. При отравлении — дышать свежим воздухом, вдыхать кислород, пить молоко. ПДК (анилин) 0.1 мг/м^3 .
3. **Ацетон.** Пары ацетона действуют раздражающим образом на верхние дыхательные пути. Иногда содержит ядовитые примеси, которые усиливают вредное воздействие на организм.
4. **Бензилхлорид (бензилбромид).** Обладает слезоточивым действием, вызывает раздражение слизистых оболочек глаз и носа. Попадание на кожу жидкого бензилхлорида вызывает тяжелый воспалительный процесс. Индуцирует повреждение ДНК и хромосомные aberrации. LD_{50} 1.6 г/кг (мыши). При попадании на кожу следует обмыть пораженное место спиртовым раствором аммиака.
5. **Бензин, лигроин, керосин.** Действуют одурманивающим образом и оказывают вредное действие на здоровье человека. При легком отравлении необходим свежий воздух, при сильном — искусственное дыхание и свежий воздух.
6. **Бензоилхлорид** вызывает сильное раздражение слизистых оболочек.
7. **Бензол.** Вдыхание паров бензола действует на нервную систему (головные боли, тошнота, наркотическое действие). Бензол является кровяным и сосудистым ядом и при хроническом отравлении вызывает лейкопению, тромбоцитопению, анемию, а также обладает кумулятивным и канцерогенным действием. Сильно раздражает кожу. LD_{50} 0.3 г/кг (мыши). При отравлении бензолом следует применять искусственное дыхание и немедленно обратиться за врачебной помощью. При попадании в желудок рекомендуется вызвать рвоту, ни в коем случае не давать пострадавшему молоко или касторовое масло.
8. **Бром.** Вдыхание паров брома вызывает слезотечение, поражение дыхательных путей, слизистой оболочки, отек легких и ослабление сердечной деятельности. Попадание жидкого брома на кожу вызывает зуд, дли-

тельное воздействие приводит к образованию медленно заживающих язв. ПДК 0,7 мг/м³. При легком отравлении парами брома необходимо вдыхание аммиака, в тяжелых случаях больного помещают в теплое помещение и дают вдыхать кислород. Кожа, обожженная бромом, промывается большим количеством воды, затем 10%-м раствором гидросульфита или сульфита натрия.

9. **Диметилсульфат.** Очень ядовит, обладает канцерогенным и мутагенным действием. Отравление может происходить как при вдыхании его паров, так и при попадании на кожу. Оно сопровождается появлением язв, судорог и может приводить к параличу. Поражение легких проявляется через несколько часов. ПДК 5 мг/м³. Являясь алкилирующим агентом, метилирует клеточные нуклеиновые кислоты. Работу с диметилсульфатом нужно проводить только в вытяжном шкафу с хорошей вентиляцией. При попадании на кожу следует обмыть пораженное место спиртовым раствором аммиака.
10. **Дибутиловый эфир.** Оказывает раздражающее действие на глаза и слизистые оболочки носа и гортани.
11. **Динитробензол.** Ядовит, причем отравление им возможно при вдыхании как паров, так и пыли. Вызывает синюшность, расстройство дыхания, учащенный слабый пульс, иногда потерю сознания. ПДК 4 мг/м³.
12. **Диоксан.** Является наркотиком, нервным ядом, ядом для печени и почек. Пары вызывают раздражение слизистых оболочек. LD₅₀ 5,7 г/кг (мыши). С воздухом образует взрывоопасные смеси.
13. **Изоамилнитрит.** Является сильным ядом, при работе с ним необходимо тщательно соблюдать меры предосторожности, поскольку вдыхание его паров приводит к расширению периферических сосудов и вызывает прилив крови к голове.
14. **Метиловый спирт.** Ядовит. Пары метилового спирта при вдыхании действуют одурманивающим образом. При приеме внутрь метиловый спирт вызывает отравление. Может привести к слепоте, судорогам, потере сознания, перебоям в работе сердца и смерти. ПДК 5 мг/м³.
15. **Муравьиная кислота.** Вдыхание паров муравьиной кислоты вызывает сильное раздражение слизистых оболочек, слезотечение. Попадание на кожу приводит к ожогам, трудно поддающимся лечению. ПДК 9 мг/м³.
16. **Нитросоединения ароматические: нитробензол, нитрохлорбензол, нитроанилин.** Являются сильными ядами для крови и нервной системы. Вдыхание паров нитросоединений вызывает синюшность, головокружение, рвоту, приводит к потере сознания и параличу. Всасываются через кожу. При попадании на кожу следует немедленно смывать их большим количеством спирта. ПДК 0,5 мг/м³. При отравлении — свежий воздух, вдыхание кислорода.
17. **Нитрометан.** Является наркотиком, обладает судорожным действием.
18. **Оксиды азота.** Очень опасны, действие их проявляется не сразу, а лишь по истечении некоторого времени. Действуют на слизистую оболочку и дыхательные пути, вызывают раздражение глаз, сухость в горле, кашель, иногда тошноту и рвоту. Вызывают отек легких, который развивается через некоторое время после отравления. При длительной работе в атмосфере окси-

дов азота возникают различные хронические заболевания. ПДК 5 мг/м^3 . При отравлении оксидами азота необходимо вдыхание кислорода, а ввиду возможного отека легких и нарушения кровообращения следует избегать всяких усилий, необходимо обеспечить полный покой. Пострадавший должен находиться в теплом помещении, его следует укутать в одеяло, применять теплые компрессы.

19. **Петролейный эфир.** В большой концентрации пары эфира действуют одурманивающим образом. При легком отравлении необходим свежий воздух, при сильном — искусственное дыхание и свежий воздух, кислород.
20. **Пиридин.** Пары пиридина вызывают раздражение слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей, першение в горле, кашель, воспаление кожи (дерматит и экзему) с сильным жжением, боли в желудке. ПДК 5 мг/м^3 .
21. **Пропиловый спирт (изо-).** Действует сходно с этиловым спиртом.
22. **Сероуглерод.** При вдыхании небольших количеств паров действует как сильный нервный яд, обладает наркотическим действием и вызывает расстройство нервной системы с тяжелыми последствиями. Пары сероуглерода взрыво- и пожароопасны. ПДК 10 мг/м^3 .
23. **Толуол.** Обладает физиологическим действием, аналогичным бензолу.
24. **Уксусная кислота.** Пары действуют раздражающим образом на слизистые оболочки и кожу. Ледяная уксусная кислота сильно обжигает кожу, при попадании на кожу ее следует смыть большим количеством воды.
25. **Фенол.** Яд, действующий на нервную систему, обладающий сильным местным раздражающим действием, при попадании на кожу вызывает ожоги. При несвоевременной обработке (смывание фенола спиртом) пораженной части тела вызывает долго незаживающие язвы.
26. **Хинон.** Действует на нервную и кровеносную системы, вызывает кислородное голодание организма, обладает раздражающим действием, вызывает конъюнктивит глаз и роговицы. $LD_{50} 0.13 \text{ г/кг}$ (крысы). ПДК 0.05 мг/м^3 .
27. **Хлоруксусная кислота.** На коже вызывает ожоги, сопровождающиеся обширным слущиванием кожи. Ожог проходит быстро и рубцов после заживления не оставляет. ПДК 5 мг/м^3 .
28. **Хлороформ.** Наркотик, действует на внутренние органы, нарушает обмен веществ. При работе с хлороформом возможно отравление образующимся из него фосгеном. Хлороформ вызывает нарушение сердечного ритма, атрофию печени, обладает канцерогенным действием. $LD_{50} 0.3 \text{ г/кг}$ (мыши).
29. **Четыреххлористый углерод.** Наркотик, по сравнению с хлороформом оказывает более сильное поражающее действие на организм. При отравлении вызывает головную боль, судороги и экзему. $LD_{50} 12 \text{ г/кг}$ (мыши).
30. **Этилацетат.** Обладает наркотическим действием, его пары при вдыхании производят одурманивающее действие, раздражают слизистые оболочки. Первая помощь при отравлении — свежий воздух.
31. **Этиловый спирт.** Наркотик, вызывающий сначала возбуждение. Длительное воздействие приводит к серьезным сбоям в работе нервной системы, пищеварительного аппарата и сердечно-сосудистой системы.

