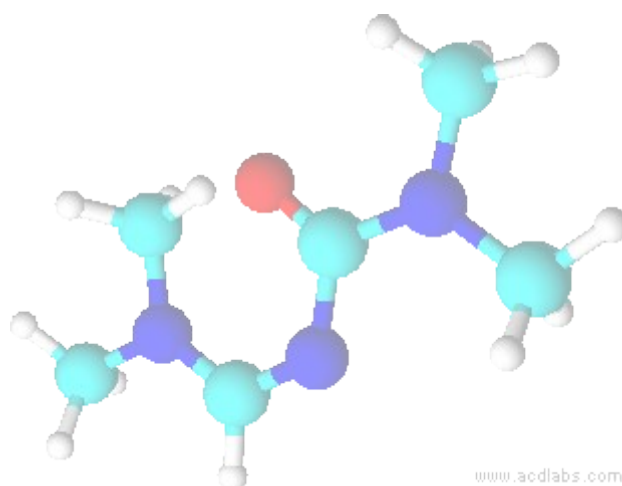
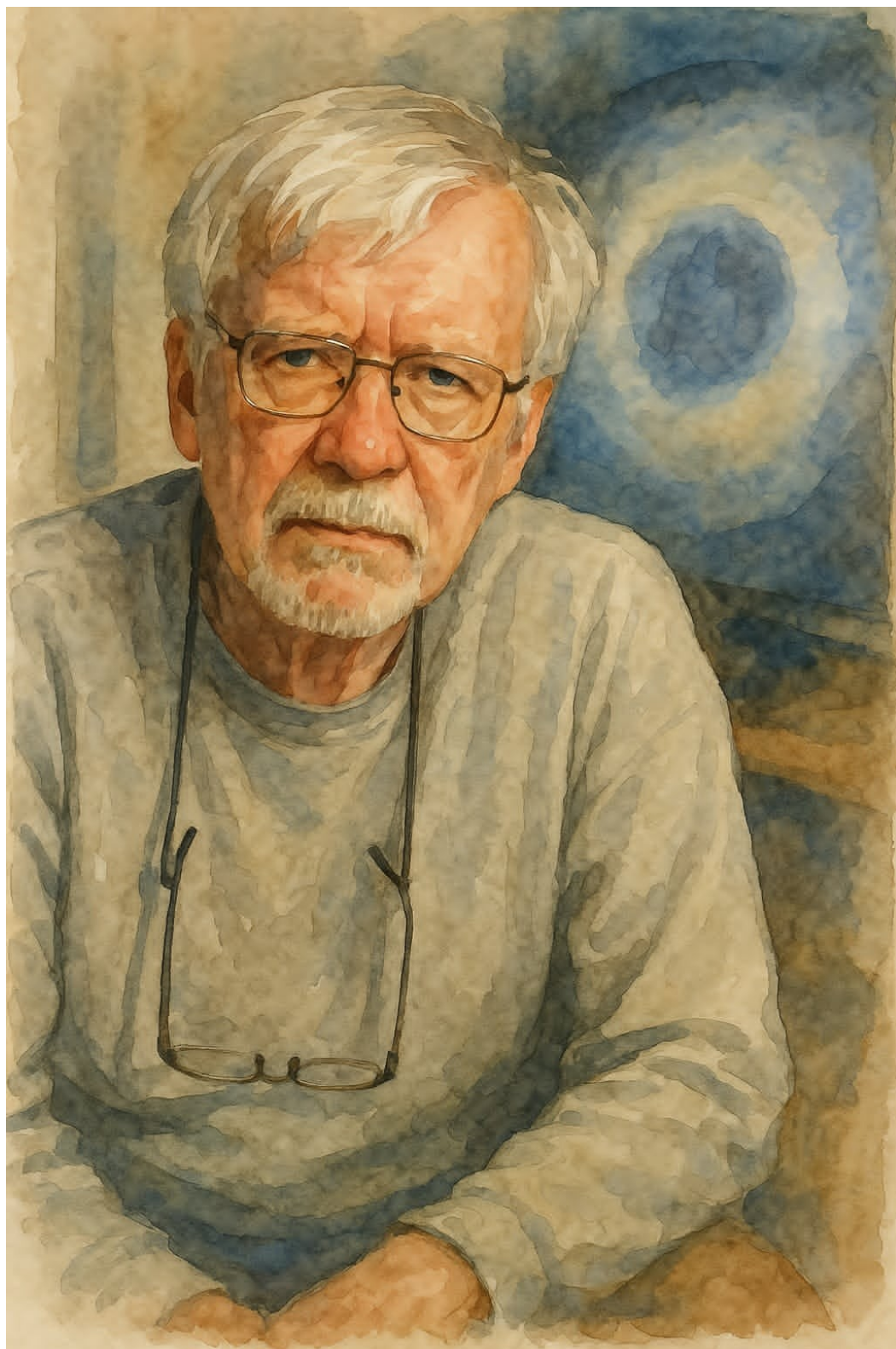


Иво Христов Иванов

Сборник лекции по
ОРГАНИЧНА ХИМИЯ



София, 2025



Проф. Иво Хр. Иванов

ПРЕДГОВОР

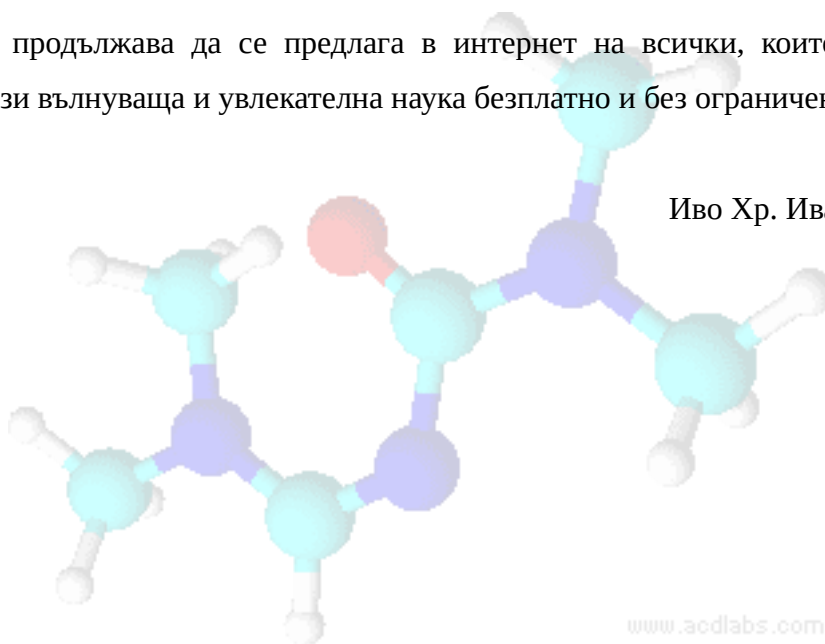
Органичната химия е много трудна дисциплина не само в България, но и навсякъде по света. Постарал съм се да развия лекциите така, че да улесняват не само най-добрите студенти. Текстът и обясненията са изцяло плод на 40-годишната ми практика като преподавател и са писани в различни периоди между 1999 и 2009 година. Съобразил съм се със съвременните теории и представи. По-голямата част от формулите, диаграмите и схемите са оригинални, чертани или рисувани от мен с подходящ софтуер, но има и такива, които – ако намирам за подходящи – съм заимствал от различни литературни източници, съвременни учебници или сайтове в интернет. Трябва обаче да се има предвид, че правилата и дефинициите звучат почти еднакво на всички езици и във всички книги. Ще бъда много благодарен на всеки, който ми посочи допуснати грешки от всякакъв характер или ми препоръча подобрения.

Някои теми – поради недостиг на време – са развити в непълен мащаб, а само под формата на **тезиси**, тоест в съкратен вариант, с по-малко текстови обяснения, но включват най-важните дефиниции, структурни формули, механизми и/или реакционни схеми.

КАК ДА УЧИМ ЗА ИЗПИТА. (1) Първо поглеждате в конспекта (програмата) какво включва съответната тема. (2) Преглеждате набързо съответния материал (от учебника, от записки или от PDF файла), за да добиете обща представа по темата. (3) При пълна концентрация прочитате бавно и задълбочено същия материал, като едновременно пишете формулите, диаграмите, реакционните уравнения и механизми, например в подходяща за целта тетрадка (по-късно тези записки служат за преговор). (4) Затваряте (закривате) всички източници и се опитвате – без да гледате отникъде – да възпроизведете формулите, диаграмите и схемите в съответната последователност. (5) Сверявате написаното със записките по време на заучаването и допълвате пропуснатото, като едновременно поправяте допуснатите грешки. Коефициентът обикновено е 1:2 до 1:3, т. е. тема, която се развива писмено на изпита за 1 час, се учи средно в продължение на 2 до 3 часа. Учи се не само с четене, но и с много писане! След няколко дни преговаряте същата тема.

Трябва да спомена, че този учебник е написан изцяло от мен. Сам съм си редактор, коректор и рецензент. Изключение прави разделът СПЕКТРАЛНИ МЕТОДИ, чийто автори са доцент Доротея Сиджакова (МУ Пловдив) и доцент Росен Буюклиев (МУ София). Благодарен съм на химик-техник Райна Христова, която набра голяма част от текстовете и формулите с помощта на текст-обработващи програми и съществено ме облекчи. Благодаря също на колегите асистенти от катедрата, които са чели отделни теми и са ми давали ценни съвети за подобряване на качеството им. Не на последно място искам да благодаря на моя някогашен студент, маг.-фарм. Кристиан Ковачев, за помощта и подкрепата при изготвянето на това обединено PDF издание.

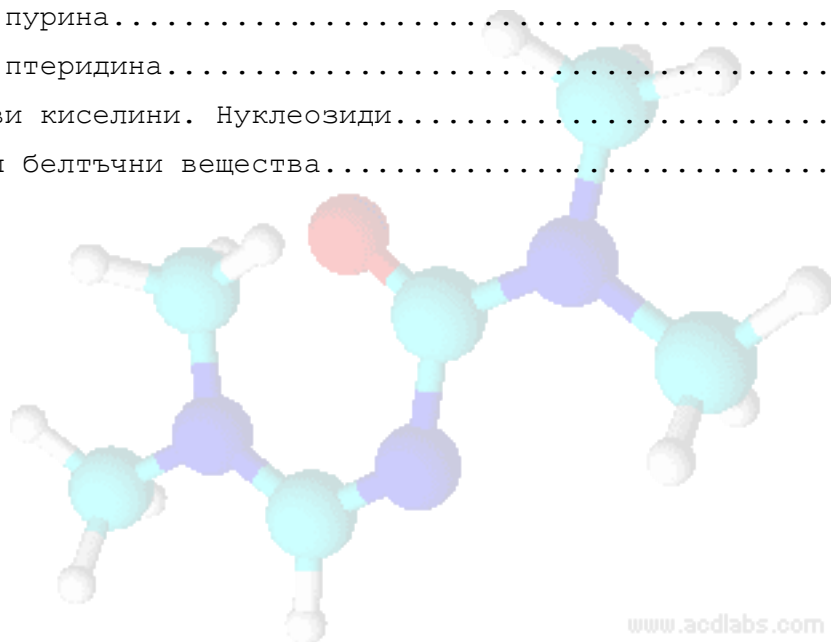
Учебникът продължава да се предлага в интернет на всички, които желаят да изучават тази вълнуваща и увлекателна наука безплатно и без ограничения .

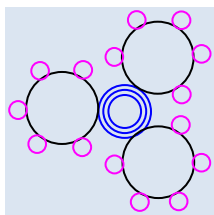


СЪДЪРЖАНИЕ

Увод: Предмет и историческо развитие на органичната химия.....	1
Номенклатура на органичните съединения.....	14
Механизъм на органичните реакции.....	27
Спектрални методи за анализ.....	38
Инфрачервена спектроскопия (Д.Сиджакова).....	44
Спектроскопия на ЯМР (Р.Буюклиев).....	48
Резонанс и мезомерия (ТЕЗИСИ).....	71
Алкани и циклоалкани. Радикалово заместване.....	75
Алкени и циклоалкени. Елиминирание и присъединяване.....	42
Алкини. Реакция на Кучеров.....	116
Диени. Реакция на Дийлс-Алдер.....	125
Ароматност. Правило на Хюкел.....	135
Молекулни орбитали на бензена.....	146
Арени. Електрофилно заместване.....	147
Теория за ориентиращия ефект. Задачи.....	162
Халогенопроизводни. Нуклеофилно заместване.....	174
Алкохоли и феноли.....	187
Етери и епоксиди. Реакция на Прилежаев.....	202
Алдехиди и кетони.....	208
Амини.....	232
Хидразо-, азо- и диазосъединения. Диазониеви соли.....	251
Карбоксилни киселини. Таблица.....	263
Функционални производни на карбоксилни киселини.....	286
Синтези с ацетоцетов и с малонов естер.....	295
Основи на стереохимията.....	302
Въглехидрати – монозахариди.....	319
Въглехидрати – дизахариди и полизахариди.....	329
Аминоалкохоли, аминафеноли и аминокиселини.....	337
Елементорганични съединения.....	345

Синтетични полимери (обединени)	352
Производни на HCN, изоциановата и фулминовата киселина...	366
Хетероциклени съединения. Обща характеристика.....	374
Номенклатура – таблица на Ханч-Видман.....	378
Фуран, тιοфен и пирол.....	381
Група на индола.....	390
Оксазоли, тиазоли, диазоли (ТЕЗИСИ).....	397
Група на пирана.....	401
Група на пиридина.....	403
Хинолин, изохинолин и акридин.....	414
Оксазини, тиазини, диазини.....	418
Група на пурина.....	423
Група на птеридина.....	426
Нуклеинови киселини. Нуклеозиди.....	429
Пептиди и белтъчни вещества.....	435





Увод. ПРЕДМЕТ И ИСТОРИЧЕСКО РАЗВИТИЕ¹ НА ОРГАНИЧНАТА ХИМИЯ.
СТРУКТУРНА ТЕОРИЯ. ПРИРОДНИ ИЗТОЧНИЦИ НА ОРГАНИЧНИ
СЪЕДИНЕНИЯ: ПРИРОДЕН ГАЗ, ЗЕМНО МАСЛО (НЕФТ), КАМЕНОВЪГЛЕН
КАТРАН; ВЕЩЕСТВА ОТ РАСТЕНИЯ И ЖИВОТНИ.

Предмет на органичната химия. Всъщност това е химия на съединенията, които съдържат въглерод. Тя е един от основните раздели на химията. Броят на съединенията, които съдържат въглерод, е много по-голям от тези, които не го съдържат!

Изключение правят алотропните форми на простото вещество въглерод (графит, диамант, карбин, сажди – аморфен въглерод, и др.), а също и традиционно считащите се за *неорганични* халкогенидите² на въглерода: въглероден монооксид $\text{C}=\text{O}$, въглероден диоксид CO_2 , сяровъглерод CS_2 , а също въглеродната (въглената) киселина H_2CO_3 и нейните соли – карбонатите, карбидите (като калциев карбид CaC_2) и другите типични неорганични соли, като металните цианиди ($\text{M}^{\oplus}\ominus\text{CN}$), цианати ($\text{M}^{\oplus}\ominus\text{OCN}$) и тиоцианати ($\text{M}^{\oplus}\ominus\text{SCN}$). Циановодородът (синилната киселина, H-CN) е в граничната област между неорганичната и органичната химия. Въпреки че традиционно той се счита за неорганично съединение, в същото време е нитрил на мравчената киселина HCOOH , защото след хидролиза HCN се превръща в тази типична органична карбоксилна киселина.

Трудно, почти невъзможно е да се намерят точни числа за броя на органичните съединения, известни и описани от човечеството досега. Ето ориентировъчни данни: 1962 г. – около 2 млн.; 1986 г. – около 5 млн.; 2008 г. – около 19 млн.; 2012 г. – около 40 млн., с годишен прираст от около 300 000 (за сравнение: всички неорганични съединения са около 1 млн.).

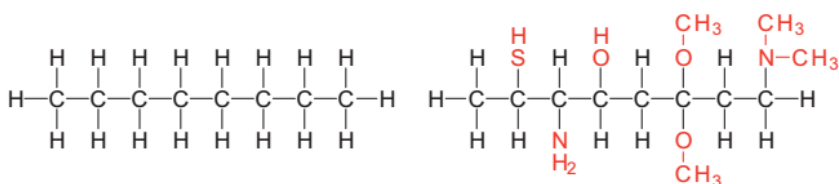
¹ Цветната фигура вляво от заглавието: структурни формули от този тип (показана е формулата на трифениламин) са били предложени от *Loschmidt* през 1861 г.

² Халкогените са група на периодичната система, известна като "кислородната група". Групата включва кислород (O), сяра (S), селен (Se), телур (Te), полоний (Po) и ливерморий (Lv).

Названието **органична химия** е дадено от Йонс Якоб Берцелиус³, който през 1806 г. е предложил тя да се нарича „органична“, защото първоначално са се включвали само вещества, изолирани от живи организми.

Защо елементът въглерод е уникален в природата?

1. Образува здрави химични връзки не само с атомите на метали (Li, Na, Mg, Al и др.) и неметали (O, N, S, P, Hal и др.), но също и с други въглеродни атоми, т. е. могат да се изграждат дълги въглеродни вериги (Фиг. 1).



Фиг. 1: Вляво – наситеният въглеводород **октан**; вдясно – същата въглеродна верига, заместена с разнообразни функционални групи.

2. В болшинството органични съединения въглеродът е четиривалентен, следователно са възможни разклонения, четири различни заместители и това обуславя огромен брой верижни и пространствени изомери!

3. Въглеродният атом може да образува кратни (двойни, тройни) връзки както с други въглеродни атоми, така и с атомите на други поливалентни елементи като азот, кислород, сяра, фосфор и т. н.

Органичната химия в миналото. Какво ни прави нас по-различни от скалите? От какво се състои животът? Кое различава органичната от неорганичната химия? През XVIII и XIX век се е вярвало, че органичните съединения могат да се изолират само от живи организми. И че причината затова е т. нар. „жизнена сила“ (лат. *vis vitalis*), която притежават живите организми и която способства образуването на органични съединения. Така че тогава се е правила ясна граница между органични и неорганични съединения. „Органични“ ще рече създадени от организмите, докато неорганични са всички останали. Днес ние знаем, че такова рязко разграничаване няма място, и все пак днес продължаваме да правим разлика между органична и неорганична химия, което се

³ Барон *Jöns Jacob Berzelius* (1779 – 1848) – именит шведски химик, един от основополагащите учени на съвременната химия.

дължи преди всичко на голямото значение на органичните съединения в нашия свят.

Историческо развитие. Нека си припомним възловите моменти, които имат най-силно влияние в развитието на органичната химия като отделна наука.

През 1828 г. Фридрих Вьолер⁴ доказва, че теорията за „жизнената сила“ е изцяло погрешна, след като успешно синтезира карбамид (урей) от една неорганична сол.

Още в началото на XVIII век учените вече се били научили да изолират много съединения от растенията. Тогава те смятали, че жизнената сила в растенията е единственият начин тези съединения да се образуват. През 1828 г. обаче Вьолер за пръв път синтезира типичното органично вещество **карбамид** (урей), което се съдържа в урината на топлокръвните бозайници, чрез просто нагряване на типичната неорганична сол **амониев цианат**.

Вьолер смесил сребърен цианат и амониев хлорид и получил утайка от сребърен хлорид и воден разтвор на амониев цианат:



След това той разделил сместа чрез филтруване и се опитал да изолира очаквания амониев цианат чрез изпаряване на водата от разтвора. За негова изненада обаче твърдата кристална маса, която останала след изпаряването на водата, се оказала не амониев цианат, а вещество със свойствата на карбамид:



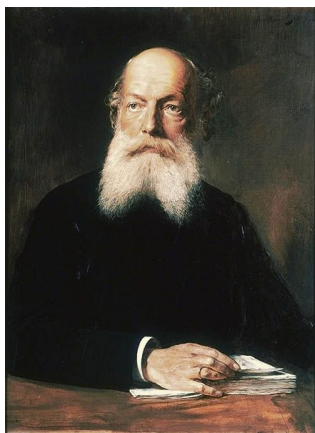
Това откритие позволило на учените да приемат, че наистина органичните съединения могат да бъдат синтезирани в лаборатория и че на този свят няма такова нещо като „жизнена сила“.

Важен пробив в теорията е откритието на органичната структура на бензеновия пръстен. През 1865 г. *Фридрих Аугуст Кекуле⁵* (Фиг. 1) открива пръстенната структура на бензена. Типичните двойни връзки са по-къси от единичните връзки, но ето че поради особената форма и строеж на бензеновата мо-

⁴ Friedrich Wöhler (1800–1882) – германски химик.

⁵ Friedrich August Kekulé (1829–1896) – германски химик-органик.

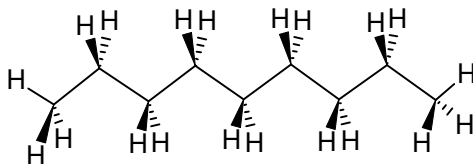
лекула всички връзки са частично двойни и всички те имат еднаква дължина. Било е трудно на учените да обяснят уникалната структура на бензена.



Фиг. 2: August Kekulé

Тогава, през 1865 г., Кекуле предложил най-правдоподобното обяснение. Той разказвал пред колеги как след няколкодневно изучаване на бензена е открил строежа му, опитвайки се да определи защо това вещество се държи по необичаен начин. Една вечер той задрямал на стола си и в полусън видял въглеродните вериги като змии, които се усуквали, въртели и огъвали. „Но какво беше това? Една змия сграбчи опашката си и тази форма подигравателно се завъртя пред очите ми. Аз се събудих като ударен от мълния! И отново прекарах остатъка от нощта в работа по съгласуване на хипотезата.“ – завършил разказа си Кекуле.

През 1874 г. са били направени още няколко важни стъпки напред в теорията на органичната химия. Учените започнали да разбират, че понякога съединенията реагират по различен начин, въпреки че притежават една и съща химическа формула. *Якоб Вант Хоф*⁶ и *Жозеф-Ахил Льо Бел*⁷ проумяли, че различията могат да се дължат на пространственото разположение на атомите около даден въглероден атом. Те разработили система за означаване на начините, по които атомите се свързват с въглерода, наречени по-късно 3D-стереохимични формули (Фиг. 3). Плътната клиновидна линия означава атом, издигащ се над равнината към наблюдателя, докато пунктирът показва, че атомът „потъва“ назад. *Вант Хоф* и *Льо Бел* открили, че въглеродът има тетраедричен строеж, т. е. че въглеродът може да има 4 заместителя, насочени към върховете на правилен тетраедър.

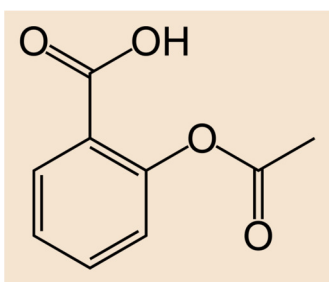


Фиг. 3: Пример за 3D-стереохимично представяне на строежа на органичните съединения – въглеводородът **нонан**.

⁶ *Jacobus Henricus van 't Hoff* (1852–1911) – холандски физикохимик.

⁷ *Joseph Achille Le Bel* (1847–1930) – френски химик.

През 1899 г. фирмата „Байер“ започва промишлено производство на аспирин. Бялата върба (*Salix alba*) е била използвана като противовъзпалително средство от 5000 години преди това. Органичните съединения на върбата с такова действие са били изолирани за пръв път през 1828 г. от Йохан Бухнер. По-късно един техен структурен аналог – **аспирин**⁸ (Фиг. 4) – е бил синтезиран в химическа лаборатория⁹ и от 1899 г. аспиринът се произвежда официално като противовъзпалително лекарство, подсказано от веществата, които са били използвани в медицината хиляди години преди това. А през 1910 г. започва и редовното производство на синтетичен каучук.



Фиг. 4: О-Ацетилсалицилова киселина (аспирин, ацетизал)

Към 1900 г. започва промишлено производство на много органични съединения. Това става възможно поради достиженията на химията през XIX век, но също и поради откриването на хроматографията от Михаил Цвет¹⁰ през 1906 г., която позволява на учените да разделят органични съединения на базата на големината на частиците им, на техния електричен заряд или на тяхната полярност. Това откритие е позволило на учените много по-лесно и по-бързо да изолират желаните съединения и да контролират чистотата им. Хроматографията и до наши дни не е загубила своето значение.

Периоди в историята на органична химия

Емпиричен период – от древността (Египет, Римска империя и др.) до края на 18. век. Историята на органичната химия може да бъде проследена до най-древни времена, когато знахари и лечители са извличали вещества от растения и животни за лечение на членовете на техните племена. Те не са възприемали работата си като "органична химия", но са поддържали документация за полезните свойства и употребата на различни материали, като например върбовата кора, която се е използвала за обезболяващо средство. Сега е известно, че върбовата кора съдържа салицилова киселина и веществото *сали-*

⁸ Ацетилсалициловата киселина е била синтезирана за първи път през 1897 от Феликс Хофман и Артур Айхенгрюн във фабриката „Friedrich Bayer & Co.“ и ѝ е било дадено търговското наименование *Aspirin*®.

⁹ http://ochemist.losttribesource.org/misc/aspirin_bg.pdf

¹⁰ Михаил Семёнович Цвет (1872 - 1919), руски ботаник-физиолог и биохимик.

цин (D-глюкозид на салициловия алкохол) – при дъвчене на кората тези сродни на аспирина активни вещества се извличат. Архивите на старите лечители са в основата на съвременната фармакология, която днес силно зависи от познанията в областта на органичната химия. Изолирани са били някои чисти органични съединения като винен оцет (оцетна киселина), индиго, тръстиков захар, сапун и др.

*Карл Вилхелм Шееле*¹¹. Въпреки че по професия е бил аптекар, той тайно се занимавал с химия. Не е имал висше образование, но на 33-годишна възраст става член на Шведската академия на науките (т. е. *академик* по днешните представи). Изолирал е за първи път голям брой чисти органични съединения: оксалова, млечна, винена, лимонена и пикочна киселина, глицерин, циановодород и др. Откривател е също на редица елементи (Ba, Mn, Mo, W) и неорганични съединения.

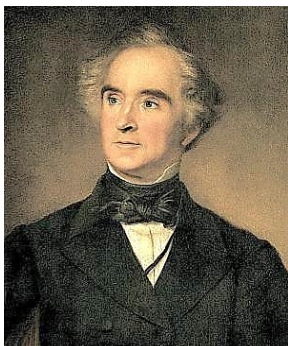
Органична химия за първи път се дефинира като клон на съвременната наука в началото на 1800-те от *Йонс Якоб Берцелиус*. Той класифицирал химичните съединения на две основни групи: органични, ако те са възникнали в живата материя, и неорганични, ако те са произлезли от "минерална" или нежива природа. Подобно на повечето химици от своята епоха, *Берцелиус* вярвал във *витализма* – идеята, че органичните съединения биха могли да произхождат единствено от живи организми под въздействието на някаква магия, наричана тогава „*vis vitalis*“ („жизнена сила“).

Аналитичен период – от края на XVIII век до около 1860 г. Решаващо за рухването на виталистичната теория е фундаменталното откритие на един бивш студент на *Берцелиус* на име *Фридрих Вьолер* (вж. стр. 3).

През този период са били изучени и описани редица химични и физични свойства на познатите дотогава органични съединения. С основната заслуга

¹¹ *Carl Wilhelm Scheele* (1742 – 1786) е шведски фармацевтичен химик. Неговите експерименти са били свързани с особено опасни вещества. Както повечето от съвременниците му, Шееле опитвал на мирис и вкус новите съединения, които откривал. Постоянното излагане на арсен, живак, олово и техните съединения, циановодородна и флуороводородна киселина и др., е допринесло за това, че починал на ранна възраст (43 г.) в дома си. Лекарите казали, че е починал от отравяне с живак.

на *Юстус фон Либиг*¹² (Фиг. 3) са били разработени първите методи за качествен и количествен елементен анализ. Били са определени със задоволителна точност голям брой атомни и молекулни маси.



Фиг. 5: Justus von Liebig

Откритието на *Вьолер* (стр. 3) е повратна точка в историята на науката по две причини. Първо, той подкопава идеята за витализма, тъй като едно органично съединение е било произведено от неорганично. Освен това проведената реакция представлява добър пример за *изомерия* – възможността да съществуват две или повече различни вещества (амониев цианат и карбамид) с една и съща брутна химическа формула ($\text{N}_2\text{H}_4\text{CO}$).

Химиците започнали да търсят обяснения на изомерията. Това от своя страна довело до нови теории за строежа на химичните съединения. До 1860 г. химиците предлагали различни теории за връзката между химична формула на дадено съединение и физическото разпределение на неговите атоми. Междувременно броят на известните органични съединения бързо се увеличавал с всяка изминала година.

Структурен период – от 1860 до 1920 г. Създадена и развита е структурната теория (1861 г.) на *А. М. Бутлеров*¹³ (Фиг. 6). Преди него *Аугуст Кекуле* и *Арчибалд Купър*¹⁴ вече били утвърдили някои от основните принципи на теорията за строежа на органичните съединения: (а) че въглеродният атом е четиривален и (б) че въглеродните атоми могат да изграждат вериги и пръстени. Бутлеров всъщност обобщава и обединява в стройна теория идеите и достиженията на учените и въз основа на това прави нови научни хипотези като същевременно доразвива съществуващата по онова време „теория на типове-

¹² *Justus von Liebig* (1803–1873) – забележителен германски химик, един от основателите на органичната химия.

¹³ *Александр Михайлович Бутлеров* (1829–1886). Роден е край гр. Казан в Русия. Завършва естествознание в Казанския университет (биология, химия и физика); още 26-годишен става доктор по химия и физика. През 1861 г. на Конгреса на немските естествоизпитатели в германския град Шпайер (Speyer) изнася доклад, озаглавен “Нещо за химичния строеж на телата”. Заслуга на *А. М. Бутлеров* е създаването на първата руска химическа школа. Негови ученици в Казанския университет са били *В. В. Марковников* и *А. М. Зайцев*.

¹⁴ *Archibald Scott Couper* (1831–1892) – шотландски химик, който е предложил една от първите теории за химичната структура и химичните връзки.

те“, според която относително стабилни групи от атоми се запазват непроменени в хода на химичните превръщания (групи от атоми, които днес наричаме *радикали и функционални групи*).

Ето кои са **основните приноси** на А. М. Бутлеров към структурната теория:

(1) Дава определение за “химичен строеж” като “Начин на взаимното съединяване на атомите в сложното тяло” – т. е. в молекулата.

(2) За първи път ясно свързва химичните свойства с химичния строеж: “Химичната натура на сложната частица се определя от натурата на нейните съставни елементарни части (атоми), от тяхното количество и от химичния строеж”; при това атомите в молекулата взаимно си влияят.

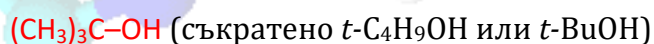
(3) Посочва пътищата за експерименталното изследване на химичния строеж (синтез, разлагане, заместване, изобщо – чрез лабораторни опити).



Фиг. 6: А. М. Бутлеров

(4) Обсъжда смисъла и начина на изобразяване на структурните формули – въвежда в тях двойните и тройните връзки.

(5) Дава обяснение на явленияето **изомерия** и въз основа на него през 1866 г. Бутлеров предсказва и успешно синтезира *третичния* бутилов алкохол:



През 1874 г. Вант Хоф и Льо Бел (вж. стр. 4) издигат фундаменталната теория за пространстения строеж на органичните съединения, откъдето по-нататък бурно се развива *стереохимията* като неотменим дял на органичната химия.

През XX век органичната химия се разклонява в няколко поддисциплини, като полимерна химия, биохимия, фармакология, биоинженерство, петрохимия (химия на нефта) и множество други. През този век са били открити или синтезирани милиони нови вещества. Днес над 98% от всички известни химични съединения са органични.

Физичната органична химия се оформя като отделен клон след 1920 г. и продължава да се развива и през наши дни. Могат да се очертаят следните посъществени открития. През 1897 г. е открит електрона и през 1916 г. Кьосел и

Луис предлагат електронната теория за същността на химичната връзка и най-вече на ковалентната връзка като обобщена електронна двойка между два атома. През 1931 г. германският физик *Ерих Хюкел*¹⁵ поставя основите на квантовохимичната теория, а две години по-късно изтъкнатият английски химик *Кристофър Инголд*¹⁶ започва системно изучаване на механизмите на органичните реакции. Успоредно с това се развиват бързо спектралните методи за установяване на строежа на органични съединения [УВ, ИЧ, спектроскопия на ядреномагнитния резонанс (ЯМР), мас-спектрометрия и др.].

Съвременен период – в наши дни, характеризиращ се основно с компютризация, автоматизация, информационни технологии, модерни средства за комуникация. Днес вече съществуват апарати и системи за автоматизиран органичен синтез, например за синтез на полипептиди. Достъпни са огромни масиви от експериментални данни, справочна литература онлайн и много други.

ПРИРОДНИ ИЗТОЧНИЦИ на органични съединения. Три са общоприетите източници на органични съединения: овъглената органична материя (въглища, земно масло, природен газ); живите организми; изобретенията и находчивостта на учените.

(1) От живи организми: от растенията се изолират алкалоиди, стероиди, терпени, флавоноиди и др.; от животни се добиват имуноглобулини, хормони, някои витамини и др.

(2) Природният газ се състои от 60-80% метан, 5-9 % етан, 3-18% пропан и други въглеводородни газове. Разделят се чрез фракционна дестилация при ниска температура.

(3) Нефтът (земното масло) е главен природен източник на въглеводороди (около 500 съединения). От него чрез ректификация се добиват:

- алифатни, алициклени и ароматни въглеводороди;
- петролни продукти (газ, бензин, керосин, дизелово гориво, мазут и др.).

¹⁵ *Erich Armand Arthur Joseph Hückel* (1896–1980) – германски физик и физикохимик.

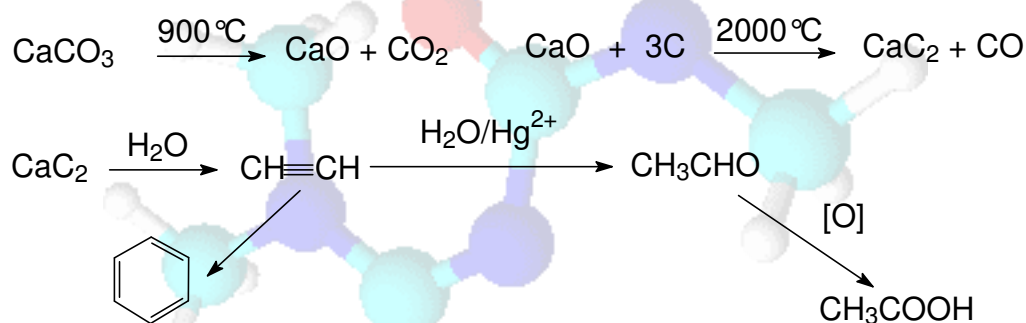
¹⁶ Сър *Christopher Kelk Ingold* (1893–1970) – британски химик, професор в университетите на Лийдс и Лондон (Великобритания).

(4) Каменовъгленият катран (представлява сух дестилат на каменни въглища в отсъствие на кислород – при производството на кокс) съдържа над 200 органични съединения:

- неутрални съединения – ароматни въглеводороди (бензен, толуен, нафта-лен, антрацен и др) и алициклени въглеводороди;
- базични съединения (пиридин, анилин, толуидини, хинолин и др.);
- киселинни съединения (фенол, крезол, карбоксилни киселини и др.).

(5) Голям брой органични съединения могат да се получат от *неорганичната сол* калциев карбид CaC_2 като изходна суровина – този дял от химията е получил названието „ацетиленова“ или „карбидна“ химия.

Самият калциев карбид CaC_2 се добива промишлено от варовик (калциев карбонат) и това е най-категоричният химичен преход от неорганичната към органичната материя:



Тази оцетна киселина, често наричана „карбидна“, по правило не се използва за овкусяване (например за салата), а се предпочита оцет, получен чрез аеробна ферментация на етилов алкохол (например от виното, което се превръща в т. нар. „винен оцет“).

Произход на земното масло и природния газ. Преди стотици милиони години организмите, които са обитавали земята, са били доста по-различни от тези, които ние откриваме тук днес. Растенията са били бързорастящи и са липсвали дървесните тъкани като тези, които в момента доминират в продуктивните екосистеми в света. Гигантски растения със стъбла, подобни на броколи, нараствали бързо, загивали и загивали, като формирали богати органични почви, върху които растели все повече и повече растения. В крайна

сметка се образували дебели слоеве от разложена органична материя, натрупана почти по същия начин, както става това в торфените блатата днес. С течение на времето тези масивни органични слоеве са били погребани под седименти, скали или лед, където те са били подложени на огромен натиск. По този начин те се превърнали в различните видове каменни въглища.

Междувременно в праисторическите плитки морета на Земята прости организми, като водорасли, бактерии и зоопланктон, процъфтявали. Когато тези миниатюрни организми загивали, те образували дебели пластове от органична материя върху пясъчните дъна на тези морета. Компресирането на слой след слой от този материал довело до формирането на скали, известни днес като *шисти*. При огромния натиск от по-горните слоеве и с преместването на земните тектонични плочи в продължение на милиони години, органичната материя в капана на тези скали се превръщала в находища на петрол и природен газ. Нефтът и газовете мигрирали в порестите скали, като например в пясъчниците, или в по-големи затворени пространства, намиращи се на километри под земната повърхност. Така органичната материя от миналото се превърнала в днешните изкопаеми горива.

Изкопаемите горива са известни на хората повече от 6000 години. Въпреки това едва през последните 300 години те се използват в по-голям мащаб. Въглищата са първи от изкопаемите горива, които се извличат от земята промишлено. Това е горивото, което е задвижвало парните двигатели по времето на индустриалната революция през XVIII, XIX и XX век.

По-късно чрез процес, наречен деструктивна (още: *суха*) дестилация, въглищата се превръщат в кокс, каменовъглен катран и въглищен газ. Коксът се използва в металургията за топене и редукция на руди. От каменовъгления катран чрез фракционна дестилация се добиват над 200 различни органични съединения, а въглищният газ (още: *светилен газ*) е бил използван дълго време за улично осветление.

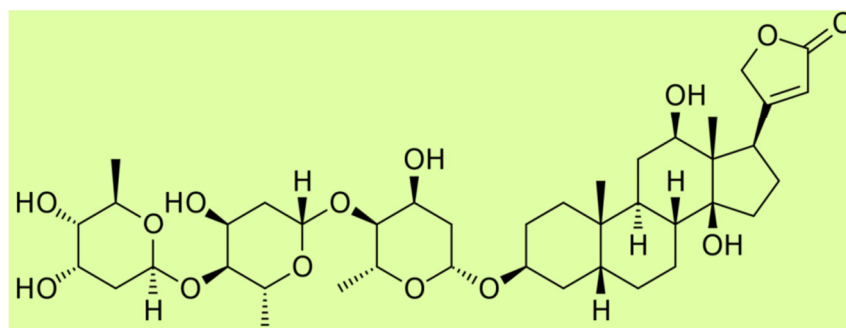
Земното масло (петролът) се очертава като доминиращ източник на енергията за транспорт през 20-тия век. Природният газ се превръща в по-чиста алтернатива на въглищата при производството на електроенергия и за битово

отопление. Световните икономики сега са напълно зависими от петрола и природния газ.

Според мнозина изгарянето на изкопаемите горива представлява огромна загуба. Не само защото тази практика допринася за натрупването на парниковия газ CO_2 (въглероден диоксид) в атмосферата, но тя също така консумира суровините, необходими за добиване на полезни вещества като пластмаси, лекарства и др. Според някои оценки на практика светът ще изчерпи предлагането на нефт и природен газ до към 2050 г.

Живите организми. Всеки жив организъм е източник на органични съединения. Всеки вид е в състояние да произвежда широк спектър от съединения, някои от които са уникални за дадения вид. Ароматът на розата, вкусът на ягодите, ароматният нектар на прасковата са резултат от биохимичните „производствени“ процеси в живите организми. Като се има предвид, че на земята виреят стотици хиляди растителни видове, очевидно природата винаги ще представлява нашия най-важен източник на органични съединения.

Хората са извлекли и пречистили хиляди полезни съединения от растения и животни. Например *пеницилинът*, който се използва за борба с бактериалните инфекции, се екстрахира от естествено срещаща се плесен. Ацетилсалициловата киселина, по-известна като аспирин, произлиза от кората на вид върба. Ароматът *ванилия* се извлича от сушени зърна на вид орхидея, наречена *Vanilla planifolia*. Сърдечният гликозид **дигоксин** се изолира от растение, наречено *Digitalis purpurea*. Списъкът с примери може да се продължи до стотици страници.

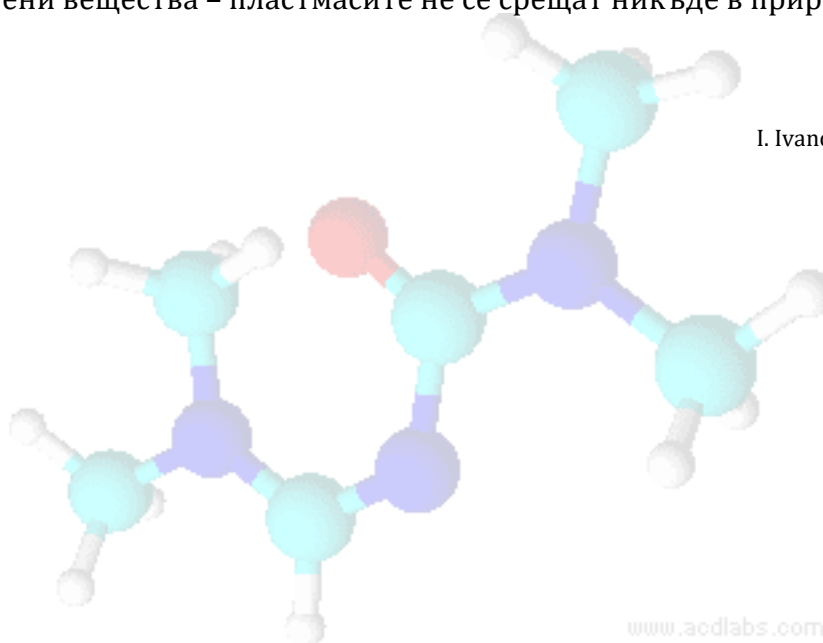


Фиг. 7: Дигиталисовият гликозид дигоксин

Изобретения. Антибиотиците, аспиринът, ванилията и сърдечните гликозиди са примери за вещества, които вече не трябва да се добиват директно от

природата. Те се произвеждат синтетично в лаборатории от органични изходни вещества. Нещо повече – експериментите, при които се модифицират химически структури на естествено срещащи се вещества, генерират нови и нови вещества, които изобщо не съществуват в природата. Например синтезирани са множество производни на пеницилина като негови аналози, които липсват в природата.

Всяка година се регистрират над 300 000 нови химични съединения и повечето от тях са продукти на въображението и на изследователската дейност на учените, а в някои случаи дори са резултат от погрешно замислени или погрешно проведени експерименти! Синтетичните полимери са отличен пример за изобретени вещества – пластмасите не се срещат никъде в природата¹⁷.



¹⁷ За написването на този раздел са ползвани информационни материали от Интернет.



Номенклатура на органичните съединения

Номенклатурата (начинът за образуване на наименованията) на органичните съединения съществено отличава езика на химията от обикновените езици. Още повече, че писменото излагане на химичните знания е твърде важно, а то е немислимо без приемането на единни правила за назоваване на веществата.

Още във втората половина на XVIII век сред химиците възникнала идеята, че наименованието на дадено вещество трябва еднозначно да съответства на неговия състав, а не да възниква случайно, каквато е била практиката дотогава. Бързото развитие на органичната химия към края на XIX век поставило пред изследователите задачата да усъвършенстват класификацията и номенклатурата на органичните съединения. Това довело до свикването през 1892 г. на конференция в Женева, където е била приета първата систематична номенклатура – т. нар. *Женевска номенклатура*. Нейните правила са непълни, но по принцип достатъчно приемливи, и все още използват в някои научни издания.

В днешно време две основни групи учени успоредно разработват и усъвършенстват правилата на химическата номенклатура¹: едната е в рамките на Международния съюз по чиста и приложна химия (*IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry*), а другата е към американското реферативно списание *Chemical Abstracts* ("Химически извадки", съкр. С. А.). Двете системи – на *IUPAC* и на С. А. – са сходни, почиват върху близки принципи, но се развиват и усъвършенстват относително самостоятелно. Номенклатурата на *Chemical Abstracts* се стреми повече към универсализация и приспособяване за компютърна обработка, особено при съставянето на азбучните указатели.

В болшинството реномирани международни списания от областта на органичната химия се изисква спазването на номенклатурата на *IUPAC* (ИЮПАК). Основен принцип на тази съвременна систематична номенклатура е: наименованието да описва не само състава, но също и – доколкото е възможно – строежа² и конфигурацията на даденото съединение. От друга страна обаче всяка систематична номенклатура трябва да отчита и да използва установените в миналото традиции. Ето защо съвременната номенклатура представлява нееднородна смес от стари и нови наименования и правила. Проблемът още повече се усложнява от особеностите и традициите в различните езици. Така например най-употребяваното название на дадено съединение на български, английски, немски и руски може да се различава:

¹ За основните правила на английския вариант на номенклатурата препоръчвам статията: https://en.wikipedia.org/wiki/IUPAC_nomenclature_of_organic_chemistry#Alkenes_and_alkynes

² *IUPAC* препоръчва понятието "конституция" (строеж) за природата и последователността на химичните връзки в молекулата; понятието "структура" в този смисъл би трябвало да се избягва.

CCl₄ тетрахлорметан (бълг.). • carbon tetrachloride (англ.); • Tetrachlorkohlenstoff (нем.); • четыреххлористый углерод (рус.);	H₂N-CO-NH₂ карбамид (бълг.) • urea (англ.) • Harnstoff (нем.) • мочеви́на (рус.)
---	---

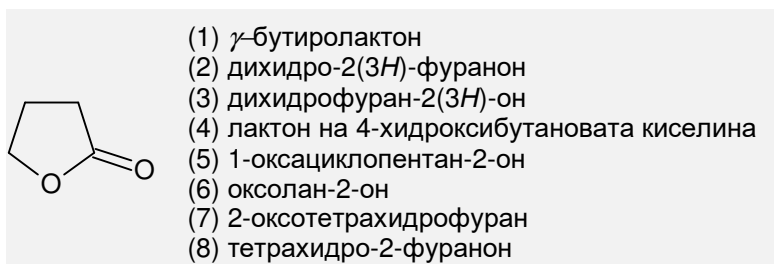
Важно е да се подчертае, че по номенклатурата на *IUPAC* за едно съединение са допустими няколко наименования, при това всички те да са правилни, но трябва главният принцип да се спазва: на дадено наименование задължително трябва да съответства само едно единствено органично съединение (една единствена молекулна конституция).

Систематичните наименования на някои сложно построени съединения, напр. от растителен произход, са твърде дълги и трудни за разбиране. В такива случаи все още се дават или използват тривиални названия (напр. алкалоидите *морфин*, *папаверин*, *резерпин*, *никотин*, *леонтиформин* и т. н.).

Основният комплект от правила на органичната номенклатура на *IUPAC* е публикуван през 1969 г. Някои от тези правила изглеждат сложни, неопределени и дават възможности за различно тълкуване. Това затруднение произтича от желанието на *IUPAC* да запази възможно повече от използваните по традиция стари наименования. Ето защо тази номенклатура продължава да се усъвършенства и периодически се появяват нови статии в списанията на *IUPAC*. Независимо от недостатъците ѝ обаче номенклатурата на *IUPAC* трябва да се изучава задълбочено от всички специалисти, чиято професия е свързана с органичните съединения. Такива специалисти разбира се са и фармацевтите.

Тук ще въведем само основните понятия и принципи на номенклатурата на *IUPAC*, а други важни правила и примери ще се разглеждат на място при изучаване на съответните класове органични съединения, както и в специализираните курсове по фармацевтична химия.

През декември 2013 г. бе публикувана нова версия на номенклатурата на *IUPAC*. В нея се обръща внимание кои да бъдат предпочетените наименования. Тази публикация е в отговор на бързото развитие на химията и появата на нови класове органични съединения през последните 20 години. Нарастващата им сложност значително увеличава сред химиците необходимостта от използването на софтуер за съставяне на наименованията. Това изисква набор от нови недвусмислени правила на номенклатурата и нови препоръки. Най-важната промяна е понятието "предпочитано наименование по *IUPAC*", установен е йерархичен ред на критериите, позволяващ получаването на уникално систематично наименование. Един важен принцип обаче се запазва при всички етапи в развитието на номенклатурата: допуска се съставянето на няколко **правилни** наименования за една и съща структура, важното е те точно и еднозначно да описват конституцията на дадената молекула. На Фиг. 1 е посочен един такъв пример – предпочитаното систематично наименование в този случай е № 6 (оксолан-2-он).

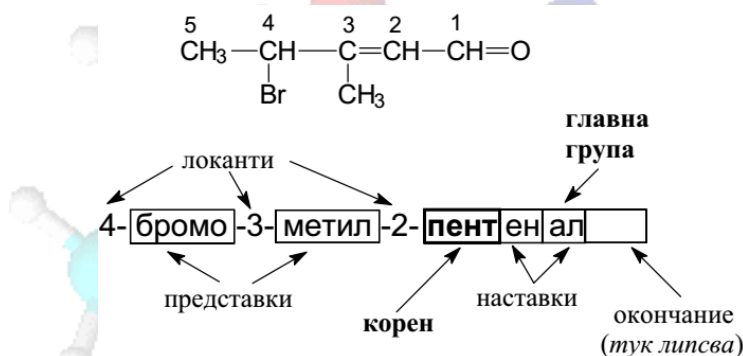


Фиг. 1: Осем правилни наименования за едно съединение

IUPAC препоръчва в по-новите правила локантите за групи и заместители, които се означават чрез наставки, **винаги** да се пишат непосредствено пред наставката, отделени с малки тирета. Така например по-рано бяха предпочитани наименования като **2-бутен**, **1-бутанол**, **1,3-бутадиен**, а сега се дава предимство съответно на **бут-2-ен**, **бутан-1-ол** и **бута-1,3-диен**. По-нататък в текста ще срещаме и двата типа названия³.

1. Съставни части на дадено наименование

Както и всяко друго съществително име, наименованието на органичното съединение се състои от корен, представка (префикс), наставка (суфикс) и окончание. За илюстрация на Фиг. 2 е посочено за пример едно типично наименование по системата на IUPAC.



Фиг. 2: Съставни части на наименованието dlabs.com

Функционална група – това е група от атоми, определяща функцията (т. е. химичния характер) на даденото съединение. За алкохолите това е хидроксилната ($-\text{OH}$), за кетоните – карбонилната ($>\text{C}=\text{O}$), за киселините – карбоксилната група ($-\text{COOH}$) и т. н.

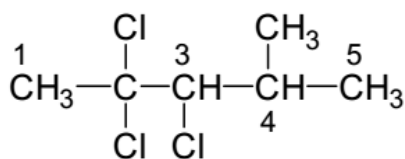
Главна (старша) група е функционалната група, чието наличие в молекулата трябва да се означава в наименованието чрез наставка. Ако в съединението има няколко функционални групи от различен тип, то главна е онази от тях, която трябва да се означава чрез наставка. Ето защо всички функционални групи се подреждат по старшинство (вж. Таблица 1) и за главна се избира най-старшата от групите, намиращи се в молекулата. Главната група определя началото на номерацията и, ако

³ Тези промени още не са широко признати от химическата общност в света, вкл. в САЩ, затова ще запазим и по-старите, но по-често използвани имена. Имайте предвид обаче, че може да се натъкнете и на названия по новата система.

е възможно, се включва в главната верига при съставяне на наименованието. Не всички заместители могат да бъдат главна група – някои от тях се означават само чрез представки (вж. Таблица 1 на стр. 7).

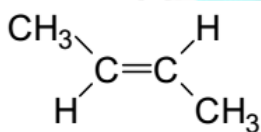
Локант – така се нарича цифрата или буквата, която показва мястото на даден заместител, кратна връзка или функционална група в молекулата (Фиг. 1). Цифрите-локанти се подреждат по възходящ, а буквите – по азбучен ред (съответно според латинската или според гръцката азбука).

Правописни правила. Те са многобройни и сложни и могат да се различават в различните езици. У нас е прието следното основно правило: между цифри се пише запетая, между цифра и буква – малко тире, а отделните буквени съставни части се пишат слято. Например:



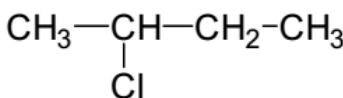
4-метил-2,2,3-трихлоропентан

Представки като *цис-*, *транс-*, *еритро-*, *трео-* и съкращения като *втор-* (вторичен) и *трет-* (третичен) се пишат с **курсив** и се отделят с тиренце, например:



транс-2-бутен
или **(E)-2-бутен**

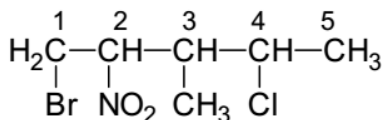
транс-бут-2-ен
или **(E)-бут-2-ен**⁴



втор-бутилхлорид
2-бутилхлорид

Геометричните изомери освен с *цис-* и *транс-* се означават и с главни курсивни букви съответно *Z-* и *E-* (от немските думи *zusammen* и *entgegen*).

Представките в наименованието се подреждат по азбучен ред! Разбира се азбучният ред зависи от това на коя азбука е написано наименованието. Например на кирилица и на латиница подреждането е различно:



1-бromo-3-метил-2-нитро-4-хлоропентан
(англ.: 1-bromo-4-chloro-3-methyl-2-nitropentane)

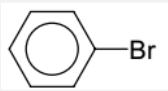
⁴ Алтернативните препоръчителни названия по IUPAC са оцветени **тъмночервено**.

2. Основни принципи на номенклатурата на IUPAC

Указанията на IUPAC разграничават два главни типа: **заместителна** и **радикало-функционална** номенклатура.

Съгласно първия тип всяко съединение се разглежда като производно на наситен, ненаситен или цикличен въглеводород с неразклонена верига, в който водородни атоми са заместени с други атоми или групи.

Вторият тип – както показва названието му – дава възможност наименованието на дадено съединение да се състави от името на съответния въглеводороден радикал (остатък) и името на функционалната група, свързана с него. Примери за названия на едно и също съединение по двата типа номенклатура са дадени в следната таблица:

Формула	По заместителната номенклатура	По радикало-функционалната номенклатура
$\text{CH}_3\text{-OH}$	метанол	метил(ов) алкохол
$\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{CH}_3$	бутанон	етилметил(ов) кетон
	бромобензен	фенил(ов) бромид
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-CH}_3$	2-аминобутан	втор-бутиламин

Заместителната номенклатура има по-универсално приложение и затова ще разгледаме нейните принципи по-подробно. Преди да се пристъпи към съставяне на наименованието трябва да се извършат последователно следните логически операции:

1. Да се разгледат всички заместващи групи (OH , NH_2 , COOH , COOC_2H_5 , OCH_3 , SO_3H и др.) и между тях да се избере най-старшата, която се определя като **главна група**. Старшинството на функционалните групи се определя съгласно Таблица 2. Изборът на главна група е решаващ за наименованието и номерацията на въглеродните атоми. В редица случаи обаче може въобще да няма главна група, т. е. такава, която да се означава чрез наставка в наименованието. Това е възможно, когато: (а) съединението е незаместен въглеводород или хетероцикъл и (б) съединението има само такива заместители, които задължително се означават с представки (вж. Таблица 1).

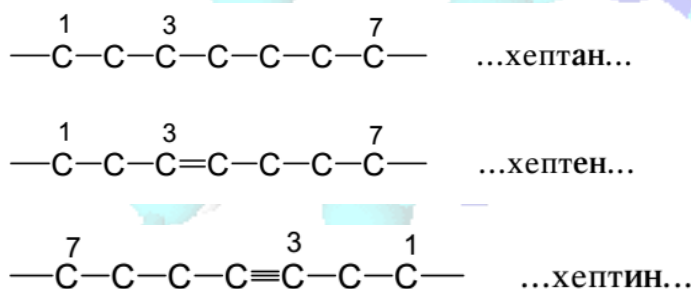
2. Да се избере т. нар. **главна верига** – това е възможно най-дългата неразклонена въглеводородна верига, включваща максимален брой двойни и тройни връзки, към която е свързана главната група. Ако в молекулата има няколко еднакви главни групи, за главна се счита веригата, която съдържа максимален брой от тях. В случай, че молекулата съдържа пръстен, за главна се избира веригата на пръ-

стена (цикъла), към който е присъединена главната група. В тези случаи непосредствено пред корена се добавя представката „цикло“, напр. 1-метил**цикло**хексен, **цикло**бутанон, 3-хлоро-2-**цикло**пентенкарбоксилна (**3-хлороциклопент-2-ен-карбоксилна**) киселина и т. н.

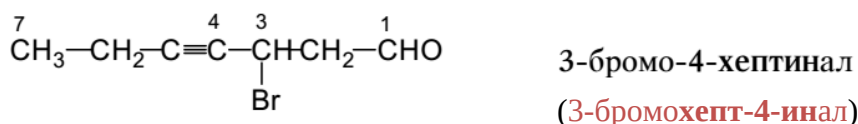
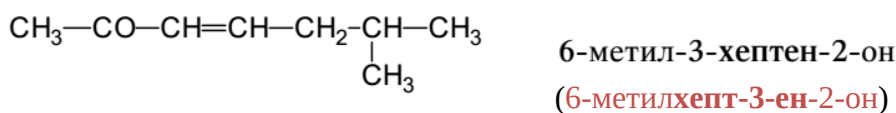
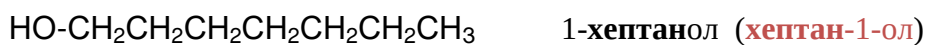
3. Главната верига се **номерира** при съобразяване с кратните връзки (двойната връзка е *по-старша* от тройната), като при това въглеродният атом, към който е свързана главната група, трябва да получи възможно най-малък номер. Ако главната верига включва въглероден атом от самата главна група, този атом получава възможно най-малък номер (често 1). Когато въглеродният атом от главната група носи № 1 (алдехиди, карбоксилни производни, нитрили), за опростяване локантът 1 се изпуска (например 3-бromo-4-хептинал / **3-бромохепт-4-инал** – вж. стр. 9).

4. Накрая се назовава главната верига като корен на наименованието, добавя се наставка (+окончание) за главната група, а всички останали групи се означават с представки, подредени *по азбучен ред*. Местата на кратните връзки и заместителите към главната верига се означават с **локанти** (цифри или букви). Така се образува окончателното наименование.

Коренът на названието на главната верига се дава от наименованието на алкана със същия брой въглеродни атоми, като при липса на кратни връзки (наситена верига) към корена се добавя наставката "**ан**", за двойна връзка "**ен**" (със съответния локант) и за тройна "**ин**" (с локант), например



Ето примерни съединения, включващи тези три главни вериги:



Изброените в Табл. 1 класове съединения, чиито групи могат да бъдат главни по заместителната номенклатура, се означават като наставки. Ако в молекулата има две, три или повече еднакви групи, възприемани като главни, това се отразява в наименованието с т. нар. **умножаващи частици**: **ди-**, **три-**, **тетра-**, **пента-** и т. н.,

например 1,3-хександиол (**хексан-1,3-диол**), 1,2,4-циклопентан**три**карбоксилна (**циклопентан-1,2,4-трикарбоксилна**) киселина, пропанди**о**ва киселина. Умножаващите частици за по-сложни обемисти заместители са **бис-**, **трис-**, **тетракис-** и т. н. Началните букви на умножаващите частици не се отчитат при подреждане на представките по азбучен ред, напр. за „тетрабутил-“ важи буквата **б** (а не **т**).

Посочените *умножаващи частици* се използват в номенклатурата за отразяване на еднакви структурни елементи от всякакъв тип.

В *Таблица 1* са дадени групите, които в заместителната номенклатура се означават само чрез *представки*.

Често едно съединение може да съдържа няколко различни групи от посочените в *Таблица 2*. Тъй като съгласно правилото *САМО ЕДНА* от тях (най-старшата) се означава с наставка, а останалите – чрез представки, то трябва да се съблюдава старшинството, приведено в таблицата. Ето защо за тези групи са предвидени и наставки, и представки (*Таблица 3*). Както става ясно, таблиците 1-3 са много важни за номенклатурата на *IUPAC*. Освен изброеното дотук те представляват и класификация на органичните съединения.

3. Номерация на главната верига

Правилата на *IUPAC* препоръчват при избора на номерация да се вземат предвид следните молекулни фрагменти в приведената по-долу последователност – до достигане на окончателно решение:

- (1) главните групи;
- (2) двойните връзки;
- (3) тройните връзки;
- (4) атомите и групите, означавани чрез представки;
- (5) групата, означена първа по азбучния ред на представките.

Тези фрагменти в последователност отгоре-надолу трябва да получават възможно най-малък номер.

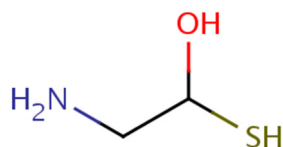
Таблица 1: Заместители, които се означават само с представки

Група	Представка	Група	Представка
-F	флуоро-	-N=O	нитрозо-
-Cl	хлоро-	-NO ₂	нитро-
-Br	бромо-	-OR	R-окси-
-I	йодо-		(напр. алкилокси-)
=N ₂	диазо-	-SR	R-сулфанил-
			(напр. алкилсулфанил-)
-N ₃	азидо-	-R	алкил-
		-Ar	арил-

Таблица 2: Класове съединения, подредени по **намаляващо старшинство** на техните функционални групи, които могат да се означават като главни групи

1. Ониеви йони:	оксониеви амониеви	$>O^{\oplus}-$ $>N^{\oplus}<$	(най-старши) ↓ ↓
2. Киселини:	карбоксилни сулфонови	$-COOH$ $-SO_2OH$	↓ ↓
3. Производни на карбоксилните киселини:	анхидриди	$-CO.O.CO-$	↓
	естери	$-COOR$	↓
	ацилхалогениди	$-CO.Hal$	↓
	амиди	$-CO.NH_2$ и т.н.	↓
	хидразиди	$-CO.NHNH_2$ и т.н.	↓
	амидини	$-C(=NH)NH_2$ и т.н.	↓
4. Нитрили (цианиди) Изонитрили	$-CN$ $-NC$		↓
5. Алдехиди Теоалдехиди	$-CH=O$ $-CH=S$		↓
6. Кетони Тиокетони	$>C=O$ $>C=S$		↓
7. Хидроксилни производни и техните серни аналози:	алкохоли	(алкил)-OH	↓
	феноли	(арил)-OH	↓
	тиоалкохоли	(алкил)-SH	↓
	тиофеноли	(арил)-SH	↓
8. Амини Имини Хидразини	$-NH_2, -NHR, -NR_2$		↓
	$=NH, =N-R$		
	$-NHNH_2, -NHNH-R$		(най-младши) ↓

Пример:



Фиг. 3: 2-амино-1-сулфанилетанол

Таблица 3: Означения на най-важните групи чрез *представки* или *наставки*⁵ в заместителната номенклатура на IUPAC (в ред на спадащо старшинство).

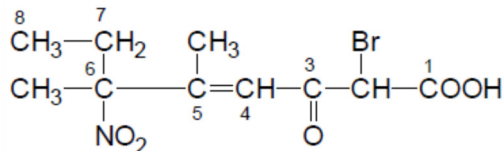
Клас органични съединения	Формула (група)	Чрез представка	Чрез наставка + окончание
Ониеви катиони	$>N^{\oplus}<$ $>O^{\oplus}-$	-онио- -ониа-	-ониев...
Карбоксилни киселини	-COOH -(C)OOH	карбокси- -	карбоксилна киселина -ова киселина
Сулфонови киселини	-SO ₃ H	сулфо-	-сулфонова киселина
Соли	-COO [⊖] M [⊕] -(C)OO [⊖] M [⊕]	- -	метален ...карбоксилат метален ...-оат
Естери	-COOR -(C)OOR	R-оксикарбонил- -	R ...карбоксилат R ...-оат
Ацилхалогениди	-CO-Hal -(C)O-Hal	халоформил- -	...карбонилхалогенид ...-оилхалогенид
Амиди	-CONH ₂ (C)ONH ₂	карбамоил- -	-карбоксаמיד -амид
Нитрили	-CN -(C)N	циано- -	-карбонитрил -нитрил
Алдехиди	-CHO -(C)HO	формил- оксо-	-карбалдехид -ал
Кетони	$>(C)=O$	оксо-	-он
Алкохоли	-OH	хидрокси-	-ол
Феноли	-OH	хидрокси-	-ол
Тиоли (тиоалкохоли)	-SH	сулфанил ⁶ (меркапто-)	-тиол
Амини	-NH ₂	амино-	-амин
Имини	=NH	имино-	-имин
Етери	-OR	R-окси-	-
Сулфиди (тиоетери)	-SR	R-сулфанил ⁶ (R-тио-)	-

⁵ Когато въглеродният атом от функционалната група (ограден в скоби) е член на главната верига и следователно е номериран, се използва съответната алтернативна наставка или представка.

⁶ Според най-новите правила на IUPAC за -SH/-SR(-SAr) се въвеждат представките *сулфанил* съотв. *алкил(арил)сулфанил* – да не се бърка със *сулфонил*! Вж. Фиг. 3 (стр. 8).

4. ПРИМЕРИ за приложение на заместителната номенклатура на IUPAC

Пример 1. Да се състави систематичното наименование на следното съединение:

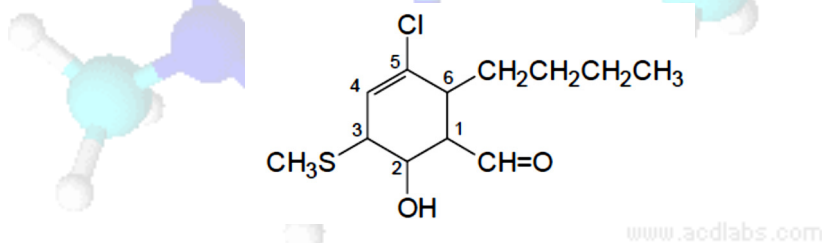


Начин на разсъждение: (1) Две са възможните главни групи: $>C=O$ и $-COOH$, от тях обаче карбоксилната е по-старша (Табл. 2) и трябва да получи най-малък номер 1; (2) най-дългата неразклонена верига, включваща двойната връзка и най-много заместители, е от осем въглеродни атоми, т. е. коренът на наименованието ще бъде **-окт-**, ако добавим и двойната връзка с локант 4, основата на наименованието става **...-4-октен-...**(респ. **...окт-4-ен...**); (3) означаваме главната група чрез съответната наставка+окончание: **...-4-октенава (...окт-4-енова) киселина**; (4) останалите заместители се назовават чрез представки, подредени по азбучен ред. Така стигаме до следното окончателното название:

2-бromo-5,6-диметил-6-нитро-3-оксо-4-октенава киселина

(2-бromo-5,6-диметил-6-нитро-3-оксоокт-4-енова киселина)

Пример 2. Да се състави систематичното наименование на следното съединение:



Начин на разсъждение: (1) От двете функционални групи $-OH$ и $-CHO$, които могат да бъдат главни, по-старша е алдехидната и тя ще се означава чрез наставка; (2) главна верига е пръстенът (цикло-) от шест въглеродни атома, а номерацията започва от този от тях, с който е свързана главната група, и расте по посока към следващата по старшинство група $-OH$; като вземем предвид и двойната връзка (с нейния локант 4) получаваме за основа на наименованието: **...-4-циклохексен-...** (**...циклохекс-4-ен-...**); (3) главната група се отразява чрез наставката **-карбалдехид**, тъй като нейният въглероден атом не е член на главната верига! (4) останалите групи означаваме с представки по азбучен ред:

6-бутил-3-метилтио-2-хидрокси-5-хлоро-4-циклохексен-1-карбалдехид
(6-бутил-3-метилсулфанил-2-хидрокси-5-хлороциклохекс-4-ен-1-карбалдехид)

(локантът 1 пред **"-карбалдехид"** може да се изпусне, тъй като се подразбира)

А сега един обратен пример – от наименованието да се напише формула.

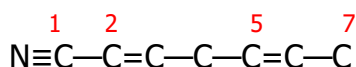
Ако наименованието е съставено правилно и пълно, от него трябва да може да се изведе само една единствена конституционна формула!

Пример 3. Да се напише конституционната (структурната) формула, съответстваща на наименованието:

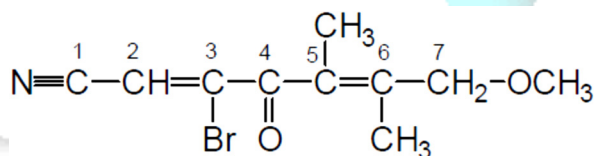
3-бромо-5,6-диметил-7-метилокси-4-оксо-2,5-хептадиенонитрил

(3-бромо-5,6-диметил-7-метилокси-4-оксохепта-2,5-диенонитрил)

Разсъждения: (1) Главната верига има седем въглеродни атома (...хепт...) и две двойни връзки на второ и пето място (2,5-...диен... или ...-2,5-диен...), като № 1 е въглеродният атом от цианогрупата (...нитрил), т. е. той се включва в главната верига (Табл. 3, стр. 9); (2) написваме всичко това по следния начин:



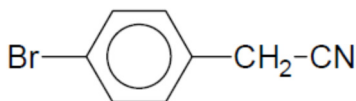
(3) в съответствие с локантите свързваме групите, означени чрез представки, и допълваме оставащите свободни валенции на въглеродните атоми с водородни атоми (всички въглеродни атоми трябва да са четиривалентни):



В наименованието не бе посочено пространственото разположение на заместителите при двойните връзки (*цис*- или *транс*-, съотв. *Z*- или *E*-), поради което на горната формула ще съответстват няколко пространствени изомери, т. е. няколко различни вещества (колко? – напишете ги).

5. Особености на радикало-функционалната номенклатура

В радикало-функционалните наименования последната част (или втората дума) показва *химичната функция*, а предхождащите части - структурните особености на молекулата. В Таблица 4 са дадени класовете съединения в ред на понижаващо се старшинство. Примери: **етилов алкохол** (ethyl alcohol), **бутилхлорид** (butyl chloride), **изопропилметилкетон** (isopropyl methyl ketone), **бензилцианид** (benzyl cyanide) и т. н. При наличие на няколко групи по-старшата се означава като функция, а останалите – с представки, например:



***p*-бромобензилцианид**
(*p*-bromobenzyl cyanide)

Ако функцията представлява двувалентна група, като напр. >C=O или –O–, присъединените към нея две различни групи (радикали) се изброяват в азбучен ред, а ако са еднакви – с умножаващата представка **ди**-, например **бензилфенилов етер**

($\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), диетилов етер ($\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_2\text{H}_5$), диметилсулфоксид ($\text{CH}_3\text{-SO-CH}_3$) и др.

Таблица 4: Класове съединения, чиито наименования се използват в радикало-функционалната номенклатура.

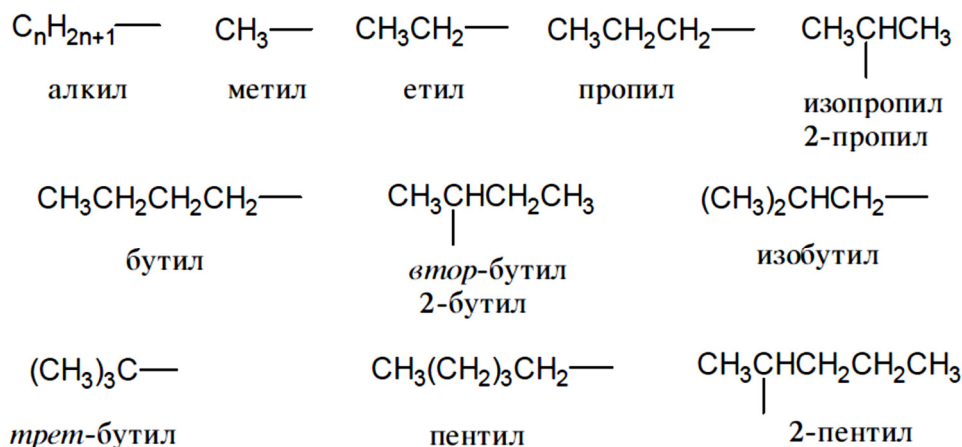
Група	Наименование
$-\text{CN}$, $-\text{NC}$	Цианид, изоцианид
$>\text{C=O}$	Кетон
$>\text{C=S}$	Тиокетон
$-\text{OH}$	Алкохол
$-\text{SH}$	Тиоалкохол
$-\text{NH}_2$	Амин
$-\text{O}-$	Етер
$-\text{S}-$	Сулфид
$-\text{SO}-$	Сулфоксид (сулфокис)
$-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$	Флуорид, хлорид, бромид, йодид
$-\text{N}_3$	Азид

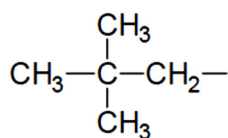
Таблиците 1-4 не претендират за пълнота и изброените дотук правила също далеч не изчерпват всичко. Например специални правила помагат за назоваване на полициклични или хетероциклени системи.

Тези и други правила ще се допълват и въвеждат постепенно с изучаване на отделните класове органични съединения. Някои университети изучават номенклатурата на *IUPAC* дори като самостоятелна дисциплина, а множество учени продължават непрекъснато да я усъвършенстват.

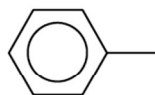
6. Наименования на радикалите

Наименованието на въглеродородните и другите едновалентни остатъци (радикали) се образува чрез наставката **-ил**. При това се заменят наставките **-ан**, **-ен** и **-ин** съответно с **-ил**, **-енил** или **-инил**, например **метил**, **2-бутен-1-ил**. По-долу са изброени строежът и названията на някои от най-важните радикали:

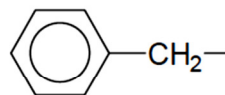




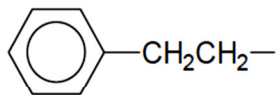
неопентил



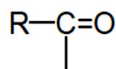
фенил



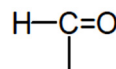
бензил



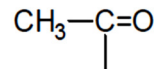
фенетил
2-фенилетил



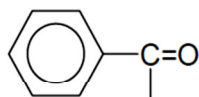
ацил



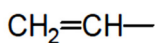
формил



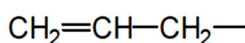
ацетил
etanoил



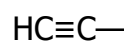
бензоил



винил

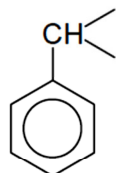
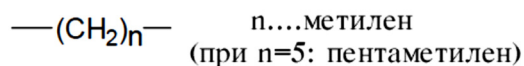
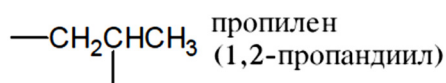
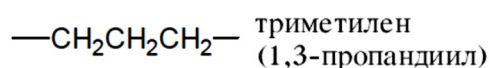
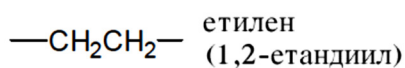
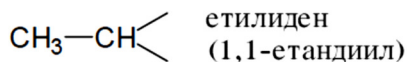
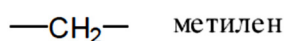


алил

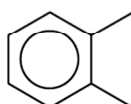


етинил

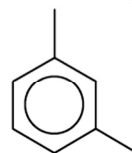
Систематичните наименования на двувалентните остатъци се образуват с наставката „-диил“ и съответните локанти за свободните валенции. Ето например названията на някои по-важни двувалентни въглеводородни остатъци:



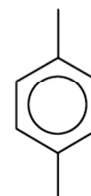
бензилиден



o-фенилен



m-фенилен



p-фенилен

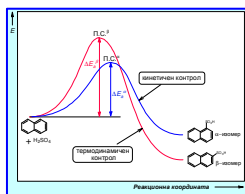
[Според новите правила на IUPAC:

етан-1,1-диил, етан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил.]

Version 3.1; 19 January 2000

Version 4.0 – преработена и актуализирана;

И. Иванов ©19 май 2017

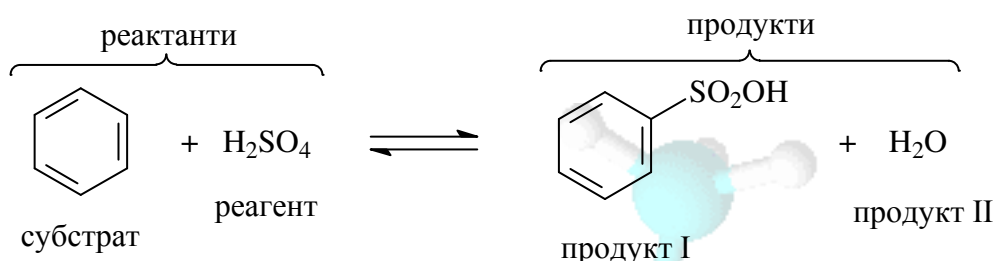


Механизъм на органичните реакции

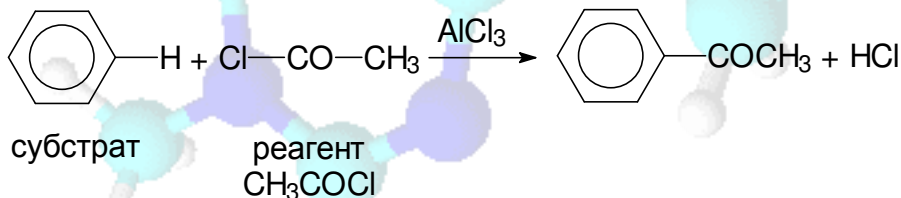
Изходните вещества в едно химично превръщане се наричат *реактанти*, а новите вещества, които се образуват като резултат на реакцията, се наричат *продукти*. Реактантите по правило се пишат в лявата част на химичното уравнение, а продуктите – в дясната. Реактантите се разпределят *условно* в две групи: субстрат и реагент.

Примери:

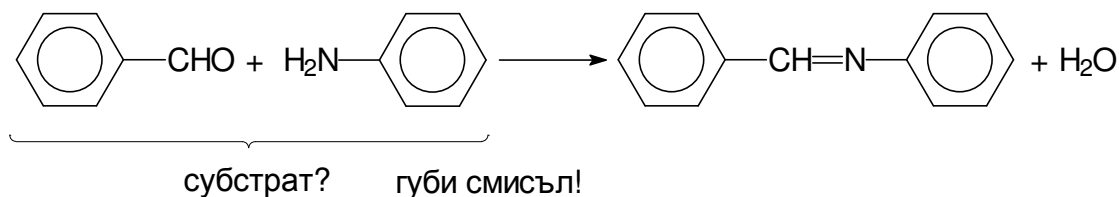
(а) Сулфониране на бензен – за субстрат се приема органичният, а за реагент – неорганичният реагент:



(б) Ацилиране на бензен по *Фридел-Крафтс*: за реагент се приема ацетилхлоридът – по-малката или по-просто построената молекула:



(в) Когато реактантите са органични и приблизително еднакво сложни, понятията реагент и субстрат не могат да се дефинират; пример – получаването на бензилденанилин от бензалдехид и анилин:



Преди да разгледаме по същество теоретичните особености и аспекти на органичните реакции, нека дефинираме видовете реагенти и реактивоспособни частици и да класифицираме реакциите по видове. Всъщност органичните реакции не се отличават принципно от останалите химични претворби и е по-справедливо да се нарекат „реакции на ковалентните съединения”. Нерядко обаче се наблюдават и йонни взаимодействия, които са типични за неорганичната химия. Така че „органични реакции” е по-скоро условно словосъчетание, възприето за удобство в органичната химия.

Видове реагенти и реакционнспособни частици

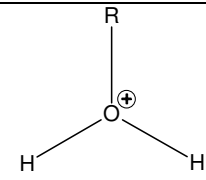
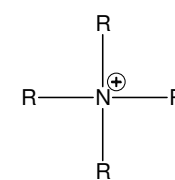
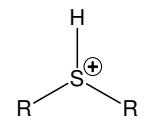
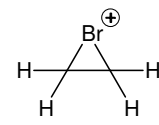
1. <i>Нуклеофилни реагенти</i> – притежават свободна електронна двойка	Nu: или Nu: [⊖] неутрални молекули: H ₂ O:, :NH ₃ , R–OH и др. аниони: Cl [⊖] , HO [⊖] , H ₂ N [⊖] , :CN [⊖] и др.
2. <i>Електрофилни реагенти</i> – имат недостиг на електронна двойка за попълване на стабилна електронна конфигурация (т.е. <i>електронен дефицит</i>)	E или E [⊕] катиони: H [⊕] , NO ₂ [⊕] , NO [⊕] , —C [⊕] и др. неутрални молекули: SO ₃ , BF ₃ , Cl ₂ C (карбени)
3. <i>Свободни радикали</i> – при някой от атомите има несдвоен (единичен) електрон	$\text{Cl}_2 \xrightarrow{h\nu} 2\text{Cl}^\bullet, \dot{\text{C}}\text{H}_3, \begin{matrix} \text{R}^\bullet \\ \text{X}^\bullet \end{matrix} \left. \begin{matrix} \text{общо} \\ \text{означение} \end{matrix} \right\}$
4. <i>Карбени</i> – съединения на двувалентния въглерод, производни на <i>карбен</i> (въглероден дихидрид)	$[\text{:CH}_2] \Rightarrow \text{:CCl}_2$ - електрофили дихлорокарбен
5. <i>Нитрени</i> – съдържат едновалентен азотен атом с непопълнен електронен октет	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\ddot{\text{N}}^\bullet$ ацилнитрен електрофил!
6. <i>Карбениеви йони</i> (карбокатиони)	H_3C^+ , R_3C^+ и др. - електрофили
7. <i>Карбаниони</i> – с отрицателен заряд при въглероден атом (наставка <i>-ид</i>): <i>метанид</i> , <i>ацетиленид</i> , <i>цианид</i> и др. йони	H_3C^- , R_3C^- , $\text{HC}\equiv\text{C}^-$, $\text{:N}\equiv\text{C}^-$ - нуклеофили

Карбениевите йони (карбокатионите) не бива да се объркват с т. нар. „карбониеви” йони. Карбениевите се разглеждат като производни на *карбена* (:CH₂), който е хипотетичен хидрид на двувалентния въглерод. Ако карбенът се свърже с един протон,



би се получил *карбениев* йон (метилов карбокатион). „Карбониевите” йони се получават, когато протон се свърже с четиривалентно съединение на въглерода. Най-простият пример за карбониев йон е (CH₅)[⊕], получен от метан и протон.

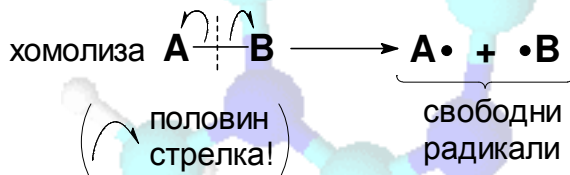
Карбанионите се назовават с наставката „-ид”, например *метанид* (⊖:CH₃), *ацетиленид* (⊖:C≡CH), *цианид* (⊖:C≡N) и т. н.

8. <i>Ониеви</i> йони – притежават хетероатом (O, N, S, P, халоген), с максимален брой координативни връзки и натоварен с положителен заряд, например <i>оксониеви</i>, <i>амониеви</i>, <i>сулфониеви</i>, <i>бромониеви</i> и мн. др.	$\text{H}_3\text{O}^{\oplus}$ хидрониеви  хидроксониеви $\text{NH}_4^{\oplus}$ амониеви   сулфониеви  бромониеви
--	--

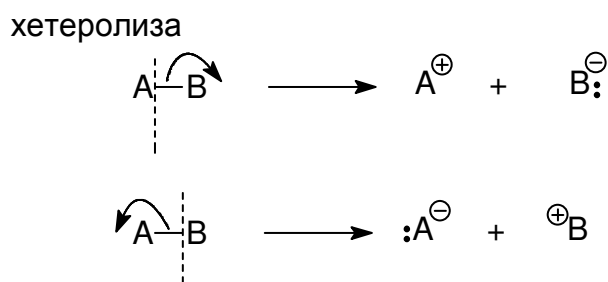
Видове органични реакции

A. Според начина на разкъсване и образуване на химичните връзки: два вида.

1. Хомолитични (свободнорадикалови): тук кривите стрелки се отнасят за един *единичен* електрон, затова се използват т. нар. „*въдичарски кукички*”^{*}:



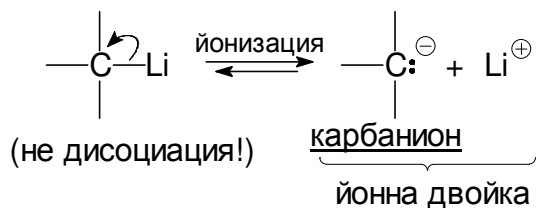
2. Хетеролитични (йонни) – с обикновени криви стрелки се означава накъде се изтегля *електронната двойка*. При хетеролиза винаги възникват катион и анион:



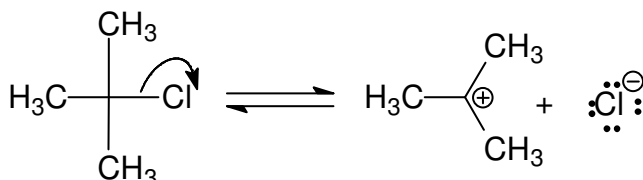
Например:

Ковалентната връзка въглерод-литий лесно се йонизира до карбанион и литиев катион. Получаващите се йони не са кинетично независими, а електростатично свързани като *йонни двойки*, т. е. не винаги настъпва дисоциация, при която йоните се солватират от молекулите на разтворителя и преминават в разтвор:

^{*} Англ. *single-barbed fishhook*.



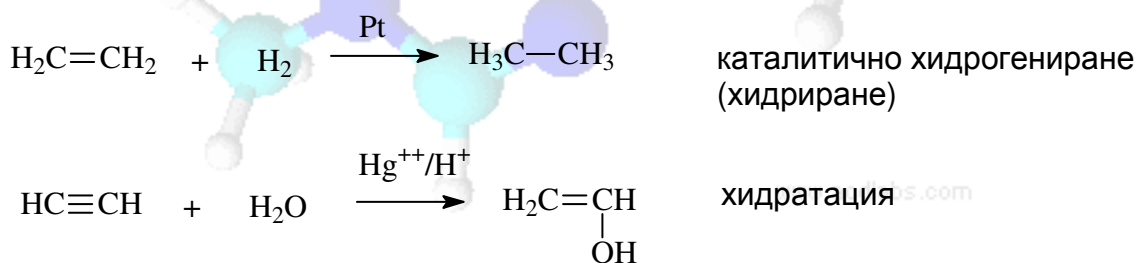
Третичните халогенопроизводни дават относително стабилен карбениев йон (карбокатион) и халогениден йон. Равновесието обикновено е изтеглено наляво:



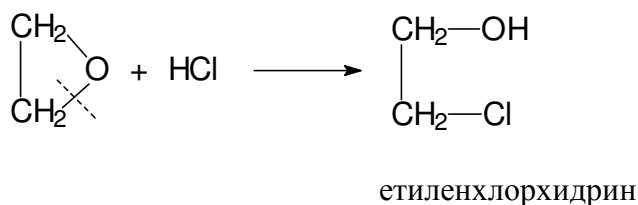
Б. Според характера на химичните промени се разграничават следните седем вида органични реакции:

1. Присъединяване (A): от две или повече изходни вещества се получава един продукт. Обикновено се присъединяват малки молекули (вода, водород, алкохол, халоген, амоняк и др.) към сложна връзка или към пръстенно съединение. В зависимост от това какъв реагент се присъединява, реакциите се наричат хидрогениране, хидратация, хидрохалогениране и т. н. Присъединяването може да бъде електрофилно (A_E), радикалово (A_R) или нуклеофилно (A_N).

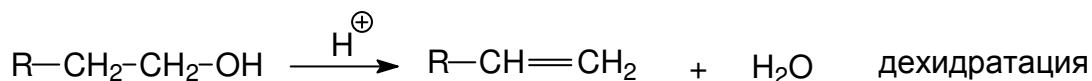
(а) към двойна или тройна връзка:

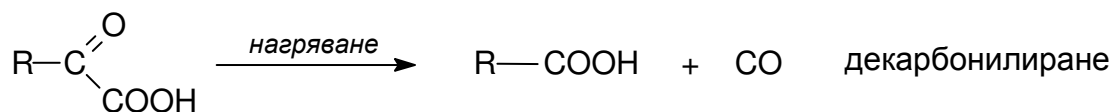
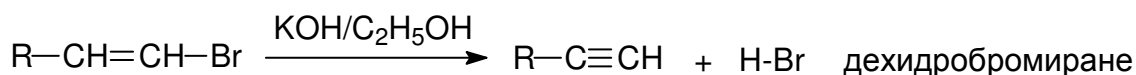


(б) към пръстен (в резултат на присъединяването пръстенът се отваря):



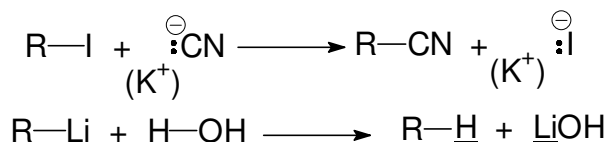
2. Елиминирание (отцепване) (символ E):





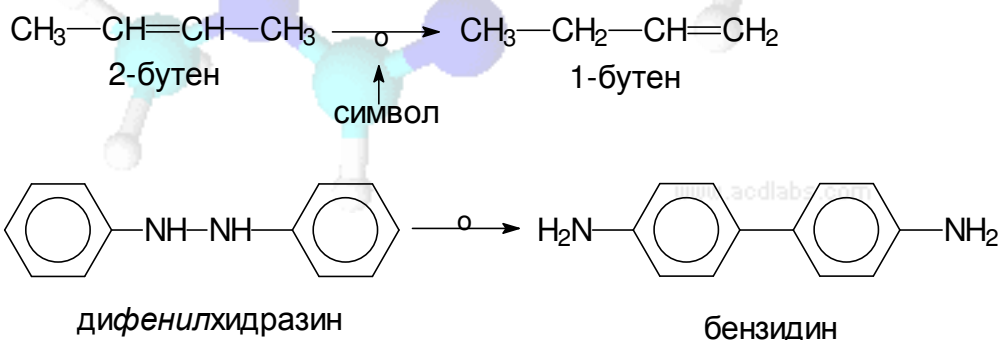
α -кетокиселина

3. Заместване (субституция) (символ **S**) – атом или група от атоми в изходното вещество се замества с друг атом, съотв. група от атоми:



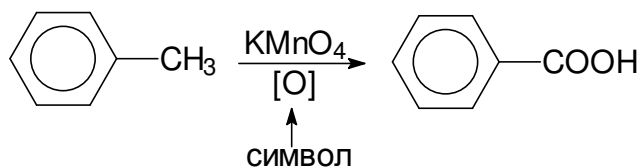
В първия пример се замества йодният атом с цианогрупа, във втория – литиевият атом с водороден. Заместителните реакции протичат по радикалов (S_R), нуклеофилен (S_N) или електрофилен (S_E) механизъм.

4. Молекулна прегрупировка (изомеризация) – изходното съединение се превръща в свой изомер или от едно изходно вещество се получава един реакционен продукт. Обикновено молекулата на изходното вещество търпи вътрешномолекулно преразпределение на химичните връзки, което се символизира с $\curvearrowright$. При бензидиновата прегрупировка (по-долу) двата азотни атома, които са били съседни в изходния дифенилхидразин, се оказват отдалечени един от друг на девет химични връзки в продукта – бензидин.

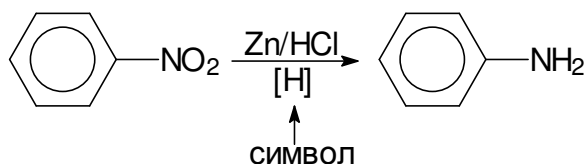


5. Окисление [O] и редукция [H] – променя се окислителната степен на някой от въглеродните атоми или от хетероатомите. При окисление окислителната степен се повишава, при редукция – се понижава.

Пример за окисление: получаване на бензоена киселина от толуен с окислител калиев перманганат в неутрална среда. Повишава се степента на окисление на метиловия въглероден атом от -3 до $+3$ в карбоксилната група.

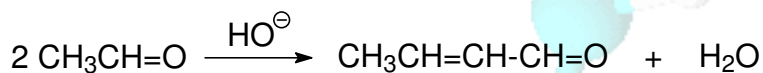


Пример за редукция: получаване на анилин от нитробензен при редуктор цинк.



Понижава се окислителната степен на азотния атом от +3 в -3.

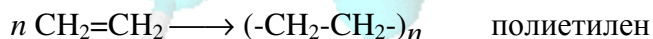
6. Кондензация – увеличава се дължината на въглеродната верига, като се отделя вещество с малка молекула (вода, амоняк, алкохол или друго просто съединение); например *алдолна* кондензация:



увеличава се дължината на въглеродната верига!

(Вж. също *клайзенова естерна* кондензация.)

7. Полимеризация – получават се съединения с голяма молекулна маса - *полимери*, чиято молекула е изградена от многократно повтарящи се звена на изходното вещество, наречено *мономер*.



РЕАКЦИОНЕН МЕХАНИЗЪМ (определение)

Подробното описание на всички изменения, които стават на молекулно равнище в процеса на превъзване на реактантите в продукти, се означава като **механизъм на реакцията**.

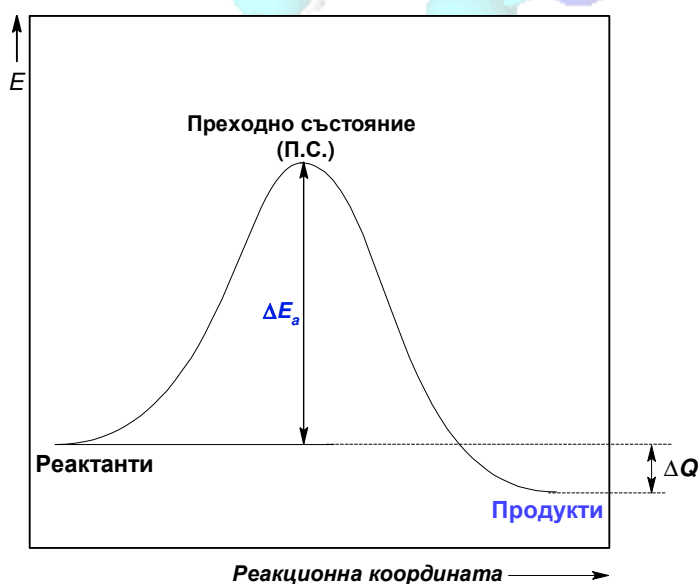
Да се опише механизмът на една реакция означава да се познават в детайли преходното състояние, енергетичните промени, междинните продукти, влиянието на средата (разтворителя), ролята на катализатора и т. н. Накратко по-важните методи за изследване на реакционните механизми са следните:

- **физикохимични методи:** изследва се кинетиката на реакцията (порядък, скоростна константа и др.); изследва се термодинамиката на процесите (стабилност на реактантите и продуктите, топлинни ефекти и др.);

- **спектрални методи:** проследява се хода на реакциите с помощта на УВ-видима, ИЧ или ЯМР спектроскопия;
- **химични методи:** изследва се строежа на главните и страничните продукти, прилага се „улавяне, хващане“ (англ. *trapping*) на междинните съединения и пр.;
- **хроматографски методи:** определят се текущо качествено (тънкослойна хроматография) или количествено (високоэффективна течна хроматография) реактантите и продуктите в хода на реакцията, т. е. реакцията се „проследява“ в реално време.

ТЕОРИЯ НА ПРЕХОДНОТО СЪСТОЯНИЕ

Според тази теория не всички удари между реагиращите молекули (частици) водят ефективно до протичане на химично превръщане, а само онези, които притежават определена минимална енергия в момента на удара, наречена *активираща енергия*, и подходяща ориентация в пространството. Колкото примерно температурата е по-висока, толкова повече молекули (частици) ще притежават кинетична енергия, равна или по-висока от активиращата енергия за дадената реакция. Ако енергията е достатъчна, частиците на изходните вещества за един момент се свързват в един общ, богат на енергия комплекс, в който става преразпределение на химичните връзки и който по-нататък може да се преобразува в молекули (частици) на реакционните продукти. Това е най-богатото на енергия състояние на системата **реактанти-продукти**, в което старите химични връзки не са още докрай разкъсани, а новите не са докрай образувани. То е наречено **преходно състояние** (П.С.) или **активиран комплекс**. Като най-богато по енергия переходното състояние има съвършено кратко време на съществуване и стремеж да се стабилизира или като се върне към изходните вещества, или като се превърне в продукти на реакцията. В енергетичната диаграма на реакцията (Фиг. 1) на переходното състояние съответства най-високата точка в енергетичната крива, изразяваща промените в енергията на системата **реактанти-продукти** в хода на процеса. Разликата между енергията на переходното състояние и енергията на изходните вещества (реактантите) определя активиращата енергия (ΔE_a) на реакцията.



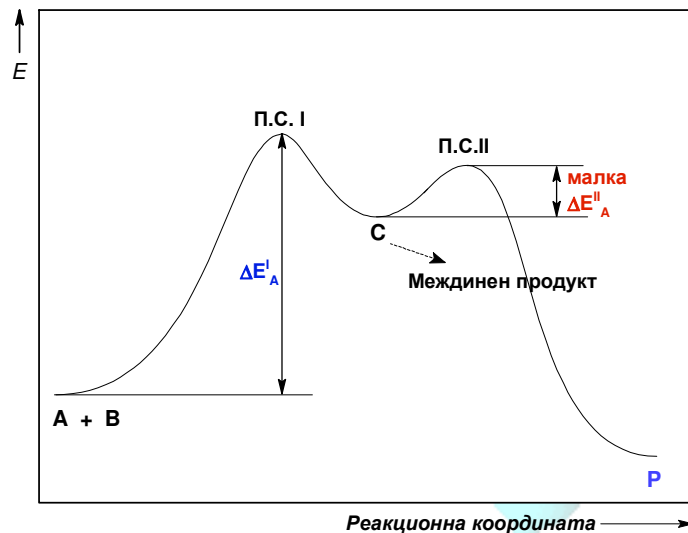
Фигура 1. Енергетична диаграма на едностайна реакция;
 ΔQ (в kJ/mol или в kcal/mol) е топлинният ефект (в случая реакцията е екзотермна)

Да разгледаме като втори пример сумарното уравнение: $A + B \rightarrow P$. Много често системата **реактанти-продукти** минава през различни междинни етапи и състояния. Реактантът **A** може да реагира с другия реактант **B** през переходното състояние П.С.I до междинния

продукт **C** и едва тогава от него през преходното състояние П.С.ІІ да се образува крайният продукт **P**:



Енергетичната диаграма* на такава примерна двустадийна реакция е дадена на Фиг. 2.



Фигура 2. Енергетична диаграма на двустадийна реакция

Принцип на микроскопичната обратимост. Ако реакцията като цяло е обратима, то тя задължително е обратима и във всеки един отделен междинен стадий:

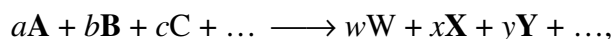


Има само един енергетично най-изгоден път между реагентите и крайните продукти – това е реакционната координата. Всеки микроскопичен детайл от реакционния път е еднакъв за правата и обратната реакция. Ако дадена реакция следва определен механизъм, обратната реакция ще следва точно същия механизъм, но в обратен ред. Строежът на преходните състояния и на междинните продукти (интермедиатите) на правата и обратната реакция остава един и същ. Това е същността на **принципа на микроскопичната обратимост**.

Този принцип се прилага широко при установяването на реакционните механизми, тъй като понякога обратната реакция е по-достъпна за наблюдение и изучаване, отколкото правата. Примери за такива равновесни превръщания са *естерификацията* в присъствие на протонова киселина, образуването на *ацетали* от карбонилни съединения с алкохоли и мн. др.

Порядък и молекулност на реакциите

Ако едно химично уравнение най-общо има вида:



* Реакционна координата се нарича енергетично най-изгодният път за превръщане на реагентите в продукти.

то кинетичното уравнение на тази реакция може да се изрази така:

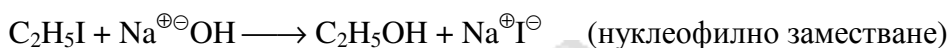
$$v = k[\mathbf{A}]^a[\mathbf{B}]^b \dots \quad (k - \text{скоростна константа}).$$

Тогава под *порядък на реакцията (p)* разбираме сумата от степенните показатели в кинетичното уравнение:

$$p = a + b + c + \dots$$

Реакциите могат да бъдат от *първи, втори, трети* и т. н. порядък. Но може да се случи и дадена реакция да е от *нулев порядък*, ако скоростта не зависи от концентрацията на субстрата. Такива са например повечето вътрешномолекулни прегрупировки.

Пример:



$$v = k [\text{C}_2\text{H}_5\text{I}][^{\ominus}\text{OH}]$$

$$p = 1 + 1 = 2 \quad (\text{реакцията е от втори порядък})$$

Под *молекулност* на дадена реакция се разбира броят молекули (или частици), които участват в „елементарния акт“ на реакцията, т. е. в изграждането на преходното състояние. Обикновено реакциите са *мономолекулни*, *бимолекулни* и много рядко *тримолекулни*, тъй като е много малко вероятно да се „сблъскат“ три молекули в една и съща точка на пространството, за да образуват преходно състояние.

В органичната химия приемаме *порядък* и *молекулност* за еквивалентни понятия, защото наблюденията са показали, че най-често те съвпадат.

Уравнение на Арениус – дава зависимостта на скоростната константа (*k*) от абсолютната температура *T* (в келвини) и от активиращата енергия ΔE_a (kJ/mol); *R* е газовата константа.

$$k = A.e^{-\frac{\Delta E_a}{RT}} \quad \text{или:} \quad \lg k = \frac{\Delta E_a}{2.303RT}$$

Константата *A* е характерна за всяка отделна реакция и държи сметка за това, че не всички сблъсъци на молекулите на реагиращите вещества водят до образуване на преходно състояние, дори да притежават необходимата активираща енергия. Константата *A* включва например пространствените изисквания, т.нар. *стерични фактори*, за постигане на преходното състояние.

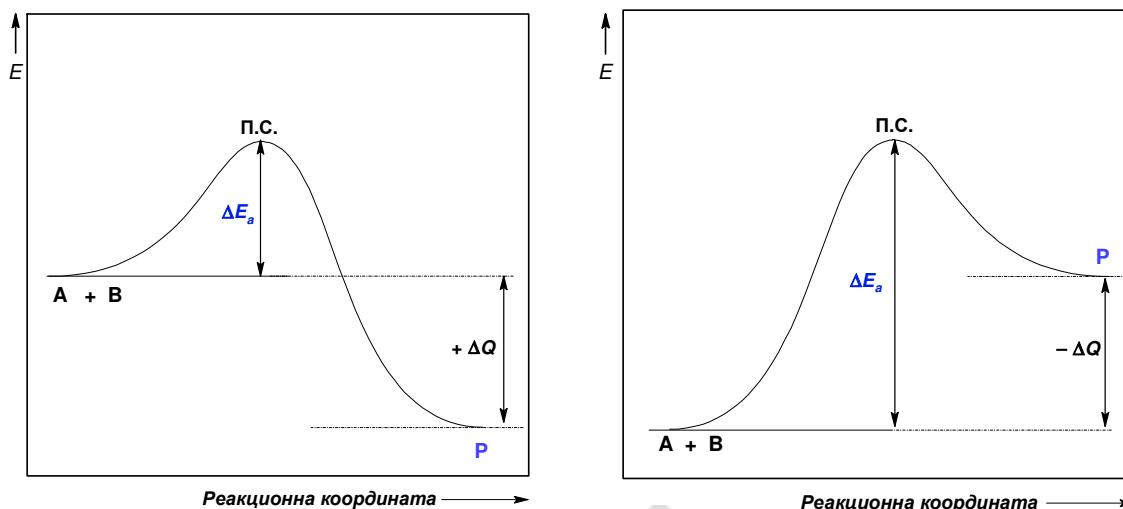
От уравнението на Арениус¹ следва, че скоростната константа (а оттам и скоростта на реакцията) расте с повишаване на температурата и/или с понижаване на активиращата енергия.

Постулат на Хамънд². Ако преходното състояние и едно съседно състояние имат близки енергии, то преминаването на едното състояние в другото изисква

¹ Svante August Arrhenius (1859–1927) е шведски учен, първоначално физик, но по-често се счита за химик.

² George Simms Hammond (1921–2005) – професор по химия в Калифорнийския технологичен институт, Пасадина, САЩ. Постулатът е формулиран през 1955 г.

малка (нищожна) структурна промяна. Или с други думи: на близки енергии около максимума в енергетичната крива съответстват близки структури.



Първи случай – **екзотермна реакция**. Структурата на преходното състояние е подобна на структурата на изходните вещества **A + B**.

Втори случай – **ендотермна реакция**. Структурата на преходното състояние е подобна на структурата на продукта **P**.

Фигура 3. Следствия от постулата на Хамънд за екзо- и ендотермни процеси.

От постулата на Хамънд следва, че чрез опознаването и изясняването на строежа на близък по енергия до преходното състояние интермедиат може да се съди за характера и строежа на самото преходно състояние. Важен извод са също така илюстрираните на Фиг. 3 следствия за екзо- и ендотермните процеси. На лявата диаграма се вижда, че при екзотермни реакции изходните реагенти **A+B** по енергия са много по-близко до преходното състояние, отколкото продуктите **P**. Това означава, че в този случай преходното състояние ще е подобно по строеж на реагентите. Обратно, при ендотермните реакции преходното състояние ще бъде „продуктообразно”, т. е. по структура повече сходно на реакционните продукти. Тези закономерности често се използват при изучаване на реакционните механизми (много подходящ пример са σ -комплексите при механизма на реакциите на електрофилно заместване в ароматно ядро S_E).

Кинетичен и термодинамичен контрол (само при равновесни реакции!). Нека разгледаме малко по-подробно особеностите на реакцията **сулфониране на нафтаден** (Схема 1):

При по-ниска температура (80 °C) главен продукт на реакцията е α -нафтаденсулфоновата киселина, а при по-висока (160 °C) – β -нафтаденсулфоновата киселина. Освен това, ако α -изомерният продукт се нагрее при 160 °C, той постепенно се превръща в β -изомера. Тези претворби са възможни поради факта, че сулфонирането е обратим процес. Наблюдаваните експериментални резултати се обясняват от гледна точка на теорията за преходното състояние по следния начин (вж. Схема 1 и Фиг. 4).

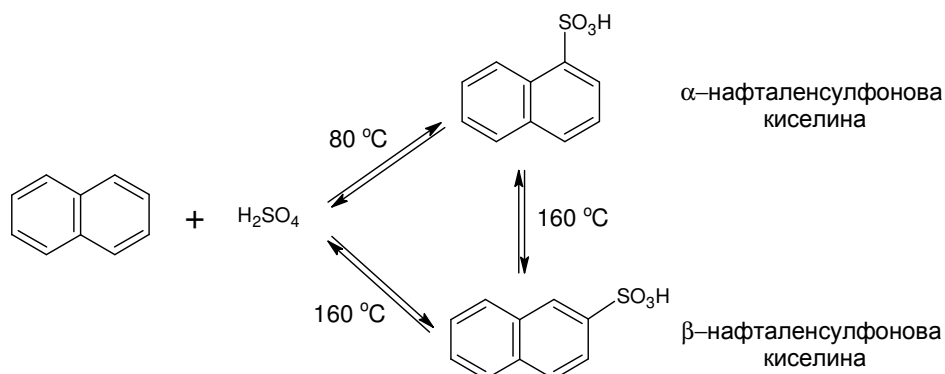
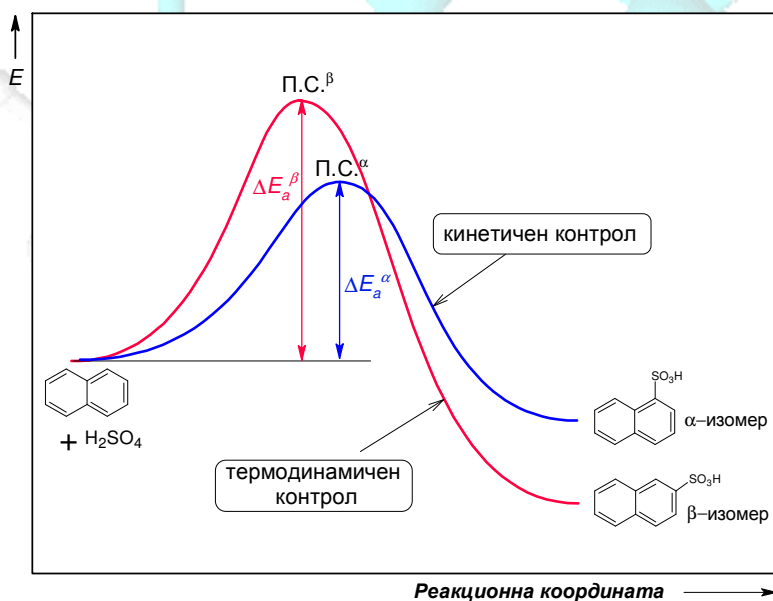


Схема 1

Образуването на α -нафталенсулфоновата киселина изисква по-малка активираща енергия ΔE_a^α и следователно протича по-бързо, т. е. изходът на реакцията се определя от кинетичния фактор. Ето защо казваме, че α -нафталенсулфоновата киселина е резултат от **кинети́чен контрол** на реакцията. От друга страна β -нафталенсулфоновата киселина като молекулна система е по-стабилна от α -изомера (има по-ниска вътрешна енергия), но поради по-високата активираща енергия ΔE_a^β β -нафталенсулфоновата киселина се образува по-бавно. Ако повишим температурата (до 160-170 $^\circ\text{C}$), молекулите на реактантите нафтален и сярна киселина ще могат да преодолеят по-високия енергетичен праг на β -заместването и тогава ще се получава предимно продуктът с по-стабилна молекула – β -нафталенсулфоновата киселина. В този случай говорим за **термодинамичен контрол** на реакцията, т.е. процесът се управлява от термодинамичната стабилност на крайния продукт.



Фигура 4. Енергетична диаграма на сулфонирането на нафтален – кинетичен и термодинамичен контрол

СПЕКТРАЛНИ МЕТОДИ ЗА АНАЛИЗ В ОРГАНИЧНАТА ХИМИЯ

Автори: Росен Буюклиев, Доротея Сиджакова

Развитието на науката и техниката през XX век доведе до широко приложение и усъвършенстване на спектралните методи за анализ в органичната химия. Чрез тези методи се получават данни както за елементния състав, така и за структурата на органичните молекули (функционални групи, типове връзки, електронно състояние, пространствен строеж, разпределение на електронната плътност).

Принципът на спектралните методи за анализ е взаимодействие на веществото с електромагнитно лъчение, при което може да протече поглъщане (абсорбция), излъчване (емисия) или разсейване на електромагнитна енергия.

Когато молекулата погълне електромагнитна енергия, нейната обща енергия се изменя съгласно уравнението на Бор:

$$\Delta E = E_n - E_0 = h\nu,$$

където

E_n е енергията на молекулата във възбудено състояние;

E_0 – енергията на молекулата в основно състояние;

h – константата на Планк ($6.63 \times 10^{-34} \text{ J/s}$);

ν – честотата на електромагнитното лъчение, което се поглъща.

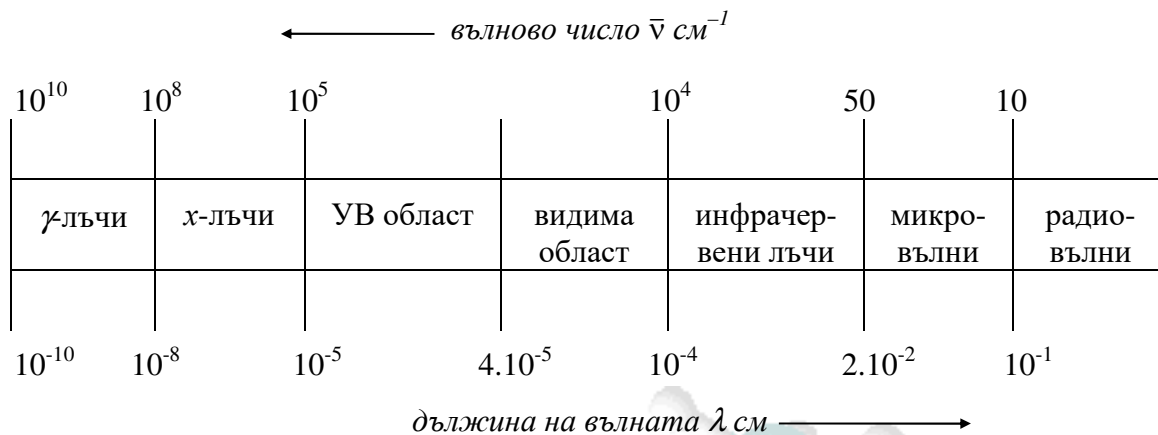
Колкото по-голяма е честотата на лъчението, толкова по-голяма е неговата енергия, съответно е по-малка дължината на вълната λ . Честотата се измерва в херци, но може да се означаи и като вълново число $\bar{\nu}$ в „обратни сантиметри“ cm^{-1} (или cm^{-1})*:

$$\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda} \text{ m}^{-1}$$

В посочената формула дължината на вълната се измерва в cm . Вълновото число посочва броя вълни, които се събират в 1 cm .

* Англ.: wavenumber $\bar{\nu}$ (reciprocal wavelength).

В зависимост от дължината на вълната електромагнитните лъчения се разделят на няколко вида, като всеки вид електромагнитно лъчение заема определена област от електромагнитния спектър. Видовете лъчения в електромагнитния спектър могат да се представят чрез следната диаграма:



За изследване на структурата на органичните съединения се прилагат главно абсорбционна ултравиолетова, видима и инфрачервена спектроскопия, както и спектроскопията на ядреномагнитен резонанс (ЯМР).

Ултравиолетова (УВ) спектроскопия в органичната химия (електронни спектри)

При облъчването на молекула с електромагнитно лъчение от ултравиолетовата ($100 - 400 \text{ nm}^*$) и видимата област ($400 - 800 \text{ nm}$) произтича изменение в енергията на най-външните (валентните) електрони, участващи в химичните връзки, ето защо тези спектри се наричат електронни. Енергията на ултравиолетовата и видимата светлина предизвиква също и изменение във вибрационната енергия на молекулите (трептението на отделните атоми), както и в ротационната енергия (въртенето на молекулите). Това е причината в УВ спектрите да се получават широки ивици на поглъщане със заоблени върхове.

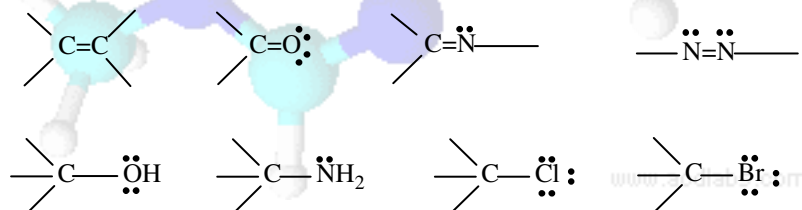
Валентните електрони в молекулата образуват σ и π -молекулни орбитали (свързващи и антисвързващи). Освен това има и валентни електрони, заемащи неподделени p -орбитали. Възможните електронни преходи между различните орбитали са, съответно $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $p \rightarrow \sigma^*$, $p \rightarrow \pi^*$, като σ^* и π^* са антисвързващите молекулни орбитали. p -Орбиталите, които не образуват химична връзка, се наричат несвърз-

* nm или nm – нанометър ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$).

ващи. Свободните (неподелените) електронни двойки при някои от атомите в молекулата се означават общо като *n*-електрони.

Някои електронни преходи са по-вероятни и съответно техните спектрални ивици са по-интензивни, докато тези, които са по-малко вероятни, дават по-слаби спектрални ивици. Някои електронни преходи не могат да се извършат поради симетрия на молекулата или други особености. Те се наричат "забранени преходи" и не дават спектрални ивици в УВ спектрите. Най-високоенергетичният преход е $\sigma \rightarrow \sigma^*$ и неговата област на поглъщане попада под 190-200 нм, което обикновено е извън обхвата на серийно произвежданите УВ спектрофотометри. Ето защо съединенията, съдържащи само σ -връзки, са прозрачни в областта от 200-400 нм. Под 185 нм започват да поглъщат и молекулите на въздуха (азот, кислород), ето защо измерванията в тази област трябва да се провеждат под вакуум. Поради тази причина областта под 200 нм се нарича още "вакуумен ултравиолет". Тази област не представлява интерес за органичната химия.

За да поглъща едно съединение в УВ областта от 200-400 нм, то трябва да притежава сложни връзки, съответно π -електрони, или несвързващи молекулни орбитали (неподелени електронни двойки, *n*-електрони). Сложните връзки и свободните електронни двойки се наричат *хромофори*:



Електронните преходи, които се обуславят от тези хромофори, са $\pi \rightarrow \pi^*$ (например $>C=C<$), $p \rightarrow \sigma^*$ ($\equiv C-OH$) и $p \rightarrow \pi^*$ ($C=O$). Най-нискоенергетични са преходите $p \rightarrow \pi^*$. Те поглъщат лъчи с най-голяма дължина на вълната, т. е. те са най-дългавълнови. Най-високоенергетични, съответно най-късовълнови, са $\pi \rightarrow \pi^*$ преходите. За всички тези преходи е характерна ниска интензивност на ивиците на поглъщане, ето защо УВ спектралното изследване на съединения с изолирани хромофорни групи няма голямо значение. Ако обаче в молекулата има спрегнати хромофорни групи, ивиците на поглъщане стават по-интензивни и се преместват към по-дългавълновата област на спектъра. Отместването е толкова по-силно, колкото повече хромофорни групи са спрегнати помежду си. Това отместване се обяснява с факта,

че когато са налице системи със спрегнати двойни връзки, преходите $\pi \rightarrow \pi^*$ стават повече от един и броят им е в зависимост от броя на спрегнатите двойни връзки, които образуват общи свързващи и антисвързващи молекулни орбитали. Най-нискоенергетичен (с най-голяма дължина на вълната) става преходът между най-високоенергетичната свързваща π -орбитала (HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital) и най-нискоенергетичната антисвързваща π -орбитала (LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital). Такова отместване към по-дълговълновата област на спектъра се нарича *батохромно отместване*, а ако е налице обратното – отместване към по-късовълновата част на спектъра – *хипсохромно отместване*. Батохромното отместване може да бъде значително и молекулата да започне да поглъща във видимата област (над 380 nm). Цветът на каротена, азобагрилата, индигото, както и на много други цветни съединения, се обяснява с наличието на голям брой спрегнати двойни връзки и хромофорни групи с неподелени електронни двойки. Най-голямо значение имат УВ и видимите спектри на такива съединения със спрегнати хромофори.

УВ и видимите спектри на изследваните съединения се снимат в разреждени разтвори с концентрации от 10^{-2} до 10^{-6} мол/л, тъй като най-характерните ивици на поглъщане в УВ-областта имат висока интензивност. Количеството вещество, необходимо за УВ-спектр, е прибл. 1 мг. Най-подходящи разтворители са тези, които са прозрачни в УВ-областта от 200-400 nm - вода, хексан и други наситени въглеводороди, циклохексан, метанол, етанол, етер, диоксан, бензен, CCl_4 , CHCl_3 . Разтворите се поставят в кварцови кювети с точно определена дебелина, тъй като кварцът е прозрачен в ултравиолетовата област. За измервания във видимата област се използват и по-евтини стъклени кювети. Минималното количество на разтвора е около 1 мл.

При интерпретация на УВ спектрите се използват данните за мястото на ивиците и тяхната интензивност на поглъщане – дължината на вълната (λ) в cm^{-1} , както и моларната абсорбируемост (ϵ_v) в $\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$. Величините λ и ϵ_v се отчитат в максимума на поглъщане на спектралната ивица. В таблица 1 са посочени стойности за λ и ϵ_v за някои органични съединения, разтворени в хексан. Тъй като моларната абсорбируемост може да има много високи стойности, съвременните УВ спектрофотометри показват спектъра в координати $\lambda/\lg \epsilon$. Новите поколения на такива апа-

рати, създадени след 1990 г., притежават компютър и най-напред спектърът се показва на компютърния екран, след което може да се отпечата от принтер (лазерен или мастиленоструен).

ТАБЛИЦА 1: Ултравиолетови спектри

Съединение	λ , нм (ε)	Съединение	λ нм (ε)
Етилен	165	Етанол	183
1,3-Бутадиен	217 (21000)	Метилхлорид (газ)	170 (200)
1,3-Циклопентадиен	238 (3400)	Диетилетер (пари)	184 (1000)
<i>транс</i> -1,3,5-хексатриен	256 (32400)	Триетиламин	199 227 (794)
2,4,6,8-декатетраен	310 (76500)	<i>N,N</i> -диметиланилин	250 (13700) 296 (23000)
Бензен	180 (55000) 201 (7400)	Диетиламин (пари)	194 (3000) 222 (300)
Толуен	206 (7000) 261 (225)	Ацеталдехид	294 (12)
Нитробензен	351 (365)	Бензалдехид	280 (1400) 242 (14000)
Пирол	210 (15000) 350 (300)	Ацетон	279 (14,8)
Пиридин	195 (7500) 250 (2000)	Ацетилхлорид	235 (53)
Хинолин	275 (4500) 311 (6300)	Оцетна киселина (в метанол)	204 (45)

С помощта на УВ спектрите могат да се извършват структурни изследвания и количествени определения, както и да се доказват идентичността и чистотата на органичните съединения.

УВ спектроскопията намира широко приложение във фармацията за качествен и количествен анализ на лекарствени средства. В органичната химия основната област на приложение са структурни изследвания на молекулите. От месторазположението на ивиците на поглъщане може да се съди за наличието на хромофори и за спрежение на двойни връзки в молекулите на изследваното съединение. При наличие на определени заместители в молекулата на определени места абсорбционните ивици претърпяват батохромно или хипсохромно отместване. Заместители като $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{COOH}$, SO_3H и др., които са слаби хромофори, проявяват батохромно или хипсохромно ефект и влияят върху интензитета на поглъщане на останалите хромофори в молекулата. Те се наричат още *ауксохромни групи*. При ароматните

съединения тези групи отместват батохромно поглъщането и увеличават интензивността му, например бензен ($\lambda=201$ нм, $\epsilon=7400$), анилин ($\lambda=230$ нм, $\epsilon=7400$), бензоена киселина ($\lambda=230$ нм, $\epsilon=11600$), бензонитрил ($\lambda=224$ нм, $\epsilon=13000$).

Върху УВ спектрите влияние оказват и пространствени (стерични) фактори. При *цис*-конфигурация на ненаситени спрегнати съединения максимумът на поглъщане се отмества батохромно, а интензитетът пада (вж. в табл. 1 за 1,3-бутадиен и 1,3-циклопентадиен).

За доказване на киселинен или базичен характер на дадена молекула, молекулни асоциати или комплекси се заснемат спектри при различни температури, различни стойности на рН и разтворители. При търсене на структурата на дадено съединение е полезно да се заснемат спектрите в два или повече разтворители, като се отчита влиянието им. В разтворители, съдържащи хидроксилни групи (вода, алкохоли) полярните съединения могат да образуват водородни връзки. В резултат на тези полярни взаимодействия ивиците, свързани с $\pi \rightarrow \pi^*$ прехода претърпяват батохромно отместване и стават по-интензивни, а ивиците от $p \rightarrow \pi^*$ прехода се отместват хипсохромно. В кисела среда ивицата от $p \rightarrow \pi^*$ прехода при карбонилните съединения изчезват поради протониране на неподделената електронна двойка при кислородния атом.

С УВ спектроскопията се извършват много успешно количествени измервания (определяне на концентрацията на дадено съединение в разтвор). При тези измервания се заснема само тясна област на спектъра, в която попада характерен максимум на поглъщане на молекулата. Изчисленията за концентрацията се базират на закона на *Буге-Ламберт-Беер** за съответна стойност на λ , според който съществува линейна зависимост между абсорбцията A и концентрацията:

$$A = \lg \left(\frac{I_0}{I} \right)_v = \epsilon_v \cdot b \cdot c$$

където

A е светлинната абсорбция (по старата номенклатура - екстинкция E);

I_0 и I са интензитетите на лъчението преди и след поглъщането му;

ϵ_v е моларната абсорбируемост в $\text{л.мол}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$;

b - дебелината на слоя на кюветата в см;

c - концентрацията на изследваното вещество в мол/л .

* *Pierre Bouguer* (1698-1758; френски физик), *Johann Heinrich Lambert* (1728-1777; германски математик и физик), *August Beer* (1823-1863; германски математик, химик и физик).

При количествени измервания тази зависимост се проверява експериментално. Най-често се приготвят еталонни разтвори на веществото с точно определени концентрации и се определя A за избрана стойност на λ . Построява се зависимост A/c , която трябва да бъде права линия. Наклонът ѝ отговаря на моларната абсорбируемост ϵ за същата дължина на вълната. При съвременните спектрофотометри тази зависимост се построява компютърно, показва се на екрана и компютърът чрез подходяща програма показва стойностите на ϵ за зададени дължини на вълните.

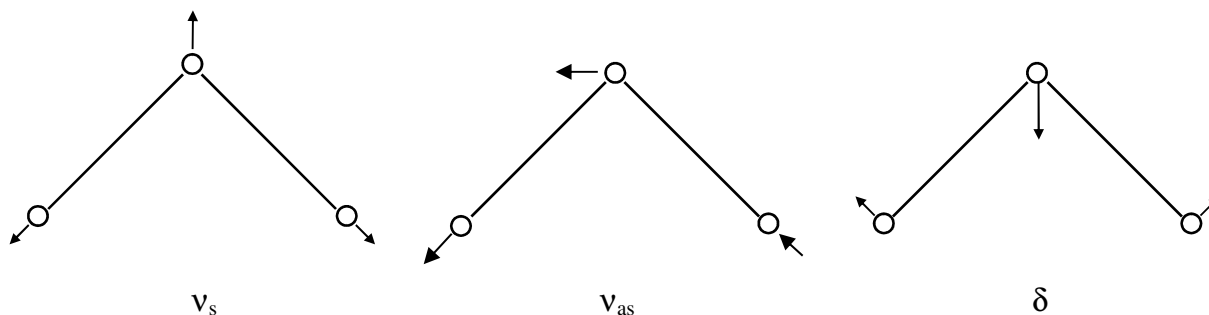
Независимо от възможностите, които предлага УВ спектроскопията във функционалния органичен анализ, нейното значение не трябва да се надценява. Ивиците на поглъщане са широки, ето защо при наличие на няколко функционални групи в молекулата с близки ивици на поглъщане настъпва припокриване, което води до загуба на информативност на спектъра. Този вид спектроскопия не е в състояние да даде подробна информация за строежа на органичните молекули, особено ако в тях няма спрегнати двойни връзки и ауксохромни групи. За да се установи точната структура на дадено органично съединение, е необходимо да му се направят и други спектри - инфрачервен, както и спектри на ядрено-магнитния резонанс, които като цяло са по-информативни от УВ спектрите.

Инфрачервена спектроскопия

При поглъщане на инфрачервени (ИЧ) лъчи настъпват промени в енергията на трептения на молекулата ($E_{тр}$), както и в енергията на въртеливото ѝ движение (E_v). E_v е много по-малка от $E_{тр}$ и промени в нея настъпват под въздействие на микровълново лъчение, което е с по-голяма дължина на вълната от инфрачервеното. Ето защо се приема, че инфрачервените спектри представляват спектри на трептене. Обикновено ИЧ спектрите на молекулите се регистрират в областта $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ (λ от 2,5 до 25 микрона). Областта от 12500 до 4000 cm^{-1} се нарича близка ИЧ област (граница с видимата област от спектъра), а от 400 до 50 cm^{-1} – далечна ИЧ област. Под 50 cm^{-1} започва микровълновата област на електромагнитния спектър.

В молекулата атомите осъществяват трептенията по два начина: (а) по дължината на валентната връзка и се мени нейната дължина и (б) при трептението се мени ъгълът между две химични връзки. В първия случай става дума за валентни треп-

тения (ν), а във втория – за деформационни трептения (δ). Видовете трептения при триатомна молекула са посочени на Фиг. 1.



Фиг. 1. Трептения на триатомна молекула
 ν_s - валентни симетрични; ν_{as} - валентни асиметрични; δ - деформационни

За да се възбудят валентни трептения е необходима толкова по-голяма енергия, колкото е по-здрава химичната връзка. Валентното трептене на единична връзка между близки по размер и маса атоми има най-ниска честота на трептене (под 1500 cm^{-1}); двойната връзка трепти при по-висока честота ($1900\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$); най-висока е честотата на тройната връзка ($2300\text{-}1900\text{ cm}^{-1}$). Най-високи честоти на възбуждане на валентно трептене имат връзките между лек атом (водород) и по-тежък, електроотрицателен атом (O, N, C). При тези връзки честотата на възбуждане на трептението е в интервала $3000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$. Ако в такава връзка водородният атом се замени с деутерий (D), съответната честота на трептене се намалява $\sqrt{2}$ пъти, съгласно уравнението $\nu_{\text{X-H}} = \sqrt{2} \cdot \nu_{\text{X-D}}$. Честотата на валентните асиметрични трептения ν_{as} е по-висока от честотата на валентните симетрични трептения ν_s . Деформационните трептения се проявяват в по-нискочестотната област на спектъра.

Всеки отделен атом има три степени на свобода, отговарящи на постъпателното му движение. Молекула от n атома има $3n$ степени на свобода. От тях 3 описват постъпателните движения на цялата молекула, 3 описват въртенето ѝ и $3n-6$ описват възможните трептения. При линейни молекули броят на възможните трептения е $3n-5$.

В ИЧ спектрите не винаги броят на наблюдаваните ивици е равен на броя на възможните трептения. Както в УВ областта, така и тук има някои забранени преходи и съответните ивици на поглъщане липсват. Например, ако при дадено трептене на връзка диполният момент не се променя, в ИЧ спектъра съответната ивица липсва. Трябва обаче да се има предвид, че могат да се появят допълнителни иви-

ци, отговарящи на поглъщане на определена връзка, които поглъщат при два пъти по-висока честота. Те се наричат *обертонове*. Явяват се и комбинационни честоти, които са сума или разлика на две основни честоти. При близки стойности на някои обертонове и основни честоти се получава т. нар. *резонанс на Ферми*, който се изразява в появата на нови, интензивни ивици. Поради това не бива да се търси строго съответствие между спектралните ивици и трептенията на молекулата. По-съществено е да се познават т. нар. *характеристични честоти*, които са определящи при тълкуване на инфрачервени спектри. Те се явяват в тясна област, малко се влияят от околното обкръжение и са доказателство за наличие на определени функционални групи в молекулите (вж. табл. 2).

