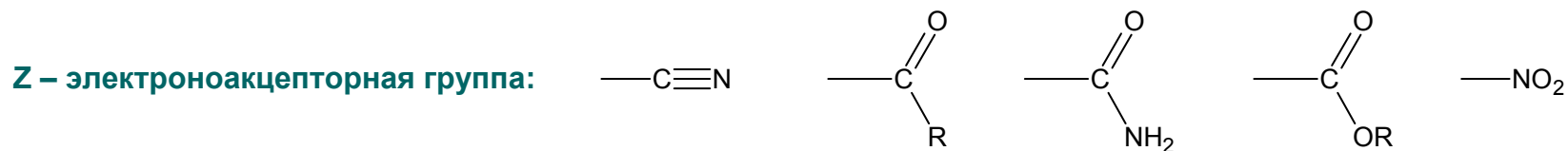


# Нуклеофильное присоединение к кратным связям углерод-гетероатом

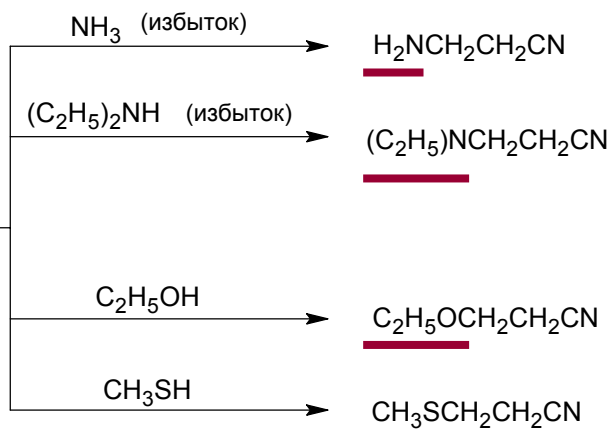
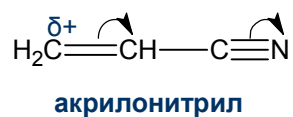
Лекция 9



# Реакции нуклеофильного присоединения в алкенах



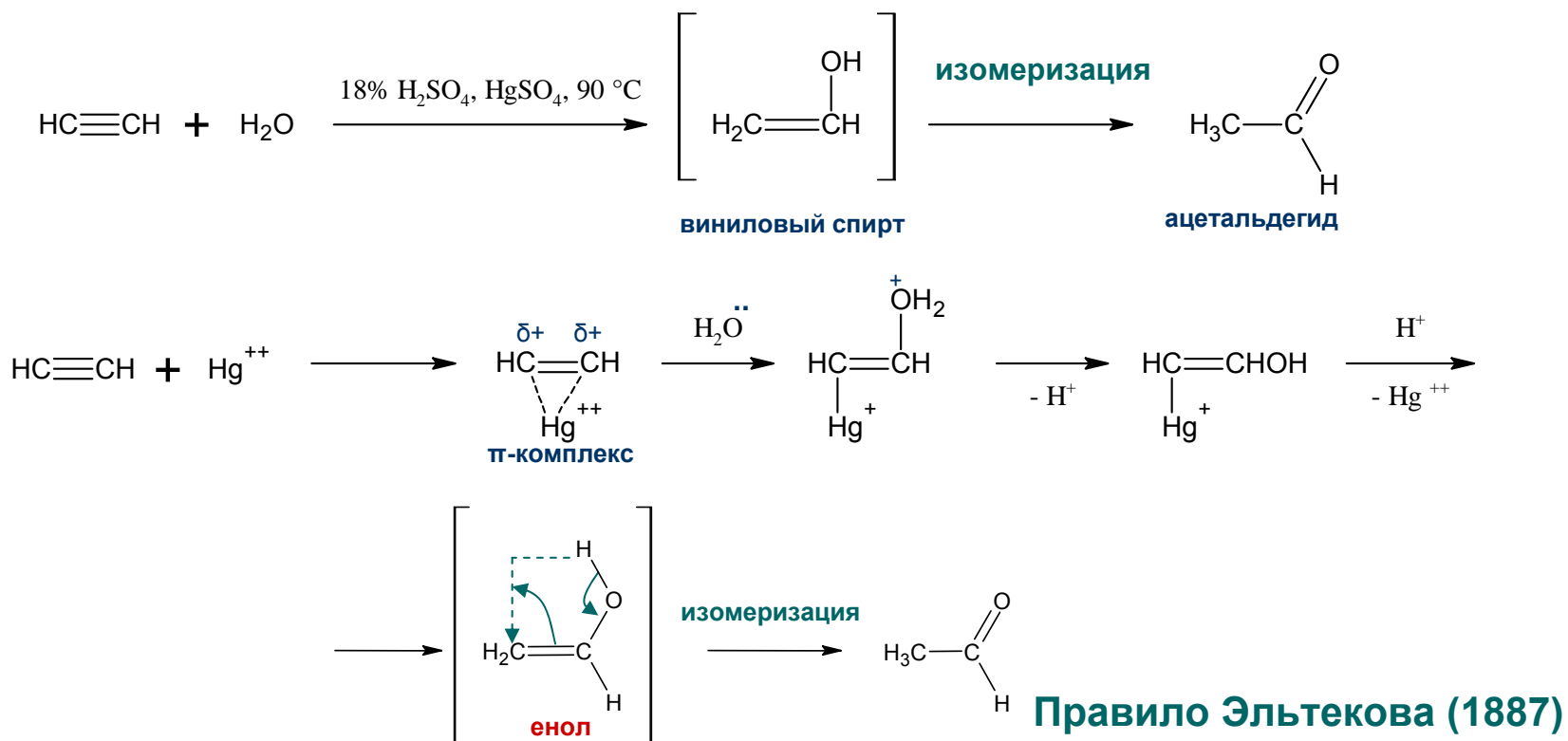
## Цианоэтилирование



# Реакции нуклеофильного присоединения в алкинах: *реакция Кучерова*

## Реакция Кучерова (1881): присоединение воды к алкинам

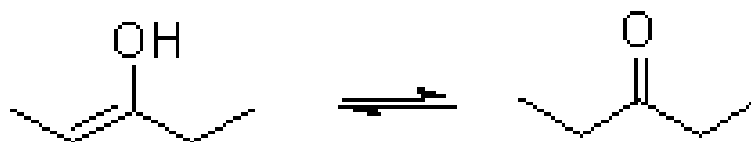
Необходимо присутствие солей ртути (II) и сильных кислот



# Енолы

**Енолы** - органические соединения, содержащие гидроксильную группу при двойной углеродной связи

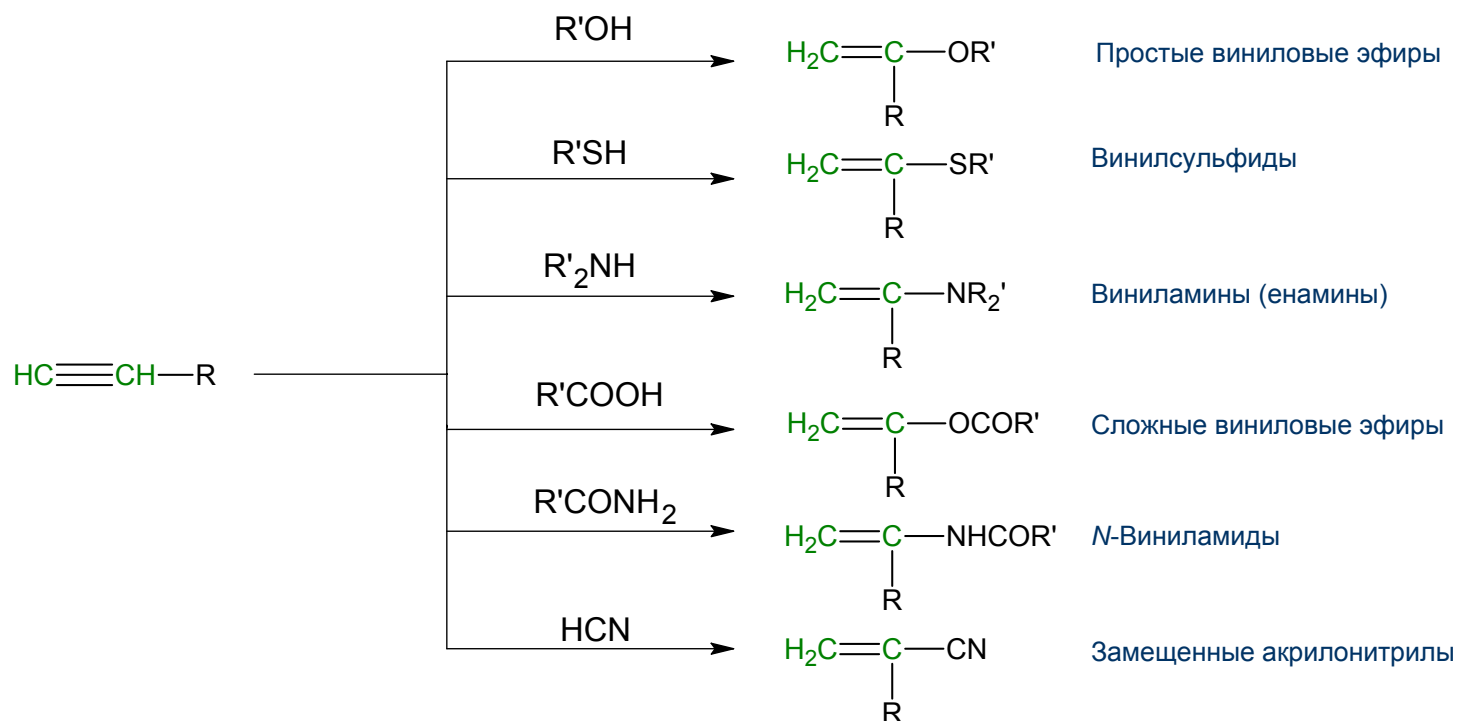
Находятся в таутомерном равновесии с соответствующим карбонильным соединением — альдегидом или кетоном:



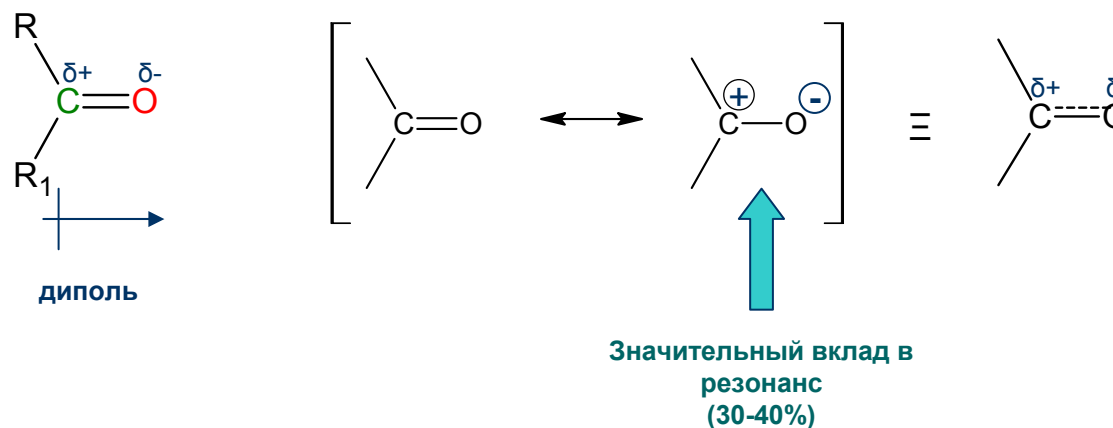
# Реакции нуклеофильного присоединения в алкинах: *винилирование*

Необходимо присутствие солей ртути (II) и меди (I)

## Образование винильных производных

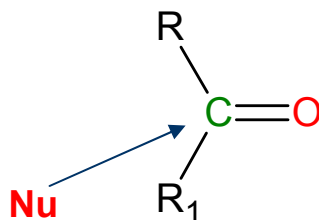


# Реакционная способность карбонильной группы

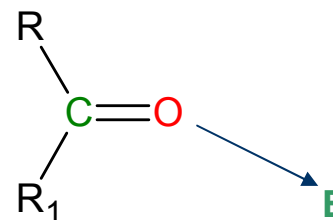


Реакционная способность карбонильной группы как следствие сильной поляризации

**Нуклеофилы** (богатые электронами или с  $\delta^-$ ) реагируют с **электрофильным** атомом углерода



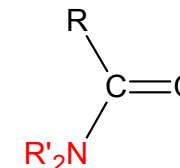
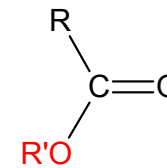
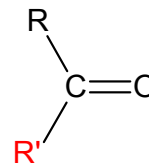
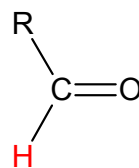
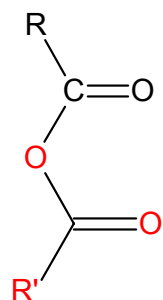
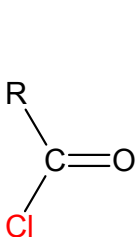
**Электрофилы** (например,  $H^+$ ) реагируют с **нуклеофильным** атомом кислорода