Приложение 2. ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСТВОРОВ НЕОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И ОСНОВАНИЙ

Таблица 55. Плотность водных растворов гидроксида натрия

Плот- ность	Содержание NaOH, г		Плот- ность	Содержание NaOH, г		Плот- ность	Содержание NaOH, г	
	в 100 г	в 1 л		в 100 г	в 1 л		в 100 г	в 1 л
1.010	1	10.10	1.131	12	135.7	1.349	32	431.7
1.021	2	20.41	1.153	14	161.4	1.370	34	465.7
1.032	3	30.95	1.175	16	188.0	1.390	36	500.4
1.043	4	41.71	1.197	18	215.5	1.410	38	535.8
1.054	5	52.69	1.219	20	243.8	1.430	40	572.0
1.065	6	63.89	1.241	22	273.0	1.449	42	608.7
1.076	7	75.31	1.263	24	303.1	1.469	44	646.1
1.087	8	86.95	1.285	26	334.0	1.487	46	684.2
1.098	9	98.81	1.306	28	365.8	1.507	48	723.1
1.109	10	110.9	1.328	30	398.4	1.525	50	762.7

Таблица 56. Плотность водных растворов аммиака

Плот- ность	Содержание NH ₄ OH, г		Плот- ность	Содержание NH ₄ OH, г		Плот- ность	Содержание NH ₄ OH, г	
	в 100 г	в 1 л		в 100 г	в 1 л		в 100 г	в 1 л
0.994	1	9.94	0.950	12	114.0	0.916	22	201.6
0.990	2	19.79	0.955	14	132	0.910	24	218.4
0.981	4	39.24	0.936	16	149.6	0.904	26	235.0
0.973	6	58.38	0.930	18	167.3	0.898	28	251.4
0.965	8	77.21	0.923	20	184.6	0.892	30	267.6
0.958	10	95.75						

Таблица 57. Плотность водных растворов гидроксида калия

Плотность	Содержание КОН, г		Плотность	Содержание КОН, г		Плотность	Содержание КОН, г	
	в 100 г	в 1 л		в 100 г	в 1 л		в 100 г	в 1 л
1.007	0.9	9	1.162	18.6	216	1.370	36.9	506
1.014	1.7	17	1.171	19.5	228	1.383	37.8	522
1.022	2.6	26	1.180	20.5	242	1.397	38.9	543
1.029	3.5	36	1.190	21.4	255	1.410	39.9	563
1.037	4.5	46	1.200	22.4	269	1.424	40.9	582
1.045	5.6	58	1.210	23.3	282	1.438	42.1	605
1.052	6.4	67	1.220	24.2	295	1.453	43.4	631
1.060	7.4	78	1.231	25.1	309	1.468	44.6	655
1.067	8.2	88	1.241	26.1	324	1.483	45.8	679
1.075	9.2	99	1.252	27.0	338	1.498	47.1	706
1.083	10.1	109	1.263	28.0	353	1.514	48.3	731
1.091	10.9	119	1.274	28.9	368	1.530	49.4	756
1.100	12.0	132	1.285	29.8	385	1.546	50.6	779
1.108	12.9	143	1.297	30.7	398	1.563	51.9	811
1.116	13.8	153	1.308	31.8	416	1.580	53.2	840
1.125	14.8	167	1.320	32.7	432	1.597	54.5	870
1.134	15.7	178	1.332	33.7	449	1.615	55.9	900
1.143	16.5	188	1.345	34.9	469	1.634	57.5	940
1.152	17.6	203	1.357	35.9	487			

Таблица 58. Плотность водных растворов соляной кислоты

Плотность	Содержание HCl, г		Плотность	Содержание HCl, г		Плотность	Содержание HCl, г	
	в 100 г	в 1 л		в 100 г	в 1 л		в 100 г	в 1 л
1.003	1	10.03	1.068	14	149.5	1.139	28	319.0
1.008	2	20.16	1.078	16	172.4	1.149	30	344.8
1.018	4	40.72	1.088	18	195.8	1.159	32	371.0
1.028	6	61.67	1.098	20	219.6	1.169	34	397.5
1.038	8	83.01	1.108	22	243.8	1.179	36	424.4
1.047	10	104.7	1.119	24	268.5	1.189	38	451.6
1.057	12	126.9	1.129	26	293.5	1.198	40	479.2

Таблица 59. Плотность водных растворов азотной кислоты

Плот- ность	Содержание HNO ₃ , г		Плот- ность	Содержание HNO ₃ , г		Плот- ность	Содержание HNO ₃ , г	
	в 100 г	в 1 л		в 100 г	в 1 л		в 100 г	в 1 л
1.004	1	10.04	1.214	35	424.9	1.409	69	972.3
1.009	2	20.18	1.221	36	439.4	1.413	70	989.4
1.015	3	30.44	1.227	37	454.0	1.418	71	1006
1.020	4	40.80	1.234	38	468.7	1.422	72	1024
1.026	5	51.28	1.240	39	483.6	1.426	73	1041
1.031	6	61.87	1.246	40	498.5	1.430	74	1058
1.037	7	72.53	1.253	41	513.6	1.434	75	1075
1.043	8	83.42	1.259	42	528.8	1.438	75	1093
1.049	9	94.37	1.266	43	544.2	1.441	77	1110
1.054	10	105.4	1.272	44	559.6	1.445	78	1127
1.060	11	116,6	1.278	45	575.2	1.449	79	1144
1.066	12	127.9	1.285	46	591.4	1.452	80	1162
1.072	13	139.4	1.291	47	606.8	1.456	81	1179
1.078	14	150.9	1.298	48	622.8	1.459	82	1196
1.084	15	162.6	1.304	49	639.0	1.462	83	1214
1.090	16	174.4	1.310	50	655.0	1.466	84	1231
1.096	17	186.4	1.316	51	671.2	1.469	85	1248
1.103	18	198.5	1.322	52	687.4	1.472	86	1266
1.109	19	210.7	1.328	53	703.7	1.475	87	1283
1.115	20	223.0	1.334	54	720.1	1.477	88	1300
1.121	21	235.5	1.339	55	736.6	1.480	89	1317
1.128	22	248.1	1.345	56	753.1	1.483	90	1334
1.134	23	260.8	1.351	57	769.8	1.485	91	1351
1.140	24	273.7	1.356	58	786.5	1.487	92	1368
1.147	25	286.7	1.361	59	803.2	1.489	93	1385
1.153	26	299.9	1.367	60	820.0	1.491	94	1402
1.160	27	313.2	1.372	61	836.9	1.493	95	1419
1.167	28	326.6	1.377	62	853.7	1.495	96	1435
1.173	29	340.3	1.382	63	870.5	1.497	97	1452
1.180	30	354.0	1.387	64	887.4	1.501	98	1471
1.187	31	367.9	1.391	65	904.3	1.506	99	1491
1.193	32	381.9	1.396	66	921.3	1.513	100	1513
1.200	33	396.1	1.400	67	938.3			
1.207	34	410.4	1.405	68	955.3			

Таблица 60. Плотность водных растворов серной кислоты

Плот- ность	Содержание H ₂ SO ₄ , г		Плот- ность	Содержание H ₂ SO ₄ , г		Плот- ность	Содержание H ₂ SO ₄ , г	
	в 100 г	в 1 л		в 100 г	в 1 л		в 100 г	в 1 л
1.005	1	10.0	1.260	35	441.0	1.599	69	1103
1.012	2	20.2	1.268	36	456.6	1.611	70	1127
1.018	3	30.5	1.277	37	472.5	1.622	71	1152
1.025	4	41.0	1.286	38	488.5	1.634	72	1176
1.032	5	51.5	1.294	39	504.7	1.646	73	1201
1.038	6	62.3	1.303	40	521.1	1.657	74	1226
1.045	7	73.2	1.312	41	537.8	1.669	75	1252
1.053	8	84.2	1.321	42	554.6	1.681	76	1278
1.059	9	95.3	1.329	43	571.6	1.693	77	1303
1.066	10	106.6	1.338	44	588.9	1.704	78	1329
1.073	11	118.0	1.348	45	606.4	1.716	79	1355
1.080	12	129.6	1.357	46	624.2	1.727	80	1382
1.087	13	141.4	1.366	47	642.2	1.738	81	1408
1.095	14	153.3	1.376	48	660.4	1.749	82	1434
1.102	15	165.3	1.385	49	678.8	1.759	83	1460
1.109	16	177.5	1.395	50	697.6	1.769	84	1486
1.117	17	189.9	1.405	51	716.5	1.779	85	1512
1.124	18	202.4	1.415	52	735.7	1.787	86	1537
1.132	19	215.0	1.425	53	755.5	1.795	87	1562
1.139	20	227.9	1.435	54	774.9	1.802	88	1586
1.147	21	240.9	1.445	55	794.9	1.809	89	1610
1.155	22	254.1	1.456	56	815.2	1.814	90	1633
1.163	23	267.4	1.466	57	835.7	1.819	91	1656
1.170	24	280.9	1.477	58	856.5	1.824	92	1678
1.178	25	294.6	1.488	59	877.6	1.828	93	1700
1.186	26	308.4	1.498	60	899.0	1.831	94	1721
1.194	27	322.4	1.509	61	920.6	1.834	95	1742
1.202	28	336.6	1.520	62	942.4	1.836	96	1762
1.210	29	351.0	1.531	63	964.5	1.836	97	1781
1.219	30	365.6	1.542	64	986.9	1.836	98	1799
1.227	31	380.3	1.553	65	1010	1.834	99	1816
1.235	32	395.2	1.565	66	1033	1.834	100	1831
1.243	33	410.3	1.576	67	1056			
1.252	34	425.5	1.587	68	1079			