Инфрачервени спектри могат да бъдат направени във всяко агрегатно състояние на веществата. Тъй като в газовете е силно застъпено свободното въртене на молекулите, при снемане на инфрачервени спектри в газове се получават сложни спектрални картини. Течните вещества е удобно да бъдат изследвани във вид на тънък слой (филм). Твърди кристални вещества могат да бъдат изследвани по различни начини: като суспензия в течен парафин (нуйол) или като се пресоват в таблетки от чист калиев бромид. Най-често обаче кристалните вещества се изследват в разтворено състояние. Добри разтворители за ИЧ спектри са тези, които имат малко собствено поглъщане в инфрачервената област, не взаимодействат химически с веществото и позволяват получаването на достатъчно концентрирани разтвори от 0,1 до 1 М. Подходящи разтворители са CCl_4 , CHCl_3 , CS_2 . Сяровъглеродът се използва сравнително рядко, тъй като е силно токсичен, огнеопасен и с неприятна миризма.

Кюветите за изследване на разтворите и призмите в апарата трябва да бъдат напълно прозрачни за инфрачервени лъчи. Те се изработват обикновено от NaCl , NaBr , LiF , KBr и се съхраняват в специални ексикатори. С тези кювети разбира се не може да се работи, когато се изследват водни разтвори. Кюветите са хигроскопични и най-малките следи от влага могат да ги повредят съществено. Затова вещество, което трябва да бъде изследвано с ИЧ спектроскопия, трябва да бъде много добре изсушено. Разтворителите също се подлагат на специално изсушаване и пречистване.

Главната област на приложение на ИЧ спектроскопията е в областта на качествения елементарен и функционален анализ, както и в структурния анализ. Тези спектри

се използват по-рядко за количествен анализ, поради ограничена валидност на закона на *Буге-Ламберт-Беер* за концентрирани разтвори.

При тълкуването на тези спектри е необходимо да се знаят характеристичните ивици на поглъщане на отделните функционални групи. За целта се използват таблици, в които е събран и систематизиран натрупаният досега фактически материал (табл. 2).

Тълкуването на спектрите започва обикновено от областта над 3000 cm^{-1} . В тази област са валентните трептения О-Н и N-Н. Те могат да се разграничат само ако в изследваното съединение липсват водородни връзки. Образуването на водородни връзки понижава честотата на тези групи поради намаляване на здравината на връзките О-Н и N-Н. Водородните връзки причиняват широки разляти ивици. Колкото е по-здрава образуваната водородна връзка, толкова повече се понижава честотата на поглъщане, като може да падне и под 3000 cm^{-1} . За да се прецени дали се получават междумолекулни или вътрешномолекулни водородни връзки, се прави серия от спектри с намаляващи концентрации, като се стигне до 10^{-3} мол/л. Ако разреждането не влияе на честотата на съответното трептене, връзката е вътрешномолекулна.

За да се уточни дали поглъщането над 3000 cm^{-1} е от аминок- или хидроксилна група, се използват данни от елементния анализ, а също така се наблюдават ивиците на деформационните трептения на молекулата: δ_{NH} притежава по-висока честота ($1640\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$), а δ_{OH} – по-ниска ($1500\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$).

Поглъщанията в областта $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ са свързани с трептенията на връзките С-Н. Метиленовата група (CH_2) има две характерни ивици: при 2925 и 2850 cm^{-1} . Деформационното ѝ трептене се явява около 1470 cm^{-1} . Направените в нуйол спектри имат силно собствено поглъщане на разтворителя точно в тези области. При хлороформа собственото му поглъщане е в областта $3000\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ и в тази зона не могат да се разграничат други ивици от веществото.

В интервала от 2800 до 1800 cm^{-1} поглъщат тройните връзки. В тази област поглъщат също и четвъртични амониеви соли (широко ивица от 2900 до 2400 cm^{-1}), а и някои азот-съдържащи хетероцикли (морфолин, пиперидин, пиридин) имат ивици на поглъщане около 2700 cm^{-1} .

Двойните връзки поглъщат в областта $1800\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$. Силно интензивна ивица дава карбонилната група (C=O), докато азометиновата група (C=N) и двойна въгле-

род-въглеродна връзка ($C=C$) дават ивици с нисък интензитет. Бензинов пръстен дава три характерни ивици: $1600, 1500, 1450\text{ cm}^{-1}$, като точното им положение може да бъде малко отместено в зависимост от заместителите в ядрото.

Областта под 1300 cm^{-1} се нарича "област на отпечатъка на палеца" или "област на дактилоскопическия отпечатък". В тази зона има характерни ивици за всяко съединение. Тук обикновено се припокриват много ивици и трудно могат да се интерпретират. Характерни ивици в тази област са $C-O-C$ (етерна връзка), $C-N$, $N-O$ и др. Тук попадат и характерни ивици за заместено ароматно ядро и представляват негова точна характеристика. Ако две съединения са идентични, те трябва да имат пълно съвпадение на ивиците в тази област. При тълкуване на ИЧ-спектъра трябва да се отчита и възможното влияние на разтворителя върху веществото – образуване на водородни връзки, допълнителна поляризация, формиране на комплексно съединение и др.

В много случаи ИЧ спектърът дава ценни данни за строежа на молекулата и в комбинация с данните от елементния анализ може еднозначно да потвърди определена структура. Възможностите на ИЧ спектроскопията обаче не трябва да се надценяват. Независимо, че е много по-информативна от УВ-спектроскопията по отношение на молекулния строеж, тя дава интересни, но често недостатъчни данни за строежа на веригата, за различни конформации и др. За разгадаването на точната структура на веществото е необходимо ИЧ спектроскопията да се съчетае задължително и със спектроскопията на ядреномагнитния резонанс (ЯМР).

Спектроскопия на ядреномагнитен резонанс (ЯМР)*

Явлението *ядрено-магнитен резонанс* се обуславя от магнитните свойства, каквито притежават повечето от атомните ядра.

Атомното ядро може да се разглежда като едно твърдо топче, изградено от протони и неутрони, които се държат обединени благодарение на ядрените сили. В зависимост от броя на протоните и неутроните ядрото притежава или не притежава магнитни свойства. Магнитните свойства на едно ядро определят неговото магнитно спиново число I . Възможни са 4 случая:

* *Англ. Nuclear Magnetic Resonance (NMR).*

1. Четен брой протони и четен брой неутрони. Такива ядра имат магнитно спиново число $I = 0$ и не притежават магнитни свойства. Примери: ^{12}C (6 протона и 6 неутрона), ^{16}O (8 протона и 8 неутрона), ^{28}Si (14 протона и 14 неутрона), ^{32}S (16 протона и 16 неутрона). Такива ядра не могат да се изследват чрез ЯМР спектроскопия.

ТАБЛИЦА 2:

Характеристични честоти в ИЧ-спектри на по-важните функционални групи

Функционална група	Вид на трептенията	Област на поглъщане, cm^{-1}
ОН в H_2O	$\nu_{\text{O-H}}$	3710
ОН свободна	$\nu_{\text{O-H}}$	3610-3640
ОН асоциирана	$\nu_{\text{O-H}}$	3600-3500
ОН полиасоциирана	$\nu_{\text{O-H}}$	3400-2500
$-\text{NH}_2$ и $=\text{NH}$ свободни в амини и амиди	$\nu_{\text{N-H}}$	3400-3300
CH_3 , CH_2 , CH	$\nu_{\text{C-H}}$	3100-2800
C-H в CHO	$\nu_{\text{C-H}}$	2850, 2750
-SH	$\nu_{\text{S-H}}$	2700-2500
$-\text{C}\equiv\text{C}-$	$\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$	2250-2100
$-\text{C}\equiv\text{N}$	$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$	2250-2200
$-\text{C}=\text{O}$	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	1900-1650
$-\text{C}=\text{N}-$	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$	1650-1600
$-\text{C}=\text{C}-$	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$	1660-1600
$-\text{C}_6\text{H}_5$	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$	1600, 1500, 1450
$-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$	$\nu_{\text{C}-\text{O}}$	1100-1250

2. Нечетен брой протони и нечетен брой неутрони. В този случай магнитното спиново число на ядрата е цяло число: 1, 2, 3... Такива ядра притежават магнитен момент, но притежават и така наречения квадруполен магнитен момент, поради

което изследването им чрез ЯМР-спектроскопия е затруднено. Примери: ^2H (D), ^{10}B , ^{14}N и т.н.

3. Нечетен брой протони и четен брой неутрони.

4. Четен брой протони и нечетен брой неутрони.

В последните два случая магнитното спиново число е полуцяло число: $1/2$, $3/2$, $5/2$ и т. н. Това са най-удобните за изследване ядра чрез ЯМР спектроскопия. Примери: ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P и т. н.

Когато попаднат във външно магнитно поле с интензитет H_0 , ядрата се разцепват на $2I+1$ енергетични нива. Енергетичната разлика между две нива е

$$\Delta E = 2\mu H_0,$$

където μ е т. нар. магнетон на Бор. Неговата стойност се изразява с уравнението:

$$\mu = \gamma I \frac{h}{2\pi}$$

В това уравнение γ е т. нар. *жиромагнитно отношение* на ядрото. То зависи от масата на ядрото и от броя на зарядите (протоните) в него. Това отношение е константа за всяко ядро. Величината h е Планковата константа. Ако приемем, че I е равно на $1/2$, тогава се получава уравнението

$$\Delta E = \gamma \frac{h}{2\pi} H_0$$

От уравнението на Планк е известно, че $\Delta E = h\nu$ и след като заместим и съкрата- тим на h , се получава

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} H_0$$

Това е основното уравнение в ЯМР-спектроскопията. Неговият физически сми- съл е следният: честотата на поглъщане на ядрата е право пропорционална на ин- тензитета на приложеното външно магнитно поле.

Измерването на тази резонансна честота на поглъщане се извършва с уреди (апарати), наречени ЯМР-спектрометри. На фигурата по-долу (фиг. 2) е показано принципното устройство на един ЯМР-спектрометър.

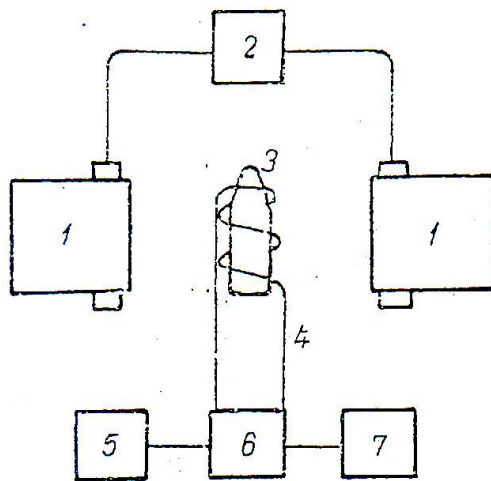


Схема на спектрометър за ЯМР

1) магнит, създаващ полето H_0 ; 2) модулатор, подаващ променливо магнитно поле; 3) кювета с изследваното вещество; 4) намотка, предаваща енергия с честота γ ; 5) генератор с честота γ ; 6) приемник (детектор); 7) регистриращо устройство

Фиг. 2

Принципът на действие на апарата е следният: с помощта на силен магнит (1) се създава силно постоянно магнитно поле. Между полюсите на магнитното поле се поставя намотка, по която се пуска да тече високочестотен ток (радиочестоти, от порядъка на десетки или стотици мегахерци). С помощта на модулатор (2) може да се променя силата на магнитното поле или пък честотата на напрежението, което се подава по намотката. Вътре в намотката (4) се поставя много тънка стъклена епруветка, наречена кювета (3), в която се поставя разтвор на веществото, на което ще се прави спектър. При промяна на силата на магнитното поле или пък на честотата на течащия по намотката ток в определен интервал в даден момент настъпва резонанс, който се изразява в поглъщане на електромагнитна енергия от пробата. Това поглъщане се регистрира от детектор (6), който формира сигнал. Детекторът изпраща формирания сигнал на регистриращо устройство (7), което изписва сигнала. При по-старите апарати това устройство беше аналогов плотер с писец (рапидограф), а при съвременните – лазерен принтер. По този начин се изписва целият спектър в определен честотен диапазон, характерен за поглъщането на определени ядра.

Най-важният атрибут на един ЯМР-спектрометър е неговият магнит. В зависимост от това, какъв е магнитът, различаваме три типа ЯМР-спектрометри.

Първият тип ЯМР-спектрометри е с постоянен магнит. При тях магнитното поле се осъществява от подковообразен магнит с гигантски размери и тегло до 1 тон. Между неговите полюси се поставя намотка, а в нея – кюветата с пробата, след което се работи по обичайния начин. Предимства на този тип спектрометри са: просто устройство, лесно обслужване, малък разход на енергия (постоянният магнит не консумира електроенергия). Имат само един недостатък, но за сметка на това много съществен: с постоянен магнит не може да се получи много силно магнитно поле. Ниският интензитет на магнитното поле обуславя ниска резонансна честота на поглъщане на ядрата, а както ще стане ясно по-нататък, колкото по-висока е резонансната честота на ядрата, толкова по-качествени спектри се получават. Ето защо този тип спектрометри са вече в процес на отхвърляне и сега се използват само за промишлени или учебни цели. С постоянен магнит се получават магнитни полета с интензитет до $1,4 \text{ T}^*$ (14 000 гауса), което отговаря на приблизително 60 MHz резонансна честота за протони.

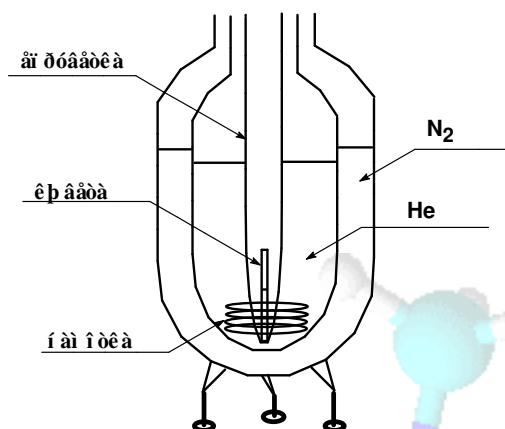
Вторият тип са ЯМР-спектрометри с постоянен електромагнит. При тях магнитното поле се осъществява от електромагнит, който има монтирани намотки на двата си полюса и по тях се пуска да тече силен постоянен ток. С такъв електромагнит се постигат магнитни полета с интензитет до 2,35 T (23 500 гауса), което отговаря приблизително на 100 мегахерца резонансна честота за протони. По-високият интензитет на полето обуславя получаването на по-качествени спектри. Недостатъци на този тип спектрометри са:

1. Голям разход на електроенергия. За да се постигне поле с интензитет 2,35 T, магнитът консумира мощност 8 000 W. Той трябва да е включен денонощно, защото веднъж настроено и стабилизирано, магнитното поле трябва да се поддържа в това състояние. Това прави прибр. 200 киловатчаса разход електроенергия на денонощие.
2. Голям разход на студена вода. При тази огромна мощност магнитът силно се загрева и се налага непрекъснато да бъде охлаждадан. Охлаждането се извършва със

* T – Тесла, мерна единица за сила на магнитното поле; [1 T = 10 000 G (гауса)]

студена вода от водопровода, като разходът е 10-15 литра в минута. Тези недостатъци са причина и тези спектрометри да са вече в процес на отхвърляне.

Третият тип спектрометри, развитието на които е особено бурно от началото на 80-те години на миналия век, са ЯМР-спектрометри със свръхпроводящ електромагнит. Принципната схема на магнита на един такъв спектрометър е показана на фиг. 3.



Фиг. 3

Външно магнитът на един такъв спектрометър изглежда като един варел, изработен от неръждаема стомана (снимка 1).



Сн. 1. Свръхпроводящ магнит на спектрометър с работна честота 900 МХц за протонен ЯМР

Магнитът е поставен в един двоен дюаров съд (термос). Във външния дюаров съд се налива течен азот с температура -190°C , а във вътрешния – течен хелий с

температура -270°C . В течния хелий се потапя намотка от специална сплав. Намотката се свързва с външен източник на ток – извършва се “енергетизация” на намотката. След това източникът на ток се отстранява, но токът в намотката продължава да тече и теоретично трябва да тече вечно, защото намотката е станала свръхпроводник при температурата на течния хелий. Тъй като вечни неща в природата не съществуват, приема се, че токът в намотката може да тече примерно 20 години, без да промени параметрите си. Вътре в намотката се потапя широка епруветка от немагнитен материал (самата епруветка също е дюаров съд) и в нея се спуска кюветата с пробата. Издигането и спускането на кюветата става с помощта на сгъстен въздух. С такива свръхпроводящи намотки се постигат изключително интензивни магнитни полета, каквито не могат да се постигнат с железни магнити. Те са в диапазон от 5 до 20 Т, което отговаря на стотици мегахерци резонансна честота на поглъщане на протони. Понастоящем се произвеждат спектрометри с работни честоти за протони 200, 300, 400, 500, 600, 750, 800 и 900 МХц, а от 2006 г. вече има и магнит за 950 МХц, а понастоящем се работи усилено за 1000 МХц магнит. При тези високи резонансни честоти се получават изключително качествени спектри, каквито не могат да се постигнат при спектрометри от I или II тип.

Недостатъците на тези спектрометри са:

1. Висока цена. Колкото МХц е резонансната протонна честота на спектрометъра, толкова е и приблизителната му цена в хиляди долари. С други думи, апарат на 200 МХц струва 200 000 \$, а на 900 МХц – 900 000 \$.

2. Необходимост от редовна доставка на течен азот и течен хелий. Това се налага, защото дюаровият съд не е съвършен и макар и много бавно, обменя топлина с външната среда. Ако не се доливат редовно течен азот и течен хелий, ще се стигне до положение, когато всички втечнени газове, намиращи се във вътрешността на магнита, ще се изпарят. След като се изпарят, температурата на намотката ще се повиши, в нея ще се появи съпротивление и тя ще престане да бъде свръхпроводник, т. е. токът, който тече по нея, ще изчезне. Това става експлозивно, намотката се стопява, а заедно с нея – и цялата електроника, която я поддържа. За да не се получава това, е необходимо да се долива течен азот – примерно веднъж на 3 седмици, а течен хелий – средно веднъж на 3 месеца.

Тези недостатъци са валидни за бедни държави. В момента в държавите от стария ЕС, САЩ, Канада, Япония тези недостатъци са отдавна преодолен и сега там се работи само с такъв тип спектрометри. В България такъв спектрометър на 250 МХц протонна честота беше монтиран през 1982 г. в ЕЦ по химия към БАН, а по-късно стана притежание на ИОХЦФ – БАН. В началото на 2007 г. в института беше доставен и втори спектрометър с работна честота 600 МХц, който вече към средата на 2007 г. работи и прави спектри. Необходимите втечнени газове се доставят от ИЯФ – БАН, където от 1992 г. работи инсталация за втечняване и на хелий.

Протонна ЯМР спектроскопия (ПМР, ^1H -ЯМР)

Най-важна за органичната химия е протонната спектроскопия, която изследва ядрата на водородните атоми. Доскоро 90% от всички спектри, правени в световен мащаб, бяха протонни спектри, съответно 8% бяха ^{13}C -въглеродни спектри и само 2% бяха спектри на други ядра. След 2000 г. съотношението започна да се променя главно в полза на ^{13}C , както и на други по-тежки ядра (хетероядрена ЯМР спектроскопия). Очаква се в бъдеще процентът на хетероядрената спектроскопия да се увеличава.

Нека си представим, че имаме постоянен магнит, създаващ магнитно поле с интензитет 1,4 Т. Нека между полюсите му да поставим кювета, съдържаща веществото тетраметилсилан [TMS, $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$]. Опитът показва, че при този интензитет на магнитното поле протоните на TMS имат резонансна честота на поглъщане точно 60 МХц или 60 000 000 Хц. Ако в същото магнитно поле поставим кювета с проба, съдържаща веществото етан (C_2H_6), неговите протони ще имат резонансна честота на поглъщане 60 МХц + 60 Хц, или 60 000 060 Хц. И накрая – ако в същото магнитно поле поставим проба, съдържаща веществото метилхлорид (CH_3Cl), неговите протони ще поглъщат при 60 МХц + 180 Хц, или 60 000 180 Хц. Изводът, който следва, е, че в различните химични съединения протоните имат различни резонансни честоти на поглъщане. Причината за това е, че около всеки протон има електронен облак, с който той влиза в състава на химичните съединения като водороден атом. Този електронен облак екранира външното магнитно поле (намалява ефекта му). В зависимост от химичното съединение електронният облак около водородния атом може да бъде по-плътен (неполярни съединения), или по-рехав (полярни съединения с частичен положителен заряд върху водородния атом). Когато електрон-

ната плътност около водородния атом е по-голяма, той оказва по-силно екраниращо действие за външното магнитно поле върху протона и обратно – когато е по-малка, екраниращото въздействие върху протона е по-слабо. При голямо екраниране честотата на поглъщане на протона намалява, а при слабо – се увеличава. С други думи основното уравнение на ЯМР-спектроскопията трябва да се промени така:

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} H_0 (1 - \sigma)$$

където σ е т. нар. константа на екраниране. Тя показва до каква степен електронният облак около протона го екранира от външното магнитно поле.

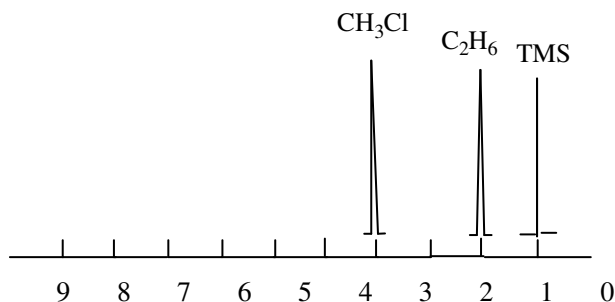
Не е възможно да се измери резонансната честота на поглъщане на гол протон, защото протонът влиза в химичните съединения като водороден атом, около който винаги има някаква електронна плътност. Ето защо в протонната, пък и в ЯМР спектроскопията на други ядра, се постъпва по следния начин: измерва се резонансната честота на поглъщане на протоните в определено химично съединение, която се приема за стандартна, и поглъщанията на протоните или другите съответни ядра се сравняват спрямо тази стандартна резонансна честота. В протонната спектроскопия за такава стандартна честота се приема честотата на поглъщане на протоните на съединението тетраметилсилан (ТМС) с формула $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$. Той е избран неслучайно. На първо място той е химически инертен и не реагира почти с нищо; второ, той е леснолетливо съединение (т.к. 27°C) и при нужда лесно може да се отстрани от изследваната проба. Всички негови протони са еднакви (еквивалентни) помежду си, ето защо в спектрите той дава единичен, добре изразен остър сигнал (фиг. 4):



Фиг. 4

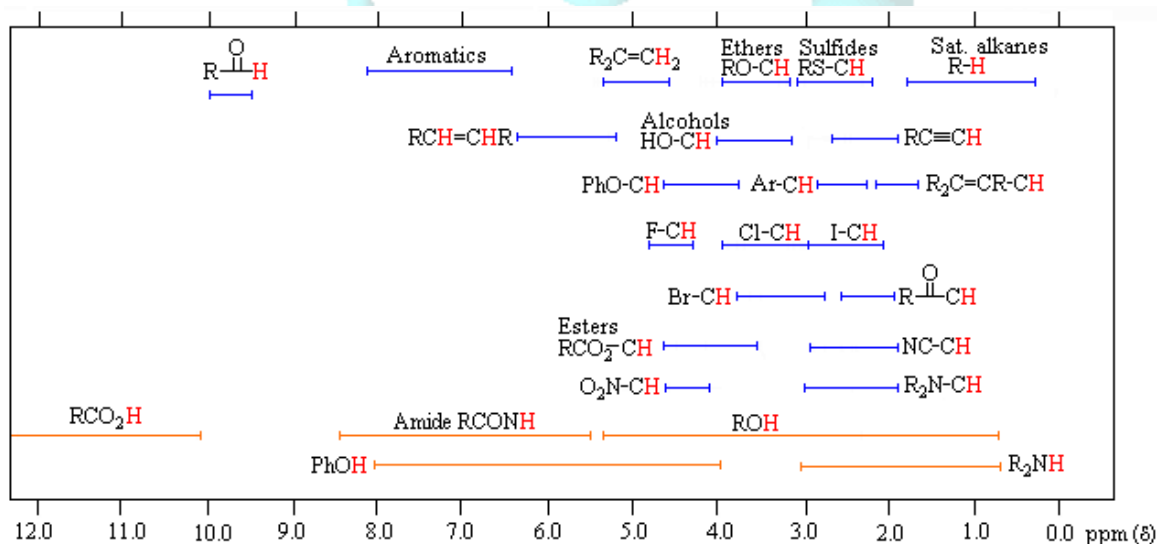
Въвежда се понятието “химическо отместване”. То показва на колко херца протоните на дадена функционална група са отместени от протоните на ТМС. Казва се, че протоните на етана са отместени на 60 Хц, а протоните на метилхлорида – на 180 Хц от протоните на ТМС. Така, но 60 Хц, сравнени с 60 МХц (работната честота на спектрометъра) са точно 1 милионна част (м. ч., на английски ppm – *part per million*); 180 Хц, сравнени с 60 МХц, са 3 милионни части. Въвежда се т. нар. δ -ска-

ла, която показва на колко милионни части протоните в определено съединение са отместени спрямо протоните на ТМС. Тяхното отместване се приема за равно на нула. δ -Скалата започва от нула и достига стойности за протони 10-12 м.ч., рядко до 15 м.ч. и в изключителни случаи до 20 м.ч. На фиг. 5 е показана δ -скалата за протони, както и сигналите на етан и метилхлорид спрямо сигнала на ТМС.



Фиг. 5

В таблица 3 са показани типичните стойности на химичните отмествания на протони от различни функционални групи. Много полезен общ поглед върху химичните отмествания дава диаграмата на Фиг. 6 и тя удобно може да се ползва за интерпретиране на спектри и за справки.



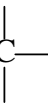
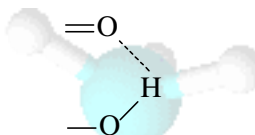
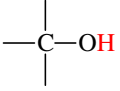
Фиг. 6

Химическите отмествания имат добра повтораемост и това позволява да се използват таблични данни при тълкуването (интерпретацията) на ЯМР-спектрите. При някои типове съединения, главно ароматни, се наблюдава т. нар. *магнитна анизотропия*. При бензена шестте π -електрона са под и над равнината на пръстена.

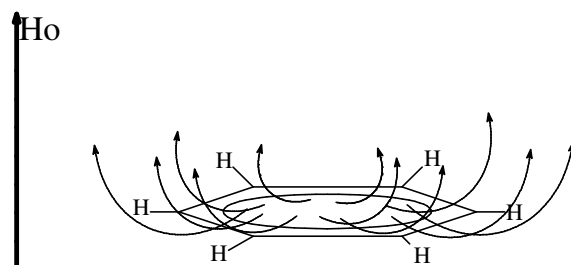
Когато попаднат в магнитно поле, те се завъртат в кръг, при което се генерира вторично магнитно поле, влияещо на ядрата, разположени в равнината на пръстена.

ТАБЛИЦА 3

Химични отмествания на някои типове протони

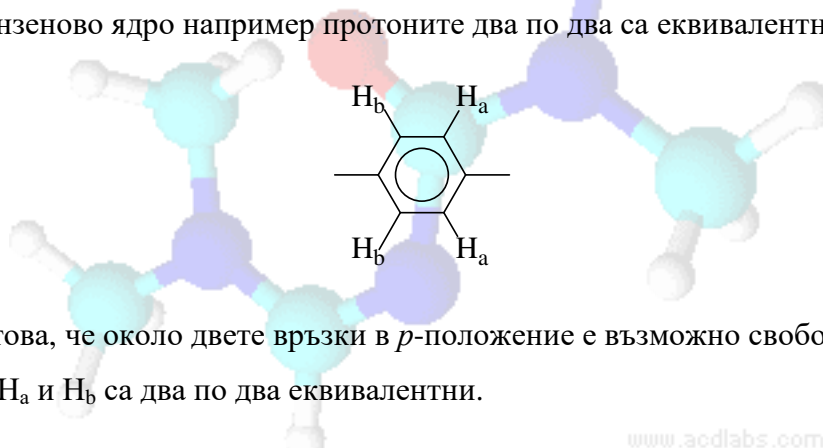
Функционална група (или вид съединение)	Хим. отместване (в м. ч. по δ -скала)	Функционална група (или вид съединение)	Хим. отместване (в м. ч. по δ -скала)
 -H	0,2 – 0,4	Фенолна Ar-OH	4,5 – 6,5
CH ₃ -C 	0,8 – 1,0	Енолна [-C=C-OH]	15 – 17
 CH ₂	1,1 – 1,3		6,5 – 13
 CH ₂	1,2 – 1,6	Алифатна [$\rightarrow$ C-NH-]	1,0 – 4,0
-C $\equiv$ C-H	2,0 – 3,2	Ароматна [$\rightarrow$ C-NH-]	3,9 – 5,6
Олефинови [=C-H]	4,6 – 7,0	Амидна [RNH-COR]	5,0 – 8,5
Ароматни [Ar-H]	6,5 – 8,8	Алифатна [$\rightarrow$ C-SH]	1,5 – 2,5
Алдехидни [-CHO]	9,5 – 10,5	-CO-CH ₃	2,0 – 2,4
Ar-CH ₃	2,0 – 2,5	-CO-CH ₂ -	2,5 – 3,0
-O-CH ₃	3,3 – 3,9	-CO-CH ₂ -CO-	3,3 – 3,7
-CH ₂ -Cl	3,3 – 3,7	-O-CH ₂ -	4,0 – 4,4
Алкохолна  -OH	0,5 – 4,6	-COOCH ₃	3,6 – 4,0
-COOH	9,7 – 11,7	Концентрирани минерални к-ни	11,4 – 13,0

Това води до увеличаване на резонансната честота на протоните на бензена, съответно до увеличаване на тяхното химическо отместване, което е около 7 м.ч. (7.17 за бензена) (фиг. 7).



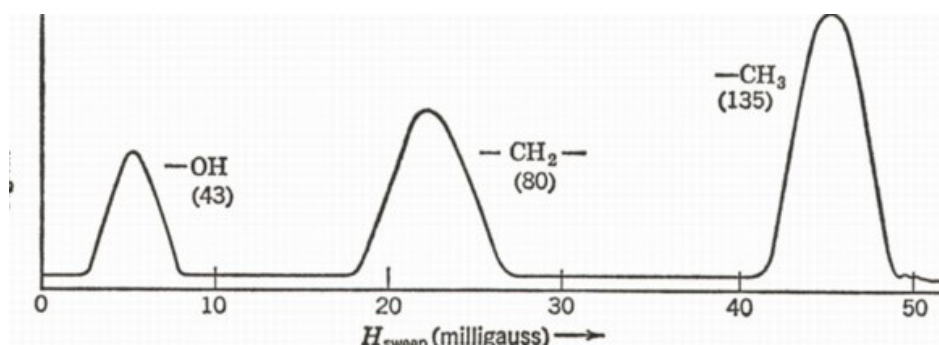
Фиг. 7

Еквивалентните протони имат винаги еднакво химическо отместване. Пример: метилова група (CH_3). Нейните протони са винаги еквивалентни, защото тя се върти свободно в пространството и всеки протон може да заеме мястото на другия. Метиленовата група (CH_2) също притежава еквивалентни протони, с изключение на случаите, когато веществото е оптично активно (хирална молекула). При *p*-дизаместено бензеново ядро например протоните два по два са еквивалентни:



Поради това, че около двете връзки в *p*-положение е възможно свободно въртене, протоните H_a и H_b са два по два еквивалентни.

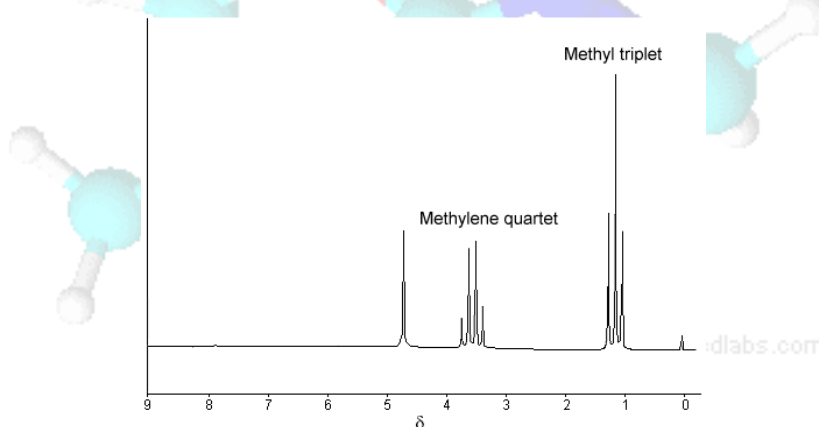
При етиловия алкохол ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), имаме три еквивалентни метилови протона, два еквивалентни метиленови и един хидроксилен протон с различни химически отмествания. Спектърът му изглежда по следния начин (фиг. 8):



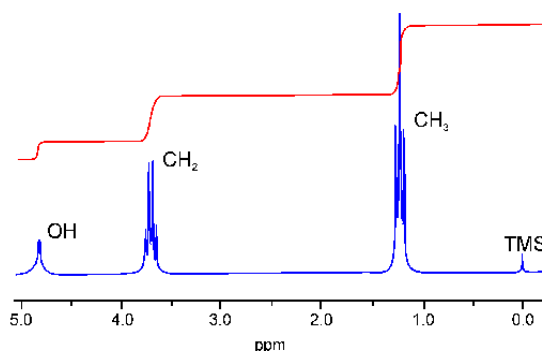
Фиг. 8

Така се изглеждали спектрите, направени на първите ЯМР-спектрометри от средата на миналия век (1950-1955 г.).

ЯМР-спектроскопията започва да се развива като наука след 1945 г., когато се появява публикация на двамата американски физици *Пърсел* и *Блох*. Те използват както резултати от техни опити, така и резултати, получени по-рано (1943 г.) от проф. *Айсидор Раби*, който първи съобщава, че ядрата на някои атоми, поставени в магнитно поле, поглъщат радиочестотна енергия. Първите ЯМР-спектрометри са построени след 1950 г. и отначало спектрите са имали сигнали, които са били широки и заоблени. Такива спектри са се изработвали (снимали) до началото на 60-те години, когато на някой от изследователите му хрумнала простата, но гениална идея да се завърти кюветата с пробата. При това въртене се извършва пълно осредняване на магнитното поле за пробата в трите посоки на пространството (x, y, z) и спектрите придобиват съвсем друг вид. Понастоящем всички спектри се изработват с въртяща се кювета, като въртенето се осъществява със сгъстен въздух и е около 50-70 об./сек. Спектрите на етанол с въртеливо движение на кюветата са показани на фиг. 9 и фиг. 10.



Фиг. 9

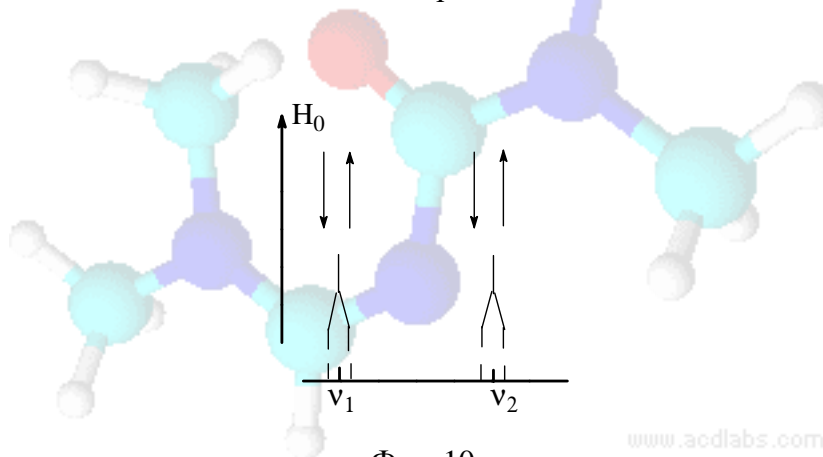


Фиг. 10

На фиг.10 е показан спектърът с т. нар. *интегрална крива*, която се чертае от интегратор. Кривата показва колко еквивалентни протона има във всеки сигнал, като интеграторът чертае интегрални стъпала. При етанола височините на стъпалата се отнасят като 1:2:3, т.е. това са съответно стъпалата за хидроксилната, метиленовата и метиловата групи.

От двата спектъра е видно, че сигналите за отделните протони са разцепени на ивици, наречени мултиплети. Разцепването на сигналите се дължи на т. нар. спин-спиново взаимодействие между протоните. То може да се обясни по следния начин.

Нека в едно външно магнитно поле с интензитет H_0 поставим два протона, достатъчно близо един до друг, така че да могат да си взаимодействат. Нека единият протон да има резонансна честота на поглъщане ν_1 , а другият – ν_2 . Протонът притежава собствен магнитен момент и може да се разглежда като малко магнитче. Възможни са две ориентации на магнитния момент на протона: насоченост по протежение на външното магнитно поле и обратно на външното магнитно поле (фиг. 10).



Фиг. 10

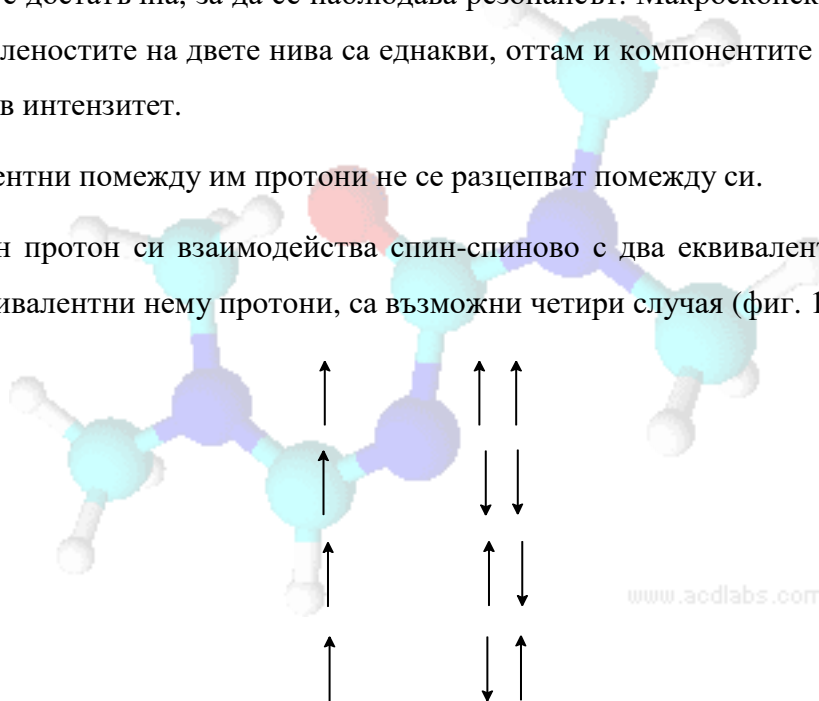
Когато магнитният момент на протона е по посока на външното поле, той е в нискоенергетично състояние, а когато е насочен обратно на външното поле – той е във високоенергетично състояние. При резонанс протонът поглъща енергия и преминава от ниско във високоенергетично състояние.

Ако първият протон с резонансна честота на поглъщане ν_1 се намира в нискоенергетично състояние (ориентация по протежение на външното поле), той със своето магнитно поле малко ще увеличи действащото върху втория протон поле и резонансната честота на поглъщане на втория протон малко ще се увеличи, а ако първият протон със своя магнитен момент е ориентиран обратно на посоката на външното поле (високоенергетично състояние), той със своето магнитно поле малко ще

намали (екранира) действащото върху втория протон магнитно поле и резонансната честота на втория протон малко ще се намали (фиг. 10). Това, което е валидно за втория протон, е валидно и за първия. И неговата резонансна честота на поглъщане или малко ще се увеличи, или малко ще се намали в зависимост от ориентацията на магнитния момент на втория протон. В резултат сигналите и на двата протона се разцепват на по 2 ивици (дублети), с съотношение на интензитетите на сигналите 1:1. Защо съотношението е равно? Защото вероятността протонът да е в ниско- или високо енергетично състояние е еднаква. Всъщност тя не е съвсем еднаква, защото, ако населеностите на двете нива са абсолютно изравнени, няма да се наблюдава резонанс. При стайна температура в ниско енергетичното състояние се намират 50,001% от протоните, а във високоенергетичното – 49,999%. Именно тази нищожна разлика е достатъчна, за да се наблюдава резонансът. Макроскопски погледнато обаче, населеностите на двете нива са еднакви, оттам и компонентите на дублетите са с еднакъв интензитет.

Еквивалентни помежду им протони не се разцепват помежду си.

Ако един протон си взаимодейства спин-спиново с два еквивалентни помежду им и нееквивалентни нему протони, са възможни четири случая (фиг. 11):

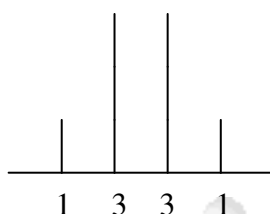


Фиг. 11

В първия случай резонансната честота на първия протон ще се увеличи два пъти повече в сравнение със случая, когато той взаимодейства само с един протон. Във втория – ще се намали два пъти. В третия и четвъртия случай нито ще се увеличи, нито ще се намали, защото магнитните полета, създавани от двата протона, взаимно се унищожават. В резултат сигналът на първия протон ще се разцепи на три ивици (триплет), със съотношение 1:2:1 на компонентите:



Може да се покаже, сега тук няма да го правим, но може да се покаже, че когато един протон си взаимодейства спин-спиново с три еквивалентни помежду си и не-еквивалентни нему протони, сигналят му ще се разцепи на 4 ивици (квартет) със съотношение на интензитетите 1:3:3:1 :



Броят на компонентите в мултиплета е равен на $n+1$, където n е броят на еквивалентните протони, с които си взаимодейства даден протон. Съотношението на интензитетите на компонентите се определя от коефициентите на развитие на Нютония бином $(a+1)^n = a^n + C_n^1 a^{n-1} + C_n^2 a^{n-2} + \dots + C_n^{n-1} a + 1$, където

$$C_n^k = \frac{n(n-1)\dots(n-k+1)}{k!}$$

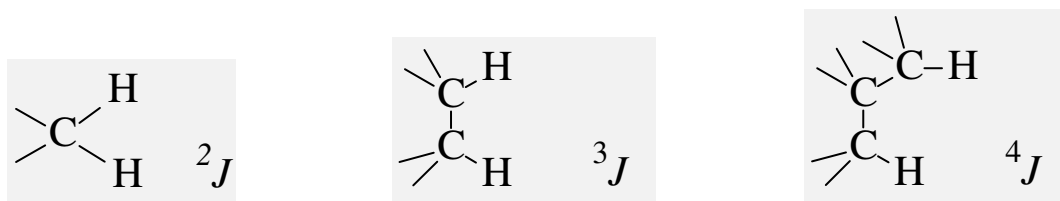
Компонентите се определят лесно по т. нар. *триъгълник на Паскал*. При него външните членове са единици, а всеки вътрешен е равен на сумата от двата горни над него:

$$\begin{array}{ccccccc} & & & & 1 & & & \\ & & & & & & & \\ & & & 1 & & 1 & & \\ & & 1 & & 2 & & 1 & \\ & 1 & & 3 & & 3 & & 1 \\ & & 1 & & 4 & & 6 & & 4 & & 1 \\ & 1 & & 5 & & 10 & & 10 & & 5 & & 1 \end{array}$$

и т. н.

Разстоянията между компонентите на мултиплетите са еднакви, те са константа. Тя се нарича константа на спин-спиново взаимодействие и винаги се измерва в херци (Хц). Прието е тази константа да се бележи с J . Спин-спиновото взаимодействие

се предава през σ -връзките в молекулата. В зависимост от това, през колко σ -връзки са раздалечени протоните, различаваме няколко типа J -константи:

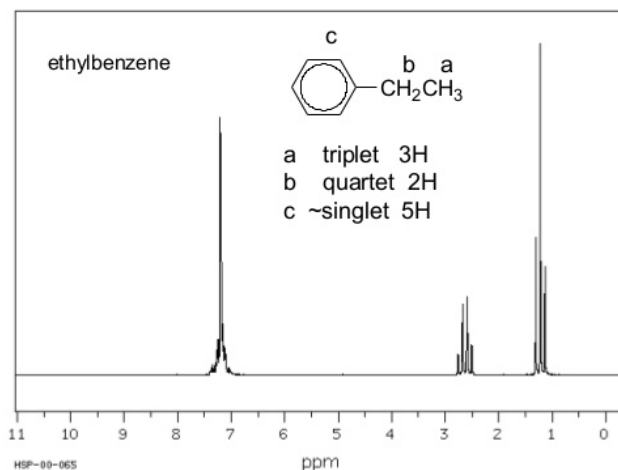


2J се нарича геминална J -константа (от лат. “гемини” – близнаци); 3J се нарича вицинална J -константа (от лат. “вицини” – съседни); 4J , 5J са далечни J -константи. Стойностите на геминалните J -константи са 15-30 Хц, на вициналните J -константи 5-15 Хц и на далечните 0-2 Хц, като обикновено клонят към нула. Важен извод: сигналите на протони, които са отдалечени на повече от 3 σ -връзки, практически не се цепят помежду си. Това разбира се до голяма степен опростява протонните спектри.

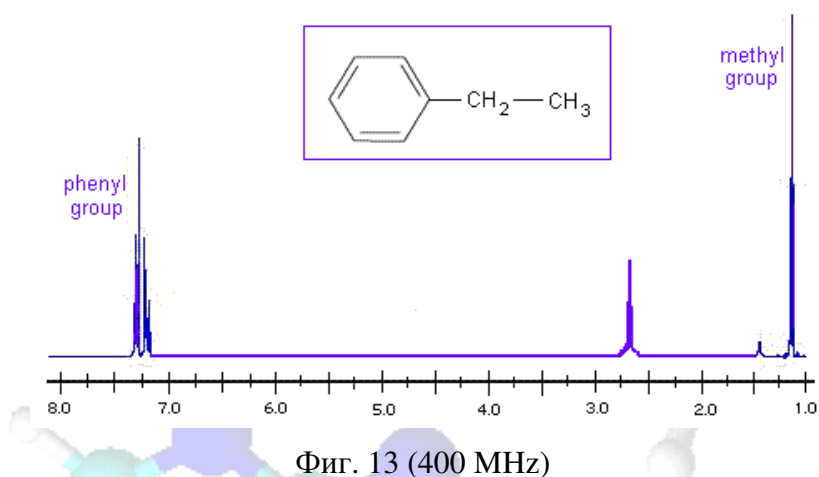
При етанола картината е следната: трите еквивалентни протона от метиловата група се разцепват спин-спиново от двата нееквивалентни тям протони на метиленовата група на триплет. Двата еквивалентни протона от метиленовата група се разцепват спин-спиново от трите нееквивалентни тям протони на метиловата група в квартет. Хидроксилната група обикновено не се разцепва, защото хидроксилните (както и аминните) протони участват в протоннообмен, което означава, че те образуват водородни връзки и сигналите им са уширени и често дори не се виждат в спектрите.

Константата J зависи единствено от разположението на протоните помежду им и не зависи от интензитета на приложеното външно поле. Това означава, че с увеличаване на интензитета на полето сигналите на функционалните групи се раздалечават помежду си и не се наслагват дори при малки разлики в химичното отместване. Ето защо борбата е да се правят спектрометри с високи работни честоти, съответно със силни магнитни полета. На фиг. 12 и 13 са показани спектрите на етилбензен съответно при 60 МХц и 400 МХц.

Вижда се, че при 400 МХц спектърът е много по-прегледен, защото стойността на една милионна част е 400 Хц, докато при 60 МХц тя е 60Хц. И в двата спектъра обаче J -константата си остава 7 херца.



Фиг. 12 (60 MHz)



Фиг. 13 (400 MHz)

¹³C–ЯМР спектроскопия

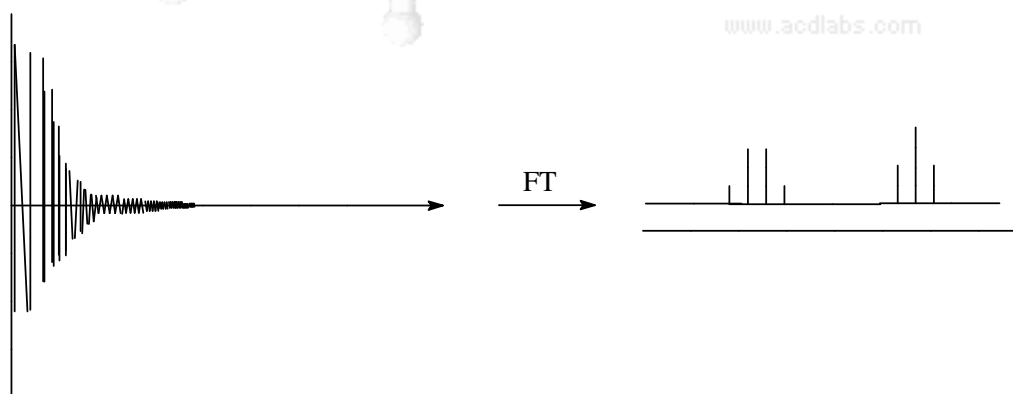
Изотопът ¹³C (въглерод-13) е едва 1% от естествения въглерод. Останалите почти 99 % обаче са въглерод-12, който е немагнитен и не може да се изследва. Това е един сериозен проблем пред спектроскопията на въглерод-13.

Друг неприятен проблем, който се явява пред тази спектроскопия, е, че сигналът на въглерод-13 е 64 пъти по-слаб от протонния. Това се обуславя от физична закономерност, според която интензитетът на сигнала на дадено ядро е пропорционален на третата степен от жиромагнитното отношение на ядрото. Въглерод-13 има 4 пъти по-малко жиромагнитно отношение от протона, оттам – и 4 пъти по-ниска резонансна честота. Ако например протоните поглъщат при 100 МХц при 2,35 Т интензитет на полето, въглерод-13 ще поглъща при 25 МХц. Интензитетът на въглеродния сигнал обаче ще бъде $(1/4)^3 = 1/64$ от този на протона. Той реално обаче е

още 100 пъти по-нисък, защото съдържанието му, както бе споменато по-горе, е около 1%. Ето защо въглеродният сигнал е около 6 000 пъти по-слаб от този на протона. При толкова слаб сигнал е практически невъзможно да се направи спектър на въглерод-13 при класически условия. До началото на 70-те години на миналия век това е било неразрешим проблем.

След 1970 г. започва бурно развитие на спектроскопията на въглерод-13. Причината е, че с напредването на изчислителната техника се въвеждат на въоръжение нов вид спектрометри, т. нар. импулсни ЯМР-спектрометри с *Фурие*-преобразование (англ. Fourier Transform - NMR). Тези апарати са задължително снабдени с компютър, който следи за изработването на спектъра. При този вид ЯМР техника се работи по следния начин:

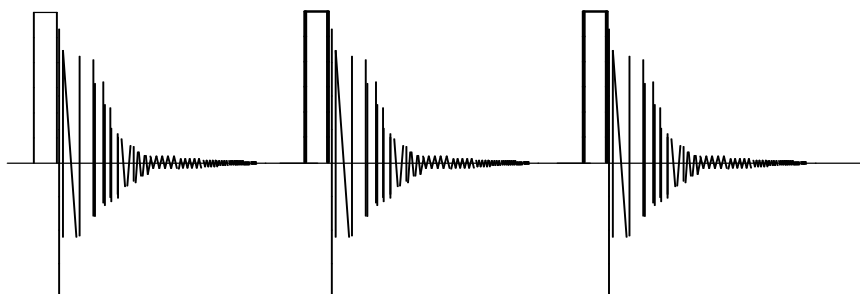
Пробата се облъчва с правоъгълен импулс, който трае микросекунди и който съдържа всички възможни честоти на поглъщане на ядрата. Например при протонна честота 100 МХц – протоните се облъчват с импулс, който съдържа честоти от 100 000 МХц до 100 МХц + 1500 Хц, т. е. от 0 до 15 м.ч. След това следва вторично излъчване на електромагнитно лъчение от пробата – т. нар. спад на свободната индукция (ССИ) (англ. FID – Free Induction Decay). Този спад затихва експоненциално с времето. Той се приема от приемник, като периодът на приемане е от порядъка на 5-15 секунди. Приемникът изпраща получения сигнал на компютъра. Последният прави Фурие-преобразование (ФП, англ. FT) на този затихващ с времето сигнал, при което се получава спектърът в обичайния му вид (фиг. 14).



Фиг. 14

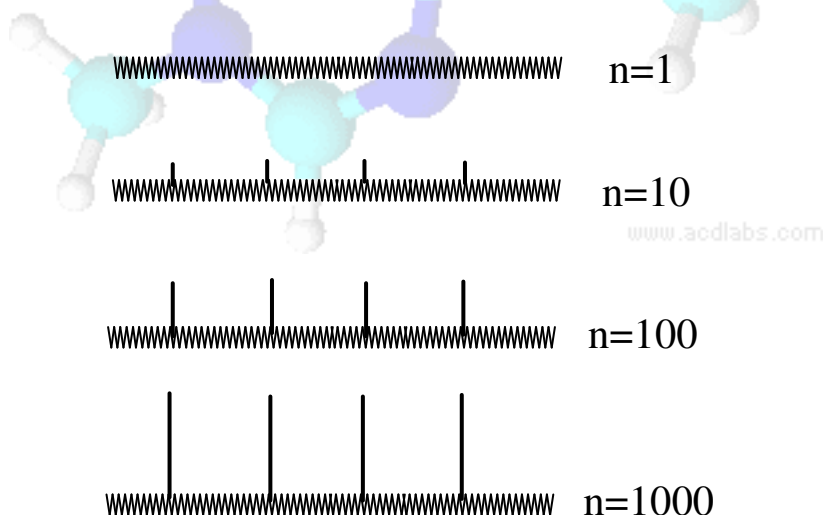
Компютърът обаче не прави само това. Той запомня получения спектър в РАМ паметта си, след което целият цикъл се повтаря: излъчвателят отново облъчва пробата с правоъгълен импулс, отново има ССИ, отново приемане и ФП, след което

компютърът запомня и втория спектър и го наслагва върху първия. Следва трети импулс, трети ССИ, трето ФП и т. н. (фиг. 15).



Фиг. 15

Целият този цикъл – правоъгълен импулс, приемане, ФП, запомняне – се нарича “сканиране”. Компютърът определя колко да бъдат сканиранията, колко микросекунди да бъде импулса, колко секунди да се приема ССИ, през колко секунди да бъдат импулсите, каква да бъде силата на импулса. Всичко това се задава от оператора чрез подходящ софтуер. Компютърът запомня и наслагва един върху друг получените от отделните сканирания спектри и показва резултантния спектър на екрана. Колкото повече сканирания се направят, толкова резултантния спектър ще бъде по четлив и разбираем. Това се вижда на фиг. 16, където n е броят на сканиранията.



Фиг. 16

Вижда се, че с увеличаване на броя на сканиранията се подобрява отношението сигнал-шум. Тъй като шумът има случаен характер, той не расте, докато сигналът, макар и много бавно, расте. Отношението сигнал-шум (англ. Signal to noise ratio) е пропорционално на $\sqrt{n}$. По този начин се получават въглерод-13 спектри, при които

сигналите са видими и могат да се изпишат. Тук възникват два проблема. Първият е, че едно сканиране трае 5-10 секунди. Ако трябва да се изпише резултантния спектър след 1000 сканирания, това прави около 10 000 секунди или около 3 часа. Това значи, че спектрометърът трябва да работи 3 часа, за да се направи само един спектър. За да се направи това време по-приемливо, трябва пробите, на които ще се прави ^{13}C спектър, да бъдат в по-голямо количество, отколкото пробите за протонен спектър (минимум 50 мг проба срещу достатъчни 10 мг за протонен спектър). Другият проблем, който се появява, е спин-спиновото взаимодействие $^{13}\text{C}-^1\text{H}$. Различаваме няколко типа J -константи:

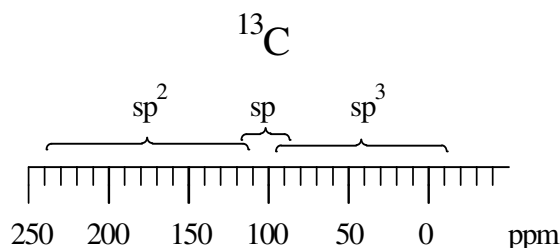
Пряка $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ (стойности 120-250 Хц);

Геминална $^{13}\text{C}-\text{C}-^1\text{H}$ (стойности 15-30 Хц);

Вицинална $^{13}\text{C}-\text{C}-\text{C}-^1\text{H}$ (стойности 5-15 Хц).

Поради това сигналите от въглеродните атоми се разцепват силно от свързаните с тях протони и спектърът става силно усложнен. Ето защо за опростяване на спектъра се прилага техника на пълно потискане на спин-спиновото взаимодействие с протоните (англ. ВВ – broadband decoupling). При нея протоните се облъчват непрекъснато с тяхната резонансна честота, която е 4 пъти по-висока от въглеродната. При това облъчване те са принудени да извършват непрекъснати преходи между двете си енергетични състояния, тяхното въздействие върху въглеродните ядра се усреднява и те повече не могат да ги разцепват. Резултантният въглероден спектър съдържа само единични сигнали (синглети) и за природата на въглеродните атоми може да се съди само по техните химични отмествания.

Химичните отмествания при въглерод-13 заемат широк диапазон по δ -скалата и са в интервал от 250 м.ч. За стандарт (нула) се взема отново ТМС, но неговите въглеродни атоми, а не протоните. Химическите отмествания при ^{13}C зависят от хибридизацията на въглеродния атом (фиг. 17):

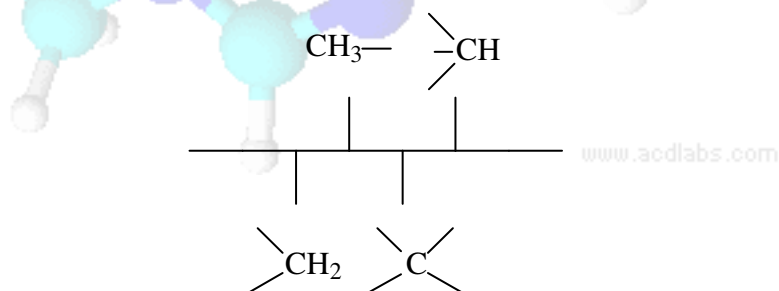


Фиг. 17

Алифатните въглеродни атоми (в sp^3 -хибридно състояние) поглъщат от –10 до около 100 м.ч., тези от ацетиленов тип (sp) – от 90 до 110 м.ч., а олефиновите (sp^2) – в диапазона 110 – 230 м.ч. Бензенът например поглъща при 128 м.ч. Над 150-155 м.ч. поглъща почти единствено карбонилната група. Ако над 160 м.ч. има сигнал, той почти сигурно е на карбонилна група.

Спектрите с пълно потискане на спин-спиновото взаимодействие с протоните излизат като синглети. Обаче може да се направи и спектър с непълно потискане на това взаимодействие (англ. off-resonance), при което CH_3 групата излиза като кватертет, CH_2 – триплет, CH – дублет, а четвъртичният въглероден атом излиза като синглет. По този начин се вижда всеки въглероден атом с колко водородни е съединен.

Съвременните спектрометри, използващи ФП ЯМР (FT NMR) импулсната техника, могат да прилагат различни спектрални техники, включващи поредици от импулси, различни времена между отделните импулси, както и различна продължителност на импулсите (в микросекунди). Спектрите, които се получават при тези спектрални техники, граничат с фантастиката и могат да се използват за разгадаване и на най-финия строеж на сложни органични молекули. Възможно е например получаването на спектри, при които четвъртичните и вторичните въглеродни атоми имат сигнали, насочени надолу, а първичните и третичните – насочени нагоре. Това е т. нар. DEPT-спектър:

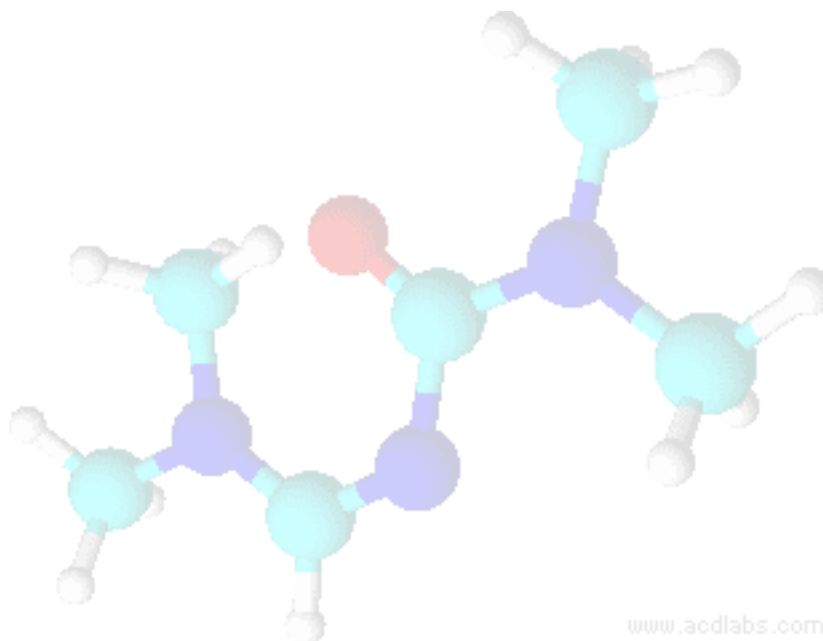


От 90-те години на миналия век все по-голяма популярност придобиват т. нар. двумерни ЯМР-спектри. При класическите ЯМР-спектри, които са едномерни, на абсцисата се изписва честотата на поглъщането (химическото отместване), а на ординатата – самото поглъщане на ядрата (интензитетът му). При двумерните ЯМР спектри както на абсцисата, така и на ординатата се изписват честоти. Възможно е тези честоти да са протонни и тогава в спектъра се появяват области на спин-спиновото взаимодействие (т. нар. COSY-спектри), така и на абсцисата да е протонен спектър, а на ординатата – въглерод-13 (т. нар. HETCOR-спектри). Това дава наис-

тина фантастични възможности на изследователите. С помощта на такива спектри могат да се изследват третични и четвъртични структури на белтъците, дори и структурата на някои вируси (напр. на СПИН).

В заключение: спектроскопията на ЯМР е мощен метод за структурен анализ на органични съединения, който се развива много бързо и безспорно му предстои голямо бъдеще.

*Р. Буюклиев, Д. Сиджакова (автори) © 2016**
И. Иванов (редактор) © 4.11.2016



* Този раздел бе частично допълнен и редактиран спрямо първоначалния вариант по отношение на формата (layout); бяха коригирани някои печатни, правописни и езикови грешки – И. Иванов, октомври 2016 г.

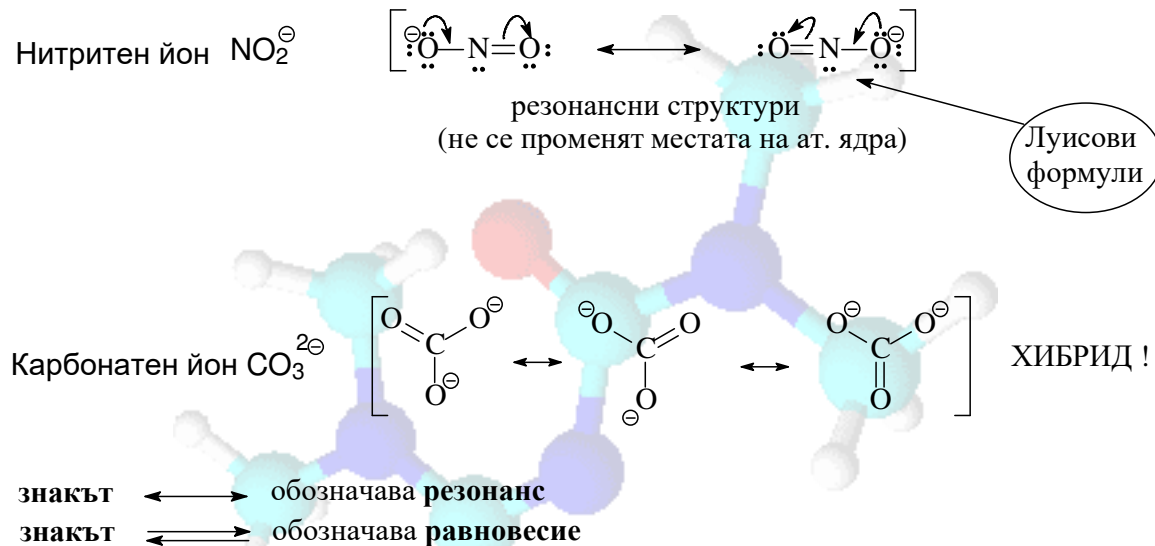
РЕЗОНАНС И МЕЗОМЕРИЯ

(тезиси)

Разпределението на електронната плътност в молекулите или йоните се изразява по два начина: чрез **метода на резонанса** или чрез **метода на мезомерията**.

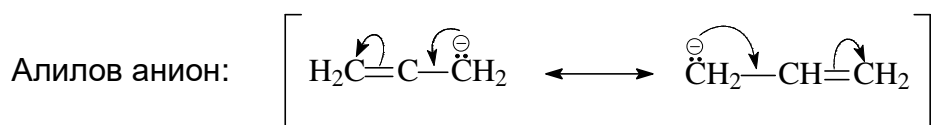
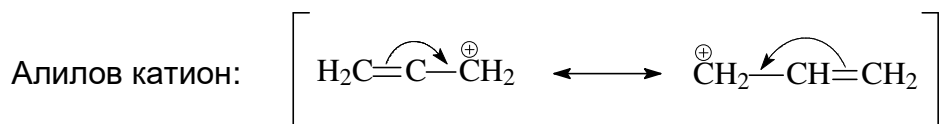
Резонанс (определение): Ако за дадена частица (йон, молекула) може да се напишат две или повече логични (приемливи) класически структури, то реалното разпределение на електроните не отговаря ни нито една от тях, а е междинно. Класическите структури се наричат **гранични (резонансни) структури**. Реалното разпределение на електронната плътност се възприема като **резонансен хибрид** между тях.

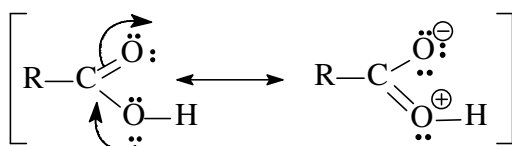
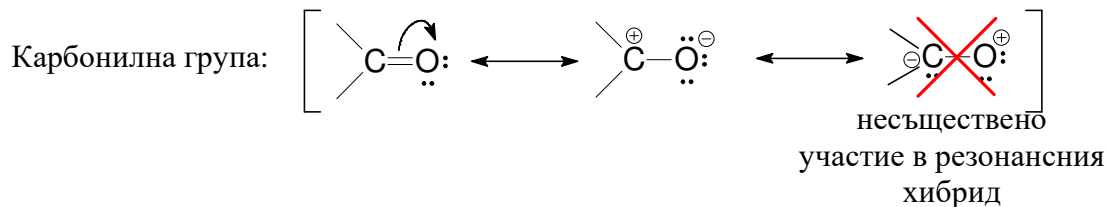
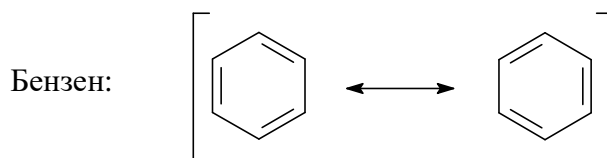
Резонансните (граничните) структури се свързват със **знака за резонанс** – **двупосочна стрелка** – и се ограждат в средни скоби:



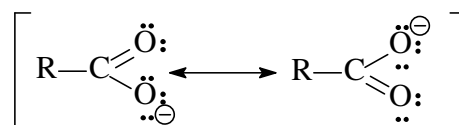
Обърнете внимание – няколкото формули в средните скоби изразяват строежа само на **една частица** (йон, радикал или молекула)! Те трябва да се възприемат като застъпени едновременно в реалната частица.

Класически (или **луисови**) структурни формули са тези, които се изобразяват чрез цели електрически заряди и пълни валентни черти, а неподделените електронни двойки се означават с двоеточия.





Карбоксилна група

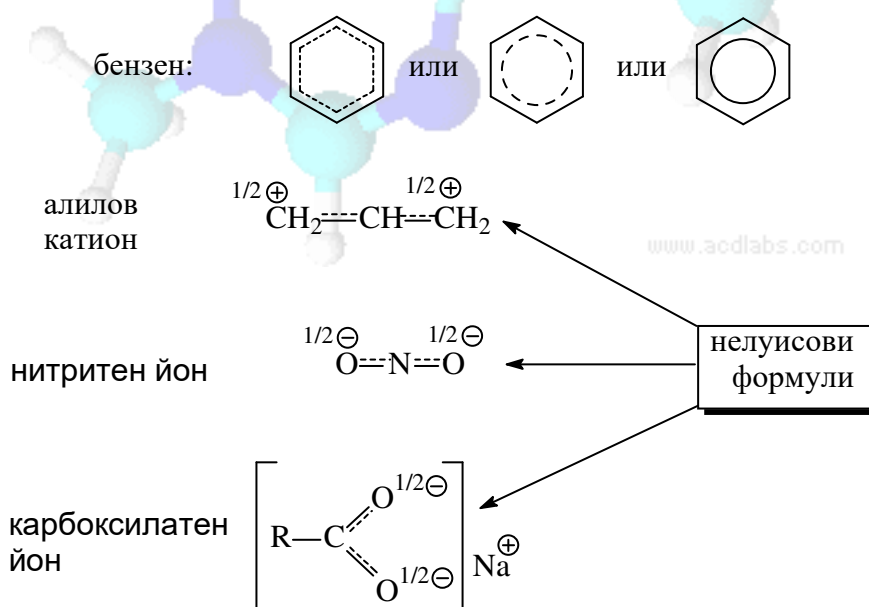


Карбоксилатен йон

(Кривите стрелки в горните примери посочват преразпределението на електронните двойки при написване на граничните структури.)

Мезомерия: $\left\{ \begin{array}{l} \text{частични валентни връзки - пунктирни валентни черти} \\ \text{частични електрични товари - } \delta^- \text{ или } \delta^+ \end{array} \right.$

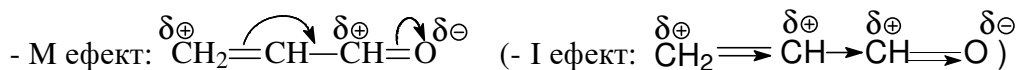
– въвеждат се нови символи при писането на нелуисови структурни формули ($0 < \delta < 1$, т. е. частичен или дробен електричен заряд, по-малък от 1).



Мезомерен (резонансен) ефект (М-ефект) се наблюдава при спрегнати молекулни системи поради делокализация на π - или p -електроните:



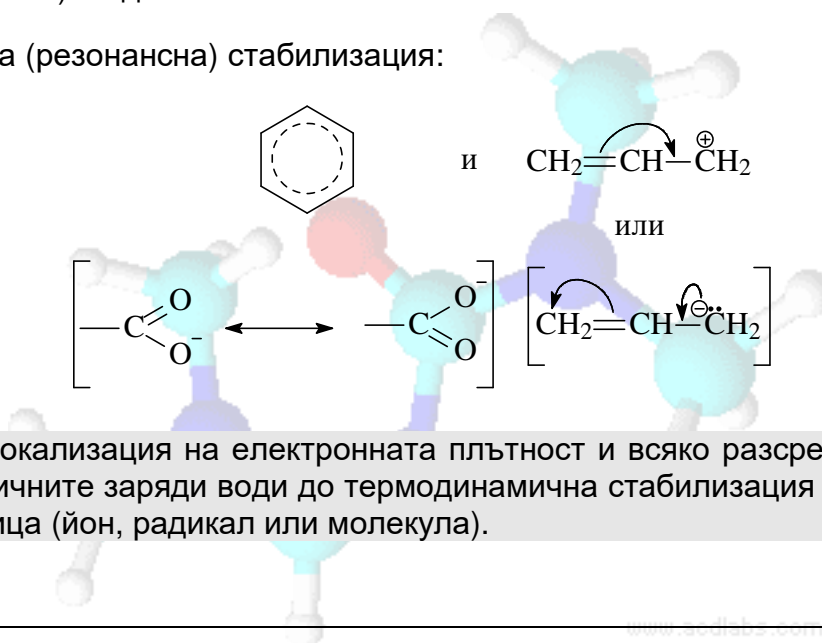
винилхлорид



акролеин

Положителен мезомерен (резонансен) ефект (+М-ефект) даден заместител проявява, когато отдава електронна плътност към спрегнатата система, а отрицателен (-М-ефект) — когато притегля електронна плътност от спрегнатата система към себе си. Мезомерният и индукционният ефект действат едновременно и тяхното влияние се наслаждава. В първия от горните примери (винилхлорид) двата ефекта действат в противоположни посоки, а във втория (акролеин) — еднопосочно.

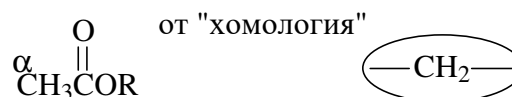
Мезомерна (резонансна) стабилизация:



Всяка делокализация на електронната плътност и всяко разсредоточаване на електричните заряди води до термодинамична стабилизация на съответната частица (йон, радикал или молекула).

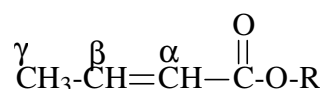
Принцип на винилогитата:

отличават се с един виниленов остатък $-\text{CH}=\text{CH}-$

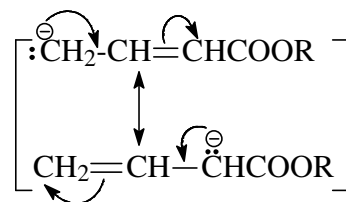


(естерите на оцетната и на кротоновата киселина са **винилози**)

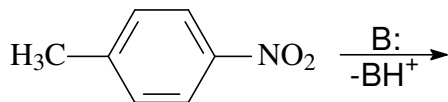
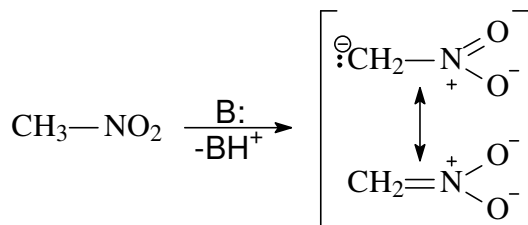
Например проявяват СН-киселинност на γ -място:



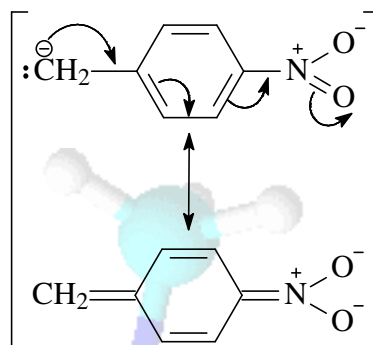
Образуваият се карбанион е стабилизирани чрез делокализация на заряда:



Принцип на фенилогията:



(нитрометанът и *p*-нитротолуенът са **фенилози** – отличават се помежду си с един *o*- или *p*-фениленов остатък -C₆H₄-)

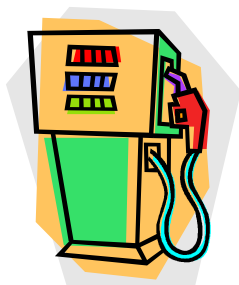


Метиловата група проявява СН-киселинност както при нитрометана!



Гилбърт Нютън Луис (1875 – 1946)

И. Иванов © 12.09.2006
Корекции: © 22.2.2017

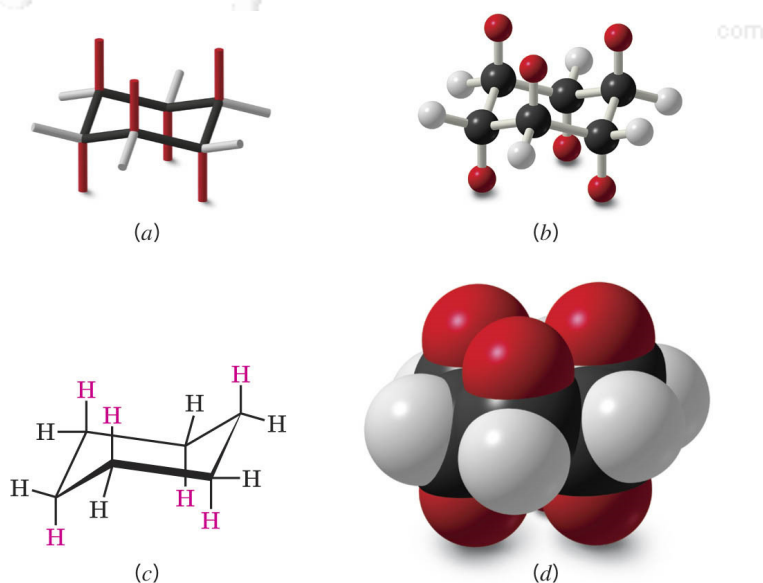
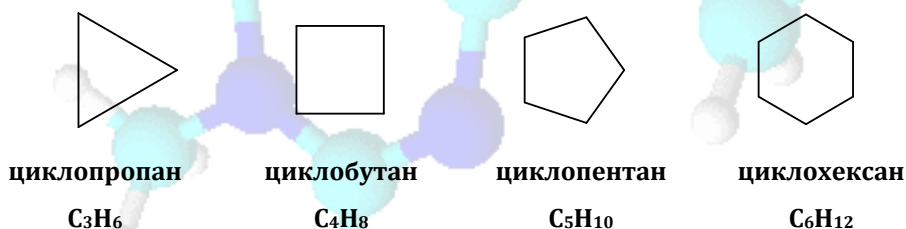


АЛКАНИ И ЦИКЛОАЛКАНИ

1. Класификация и номенклатура

Алканите и циклоалканите принадлежат към **наситените въглеводороди**. Всички химични връзки в молекулите им са единични σ -връзки, а въглеродните атоми са в sp^3 -хибридизация. По-рано са се наричали **парафини** и **циклопарафини**, поради ниската им реакционна способност (от lat. *parum + affinis* = липса на афинитет). И наистина, само малко по вид и по брой реакции са подходящи за химическото им преобразуване. Най-важните от тях са **радикаловото заместване** (S_R) и **крекинга**. Но – както обикновено – ще започнем с наименованията им. От хомоложния ред на алканите първите четири наименования по IUPAC са тривиални по произход, а по-висшите се назовават според числото на въглеродните атоми на гръцки или латински език.

Брутната формула на алканите е C_nH_{2n+2} , а на **циклоалканите** – C_nH_{2n} . Най-простият циклоалкан разбира се е с три въглеродни атома – циклопропанът C_3H_6 :



Фиг. 1: Молекулни модели на циклохексана

На Фиг. 1 е показана перспективната формула на циклохексана (*c*) и три различни по вид негови молекулни модели (*a,b,d*).

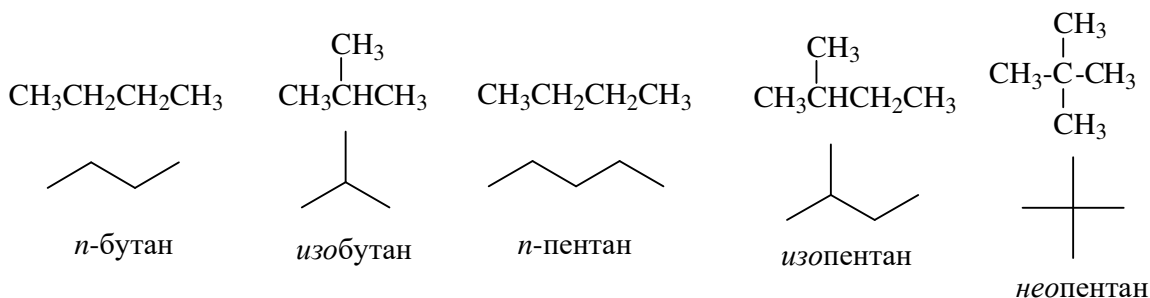
Важно е да се знаят наименованията на алканите (таблица 1), защото, съгласно заместителната номенклатура на IUPAC, те служат като основа на наименованията на органичните съединения след определяне на главната въглеродна верига. От тях произлизат и названията на алкиловите радикали, като наставката „-ан” се замени с „-ил” (метил, етил, пропил и т.н.). Алканите биват „нормални” (с неразклонена въглеродна верига; бележат се с *n*, напр. *n*-хептан) и разклонени.

Таблица 1: Наименования на първите 100 алкани от хомоложния им ред

Неразклонени алкани		Брутна формула	Неразклонени алкани		Брутна формула
Брой С-атоми		C_nH_{2n+2}	Брой С-атоми		C_nH_{2n+2}
метан	1	CH ₄	тетрадекан	14	C ₁₄ H ₃₀
етан	2	C ₂ H ₆	и т.н.	...	...
пропан	3	C ₃ H ₈	нонадекан	19	C ₁₉ H ₄₀
бутан	4	C ₄ H ₁₀	икозан	20	C ₂₀ H ₄₂
пентан	5	...	хеникозан	21	C ₂₁ H ₄₄
хексан	6	...	докозан	22	...
хептан	7	...	трикозан	23	...
октан	8	...	и т.н.	...	C ₃₀ H ₆₂
нонан	9	C ₁₀ H ₂₂	триаконтан	30	C ₃₁ H ₆₄
декан	10	...	хентриаконтан	31	...
ундекан	11	...	и т.н.	...	C ₄₀ H ₈₂
додекан	12	...	тетракоктан	40	...
тридекан	13	...	и т.н.	...	...
			хектан	100	C ₁₀₀ H ₂₀₂

Изомерия. До третия алкан от хомоложния ред изомери не са възможни. Бутанът има два *верижни* изомера¹, а пентанът - три:

¹ *Верижните* изомери се причисляват към т. нар. **конституционни изомери**. Да си припомним, че по дефиницията на IUPAC понятието *структура* следва да се избягва, а е препоръчително да се говори за *конституция* (на български най-подходящата дума е *строеж*).



По-висшите алкани имат бързо нарастващ брой верижни изомери. Например деканът има 75 изомера, а пентадеканът – 4 347 изомера!

Задача № 1. Изразете със структурни формули възможните верижни изомери (а) на хексана; (б) на циклопентана. Назовете ги по IUPAC.

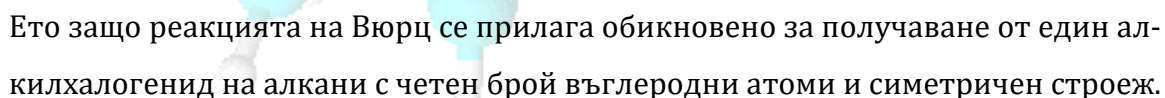
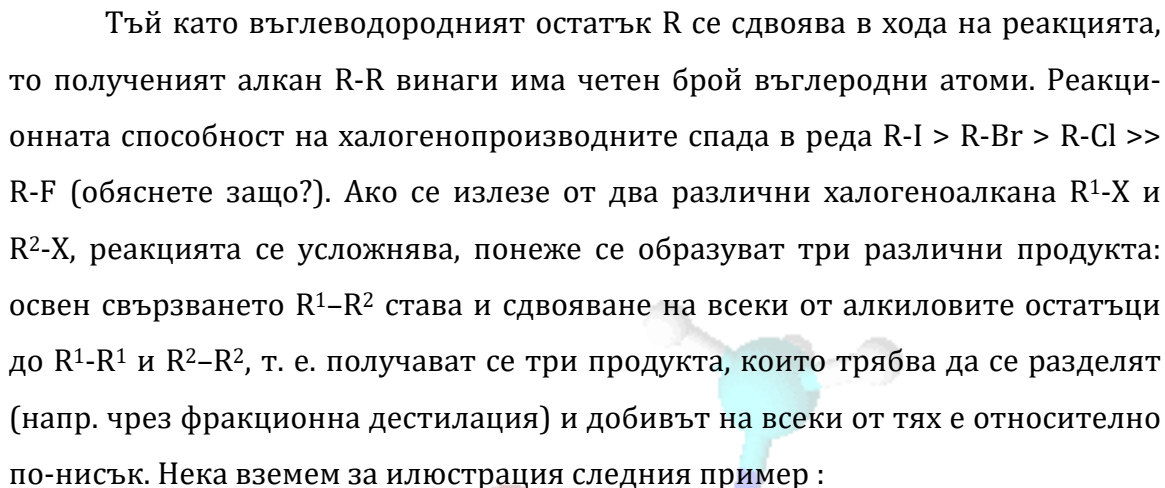
Главен природен източник за промишлено производство на алканите в чист вид или като смеси от няколко изомери и/или хомолози е земното масло (нефта). Те се добиват главно чрез фракционна дестилация, наречена ректификация, в т. нар. нефтени рафинерии. Най-голямата рафинерия у нас е в Бургас. Нефтените фракции и техните търговски или битови названия са дадени в табл. 2. Голяма част от тях се използват като горива (бензин, дизел, керосин), а други – в козметиката (напр. вазелин) или във фармацията (напр. течен парафин). Дестилационният остатък, който почти не съдържа полезни алкани и представлява черна смолообразна маса, се нарича в зависимост от качествата си *мазут*, *битум*, *асфалт* и др. Нефтените продукти съдържат често още циклоалкани и разклоненоверижни алкани (напр. *изоалкани*).

Таблица 2: Фракции при ректификация на земното масло

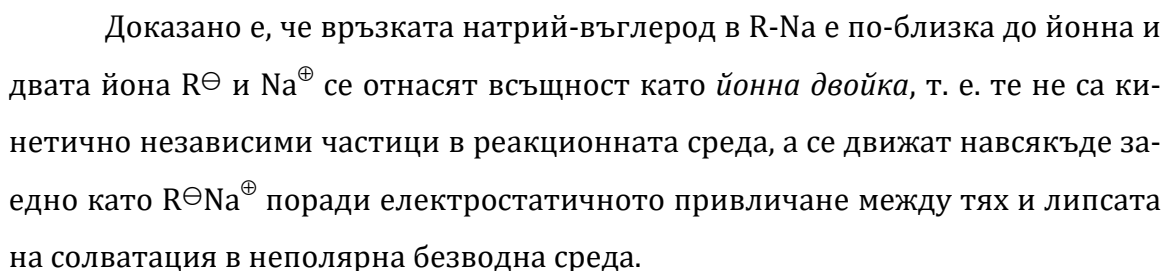
Фракции на нефта		
Т. к. °C	Брой C-атоми	Наименование
под 0	C ₁ -C ₄	природен газ
под 0	C ₃ -C ₄	газ пропан-бутан
30-65	C ₅ - C ₆	петролев етер
30-80	C ₆ -C ₇	лигроин (лек бензин)
30-210	C ₄ -C ₁₁	бензин
150-300	C ₈ -C ₁₃	керосин (самолетно гориво)
170-390	C ₉ - C ₂₂	дизел (нафта, газьол)
нелетливи течни	над C ₂₀	смазочни масла*
нелетливи течни	C ₁₅ -C ₄₀	течен парафин
вазелин (т.т. 38-58 °C)	-	смес от течни и твърди парафини
твърди (т.т. 46-68 °C)	над C ₂₅	твърд парафин

* Освен течни парафини смазочните масла съдържат редица добавки, които подобряват устойчивостта им и техническите им качества.

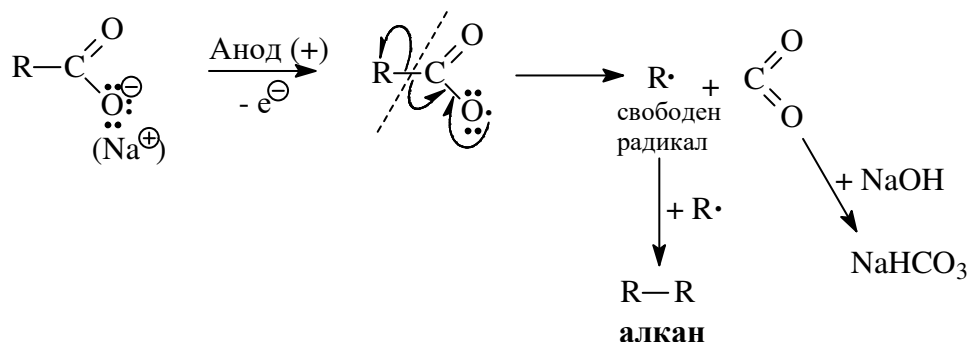
(а) **Синтез на Вюрц:** от халогеноалкани (алкилхалогениди, R-X или R-Hal) с метален натрий в безводна среда:



Механизмът на тази реакция включва междинно образуване на металорганично съединение – алкил-натрий (R-Na), който е много реактивоспособен и веднага взаимодейства с втора молекула алкилхалогенид (R-X):

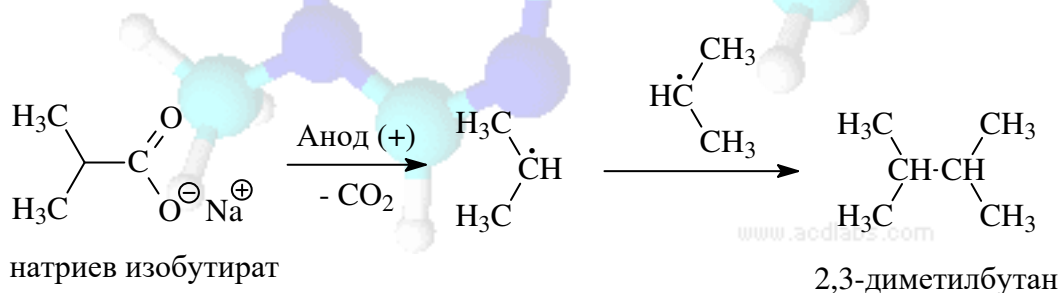


(б) **Метод на Колбе** – чрез електролиза на алкални карбоксилати във воден разтвор:

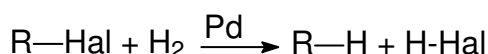
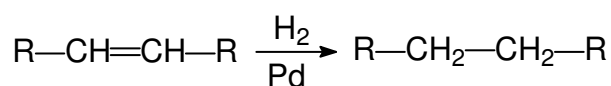


Натриевата основа се получава на катода (-), където протоните от водата приемат електрон и се отделят като газообразен водород, а йоните $\text{HO}^{\ominus}$ остават в излишък ($\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}^{\oplus} + \text{OH}^{\ominus}$; $\text{H}^{\oplus} + 1\text{e}^{\ominus} \rightarrow \text{H}^{\bullet} \rightarrow \frac{1}{2} \text{H}_2 \uparrow$).

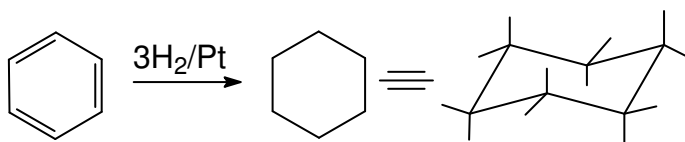
На анода карбоксилатният йон отдава електрон, превръщайки се в карбоксилен радикал $\text{RCOO}^{\bullet}$, който обаче е нестабилен и веднага спонтанно се декарбоксилира до свободен алкилен радикал $\text{R}^{\bullet}$. Сдвояването на два такива много реактивоспособни радикала води до стабилната молекула на алкана $\text{R}-\text{R}$. Например от натриев изобутират по метода на Колбе ще се получи *2,3-диметилбутан*:



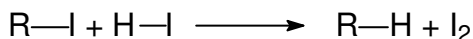
(в) каталитично *хидрогениране* на алкени, алкини и арени, както и *хидрогенолиза* на алкилхалогениди ($\text{R}-\text{Hal}$):



Най-удобният метод за получаване на циклохексан е каталитичното хидрогениране на бензен (евтина суровина от каменовъгления катран):



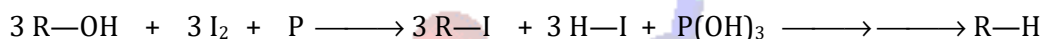
Йодоалканите вместо каталитично могат лесно да се редуцират с помощта на йодоводородна киселина:



Самите йодоалкани се добиват лесно от съответния алкохол пак с йодоводородна киселина:



Ако се използва реактива йод-червен фосфор ($\text{I}_2 + \text{P}$), йодоводородната киселина се образува директно в реакционната смес и по-нататък извършва споменатата по-горе редукция:



Така че по тези реакции от алкохоли през алкилйодиди се получават съответните алкани.

3. Физични свойства

Низшите алкани $\text{C}_1\text{--C}_4$ са газове (срв. Табл. 2), средните – течности, висшите – твърди вещества. Всички те са безцветни, неразтворими във вода и добре разтворими в неполярни разтворители като бензен, хлороформ, ацетон, етилацетат и др. По-нисшите имат лека, опияняваща миризма, средните – бензинова миризма, а твърдите парафини са без мирис.

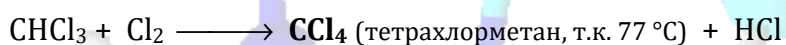
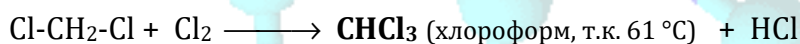
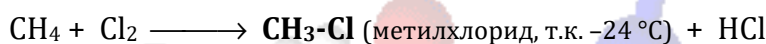
В алканите има само два типа валентни връзки C—C и C—H . В резултат на това инфрачервените (ИЧ) им спектри са значително опростени: най-интензивни са ивиците, дължащи се на поглъщане от валентните трептения на връзките C—H при $2800\text{--}3000 \text{ cm}^{-1}$ и деформационните трептения на групите CH_2 и CH_3 при ~ 1380 и $\sim 1460 \text{ cm}^{-1}$ (две ивици). В останалите области на инфрачервената светлина алканите са почти прозрачни (не поглъщат), поради което добре пречистен течен парафин под наименованието **нуйол** се из-

ползва като среда за диспергиране на твърди вещества при заснемането на техните ИЧ спектри.

В протонните спектри на ядреномагнитен резонанс (^1H ЯМР-спектри) се появяват сигнали на протоните от метиловите (CH_3), метиленовите (CH_2) и метиновите (CH) протони най-често в интервалите $\delta = 0.7\text{--}1.2$ м.ч. (за CH_3), $\delta = 1.3\text{--}2.0$ м.ч. (за CH_2) и $\delta = 1.6\text{--}2.5$ м.ч. (за CH). Сигналите обаче често са разцепени на мултиплети поради спин-спиновото взаимодействие с протони на съседните групи и понякога имат твърде усложнен вид.

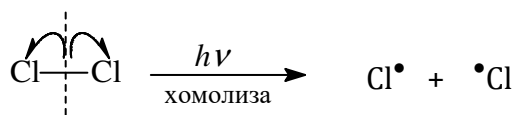
4. Химични свойства

(а) **Халогениране** – реакция на свободнорадикалово заместване (S_R или S_N)². Реакцията се осъществява при облъчване със светлина и се получават четири хлорирани продукта, които лесно се разделят чрез фракционна дестилация.



Ако се използва голям излишък от хлор, главният продукт ще бъде CCl_4 (тетрахлорметан). Подробното описание на хода на тази реакция³ е добър пример за верижно-радикалов механизъм:

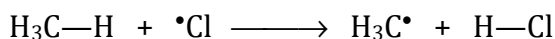
(1) **Инициране**. При облъчване със светлина става хомолитично разкъсване на хлорната молекула и се образуват високореактивни свободни хлорни радикали – хлорни атоми ($\text{Cl}^\bullet$). Този етап се нарича **иницииране** на верижно-радикаловата реакция:



Освен чрез облъчване свободни радикали могат да се генерират и при висока температура ($> 300^\circ\text{C}$).

² Символът **S** за реакциите на заместване идва от думата **substitution** (англ.); R - от *radical*, H - от *homolytic*.

(2) **Развитие на верижно-радикаловия процес.** Следващ стадий е взаимодействие на така получените хлорни радикали с молекулата на метана, при което се отцепва водороден атом и се образува метилов радикал ($\text{CH}_3^\bullet$) и хлороводород:

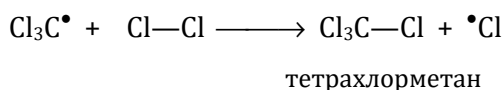
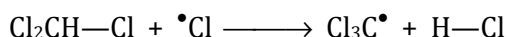
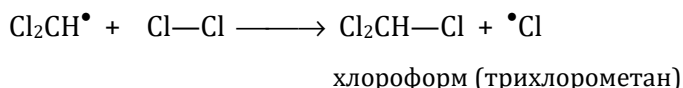
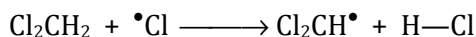
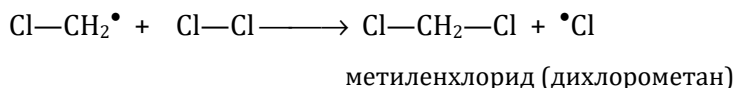
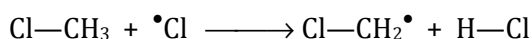
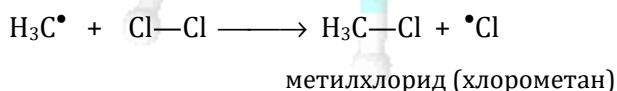


Този междинен етап протича през преходно състояние, в което връзката въглерод-водород не е докрай разкъсана, а връзката водород-хлор не е докрай образувана. Едновременно с това неподеленият електрон, придаващ радикаловия характер, се разпределя между въглерода и хлора – означава се с $\delta^\bullet$ (частичен електрон):



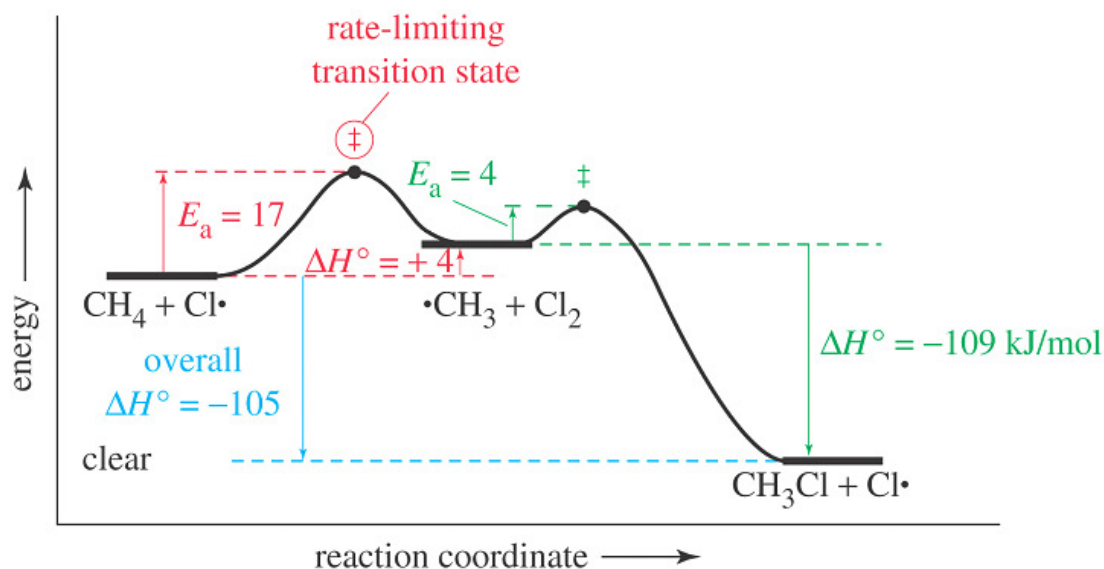
преходно състояние

По-нататък така възникналият метилов радикал с нова молекула хлор дава метилхлорид и хлорен радикал, който на свой ред взаимодейства с друга неутрална молекула. Подобни реакции се повтарят докато се заместят всички водородни атоми и се получи тетрахлорметан. Тази група еднотипни превръщания имат една обща характеристика: на всеки отделен етап се образува **свободен радикал** (въглероден или халогенен), който реагира по-нататък във всеки следващ етап и по този начин поддържа верижно-радикаловия процес.



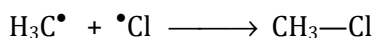
³ Вж. също: http://en.wikipedia.org/wiki/Free_radical_halogenation

За по-любознателните читатели: на Фиг. 2 е представена енергетичната диаграма на първите две реакции от разгъването на верижно-радикаловия процес. Ясно се вижда, че образуването на метилхлорид (CH_3Cl) е силно екзотермичено, съпроводено с отделяне на 109 kJ/mol топлина. Скоростопределящ стадий обаче е взаимодействието на метана с хлорен радикал (вж. първото от двете преходни състояния).



Фиг. 2: Енергетична диаграма на първите два стадия от хлорирането на метана.

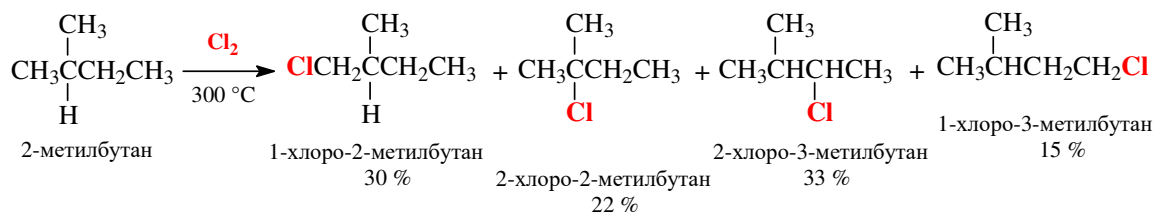
(3) **Прекратяване на верижнорадикаловия процес.** Наред с изброените дотук междинни реакции разбира се е възможно и сдвояване на радикалите (колигация) до стабилни молекули. Така верижнорадикаловите процеси се прекъсват, тъй като не се генерира нов радикал.



И действително, измежду продуктите на халогениране на метан е изолирано малко количество **етан** и това е косвено доказателство за радикаловия механизъм на реакцията.

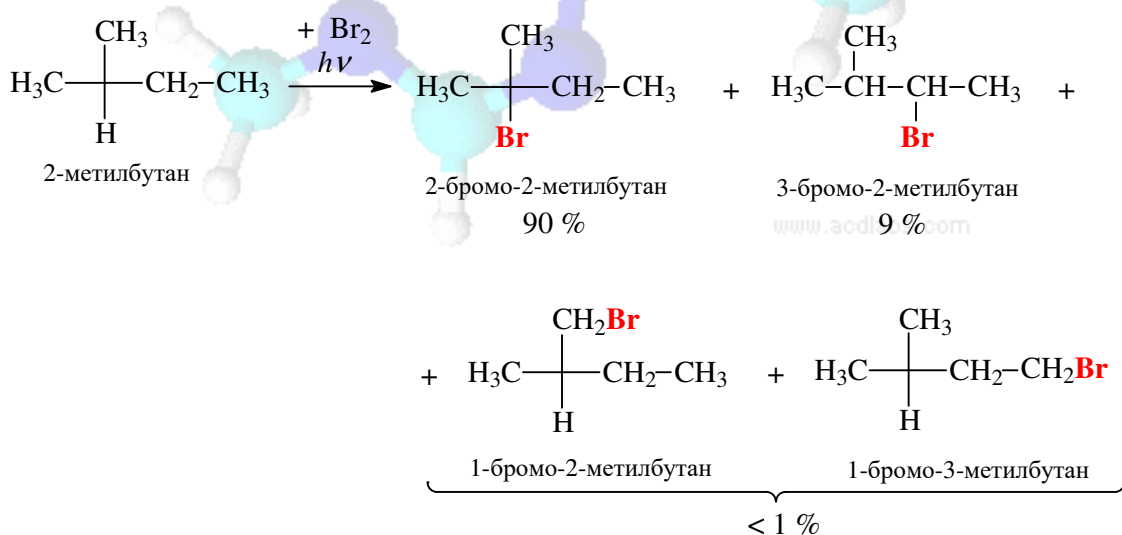
(4) **Реакционна способност и избираност (селективност).** Скоростта на халогенирането на алканите зависи от вида на халогена. Флуорът (F_2) реагира бурно, почти взривообразно, хлорът (Cl_2) – по-умерено, бромът (Br_2) – спокойно, а йодът (I_2) въобще не атакува алканите при облъчване със светлина. Експерименталните изследвания са показали освен това, че раз-

личният тип водородни атоми се изместват с различна лекота. Нека сравним например хлорирането на 2-метилбутан до монохлорни производни при висока температура в газова фаза:



От посочените в схемата добиви можем да заключим, че реакцията хлориране протича както при първичните (с добиви 30 и 15 %), така и при вторичния (с добив 33 %) и при третичния (с добив 22 %) въглероден атом. Избирателността в този случай не е много ясно изразена, но може да се каже, че най-висок е сумарният добив на първичните халогенопроизводни (30 + 15 = 45 %).

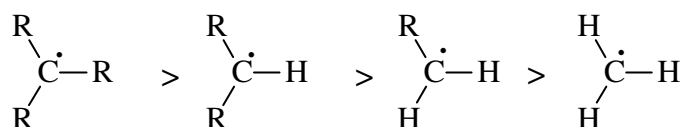
Бромът реагира обаче по-бавно и много по-селективно от хлора. Свободнорадикаловото бромидане на същия 2-метилбутан дава следния резултат:



Главен продукт е 2-бromo-2-метилбутан (добив 90 %), защото се замества водороден атом при третичен въглероден атом, въпреки че вероятността да се замести водород при първичен въглерод е 9 пъти по-голяма (общо 9 водородни атома за трите метилови групи). Това означава, че бромидането ($\text{Br}_2/h\nu$) протича подчертано избирателно (селективно), и то само защото

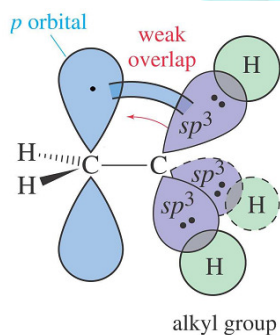
бромът реагира много по-бавно и по-спокойно, отколкото хлора ($\text{Cl}_2/h\nu$). Това е един общ принцип в химията: *колкото по-голяма е реакционната способност, толкова по-малка е селективността*⁴ и обратното, малка реакционна способност – висока селективност.

От квантовохимична гледна точка свободните алкилови радикали са в sp^2 -хибридизация по отношение на въглеродния атом, който съдържа несдвоения електрон в нехибридирана p_z -орбитала. Стабилността на алкиловите радикали намалява в следния ред:



третицен > вторицен > първичен > метилов,

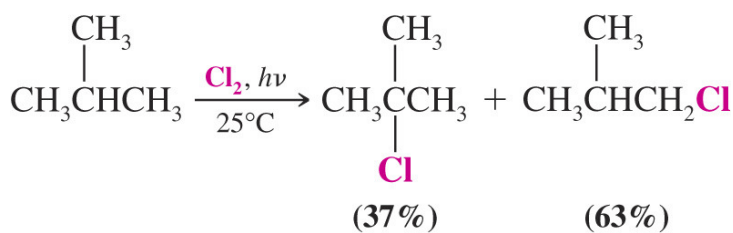
тъй като повечето на брой алкилови остатъци при въглеродния атом с неподделен електрон в по-голяма степен стабилизират свободния радикал. Стабилизацията се обяснява с положителния индукционен ефект на алкиловите остатъци и с т. нар. *хиперконюгация (свърхспрежение)* на връзките C—H от алкиловите групи с незапълнената p -орбитала при въглеродния атом, носещ единичния електрон (Фиг. 3).



Фиг. 3: Хиперконюгация – частично припокриване на свързващите σ -орбитали (C—H) с p -орбиталата, заета от единичния електрон. Поради това радикалът се стабилизира.

Реакции, при които се образува смес от конституционни изомери в количествено съотношение, различно от очакваното статистическо разпределение, се наричат **региоселективни реакции**. Хлорирането и бромирането на 2-метилбутана, илюстрирани на стр. 10, са региоселективни реакции. Ето още един пример за типична **региоселективна** реакция:

⁴ Англ.: *The more reactivity, the less selectivity* (the reactivity-selectivity-principle).

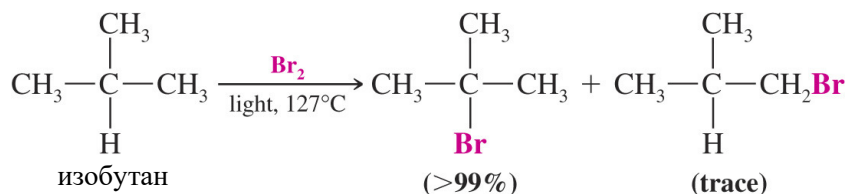
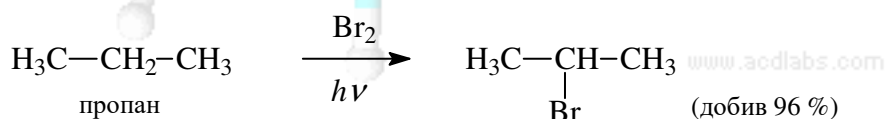


изобутан

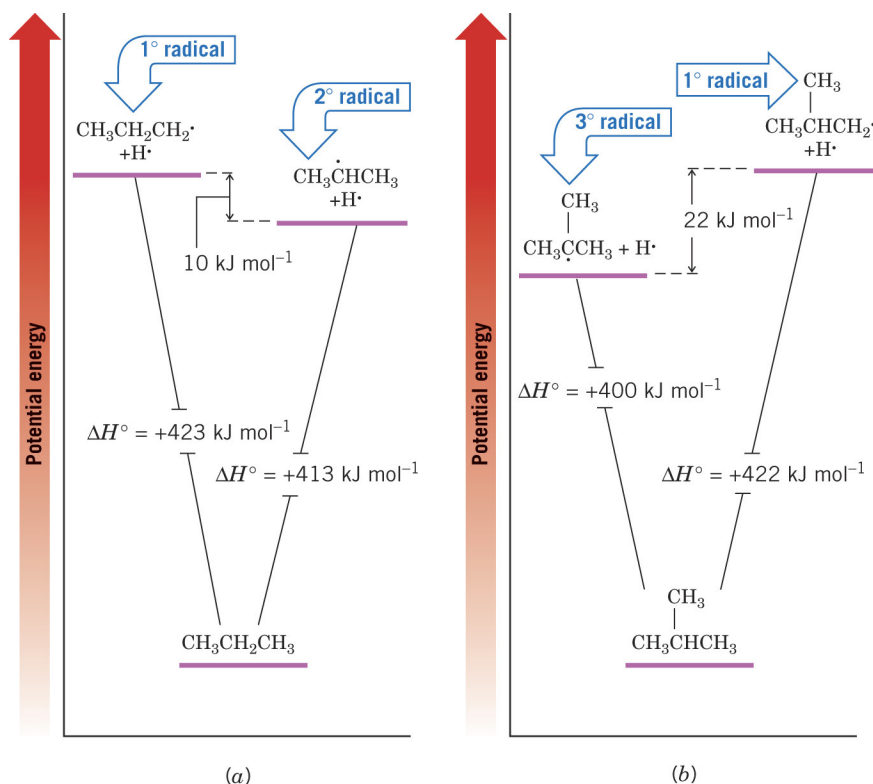
трет-бутилхлорид изобутилхлорид

Очакваното статистическо разпределение тук би предопределило 10 % добив на *трет*-бутилхлорид и 90 % – на изобутилхлорид, тъй като вероятността да се замести водород от метиловите групи е 9 пъти по голяма, отколкото при третичния въглероден атом. В действителност обаче добивът на двете моноклорни производни е припл. 1:2 (вместо 1:9) и следователно тук радикаловото хлориране наистина протича региоселективно. *трет*-Бутилхлорид се получава с по-висок добив (37 %) вместо очаквания (10 %), а изобутилхлоридът – с по-нисък добив от очаквания.

Ако разгледаме радикаловото бромиране на пропан и изобутан, ще установим, че селективността е много близка до 100 %. Статистическата вероятност да се замести първичен водород е съответно 3 и 9 пъти по-голяма, но се заместват главно водородни атоми при вторичния (от пропана) или при третичния (от изобутана) въглероден атом. Отново обяснението се крие в по-ниската енергия (по-голямата стабилност) на съответния въглеводороден радикал в сравнение с енергията на първичните радикали (вж. Фиг. 4).



Реакции, при които се получава само един от възможните конституционни изомерни продукти, се наричат **региоспецифични реакции**. Посочените по-горе примери за бромиране на пропан и изобутан можем основателно да причислим именно към този тип – региоспецифични реакции.

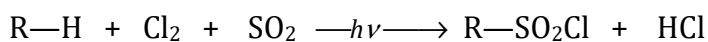


Фиг. 4: Съотношения на енергиите на първични (1°), вторични (2°) и третични (3°) радикали, получени от пропан (a) и от изобутан (b)

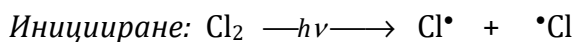
Задача № 2. Изразете с формули и уравнения хлорирането и бромиранието до **моно**халогенопроизводни (а) на 3-метилхексана; (б) на метилциклопентана. Означете главните продукти.

(б) Сулfoxлориране (S_R):

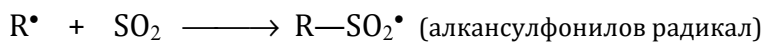
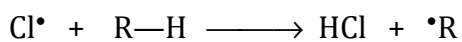
Чрез пряка обработка на алкани с хлор и серен диоксид при облъчване със светлина или при нагряване се получават важните за практиката алкан-сулфонилхлориди (алкансулfoxлориди):

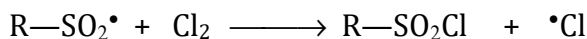


Механизмът отново е свободнорадикалово заместване S_R :



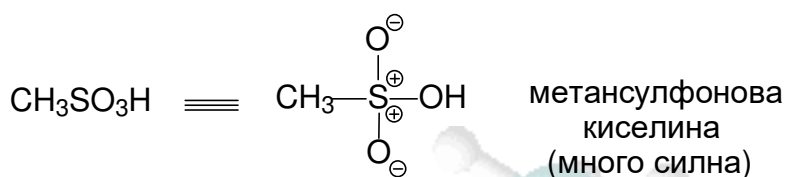
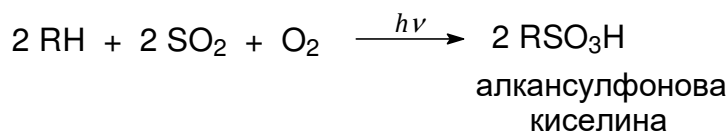
Развитие на верижно-радикаловия процес:





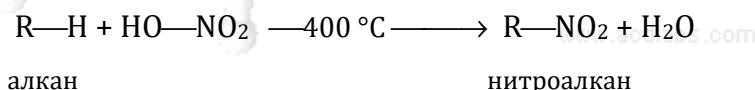
алкансулфо-
нилхлорид

(в) **Сулфоокисление** – отново реакция на радикалово заместване (S_R) – взаимодействие на алкани със серен диоксид в присъствие на кислород при облъчване с ултравиолетова светлина:



Алкансулфовите киселини ($R-SO_2OH$), които се получават промишлено по този метод, са силни колкото сярната киселина. Алкалните соли на повисшите от тях (алкални алкансулфонати) са отлични йоногенни повърхностноактивни вещества (ПАВ), наричани още *тензиди*.

(г) **Нитриране** (S_R) на алканите: протича в газова фаза с азотна киселина при температури от порядъка на 400 °C. Както при всички радикалови реакции, така и тук най-лесно радикаловото заместване протича при третичен, по-трудно – при вторичен и най-трудно – при първичен въглероден атом:

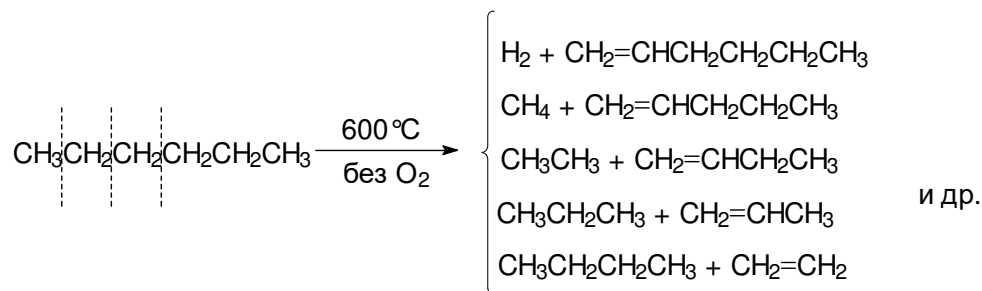


Нитрометанът е отличен разтворител на много органични вещества. Нитроалканите са СН-киселинни съединения и лесно образуват карбаниони, поради което намират важно приложение в органичния синтез.

Задача № 3. Напишете химичните уравнения за сулfoxлориране, сулфоокисление и нитриране на бутана до **моно**производни, като имате предвид, че тези реакции протичат региоселективно. Назовете продуктите по IUPAC.

(д) **Крекинг** (от англ. *to crack* - троша, разбивам): представлява високотемпературно каталитично разпадане на висши алкани в отсъствие на кислород, при което се получава смес от по-нисши алкани и алкени. Например

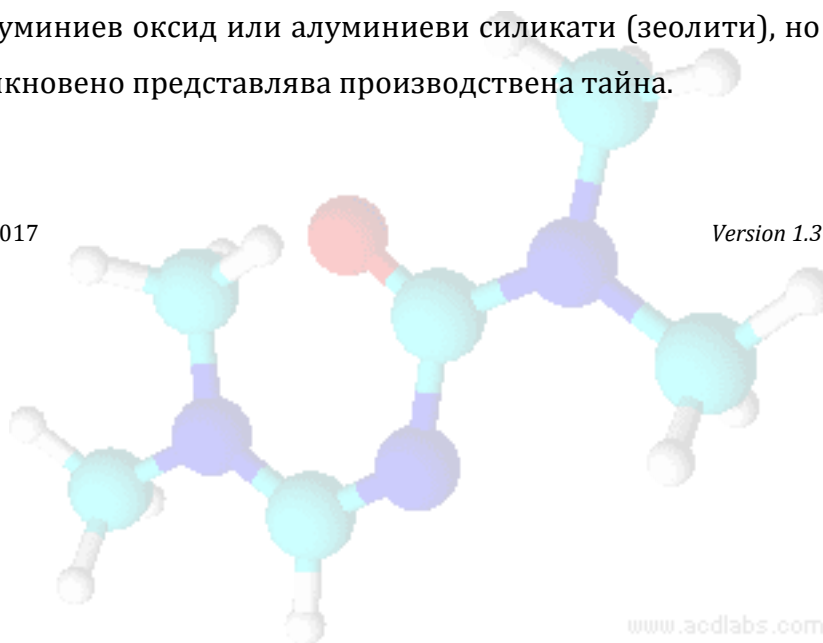
при крекинг на хексан би се получила сложна смес от водород, метан, етан, пропан и бутан, както и съответните алкени с 2 до 6 въглеродни атоми:



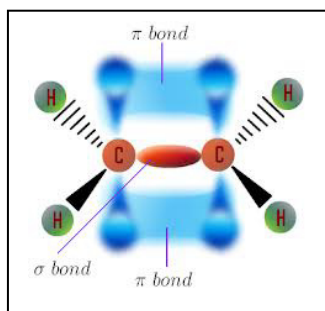
Крекингът на по-висшите нефтени фракции се прилага широко в индустриалната преработка на нефта в рафинериите и е най-добрият начин да се повиши добивът на горивен газ и на бензин от земното масло. Катализаторите са алуминиев оксид или алуминиеви силикати (зеолити), но точният им състав обикновено представлява производствена тайна.

И. Иванов © 2017

Version 1.3 (22.02.2017)



www.acdlabs.com

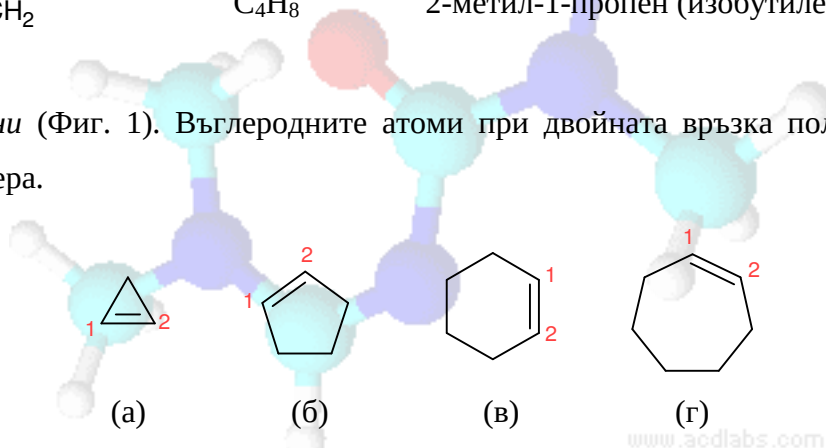


АЛКЕНИ И ЦИКЛОАЛКЕНИ (ОЛЕФИНИ)¹

Номенклатура. Названията се образуват от името на съответния алкан, като наставката **–ан** се заменя с **–ен**, а мястото на двойната връзка се отбелязва с локант пред корена на наименованието. При цикличните алкени пред корена се добавя представката *цикло-*, като локантът се поставя пред „цикло”. Най-нисшият алкен е етилен (етен), а най-нисшият циклоалкен е циклопропен. Общата формула на алкените е C_nH_{2n} , а на циклоалкените – C_nH_{2n-2} . Примери:

$CH_2=CH_2$	C_2H_4	етен (етилен);
$CH_2=CH-CH_3$	C_3H_6	пропен (пропилен);
$CH_2=CH-CH_2-CH_3$	C_4H_8	1-бутен (α -бутилен);
$CH_3-CH=CH-CH_3$	C_4H_8	2-бутен (β -бутилен);
$\begin{array}{c} H_3C \\ \diagdown \\ C=CH_2 \\ \diagup \\ H_3C \end{array}$	C_4H_8	2-метил-1-пропен (изобутилен); и т. н

Циклоалкени (Фиг. 1). Въглеродните атоми при двойната връзка получават най-малки номера.



Фиг. 1: (а) циклопропен C_3H_4 ; (б) циклопентен C_5H_8 ; (в) циклохексен C_6H_{10} ; (г) циклохептен C_7H_{12} .

Да не забравяме, че при едновременно наличие на двойна и тройна връзка, двойната има предимство и тя определя номерацията на веригата. *Примери:*

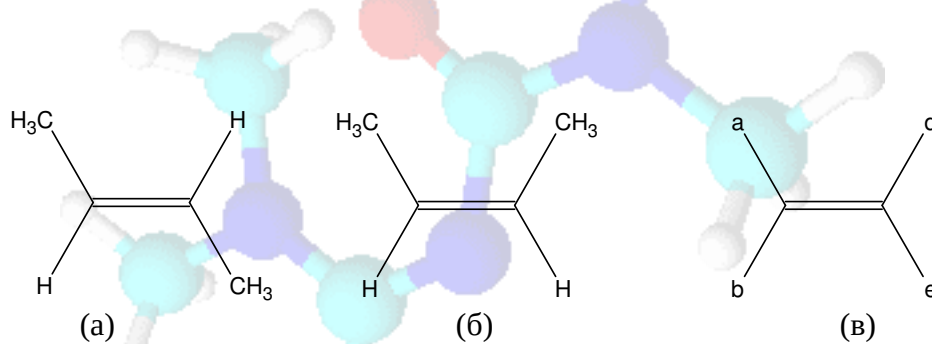
- (1) $CH_3-CH=C(CH_3)-C\equiv CH$, наименование: **3-метил-2-пентен-4-ин**;
- (2) $CH_3-C\equiv C-CH_2-CH=C(CH_3)_2$, наименование: **2-метил-2-хептен-5-ин**.

Изомерия. 1-Бутен и 2-бутен са позиционни изомери, а изобутиленът е техен верижен изомер. Освен *конституционна*² изомерия (верижна или позиционна) при някои алкени е възможна пространствена *цис-транс*-изомерия (стереоизомерия),

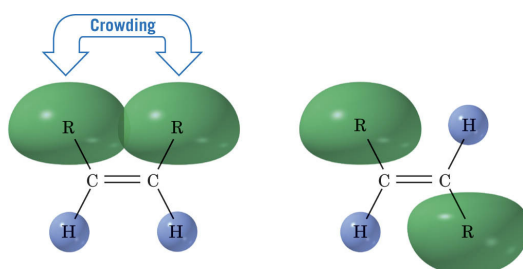
¹ Посвещавам тази глава на Ж.Г.

² IUPAC препоръчва този термин вместо “структурна”.

наречена още *геометрична*, както в примерите на Фиг. 2. Тя се дължи на факта, че не е възможно свободно въртене около двойната връзка. За да се превърне даден *цис*-изомер в *транс*-изомер, е необходимо π -връзката да се разкъса, да стане завъртане около σ -връзката и π -връзката отново да се образува. Условието даден алкен да има геометрични изомери е заместителите при всеки от въглеродните атоми на двойната връзка да са различни, т. е. $a \neq b$ и $d \neq e$ (Фиг. 2в). Обикновено *транс*-изомерите са термодинамично по-стабилни поради пространствено отблъскване в *цис*-фóрмата (Фиг. 3). *Z/E*-Номенклатурата, въведена от IUPAC, произлиза от немските думи “*zusammen*” (*Z*) – заедно и “*entgegen*” (*E*) – срещуположно, като старшинството на заместителите се определя от сумата на поредните номера на съответните елементи в периодичната система, също както по *правилото на Кан-Инголд-Прелог* за означаване на *R/S*-конфигурацията (вж. там). Това означава, че не винаги *цис*- отговаря на *Z*-конфигурация и не винаги *транс*- съответства на *E*-конфигурация (пример: 1-бромо-1,2-дихлороетен). *E/Z*-Номенклатурата е по-всеобхватна и се прилага не само към алкени, но и към всякакви молекули, съдържащи двойна връзка.



Фиг. 2: (а) *транс*-2-бутен или (*E*)-2-бутен; (б) *цис*-2-бутен или (*Z*)-2-бутен; (в) когато $a \neq b$ и $d \neq e$, са възможни геометрични *E/Z*-изомери (или *цис*-*транс*).

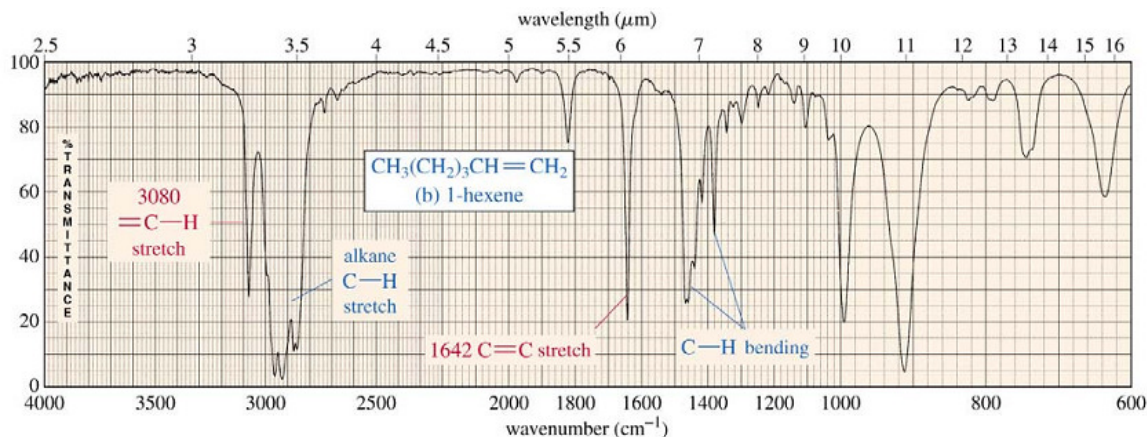


Фиг. 3: При *цис*-изомера (вляво) има пространствено отблъскване между обемистите заместители R и поради това *транс*-изомерът е по-стабилен.

Физични свойства. Етиленът, пропиленът и бутилените са газове, по-висшите (от пентен нагоре) са течности, а висшите са твърди восъкоподобни безцветни веществ-

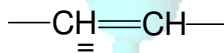
ва [напр. 1-октадеценът ($C_{18}H_{36}$) има т.т. 17-18 °C]. Олефините са добре разтворими в неполярни разтворители и трудно разтворими във вода.

ИЧ-Спектри (IR). Валентните трептения на връзката $C=C$ е в интервала 1600-1670 cm^{-1} . На Фиг. 4 е даден ИЧ-спектър на 1-хексен.

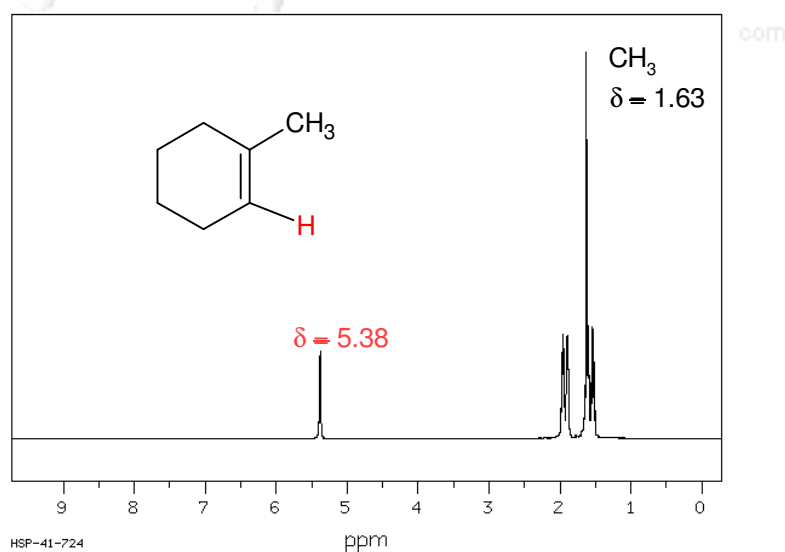


Фиг. 4: ИЧ-спектър на 1-хексен с означения на характеристичните ивици.

В спектрите на 1H -ЯМР най-често за двойната връзка се съди по наличието на сигнал при $\delta = 4,5-6,5$ м.ч., който се дължи на протони при въглерод, свързан с двойната връзка:



Ако при съседните въглеродни атоми има други протони, обикновено се наблюдава сложна спин-спинова система. На Фиг. 5 е показан примерен спектър на 1-метил-циклохексен.



Фиг. 5: 1H -ЯМР-Спектър на 1-метил-1-циклохексен (мултиплетите между 1.5 и 2.0 м.ч. се дължат на метиленовите протони).

Получаване на алкени и циклоалкени

Реакции на елиминирание (символ *E*). Това са реакции, при които се създава двойна (или тройна) връзка. За да може да се осъществи елиминирание (отцепване) на малка молекула A–B, е необходимо изходното вещество да съдържа заместителите A и B при съседни въглеродни атоми. Най-често единият заместител (напр. A) е водород, а другият (B) – добра напускаща група. Добра напускаща група е тази, която след елиминирането дава стабилен, слабо базичен анион или неутрална молекула (както при реакциите на нуклеофилно заместване S_N). Ето защо продуктите, които се елиминират най-често са вода H–OH (дехидратация), халогеноводород, H–Hal или HX (дехидрохалогениране, отделят се HCl, HBr или HI), сярна киселина, H–OSO₂OH, но може да се елиминира също молекула водород, H–H (дехидрогениране, обикновено каталитично), молекула халоген (Hal)₂ (дехалогениране, т. е. отцепване на Cl₂, Br₂ или I₂).