# Поляризация карбонильной группы в соединениях RCOX

Более электроноакцепторные

Менее электроноакцепторные



X  
Класс  
соединений

галогенид  
хлорангидрид

алканоат  
ангидрид

водород  
альдегид

алкил  
кетон

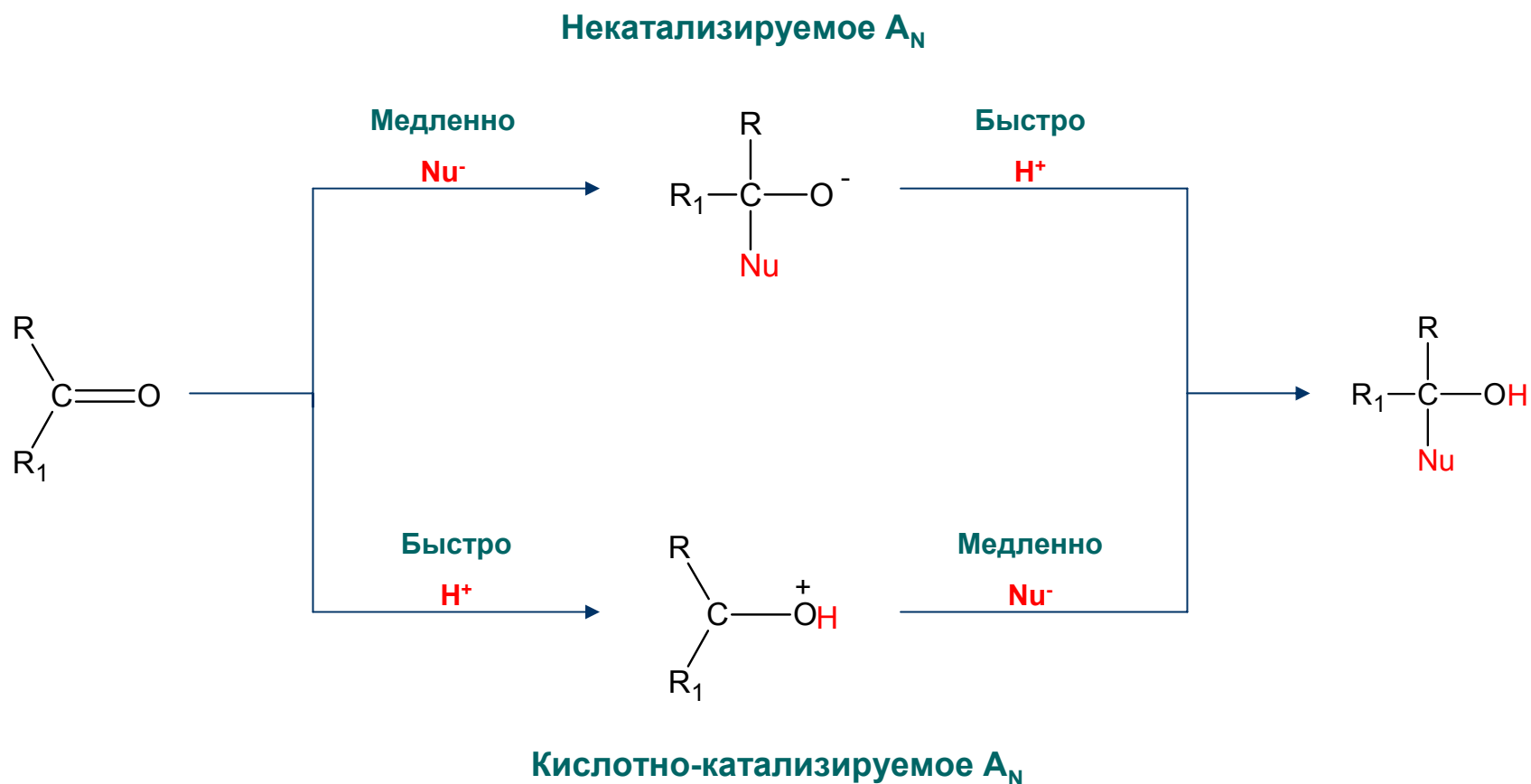
алкокси  
сложный эфир

амино  
амид

Более электрофильный  
Более реакционноспособный

Менее электрофильный  
Менее реакционноспособный

# Механизмы реакций: некатализируемое и кислотно-катализируемое $A_N$



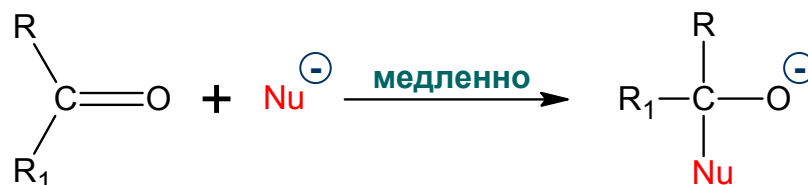


# Механизмы реакций: $A_N$ , катализируемое основаниями

Роль основания: превращение атакующего агента в более активную форму



1 стадия:



2 стадия:



Если оба заместителя H, Alk, Ar – реакции типа I и II

Кислоты и их производные (один из заместителей OH, OR, NH<sub>2</sub>) – реакция типа III

## Выводы

- 1) **Электронная плотность на карбонильном углероде выше в переходном состоянии, чем в исходном**
- 2) **В исходном состоянии карбонильный углерод окружен тремя лигандами, в переходном – четырьмя, т.е. переходное состояние более пространственно затруднено, чем исходное**

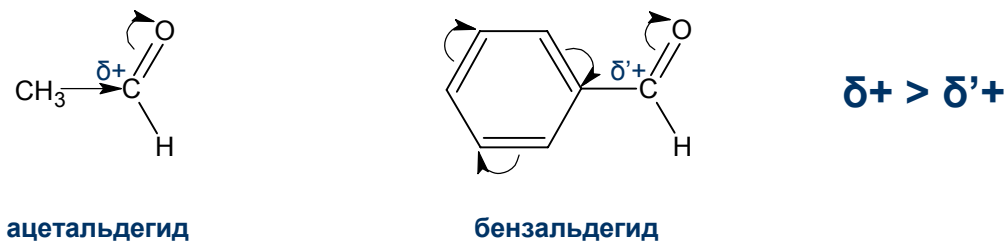


**Электронодонорные эффекты (+I, +M) – снижение реакционной способности субстрата**

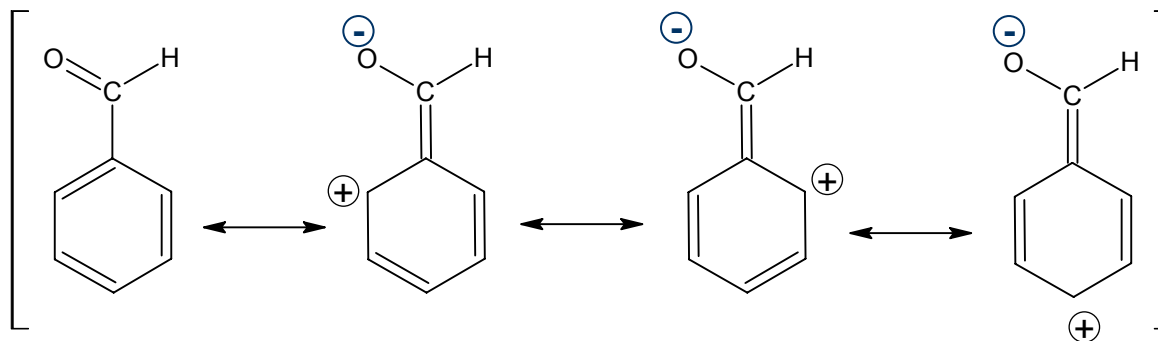
**Электроноакцепторные эффекты (-I, -M) – повышение реакционной способности субстрата**

# Влияние сопряжения на реакционную способность субстрата

За счет +M-эффекта бензольного кольца снижается частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода:

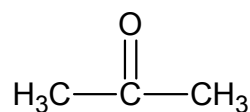


Стабилизация исходного состояния:

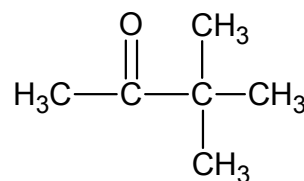


Ароматические альдегиды и кетоны менее реакционноспособны, чем алифатические

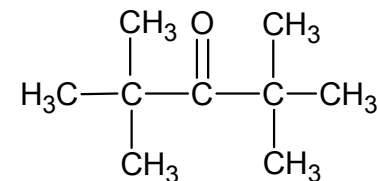
# Влияние стерических факторов на реакционную способность субстрата



ацетон

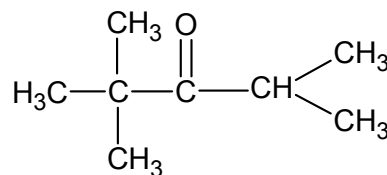


3,3-диметилбутанон-2



2,2,4,4-тетраметилпентанон-3

Уменьшение реакционной способности



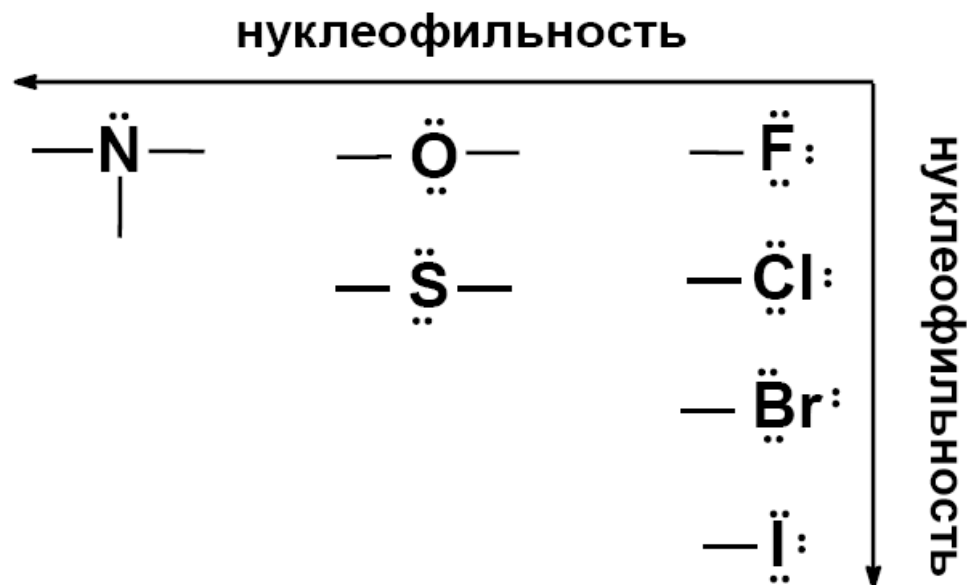
2,2,4-триметилпентанон-3


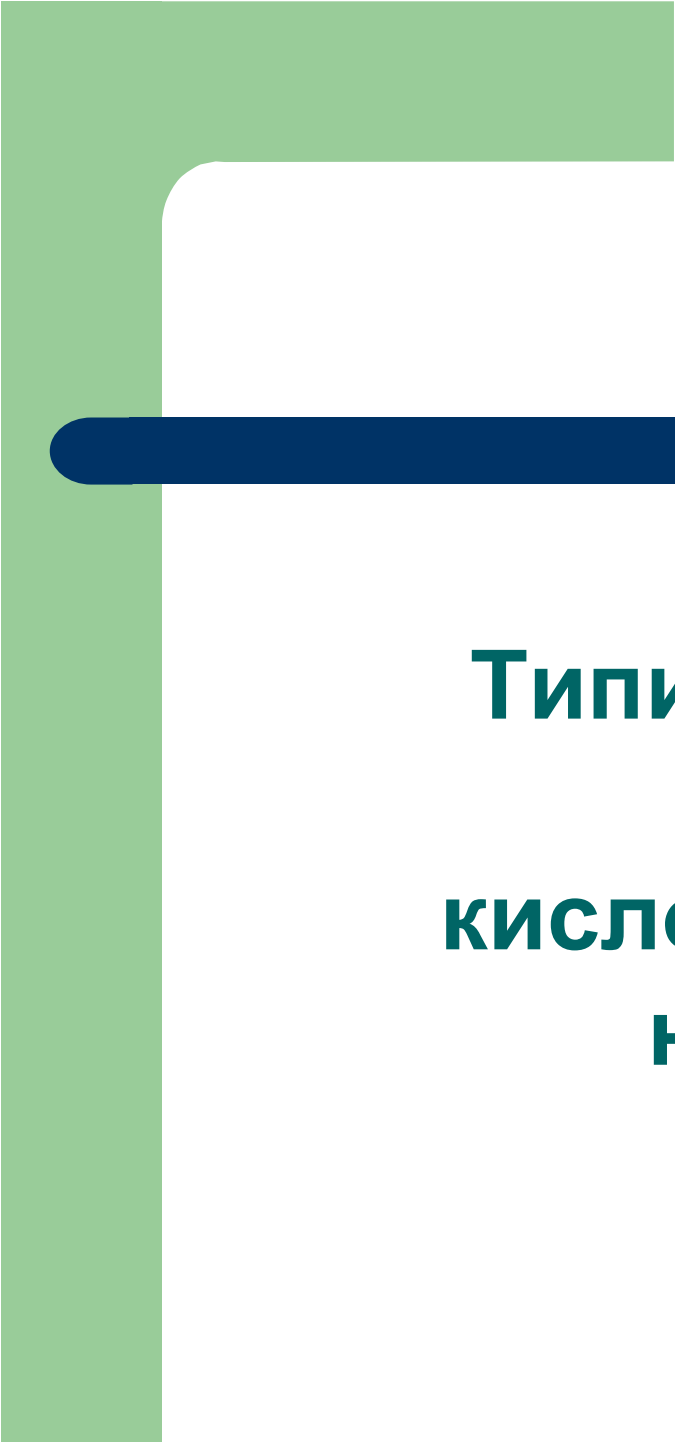
# Влияние агента на скорость реакций $A_N$