Приложение 3. КРАТКИЙ СПРАВОЧНИК ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ КОНСТАНТ ОРГАНИЧЕСКИХ И НЕОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ПРАКТИКУМЕ

Ниже приведены основные константы 400 органических соединений и наиболее важных жидких неорганических реагентов, необходимые для выполнения практических работ по органическому синтезу. Все приведенные соединения расположены в алфавитном порядке их наиболее распространенных названий. В таблице приведены:

- **относительная молекулярная масса** (M_r) в атомных единицах массы, рассчитанная по углеродной шкале;
- **плотность** (ρ) в г/см³ при 20 °С;
- **температура плавления** (т. пл.) в °С;
- **температура кипения** (т. кип.) в °С для нормального атмосферного давления. Если данные относятся к другому давлению, последнее указывается (в мм рт. ст.) после значения температуры, например 130/15 означает, что т. кип. вещества составляет 130 °С при 15 мм рт. ст. Если после температуры стоит «разл.» или «возг.», это означает, что вещество при температуре кипения или плавления разлагается или возгоняется;
- **показатель преломления** (n_D^{20}), приводится для D-линии натрия (λ 589.3 нм) при 20 °С;
- **удельное вращение** ($[\alpha]_D^{20}$), приводится для D-линии натрия (λ 589.3 нм) при 20 °С. В скобках после величины удельного вращении указаны растворитель и концентрация раствора (в %), в которых он определялся.

№	Название вещества $[\alpha]_D^{20}$	M_r	ρ	т. пл.	т. кип.	n_D^{20}
1.	Адипиновая кислота	222	—	151	—	—
2.	Акриловая кислота	72	1.05	13	139	1.4202
3.	L-Аланин $[\alpha]_D^{20} +15$ ($c = 10, 6 \text{ н HCl}$)	89	—	314	—	—
4.	Аликват 336 (хлорид метилтриоктиламмония)	404	0.88	—	—	1.4665
5.	Аллилбромид	121	1.4	—	70–71	1.4692
6.	Аллилиодид	168	1.84	—	102	1.5541
7.	n-Амилацетат	130	0.875	—	149.2	1.4023
8.	n-Амилбромид	151	1.218	—	127–129	1.4445
9.	n-Амиловый спирт (пентанол-1)	88	0.814	—	137.8	1.4101
10.	n-Аминобензойная кислота	137	—	189	—	—
11.	2-Аминофенол	109	—	175 возг.	—	—
12.	o-Анизидин	123	1.09	3–6	225	1.5743
13.	p-Анизидин	123	—	56–59	243	—
14.	Анизол	108	0.995	—	155	1.5170
15.	Анилин	93	1.022	—	184.4	1.5863
16.	Антраниловая кислота	137	—	144–148	возг.	—
17.	Антрахинон	208	—	286	—	—
18.	Антрацен	178	—	210–211	340	—
19.	Анtron	194	—	153	—	—
20.	Аспирин (ацетилсалициловая кислота)	180	—	135	—	—
21.	Ацетальдегид	44	0.783	—	20.8	1.3316
22.	n-Ацетамидобензойная кислота	179	—	256	—	—
23.	Ацетанилид	135	—	114	—	—
24.	2-Ацетил-1-гидроксинафталин	186	—	107	—	—
25.	1-Ацетилнафталин	170	1.134	34	296	—
26.	2-Ацетилнафталин	170	—	53	300	—
27.	D,L-N-Ацетилфенилаланин	207	—	151–152	—	—
28.	Ацетилхлорид	78.5	1.105	—	51–52	1.3898
29.	Ацетон	58	0.792	—	56.5	1.3591
30.	3-Ацетотолуидид	149	—	82	—	—
31.	4-Ацетотолуидид	149	—	147	—	—
32.	2-Ацетотолуидид	149	—	110	—	—
33.	Ацетоуксусный эфир	134	1.052	–43	181 разл.	1.4190
34.	Ацетофенон	120	1.026	20.5	202.3	1.5342
35.	Бензальанилин	182	—	52	—	—
36.	Бензальацетон	146	—	40–42	—	—
37.	Бензальацетофенон	146	—	55–56	—	—
38.	Бензальдегид	106	1.049	—	179	1.5456
39.	Бензамид	121	—	128	—	—

Продолжение таблицы

№	Название вещества $[\alpha]_D^{20}$	M_r	ρ	т. пл.	т. кип.	n_D^{20}
40.	Бензгидрол	184	—	68	—	—
41.	Бензиламин	107	0.982	—	184.5	1.5441
42.	Бензилацетат	150	1.058	—	213	1.5232
43.	Бензилбромид	171	1.438	–1 °C	199	1.5750
44.	Бензиловый спирт	108	1.045	—	206	1.5396
45.	N-Бензилфталимид	238	—	116	—	—
46.	Бензилхлорид	126.6	1.103	—	179.4	1.5415
47.	о-Бензоилбензойная кислота	244	—	127	—	—
48.	Бензоилхлорид	140.6	1.219	—	198	1.5537
49.	Бензойная кислота	122	—	121–122	—	—
50.	Бензол	78	0.869	5.5	80	1.5017
51.	Бензотриазол-1-илокситрис-(пирролидино)фосфония гексафторфосфонат (PyBOR®)	520	—	154–156	—	—
52.	Бензофенон	182	1.085	49	306	1.6077
53.	Бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид	702	—	308–310	—	—
54.	Бром	160	3.102	—	58–59	—
55.	4-Броманилин	172	—	65–66	—	—
56.	3-Броманилин	172	1.572	18.5	249	1.6260
57.	2-Броманизол	187	1.5018	—	221–223	1.5725
58.	4-Броманизол	187	—	11.5	215–216	1.5605
59.	4-Бромацетофенон	199	—	54	130/15	—
60.	3-Бром-4-ацетамидотолуол	228	—	117	—	—
61.	4-Бромацетанилид	214	—	167	—	—
62.	4-Бромбензальдегид	185	—	67	—	—
63.	2-Бромбензойная кислота	201	—	148–150	—	—
64.	4-Бромбензойная кислота	201	—	251–253	—	—
65.	Бромбензол	157	1.495	—	156	1.5604
66.	4-Бром-трет-бутилбензол	213	1.251	—	105/14	1.5338
67.	4-Бром-N,N-диметиланилин	200	—	55	264	—
68.	3-Бромидбензол	283	2.19	–9	120/18	1.6601
69.	4-Бромидбензол	283	—	89–91	252	—
70.	4-Бромкоричная кислота	227	—	240–252	—	—
71.	2-Бромметилнафталин	221	—	54–55	212/100	—
72.	4-Бромизопропилбензол	199	1.315	—	216–217	1.5605
73.	4-Бром-2-метиланилин	186	—	57–59	240	—
74.	4-Бром-3-метиланилин	186	—	80–82	240	—
75.	1-Бромнафталин	207	—	6.2	281	1.6528
76.	3-Бромнитробензол	202	1.705	56	138/18	1.5979
77.	4-Бромнитробензол	202	—	124–126	—	—