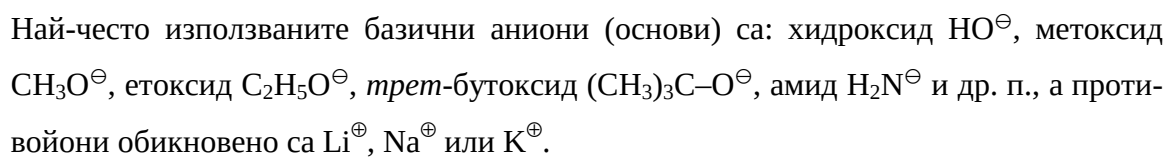
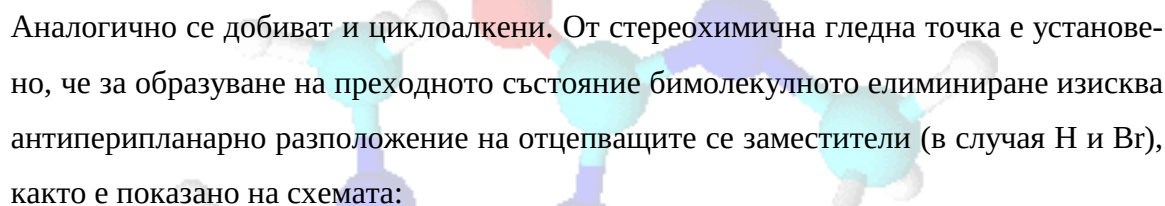
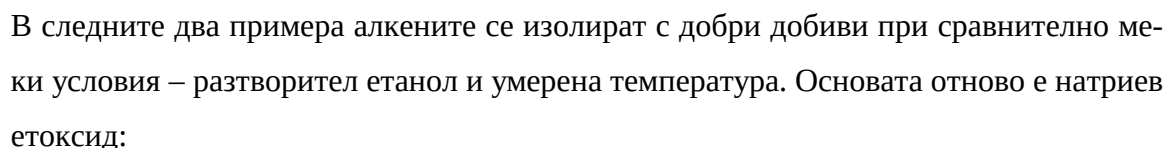
Така например, за да се елиминира **халогеноводород HX**, е необходимо да се използва основа ($:B^{\ominus}$), която способства отделянето на протона:



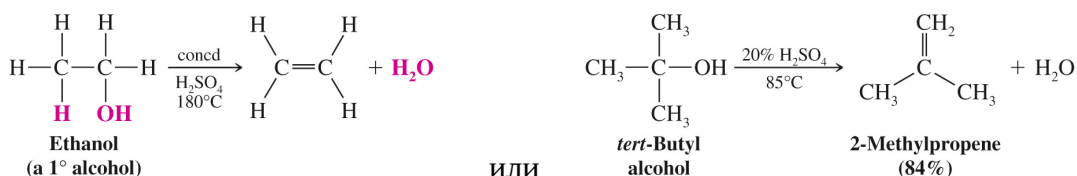
Нарича се още ***β*-елиминирание**, тъй като заместителите A и B са при два съседни въглеродни атома, условно означавани с *α* и *β*. Известни са и реакции на ***α*-елиминирание**, когато A и B са при един и същ въглероден атом (вж. *изонитрилна реакция*).

Примери за конкретни реакции на елиминирание (назовават се с представката *де*-):

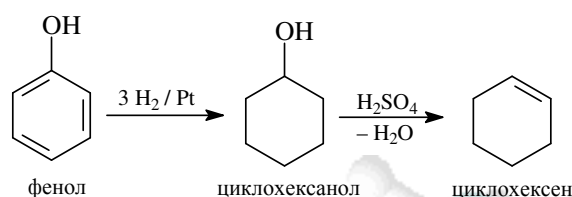
1. **Дехидрохалогениране** (E1 или E2). Интересно е да се види, че дори в един относително прост пример като отцепване на бромоводород от 2-бромобутан с помощта на натриев етоксид $CH_3CH_2O^{\ominus}Na^{\oplus}$ като основа, се получават три изомерни бутена, като разбира се преобладава 2-бутен (с общ добив 81%) в съгласие с правилото на **Зайцев** (вж. по-долу).



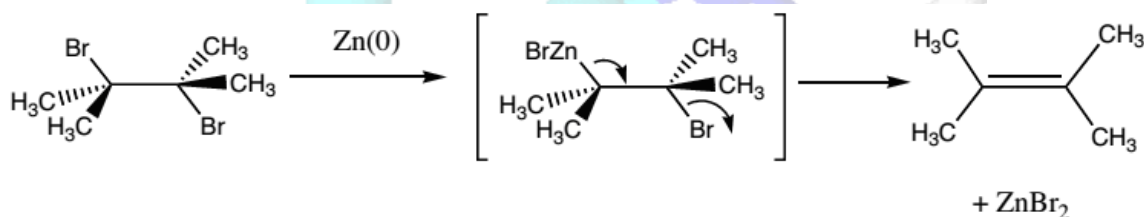
(а) алкени от алкохоли (*E1* или *E2*) в присъствие на сярна киселина. Етилен се получава най-просто от етилов алкохол, изобутилен – от *трет*-бутилов алкохол:



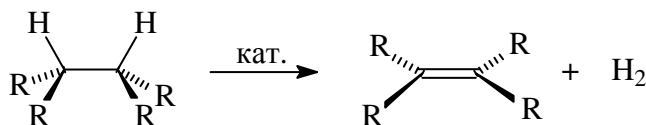
(б) във връзка с дехидратацията на алкохоли следва да се спомене, че циклохексен се произвежда лесно от евтината суровина фенол, продукт от преработката на каменноугления катран. Първият етап е каталитично хидрогениране до съответния алкохол и той след това се подлага на дехидратация:



3. Дехалогениране (E2) – от вицинални дихалогенопроизводни с цинков прах. Реакцията всъщност е окислително-редукционна (цинкът е редуктор), но протича аналогично на бимолекулното елиминирание.



4. Дехидрогениране (дехидриране) – елиминирание на молекула водород при катализатор Pt, Pd:



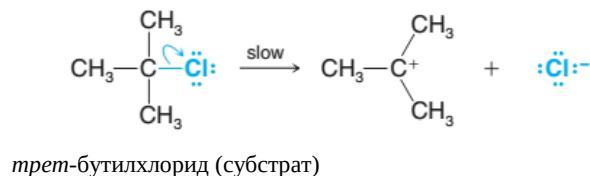
Алканите могат да се дехидрогенират в промишлени условия и без катализатор, но при твърде висока температура: 750 °C.

Мономолекулно елиминирание (E1)

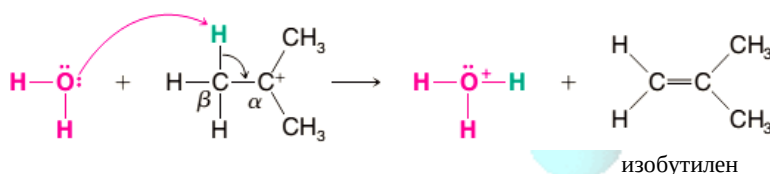
То протича в два стадия. При първия се осъществява бавна йонизация на молекулата на субстрата до карбениев йон. Образувалата се в резултат на това йонна двойка представлява всъщност междинен продукт. Вторият стадий е бързо отцепване на

протон от карбениевия йон под действие на основа (в примера – водата). Пример – хидролиза на *трет*-бутилхлорид (2-метил-2-хлоропропан):

I стадий: Бавна спонтанна йонизация на изходното халогенопроизводно:



II стадий: Бързо захващане на протон от основата (водата също е слаба основа!) и възникване на алкен:

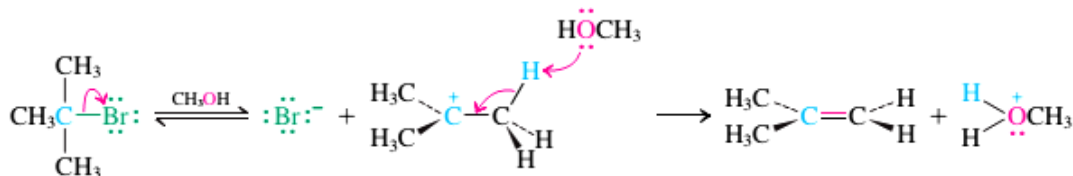


Бавната йонизация на молекулата на субстрата е скоростопределящ стадий за цялата реакция, поради което реакцията се определя като мономолекулна. Скоростта на реакцията зависи единствено от концентрацията на субстрата:

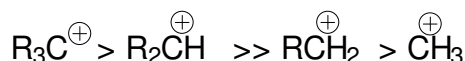
$$v = k [R-X]$$

т. е. реакцията е от първи порядък (X е халоген или добра напускаща група).

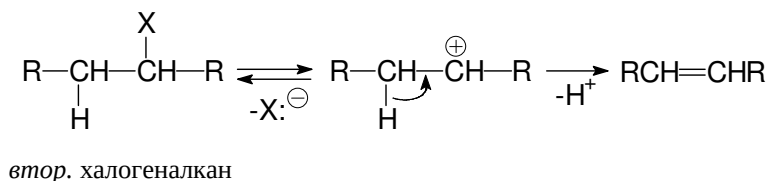
Освен даденият по-горе пример, хидролизата на *трет*-бутилхлорид, аналогично може да се отбележи и метанолизата на *трет*-бутилбромид – също по механизъм E1:



Както вече знаем, стабилността спада от третични към първични карбениеви йони (карбокатиони) до метил-катион:

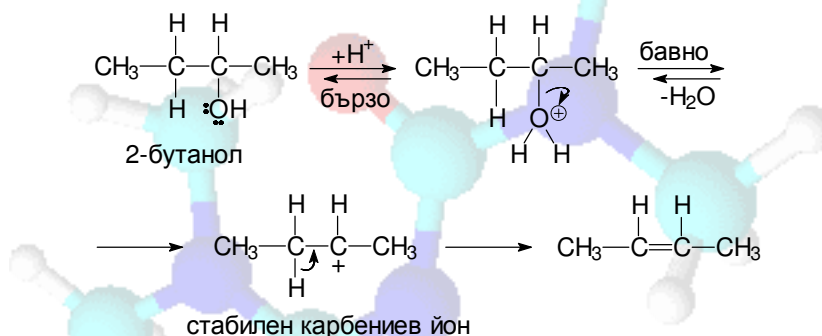


Следователно по механизъм E1 елиминирането ще протича най-лесно при третични халогенопроизводни или при третични алкохоли, но е възможно също и при вторични:



Трябва да се има предвид, че един и същ субстрат (халогенопроизводно, алкохол) може в зависимост от реакционните условия (температура, разтворител, реагент) да реагира както по мономолекулен, така и по бимолекулен механизъм, а често и по смесен механизъм, т. е. част от молекулите – по единия, друга част – по другия механизъм.

При алкохолите е необходимо първоначално хидроксилната група да се превърне в добра напускаща група като се протонира, но най-бавният стадий си остава образуването на карбениев йон. Под действието на основа, намираща се в реакционната среда, той се депротонира до алкен (в случая 2-бутен):

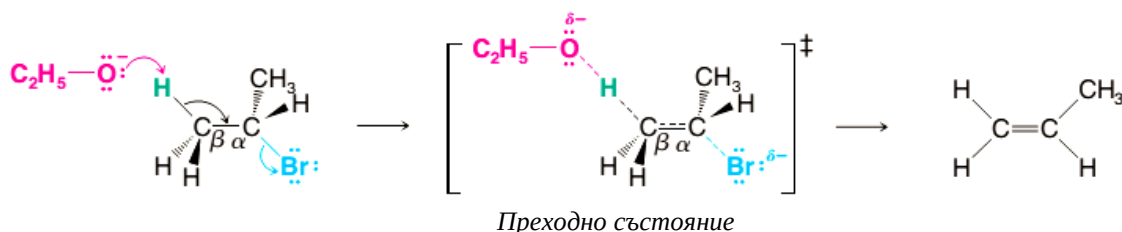


Ролята на основа може да играе хидрогенсулфатният йон $\text{HOSO}_2\text{O}^{\ominus}$ (ако се използва сярна киселина) или дори молекула вода (ако реакцията се провежда във водна среда).

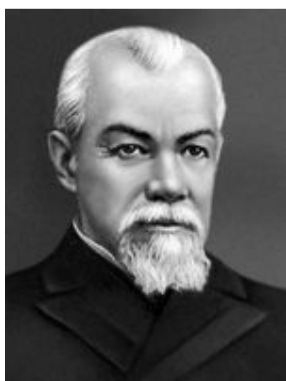
Бимолекулно елиминирание (E2)

Бимолекулното елиминирание (E2) протича по т. нар. *съгласуван*³ механизъм, което означава, че атаката на базичния анион за свързване на протона и отделянето на напускащата група става едновременно, т. е. съгласувано. В преходното състояние протонът все още не е докрай откъснат, а напускащата група – бром – все още не е докрай напуснала субстрата като анион. Това се означава с частични валентни връзки и частични електрични заряди: $\delta^{\ominus}$.

³ Англ. *concerted*. Нарича се също *синхронен* механизъм.



Наречен е „бимолекулен“, тъй като според кинетичното уравнение скоростта на реакцията зависи както от концентрацията на базата, така и от концентрацията на субстрата, т. е. реакцията е от *втори порядък*:



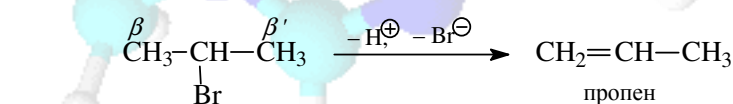
Фиг. 6: А. М. Зайцев

$$v = k [\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}][\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_3]$$

В органичната химия обикновено *порядък* и *молекулност* на реакцията съвпадат.

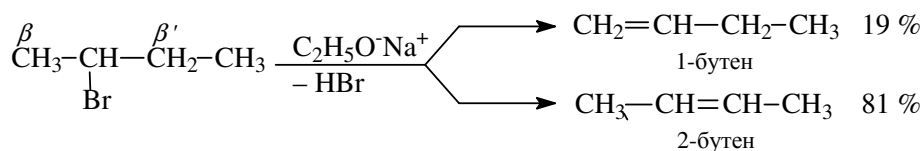
Преходното състояние на реакцията *E2* изисква точно определена пространствена конформация на елиминиралите се частици, т. е. **H** и **Br** (респ. **A** и **B**) трябва да са в антиперипланарно положение.

Правило на Зайцев⁴ (1875 г.). При елиминирането на **HBr** от 2-бромпропан е възможен само един алкен – пропен, тъй като е все едно от кой съседен (β или β') въглероден атом ще се отцепи протонът:



Това е валидно за всички случаи, когато при съседните β -въглеродни атоми има равен брой протони – продуктът може да е един единствен олефин.

Ако обаче се използва 2-бромобутан като субстрат, има две възможности за отделяне на протона (β или β'), при това ще се получат два позиционни изомера, 1-бутен и 2-бутен:

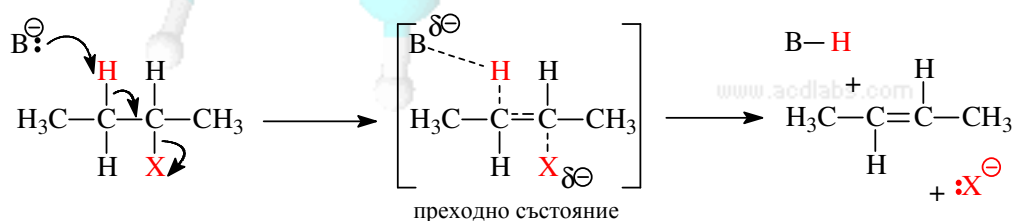


⁴ Александр Михайлович Зайцев (1841-1910) – руски химик-органик, любим ученик на А. М. Бутлеров. Завършил е Казанския университет (Русия). В периода 1862-1865 г. е усъвършенствал образованието си в лабораториите на Колбе в Марбургския университет (Германия) и на Вюрц в Париж. От 1865 г. е професор в Казанския университет.

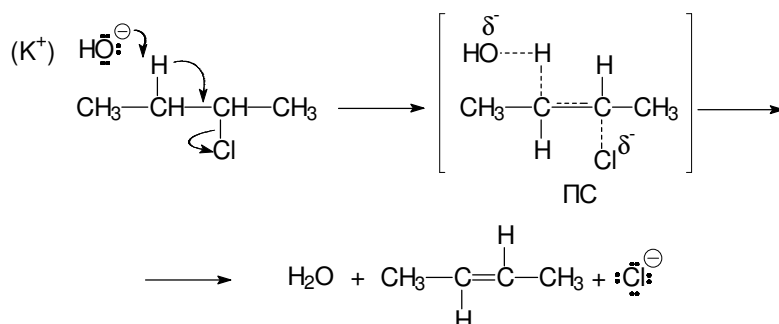
Статистически вероятността да се отцепи протон от метиловата група (CH_3) е по-голяма, отколкото от метиленовата (CH_2), в съотношение 3:2. Ето защо статистически трябва да очакваме че ще се получи смес от 60 % 1-бутен и 40 % 2-бутен. Реалните резултати от експеримента обаче са 19:81 % в полза на 2-бутена! Следователно тук е налице ясно изразено предпочитание – протонът се отделя предимно от онзи въглероден атом, при който е имало по-малко водородни атоми, т. е. от метиленовата (CH_2), а не от метиловата (CH_3) група. Това е една *региоселективна реакция*.

Ако при възможност за образуване на конституционно изомерни продукти, се получава само единият от тях, реакцията е **региоспецифична**. Ако се образува смес от очакваните изомери в съотношение, различно от статистически очакваното, реакцията е **региоселективна**.

Правилото на Зайцев гласи, че при възможност за получаване на изомерни алкени се получава предимно онзи от тях, в който има повече алкилови заместители около двойната връзка. Или с други думи – водород се отделя от онзи съседен въглероден атом, при който има по-малък брой водородни атоми. Обяснението е, че при *E2*-реакциите по-големият брой алкилови групи стабилизират преходното състояние, а освен това крайният продукт 2-бутен е термодинамично по-стабилен (по-беден на вътрешна енергия) от 1-бутен, т. е. важна роля играе както кинетичният, така и термодинамичният контрол:



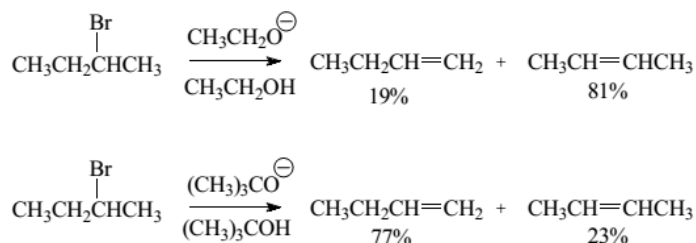
Ето конкретен пример – елиминиране на хлороводород с помощта на алкохолна калиева основа:



$$\begin{array}{c}
 \text{OH} \\
 | \\
 {}^1\text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2\text{CH}_3 \\
 | \quad | \\
 \text{CH}_3 \quad {}^4
 \end{array}
 \xrightarrow[80^\circ\text{C}]{\text{H}_2\text{SO}_4}
 \begin{array}{c}
 \text{CH}_2\text{CH}_3 \\
 / \quad \backslash \\
 \text{CH}_2 = \text{C} \\
 \backslash \quad / \\
 \text{CH}_3
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{C} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{C} = \text{CHCH}_3 \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{H}_3\text{C}
 \end{array}$$

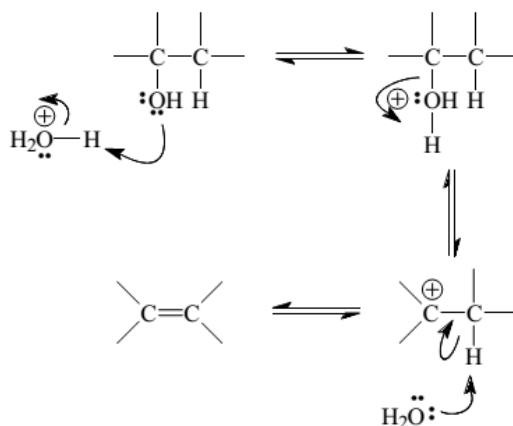
2-метил-2-бутанол 2-метил-1-бутен 2-метил-2-бутен
 10 % 90 %

Правилото на Зайцев не бива да се възприема абсолютно – региоселективността зависи от повече фактори и от някои реакционни параметри. При съпоставка на следните две реакции се набива в очи колко съществен например е обемът на използваната база при дехидрохалогенирането:

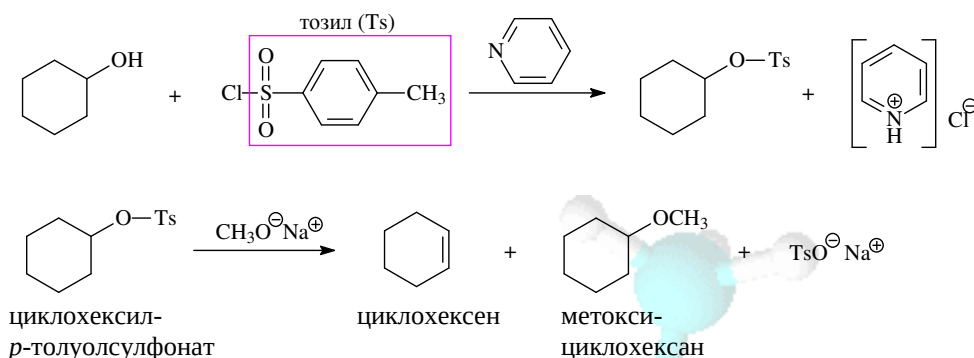


Очевидно тук става дума за невъзможност на обемистия *трет*-бутоксиден анион $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}^\ominus$ да проникне към метиленовата група, докато отнемането на протон от пространствено по-достъпната крайна метилова група не е проблем.

Както беше споменато, при дехидратацията на алкохоли в кисела среда хидроксилната група става добра напускаща група след като предварително се протонира до хидроксониев йон, който по-нататък се отцепва като молекула вода. Водата служи накрая и като основа, като подпомага отделянето на протона:

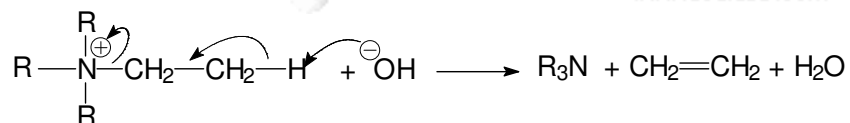


Друг често използван метод за получаване на алкени е превръщането на алкохолната група –ОН в *тозилат*, т. е. естер на *p*-толуенсулфонова киселина, за краткост наричана с тривиалното название „*тозилова киселина*” или Ts–ОН. В този случай добрата напускаща тозилокси-група (–OSO₂C₆H₄–CH₃ или –OTs) след отделяне от субстрата се превръща в стабилен слабо базичен анион [–]OSO₂C₆H₄–CH₃ („*тозилат*”-йон). В крайна сметка заедно с протона се елиминира *p*-толуолсулфонова киселина.

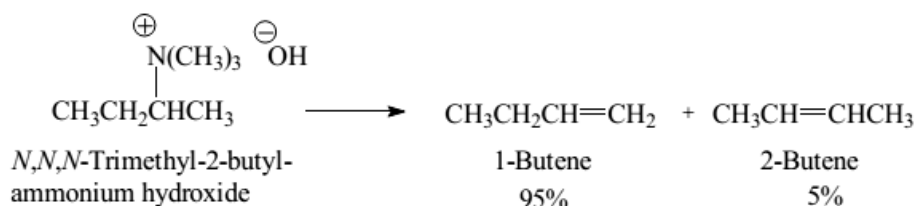


Успоредно протича и нуклеофилно заместване на тозилокси-групата до метоксициклохексан.

Правило на Хофман. Отнася се главно за по-особени реакции на елиминирание – т. нар. *хофманово разпадане* на кватернерни (четвъртични) амониеви хидроксиди [R₄N⁺][–]ОН, при което освен вода се отцепва и триалкиламин. За основа служи самият хидроксиден йон:

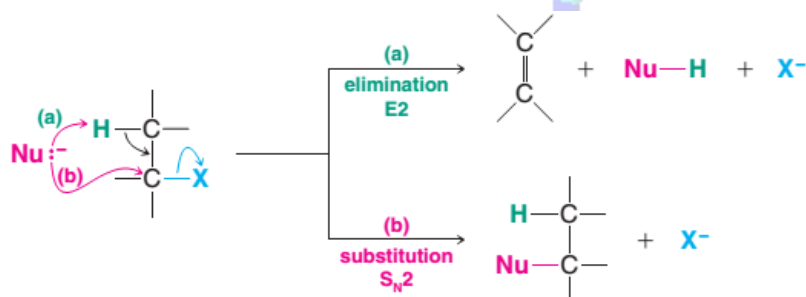


Съгласно *правилото на Хофман* протонът се отделя от онзи въглероден атом, при който има повече водородни атоми – от крайната метилова група (обратно на правилото на Зайцев), затова се получава главно 1-бутен и съвсем малко 2-бутен. Следната схема илюстрира *правилото на Хофман* и *хофмановото елиминирание*:



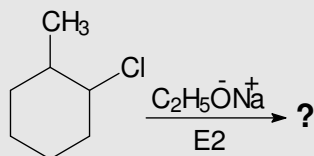
Тук обяснението е, че триалкиламониевата група е твърде обемиста и поради това насочва основата $^{\ominus}\text{OH}$ към крайната метилова група, която е пространствено достъпна за откъсване на протона.

Трябва винаги да се държи сметка за това, че при едни и същи условия заедно с елиминирането (E) протича и конкурентната реакция на нуклеофилно заместване (S_N). Това е така, защото много често основите са едновременно и нуклеофилни реагенти. Коя реакция ще преобладава, зависи от реакционните условия (температура, разтворител и пр.). Този проблем се обсъжда по-детайлно при теорията за реакциите на нуклеофилно заместване (вж. в раздела⁵ „Халогенопроизводни”). Условно се приема, че за елиминиране на халогеноводород по-успешно се използва реактивът *алкохолен разтвор на калиева основа* (KOH/EtOH), а за заместване на халоген с хидроксилна група – *воден разтвор на натриева основа* ($\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$). Следната схема е добра илюстрация за конкурентността между двете реакции $E2$ и S_N2 :



По правило, ако реагентът е добър нуклеофил, но слаба основа (например $\text{I}^{\ominus}$), ще преобладава нуклеофилното заместване, обаче силните основи обикновено са и добри нуклеофили (например $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^{\ominus}$) и тогава двете реакции (E и S_N) протичат успоредно. Относително силни основи, но слаби нуклеофили, са пространствено запрещените амини, като например триетиламин ($(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$) или диизопропиламин $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$ и др. Те се използват за ефективно елиминиране на халогеноводород.

Задача: Изразете $E2$ -механизма на следното превръщане:



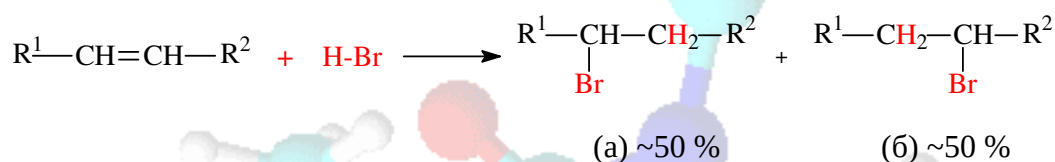
А какво ще се получи като втори продукт, ако конкурентно протича и нуклеофилно заместване S_N2 ?

Химични свойства

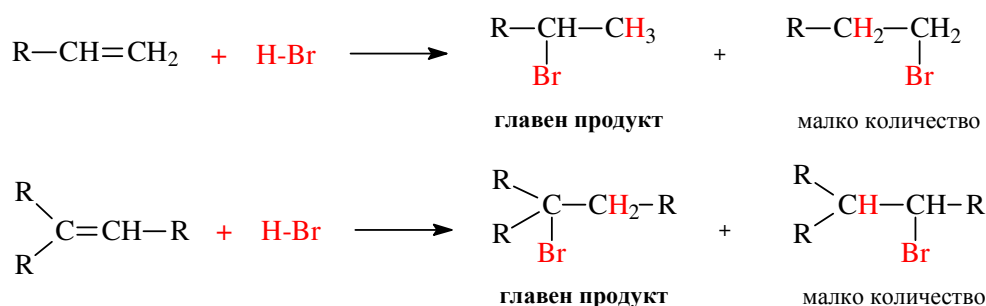
Реакции на електрофилно присъединяване (A_E)

Те протичат по два различни механизма в зависимост от това, дали се присъединяват несиметрични реагенти от типа $\delta^{\oplus}A-B^{\delta\ominus}$ или симетрични молекули като халоген (Cl_2 , Br_2 , I_2) и т. п.

(1) Присъединяването на $H-Hal$ ($H-X$) от типа $\delta^{\oplus}A-B^{\delta\ominus}$ към несиметрични алкени е **региоселективна** реакция (образува се *предимно* единият от възможните изомерни продукти). За да стане по-ясно това, първо ще разгледаме присъединяването на HBr към един симетрично заместен етилен: $R^1-CH=CH-R^2$, където R^1 и R^2 може да са еднакви или различни. Въпреки че тук са възможни два продукта (а) и (б), те структурно са много сходни и – както може статистически да се очаква – се получават с почти еднакви добиви:



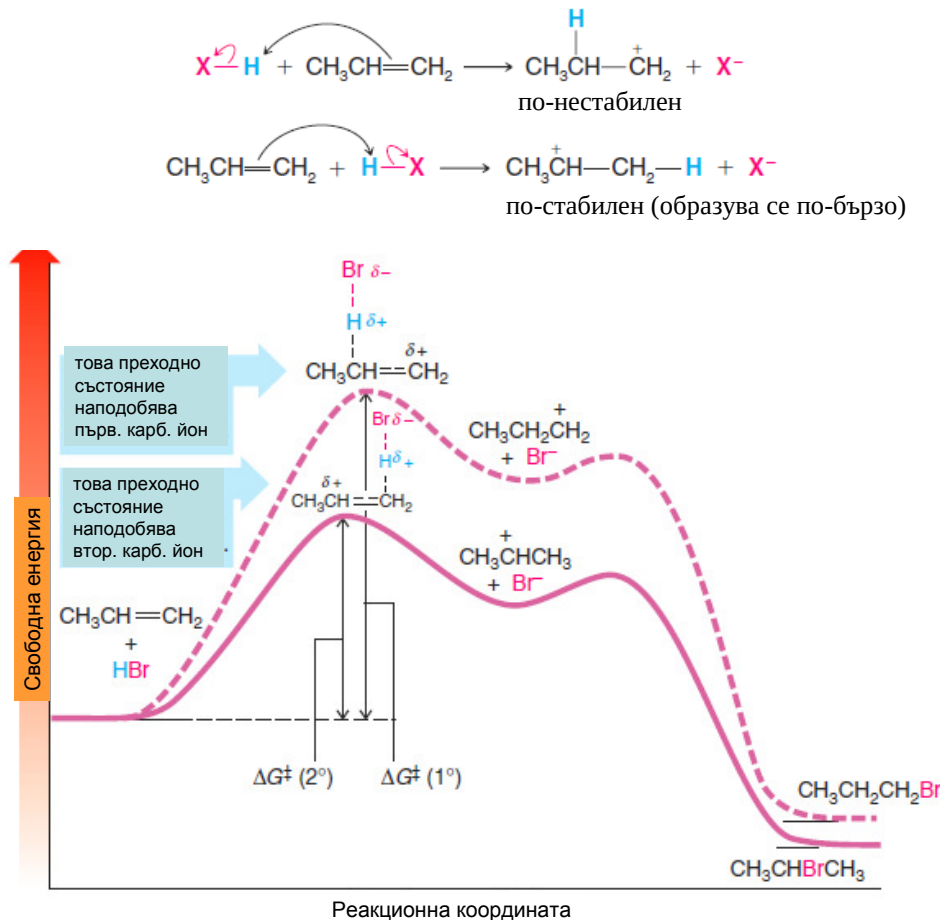
Ако обаче присъединяваме бромоводород към несиметрични алкени, като например $R-CH=CH_2$ или $R_2C=CH-R$, то енергията на преходните състояния за двата възможни изомерни продукта ще бъде различна и оттам единият ще се образува по-бързо от другия (кинетичен контрол) и ще преобладава в продуктовата смес. При това се оказва, че водородният атом от $H-Br$ се присъединява *предимно* към онзи от двата въглеродни атома, който притежава повече водородни атоми, т. е. който е по-хидрогениран:



Тези закономерности се обясняват с **механизма на електрофилното присъединяване**. Първоначално възникващият с протона (електрофил!) от $H-Br$ нестабилен π -

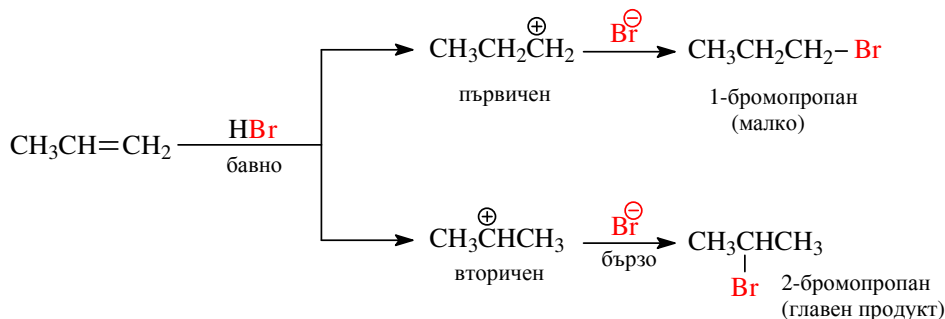
⁵ <http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/halogeno.pdf>

комплекс преминава лесно в σ -комплекс, който в случая е един карбениев йон. По-стабилният от възможните карбениеви йони⁶ се образува с по-голяма скорост (вж. Фиг. 7). Към него бързо (йонна реакция!) се свързва нуклеофилният анион на реагента ($\text{Br}^\ominus$) и така се получава стабилният краен продукт.



Фиг. 7: Енергетична диаграма на електрофилното присъединяване (A_E), обясняваща правилото на Марковников. Вторичният карбениев йон като междинен продукт има по-ниска енергия (по-стабилен) и това е свързано с понижаване на активиращата енергия, означена тук с $\Delta G^\ddagger(2^\circ)$.

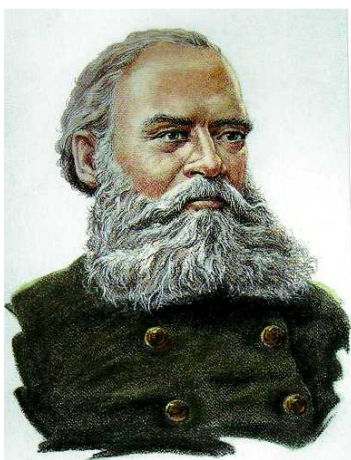
Реакционната схема, съответстваща на Фиг. 7, е следната:



⁶ Припомнете си стабилността на карбениевите йони: третични > вторични > първични > $[\text{CH}_3]^+$.

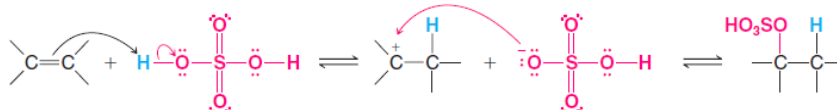
Реакционната способност на халогеноводородите спрямо реакцията A_E спада в реда $HI > HCl > HBr > HF$ (помислете за разумно обяснение на този факт!). Присъединяването на HF обикновено се съпровожда от полимеризация на алкена.

Правило на Марковников⁷ (определение): при присъединяване на несиметрични реагенти към несиметрични алкени електрофилната (електроположителната) част $A^{\delta\oplus}$ на реагента $^{\delta\oplus}A-B^{\delta\ominus}$ (обикновено това е $H^{\delta\oplus}$ или $H^{\oplus}$) се присъединява към онзи въглероден атом от двойната връзка, при който има повече водородни атоми, т. е. така, че да се получи по-стабилен междинен карбокатион.⁸

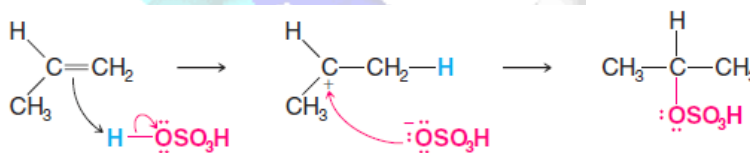


Фиг. 8: В. В. Марковников

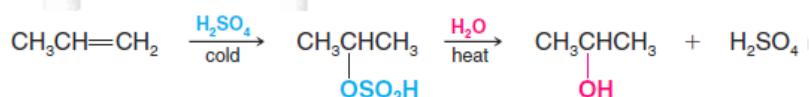
(2) **Присъединяване на сярна киселина**, H_2SO_4 . Протича по правилото на Марковников (Фиг. 8), като отрицателната част на реагента е хидрогенсулфатният йон $[HSO_4]^-$.



Например пропилен и сярна киселина:



Получава се кисел изопропилов естер на сярната киселина или *изопропил-хидрогенсулфат*. От него след хидролиза може да се добие 2-пропанол:



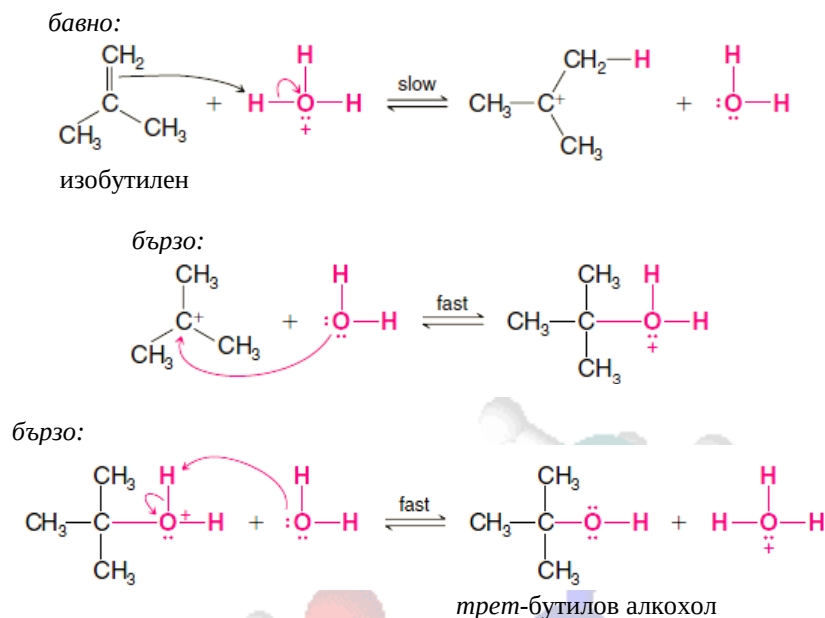
Това е индиректен начин за присъединяване на вода към пропен.

(2) **Присъединяване на вода (хидратация)**, H_2O/H^+ . Протича както с всеки друг несиметричен реагент $^{\delta\oplus}H-\delta\ominus OH$, но се катализира от протонни киселини и първият стадий е относително бавното обратимо присъединяване на протон към двойната връзка. Получаващият се междинно карбениев йон всъщност е σ -комплексът и

⁷ Владимир Васильевич Марковников (1837–1904) – завършва Казанския университет в Русия през 1860 г. Отначало работи като лаборант, по-късно специализира в Западна Европа при Байер, Ерленмайер и Колбе. На 32 години става професор, преподава в университетите на Казан и Москва.

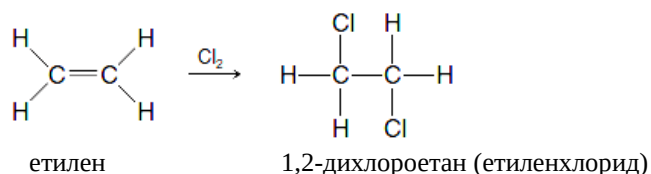
⁸ Англ.: In the ionic addition of an unsymmetrical reagent to a double bond, the positive portion of the adding reagent attaches itself to a carbon atom of the double bond so as to yield the more stable carbocation as an intermediate (Solomons & Fryhle, 10th Ed.).

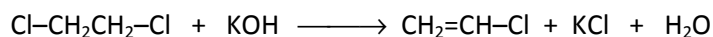
този стадий определя реакцията като електрофилна. Всъщност механизмът на хидратацията на алкени е същият, както при елиминирването на вода от алкохоли, но в обратната посока (*принцип на микроскопичната обратимост*)! Правилото на Марковников е в сила:



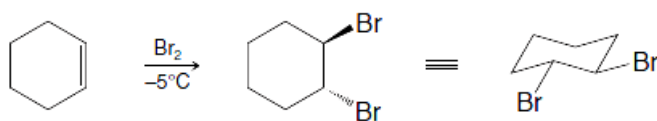
(3) **Присъединяването на халоген (халогениране)**, X_2 или $(Hal)_2$, протича през т. нар. „ониеви” йони (бромониев, хлорониев, йодониев), които представляват триатомни хетероциклени йони, включващи халогена като хетероатом. Още в началото да отбележим, че присъединяването на йод (I_2) към двойната връзка $C=C$ е равновесна реакция, изтеглена към алкен и йод, и поради това няма особено практическо значение. Присъединяването на флуор (F_2) е твърде бурно и се съпътства от окислителни реакции – също няма практическо значение. Ето защо ще имаме предвид главно хлорирането и бромирването, при което се получават *вицинални* (съседни) дихалогенопроизводни на алканите или циклоалканите. Бромирването се използва като качествена реакция за доказване на двойна връзка – от алкени червеният разтвор на бром в тетрачлорметан се обезцветява веднага.

Хлорирането на етилен се прилага промишлено при производството на *вициналния* 1,2-дихлороетан (етилехлорид, $Cl-CH_2CH_2-Cl$), който е много добър органичен разтворител и изходна суровина за добив на винилхлорид:

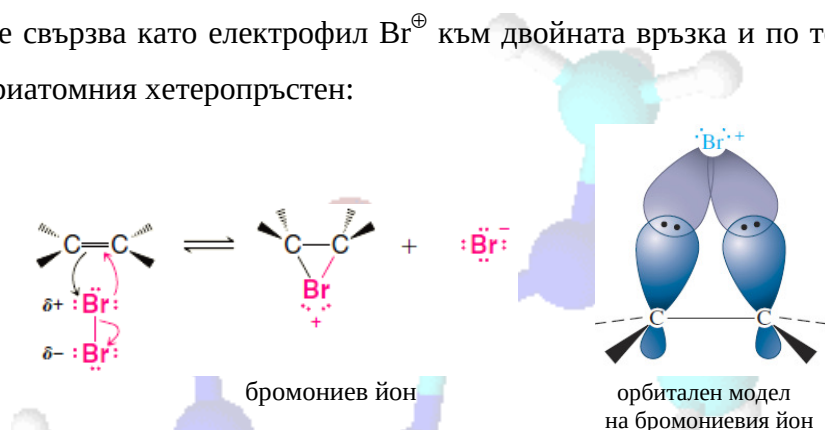




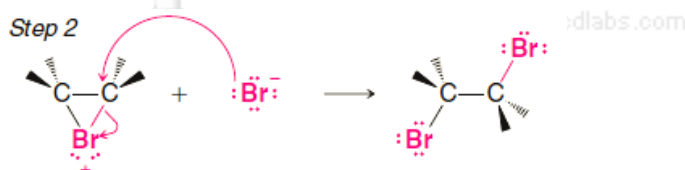
Бромирането на циклохексен протича региоспецифично до *транс*-1,2-дибромоциклохексан:



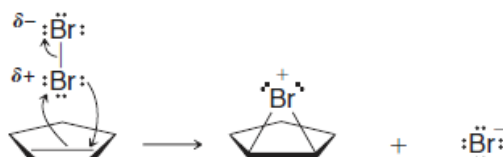
За обяснение на тази региоспецифичност се приема, че в хода на реакцията се създава триатомен пръстен с хетероатом положително зареден бром. Подобни йони се наричат „халониеви йони“, в случая на бромиране – бромониев йон. При доближаване на бромната молекула към π -връзката се предизвиква динамична поляризация на връзката $\delta^{\oplus}\text{Br}-\text{Br}\delta^{\ominus}$, при което по-далечният бром се отделя като анион, а по-близкият се свързва като електрофил $\text{Br}^{\oplus}$ към двойната връзка и по този начин се образува триатомния хетеропръстен:

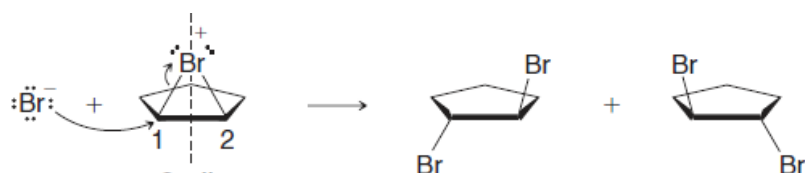


Този стадий е по-бавен и е скоростопределящ. В следващия стадий бромониевият йон търпи тилна атака от нуклеофила $\text{Br}^{\ominus}$, като едновременно с това триатомният пръстен се отваря и двата бромни атома заемат антиперипланарно положение:



Вторият стадий напомня на бимолекулното нуклеофилно заместване. Ето как ще изглежда този механизъм конкретно за бромирането на циклопентена:

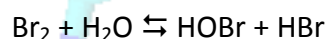
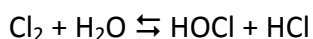




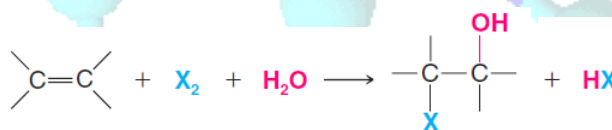
транс-1,2-дибромоциклопентан (рацемична смес)

Обърнете внимание, че бромидният йон (Br^-) с еднаква вероятност може да атакува както въглеродния атом № 1, така и съседния въглерод № 2, поради което възниква смес от двете енантиомерни форми на продукта в равни количества (рацемична смес).

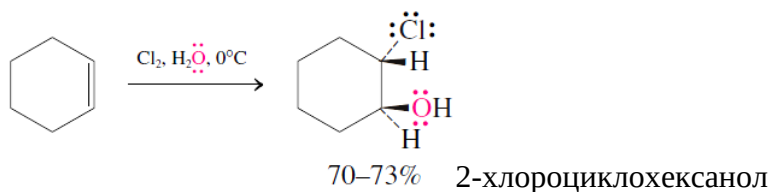
(4) **Присъединяване на халоген и вода – синтез на халогенхидрини.** Хипохлористата киселина (HOCl) е много слаба ($\text{pK}_a = 7.53$), а хипобромистата (HOBr) – още по-слаба ($\text{pK}_a = 9.24$). Затова те не се присъединяват като киселини $\text{H}-\text{OX}$, а като халоген и вода и междинно се преминава през съответния халониев йон. Тази концепция се основава на известните от неорганичната химия равновесия:



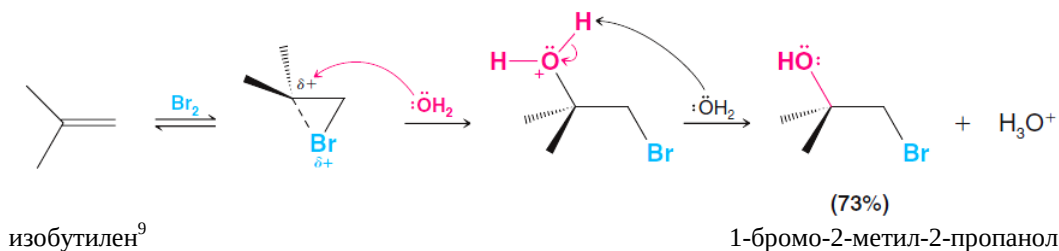
т. е. хипохлористата и хипобромистата киселина са винаги в равновесие със свободен халоген (X_2).



Получените съединения са β -халогенирани алкохоли, наричани общо **халогенхидрини**, например от етилен се получава **етилен-хлорхидрин** ($\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cl}$), а от циклохексен – **циклохексен-хлорхидрин**:



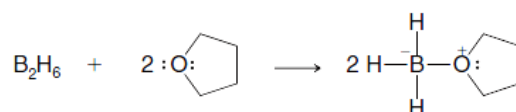
Региоселективността на реакцията може да се обясни с бромирането на изобутилен:



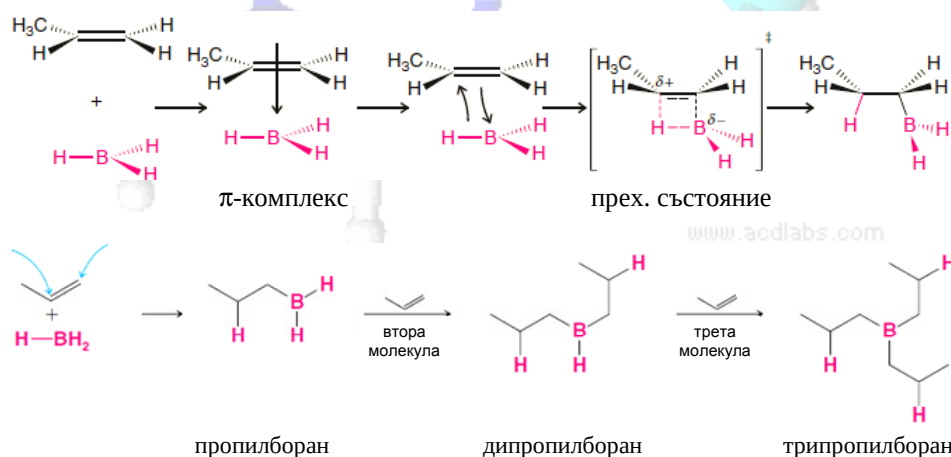
⁹ В този тип формули, ако в края на валентните черти липсва друг заместител, по подразбиране там има метилова, метиленова или метинова група.

Водната молекула атакува като нуклеофил въглеродния атом от бромониевия йон, означен с δ^+ , който наподобява третичен карбениев йон, така че бромът остава свързан с по-хидрогенирания въглероден атом. Всъщност формално се спазва правилото на Марковников за електроположителната (електрофилната) част на реагента, която в случая е Cl или Br.

(5) **Присъединяване на боран** ($2 \text{ BH}_3 \rightleftharpoons \text{B}_2\text{H}_6$) (**хидробориране**). Диборанът¹⁰ (B_2H_6) при разтваряне в етилов етер или в тетраhydroфуран образува донорно-акцепторен комплекс на борана (BH_3):

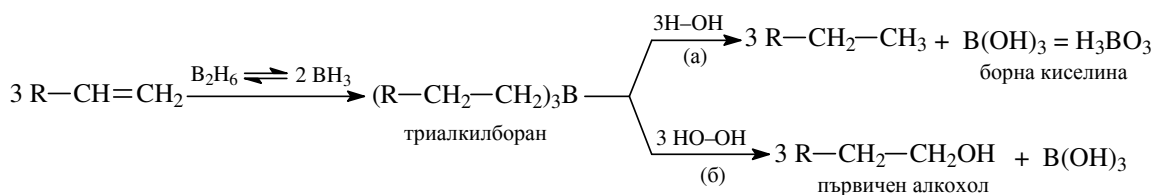


Този комплекс освобождава боран, ковалентно съединение, в което връзките $\text{H} \leftarrow \text{B} <$ са поляризирани така, че водородът е по-електроотрицателната, а борът – по-електроположителната част на реагента, т. е. $\delta^- \text{H} \leftarrow \text{B}^{\delta+}$. По тази причина, съгласно общата формулировка на правилото на Марковников, електроположителната част ($-\text{BH}_2$) се присъединява към по-хидрогенирания, а електроотрицателната ($\delta^- \text{H} \leftarrow$) към другия въглероден атом. И това се отнася за трите връзки B–H, както е показано на схемата по-долу за реакцията на пропилен с боран:

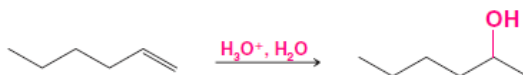


Към това се трябва да се добави и по-добрата пространствена достъпност до крайната метиленова група. Продуктът е трипропилборан (общо наименование *триалкилборан*, R_3B). Процесът е наречен **хидробориране на алкени**. Получените триалкилборани могат по-нататък да бъдат превърнати или (а) в **алкани** чрез хидролиза, или (б) в **алкохоли** чрез окисление с водороден пероксид:

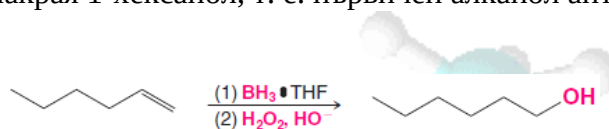
¹⁰ Припомнете си молекулния строеж на диборана B_2H_6 от неорганичната химия.



След хидробориране-окисление в крайна сметка се образуват алкохоли анти-Марковников. Така например, ако към 1-хексен се присъедини вода в присъствие на киселина, ще се получи 2-хексанол в съответствие с Марковников:

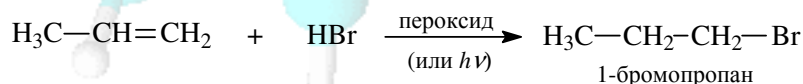


Докато ако проведем първо хидробориране и после окисление с водороден пероксид, ще изолираме накрая 1-хексанол, т. е. първичен алканол анти-Марковников:



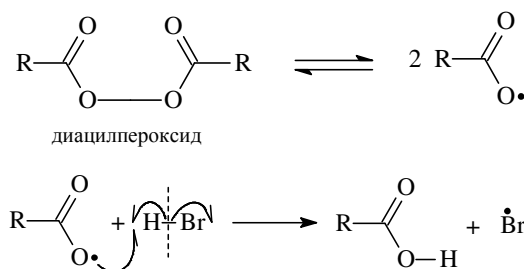
Задача. Изразете схема на взаимодействието на 1-метилциклохексен последователно с диборан и с водороден пероксид. Какво би се получило, ако се присъедини директно вода/ H^+ към същия циклоалкен? Назовете продуктите.

(6) Реакции на радикалово присъединяване (A_R). В присъствие на пероксиди (прекиси) $[\text{ROOR}$ или $\text{RCO}-\text{OO}-\text{COR}]$ реакцията протича по радикалов механизъм и поради това – обратно на правилото на Марковников¹¹. Така от пропилен се получава 1-бромпропан, а не изопропилбромид:



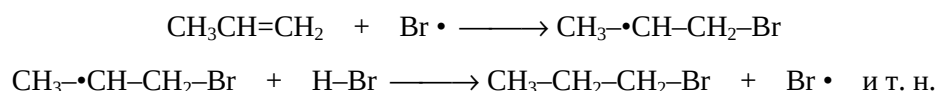
катализатори: пероксиди $\text{R}-\text{O}-\text{O}-\text{R}$ или диацилпероксиди $\text{R}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}$

Най-често се използват т. нар. **диацилпероксиди**, които при нагряване лесно се разпадат до свободни радикали, предизвикващи хомолиза на бромоводородната молекула до карбоксилна киселина и бромнен радикал (атом):



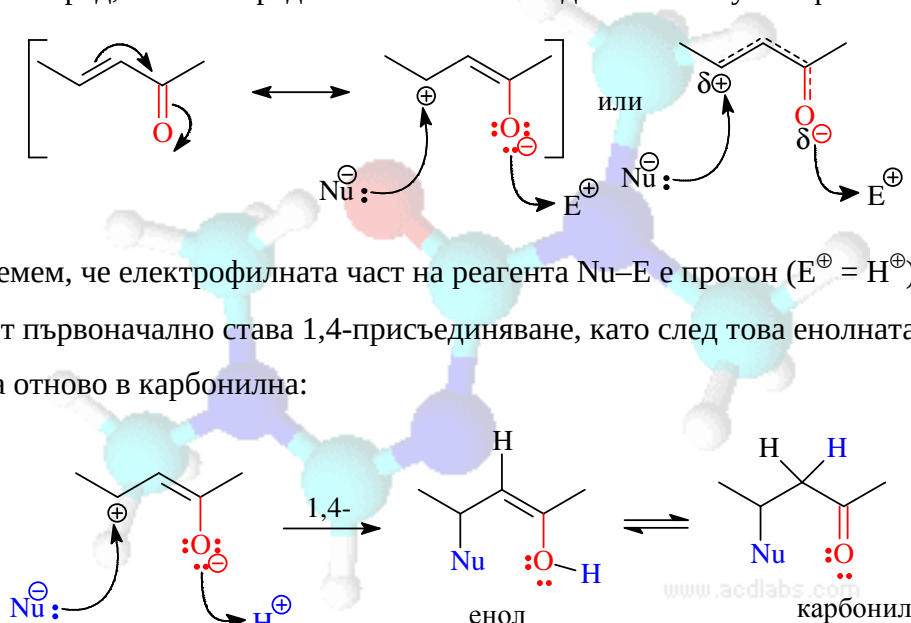
¹¹ *Общ принцип в химията:* ако при различни условия от едни и същи изходни вещества се получават различни продукти, то реакциите протичат по различни механизми!

По-нататък реакцията следва по принцип познатия верижно-радикалов механизъм:



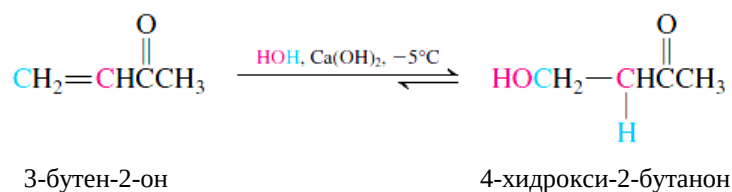
Полученият 1-пропилбромид е анти-Марковников, защото междинно се образува по-стабилният вторичен радикал $[\text{CH}_3\cdot\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Br}]$, а не алтернативно възможният първичен радикал $[\text{CH}_3-\text{CH}(\text{Br})-\text{CH}_2\cdot]$.

(7) **Реакции на спрегнато нуклеофилно присъединяване (A_N)** към активирана двойна връзка. Когато двойната връзка е спрегната с електроноакцепторна група (алдехидна $-\text{CHO}$, кетонна $-\text{COR}$, карбоксилна $-\text{COOH}$, цианидна $-\text{CN}$, нитрогрупа $-\text{NO}_2$ или друга група с поляризирана π -връзка), на β -място се създава частичен положителен заряд, а това е предпоставка за взаимодействие с нуклеофили¹².



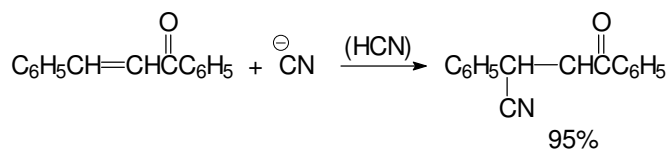
Ако приемем, че електрофилната част на реагента $\text{Nu}-\text{E}$ е протон ($\text{E}^+ = \text{H}^+$), то всъщност първоначално става 1,4-присъединяване, като след това енолната форма се връща отново в карбонилна:

Пример 1: Нуклеофилно присъединяване на вода към спрегнати кетони в присъствие на базичен катализатор (калциев хидроксид):



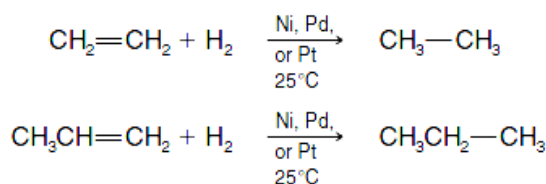
Пример 2: Нуклеофилно присъединяване на циановодород към спрегнатия кетон 1,3-дифенилпропенон (халкон):

¹² Вж. https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleophilic_conjugate_addition

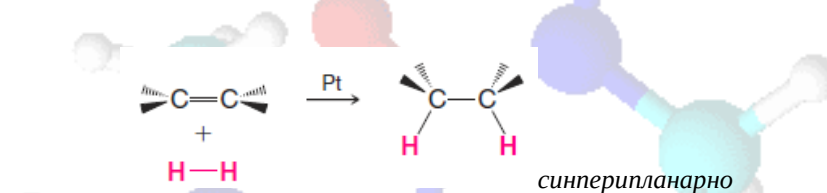


2,4-дифенил-4-оксобутанонитрил

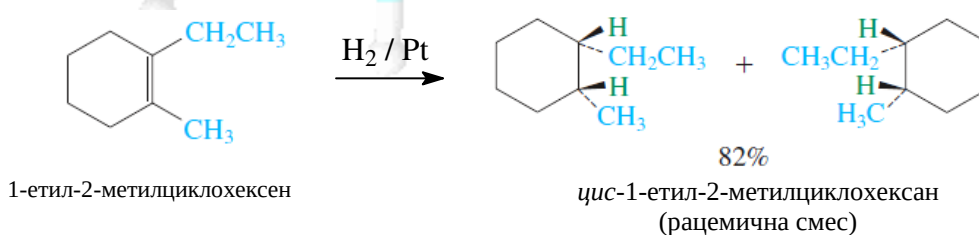
(8) **Каталитично хидрогениране на алкени** (катализатори: Pt, Pd, Ni) – присъединяване на молекулен водород. Така от ненаситени се получават наситени въглеводороди.



Каталитичното хидрогениране е **стереоспецифична реакция** – двата водородни атома се присъединяват от една и съща страна на двойната връзка, нарича се още **син-присъединяване** (двата нови водорода са в синперипланарно положение).

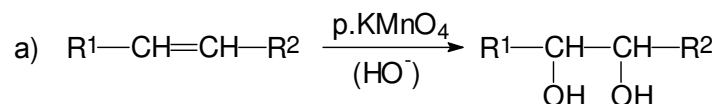


По тази причина, ако изходното съединение е циклично, се образуват само съответните **цис-изомери**:

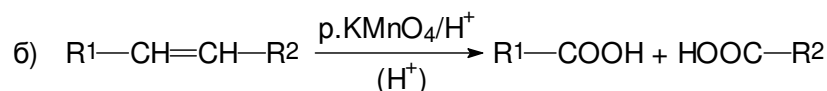


(9) **Окисление.** В зависимост от окислителя и от реакционните условия от алкените могат да се получат продукти от различни класове органични съединения. Ще разгледаме тук четири типа важни окислителни реакции.

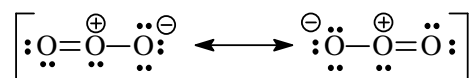
а) Окисление с разреден воден разтвор на калиев перманганат в неутрална или слабо алкална среда $\longrightarrow$ вицинални двувалентни алкохоли (гликоли):



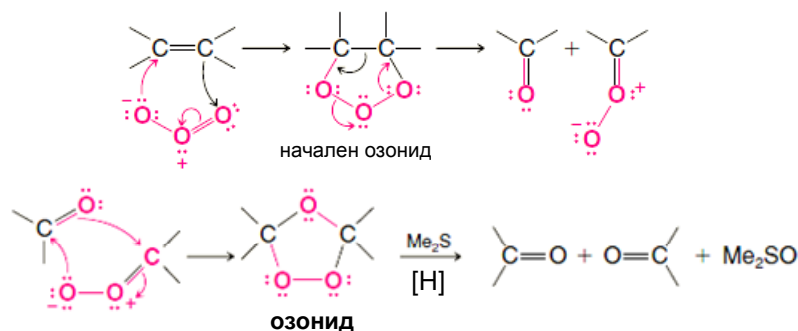
б) Окисление с воден разтвор на KMnO_4 в присъствие на силна киселина $\longrightarrow$ разпадане с разкъсване на веригата до смес от карбоксилни киселини:



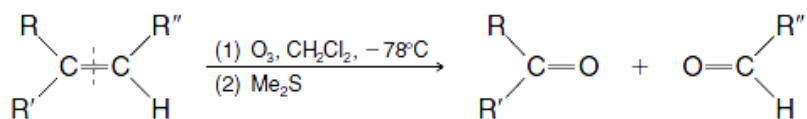
в) Окисление с озон (**озонолиза**) $\longrightarrow$ смес от карбонилни съединения – алдехиди или кетони. Строежът на озона обикновено се представя като резонансен хибрид:



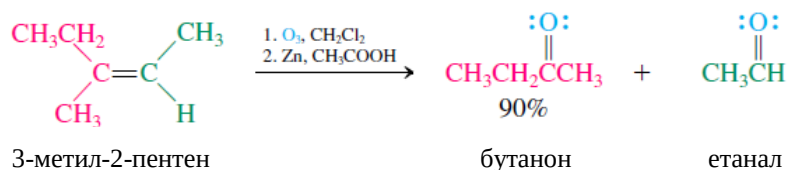
Озонолизата се провежда в два стадия. Първоначално към двойната връзка става 1,3-присъединяване на молекулата на озона до начален (или първичен) озонид, който се прегрупира в стабилен петатомен хетероцикъл, наречен **озонид**. Той впоследствие се редуцира с диметилсулфид ($\text{CH}_3\text{-S-CH}_3$) или с цинк и оцетна киселина ($\text{Zn/CH}_3\text{COOH}$) до алдехиди или кетони.



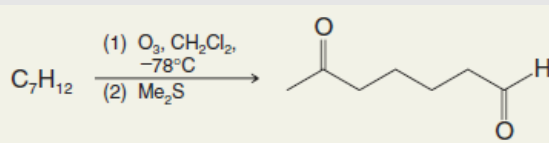
Най-общо схемата на озонолизата може да се изрази така:



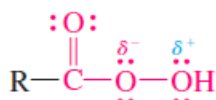
По получените крайни карбонилни продукти може да се съди за мястото на двойната връзка в изходния алкен. Това се практикува при изясняване на строежа на природни ненаситени съединения. Ето един пример:



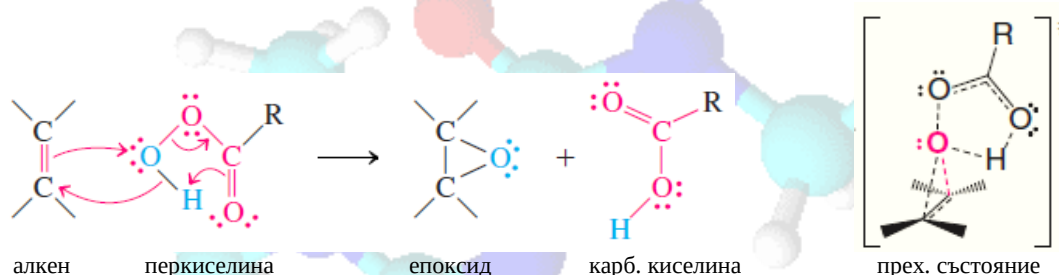
Задача. Неизвестен алкен с брутна формула C_7H_{12} след озонлиза дава един единствен продукт – дикарбонилно съединение. Какъв ли е бил строежът на изходния алкен? Дайте наименованията.



г) Окисление с пероксикарбоксилни киселини (перкиселини, RCO_3H) – реакция на *Прилежаев*. Получават се триатомни хетероциклени съединения, наречени **епоксиди** или **оксирани**. Пероксикиселините са производни на водородния пероксид и имат следния строеж:



Механизмът на реакцията по принцип е електрофилно *син*-присъединяване на кислороден атом към двойната връзка (забележете – крайният кислороден атом е електрофилен и носи δ^+). Протича съгласувано (синхронно) преразпределение на химичните връзки до епоксид (оксирани) и карбоксилна киселина:

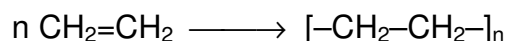


(В посоченото преходно състояние – по дефиниция – старите връзки не са докрай разкъсани, а новите още не са докрай образувани.)

Наименованията по IUPAC и свойствата на епоксидите са разгледани по-подробно заедно с етерите в раздела „Етери и епоксиди“¹³.

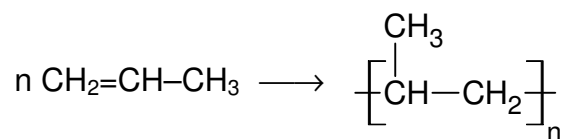
(10) **Полимеризация на алкени.** Тя най-често се катализира от минерални киселини (катионна полимеризация) или от свободни радикали (радикалова полимеризация). Прилага се в промишленото производство на ценни за бита и за техниката пластмаси на полимерна основа. Наименованията на полимерите се образуват като пред името на съответния мономер се поставя представката „поли“. Примери:

(а) **Етилен** → **полиетилен** (ПЕ или РЕ): кат. H^+ или $RO^\bullet$

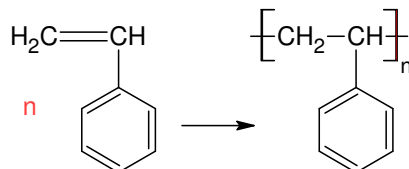


¹³ <http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/eth&epox.pdf>

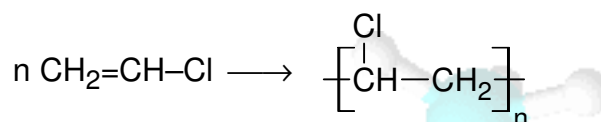
(б) **Пропилен** → **полипропилен** (ПП или PP): кат. H^+ или $RO^\bullet$



(в) **Стирен** (стирол) → **полистирен** (полистирол, PS):



(г) **Винилхлорид** → **поливинилхлорид** (PVC):

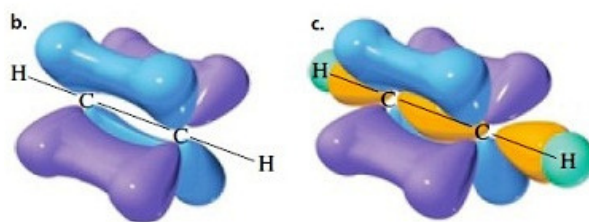


По-подробно полимеризацията и използването на полимерите във фармацията и в техниката се обсъжда в раздела „Синтетични полимери“¹⁴.



И. Иванов © 3.09.2015

¹⁴ <http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/lect.htm>

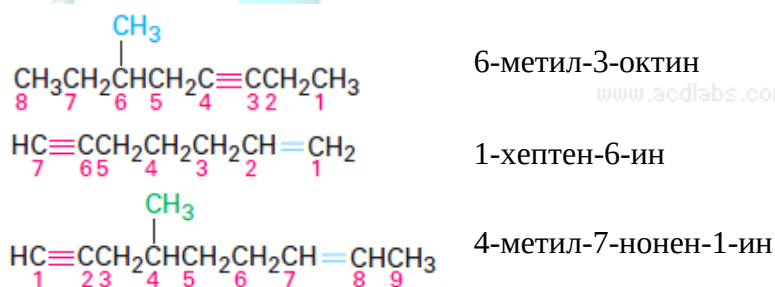


АЛКИНИ — ПОЛУЧАВАНЕ И СВОЙСТВА

Номенклатура. Алкините имат брутна формула C_nH_{2n-2} . Наименованията им се образуват от тези на алканите, като вместо „-ан” се добавя наставката за тройна връзка „-ин”¹. Наричат се още *ацетиленови въглеводороди*, а някои по-прости алкини се назовават често като производни на ацетилена:

Формула	по IUPAC	Рационална номенклатура
$HC\equiv CH$	етин	ацетилен
$CH_3-C\equiv CH$	пропин	метилацетилен
$CH_3-C\equiv C-CH_3$	2-бутин	диметилацетилен
$CH_3-CH_2-C\equiv CH$	1-бутин	етилацетилен

Съединения с повече от една тройна връзка се наричат „диини”, „триини” и т. н. При едновременно наличие на двойна и тройна връзка се наричат „енини” (но не „инени”), броенето започва от онзи край, до който една от сложните връзки е по-близо, а при еднаква отдалеченост двойната връзка дава предимство. Ето още примери за наименования по IUPAC:



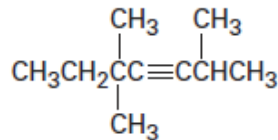
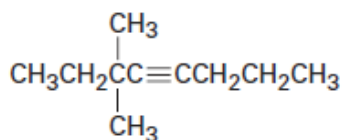
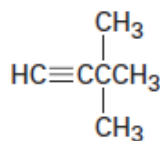
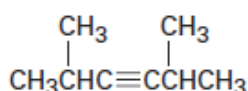
Наименования на по-важните въглеводородните остатъци (сравнение):

$CH_2=CH-$ винил (етенيل)	$HC\equiv C-$ етинил	$HC\equiv C-CH_2-$ пропаргил ²
$CH_3CH_2CH_2CH_2-$ бутил-	$CH_3CH_2CH=CH-$ 1-бутенил-	$CH_3CH_2C\equiv C-$ 1-бутинил

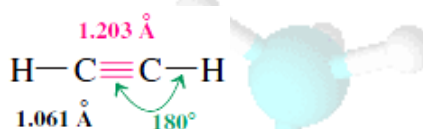
¹ На английски „-yne” [-ain], напр. ethyne с произношение [ˈiːθaɪn] или [ˈeθaɪn]; propyne, 1-butyne, etc.

² Тривиално наименование, което произлиза от пропаргилков алкохол: $HC\equiv C-CH_2-OH$; по IUPAC се нарича 2-пропинил.

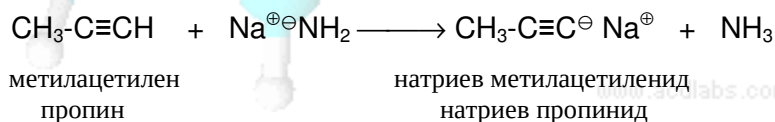
Задача. Съставете наименованията по IUPAC на следните съединения, съдържащи тройна връзка.



Строеж. Въглеродните атоми, свързани с тройната връзка, са в sp -хибридизация, валентният ъгъл е 180° , т. е. молекулата е линейна. Дължината на връзката $\text{C}\equiv\text{C}$ е 120 pm, а на връзката $\text{C}-\text{H}$ е 106 pm:



Този електронен строеж³ определя и главните химични свойства на алкините: реакции на електрофилно присъединяване (A_E) към тройната връзка. Но за разлика от алкените тук са възможни и реакции на нуклеофилно присъединяване (A_N), а алкините с тройна връзка в края на веригата (от типа $\text{R}-\text{C}\equiv\text{CH}$) се отнасят като слаби CH -киселини и с метали като Na, Ca, Ag, Cu и др. дават соли, наречени *ацетилениди* или *алкиниди*⁴:

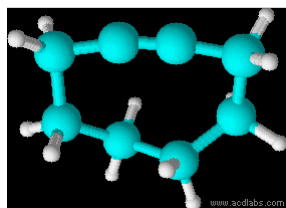


Самият ацетилен е двуосновна CH -киселина и може да образува ацетилениден ди-анион, както в динатриев ацетиленид $\text{Na}^+\text{:C}\equiv\text{C:}^-\text{Na}^+$ (безцветни кристали) или калциев ацетиленид $[\text{:C}\equiv\text{C:}]^2-\text{Ca}^{2+}$, известен също като *калциев карбид* (CaC_2). Алкинидите са реакционноспособни частици с базичен характер и освен това се използват като нуклеофили в реакциите S_N .

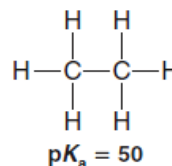
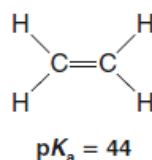
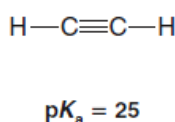
При сравнение на експериментално определените стойности за pK_a на ацетилен, етилен и етан

³ Вж. цветния модел в началото над заглавието на този раздел.

⁴ Да не се бърка с „актиниди” – група елементи от периодичната система.



Фиг. 1: Молекулен модел на циклооктин

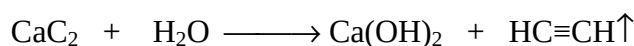


се забелязва, че колкото s-характерът на даден въглероден атом е по-голям, толкова по-компактно до атомното ядро е свободната електронна двойка на съответния карбанион, това го стабилизира и поради това той по-лесно се образува:

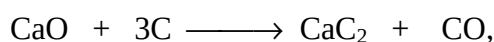
Въглеводород	pK_a	хибридизация	s-характер
Етин (ацетилен, $\text{CH}\equiv\text{CH}$)	26	sp	50%
Етилен ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$)	44	sp^2	33%
Етан (CH_3-CH_3)	50	sp^3	25%
За сравнение: циановодород ⁵ ($\text{HC}\equiv\text{N}$)	9.2	sp	50%

Възможни ли са циклоалкини? Циклоалкинът с най-малък пръстен, стабилен при стайна температура, е *циклооктин* (Фиг. 1). В малките пръстени (от 3 до 7 атома) би имало значително напрежение на пръстена заради стремежа на вътрешния валентен ъгъл $\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}$ да се изправи до 180° , тъй като геометрията на sp -хибридизираните въглеродни атоми би трябвало да е линейна.

Физични свойства. При обикновени условия ацетиленът е безцветен газ без мириса. Не може да се съхранява втечен под налягане, защото при опит за компресия се взривява ($\text{C}_2\text{H}_2 \longrightarrow 2\text{C} + \text{H}_2$). Затова за ацетиленовите горелки той се получава на момента от калциев карбид и вода с помощта на т. нар. *ацетиленов генератор*:



Калциевият карбид се добива от негасена вар⁶ (CaO) и кокс (C) при много висока температура (2000°C) в специални пещи:

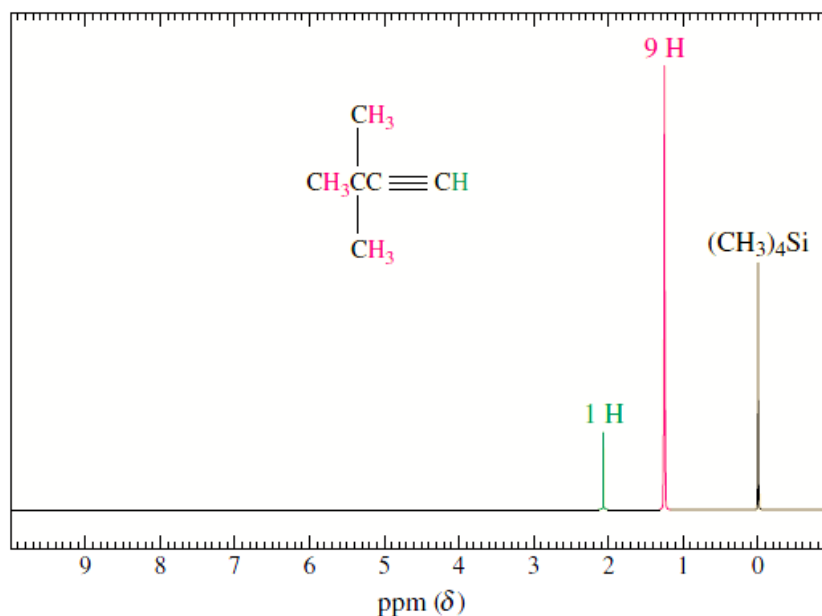


⁵ Водният разтвор на HCN е известен като циановодородна (синилна) киселина, соли *цианиди*. Електроноакцепторният хетероатом N силно повишава киселинността.

⁶ Припомням: получава се при 900°C от варовик по класическата схема: $\text{CaCO}_3 \longrightarrow \text{CO}_2 + \text{CaO}$.

Следователно получаването на ацетилен през калциев карбид е първата стъпка на лабораторния преход от неорганичната към органичната природа.

¹H-ЯМР-Спектри. За разлика от алкениловите протони, които са деекранирани и дават сигнали в интервала 4.6–5.7 м.ч., то протоните, свързани със sp-хибридизирани въглеродни атоми се проявяват към по-силното поле в интервала 1.7–3.1 м.ч., т. е. те са екранирани от полето на π-електроните на тройната връзка (Фиг. 2).

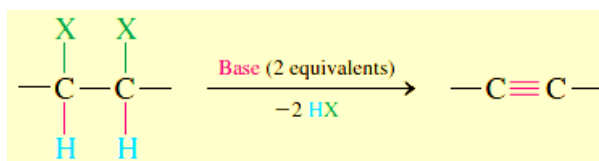


Фиг. 2: ¹H-ЯМР-Спектър на 3,3-диметил-1-бутин. Сигналят на алкиниловия протон е при 2.06 м.ч., а сигналят при 1.24 м.ч. е за 9H от трите еквивалентни метилови групи.

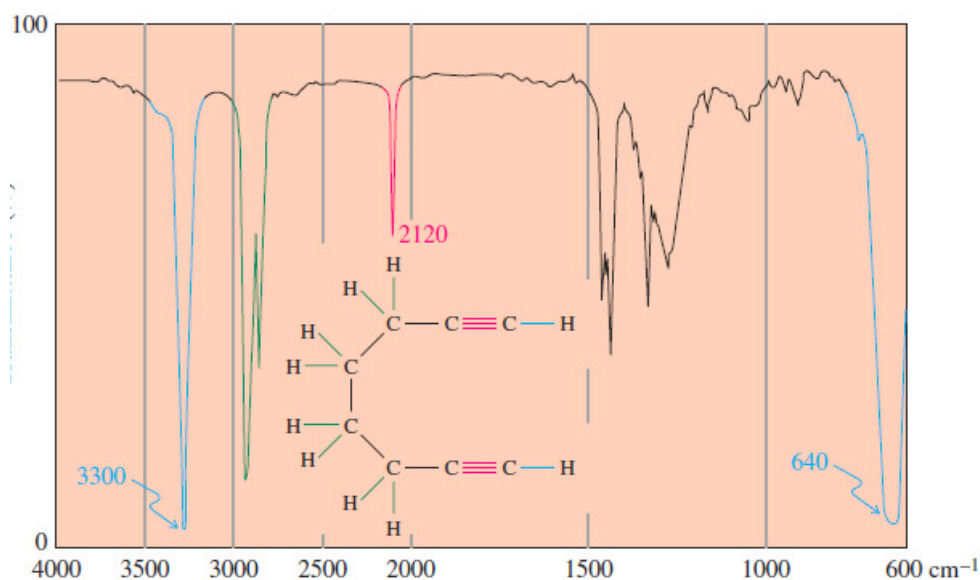
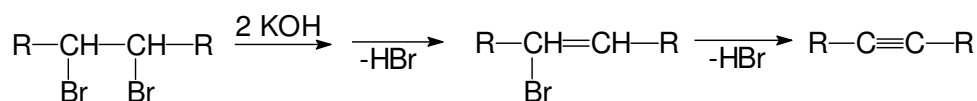
ИЧ-Спектри. Валентните трептения на връзката алкинил-водород поглъщат при 3260–3330 см⁻¹, а на тройната връзка C≡C – при 2100–2260 см⁻¹ (Фиг. 3). В тази област на ИЧ-спектъра (около 2100 см⁻¹) се появяват ивици само още за тройната връзка C≡N на цианогрупите (ν_{C≡N}).

Получаване. Освен традиционния промишлен метод за добиване на ацетилен, описан по-горе, съществуват принципно два общи метода за получаване на алкини.

1. От вицинални (съседни) дихалогеноалкани чрез елиминирание (E2). С помощта на основа се елиминират последователно два мола халогеноводород:

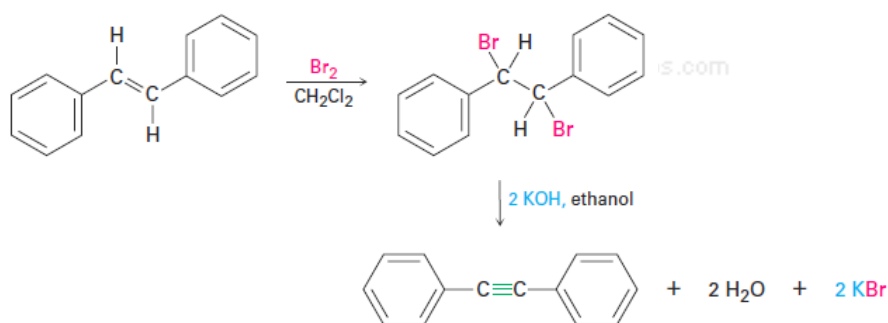


Например с алкохолна калиева основа от дибромоалкан междинно се образува един заместен винилбромид, който повторно елиминира бромоводород:

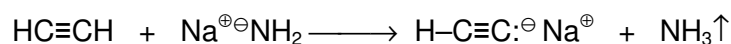


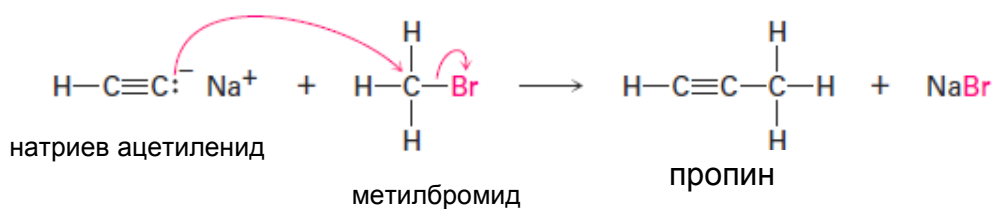
Фиг. 3: Инфрачервен спектър на 1,7-октадиин. Ивицата при 2120 cm^{-1} се дължи на валентното трептене $\text{C}\equiv\text{C}$, а тази при 3300 cm^{-1} – на валентното трептене $\equiv\text{C}-\text{H}$.

Ето един пример как от 1,2-дифенилетилен (*стилбен*) през два етапа – присъединяване на Br_2 , последвано от елиминирание на HBr (по-точно KBr и вода), може да се синтезира алкин (*дифенилацетилен*):

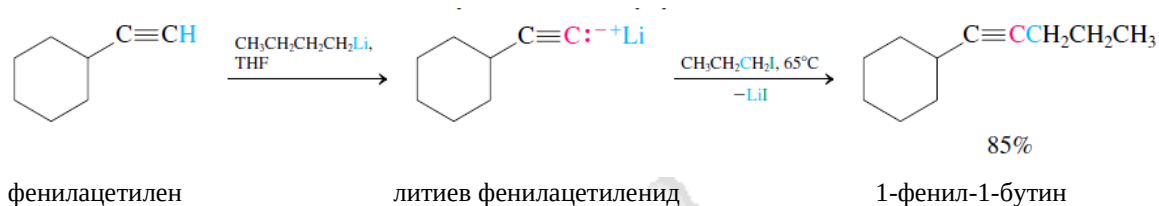


2. Получаване на алкини с помощта на алкиниди (ацетилениди). Първоначално трябва да се получи самата алкинова сол, натриева – най-често с помощта на натриев амид, или литиева – с помощта на бутил-литий ($\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$). Следващата стъпка е нуклеофилно заместване (S_N) на халоген в алкилхалогенида. Пример – метилиране на ацетилен:





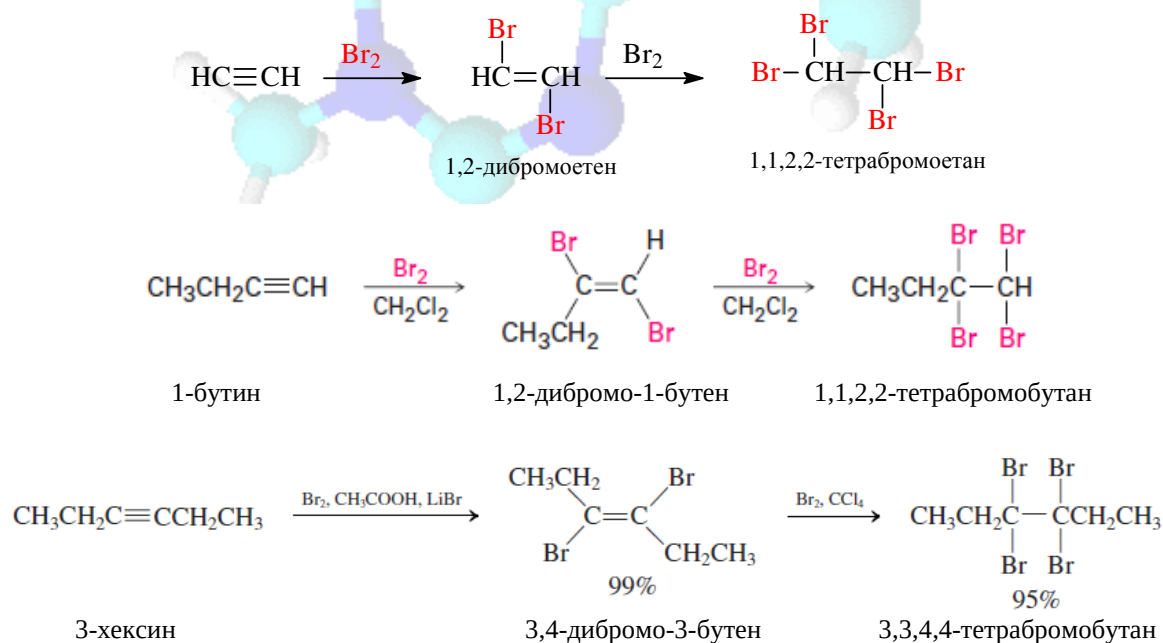
В следващия пример ацетиленидът се получава с помощта на бутил-литий, който взаимодейства по-нататък с пропилийодид:



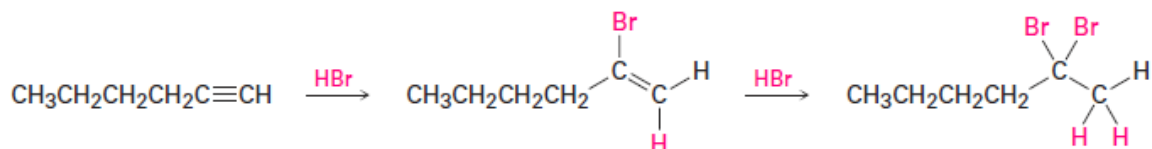
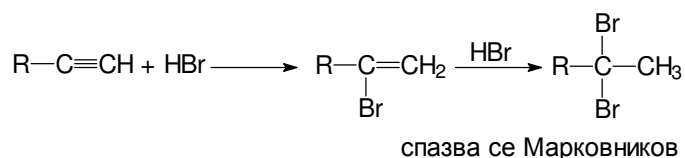
ХИМИЧНИ СВОЙСТВА

1. Реакции на електрофилно присъединяване (A_E) към тройна връзка.

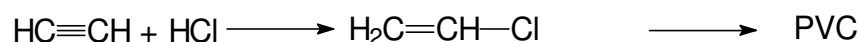
(1) Присъединяването на халоген (Cl_2 или Br_2) протича на два етапа – до пълното насищане на кратните връзки:



(2) Присъединяване на халогеноводород (A_E). Реакцията протича по същия електрофилен механизъм както при алкените. Продуктите представляват геминални дихалогенопроизводни (в случая 2,2-дихлороалкани):



Реакцията може контролирано да се спре до присъединяването само на един еквивалент халогеноводород и на това се основава методът за промишлен синтез на *винилхлорид* – мономер за производството на поливинилхлорид (PVC):



По подобен начин към ацетилен електрофилно се присъединява циановодород (катализатор Cu^+/H^+).



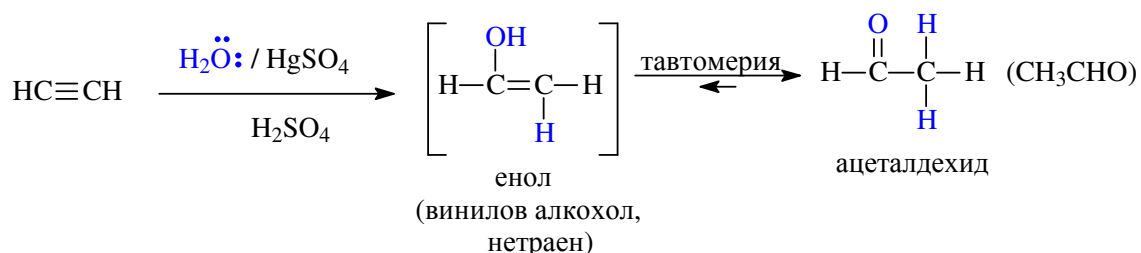
Фиг. 4: М. Г. Кучеров



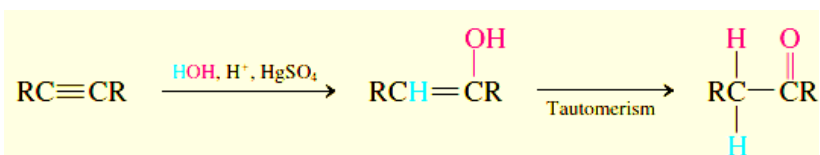
Така добитият акрилонитрил е мономер, от който се произвеждат изкуствените влакна **полиакрилонитрил** (PAN[®] или ACRYL[®]).

(3) Присъединяване на вода – *реакция на Кучеров* (Фиг. 4)⁷.

Катализатори са живачни (Hg^{2+}) соли в кисела среда. В резултат на присъединяването единствено от ацетилен се получава алдехид (ацеталдехид), а всички други алкини дават метилкетони.

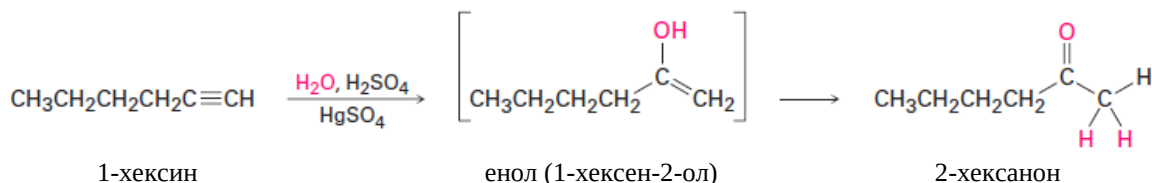


В общия случай $\longrightarrow$ кетон:

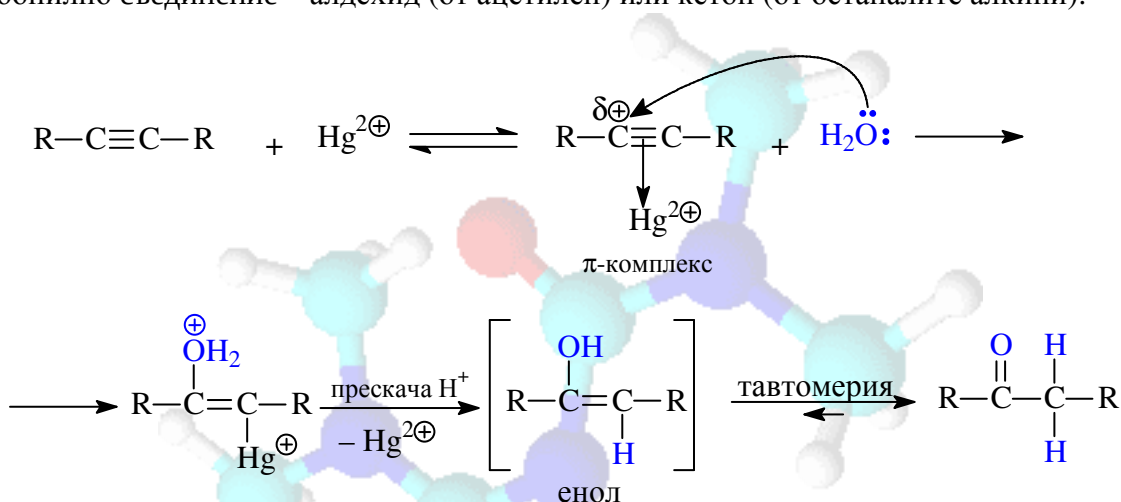


⁷ Михаил Григорьевич Кучеров (1850–1911) – руски химик-органик, Петербург.

Конкретен пример: ако се излезе от 1-хексин, след хидратация се получава 2-хексанон, като междинно се минава през енолната му форма:

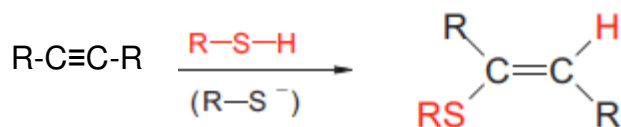


Механизъм. Електрофилният живачен йон ($\text{Hg}^{2\oplus}$) образува донорно-акцепторен π -комплекс с електроните от тройната връзка. Този π -комплекс вече е достатъчно реактивоспособен, за да присъедини по-нататък молекула вода. Първоначално възникващият винилов алкохол, наричан **енол**, търпи тавтомерно превръщане до карбонилно съединение – алдехид (от ацетилен) или кетон (от останалите алкини):

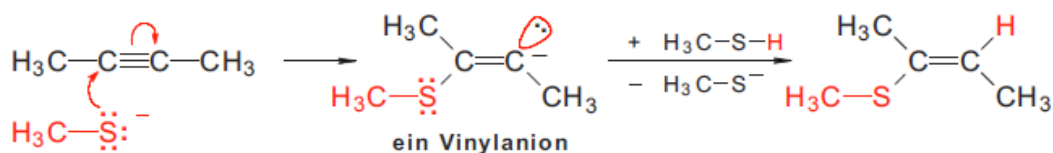


2. Реакции на нуклеофилно присъединяване. Алкините присъединяват някои нуклеофилни реагенти като например алкохоли, тиаалкохоли и 2-пиролидон в присъствие на основа. Получават се винилови производни.

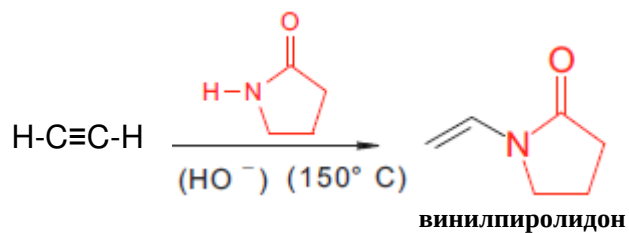
(1) Присъединяване на алкохоли и тиаалкохоли (меркаптани); в присъствие на основа се образуват съответните спрегнати основи $\text{RO}^\ominus$ или $\text{RS}^\ominus$, които са силни нуклеофили:



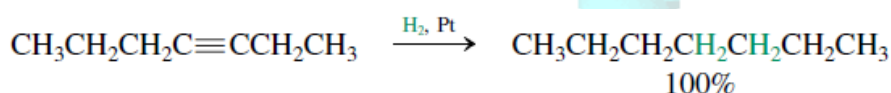
Механизъм. Междинно възниква силно базичен винил-анион, който отцепва протон от друга молекула алкохол или тиаалкохол:



(2) Присъединяване на 2-пиролидон; получава се мономер, от който след полимеризация се произвежда *поливинилпиролидон* (PVP). Неговият разтвор във вода е най-добрият заместител на кръвна плазма.

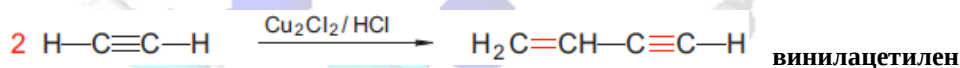


3. Каталитично хидрогениране – до алкани; например от 3-хептин ще се получи чист хептан:



4. Полимеризация

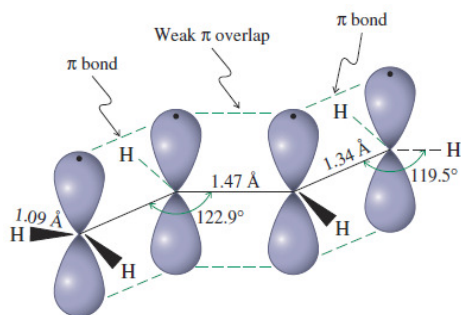
(1) Димерът на ацетилена е известен като *винилацетилен* (1-бутен-3-ин или бут-1-ен-3-ин) и се използва като суровина за добив на 1,3-бутадиен (вж. при диени):



(2) Тримеризацията на ацетилена протича с карбоциклизация до *бензен* (вж. раздела „Арени“):



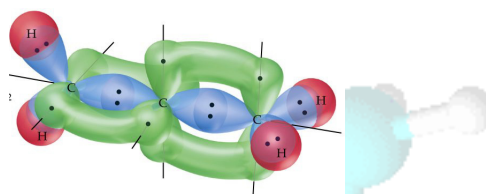
(Катализатор никелов цианид в присъствие на триалкилфосфин.)



ДИЕНИ (АЛКАДИЕНИ)

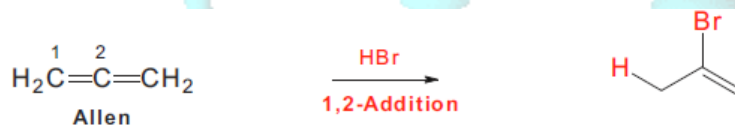
Видове диени

(1) Диени със струпани двойни връзки – алени. Това са диени, в които има две двойни връзки при един и същ въглероден атом. Най-простият представител е 1,2-пропадиен ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$), известен с тривиалното наименование *ален*. Разбира се за да е възможно това, трябва централният въглероден атом със струпани π -връзки да бъде в *sp*-хибридизация, т. е. въглеродната верига на алена е линейна (Фиг. 1), а двете π -връзки лежат в две взаимно перпендикулярни равнини:

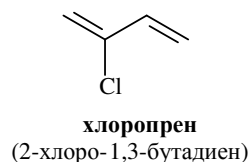
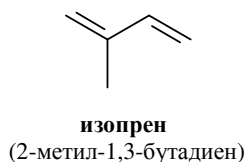
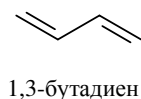


Фиг. 1: Орбитален модел на ален ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$)

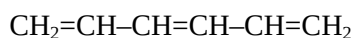
Електрофилното присъединяване на една молекула бромоводород към ален протича по правилото на Марковников, получава се 2-бромпропен:



(2) Диени със спрегнати двойни връзки (спрегнати диени). При тях има редуване на двойни и единични връзки. Най-малкият представител на този хомоложен ред е 1,3-бутадиен¹ ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$). Много важни за каучуковата индустрия са също диените *изопрен* и *хлоропрен*:

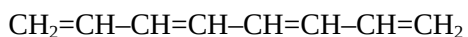


Подобен строеж имат и други спрегнати системи с двойни връзки: спрегнати триени, тетраени и т. н., общо наименование *спрегнати полиени*. Примери:



1,3,5-хексатриен

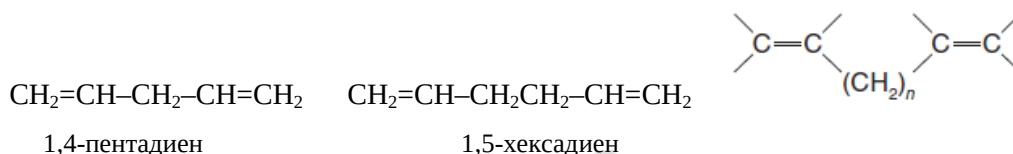
¹ Молекулен модел на бутадиена със съответните параметри е даден в началото на този раздел. Припомнете си: $1 \text{ m} = 10^{10} \text{ \AA}$; $1 \text{ m} = 10^3 \text{ nm}$; $1 \text{ m} = 10^6 \text{ \mu m}$; $1 \text{ m} = 10^9 \text{ nm}$; $1 \text{ m} = 10^{12} \text{ pm}$ или $1 \text{ pm} = 10^{-12} \text{ m}$. Дължината на химичните връзки обикновено се дава в пикометри (pm) или в ангстрьоми ($\text{\AA}$).



1,3,5,7-октатетраен и т. н.

Спрегнатите диени притежават по-специални химични свойства поради взаимното влияние на двете двойни връзки. Припомнете си молекулните орбитали на бутадиена² и факта, че връзката C2-C3 е частично двойна! По-нататък ще бъдат разгледани по-подробно свойствата именно на спрегнатите диени.

(3) Диени с изолирани (отдалечени) двойни връзки, например 1,4-пентадиен или 1,5-хексадиен (двойните връзки са разделени чрез n на брой метиленови групи):



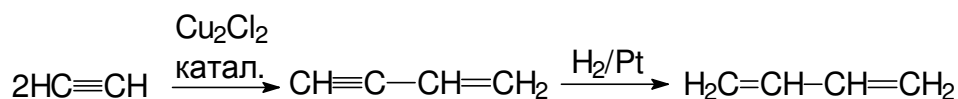
При този тип диени всяка двойна връзка е относително самостоятелна в химическо отношение, взаимното им влияние е пренебрежимо слабо. Например всяка двойна връзка присъединява халогеноводород сама за себе си, като при това се спазва правилото на Марковников.



СПРЕГНАТИ ДИЕНИ

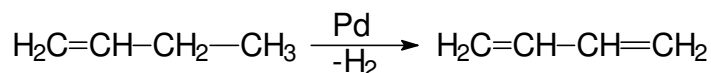
Получаване на 1,3-бутадиен

(1) От димера на ацетилена – *винилацетилен* – чрез частично каталитично хидрогениране:

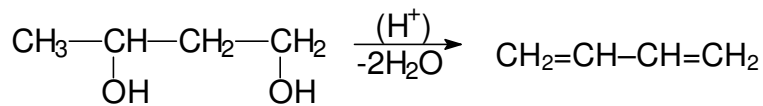


(2) При каталитично дехидрогениране на 1-бутен или на 2-бутен над паладиев катализатор:

² http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/mo_pictures.pdf

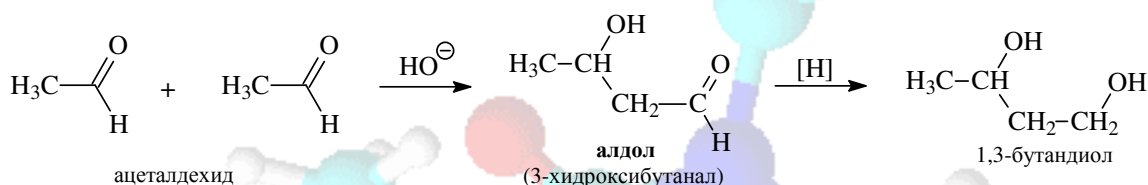


(3) При дехидратация на 1,3-бутандиол, напр. с конц. сярна киселина:



1,3-Бутадиен възниква също така и чрез сярнокисела дехидратация на други бутандиоли: 1,4-бутандиол или 1,2-бутандиол (помислете как биха могли да се синтезират тези бутандиоли!).

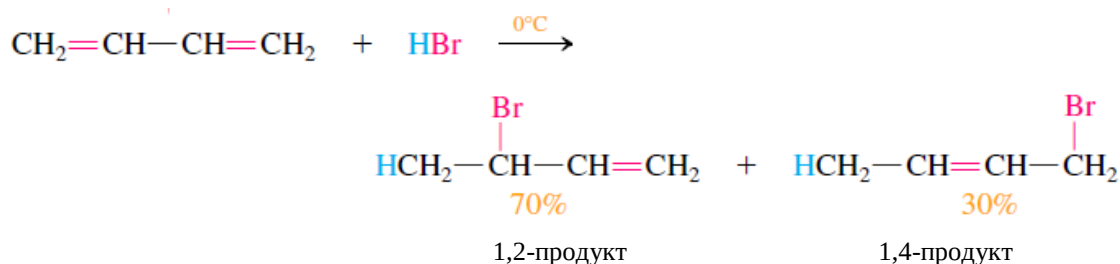
А как се получава 1,3-бутандиол? Лесно – чрез базично катализирана *алдолна кондензация* на ацеталдехид (вж. там) и редукция на получения алдол до диол:



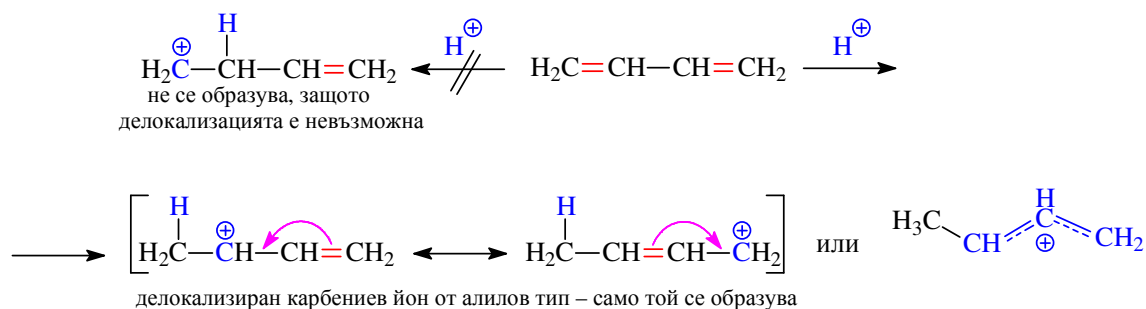
Полученият след кротонизация на алдола кротонов алдехид (2-бутенал) по аналогичен път през 2-бутен-1-ол също може да се превърне в 1,3-бутадиен.

Химични свойства

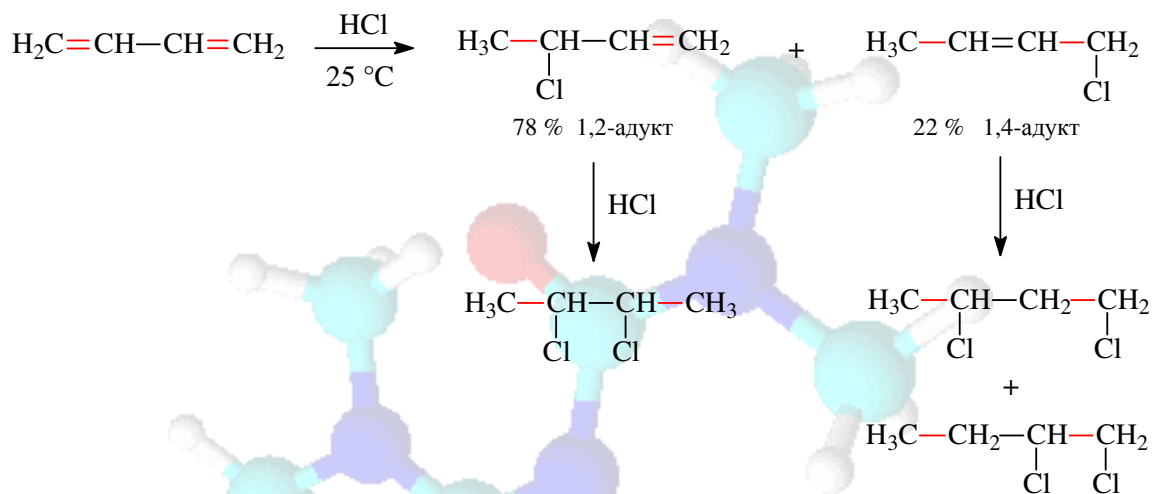
1,2- и 1,4-Присъединяване към спрегнати диени. Поради взаимното влияние на двете спрегнати двойни връзки присъединяването на един еквивалент халогеноводород (например HBr при 0 °C) води до образуването на смес от два продукта:



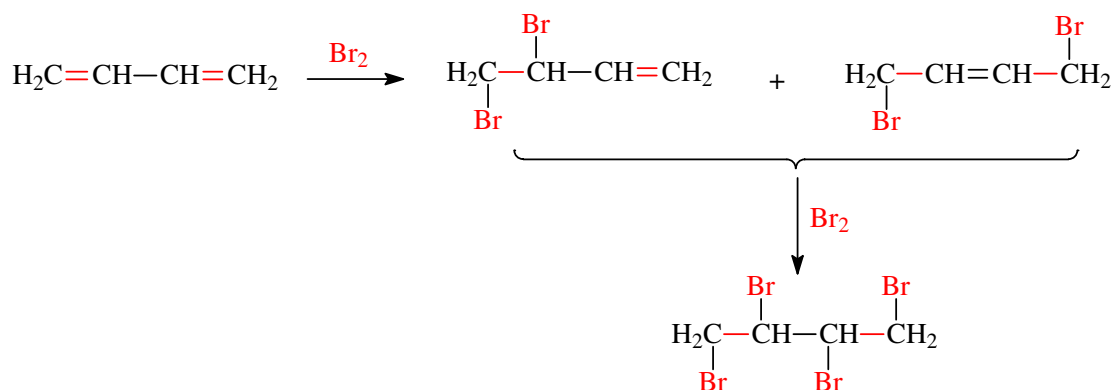
Както се вижда от схемата, в случая 1,2-присъединяването се подчинява на правилото на Марковников, докато при 1,4-присъединяването за региоселективност не може да се говори. Теоретичното обяснение на тези опитни резултати се крие във възможността за делокализация на положителния заряд в междинно образувания се карбокатион от алилов тип:



Присъединяването на хлороводород протича по същия механизъм. При реакция с втора молекула HCl се образува смес от три различни дихалогенобутани (дайте им наименования по IUPAC!):

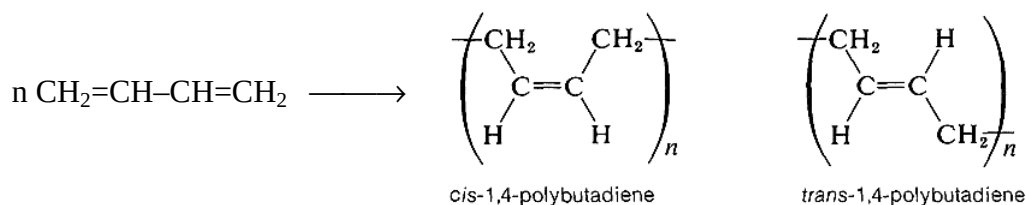


Молекула халоген (в примера това е Br₂) също се присъединява отначало на 1,2- и на 1,4-място, а следващата молекула бром води до получаването на 1,2,3,4-тетрабромобутан (назовете всички халогенопроизводни по IUPAC!):



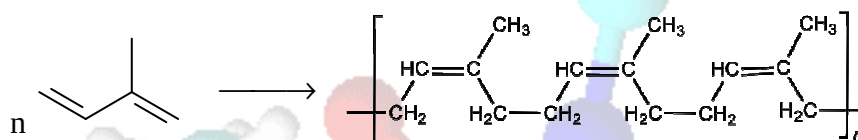
ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ³

(1) Полимеризацията на бутадиена е едно от неговите най-важни промишлени приложения – получаващият се полибутадиен (*цис* или *транс*) е синтетичен каучук:

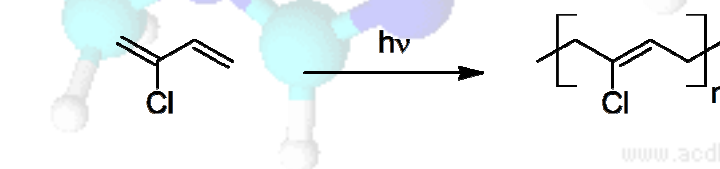


Полибутадиенът е износоустойчив и се използва в производството на автомобилни гуми.

(2) Полиизопренът е основната съставна част на естествения каучук:



(3) При полимеризацията на хлоропрен се добива маслоустойчив синтетичен каучук **неопрен** (полихлоропрен) с много добри технически качества:



ПЕРИЦИКЛИЧНИ РЕАКЦИИ

Определение. Това са органични реакции, при които се осъществява *циклично преходно състояние*, съпроводено с цикличен съгласуван електронен пренос. Перицикличните реакции най-често са молекулни прегрупировки, протичащи през ароматно преходно състояние с участието на шест делокализирани π -електрона. Както следва от теорията за ароматния строеж, ароматното преходно състояние е относително стабилно, а това води до по-ниска активираща енергия и по-голяма реакционна скорост (кинетичен контрол). Най-важните перициклични реакции са:

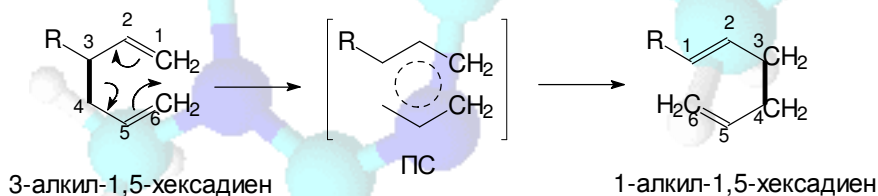
³ Повече за полимеризацията на бутадиена и неговите аналози прочетете в раздела „Синтетични полимери”: <http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/polymer.zip>

(1) **Реакции на циклоприсъединяване** (присъединяване, водещо до сключване на пръстен). Частен случай на циклоприсъединяване е **диеновият синтез**⁴, който представлява термично [4+2]циклоприсъединяване. Поради голямото значение на тази реакция за органичния синтез, тя ще бъде по-детайлно обсъдена по-долу.

(2) **Електроциклични реакции** (при тях от спрегнат отворено-верижан полиен се сключва нов карбоцикъл). Една от π -връзките се трансформира в нова σ -връзка чрез цикличен електронен пренос в ароматното преходно състояние.



(3) **Сигматропни прегрупировки** (прегрупировки, при които в рамките на един карбоцикъл става формално преместване на една σ -връзка). Изходните вещества и продуктите са конституционни изомери, различават се по вида на въглеродната верига. В преходното състояние (ПС) се образува ароматен π -електронен секстет:



Този вид термично превръщане носи името **прегрупировка на Коуп**.

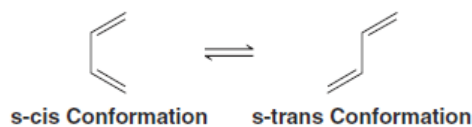
Диенов синтез (реакция на Дийлс-Алдер⁵). Поради частично двойния характер на връзката C2-C3 свободното въртене около нея е затруднено и това определя два конформера на бутадиена: s-цис и s-транс⁶. При това по-голямата част от молекулите се намират в по-стабилната s-транс форма по същите причини, поради които *транс*-алкените са по-стабилни от *цис*-изомерите им (пространствено пречене).

⁴ Препоръчителна статия на английски за диеновия синтез:

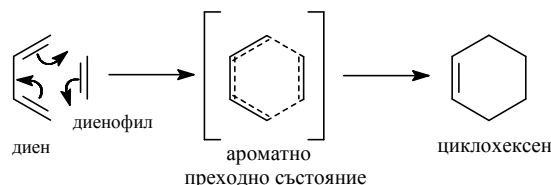
http://chemwiki.ucdavis.edu/Organic_Chemistry/Hydrocarbons/Alkenes/Reactivity_of_Alkenes/Diels-Alder_Cycloaddition

⁵ **Otto Diels** (1876-1954) е роден в Хамбург. Учил е в Берлин при Емил Фишер. Бил е професор в Университета на гр. Кийл и негов ректор. – **Kurt Alder** (1902-1958) е роден в Königshütte, Германия. Учил е химия в Кийл, където през 1926 г. е защитил докторска дисертация под ръководството на Ото Дийлс. Работил е в заводите I.G. Farben и Buna. През 1940 г. заема катедрата по химия на Университета в Кьолн. Реакцията на **Diels-Alder** е открита през 1928 г., а Нобеловата награда им е присъдена през 1950 г.

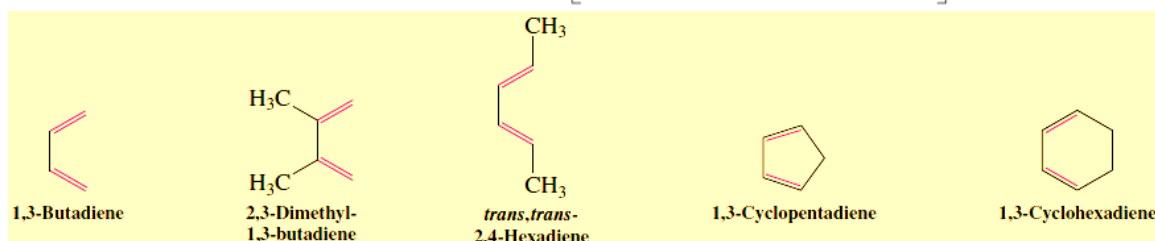
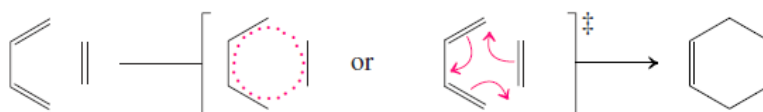
⁶ Означението „s” при s-цис и s-транс произлиза от “single bond” (единична връзка).



При диеновия синтез обаче реагира само онази част от молекулите в равновесната смес, които са в s-цис конформация:



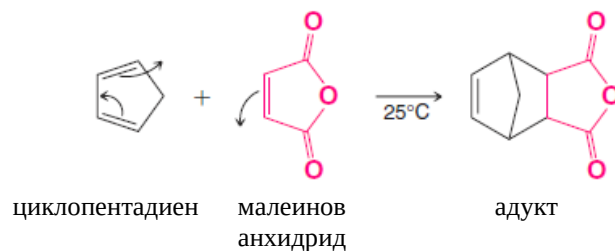
Друг начин на изразяване:



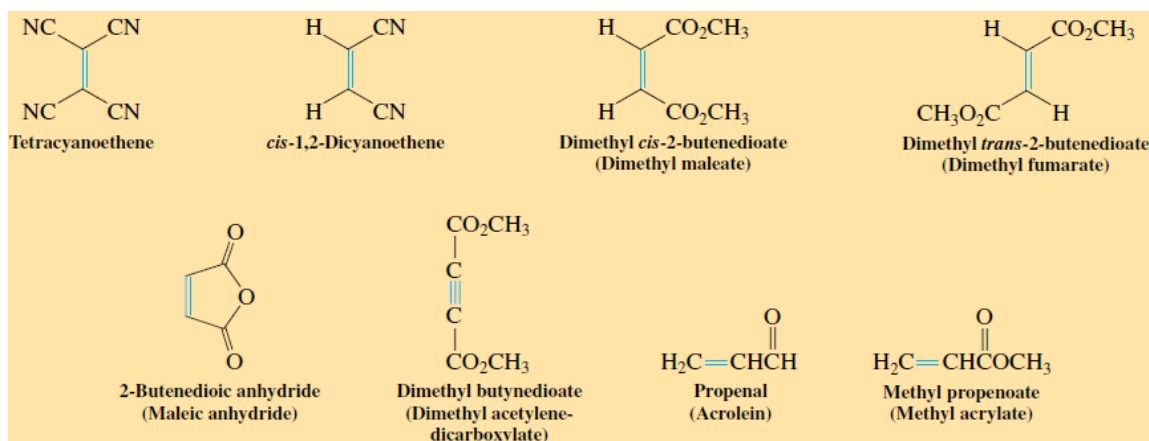
Фиг. 2: Често използвани диени

Съединението, което предоставя двете спрегнати двойни връзки (4 π -електрона), носи най-общо названието **диен** (Фиг. 2), а другият реактант – **диенофил** (два π -електрона). Диените реагират по-лесно, когато имат електронодонорни заместители.⁷ Трябва да се отбележи, че самите незаместени 1,3-бутадиен и етилен реагират трудно и при драстични условия (200 °C, налягане 350 atm). Диенофилите са особено реактивоспособни, ако към двойната връзка е налице спрегната електроноакцепторна група (с –M-ефект), като карбонилна, нитро, циано и др. Често употребявани диенофили (Фиг. 3) са малеинов анхидрид, *p*-бензохинон, акролеин и др.

Циклопентадиенът реагира много по-бързо, тъй като s-цис конформацията на диеновия фрагмент е фиксирана в пръстен:

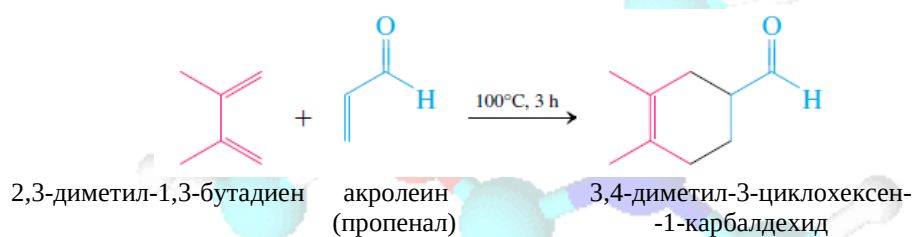


⁷ По правило *диенът* трябва да има *повишена*, а *диенофилът* – *понижена* електронна плътност за успешното осъществяване на диеновия синтез.

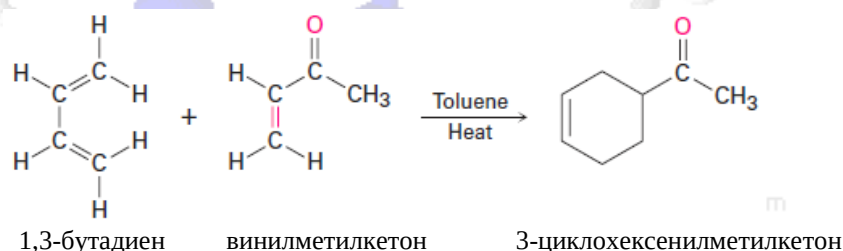


Фиг. 3: Някои често използвани диенофили

Положителният индукционен ефект на метиловите групи (+I-ефект) в 2,3-диметил-1,3-бутадиен повишава електронната плътност на π -връзките и поради това също подобрява реакционната му способност като диен:



Друг аналогичен пример, но със спрегнат кетон вместо алдехид, е следният:



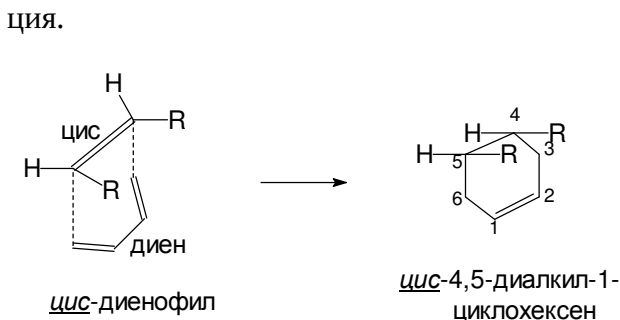
Съединения с тройна връзка също могат да играят ролята на диенофили, например диметилацетилендикарбоксилат (Фиг. 3). Интересен случай е димеризацията на циклопентадиена при стайна температура – едната молекула играе ролята на диен, а другата – на диенофил. При нагряване над 200°C димерът се разпада обратно на циклопентадиен, процесът е известен като *ретро-реакция* на Дийлс-Алдер:



Стереохимия на реакцията на Дийлс-Алдер. Установено е, че се запазва първоначалната конфигурация на диенофила, а диенът реагира винаги в s-цис конформация.



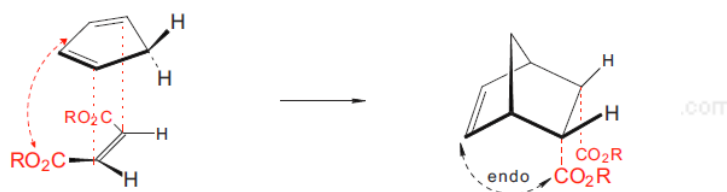
Фиг. 4: Ото Дийлс и Курт Алдер⁵



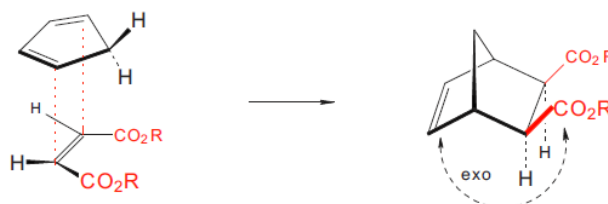
Това означава, че взаимодействието протича стереоспецифично: т. е. от даден стереоизомер на изходното вещество се образува само един стереоизомерен продукт (от *цис*-диенофил $\longrightarrow$ *цис*-диалкилциклохексен; от *транс*-диенофил $\longrightarrow$ *транс*-диалкилциклохексен).

В зависимост от начина на сближаване на диена и диенофила се получават адукти с различна конфигурация. Да разгледаме реакцията между циклопентадиен и диалкилов естер на малеиновата киселина.

(а) При ендо-сближаване⁸ (двете карбоксилни групи са „навътре” под петатомния пръстен) адуктът има ендо-конфигурация, т. е. с диаксиално разположение заместители спрямо циклохексеновия пръстен:

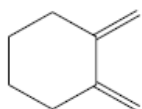


(а) При екзо-сближаване⁸ (двете карбоксилни групи са „навън”, т. е. извън петатомния пръстен) адуктът има екзо-конфигурация с диекваториално разположение на заместителите спрямо циклохексеновия пръстен:

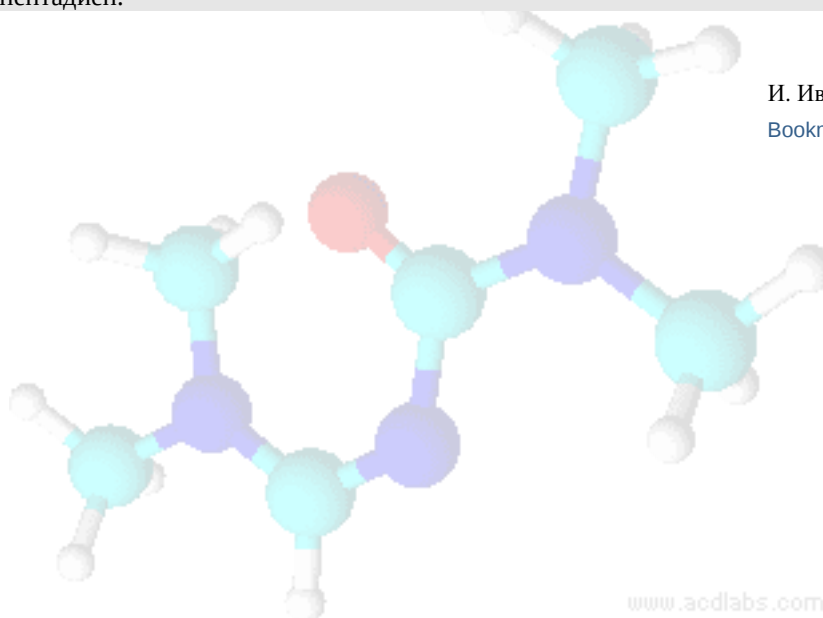


⁸ Представките *ендо* и *екзо* означават съответно „навътре” и „навън”.

Толкова ли е важна реакцията на *Дийлс-Алдер* за органичния синтез, че да заслужава световно признание и Нобелова награда? Да, това е една едностадийна относително проста за лабораторно и промишлено изпълнение реакция, в резултат на която се сключват различно заместени шестатомни пръстени. При подходящ подбор на изходните диен и диенофил може да се синтезират сложни тридименсионални молекули, много от които са сродни на природни съединения от растителен или животински произход. Диеновият синтез е голяма крачка на човечеството към лабораторния синтез на сложно построени органични молекули с полезно приложение.⁹



Задача. Изразете реакциите на Дийлс-Алдер (диенов синтез) на *тетрацианоетен* със следните диени: (а) 1,3-бутадиен; (б) циклопентадиен; (в) 1,2-диметиленциклохексан (формулата вляво); (г) изразете реакцията на диметилацетилендикарбоксилат с циклопентадиен.



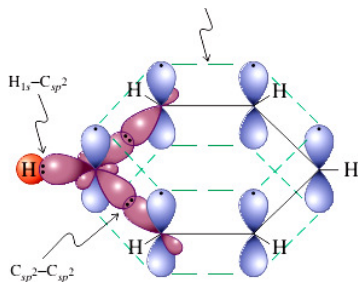
И. Иванов © 7.03.2016

Bookmarks: 05.08.2016

www.acdlabs.com

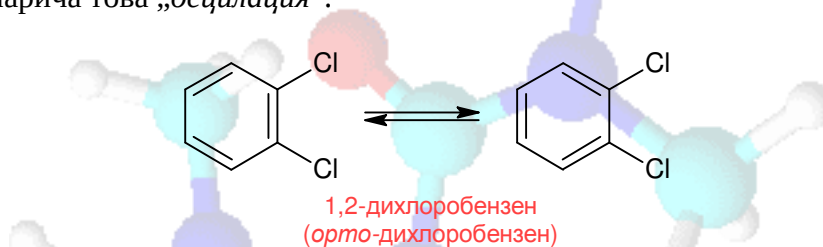
⁹ Благодаря на *Л. Раев* и *Б. Илиев* за внимателния прочит на тази глава и за предложените поправки и препоръки.