Участие нуклеофильного агента в скорость лимитирующей стадии  $A_N$



С повышением нуклеофильности агента скорость  $A_N$  увеличивается

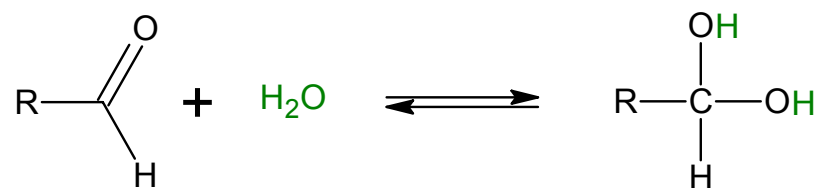




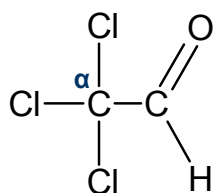
**Типичные реакции  $A_N$ :  
реакции с  
кислородсодержащими  
нуклеофилами**

# Реакции с водой (гидратация)

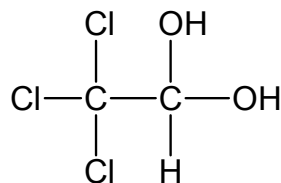
Катализируется и кислотами, и основаниями



гидратная форма альдегида  
(гем-диол)



трихлороацетальдегид  
(хлораль)



хлоральгидрат

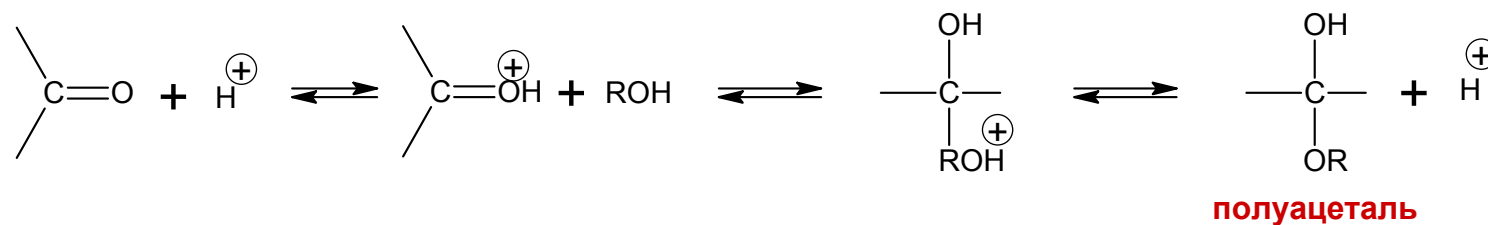
**Устойчивая  
кристаллическая  
гидратная форма**



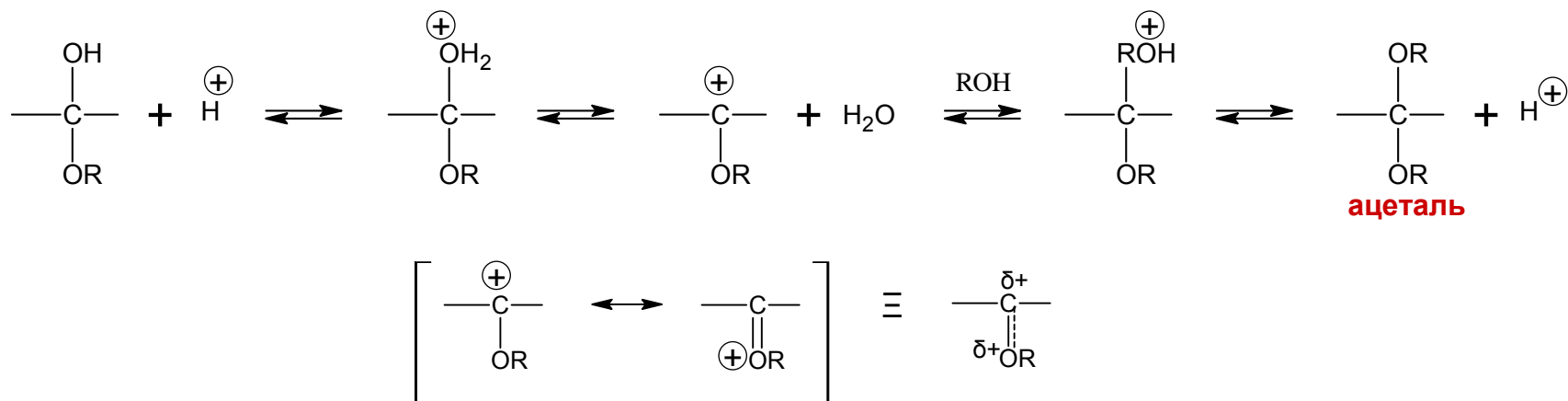
- снотворное действие
- успокаивающее действие
- противосудорожное действие

# Реакция со спиртами, получение ацеталей

1) A<sub>N</sub>



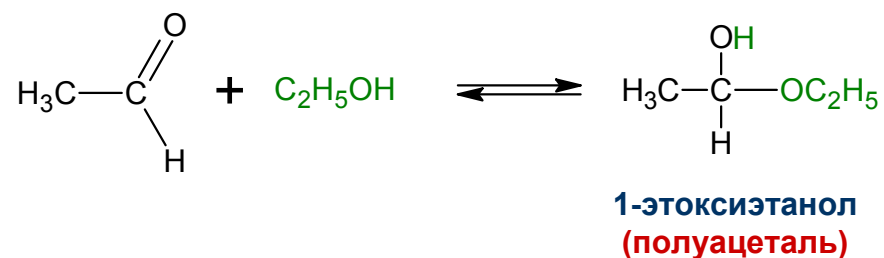
2) S<sub>N</sub>1



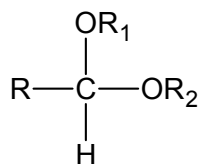
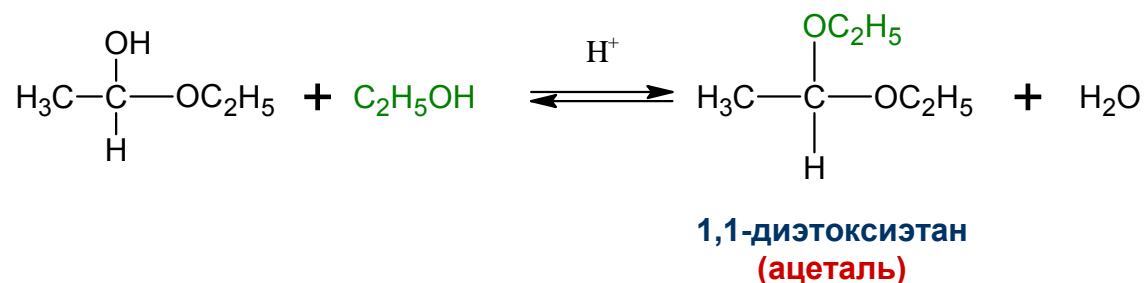


# Реакция со спиртами, получение ацеталей. Пример реакции

1) A<sub>N</sub>




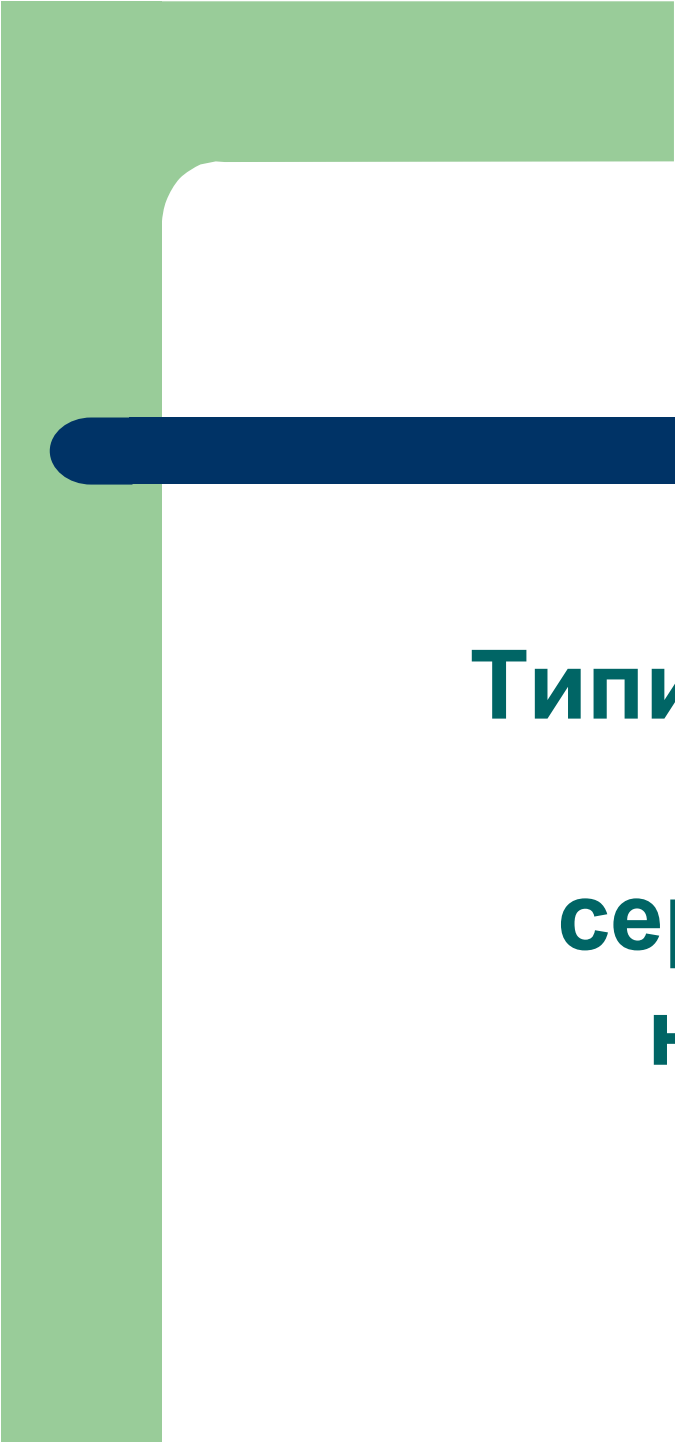
2) S<sub>N</sub>1



**Ацетали** — простые эфиры типа R—CH(OR<sub>1</sub>)(OR<sub>2</sub>), где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> — углеводородные радикалы: CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и др. Если один из R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> представляет собой просто атом водорода, то данное соединение называют **полуацеталем**

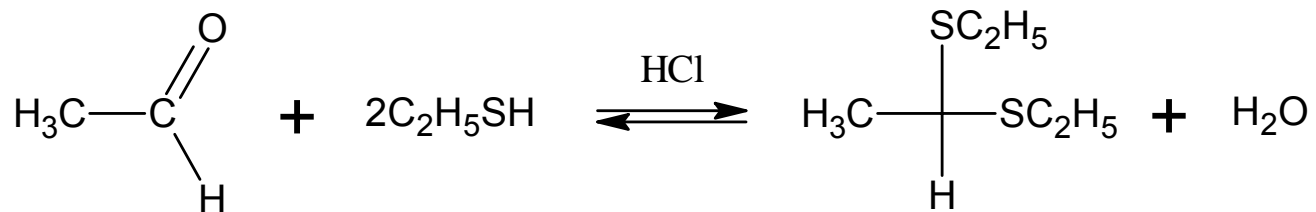
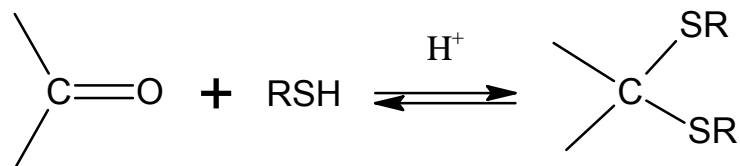
## Выводы