Продолжение таблицы

№	Название вещества $[\alpha]_D^{20}$	M_r	ρ	т. пл.	т. кип.	n_D^{20}
78.	2-Бром-4-нитротолуол	216	—	77	150/20	—
79.	1-Бромпентан	151	1.22	—95	130	1.4442
80.	2-Бромпентан	151	1.22	—	116–117	1.4410
81.	1-Бромпропан	123	1.35	—110	71	1.4339
82.	N-Бромсукцинимид	178	—	179–180	—	—
83.	2-Бромтиофен	163	1.68	—	149–151	1.5861
84.	4-Бромтолуол	171	1.390	28–29	183–185	1.5477
85.	4-Бромхлорбензол	191.5	1.576	68	196	—
86.	2-Бром-5-хлортиофен	205.5	1.803	—	70/18	1.5962
87.	Бромуксусная кислота	139	—	47–49	208	—
88.	Бромциклогексан	163	1.32	—	166–167	1.4954
89.	3-Бромциклогексен	161	1.4	—	58/12	1.5281
90.	Бромэтан	109	1.46	—119	40	1.4251
91.	(1-Бромэтил)бензол	185	1.36	—	94/16	1.5609
92.	<i>трет</i> -Бутиламин	73	0.70	—67	46	1.3772
93.	<i>н</i> -Бутилацетат	116	0.882	—	126	1.3951
94.	<i>втор</i> -Бутилацетат	116	0.896	—	95–96	1.3947
95.	<i>трет</i> -Бутилацетат	116	0.870	—	112–113	1.3877
96.	4-Бутилацетофенон	176	—	—	138/15	—
97.	4-Бутилбензойная кислота	178	—	98–99	—	—
98.	<i>н</i> -Бутилбензол	134	0.862	—	183.1	1.4898
99.	<i>трет</i> -Бутилбензол	134	0.867	—	168–169	1.4927
100.	<i>втор</i> -Бутилбромид	137	1.251	—	90–91	1.4350
101.	<i>н</i> -Бутилбромид	137	1.277	—	101–102	1.4398
102.	<i>трет</i> -Бутилметансульфамид	151	—	—	42–43	—
103.	1-Бутил-4-метилимидазолия тетрафторборат	226	1.21	—	—	1.420
104.	<i>н</i> -Бутиловый спирт	74	0.810	—	117.2	1.3991
105.	<i>втор</i> -Бутиловый спирт	74	0.806	—	98.5	1.3978
106.	<i>трет</i> -Бутиловый спирт	74	0.775	24–26	83	1.3871
107.	4- <i>трет</i> -Бутилциклогексанол	156	—	62–67	115/15	—
108.	<i>н</i> -Бутилэтиловый эфир	102	0.752	—	92	1.3818
109.	<i>L</i> -N- <i>трет</i> -Бутоксикарбонил- фенилаланин	249	—	86–89	—	—
110.	<i>L</i> -Валин $[\alpha]_D^{20} +27$ ($c = 8, 6$ н HCl)	117	—	295–299	—	—
111.	Гексаметилентетрамин (уротропин)	140	—	280	—	—
112.	Гексан	86	0.66	—95	69	1.3751
113.	Гексен-1	84	0.68	—	66	1.3882
114.	<i>н</i> -Гексилбромид	165	1.18	—85	158	1.4475
115.	Гексин-1	82	0.715	—132	72	1.3990

Продолжение таблицы

№	Название вещества $[\alpha]_D^{20}$	M_r	ρ	т. пл.	т. кип.	n_D^{20}
116.	Гептан	100	0.684	–91	98	1.3871
117.	Гидроксиламина гидрохлорид	69.5	–	159 разл.	–	–
118.	7-Гидрокси-4-метилкумарин	218	–	149–151	–	–
119.	Гидробензоин	214	–	136–137	–	–
120.	Гидрохинон	110	–	169–171	285–287	–
121.	Глицерин	92	1.260	17.9	290 разл.	1.4729
122.	Глицин	75	–	240 разл.	–	–
123.	<i>D</i> -Глюкоза $[\alpha]_D^{20} +53$ ($c = 1, H_2O$)	180	–	149–152	–	–
124.	Грамин	174	–	134	–	–
125.	Дибензальацетон	234	–	112	–	–
126.	1,4-Дибромбензол	236	2.261	89	218.6	–
127.	1,2-Дибромгексан	244	1.58	–	90/18	1.5010
128.	1,4-Дибромнафталин	286	–	82–83	–	–
129.	1,2-Дибромфенилэтан	264	–	72–74	133/20	–
130.	(<i>E</i>)-1,2-Дибромциклогексан	242	1.784	–4	105/20	1.5575
131.	Ди- <i>n</i> -бутиловый эфир	130	0.769	–	142.4	1.3992
132.	Ди(<i>трет</i> -бутил)дикарбонат	218	0.95	23	–	1.409
133.	3,4-Дигидропиран	84	0.92	–70	86	1.4401
134.	Дизоамиловый эфир	158	0.777	–	173.4	1.408
135.	Дизопропиламин	101	0.722	–61	84	1.3921
136.	Дизопропилэтиламин	129	0.742	–50	127	1.414
137.	Диметиламин	45	0.68	–	7.4	–
138.	N,N-Диметиланилин	121	0.956	2.5	193	1.5582
139.	N,N-Диметилацетамид	87	0.937	–20	166	1.4371
140.	Диметилсульфат	126	1.332	–	188	1.3874
141.	Диметилсульфоксид	78	1.10	18–19	189	1.4791
142.	N,N-Диметилформаид	73	0.944	–61	153	1.4304
143.	<i>m</i> -Динитробензол	168	1.575	90	300–302	–
144.	Дифенилметан	168	1.001	26–27	316	1.5788
145.	1,1-Дифенил-1-пропанол	212	–	94–95	172/14	–
146.	1,1-Дифенил-1-этанол	198	–	78	–	–
147.	<i>n</i> -Дихлорбензол	147	1.458	53	174	1.5210
148.	Дихлорметан	85	1.325	–	40	1.4240
149.	N,N-Диэтиланилин	149	0.935	–	215	1.5411
150.	N,N-Диэтиламин	73	0.707	–50	55	1.385
151.	Диэтилацетамидомалонат	217	–	96–98	185/20	–
152.	Диэтилбензилфосфонат	228	1.095	–	108/1	1.4971
153.	Диэтиленгликоль	106	1.118	–	245	–
154.	Диэтиловый эфир	74	0.714	–116	34.6	1.3542

Продолжение таблицы

№	Название вещества $[\alpha]_D^{20}$	M_r	ρ	т. пл.	т. кип.	n_D^{20}
155.	Диэтиловый эфир адипиновой кислоты	202	1.009	—	138/20	1.4281
156.	Диэтиловый эфир изофталевой кислоты	222	1.123	11.5	285	1.508
157.	Диэтиловый эфир малоновой кислоты	160	1.055	–51	199	1.4131
158.	Диэтиловый эфир себациновой кислоты	258	0.965	—	156/6	1.4368
159.	Диэтиловый эфир терефталевой кислоты	222	1.110	43–44	302	1.4909
160.	Диэтиловый эфир шавелевой кислоты	1.46	1.079	—	186	1.4101
161.	Диэтиловый эфир фталевой кислоты	222	1.121	—	298–299	1.5019
162.	Диэтиловый эфир янтарной кислоты	174	1.040	—	105/15	1.4200
163.	Изоамилацетат	130	0.872	—	142.5	1.4053
164.	Изоамилбромид	151	1.22	—	120–121	1.4413
165.	Изоамиловый спирт	88	0.812	—	132	1.4058
166.	Изоамилсалицилат	208	1.054	—	275–278	1.5080
167.	Изоамилэтиловый эфир	116	0.764	—	112	—
168.	Изобутилацетат	116	0.870	—	118	1.3907
169.	Изобутилбромид	137	1.272	—	91–93	1.4361
170.	2-(4-Изобутилфенил)пропионовая кислота (ибупрофен)	206	—	—	75–76	—
171.	Изобутиловый спирт	74	0.803	—	108	1.3977
172.	<i>L</i> -Изолейцин $[\alpha]_D^{20} +40$ ($c = 2, 5$ н HCl)	132	—	168–170	—	—
173.	Изопропилацетат	102	0.872	–73	91	1.3770
174.	4-Изопропилбензойная кислота	163	—	155	—	—
175.	Изопропилбензол (кумол)	122	0.862	—	152.5	1.4915
176.	Изопропилбромид	123	1.31	—	59.4	1.4255
177.	Изопропиловый спирт	60	0.789	—	82.4	1.3776
178.	Имидазол	68	—	88–91	256	—
179.	Инданон-1	132	1.10	38–40	243	—
180.	Индол	117	—	52.5	—	—
181.	Иодбензол	204	1.838	—	188.7	1.6213
182.	4-Иодтолуол	218	—	35–6	211–215	—
183.	4-Иодфторбензол	222	1.925	–20	184	1.5831
184.	4-Иодхлорбензол	238	—	56–57	—	—
185.	<i>транс</i> -Коричная кислота	148	—	133	—	—
186.	4-Крезилметиловый эфир	122	0.976	—	65/14	1.5120
187.	<i>о</i> -Крезол (2-метилфенол)	108	1.047	30.9	190	1.5453