АРОМАТНОСТ. СТРОЕЖ И МОЛЕКУЛНИ ОРБИТАЛИ НА БЕНЗЕНА. АРОМАТНИ, АНТИАРОМАТНИ И НЕАРОМАТНИ СЪЕДИНЕНИЯ. НЕБЕНЗОИДНИ АРОМАТНИ СЪЕДИНЕНИЯ (АРОМАТНИ ИОНИ, АЗУЛЕН)



Теорията за ароматния строеж и за явлението “ароматност” е една от най-фундаменталните теоретични теми в химията. Самият **бензен** е открит през 1825 г. от Майкъл Фарадей. Ароматният строеж дълго време е бил загадка за химиците – до средата на 19 век. Строежът на бензена

като шестатомен пръстен е предложен за пръв път от Аугуст Кекуле¹ през 1865 г. Той сам разказвал популярната история, как веднъж в полудрямка му се присънили змии, една от които захапала собствената си опашка и така му хрумнало, че бензенът (бензолът) може би е циклично съединение. Тъй като не е възможно да се намерят доказателства, че съществуват два изомерни *о*-дихлоробензена (Фиг. 1), Кекуле приема, че има динамично равновесие между тях, при което става постоянно разместване на двойните връзки. Той нарича това „осцилация”:



Фиг. 1: Вляво – двата хлорни атома са при въглероди, свързани с двойна връзка; вдясно – същите въглеродни атоми са свързани с единична връзка.

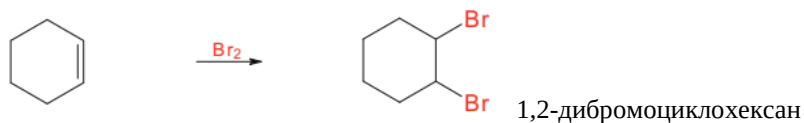
Бензенът е много токсичен. Той предизвиква хромозомни аномалии в левкоцитите и костния мозък и с това се обяснява честото заболяване от левкимия и мултиплетна миелома при хронично вдишване на парите му. Чистият бензен се окислява в организма до епоксид (бензенов оксид), който се изхвърля бавно и причинява вредни мутации в ДНК. С бензен трябва да се работи *винаги в камина*. Където е възможно, да се замества с толуен, който е значително по-малко вреден. Бензен в малки количества присъства в тютюневия дим, в отходните газове на автомобилите, при изгарянето на въглищата, на нефтените продукти и т. н.

Бензенът притежава по-особени химични свойства:

1. Въпреки че е ненаситен въглеводород, за разлика от алкените, бензенът не присъе-

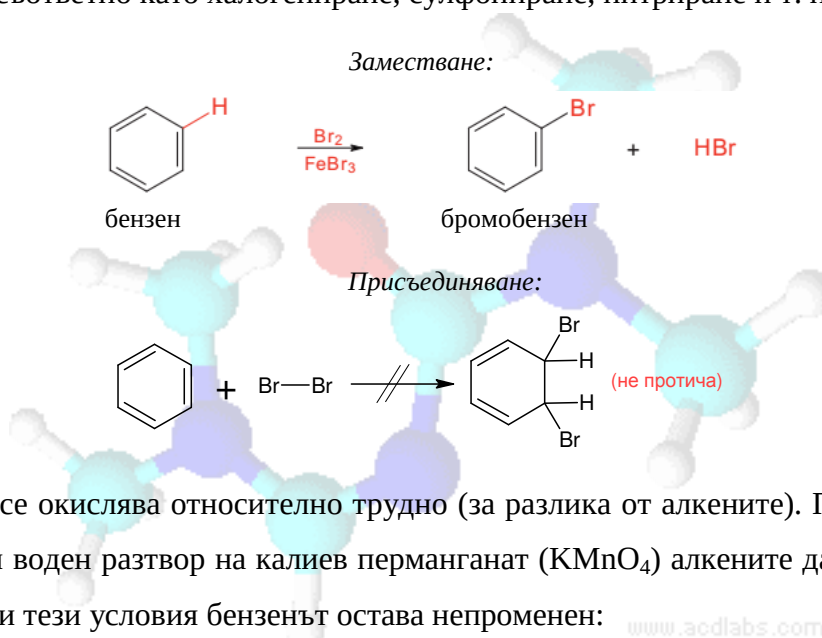
¹ Friedrich August Kekulé (1829-1896). Германски химик-органик, докторант на Юстус фон Либиг. Хаби-литирал се е като частен доцент в Хайделберг, а по-късно става професор в Университетите на гр. Гент (Белгия) и на гр. Бон (Германия).

динява халоген. Да си припомним, че циклохексенът бързо и лесно насища двойната си връзка – обезцветява разтвор на бром:

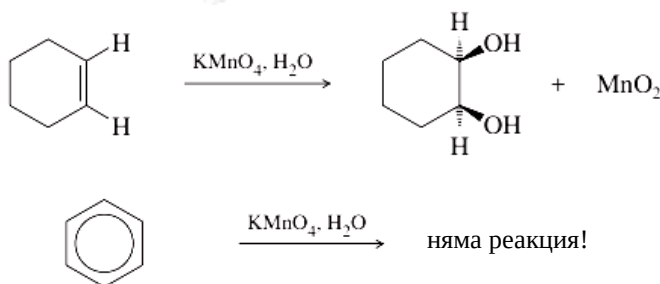


При тези условия бензенът само разтваря брома, без да взаимодейства с него.

2. Вместо това обаче в присъствие на катализатор от типа FeBr_3 бензенът търпи реакции на заместване с Br_2 . Бензенът участва и в други заместителни реакции – заместване на водородни атоми става със сярна или с азотна киселина, както и с други реактиви. Подобни взаимодействия са невъзможни при алкените. Тези реакции са известни съответно като халогениране, сулфониране, нитриране и т. н. Например:



3. Бензенът се окислява относително трудно (за разлика от алкените). При смесване с неутрален воден разтвор на калиев перманганат (KMnO_4) алкените дават 1,2-диоли, докато при тези условия бензенът остава непроменен:



Бензенът по-трудно от алкените се хидрогенира каталитично – необходимо е нагряване и високо налягане. Продуктът е циклохексан.

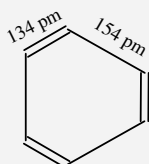
Съвкупността от тези химични свойства характеризира **ароматния характер** на бензена и сродните му вещества. Следователно **ароматният характер** е свързан с химич-

ното поведение на ароматните съединения и не бива да се бърка с понятието **ароматен строеж**, което се отнася до същността на химичните връзки в молекулата.

По какво бензенът се различава от хипотетичното съединение „циклохексатриен”? Доказано е чрез рентгеноструктурен анализ на кристален бензен (т. т. 5.5 °C), че неговата молекула е напълно симетрична и има форма на правилен шестоъгълник, и следователно дължините на връзките C-C, на връзките C-H и големините на валентните ъгли са еднакви (Фиг. 2).

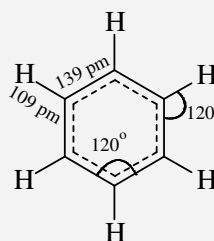
Бензенът проявява неочаквана, изключителна термодинамична стабилност за едно ненаситено съединение. Молекулна система (молекула) с необикновено ниска енергия в основно (невъзбудено) състояние в резултат на пълна делокализация на π -електроните се нарича **ароматна**, а съответните съединения – **ароматни**.

Геометрия на „циклохексатриен”:



При тази хипотетична молекула би следвало да има редуване на дълги единични (154 pm) и по-къси двойни (134 pm) връзки C-C.

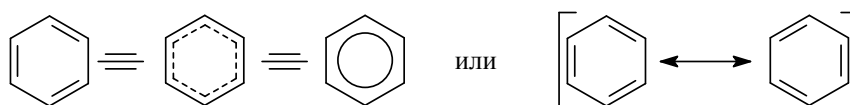
Геометрия на бензеновата молекула:



Доказано е експериментлно, че дължината на всички връзки C-C в бензена е еднаква и равна на 139 pm, а на връзките C-H е 109 pm, т. е. геометрията е правилен шестоъгълник.

Фиг. 2: Сравнителни данни за „циклохексатриен” и бензен.

Бензенът е типично ароматно съединение, а явлението е наречено **ароматност**². Строежът му се изразява с някоя от следните структурни формули:



Фиг. 3: Начини за коректно изобразяване на формулата на бензена.

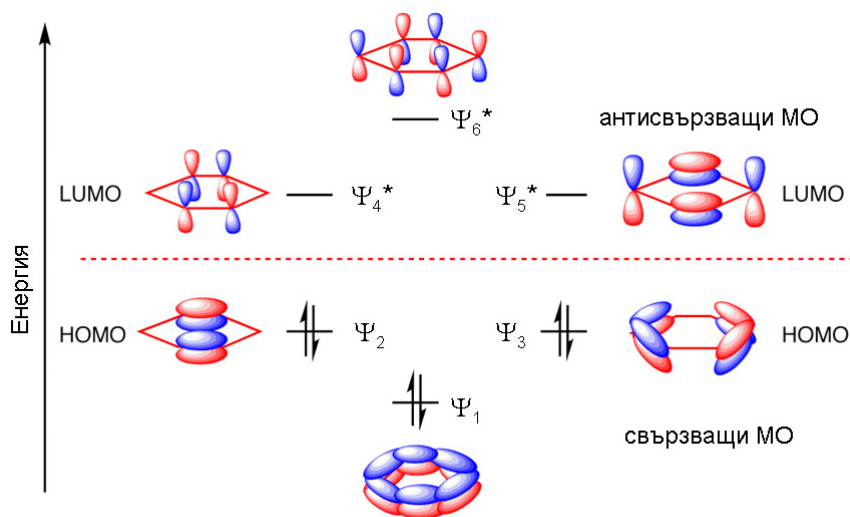
Прието е да се използва предложената от Кекуле формула (Фиг. 3, най-вляво), но винаги трябва да се има предвид, че всички връзки в ядрото са еднакво дълги. А за по-ясно представяне на делокализацията на шестте π -електрона се използва теорията на резонанса (вместо знак за осцилация, т. е. за равновесие, се пише двупосочната стрелка, символизираща **резонанс** – Фиг. 3, вдясно).

² Англ.: *aromaticity* [æromə'tisiti].

2. Квантовохимична интерпретация. Съгласно класическия метод на молекулните орбитали на Хюкел³ (ММО) въглеродните атоми са в sp^2 -хибридизация, а нехибридизираниите шест p -орбитали се комбинират така, че образуват шест π -молекулни орбитали. Това се изразява със следното опростено вълново уравнение, наричано в математиката *линейна комбинация на атомни орбитали (ЛКАО)*:

$$\Psi_{\text{МО}} = c_1\Psi_1 + c_2\Psi_2 + c_3\Psi_3 + c_4\Psi_4 + c_5\Psi_5 + c_6\Psi_6,$$

където $\Psi_{\text{МО}}$ представлява вълновата функция на съответната молекулната орбитала, а с $\Psi_1, \Psi_2, \dots, \Psi_6$ са означени вълновите функции на атомните орбитали на въглеродните атоми. Дробните числа $c_1, c_2, \dots, c_6$ ($0 < c_i < 1$) изразяват относителното участие на дадената атомна орбитала в молекулната орбитала и се наричат *коэффициенти на припокриване*. Така че в случая трябва да се очакват *шест* молекулни орбитали, обозначени с $\Psi_1, \Psi_2, \Psi_3, \Psi_4^*, \Psi_5^*$ и Ψ_6^* (Фиг. 4). Тъй като в бензена тези шест молекулни орбитали са съставени само от π -електрони, прието е да се означават също и като π_i ($i = 1, 2, \dots, 6$). Трите от тях с най-ниска енергия (π_1, π_2, π_3) са запълнени с двойки електрони с антипаралелни спинове и са свързващи, а другите три ($\pi_4^*, \pi_5^*, \pi_6^*$) са незаети и се наричат антисвързващи (означават се със звездичка).



Фиг. 4: Молекулните орбитали (МО) на бензена. С различен цвят са означени фазите на орбиталите. HOMO⁴ и LUMO⁵ са т. нар. гранични орбитали⁶, чиито електрони участват при химичните превръщания.

³ *Erich Armand Arthur Joseph Hückel* (1896-1980) – германски химик и физик, професор в Университета на гр. Марбург. Основател на квантовата химия. Предлага квантовата теория за ароматния строеж през 1931 г.

⁴ Highest Occupied Molecular Orbital.

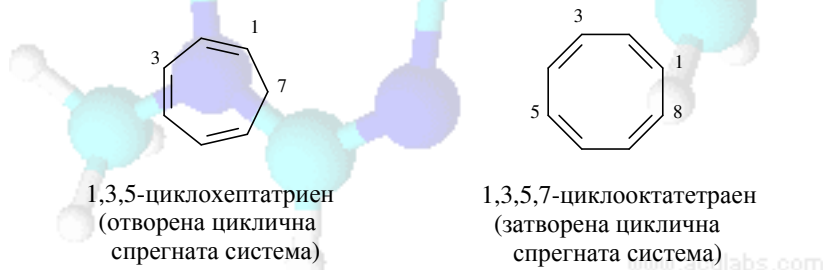
⁵ Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

⁶ Англ.: *frontier molecular orbitals*.

Пунктирната линия (Фиг. 4) отговаря по енергия на несвързващите p -атомни орбитали. По правило броят на молекулните орбитали ($\Psi_{\text{МО}}$) е равен на броя на атомните орбитали (ψ_i), от които произлизат. Лесно е да се забележи, че колкото енергията на МО е по-висока, толкова по-голям е броят на възловите (нодалните) равнини, т. е. където $\Psi_i = 0$. При Ψ_1 нодалната равнина е само една, докато при Ψ_6^* те са четири. Двойката орбитали Ψ_2/Ψ_3 имат еднаква енергия и са „изродени“, същото се отнася и до двойката антисвързващи Ψ_4^*/Ψ_5^* .

Правило на Хюкел за ароматния строеж. То може да се дефинира с помощта на следните четири подусловия (изисквания):

1. Моноцикличесен карбоцикъл (по-късно е било установено, че правилото е валидно също за полицикличесни и хетероцикличесни системи).
2. Плосък (копланарен) строеж – всички атоми от пръстена трябва да лежат в една равнина.
3. Затворена (непрекъсната) спрегната система. Тук трябва добре да се разбере, че не всяка циклическа спрегната система е затворена, а само когато кратните връзки са непрекъснато спрегнати в целия пръстен. Следните два примера илюстрират това:

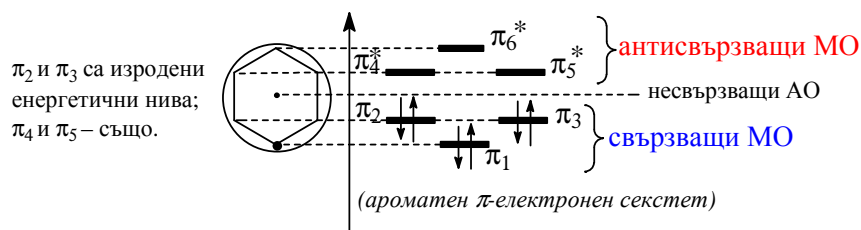


4. Броят на делокализираните π -електрони (N_π) трябва да отговаря на формулата:

$$N_\pi = 4n + 2, \quad \text{където } n = 0, 1, 2, 3 \dots$$

Диаграма на молекулните орбитали (МО) на бензена. За съставяне на енергетичната диаграма се използва т. нар. метод на Фрост⁷, съгласно който правилен многоъгълник, отговарящ на циклическата система, се вписва в кръг, като единият от върховете му сочи надолу. Тогава на върховете на този многоъгълник съответстват енергетичните нива на МО (Фиг. 5). Запълването на МО се основава на същите принципи, както на атомните орбитали: *принципът на Паули* и *правилото на Хунд*.

⁷ Arthur A. Frost, Boris Musulin, A Mnemonic Device for Molecular Orbital Energies, *J. Chem. Phys.* **1953**, 21, 572. Наричат се още “диаграми на Фрост-Мусулин”. Много полезен видеоклип: <https://www.youtube.com/watch?v=xfNWTTC6gU>



Съгласно принципа на Паули на всяка свързваща орбитала може да има най-много по два електрона с противоположни спинове.

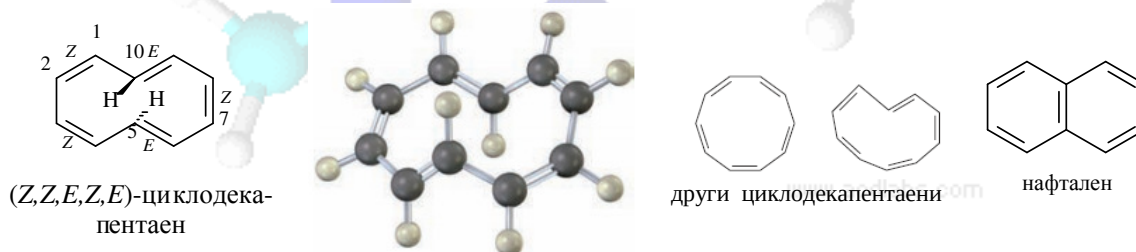
Фиг. 5: Графично правило на Фрост⁷ за съставяне на схемата на МО.

Да обсъдим сега други затворени циклични спрегнати системи от гледна точка на теорията за ароматния строеж.

Спрегнати моноциклични полиени със състав C_nH_n или $(CH)_n$ се наричат **анулени**.

Номенклатура: числото в средни скоби пред „анулен“ означава брой въглеродни атоми (големина на пръстена). Да проверим кои анулени съответстват на *правилото на Хюкел* и следователно имат ароматен строеж:

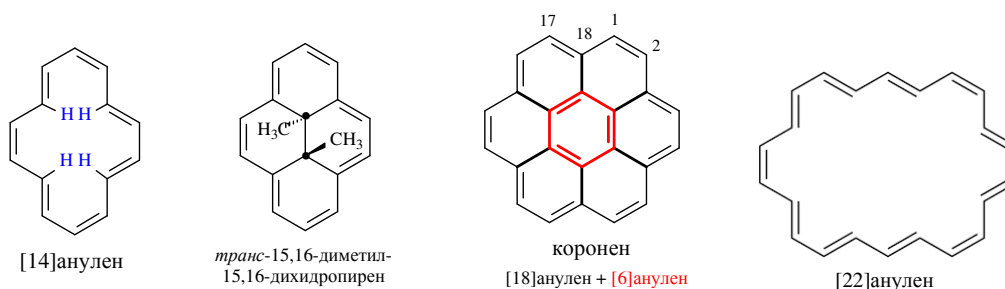
- (1) Да започнем с **[6]анулен** – това е самият **бензен**, типичният ароматен въглеводород!
- (2) Що се отнася до **[10]анулените** (циклодекапентаени), те не са плоски и поради това нямат пълна π -делокализация – следователно са **неароматни** (Фиг. 6). С десет π -електрона ($4.2 + 2$) обаче е плоската молекулна система на нафтадена – да, **той е ароматен**, но е бициклично съединение и не е анулен.



Фиг. 6: Три структури на [10]анулени с неароматен строеж, защото не отговарят на условието за копланарност и спрегната система. За сравнение – нафтаден (ароматен).

Ароматни са още следните анулени, които са в съгласие с правилото на Хюкел:

[14]анулен – ако е копланарен! Счита се, че самият [14]анулен не е съвсем плосък поради пространствено пречене на водородните атоми в средата на пръстена (Фиг. 7). По-добре изразен е ароматният строеж при *транс*-15,16-диметил-15,16-дихидропирен, в който периферията е копланарна и отговаря на изискванията за ароматност (Фиг. 7).

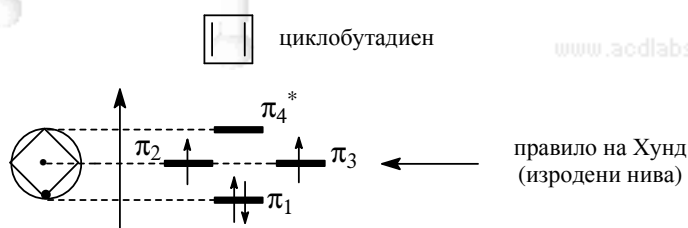


Фиг. 7: Анулени с ароматен строеж.

[18]анулен – интересен е случаят със съединението *коронен* (Фиг. 7), което съчетава в молекулата си две ароматни субструктури: по периферията е [18]анулен, а в средата – бензен.

[22]анулен $C_{22}H_{22}$ (наименование по IUPAC: циклодокозахендекаен⁸) – той е ароматен, отговаря на всички подусловия (Фиг. 7).

А сега да разгледаме строежа на **[4]анулен** (1,3-циклобутадиен) (Фиг. 8) от гледна точка на правилото на Хюкел. Той е копланарен карбоцикъл със затворена спрегната система. Дотук отговаря, но! Броят на делокализираните π -електрони е $N_{\pi} = 4n$ (а не $4n+2$). За него и производните му е известно, че са извънредно нестабилни, т. е. много реактивоспособни съединения! Самият 1,3-циклобутадиен не съществува в свободно състояние, само е бил регистриран за много кратко време. Да приложим графичното правило на Фрост за циклобутадиена. Според правилото на Хунд за изграждане на електронните слоеве (нива) двете „изродени“ нива π_2 и π_3 ще се заемат от по един електрон всяко и то с паралелни спинове (Фиг. 8).



Фиг. 8: Циклобутадиен – типичен антиароматен въглеводород.

Поради това, че има два несдвоени електрона с еднаква енергия, [4]ануленът има характер на бирадикал и строежът му може да се изрази чрез резонанс така:

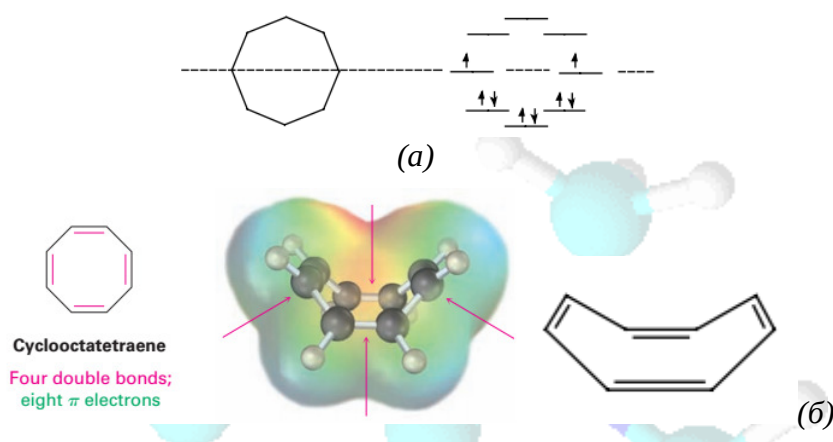


⁸ Хендекан = ундекан ($C_{11}H_{24}$); хендекаен – 11 двойни връзки. Докозан е алканът $C_{22}H_{46}$.

Такива изключително нестабилни молекулни системи са наречени **антиароматни**.

Правилото за **антиароматни системи** може да се формулира така: затворени спрегнати равнинни молекулни системи с **необикновено висока енергия** в основно състояние и с брой на делокализираните π -електрони, равен на $4n$ ($n = 1, 2, 3, \dots$).

Подобни разсъждения са валидни и спрямо съединението **циклооктатетраен** C_8H_8 или **[8]анулен** (Фиг. 9). Ако приложим графичното правило на Фрост, можем да направим погрешния извод, че това съединение също е **антиароматно**. Истината обаче е друга – той не е копланарен и следователно е **неароматен** (Фиг. 9б).



Фиг. 9: Строеж на циклооктатетраен ([8]анулен). Ако е копланарен, би трябвало да е **антиароматен** (а). Реалната молекула обаче не е плоска – следователно той е **неароматен** (б).

Небензоидни ароматни съединения

Бензен, нафтаден, фенантрен, антрацен и подобните на тях⁹, спадат към бензоидните ароматни съединения. От друга страна циклопентадиенид-анионът, циклохептатриенил-катионът, *транс*-15,16-диметил-15,16-дихидропиренът (Фиг. 7) и ароматните анулени (с изключение на бензена) се класифицират като небензоидни ароматни съединения.

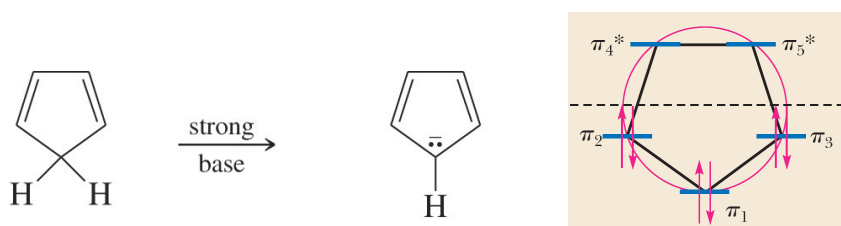
АРОМАТНИ ЙОНИ

Циклопентадиенид-анион

Циклопентадиенът е слаба СН-киселина и под действието на силна основа се превръща в делокализиран карбанион $[C_5H_5]^-$. Строежът на този йон обаче (Фиг. 10) напълно отговаря на правилото на Хюкел и е **изоелектронен**¹⁰ с молекулата на бензена.

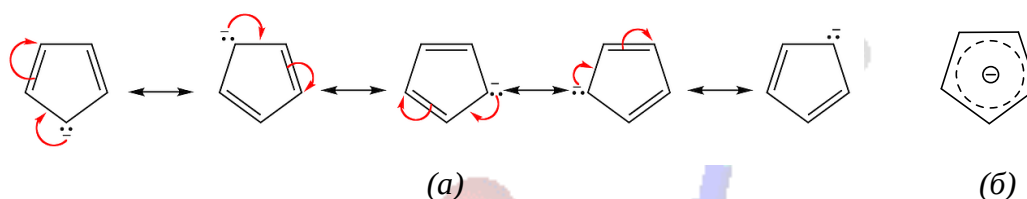
⁹ Вж. също раздела *Арени*: <http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/arenes.pdf>

¹⁰ С еднаква електронна конфигурация.



Фиг. 10: Възникване на циклопентадиенид-йон и диаграмата на Фрост за него.

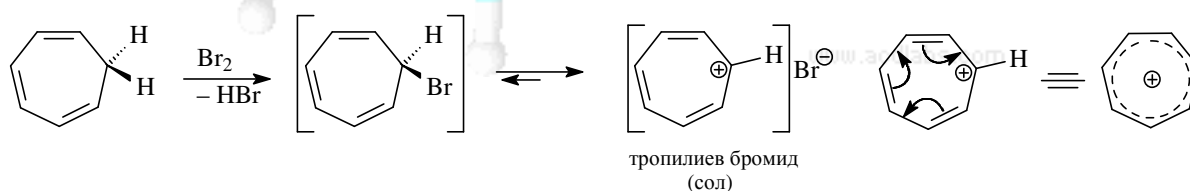
Ако разгледаме диаграмата за енергетичните нива на МО (Фиг. 10) в циклопентадиенид-йона, ще установим, че три от тях (π_1 , π_2 , π_3) имат енергия, по-ниска от тази на несвързващите орбитали и че те са заети с π -електронния секстет по аналогичен начин, както в бензена. Само двете незаети антисвързващи орбитали (π_4^* , π_5^*) го отличават от бензена, както разбира се и делокализираният цял отрицателен заряд (Фиг. 11).



Фиг. 11: Делокализация на π -електроните в циклопентадиенидния йон: (а) гранични структури (резонанс); (б) мезомерна формула.

Тропилиев¹¹ катион

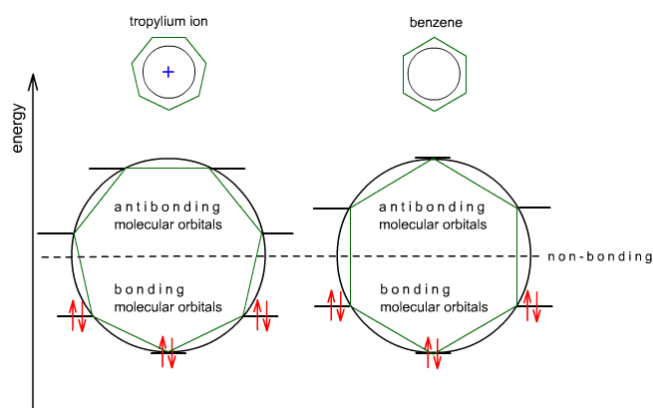
Това е ароматен йон с обща формула $[C_7H_7]^+$. Той се получава чрез бромиране на циклохептатриен (тропилиден), при което спонтанно се отделя бромиден йон и се образува една стабилна сол – тропилиев бромид (Фиг. 12).



Фиг. 12: Получаване на тропилиев йон и π -делокализация на заряда и двойните връзки.

Тропилиевият йон (Фиг. 12 и 13) е хептагонален (правилна седмоъгълник), напълно равнинен, затворена спрегната система с шест π -електрона и напълно изпълнява условията от правилото на Хюкел ($4n+2$ при $n=1$). На Фиг. 14 са съпоставени диаграмите на Фрост за тропилиев йон и бензен – вижда се тяхното близко съответствие от гледна точка на теорията за ароматността.

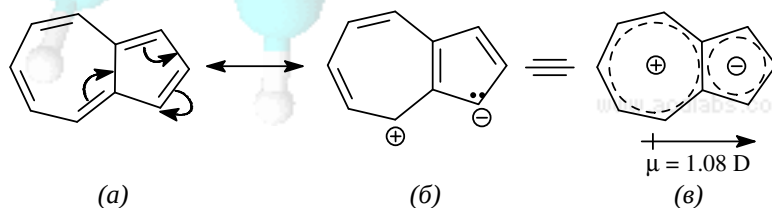
¹¹ Наименованието произлиза от тропановите алкалоиди (атропин, кокаин и др.).



Фиг. 13: Ароматен тропилиев йон, сравнен с бензенната молекула (диаграми на Фрост).

Азулен

Азуленът (Фиг. 14) е изомер на нафталена ($C_{10}H_8$) и има същия брой π -електрони. Това е спрегната молекулна система с две кондензирани ядра – петатомен и седматомен пръстен. Ако сега приложим познанията си върху циклопентадиенид и тропилий, лесно можем да съобразим, че в азулена ще има **разделение** на електричните заряди: петатомното ядро ще е заредено отрицателно, а седматомното – положително (Фиг. 14в). Това е възможно чрез делокализация на една π -електронна двойка от седматомния към петатомния пръстен в спрегнатата система (Фиг. 14а,б). Едно доказателство за този строеж е опитно измереният диполен момент на азулена $\mu = 1.08$ D, докато диполният момент на неговия изомер – нафталена – е равен на нула.



Фиг. 14: Ароматен строеж на азулена: (а) класическа луйсова формула; (б) една от граничните структури; (в) мезомерна формула с разделение на зарядите.

Задача. Циклопропенил-катионът $[C_3H_3]^+$ също е **ароматен**! Опитайте се да подкрепите това твърдение с помощта на диаграма на Фрост и позовавайки се на правилото на Хюкел.

Хетероароматни съединения. Дотук бяха разгледани само карбоциклени ароматни съединения¹². Но групата хетероциклени съединения, съдържащи един или повече хетероатоми в пръстена (главно O, S и N) и притежаващи ароматен строеж и съответно аро-

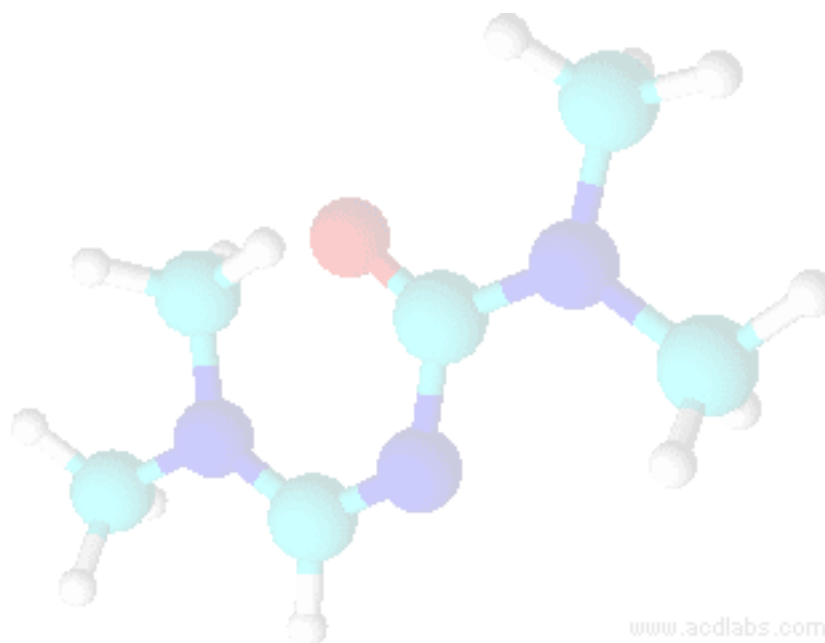
¹² По-подробно физичните и химичните свойства са разгледани в следващата глава – АРЕНИ: Вж. <http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/arenes.pdf>

матен характер, е многочислена. Някои от тях, като петатомните хетероцикли **фуран**, **тиофен** и **пирол**, са изоелектронни с циклопентадиенидният анион, а други, като шестатомните **пиридин**, **пиримидин** и **пиридазин**, са от бензоиден тип. По-подробно строежът и свойствата на хетероароматните съединения се обсъждат при съответните конкретни групи¹³ в раздела *ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ*.

(Благодаря на д-р Любомир Раев от Фармацевтичния факултет на МУ-София за внимателния прочит на тази глава и за направените полезни препоръки.)

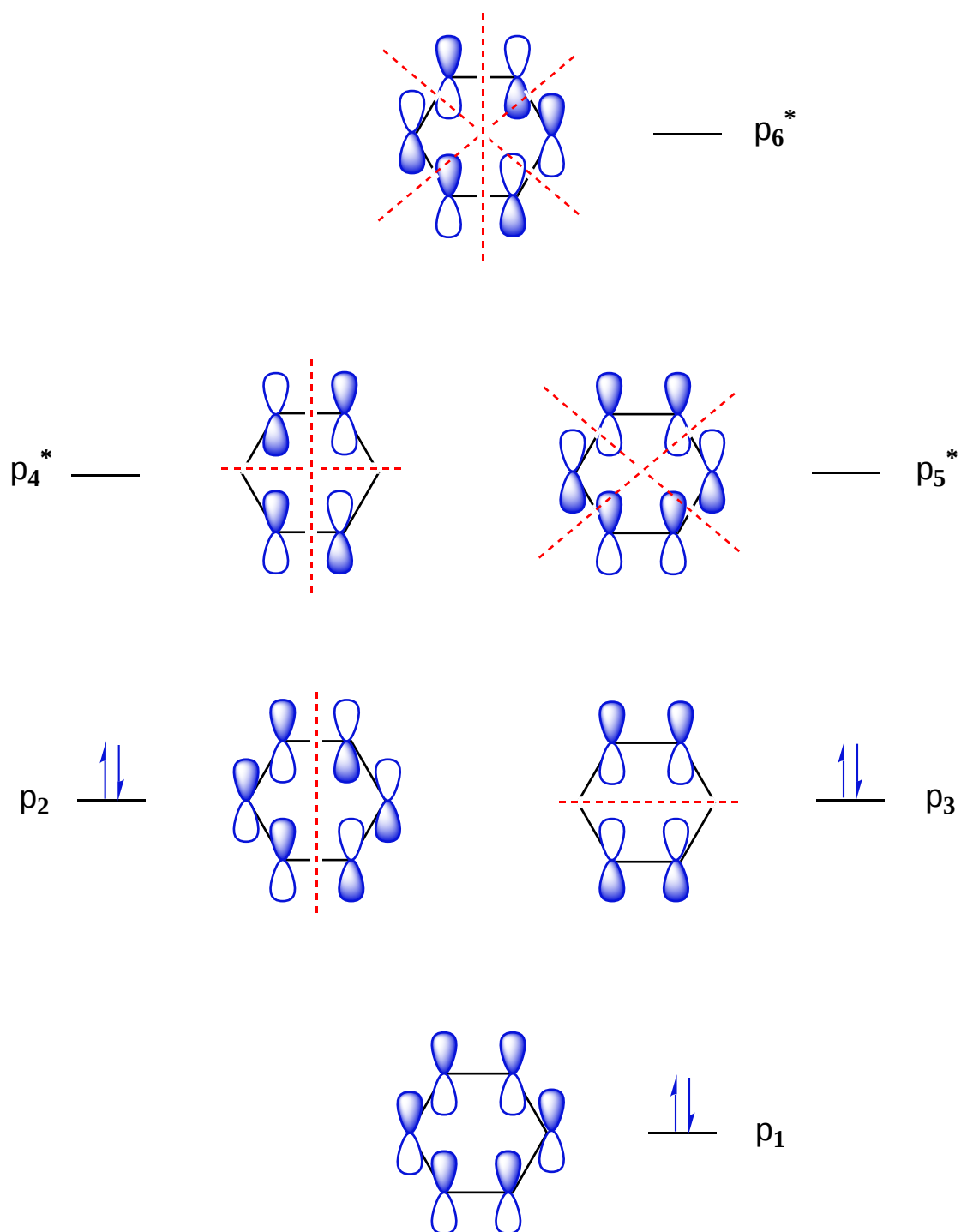
И. Иванов © 12.5.2016

Bookmarks: 05.08.2016

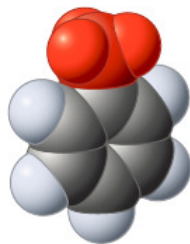


¹³ Вж. <http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/lect.htm> (теми 26–33).

Molecular Orbitals of Benzene



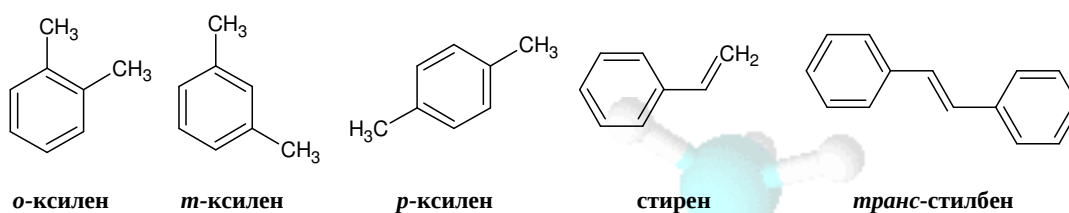
Ароматни въглеводороди – АРЕНИ



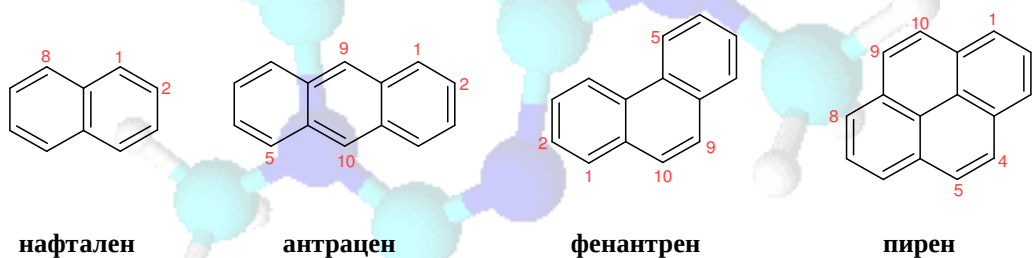
Methylbenzene
(Toluene)

1. Класификация, номенклатура. Много арени са познати от най-стари времена и носят тривиални наименования:

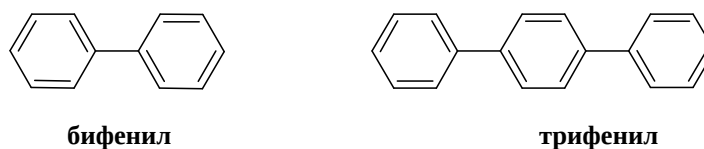
- **Хомолози на бензена:** бензен, толуен (метилбензен), етилбензен и др. – общо *алкилбензени* или *алкенилбензени* (напр. винилбензен, наречен *стирен*). 1,2-Дифенилетенът се нарича *стилбен* (*цис* или *транс*). *o*-, *m*- и *p*-Диметилбензени (*ксилини*) и полиалкилбензени (напр. 1,3,5-триметилбензен, наречен *мезитилен*);



- **Многоядрени арени:** (1) с кондензирани ядра: *нафтаден*, *антрацен*, *фенант-рен*, *пирен*, *бензопирени*, *коронен* и др. (обърнете внимание на номерацията!);



(2) с линейно свързани ядра: *бифенил*, *трифенил* и т. н.



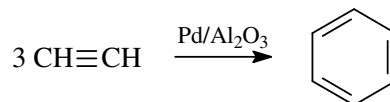
2. Методи за получаване

(а) От каменовъглен катран¹ и от нефт. Изолират се главно чрез фракционна дестилация. В катрана най-важните от тях се съдържат в следните количества: *бензен* 0,1%, *толуен* 0,2%, *нафтаден* 10,9%, *антрацен* 1,1%, *фенант-рен* 4,0%. Добиват се също и при преработката на земното масло (нефта) – петрохимия.

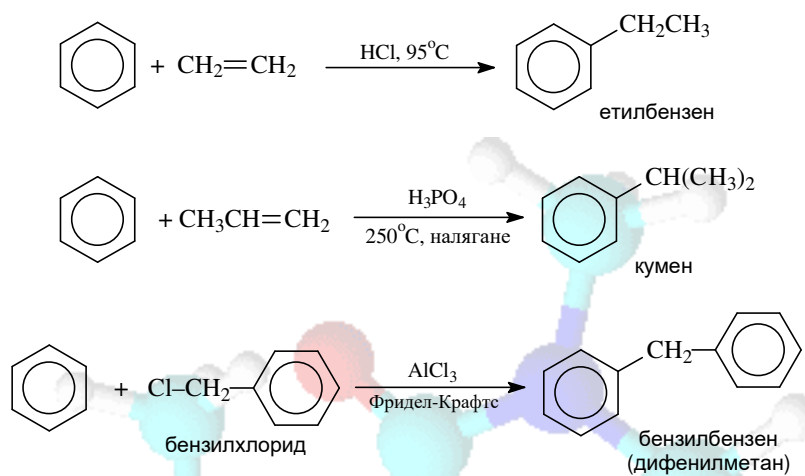
(б) Синтетични методи:

¹ Англ.: *coal tar*.

(1) бензен се образува чрез циклотримеризация на ацетилен (катализатор Pd върху алуминиев оксид). Процесът вероятно е перицикличен.



(2) по-висши хомолози, например *етилбензен*, *кумен* и *бензилбензен*, могат да се получат чрез алкилиране на бензен (вж. по-долу) по реакциите на електрофилно заместване с алкени, с алкохоли или по *Фридел-Крафтс* с халогенопроизводни в присъствие на катализатор безводен AlCl_3 :

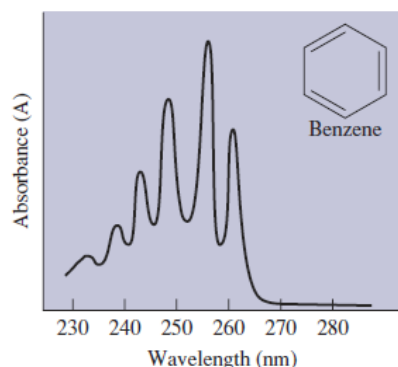


Физични и спектрални свойства

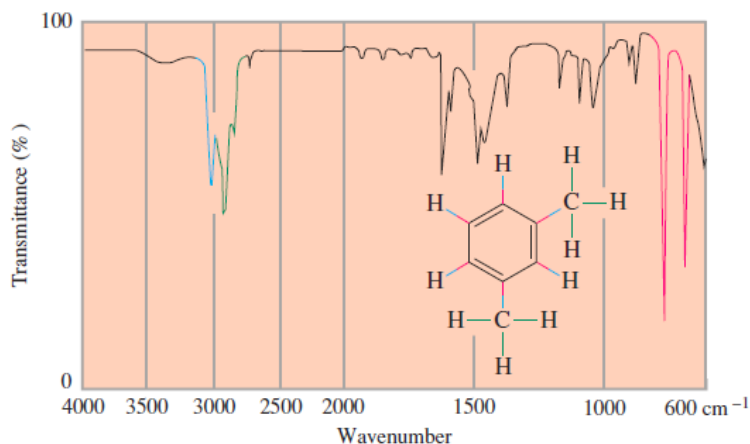
Бензенът (т. к. 80.1°C ; т. т. 5.5°C) и неговите хомолози са безцветни неполярни течности. Според клинични данни вдишването на бензенови пари води до апластична анемия, остра левкемия и аномалии на костния мозък. При работа с него в лабораторията трябва строго да се спазват правилата за безопасност. Нафталенът (т. т. $80\text{--}81^\circ\text{C}$) и останалите полиядрени арени са кристални вещества. Нафталенът се използва като инсектицид (срещу молци и др.). Съединенията от типа на нафталена и пирена са токсични и силно действащи канцерогенни вещества.

УВ-, ИЧ- и ЯМР-спектрална характеристика

УВ-Спектърът на бензена (Фиг. 1) показва фина вибрационна структура, дължаща се на многобройни поднива в молекулните му орбитали. Пример за ИЧ-спектър на един ароматен въглеродород е даден на Фиг. 2, където се наблюдават характерни за ароматните съединения ивици на поглъщане, като тези при 3030 , 690 и 765 cm^{-1} . В областта под 1000 cm^{-1} обикновено има комбинация от няколко интензивни ивици, по които може да се съди за типа дизамястване в ядрото – *орто*, *мета* или *пара*.



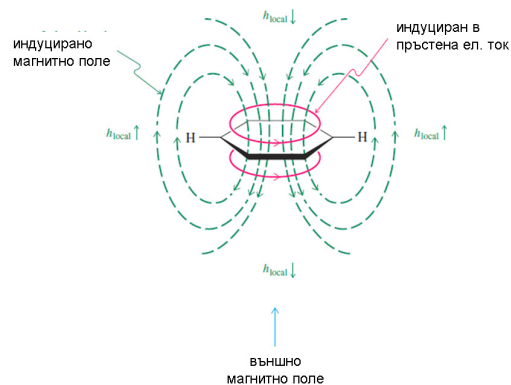
Фиг. 1: УВ спектър на бензен. Максимумът с най-голяма дължина на вълната (λ_{max}) е при 261 nm.



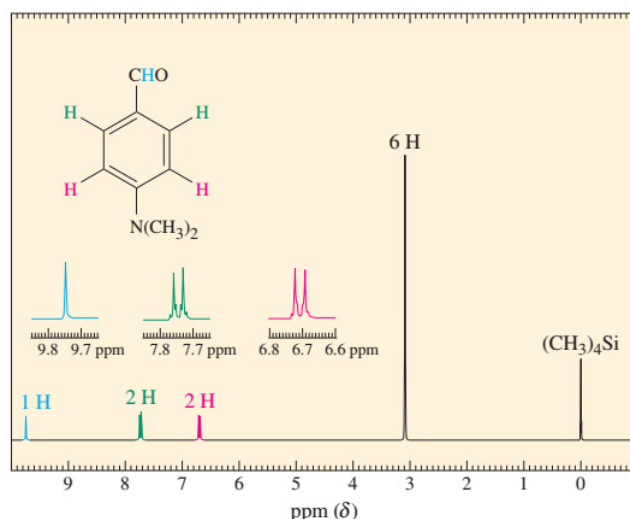
Фиг. 2: ИЧ спектър на 1,3-диметилбензен (*m*-ксилен). Наблюдават се две ивици за C–H валентни трептения, едната се дължи на ароматните C–H връзки (в синьо, при 3030 cm^{-1}), а другата – на C–H от метиловите групи (в зелено, при 2920 cm^{-1}). Двете ивици при 690 и 765 cm^{-1} (в червено) са характерни за 1,3-дизаместени бензени.

Ароматните протони дават ^1H -ЯМР сигнал в областта $\delta = 6.0\text{--}9.5$ м. ч. Бензенът (C_6H_6) дава остър синглет за 6H при $\delta = 7.3$ м. ч. Отместването на сигнала към по-слабото поле в сравнение с алкените се обяснява с индукция на вторично магнитно поле около бензеновия пръстен (Фиг. 3). Спектрите на ^1H -ЯМР по един твърде категоричен начин дават доказателство за ароматния строеж. Това добре се илюстрира с рисунката на Фиг. 3, на която е показано как външното магнитно поле индуцира кръгов електричен ток в π -електронния секстет, в резултат на което периферните протони на бензена попадат в по-слабото поле в сравнение с олефиновите. На Фиг. 4 е даден ^1H -ЯМР с характерните спин-спинов разцепвания между *орто*- и *мета*-протоните в ядрото. Това води до появата на два дублета (при $\delta = 7.75$ и 6.70 м.ч.) – типична картина за *p*-дизаместените бензени. Синглетът при $\delta = 9.74$ се дължи на алдехидния протон (*СНО*), а интензивният синглет при $\delta = 3.10$ – на шестте еквивалентни протона от диметиламиногрупата [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$].

Във въглеродните спектри, т. е. ^{13}C -ЯМР, шестте сигнала на ароматните въглероди са в областта 125–160 м.ч., като тези за четвъртични C-атоми са значително по-слабо интензивни. На Фиг. 5 е представен ^{13}C -ЯМР-спектърът на същия 4-(диметиламино)бензалдехид. Двата еквивалентни *орто*- (C-4) и двата еквивалентни *мета*-въглеродни атоми (C-2) дават по един сигнал, а четвъртичните въглеродни атоми са C-3 и C-5 и техните сигнали са по-слабо интензивни.

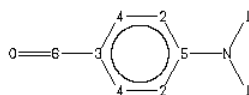
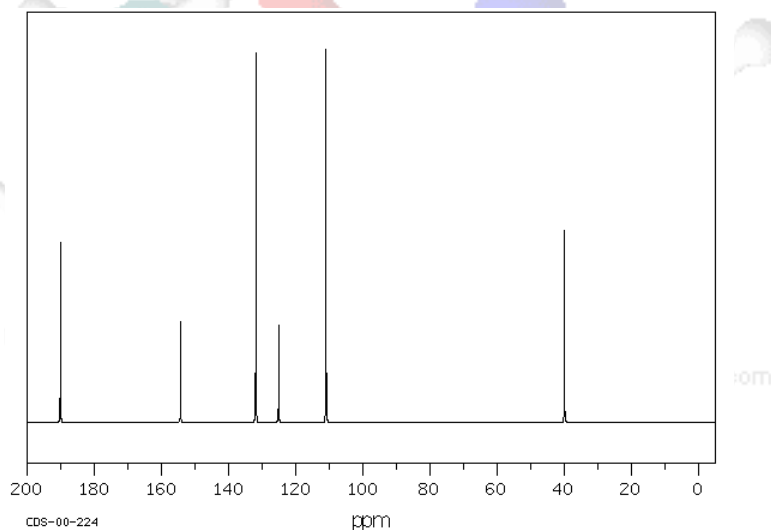


Фиг. 3: Обяснение за химичното отместване на ароматните протони в ^1H -ЯМР спектъра на бензена. Външното магнитно поле индуцира в бензолното ядро кръгов електричен ток, който на свой ред индуцира локално магнитно поле h_{local} . В областта на протоните то се наслажда с външното h_0 и го засилва. По тази причина сигналите на тези протони са отместени към по-слабото поле ($\delta = 7.3$ м.ч.)



Фиг. 4: Примерен ^1H -ЯМР спектър на типичен *p*-дизаместен бензен. Характерни са двата дублета (означени съотв. в зелено и в червено) за двата *орто*- и двата *мета*-протона спрямо алдехидната група.

В мас-спектъра на бензена основен е пикът на молекулярния йон с $m/z = 78$ (100 %) и е налице много слаба фрагментация, което потвърждава изключителната термодинамична стабилност на бензеновата молекула.



ppm	Int.	Атом №
190.11	481	6
154.32	269	5
131.87	990	4
125.10	260	3
110.98	1000	2
39.96	514	1

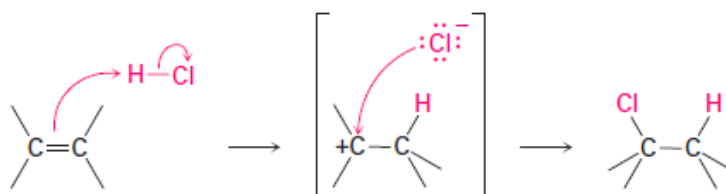
Фиг. 5: ^{13}C -ЯМР спектър на 4-(диметиламино)бензалдехид. Резонансните сигнали на C-2 и C-4 са по-интензивни, тъй като се дължат на двойки еквивалентни въглеродни атоми; същото се отнася и за двете *N*-метилови групи (C-1). Атомите C-3 и C-5 са четвъртични и затова сигналите им са слабо интензивни.

Спектрална задача. Ароматен въглеводород дава молекулен пик с $m/z = 134$. Най-интензивен пик в мас-спектъра е с $m/z = 119$ (100 %). В ^1H -ЯМР спектъра (90 MHz) има сигнали при $\delta = 7.02$ (уширен s, 4 H), 2.82 (септет, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H) и при 1.22 м.ч. (d, $J = 7.0$ Hz, 6 H); ^{13}C ЯМР спектър: $\delta = 21.3$, 24.2, 38.9, 126.6, 128.6, 134.8 и 145.7 м.ч. – ИЧ спектър: $\nu = 3030$, 2970, 2880, 1515, 1465 и 813 cm^{-1} ; UV $\lambda_{\text{max}} = 265$ nm ($\epsilon = 450$). Какъв е строежът на съединението?

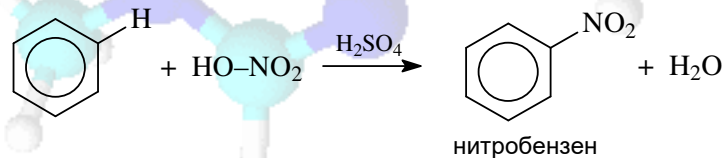
Химични свойства

Ароматен характер се нарича комплексът от химични свойства, типични за ароматните съединения, а именно:

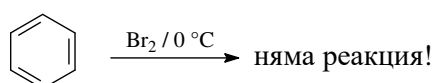
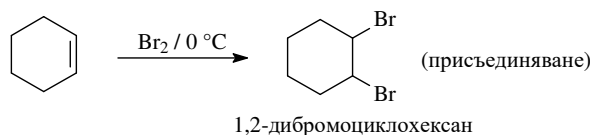
(а) За арениите най-важни са реакциите на **електрофилно заместване** (S_E). За алкените това бяха реакциите на електрофилно присъединяване (A_E) към двойната връзка, да си припомним например реакцията с хлороводород:

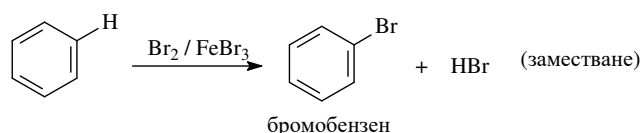


Вместо това при арениите лесно става **заместване** на водороден атом от ароматното ядро с нитрогрупа ($-\text{NO}_2$), с халоген, със сулфонова група ($-\text{SO}_3\text{H}$) и т. н. Такава например е реакцията **нитриране** със смес от концентрирана азотна и концентрирана сярна киселина (**нитрираща** или „**нитрирна**” смес):

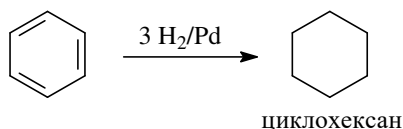


(б) Арениите – за разлика от алкените – сравнително **трудно присъединяват** халоген (Cl_2 или Br_2); вместо това става **заместване** на водороден атом, но в присъствие на катализатор. С флуор или с йод реакциите на бензена протичат по-сложно (вж. по-долу при **халогениране**).

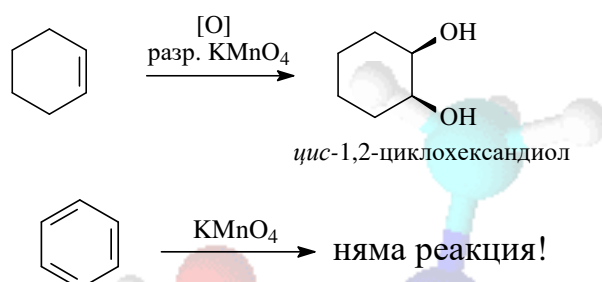




(в) Каталитичното хидрогениране на бензена (кат. Pt, Pd) протича **по-трудно** отколкото при алкените:

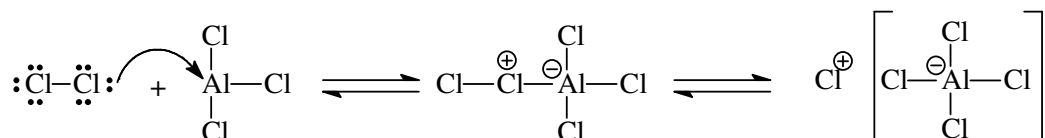


(г) Арените **се окисляват трудно**. Както знаем, алкените се окисляват дори с разреден разтвор на KMnO_4 до *цис*-диоли, докато бензенът при тези условия остава непроменен:



Механизъм на реакциите на електрофилно заместване (S_E).

Електрофилните реагенти (E^+) са катиони или неутрални частици със склонност към приемане на електронна двойка, т. е. съдържат положително зареден атом или атом с непопълнен валентен електронен слой. Типични електрофилни катиони са: протонът (H^+), нитрониевият йон ($^+\text{NO}_2$), нитрозониевият йон (^+NO), сулфониевият йон ($^+\text{SO}_3\text{H}$) и др. Неутрални електрофили са: серен триоксид (SO_3), боран (BH_3) и др. Понятието „електрофил“ до голяма степен се покрива с „луисова киселина“. Някои електрофили се образуват в хода на самите електрофилни реакции, например Cl^+ от хлорна молекула по равновесието:

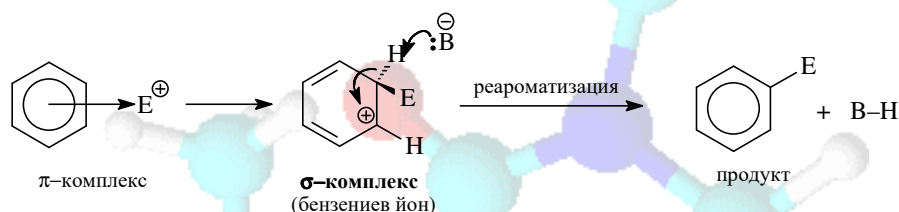


Механизмът на реакциите S_E трябва да се разглежда като двустадиен.

(а) Първи стадий – обратимо образуване на нестабилен **π -комплекс** чрез слаба донорно-акцепторна връзка с целия π -електронен секстет:

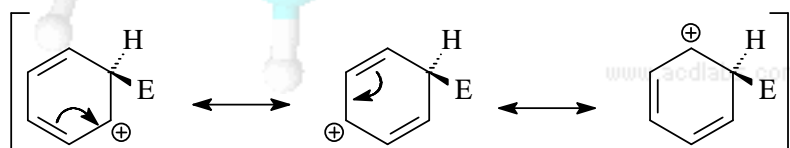


(б) Втори стадий – образуване на междинен продукт, наречен **σ-комплекс** (бензениев йон) – постъпващият заместител $E^{\oplus}$ образува нова σ-връзка, приемайки двойка електрони от ароматния π-електронен секстет. Ароматният строеж се нарушава, а въглеродният атом, свързан с E , става тетраедричен (в sp^3 -хибридизация). Така в ядрото остават четири π-електрона и възниква един положителен заряд, образува се бензениев² йон, който е стабилизирани чрез делокализация на положителния заряд върху останалите пет sp^2 -хибридизирани въглеродни атоми. Противойон е анионът $A^{\ominus}$, образуван при генерирането на $E^{\oplus}$. Накрая се възстановява ароматният строеж (реароматизация), при което се отцепва протон с помощта на съответната основа, присъстваща в реакционната смес:



Строежът на σ-комплекса може да се изрази по два начина:

- чрез метода на резонанса – във всяка от трите гранични структури положителният заряд е локализиран на *o*- или *p*-местата спрямо постъпващия нов заместител E :



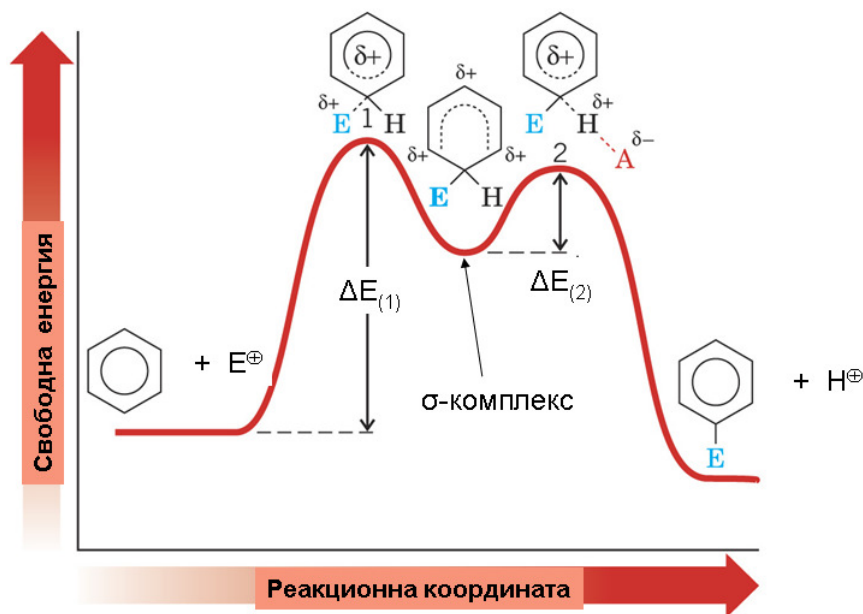
- чрез мезомерни структури – делокализирани π-връзки и частични положителни заряди на *o*- и *p*-местата:



Енергетична диаграма на електрофилното заместване (Фиг. 1). Както се вижда от диаграмата, σ-комплексът (относителен минимум на енергията) трябва да се разглежда

² Общото наименование е *арениеви йони* ($Ar^{\oplus}$).

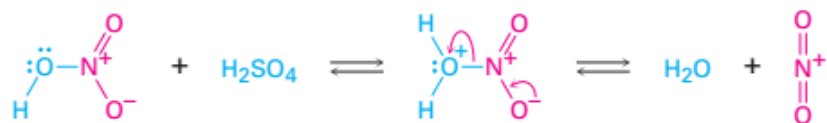
като междинен продукт. Ако си припомним *постулата на Хамънд*³, в този случай преходното състояние с по-висока енергия (ПС 1) е най-близко по енергия до σ -комплекса и следователно по строежа на σ -комплекса може да се съди за строежа на преходното състояние. Второто преходно състояние (ПС 2) се отнася до бързото превръщане на σ -комплекса в краен продукт, като междинно се преминава през един крайно нестабилен π -комплекс.



Фиг. 6: Енергетична диаграма на реакциите на електрофилно заместване (S_E).
[1 и 2 – преходно състояние на първия и на втория стадий; $\Delta E_{(1)}$ и $\Delta E_{(2)}$ – съответните активиращи енергии. π -Комплексите не са отразени за по-голяма яснота.]

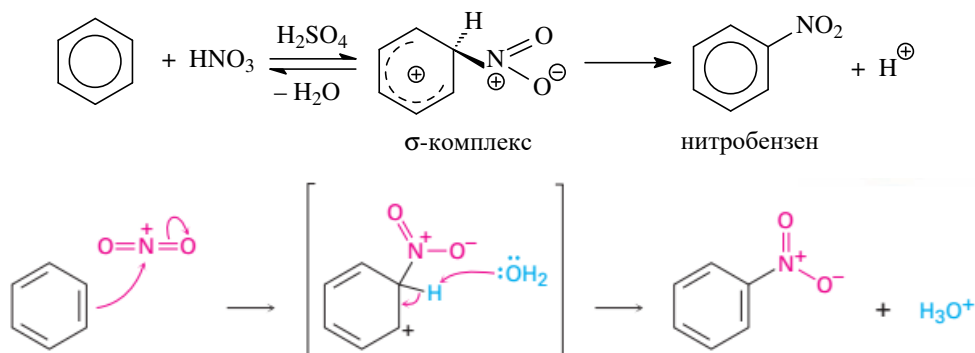
Конкретни реакции на електрофилно заместване (S_E) [7 вида]: нитриране, халогениране, алкилиране, ацилиране, сулфониране, сулfoxлориране, деутериране. При обсъждане на механизма на тези реакции най-съществено е да се изясни начинът, по който се генерира електрофилната частица (E^+ или E).

I. Нитриране. Първоначално се образува т. нар. *нитрониев йон* ($^+NO_2$) с участието на сяръната киселина, която протонира хидроксилната група в азотната киселина и така подпомага отцепването на вода:



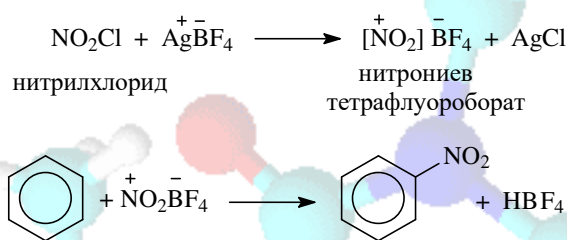
³ Кратка дефиниция: на близки енергии съответстват близки структури.

По-нататък по общия механизъм възниква последователно π - и σ -комплекс и накрая – след реароматизация – се получава крайният продукт нитробензен (токсична светло-жълта течност с мирис на горчиви бадеми).

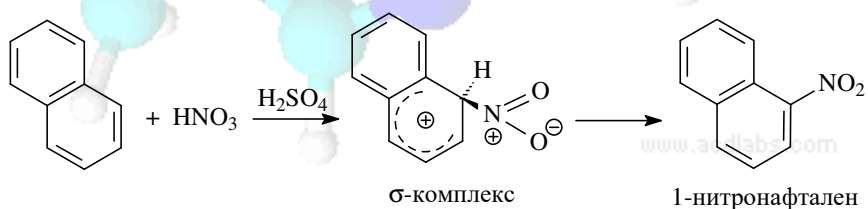


(тук σ -комплексът е представен само с една от трите възможни гранични структури)

Образуването на нитрониев йон е доказано чрез изолиране на стабилна негова сол – нитрониев тетрафлуороборат. С тази сол нитрирането протича бързо и чисто:

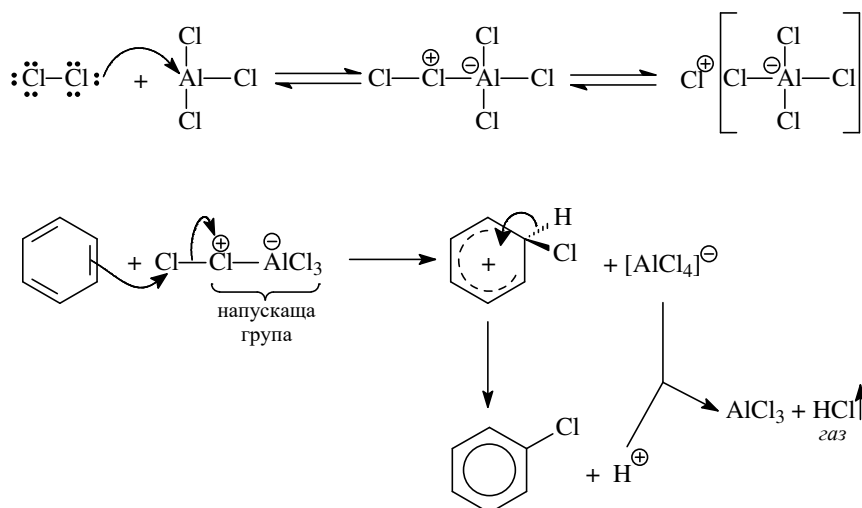


Нитрирането на нафтаген се провежда при 50 °C също с нитрираща смес и води избирателно само до 1-нитронафтаген (α -нитронафтаген), жълти кристали с т. т. 61 °C.

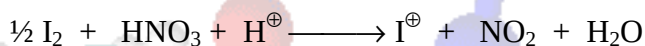


(Задача. В резонансната стабилизация при делокализацията на положителния заряд в σ -комплекса участва и съседното бензолно ядро – опитайте се да изразите всички гранични структури самостоятелно.)

II. Халогениране. В този случай е необходимо в реакционната смес да се създаде електрофилен халогенен атом или йон. Това се постига с помощта на катализатори – луисови киселини от типа FeX_3 , AlX_3 и др. подобни. Без катализатор халогениране практически не настъпва. Логично е да се очаква, че при хлориране като катализатори ще се използват съответните хлориди (FeCl_3 , AlCl_3), а при бромиране – бромиди (FeBr_3 , AlBr_3):



Реакционната способност на халогените както обикновено намалява в реда $\text{F}_2 > \text{Cl}_2 > \text{Br}_2 \gg \text{I}_2$. Флуорирането протича прекалено бурно – заместват се всички водородни атоми (до C_6F_6), а за йодирането са необходими по-специални реагенти, осигуряващи електрофилен йоден йон. Например при окисление на йод с азотна киселина възниква йоден катион ($\text{I}^{\oplus}$) по схемата:

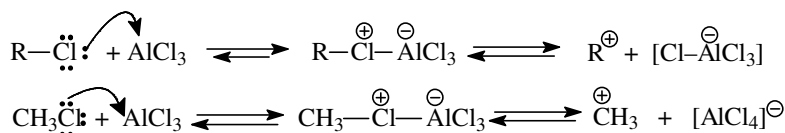
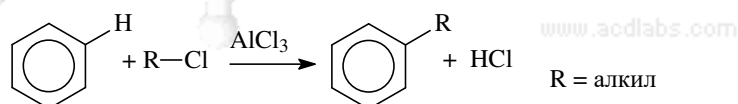


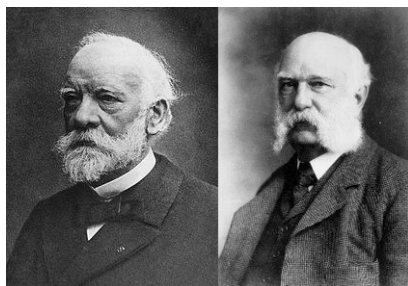
или като източник на $\text{I}^{\oplus}$ се използва йоден монохлорид $[\delta^{\oplus}\text{I}-\text{Cl}^{\delta\ominus} \rightleftharpoons \text{I}^{\oplus} + \text{Cl}^{\ominus}]$.

III. Алкилиране на арени.

III-1. Алкилиране с халогенопроизводни по Фридел-Крафтс.

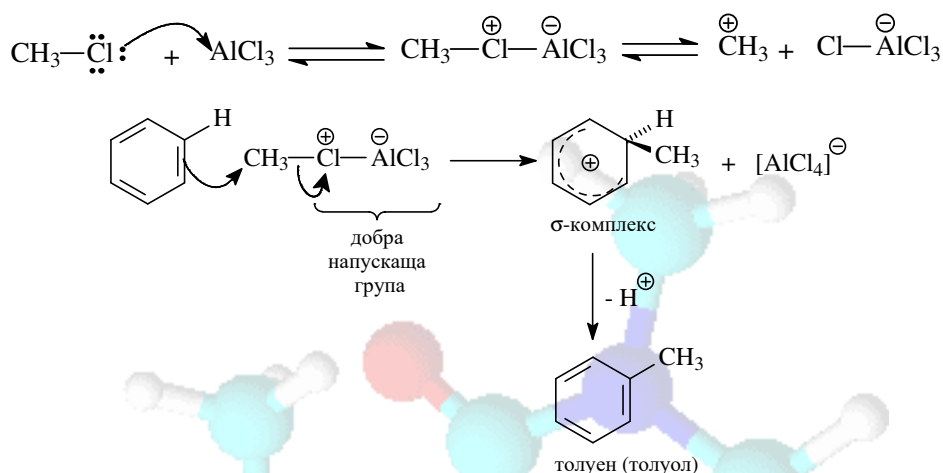
В общия случай алкилирането на арени по Фридел-Крафтс с халогенопроизводни и катализатор безводен AlCl_3 се използва за получаване на хомолози на арените:





Фиг. 7: Шарл Фридел⁴ и Джеймс Мейсън Крафтс⁵

Конкретен пример: получаване на толуен от бензен с помощта на метилхлорид ($\text{CH}_3\text{-Cl}$) в присъствие на безводен AlCl_3 по схемата:



Ролята на катализатора е да благоприятства образуването на електрофилен въглеводороден карбокатион $\text{R}^{\oplus}$, който да реагира по-нататък с ароматното съединение по механизма на електрофилното заместване (S_{E}). Толуенът рядко се произвежда синтетично, тъй като се съдържа заедно с бензена и ксилените в каменовъгления катран.

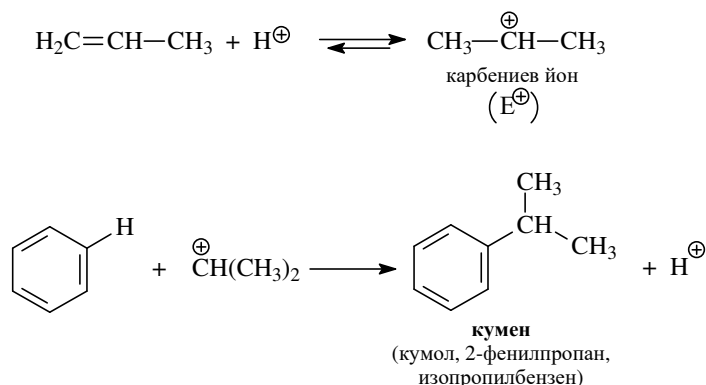
Реакциите на Фридел-Крафтс се характеризират с катализатор *луисова киселина*, най-често безводен алуминиев хлорид (AlCl_3), който – като ковалентно съединение – е разтворим в бензен и в други ароматни въглеводороди. По-рядко се използват за катализатори алуминиев бромид (AlBr_3), борен трифлуорид (BF_3), борен трихлорид (BCl_3) и т. н.

III-2. Алкилиране с алкени и катализатор минерална киселина (HF , H_2SO_4 , H_3PO_4). Показателен е примерът за промишлено производство на **кумол** – важна суровина за доби-

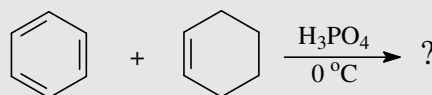
⁴ Charles Friedel (1832 – 1899): френски химик, роден в Страсбург. Бил е студент на Луи Пастър в Париж. От 1876 г. е професор в Сорбоната.

⁵ James Mason Crafts (1839 – 1917): американски химик, роден в Бостън. Следвал е химия в Германия, бил е асистент при Бунзен и при Вюрц в Париж, където се запознава с Шарл Фридел. През 1865 г. се връща в САЩ, става професор в Корнелския университет (Итака) и в Масачузетския технологичен институт (MIT). През 1874 г. отново отива в лабораторията на Вюрц и там довършват съвместните си изследвания с Фридел. Реакцията е публикувана през 1877 г. През 1891 година Crafts продължава работата си в MIT (САЩ) като професор по органична химия.

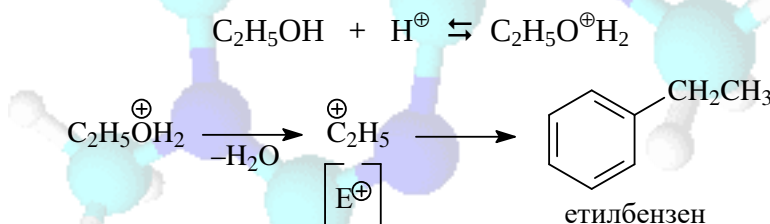
ване на фенол и ацетон по т. нар. *кумов метод*⁶. При протонирането на пропен (получен от крекинга на нефт) се формира електрофилният изопропил-катион:



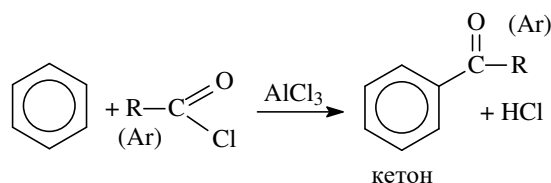
Задача: Изразете механизма на алкилиране на бензен с циклохексен и катализатор фосфорна киселина. Назовете продукта.



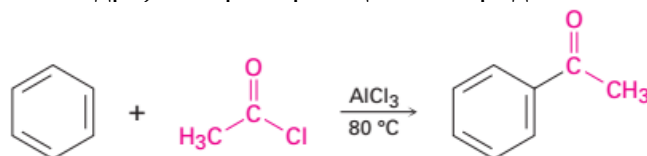
III-2. Алкилиране с алкохоли в присъствие на киселина. Алкохолите също се протонират обратимо от минерални киселини и след отцепване на вода от тях се генерират електрофилните карбениеви йони R[⊕]. Така с помощта на етанол може да се добива етилбензен (а от него чрез каталитично дехидрогениране се произвежда *стирен*):



IV. Ацилиране по Фридел-Крафтс: осъществява се с ацилхалогениди или с киселинни анхидриди, отново в присъствие на безводен алуминиев хлорид:



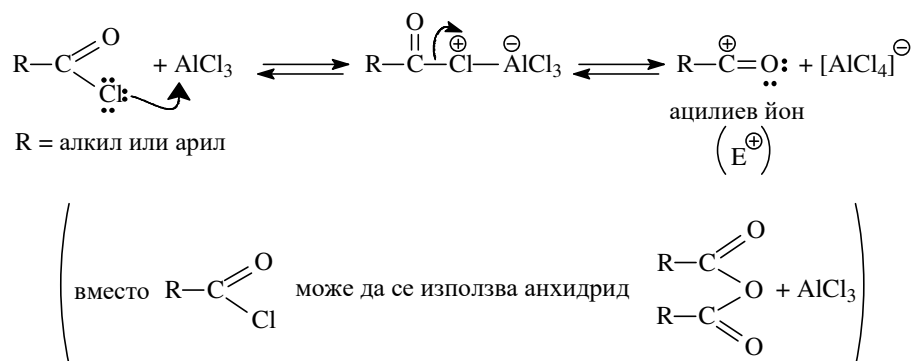
Получените ароматни кетони⁷ носят названието *фенони* (ако карбонилната група е пряко свързана с ароматното ядро). Например с ацетилхлорид се синтезира *ацетофенон*:



⁶ Вж. раздела *Алкохоли и феноли*: <http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/roharoh.pdf>

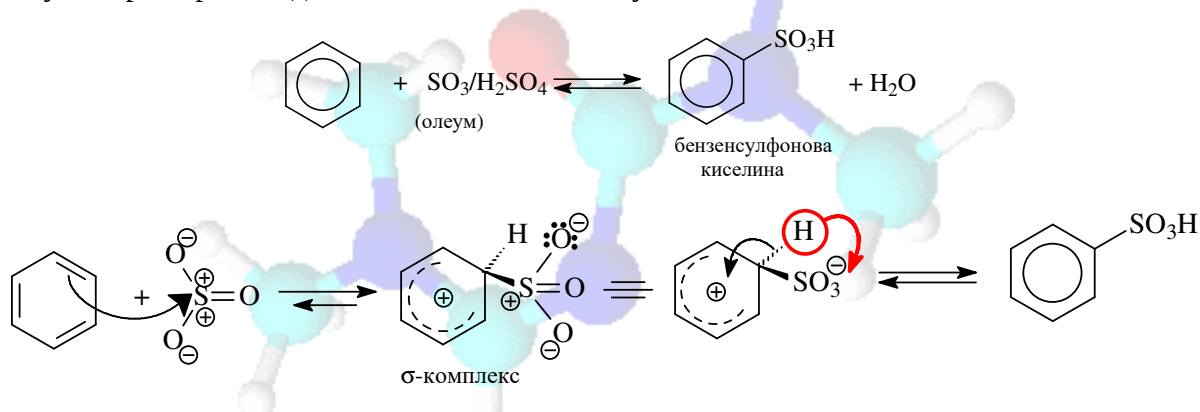
⁷ Вж. в главата *Алдехида и кетони*: http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/aldehyde_keto.pdf

Образуването на електрофилния *ацилиев йон* под действието на катализатора се основа на следното обратимо донорно-акцепторно взаимодействие:

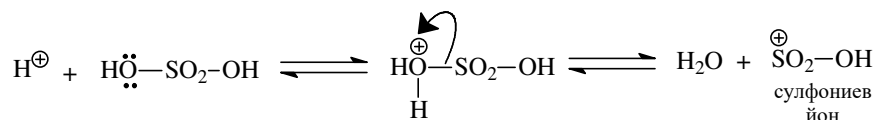


Задача. Изразете с механизъм ацилирането на бензен с бензоилхлорид и катализатор безводен AlCl_3 . Назовете продукта като фенол и по IUPAC.

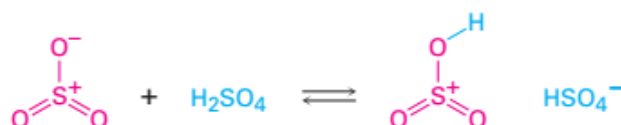
V. Сулфониране – въвеждане на *сулфонова група* ($-\text{SO}_2\text{OH}$ или $-\text{SO}_3\text{H}$). За разлика от останалите електрофилни замествания сулфонирането е обратима реакция. В зависимост от реакционните условия електрофилният реагент може да е или неутралната молекула серен триоксид, когато се използва олеум:



или т. нар. *сулфониев йон*, образуващ се след откъсване на молекула вода от протонираната форма на сярната киселина по равновесието:

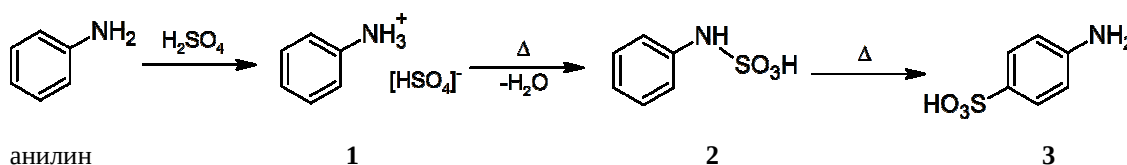


Другият начин за образуване на същия електрофил е прякото протониране на серния триоксид от сярната киселина:



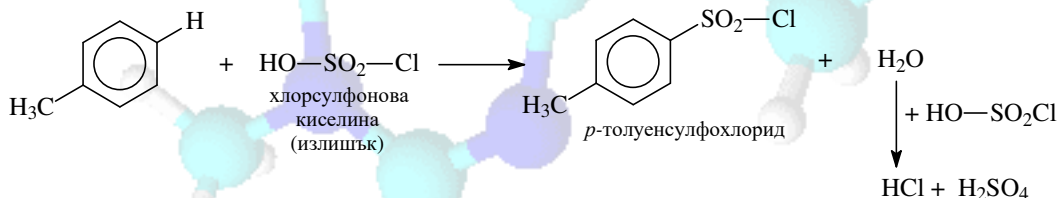
Процесът сулфониране е изцяло обратим. Ето защо с помощта на прегрята водна пара може да се постигне пълно отстраняване на сулфовата група (десулфониране).

Сулфониране на анилин. Протича при 190 °C с концентрирана сярна киселина. Първоначално още при стайна температура се образува обичайната сол – анилиниев хидрогенсулфат (1). При повишаване на температурата се отцепва молекула вода до *N*-сулфоновна киселина, която се нарича *N*-фенилсулфаминова киселина (2), а тя при високата температура търпи вътрешномолекулна прегрупировка с междинно прескачане на молекула серен триоксид на *p*-място в ядрото. Така се получава крайният стабилен продукт сулфанилова киселина (3):



Сулфониране на нафтаден⁸. В зависимост от температурата се получава α- (при 80 °C) или β-нафтаденсулфоновна киселина (при 160 °C).

VI. Сулfoxлориране. Протича аналогично на сулфонирането, като от хлорсулфоновата киселина след отцепване на вода се генерира електрофилният хлорсулфониев катион SO_2Cl^+ :

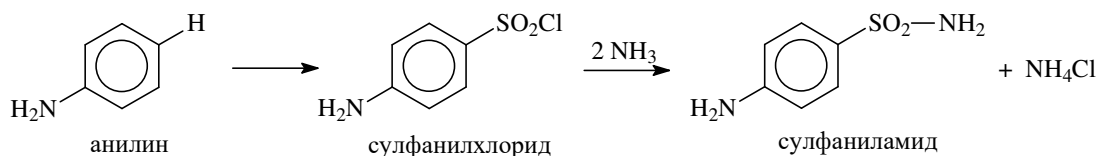


Сулfoxлоридите намират важно приложение в органичния синтез. Така от анилин през сулfoxлорид се получават популярни лекарствени вещества с антибактериално действие, които са намирали широко приложение за лечение на инфекционни заболявания преди широкото въвеждане на антибиотиците. Тези лекарства, познати като група на сулфонамидите, все още се прилагат, например за лечение на менингит или на инфекции на уринарния тракт (напр. сулфатиазол⁹).

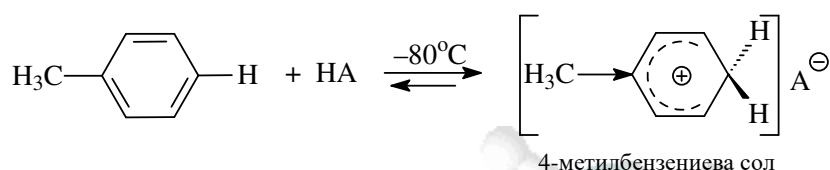
⁸ По-подробно сулфонирането на нафтадена е разгледано в главата „Механизъм на органичните реакции” във връзка с кинетичния и термодинамичния контрол на реакциите (стр. 10-11).

<http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/mechanism.pdf>

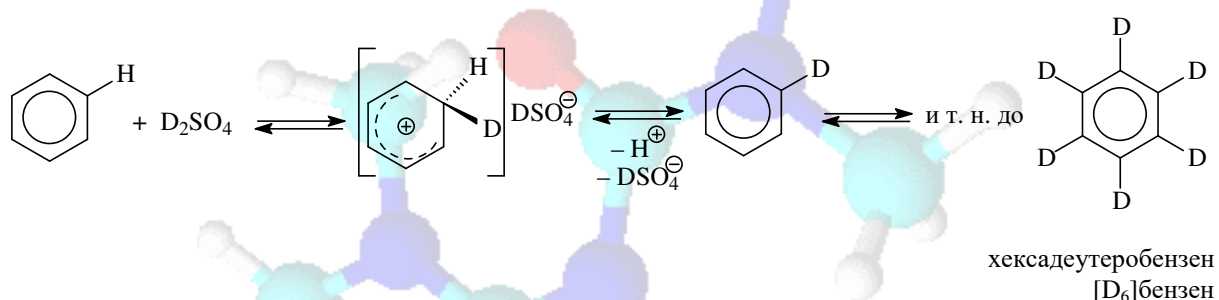
⁹ Вж. раздела Оксазоли, тиазоли, диазоли: <http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/oxa-thia-diazoles.pdf>



VII. Протониране и деутериране – базични свойства на бензена. С много силни киселини (НА) при ниски температури могат да се изолират т. нар. бензениеви соли¹⁰. Това е косвено потвърждение на възможността за образуване на σ -комплекси, при които ароматният строеж е нарушен (т. е. те са неароматни). Даден е пример с толуен, чиято метилова група чрез своя +I-ефект допълнително стабилизира катиона:



Благодарение на това свойство е лесно осъществимо пълно деутериране на бензена до хексадеутеробензен (C_6D_6) с помощта на деутериев сулфат ($[\text{D}_2]\text{сярна киселина}$):



Тъй като не съдържа протони, хексадеутеробензенът е един подходящ разтворител за заснемане на протонни ядреномагнитни спектри (^1H -ЯМР).

Нуклеофилно заместване в ароматно ядро (S_N аром.). Реакциите S_N са възможни при арилхалогениди $\text{Ar}-\text{Hal}$, но протичат много трудно, ако няма електроноакцепторни заместители в ядрото. Реакциите S_N аром.2 се реализират по два различни механизма, които бяха подробно обсъдени в раздела *Халогенопроизводни*¹¹ след нуклеофилното заместване при наситен въглероден атом.

Ivo Ivanov © 2007-2016

19.5.2016

Revised: 21.10.2016

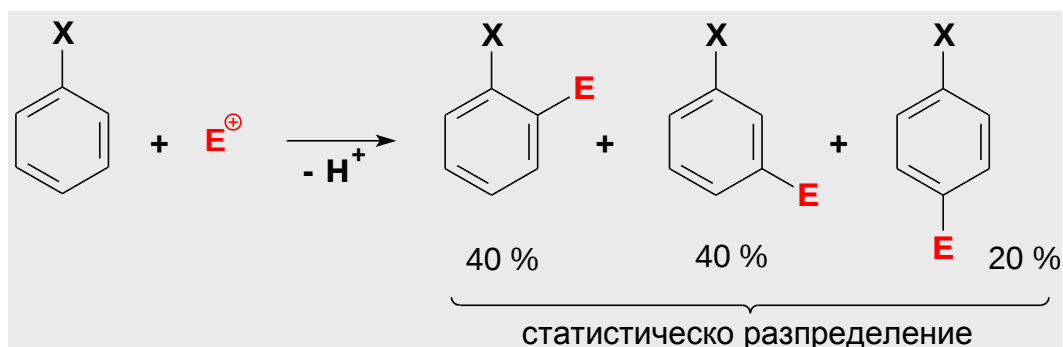
Bookmarks: 21.10.2016

¹⁰ Isolating Benzenium Ion Salts, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1796.

¹¹ <http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/halogeno.pdf> (стр. 9-10).

Теория за ориентиращото влияние на заместителите при реакциите на електрофилно заместване (S_E)

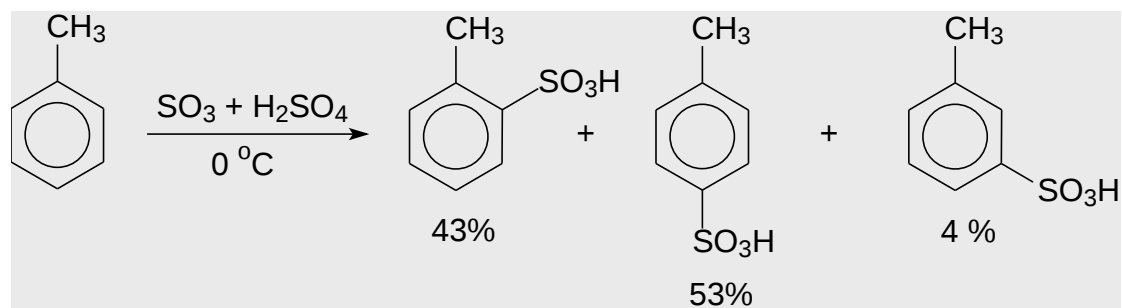
Ако на реакцията на електрофилно заместване (S_E) се подложи монозаместен бензен (C₆H₅-X) и ако природата на заместителя X не влияеше върху хода на реакцията, би следвало да очакваме продуктите (X-C₆H₄-E) да се получават със статистическо разпределение на добивите, като разбира се на *орто*- и на *мета*-място вероятността да протече заместването би била двойно по-висока, отколкото на *пара*-място:



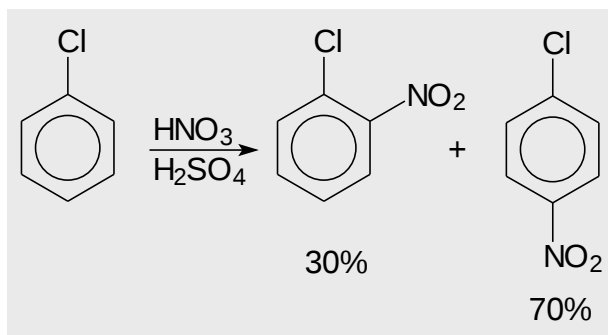
Опитът обаче показва, че във всички случаи изходът от реакцията се определя от вида на заместителя X. Най-общо заместителите се причисляват към две основни групи: (1) които ориентират постъпването на следващия заместител на *о*- и *р*-място, и (2) които ориентират главно на *т*-място. С други думи разпределението на добивите на практика е различно от очакваното статистическо разпределение 2:2:1 (или 40:40:20 %), т. е. реакциите S_E при наличие на заместители в ароматното ядро протичат **региоселективно**.

Следните примери добре илюстрират региоселективността на електрофилното заместване при субстрати, притежаващи различни заместители:

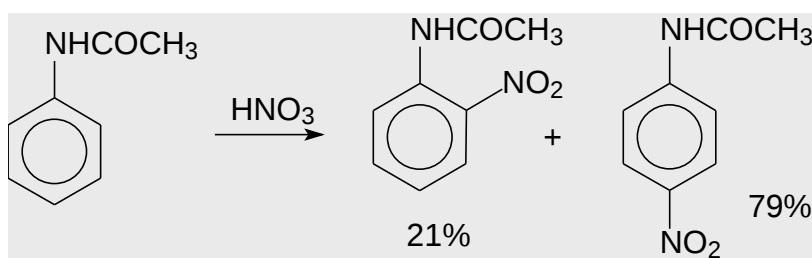
(1) Сулфонирането на **толуен** води главно до смес от *о*- и *р*-толуенсулфоновы киселини (преобладава *р*-изомерът), а *т*-изомерът е с незначителен добив:



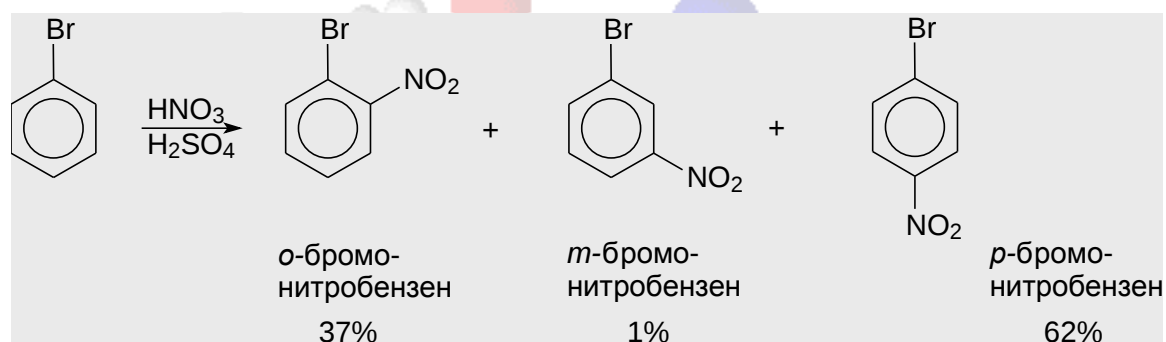
(2) Нитрирането на **хлоробензен** също дава смес от *о*- и *р*-дизаместени продукти, в която *р*-нитрохлоробензенът е значително повече:



(3) При нитриране на **ацетанилид** се получава смес от *o*- и *p*-дизаместени продукти, но главен продукт практически е *p*-нитроацетанилидът:

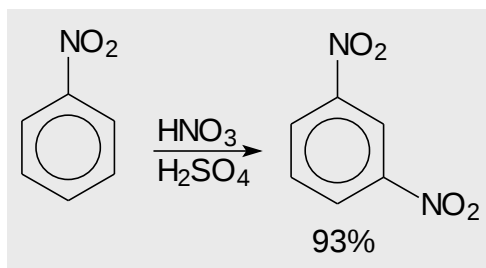


(4) При нитриране на **бромобензен** се получава смес от трите дизаместени продукта, но *m*-бромонитробензенът е в много малко количество:

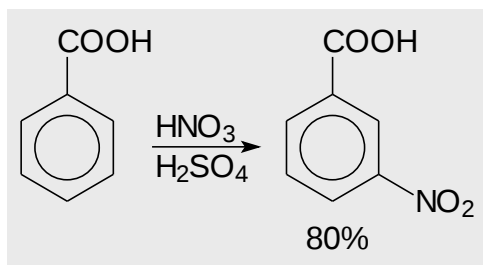


следователно бромът (а същото се отнася и за останалите халогени) е *o,p*-ориентиращ заместител.

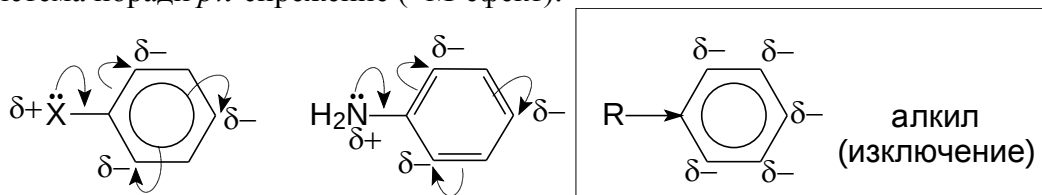
(5) При нитриране на **нитробензен** при 100 °C главният продукт е *m*-динитробензен:



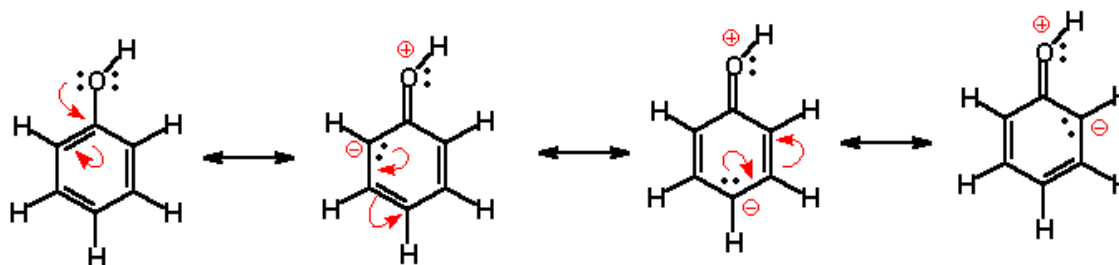
(6) При нитриране на **бензоена киселина** главният продукт е *m*-нитробензоена киселина:



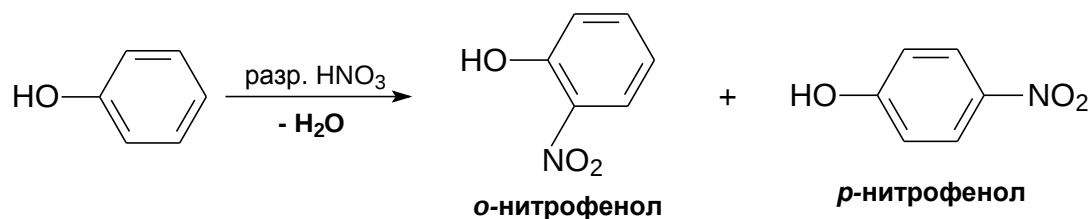
Активиране на ароматната система. Когато заместителят притежава свободна p -електронна двойка (p^2) при атома, който е непосредствено свързан с ароматното ядро, е възможно отдаване на електронна плътност към ароматната система поради $p\pi$ -спрежение (+М-ефект):



Такива ароматни системи много по-бързо взаимодействат с електрофили, отколкото бензена. Така например фенолната хидроксилна група е един от най-силно активиращите заместители (има силно изразен +М-ефект); с гранични структури този ефект може да се представи по следния начин:

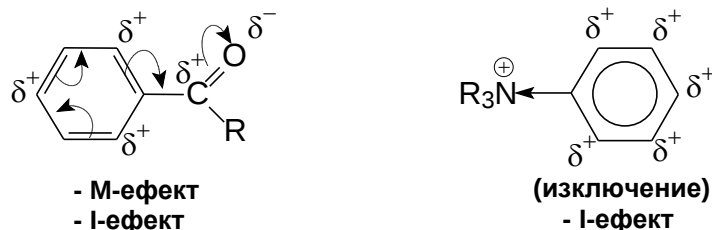


Фенолът реагира така лесно, че например при нитриране с конц. азотна киселина се получава направо 2,4,6-тринитрофенол (*пикринова киселина*, мощен експлозив!), а при бромидане, дори без катализатор — направо 2,4,6-трибромифенол. За да се приготвят мононитрофеноли, се използва разредена азотна киселина. При това се получава смес от o - и p -изомери (в този случай добивът на o -нитрофенол е значително по-висок поради възможността да се стабилизира чрез вътрешномолекулна водородна връзка):

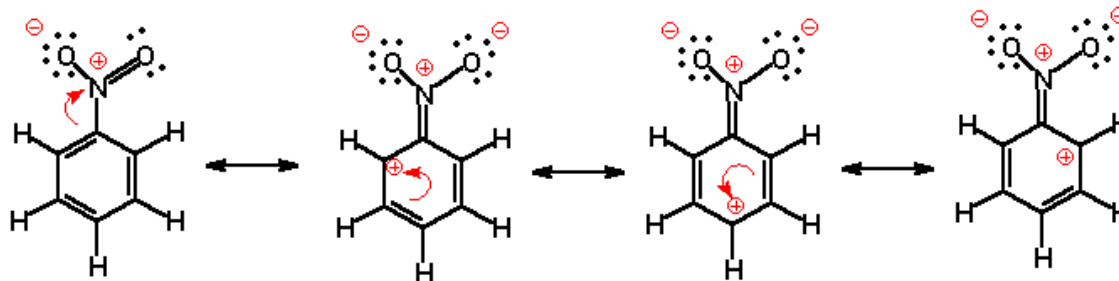


При активиране ароматното ядро като цяло се обогатява на електронна плътност — под влияние на +М-ефекта обаче електронната плътност се струпва най-вече на o - и p -местата. Ето защо електрофилът атакува с предпочитание точно тези места, т. е. **активиращите заместители ориентират реакциите S_E на o - и p -място.**

Дезактивиране на ароматната система. Когато заместителят съдържа спрегната с ароматната система полярна π -връзка (π -електронна двойка; π^2), става изтегляне на електронна плътност от ароматното ядро към заместителя. Такива са обикновено електроноакцепторните заместители, съдържащи двойни или тройни връзки, като карбонилна група ($>C=O$), цианогрупа ($-C\equiv N$), нитрогрупа ($-NO_2$), нитрозогрупа ($-N=O$), азометинова група ($-CH=N-$), сулфогрупа ($-SO_3H$) и др.:



Кватернерният амониев заместител ($-\overset{+}{N}R_3$) по изключение също дезактивира ароматната система, въпреки че не притежава мезомерен, а само силен отрицателен индукционен ефект. Същото се отнася и за трифлуорометилната група ($-CF_3$). Дезактивираните ароматни системи реагират с електрофили по-трудно от бензена, т. е. при по-твърди условия (напр. при по-висока температура). При дезактивиране ароматното ядро общо взето обеднява на електронна плътност ($-I$ -ефект, $-M$ -ефект) и по-трудно присъединява електрофилната частица E^+ , но това обедняване се отразява в по-голяма степен на o - и p -местата. Типичен дезактивиращ заместител е нитрогрупата:



В тези случаи електронната плътност остава относително по-висока на m -местата, затова електрофилната частица E^+ се ориентира към m -въглеродните атоми и следователно дезактивиращите заместители, съдържащи полярна π -връзка, ориентират реакциите S_E предимно на m -място.

Електронните ефекти при халогенобензените действат в противоположни посоки ($-I$ - ефект $>$ $+M$ -ефект), като по големина индукционният ефект е по-силен и общо взето ароматната система обеднява на електронна плътност (дезактивиращи заместители – забавят реакцията!). Обаче все пак $+M$ -ефектът е отговорен за относително по-висока електронна плътност на o, p -местата (на тези места частично-положителните заряди са в известна степен компенсирани) и затова **халогените ориентират електрофилното заместване на o - и p -място**. По правило положителният мезомерен ефект по-силно влияе върху ориентирането и има решаваща роля.

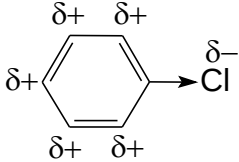
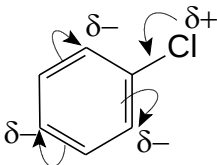
отрицателен индукционен ефект (-I-ефект) (дезактивиране)	
положителен мезомерен ефект (+M-ефект) (активиране)	

Таблица 1: Най-често срещаните заместители, разпределени по техния ориентиращ ефект в зависимост от електронните им ефекти.

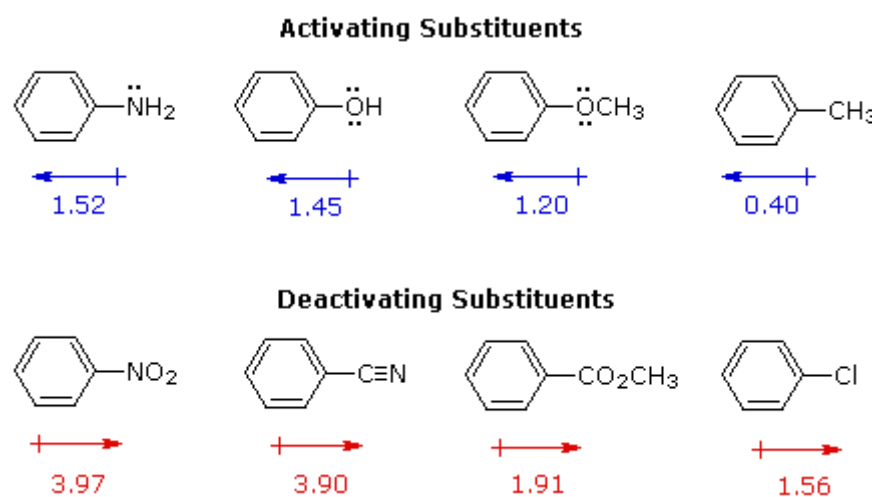
Влияние	<i>o,p</i> -Ориентанти	<i>m</i> -Ориентанти
Активиращи	$\text{—}\ddot{\text{O}}\text{:}^{\ominus}$, $\text{—}\ddot{\text{O}}\text{H}$, $\text{—}\ddot{\text{O}}\text{R}$ $\text{—}\ddot{\text{N}}\text{H}_2$, $\text{—}\ddot{\text{N}}\text{HR}$, $\text{—}\ddot{\text{N}}\text{R}_2$ (в алкална и неутрална среда!) $\text{—}\ddot{\text{N}}\text{H—COR}$ —R (алкил) —Ar (арил) <i>-I-ефект < +M-ефект</i>	
Дезактивиращи	Халоген: —F , —Cl , —Br , —I <i>-I-ефект > +M-ефект</i>	—CN , —COOH , —COOR —COR , —CHO , —NO_2 $\text{—SO}_3\text{H}$, $\text{—NH}_3^{\oplus}$, $\text{—NR}_3^{\oplus}$ —CF_3 , —CCl_3 <i>Сума от -I и -M-ефектите</i>

www.acdlabs.com

Задача 1. Предскажете продуктите на мононитриране от следните изходни вещества:

- (а) *p*-нитробензофенон;
- (б) 4-метоксибифенил;
- (в) фенилбензоат;
- (г) 1,2,3,4-тетрахидронафтаден-1-он.

От изброените в Таблица 1 ефекти върху електронната плътност на бензеновото ядро трябва да се очаква, че активиращите и дезактивиращите заместители ще променят посоката на диполния момент в молекулите на съответните ароматни съединения. Измерените диполни моменти действително съответстват на очакваните сумарни електронни ефекти:

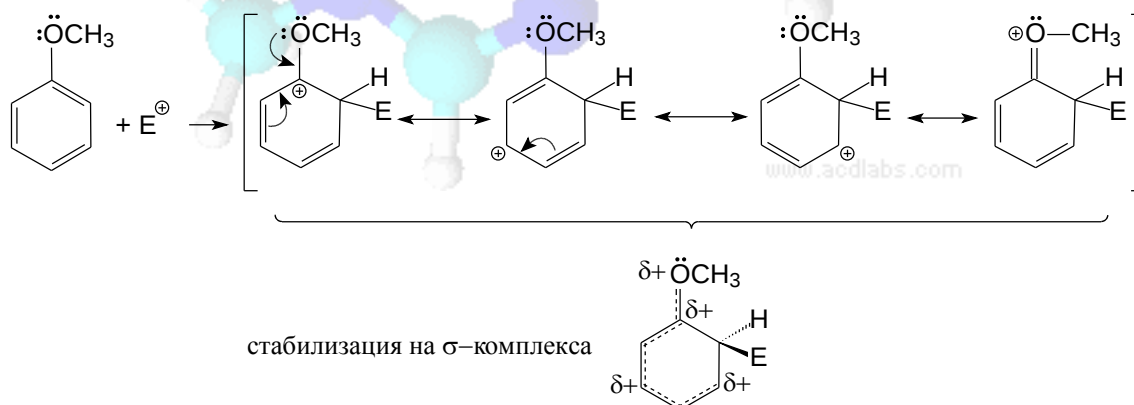


Фиг. 1: Диполни моменти (в дебаи, D) на някои монозаместени бензени.

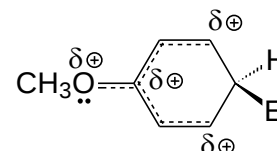
Стабилизация на σ -комплекса

От стабилността на σ -комплексите — съгласно постулата на Хамънд — можем да съдим за стабилността на преходното състояние (ПС I), което предшества образуването на σ -комплекса, тъй като двете състояния (ПС I и σ -комплекса) сравнително малко се отличават по енергия, а следователно и по строеж.

1. При активиращите заместители (например OCH_3) *o*- и *p*- σ -комплексите са допълнително стабилизирани заради участието на спрегнатата с ароматния π -сестет свободна електронна двойка — в случая от кислородния атом на метоксигрупата:

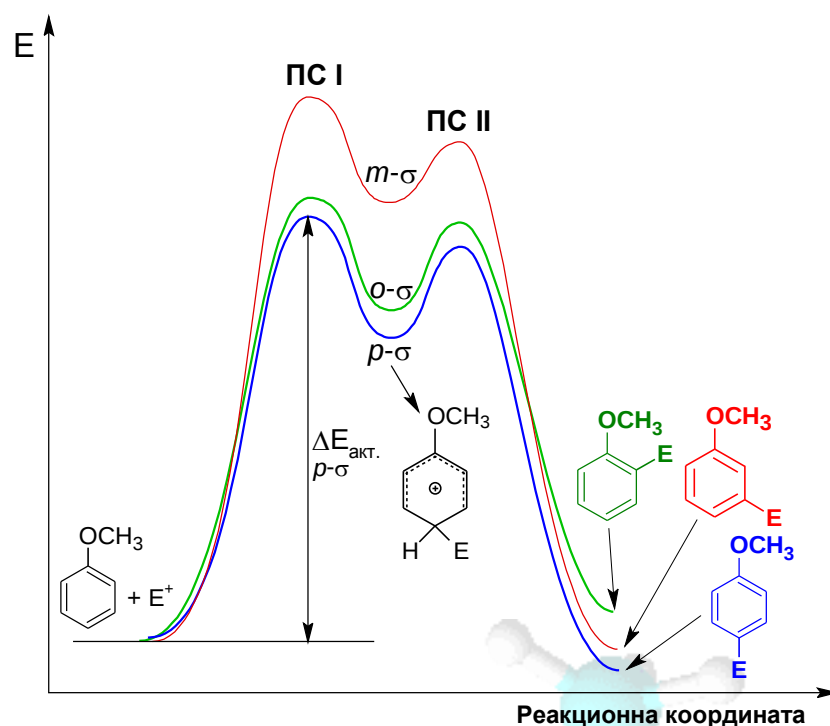


Аналогично, с участие на свободна електронна двойка от кислородния атом, се делокализира положителният заряд и в *p*- σ -комплекса:



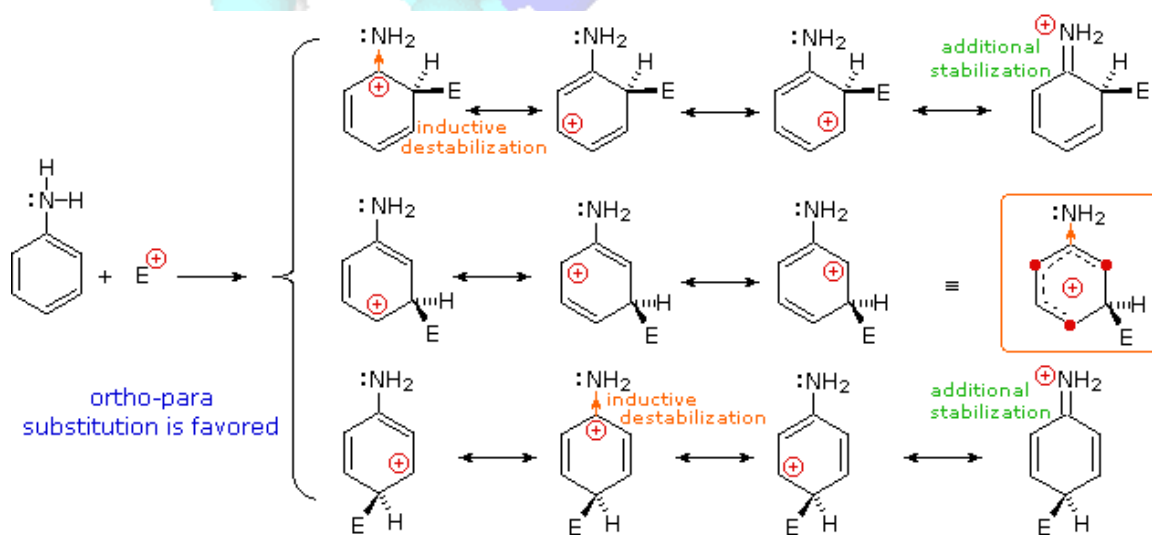
На Фиг. 2 е представена енергетичната диаграма* на σ -комплексите на анизола (метоксибензена) с електрофила E^+ .

* За опростяване на вида на кривите междинното образуване на π -комплекси във Фиг. 2 и Фиг. 3 е пренебрегнато.

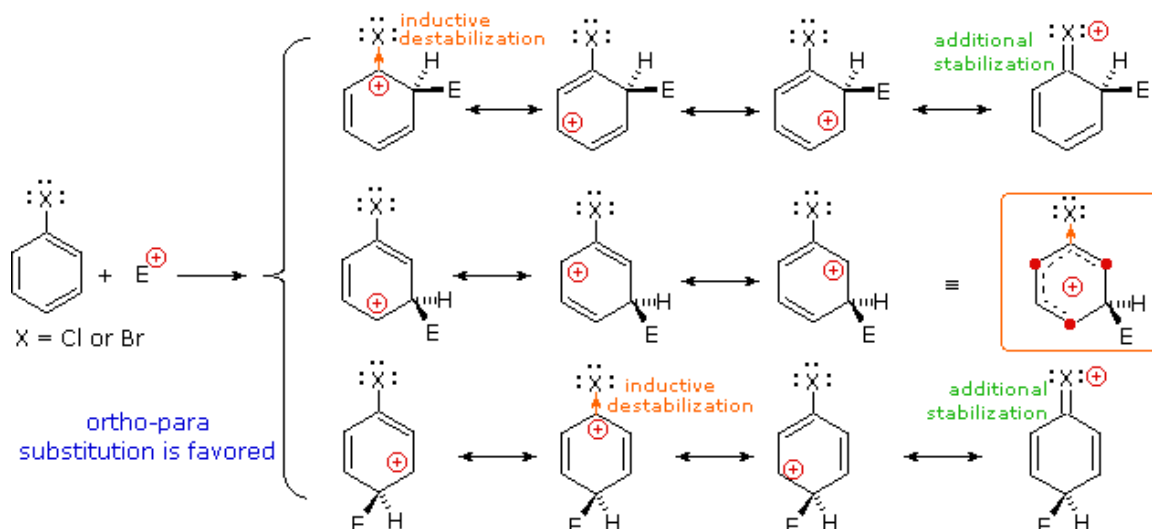


Фиг. 2: Енергетична диаграма за електрофилно заместване в анизола — образуването на *o*- и *p*-σ-комплексите изисква по-ниска активизираща енергия $\Delta E_{\text{акт.}}$, отколкото образуването на *m*-σ-комплекса.

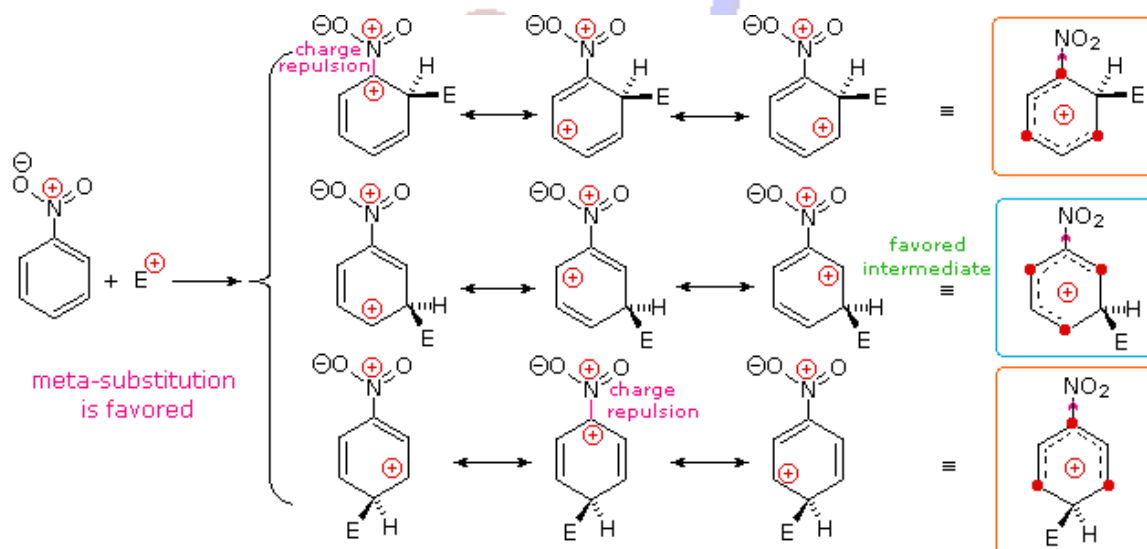
От представените на долната схема σ-комплекси на анилина също може лесно да се прецени, че *o*- и *p*-σ-комплексите ще бъдат допълнително стабилизирани — участва свободната електронна двойка от аминогрупата при делокализацията на положителния заряд, докато при *m*-σ-комплекса това е невъзможно:



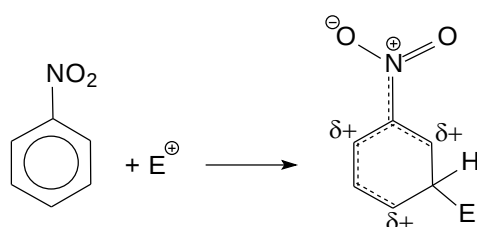
Халогенните заместители (хлоробензен, бромобензен — вж. следващата схема) също допълнително стабилизират *o*- и *p*-σ-комплексите за сметка на една от електронните двойки при халогения атом, въпреки че общо взето ароматната система е дезактивирана:



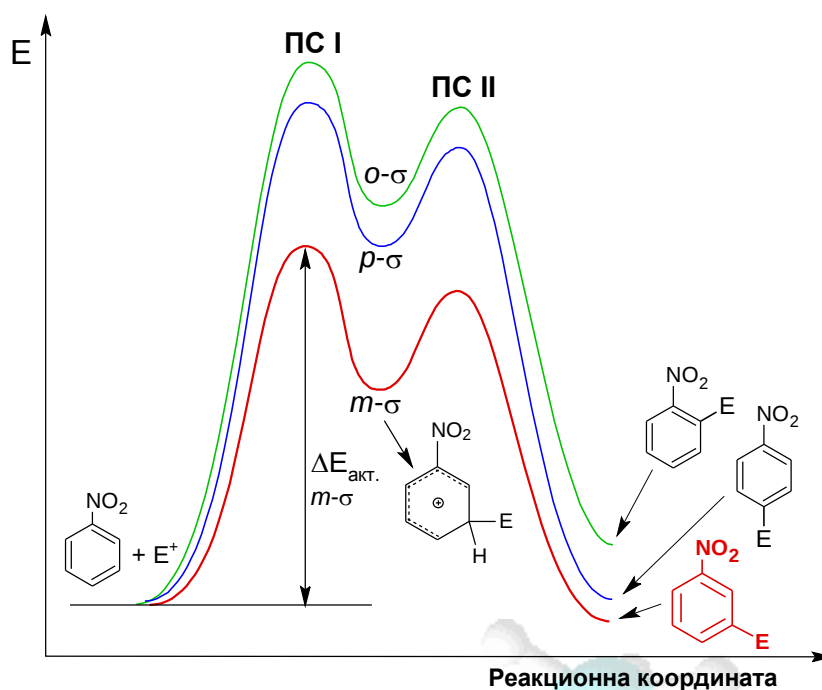
2. Резонансните структури при дезактивиращи заместители, например нитро група ($-\text{NO}_2$), показват, че само при m - σ -комплекса липсват гранични структури с отблъскване на положителни заряди (англ. *charge repulsion*) при съседни атоми:



По-стабилният от трите σ -комплекси на нитробензена – този с новопостъпилия заместител E на m -място – може да се изрази още по следния начин:

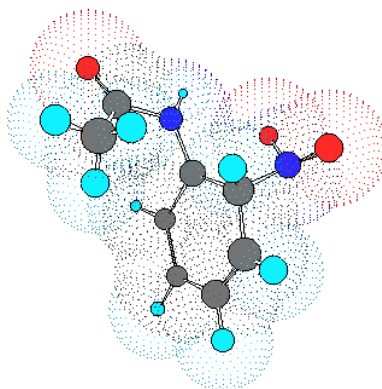


Очевидно е, че само при такова разпределение на положителния заряд не може да има дестабилизация, причинена от отблъскването на едноименни заряди при съседни атоми. По-ниската енергия на σ -комплекса обуславя и по-ниска активираща енергия на преходното състояние (ПС I) съгласно постулата на Хамънд (вж. Фиг. 3).



Фиг. 3: При електрофилно заместване в нитробензен активиращата енергия $\Delta E_{\text{акт.}}$ на m - σ -комплекса е най-ниска (кинетичен контрол).

Орто-ефект. От примерите, дадени по-горе за региоселективност на заместителните реакции (примери 1-4, стр. 1-2), може да се забележи общата тенденция, че при *орто-пара*-ориентантите почти във всички случаи *p*-дизаместеният продукт преобладава. При това колкото по-обемист е първоначалния заместител в ароматното ядро (вж. например при нитрирането на ацетанилида, пример 3), толкова по-нисък е добивът на *орто*-продукт. Както лесно човек може да се досети, причините за това са пространствени: в *орто*- σ -комплекса има съществено пространствено пречене между ацетиламиногрупата и постъпващата нитрогрупа, поради което този комплекс е енергетично по-неизгоден и следователно *o*-нитроацетанилидът ще се образува с по-малка скорост (кинетичен контрол). Това пространствено пречене се илюстрира добре чрез молекулярния модел на *орто*- σ -комплекса при нитрирането на ацетанилида (вж. Фиг. 4).

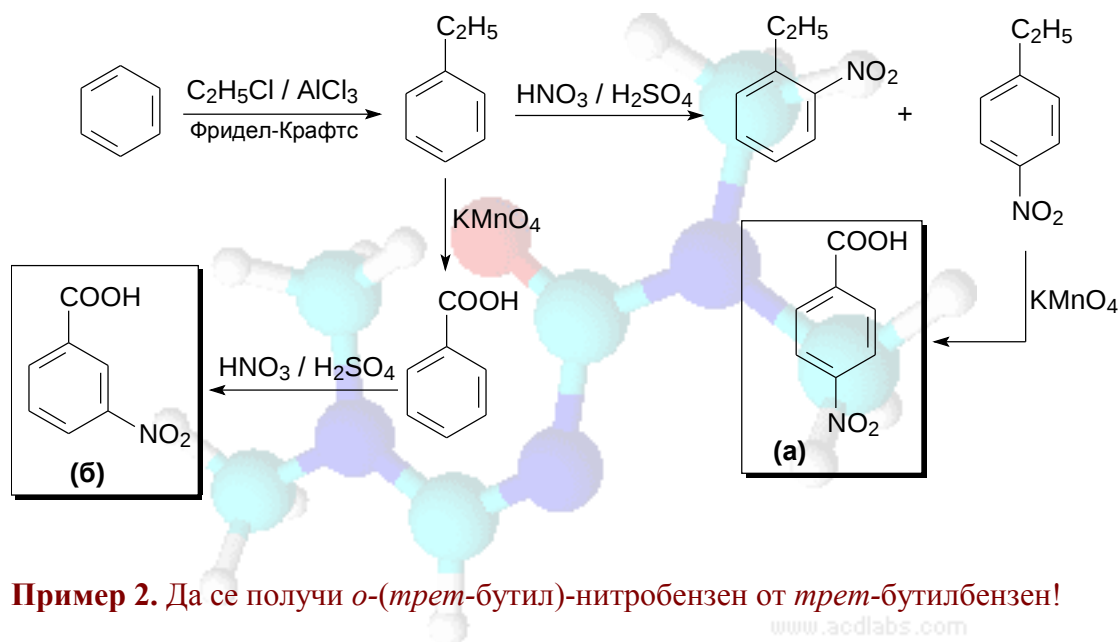


Фиг. 4: Пространствено пречене в *o*- σ -комплекса при нитрирането на ацетанилид.

Теорията за ориентиращия ефект на заместителите намира много важно приложение за избора на правилен път за синтез на дадено дизаместено производно на бензена или друг ароматен въглеродород. Като примери нека да решим няколко прости синтетични задачи.

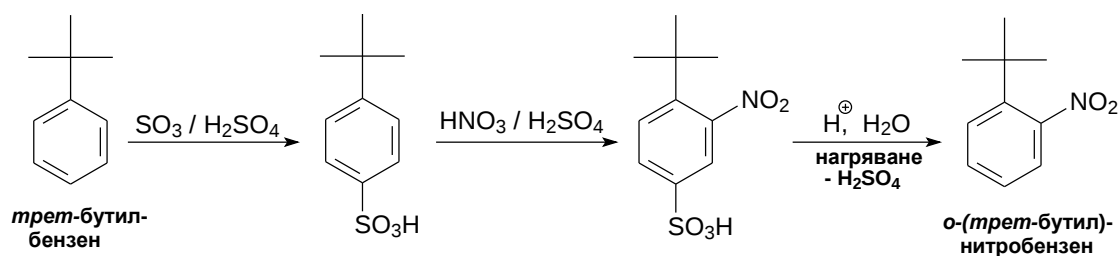
Пример 1. Как от бензен ще се получи: (а) *p*-нитробензоена киселина;
(б) *m*-нитробензоена киселина?

Решение. Ароматни киселини се получават чрез окисление на алкиларени, например с воден разтвор на KMnO₄. Следователно отначало трябва да въведем алкилова група (напр. етил), която ще ориентира нитрирането на *o,p*-място. При окисление на *p*-етилнитробензена, който е главен продукт наред с *o*-етилнитробензена, ще се получи *p*-нитробензоена киселина. За синтеза на *m*-нитробензоена киселина е необходимо по-напред да се извърши окислението до бензоена киселина, тъй като карбоксилната група ще ориентира нитрирането на *m*-място:



Пример 2. Да се получи *o*-(*трет*-бутил)-нитробензен от *трет*-бутилбензен!

Решение. Прякото нитриране на *трет*-бутилбензен ще бъде твърде неприемливо, тъй като обемистият *трет*-бутилов остатък ще пречи за нитрирането на *o*-място (*орто*-ефект!). В действителност при нитрирането желаният *o*-(*трет*-бутил)-нитробензен се получава с добив само 16 %. Ето защо се прибегва до косвено решение, като се използва обратимостта на реакцията *сулфониране*:

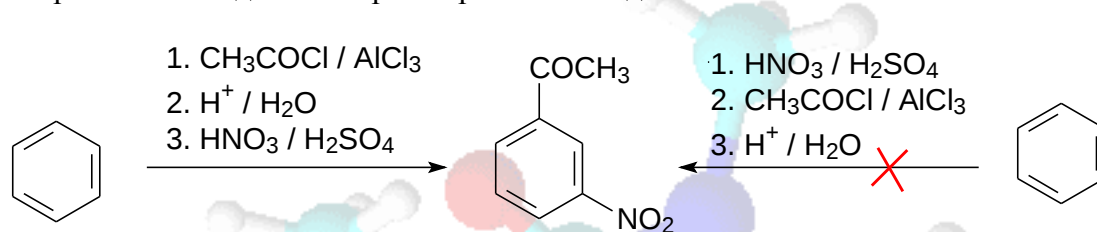


Поради пространствени причини сулфонирането протича главно на *p*-място, като едновременно с това този въглероден атом се блокира за по-нататъшна атака.

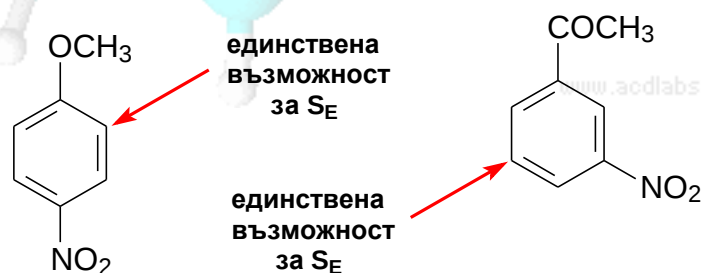
Нитрирането в следващия етап може да стане единствено на *o*-място спрямо *трет*-бутиловата и на *m*-място спрямо сулфоновата група. В последния стадий тризаместеният бензен се нагрява с разредена киселина, хидролизата премахва сулфогрупата и така общият добив на краен продукт *o*-(*трет*-бутил)-нитробензен вече надхвърля 70 %.

Пример 3. Как може да се синтезира *m*-нитроацетофенон от бензен?

Решение. На пръв поглед възможните варианти на синтеза са два: или първо да се ацилира бензенът по *Фридел-Крафтс* до ацетофенон и след това да се нитрира; или пък първо да се нитрира, а после нитробензенът да се ацилира по *Фридел-Крафтс*. Тъй като и двете групи — и ацетилната, и нитрогрупата — са *m*-ориентанти, и двете възможности изглеждат приемливи. Но на практика не е така — вторият вариант е **неприложим**! Ароматното ядро в нитробензена е силно дезактивирано и ацилиевият йон $[\text{CH}_3\text{CO}^+]$ е твърде слаб електрофил, за да взаимодейства с него. Изобщо, като правило, реакцията на *Фридел-Крафтс* е неприложима за дезактивирани ароматни съединения.