- **Взаимодействие карбонильных соединений со спиртами в безводных условиях в присутствии кислот и при удалении образующейся в реакции воды приводит к *образованию ацеталей***
- **Взаимодействие ацеталей с водными растворами кислот приводит к *гидролизу ацеталей***
- ***Устойчивость* ацеталей в щелочных средах**

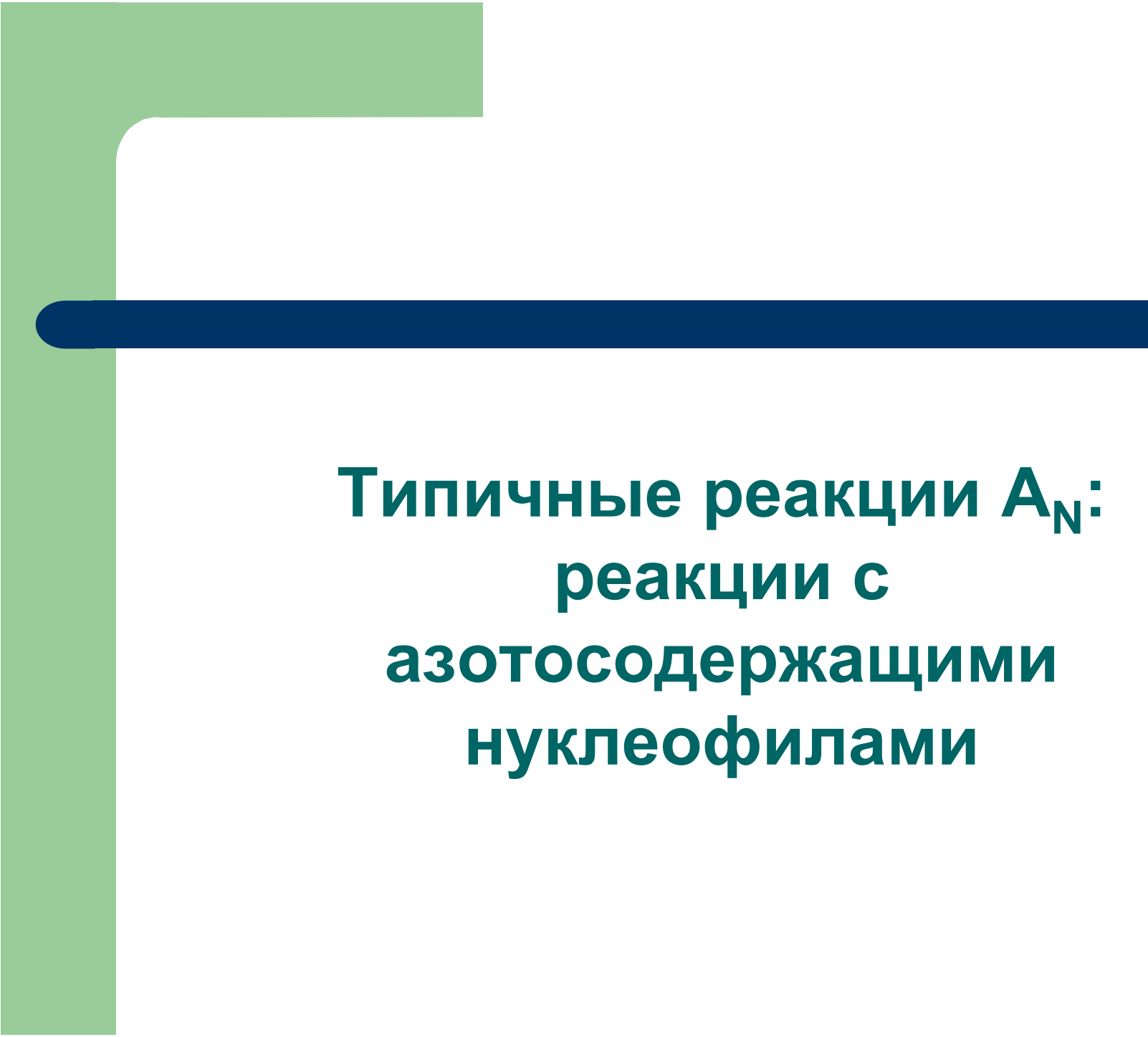


**Типичные реакции  $A_N$ :  
реакции с  
серосодержащими  
нуклеофилами**

## Реакция с тиолами



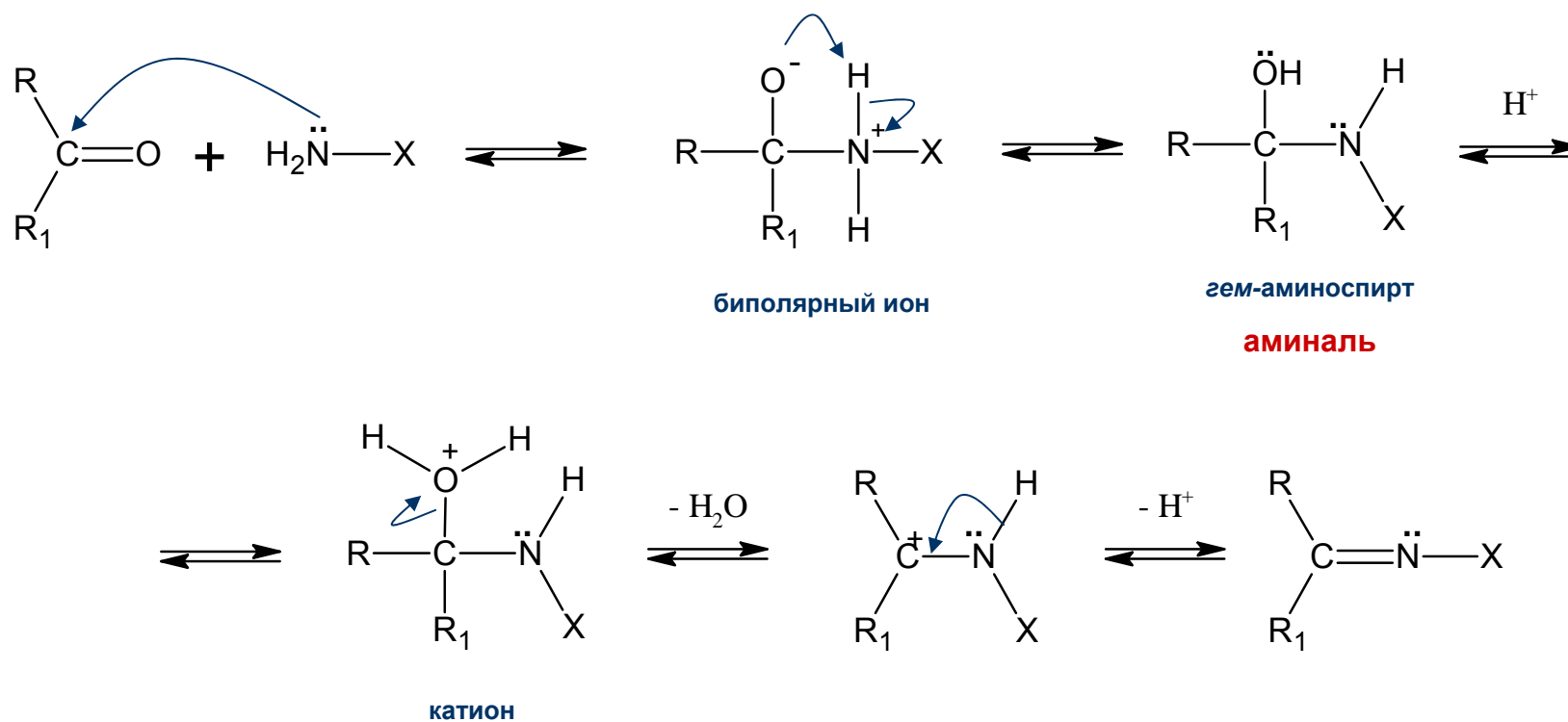
1,1-ди(этилтио)этан  
(дитиоацеталь)



**Типичные реакции  $A_N$ :  
реакции с  
азотосодержащими  
нуклеофилами**

# Реакции с азотосодержащими нуклеофилами I

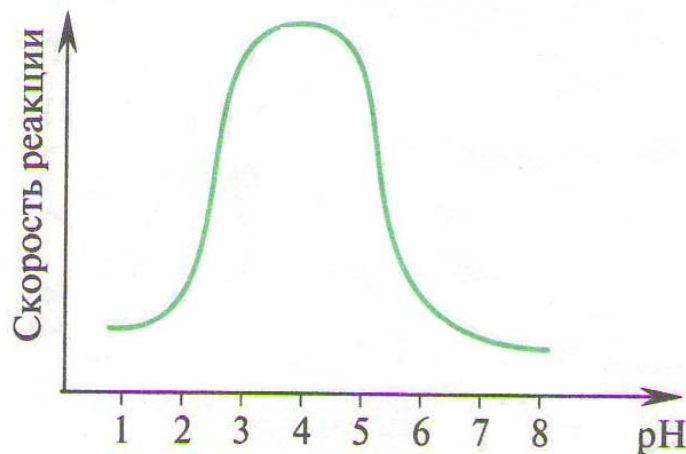
Реакция присоединения-отщепления:



# Зависимость реакций присоединения-отщепления от pH среды

Определяется:

- 1) Кислотным катализом отщепления воды от аминаля
- 2) Высокой основностью нуклеофильного агента



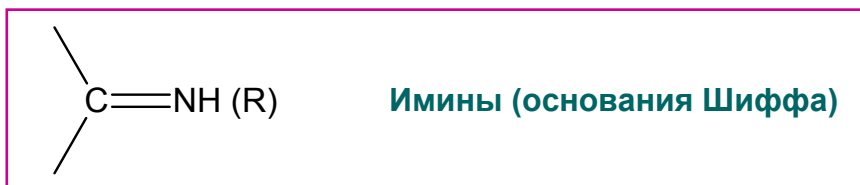
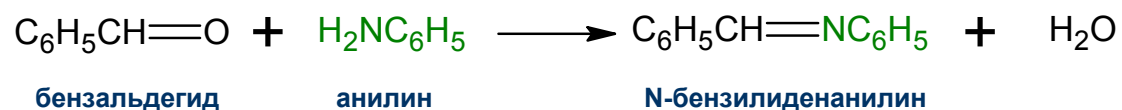
Скоростьлимитирующая стадия – взаимодействие карбонильного соединения с нуклеофилом

(в сильнокислой среде нуклеофил  $\text{XNH}_2$  существует в виде неактивного иона аммониевого иона  $\text{XNH}_3^+$ )

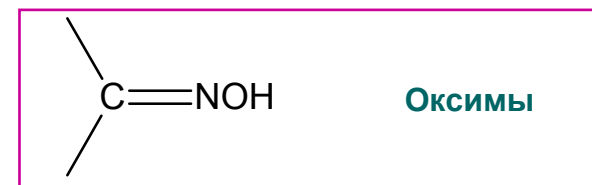
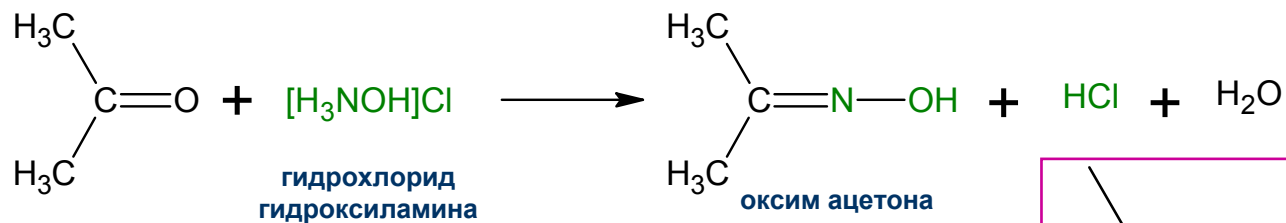
Скоростьлимитирующая стадия – отщепление воды от протонированной формы аминаля

# Реакции с азотосодержащими нуклеофилами II

## 1) Реакция с аминами



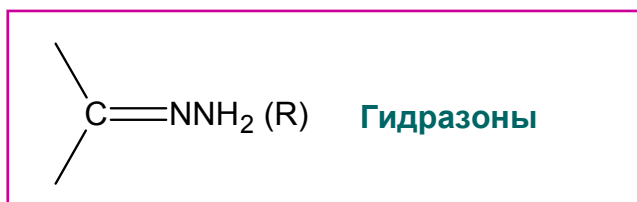
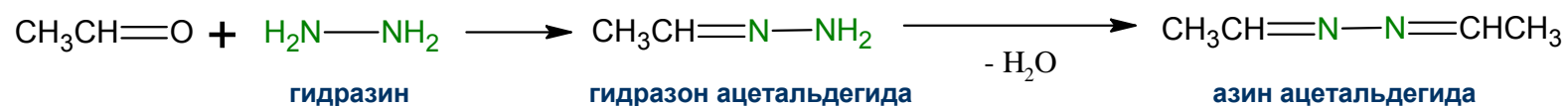
## 2) Реакция с гидросиламином