Продолжение таблицы

№	Название вещества $[\alpha]_D^{20}$	M_r	ρ	т. пл.	т. кип.	n_D^{20}
188.	м-Крезол (3-метилфенол)	108	1.034	11.3	202.3	1.5398
189.	п-Крезол (4-метилфенол)	108	1.034	36	202.5	1.5395
190.	о-Ксилол	106	0.881	–	144	1.5070
191.	м-Ксилол	106	0.864	–	139.3	1.4972
192.	п-Ксилол	106	0.861	13.2	138.5	1.5004
193.	L-Лейцин $[\alpha]_D^{20} +13$ ($c = 2$, H_2O)	131	–	148–150	–	–
194.	Малеиновый ангидрид	98	–	55–56	200	–
195.	Масляная кислота	88	0.964	–5	162	1.3981
196.	Метанол	32	0.79	–98	64.7	1.3292
197.	Метансульфохлорид	114.5	1.48	–	60/20	1.452
198.	Метиламин	39	–	–6.3	–	–
199.	4-Метилацетофенон	134	1.01	22–24	226	1.5334
200.	п-Метилбензоилхлорид	154.5	1.17	–	225	–
201.	2-Метил-2-бутанол	102	0.805	–12	102	1.4052
202.	1-Метилимидазол	82	1.03	–60	198	1.4951
203.	Метилиодид	142	2.28	–64	43	1.5310
204.	1-Метилнафталин	142	1.0	–22	243	1.6153
205.	2-Метилнафталин	142	–	33–36	242	–
206.	2-Метил-4-нитроанилин	152	–	130–132	–	–
207.	2-Метил-5-нитроанилин	152	–	104–107	–	–
208.	4-Метил-2-нитроанилин	152	–	114–118	–	–
209.	4-Метил-3-нитроанилин	152	–	74–77	–	–
210.	3-Метил-4-нитроанилин	152	–	130–137	–	–
211.	5-Метил-2-нитроанилин	152	–	106–108	–	–
212.	2-Метил-4-нитроацетанилид	194	–	196–198	–	–
213.	3-Метил-4-нитроацетанилид	194	–	127	–	–
214.	4-Метил-2-нитроацетанилид	194	–	96	–	–
215.	5-Метил-2-нитрофенол	153	–	129–130	–	–
216.	5-Метил-2-нитрозофенол	137	–	158–160	–	–
217.	(S)-2-Метил-CBS-оксазаборолидин $[\alpha]_D^{20} +77$ ($c = 1$, PhMe)	277	–	115–117	–	–
218.	2-Метилпропандиол-1,2	90	1.01	–91	123/20	1.4451
219.	L-Метионин $[\alpha]_D^{20} +23$ ($c = 2$, 1 н HCl)	149	–	283 разл.	–	–
220.	2-Метилфуран	82	0.913	–	63	1.4349
221.	Метилэтилкетон	72	0.805	–	79.6	1.3785
222.	4-Метоксиацетофенон	150	–	36–38	154/26	–
223.	3-Метоксибензальдегид	136	1.12	–	143/50	1.5531
224.	4-Метоксибензальдегид	136	1.19	–1 °C	248	1.5732

Продолжение таблицы

№	Название вещества $[\alpha]_D^{20}$	M_r	ρ	т. пл.	т. кип.	n_D^{20}
225.	4-Метоксибензоилхлорид	171	1.26	22	263	1.5531
226.	4-Метоксибензойная (анисовая) кислота	152	—	184	275–280	—
227.	2-Метоксинафталин	158	—	72	274	—
228.	Мочевина	60	—	133 возг.	—	—
229.	Муравьиная кислота	46	—	8	101	1.3714
230.	Нафталин	128	—	80.2	—	—
231.	1-Нафтилацетат	186	—	44–46	—	—
232.	2-Нафтилацетат	186	—	68–70	—	—
233.	1-Нафтойная кислота	172	—	160–162	—	—
234.	2-Нафтойная кислота	172	—	180–183	—	—
235.	1-Нафтол	144	—	96	280	—
236.	2-Нафтол	144	—	123	286	—
237.	о-Нитроанизол	153	—	9–12	273	1.5612
238.	2-Нитроанилин	138	—	74–76	248	—
239.	3-Нитроанилин	138	—	114	—	—
240.	4-Нитроанилин	138	—	148	—	—
241.	4-Нитроацетанилид	180	—	207	—	—
242.	4-Нитробензальдегид	151	—	103–106	—	—
243.	п-Нитробензоилхлорид	185	—	71–74	205/105	—
244.	4-Нитробензойная кислота	167	—	240–242	—	—
245.	3-Нитробензойная кислота	167	—	140–141	—	—
246.	Нитробензол	123	1.203	—	210.9	1.5530
247.	3-Нитробромбензол	202	1.704	56.4	256–257	—
248.	4-Нитробромбензол	202	—	124–126	—	—
249.	4-Нитрозофенол	123	—	125–130	—	—
250.	Нитрометан	61	1.138	—	101	1.3935
251.	1-Нитронафталин	173	—	61.5	—	—
252.	β-Нитростирол	149	—	57–58	—	—
253.	2-Нитротолуол	137	1.163	—	222.3	1.5474
254.	4-Нитротолуол	137	—	51.19	—	—
255.	4-Нитрофенетол	167	—	60	—	—
256.	2-Нитрофенол	139	—	45	—	—
257.	4-Нитрофенол	139	—	115	—	—
258.	2-Нитрохлорбензол	157	—	31–32	246	—
259.	3-Нитрохлорбензол	157	1.343	46	235–236	—
260.	4-Нитрохлорбензол	157	—	83	—	—
261.	Оксихлорид фосфора	153	1.645	1.25	106	—
262.	Октен-1	112	0.715	–101	123	1.4081
263.	Октин-1	110	0.747	–80	128	1.4162

Продолжение таблицы

№	Название вещества $[\alpha]_D^{20}$	M_r	ρ	т. пл.	т. кип.	n_D^{20}
264.	Пентан	72	0.626	–130	36	1.3582
265.	2-Пентанол	88	0.81	–	118–119	1.4061
266.	3-Пентанон	88	0.82	–	114–115	1.4102
267.	Пентаэритрит	138	–	260	–	–
268.	Пероксид бензоила	242	–	106 разл.	–	–
269.	Пинакон (2,3-диметил-2,3-бутандиол)	118	–	43	172/739	–
270.	Пиридин	79	0.978	–42	115	1.5092
271.	Пироглизиновая кислота	112	–	133–134	–	–
272.	<i>L</i> -Пролин $[\alpha]_D^{20}$ –84 ($c = 4$, H_2O)	115	–	223	–	–
273.	Пропаргиловый спирт	56	0.963	–53	115	1.4323
274.	<i>n</i> -Пропилбромид	123	1.353	–	70.8	1.4341
275.	<i>n</i> -Пропиловый спирт	60	0.804	–	97.2	1.3850
276.	Пропионовая кислота	74	0.993	–24	141	1.3861
277.	Пропиофенон	134	1.012	21	92/11	1.5270
278.	Резорцин	110	–	110–113	178/16	–
279.	Салициловая кислота	138	1.443	159–160	211	1.565
280.	Салициловый альдегид	122	1.167	–	197	1.5735
281.	Себаценовая кислота	202	–	124.5	294.5	–
282.	<i>L</i> -Серин $[\alpha]_D^{20}$ +14 ($c = 10$, 1 н HCl)	105	–	222 разл.	–	–
283.	<i>транс</i> -Стильбен	180	–	110–115	305/744	–
284.	Стирол	104	0.909	–31	145–146	1.5462
285.	Сульфаниловая кислота	173	–	288	разл.	–
286.	Сульфурилхлорид	135	1.68	–54	70	1.4428
287.	Терфталевая кислота	166	–	–	300	–
288.	Тетрагидро-2-(2-пропинилокси)- 2Н-пиран	140	0.997	–	65/9	1.4582
289.	Тетрагидрофуран	72	0.889	–108	67	1.4071
290.	Тетракис(трифенилфосфин) палладий(0)	1155	–	105 разл.	–	–
291.	Тетралон-1	146	1.1	2–7	116/6	1.5682
292.	Тиомочевина	76	–	175–176	–	–
293.	Тионилхлорид	119	1.631	–105	79	1.5180
294.	Тиофен	84	1.05	–38	84	1.5291
295.	4-Толилэтиловый эфир	136	–	–	180.9	1.5120
296.	<i>n</i> -Толуидин	107	1.046	44–45	200.3	1.5532
297.	<i>m</i> -Толуидин	107	0.989	–30	203	1.5686
298.	<i>o</i> -Толуидин	107	0.984	–24	200	1.5728
299.	4-Толуиловая кислота	136	–	176–178	–	–
300.	4-Толуилхлорид	155	1.17	–2	226	1.5535