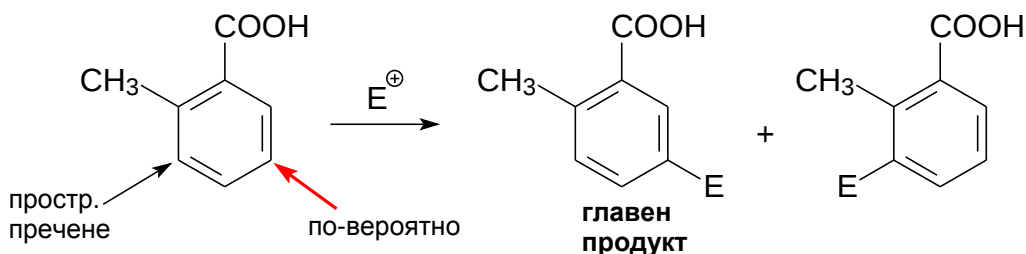


Доста по-сложно става предсказването на ориентиращия ефект, когато изходното ароматно съединение има вече два или повече заместителя. Ефектите на заместителите се сумират. Ако двата заместителя ориентират така, че насочват следващата електрофилна атака на едно и също място, то предсказването на продукта не е особен проблем, например:

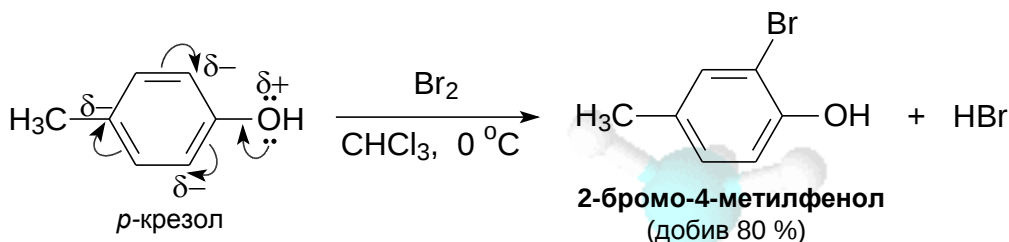


При *p*-нитроанизола единствената възможност е *орто* спрямо метокси- и *мета* спрямо нитрогрупата, а при *m*-нитроацетофенона и двата заместителя ориентират на *мета*-място — т. е. в тези два случая реакцията S_E протича **региоспецифично**.

Освен сумарния ориентиращ ефект на съществуващите заместители, трябва да се имат предвид и стеричните (пространствените) ефекти. При два разнородни заместителя обикновено решаващо е влиянието на активирания заместител. При *o*-толуиловата киселина по-вероятно е да преобладава продуктът с нов заместител (**E**) на *p*-място спрямо метиловата група заради стеричния фактор:



При наличие на два активиращи заместителя, които ориентират на различни места в ядрото обикновено заместването протича там, където ориентира по-силно активиращият от тях, т. е. този, който има по-добре изразен +М-ефект. Подходящ пример е бромването на *p*-крезола:



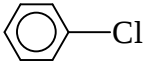
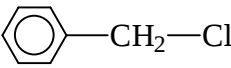
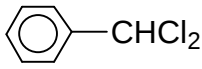
Заклучение. Активиращите заместители *повишават*, а дезактивиращите — *понижават* реакционната способност на ароматните съединения спрямо реакциите на електрофилно заместване (S_E) в сравнение с незаместения бензен. Всички активиращи заместители са ***o,p*-ориентанти** (вж. Таблица 1). От дезактивиращите заместители ***o,p*-ориентанти** са само тези, които имат свободна *p*-електронна двойка (халогенните атоми), останалите са ***m*-ориентанти**. При няколко заместителя решаваща е ролята на най-силно активирация от тях. Някои реакции на електрофилно заместване не протичат при наличие на дезактивиращ заместител (напр. реакцията на *Фридел-Крафтс*).

Задача 2. Как ще получите от бензен:

- (а) *m*-бромонитробензен;
- (б) *p*-изопропилбензенсулфонова киселина;
- (в) *p*-метоксибензенсулfoxлорид;
- (г) *p*-етилацетофенон;
- (д) 2,4-динитрохлоробензен.

ХАЛОГЕНОПРОИЗВОДНИ на въглеродородите

Реакции на нуклеофилно заместване (S_N)

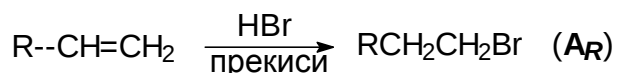
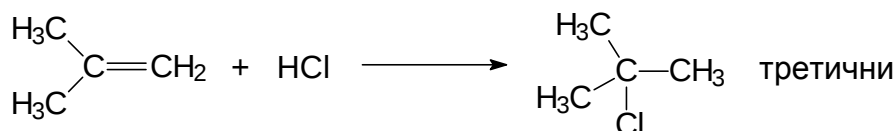
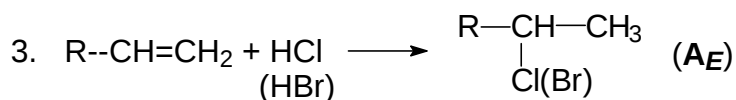
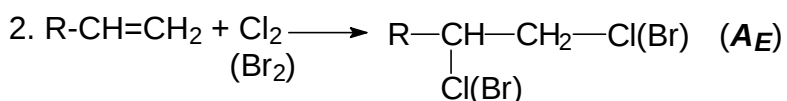
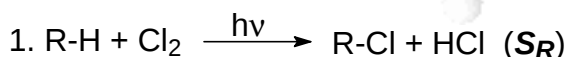
Номенклатура (примери)	Заместителна	Радикало- функционална
R-Hal	Халогено- въглеродороди	Алкилхалогениди
CH ₃ CH ₂ Br	бромоетан	етилбромид
CH ₃ CHBr ₂	1,1-дибромоетан	етилиденбромид
BrCH ₂ CH ₂ Br	1,2-дибромоетан	етиленбромид
CH ₂ =CH-Cl	хлороетилен	винилхлорид
	хлоробензен	[фенилхлорид]
	(група Cl-CH ₂ -) хлорометилбензен	бензилхлорид
	дихлорометилбензен	бензилиденхлорид
CH ₂ =CH-CH ₂ -Cl	(3-хлоро-1-пропен)	алилхлорид
CH(Hal) ₃	„халоформи” (трив.)	
CHCl ₃	„хлороформ” (трив.)	

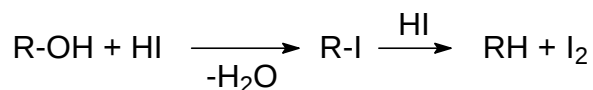
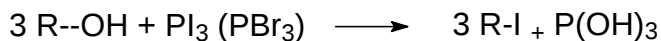
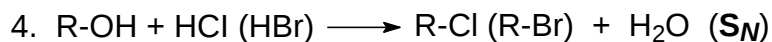
Спектрална характеристика:

ИЧ: 600-900 см⁻¹ вал. трептения C—Hal (без F)

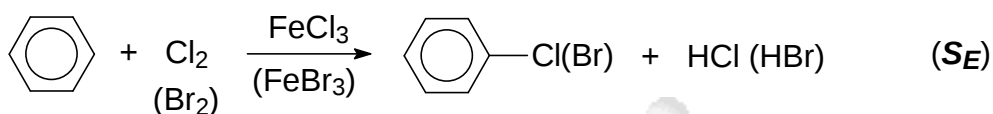
¹H-NMR: пример – спектър на етилийодид CH₃CH₂I (вж. при ЯМР-спектроскопия).

Получаване: по-важните методи вече са изучавани като свойства на алкани, алкени и арени.

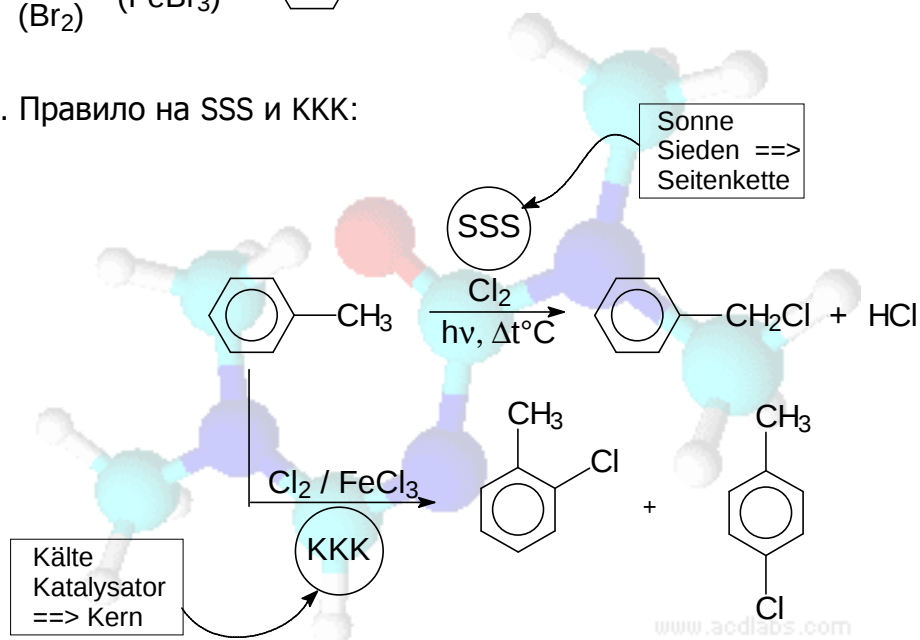




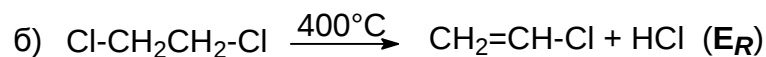
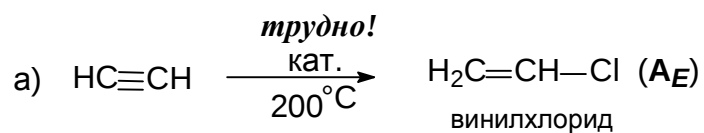
5. Ароматни:



6. Правило на SSS и KKK:



7. Получаване на ненаситени халогенопроизводни:



3. Химични свойства — главно това са реакции на нуклеофилно заместване при наситен въглероден атом (S_N) (не протичат при $\text{CH}_2=\text{CH-Hal}$)

и при $Ar-Hal$); реакциите на нуклеофилно заместване в ароматно ядро (S_N аром.) протичат по друг механизъм.

Реакционна способност спрямо S_N :

В зависимост от типа на въглеродния остатък:

трет. > втор. > първ. > CH_3-Hal

В зависимост от вида на халогена:

$R-I > R-Br > R-Cl \gg R-F$

Колкото е по-голяма дължината на химичната връзка C-халоген, толкова по-лесно тя се разкъсва и по-бързо протича реакцията S_N :

Връзки (sp^3)	Дължина (μm)	E (kJ/mol)
C-F	139	427
C-Cl	178	330
C-Br	193	275
C-I	214	220
(C-H)	(109)	(414)

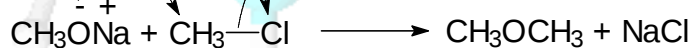
1 kcal = 4.184 kJ (Streitw. 140)

Примери:

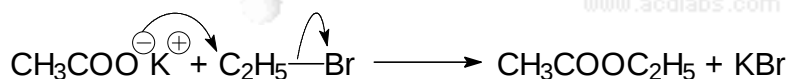
(1)



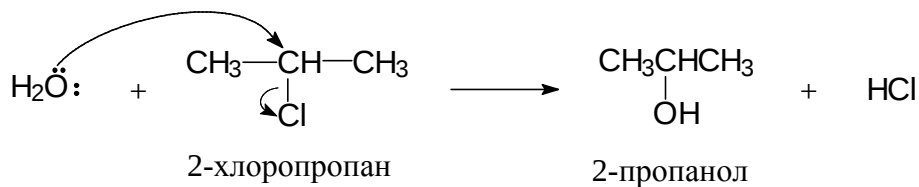
(2)



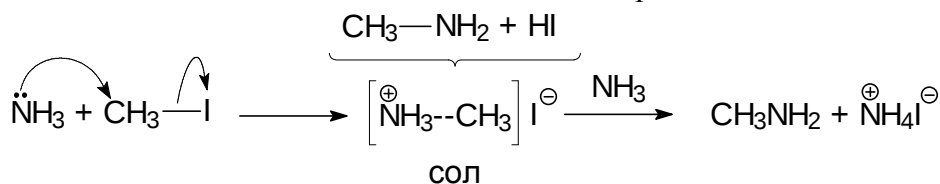
(3)



(4)

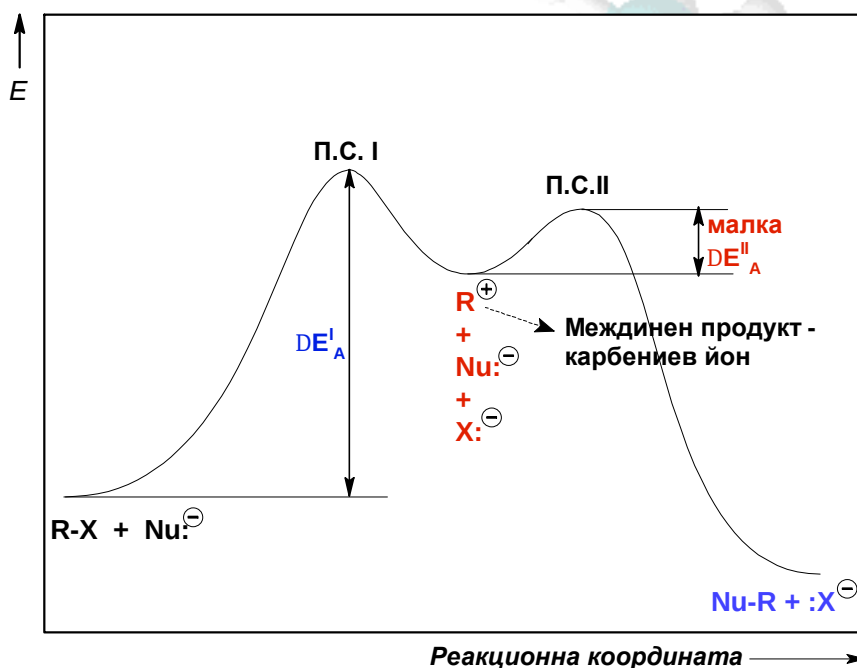
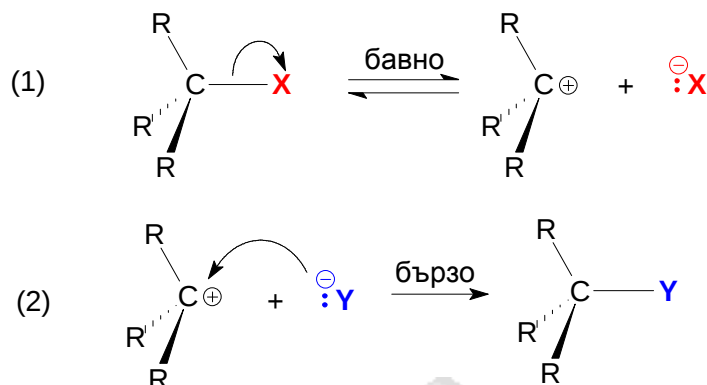


(5)



Механизъм на мономолекулното нуклеофилно заместване (S_N1)

Реакциите S_N1 протичат в два стадия (вж. енергетичната диаграма по-долу): първоначално субстратът бавно и обратимо се йонизира до R^+ и X^- (висока активираща енергия!), а във втория стадий нуклеофилът бързо се свързва с образувания карбениев йон (малка активираща енергия!):

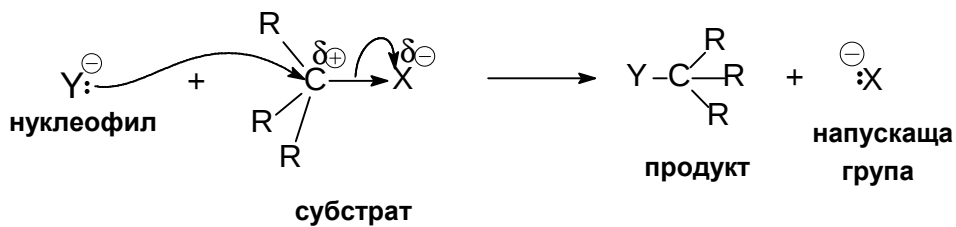


Фиг. 1

Механизъм на мономолекулното нуклеофилно заместване (S_N1) - енергетична диаграма

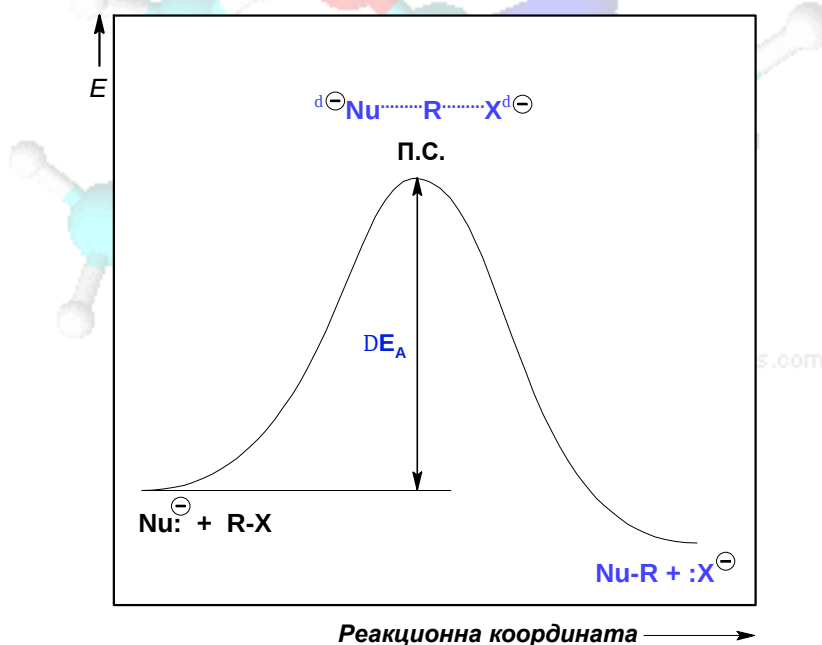
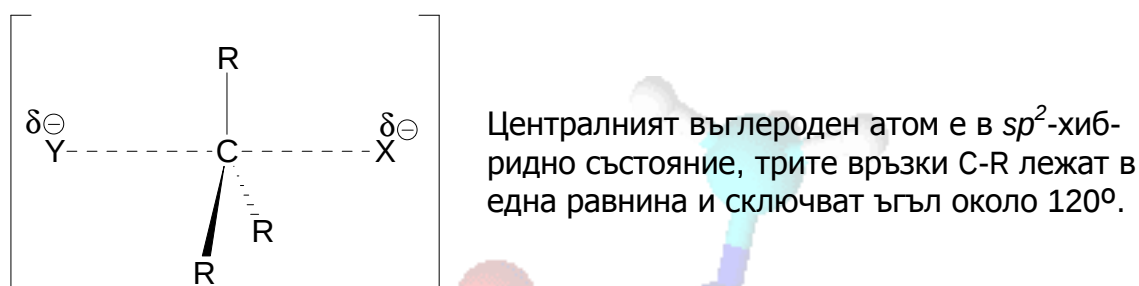
Механизъм на S_N2 (бимолекулно нуклеофилно заместване):

Най-общо механизмът може да се изрази по следния начин: нуклеофилът атакува субстрата откъм тилната страна, като едновременно с образуване на новата връзка става и разкъсването на връзката с напускащата група X (англ. – “leaving group”):



Нарича се още „синхронен“ или „съгласуван“ механизъм; в преходното състояние нуклеофилът, въглеродът и напускащата група лежат на една права, а отрицателният заряд е разпределен между встъпващата и напускащата група:

Преходно състояние при реакциите S_N2 :



Фиг. 2

Механизъм на бимолекулното нуклеофилно заместване (S_N2) - енергетична диаграма

Определение за нуклеофили $[Nu:]^-$ ($Y:]^-$) или $Nu:$ ($Y:$) – аниони или неутрални молекули, притежаващи свободна електронна двойка или повишена електронна плътност при някой от атомите.

Примери за нуклеофилни реагенти:

Аниони $[\text{Nu}:^{\ominus} (\text{Y}:^{\ominus})]$

$\text{I}^{\ominus} > \text{Br}^{\ominus} > \text{Cl}^{\ominus} > \text{F}^{\ominus}$; $^{\ominus}\text{C}^{\ominus}\text{CH}_3$, $^{\ominus}\text{C}^{\ominus}\text{N}$; $\text{R}_3\text{C}:^{\ominus}$, $\text{H}:^{\ominus}$, $\text{HO}:^{\ominus}$, $\text{H}_2\text{N}:^{\ominus}$ и др.

Неутрални молекули $[\text{Nu}: (\text{Y}:)]$

H_2O , R-OH , H_2S , R-SH , NH_3 , R-NH_2 , R_2NH и др.

Добри напускащи групи — след като напуснат субстрата те образуват стабилни (слабо базични) аниони или неутрални молекули. Такива са следните заместители: $-\text{FH}^{\oplus}$, $-\text{OH}_2^{\oplus}$, $-\text{NH}_3^{\oplus}$; $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$; $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_2\text{R}$ и др.

Най-добра от всички напускащи групи е $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ в естерите на трифлуорометансулфоновата киселина с обща формула $\text{R-OSO}_2\text{CF}_3$, наречени **трифлати** (съкращение за трифлуорметансулфонат „-Tf“). След напускане на субстрата се получава трифлуорометансулфоновата киселина $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{-OH}$, една от най-силните протонни киселини в химията въобще!

Колкото по-силна е съответната халогеноводородна киселина, толкова нейният анион е по-слабо базичен, и следователно е по-добра напускаща група. Най-добра напускаща група според това правило е йодният заместител; в същото време йодидният йон е и най-силният нуклеофил от халогенидните йони.

Сила на халогеноводородните киселини:

H-Hal	pK _a
HI	- 5,2
HBr	- 4,7
HCl	- 2,2
HF (т.к. 20°C)	+ 3,18

(Запомнете: Флуороводородната, азотистата и мравчената са слаби протонни киселини: $pK_a^{\text{HF}} \approx pK_a^{\text{HNO}_2} \approx pK_a^{\text{HCOOH}}$)

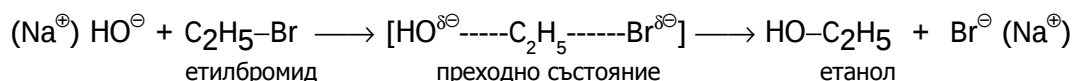
Лоши напускащи групи са тези, които в хода на реакцията биха образували силно базични аниони: $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{NR}_2$ и др. Флуорът като заместител се превръща в добра напускаща група едва след протониране:



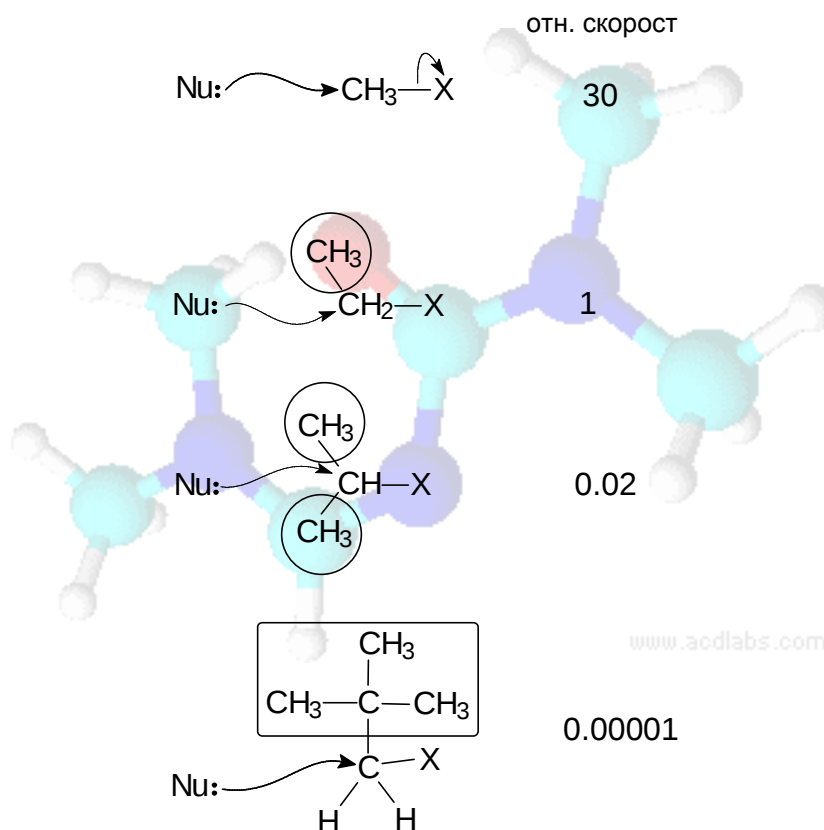
(Подобно протониране става и при автопротолизата на флуороводородната киселина: $2 \text{HF} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{F}^{\oplus} + \text{F}^{\ominus}$). След като $-\text{FH}^{\oplus}$ напусне субстрата $\text{R-FH}^{\oplus}$, се отделя слабият електролит HF. Групите $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{NR}_2$ се превръ-

щат в добри напускащи групи също след първоначално протониране до съответните оксониеви или амониеви йони. В тези случаи в хода на заместването се отделят стабилните електронеутрални молекули съответно вода H_2O , амоняк NH_3 , алкохол $R-OH$ или амин R_2NH . **Най-лошите** напускащи групи са **нитро**групата (в $R-NO_2$) и **циано**групата (в $R-C\equiv N$) – те не могат да се заместят директно по реакциите S_N .

Пример за реакция по механизъм S_N2 (през преходно състояние) – алкална хидролиза на халогенопроизводни до алкохоли:



Пространствено пречене — влияе върху скоростта главно на реакциите S_N2 . За единица е приета скоростта между нуклеофил и етилхалогенид:



Забележете, в последния случай, поради наличие на *трет*-бутилов остатък непосредствено до реакционния център, реакцията се забавя 100 000 пъти!

Примери за реакции, протичащи по механизъм S_N1 — през карбениев йон:

(а) Хидролиза на *трет*-бутилхлорид – протича при нагряване с вода; продуктите са *трет*-бутилов алкохол и хлороводород (във вода – солна киселина).

Първи стадий $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{Cl} \rightleftharpoons (\text{CH}_3)_3\text{C}^{\oplus} + \text{Cl}^{\ominus}$ (бавен; скоростопределящ)

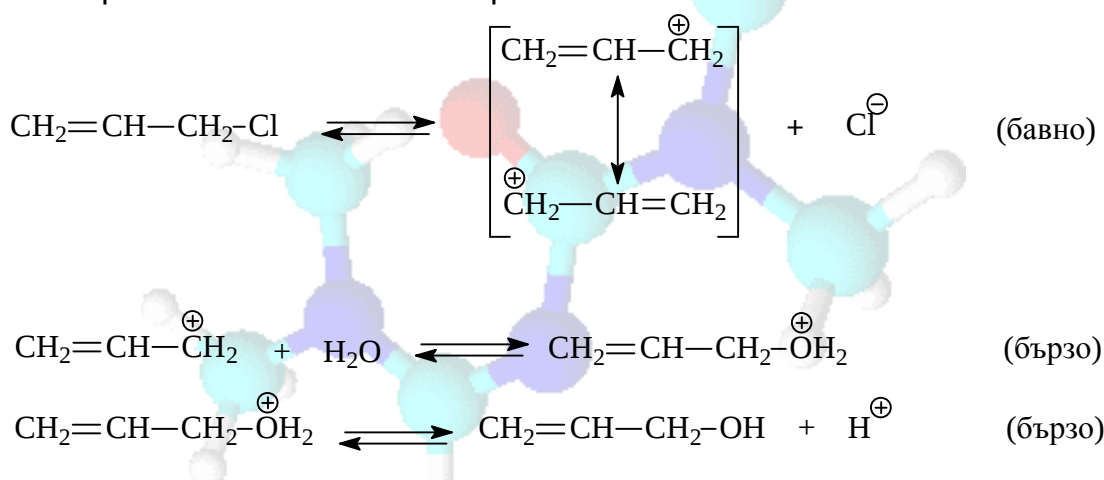
$(\text{CH}_3)_3\text{C}^{\oplus} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}^{\oplus}\text{H}_2 \rightleftharpoons (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OH} + \text{H}^{\oplus}$ (бързо)

(б) Обратната реакция протича лесно при меки условия – чрез разклащане на *трет*-бутилов алкохол с конц. солна киселина при стайна температура. Скоростопределящият стадий е обратното разпадане на хидроксониевия йон до *трет*-бутилов карбокатион:

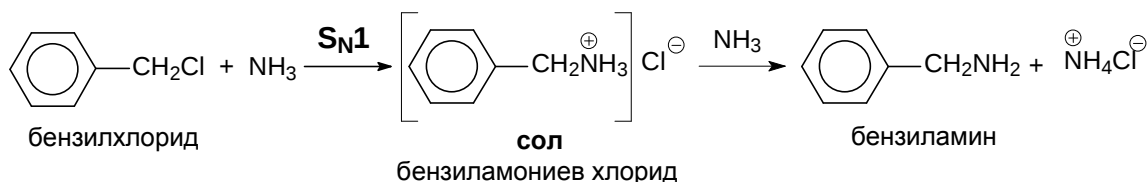
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OH} + \text{H}^{\oplus} (\text{HCl}) \rightleftharpoons (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}^{\oplus}\text{H}_2 \rightleftharpoons (\text{CH}_3)_3\text{C}^{\oplus} + \text{H}_2\text{O}$ (бавно!)

$(\text{CH}_3)_3\text{C}^{\oplus} + \text{Cl}^{\ominus} \longrightarrow (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{Cl}$ (йонна реакция – много бързо!)

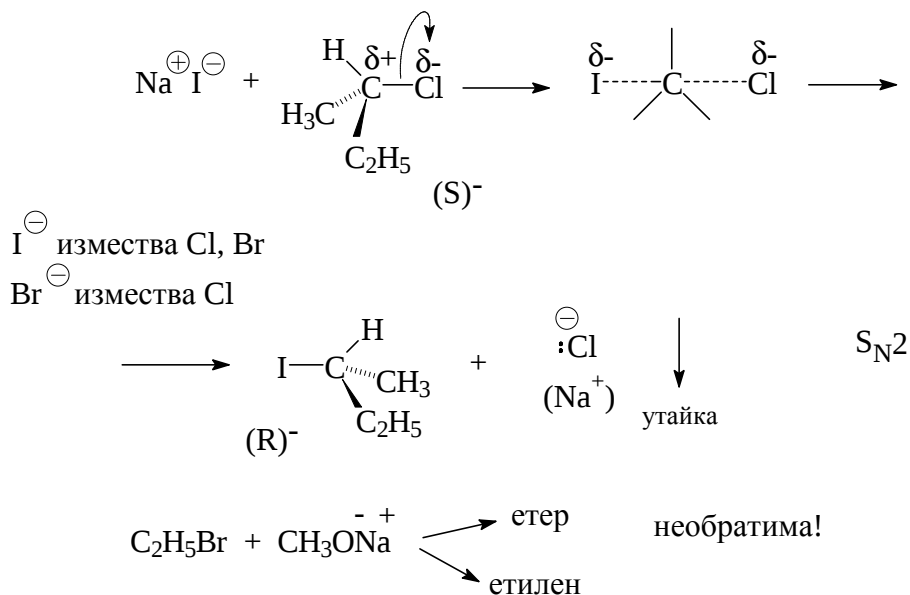
(в) Алилов алкохол се образува бързо и при меки условия чрез хидролиза на алилхалогениди – също по механизъм S_N1 . Причината да се реализира мономолекулният механизъм се крие във възможността да се образува обратимо стабилизираният чрез делокализация алилов карбениев йон. Следващите два стадия – свързването с нуклеофилната водна молекула и депротонирането – протичат значително по-бързо:



(г) Метод за получаване на първични амини с амоняк като нуклеофил – през стабилния бензилов карбокатион (изразете механизма самостоятелно):

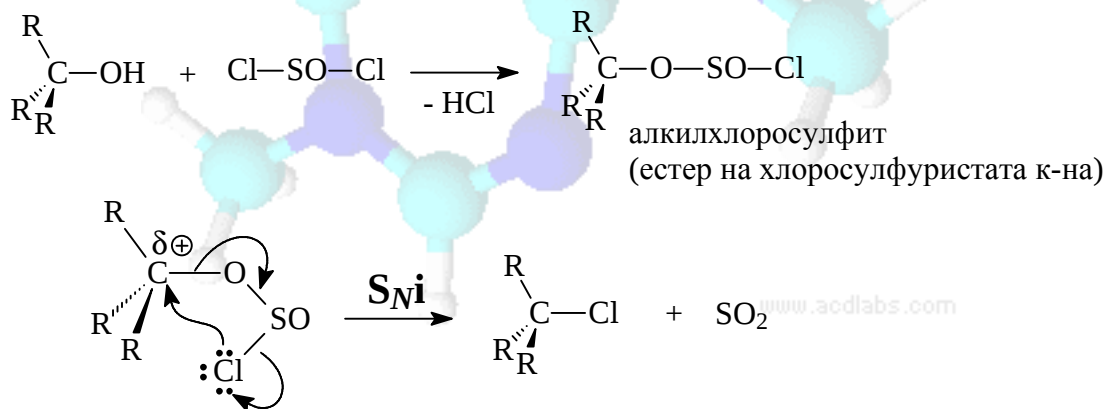


Стереохимия при S_N2 - *Валденово обръщане*! То се отнася до субстрати с хирална конфигурация, когато заместването протича при стереогенния център (въглероден атом с четири различни заместителя). Тъй като встъпващият нуклеофил атакува субстрата откъм тилната му страна, подобно на обръщането на чадър от силен вятър, става обръщане на конфигурацията и се образува продукт с противоположен стереохимичен строеж (вж. раздела „Стереохимия“):



В примери като този по-силният нуклеофил измества по-слабия!

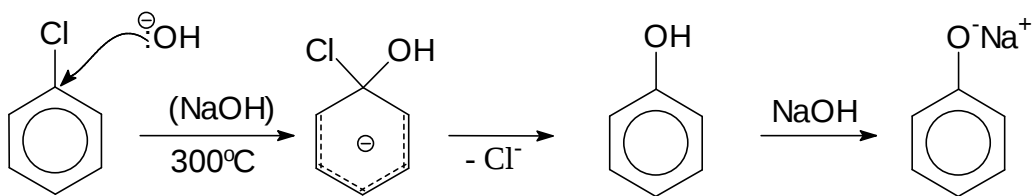
Механизъм S_Ni – при реакции на алкохоли с реактиви от типа тионилхлорид (SOCl_2), тионилбромид (SOBr_2), PCl_3 , фосфорилхлорид (POCl_3), PCl_5 , PBr_3 , POBr_3 и др.



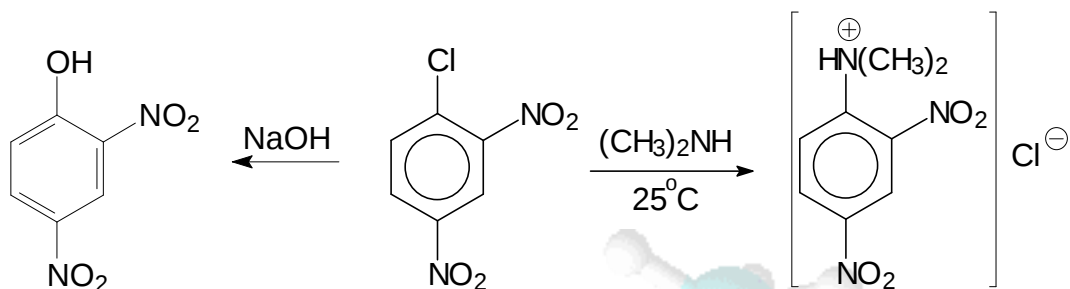
Нуклеофилно заместване в ароматно ядро (S_N аром.)

Реакциите S_N при $\text{Ar}-\text{Hal}$ протичат много трудно, ако няма електроноакцепторни заместители в ядрото. Реакциите **S_N аром.2** могат да се реализират по два различни механизма:

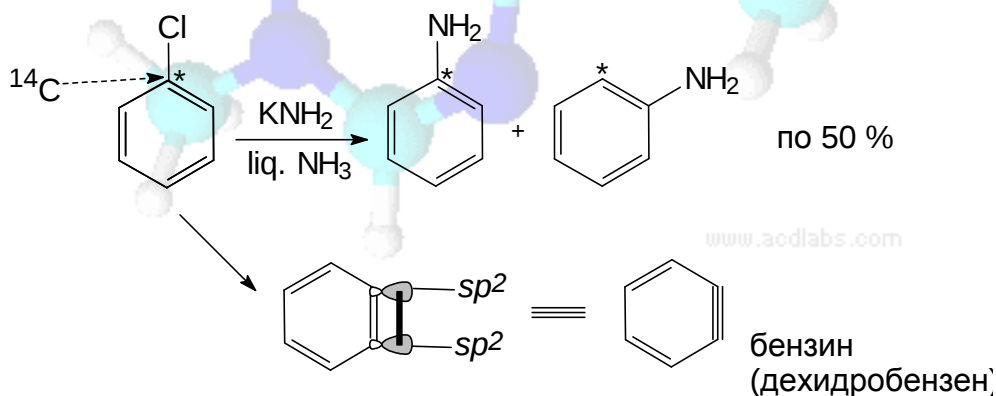
(1) Чрез последователно присъединяване и елиминиране:



Сравнително лесно и бързо протича заместването например при нитрогрупа на *o*- и/или *p*-място (силен $-I$ и $-M$ ефект):

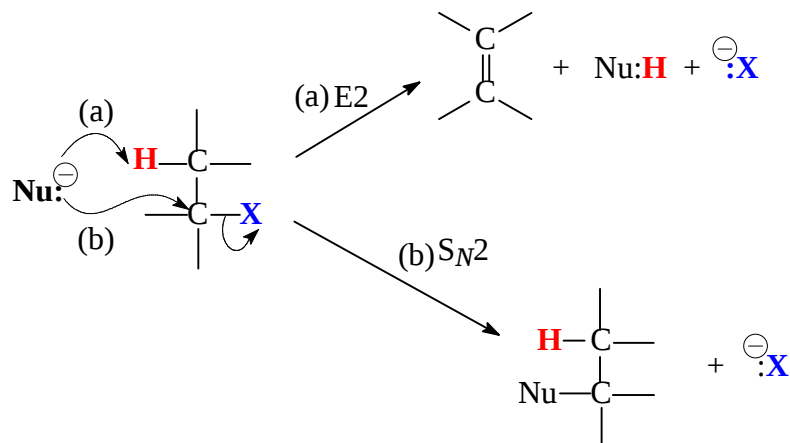


(2) заместването на халоген в халогенарени с алкален амид в течен амоняк (т.к. $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$) става също в два последователни стадия, но в обратен ред: елиминиране и присъединяване, като междинно се минава през нетрайното съединение **бензин** (дехидробензен) – пръстен с особена, некласическа тройна връзка:



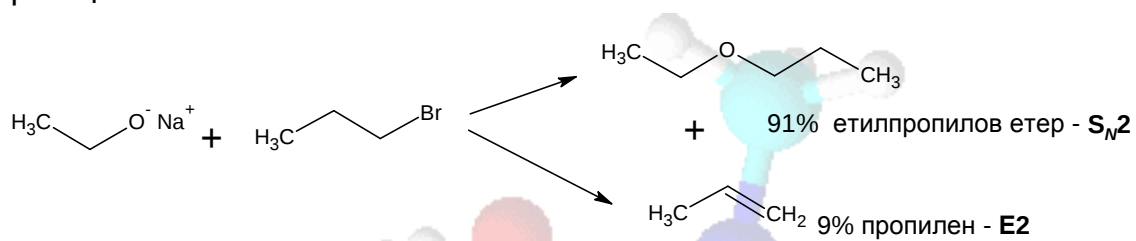
Конкурентност между реакциите на нуклеофилно заместване и елиминиране (E/S_N)

Елиминирането протича най-добре с алкохолна KOH, а заместването – с водна NaOH ! (Защо?)

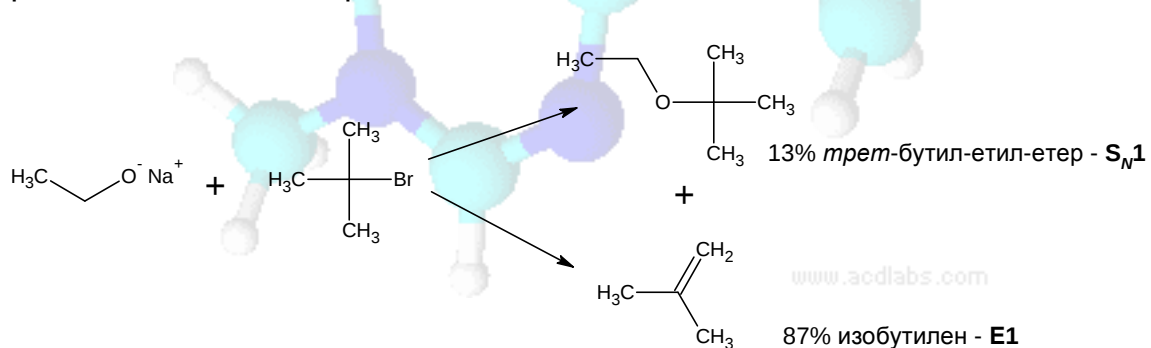


Примери:

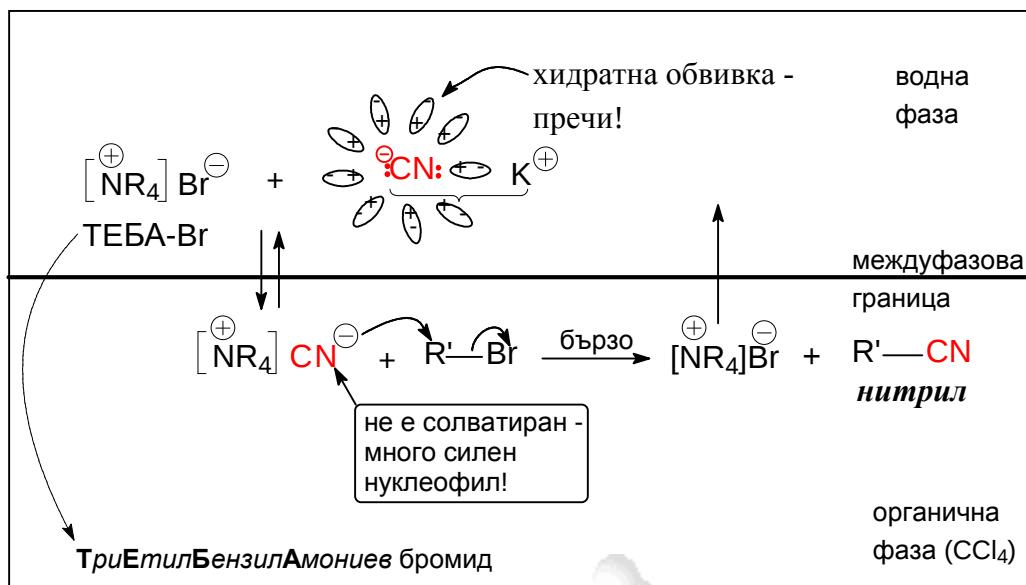
(а) Натриев етоксид с 1-бромпропан – тук преобладава заместителната реакция:



(а) С *трет*-бутилбромид двете реакции протичат мономолекулно и доминира реакцията на елиминиране:



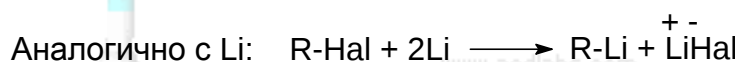
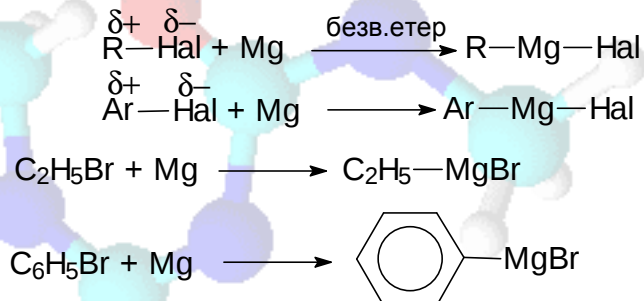
Междуфазов катализ



Реактиви на Гриняр*: органомагнезиеви съединения ($RMgX$) – образуват се при кипене на халогенопроизводни с магнезиеви стружки в безводен етер:

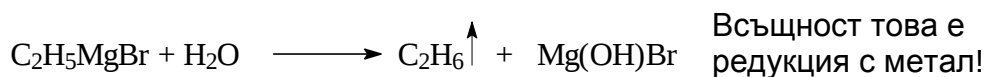
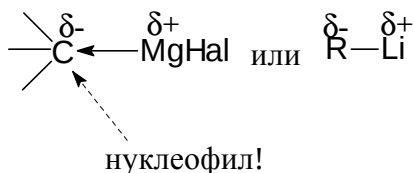


Виктор Гриняр



(За повече подробности вж. раздела **ЕЛЕМЕНТОРГАНИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ**.)

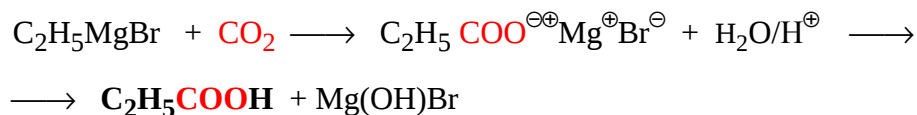
Отрицателно зареденият въглероден атом има отнасяния на нуклеофил:



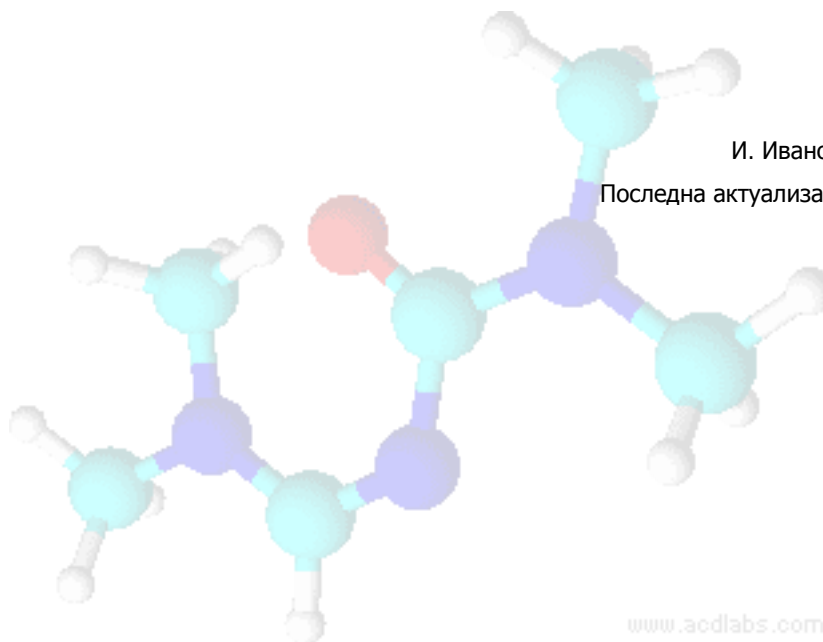
* **François Auguste Victor Grignard** (1871-1935) – прочут френски химик. Получава Нобеловата награда по химия за 1912 г.

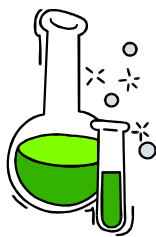
Последната реакция (хидролиза) протича много бързо и докрай, което обяснява защо се използва безводна среда (безводен етер, безводен тетрахидрофуран, безводен 1,4-диоксан и др. п.).

Карбоксилиране. Гриняровите реактиви взаимодействат гладко със твърд въглероден диоксид („сух лед“) при температура около $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$; полученият магнезиев карбоксилат-бромид след хидролиза дава свободната киселина:



Това е удобен и много чист метод за получаване на карбоксилни киселини от халогенопроизводни през органомагнезиеви реактиви.





Хидроксилни производни на въглеродородите

АЛКОХОЛИ И ФЕНОЛИ

1. Класификация и номенклатура

Общата формула на алкохолите е $R-OH$, където R е алифатен или алициклен въглеродороден остатък. Според вида на въглеродния атом, с който е свързана хидроксилната група, алкохолите биват първични, вторични и третични:

$CH_3CH_2CH_2CH_2-OH$	бутилов алкохол (<i>първичен</i>) 1-бутанол
$\begin{array}{c} H_3C-CH-CH_2-OH \\ \\ CH_3 \end{array}$	изобутилов алкохол (<i>първичен</i>) 2-метил-1-пропанол
$\begin{array}{c} CH_3-CH-CH_2CH_3 \\ \\ OH \end{array}$	<i>втор</i> -бутилов алкохол 2-бутанол
$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_3-C-OH \\ \\ CH_3 \end{array}$	<i>трет</i> -бутилов алкохол 2-метил-2-пропанол

Според броя на хидроксилните групи алкохолите и фенолите могат да бъдат *едно-*валентни, *дву*валентни, *три*валентни, *много*валентни:

CH_3CH_2-OH	етанол	— едновалентен
$HO-CH_2CH_2-OH$	1,2-етандиол (етиленгликол)	— двувалентен
$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH-CH_2-OH \\ \\ OH \end{array}$	1,2,3-пропантриол (глицерин, глицерол)	— тривалентен

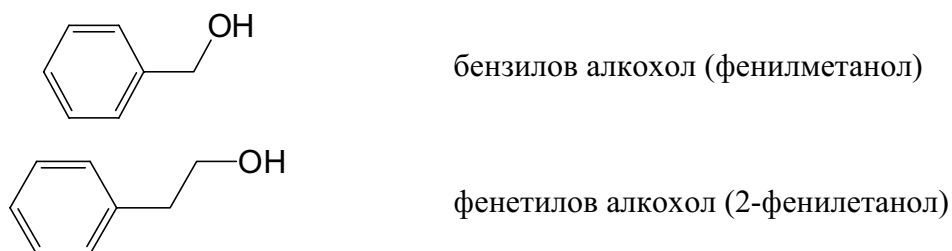
Ненаситените алкохоли са производни на алкените или алкините. От тях най-важни са:

$[CH_2=CH-OH]$ - винилов алкохол (не съществува, изомеризира се в ацеталдехид)

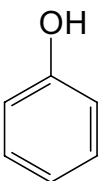
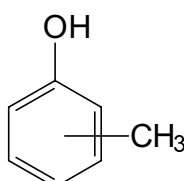
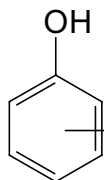
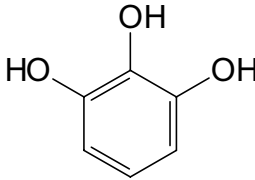
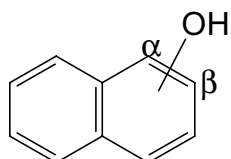
$CH_2=CH-CH_2-OH$ - алилов алкохол (2-пропен-1-ол)

$HC\equiv C-CH_2-OH$ - пропаргилов алкохол (2-пропин-1-ол)

Ароматни алкохоли са тези, в които хидроксилната група е при въглероден атом от страничната верига на ароматни съединения:



В молекулите на фенолите (**Ar-OH**) хидроксилната група е директно свързана с въглероден атом от ароматното ядро. Ето някои от по-важните едновалентни и поливалентни феноли:

	фенол		крезоли (<i>o</i> -, <i>m</i> - или <i>p</i> -)
	<i>o</i> -изомер: пирокатехол <i>m</i> -изомер: резорцинол <i>p</i> -изомер: хидрохинон		пирогалол
	1-нафтол (α -нафтол) 2-нафтол (β -нафтол)		

Наименованията на алкохолите могат да се образуват или по заместителната, или по радикало-функционалната номенклатура на *IUPAC*:

Формула	Алканол	Алкилов алкохол
CH_3OH	метанол	метилов алкохол
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	етанол	етилов алкохол
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$	1-пропанол	пропилов алкохол
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	2-пропанол	изопропилов алкохол
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH-CH}_2\text{-OH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	2-метил-1-пропанол	изобутилов алкохол
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{-C-CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	2-метил-2-пропанол	трет-бутилов алкохол

Обърнете внимание, че названия като "изопропанол" или "*трет*-бутанол" са погрешни, тъй като са образувани от "изопропан" или "*трет*-бутан", а такива алкани не съществуват.

Пентиловите алкохоли (обща формула $C_5H_{11}OH$) се наричат понякога още с тривиалното наименование *амилови* алкохоли.

По *IUPAC* фенолът би трябвало да се нарича "бензенол", а двувалентните феноли - съответно 1,2-, 1,3- или 1,4-бензендиоли, но се използват най-често тривиалните им имена съотв. пирокатехол, резорцинол и хидрохинон. Монохидроксилните производни на нафталена се наричат 1- и 2-нафтол (α - и β -нафтол).

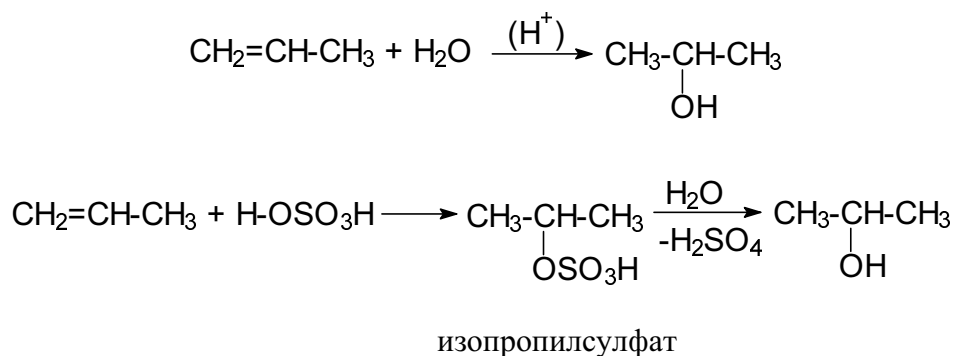
Други примери за систематични и тривиални наименования са дадени по-горе при класификацията на хидроксипроизводните.

2. Получаване

Някои от изброените по-долу методи за получаване на алкохоли (означени със звездичка) са изучавани вече при алкени и алкилхалогениди.

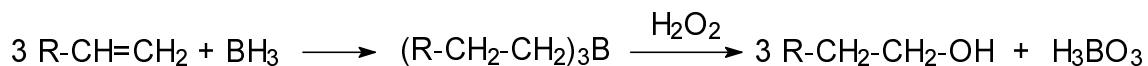
А. ПОЛУЧАВАНЕ НА АЛКОХОЛИ

*1. Директно или индиректно **присъединяване на вода** към алкени (по правилото на *Марковников*):

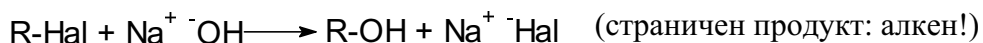
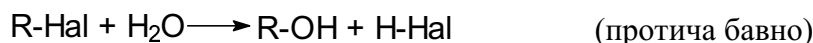


В посочените примери се получава изопропилов алкохол.

*2. **Хидробориране на алкени**. Първоначално образуваният чрез присъединяване триалкилборан се окислява с водороден прекис:



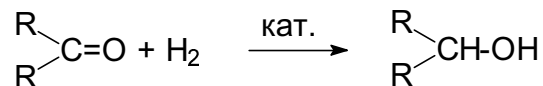
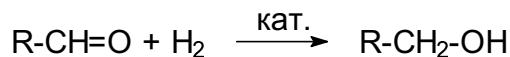
*3. **Хидролиза на алкилхалогениди** — нуклеофилно заместване (S_N):



Под действието на основа протича и конкурентният проц с на елиминиране на халогеноводород до алкен. Затова обикновено се действа с *водна* натриева основа за заместване на халогена (S_N) и с *алкохолна* калиева основа при нагряване за преобладаващо елиминиране (E).

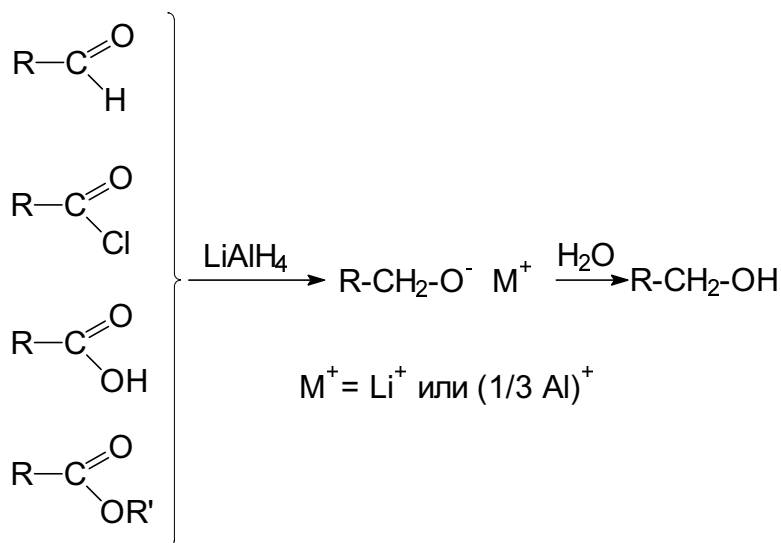
4. От карбонилни съединения:

(а) Чрез **каталитично хидрогениране** (катализатори Ni, Pt, Pd, Rh и други):



При това алдехидите дават винаги първични, а кетоните - вторични алкохоли.

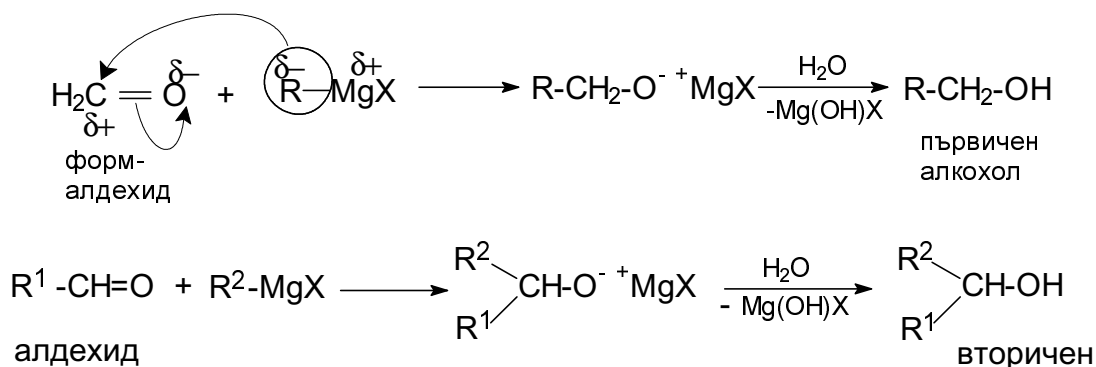
(б) Чрез **редукция** на карбонилни съединения (алдехиди, ацилхлориди, карбоксилни киселини, естери) с литиев тетраhydroалуминат (LiAlH_4):

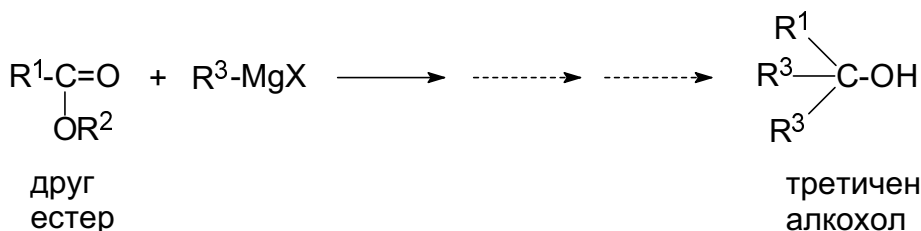
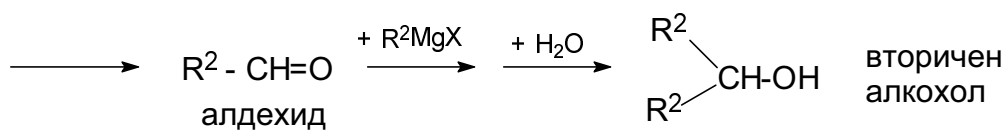
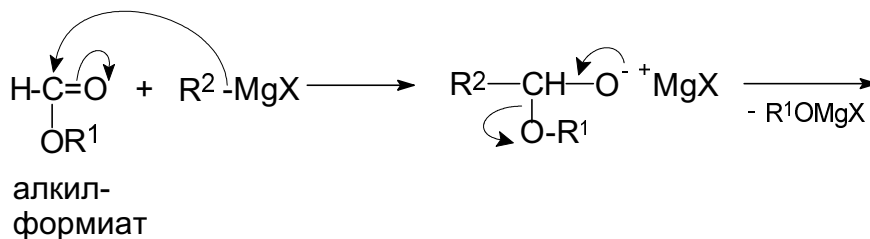
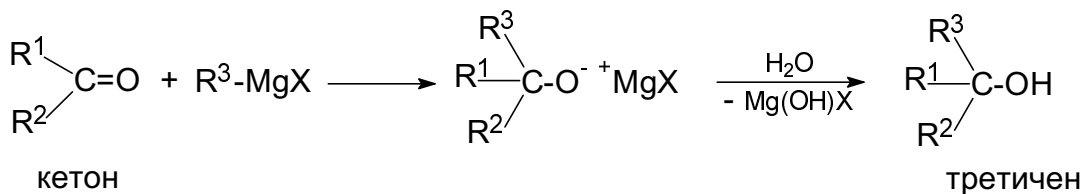


По този метод кетоните се превръщат също в алкохоли, но вторични (изразете сами реакцията с циклохексанон!).

Редуктор тук е хидридният анион (H^-), който — като нуклеофил — първоначално се присъединява към карбонилния въглероден атом и се образува алкоксиден йон (механизма на процеса изразете сами!).

(в) От алдехиди, кетони и естери **чрез присъединяване на органомгнезиеви реактиви**:

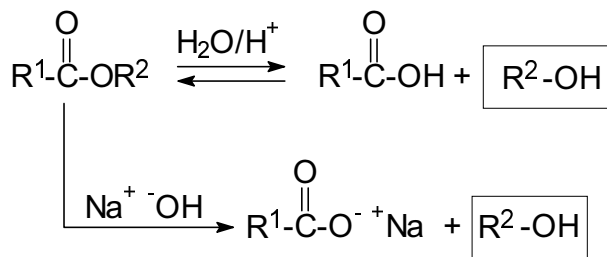




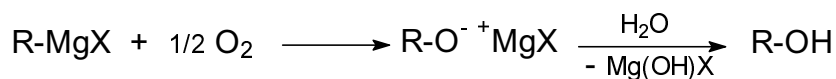
Обърнете внимание, че според горната схема вторичните и третичните алкохоли, които се получават съответно от естери на мравчената или на друга киселина, включват два пъти алкиловия остатък на органомагнезиевото съединение. Следователно, ако е необходимо да се получи третичен алкохол с три различни остатъци R^1 , R^2 и R^3 , за изходно вещество трябва да изберем подходящ кетон R^1-CO-R^2 и гриняров реактив R^3-MgX .

(г) Чрез хидролиза на естери:

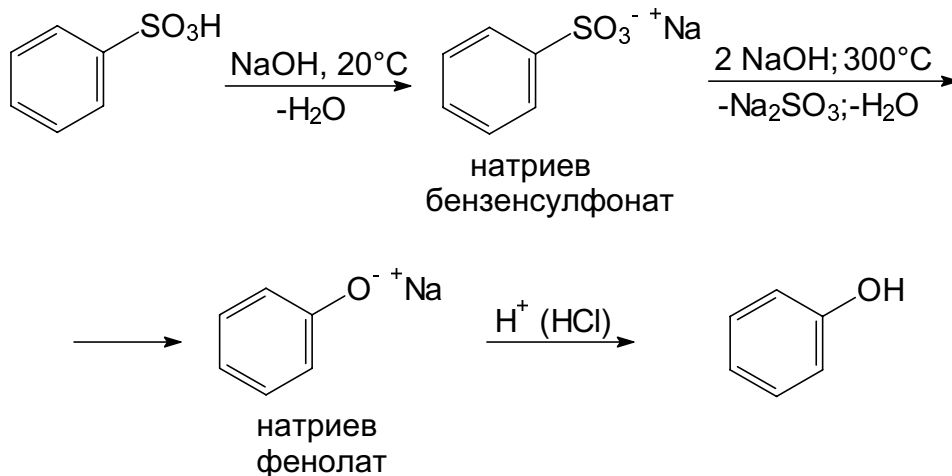
В кисела среда хидролизата, както и естерификацията, е равновесен процес. С натриева основа реакцията протича докрай и се нарича *осапунване*;



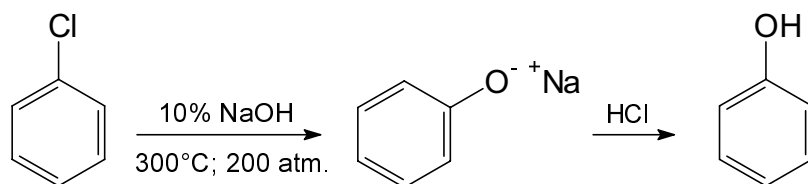
(д) Чрез **окисление на гринярови реактиви** и след това хидролиза на получения магнезиев алкоксид:



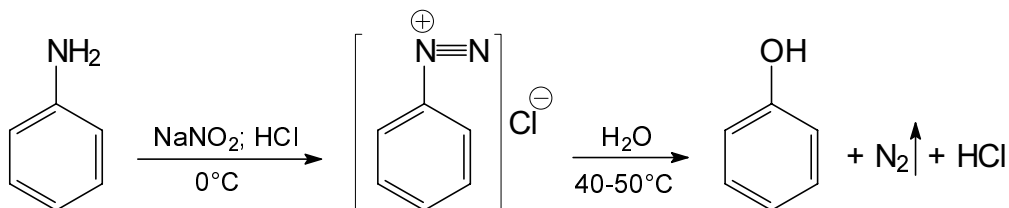
Б. ПОЛУЧАВАНЕ НА ФЕНОЛИ

(а) Чрез **алкално стапяне** на натриеви аренсулфонати:

По същия метод от α - и β -нафталенсулфонови киселини се получава съответно α - или β -нафтол (изразете реакциите!).

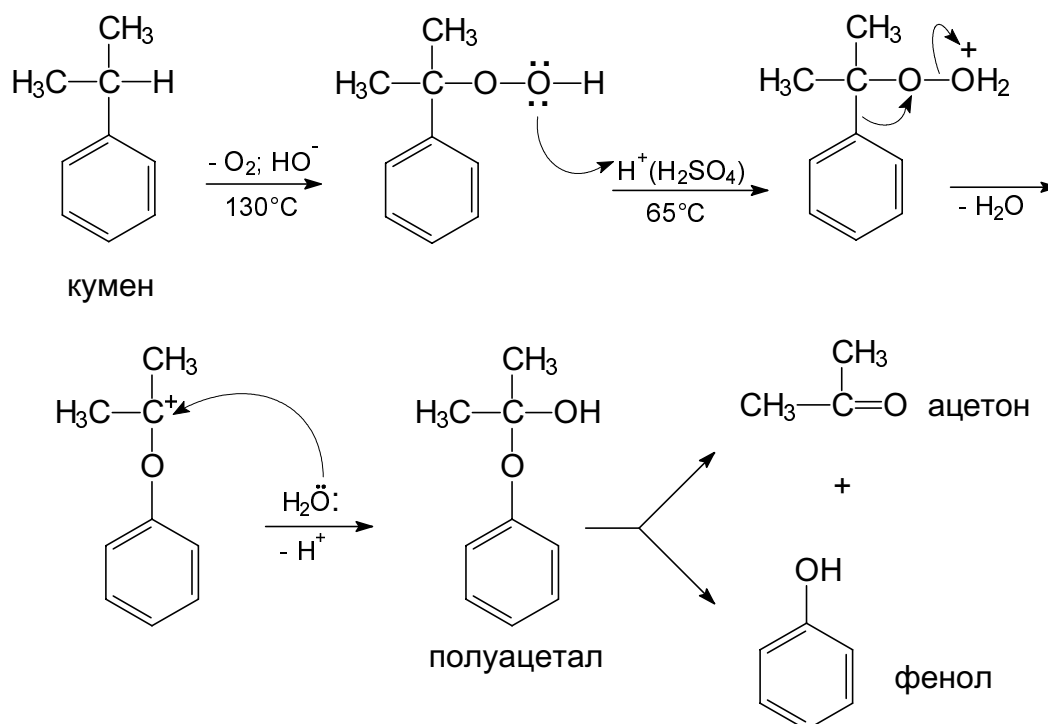
(б) От **арилхалогенид** с 10%-на водна натриева основа:

Този процес на нуклеофилно заместване в ароматното ядро (S_N аром.) протича много трудно — при висока температура и налягане.

(в) **Диазониите соли** във воден разтвор при температура над 10°C се хидролизират до феноли, при което се отделя газообразен азот:

(г) **Куменов (кумол) метод** - един много рационален промишлен метод за добиване на фенол и ацетон едновременно. Куменът (изопропилбензен) се получава лесно чрез алкилиране на бензен с пропилен в присъствие на минерална киселина (реакция S_E).

Механизмът на превръщане на кумол в ацетон и фенол включва окисление до хидроперксид и молекулна прегрупировка, при която фениловият остатък заедно с електронната си двойка прескача от въглеродния към кислородния атом. Получаващият се карбениев йон присъединява вода и след отцепване на протон дава нетраен полуацетал (полукетал) на ацетона, който се разпада до крайните продукти:



Този метод е добър пример за безотпадъчна промишлена технология.

3. Електронен и пространствен строеж

Кислородният атом в алкохолите е в sp^3 -хибридизация, като валентният ъгъл C-O-H е около 105° - подобно на водната молекула. Кислородният атом е в центъра на неправилен тетраедър, две от хибридизираните sp^3 -орбитали са заети с по една свободна електронна двойка, а другите две хибридизирани орбитали участват в образуването на σ -връзките с въглерода и с водорода.

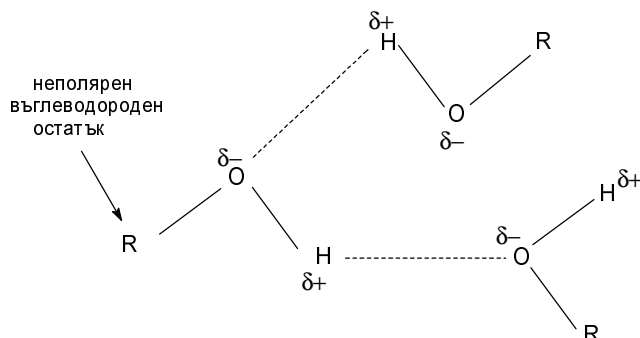
Във фенола може да се допусне, че кислородният атом е в sp^2 -хибридизация и с една от несвързващите си p -орбитали, заета от свободна електронна двойка, участва в $p\pi$ -спрежение с π -електронния секстет на ароматното ядро. Тази делокализация на свободната електронна двойка на кислорода води до струпване на електронната плътност (δ^-) главно на o - и p -място в бензолното ядро (+M-ефект) и по този начин го активира за реакциите на електрофилно заместване (S_E). От друга страна същото спрежение е причина за по-слабата базичност и нуклеофилност на кислорода във фенолите поради ангажираност на свободната му електронна двойка в спрежението и оттам — намалена електронна плътност.

4. Физични и спектрални свойства

Както знаете, въглеводородите са неполярни съединения и имат произтичащите от това физични свойства: относително ниски точки на топене и кипене (поради слаби межумолекулни взаимодействия); добра разтворимост в неполярни (бензен, тетрахлорметан) и малка — в полярни разтворители (вода, метанол).

Обратно, алкохолите съдържат полярната хидроксилна група (-OH). Кислородът в нея е силно електроотрицателен и образува водородни връзки със съседните молекули. Следователно алкохолите трябва да имат значително по-високи точки на кипене и по-голяма плътност спрямо въглеводородите със същата молекулна маса. Дори полярността на молекулите като цяло, мярка за която е диполният момент μ ,

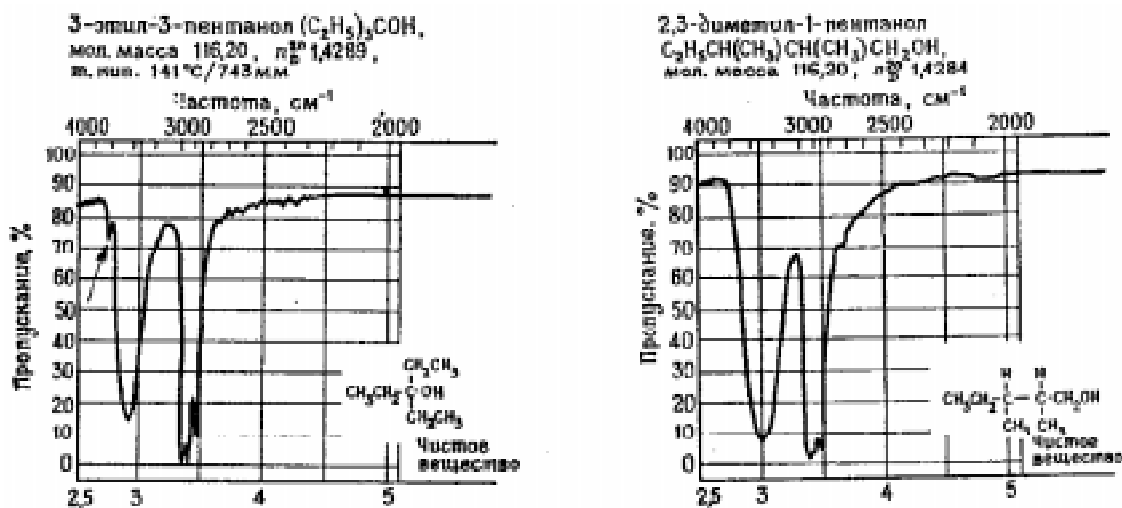
се отразява по-слабо върху температурата на кипене, отколкото водородните връзки. Така например *n*-пропилхлоридът има по-голяма молекулна маса ($MM = 79$) и по-голям диполен момент ($\mu = 2.10$ D), но значително по-ниска т. кип. (47°C), отколкото *n*-бутанолът: $MM = 74$, $\mu = 1.63$ D и т. кип. 118°C .



Алкохолите с ниска молекулна маса са разтворими във вода, тъй като групата $-\text{OH}$ образува водородни връзки с водните молекули, а хидрофобността на малките алкилови групи влияе относително слабо. С нарастване на броя на въглеродните атоми постепенно надделява влиянието на неполярния алкилов остатък и оттук разтворимостта във вода се понижава. Алкохолите с един до три въглеродни атома се смесват с вода във всяко отношение.

Алкохол	Разтворимост (g/100 ml H_2O)
<i>n</i> -бутилов	8
<i>n</i> -пентилов	2
<i>n</i> -хексиров	1

По-висшите алкохоли имат много малка разтворимост във вода, но са добре разтворими в етер, хлороформ, ацетон и т.н.

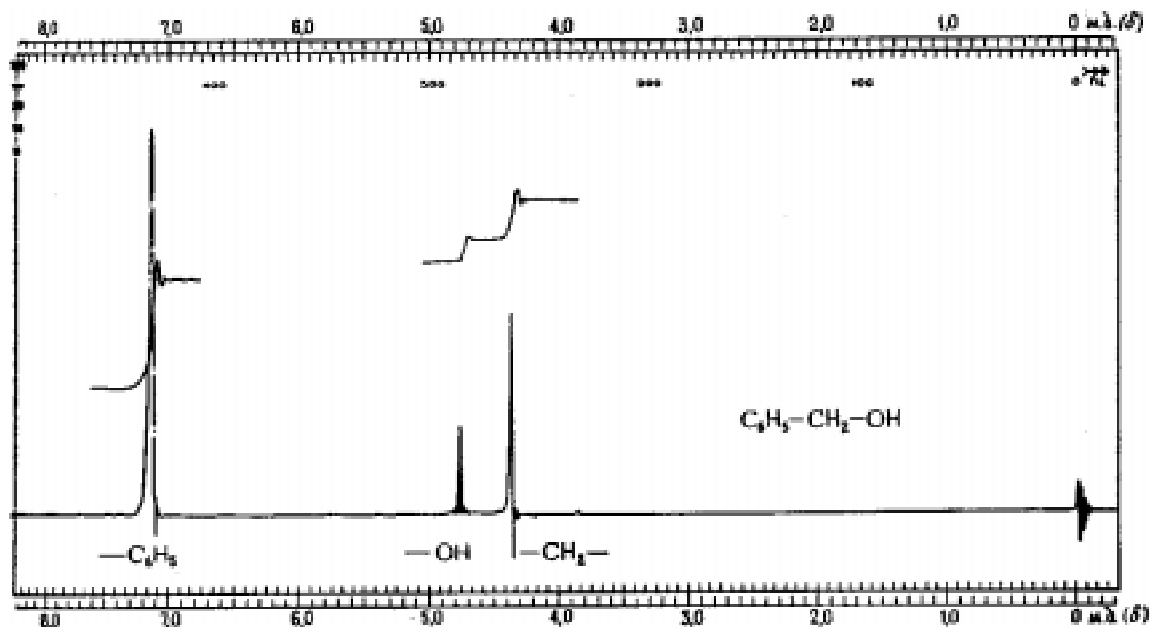


Фиг. 1: Инфрачервени спектри на 3-етил-3-пентанол и на 2,3-диметил-1-пентанол (спектрите на двете вещества са заснети без разтворител; стрелката посочва ивицата за свободна хидроксилна група; широката интензивна ивица се дължи на междумолекулни водородни връзки)

Инфрачервени спектри. Валентните трептения на връзката $\text{O}-\text{H}$ предизвикват остра ивица на поглъщане в областта $3600\text{--}3650\text{ cm}^{-1}$ (Фиг. 1). Ако обаче спектърът на даден алкохол или фенол се заснеме в концентриран разтвор (например 10% в

тетрахлорметан), то наред с посоченото поглъщане за свободна хидроксилна група се наблюдава и широка ивица от 3200 до 3550 cm^{-1} , обусловена от асоциираните хидроксилни групи, т. е. тези, които участват в междумолекулни водородни връзки. При разреждането на разтвора интензитетът на тази широка ивица намалява и в разреден разтвор (примерно 10^{-3} mol/l) остава практически само ивицата при 3600-3650 cm^{-1} . Ако при разреждане интензитетът на широката ивица под 3550 cm^{-1} не се повлиява, това е доказателство за вътрешномолекулна водородна връзка. Ивицата за валентното трептене на връзката C—O е между 1000 и 1200 cm^{-1} , т. е. в областта на "отпечатъка на палеца", и трудно се идентифицира.

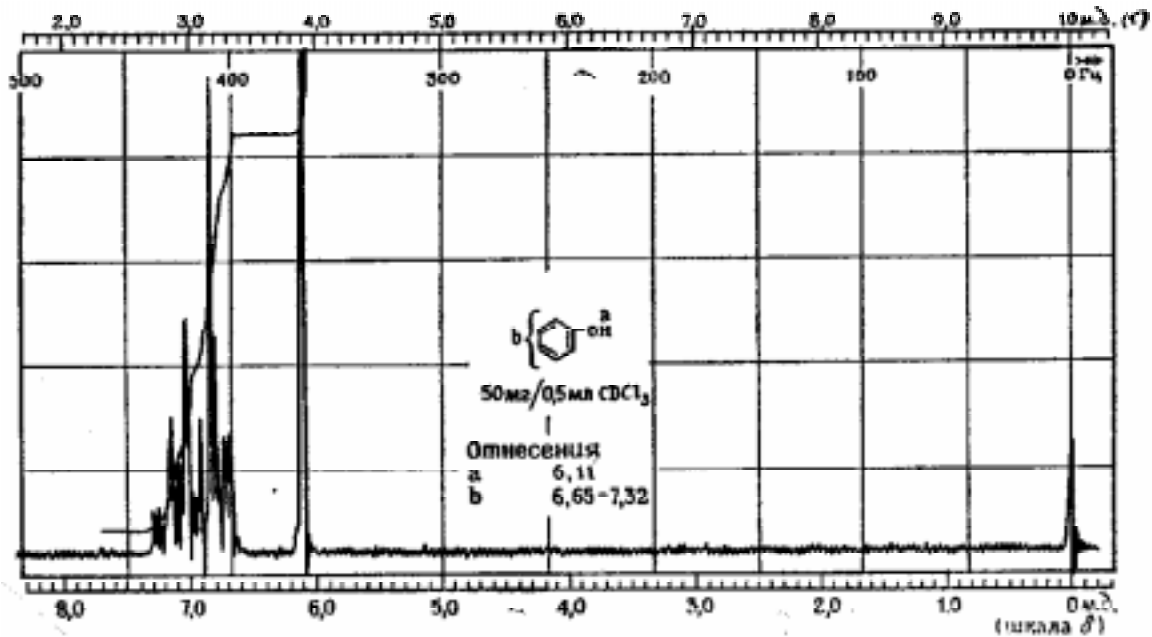
^1H -ЯМР-Спектри. Хидроксилният протон на алкохолите обикновено дава синглет между 2 и 4 м. ч. по δ -скалата. Участието във водородни връзки причинява изместване на сигнала към по-слабото поле (5-9 м.ч.). Спин-спиново взаимодействие с протоните при съседния въглероден атом обикновено не се наблюдава поради бързия обмен на протоните от групата -OH, който се катализира от киселини. Например в най-употребяваните разтворители CDCl_3 и CCl_4 винаги има следи от HCl.



Фиг. 2: ^1H -ЯМР-Спектър на бензилов алкохол.

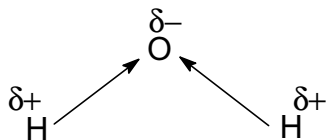
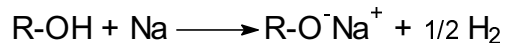
На Фиг. 2 е даден ЯМР-спектърът на бензиловия алкохол. При добавяне на D_2O към пробата водородът се обменя с деутерий и сигналът за -OH изчезва. По такъв начин лесно се идентифицират сигналите на хидроксилните протони.

При фенолите (Фиг. 3) протоновият сигнал на групата -OH се наблюдава като синглет в областта 4-12 м.ч. — в зависимост от природата на разтворителя, температурата, концентрацията или от наличието на водородни връзки.

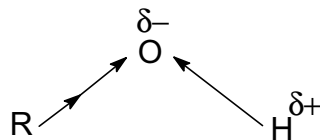
Фиг. 3: ^1H -ЯМР-Спектър на фенол.

5. Химични свойства

Киселинно-основни взаимодействия. Положителният индукционен ефект на алкиловите групи **R** отчасти намалява поляризацията на хидроксилната група и затова алкохолите са по-слаби киселини от водата. Ето защо те дават алкоксиди с алкален метал, но не и с алкален хидроксид:

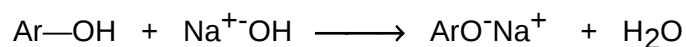


вода: $\text{pK}_a = 15,7$



алканол: $\text{pK}_a = 16 - 19$

Както следва от електронния строеж, при фенолите кислородният атом допълнително обеднява на електронна плътност поради $p\pi$ -спрежение с ароматното ядро. Това допълнително усилва поляризацията на σ -връзката $\text{O}-\text{H}$ и следователно повишава киселинността. Ето защо е логично да се очаква, че наличието на електроноакцепторни заместители на o - и p -място допълнително ще засилва киселинните свойства, а електронодонорните заместители на тези места ще имат точно обратния ефект. Заместителите на m -място спрямо хидроксилната група слабо се отразяват на киселинността (защо?). Соли на фенолите (фенолати, феноксиди) могат да се образуват например с алкални или алкалоземни хидроксида:



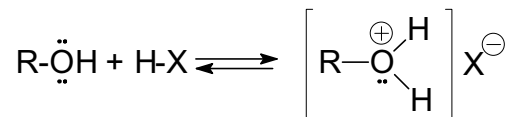
Ar-OH	pK _a
фенол	9,39
p-нитрофенол	7,15
2,4-динитрофенол	3,96
2,4,6-тринитрофенол (пикринова киселина)	0,38

(Сравнете с киселинността на оцетната киселина: $pK_a = 4.76$.)

Сега можем да подредим алкохолите, фенолите и водата в следния ред на увеличаваща се киселинност (*важно!*):



Подобно на водата алкохолите проявяват и слаби основни свойства, образувайки със силни киселини т. нар. *оксониеви соли*. Протонът (луисова киселина) се свързва чрез едната от свободните електронни двойки на кислородния атом (луисова основа):

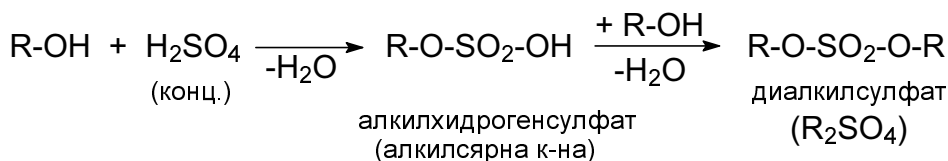
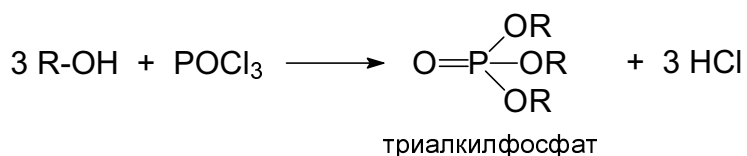
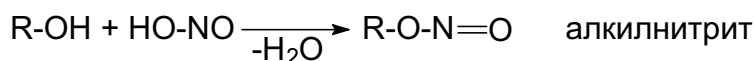
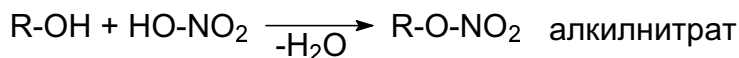


Това протониране на хидроксилната група я превръща в добра напускаща група и е необходим първи етап на реакциите S_N при алкохолите. Фенолите са изключително слаби основи, много по-слаби от алкохолите (обяснете защо, като имате предвид разпределението на електронната плътност).

А. Реакции на алкохоли

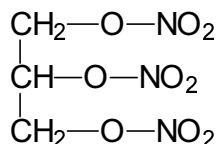
1. Естерификация на алкохоли.

(а) естери с неорганични киселини:



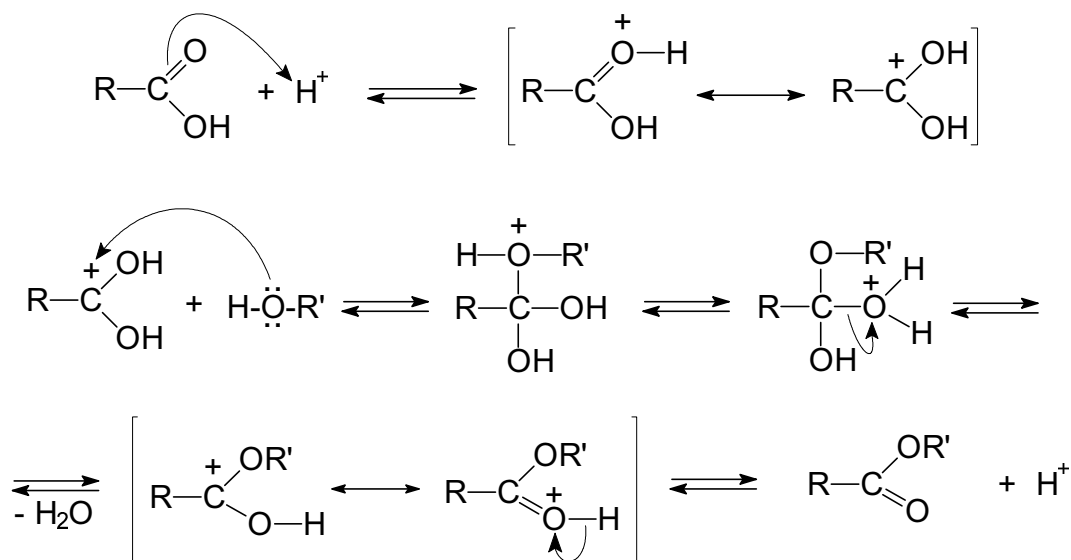
Диалкилсулфатите са много добри алкилиращи реактиви, но трябва винаги да се има предвид, че са *силно токсични*.

Глицеролтринитратът е известното съдоразширяващо лекарство вещество “нитроглицерин”, който също е и мощен експлозив:



(б) естери с *органични киселини*.

Това е една обратима реакция, катализирана от силни протонни киселини, които протонират карбоксилната група и по този начин я активират за нуклеофилна атака. По механизъм естерификацията представлява нуклеофилно присъединяване, последвано от елиминиране на вода. При това се разкъсва връзката O—ацил от изходната киселина, а не O—алкил от алкохола.



Като катализатор се използват най-често концентрирани минерални киселини: сярна, солна или фосфорна.

Най-добри добиви на естер се получават, ако се създадат условия за изтегляне на равновесието надясно — например чрез отдестилиране на естера или на водата от реакционната смес. Понякога се прибегва до т. нар. *ацеотропна дестилация* на водата, т. е. добавя се разтворител, който с водата образува ацеотропна смес, кипеща при относително ниска температура (по-ниска от 100 °C). Водата може да се отнема в хода на реакцията и с помощта на твърд инертен сушител, напр. молекулно сито 4А.

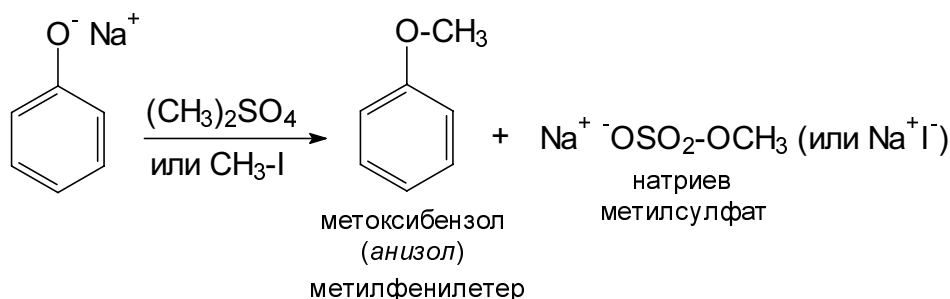
Представеният по-горе механизъм на естерификацията е илюстрация за т. нар. *принцип на микроскопичната обратимост*: за да бъде една реакция като цяло обратима, то и всеки неин междинен стадий трябва задължително да бъде обратим. Оттук следва например, че обратната реакция — киселинно катализираната хидролиза на естери — ще протича по същия механизъм, но в обратна последователност на стadiите.

$$\begin{array}{ccccc} \text{R-CH}_2\text{-OH} & \xrightarrow{[\text{O}]} & \text{R-CHO} & \xrightarrow{[\text{O}]} & \text{R-COOH} \\ & \text{Cu} & \uparrow & & \\ & -\text{H}_2 & & & \end{array}$$

$$\begin{array}{ccc} \text{R} & & \text{R} \\ & \diagdown & / \\ & \text{CH-OH} & \xrightarrow{[\text{O}]} & \text{C=O} \\ & / & \diagdown \\ \text{R} & & \text{R} \end{array}$$

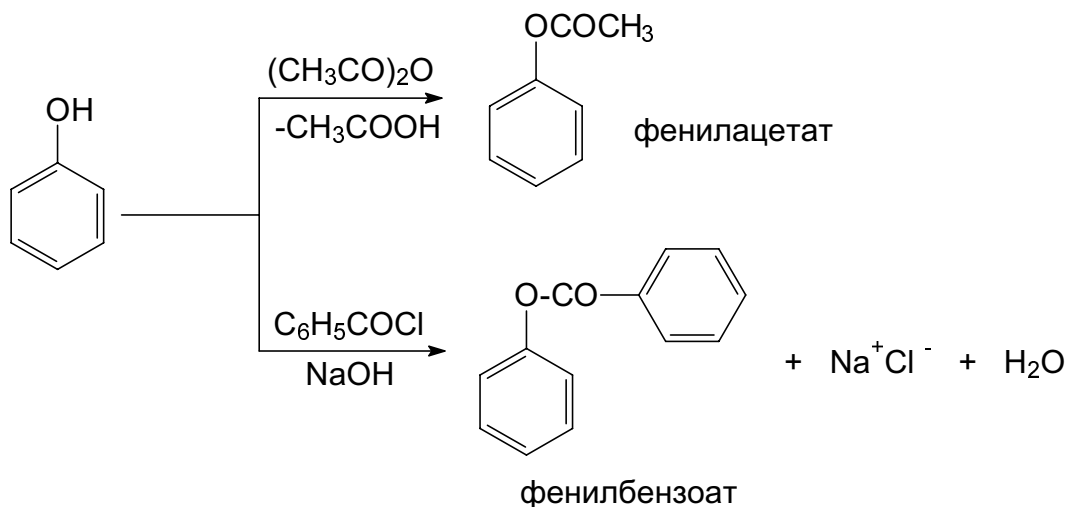
Б. Реакции на феноли:

1. O-Алкилиране. Отначало с натриева основа фенолът се превръща в сол (натриев фенолат), чийто анион е по-силен нуклеофил от фенола, и след това се обработва с диалкилсулфат или алкилхалогенид във водна среда.



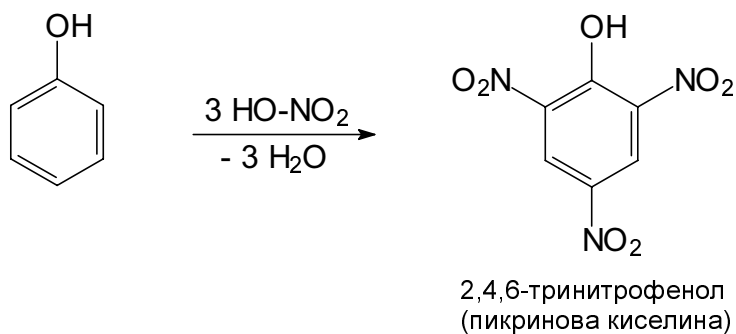
Всъщност това е разновидност на реакцията на *Уилямсън* за синтез на етери. Някои от получените фенолни етери имат приятен аромат и се използват в парфюмерията (напр. *анизолът*).

2. O-Ацилиране. Провежда се с ацилхалогениди или с киселинни анхидриди, като се получават арилови естери. Бензоилирането става най-удобно в присъствие на натриева основа.

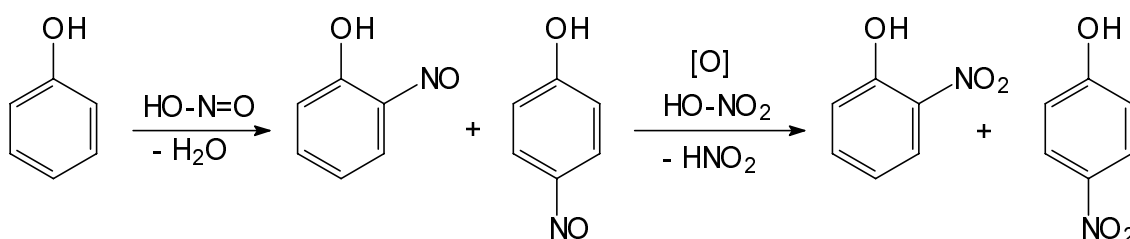


Фенолните естери **не** могат да се образуват чрез пряка естерификация с карбоксилна киселина, тъй като фенолите са твърде слаби нуклеофили.

3. Електрофилно заместване (S_E). Хидроксилната група във фенолите е активиращ *o,p*-ориентант. Ето защо реакциите на сулфониране, нитриране, халогениране и т. н. в ароматното ядро протичат с лекота. Например с конц. азотна киселина (не е нужна нитрирна смес) се заместват водородните атоми и на трите възможни места още при обикновена температура — продуктът е пикринова киселина:



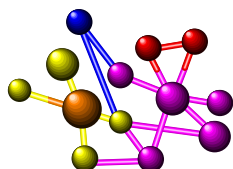
Мононитропроизводните се получават с разредена азотна киселина. В този случай първоначално фенолът се нитрозира от следи азотиста киселина, а след това нитропроизводните се окисляват до нитросъединения от азотната киселина.



При това отново се образува азотиста киселина и нитрозирането продължава. Получената смес от *o*- и *p*-нитрофеноли се разделя лесно чрез дестилация с водна пара: летлив с водна пара е само *o*-изомерът (защо?), а *p*-изомерът остава в дестилационния съд.

(Изразете сами сулфонирането и бромиянето на фенола до монопроизводни!)

4. Окисление. Фенолът се окислява лесно, дори от кислорода на въздуха, като постепенно променя цвета си от безцветен — през розов, червен и тъмнокафяв — до черен. Образува се смес от сложно построени цветни продукти. Пречиства се от тях чрез вакуумдестилация или чрез дестилация с водна пара.



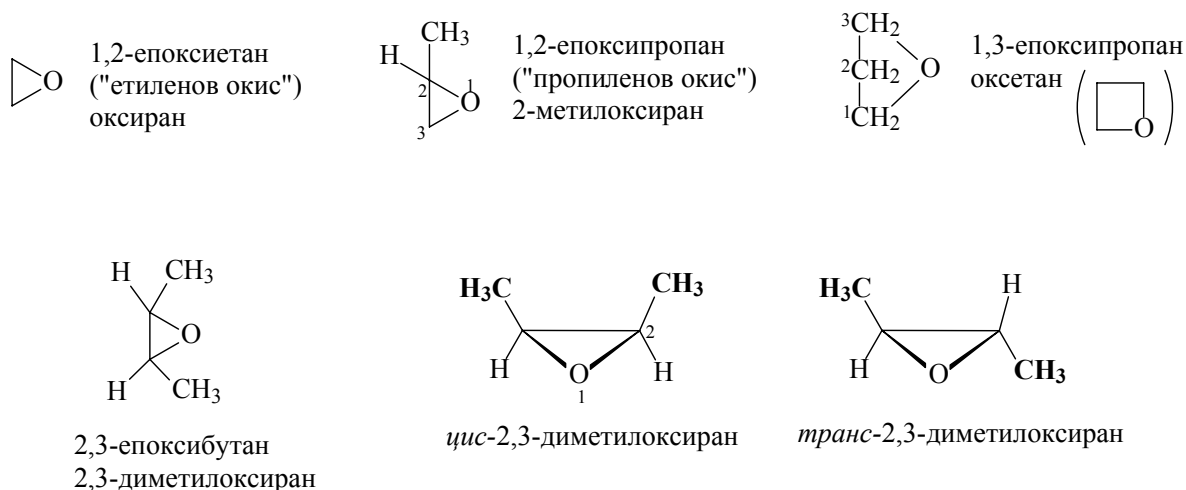
Етери и епоксиди (епокиси)

Номенклатура:

Етери се наричат производните на водата (H-O-H), в която водородните атоми са заместени с въглеводородни остатъци (алкилови, арилови и др.). Те съдържат *етерна връзка* (C-O-C). Етерите биват мастни (R-O-R), ароматни (Ar-O-Ar) или смесени мастно-ароматни (R-O-Ar). Типичен мастен етер е диетиловият (леснолетлива течност, отличен разтворител), а дифенилетерът (кристално вещество) е най-простият ароматен етер. Представките за групите RO- и ArO- съгласно правилата на заместителната номенклатура на IUPAC са съответно **алкилокси-** (съкр. **алкокси-**) и **арилокси-**, а по радикало-функционалната номенклатура се изброяват радикалите по азбучен ред и се добавя думата “етер”.

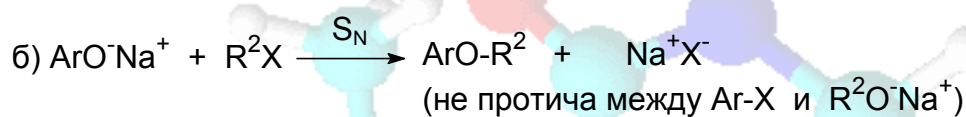
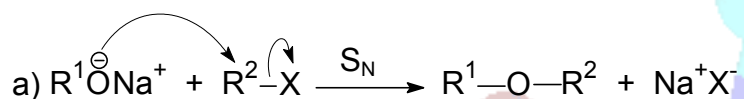
	<u>Заместителна</u>	<u>Радикало-функционална</u>
CH_3OCH_3	метоксиметан	(ди)метил(ов) етер
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	етоксиетан	(ди)етил(ов) етер
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	1-метоксибутан	бутилметил(ов) етер
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_3$	етоксибензен	етилфенил(ов) етер
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_5$	феноксibenzen	(ди)фенил(ов) етер

При **епоксидите**: с локанти се означават въглеродните атоми, свързани чрез кислороден мост “-O-”, и се използва представката **епокси-**. Друг вариант е да се разглеждат като производни на **оксирана** (кислородният атом в този случай носи № 1). Тривиалните названия “етиленов окис (оксид)” и “пропиленов окис (оксид)” все още се използват в индустрията. Ето някои примери:

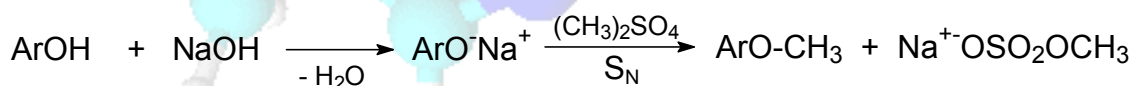


Получаване:

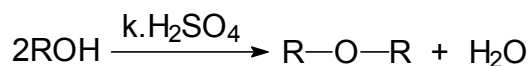
1. От алкални алкоксиди и халогенопроизводни чрез нуклеофилно заместване (метод на Уилямсън, Лондон, 1850):



в) феноли се О-метилират най-често с NaOH и диметилсулфат:

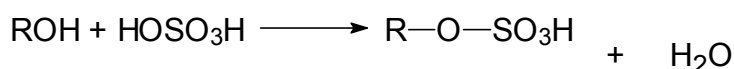


2. Дехидратация на две молекули алкохол – по механизъм реакцията е също нуклеофилно заместване. Получават се само симетрични етери ($R^1=R^2$):

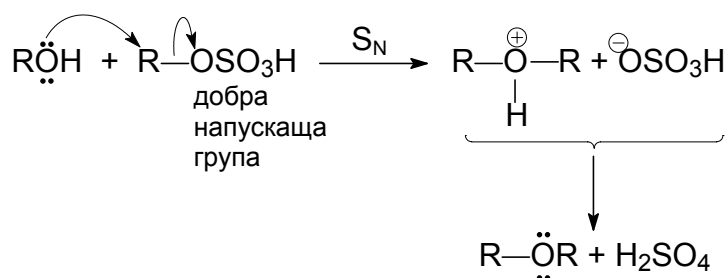


Механизъм:

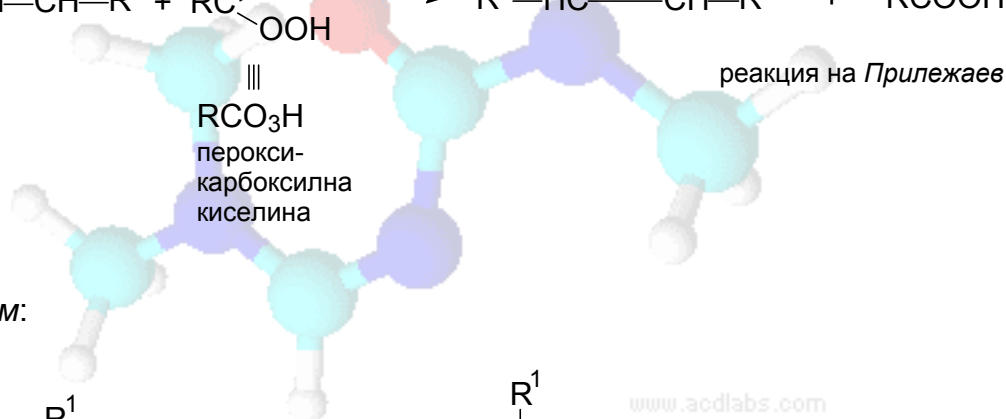
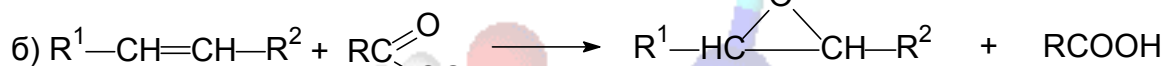
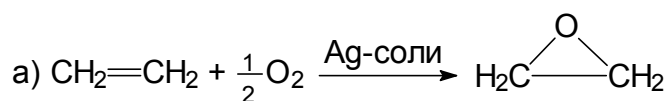
Първоначално се образува кисел естер на сярната киселина (алкилхидрогенсулфат):



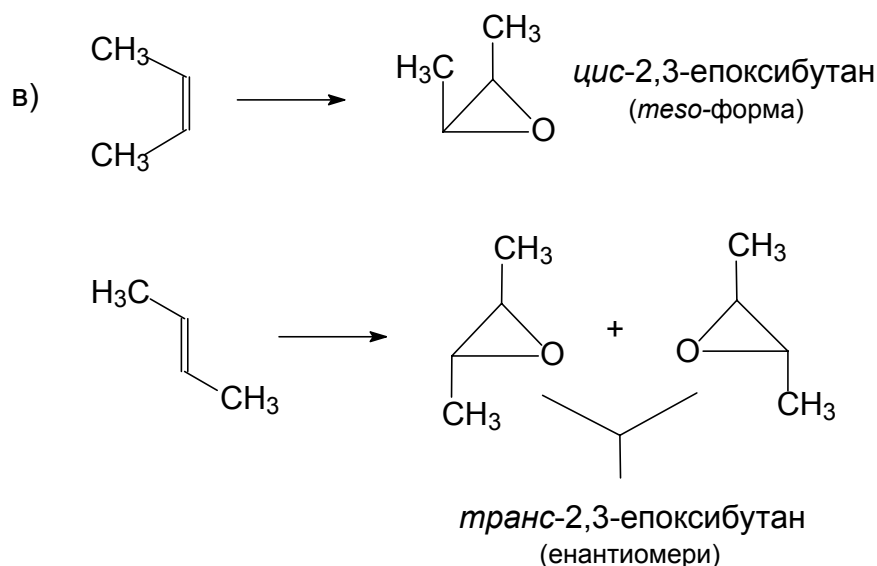
В следващия стадий втора молекула алкохол (нуклеофил!) замества добрата напускаща група $-OSO_3H$:



3. Епоксиди (епокси). Получават се чрез каталитично окисление на алкени (промишлен метод) или чрез по-универсалната *реакция на Н. А. Прилежаев* (Варшава, 1909 г.) с помощта на пероксикарбоксилни киселини:



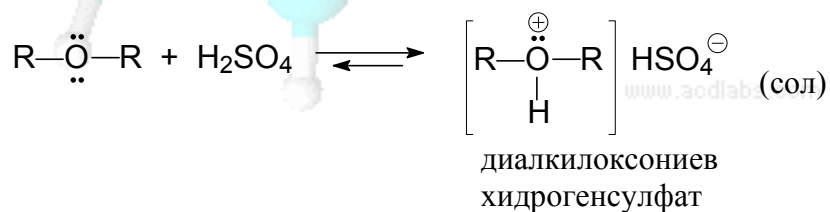
Едно доказателство за този синхронен механизъм е фактът, че епоксидирането протича стереоспецифично:



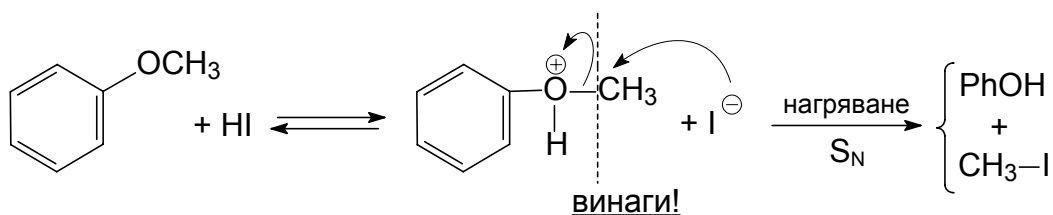
г) 1,2-Епоксиди (оксирани) се получават също и чрез елиминирание на халогеноводород от β -халогеноалкохоли с помощта на алкална основа (изразете самостоятелно уравнението и механизма на тази реакция!).

Химични свойства

1. **Основност.** Етерите проявяват слаби основни свойства, поради което разтварят някои силни киселини при обикновена температура. Разтвор на хлороводород в безводен етер се използва често като “безводна солна киселина” ($\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ = етер-хлороводород).

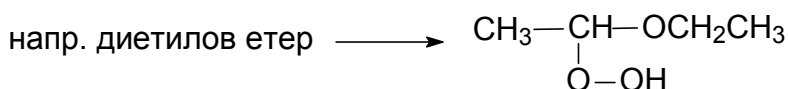
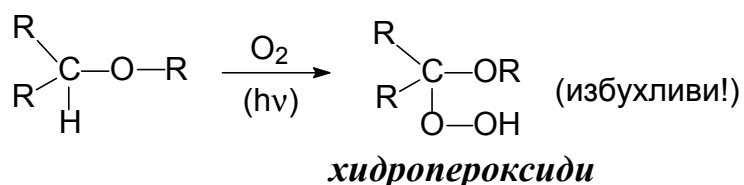


2. **Разпадане на етери с халогеноводородни киселини.** При ароматните етери винаги се разкъсва връзката **алкил-кислород**, а не **арил-кислород** (защо?). Първоначално обратимо се образува сол, чийто анион е добър нуклеофил и при нагряване се извършва нуклеофилно заместване:



Най-подходяща за тази цел е йодоводородната киселина, защото тя е най-силната халогеноводородна киселина и защото йодидният йон е най-добър нуклеофил. При несиметричните мастни етери се получава смес от два алкохола и две халогенопроизводни (изразете реакционната схема!).

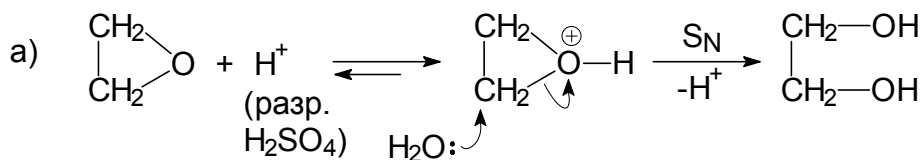
3. **Образуване на пероксиди** чрез автоокисление (от кислорода на въздуха):



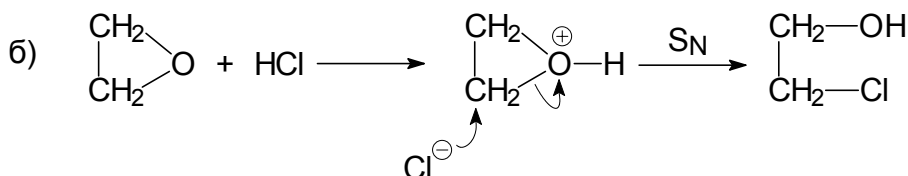
Поради опасността от експлозия етери никога не се дестилат до сухо и винаги се използва водна или маслена баня за нагряване на дестилационния съд.

4. **Реакции на епоксиди.** Най-често тези реакции протичат като присъединяване с отваряне на нестабилния триатомен оксиранов пръстен (по механизъм е вътрешномолекулно нуклеофилно заместване). Протоновите киселини катализират тези превръщания, тъй като епоксидите също имат слабо базични свойства. Получават се различни производни на алкохолите – гликоли (двувалентни алкохоли), халогенохидрини, моноетери на гликолите, аминокалкохоли и др. Следните примери са добра илюстрация:

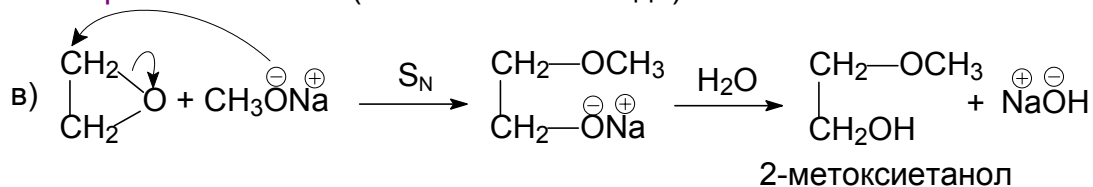
Гликоли (чрез киселинна или алкална хидролиза):



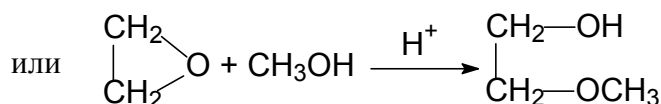
Хлорохидрини (чрез присъединяване на халогеноводород):



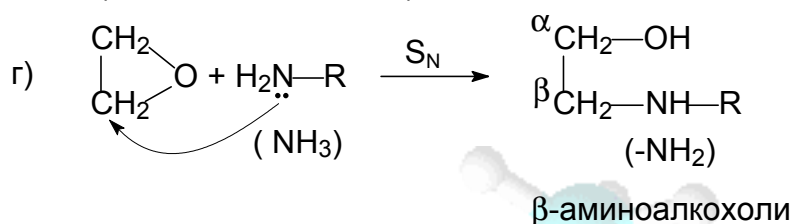
Моноетери на гликолите (с алкални алкоксиди):



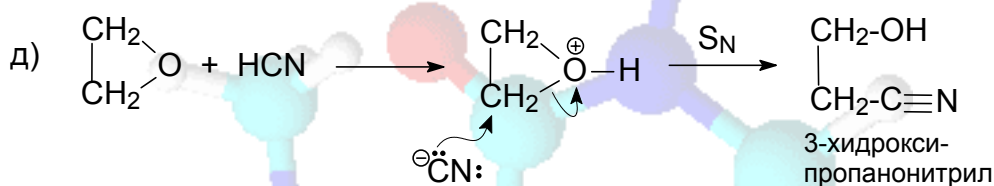
метилцелосолв
(добър разтворител, напр. разтваря целулозата)



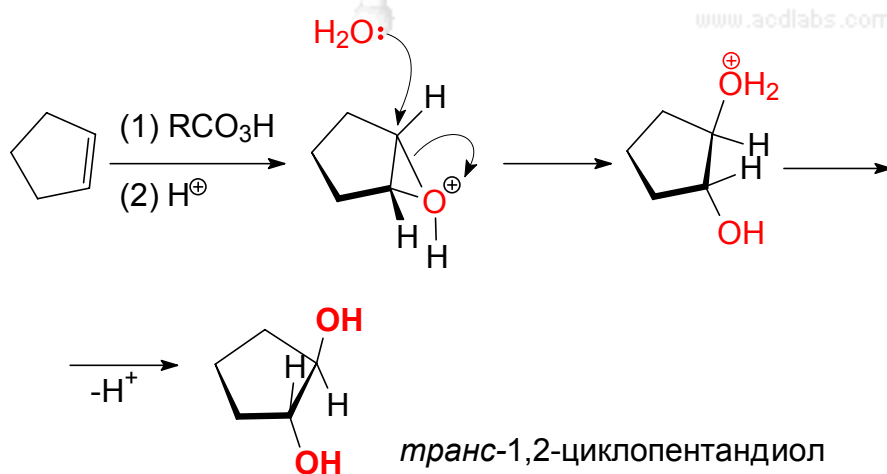
β-Аминоалкохоли (с амоняк или амини):

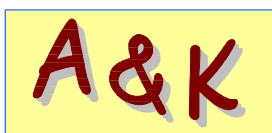


Хидроксинитрили (с циановодород):



По правило тези присъединителни реакции протичат *анти*-диаксиално, т. е. ако се тръгне например от циклоалкен, се получават *транс*-диоли:



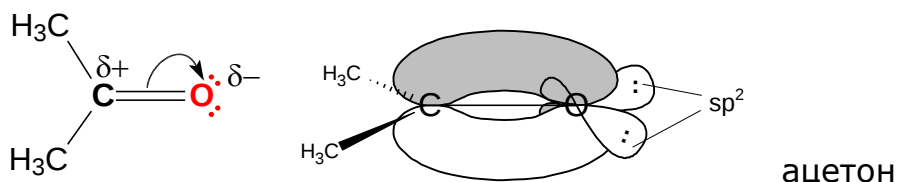


Карбонилни съединения: АЛДЕХИДИ И КЕТОНИ

1. Видове карбонилни съединения:



2. Електронен строеж на карбонилната група: и въглеродният, и кислородният атом са в sp^2 -хибридизация, но π -електронната плътност е значително по-висока при кислородния атом, за разлика от обикновената двойна връзка $\text{C}=\text{C}$ в алкените, при която π -електронната плътност е разпределена равномерно. Освен това във валентния слой на кислорода има две свободни sp^2 -електронни двойки, едната от които често взема участие при химичните взаимодействия на карбонилната група:



Ето защо, докато алкените се атакуват предимно от електрофилни реагенти (вж. електрофилно присъединяване, A_E), то при карбо-

нилната група може да се осъществява както атака на нуклеофил (Nu^-) върху частично-положително заредения въглероден атом, така и на електрофил (E^+), който да се свързва с богатия на електронна плътност кислороден атом.

АЛДЕХИДИ И КЕТОНИ

1. Номенклатура

По IUPAC:

Алдехиди: R-CHO

алкан + -ал

(напр. метанал, етанал, пропанал, бутанал и т. н.)

Ако групата $-\text{CHO}$ е извън главната верига:

циклоалкан (арен) + -карбалдехид

(напр. циклохексанкарбалдехид, бензенкарбалдехид = бензалдехид и т. н.)

Кетони: $\text{R}_2\text{C=O}$

алкан + -он

(напр. пропанон, бутанон, 2-пентанон, 3-пентанон, 1-фенилетанон и т. н.)

Тривиални наименования на алдехидите — според тривиалното название на киселината, до която се окисляват:

Примери:

HCHO — формалдехид (мравчен алдехид); CH_3CHO — ацеталдехид;

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ — пропионалдехид; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ — бутиралдехид (маслен алдехид); $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ — валералдехид; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ — бензалдехид;

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHO}$ — фенилацеталдехид и т. н.

Ненаситени:

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$ — акролеин (пропенал)

$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$ — кротонов алдехид (2-бутенал)

$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$ — канелен алдехид (3-фенилпропенал)

Тривиални наименования на ароматните кетони — **фенони** (според киселинния остатък, свързан с бензолното ядро):

Примери:

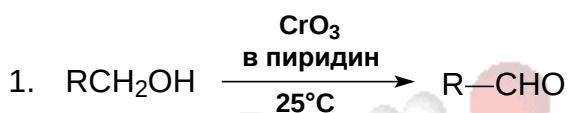
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$ – ацетофенон (*IUPAC*: 1-фенилетанон); $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_3$ – пропиофенон (*IUPAC*: 1-фенилпропанон); $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ – бутирофенон (*IUPAC*: 1-фенилбутанон); $\text{C}_6\text{H}_5\text{COC}_6\text{H}_5$ – бензофенон (дифенилкетон) и т. н.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ – халкон (ненаситен спрегнат ароматен кетон; по *IUPAC*: 1,3-дифенил-2-пропен-1-он)

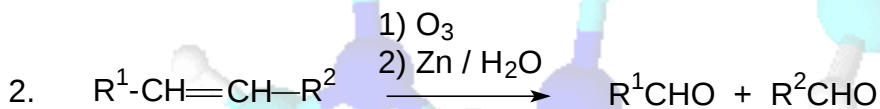
2. ПОЛУЧАВАНЕ

А. Получаване на алдехиди:

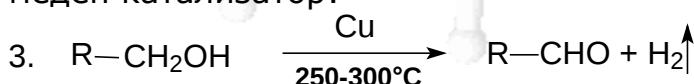
Чрез окисление на първични алкохоли с хромен анхидрид или друг окислител; тук опасността е от по-нататъшно окисление на алдехида до карбоксилна киселина:



Позната от алкени е реакцията *озонолиза*:

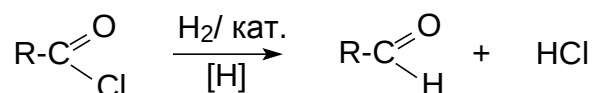


Каталитично дехидрогениране на първични алкохоли над нажежен меден катализатор:

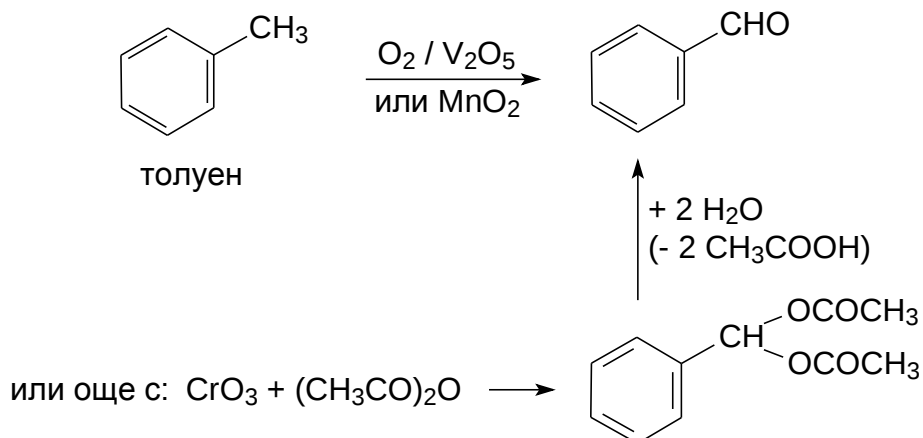


Подобна реакция се извършва с етанола в човешкия организъм с участието на ензима *алкохолдехидрогеназа* — продуктът е ацеталдехид, силна клетъчна отрова.

4. Редукция на киселинни хлориди с водород и катализатор $\text{Pd}-\text{BaSO}_4$ (*Розенмунд*):



5. Получаване на бензалдехид:



По този начин алдехидната група се блокира и се възпрепятства нейното по-нататъшно окисление от хромения анхидрид до карбоксилна киселина.

6. РЕАКЦИИ НА ПРЯКО ФОРМИЛИРАНЕ В АРОМАТНО ЯДРО

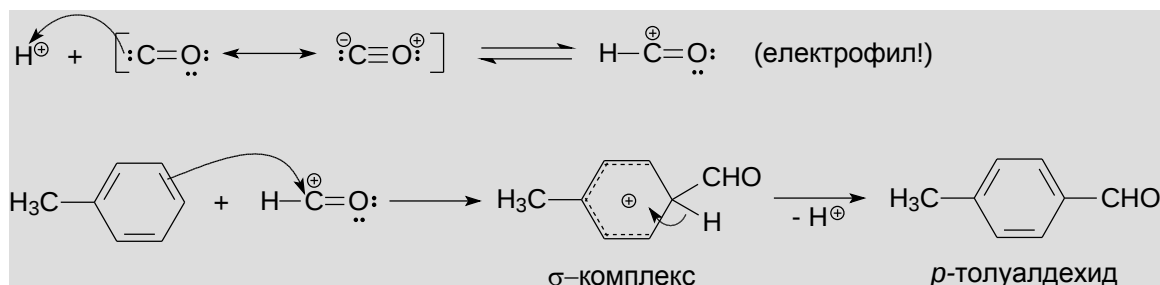
Това са реакции на електрофилно заместване, при които директно се въвежда **формилна група** ($-\text{CH}=\text{O}$) в ароматния пръстен — методи за получаване на ароматни алдехиди.

(а) **Реакция на Гатерман-Кох** (с газообразни CO и HCl в присъствие на безводен AlCl_3 и CuCl):

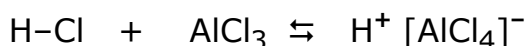
Катализаторът подпомага разкъсването на ковалентната връзка водород-хлор в газовата фаза:



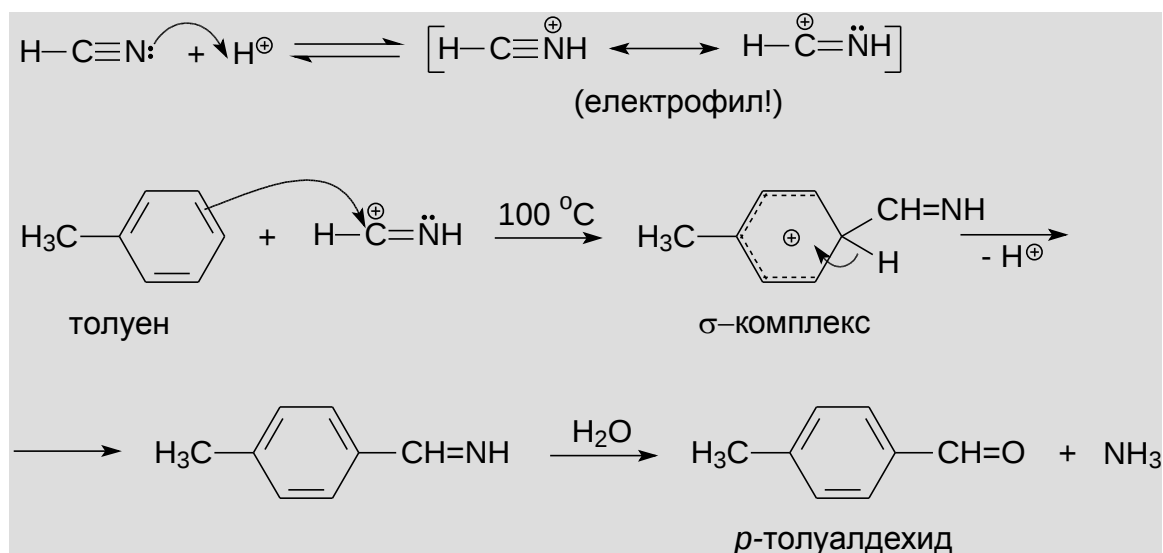
По-нататък следва протониране на въглеродния монооксид и така образуващата се електрофилна частица участва в реакцията S_E с ароматното ядро:



(б) **Реакция на Гатерман** (с газообразни HCN и HCl в присъствие на безводен AlCl_3 или ZnCl_2):

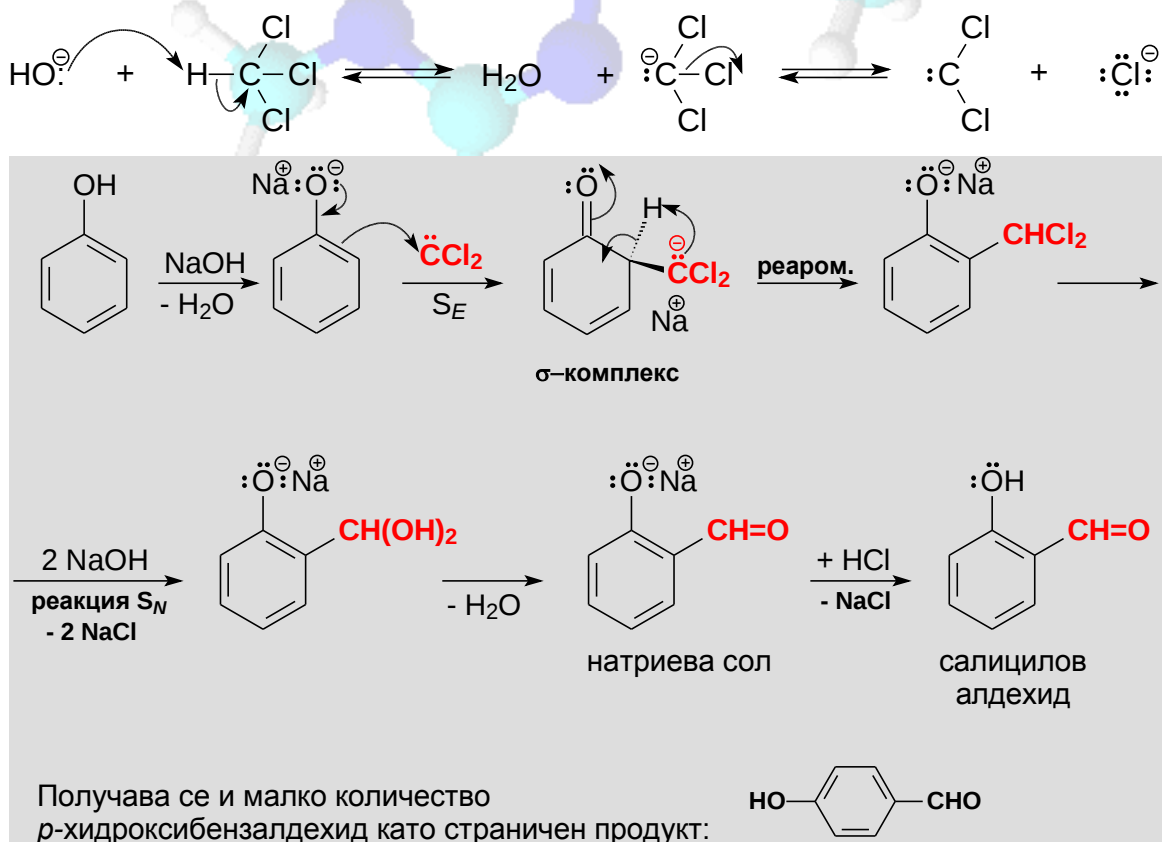


Формилирането на толуен изисква нагряване (100 °C) и налягане:



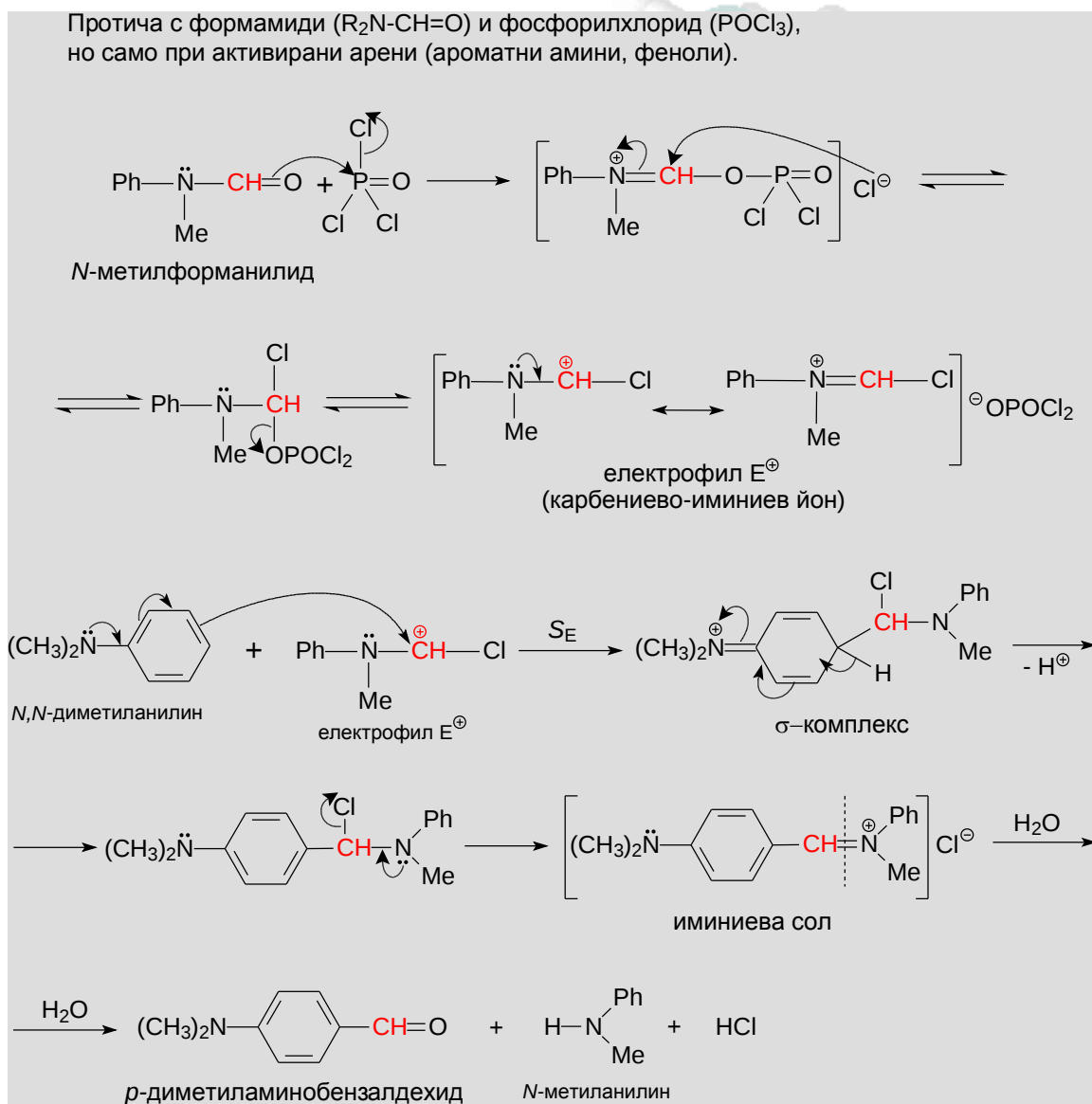
(в) **Реакция на Раймер-Тийман** (от фенол и хлороформ в присъствие на натриева основа):

Първоначално основата отцепва протон от хлороформа, който е слаба СН-киселина поради електроноакцепторния ефект на трите хлорни атома, и полученият по този начин карбанион (:CCl_3) губи спонтанно хлориден йон, превръщайки се в твърде реактивоспособния **дихлорокарбен** (:CCl_2):



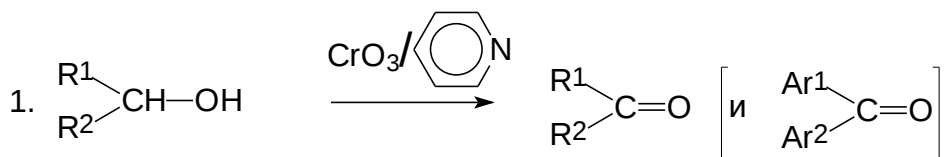
Дихлорокарбенът (въглероден дихлорид — съединение на двува-
лентния въглерод) има непълнен електронен октет около въгле-
родния атом, недостиг на електронна двойка, и поради това се про-
явява като електрофилен реагент, който реагира гладко с активи-
раната ароматна система на фенолатния йон (вж. горната схема).
По-нататък механизмът включва типичните етапи на електрофил-
ното заместване, последвани от нуклеофилно заместване на двата
хлорни атома с хидроксилни групи. В последния стадий така обра-
зувалият се хидрат губи молекула вода и се превръща в алдехид.
За възстановяване на фенолната група е необходима неутрализа-
ция с минерална киселина. **Салициловият алдехид** е безцветна
масловидна течност (т. к. 196-197 °C) с характерна миризма на
горчиви бадеми и парлив вкус. Използва се в парфюмени компо-
зиции и за синтез на редица биологичноактивни вещества.