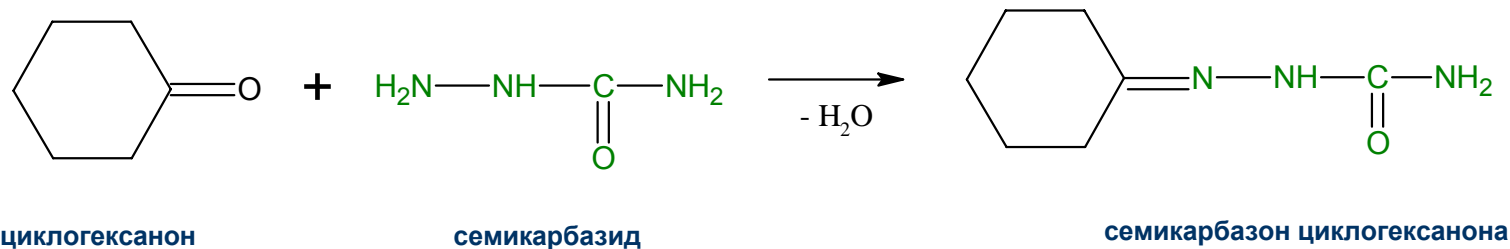



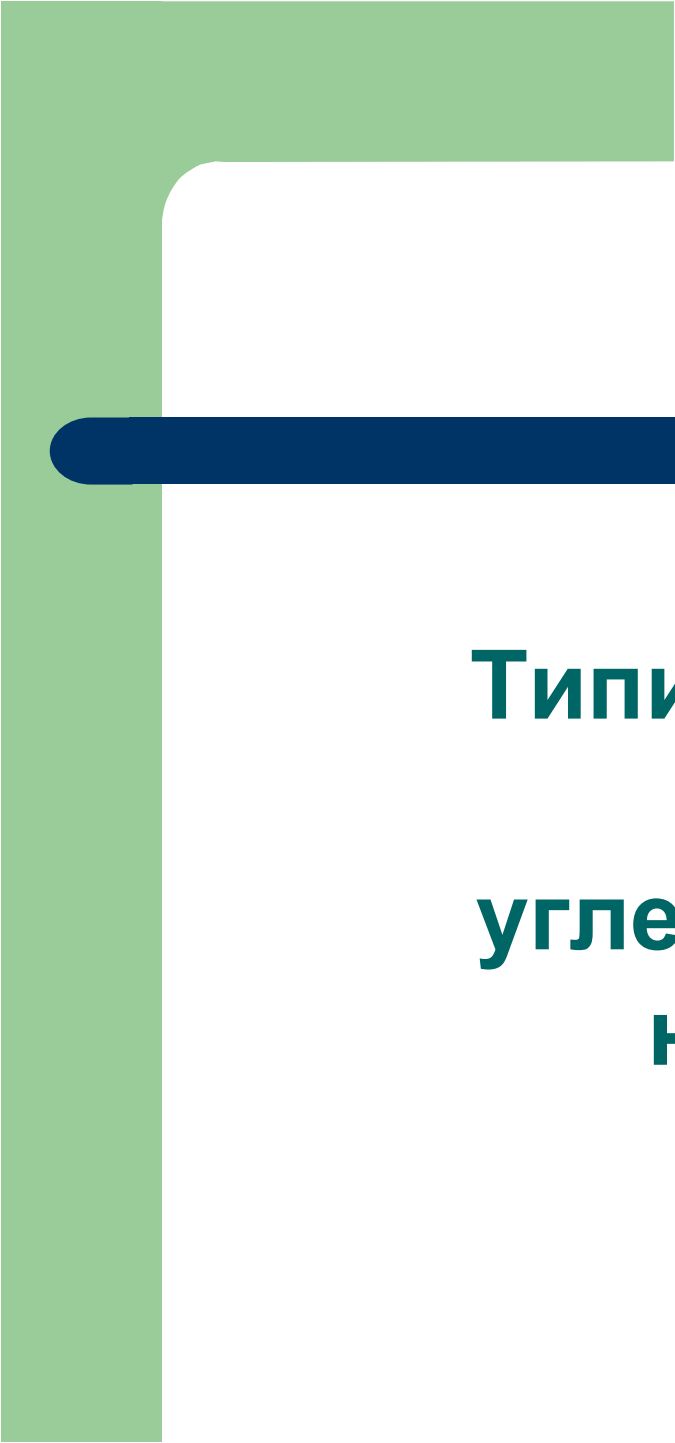
# Реакции с азотосодержащими нуклеофилами II

## 3) Реакция с гидразинами



## 4) Реакция с семикарбазонами





**Типичные реакции  $A_N$ :  
реакции с  
углеродсодержащими  
нуклеофилами**

# Реакции с углеродсодержащими нуклеофилами

Образование  
углерод-углеродных связей



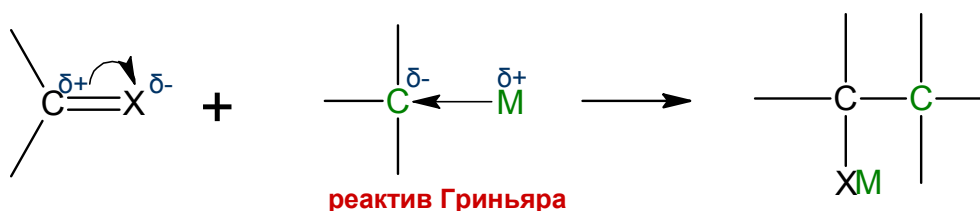
Наращивание углеродного  
скелета карбонильного  
соединения



Применение в синтетической  
органической химии

Применяемые нуклеофилы:

- циановодородная кислота HCN
- магнийорганические соединения (**реактивы Гриньяра**, криптооснования)



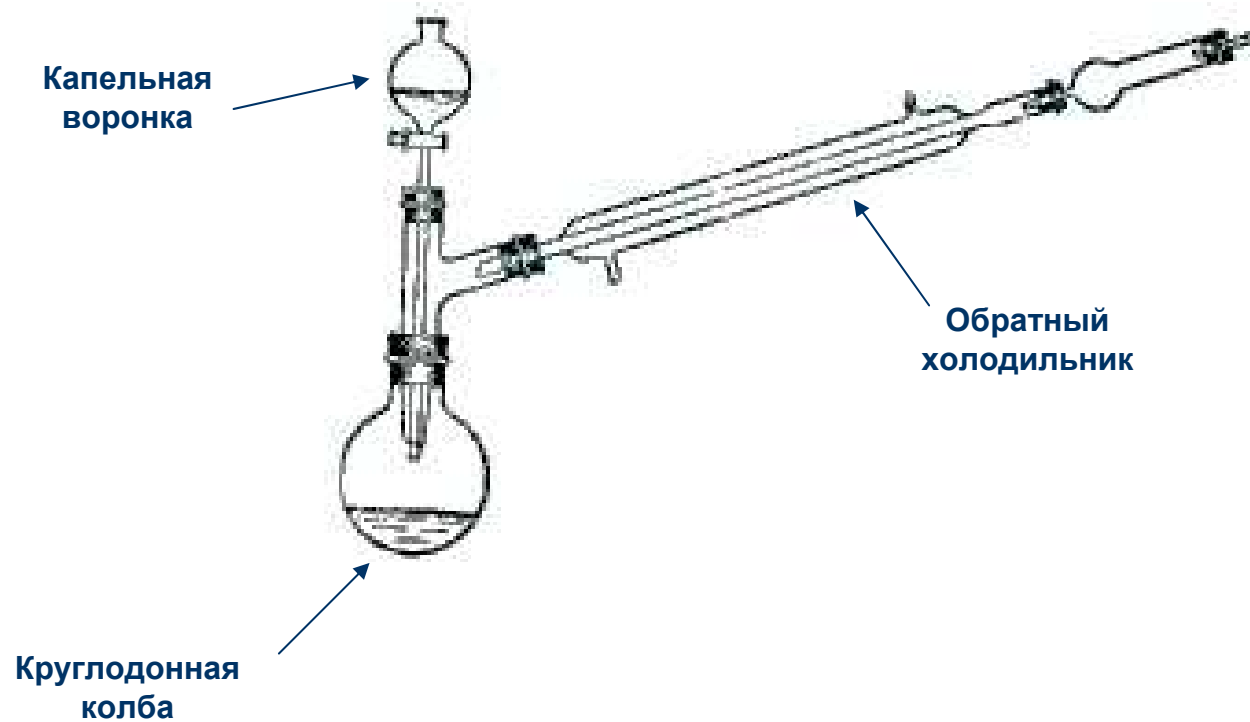
M – Li или MgHal



- **карбанионы**

- сильные основные свойства
- нуклеофильные свойства

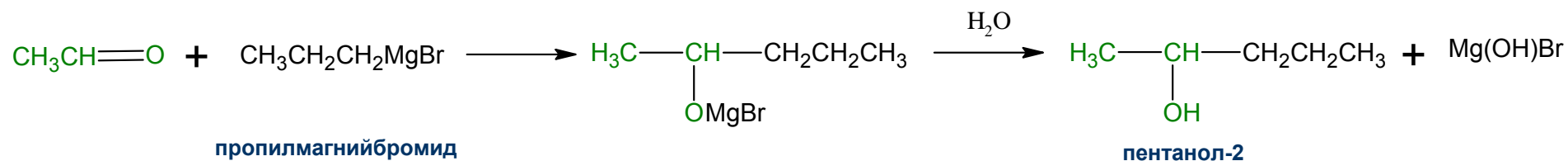
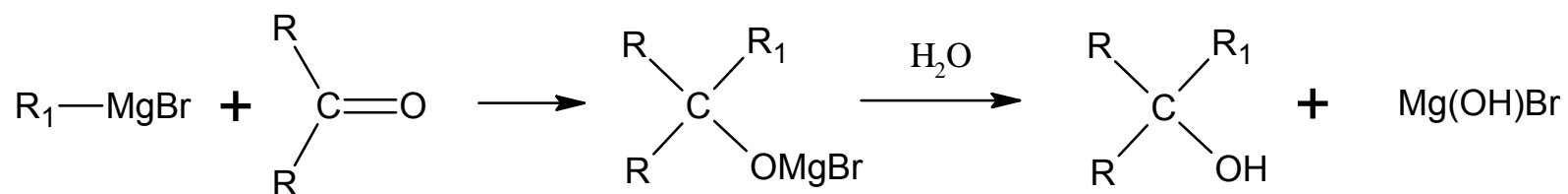
# Прибор для получения магнийорганических соединений



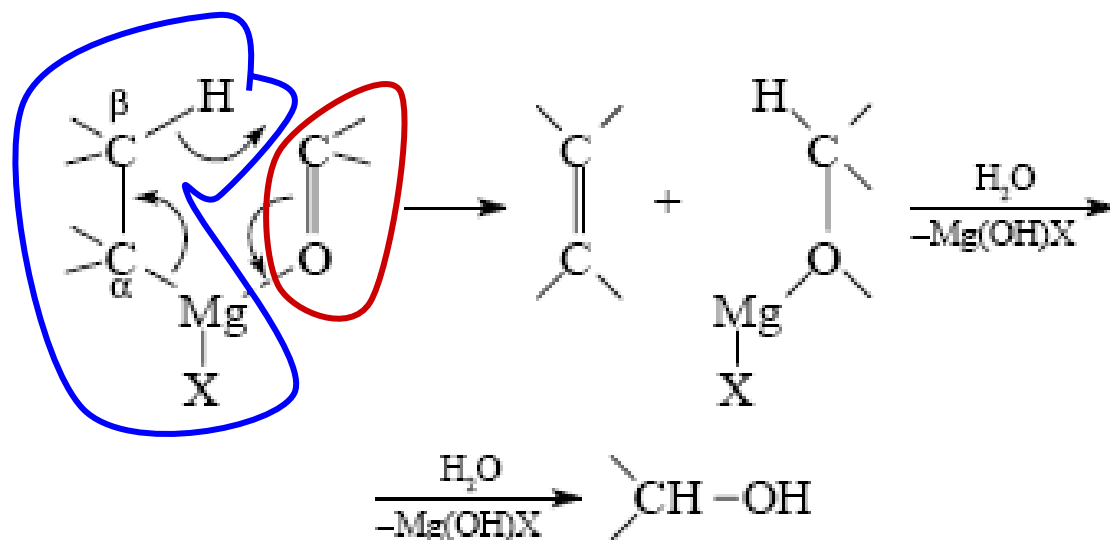
# Присоединение магнийорганических соединений

Универсальный способ синтеза спиртов:

- Формальдегид → первичные спирты
- Другие альдегиды → вторичные спирты
- Кетоны → третичные спирты