Продолжение таблицы

№	Название вещества $[\alpha]_D^{20}$	M_r	ρ	т. пл.	т. кип.	n_D^{20}
301.	Толуол	92	0.867	–	110.6	1.4969
302.	<i>n</i> -Толуолсульфокислота (моногидрат)	190	–	103–106	–	–
303.	Триметилборат	104	0.932	–34	69	1.3462
304.	<i>L</i> -Триптофан $[\alpha]_D^{20}$ –31 ($c = 1$, H_2O)	206	–	272 разл.	–	–
305.	Трифенилметанол	260	–	162	–	–
306.	Трифенилфосфин	262	–	79–81	377	–
307.	Трихлоруксусная кислота	163	–	56–58	196	–
308.	Триэтиламин	101	0.726	–115	89	1.4011
309.	Триэтиленгликоль	150	1.125	–7	285	1.4552
310.	Триэтилфосфит	166	0.969	–	156	1.4132
311.	Уксусная кислота	60	1.049	16.7	118.5	1.3721
312.	Уксусный ангидрид	102	1.082	–	140	1.3901
313.	Фенетол	122	0.965	–	170	1.5080
314.	<i>L</i> -Фенилаланин $[\alpha]_D^{20}$ –33 ($c = 1$, H_2O)	165	–	267 разл.	–	–
315.	Фенилацетилен	102	0.93	–	142–144	1.5488
316.	Фенилацетилхлорид	155	1.17	–	95/12	1.5325
317.	Фенилбензоат	198	–	70	–	–
318.	Фенилборная кислота	122	–	216–219	–	–
319.	Фенилбутиловый эфир	150	0.935	–	210	1.4971
320.	Фенилгидразин	108	1.1	18–21	241	1.6053
321.	Фенилендиамин	108	–	141–143	267	–
322.	1-Фенил-1-пропанол	136	–	–	107/15	–
323.	2-Фенил-2-пропанол	136	–	35–37	215–220	–
324.	2-Фенилпропен	118	0.91	–24	169	1.5381
325.	Фенилуксусная кислота	136	–	78	265.5	–
326.	1,2-Фенил-1,2-этандиол (<i>мезо</i> -)	214	–	137–139	–	–
327.	1-Фенилэтанол	122	1.012	19–20	204/745	1.5272
328.	(<i>S</i>)-1-Фенилэтиламин $[\alpha]_D^{20}$ –39 (100%)	121	0.952	–	187–189	1.5261
329.	Феноксинуксусная кислота	152	–	98	–	–
330.	Фенол	94	1.071	43	181.2	1.5403
331.	Формальдегид	30	0.815	–	–19.3	–
332.	Фталева кислота	166	–	200	разл.	–
333.	Фталевый ангидрид	148	–	131.6	285	–
334.	Фталимид	147	–	238	возг.	–
335.	<i>n</i> -Фторанилин	111	1.173	–	187	1.5387
336.	Фторбензол	96	1.024	–42	85	1.4651

Продолжение таблицы

№	Название вещества $[\alpha]_D^{20}$	M_r	ρ	т. пл.	т. кип.	n_D^{20}
337.	<i>n</i> -Фторбромбензол	175	1.593	–16	150	1.5273
338.	<i>n</i> -Фтортолуол	110	1.0	–56	116	1.4681
339.	Фурфуриловый спирт	98	1.135	–29	170	1.4862
340.	Фурфурол	96	1.16	–36	162	1.5252
341.	Хинизарин	240	–	193–194	–	–
342.	Хинолин	129	1.095	–	237.7	1.6268
343.	<i>n</i> -Хинон	108	–	115.7	–	–
344.	Хлораль гидрат	165	–	57	96	–
345.	3-Хлоранилин	127	1.206	–11	96/11	1.5942
346.	4-Хлоранилин	127	1.427	70–72	230–231	–
347.	α -Хлорацетамид	93.6	–	119–120	–	–
348.	4-Хлорацетофенон	154.6	1.192	21	232	1.5550
349.	2-Хлорбензальдегид	140.6	1.248	9–11	214–215	1.5661
350.	4-Хлорбензальдегид	140.6	1.196	47.8	213	–
351.	3-Хлорбензилбромид	205	1.565	–	110/12	1.5882
352.	4-Хлорбензилбромид	205	–	50–52	–	–
353.	2-Хлорбензиловый спирт	142.6	–	69–71	227	–
354.	<i>n</i> -Хлорбензоилхлорид	175	1.365	11–14	104/11	1.5778
355.	2-Хлорбензойная кислота	156.5	–	141–142	–	–
356.	4-Хлорбензойная кислота	156.5	–	239–241	–	–
357.	Хлорбензол	112.5	1.107	–	132.1	1.5248
358.	4-Хлоркоричная кислота	–	–	239–241	–	–
359.	1-Хлорметилнафталин	176	1.18	31–32	169/25	1.6351
360.	2-Хлор-5-нитробензойная кислота	201	–	164–165	–	–
361.	4-Хлор-2-нитротолуол	172.6	–	38–39	239/718	–
362.	4-Хлор-3-нитротолуол	172.6	1.295	–	260–262	1.5580
363.	Хлороформ	119.4	1.489	–	61.2	1.4455
364.	3-Хлорпропионилхлорид	127	1.33	–	143–145	1.4572
365.	3-Хлорпропионовая кислота	108.5	–	38–40	203	–
366.	3-Хлорпропиофенон	168.6	–	48–50	115/4	–
367.	2-Хлортолуол	126.6	1.082	–	159.5	1.5268
368.	4-Хлортолуол	126.6	–	–	162.2	1.5221
369.	Хлоруксусная кислота	94.5	1.58	61.2	189.5	–
370.	1,3-Циклогексадиен	80	0.847	–	89	1.4742
371.	1,2- <i>транс</i> -Циклогександиол	116	–	104	–	–
372.	Циклогексанол	100	0.962	25.4	160–161	1.4610
373.	Циклогексанон	98	0.947	–	155–156	1.4503
374.	Циклогексен	82	0.811	–104	83	1.446
375.	Циклогексилбромид	163	1.324	–	60/20	1.4930
376.	Цикlopентанол	86	0.949	–19	140	1.453

Окончание таблицы

№	Название вещества $[\alpha]_D^{20}$	M_r	ρ	т. пл.	т. кип.	n_D^{20}
377.	Циннамоилхлорид	166.6	—	35–37	258	—
378.	Четыреххлористый углерод	154	1.595	—	76.8	1.4603
379.	Щавелевая кислота	90	1.90	180–187	возг.	—
380.	Этилацетат	88	0.901	—	77.16	1.3728
381.	4-Этилацетофенон	148	0.999	—	103/6	1.5298
382.	Этилбензоат	150	1.045	–34	212	1.5042
383.	4-Этилбензойная кислота	150	—	112–113	—	—
384.	Этилбензол	106	0.867	—	136.2	1.4959
385.	Этилбромацетат	167	1.506	—	159	1.4512
386.	Этилбромид	109	1.44	—	38–39	1.4239
387.	Этиленгликоль	62	1.113	–13	198	1.4311
388.	Этилодид	156	1.95	–108	73	1.5091
389.	Этиленгликоль	62	1.113	—	197.4	—
390.	Этиловый спирт	46	0.789	—	78.3	1.3614
391.	Этиловый эфир 4-аминобензойной кислоты	165	—	90–91	—	—
392.	Этиловый эфир бензойной кислоты	150	1.051	—	212.9	1.5068
393.	Этиловый эфир коричной кислоты	176	1.049	12	271	—
394.	Этиловый эфир салициловой кислоты	166	1.122	1.3	234	1.5296
395.	Этиловый эфир глицина (гидрохлорид)	139.6	—	145–146	—	—
396.	Этил(трифенилфосфоранилиден) ацетат	348	—	124–126	—	—
397.	Этилхлорацетат	122.6	1.159	—	144–146	1.4230
398.	4-Этоксibenзойная кислота	166	—	197–198	—	—
399.	<i>n</i> -Этоксияцетофенон	164	—	37–39	268	—
400.	Янтарная кислота	118	1.572	189–190	235	—

Приложение 4. **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ДЛЯ ОБОЗНАЧЕНИЯ ЯМР-СИГНАЛОВ**

Для обозначения мультиплетности сигналов в спектрах ЯМР в книге использованы следующие обозначения:

д — дублет;
дд — дублет дублетов;
кв — квадруплет;
м — мультиплет;
с — синглет;
т — триплет;
уш. — уширенный.

Базовые знания о спектроскопии ядерного магнитного резонанса можно почерпнуть из разд. 12.5 учебника (Травень В. Ф. Органическая химия. Том. II. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, — 2013 г.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Organic synthesis. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. New York: John Wiley & Song, Inc. 1931. V. 11. P. 84.
2. Свойства органических соединений / под. ред. А.А. Потехина. — Л.: Химия, 1984. — 520 с.
3. The Aldrich Library of ^{13}C and ^1H FT NMR Spectra. 2nd Ed. C.J. Pouchert, Aldrich Chemical Co. 1983. 2416 p.
4. Vogel A.I. et al. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th Ed. Prentice Hall. 1989. 1514 p.
5. Sanford E.M., Hermann H.L. // J. Chem. Edu. 2000. V. 77. № 10. P. 1343.
6. Беккер Г. и др. Органикум: т. I. М.: Мир, 2008. — 504 с.
7. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы: Ч. 1. — М.: Мир, 1973. — С. 51.
8. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. — М.: Химия, 1968, с. 137.
9. Brisbois R.G., Batterman W.G., Kragerud S.R. // J. Chem. Edu. 1997. V. 74. № 7. P. 834.
10. Organic synthesis. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. New York: John Wiley & Song, Inc. 1922. V. 2. P. 85.
11. Organic synthesis. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. New York: John Wiley & Song, Inc. 1925. V. 5. P. 91.
12. Беккер Г. и др. Органикум. Т. II. М.: Мир, 2008. — 488 с.
13. Organic synthesis. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. New York: John Wiley & Song, Inc. 1960. V. 40. P. 25.
14. Аграномов А.Е., Шабаров Ю.С. Лабораторные работы в органическом практикуме. — М.: Химия, 1974. — 376 с.
15. Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак Е.Б. Практические работы по химии гетероциклов. — Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1988. — 160 с.
16. Organic synthesis. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. New York: John Wiley & Song, Inc. 1964. V. 44. P. 10.
17. Organic synthesis. An Annual Publication of satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. New York: John Wiley & Song, Inc. 1985. V. 63. P. 160.