(г) **Реакция на Вилсмайер-Хаак** (формилиране по Вилсмайер):

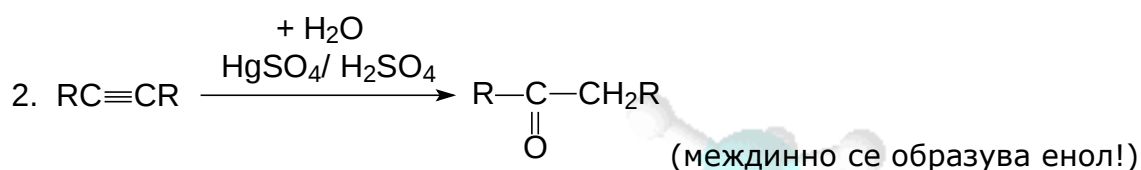


Б. Получаване на кетони:

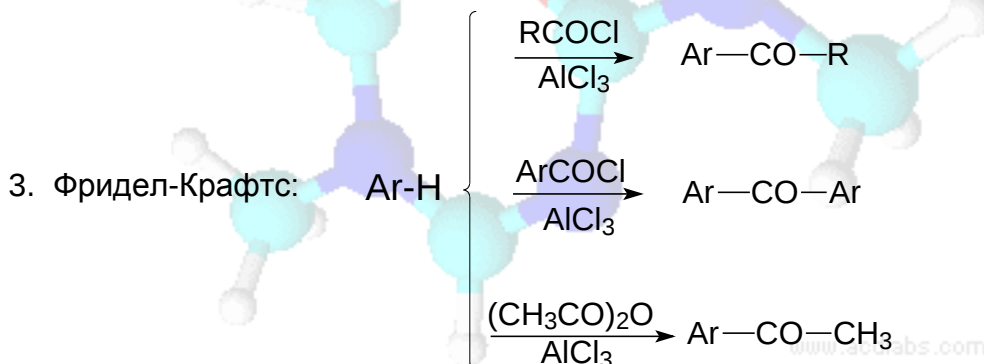
Класическият метод е окисление на вторични алкохоли:



Позната от свойствата на алкини е също реакцията на *Кучеров* — присъединяване на вода към тройна връзка в присъствие на киселина и живачни(II) соли:



Ацилирането по *Фридел-Крафтс* също е изучавана вече реакция на електрофилно заместване — директно получаване на ароматни кетони:

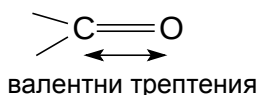


3. Физични свойства

Спектрални свойства:

В инфрачервения спектър — силна ивица на поглъщане за валентното трептене на карбонилната група!

ИЧ-спектри:

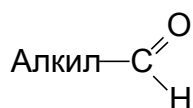


изобщо: $1900-1550 \text{ cm}^{-1}$

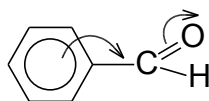
най-често: $1650-1850 \text{ cm}^{-1}$

Влияние на спрежението — понижава честотата на валентното трептене, защото повишава поляризацията на двойната връзка:

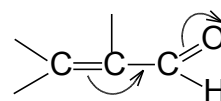
Алдехиди



$$\nu_{\text{C=O}} \quad 1725 \text{ cm}^{-1}$$



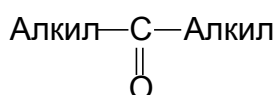
$$\nu_{\text{C=O}} \quad 1700 \text{ cm}^{-1}$$



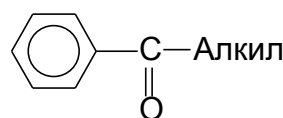
$$\nu_{\text{C=O}} \quad 1685 \text{ cm}^{-1}$$

Кетони

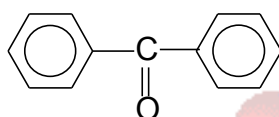
(-10 cm^{-1} спрямо ивиците за -CH=O)



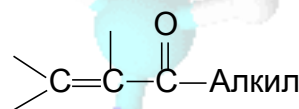
$$\nu_{\text{C=O}} \quad 1715 \text{ cm}^{-1}$$



$$\nu_{\text{C=O}} \quad 1690 \text{ cm}^{-1}$$

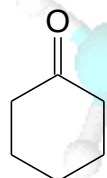


$$\nu_{\text{C=O}} \quad 1665 \text{ cm}^{-1}$$

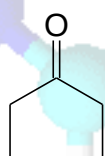


$$\nu_{\text{C=O}} \quad 1675 \text{ cm}^{-1}$$

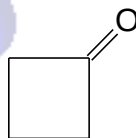
Влияние на големината на пръстена — колкото по-малък е пръстенът, толкова по-висока е честотата, съотв. вълновото число:



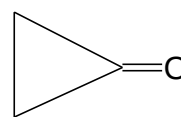
$$1715$$



$$1745$$



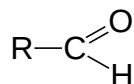
$$1780$$



$$1831 \text{ cm}^{-1}$$

¹H-ЯМР-Спектри:

Алдехидите дават характерен сигнал за един протон (-CH=O) в слабото поле; в тази област рядко има други резонансни сигнали.



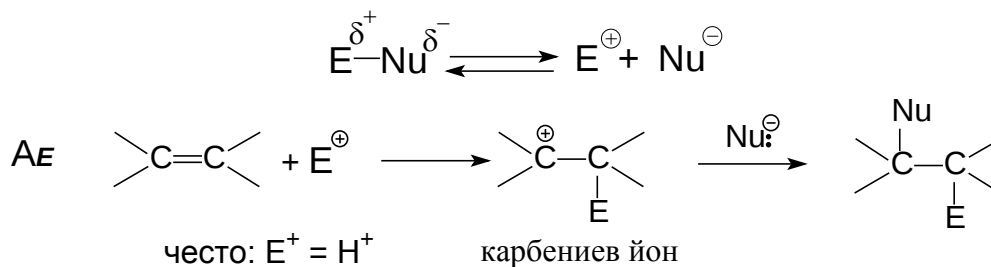
$$\delta = 9,5-10,0 \text{ м. ч.}$$

Кетоните дават сигнали за протоните в α -положение спрямо кетогрупата (напр. -COCH₃), които са отместени към по-слабото поле с 1-2 м.ч.; например сигналят на метиловата група в ацетофенона ($\delta = 2,55$ м.ч., 3H) е силно отместен в сравнение с този на етилбензена ($\delta = 1,24$ м.ч., 3H).

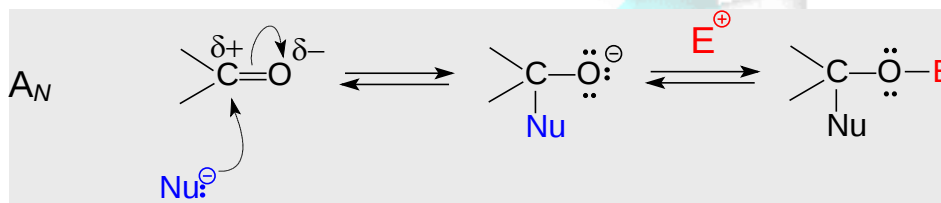
4. Химични свойства

Реакционна способност: за разлика от алкените, алдехидите и кетоните най-често участвуват в реакции на нуклеофилно присъединяване (A_N).

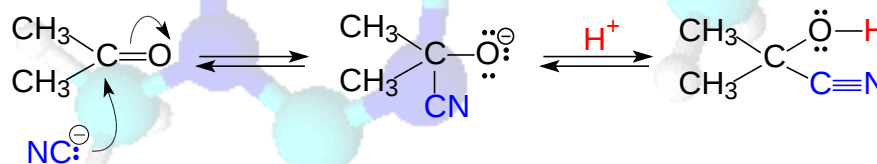
Електрофилно присъединяване (при алкени):



Нуклеофилно присъединяване (при карбонилни съединения):



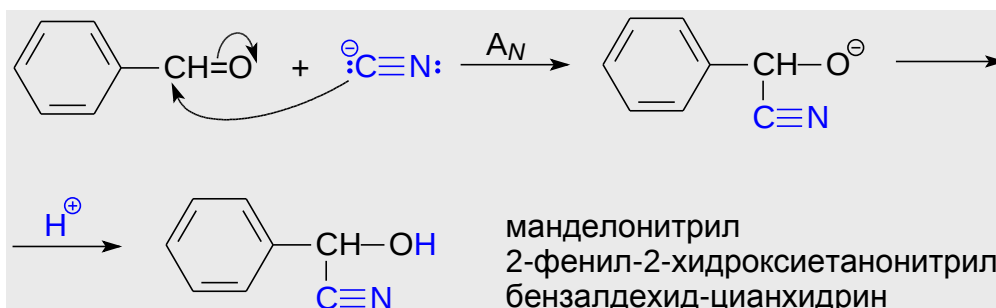
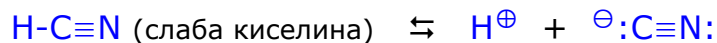
Пример — присъединяването на циановодород:



(вж. също: етилиране на ацетон с $Na^{+-}:C \equiv CH$)

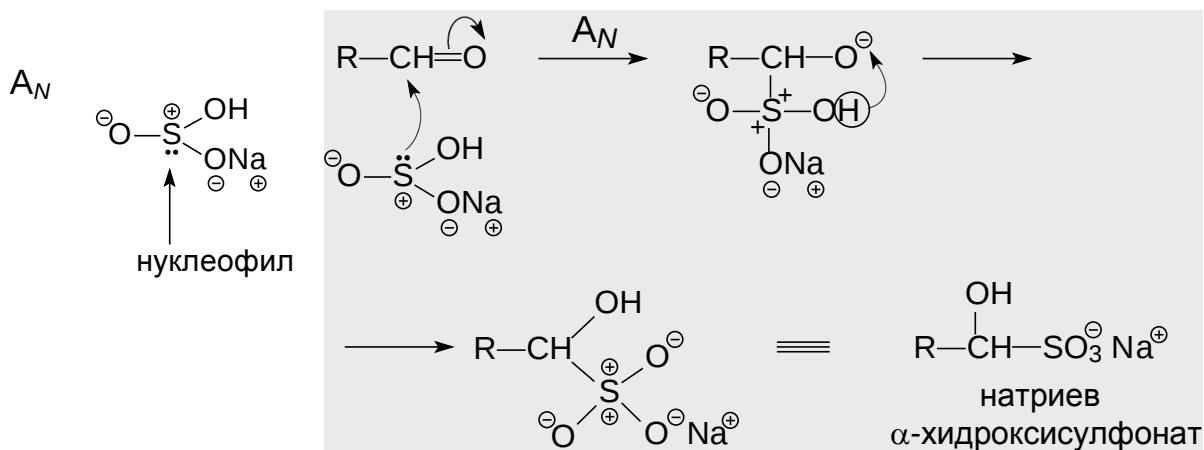
А. Реакции на алдехиди и кетони:

1. Нуклеофилно присъединяване на **циановодород** — получаване на **цианхидрини** (вж. също механизма, даден по-горе), например:

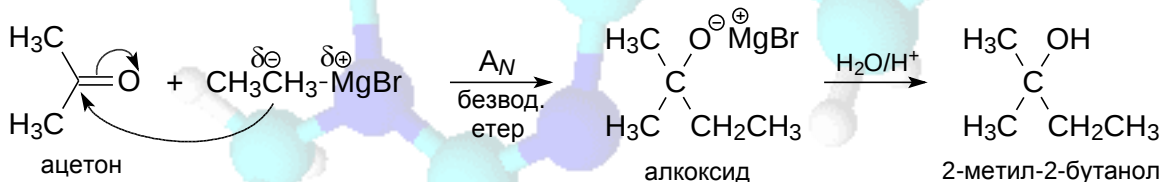


Гликозид на този цианхидрин с генциобиозата се среща в бадемовите и други ядки под името *амигдалин*.

2. Бисулфитни съединения — нуклеофилно присъединяване на NaHSO_3 ($\text{HSO}_3^- \text{Na}^+$):

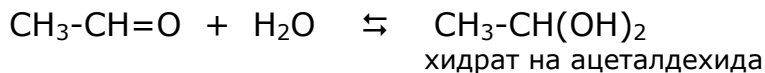


3. Присъединяването на **гринярови реактиви** (R-MgX) също е типична реакция на нуклеофилно присъединяване. В зависимост от алдехида или кетона след хидролиза на междинно образувания алкоксид се получават първични, вторични или третични алкохоли, например:

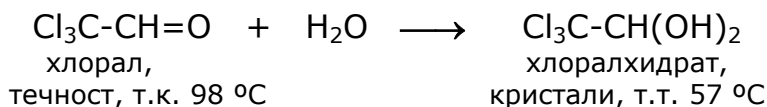


Реакцията се обсъжда също при методи за получаване на алкохоли. (Изразете тази схема в най-общ вид!)

4. С **вода** алдехидите и кетоните дават нетрайни **хидрати**:

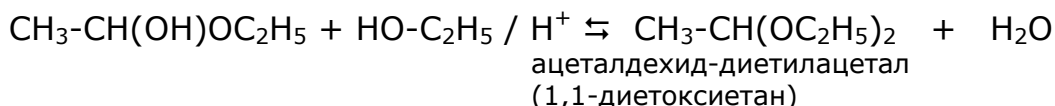
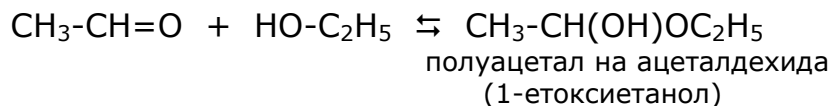


Равновесието най-често е изтеглено наляво — правило на *Ерленмайер*. Хлоралхидратът обаче е стабилен (защо? обяснете чрез електронните ефекти!).

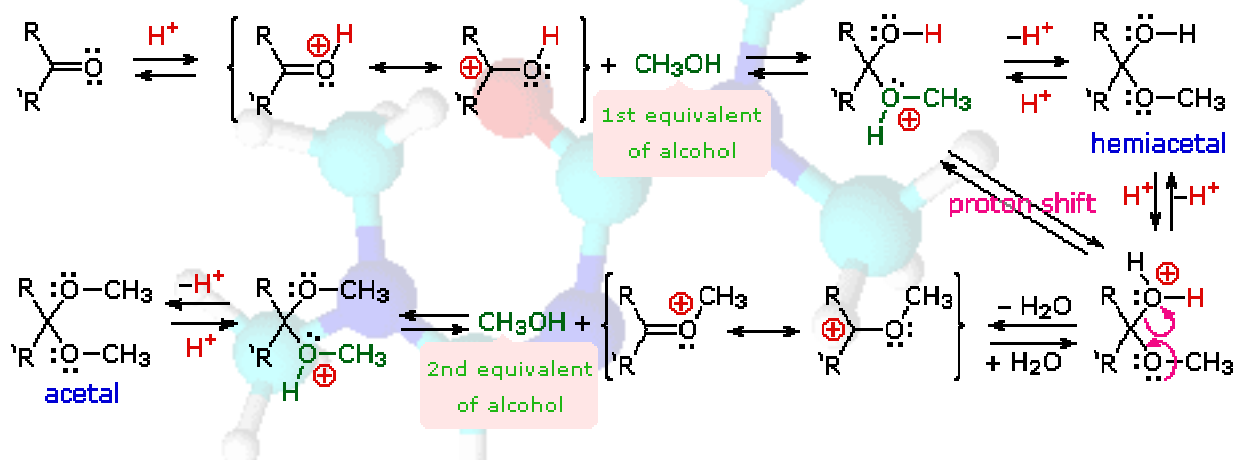


5. С алкохоли се получават **полуацетали и ацетали**:

Взаимодействието на алдехиди и кетони с алкохоли до **полуацетали** също е нуклеофилно присъединяване (A_N) към карбонилната група, но тъй като алкохолите са слаби нуклеофили, обикновено равновесието е изтеглено наляво.



За получаването на **ацетали** е необходим катализатор минерална киселина (напр. сярна), а равновесието се изтегля надясно най-често чрез азеотропна дестилация на отделящата се вода. Ролята на киселинния катализатор е активиране на карбонилната група до оксониево-карбениев йон. Механизмът на получаване на ацеталите е следният:

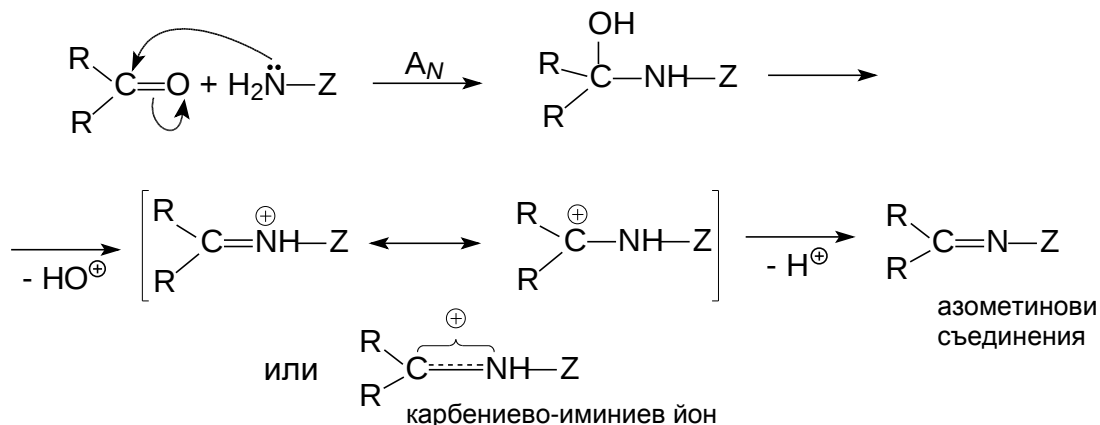


Вместо две молекули алкохол за получаване на ацетали се използват и двувалентни алкохоли (напр. етиленгликол, 1,3-пропандиол и др.) — в тези случаи ацеталите са хетероциклични съединения. Ацеталите са стабилни в неутрална и базична среда, но във воден разтвор на минерална киселина лесно се хидролизират обратно до алдехид и алкохол. Тиоалкохолите (тиолите) като серни аналози на алкохолите образуват т. нар. **тиоацетали**, които се хидролизират по-трудно от ацеталите (вж. при *умполунг*).



Полуацеталите и ацеталите играят важна роля при въглевхидратите.

6. С **аминосъединения** [**реакция на присъединяване-елиминирание** ($A_N + E$); **азометинова кондензация**]:

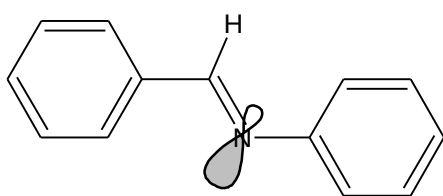


Групата **—CH=N—** се нарича **азометинова група**.

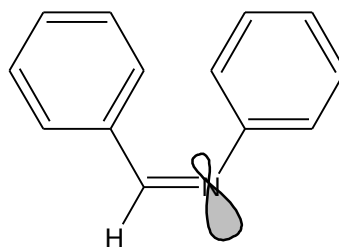
По реакцията *присъединяване-елиминирание* се получават следните производни на алдехиди и кетони (дадените примери са само с алдехиди):

- с хидроксиламин $\text{H}_2\text{N}-\text{OH} \longrightarrow \text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ **оксими**
- с хидразин $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \longrightarrow \text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}_2$ **хидразони**
- със семикарбазид $\text{H}_2\text{N}-\text{NHCONH}_2 \longrightarrow \text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCONH}_2$ **семикарбазони**
- с първични амини $\text{R}'-\text{NH}_2 \longrightarrow \text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{R}'$ **шифови бази**

За азометиновите съединения е характерна геометрична изомерия спрямо двойната връзка $\text{C}=\text{N}$, наречена тук **син-анти-изомерия** ("син" съответства на *цис*, а "анти" — на *транс*):



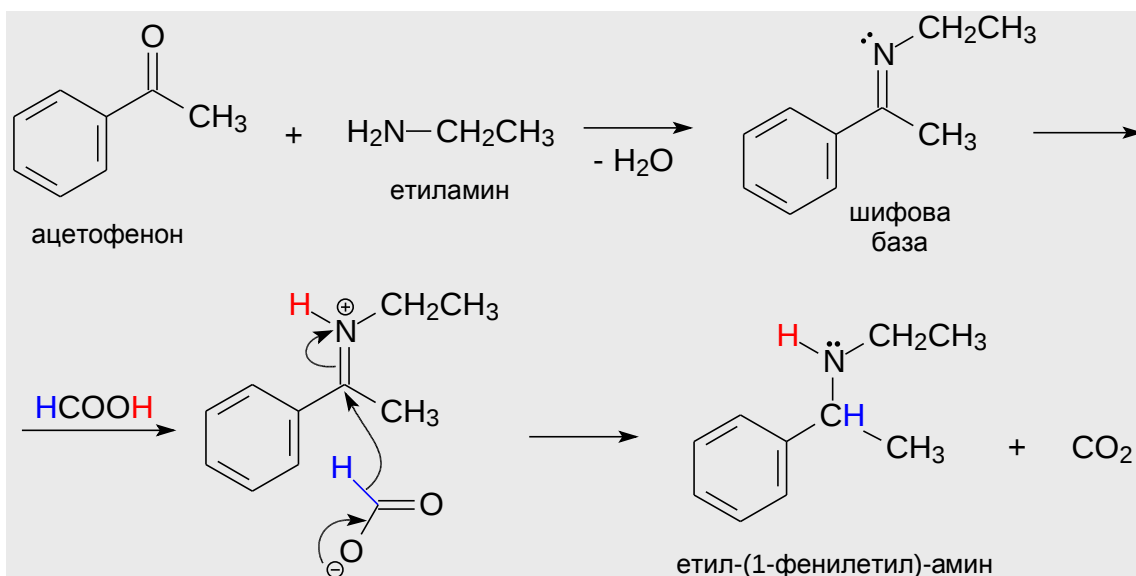
анти-бензилиденанилин



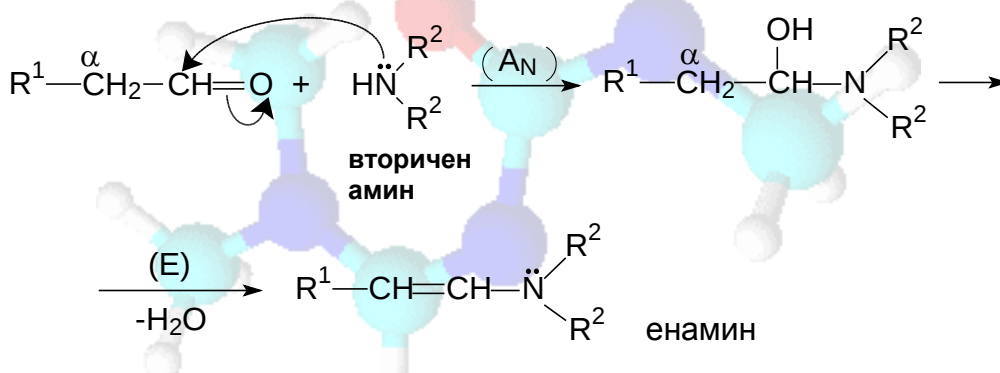
син-бензилиденанилин

7. **Реакция на Лойкарт-Валлах.** Присъединяване-елиминирание на амини в присъствие на мравчена киселина, която играе ролята на редуктор на двойната връзка $\text{C}=\text{N}$, води в крайна сметка до алкилиране на използвания амин. Механизмът включва междинно образуване на *шифова база*, тя се протонира от мравчената киселина и полученият иминиев йон се хидрогенира за сметка на хидриден

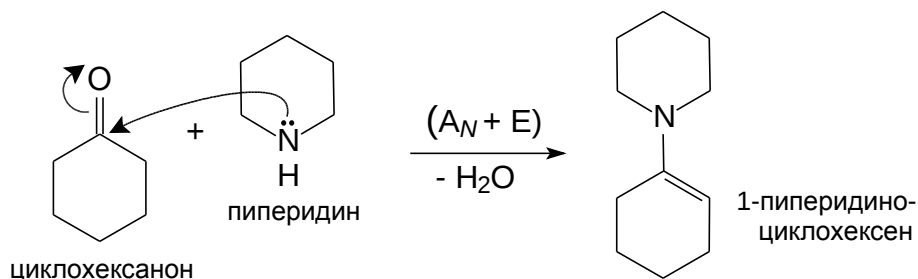
йон от формиатния йон, който на свой ред се превръща във въглероден диоксид:



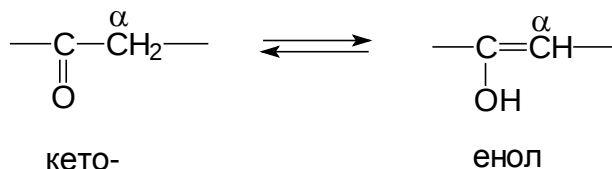
8. **Енамини** (също присъединяване-елиминирание) — получават се от алдехиди и най-вече от кетони с вторични амини:



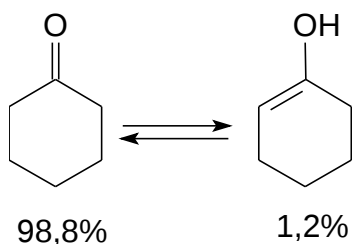
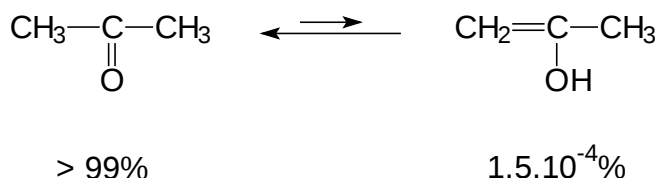
В този случай водата се елиминира чрез отцепване на протон от α -въглеродния атом на карбонилното съединение. От кетони:



9. **Кето-енолна тавтомерия** – само при карбонилни съединения, притежаващи водород на α -място спрямо карбонилната група:



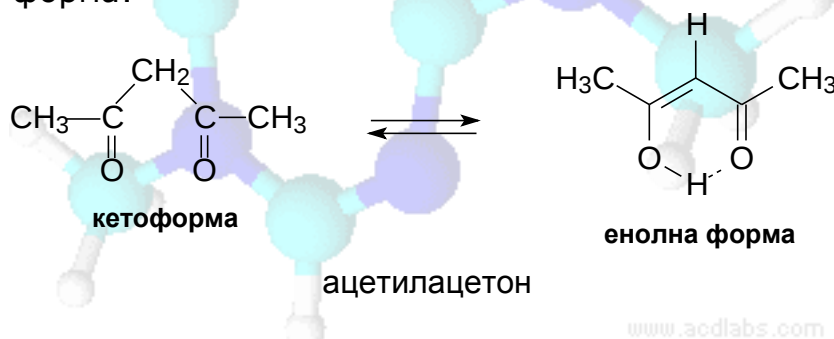
Примери:



Катализ: H^+ или OH^-

(Изразете механизма на киселинно-основния катализ на кето-енолната тавтомерия.)

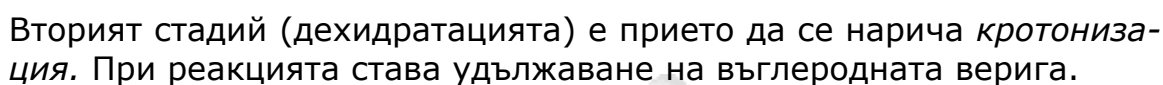
Ацетилацетонът се енолизира в значителна степен, поради възможността за образуване на вътрешномолекулна водородна връзка в енолната форма:



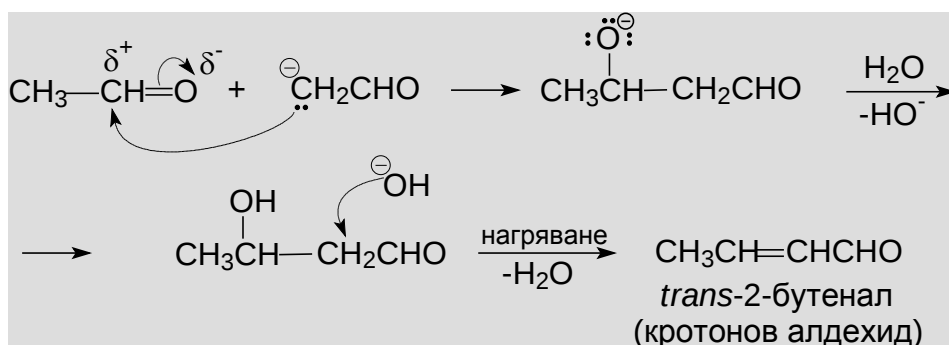
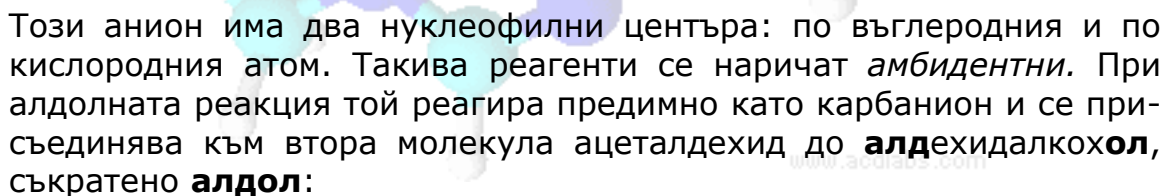
Съставът на равновесната смес се влияе от природата на разтворителя — неполярни разтворители благоприятствуват енолната форма:

Влияние на разтворителя	във вода:	85% кето- + 15% енол
	в хексан:	8% кето- + 92% енол
	без разтворител:	24% кето- + 76% енол

10. **Алдолна реакция** (алдолна кондензация): Под действието на основа (база) от α -въглеродния атом се отцепва протон и полученият нуклеофилен карбанион се присъединява (A_N) към карбонилната група на друга молекула алдехид или кетон. В резултат на това възниква **алдол**, който често спонтанно губи молекула вода и се превръща в α,β -ненаситен алдехид:



Механизъм на алдолната реакция (посоченият пример е с ацеталдехид в алкална среда):



$$\begin{array}{c}
 \text{OH} \\
 | \\
 \text{CH}_3\text{CH}-\overset{\alpha}{\text{CH}}-\text{CH}=\text{O} + :\ddot{\text{O}}\text{H}^- \\
 | \quad \quad \quad \curvearrowright \\
 \text{H} \quad \quad \quad \curvearrowright
 \end{array}
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{OH} \\
 | \\
 \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\ddot{\text{O}}^- \\
 \quad \quad \quad \curvearrowright \quad \quad \quad \curvearrowright
 \end{array}
 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O} + :\ddot{\text{O}}\text{H}^-$$

trans-2-бутенал
 (кротонов алдегид)

$$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 + \text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 \xrightarrow{\ominus\text{OH}} \text{CH}_3\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$$

диацетон-алкогол

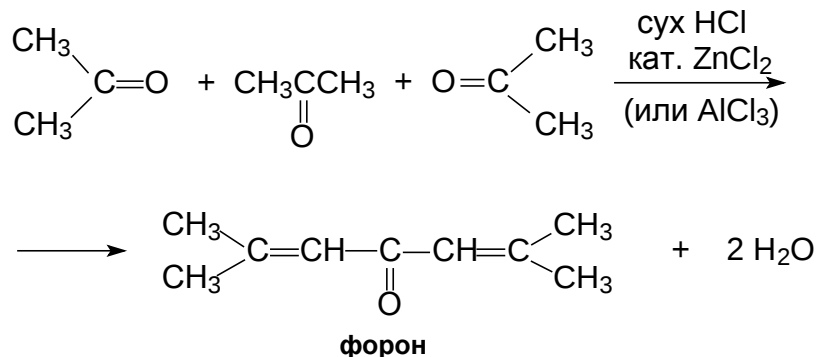
кат. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ или $\text{Ba}(\text{OH})_2$

$$\downarrow \text{нагр. / кат. I}_2$$

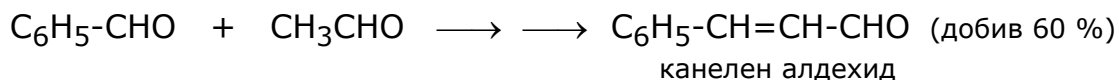
$$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 + \text{H}_2\text{O}$$

МЕЗИТЛОВ ОКИС
4-метил-3-пентен-2-он

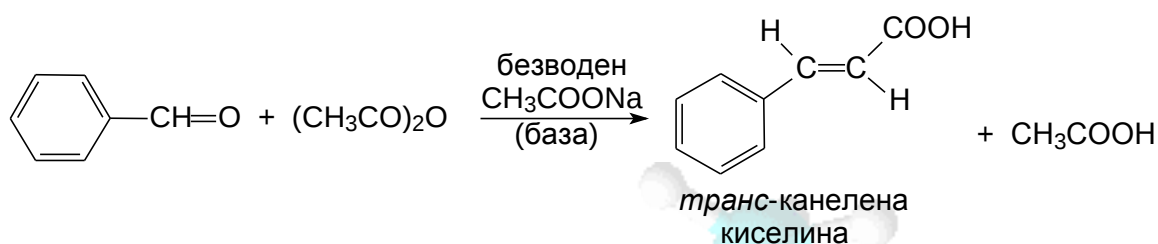
В някои случаи алдолната реакция (с кротонизация) протича по-добре в присъствието на киселинен катализатор, например при алдолна реакция на три молекули ацетон в кисела среда се образува ненаситеният кетон **форон** (дайте систематичното му наименование по *IUPAC*):



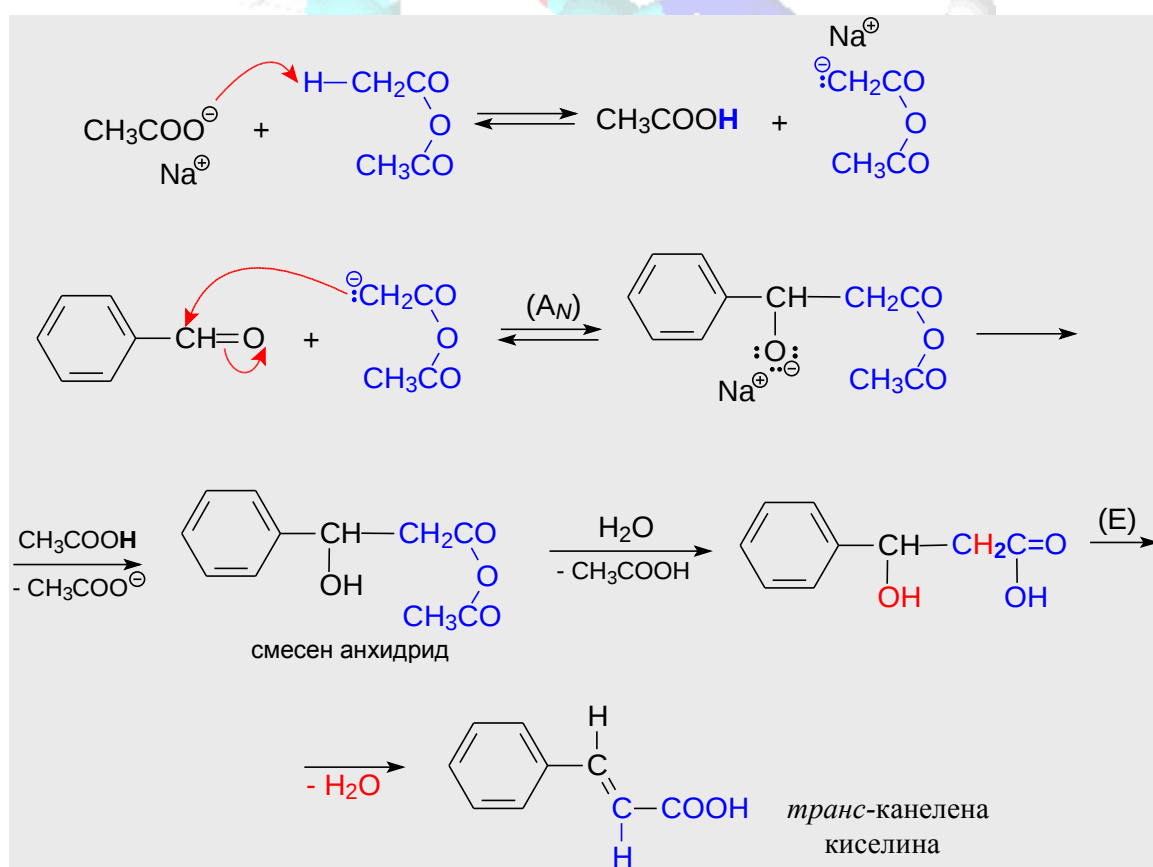
Възможно е и провеждането на “кръстосана” алдолна реакция, например между кетон и алдехид, между различни алдехиди и т. н. Особено добри резултати се получават, ако единият компонент не може да се енолизира, например бензалдехид взаимодейства с ацеталдехид в присъствие на калиева основа:



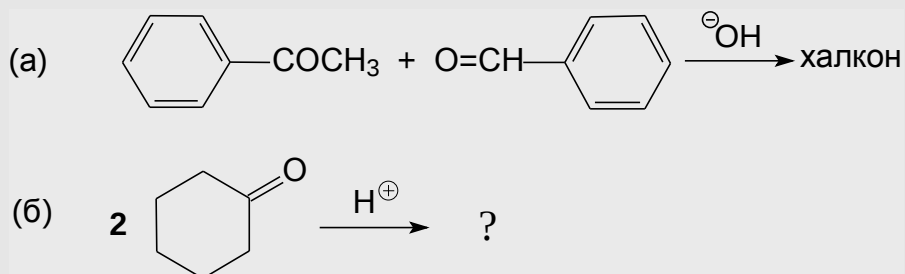
11. **Синтез на Перкин** (от бензалдехид и оцетен анхидрид в присъствие на натриев ацетат) — също алдолна реакция:



Механизъм: ацетатният йон действа като слаба база — полученият карбанион на оцетния анхидрид се присъединява към алдехидния карбонил:



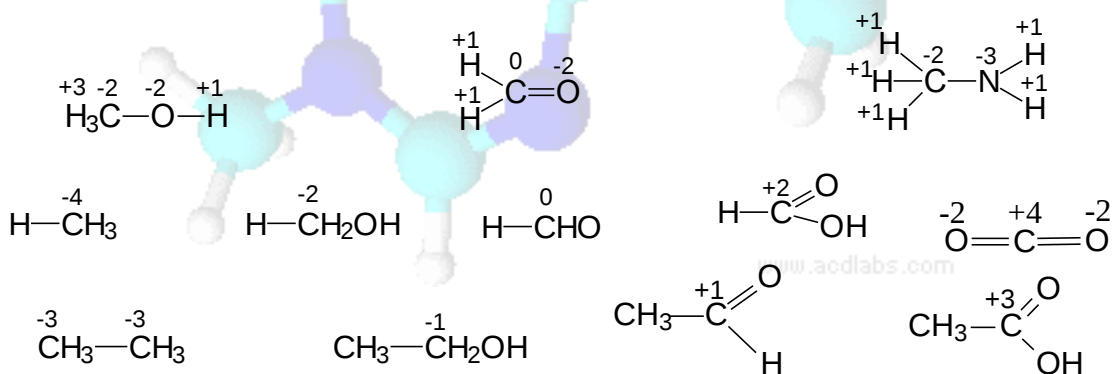
Задача. Изразете с механизъм следните алдолни реакции:



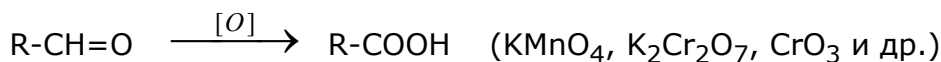
12. **Окисление и редукция.** Реакции, при които се повишава степента на окисление на някой от участващите в молекулата елементи, са реакции на **окисление**, а при които се понижава степента на окисление — реакции на **редукция** на дадено органично съединение. Степените на окисление се пресмятат въз основа на следните прости правила:

по-електроотрицателен елемент —1
 по-електроположителен елемент +1
 за двойна връзка ±2
 за тройна връзка ±3
 при еднакви атоми 0

Сумата от окислителните степени на всички атоми в една молекула трябва да е равна на 0:



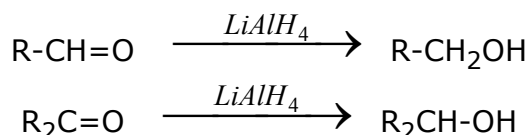
13. **Окислението** на алдехидите става лесно (с меки окислители), понякога дори от кислорода на въздуха (автоокисление). Получават се карбоксилни киселини:



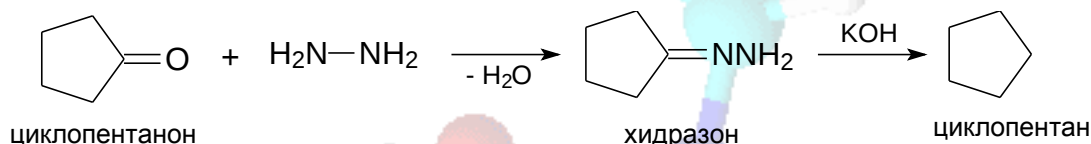
Кетоните се окисляват по-трудно, например ацетонът разтваря калиев перманганат и този разтвор е стабилен с времето. При окис-

лението на кетоните се разкъсва въглеродната верига непосредствено до кетогрупата.

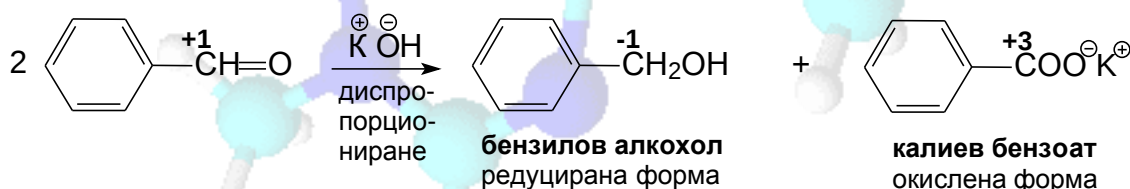
14. Съществуват много методи за **редукция** на алдехиди и кетони. С помощта на комплексни метални хидриди (LiAlH_4 , NaBH_4) се получават алкохоли по механизма на нуклеофилното присъединяване [хидридният йон ($\text{H}^\ominus$) е добър нуклеофил!]:



При редукция по *Волф-Кижнер* се постига пълно премахване на кислородната функция — от алдехиди и кетони с хидразин и калиева основа се получават съответните въглеводороди. Минава се през хидразон:



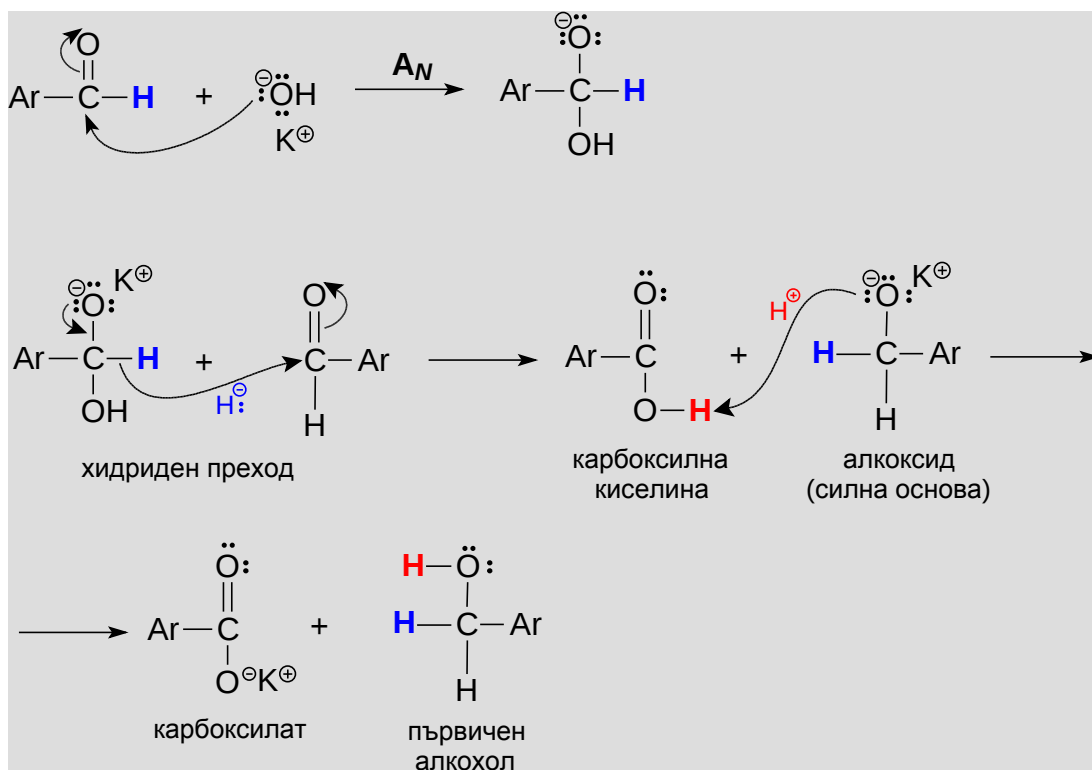
15. **Реакция на Каницаро*** — диспропорциониране на бензалдехид в силно алкална среда:



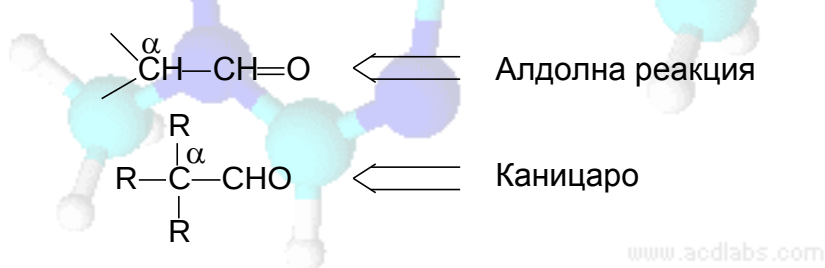
С. Каницаро

Едната молекула бензалдехид окислява другата до бензоена киселина и се редуцира до бензилов алкохол. Механизмът включва хидриден преход — прескачане на **хидриден анион** ($\text{H}^\ominus$) от едната към другата молекула. След това по-силната основа (алкоксидният йон) отнема протон от киселината и в резултат на това крайните продукти са калиев карбоксилат и алкохол. За да се утаи ароматната киселина като неразтворима във вода форма, е необходимо калиевата сол да се неутрализира с минерална киселина:

* Stanislao Canizzaro (1826-1910) — Роден в Палермо (Италия). Завършил е медицина на 22 г. (1848). После работи във Франция. През 1851 г. става професор в Генуа и Палермо. Участвувал е във въстание в Сицилия (1849). Той е един от основателите на атомно-молекулната теория.

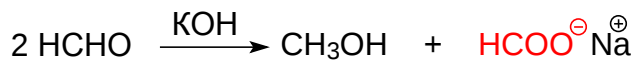


И двете реакции — *алдолната* и на *Каницаро* — протичат в сходни условия (най-често в разтвор на алкална основа). Но реакцията на Каницаро се осъществява само при алдехиди, които нямат водороден атом на α -място:

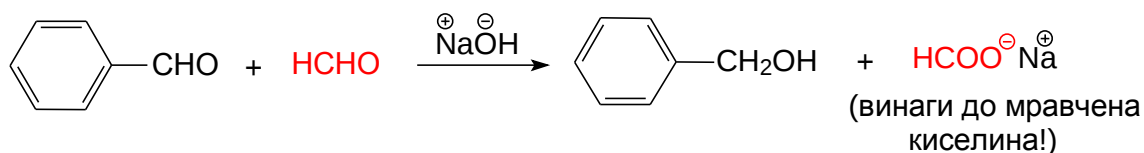


Например: $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CHO} \xrightarrow{\text{KOH}} ?$ (довършете!)

Формалдехидът пък въобще не притежава α -въглероден атом:

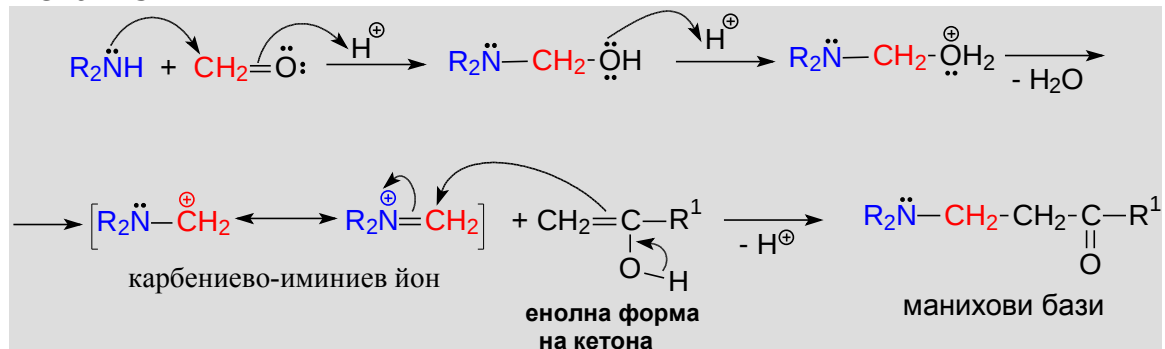


"Кръстосана" реакция на Каницаро:

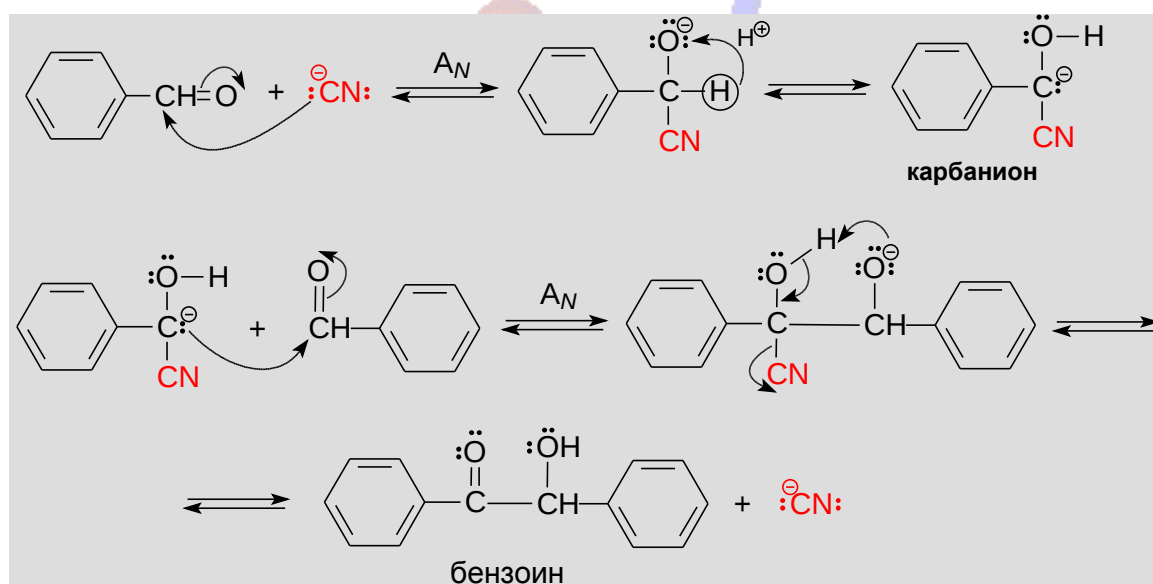


16. **Реакция на Маних** — получаване на β -аминокетони чрез три-компонентна реакция между вторичен амин (обикновено като сол хидрохлорид), алдехид (най-често формалдехид) и енолизиращ се кетон:

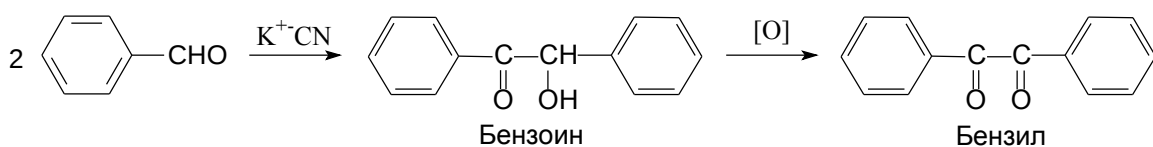
Механизъм:



17. **Бензоинова кондензация**. Използва се водно-алкохолен разтвор на калиев цианид. Свързват се две молекули бензалдехид в α -хидроксикетона **бензоин**. Както се вижда от посочения по-долу механизъм, цианидният йон играе каталитична роля:

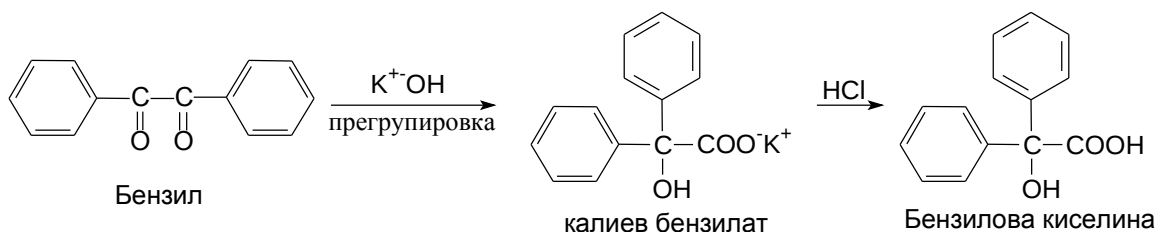


При окисление на бензоин се получава един ароматен α -дикетон, наречен **бензил** (назовете го по IUPAC!):

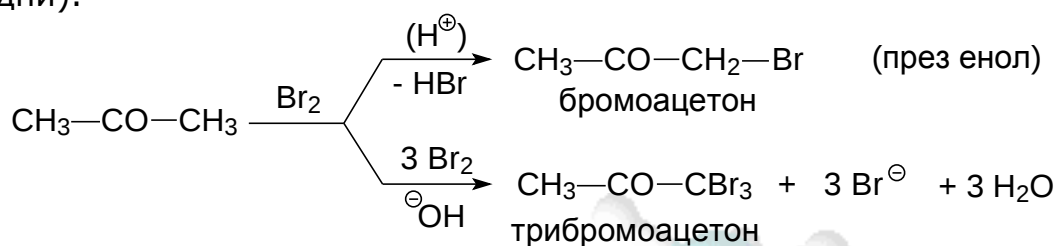


Бензилът на свой ред в силно алкална среда търпи прегрупировка до **бензилова киселина**:

Бензилова прегрупировка:

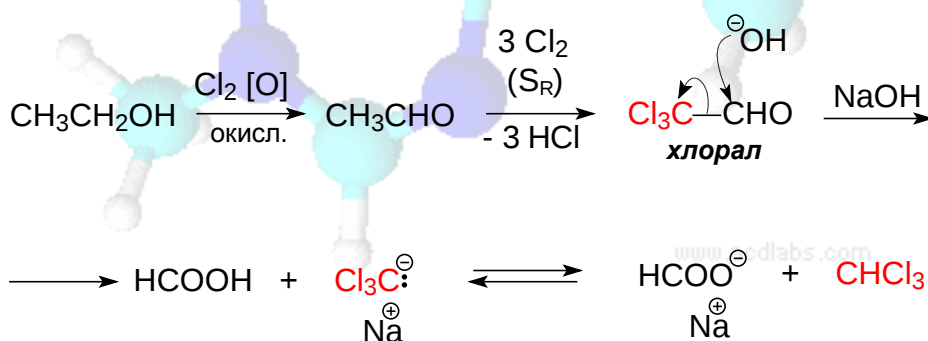


18. **Халогениране** на алдехиди и кетони — протича на α -място (в кисела среда се получават моно-, а в алкална — трихалогенопроизводни).

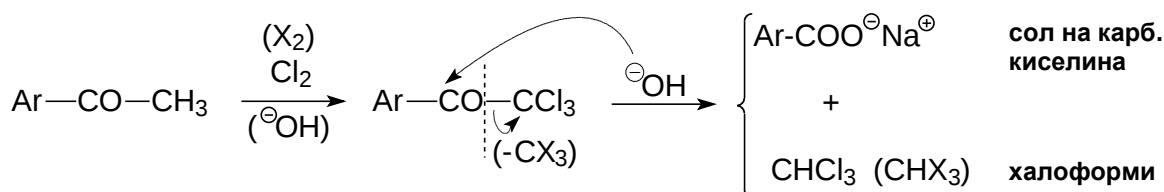


19. **Халоформена реакция** — метод за получаване на халоформи и карбоксилни киселини от алдехиди или кетони. Така например от етанол през ацеталдехид се получава хлороформ и мравчена киселина (като натриев формиат) по следната схема:

етанолът реагира с $\text{Cl}_2 + \text{NaOH}$:

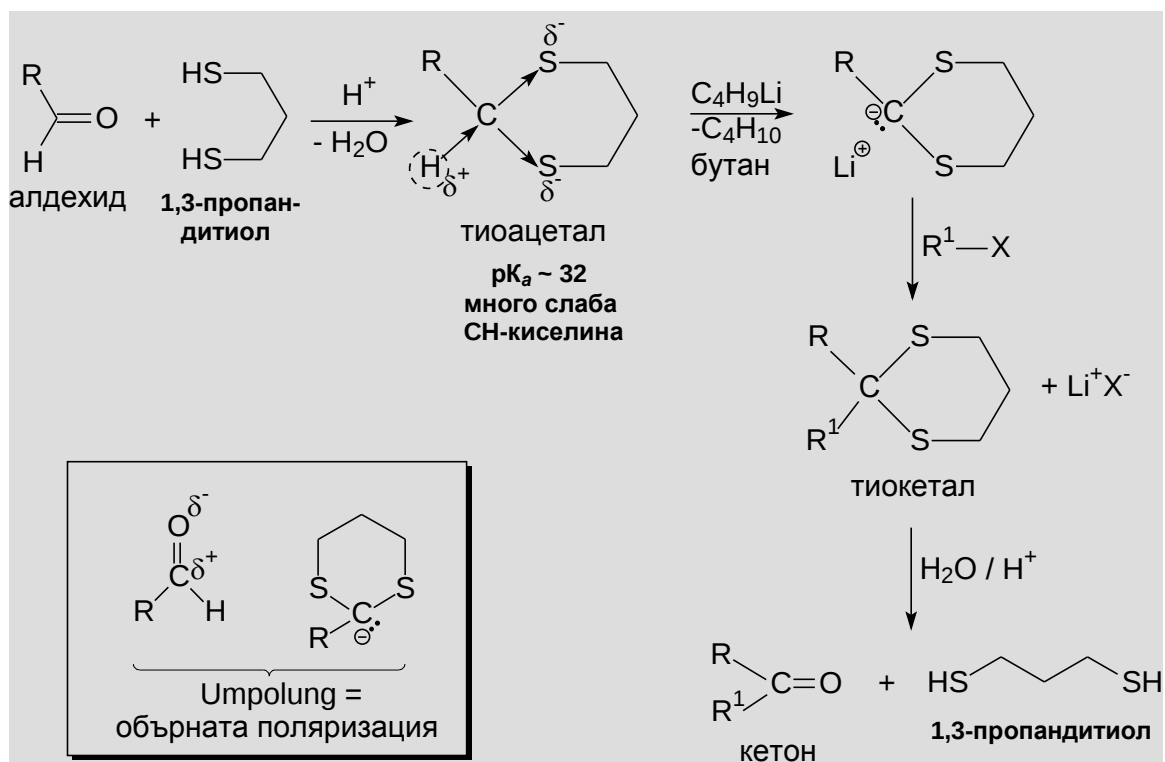


Карбоксилните киселини се получават от мастни или ароматни кетони с халоген и алкална основа, например:



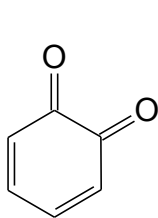
20. **Реакция на Кнъовенагел** (алдехиди реагират с СН-кисели съединения в присъствие на пиперидин — вж. при малонов и ацет-оцетов естер).

21. **Умполунг** (*Umpolung* — от немски: *обръщане на полярността*), т. е. “обърната” реактивоспособност в сравнение с изходната карбонилна група. Свежда се до получаване на тиаоацетал и по-нататък — на негова алкална сол. Така въглеродният атом става карбанион и вече се отнася като нуклеофил. Например може да се алкилира с халогенопроизводни. В крайна сметка от алдехид може да се получи кетон:

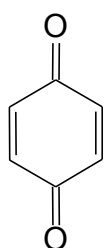


Хинони

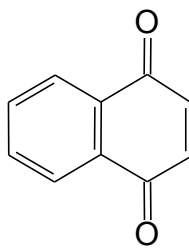
Хиноните са спрегнати циклични дикетони. Те са цветни съединения, тъй като имат спрегнати двойни връзки. Не са ароматни, но са химически родствени на двувалентните феноли и лесно се редуцират до тях.



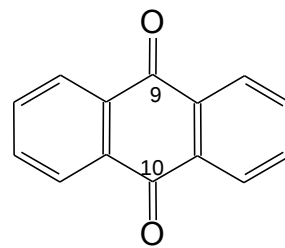
1,2-бензохинон



1,4-бензохинон



1,4-нафтохинон

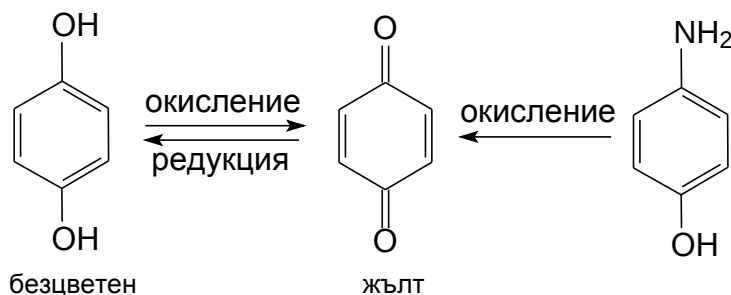


антрахинон

Приличат на ненаситени кетони от типа $R-CH=CH-C(=O)-R$

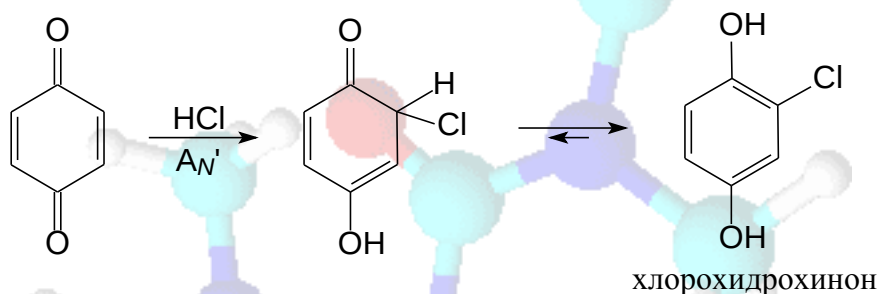
Те са неароматни! Проявяват се като диенофили.

1. **Получаване** — чрез окисление на хидрохинон или *p*-аминофенол с $K_2Cr_2O_7$:

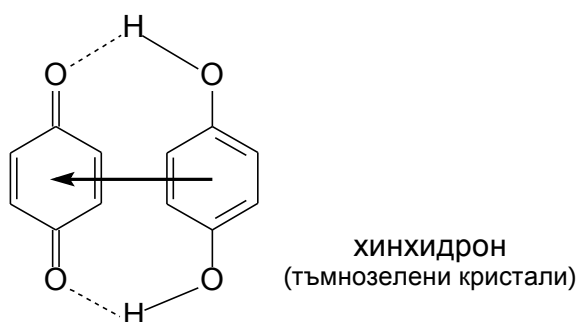


2. **Свойства**: те са цветни кристални вещества, разтворими в органични разтворители. Химичните им свойства са подобни на свойствата на α,β -ненаситените кетони от алифатния ред. Например присъединяването на хлороводород към бензохинон протича с ароматизация:

Спрегнато нуклеофилно присъединяване:



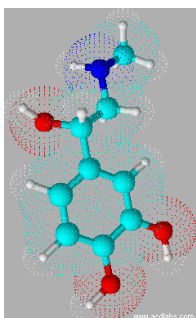
Интересно от теоретична гледна точка е молекулното съединение **хинхидрон** (англ. *quinhydrone*) между бензохинон и хидрохинон в отношение 1:1. Едната молекула действа като акцептор, а другата — като донор на електронна плътност, като едновременно с това се образуват и две водородни връзки. www.acdlabs.com



Хинхидронът е представител на т. нар. молекулни комплекси с пренос на заряда (англ. *charge-transfer complexes*).

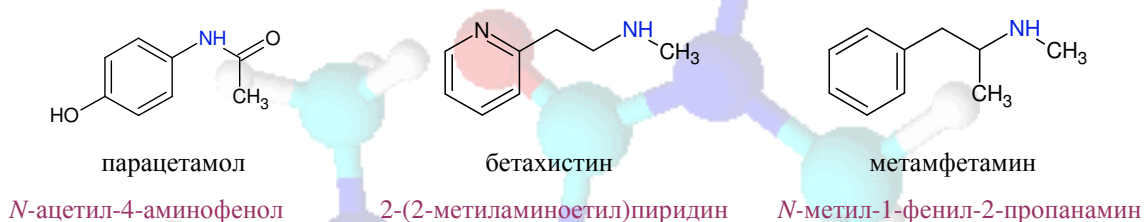
Бензохинонът и 1,4-нафтохинонът участват като добри диенофили в реакцията на **Дийлс-Алдер** (посочете примери!).

АМИНИ



Амините са изключително разнообразни както по строеж, така и по фармако-биологично действие. Някои сложно построени амини се срещат в растителния свят, напр. **алкалоиди** (резерпин, морфин, никотин, атропин, кониин), в животинския свят – хормони, напр. серотонин, адреналин (*цветният модел вляво*), допамин, тироксин и много други. Стотици синтетични лекарствени вещества, наложени

се в медицината, също се отнасят към амините (напр. бетахистин, нифедипин, парацетамол, хлорфенирамин, диазепам и мн. други). Амини са също така и редица витамини (напр. пиридоксин – витамин В₆; тиамин – витамин В₁), антибиотици (напр. тетрациклини) и т. н. Амфетамин и метамфетамин са опасни амини, силно действащи психостимуланти, предизвикващи привикване.



Определение. Амините са органични производни на амоняка (NH₃), в чиято молекула един или повече водородни атоми са заменени с въглеродороден остатък. Те имат общи формули R-NH₂, R₂NH или R₃N (R е органичен остатък).

Класификация. Най-общо амините се класифицират по два признака: (1) според вида на въглеродородните остатъци – мастни (алкиламини), ароматни (ариламини) и смесени мастно-ароматни (арилалкиламини); и (2) според броя на въглеродните атоми, свързани с азотния – първични (R-NH₂), вторични (R₂NH), третични (R₃N) амини и четвъртични (кватернærни) амониеви съединения [R₄N[⊕]]X[⊖]. Ароматни се наричат само тези амини, в които азотният атом е свързан директно с ароматното ядро (както напр. в *анилина*). Ето няколко примери:

- първични амини: CH₃NH₂ (метиламин), C₆H₅-CH₂CH₂NH₂ (2-фенилетиламин), C₆H₅-NH₂ (фениламин, **анилин**);

- вторични амини: $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ (диметиламин), $\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CH}_3$ (метилфениламин, **N-метиланилин**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-C}_6\text{H}_5$ (дифениламин);
- третични амини: $(\text{CH}_3)_3\text{N}$: (триметиламин), $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$: (триетиламин).

Ароматни и мастно-ароматни амини:



Задача. Напишете възможните изомерни амини с брутна формула $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$ и определете кой от тях е първичен, вторичен или третичен.

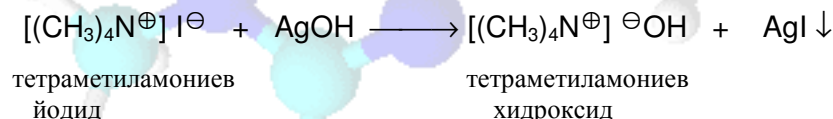
- четвъртични (кватернерни) амониєви съединения:

$[(\text{CH}_3)_4\text{N}^\oplus] \text{X}^\ominus$, където $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{HSO}_4, \text{OH}$ и др., например:

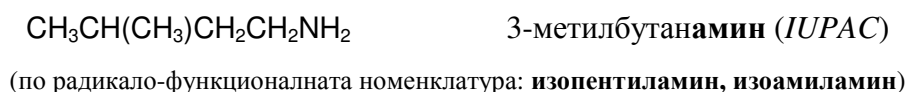
$[(\text{CH}_3)_4\text{N}^\oplus] \text{HSO}_4^\ominus$ – тетраметиламониєв хидрогенсулфат;

$[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^\oplus \text{Cl}^\ominus$ – **триетилбензиламониєв хлорид** = ТЕВА-Cl.

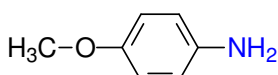
От четвъртичните амониєви халогениди лесно се получават и четвъртични амониєви хидроксида, основи, силни колкото алкалните хидроксида:



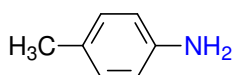
Номенклатура. Според систематичната номенклатура (*IUPAC*) след корена, произлизащ от названието на съответния въглеродород, се добавя наставка **-амин**, а в радикало-функционалните наименования (дадени в скоби) след името на остатъка (радикала) се добавя името на функцията, т. е. отново **амин**, напр. метан**амин** (метиламин), етан**амин** (етиламин), 2-пропан**амин** (изопропиламин или 2-пропил**амин**), бензен**амин** (фениламин), 4-толуен**амин** (*p*-толиламин) и т. н. Още един пример:



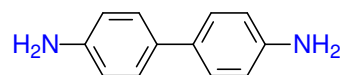
Редица често използвани амини имат важни тривиални наименования, например:



p-анизидин



p-толуидин



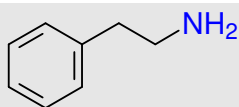
бензидин

Когато има втора, по-старша функционална група, например хидроксилна, аминогрупата се означава с представката *амино-*:

$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 2-аминоетанол („етаноламин”)¹

$\text{CH}_3-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 2-(метиламино)етанол или *N*-метил-2-аминоетанол

$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ аминокетанова киселина (аминооцетна киселина, **глицин**)



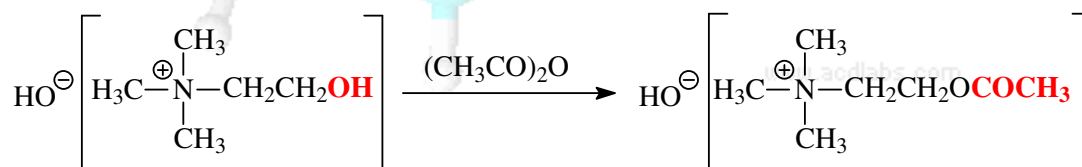
Важен за лекарствената химия е **2-фенилетиламинът**, често наричан „фенетиламин”, негови производни са редица биологичноактивни вещества, като амфетамин, допамин и др.

При няколко еднакви по-сложни аминогрупи се използват умножаващите частици *бис*, *трис*, *тетракис* и т. н.:

$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 1,2-бис-(диметиламино)етин

$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)=\text{C}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 1,1,2,2-тетракис-(диметиламино)етен

А ето и още едно много важно биологичноактивно съединение – *холин*, който е четвъртичен амониев хидроксид. При обработка с оцетен анхидрид се превръща в ацетилхолин:



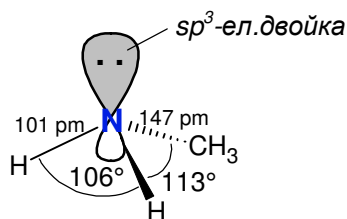
холин
триметил-(2-хидроксиетил)-
амониев хидроксид

О-ацетилхолин
(2-ацетоксиетил)триметил-
амониев хидроксид

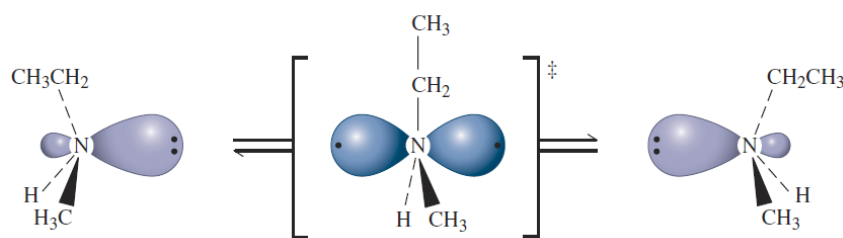
Пространственият и електронен строеж на масните амини е различен от този на ароматните амини. *Масните амини* – подобно на амоняка – имат тетрагонален строеж (Фиг. 1), при което азотният атом е в центъра на неправилен тетраедър (sp^3 -хибридизация!), по трите му върха са заместителите при азота (водородни или

¹ Названието е оградено в кавички, тъй като е неправилно от гледна точка на систематичната номенклатура. Подобни технически наименования са възникнали в химическата индустрия.

въглеродни атоми), а към четвъртия е насочена неподделената хибридизирана sp^3 -електронна двойка, която обуславя базичните свойства:



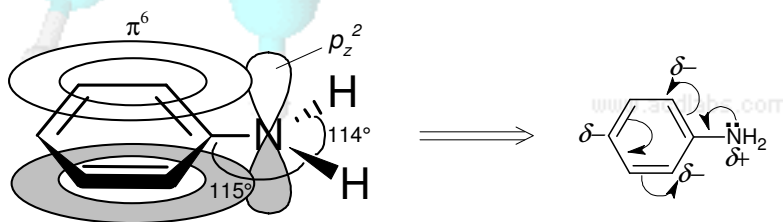
Фиг. 1: Електронен и пространствен строеж на метиламина



Фиг. 2: Обратима инверсия на масните амини

Поради възможността за равновесно взаимно превръщане на пространствените изомери (енантиомери) един в друг, както е показано на Фиг.2, двете хирални форми на амини с три различни заместители не могат да бъдат изолирани.

Ароматните амини (Фиг. 3) имат почти планарен тригоналн строеж², който ясно може да се илюстрира с молекулата на анилина:



Фиг. 3: Строеж на анилина

Тук азотният атом е в sp^2 -хибридизация³ и свободната му p -електронна двойка участва в $p\pi$ -спрежение с ароматния π -електронен секстет. Опитно определените дължини на химичните връзки в анилина са: C-H 108 pm, C-C 139 pm и C-N 143

² Строежът на анилина се обсъжда и при теорията за ориентиращия ефект на заместителите в реакциите на електрофилно заместване (S_E). Там са посочени подробно резонансните (граничните) структури на анилиновата молекула, чрез които се изразява делокализацията на $p\pi$ -спрегнатата система.

³ Строго погледнато при sp^2 -хибридизацията валентният ъгъл трябва да е 120° , следователно посочените във фигурата валентни ъгли $114-115^\circ$ свидетелстват за неидеална копланарност на трите заместителя при азотния атом.

рт. Ако сравним с амоняка, връзката C-N е малко по-къса и това е едно указание, че тя е по-здрава, т. е. частично двойна в резултат на $p\pi$ -спрежението. Поради делокализацията на свободната електронна двойка на азотния атом базичността (основният характер) на ароматните амини е по-слабо изразен.

Физични свойства

Метиламинът, етиламинът, диметиламинът и триметиламинът са газове, разтворими във вода и в обичайните органични разтворители (етанол, етер, метиленхлорид и др.). По-висшите са течности (напр. диетиламинът кипи при 55 °C, анилинът – при 184 °C), а най-висшите – твърди вещества. С нарастване на големината на въглеводородните остатъци разтворимостта във вода намалява. По-нисшите амини имат остра неприятна миризма, подобно на миризмата на риба, която обикновено се дължи на диметиламин и триметиламин.

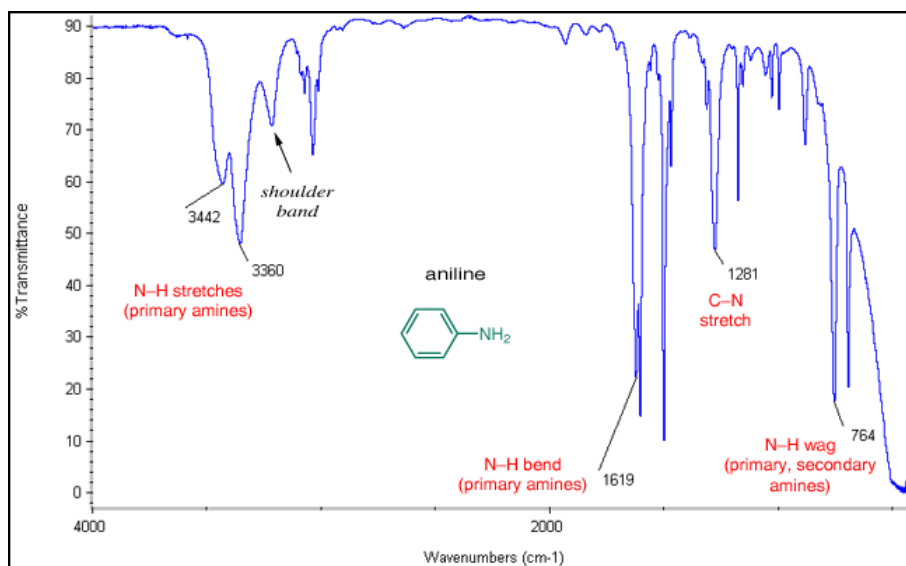
Спектрални отнасяния

Инфракчервени (ИЧ) спектри. Валентните трептения на връзката C-N поглъщат в областта 1020-1290 cm^{-1} . Първичната аминогрупа в R-NH_2 винаги дава **две** ивици (за валентни симетрични и валентни асиметрични трептения – Фиг. 4) при около 3300 cm^{-1} и 3400 cm^{-1} (примерен ИЧ спектър на анилин: Фиг. 5). Вторичната аминогрупа в R_2NH се проявява като **една** ивица за валентното трептение N-H в интервала 3350-3310 cm^{-1} , докато третичните амини нямат поглъщане над 3000 cm^{-1} .



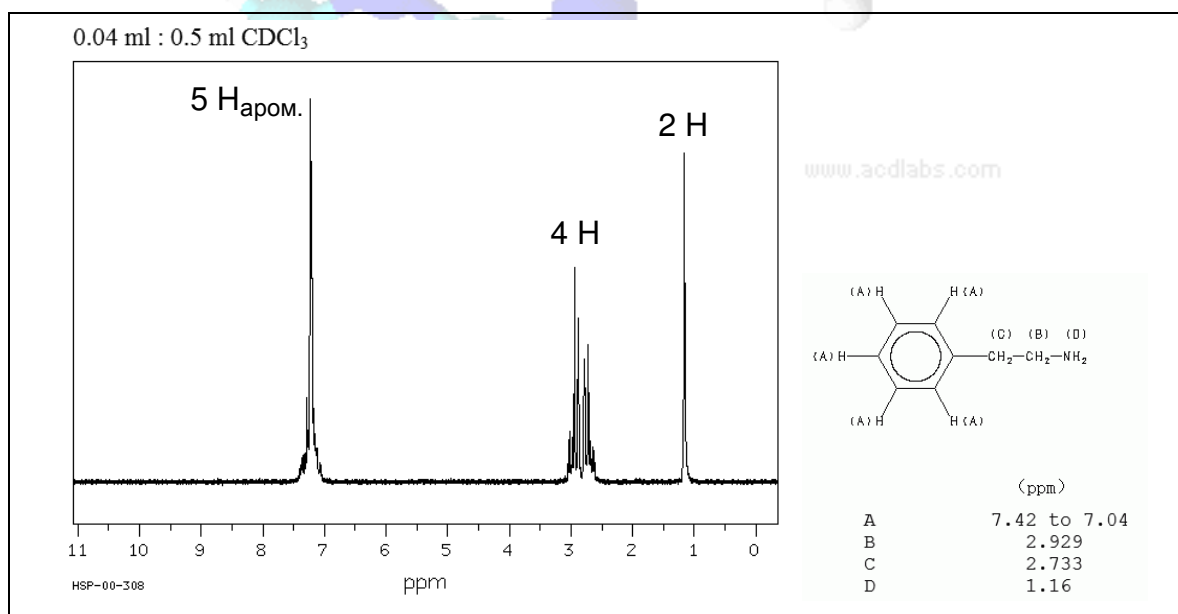
Фиг. 4: Трептения на първичната аминогрупа

Задача. Като използвате подсещащите (английски) надписи върху Фиг. 5, опишете по-подробно тълкуването на ИЧ спектър на анилина така, както обикновено се прави в научните публикации. Описанието започва от високите към ниските стойности на вълновото число.



Фиг. 5: ИЧ спектър на анилин⁴

¹H-ЯМР спектри. Поради бърз обмен на протоните в групите -NH₂ или >NH техният сигнал обикновено е разширен⁵ и често константата на спин-спиново взаимодействие (*J*-константата) не се проявява. Химическото отместване (δ) може да се появи в широк интервал в зависимост от базичността на амина, разтворителя и т. н. Най-лесно тези сигнали за първична или вторична аминогрупа се идентифицират след обмен с тежка вода D₂O, при което се превръщат в -ND₂ или >ND и изчезват от областта на обичайния протонен спектър (¹H-ЯМР).



Фиг. 6: ¹H-ЯМР спектър на 2-фенилетиламин (в CDCl₃)

⁴ Превод от англ.: stretch – валентни, bend – извънравнинни, wag – махални трептения.

⁵ И поради по-специалното спин-спиново взаимодействие с ядрото на азотния атом.

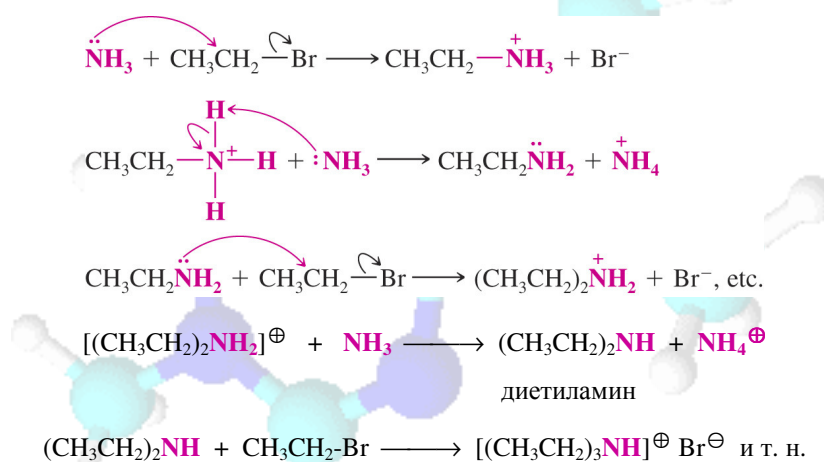
В посочения на Фиг. 6 пример за ^1H -ЯМР спектър ясно се разграничават трите протонни групи – ароматни (около $\delta = 7.3$ м.ч.), метиленови (мултиплет при $\delta = 2.7$ -3.1 м.ч.) и първичен амин (при $\delta = 1.16$ м.ч.).

МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ

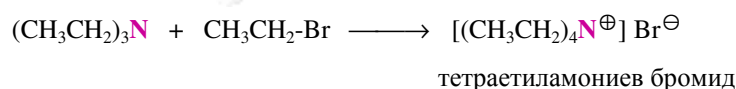
1. **Алкилиране на амоняк.** Халогенопроизводните (R-Hal) взаимодействат с амоняк по механизма на нуклеофилното заместване (S_N); получаващите се амониетови соли се освобождават като бази от излишъка на амоняк или амин. Постепенно се изместват всички водородни атоми от амониетовата молекула, а накрая се получава стабилна четвъртична амониетова сол, в която вече няма свободна електронна двойка.



Ето конкретен пример с етилбромид:



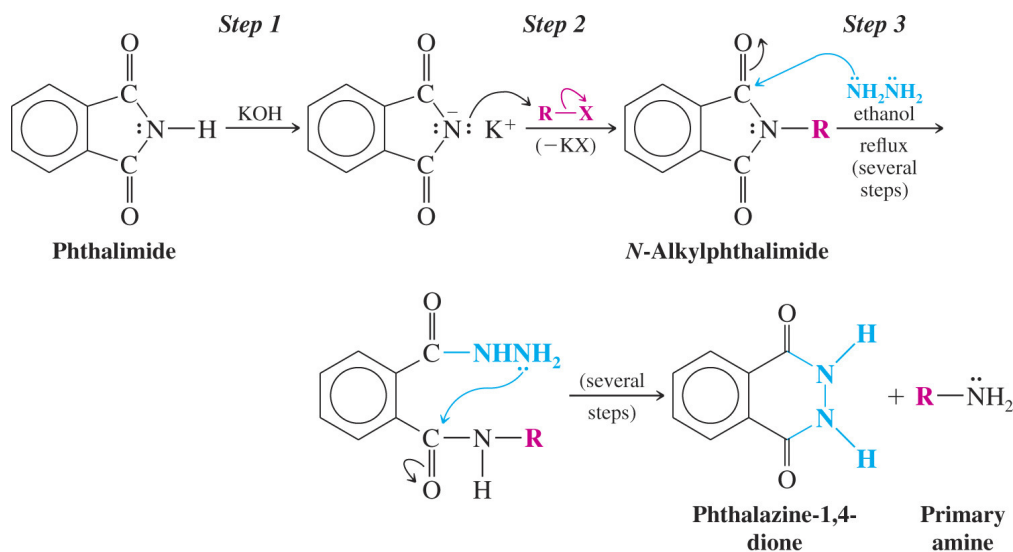
докато се стигне до кватернерна амониетова сол:



Трудно е да се насочи реакцията към преобладаване на един или друг от продуктите в получената смес от четири вещества. Логично е, че при излишък на халогенопроизводно ще преобладава четвъртичната амониетова сол, а при голям излишък на амоняк – първичният амин.

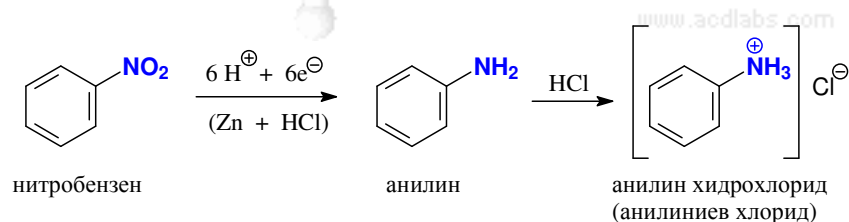
2. **Синтез на Габриел** (Берлин, 1887 г.) – от калиев фталимид и халогенопроизводно (R-X). Анионът на калиевия фталимид е нуклеофил и протича *N*-алкилиране до *N*-алкилфталимид. Последният може да се превърне в **първичен амин** по два начина: (1) чрез киселинна или алкална хидролиза ($\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ или $\text{H}_2\text{O}/\text{HO}^-$); (2) – чрез

хидразиолиза (с етанолен разтвор на хидразин) при по-меки условия, при което освен аминът $R-NH_2$ се получава и хетероцикленият продукт фталазин-1,4-дион:

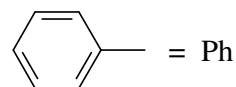
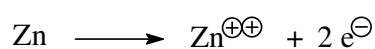


Предимството на метода на Габриел се състои в това, че от алкилхалогенида – за разлика от алкилирането на амониак по-горе – се получава само първичен амин, а не смес от много продукти.

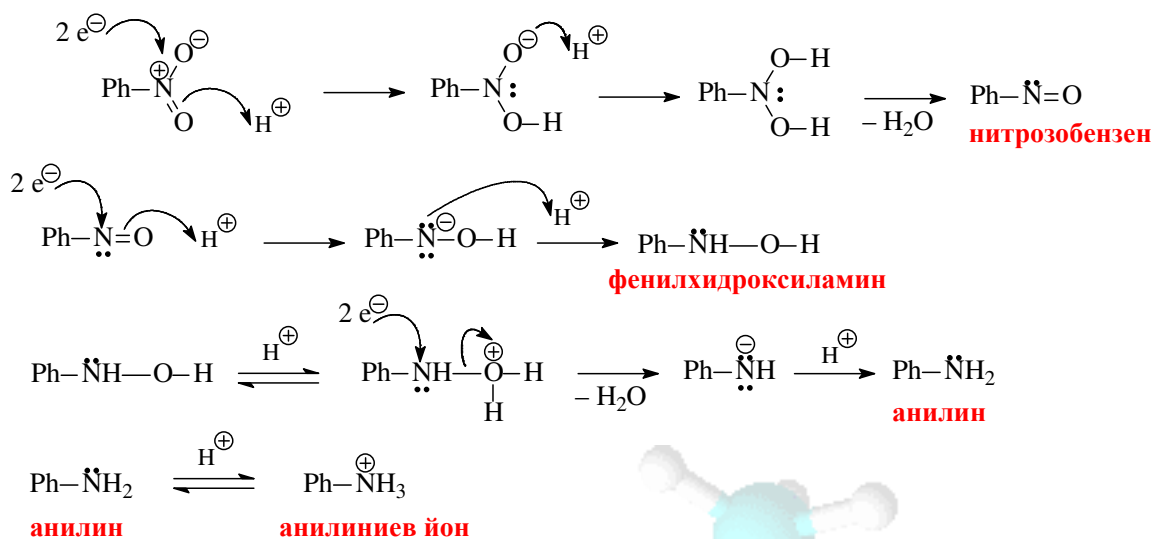
3. Редукция на нитросъединения. Редукция на нитрогрупата до първична аминогрупа може да се осъществи по няколко начина: (а) с каталитично активиран водород, катализатори Pt, Pd, Ni; (б) с помощта на комплексни метални хидриди, най-често литиевоалуминиев хидрид ($LiAlH_4$); (в) с преходен метал (Zn, Fe, Sn) в присъствие на протонова киселина (солна, оцетна или др.). Примерът, който обикновено се дава, е редукция с цинк и солна киселина:



Механизмът на тази реакция, схематично представен по-долу, включва множество последователни етапи с участието на електрони от редуктора **Zn** и протони от солната киселина:

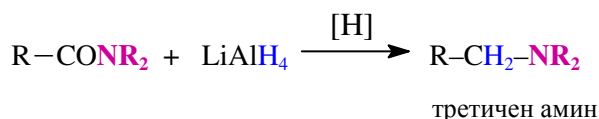


Образуван се последователно продукти с различна окислителна степен на азотния атом: *нитробензен* (ок. степен +5) $\longrightarrow$ *нитрозобензен* (ок. степен +3) $\longrightarrow$ *фенилхидроксиламин* (ок. степен +1) $\longrightarrow$ *анилин* (ок. степен -3).



4. Редукция на други азот-съдържащи съединения:

- (а) Нитрозоалкани: $R-\text{N}=\text{O} \xrightarrow{[\text{H}]} R-\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$ – първичен амин
- (б) Алкилхидроксиламини: $R-\text{NH}-\text{OH} \xrightarrow{[\text{H}]} R-\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$ – първичен амин
- (в) Нитрили: $R-\text{C}\equiv\text{N} \xrightarrow{[\text{H}]} R-\text{CH}_2\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$ – първичен амин.
- (г) Изонитрили: $R-\text{N}^+\equiv\text{C}:\ominus \xrightarrow{[\text{H}]} R-\text{NH}-\text{CH}_3$ – вторичен амин.
- (д) Киселинни *N,N*-диалкиламида с литиевоалуминиев хидрид: labs.com

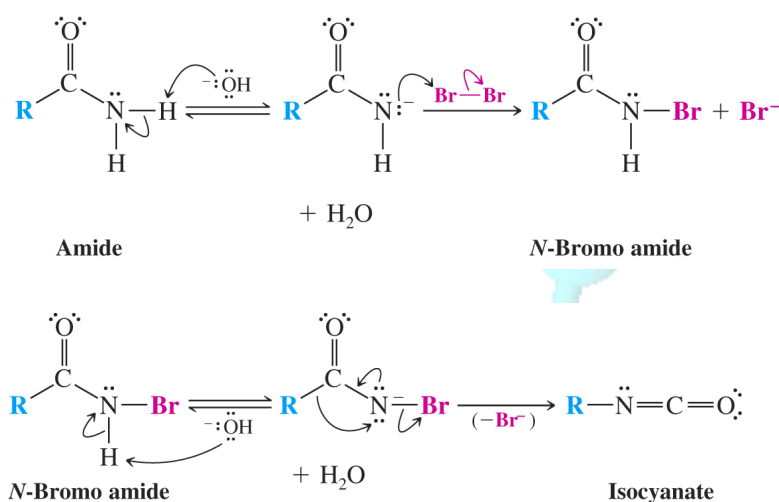


Аугуст Вилхелм фон Хофман

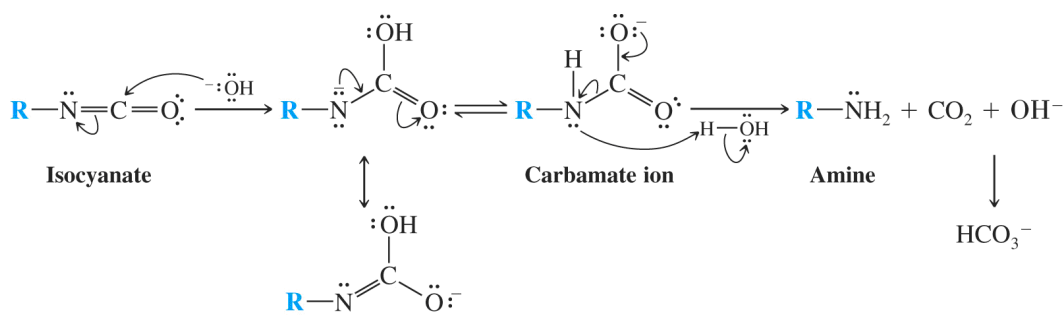
5. Хофманово⁶ разпадане на киселинни амида с **бром** и **натриева основа**. Механизмът на това разпадане на пръв поглед може да изглежда твърде сложен, но е логичен и лесен за разбиране. Нека да го обясним по-подробно. Протоните от NH_2 -групата на амида са слабо киселинни поради влиянието на карбонилна-

⁶ *August Wilhelm von Hofmann* (1818–1892) – велик германски химик с приноси основно върху химията на амините. Работил е 20 год. в Англия по покана на кралица Виктория, след което става професор в Университета на Берлин. Женил се е четири пъти и е имал 11 деца (първите му три съпруги са починали). Основател е на Английското и на Немското химическо дружество и на съответните научни списания.

та група, основата $\text{HO}^\ominus$ откъсва един протон и полученият анион със заряд при азота свързва един бромов атом от молекула Br_2 чрез електрофилна атака. Полученият *N*-бромоамид има още по-силно изразен NH -киселинен характер поради допълнителното въздействие на новосвързания бром (отрицателен индукционен ефект). Това позволява откъсване на още един протон от основата, междинно се получава отново един *N*-анион, който елиминира бромиден йон и след вътрешно-молекулно прегрупиране (посочено с помощта на кривите стрелки) се превръща в стабилното в безводна среда междинно съединение **алкилизоцианат**:

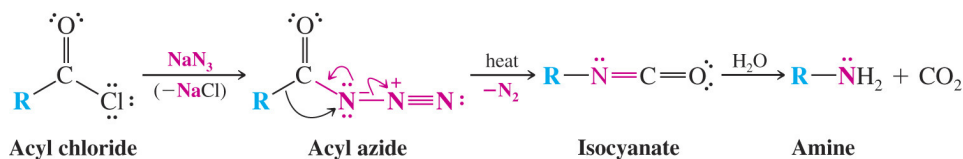


В присъствие на основа обаче и във водната среда на реакцията този иначе стабилен интермедиат лесно се хидролизира до карбаматен йон ($\text{R}-\text{NH}-\text{COO}^\ominus$), който веднага се саморазпада на първичен амин и въгледвуокис, а той с $\text{HO}^\ominus$ дава хидрогенкарбонатен йон ($\text{HCO}_3^\ominus$):



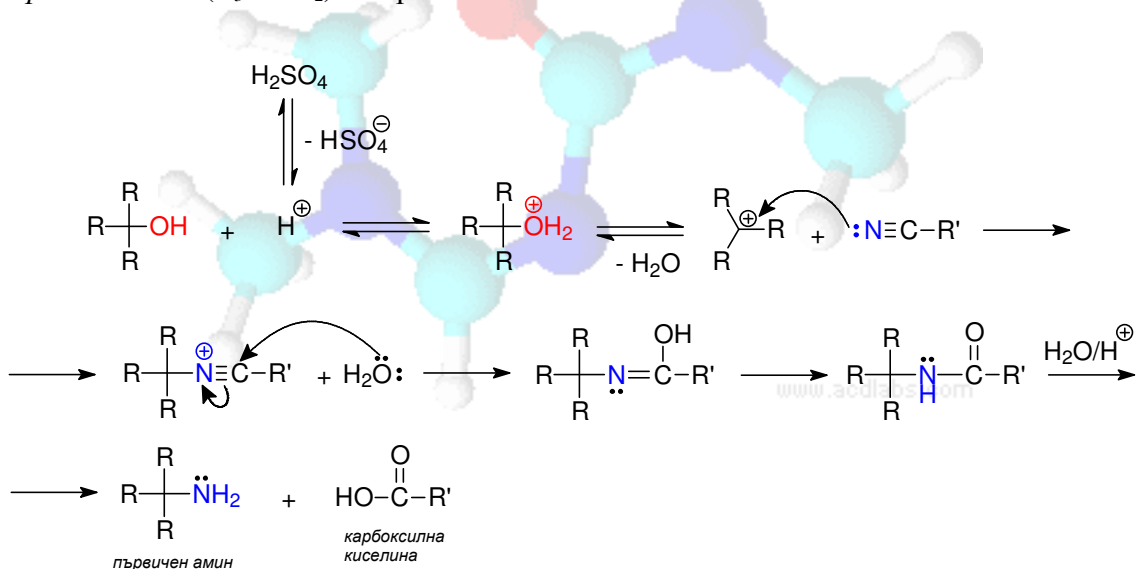
Така в крайна сметка се получава първичен амин с един въглероден атом по-малко, отколкото в изходния киселинен амид, чийто карбонил се отделя накрая като хидрогенкарбонатен йон.

6. От киселинни азиди – Курциусово разпадане:



Механизмът, както се вижда, е сходен с разпадането по Хофман на киселинни амиди. И тук след елиминиране на молекула азот междинно образуваният **ацилазид** се прегрупира до алкилизоцианат ($\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$), който се хидролизира до първичен амин и въглероден диоксид.

7. Реакция на Ритер (1948)⁷. Третичните алкохоли ($\text{R}_3\text{C}-\text{OH}$) и алкените от типа на изобутилена $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2]$ реагират с алканонитрили в среда от концентрирана сярна киселина.⁸ Третичният алкохол (или алкенът) отначало дава стабилен карбениев йон ($\text{R}_3\text{C}^\oplus$), който се свързва с нуклеофилния азотен атом на нитрила ($\text{R}''-\text{C}\equiv\text{N}:$). Полученият по този начин четвъртичен йон $\text{R}_3\text{C}-\text{N}^+\equiv\text{C}-\text{R}''$ се хидролизира до **първичен амин** ($\text{R}_3\text{C}-\text{NH}_2$) и карбоксилна киселина:



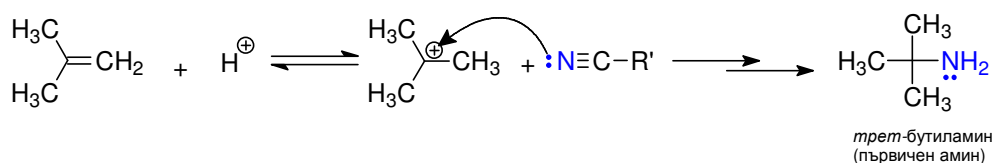
Като изходни освен третични могат да се използват и други алкохоли, които след протониране дават стабилни карбениеви йони, например алилови, бензилови и др. алкохоли.

Задача. Изразете реакцията и механизма ѝ с конкретни изходни вещества, напр. 2-метил-2-бутанол и ацетонитрил. Опитайте и с *p*-метоксибензилов алкохол.

⁷ John J. Ritter – американски химик, Колумбийски университет, Ню Йорк.

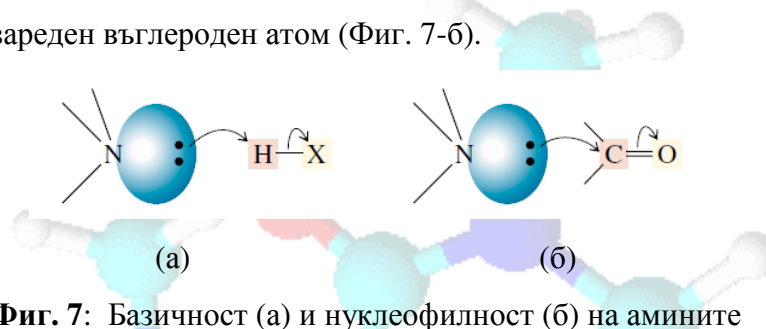
⁸ Виж също: <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/ritter-reaction.shtml>

С изобутилен (2-метилпропен) реакцията започва също с протониране – направо до карбениев йон $[(CH_3)_3C^+]$. По-нататък се повтаря посоченият по-горе механизъм:



ХИМИЧНИ СВОЙСТВА

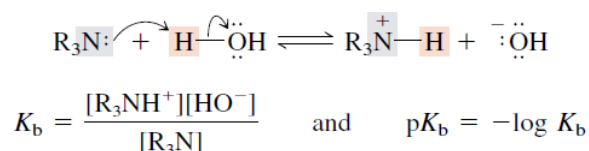
Двете най-важни свойства на амините, на които се основават техните реакции, се дължат на наличието на свободна електронна двойка при азотния атом: **базичност** и **нуклеофилност**. Първото от тези свойства характеризира склонността на амина да свързва протони (Фиг. 7-а), а второто – да атакува положително (или частично положително) зареден въглероден атом (Фиг. 7-б).



Фиг. 7: Базичност (а) и нуклеофилност (б) на амините

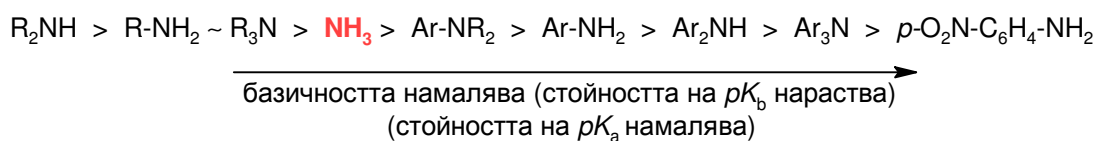
Освен това групите $-NH_2$ в първичните или $>NH$ във вторичните амини притежават характер на много слаби *протонови* киселини.

1. Базичност (основност). Най-важното химично свойство на амините, дължащо се на свободната електронна двойка при азотния атом, е тяхната базичност. Числена мярка за базичността е отрицателният десетичен логаритъм от равновесната константа (K_b), наречен *базична константа* (pK_b) съгласно следните зависимости:

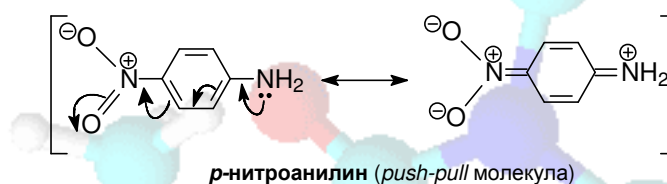


Колкото е по-голяма стойността на pK_b , толкова по-слаба е съответната основа!

Ред на отслабваща базичност:

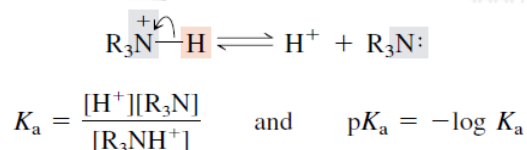


Коментар: Вторичните амини са по-силни от първичните, защото двете алкилови групи имат по-силен сумарен $+I$ -ефект и повече увеличават плътността на свободната електронна двойка при азота. Третичните амини, въпреки че имат три алкилови групи и сумарният им $+I$ -ефект е значителен, са по-слаби бази от вторичните поради *пространствена запреченост* при достъпа на протон към свободната електронна двойка на азота. Ароматните амини принципно са по-слаби основи от амониак и мастните амини, но наличието на един или два алкилови остатъка при азота засилват базичността. Третичните ароматни амини са толкова слаби основи, че въобще трудно дават соли, освен с много силни киселини. Ако в ароматното ядро на *o*- или на *p*-място има електроноакценторна група (с $-M$ -ефект, например нитрогрупа, $-\text{NO}_2$), базичността на азотния атом значително се понижава, тъй като свободната електронна двойка практически е изтеглена към нитрогрупата – т. нар. „*push-pull*” молекулни системи. Подходящ пример е *p*-нитроанилинът ($\text{p}K_a = 13$):



Задача. Изразете резонансния ефект в *p*-метоксианилина с гранични структури и преценете по-силна или по-слаба база ще е той от анилина!

Друг общоприет начин за определяне на базичността на даден амин (R_3N) е *киселинната константа* ($\text{p}K_a$) на съответната спрегната киселина (R_3NH^+), която се дефинира съгласно следните уравнения:



Както е известно от протолитичната теория на Брьонстед и Лоури (Brønsted, Lowry), **колкото по-силна база е аминът, толкова по-слаба е съответната спрегната киселина** (амониевият йон).

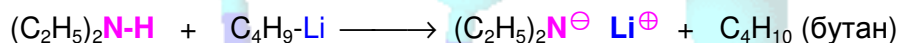
Тъй като $K_a \cdot K_b = 10^{-14}$, то сумата $\text{p}K_a + \text{p}K_b = 14$, така че зависимостта между двете константи е много проста: $\text{p}K_a = 14 - \text{p}K_b$. Ето защо висока стойност на $\text{p}K_a$ на даден амониев йон означава по-силно базичен амин. Да илюстрираме това с няколко примера (Таблица 1).

Таблица 1: Базичност (основност) на някои амини, сравнена с амоняка

Амин	pK_b (B:)	pK_a ($\oplus BH$)	Оценка
амоняк NH_3	4.7	9.3	(еталон)
етиламин $CH_3CH_2NH_2$	3.2	10.8	по-силна база от амоняка
диетиламин $(CH_3CH_2)_2NH$	2.9	11.1	по-силна база от етиламина
триетиламин $(CH_3CH_2)_3N$	3.2	10.8	база, силна колкото етиламина
анилин $C_6H_5-NH_2$	9.4	4.6	по-слаба база от амоняка
<i>p</i> -нитроанилин $O_2N-C_6H_5-NH_2$	13.0	1.0	по-слаба база от анилина

Задача (лесна). Преценете каква е относителната базичност на четвъртичните амониеви хидроксиди $[R_4N^{\oplus}]^{\ominus}OH$ спрямо първичните, вторичните и третичните амини. Мотивирайте отговора си.

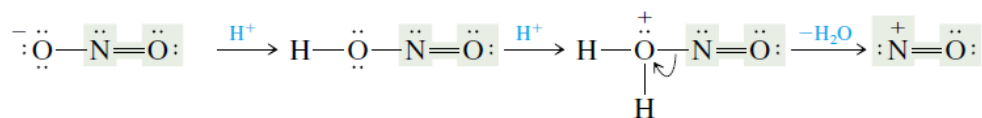
2. NH-Киселинност (те са много слаби NH-киселини, $pK_a \approx 35$). С алкални метали или с извънредно силната основа *бутил-литий* вторичните амини дават соли – амиди, например от диетиламин може да се получи *литиев диетиламид*:



3. Нитрозиране на амините – реакции с **азотиста киселина** ($HO-N=O$). Тя е не-трайна и се получава *in situ* от алкален нитрит и солна (или сярна) киселина:



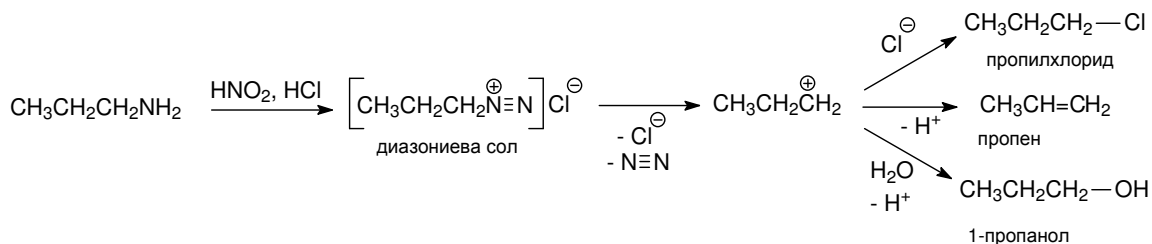
Тук активният електрофил е нитрозил-катионът $[^{\oplus}N=O: \leftrightarrow :N \equiv O^{\oplus}]$ (наричан също *нитрозониев йон*), който възниква от азотистата киселина:



нитрозониев йон

(а) **Първични амини** с азотиста киселина (HNO_2) – първоначално се образуват ди-азониеви соли, които при масните амини обаче са устойчиви само при *много ниски* температури (по-ниски от $-70^\circ C$). При обикновена температура те отделят молекула азот и възниква карбениев йон ($CH_3CH_2CH_2^{\oplus}$), който може да се стабилизира

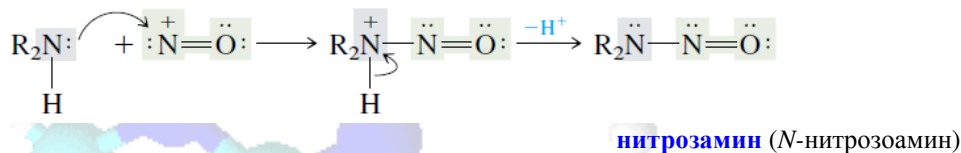
по три пътя. Ако се свърже с хлориден йон ($\text{Cl}^\ominus$), се получава алкилхалогенид (в случая пропилхлорид). Ако се елиминира протон, продукт ще бъде съответният алкен, а ако се присъедини вода, ще се образува алкохол (1-пропанол):



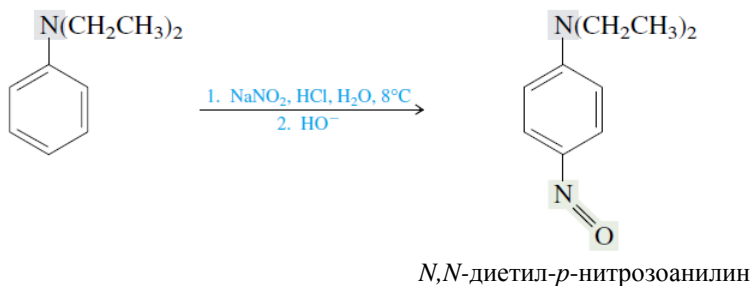
Поведението на първичните амини спрямо азотиста киселина може да се обобщи схематично така:

- **първични мастни амини** $\longrightarrow$ ROH + алкен + R-Hal;
- **първични ароматни амини** $\longrightarrow$ N-нитрозоамини $\longrightarrow$ диазокиселини $\longrightarrow$ **дiazониеви соли** $\longrightarrow$ различни продукти (вж. при **дiazониеви соли**). Diazониевите соли, получени от първични ароматни амини, са значително по-стабилни и са трайни във воден разтвор при температура 0–5 °C.

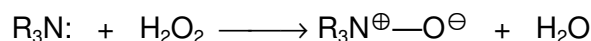
(б) **Вторични амини** с HNO_2 – получават се N-нитрозоамини или т. нар. **нитрозоамини** (те са жълтеникави маслообразни вещества и са силно канцерогенни):



(в) **Третични амини** с HNO_2 . Третичните мастни амини не дават дефинирани продукти, докато ароматните – като активирани ароматни системи – позволяват нитрозиране в ароматното ядро (S_E – електрофилно заместване). По този начин лесно се получават съединения като например N,N-диетил-p-нитрозоанилин и други подобни третични ароматни амини, нитрозирани в ядрото.



4. **Получаване на N-оксиди** (амин-оксиди) – при меко окисление на третични амини с водороден пероксид (H_2O_2) или перокси киселина ($\text{R-CO}_3\text{H}$):

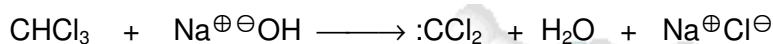


За приложението на тези стабилни оксиди – вж. елиминирание по *Коун* (т. 10), а също и при свойствата на пиридиновия *N*-оксид (в темата „Пиридин”).

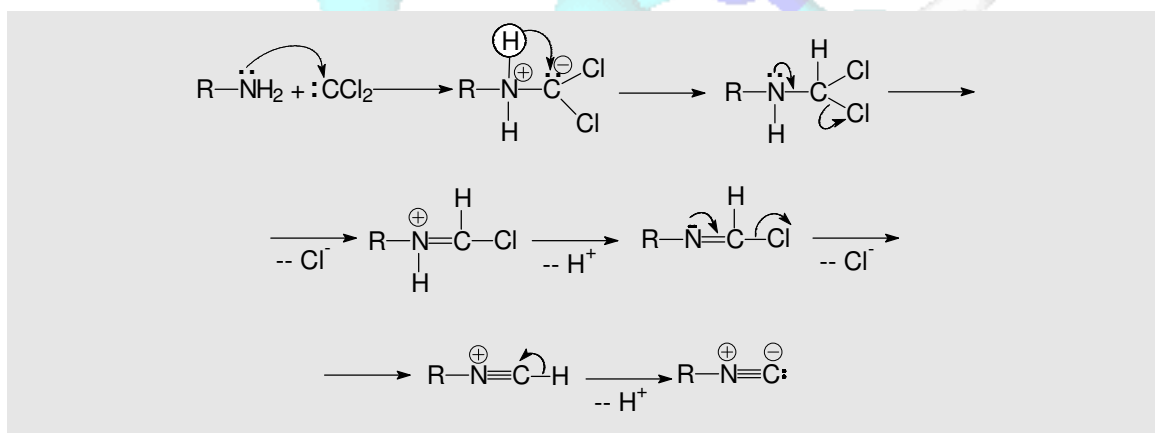
5. Изонитрилна реакция – първичните амини реагират с хлороформ в присъствие на натриева основа във водна среда. Сумарното уравнение на реакцията е:



Механизъм: в условията на реакцията се генерира **дихлорокарбен** ($:CCl_2$), познат вече от реакцията на *Раймер-Тийман*, един изключително реактивоспособен електрофил:



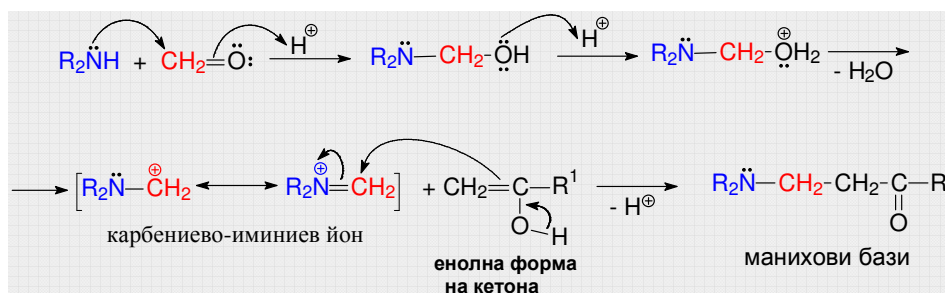
Дихлорокарбенът приема електронна двойка от азотния атом на амина (електрофилно присъединяване) и по-нататък – след две последователни елиминирания на хлороводород – се стига до крайния продукт **изонитрил** ($R-NC$), вещество с много силна отвратителна миризма⁹:



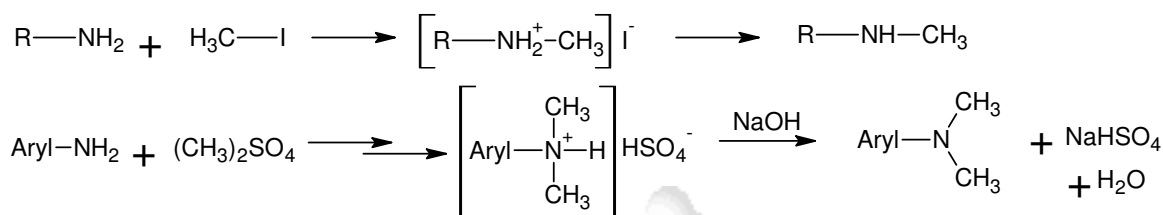
Реакцията се използва за органолептично доказване на първична аминогрупа.

6. Реакция на Маних — получаване на β -аминокетони чрез трикомпонентна реакция между вторичен амин (обикновено като хидрохлорид), алдехид (най-често формалдехид) и енолизиращ се кетон:

⁹ Миризмата е неопишуема. Не че е безбожно далеч отвъд всички предполагаеми степени на смрад, до които тя се доближава, но и не прилича на нещо, което някога сте мирисали, а вашият мозък, който разбира се е отвратен до краен предел, безуспешно се стреми да я дефинира. <http://ochemist.losttribesource.org/curious.htm>

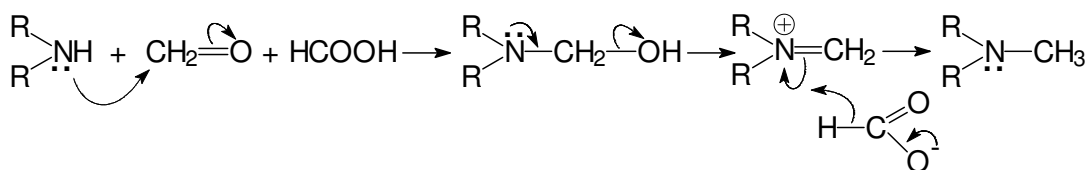


7. N-Алкилиране. Първични и вторични амини се алкилират удобно с алкилхалогениди (R-X) или с диалкилсулфати – реакцията е нуклеофилно заместване:



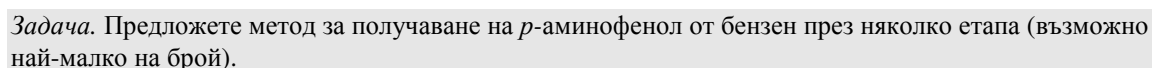
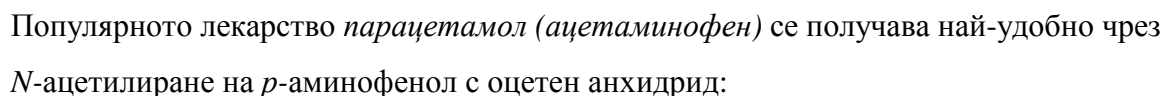
Във втория случай – ароматните амини могат да се метилират последователно два пъти с по един еквивалент диметилсулфат (обикновено се оползотворява само по една метилова група от молекула диметилсулфат) и след добавяне на основа се освобождава съответната база *N,N*-диалкиламин.

8. Редуктивно алкилиране по Лойкарт-Валлах (*Leukart-Wallach*). Вторичен амин участва в трикомпонентна реакция с формалдехид и мравчена киселина. Първият стадий е нуклеофилно присъединяване към карбонилната група (вж. при алдехиди и кетони). Получаващият се карбениево-иминиев йон лесно се редуцира от формиатния йон чрез присъединяване на хидриден йон към въглеродния атом, както е показано на следната схема:

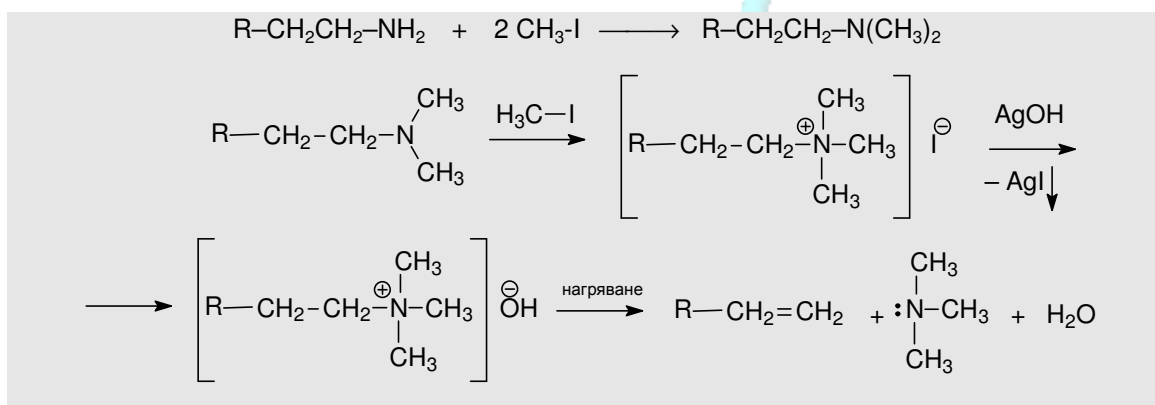


Това е широко използван, много чисто протичащ, метод за *N*-метилиране на алкалоиди или други природни съединения с вторична аминогрупа.

9. N-Ацилиране – амини взаимодействат с ацилхалогениди или с киселинни анхидриди. Половината от амина се изразходва за свързване на отделящия се хлороводород:

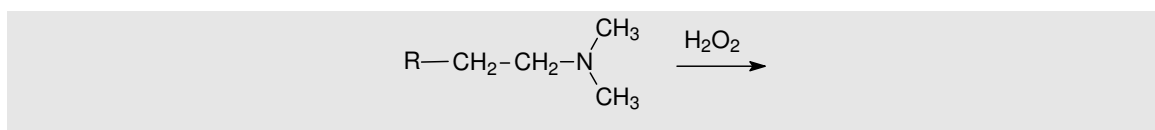


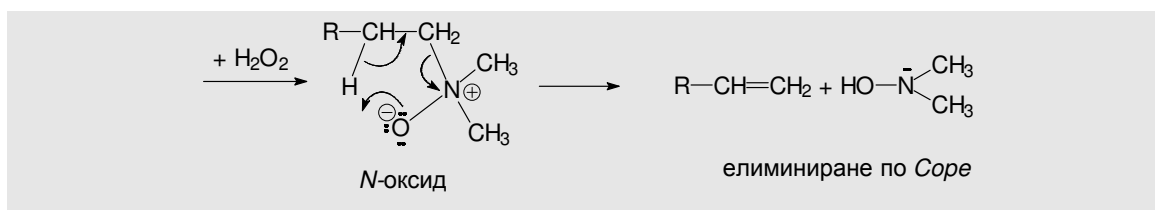
10. Елиминирание по Хофман (Hofmann). Кватернерните амониев хидроксида при нагряване търпят разпадане, при което се получава алкен, отделя се третичен амин и вода:



За *правилото на Хофман* (припомнете си го!) е ставало дума в темата за алкени – при обсъждане на реакциите за създаване на двойна или тройна връзка.

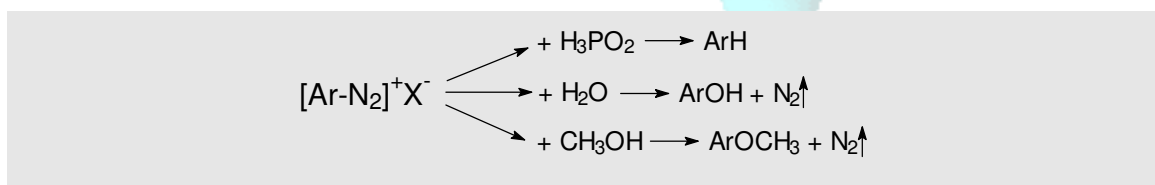
Елиминирането по Коун (Cope) протича по сходен механизъм. Отначало с водороден пероксид се приготвя съответния *N*-оксид на третичния амин (вж. т.4 по-горе), който при нагряване елиминира *N,N*-диметилхидроксиламин $(\text{CH}_3)_2\text{N-OH}$ и се превръща в алкен:





Както се вижда от схемата, междинно се преминава през преходно състояние с цикличен (синхронен) електронен пренос и в резултат на преразпределението на електроните се формират крайните продукти.

11. Диазониеви соли. Първичните ароматни амини с азотиста киселина при охлаждане дават т. нар. *дiazониеви соли*, които са стабилни във воден разтвор при температури под 5 °C. Те намират широко синтетично приложение за премахване на diaзониевата група (до Ar-H), превръщане във феноли (до Ar-OH) или във фенолни етери (напр. Ar-OCH₃):

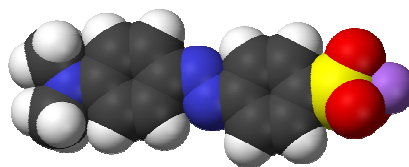


Реакцията на Зандмайер при diaзониевите соли също дава широки и разнообразни възможности и е много важна за органичния синтез. На получаването и свойствата на diaзониевите соли е посветена отделна тема от учебната програма: „Азо-, хидразо-, diaзо-съединения и diaзониеви соли”.

(версия 1.3)

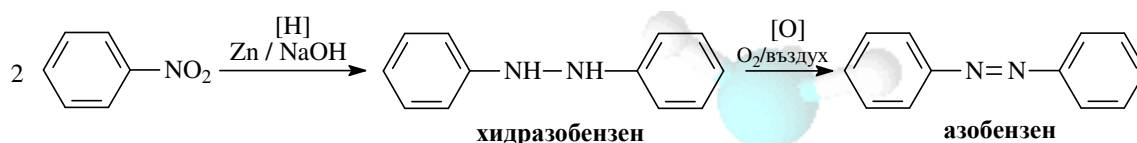
www.acdlabs.com

Последна редакция: 30.6.2013 г.

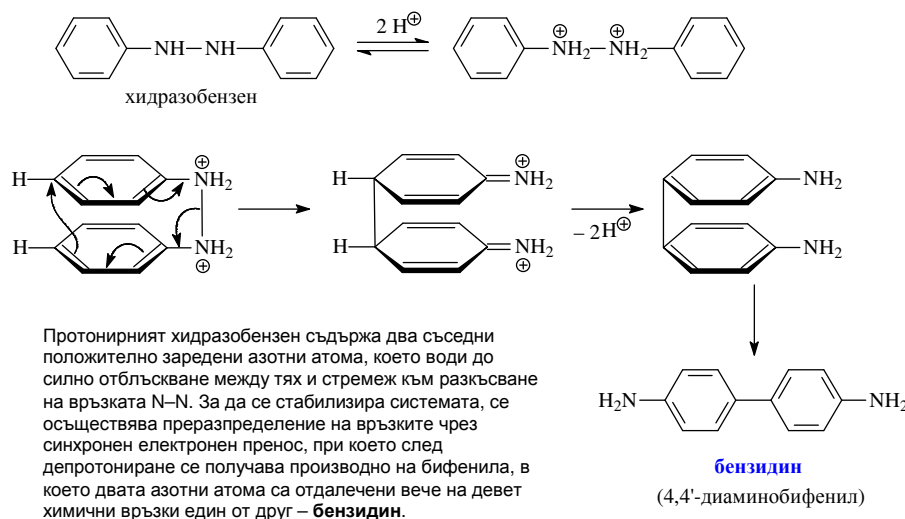


Хидразо-, азо- и диазосъединения. Диазонинови соли.¹

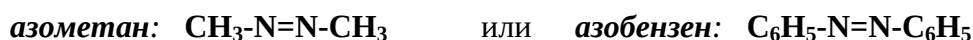
1. Хидразосъединения – разглеждат се като симетрично заместени производни на хидразина, т. е. $R-NHNH-R$ или $Ar-NHNH-Ar$. Така например **хидразобензенът** всъщност представлява N,N' -дифенилхидразин. Получава се от нитробензен чрез редукция с цинк, но в *алкална* среда (за разлика от цинк и протонова киселина, когато продуктът е анилин!):



Хидразобензенът лесно се окислява от въздуха до напълно спрегнатата система на **азобензена** (сравни със *стилбен*). От химичните свойства на хидразобензена популярна е т. нар. **бензидинова прегрупировка**, която протича при нагряване с протонова киселина:

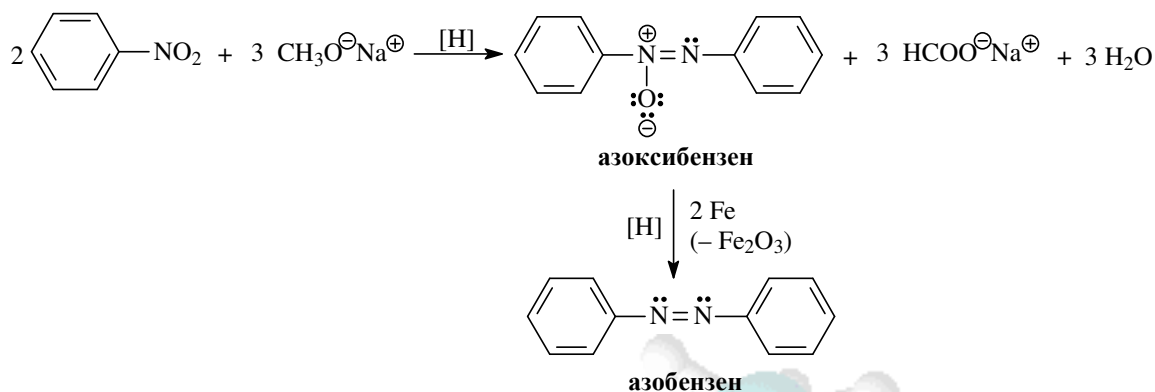


2. Азосъединения. Те съдържат фрагмента $C-N=N-C$, например

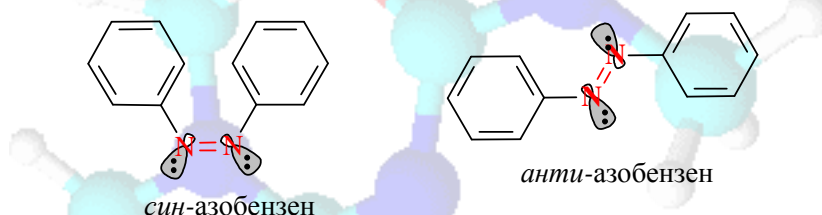


¹ Посвещавам тази глава на В.В.