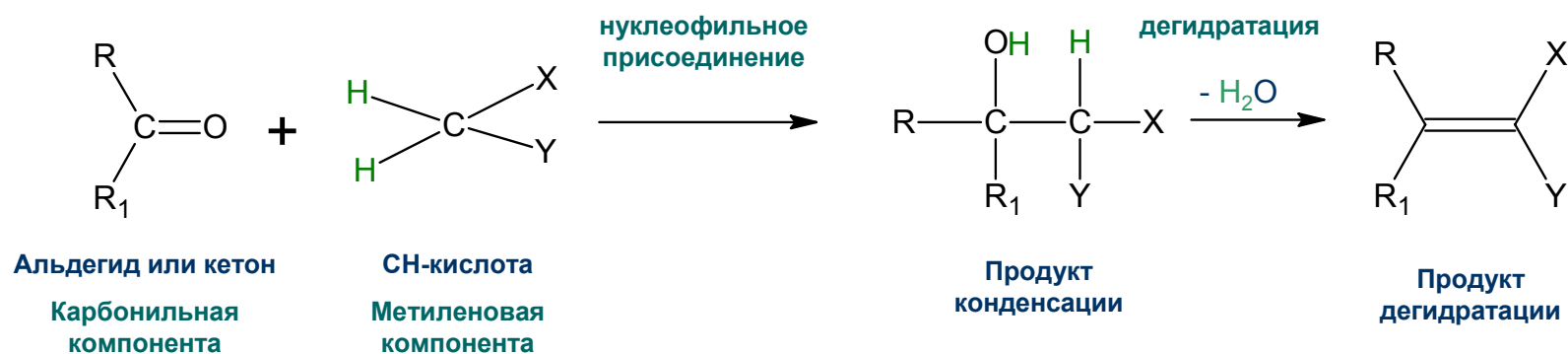


## Побочные эффекты при взаимодействии реактивов Гриньяра с кетонами

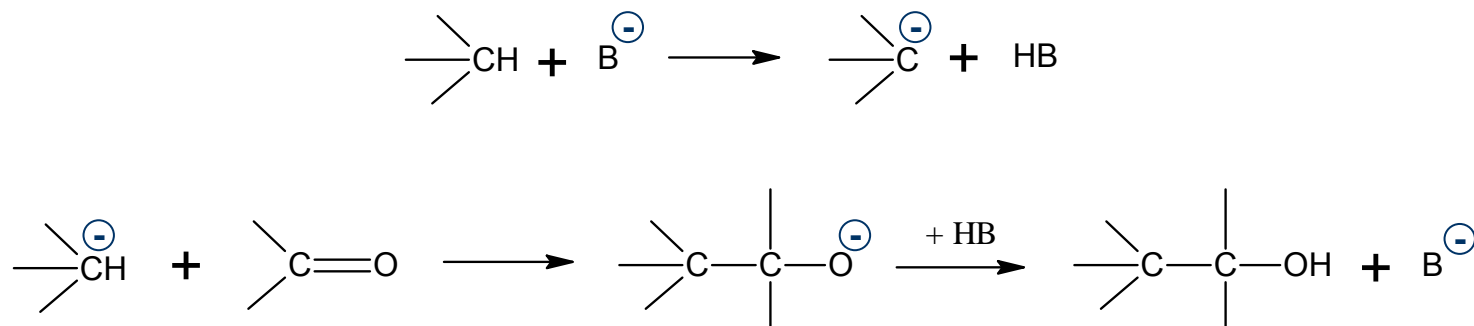


# Взаимодействие карбонильных соединений с карбанионами

Протекают в условиях кислотного и основного катализа



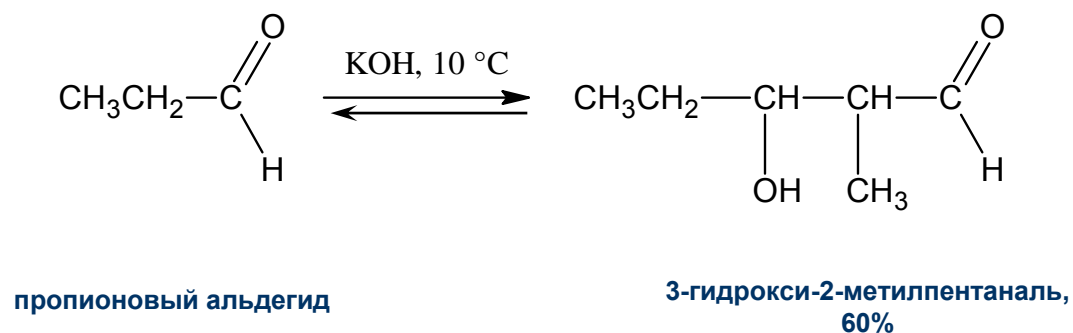
СН-кислоты – очень слабые кислоты, отщепляют протон только в присутствии сильных оснований



# Альдольная конденсация

**Альдольная конденсация** - взаимодействие двух молекул альдегида, приводящее к образованию **альдегидоспирта**

Одна молекула альдегида – *карбонильная компонента*, другая – *метиленовая компонента* (нуклеофил)  
Протекает при действии на альдегиды или кетоны разбавленных щелочей

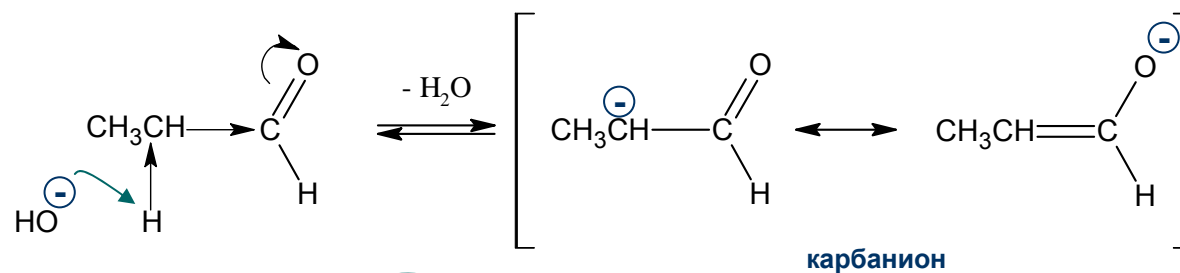


Обратимая реакция. Обратный процесс называется **альдольное расщепление** (ретроальдольная реакция)

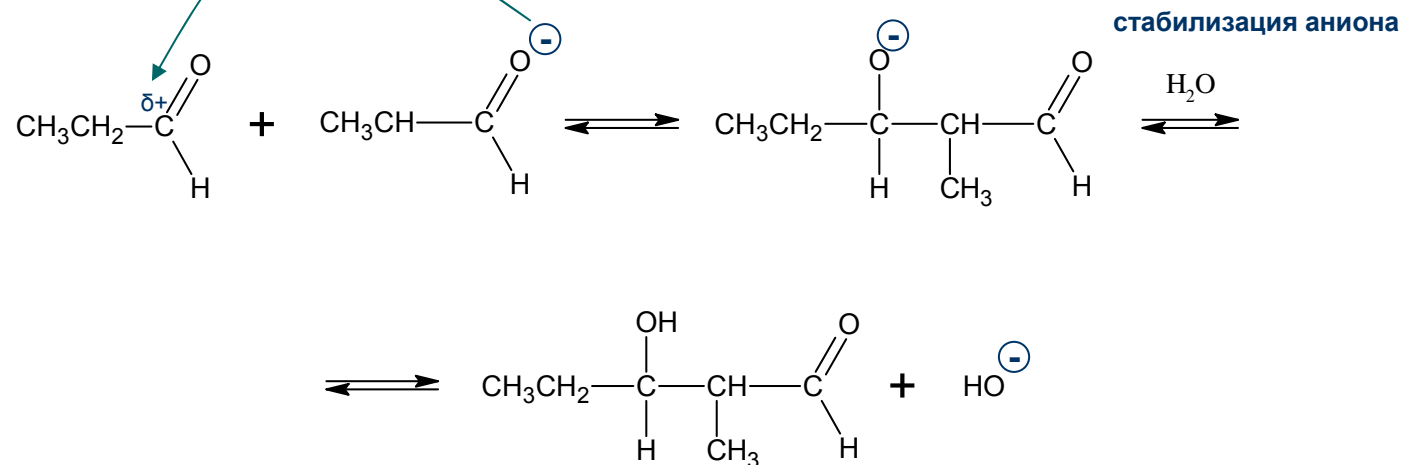


# Альдольная конденсация: механизм реакции

**1) Образование карбаниона:** отщепление протона от  $\alpha$ -СН-кислотного центра молекулы альдегида под действием основания

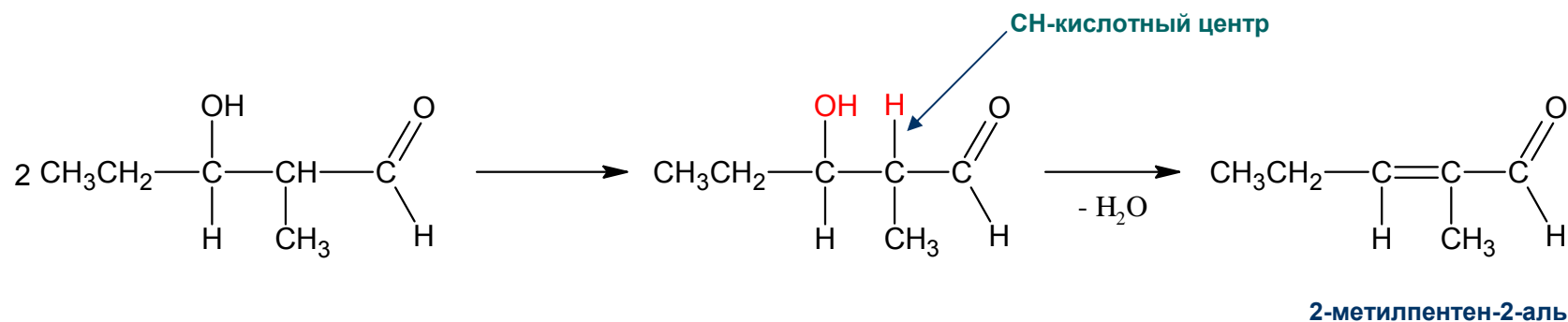


**2) Образование альдоля**



# Кротоновая конденсация

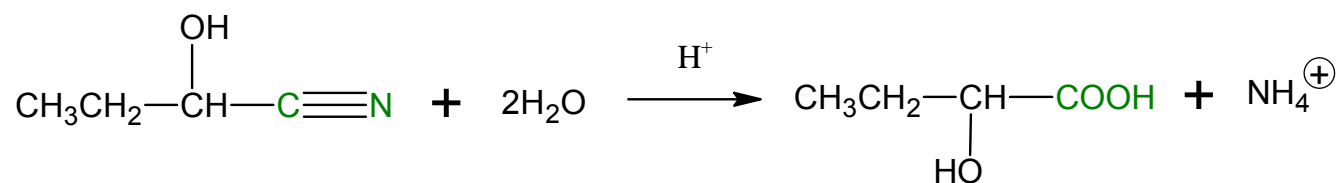
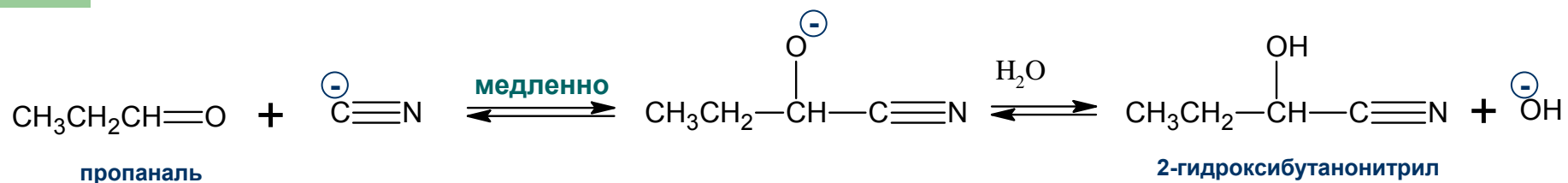
**Кротоновая конденсация** - взаимодействие между двумя молекулами альдегида или кетона с отщеплением воды



Протеканию дегидратации способствует наличие  $\alpha$ -СН-кислотного центра и  $\pi, \pi$ -сопряжения в образующемся  $\alpha, \beta$ -ненасыщенном альдегиде или кетоне