18. *Schatz P.F.* // J. Chem. Edu. 2001. V. 78. № 10. P. 1378.
19. *Reed S.M., Hutchison J.E.* // J. Chem. Edu. 2000. V. 77. № 12. P. 1627.
20. *Hulce M., Marks D.W.* // J. Chem. Edu. 2001. V. 78. № 1. P. 66.
21. *Palleros D.R.* // J. Chem. Edu. 2004. V. 81. № 9. P. 1345.
22. *Gandhari R., Maddukuri P.P., Vinod T.K.* // J. Chem. Edu. 2007. V. 84. № 5. P. 852.
23. *Phonchaiya S. et al.* // J. Chem. Edu. 2009. V. 86. № 1. P. 85.
24. *Aktoudianakis E. et al.* // J. Chem. Edu. 2009. V. 86. № 6. P. 730.
25. *Dzyuba S.V., Kollar K.D., Sabnis S.S.* // J. Chem. Edu. 2009. V. 86. № 7. P. 856.
26. *Mak K.K.W., Siu J., Lai Y.M., Chan P.* // J. Chem. Edu. 2006. V. 83. № 6. P. 943.
27. *McCullagh J.V.* // J. Chem. Edu. 2008. V. 85. № 7. P. 941.
28. *Hassner A., Stumer C.* Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions. Pergamon. 1991. P. 77.
29. *Nichols C.J., Taylor M.R.* // J. Chem. Edu. 2005. V. 82. № 1. P. 105.
30. *Martin W.B., Kateley L.J.* // J. Chem. Edu. 2000. V. 77. № 6. P. 759.
31. *Goodwin T.E., Hurst E.M., Ross A.S.* // J. Chem. Edu. 1999. V. 76. № 1. P. 74.
32. *Колхаун Х.М., Холтон Д., Томпсон Д., Твигг М.* Новые пути органического синтеза. Практическое использование переходных металлов. — М.: Химия, 1989. — С. 359.
33. *Линстед Р., Элвидж Д., Волли М., Вилкинсон Д.* Современные методы исследования в органической химии. — М.: Иностранная литература, 1959. — С. 266.
34. Organic synthesis. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. New York: John Wiley & Song, Inc. 1959. V. 39. P. 3.
35. Organic synthesis. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. New York: John Wiley & Song, Inc. 1984. V. 62. P. 203.
36. *Тутце Л., Айхер Т.* Препаративная органическая химия. — М.: Мир, 1999. — 704 с.
37. *Nguyen K.C., Weizman H.* // J. Chem. Edu. 2007. V. 84. № 1. P. 119.
38. *Thompson M.E.* // J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 10. P. 1700.
39. *Richter Egger D.L., Tesfai A., Flamm S.J., Tucker S.A.* // J. Chem. Edu. 2001. V. 78. № 10. P. 1375.
40. Organic synthesis. An Annual Publication of Satisfactory Methods for the Preparation of Organic Chemicals. New York: John Wiley & Song, Inc. 1933. V. 13. P. 47.
41. *Гершкович А.А., Кибирев В.К.* Синтез пептидов. Реагенты и методы. — Киев: Наукова думка, 1987. — С. 171.

УКАЗАТЕЛЬ ПРОДУКТОВ

- Адипиновая кислота 407
L-N-Вос-Аланин 393
Амилацетат 307
Ангидрид *цис*-бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты 188
о-Анизидин 353
Анизол 505
Анилин 349
Антраниловая кислота 321
n-Ацетамидобензойная кислота 293
Ацетанилид 354
Ацетилацетон 515
Ацетилсалициловая кислота 247
D-N-Ацетилфенилаланин 402
D,L-N-Ацетилфенилаланин 553
Ацетон 236
n-Ацетотолуидид 357
м-Ацетотолуидид 357
о-Ацетотолуидид 357
Ацетоуксусный эфир 509
Ацетофенон 184, 269, 415
- Бензальанилин 361
Бензальацетон 287
Бензальацетофенон 282
Бензальдегид 262, 415
(*E*)-Бензальдоксим 287
Бензгидрол 232
Бензиламин 363
Бензилацетат 312
Бензилбромид 200
Бензилидендихлорид 196
Бензилмагнийхлорид 230, 300
Бензиловый спирт 275
n-Бензилфталимид 214
Бензилхлорид 193
Бензоилацетон 512
Бензоилхлорид 313
Бензойная кислота 275, 291, 296, 303, 419
Бензолдиазония сульфат 240
Бензолдиазония тетрафторборат 528
- Бензолдиазония хлорид 366, 371, 533
Бензофенон 269, 415
Бензохинон 250
4-Бром-*трет*-бутилбензол 220
2-Бром-5-хлортиофен 387
4-Бром-2-метиланилин 225
4-Бром-3-метиланилин 225
n-Броманилин 221
n-Бромацетанилид 221
4'-Бромацетофенон 269
Бромбензол 217
4'-Бромбензальацетофенон 418
n-Бромбензоилхлорид 316
n-Бромбензойная кислота 296, 299
4-Бромбензойная кислота 421
n-Бромиодбензол 220, 369
3-Бромкоричная кислота 468
4-Бромкоричная кислота 468
4-Бромметилбензойная кислота 200
1-Бромметилнафталин 200
1-Бромнафталин 201
4-Бромнитробензол 524
2-Бромтиофен 385
n-Бромтолуол 220, 374
n-Бромфенилгидразин 537
n-Бромфторбензол 532
n-Бромхлорбензол 220, 374
Бромэтан 212
(1-Бромэтил)бензол 197
Бутилфениловый эфир 505
n-Бутилацетат 304, 424
n-Бутилбензойная кислота 299
n-Бутилбромид 208
N-(*трет*-Бутил)-2-гидрокси-2-фенилэтансульфамид 516
n-Бутилманийбромид 230
N-(*трет*-Бутил)метансульфамид 331
1-Бутил-4-метилимидазолия гексафторфосфосфат 437
1-Бутил-4-метилимидазолия метансульфонат 437

1-Бутил-4-метилимидазолия нитрат 437
1-Бутил-4-метилимидазолия
тетрафторборат 433
1-Бутил-4-метилимидазолия тозилат 437
трет-Бутилциклогексанон 415
трет-Бутилхлорид 214
Бутирилхлорид 316

L-N-Вос-Валин 393

Гексан 446
1,5-Гексадиен 446
2-Гексанон 184
1-Гексен 170
1-Гексин 182
Гелиантин 377
2-Гептанон 182
1-Гептен 167
(R,R)-2,3-Гидробензоин 463
N-Вос-Глицин 393

Декан 442
Дибензальацетон 284
n-Дибромбензол 220
1,4-Дибромбензол 219
1,2-Дибромгексан 176
1,4-Дибромнафталин 203
1,2-Дибромфенилэтан 176
транс-1,2-Дибромциклогексан 173
Ди-*n*-бутиловый эфир 259
1,2:5,6-Ди-О-изопропилиден- α -*D*-глюкофураноза 397
Диизоамиловый эфир 261
Диизопропиламида лития 517
3,5-Дикарбоэтокси-2,4-
диметилпиррол 381
3,5-Диметил-2,6-дифенил-
4-пиперидон 437
2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-
дигидропиридин 546
4-(N,N-Диметиламинобензальдегид) 207
1-(4-диметиламинофенил)-
2-нитроэтилен 524
2,3-Диметил-1,3-бутадиен 185
Диоксандибромид 202
1,1-Дифенил-1-пропанол 232
1,1-Дифенил-1-этанол 232
Дифенилметан 269
1,2-Дифенилэтанол 233
Дифурфурилиденацетон 287
1,4-Дихлорбензол 374
Дихлорбис(трифенилфосфин)
палладий(II) 474

4-(N,N-Диэтиламинобензальдегид) 207
N,N-Диэтиламилин 359
Диэтилацетамидомалонат 324
Диэтилбензилфосфонат 498
Диэтилфталат 312
Додекан 446

Изатин 541
Изоамилацетат 307
Изоамилбромид 210
Изоамилсалицилат 312
Изобутилацетат 307
Изобутилбромид 210
(S)-2-(4-Изобутилфенил)пропановая
кислота 447
L-N-Вос-Изолейцин 393
Изомасляный альдегид 275
Изопропилацетат 307
Изопропилбромид 210
Индол-3-карбальдегид 207
(R)-(-)-1-Инданол 456
n-Иодбензойная кислота 296
Иодбензол 366
n-Иодтолуол 369
n-Иодхлорбензол 369