Азобензенът се получава чрез редукция на нитробензен с натриев метоксид $\text{CH}_3\text{O}^\ominus\text{Na}^\oplus$. Като междинен продукт се изолира т. нар. *азоксибензен*. Метоксидът се окислява в крайна сметка до мравчена киселина (като натриев формиат). За отстраняване на кислородния атом от *азоксибензена* е необходима редукция с желязо на прах.

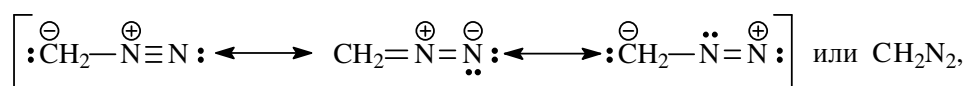


Тук трябва да си припомним, че всички азотсъдържащи съединения, които съдържат в молекулата си двойна връзка $\text{N}=\text{N}$ или $\text{C}=\text{N}$, съществуват като геометрични изомери², означавани в номенклатурата с представките *син-* и *анти-*:



Син- и *анти-*изомери имат също познатите ви от свойствата на алдехиди и кетони азометинови производни: **оксими, хидразони, шифови бази** и др.

3. Диазосъединения. Те съдържат фрагмента $\text{C}=\text{N}=\text{N}$, т. е. само единият азотен атом е свързан с въглерод. Най-често в практиката се използва **дiazометанът**³:



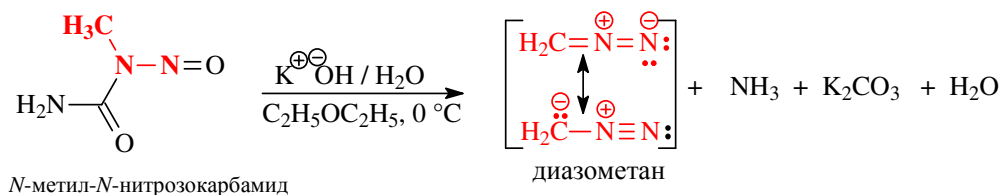
който е първият представител от хомоложния ред на т. нар. **диазоалкани** $\text{R}-\text{CHN}_2$.

Диазометанът е жълт, силно токсичен, канцерогенен и много реактивоспособен газ. Използва се най-често като разтвор в диетилов етер. Най-известният и най-удобен

² Геометричните изомери са вид пространствени изомери (стереоизомери), обусловени от невъзможността за въртене около двойна връзка. Означават се със *Z* (от „zusammen“; *цис*, *син*) или с *E* (от „entgegen“; *транс*, *анти*). Наричат се още π -диастереомери.

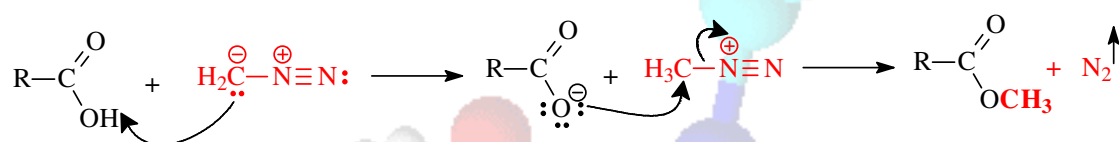
³ В повечето учебници се посочват само първите две гранични структури, очевидно третата има незначителен относителен дял в резонансния хибрид и може да се пренебрегне.

класически метод за лабораторно добиване на диазометан е разлагането (в камина!) на *N*-метил-*N*-нитрозокарбамид с алкална основа при обикновена температура⁴:

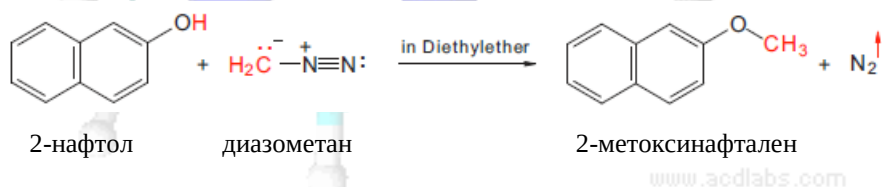


Диазометанът е меко метилиращо средство, което въвежда метилова група в OH или NH-киселинни групи, като например в карбоксилни киселини (R-COOH), във феноли (Ar-OH), в амиди (RCONH₂) или имиди (RCO-NH-COR). Ето няколко примера.

1. Метилиране на карбоксилни киселини протича още при стайна температура – получават се метилови карбоксилати (естери):

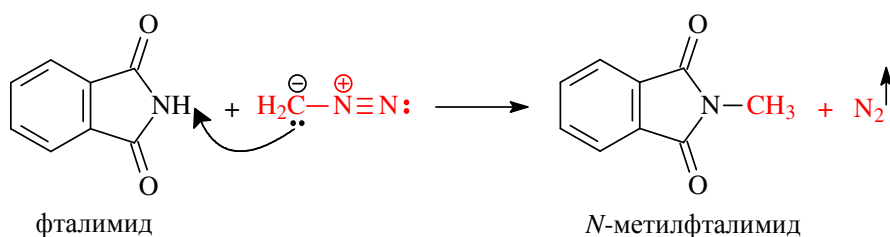


2. Метилиране на феноли се използва много често в химията на растителните феноли – флавоноидите, фенолните киселини и др. Получават се метилови етери на фенолите:



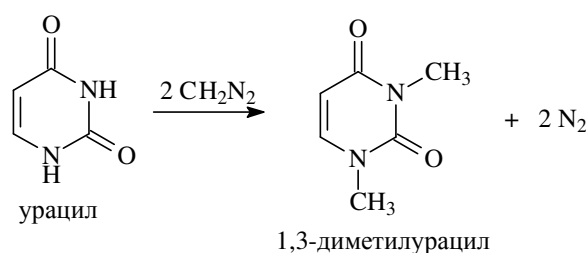
3. *N*-Метилиране на хетероциклени съединения, представляващи NH-киселини, например (а) на фталимид или (б) на урацил:

(а)

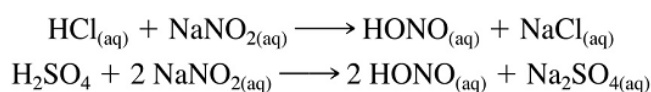


⁴ Механизмът на това превръщане е доста сложен, интересуващите се могат да го намерят в интернет: <http://www.slideshare.net/superxuds/chapter21-32970799> (слайд № 34 от 36).

(6)

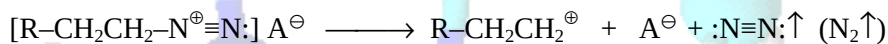
**Реакции на амините с азотиста киселина**

Нетрайната азотиста киселина се приготвя от NaNO_2 и солна или друга водна киселина *in situ*, т. е. „на място” – малко преди да се използва.

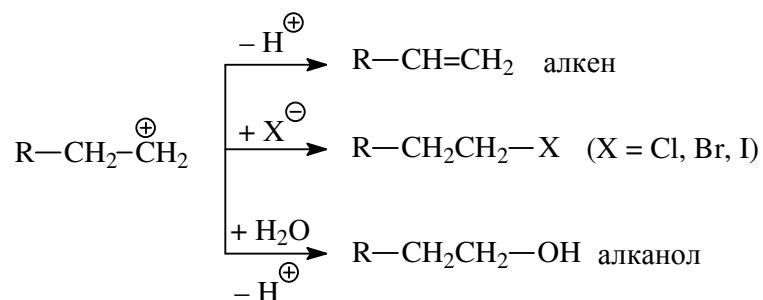


Реакцията **диазотиране** при първичните мастни амини има по-малко приложение, защото съответните мастни диазониеви соли са нетрайни и се разпадат с отделяне на молекулен азот още при много ниски температури (над -70°C).

[киселината тук е означена условно като HA (A^- – от анион)]

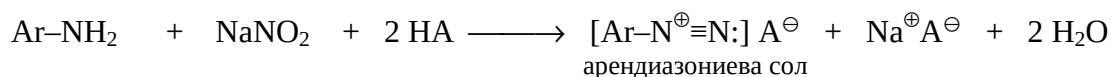


Получаващият се в резултат на това **карбениев йон** бързо намира основа или нуклеофил в реакционната среда и се превръща в някой от следните стабилни продукти⁵: алкен (R-CH=CH_2), халогеноалкан ($\text{R-CH}_2\text{CH}_2\text{-X}$), алкохол ($\text{R-CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$) или в смес от тях:



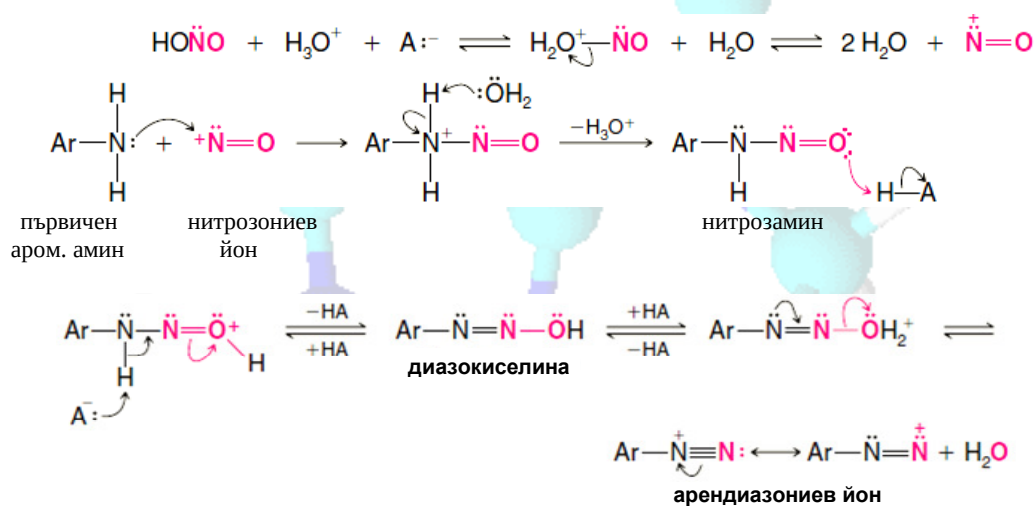
За разлика от мастните ароматните първични амини дават с азотиста киселина диазониеви соли, които са трайни до $+5^\circ\text{C}$ и поради това диазотирането се провежда при обикновено охлаждане с лед (0 до 5°C).

⁵ За реакцията на амини с азотиста киселина вж. също главата “Амини”.

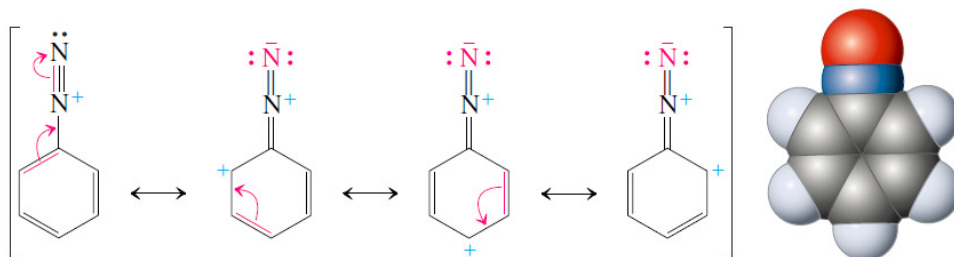


При диазотиране се използва трикратен излишък на минерална киселина (H-A), като единият мол служи за обратимо протониране на амина. За да се осигури излишък от киселина се използва молно съотношение амин/киселина 1:3,5.

Механизмът на диазотирането минава през познатото вече получаване на нитрозамин (*N*-нитрозоамин) в резултат на електрофилна атака на нитрозониевия йон [$\text{N}^{\oplus}=\text{O} \leftrightarrow \text{N} \equiv \text{O}^{\oplus}$] върху първичната аминогрупа. Нитрозаминът обаче в тези условия се трансформира в слабата **дiazокиселина** (наричана също **дiazохидроксид**). След протониране на хидроксилната група (средата е силно кисела) от получения хидроксониев йон спонтанно се отцепва молекула вода и се образува **дiazониевият йон**:



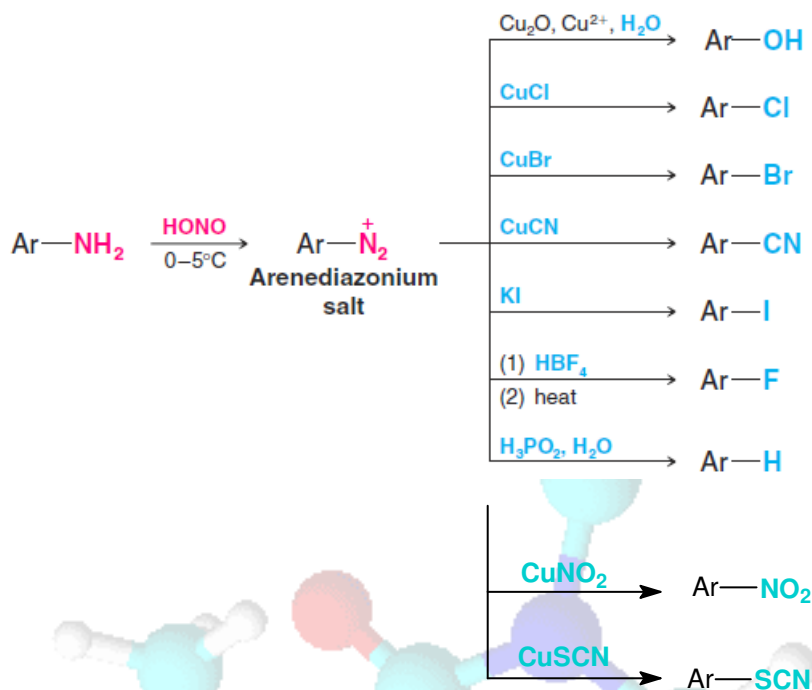
Делокализацията на заряда в арендиазониевите йони, водеща до стабилизирането им, може да се изрази чрез резонанс на следните гранични структури, в някои от които, забележете, участват семиполярни връзки:



Както става ясно, стабилизицията на арендиазониевите йони се осъществява чрез допълнително спрежение с ароматното ядро. Тази по-висока стабилност обяснява

защо арендиазониевите соли намират толкова широко приложение в органичния синтез, включително в индустрията за производство на текстилни багрила (Фиг. 1).

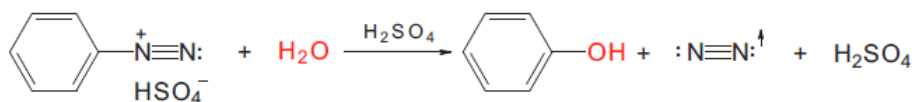
Заместителни реакции на арендиазониевите соли – с отделяне на азот:



Фиг. 1: Общ преглед на реакциите на диазониєви соли с отделяне на азот.⁶

Арендиазониевите соли реагират охотно с различни нуклеофилни реагенти и дават разнообразни ароматни съединения (Фиг. 1), т. е. реакциите по същество са нуклеофилно заместване (S_N). Следват коментари върху по-важните от тях.

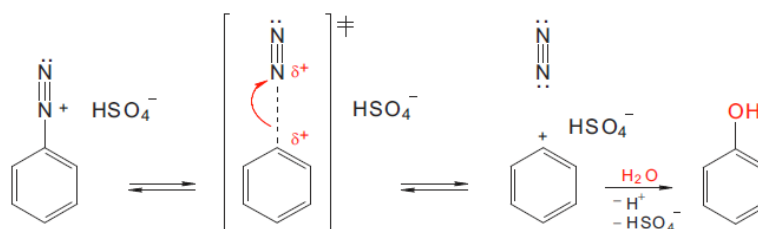
1. Хидролиза – получават се феноли. Арендиазониевите соли са нестабилни над 10 °C и се разпадат до феноли (най-гладко при 30-40 °C) поради взаимодействие с водата, внесена с киселината и с разтвора на нитрит при диазотирането⁷.



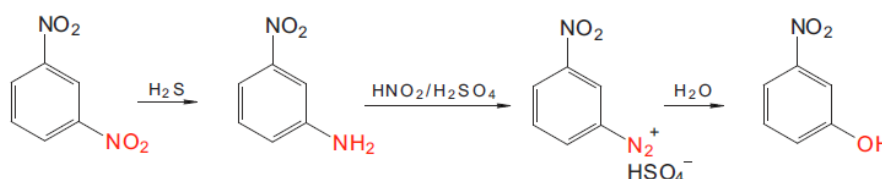
Механизмът на хидролизата е лесно разбираем: отделяйки азот, диазониєвият йон се превръща в бензениев (арениев) йон, който бързо реагира с нуклеофила вода:

⁶ Благодаря на д-р Л. Раев за внимателния преглед на целия текст и за препоръчаните корекции.

⁷ За препаративни цели по-чисто реакцията протича в присъствие на Cu_2O и Cu^{2+} -соли (Фиг. 1).

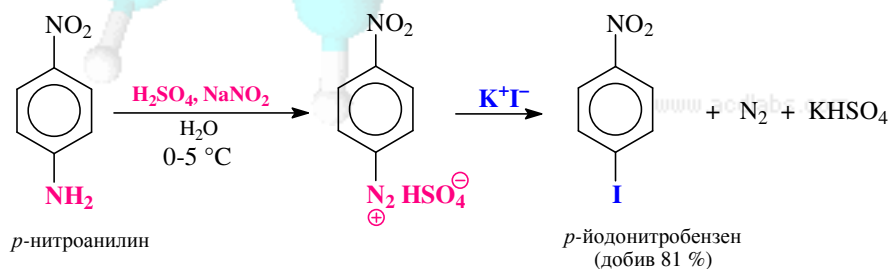


Възможността за превръщане на нитрогрупа през няколко стъпки в хидроксилна група се използва често в ароматната химия. Така може да се реализира например синтезът на *m*-нитрофенол в три етапа:



m-Нитрофенол не може да се получи директно от фенол чрез нитриране. Друг, макар и по-многостадиен, вариант за въвеждане на хидроксилна група на *m*-място се състои в нитриране на бензоена до *m*-нитробензоена киселина, превръщането ѝ в *m*-нитробензамид и хофмановото му разпадане до *m*-нитроанилин. По-нататък се следва същата схема през диазониева сол до *m*-нитрофенол⁸.

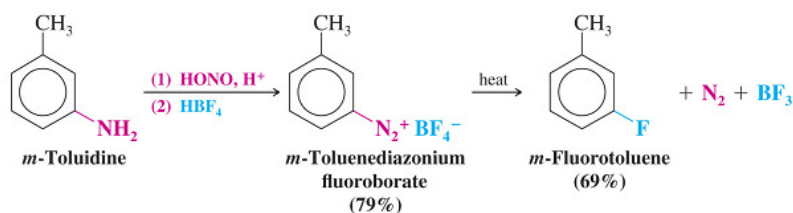
2. Заместване с йод. Взаимодействието на ареназониева сол с калиев или натриев йодид дава направо съответния арилйодид, тъй като йодидният йон е достатъчно силен нуклеофил:



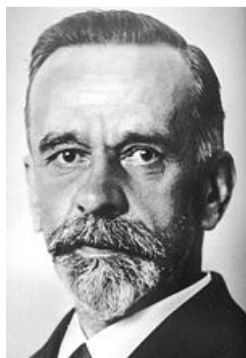
3. Заместване с флуор (реакция на Шийман⁹). Първоначално чрез обработка с тетрафлуоробороводородна киселина (HBF₄) се изолира съответният стабилен диазониев тетрафлуороборат, който се суши и след това се нагрява докато се разпадне до флуорароматно съединение, азот (газ) и борен трифлуорид (газ). Това е един от редките примери за пряко въвеждане на флуор в ароматно ядро:

⁸ В минути на отдых изразете тази синтетична схема самѝ.

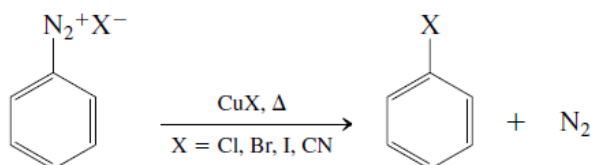
⁹ Günther Schieman (1899 – 1967), германски химик, професор във Висшето техническо училище на гр. Хановър.



4. Реакция на Зандмайер¹⁰ (1884): Най-общо тя може да се представи със следната проста схема, като най-важен тук е катализаторът медни(I) соли (купросоли, CuX):

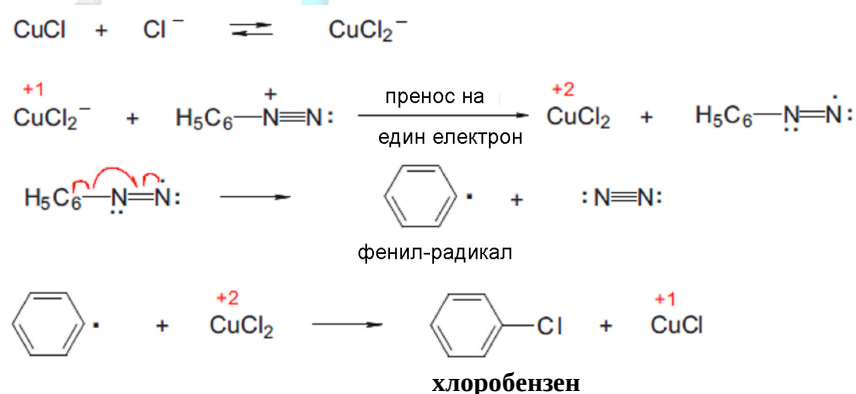


Т. Зандмайер



Става заместване на диазониновата група с хлор, бром или цианогрупа в присъствие съответно на купрохлорид (CuCl), купробромид (CuBr) или купроцианид (CuCN). С купронитрит (CuNO₂) е възможно дори диазониновата сол да се превърне обратно в нитросъединение.¹¹

Механизмът на реакцията на Зандмайер е смесен йонно-радикалов. Медният катализатор играе ролята на електронопреносител в окислително-редукционното превръщане на Cu(I)-йон в Cu(II)-йон и обратно. Възникващият фенилов радикал редуцира CuCl₂ обратно в CuCl и по този начин катализаторът постоянно се възстановява, а фенил-радикалът в крайна сметка отива до хлоробензен:

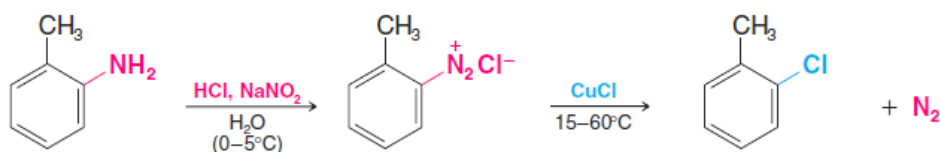


Следват няколко конкретни примера за приложение на реакцията на Зандмайер.

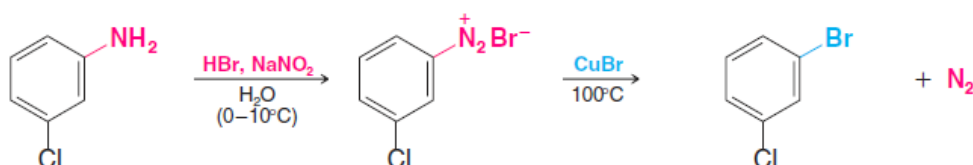
¹⁰ Traugott Sandmeyer (1854 – 1922), швейцарски химик. Преподавал е в ЕТН – Цюрих, бил е сътрудник на Виктор Майер и на Артур Ханч. Осъществил е синтеза на тиофен.

¹¹ Обърнете внимание: ароматен амин се получава от нитросъединение чрез редукция, а нитросъединение от първичен ароматен амин – през два етапа по Зандмайер.

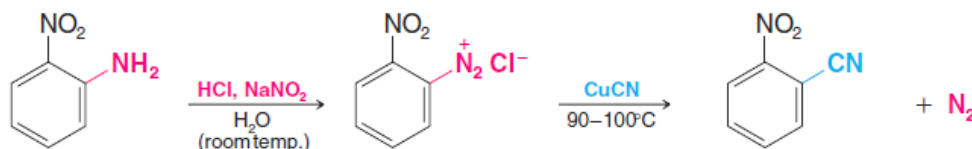
(а) *o*-Хлоротолуол от *o*-толуидин:



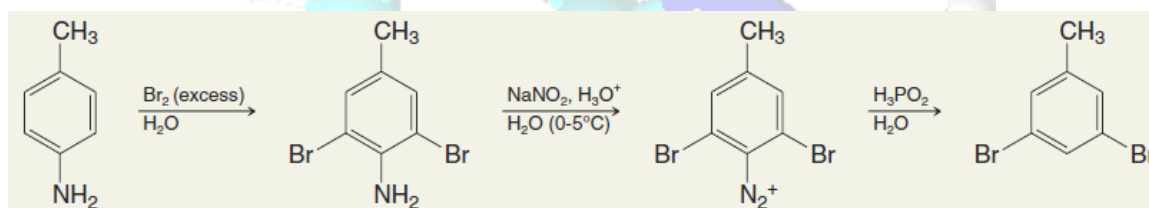
(б) 3-Бромохлоробензен от 3-хлоранилин:



(в) *o*-Нитробензонитрил от *o*-нитроанилин:



(г) Редукция с хипофосфориста¹² киселина (H_3PO_2) – отстраняване на диазониновата група:

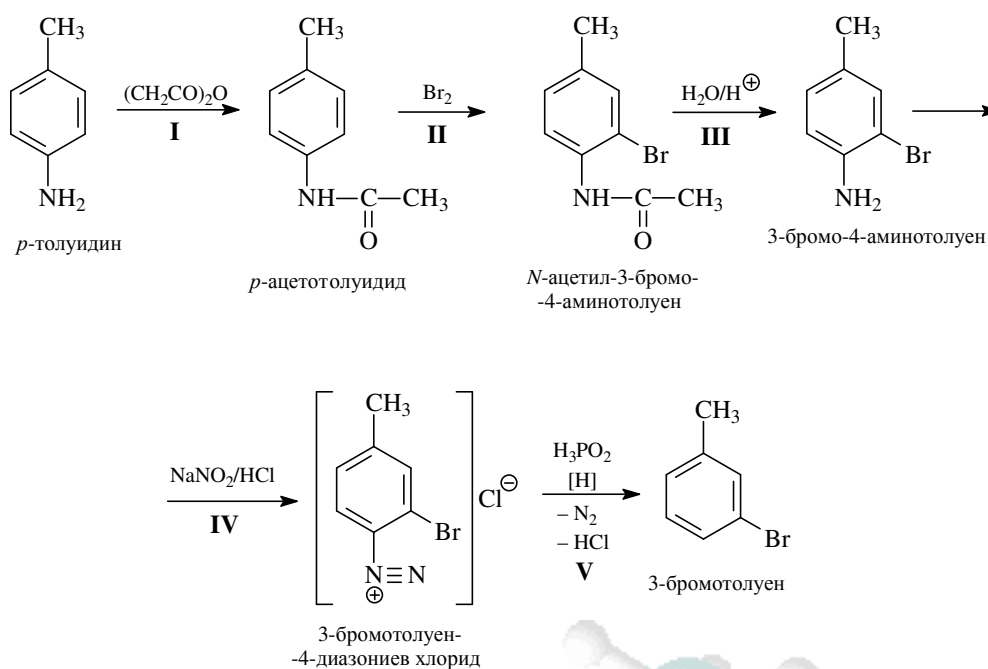


В този пример се използва ориентиращото влияние на аминогрупата, за да може бромирането да протече на трето и пето място спрямо метиловата група. След това аминогрупата се отстранява през диазонинова сол с помощта на хипофосфориста киселина (деаминиране). Така се получава 3,5-дибромотолуен. Припомнете си, че при пряко бромиране метиловата група на толуена ориентира на второ, четвърто и шесто място!

Интересна задача (с решение): Как може да се синтезира *m*-бромотолуен от *p*-толуидин, като в междинните етапи се използват свойствата на диазониновите соли?

Решение в пет стадия. Използва се ориентиращият ефект на първичната аминогрупа, която поради своя +*M*-ефект има доминиращо влияние над това на метиловата група.

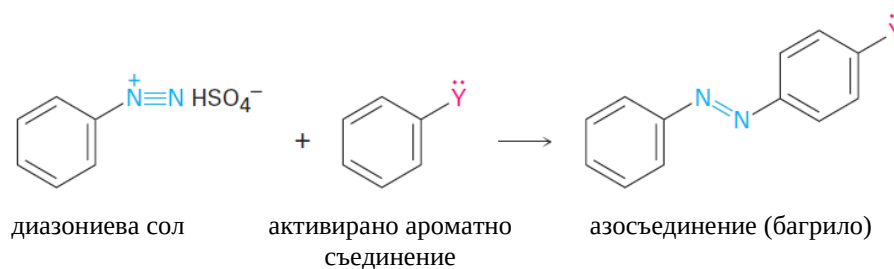
¹² Припомнете си структурната формула на хипофосфористата киселина (H_3PO_2).



Обяснения към решението: Етап I – защита на аминогрупата от окисление (бромът е силен окислител!); Етап II – бромиране, не е необходим катализатор (активирана ароматна система); Етап III – премахване на защитната група чрез хидролиза (деацетилиране); Етап IV – диазотиране при 0-5 °C; Етап V – отстраняване на diaзониевата група чрез редукция с хипофосфориста киселина.

5. Реакции на diaзонинови соли без отделяне на азот – купелуване¹³.

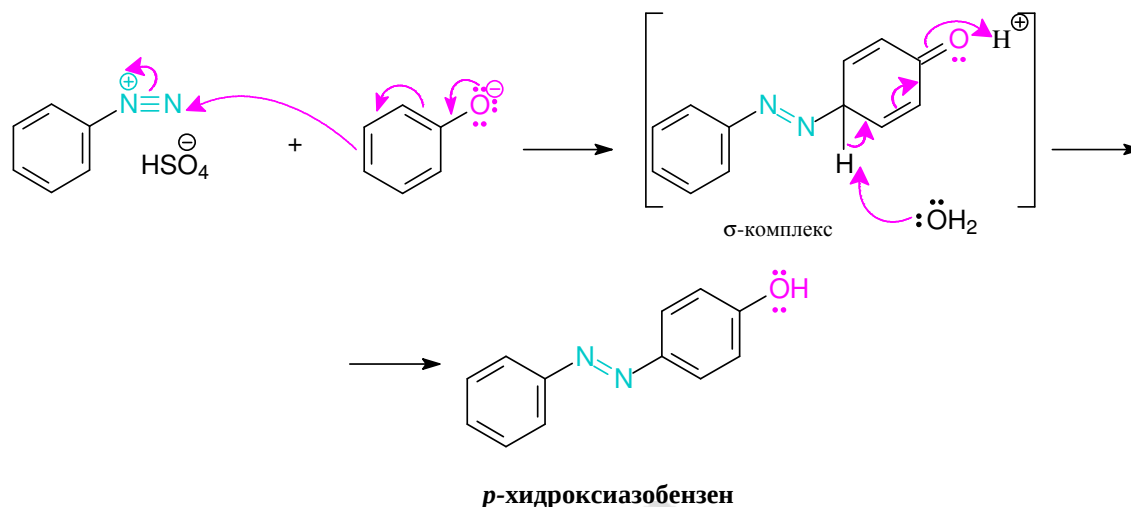
По същество купелуването е електрофилно заместване в ароматно ядро (S_E), но тъй като diaзониевите йони са относително слаби електрофили, за да протече реакция е необходимо другият компонент – ароматното съединение – да има поне един активиращ заместител. Затова най-често купелуването се извършва успешно с феноли, т. е. $Y = \text{OH}$, или с ароматни амини, $Y = \text{NR}_2$:



Даденият по-долу механизъм илюстрира купелуването на бензена diaзониев хидрогенсулфат с фенол в слабо базична среда. Електрофилното заместване (S_E) включва междинно образуване на σ -комплекс, в който едното ядро придобива хиноиден

¹³ Думата купелуване (англ. *coupling*) означава сдвояване, чифтосване.

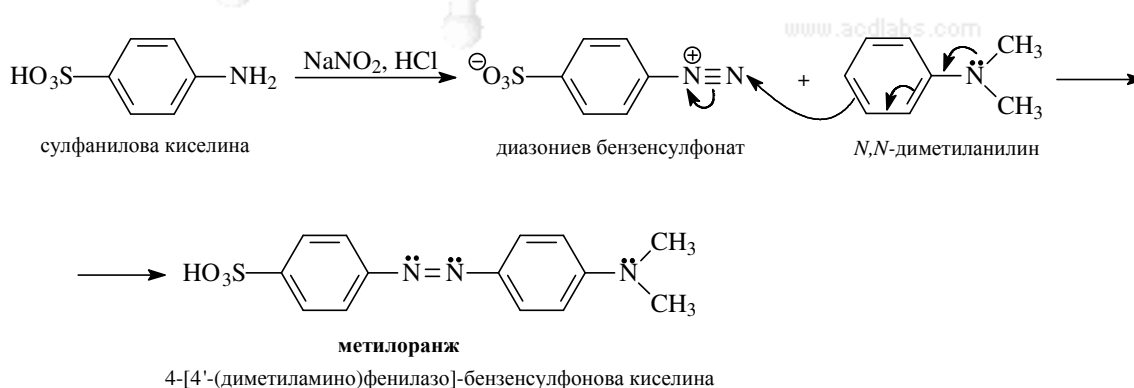
строеж, след което се отделя протон и след реароматизацията възниква молекулата на азосъединението, в случая *p*-хидроксиазобензен [4-(фенилазо)фенол]:



Купелуването на арендиазониевите соли с феноли протича по-бързо в слабо алкална среда. При тези условия голяма част от фенола присъства като фенолатен йон ($\text{ArO}^\ominus$), а фенолатният $-\text{O}^\ominus$ има значително по-силен +M-ефект от самата хидроксилна група $-\text{OH}$ и поради това още по-ефективно благоприятства електрофилното заместване.

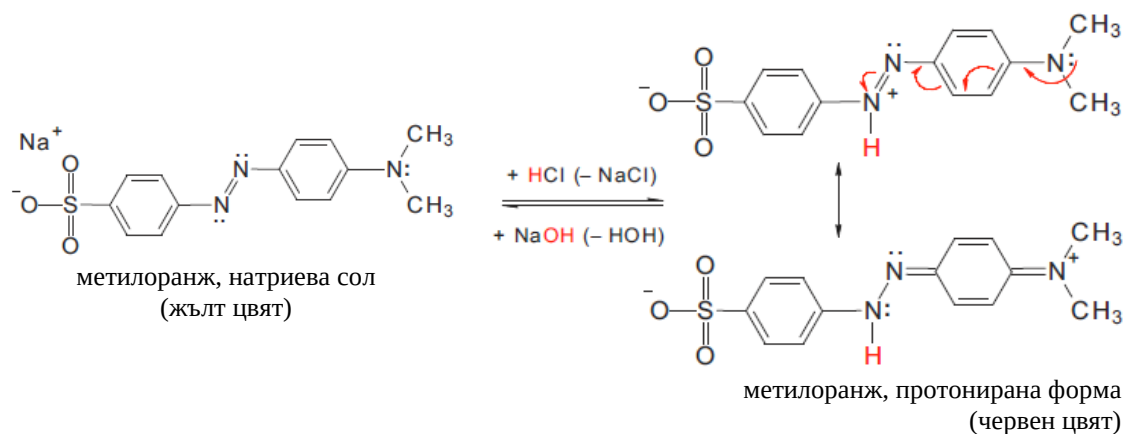
Задача. Аналогично изразете самия механизъм (S_E) на купелуването между бензендиазониев бромид и *N,N*-диметиланилин. Назовете продукта.

Метилоранж. Този широко използван в аналитичната химия индикатор¹⁴ представлява азосъединение, което е продукт от купелуването на диазониевата сол на сулфаниловата киселина с *N,N*-диметиланилин:

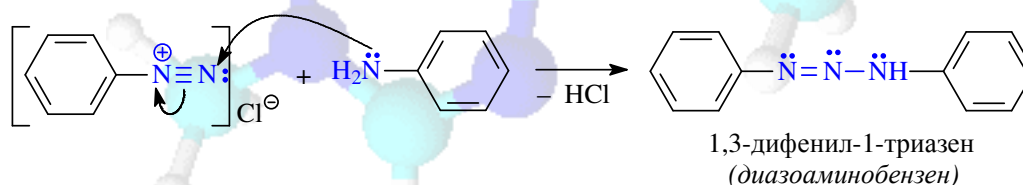


¹⁴ Моделът на това популярно органично азосъединение е илюстриран на цветната фигура в началото на тази глава.

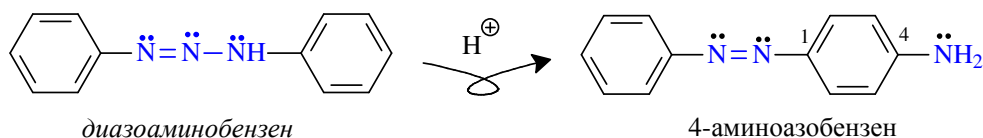
На схемата по-долу е изобразен строежа на метилоранж в базична и в кисела среда, а промяната в строежа води и до характерната промяна на цвета от жълт в малиновочервен:



По-сложно протича купелуването с незаместен анилин. Първоначално с диазониения йон се свързва първичната аминогрупа, като се създава верига от три азотни атома, наречена **триазен** $\text{H}_2\text{N}-\text{N}=\text{NH}$ (азотен аналог на пропена). Натриев ацетат осигурява подходяща слабокисела среда ($\text{pH} \sim 4-6$). Продуктът, който се изолира, е златисто-жълтото кристално вещество **(1E)-1,3-дифенил-1-триазен**, известен още под името **диазоаминобензен**¹⁵ (анти-форма):



При нагряване в присъствие на минерална киселина диазоаминобензенът лесно се прегрупира в по-силно базичния 4-аминоазобензен (жълто-кафяви игли):



Задача. Изразете купелуването на бензеназониений хлорид с: (а) α -нафтол; (б) салицилова киселина; (в) 4-(диметиламино)нафтагенсулфонова киселина. Предложете наименования за продуктите.

¹⁵ Предлага се за препаративен синтез в практическите упражнения.



КАРБОКСИЛНИ КИСЕЛИНИ

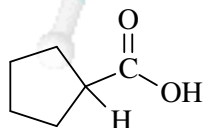
КАРБОКСИЛНИТЕ КИСЕЛИНИ са изключително важни както за фармацевтичната и химическата индустрия, така и за бита в ежедневието. Голям брой от тях се съдържат в растенията, насекомите, животните и почти навсякъде в органичната природа. Много карбоксилни киселини са известни повече с тривиалните си наименования (мравчена, оцетна, лимонена, ябълчена и т. н.), обикновено свързани с природните източници, в които се съдържат и откъдето са изолирани.

По IUPAC разбира се наименованието на дадена **алканова** киселина се образува съгласно общите правила: от съответния алкан със същия брой въглеродни атоми и с наставка-окончание „-ова” последвано от думата „киселина”. Ето най-типични примери за монокарбоксилни киселини (с една група $-\text{COOH}$):

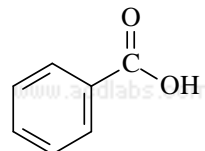
Формула	Тривиално	IUPAC наименование	
$\text{H}-\text{COOH}$	мравчена	метанова	киселина
CH_3COOH	оцетна	етанова	киселина
$\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$	пропионова	пропанова	киселина
$\text{C}_3\text{H}_7\text{COOH}$	маслена	бутанова	киселина
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCOOH}$	изомаслена	2-метилпропанова	киселина

Тук обърнете внимание на наименованията на алкановите киселини с разклонения на въглеродната верига като: изовалерианова, триметилоцетна, метилетилоцетна и т. н. киселини (вж. Таблицата на най-важните киселини). Важно е да се знаят също и **латинските названия** на киселините, защото от тях се извеждат названията на киселинните остатъци (формил, ацетил, цинамоил и др.), солите и естерите (лактати, цитрати, тартрати и т.н.), нитрилите (ацетонитрил, бензонитрил и т. н.)¹.

Ако въглеродът от карбоксилната група не се включва в главната верига (напр. когато главната верига е пръстен), то тогава наименованията се образуват като се добави „-карбоксилна киселина”. Ето два примера:

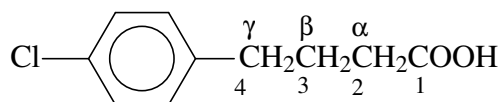


циклопентанкарбоксилна
киселина



бензенкарбоксилна (бензоена)
киселина

При образуване на наименованията обърнете внимание на правилата за означение на локантите, например:



Ако наименованието е полусистематично,
локантите се означават с букви:

γ -(*p*-хлорофенил)маслена киселина

По IUPAC обаче за локанти се
използват цифри:

4-(4'-хлорофенил)бутанова киселина

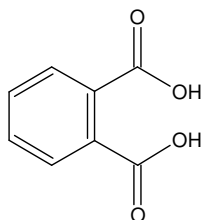
¹ Таблицата на най-важните киселини трябва да се счита като неразделна част от тази глава; там ще намерите повече подробности за наименованията, строежа и класификацията на карбоксилните киселини.

КЛАСИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

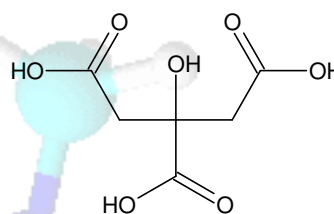
1. **Наситените** (алкановите) киселини могат да бъдат моно-, ди-, три- или най-общо **поли**карбоксилни в зависимост от броя на карбоксилните групи. Названията се образуват с помощта на съответните умножаващи частици: **-дио**ва, **-три**ова и т. н.:

Формула	Тривиално	IUPAC наименование	
$(\text{COOH})_2$	оксалова	етанди ова	киселина
$\text{CH}_2(\text{COOH})_2$	малонова	пропанди ова	киселина
$(\text{CH}_2)_2(\text{COOH})_2$	янтарна	бутанди ова	киселина
$(\text{CH}_2)_3(\text{COOH})_2$	глутарова	пентанди ова	киселина
$(\text{CH}_2)_4(\text{COOH})_2$	адипинова	хександи ова	киселина

При повече карбоксилни групи, невяклучени в главната верига, се прилагат умножаващите частици. Така например фталовата киселина е 1,2-бензендикарбоксилна киселина, а **лимонената** киселина е една монохидрокси-трикарбоксилна киселина:

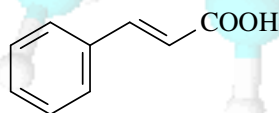
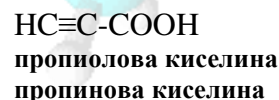
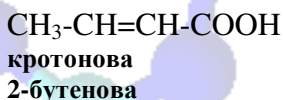
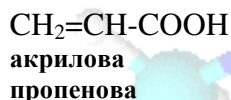


1,2-бензендикарбоксилна (фталова) киселина



2-хидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилна (лимонена) киселина

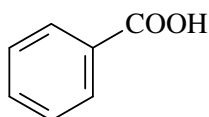
2. **Ненаситени** – съдържат двойна или тройна връзка, например:



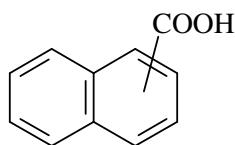
транс-канелена киселина
(*E*)-3-фенилпропенова киселина
(*Ac. cinnamicum*)

Наставката „-ан” в основата на наименованието по IUPAC се заменя с „-ен” за двойна и/или „-ин” за тройна връзка и се посочва съответният локант (с цифри) пред корена на названието.

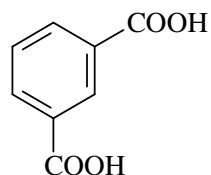
3. **Мастни** и **ароматни** – при ароматните киселини карбоксилната група е директно свързана към ароматното ядро, напр. бензоена, нафтоена (α - и β -) или дикарбоксилни като фталова (вж. по-горе), изофталова и терефталова киселина.



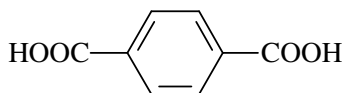
бензоена к-на



α -(или β -)нафтоена к-на



изофталова (1,3-)



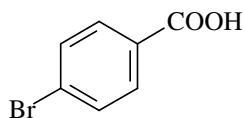
и терефталова (1,4-) киселина

4. **Халогенирани** киселини – биват α -, β -, γ - и т. н. или *o*-, *m*-, *p*-, според мястото на халогена спрямо карбоксилната група.

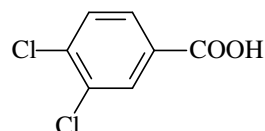
$\text{Cl}-\text{CH}_2\text{COOH}$
хлороцетна
хлоростанова

$\text{F}_3\text{C}-\text{COOH}$
трифлуороцетна
трифлуоростанова

$\text{Br}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
 γ -бромомаслена киселина
4-бромобутанова киселина



p-бромобензоена киселина



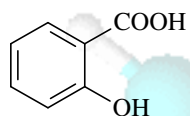
3,4-дихлоробензоена киселина

5. **Хидроксикиселини** – също α -, β -, γ - и т. н. според мястото на хидроксилната група. Известни са моно-, ди-, полихидроксикиселини, мастни и ароматни. Някои от тях се срещат в живата природа. Ето няколко примери:

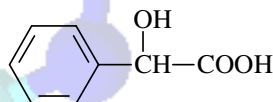
$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
гликолова киселина

$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$
млечна киселина

$\text{HO}-\text{CH}-\text{COOH}$
|
 CH_2-COOH
ябълчена киселина



салицилова киселина



бадемена киселина

$\text{HO}-\text{CH}-\text{COOH}$
|
 $\text{HO}-\text{CH}-\text{COOH}$

винена киселина

6. **Алдеhid- и кето-карбоксилни** (*IUPAC*: оксокарбоксилни) киселини, например:

$\text{O}=\text{CH}-\text{COOH}$
глиоксалова киселина
2-оксоетанова киселина

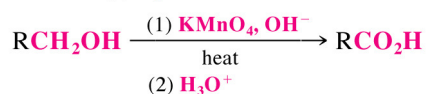
$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{COOH}$
пирогроздена киселина
2-оксопропанова киселина

$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
ацетоцетна киселина
3-оксобутанова к-на

ПОЛУЧАВАНЕ

I. Чрез окисление

(а) от алдехиди или от първични алкохоли:

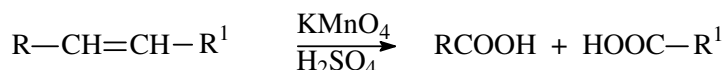


Така например бензалдехидът се превръща в бензоена киселина при окисление дори от кислорода на въздуха – нарича се **автоокисление**.

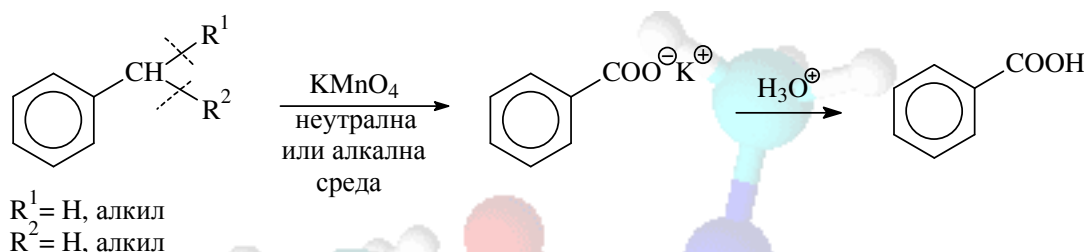
Обърнете внимание – от първичните алкохоли първо се образува алдехид, но той при същите реакционни условия обикновено се окислява по-нататък до киселина:



(б) **от алкени** – окислително разкъсване на двойната връзка (вж. там):



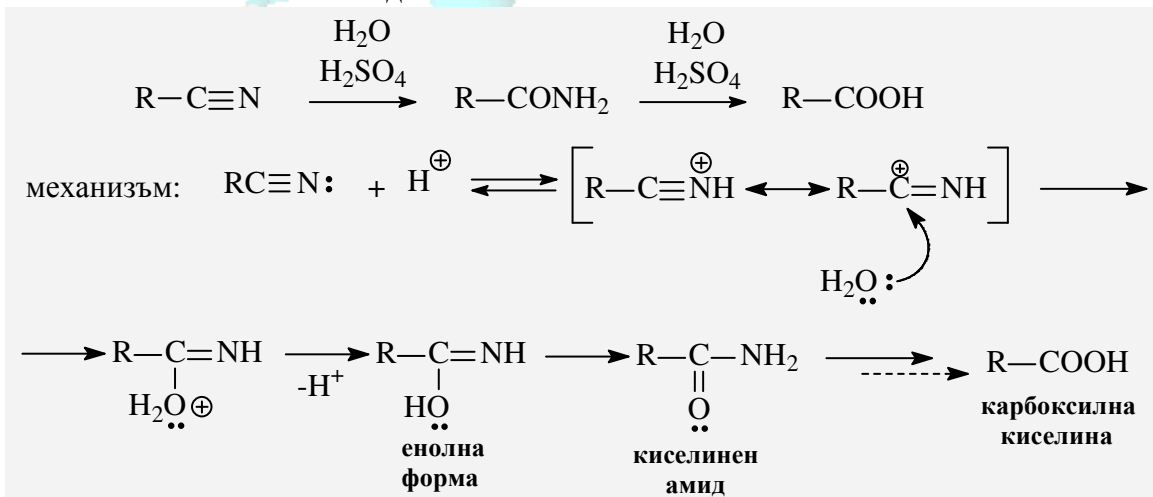
(в) **от алкилирани ароматни съединения** се получават ароматни киселини – винаги до карбоксилна група се окислява онзи въглероден атом, който е непосредствено свързан с ароматното ядро:



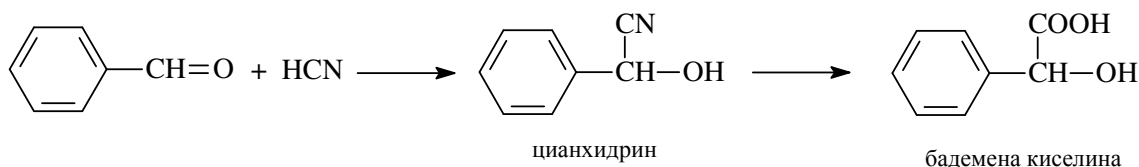
От толуол (евтина суровина!) се получава бензоена, от *o*-ксилол – фталова, от β -пи-колин – никотинова киселина и т. н.

II. Чрез хидролиза

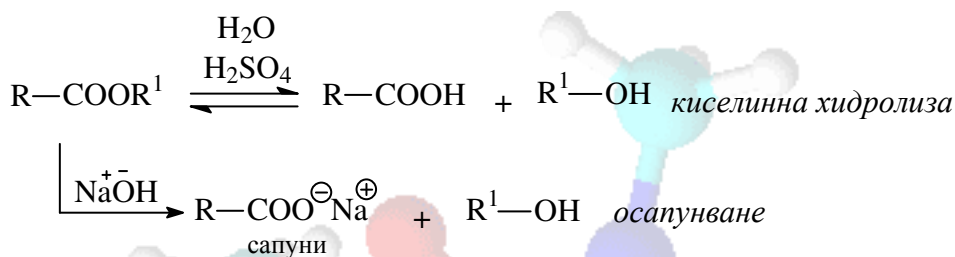
(1) хидролиза на киселинни нитрили (алкилцианиди, $R-C\equiv N$) – междинен продукт е съответният киселинен амид.



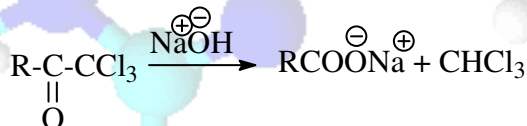
Този тип хидролиза има универсално приложение, например за синтез на α - или β -хидроксикиселини от съответните цианхидрини, които са леснодостъпни. От алдехиди и кетони с циановодород се получават α -хидроксинитрили, а от епоксиди – през β -хидроксинитрили – β -хидроксикиселини:



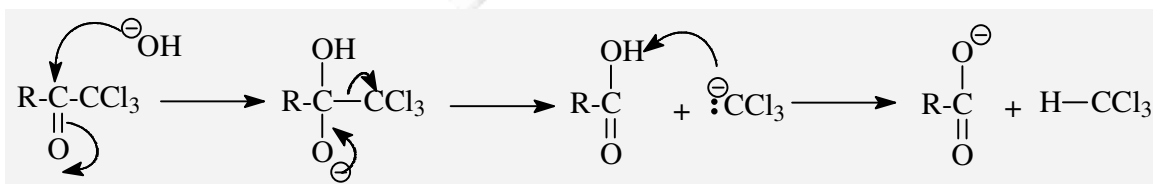
(2) **хидролиза на естери**; протича както в кисела, така и в алкална среда, но в кисела среда реакцията е равновесна и превръщането е непълно, докато в присъствие на основа добивът е близък до 100 %. Разбира се, че натриевата сол трябва да се подкисли, за да се превърне в Н-формата на киселината.



Един общ метод за получаване на киселини чрез алкална хидролиза използва като изходни вещества **трихалогенометилкетони**, които в хода на реакцията губят халоформ (напр. хлороформ) и дават карбоксилна киселина (като натриева сол) с един въглероден атом по-малко:



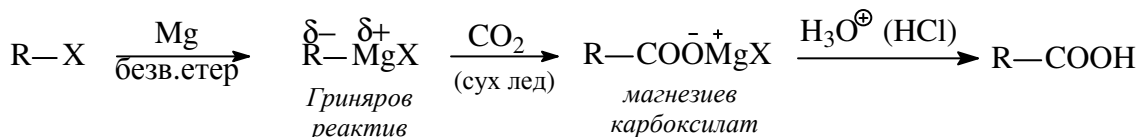
Механизъм:



Методът е известен като *халоформена реакция*.

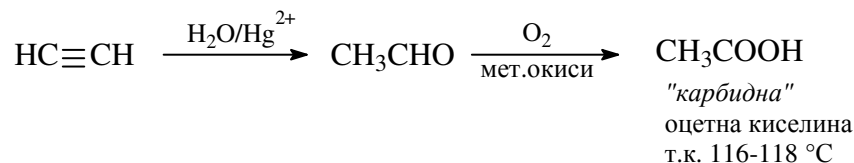
III. По ГРИНЯР (Grignard):

Гриняровите реактиви се присъединяват нуклеофилно към въглероден диоксид („сух лед“) и полученият магнезиев карбоксилат след подкисляване дава карбоксилната киселина с почти количествен добив:



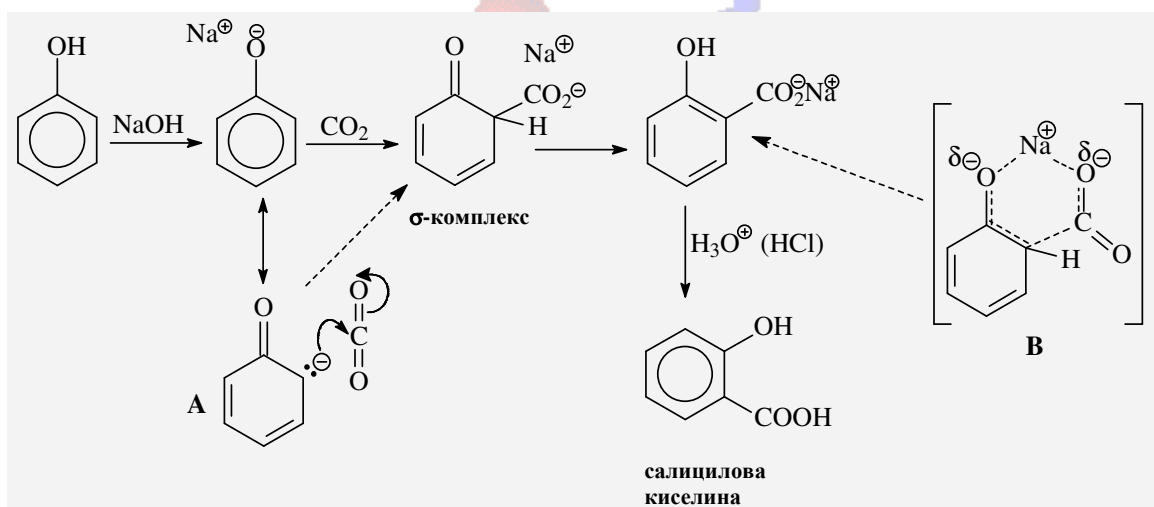
III. СПЕЦИАЛНИ МЕТОДИ (за получаването на някои по-важни киселини)

(1) **Оцетна киселина** – получава се промишлено и в бита чрез ферментация на вино („винен оцет“) за нуждите на кулинарията. Концентрацията на киселината в оцета обикновено е 3-6 %. Синтетичната оцетна киселина най-евтино се добива при окисление на ацеталдехид, който на свой ред е леснодостъпен по *реакцията на Кучеров* от ацетилен. Така получена, тя често се нарича „карбидна“ оцетна киселина.



Безводната оцетна киселина (със съдържание на вода под 0.2 %) замръзва при 16.6 °C в едри призматични кристали – подобни на лед – и затова се нарича „ледена оцетна киселина“².

(2) **Салицилова киселина**³ – *реакция на Колбе-Шмит*⁴ (Kolbe-Schmitt). Реакцията се провежда в автоклав при около 125 °C и налягане 100 атм. Известно е, че фенолът е активирана ароматна система, но въпреки това не може да реагира с толкова слаб електрофил като въглеродния диоксид. Обаче фенолатният йон е още по-активиран поради силния положителен мезомерен ефект на фенолатния йон, носещ цял отрицателен товар. Това прави възможно електрофилното заместване при ориентация на *o*- и *p*-място.



В горната схема образуването на σ -комплекса лесно може да се обясни с граничната структура **A** на фенолатния йон. Във формирането на σ -комплекса координираща роля играе и натриевият йон, който стабилизира преходното състояние (вж. формула **B**). *Орто*-изомерът силно преобладава (региоселективна реакция) заради стабилизирането на **B**, което не би било възможно при свързване на *p*-място.

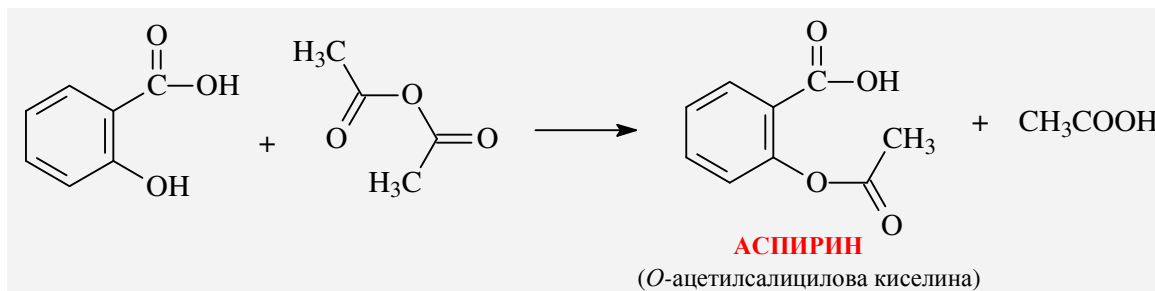
Салициловата киселина намира приложение в медицината (за външно приложение) и в бита (за консервиране). Но най-известно е използването ѝ като суровина за син-

² Glacial acetic acid; вж. http://en.wikipedia.org/wiki/Acetic_acid

³ Наименованието произлиза от латинското име на бялата върба (*Salix alba*), откъдето е изолирана.

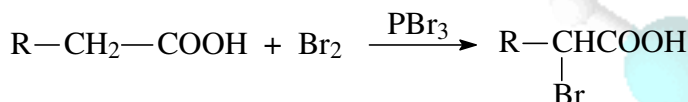
⁴ http://en.wikipedia.org/wiki/Kolbe%E2%80%93Schmitt_reaction

теза на **аспирин** (от сътрудници на фирмата *Bayer* 1899 г.)⁵ чрез ацетилиране на фенолната група с помощта на оцетен анхидрид*:

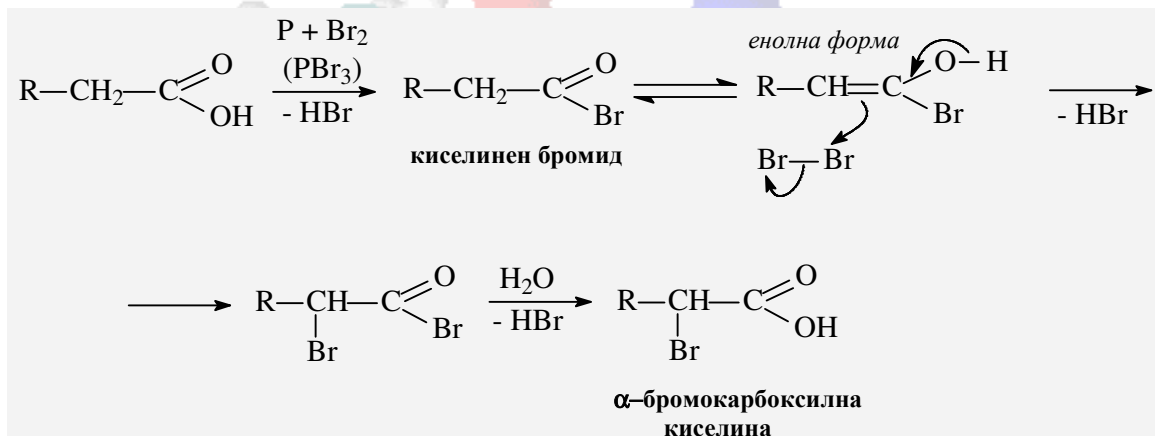


(3) Халогенирани киселини:

(а) Реакция на **Хел-Фолхард-Зелински** (*Hell-Volhard-Zelinsky*)⁶: Бромиране на карбоксилни киселини на α-място в присъствие на фосфорен трибромид, който се образува *in situ* от червен фосфор и бром:



Механизъм: първоначално възниква ацилбромид, който по-лесно се енолизира; нататък бромирането протича като елетрофилно присъединяване към алкени:



Тази реакция може да се причисли също и към химичните свойства, които засягат въглеродородния остатък на карбоксилните киселини.

(б) β-Халогенираните киселини се получават чрез спрегнато нуклеофилно присъединяване към α,β-ненаситени карбоксилни киселини:

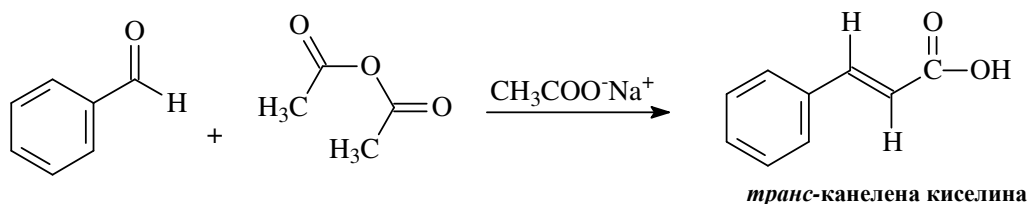


⁵ За откриването на аспирина вж. <http://www.bmj.com/content/321/7276/1591.full>

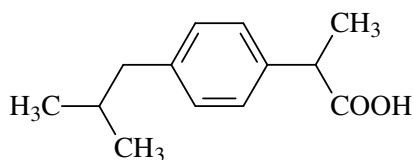
* Добре е тази реакция да се знае от всеки фармацевт през време на цялата му активна дейност като признак на професионализъм.

⁶ Вж. http://en.wikipedia.org/wiki/Hell-Volhard-Zelinsky_halogenation

(4) **Канелена киселина** – чрез синтеза на *Перкин*,⁷ реакция от алдолен тип (вж. при алдехиди и кетони); от бензалдехид и оцетен анхидрид в присъствие на базичен катализатор (натриев ацетат, калиев карбонат и др.)⁸:



(5) **Ибупрофен** – важно лекарствено вещество, представлява наситена мастна монокарбоксилна киселина, съдържаща *p*-фениленов остатък. Генеричното му наименование произлиза от **изо**бутил**фенил**пропанова киселина. Той е често използван нестероиден противовъзпалителен препарат за лечение на болки, висока температура и възпалителни процеси, наред с аспирин и парацетамол. В литературата са описани много методи за синтетичното му производство, синтезът е относително сложен и многостадийен⁹. В практиката се използва рацемичната форма.



ибупрофен

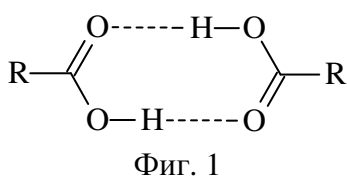
(*R,S*)-2-[4-(2-метилпропил)фенил]пропанова киселина

Търговски наименования: Brufen, Nurofen, Advil и др.

Въведен е през 1961 г. от английския химик *Стюарт Адамс* (Stewart Adams) чрез фирмата *Boots*.

ФИЗИЧНИ СВОЙСТВА

Първите четири киселини от хомоложния ред на наситените мастни киселини се смесват с вода във всяко отношение, а с нарастване на молекулата разтворимостта пада. Висшите мастни киселини са неразтворими, но техните алкални соли се разтварят и са повърхостноактивни (известни като *сапуни*). Бензоената киселина (т. т. 122 °C) е разтворима в гореща и неразтворима в студена вода. Разтворимостта във вода е лесно обяснима с възможността за междумолекулни водородни връзки.



Температурите на кипене на карбоксилните киселини са относително високи поради образуването на стабилни междумолекулни димери (Фиг.1). Така например мравчената киселина (м.м. 46) кипи при 101 °C, а оцетната (м.м. 60) – при 118 °C. За сравнение: етиловият алкохол (м.м. също 46) кипи при 78 °C.

Низшите мастни киселини (мравчена, оцетна) имат остра дразнеща миризма. Маслената, изомаслената и валериановите киселини се съдържат в някои сортове европейски сирена и придават характерния пикантен аромат. Висшите мастни киселини са твърди вещества без миризма.

⁷ Вж. http://en.wikipedia.org/wiki/Perkin_reaction; всъщност правилното произношение е „Пъркин“.

⁸ Механизмът е даден при алдолни реакции в раздела „Алдехиди и кетони“; може да го намерите също в Уикипедията или в Ръководството за упражнения по органична химия.

⁹ За по-любопытелните читатели препоръчвам:

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ed100892p?journalCode=jceda8>

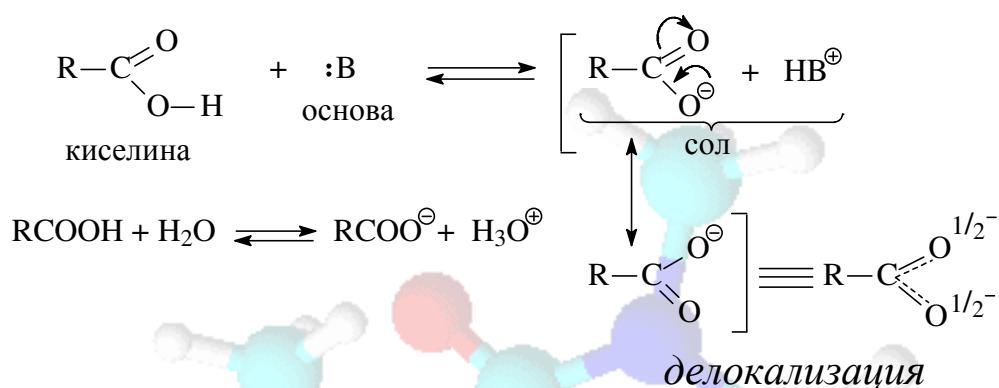
ИЧ спектри. Карбонилната група от $-\text{COOH}$ се проявява като валентно трептене при $1705\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$, докато хидроксилната поражда силна и много широка ивица за валентни трептения на полиасоциирани $\text{O}\cdots\text{H}$ връзки в интервала $2500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$.

^1H -ЯМР спектри. Протонът от $-\text{COOH}$ поради бърз обмен обикновено дава „разлят“ (разширен) сигнал в интервала $\delta = 10 - 15$ м.ч. В оцетната киселина той е при $\delta = 11.4$ м.ч., а метиловата група се появява като характерен остър синглет за 3H при $\delta = 2.10$ м.ч.

ХИМИЧНИ СВОЙСТВА

Най-важното свойство на карбоксилните киселини е тяхната киселинност!

(1) **КИСЕЛИННОСТ.** Нека разгледаме киселинно-основното равновесие:



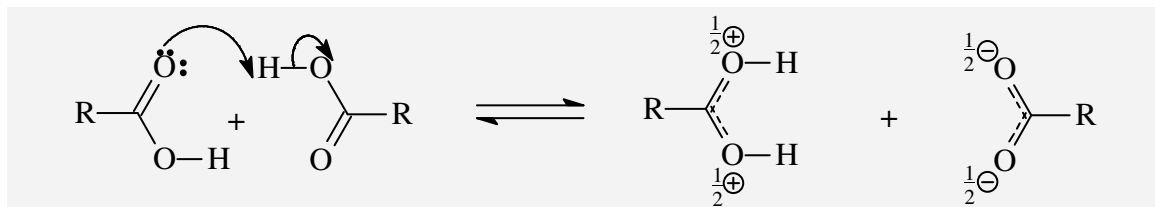
Делокализацията на отрицателния заряд стабилизира карбоксилатния йон и допринася за изтегляне на киселинно-основното равновесие надясно.

Във водна среда ролята на база играе водната молекула. Равновесната константа се дава с познатия израз (концентрацията на водата се включва в константата):

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{RCOO}^-]}{[\text{RCOOH}]}$$

Мярка за силата на киселините е величината $pK_a = -\lg K_a$. Колкото по-ниска е стойността на pK_a , толкова по-силна е киселината във водна среда. За карбоксилните киселини pK_a обикновено е в интервала $4\text{--}5$ pK_a -единици.

В безводна среда се осъществява *автопротолиза*:



Така че трябва да се има предвид и слабата основност на карбоксилната група.

Влияние на заместителите върху киселинността. От значение са както заместителите с индукционен, така и спрегнатите с карбонилната група заместители с мезомерен ефект.

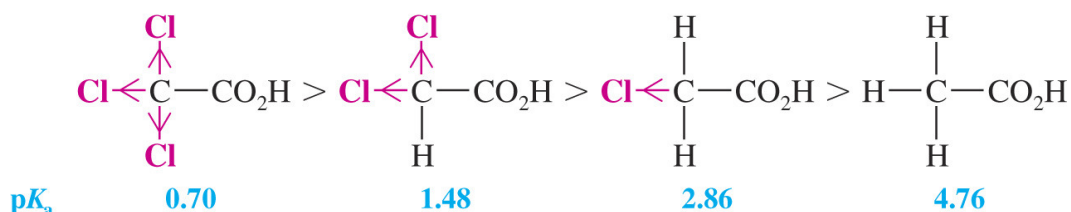
Киселина	pK_a
CH_3COOH	4,8
$\text{Cl-CH}_2\text{COOH}$	2,9
Cl_2CHCOOH	1,3
Cl_3CCOOH	0,7

расте ИНДУКЦИОННИЯТ ЕФЕКТ

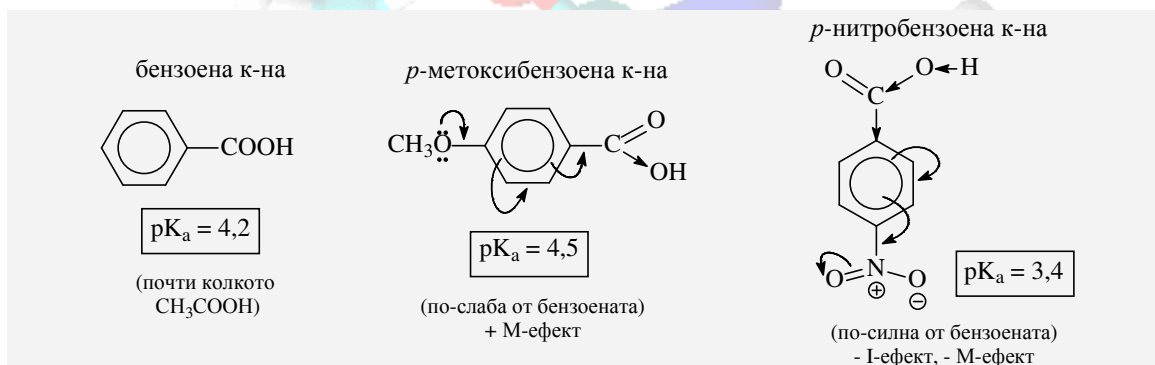
~ 10 000 пъти по-силна от оцетната

За сравнение H_2O : $pK_a = 15,7$

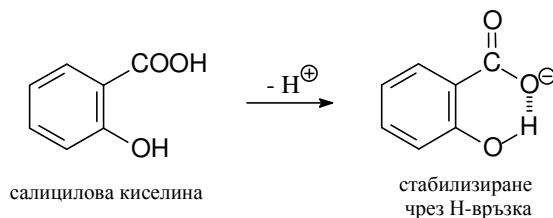
Както е известно, индукционният ефект на хлорните атоми е адитивен и в резултат на това например ди- и трихлорооцетната киселина са по-силни дори от фосфорната киселина ($pK_a = 2.15$).



При ароматните карбоксилни киселини решаващ е мезомерният ефект. Бензоените киселини се влияят силно от +M- или -M-заместители, особено когато са в *орто*- или *пара*-положение:

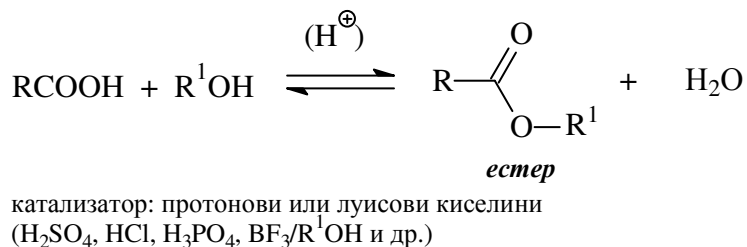


Салициловата киселина ($pK_a = 2.98$) е по-силна от бензоената (над 10 пъти), но това се дължи по-скоро на допълнителната стабилизация на карбоксилатния йон чрез вътрешномолекулна водородна връзка:



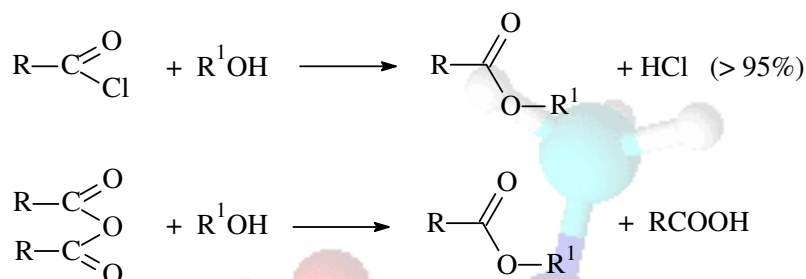
2. ЕСТЕРИ¹⁰

(а) чрез пряка естерификация с алкохоли (R^1OH):



Механизмът на този равновесен процес е разгледан подробно в раздела „Алкохоли и феноли“.

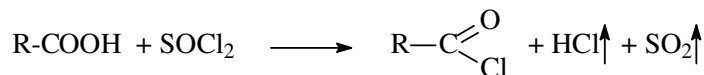
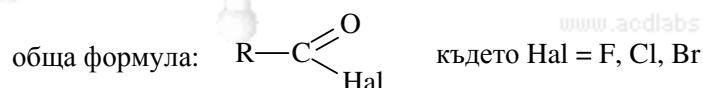
(б) чрез *O*-ацилиране на хидроксилна група в алкохоли или феноли с помощта на ацилхалогениди или анхидриди:



Тези реакции са необратими и дават почти количествени добиви. Забележете, че от анхидрида се оползотворява само единият ацилен остатък, а другият се отделя като свободна киселина.

3. КИСЕЛИННИ ХАЛОГЕНИДИ (ацилхалогениди)¹⁰:

Ацилфлуоридите са извънредно реактивоспособни и се съхраняват в специални ампули от резистентни материали (стъклото се разяжда от HF , обрзуващ се при хидролиза). Ацилйодидите са нестабилни и са практически без значение. Най-приложими са ацилхлоридите и ацилбромидите:



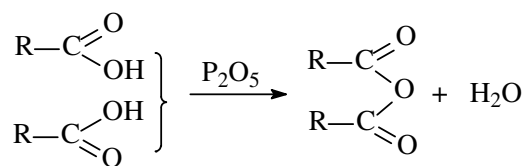
($SOCl_2$, $SOBr_2$, PCl_3 , $POCl_3$, PBr_3 , PCl_5 и др.)

Методът с тионилхлорид ($SOCl_2$) е най-удобен, тъй като излишният тионилхлорид накрая лесно се отстранява чрез дестилация, а хлороводородът и серният диоксид, бидейки газове, излитат по време на взаимодействието и в реакционния съд остава единствено продуктът и то със задоволителна чистота.

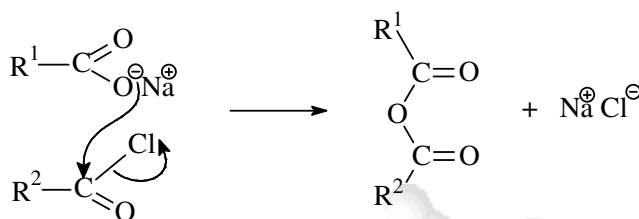
¹⁰ По-подробно тези съединения се разглеждат в раздела „Функционални производни на карбоксилните киселини“. Тук са посочени главно онези методи за получаването им, които представляват химични свойства на карбоксилните киселини.

4. КИСЕЛИННИ АНХИДРИДИ ¹⁰

От два мола карбоксилни киселини с помощта на обезводняващо средство се получават простите (симетрични) анхидриди:

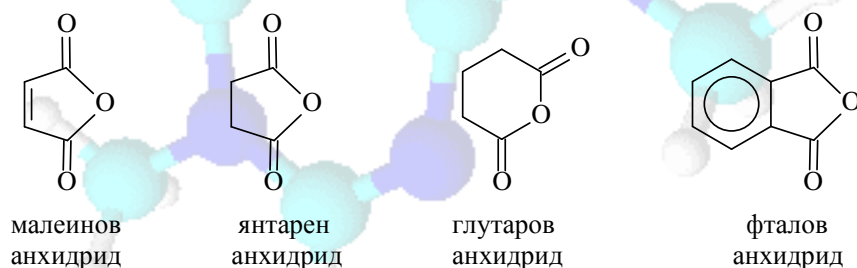


Смесени анхидриди най-лесно се синтезират от киселинен халогенид и алкален карбоксилат:



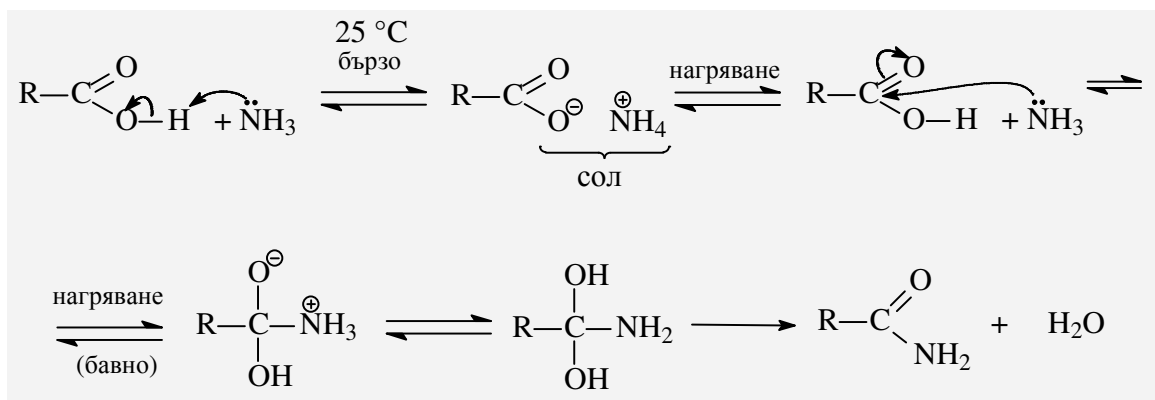
При хидролиза киселинните анхидриди дават два мола карбоксилна киселина.

Дикарбоксилните киселини лесно дават циклични анхидриди, особено когато пространствено е възможно образуването на стабилни 5-,6- или 7-атомни пръстени (тези анхидриди могат да се причислят към хетероциклените съединения с хетероатом кислород):



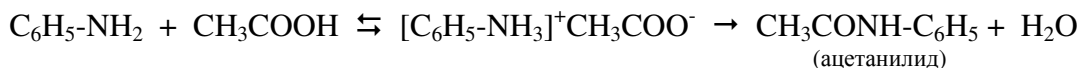
5. КИСЕЛИННИ АМИДИ ¹⁰ (много слаби основи! защо?):

Амониевите карбоксилати (напр. амониев ацетат) са нетрайни и при нагряване се разпадат обратно на киселина и амоняк (или амин).

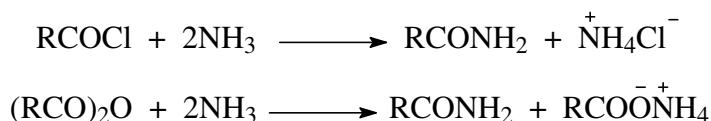


От тях при температура от порядъка на 200 °C се отделя вода и се получават амиди по горния механизъм. Аналогично протича реакцията с първични и вторични амини.

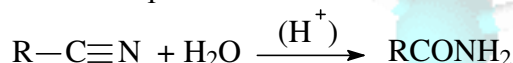
Ароматните амини не образуват с карбоксилни киселини трайни соли (защо?) и затова реагират до амиди при по-ниски температури. Характерен пример е синтезът на ацетанилид (*N*-фенилацетамид), който се осъществява още при 110-120 °C от анилин и оцетна киселина. Водата се извежда от реакционната смес чрез дестилация:



При много по-меки условия с амониак и амини реагират киселинните халогениди и анхидриди – също до амиди:



(б) при умерена хидролиза на нитрили:



По-нататъшната хидролиза на амида води до карбоксилна киселина (вж. получаване).

6. РЕДУКЦИЯ

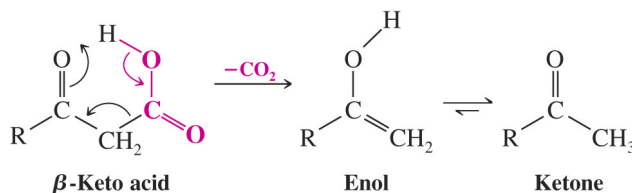
С литиевоалуминиев хидрид (LiAlH_4) карбоксилната група се редуцира обратно до първичния алкохол, от който би се получила чрез окисление:



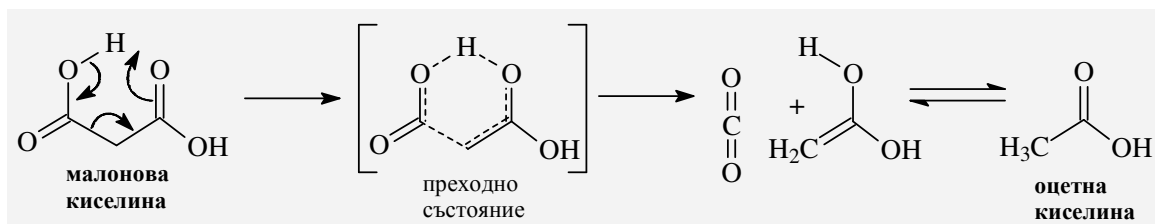
7. ДЕКАРБОКСИЛИРАНЕ ¹¹

Карбоксилни киселини, които на α -място имат заместител с поляризирана π -връзка, както и β,γ -ненаситени карбоксилни киселини лесно се декарбоксилват при нагряване. Механизмът включва синхронен цикличен шест-електронен пренос. По-долу са дадени няколко типични примери на декарбоксилване:

(1) β -Оксокиселините (като ацетоцетната киселина, $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOH}$) дават кетони:

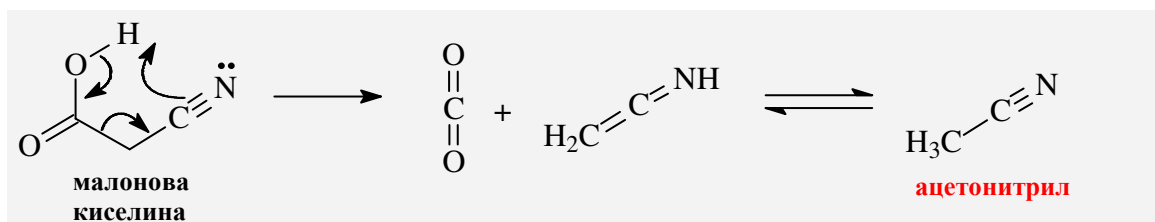


(2) β -Дикарбоксилни киселини, например маленова, се превръщат в монокарбоксилни киселини:



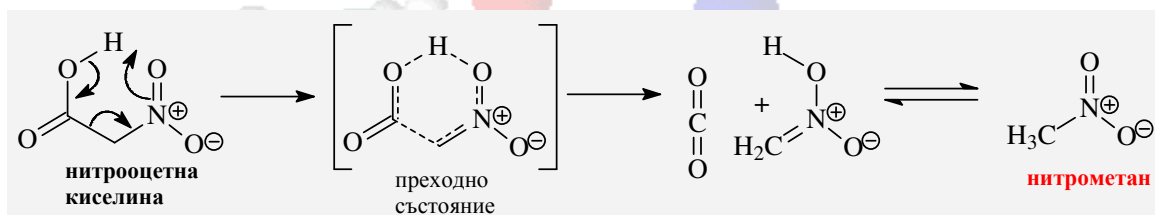
Това свойство на ацетоцетната и на малоновата киселина се използва много широко в органичния синтез¹¹.

(3) α -Цианокиселини, например цианоцетна киселина, лесно се декарбоксилат при нагряване до 100 °C:



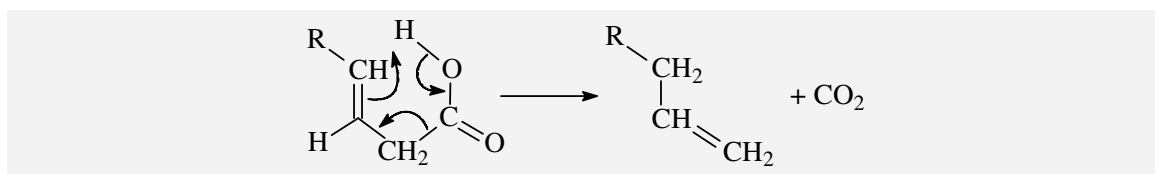
Ацетонитрилът е отличен органичен разтворител, смесва се с вода. Цианоцетната киселина се добива лесно от хлороцетна с алкален цианид (внимание – силна отрова!).

(4) α -Нитрооцетна киселина и нейните аналози дават нитроалкани:



Нитрометанът е добър стандартен разтворител в лабораторията по органична химия. Това е най-удобният метод за получаването му, тъй като нитрооцетната киселина е лесно достъпна от хлороцетна киселина и натриев нитрит.

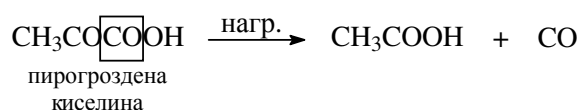
(5) 3-Бутенова киселина и нейни хомолози:



Това е метод за получаване на алкени.

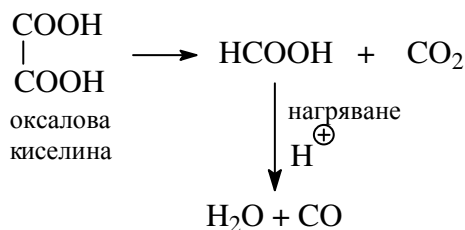
8. ДЕКАРБОНИЛИРАНЕ

α -Оксокиселините (напр. пирогроздена, глиоксалова) при нагряване отделят въглероден монооксид – декарбонилат се:



¹¹ Вж. също раздела „Ацетоцетов и малонов естер в органичния синтез”.

Оксаловата киселина при нагряване около 200 °C се разпада на два етапа – първо се декарбоксилира, а получаващата се мравчена киселина след това се декарбонилира:

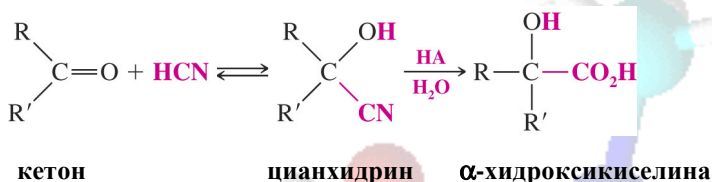


Процесът се катализира от минерална киселина (напр. сярна). Това е лабораторен метод за генериране на газообразен въглероден монооксид (внимание – коварна силна отрова!).

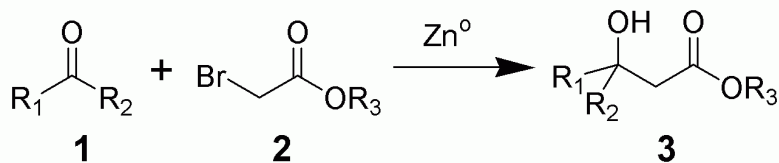
ХИДРОКСИКИСЕЛИНИ

Получаване:

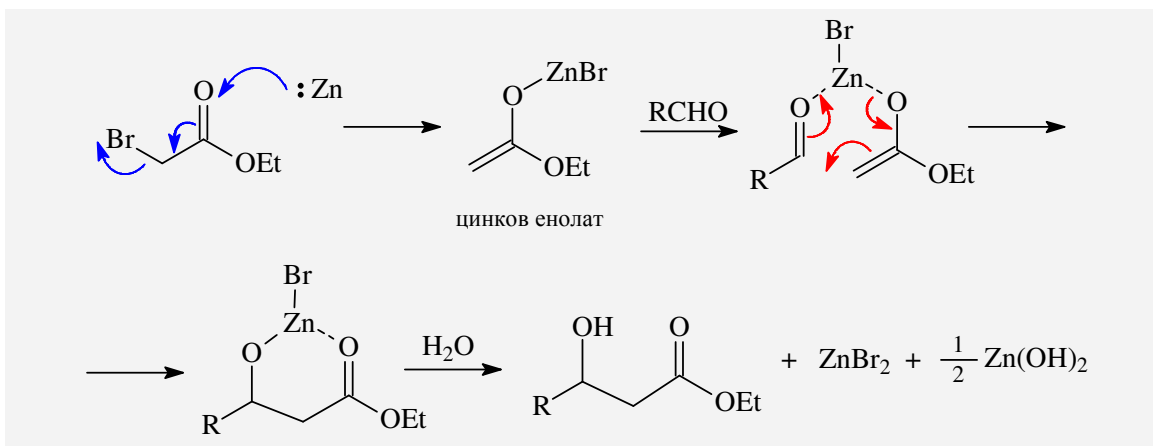
(а) Чрез хидролиза на цианхидрини се получават α-хидрокси киселини:



(б) Реакция на Реформатски¹² – синтез на β-хидрокси киселини от α-бромокарбоксилни естери и цинков прах:



Механизъм: от α-бромокарбоксилния естер **2** междинно се образува органоцинково съединение (енолат), което се присъединява нуклеофилно към алдехида или кетона (**1**). За простота механизмът по-долу е даден на примера на етил-α-бромоацетат с алдехид (R-CHO):



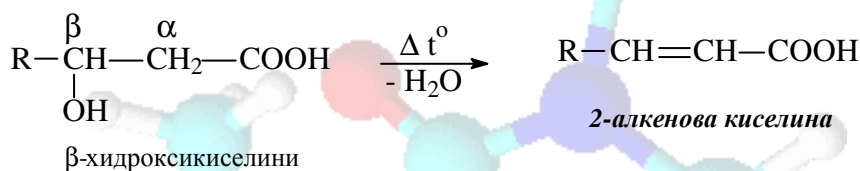
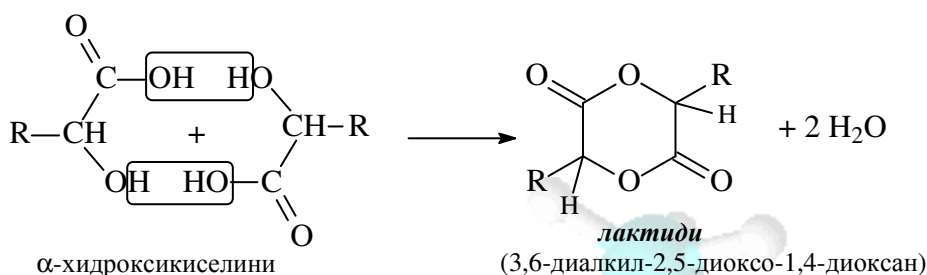
¹² Сергей Николаевич Реформатский (1860 – 1934) – руски химик, ученик на Зайцев.

Полученият естер на β -хидроксикиселината се превръща в самата киселина след хидролиза.

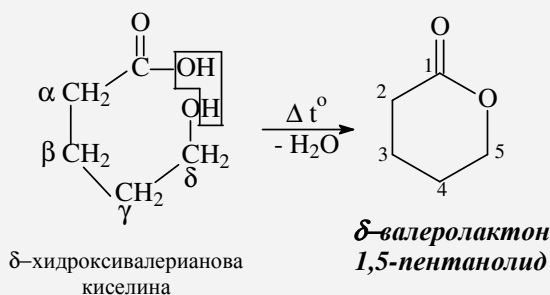
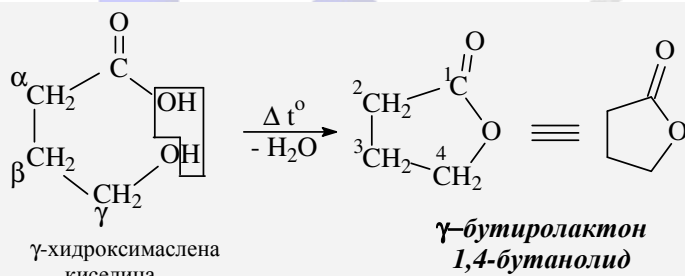
Химични свойства на хидроксиалкановите киселини

Обезводняване (дехидратация). Може да протече междумолекулно или вътрешномолекулно в зависимост от мястото на хидроксилната група по веригата. При това α -хидроксикиселините дават т. нар. **лактиди**, β -хидроксикиселините – **α,β -ненаситени киселини**, γ - и δ -хидроксикиселините – съответно γ - и δ -лактони, а ϵ -хидроксикиселините се превръщат по правило в **линейни полиестери**.

ЛАКТИДИ – от α -хидроксикиселини:

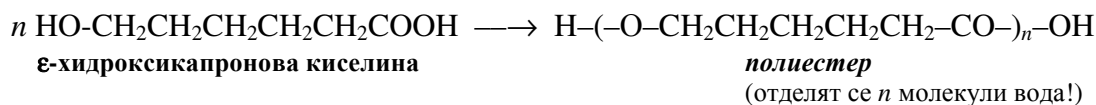


ЛАКТони – от γ - и δ -хидроксикиселини:

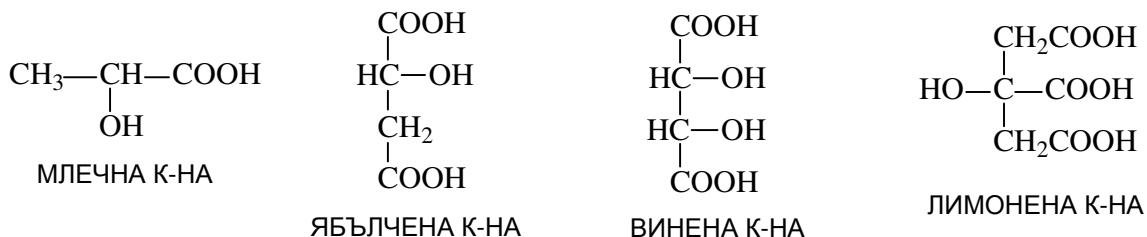


Систематично лактоните се наименуват като **олиди**. Всъщност те представляват вътрешномолекулни циклични естери и имат аналогични химични свойства.

ПОЛИЕСТЕРИ – от ε-Хидроксикиселини и от киселини с още по-отдалечена хидроксилна група:



По-важните хидроксикиселини са: млечна, ябълчена, винена, лимонена, салицилова (за строеж и наименования – вж. Таблицата на по-важните карбоксилни киселини).



L-(+)-Млечната киселина или (*S*)-млечната киселина е единият стереоизмер¹³, а другият, с огледален образ на конфигурацията, е D-(–)-млечната киселина или (*R*)-млечната киселина. L-(+)-Млечната киселина всъщност е биологически важният стереоизмер (натрупва се в мускулите при физическо натоварване; съдържа се в киселото мляко и т. н.). Ябълчената и винената киселина също имат стереоизомери. Изучени са лявовъртящата, дясновъртящата и мезо-винената киселина¹². Рацемичната смес (смес от равни количества лявовъртящ и дясновъртящ изомер) на винените киселини се нарича **гроздена киселина** (*Acidum ivicum*). Молекулата на лимонената киселина е ахирална и следователно няма стереоизомери.

АМИНОКИСЕЛИНИ. Поради особено голямото им значение за биологията, биохимията, фармацията и фармакологията, **аминокиселините** се разглеждат по-подробно в други раздели на учебната програма.¹⁴

Обърнете внимание, че подобно на хидроксикиселините, **аминокиселините** при нагряване също се обезводняват, като се превръщат съответно в 2,5-диоксопиперазини, ненаситени киселини, **лактами** и полиамиди в зависимост от отдалечеността на аминогрупата от карбоксилната група.

И. Иванов © 28 август 2011
Допълнения и подобрения: 11 април 2016
Bookmarks: 05.08.2016

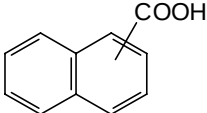
¹³ Стереохимията на хидроксикиселините се обсъжда по-подробно в раздела „Пространствена изомерия (стереоизомерия)“.

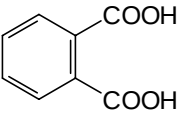
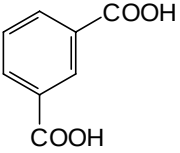
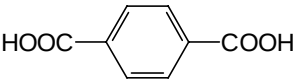
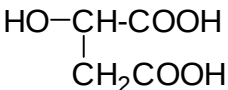
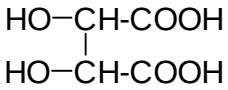
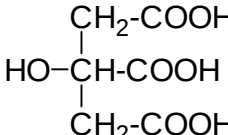
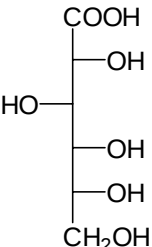
¹⁴ Вж. „Аминоалкохоли, аминафеноли и аминокиселини“; ~~бъдещият~~ раздел „Пептиди. Биологични (протеиногенни) α-аминокиселини. Синтез на полипептиди“ е ~~в процес на подготовка.~~
вече публикуван (юли 2016 г.)

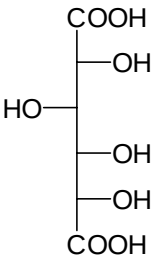
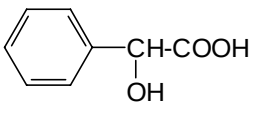
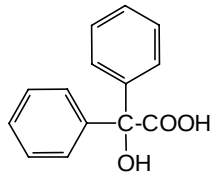
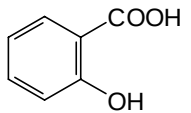
НАИМЕНОВАНИЯ

на най-важните карбоксилни киселини, техните соли и естери,
за изпита по органична химия във II курс - фармация

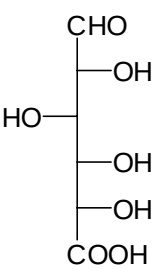
Формула	Тривиално наименование		
	Българско	Латинско (английско)	Соли и естери
I. Наситени алифатни монокарбоксилни киселини			
HCOOH	мравчена	<i>Ac. formicicum</i> (formic acid)	форм(и)ати
CH ₃ COOH	оцетна	<i>Ac. aceticum</i> (acetic acid)	ацетати
CH ₃ CH ₂ COOH	пропионова	<i>Ac. propionicum</i> (propionic acid)	пропионати
CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH	маслена	<i>Ac. butyricum</i> (butyric acid)	бутирати
(CH ₃) ₂ CH-COOH	изомаслена	<i>Ac. isobutyricum</i> (isobutiric acid)	изобутирати
CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	валерианова	<i>Ac. valerianicum</i> (valeric acid)	валерати
(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ COOH	изовалерианова	<i>Ac. isovalerianicum</i> (isovaleric acid)	изовалерати
CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	капронова	<i>Ac. capronicum</i> (caproic acid)	капроати
CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	палмитинова	<i>Ac. palmitinicum</i> (palmitic acid)	палмитати
CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	стеаринова	<i>Ac. stearinicum</i> (stearic acid)	стеарати
II. Наситени алифатни дикарбоксилни киселини			
(COOH) ₂	оксалова	<i>Ac. oxalicum</i> (oxalic acid)	оксалати

$\text{CH}_2(\text{COOH})_2$	малонова	<i>Ac. malonicum</i> (malonic acid)	малонати
$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	янтарна	<i>Ac. succinicum</i> (succinic acid)	сукцинати
$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	глутарова	<i>Ac. glutaricum</i> (glutaric acid)	глутарати
$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	адипинова	<i>Ac. adipinicum</i> (adipic acid)	адип(ин)ати
III. Ненаситени карбоксилни киселини			
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$	акрилова	<i>Ac. acrylicum</i> (acrylic acid)	акрилати
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	метакрилова	<i>Ac. methacrylicum</i> (methacrylic acid)	метакрилати
$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$	кротонова	<i>Ac. crotonicum</i> (crotonic acid)	кротонати
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$	канелена (цис-, транс-)	<i>Ac. cinnamicum</i> (cinnamic acid)	цинамати
$\text{CH}\equiv\text{C}-\text{COOH}$	пропиолова	<i>Ac. propiolicum</i> (propionic acid)	пропиолати
$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{COOH} \\ \parallel \\ \text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	малеинова	<i>Ac. maleicum</i> (maleic acid)	малеати
$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{COOH} \\ \parallel \\ \text{HOOC}-\text{CH} \end{array}$	фумарова	<i>Ac. fumaricum</i> (fumaric acid)	фумарати
IV. Ароматни карбоксилни киселини			
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{COOH}$	бензоена	<i>Ac. benzoicum</i> (benzoic acid)	бензоати
$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	толуилова (o-, m-, p-)	<i>Ac. tolulicum</i> (toluic acid)	тол(у)ати
	нафтоена (α-, β-)	<i>Ac. naphthoicum</i> (naphthoic acid)	нафтоати

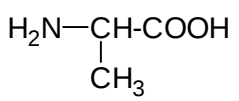
	фталова	<i>Ac. phthalicum</i> (phthalic acid)	фталати
	изофталова	<i>Ac. isophthalicum</i> (isophthalic acid)	изофталати
	терефталова	<i>Ac. terephthalicum</i> (terephthalic acid)	терефталати
V. Хидроксикарбоксилни киселини			
HO-CH ₂ -COOH	гликолова	<i>Ac. glycolicum</i> (glycolic acid)	гликолати
CH ₃ CH(OH)COOH	млечна (<i>D</i> -, <i>L</i> -)	<i>Ac. lacticum</i> (lactic acid)	лактати
	ябълчна (<i>D</i> -, <i>L</i> -)	<i>Ac. malicum</i> (malic acid)	малати
	винена (<i>D</i> -, <i>L</i> -) [(±)-гроздена]	<i>Ac. tartaricum</i> (tartaric acid) [<i>Ac. uvicum</i>] (uvic acid)	тартрати [увати]
	лимонена	<i>Ac. citricum</i> (citric acid)	цитрати
	D-глюконова	<i>Ac. gluconicum</i> (gluconic acid)	глюконати

	D-захарна	<i>Ac. saccharicum</i> (saccharic acid)	захарати
	бадемена	<i>Ac. mandelicum</i> (mandelic acid)	манделати
	бензилова	<i>Ac. benzilicum</i> (benzilic acid)	бензилати
	салицилова	<i>Ac. salicylicum</i> (salicylic acid)	салицилати

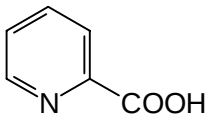
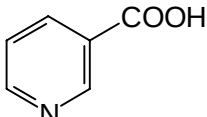
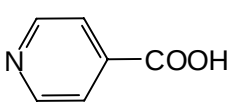
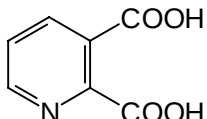
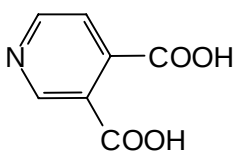
VI. Оксокарбоксилни киселини

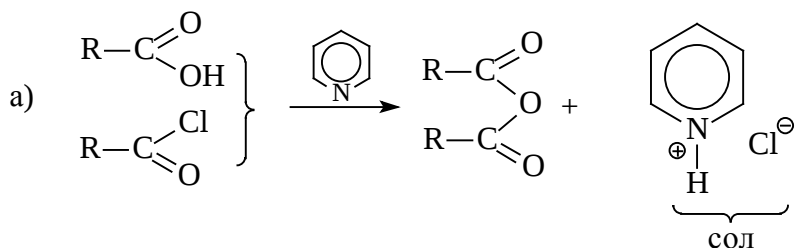
CH ₃ CO-COOH	пирогроздена	<i>Ac. pyruvicum</i> (pyruvic acid)	пирувати
CH ₃ CO-CH ₂ COOH	ацетоцетна	<i>Ac. acetoaceticum</i> (acetoacetic acid)	ацетоацетати
	D-глюкуронова	<i>Ac. glucuronicum</i> (glucuronic acid)	глюкуронати

VII. Аминокарбоксилни киселини

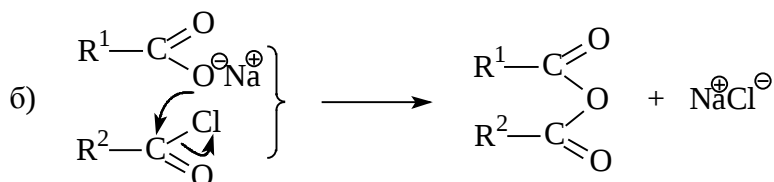
H ₂ N-CH ₂ -COOH	глицин	- (Glycine - Gly)	
	аланин	- (Alanine - Ala)	

$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ CH_2-OH	серин	- (Serine - Ser)	
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ CH_2-SH	цистеин	- (Cysteine - Cys)	
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	фенилаланин	- (Phenylalanine - Phe)	
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	тирозин	- (Tyrosine - Tyr)	
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ $\text{CH}_2-\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2$	триптофан	- (Tryptophan - Trp)	
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ $\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$	хистидин	- (Histidine - His)	
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ CH_2-COOH	аспарагинова	<i>Ac. asparaginicum</i> (aspartic acid)	аспартати
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$	глутаминова	<i>Ac. glutaminicum</i> (glutamic acid)	глутам(ин)ати
$\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})(\text{NH}_2)$	антранилова	<i>Ac. anthranilicum</i> (anthranilic acid)	антранилати
VIII. Хетероциклени карбоксилни киселини			
$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_2$	фууроена	- (furoic acid)	фууроати

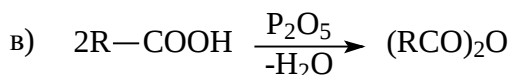
	пиколинова	<i>Ac. picolinicum</i> (picolinic acid)	пиколинати
	никотинова	<i>Ac. nicotinicum</i> (nicotinic acid)	никотинати
	изоникотинова	<i>Ac. isonicotinicum</i> (isonicotinic acid)	изоникотинати
	хинолинова	<i>Ac. quinolinicum</i> (quinolinic acid)	хинолинати
	цинхомеронова	<i>Ac. cinchomericum</i> (cinchomeric acid)	цинхомеронати



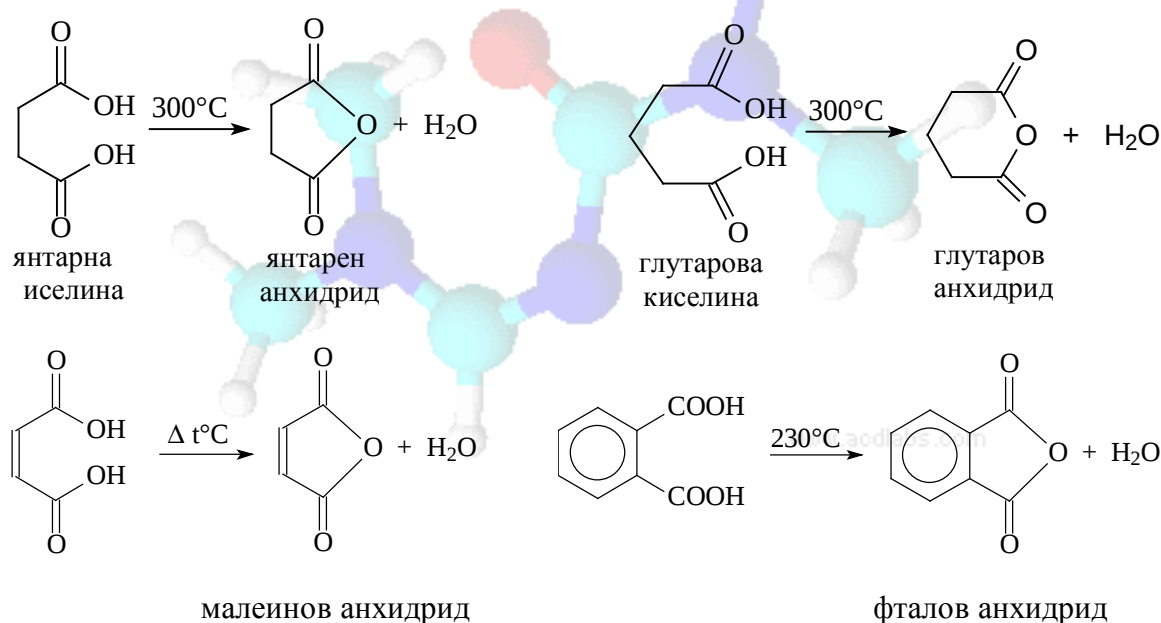
По този начин могат да се синтезират и смесени анхидриди.



Това е най-подходящият метод за получаване на смесени анхидриди.

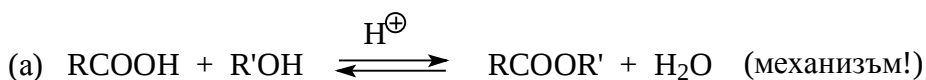


Цикличните анхидриди с 5- или 6-атомен пръстен се образуват спонтанно просто при загряване на 1,2-дикарбоксилни киселини:



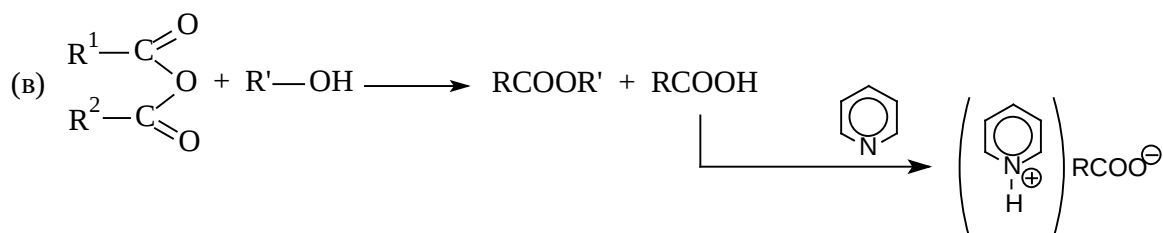
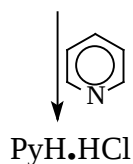
4. Естери (RCOOR'):

Получаване:



Това е познатата от алкохоли обратима реакция **естерификация**, катализирана от минерални киселини.

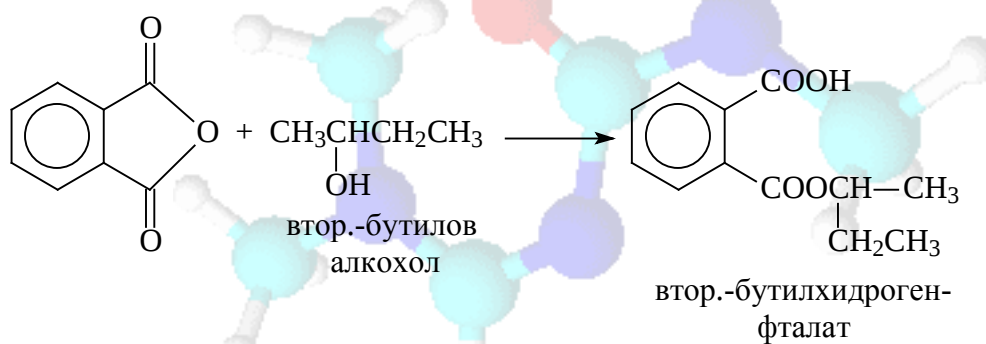
Естерифицирането на алкохоли протича необратимо, ако се използват ацилхалогениди или анхидриди. В реакционната средата често се добавя пиридин, който до-

$$\text{6) } \text{RCOCl} + \text{R'OH} \longrightarrow \text{RCOOR'} + \text{HCl}$$


Например:

$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} + \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC(=O)CH}_3 + \text{CH}_3\text{COOH}$

бензилацетат

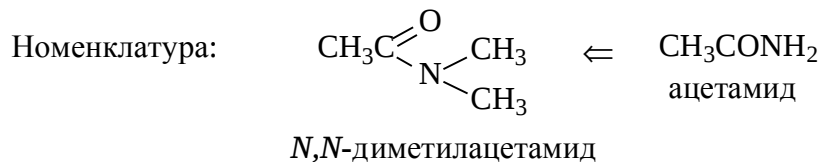

$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}' + \text{R}''-\text{OH} \xrightleftharpoons{\text{H}^+} \text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}'' + \text{R}'-\text{OH}$$

отдестилира се!
(нисш алкохол!)

Хімічні властивості:

- киселинна хидролиза – равновесен процес (вж. при алкохоли и при карбоксилни киселини)
- алкална хидролиза (напр. с NaOH) – необратима (осапунване).

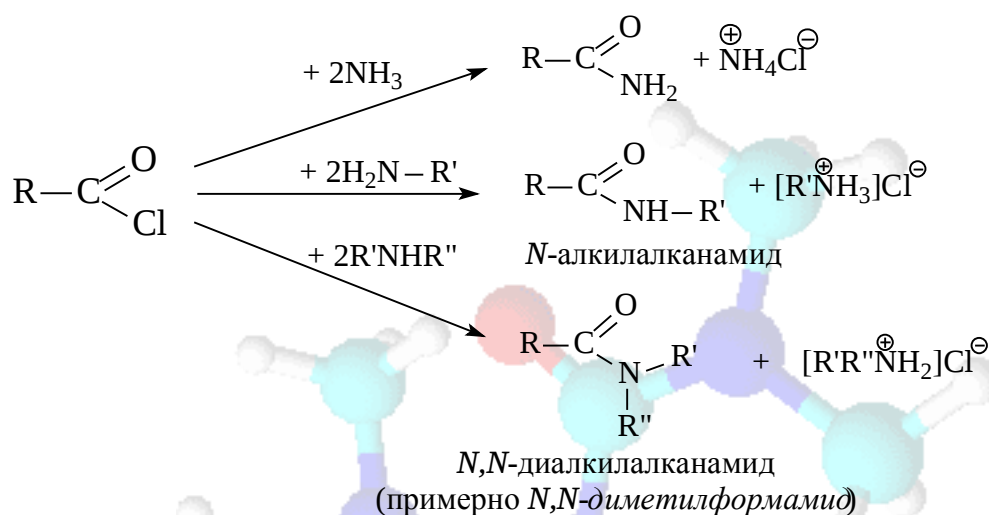
5. **Амиди** [първични **RCONH₂**, вторични **RCONHR'** и третични **RCON(R')₂**]:



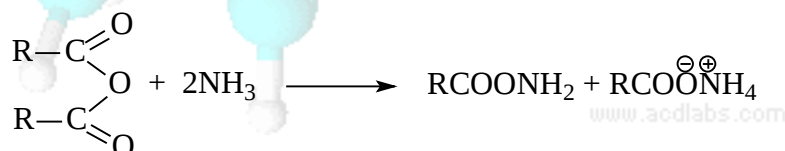
Асетамида по IUPAC се нарича **етанамид**, общо – **алканамиди**.

Получаване на амиди:

(а) от киселинни халогениди:



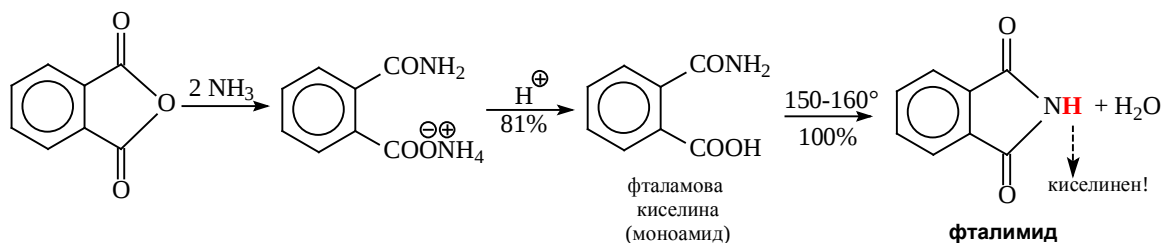
(б) от анхидриди:



(+ H₂N – R' → вторичен амид...)

(+ R' – NH – R'' → третичен амид...)

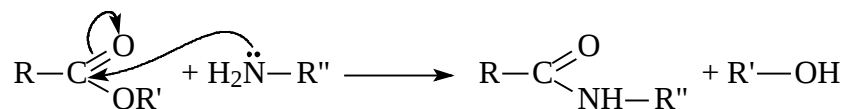
По този метод лесно се синтезира **фталимид**, който намира приложение за получаване на първични амини по метода на *Габриел*:



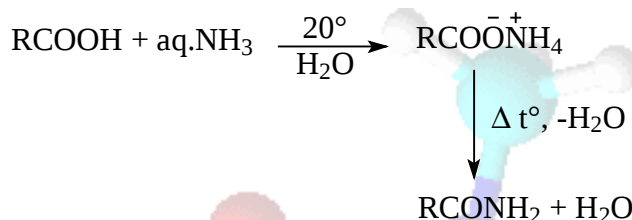
Имидите са циклични моноамиди на дикарбоксилни киселини (сукцинимид, глутаримид, малеимид, фталимид и т. н. – *напишете структурните им формули!*). Те могат да се причислят и към хетероциклените съединения.

N-Бромосукцинимид (NBS) е много добър реактив за бромране по реакцията *радикалово заместване (S_R)*. Киселинните имиди са относително силни NH-киселини и дават соли с алкални основи.

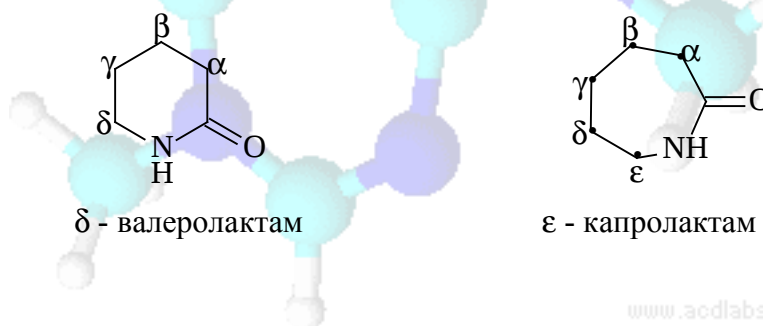
(в) от естери – реакцията протича по-бавно, отколкото с халогениди и анхидриди:



(г) от киселини с амоняк и амини – при обикновена температура се образува сол, която се обезводнява едва при нагряване над 200 °C:



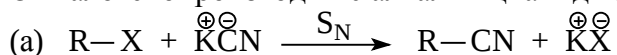
Лактамите са циклични амиди на аминокиселини (вж. там), например:



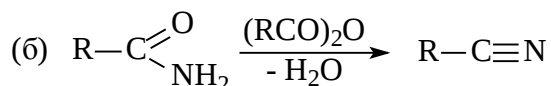
6. Нитрили (R-C[°]N). Наименования – според киселината, в която се превръщат след пълна хидролиза, напр. ацетонитрил CH₃CN, пропионитрил C₂H₅CN, бензонитрил C₆H₅CN и т. н.; по IUPAC съотв. етанонитрил, пропанонитрил, бутанонитрил и т. н.

Получаване:

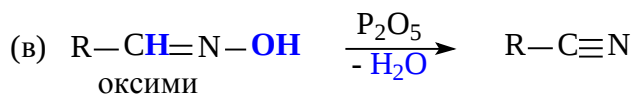
От халогенопроизводни с алкални цианиди (нуклеофилно заместване):



От амиди с обезводняващи средства:



От оксими с обезводняващи средства:

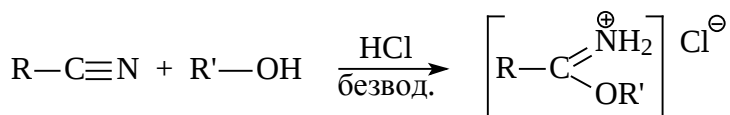


Химични свойства на нитрили. При хидролиза се превръщат последователно в амиди и в карбоксилни киселини:

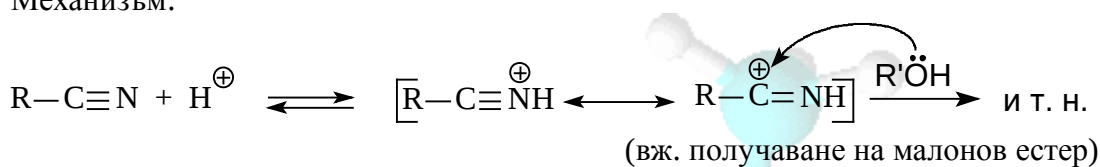


Други свойства – вж. получаване на имидоестери и амидини по-долу.

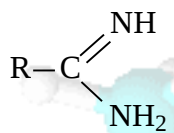
7. Имидоестери:



Механизъм:

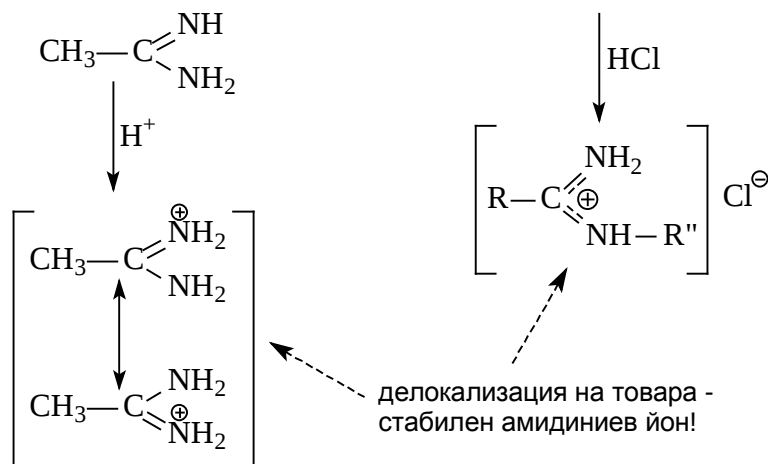
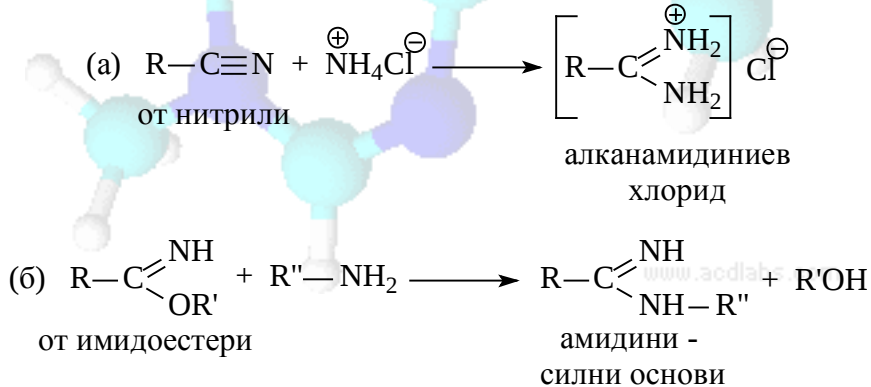


8. Амидини



При двата азотни атома може да има един, два или три въглеродородни остатъка.

Номенклатура: формаамидин, ацетаамидин, бензаамидин и т. н.



$$\begin{aligned} \text{(а)} \quad & \text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{Cl}}{\parallel}}\text{C} + 2 \text{H}_2\text{N}-\text{OH} \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{NH}-\text{OH}}{\parallel}}\text{C} + [\text{H}_3\text{N}^+-\text{OH}]\text{Cl}^- \\ & \qquad \qquad \text{гидроксиламин} \qquad \qquad \qquad \text{гидроксомува киселина} \\ \text{(б)} \quad & \text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{OR}'}{\parallel}}\text{C} + \text{H}_2\text{N}-\text{OH} \xrightarrow{-\text{R}'\text{OH}} \end{aligned}$$
$$\text{RCOCl} + 2\text{H}_2\text{NNH}_2 \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{NHNH}_2}{\text{C}}} + \text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{HCl}$$
$$\text{RCOCl} + \text{NaN}_3 \longrightarrow \text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N}^{\oplus}=\text{N}=\text{N}^{\ominus}: \end{array} + \text{Na}^+\text{Cl}^-$$
$$\text{R}-\underset{\text{H}}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{Cl}}{\text{C}}} + \text{:N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \longrightarrow \text{R}-\text{CH}=\text{C}=\text{O} + \left[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}^{\oplus}\text{H} \right] \text{Cl}^{\ominus}$$

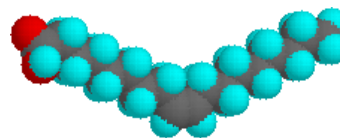
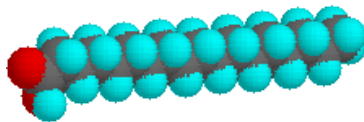
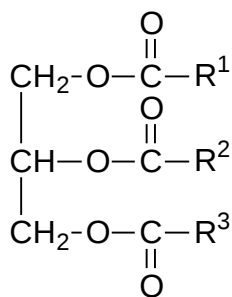
алкилкетен

$$\begin{array}{c}
 \text{R}-\text{CH}=\text{C}=\text{O} \\
 + \\
 \text{R}-\text{CH}=\text{C}=\text{O}
 \end{array}
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{H} \\
 | \\
 \text{R}-\text{C} \\
 | \\
 \text{R}-\text{CH} \\
 \parallel \\
 \text{O}
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \text{O} \\
 || \\
 \text{C} \\
 | \\
 \text{O}
 \end{array}$$
 дикетени



Липиди: триацилглицероли, глицерилтриалканоати; често се наричат неправилно “триглицериди”. Екстрахират се лесно с етер, хлороформ, бензин, толуен и др. неполярни разтворители.

7



триацилглицерол

стеаринова киселина

олеинова киселина

В състава на липидите преобладават киселините с четен брой С-атоми, например:

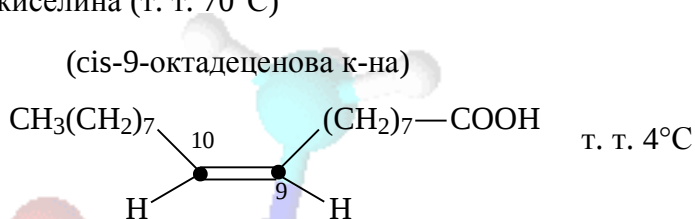
Наситени:

$\text{C}_{16} \rightarrow \text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$ палмитинова киселина (т.т. 63°C)

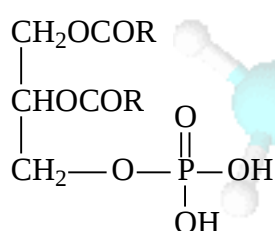
$\text{C}_{18} \rightarrow \text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$ стеаринова киселина (т. т. 70°C)

Ненаситени:

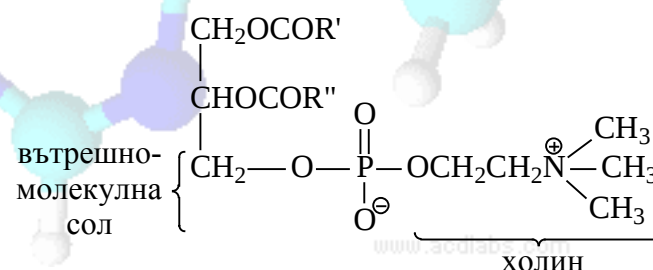
$\text{C}_{18} \rightarrow \text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$
олеинова киселина



Фосфолипиди



фосфатидна
киселина



фосфатиди: ЛЕЦИТИНИ

Повърхностно-активни вещества (ПАВ) – детергенти, тензиди: в малки концентрации понижават повърхностното напрежение на водни разтвори.

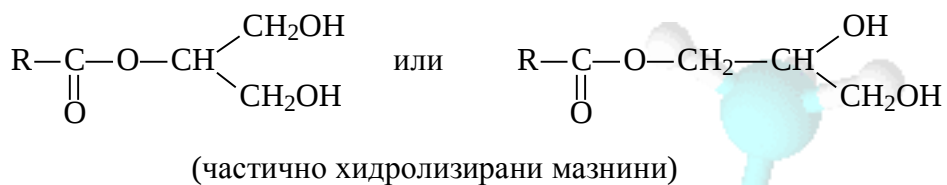
(а) Йоногенни ПАВ – соли, във вода се дисоциират, например *сапуните*:

RCOO^-Na^+ (pH > 7) ← алкални!

Неутрални детергенти (pH ~ 7):

анионен детергент	(1) $\text{C}_{12}\text{H}_{25}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ натриев <i>p</i> -додецилбензенсулфонат
катионен детергент	(2) $\left[\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+-\text{C}_{16}\text{H}_{33-n} \right] \text{Br}^-$ N-цетилпиридиниев бромид

(б) Нейоногенни ПАВ – не се разпадат на йони във воден разтвор:



Фосфолипидите също са повърхностноактивни вещества.



Оксокарбоксилни и дикарбоксилни киселини. Синтези с ацетоцетов и с малонов естер.