# Присоединение цианводородной кислоты: получение *гидроксинитрилов*

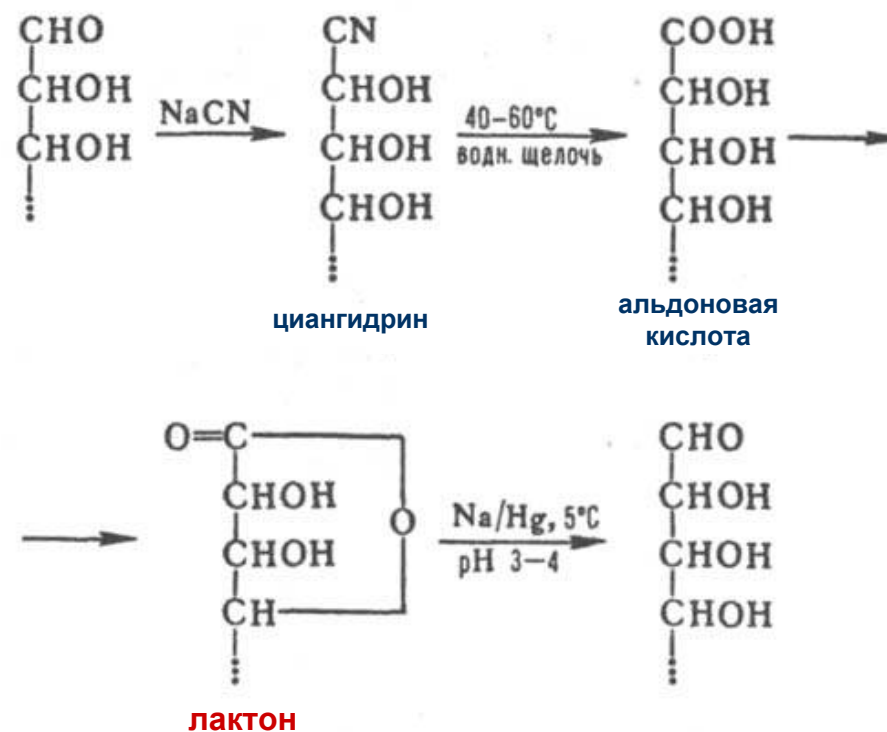
Позволяет удлинить углеродную цепь на один атом углерода  
Катализируется основаниями



2-гидроксипропановая кислота

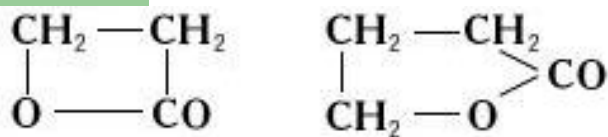
## Удлинение углеродной цепи сахаров по Килиане-Фишеру (циангидриновый синтез альдоз)

Удлинение углеродной цепи альдоз на одно гидроксиметиленовое **звено**. Протекает через стадии превращения альдозы в циангидрины, гидролиза последних в альдоновые кислоты и восстановления их лактонов



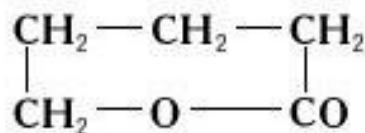
# Лактоны

**Лактоны** — внутренние циклические сложные эфиры, содержащие группировку —COO— в кольце:



I

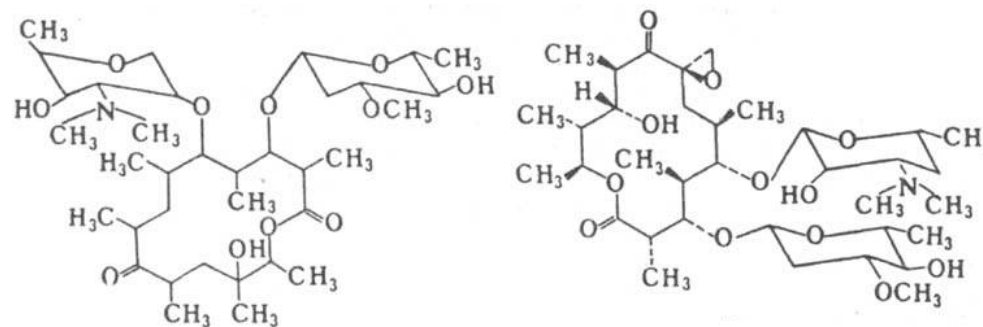
II



III



- I - β-пропиолактон  
II - γ-бутиролактон  
III - δ-валеролактон

**Макролиды** - лактоны с числом атомов в цикле более 8



эритромицин

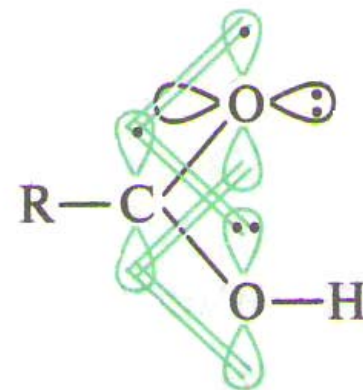
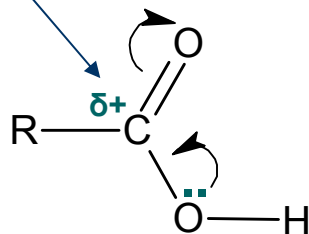
олеандомицин



# **Реакции карбоновых кислот и их производных**

# Строение карбоксильной группы

Электрофильный центр

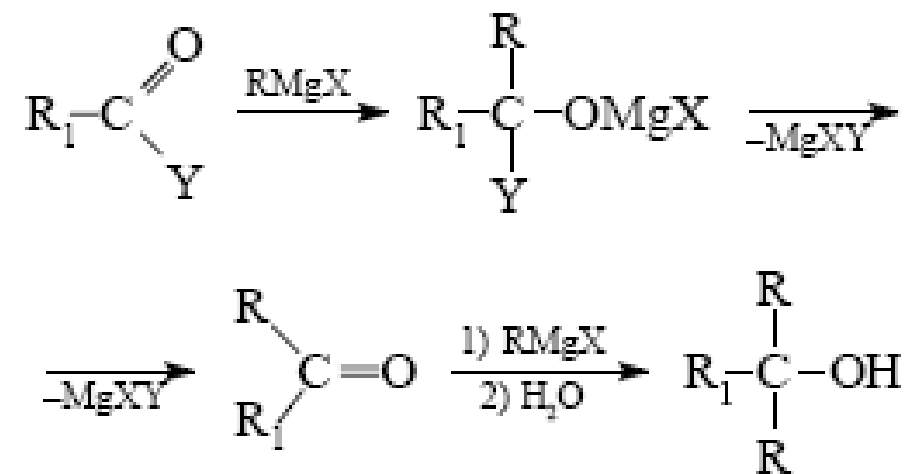


## Функциональные производные карбоновых кислот $R-C(O)Z$

Z	Типы производных	Z	Типы производных
-OR`	Сложные эфиры	-NH <sub>2</sub> , -NHR, -NR <sub>2</sub>	Амиды
-OOH	Пероксикислоты	-NHOH	Гидроксамовые кислоты
-OC(O)R	Ангидриды	-NHNH <sub>2</sub>	Гидразиды
-SR`	Тиоэфиры	-NHC(O)NH <sub>2</sub>	Уреиды
-Hal	Галогенангидриды	-N <sub>3</sub>	Ацилазы



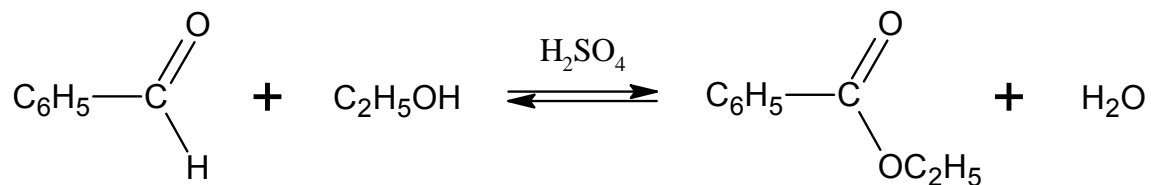
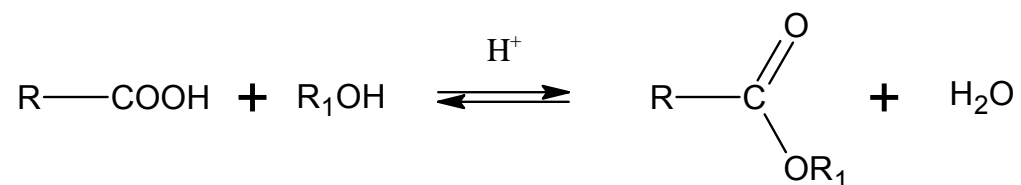
## Взаимодействие функциональных производных карбоновых кислот с реактивами Гриньяра



Y = Hal, OCOR, OR

# Образование сложных эфиров: *реакция этерификации*

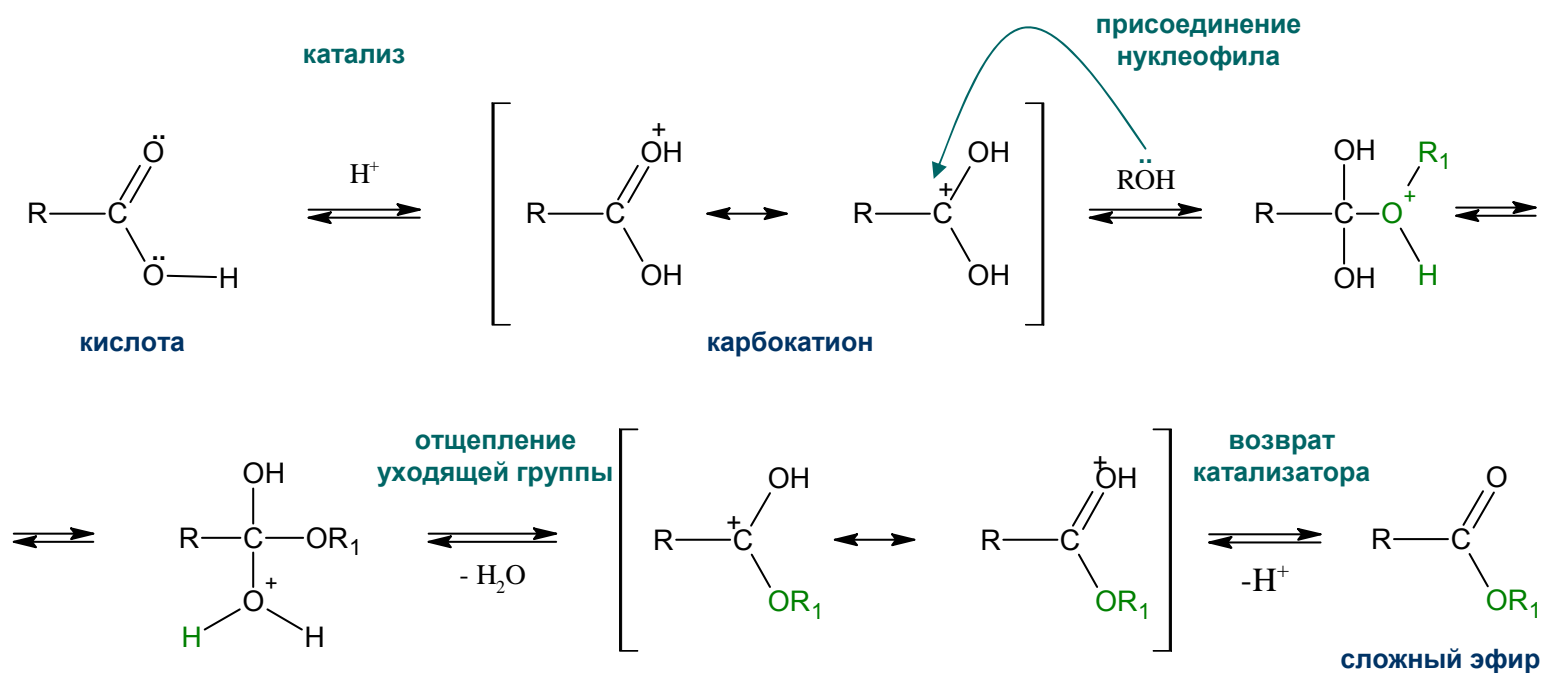
Взаимодействие карбоновых кислот со спиртами в кислой среде