Коричная кислота 278, 464

L-N-Вос-Лейцин 393

2-Метил-2-бутанол 226
2-Метил-2-бутен 166
3-Метил-3-гексанол 232
3-Метил-4-нитроанилин 341
4-Метил-2-нитроанилин 341
4-Метил-3-нитроанилин 346
3-Метил-3-пентанол 232
2-Метил-2-хлорбутан 212
n-Метилацетофенон 265
n-Метилбензамид 319
n-Метилбензоилхлорид 316
4-Метилбензгидрол 232
4-Метилбензофенон 411
1-Метилимидазол 388
4-Метилкоричная кислота 468
5-Метилизатин 545
L-N-Вос-Метионин 393
n-Метоксиацетофенон 270
4-Метоксибензальацетофенон 418
4'-Метоксибензальацетофенон 416
n-Метоксибензамид 319
n-Метоксибензоилхлорид 316
n-Метоксибензойная кислота 299

- 3-Метоксibenзойная кислота 421
n-Метоксифенилгидразин 537
- 1-Нафталинкарбальдегид 265
2-Нафталинкарбальдегид 265
1-Нафтилацетат 247
2-Нафтилацетат 247
2-Нафтилбензоат 247
1-Нафтилборная кислота 490
 α -Нафтилмагнийбромид 230
 α -Нафтоилхлорид 316
 α -Нафтойная кислота 299, 303
 β -Нафтойная кислота 299
5-Нитро-2-хлорбензойная кислота 344
n-Нитроанилин 337
n-Нитроацетанилид 338
n-Нитробензамид 319
n-Нитробензоилхлорид 316
4-Нитробензойная кислота 421
Нитробензол 335
n-Нитрозофенол 255
n-Нитроидбензол 369
n-Нитрофенетол 505
2-(3-(4-Нитрофенил)проп-2-инилокси)-
тетрагидро-2Н-пиран 472
o-Нитрофенол 252
n-Нитрофенол 254, 255
m-Нитрохлорбензол 374
n-Нитрохлорбензол 374
4-Нитрохлорбензол 522
- Октан 446
(*R*)-Октан-1,2-диол 463
2-Октанон 184
1-Октен 170
- 1,2,3,4,6-Пента-О-ацетил- α -
D-глюкопираноза 394
Пентан 160
2-Пентен 166
n-Пентилбромид 210
Пинаколин 185, 272
Пропилфениловый эфир 505
L-N-Вос-Пролин 393
n-Пропилманийбромид 230
- L*-N-Вос-Серин 393
AD-Смесь- β 457
(*E*)-Стильбен 468
Стирол 170
- n*-Терфенил 477
Терфталевая кислота 296
- 1,2,3,4-Тетрагидрокарбазол 538
Тетрагидро-2-(2-пропинилокси)-
2Н-пиран 234
Тетракис(трифенилфосфин)
палладий(0) 479
(*R*)-(-)-1-Тетралол 456
2-Тиенилборная кислота 490
Тиофен-2-карбальдегид 207
Тиофен-2-карбоновая кислота 491
n-Толилборная кислота 490
n-Толилгидразин 537
n-Толилэтиловый эфир 505
o-Толуидин 353
n-Толуидин 353
n-Толуиловая кислота 296, 303
n-Толуолсульфокислота 328
L-N-Вос-Триптофан 393
Трифенилметанол 232
Трихлорацетилхлорид 316
- Фенетол 501
2-Фенил-2-бутанол 232
1-Фенил-1-пропанол 232
2-Фенил-2-пропанол 232
(*R*)-1-фенил-3-хлор-1-пропанол 451
1-Фенил-1-хлорэтан 196
D-Фенилаланин 402
L-N-Вос-Фенилаланин 390
L-Фенилаланин 402
Фенилацетальдегид 275
Фенилацетамид 319
Фенилацетилен 179
o-Фенилендиамин 353
Фенилацетилхлорид 316
Фенилбензоат 245
Фенилборная кислота 485
Фенилгидразин 533
Фенилмагнийбромид 230, 485
2-(*R*)-Фенилпропан-1,2-диол 463
Фенилуксусная кислота 300
(*R*)-(+)-1-Фенилэтанол 456
(*R*)-Фенилэтан-1,2-диол 456
Фенол 240
9-Формилантрацен 204
Фталевая кислота 296
Фталимид 319
o-Фторанизол 532
n-Фторанизол 532
n-Фторбензойная кислота 296
Фторбензол 528
n-Фторидбензол 369
4-Фторкоричная кислота 468
m-Фтортолуол 532

- о*-Фтортолуол 532
п-Фтортолуол 532
п-Фторфенилборная кислота 490
п-Фторхлорбензол 532
Фурилакриловая кислота 281
Фурфурилиденацетофенон 284
- Хинолин 549
4-Хлор-4'-метилбензальацетофенон 418
4-Хлор-4'-метоксибензальацетофенон 418
м-Хлоранилин 353
о-Хлоранилин 353
п-Хлоранилин 353
м-Хлорацетанилид 357
п-Хлорацетанилид 357
4'-Хлорацетофенон 269
4-Хлорбензальацетофенон 418
3-Хлорбензальдегид 265
4-Хлорбензальдегид 265
п-Хлорбензамид 319
п-Хлорбензилбромид 200
2-Хлорбензиловый спирт 422
о-Хлорбензилхлорид 196
п-Хлорбензилхлорид 196
п-Хлорбензоилхлорид 316
2-Хлорбензойная кислота 421, 422
о-Хлорбензойная кислота 375
п-Хлорбензойная кислота 296, 299
4-Хлорбензойная кислота 421
Хлорбензол 370
4-Хлоркоричная кислота 468
3-Хлорпропионилхлорид 316
3-Хлорпропиофенон 269
5-Хлортиофен-2-карбоновая кислота 495
п-Хлортолуол 374
п-Хлорфенилборная кислота 490
п-Хлорфенилгидразин 537
6-Хлорхинолин 552
1,3-Циклогексадиен 173, 182
транс-Циклогексан-1,2-диол 176
Циклогексен 164, 182
Циклогексилмагнийбромид 230
Цикlopentanкарбальдегид 275
Цикlopентен 166
Циннамоиламид 319
Циннамоилхлорид 316
- Этилацетат 309
п-Этилацетофенон 272
Этилбензоат 309
п-Этилбензойная кислота 299
Этилбензол 190, 482
Этилбромацетат 312
Этилбутиловый эфир 505
Этилизоамиловый эфир 505
Этилмагнийбромид 226
Этиловый эфир *п*-аминобензойной кислоты 312
Этиловый эфир *L*-аланина 560
Этиловый эфир *L*-валина 560
Этиловый эфир глицина 556
Этиловый эфир (2*S*,3*R*)-2,3-дигидрокси-3-фенилпропионовой кислоты 463
Этиловый эфир *L*-лейцина 560
Этиловый эфир коричной кислоты 312, 506
Этиловый эфир *L*-серина 560
Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-6-метил-2-оксо-4-фенилпиримидин-5-карбоновой кислоты 428
Этиловый эфир *L*-фенилаланина 560
Этиловый эфир *N*-*трет*-бутоксикарбонил фенилаланилглицина 560
Этилсалицилат 312
Этил(трифенилфосфоранилиден)-ацетат 495
Этилхлорацетат 312
п-Этоксиацетофенон 272
п-Этоксibenзойная кислота 299

Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программы Adobe Reader версии не ниже 11-й для операционных систем Windows, Mac OS, Android, iOS, Windows Phone и BlackBerry; экран 10"

Учебное электронное издание

Серия: «Учебник для высшей школы»

Травень Валерий Федорович
Щекотихин Андрей Егорович

**ПРАКТИКУМ
ПО ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
Учебное пособие**

Ведущий редактор канд. хим. наук *Д. К. Новикова*

Художественное оформление: *И. Е. Марев*

Художественный редактор *Н. А. Новак*

Технический редактор *Е. В. Денюкова*

Корректор *Е. Н. Клитина*

Подписано к использованию 01.09.14.

Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272

e-mail: binom@Lbz.ru, <http://www.Lbz.ru>

Практикум включает прописи синтезов более 300 органических соединений и содержит как традиционные методики, так и новейшие приемы, в том числе разработанные в соответствии с требованиями «зеленой» химии.

Практикум по органической химии подготовлен в комплекте с учебником (Органическая химия: 2-е издание, в 3-х томах / В. Ф. Травень) и задачником (Задачи по органической химии / В. Ф. Травень, А. Ю. Сухоруков, Н. А. Кондратова). Данный набор учебных изданий в настоящее время не имеет аналогов.

Для студентов, аспирантов и преподавателей химических факультетов университетов и химико-технологических вузов.