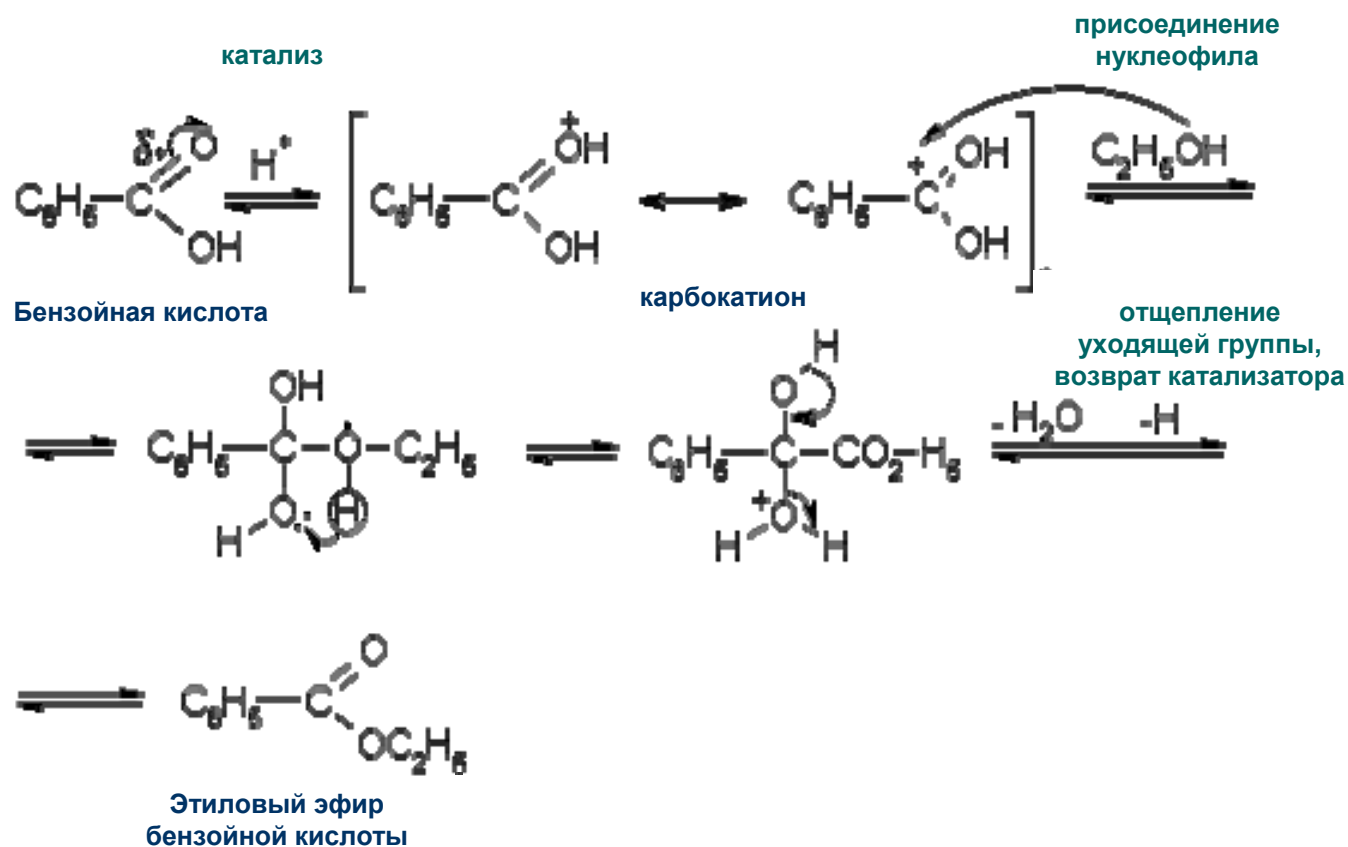
Бензойная кислота

Этиловый эфир  
бензойной кислоты

# Механизм реакции этерификации



# Механизм этерификации бензойной кислоты

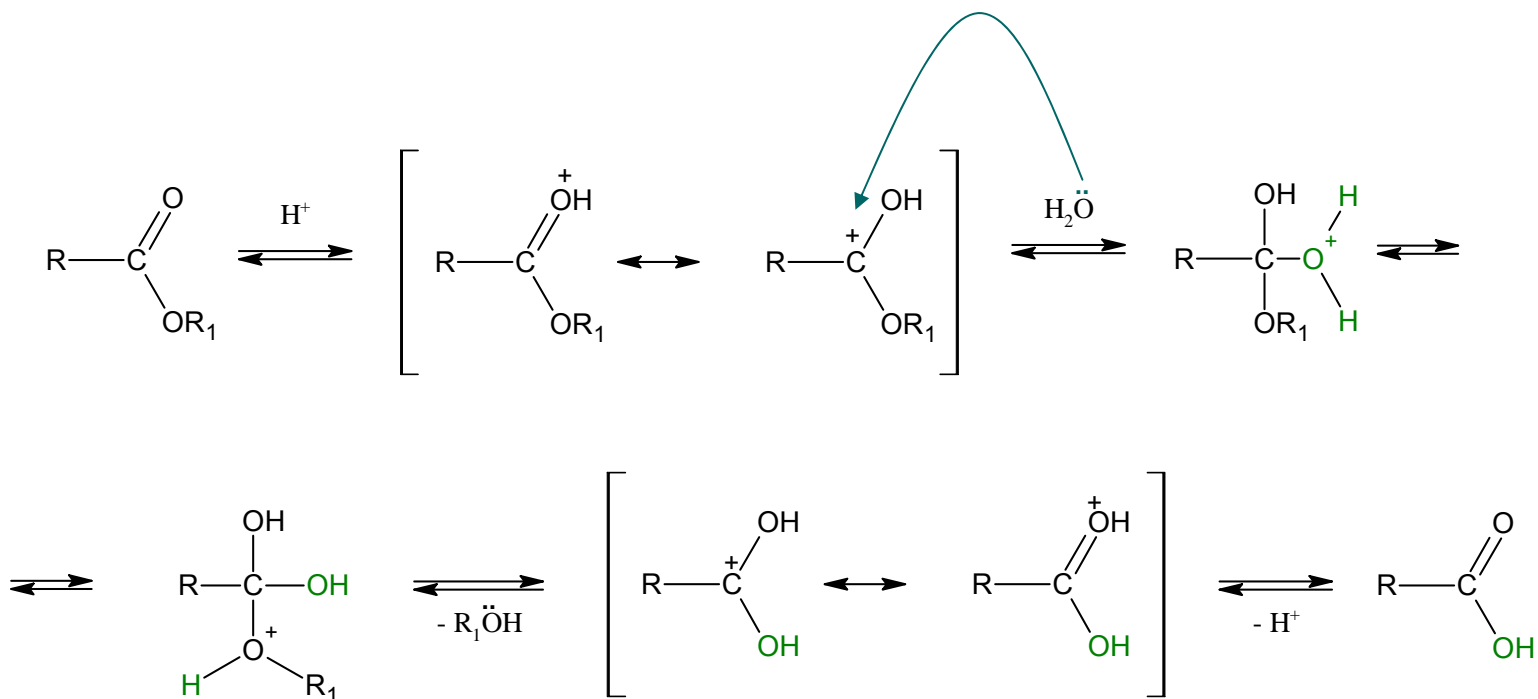
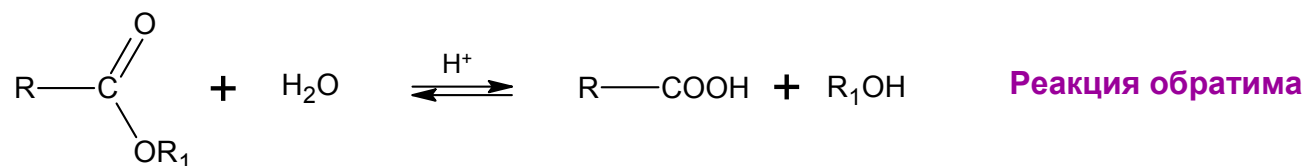


# Смещение равновесия в реакции этерификации

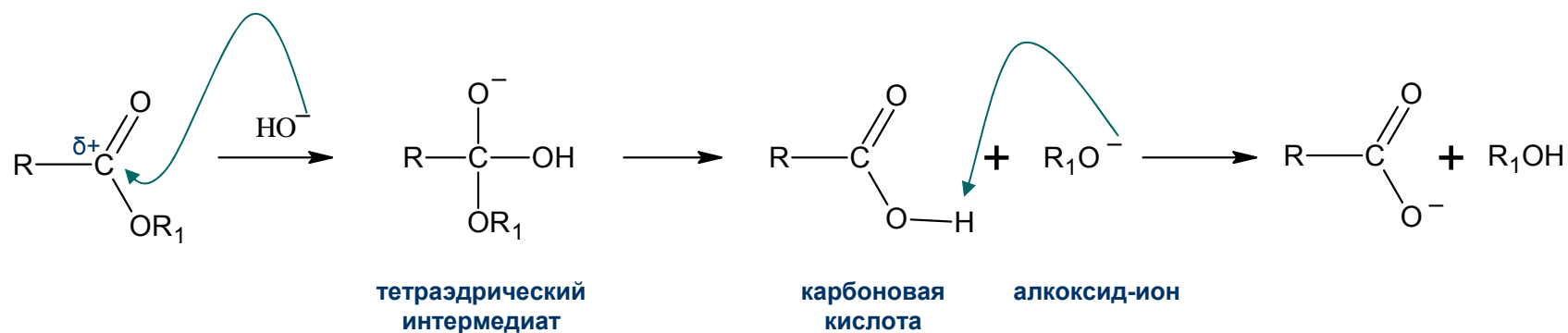
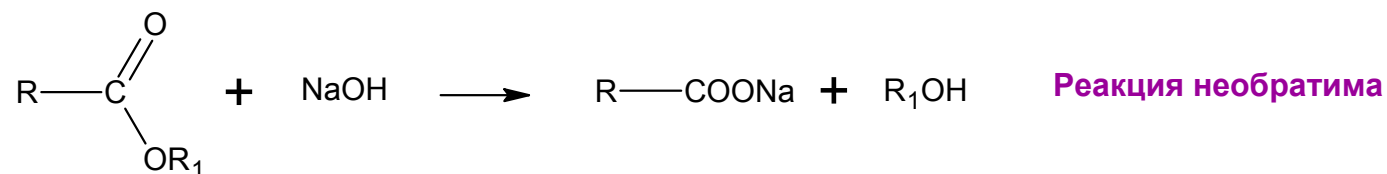
Смещение равновесия вправо достигается:

- 1) **Удаление воды** (осушители, азеотропная отгонка)
- 2) **Избыток одного из реагентов** (обычно спирт)
- 3) **Отгонка образующегося сложного эфира**

# Гидролиз сложных эфиров: кислотный катализ (механизм $A_{AC}2$ )



# Гидролиз сложных эфиров: основной катализ (механизм $V_{AC2}$ )



## Скорость реакции гидролиза сложных эфиров

- Бимолекулярный гидролиз, катализируемый кислотами ( $A_{AC2}$ ):

$$\text{Скорость реакции} = k[\text{RCO}_2\text{R}'][\text{H}_2\text{O}]$$

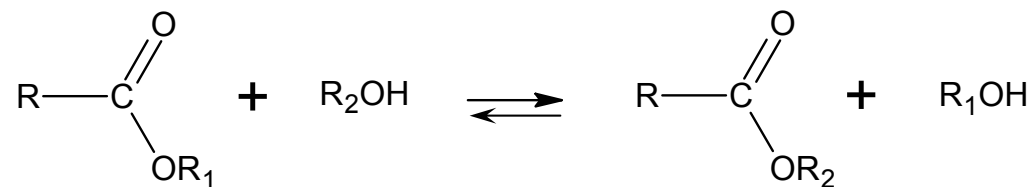
- Бимолекулярный гидролиз, катализируемый основаниями ( $B_{AC2}$ ):

$$\text{Скорость реакции} = k[\text{RCO}_2\text{R}'][\text{HO}^-]$$

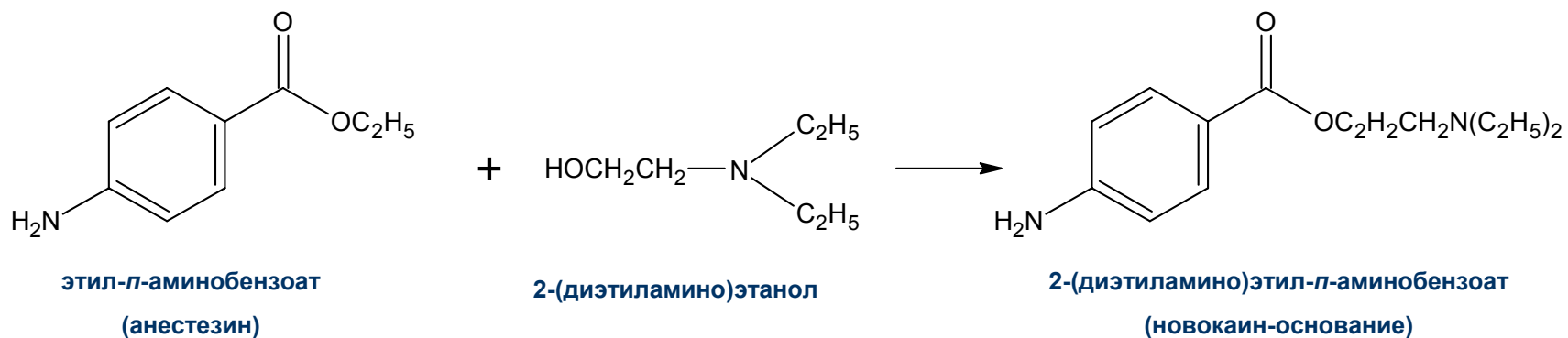


# Реакция переэтерификации

Взаимодействие сложных эфиров со спиртами:



## Синтез новокаина



# Сложноэфирная конденсация

Конденсация двух молекул сложного эфира в присутствии основного катализатора с образованием эфиров  $\beta$ -оксокислот