I. Оксокарбоксилни киселини

Алдехидкарбоксилни	Кетокарбоксилни
OHC—COOH глиоксалова киселина 2-оксоетанова киселина	$\text{CH}_3\text{CO—COOH}$ пирогроздена (Ac. pyruvicum) 2-оксопропанова киселина
$\text{OHC—CH}_2\text{—COOH}$ формилоцетна киселина 3-оксопропанова киселина	$\text{CH}_3\text{CO—CH}_2\text{—COOH}$ ацетоцетна киселина (Ac. acetoaceticum) 3-оксобутанова киселина

II. Дикарбоксилни киселини

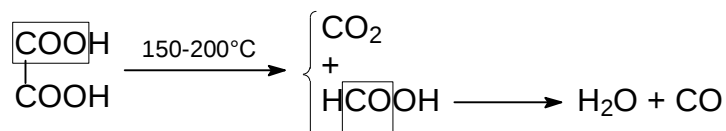
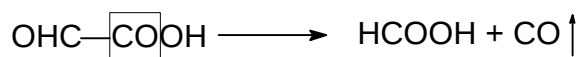
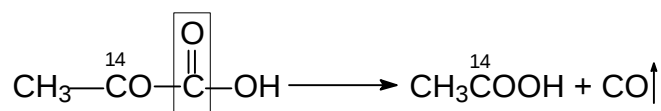
HOOC—COOH	оксалова (етандиова) киселина
$\text{HOOC—CH}_2\text{—COOH}$	малонова (пропандиова) киселина (Ac. malonicum)
$\text{HOOC—CH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$	янтарна (бутандиова) киселина (Ac. succinicum)
$\text{HOOC—(CH}_2)_3\text{—COOH}$	глутарова киселина
$\text{HOOC—(CH}_2)_4\text{—COOH}$	адипинова киселина
$\text{o-C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$ $\text{m-C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$ $\text{p-C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$	фталова киселина изофталова киселина терефталова киселина

Химични свойства

За оксокиселините е характерно елиминирането на въглероден монооксид или въглероден диоксид — в зависимост от мястото на карбонилната група. Кой точно въглероден атом се елиминира е било доказано с помощта на изотопно-белязани изходни съедине-

ния. За тази цел най-подходящ е изотопът ^{14}C (с период на полуразпад **5730 г.**), който излъчва меки β -лъчи (поток от електрони).

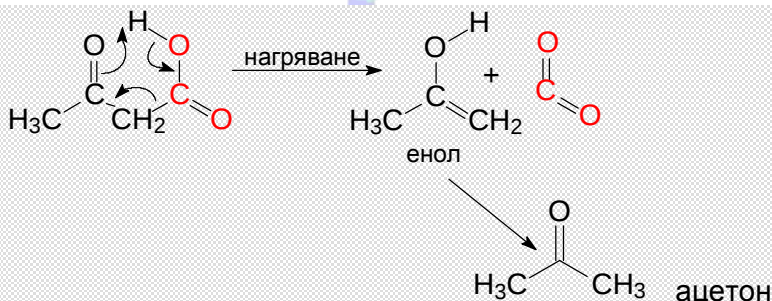
1. Декарбонилиране — типично за α -оксокиселините:



ускорява се от конц. H_2SO_4 !

2. Декарбоксилиране – типично за β -оксо- и β -дикарбоксилните киселини, например ацетоцетната и малоновата (през цикличен електронен пренос):

(а) $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOH}$
ацетоцетна
киселина



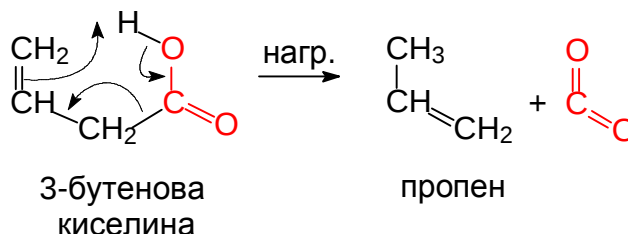
(б) $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{COOH} \xrightarrow{-\text{CO}_2} \text{CH}_3-\text{COOH}$
малонова киселина оцетна киселина

Други заместени с електроноакцепторни групи на α -място карбоксилни киселини също се декарбоксилират лесно [изразете механизма на тези реакции чрез цикличен електронен пренос по аналогия с пример (а)]:

(в) $\text{NC}-\text{CH}_2-\text{COOH} \xrightarrow{-\text{CO}_2} \text{NC}-\text{CH}_3$
цианоцетна киселина ацетонитрил

(г) $\text{O}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \xrightarrow{-\text{CO}_2} \text{O}_2\text{N}-\text{CH}_3$
нитрооцетна киселина нитрометан

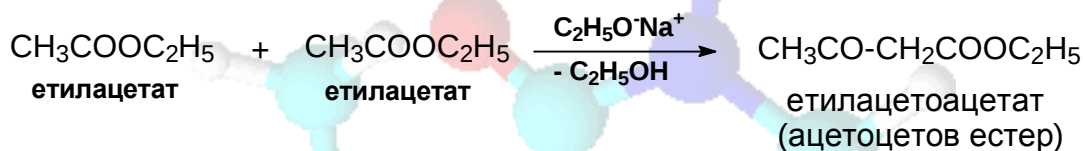
(д) аналогично разпадане се наблюдава и при β,γ -ненаситените киселини:



Ацетоцетов естер и синтези с него

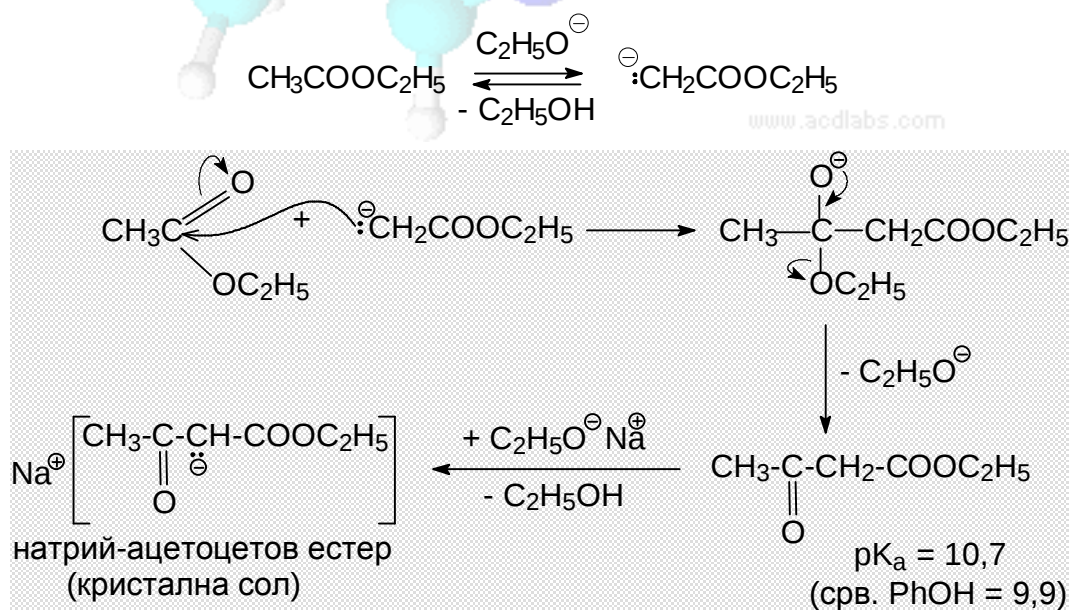
Под “ацетоцетов естер” обикновено се разбира **етилацетоацетат**, $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$. Безцветна течност с приятна плодова миризма, т. к. **180-181 °C**. По **IUPAC** се нарича **етил-3-оксобутаноат**.

1. Получаване — чрез *клайзенова естерна кондензация* от етил-ацетат в присъствие на натриев етоксид:



Реакцията е от алдолен тип!

Алдолен механизъм:

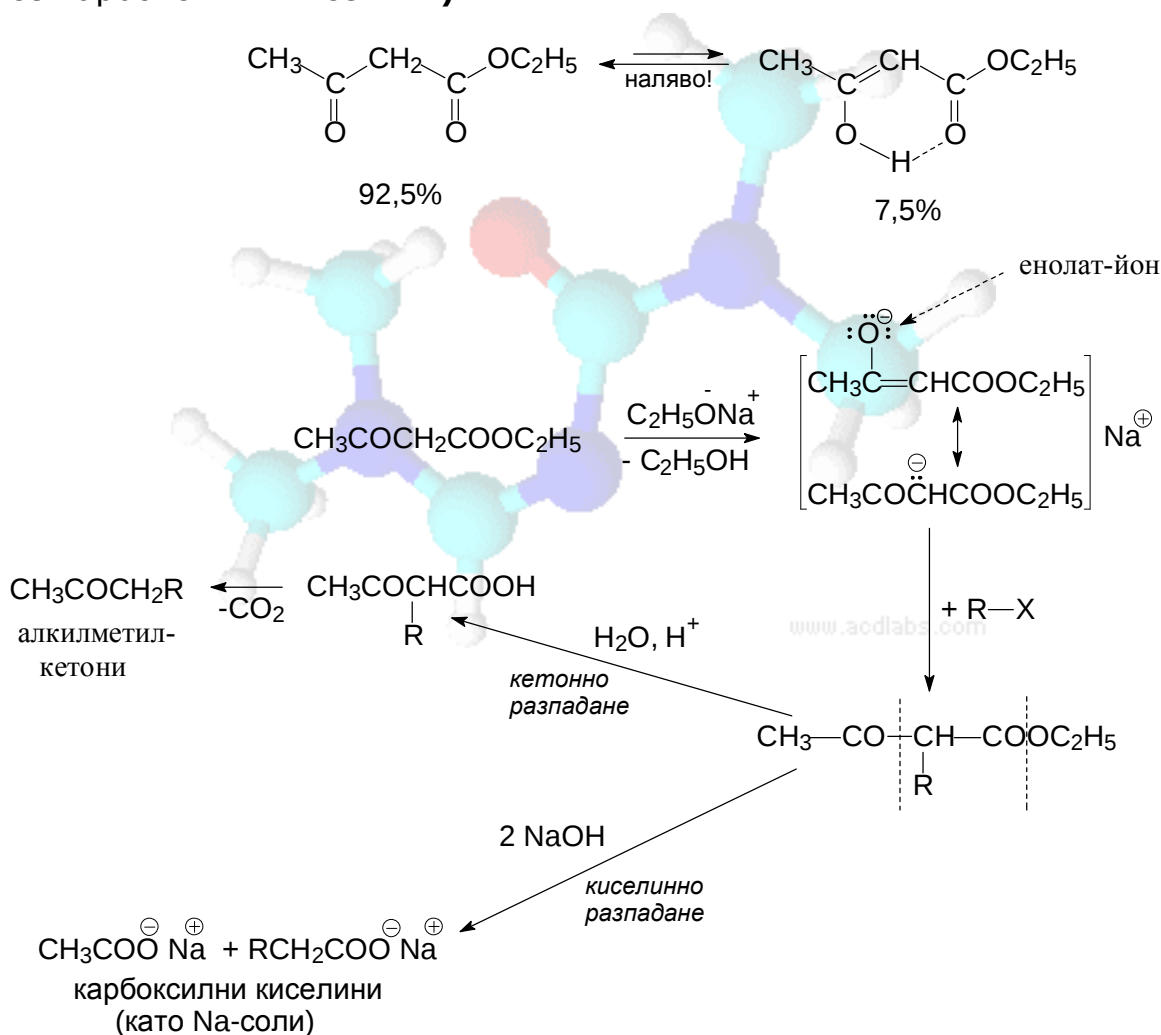


При смесване на натриевата сол с вода протича бърза хидролиза и неразтворимият етилацетоацетат се отделя като горен слой. Алкал-

ният воден слой трябва незабавно да се отдели, за да не настъпи осапунване.

2. Състав и приложение в органичния синтез:

В тавтомерната смес на ацетоцетовия естер се съдържа значително количество енолна форма. Той е доста силна СН/ОН-киселина ($pK_a = 10.7$) и под действието на база (напр. натриев етоксид) се превръща в резонансно стабилизиран анион с добре изразен нуклеофилен характер. Това дава възможност да се алкилира с помощта на халогенопроизводни чрез познатата реакция на нуклеофилно заместване. Получените (С-2)-заместени ацетоцетови естери се разпадат лесно както под действието на разредени киселини (*кетонно разпадане* – получават се заместени ацетони), така и под действието на основа (*киселинно разпадане* – образуват се карбоксилни киселини).



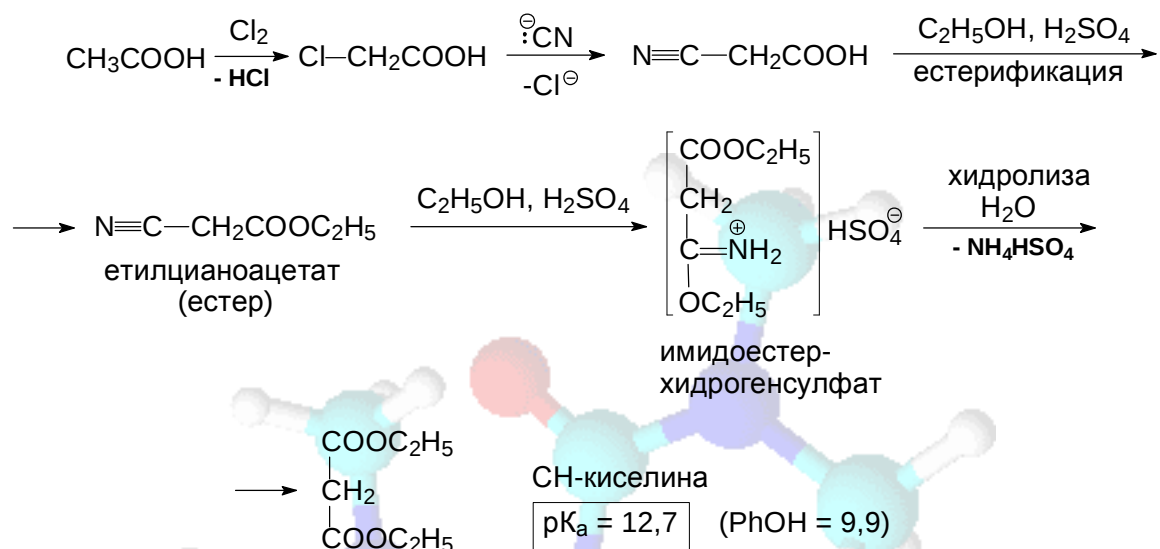
При подходящи условия могат да се осъществят и реакции на О-алкилиране на енолатния йон.

Малонов естер и синтези с него

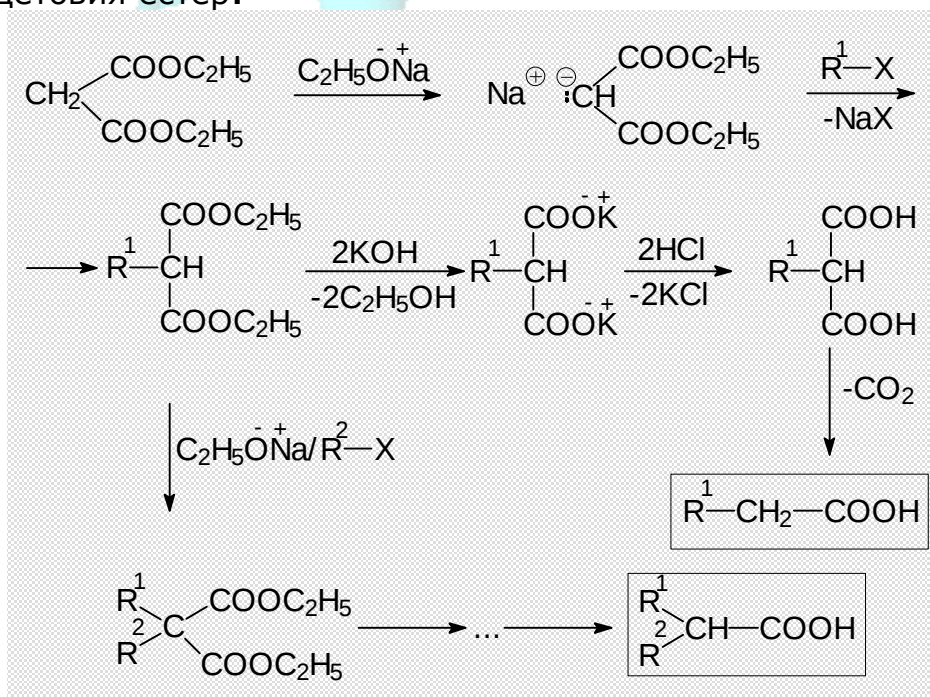
“Малонов естер” е прието да се нарича **диетилмалонатът**, съкратена формула: $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$. Безцветна течност с приятна плодова миризма, т. к. **198-199 °C**.

По **IUPAC** названието му е **диетилпропандиоат**.

1. Получаване: От цианоцетов естер с безводен етанол в присъствие на сярна киселина; накрая солта на имидоестера се смесва с вода, за да се хидролизира. Малоновият естер се отделя като неразтворим във водата по-лек органичен слой.



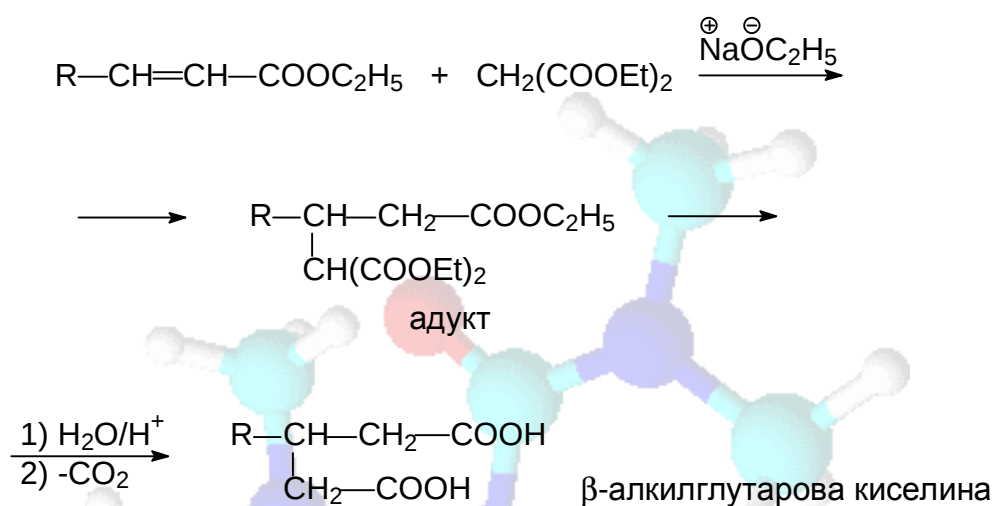
2. Строеж и приложение в органичния синтез — подобно на ацетоцетовия естер:



С помощта на халогенопроизводни и алкален алкоксид може последователно да се заместят един или два водородни атома в СН-киселинната метиленова група (вж. горната схема). По този начин могат да се получат разнообразни заместени оцетни киселини — общ метод за получаване на карбоксилни киселини.

3. Реакция на Михаел*:

α,β -Ненаситени карбонилни съединения присъединяват СН-киселини (например β -дикарбонилни съединения като малонов или ацетоцетов естер) в присъствие на силна основа (алкални алкоксиди, алкални амиди, метални хидриди и др.). По същество механизмът е спрегнато нуклеофилно присъединяване.



Под действието на етоксидния йон СН-киселинното съединение дава нуклеофилен карбанион, който се присъединява към β -въглеродния атом на спрегнатата електрофилна система, наричана често *михаелов акцептор*. Реакцията се означава като спрегнато нуклеофилно присъединяване (символ A'_N).

Задача: Напишете аналогично механизма на взаимодействието на канелен естер (етилцинамат) с ацетоцетов естер по Михаел и назовете крайния продукт.

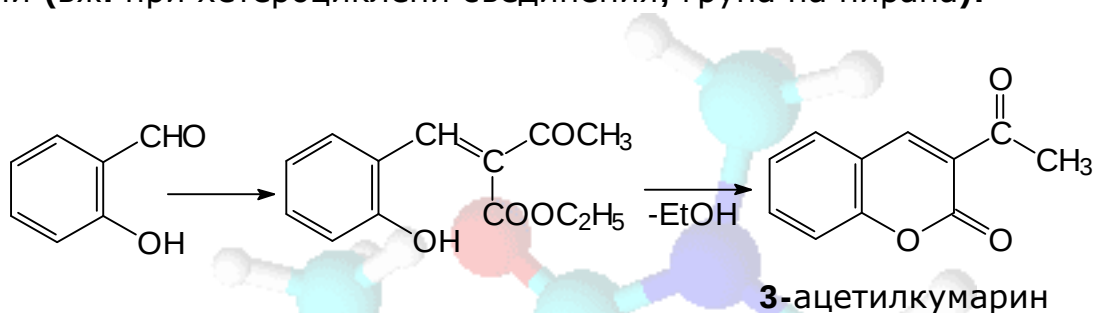
4. Реакция на Кнъвенагел:

Алдеhide или кетони реагират с СН-киселини до спрегнати α,β -ненаситени карбонилни съединения; реакцията се катализира от малки количества пиперидин (относително силна органична осно-

* Артур Майкъл (1853 – 1942); роден в гр. Бъфало (САЩ). Учил е в Хайделберг, Берлин и Париж — съответно при Бунзен, Хофман и Вюрц. През 1881 г. се е върнал отново в САЩ, вече като професор (на 28 г.). Реакцията на негово име е публикувана през 1887 г. В Европа е повече известен като „Михаел“.

$$\text{R}-\underset{\text{(Ar)}}{\text{CH}}=\text{O} + \text{H}_2\underset{\text{C}}{\overset{\text{COOC}_2\text{H}_5}{\diagup}}\underset{\text{COOC}_2\text{H}_5}{\diagdown} \xrightarrow{\text{Piperidine}} \text{R}-\underset{\text{(Ar)}}{\text{CH}}=\underset{\text{C}}{\overset{\text{COOC}_2\text{H}_5}{\diagup}}\underset{\text{COOC}_2\text{H}_5}{\diagdown} + \text{H}_2\text{O}$$

Едно приложение на тази реакция е синтезът на заместени кумарини (вж. при хетероциклени съединения, група на пирана).



Реакцията на *Кньовенагел* участва като междинен стадий в механизма на получаването на **1,4**-дихидропиридины (синтез на *Ханч* – вж. при хетероциклени съединения).

ОСНОВИ НА СТЕРЕОХИМИЯТА

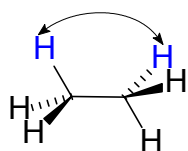
КОНФОРМАЦИИ И КОНФОРМАЦИОНЕН АНАЛИЗ

Определение за конформация

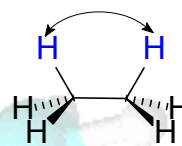
Всяко различно положение на заместителите при даден въглероден атом спрямо заместителите при съседен въглероден атом в резултат на въртене около единична (проста) връзка се нарича **КОНФОРМАЦИЯ**. Около една проста връзка са възможни безброй много конформации.

Конформации на етана

Перспективни формули:



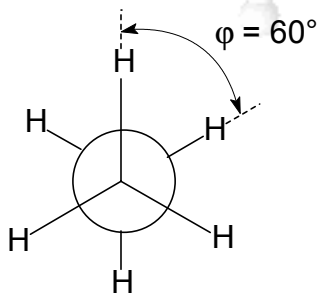
скосена
конформация



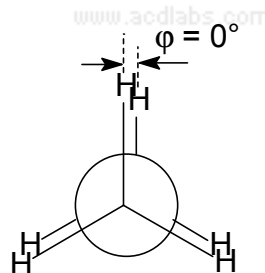
засенчена
конформация

В скосената конформация (англ. *staggered*) разстоянията между водородните атоми при двата въглеродни атома са възможно най-големи и следователно силите на отблъскване между тях са най-малки, докато в засенчената (англ. *eclipsed*) обратно — съседните водородни атоми са най-близо и се отблъскват най-силно. Ето защо скосената конформация е най-стабилната от всички конформации на етана.

Нюмънови проекционни формули. Въведени са от *Melvin S. Newman* (Ohio State University, САЩ). Двата въглеродни атома са разполагат един зад друг, като между тях се поставя малък непрозрачен диск. Тогава се изписва само частта от валентните връзки при по-отдалечения въглероден атом, която не се закрива от диска:



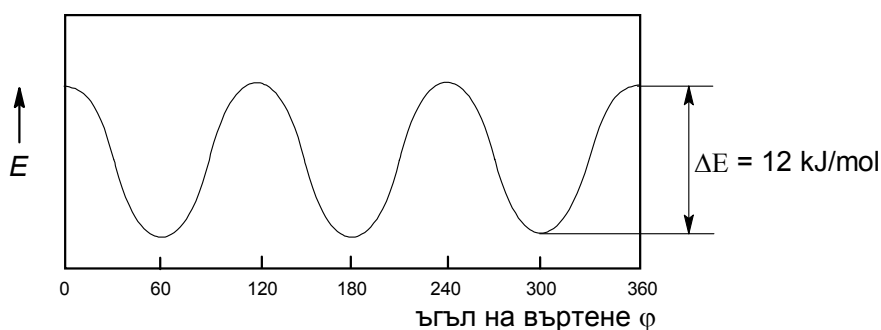
скосена
конформация



засенчена
конформация

Енергията на конформациите зависи от двустенния (диедричния) ъгъл φ (*phi*): той е сключен между равнината на връзките (1-H)-(C-1)-(C-2) и равнината на връзките (C-1)-(C-2)-(2-H).

Енергетична диаграма на конформациите на етана:

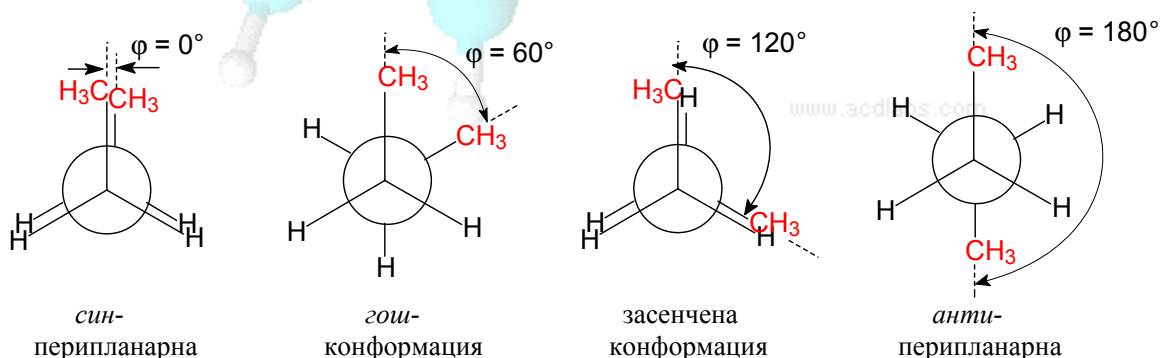


Представява синусоида, в която максимумите и минимумите се сменят през всеки 60° . На всяка точка от синусоидата съответствува определена конформация, на максимумите — засенчените конформации, а на минимумите (при 60° , 180° и 300°) съответствуват скосените конформации. Енергетичната бариера на въртенето около връзката C-C при етана е $\Delta E_{\text{акт.}} \approx 12 \text{ kJ/mol}$ (2.8 kcal/mol). Тя е многократно по-ниска от активиращата енергия на органичните реакции. Енергетичната бариера е достатъчно ниска, за да съществува *свободно* въртене около простата връзка дори и при ниски температури.

Конформери (ротамери) се наричат сравнително устойчивите (по-стабилните) конформации. В молекулата на етана всъщност има само един конформер (със скосената конформация). В даден момент най-голяма част от молекулите на етана ще бъдат в скосена конформация, т. е. скосената конформация е статистически най-населената конформация.

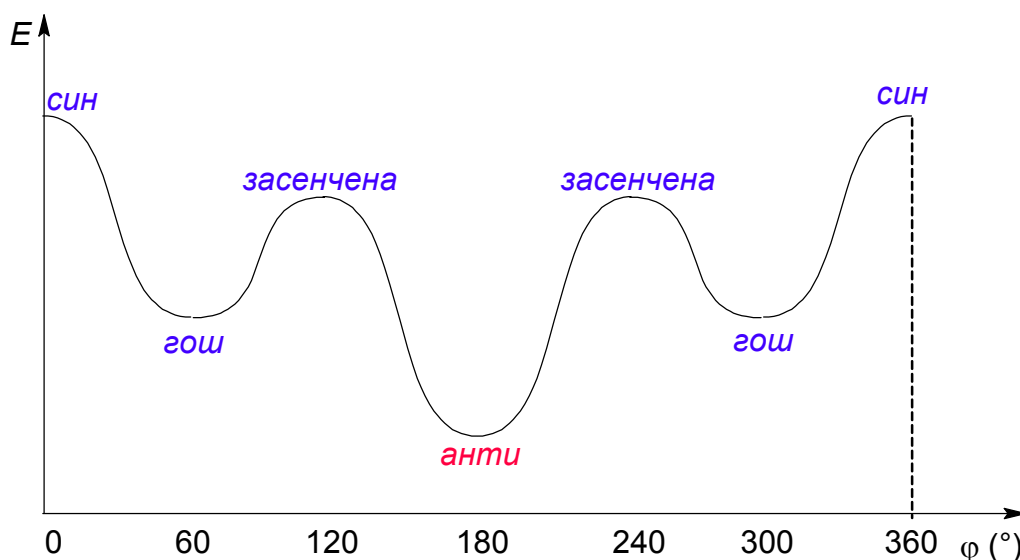
Конформационни изомери се наричат много стабилни конформери, които съществуват самостоятелно и могат да се изолират като индивидуални вещества.

Конформации на бутана около връзката (C-2)-(C-3):



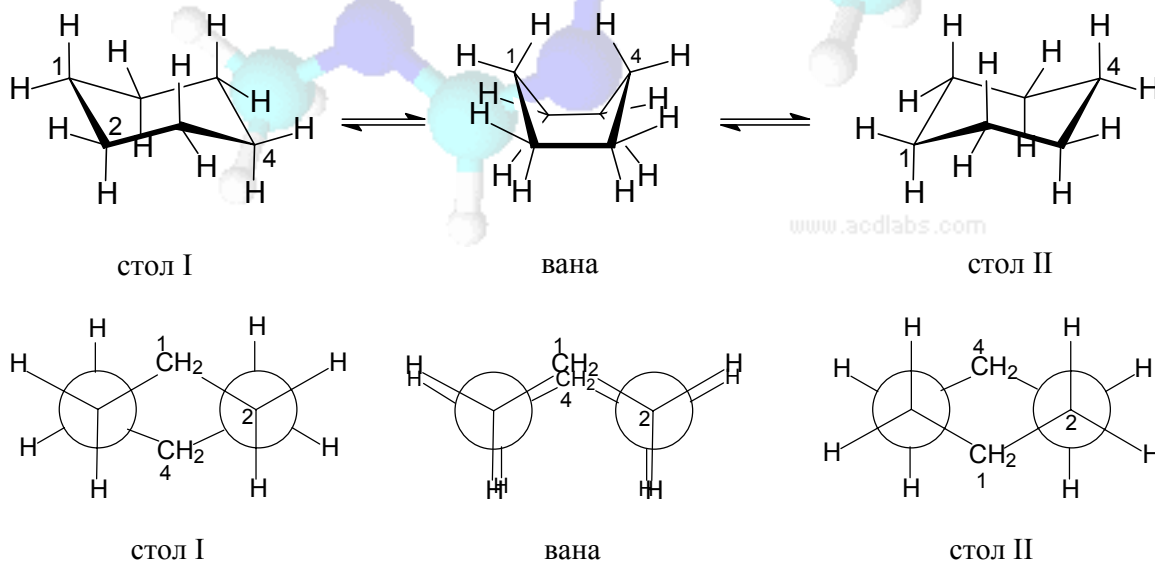
Както е лесно да се предположи при разглеждане на нюмъновите проекционни формули, най-големи сили на отблъскване между двете метилови групи са налице в *син*-перипланарната конформация, поради което тя има най-висока енергия, т. е. тя е най-нестабилна. Най-стабилен е конформерът с *анти*-перипланарно разположение на метиловите групи, а конформерът с *гош*-конформация (от фр. *gauche*) е с междинно енергетично съдържание. Засенчената конформация също има висока енергия, но е малко по-стабилна от *син*-перипланарната, тъй като липсва отблъскване на две обемисти групи. Тези взаимоотношения се илюстрират най-добре с помощта на енергетичната диаграма на конформациите на бутана.

Енергетична диаграма:

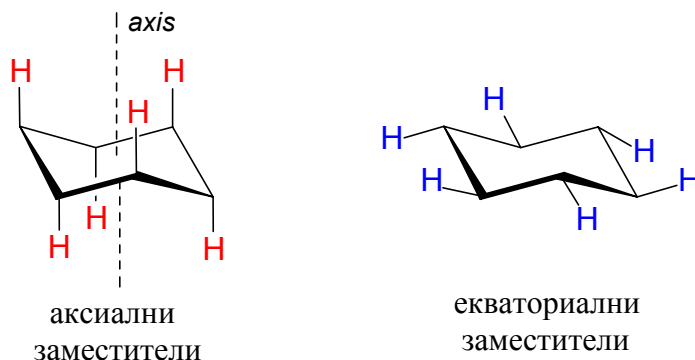


Конформации на циклохексана

Възможно е въртене около всичките шест единични връзки С-С. Съществува равновесие между най-стабилните конформери “стол I” и “стол II”. При тях заместителите при всяка от шестте връзки С-С са в конформация *гош* (вж. нумъновите проекции отдолу). Конформацията “вана”, през която минава равновесието “стол I” - “стол II”, съдържа две срещулежащи връзки със заместители в засенчена конформация, а освен това и два от водородните атоми (в положение 1,4) са твърде близо един до друг в пространството. Всичко това води до напрежения (сили на отблъскване) в конформация “вана” и тя е по-малко стабилен конформер от “стол”.



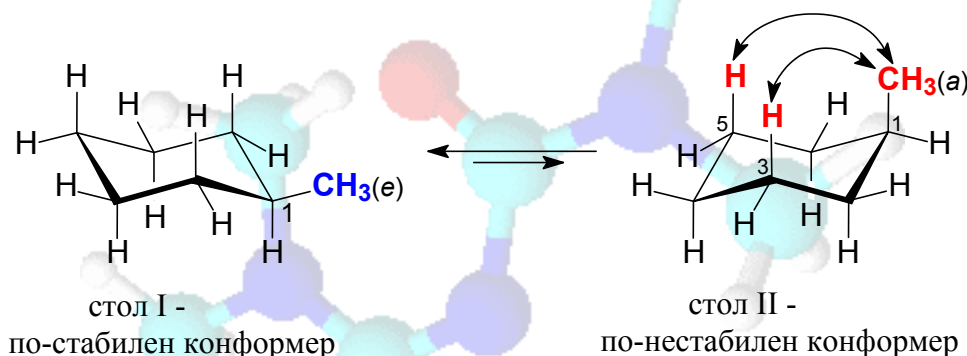
В конформерите "стол" има 12 връзки С—Н, шест от които са успоредни на въображаемата ос (*axis*) на молекулата и се наричат *аксиални*, а останалите шест са разположени близо до въображаемата екваториална равнина на молекулата и затова са наречени *екваториални*:



При осъществяване на равновесието “стол I” — “стол II” (вж. по-горе) аксиалните заместители от “стол I” преминават в екваториални при “стол II”, а екваториалните от “стол I” — в аксиални при “стол II”.

Конформации на метилциклохексана

Равновесието “стол I”-“стол II” е изтеглено към конформера с екваториална метилова група (в случая “стол I”), тъй като при другия конформер (“стол II”) има сили на отблъскване между обемистата метилова група и аксиалните водородни атоми на трето и пето място:



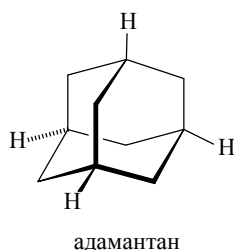
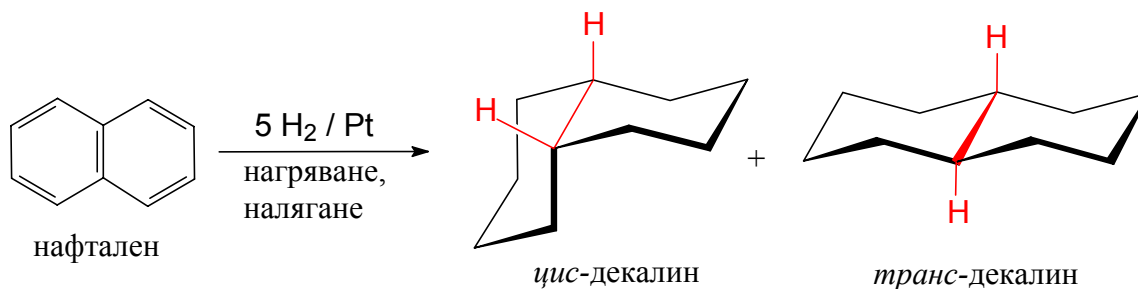
Обикновено при замесените циклохексани най-стабилни са конформерите "стол", в които има възможно най-голям брой екваториални заместители или в които най-обемистите заместители заемат екваториално положение.

Анализът на промените в енергията на молекулата, настъпващи в резултат на въртенето около единичните връзки, се нарича конформационен анализ.

Идеята за конформационния анализ принадлежи още на *Van't Hoff*, но е разработена като дял от стереохимията от *O. Hassel* (Норвегия) и *D.H.R. Barton* (Великобритания), които заради тези свои заслуги получават Нобеловата награда по химия за 1969 г.

Декалини и адамантан

Съществуват две пространствени форми: *цис*- и *транс*-декалин, които са били успешно разделени и разбира се имат различни физикохимични характеристики (напр. точките им на кипене при 760 mm са 195 °C за *цис*- и 185.5 °C за *транс*-декалина).



Адамантанът представлява тетрацикличен алкан $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$, съставен от четири съчленени циклохексанови пръстени в конформация “стол”. Известни са някои лекарствени вещества, съдържащи в молекулата си адамантилов остатък. Адамантановият скелет може да се разглежда като градивен елемент на една от алотропните модификации на въглерода — *диаманта*, най-твърдия и красив материал в природата, чиято макромолекула е изградена от милиарди здрави ковалентни връзки.

ПРОСТРАНСТВЕНА ИЗОМЕРИЯ (СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ)

Пространствени изомери се наричат съединения с еднаква брутна формула и еднакъв строеж, но с различна КОНФИГУРАЦИЯ.

КОНФИГУРАЦИЯ се нарича разположението на атомите (атомните групи) в пространството, без да се отчита въртенето около простите връзки.

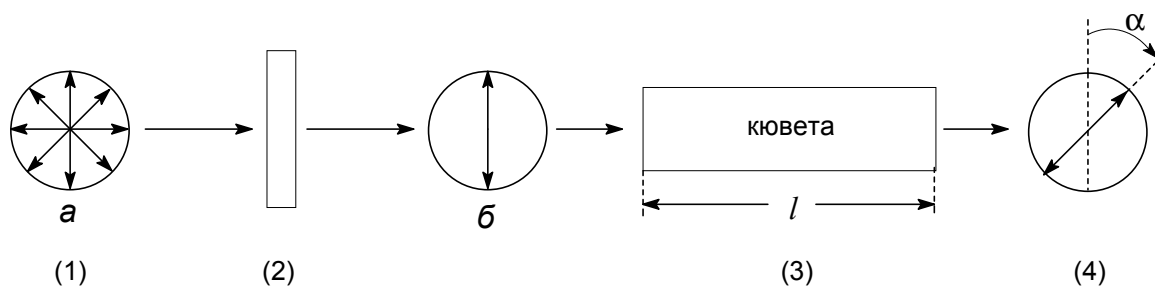
Под *абсолютна конфигурация* се разбира действителната конфигурация на молекулата в природата. Тя се определя най-сигурно чрез рентгеноструктурен анализ. *Относителна конфигурация* наричаме конфигурацията на дадена молекула, когато е отнесена към конфигурацията на известно съединение, прието за еталон. Например при монозахаридите за еталон е избран D(+)-глицералдехидът.

Оптическа активност

Явлението е открито за първи път от френския учен *Жан Бийо* (1815). Под **оптична активност** се разбира свойството на някои вещества или техни разтвори да въртят равнината на плоскополяризованата светлина, преминала през тях.

Светлината е електромагнитно лъчение с дължина на вълната от порядъка 200-1000 nm (за видимата светлина: 400-800 nm). Лъчът на обикновената светлина представлява две трептящи полета — електрично и магнитно — в две взаимно перпендикулярни равнини. Ако можехме да погледнем светлинния лъч от единия край в дълбочина и ако можехме да видим трептящото електрично поле, щяхме да забележим, че векторът на електричното поле трепти във всички възможни равнини (Фиг. 1-а). Същото се отнася и за трептенето на магнитното поле.

Ако на пътя на лъча се постави оптично устройство, наречено поляризатор, то след преминаването през поляризатора електричното поле на лъча трепти само в една равнина (магнитното също, но в друга, перпендикулярна равнина). Такава светлина се нарича *плоскополяризована* (Фиг. 1-б).



Фиг. 1: Плоскополяризована светлина, поляриметър

Поляриметър. Този уред се използва за измерване на ъгъла на въртене на оптичноактивните съединения. По принцип той се състои от (1) източник на светлина, (2) поляризатор, (3) стъклена кювета за веществото или негов разтвор, и (4) анализатор със скала, по която се отчита ъгълът на въртене α (Фиг. 1). Въртенето на равнината надясно се означава с “+” или с “*d*–”, а наляво — със знак “–” или с “*l*–”. *IUPAC* препоръчва означенията *d*–, *l*– или *dl*– пред наименованието вече да се избягват.

Специфичният ъгъл на въртене $[\alpha]$ се определя по формулата: $[\alpha] = \frac{\alpha}{c \cdot l}$, където α е

измереният ъгъл на въртене, c е концентрацията на разтвора в g/ml (за течни вещества — плътността в g/ml), а l е разстоянието между стените на кюветата, т. е. пробегът на лъча в кюветата в *дециметри (dm)*.

Специфичният ъгъл $[\alpha]$ зависи от температурата и от дължината на вълната на използваната светлина, затова тези данни също трябва да се посочват. Например

$[\alpha]_D^{20} = +3.12^\circ$ означава, че специфичният ъгъл $+3.12^\circ$ е измерен при температура $20^\circ C$ за светлина с дължина на вълната 589.6 nm (*D*-линията в спектъра на натриевата лампа).

ОПТИЧНА ИЗОМЕРИЯ

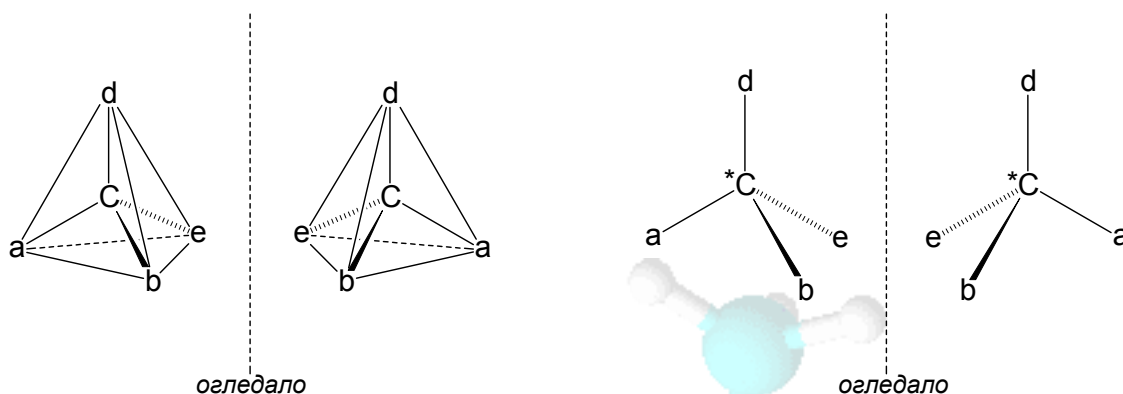
Оптични изомери (антиподи) са двойка изомери с еднакви физикохимични характеристики, които въртят равнината на плоскополяризованата светлина с един и същ по размер ъгъл, но в противоположни посоки. Например млечната киселина има два оптични изомера: дясновъртящ, означаван като (+)-млечна киселина, който върти равнината на плоско поляризованата светлина на $+3.8^\circ$, и лявовъртящ изомер, (–)-млечна киселина, който върти равнината на -3.8° . Смес от равни части лявовъртящ и дясновъртящ изомер се нарича **рацемична смес (рацемат)**. Такава смес е оптически неактивна ($[\alpha] = 0^\circ$) и се означава с “ $\pm$ ”, например ($\pm$)-млечна киселина (по-рано: *dl*-млечна киселина). Рацематите обикновено имат различна температура на топене от тази на всеки от антиподите, тъй като имат отнасяне на смес от вещества. Често те образуват т. нар. твърди разтвори. Рацемичните лекарствени препарати обикновено имат по-слабо биологично действие от това на активния енантиомер. Такъв е случаят с рацемичната смес на ефедрин-хидрохлорида, известен като *ефетонин*.

Оказало се е, че молекулите на оптичните антиподи са пространствени изомери, отличаващи се помежду си както предмет и огледалния му образ или както лявата спрямо дясната ръка. От *IUPAC* е възприет терминът “*хиралност*” (от гръцки $\chi\epsilon\iota\rho$

— ръка) за означаване на това явление, произтичащо най-често от тетраедричния пространствен модел на наситения въглероден атом (при sp^3 -хибридизация).

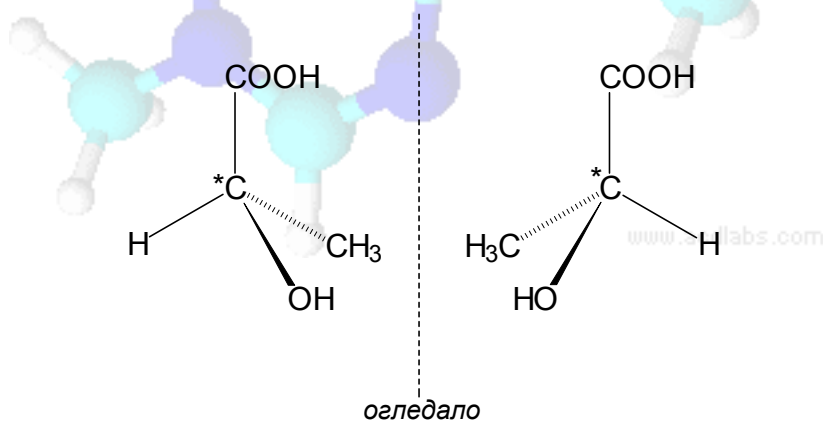
Хирална е всяка молекула, която не е идентична с огледалния си образ.

Обикновено хиралните молекули съдържат поне един наситен въглероден атом C, свързан с четири различни заместителя a, b, d, e (Фиг. 2). Такъв въглероден атом е прието да се нарича *хирален център*, *хирален въглероден атом* или *стереоцентър* и се означава със звездичка (*). В по-старата литература се използваше понятието *асиметричен въглероден атом*.

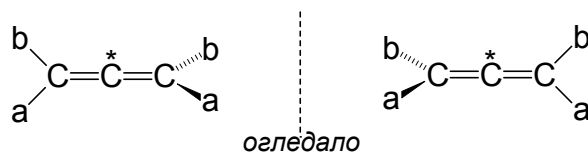


Фиг. 2: При четири различни заместителя (a, b, d, e) тетраедричният въглероден атом C е **хирален център (стереоцентър)**

Конкретен пример за подобни хирални молекули са двете стереоизомерни млечни киселини, в които заместителите при хиралния въглероден атом са COOH, CH₃, OH и H:



Съществуват хирални молекули, в които хиралният център не е въглероден атом в sp^3 -хибридизация. Подходящ пример са алёните (Фиг. 3), в които заместителят a е различен от заместителя b ($a \neq b$). В този случай хиралният център съвпада с въглеродния атом в sp -хибридизация:



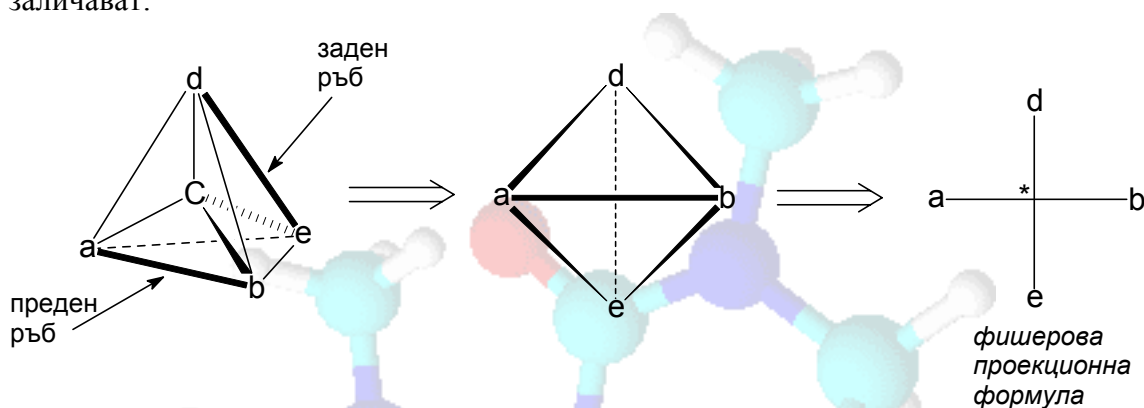
Фиг. 3: Хирални алёнови молекули; хирален център е средният въглероден атом.

Молекулите, които са идентични с огледалния си образ, обикновено имат равнина на симетрия, т. е. те са **ахирални** и НЕ проявяват оптична активност.

Както бе споменато по-горе, молекулите на *оптичните антиподи* се отличават помежду си както предмет и огледалния му образ (лявата към дясната ръка). Прието е такива стереоизомери да се наричат още **енантиомери**. Енантиомерите имат еднакъв по стойност, но противоположен по знак ъгъл на въртене на равнината на плоскополяризованата светлина.

Всички хирални молекули са молекули на оптичноактивни съединения и обратно — всички оптичноактивни съединения притежават хирални молекули.

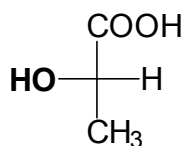
За графично изобразяване на пространствения строеж Е. Фишер е предложил специални формули, наречени *фишерови проекционни формули*. Те се построяват чрез преобразуване на тетраедъра така, че предният ръб $a-b$ (към наблюдателя) да стане хоризонтален, а задният ($d-e$) — вертикален. Пресечната точка на проекциите на тези два ръба съвпада с хиралния център. Останалите ръбове на тетраедъра се заличават:



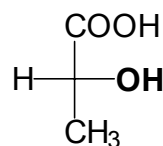
В така изведената проекционна формула обикновено най-отгоре се поставя главната група (или C-1). Заместителите, различни от водороден атом, които се намират отляво на вертикалната линия (въглеродната верига) се означават с L, а тези отдясно — с D. Например при млечната киселина изомерът, при който хидроксилната група е отляво, се означава като L-млечна киселина, а другият — като D-млечна киселина:



Емил Херман ФИШЕР
1852 - 1919



L-млечна
киселина



D-млечна
киселина

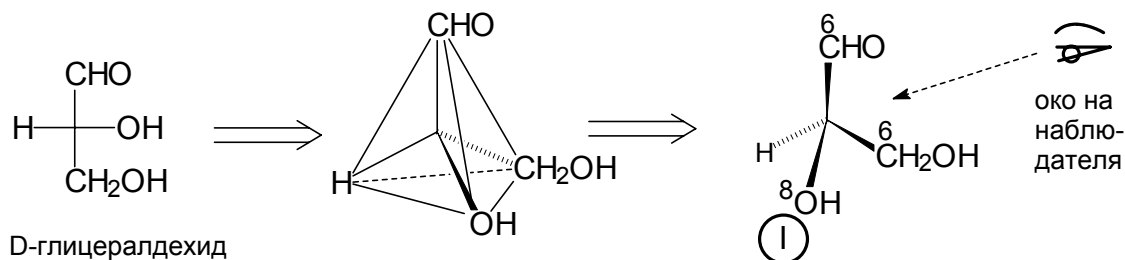
Така с помощта на фишеровите формули се означава конфигурацията на стереоизомерите. Тази система обаче не е универсална и е трудно приложима за по-сложни молекули. Днес тя се използва преди всичко при въглехидратите, аминокиселините и родните им съединения.

Внимание! Няма никаква пряка взаимовръзка между кон-

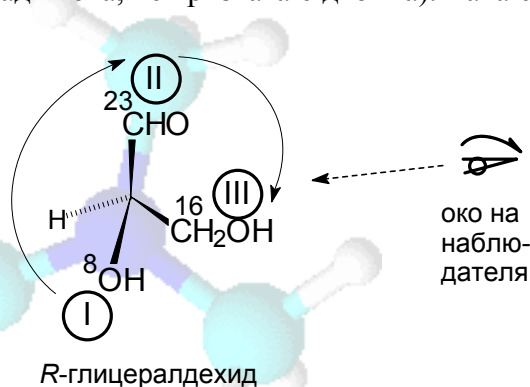
L(-)-цинков лактат: $[\alpha]_D = -8.2^\circ$
 L(+)-млечна киселина: $[\alpha]_D = +3.8^\circ$
 L(+)-пропиллактат: $[\alpha]_D = +17.1^\circ$

Како втори пример нека използваме т. нар. D(+)-глицералдехид, който е изключително важен при определяне конфигурацията на въглехидратите (вж. там). Нека проверим *S*- или *R*-конфигурацията съответствува на D-конфигурацията по Фишер на D(+)-глицералдехида. Написваме фишеровата проекция и от нея извеждаме такава

ориентация на пространствения модел, че най-малкият заместител (H) да бъде най-отдалечен от наблюдателя:



Най-старши очевидно е кислородният атом (означен с I). Въпросът със старшинството на другите два заместителя не може да се реши направо, тъй като и двата са свързани с хиралния център чрез въглеродни атоми. В такива случаи се вземат предвид атомните номера на следващите атоми, свързани с въглеродните.* При алдехидната група $-\text{CH}=\text{O}$ към атомния номер на въглерода (6) се добавят още номера на H и два пъти номерата на кислорода (заради това, че връзката е двойна). Така се получава сума $6+1+8+8 = 23$. Хидроксиметилната група $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}$ се пресмята като към номера на въглерода (6) се прибавят номерата на двата водорода и веднаж номера на кислорода, тъй като той е свързан само чрез единична връзка. Така за хидроксиметилната група се получава $6+1+1+8 = 16$. Следователно алдехидната група ще е по-старша (сума 23) — означаваме я с II, а най-младша е хидроксиметилната група III (сума 16).



Старшинството на трите заместителя намалява по посока на часовниковата стрелка (т. е. $\text{I} \rightarrow \text{II} \rightarrow \text{III}$) и според правилото конфигурацията трябва да е **R** [(R)-глицералдехид]. При повече от един стереоцентър се определя R,S-конфигурацията на всеки от тях поотделно.

Задачи: (1) Определете конфигурацията на L-млечната киселина, на D-еритрозата и L-треозата (вж. по-долу) по правилото на Кан-Инголд-Прелог (R,S-правилото). (2) Напишете фишеровата проекция и означете с D или с L конфигурацията на (S)-2-амино-3-хидроксипропановата киселина (серин).

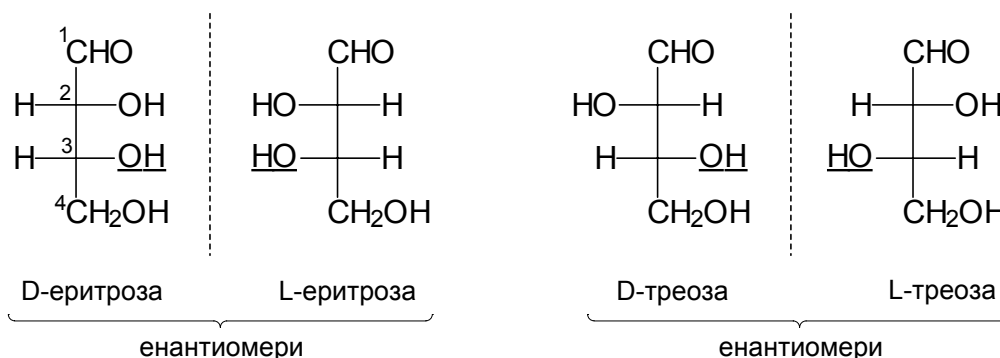
ДИАСТЕРЕОИЗОМЕРИЯ

Как стои въпросът за конфигурацията на молекули, които имат повече от един хирален въглероден атом?

Да разгледаме пространствения строеж на монозахаридите с два хирални въглеродни атоми: **еритроза** и **треоза**. Възможни са четири комбинации, изразени с фишерови проекционни формули.

Тук стереоцентровете са C-2 и C-3. Четирите различни заместителя при C-2 са CHO, H, OH и $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, а при C-3 са $\text{CH}(\text{OH})\text{CHO}$, H, OH и CH_2OH . Възприето е конфигурацията на монозахаридите да се определя по разположението на хидроксилната група при най-отдалечения от карбонилната група хирален въглероден атом (в горните примери това е C-3).

* По-старши заместител е този, в чиято полза ще се появи първата разлика. Ако старшинството на заместителите не може да се определи от атомите на втория слой, сравнението се прави от атомите на третия слой и т.н. до първата разлика.

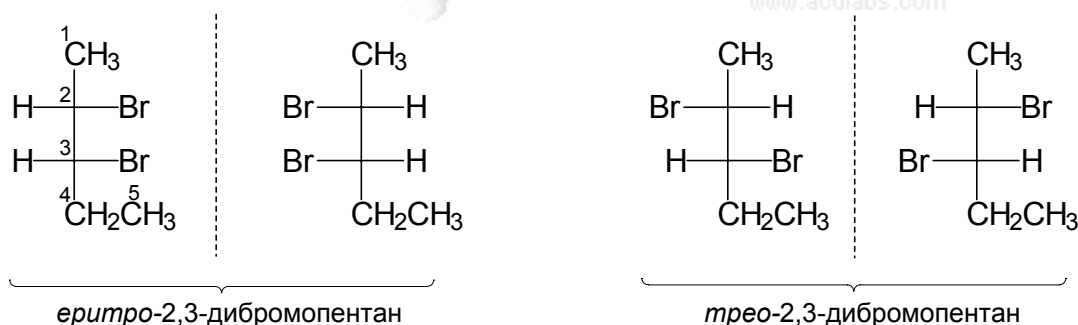


Очевидно става дума за две двойки енантиомери. Какво е обаче стереохимичното отношение на всяка от *еритрозите* спрямо всяка от *треозите*? Ако сравним например D-еритроза и D-треоза, ще забележим, че докато конфигурацията при C-3 е една и съща, то конфигурацията при C-2 в двете съединения е противоположна. Но като цяло молекулите на D-еритрозата и D-треозата без съмнение са пространствени изомери.

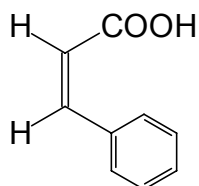
Диастереоизомери (диастереомери) се наричат пространствени изомери, които **НЕ** са енантиомери, т. е. чиито молекули **НЕ** се отнасят както предмет към огледалния му образ.

В номенклатурата е възприето всички диастереомери с два съседни стереоцентра, подобни по конфигурация на еритрозата, да се означават с представката **еритро**, а тези, които са аналогични на треозата — с представката **трео**. Разбира се конфигурацията на всеки хирален център в такива стереоизомери може да се означава и по правилото на *Кан-Инголд-Прелог*. Например за диастереомерните двойки от енантиомери при 2,3-дибромопентана: *еритро*-изомерите са съответно (2*S*,3*R*)- и (2*R*,3*S*)-дибромопентан, а двата *трео*-изомера — съответно (2*R*,3*R*)- и (2*S*,3*S*)-дибромопентан.

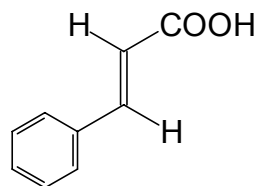
При **n** на брой хирални центъра максималният брой стереоизомери е равен на 2^n (в разгледаните случаи $2^2 = 4$ стереоизомера).



Разгледаните дотук случаи са на т. нар. **σ-диастереоизомери**, тъй като се отнасят до съединения със σ-връзки. Като **π-диастереоизомери** се означават познатите при алкените *E/Z*-изомерни двойки, наречени още *геометрични (цис-транс) изомери*. Ако се сравни например конфигурацията на *цис*- и *транс*-канелените киселини, веднага може да се установи, че тези два изомера напълно отговарят на определението за диастереоизомери, т. е. те са π-диастереоизомери:



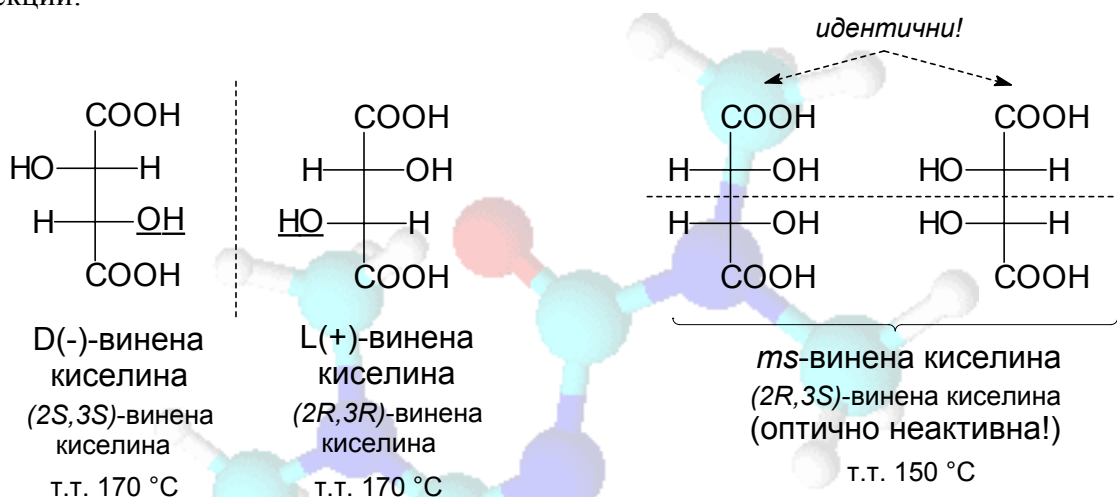
цис-канелена
киселина



транс-канелена
киселина

Трябва да е ясно обаче, че това не са хирални съединения, защото двойната връзка и заместителите при нея лежат в една равнина, която е и равнина на симетрия за молекулата (всяка от двете канелени киселини е идентична с огледалния си образ).

СтереоиЗОМЕРИ НА ВИНЕНАТА КИСЕЛИНА. Разделени са и са изучени за първи път от Луи Пастър (1848). Особеното в строежа на винените киселини е това, че заместителите при всеки от двата стереоцентра С-2 и С-3 са едни и същи: това са заместителите COOH, H, OH и CH(OH)COOH. Нека напишем четирите фишерови проекции:



Двете формули вляво отговарят на двата оптични антипода на оптичноактивната винена киселина (*трео*-формата). Другите две формули обаче са идентични, защото ако завъртим едната от тях на 180° в равнината на рисунката, ще получим другата. Тази киселина, наречена **мезо**-винена (*ms*-винена; гр. *mesos* - междинен), притежава ахирална молекула (с пунктир е посочена равнината на симетрия) и следователно е оптично неактивна! **мезо**-Винената киселина (*еритро*-форма!) е диастереоизомер на всеки от оптичноактивните изомери. Рацемичната смес, т. е. (±)-винената киселина (т. т. 205 °C), е известна още като *гроздена киселина* (*As. uvicula*). Следователно винената киселина се среща в четири форми: лявовъртяща, дясновъртяща, *мезо*-форма (оптично неактивна) и рацемат (оптично неактивен).

Задачи: (1) Посочете и други подобни примери! (2) Какви стереоизомери могат да имат 1,4-диметилциклохексанът и 1,3-диметилциклохексанът? Изразете ги с формули тип “стол”.

Мезоформи имат всички съединения с два или повече стереоцентра, чиито молекули притежават равнина на симетрия; мезоформите са ахирални.

ЕНАНТИОМЕРИ И ДИАСТЕРЕОИЗОМЕРИ

Енантиомерите са **еднакво** реактивоспособни спрямо *ахирални* реагенти, защото съответните две преходни състояния са енантиомерни и притежават еднаква енер-

гия. Обратно, двата енантиомера на дадено *хирално* съединение НЕ реагират с една и съща скорост с друго хирално съединение, понеже в този случай двете преходни състояния са **диастереоизомерни** (следователно не са еднакви по енергия) — единият енантиомер реагира по-бързо с хиралния реагент, отколкото другият.

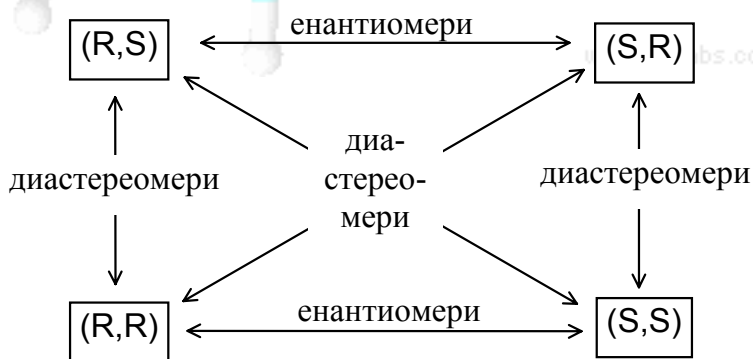
Пример: лявата и дясната ръка улавят еднакво лесно даден ахирален предмет (напр. топка за бейсбол). Дясната ръка обаче се вкарва много по-удобно в дясна ръкавица, отколкото лявата...

Биологичните рецептори и ензимите много често са хирални и стереоселективни. Ето защо хиралните биологичноактивни вещества (вкл. лекарствените молекули) с различна конфигурация могат да взаимодействат по различен начин с рецепторите (или ензимите). Това означава, че енантиомерите на дадено хирално биологичноактивно съединение ще проявяват *различно биологично (фармакологично) действие*. Например природният симпатикомиметик (—)-адреналин е около 15 пъти по-активен от съответния дясновъртящ енантиомер.

Реакции, при които се минава през *ахирален* интермедиат (например плоския карбениев йон), водят до рацемични продукти. *Причината:* преходните състояния на двете конкурентни реакции са **енантиомерни** (както и продуктите) и следователно са идентични по физични характеристики, включително по валентни ъгли, дължини на връзките и по свободните енергии на образуване. Поради преминаването през преходни състояния с еднакви енергии двете конкурентни реакции имат еднакви активиращи енергии и затова се образува смес от 50 % *R*- и 50 % *S*-изомер (рацемична смес). Процесът протича с **рацемизация**. Така се осъществява например мономолекулярното нуклеофилно заместване (S_N1).

Защо диастереоизомерните продукти се образуват в нееднакви количества?

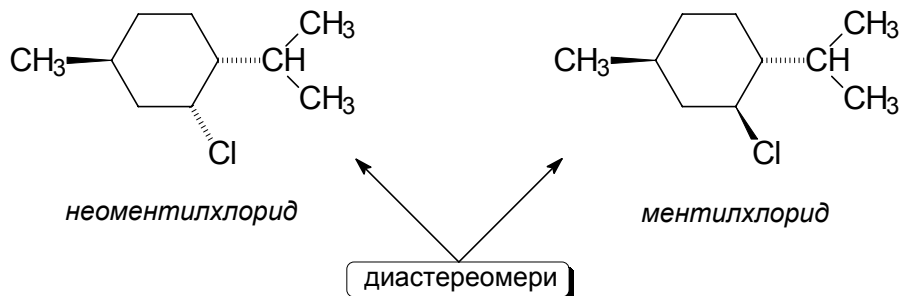
В този случай преходните състояния не са енантиомерни, а **диастереомерни** — и следователно се различават по свободната си енергия на образуване и по активиращата енергия на двете реакции. Поради това единият диастереоизомер се получава в по-голямо количество, отколкото другият, т. е. реакцията протича **стереоселективно**.



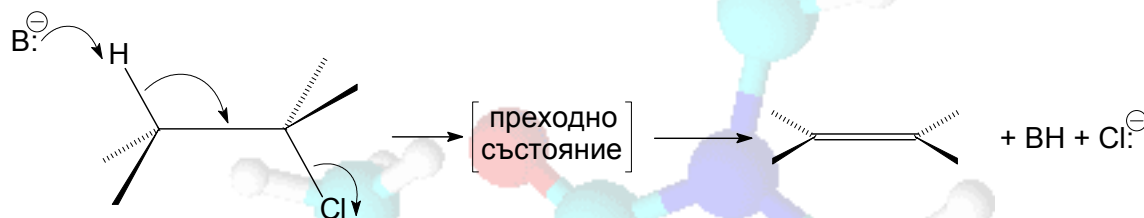
Стереохимични отношения между стереоизомери, притежаващи два различни стереоцентра

СТЕРЕОХИМИЯ НА РЕАКЦИИТЕ НА ЕЛИМИНИРАНЕ (E2)

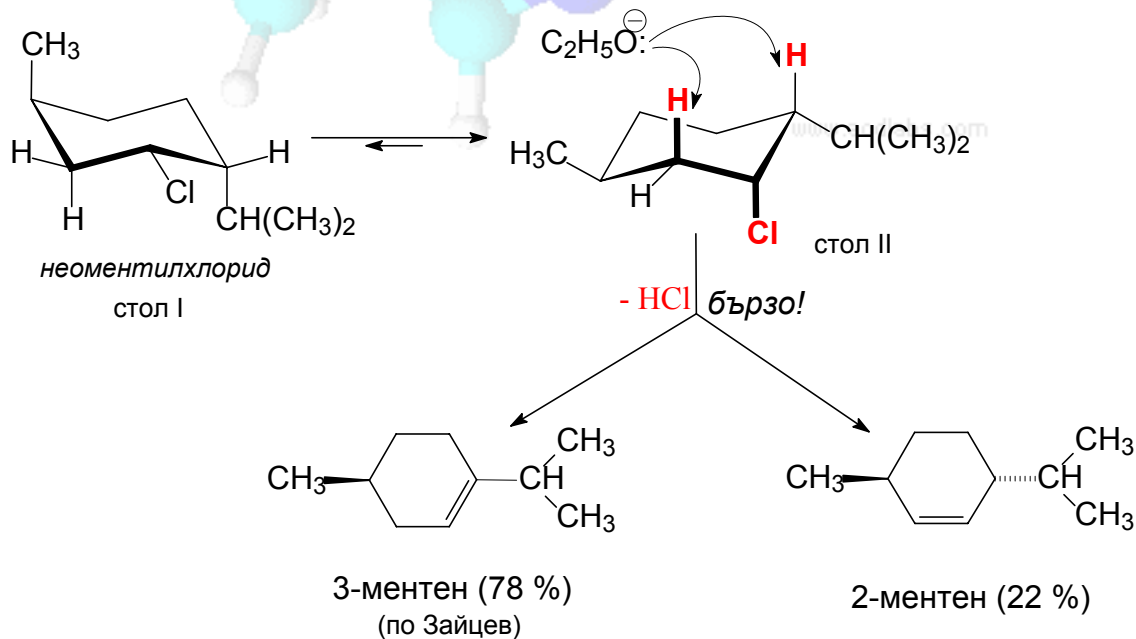
Нека разгледаме стереохимията на елиминиране на хлороводород от двете диастереомерни съединения неоментилхлорид и ментилхлорид под действието на натриев етоксид (механизъм E2).



Доказано е на многобройни примери, че преходното състояние на този процес изисква антиперипланарно разположение на елиминиращите се атоми **H** и **Cl**. Известно е също така, че обикновено при нецикличните халогенопроизводни реакцията протича по правилото на Зайцев.



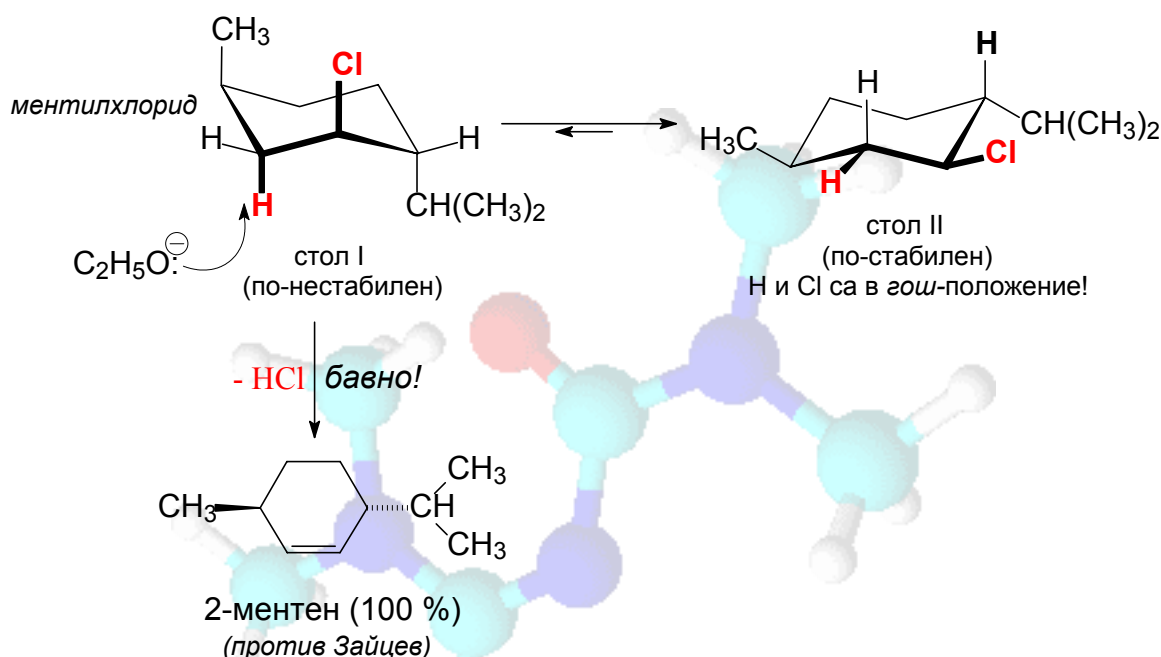
Ако приложим тези предпоставки към елиминирането на хлороводород от неоментилхлорид, то очевидно тук е налице възможност за отцепване на **H** както от единия, така и от другия съседен въглероден атом, тъй като и двата са в благоприятното антиперипланарно положение спрямо хлорния атом:



При това посочената конформация “стол II” е по-стабилната от двете възможни, защото обемистите заместители **CH₃** и **CH(CH₃)** са в екваториално поло-

жение, т. е. равновесието е изтеглено точно към благоприятната за реакцията на елиминиране конформация “стол II”. Реакцията протича бързо, **региоселективно**, в съответствие с правилото на *Зайцев*.

Не така стоят нещата при другия диастереомер — ментилхлорида. При него енергетично изгодната конформация с максимален брой екваториални обемиисти заместители [CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и Cl] е “стол II” и конформационното равновесие е изтеглено именно към нея. В конформация “стол II” обаче хлорният атом и двата благоприятно разположени водородни атоми при съседни въглероди са в *гош*-положение и реакцията *не е възможно* да се осъществи. По-нестабилният конформер “стол I” е в незначителна концентрация в равновесната смес, но само при него е възможно елиминирането, и то **региоспецифично** — **изцяло против правилото на Зайцев**. В резултат на всичко това реакцията протича **бавно** до 2-ментен, но с количествен добив.

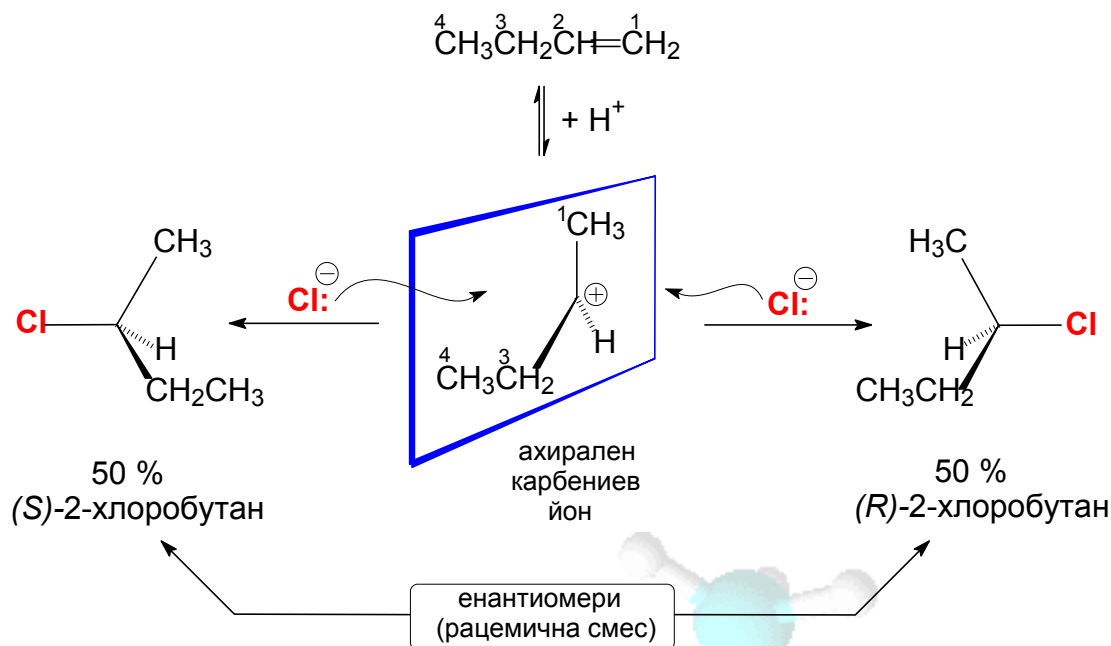


Този пример илюстрира, че е възможно поради пространствени причини очакваният ход на дадена реакция да се промени изцяло.

СТЕРЕОХИМИЯ НА РЕАКЦИИТЕ НА ЕЛЕКТРОФИЛНО ПРИСЪЕДИНЯВАНЕ (A_E)

1. Присъединяване на хлороводород. Скоростопределящ стадий при присъединяването на хлороводород към алкени е обратимото приемане на протон до плосък карбениев йон. В карбениевия йон положително натовареният въглероден атом е в sp^2 -валентно състояние, следователно трите му заместителя лежат в една равнина. Незаетата от електрони p -атомна орбитала е разположена симетрично от двете страни на тази равнина. Следователно карбениевият йон е ахирален. Очевидно атаката на нуклеофилната частица — хлоридния йон — може с еднаква вероятност да се осъществи както отляво, така и отдясно на тази равнина. В резултат на това ще се образуват по равен брой от двете енантиомерни молекули: *S*-2-хлоробутан и *R*-2-хлоробутан, т. е. ще се получи **рацемична смес**! Прието е да се казва, че този тип взаимодействие (A_E) протича с **рацемизация**.

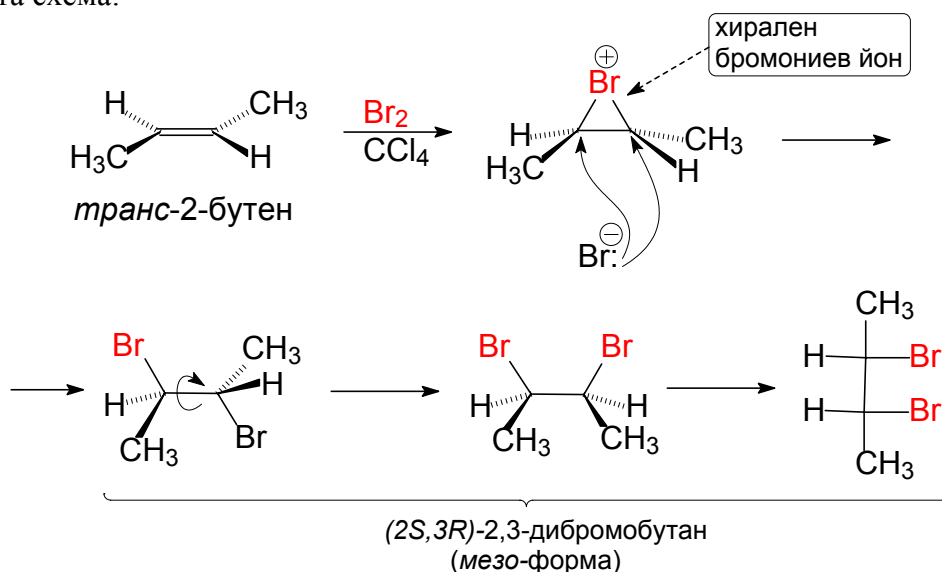
Забележете: при ахирален междинен карбениев йон, продуктът е хирален — рацемична смес от енантиомери.



По аналогични причини с рацемизация протичат и реакциите на мономолекулно нуклеофилно заместване ($\text{S}_{\text{N}}1$). (Задача: чрез подходящ пример илюстрирайте стереохимичния ход на реакциите $\text{S}_{\text{N}}1$.)

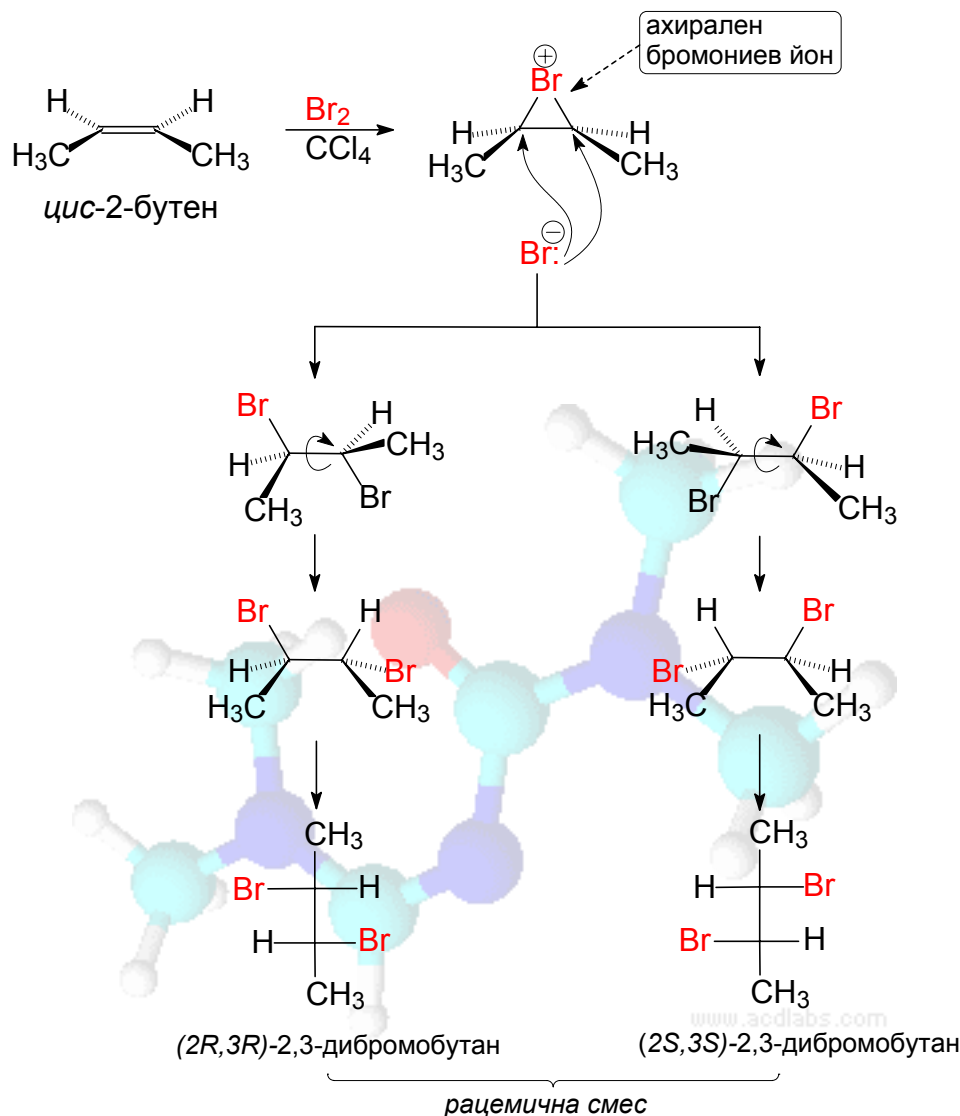
2. Присъединяване на бром. Какъв ще бъде стереохимичният резултат при присъединяването на бром към *транс*-2-бутен и към *цис*-2-бутен? Известно е, че механизъмът на тази реакция включва междинно образуване на триатомен пръстен — *бромониев йон*. Присъединяването на втория бромов атом става чрез тилна нуклеофилна атака на бромидния анион като едновременно с това се отваря триатомният пръстен. В този момент двата бромни атома се намират в антиперипланарно положение.

Ако изходният алкен е *транс*-2-бутен, реакцията може да се опише със следната схема:



След преобразуване на перспективната формула във фишера проекция установяваме, че полученият продукт е *мезо*-форма или $(2S,3R)$ -2,3-дибромобутан.

Ако се излезе от *цис*-2-бутен, след аналогична поредица от превръщания и преобразувания можем да се убедим, че продуктът е рацемична смес на *трео*-диастереомера — смес от $(2R,3R)$ - и $(2S,3S)$ -дибромобутан:



При това се наблюдава следното правило: ако междинният бромониев йон е *хирален* — продуктът е *ахирален*, и обратно, от *ахиралния* бромониев интермедиат се образува *хирален* продукт (като рацемична смес) (вж. стр. 13).

Следователно при електрофилно присъединяване (A_E) с междинното участие на *ониеви* йони се осъществява една стереоспецифична реакция: от *транс*-алкена се получава само мезоформата, а от *цис*-алкена — другият диастереомер, т. е. рацемичната форма! **Реакция, при която от даден стереоизомер на изходното вещество се получава само един от възможните стереоизомери на продукта, се нарича стереоспецифична реакция.** Тези стереохимични закономерности се използват при синтеза на важни биологичноактивни (вкл. лекарствени) вещества с точно определена, предварително зададена конфигурация.

ВЪГЛЕХИДРАТИ

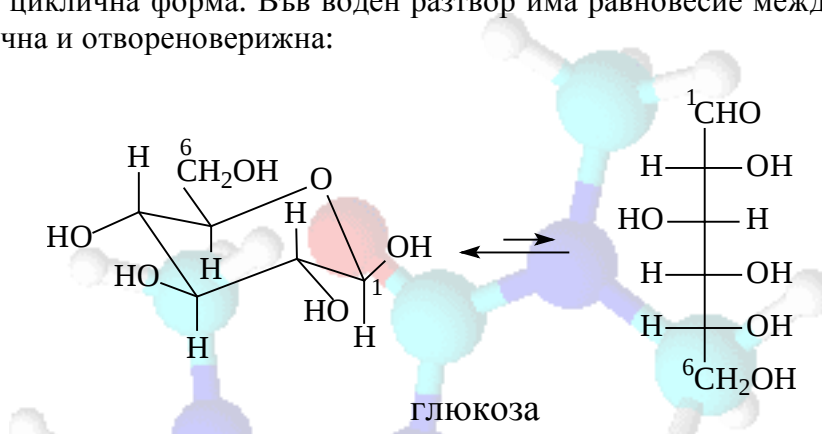
МОНОЗАХАРИДИ

Въглехидратите изграждат до 80% от сухото вещество на растенията: целулоза, нишесте, глюкоза, захароза, пектин и др.

Висшите животни използват глюкоза, гликоген (резервна храна); рибозата и 2-дезоксирибозата се съдържат в нуклеиновите киселини.

Наричат се още **захари** или **захариди**. Въглехидрати (англ. *carbohydrates*) буквално означава “хидрати на въглерода”, например глюкозата има молекулна формула $(C \cdot H_2O)_6 \equiv C_6H_{12}O_6$

Глюкозата е един от диастереоизомерите на 2,3,4,5,6-пентахидроксишестисахарид в полуацетална циклична форма. Във воден разтвор има равновесие между двете форми – циклична и отвореноверижна:



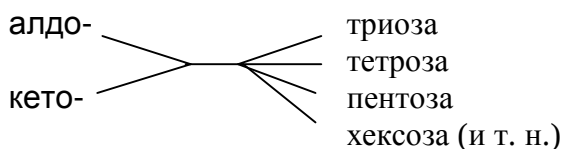
Ако обикновената захар има сладост **1**, то глюкозата има сладост **0.7**, а фруктозата – **1.2**; фруктозата се съдържа в много плодове и в пчелния мед. Тя е кетохексоза.

Природните монозахариди са разпространени само в оптичноактивна форма и предимно един от възможните енантиомери се среща в природата.

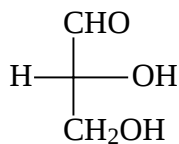
Класификация

- Монозахариди
 - Дизахариди
- } (сладък вкус, разтворими във вода)
- Олигозахариди – до 8 монозахаридни остатъка
 - Полизахариди – 100 до 3000 монозах. ост.

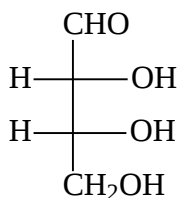
МОНОЗАХАРИДИ:



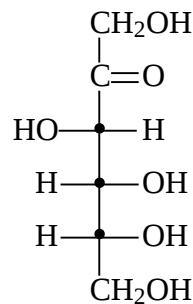
Примери:



D-алдотриоза
D-глицералдехид



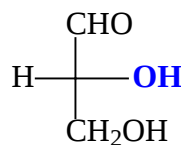
D-еритроза
(алдо-тетроза)



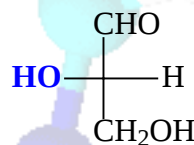
D-фруктоза
(кето-хексоза)

Стереохимия и конфигурация

Най-простият монозахарид е 2,3-дихидроксипропаналът (*глицералдехид*) – чиято абсолютна конфигурация е известна:



D-(+)-глицералдехид
[α]_D = +8,7°



L-(-)-глицералдехид
[α]_D = -8,7°

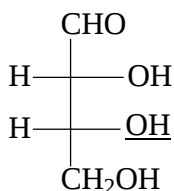
Определение за D-монозахариди: Всички монозахариди с D-конфигурация имат същия пространствен строеж при най-отдалечения от карбонилната група хирален въглероден атом, както хиралния център на D-(+)-глицералдехида.

Броят на възможните оптични изомери е 2^n , при n на брой хирални (асиметрични) въглеродни атоми; половината от тях са с D- и половината – с L-конфигурация:

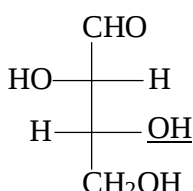
- 2 бр. алдотриози
- 4 бр. алдотетрози
- 8 бр. алдопентози
- 16 бр. алдохексози и т.н.

За избягване на дълги и сложни наименования всеки от пространствените изомери има свое **тривиално** наименование. **Почти всички природни изомери са от D-реда.**

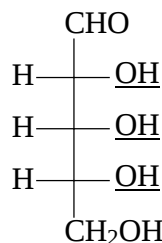
Ето някои представители:



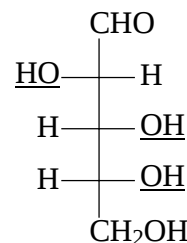
D-(-) - еритроза



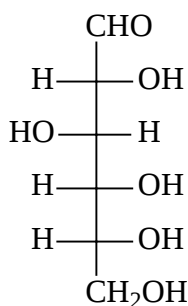
D-(-) - треоза



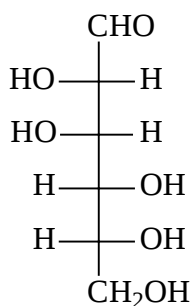
D-(-) - рибоза



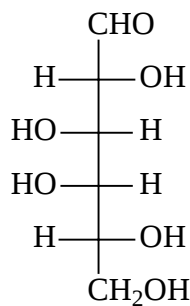
D-(-) - арабиноза



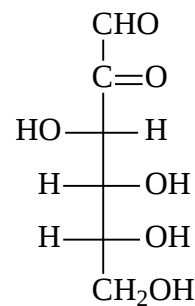
D-(+) - глюкоза



D-(+) - маноза

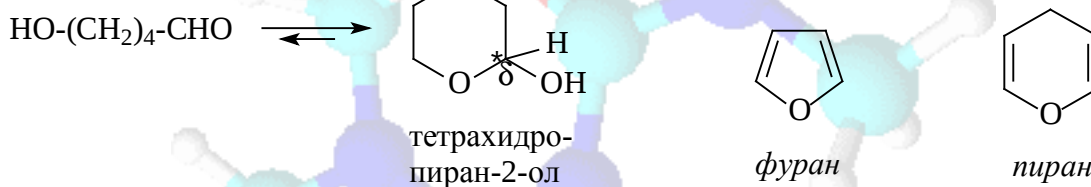
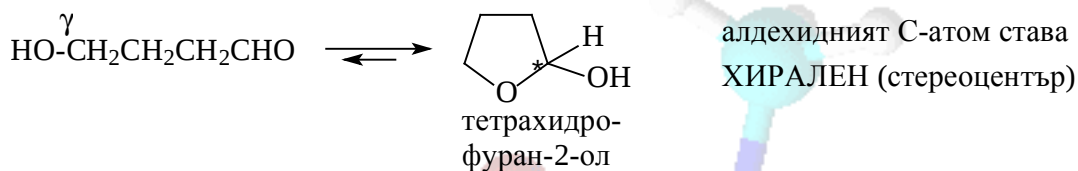
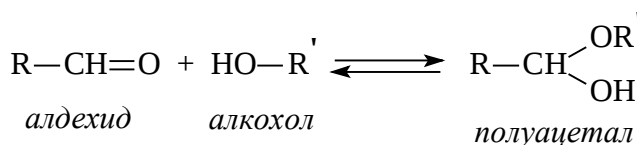


D-(+) - галактоза

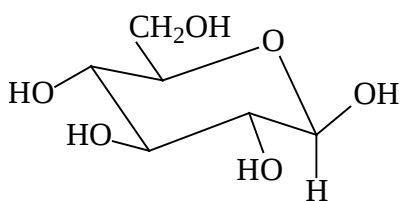


D-(-) - фруктоза

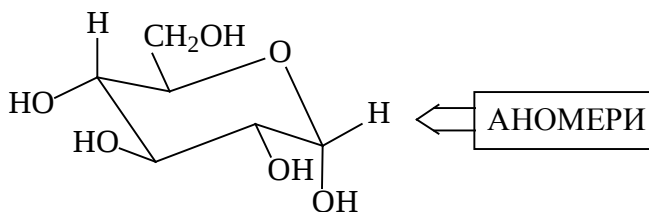
Циклични полуацетали:



Съществуват две **циклични** форми на глюкозата:



β -D-глюкопираноза

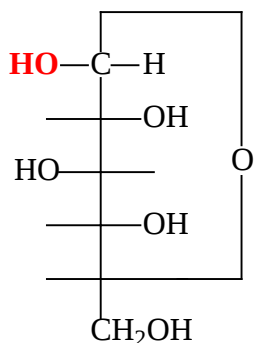


α -D-глюкопираноза

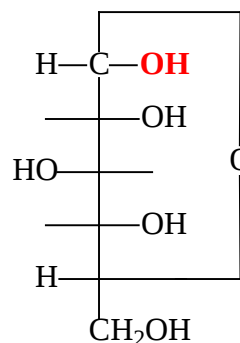
АНОМЕРИ

Аномери са двойка диастереоизомери, които имат противоположна конфигурация при хиралния въглероден атом, произлизащ от карбонилната група.

Фишерови проекционни формули:

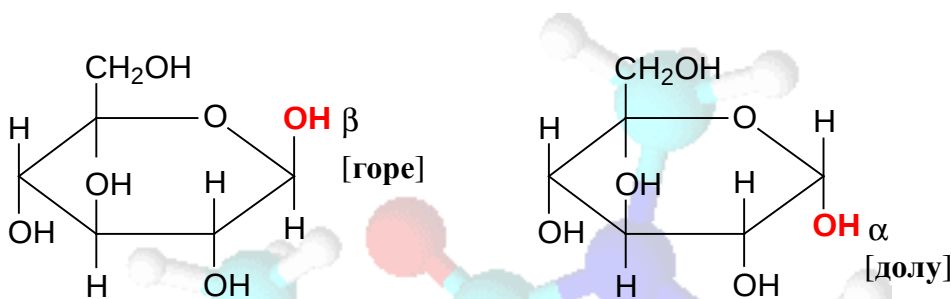


β -D-глюкоза
(лява OH)



α -D-глюкоза
(дясна OH)

Перспективни формули по Haworth:



Хидроксилните групи, които са *отдясно* във формулите на Фишер са *отдолу* при формулите на Хауърт (мнемонично правило: **д**ясно – **д**олу).

Шестатомните пръстени $\Rightarrow$

пиранози

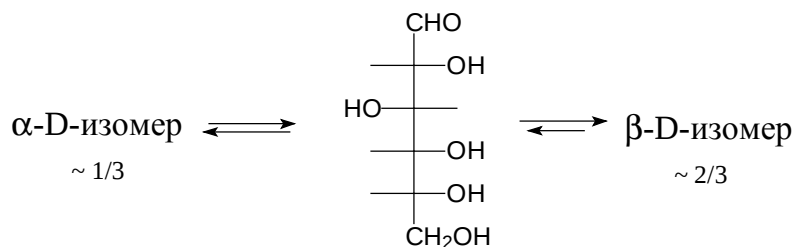
Петатомните пръстени $\Rightarrow$

фуранози

Чистата α -D-глюкоза има $[\alpha]_D = +112.2^\circ$, а чистата β -D-глюкоза $[\alpha]_D = +18.7^\circ$.

Ако се разтвори коя да е от тях във вода, ъгълът на въртене достига стойността $+52.5^\circ$. Това явление се нарича МУТАРОТАЦИЯ.

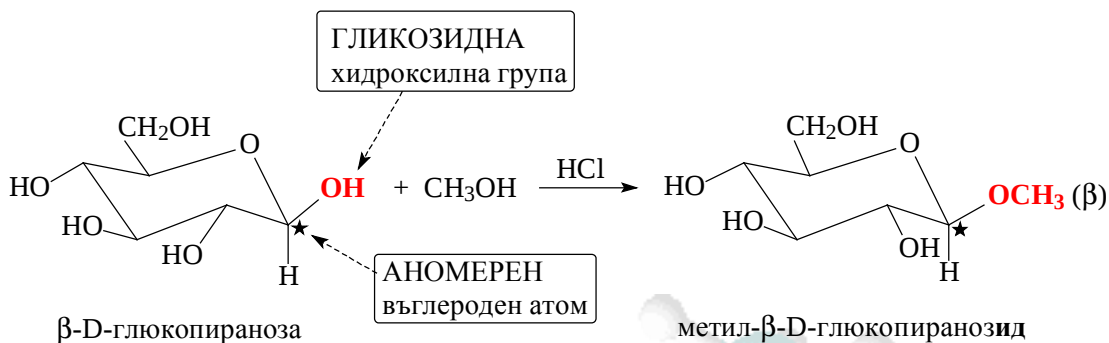
Обяснява се със следното РАВНОВЕСИЕ:



Ъгълът $+52.7^\circ$ съответства на съдържание 64%- β -D-аномер и 36%- α -D-аномер в равновесната смес. β -D-Глюкопиранозата е по-стабилната от двете форми, тъй като всички замесители към тетрахидропирановия пръстен могат да заемат екваториално положение. Отвореноверижната алдехидна форма е в количество само 0.002 %.

Реакции на монозахариди

1. Получаване на гликозиди – с алкохоли или феноли се получават ацетали, означени с общото понятие **гликозиди** (наставка “-озид”; например от глюкоза – *глюкозид*, от маноза – *манозид* и т. н.). Те са стабилни в неутрална и базична среда, но лесно се хидролизират от разредени киселини. Гликозидите са много широко разпространени в растенията – при флавоноиди, кумарини, бензофенони и др.



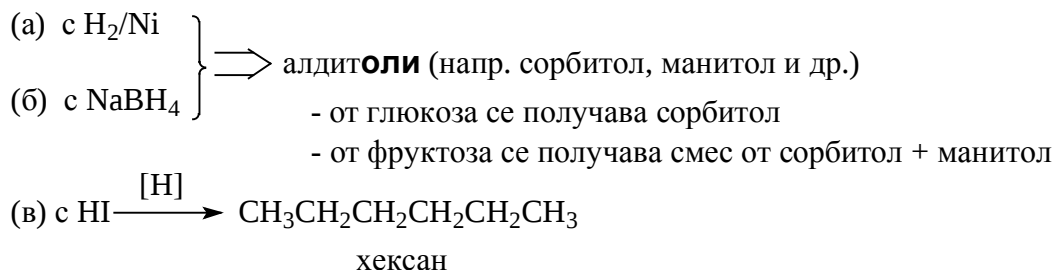
Ацетал - няма равновесие между α и β -формите!
(няма и мутаротация)

2. Естерификация – с оцетен анхидрид се ацетилират всички хидроксилни групи:



(Напишете структурната формула на пентаацетил- α -D-глюкопираноза в най-стабилната ѝ конформация “стол”!)

3. Редуция. Алдехидната или кетонната група се редуцира лесно до хидроксилна и се образуват поливалентни алкохоли, наречени алдитоли, напр. сорбит(ол), манит(ол) и др. С йодоводород се постига премахване на всички хидроксилни групи и се получава п-хексан. По този начин се доказва, че глюкозата има неразклонена 6-атомна въглеродна верига.



4. Окисление: (вж. Схема 1 по-долу)

(а) меко: с **бромна вода** ($\text{Br}_2 + \text{H}_2\text{O}$) $\longrightarrow$ до *алдонови* киселини

Например D-глюкозата дава D-глюконова киселина, която спонтанно се циклизира до γ -лактон. Фелинговия разтвор и реактивът на Толенс също окисляват до алдонови киселини.



редуциращи захари – **полуацетали** на алдехиди

нередуциращи захари – $\begin{cases} \text{гликозиди} \\ \text{полуацетали на кетони} \end{cases}$

(б) **окисление с HNO_3** $\longrightarrow$ ЗАХАРНИ киселини (някои от тях се наричат *лигави киселини*):

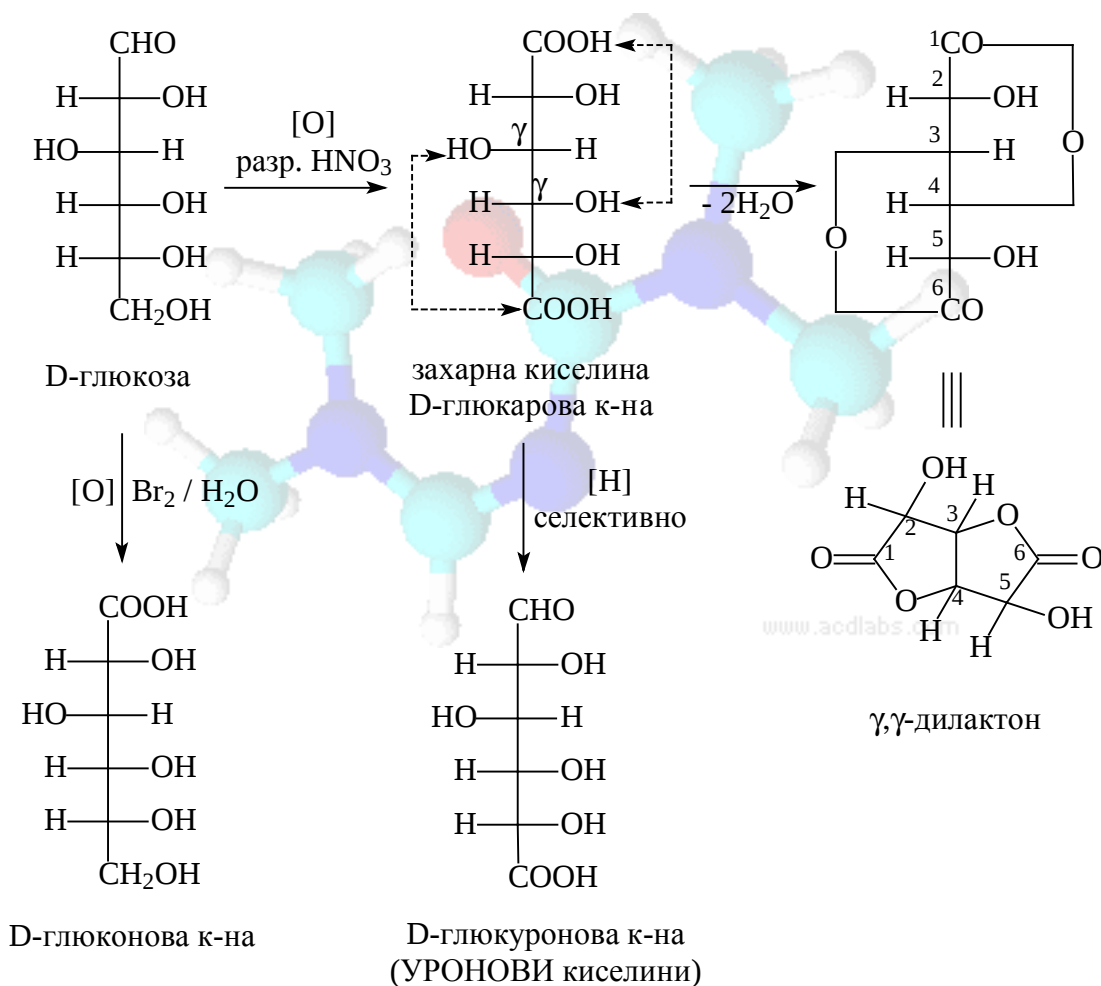
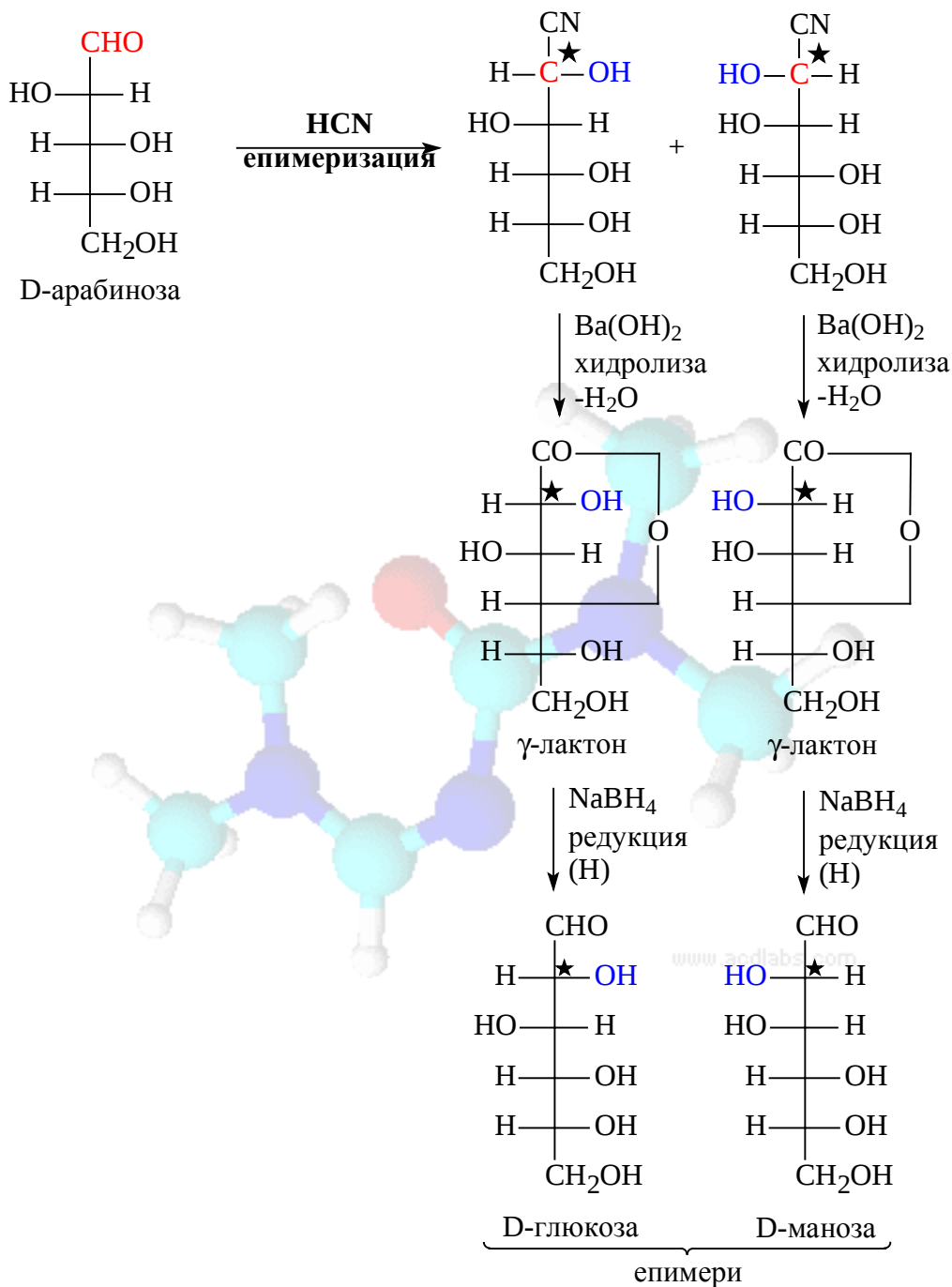


Схема 1

5. Метод за удължаване на веригата (синтез на Килиани-Фишер):

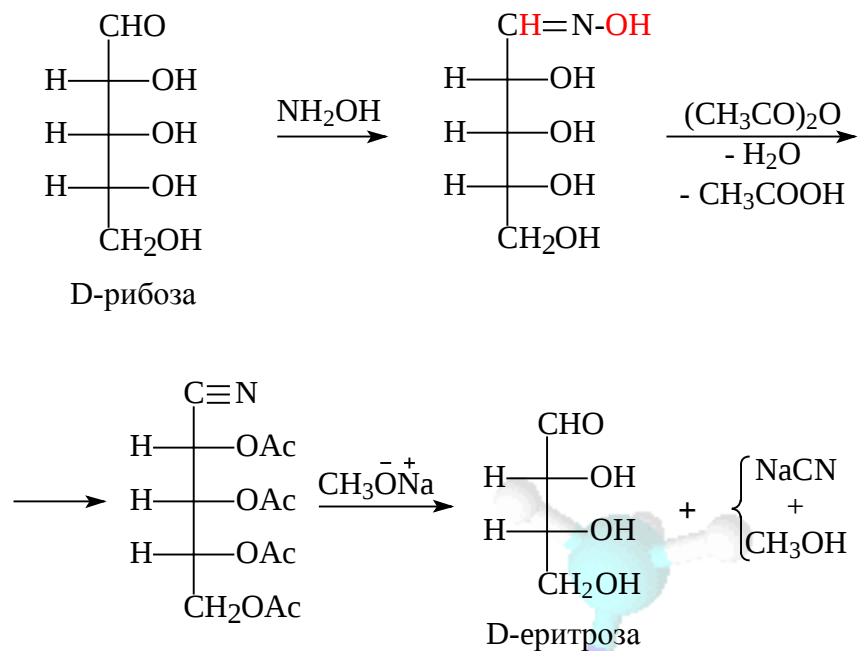
Известен е още като *цианхидринов метод* (цианхидринов синтез). Получените първоначално цианхидрини се хидролизират до хидроксикиселини, които спонтанно отделят вода и дават γ -лактони. От тях чрез редукция с натриев борохидрид се по-

лучават направо алдехидите – епимерни монозахариди с един въглероден атом повече спрямо изходната алдоза. На примера, представен по-долу, е показано как от D-арабиноза (една алдопентоза) се получава епимерна смес от D-глюкоза и D-маноза.



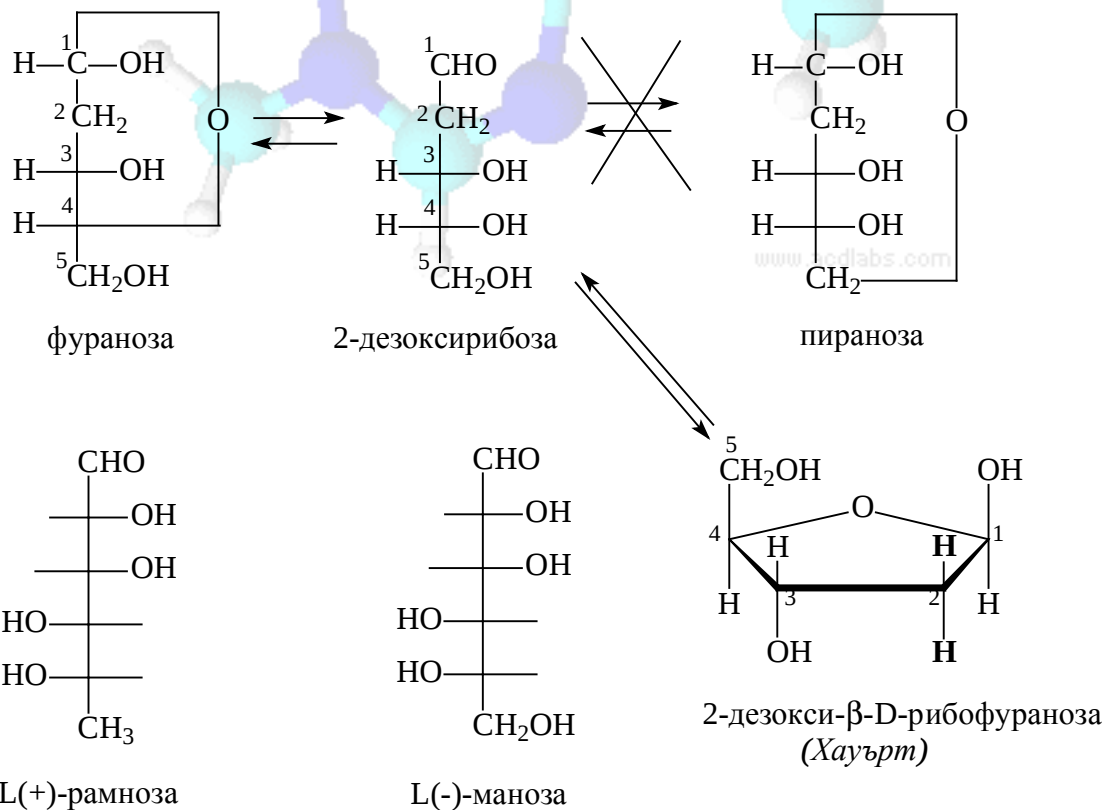
Епимери се наричат двойка диастереоизомери, които се отличават помежду си по конфигурацията на само един от хиралните центрове (наричани понякога още "стереогенни центрове"). В горната схема тези стереоцентрове са означени със звездичка.

6. Метод за скъсяване на веригата (през оксим $\rightarrow$ нитрил). Например от D-рибоза може да се получи D-еритроза:

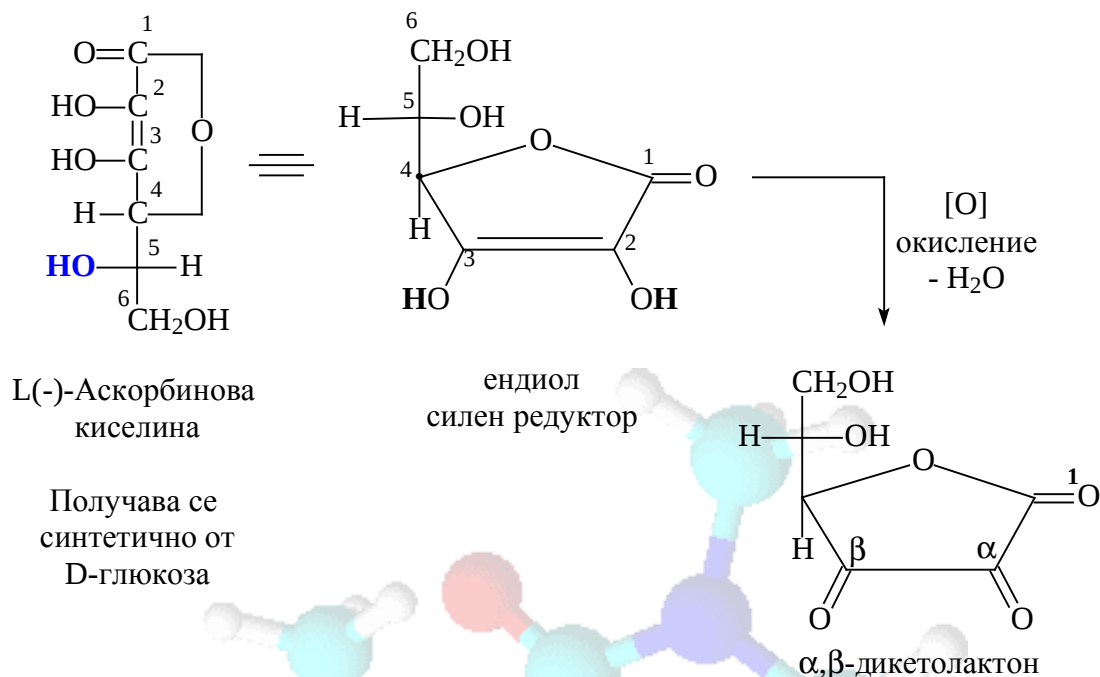


Производни на монозахариди

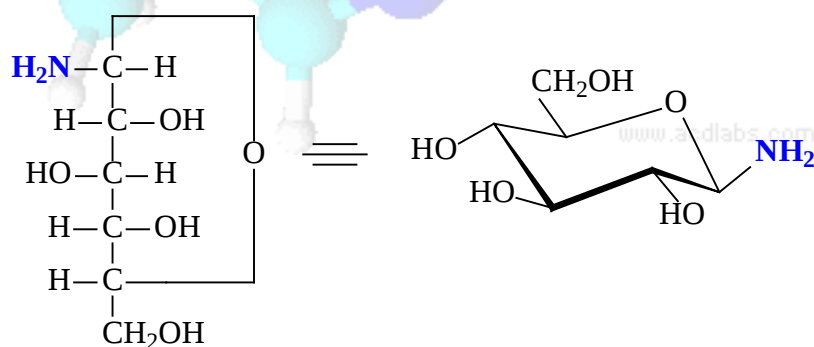
Дезоксизахари:



L-(-)-Аскорбинова киселина (витамин С) – съдържа се в лимоните, боровинките, касиса и в много други плодове и зеленчуци. Като антиоксидант (силен редуктор!) играе важна роля, заедно с витамин Е, за “обезвреждането” на свободните радикали, които се образуват в клетките на животните и човека.



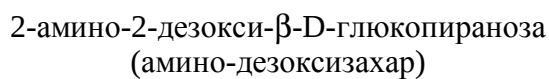
Аминозахари – когато хидроксилна група е заменена с аминогрупа. Това е голям клас органични съединения, много от които се срещат в природата в свободно или свързано състояние.



β -D-глюкопиранозиламин

В горния случай аминогрупата е на мястото на гликозидна хидроксилна група, затова монозахаридният остатък се означава с наставката *-ил* (глюкопиранозил). Общото им наименование е *гликозиламини*. Такива производни са нуклеозидите, където азотният атом е включен в пиримидинова или пуринова база и е свързан с β -D-рибофуранозилов или 2-дезоксиг- β -D-рибофуранозилов захарен остатък.

Ако аминогрупата замества хидроксилна група при друг въглероден атом, захаридът се означава с представката “*дезоксиг*” в наименованието, например:

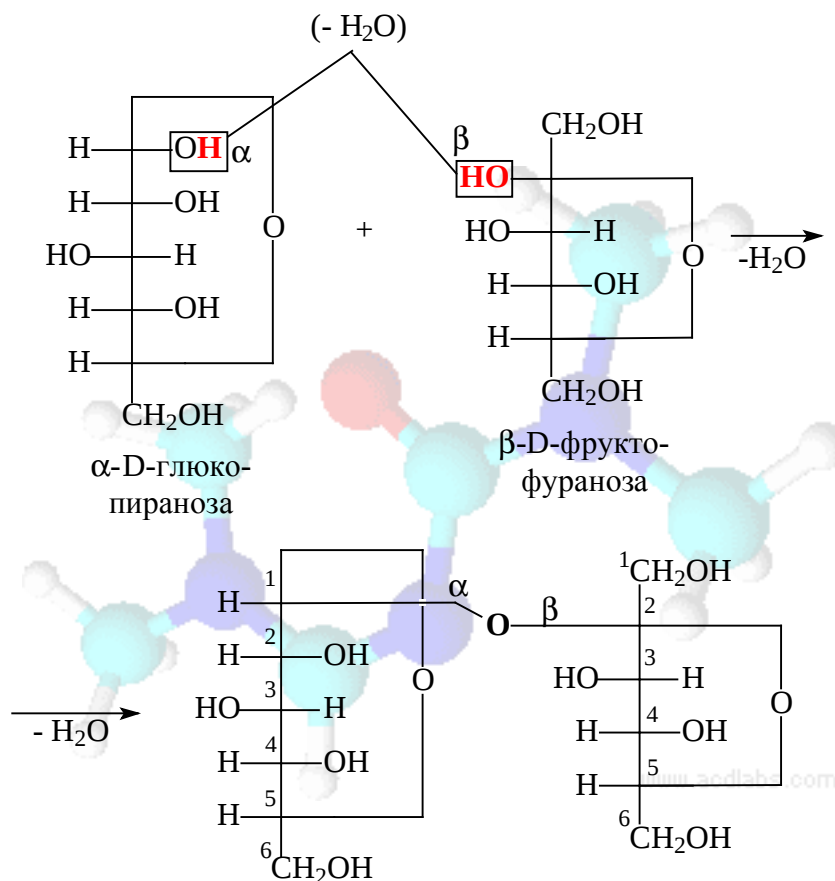


N-Метилното производно на L-енантиомера на тази аминоксахар, **2-дезоксиг-2-метиламино-L-глюкопиранозата**, се съдържа като фрагмент в молекулата на антибиотика **стрептомицин**.

ДИЗАХАРИДИ И ПОЛИЗАХАРИДИ

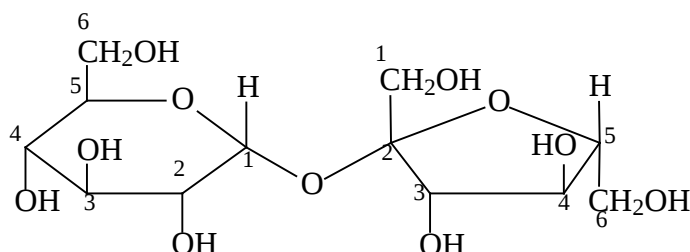
I. ДИЗАХАРИДИ

1. Захароза (англ. *sugar, sucrose, saccharose*) – най-често използваният дизахарид, рядък пример за употреба на химически чисто вещество като храна. Образува се чрез обезводняване на двете *гликозидни* хидроксилни групи от α -D-глюкопираноза и β -D-фруктофураноза и свързване на двата остатъка с помощта на етерен мост (*гликозидно свързване*):



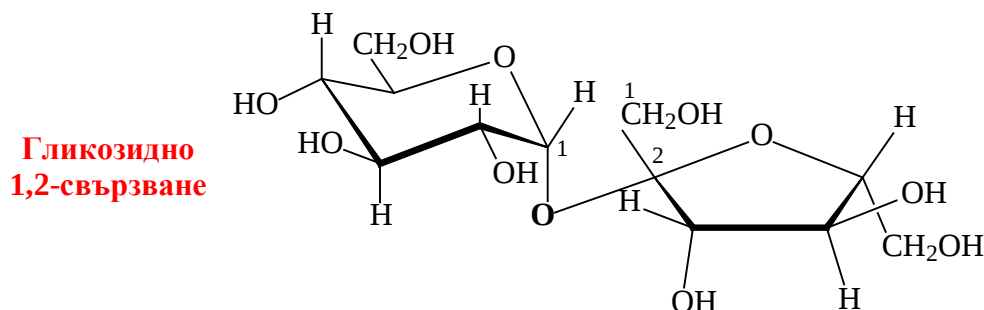
2-O-(α -D-глюкопиранозил)- β -D-фруктофуранозид

По-нагледно строежът на захарозата се представя с формулите на *Хауърт*:



Захарозата е ацетал и спрямо двата монозахарни остатъци – следователно тя ще е стабилна към окислителни (т. е. тя е **нередуктивна захар**).

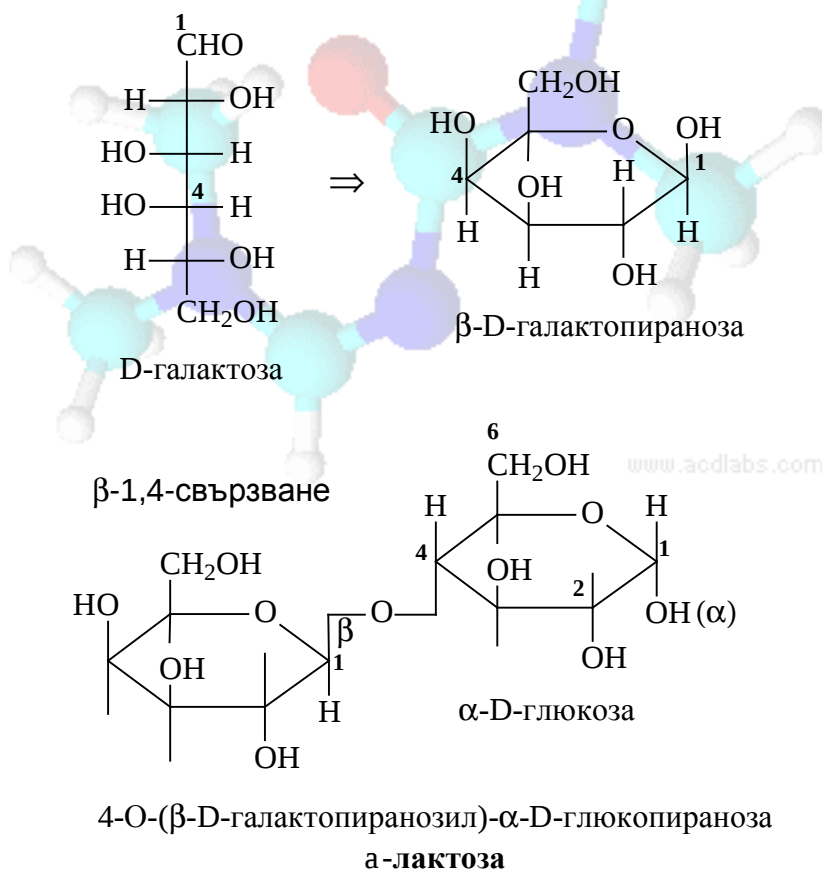
Реалната молекула на захарозата обаче най-точно се изразява чрез конформационните формули – глюкозният остатък е в конформация “стол”, а петатомният пръстен – в конформация “плик”:



Захароза - α -1,2-свързване (трехалозов тип свързване)

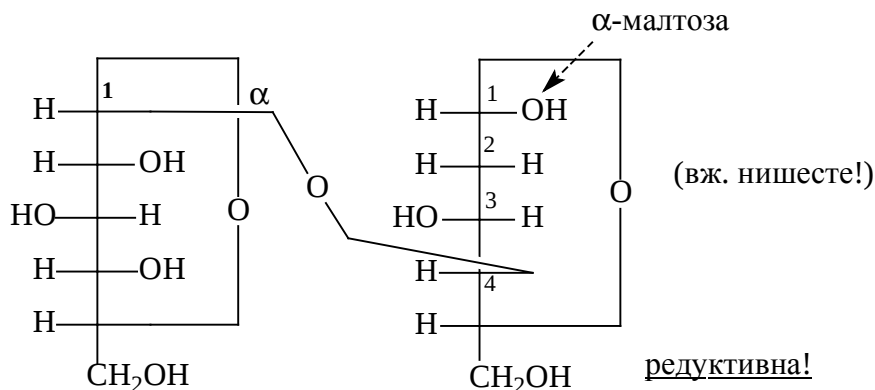
Захарозата се добива промишлено от захарно цвекло или от захарна тръстика.

2. Лактоза (млечна захар). Молекулата на млечната захар се изгражда чрез β -1,4-свързване (монокарбонилно) между D-галактоза и D-глюкоза и отделяне на молекула вода:



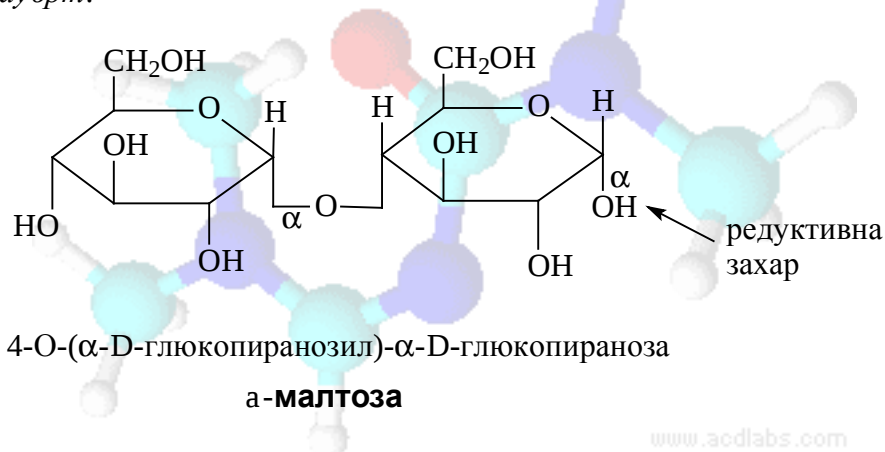
Лактозата е важна съставка на млякото на млекопитаещите (вкл. на човека).

3. Малтоза (малцова захар): Получава се при непълна или ензимна хидролиза на нишесте (скорбяла). При нея двата α -глюкозни остатъка са монокарбонилно свързани (тип α -1,4-свързване), както в макромолекулата на нишестето:

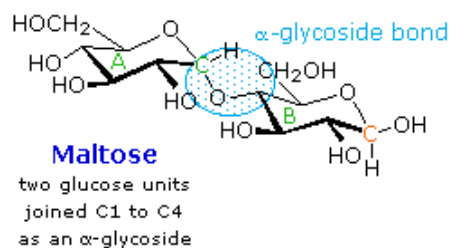


4-O-(α -D-глюкопиранозил)- α -D-глюкопираноза
 α -малтоза

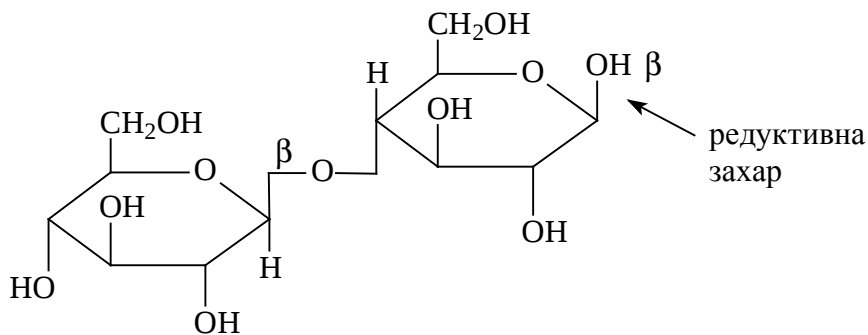
На горния пример се вижда, че използването на *фишерови* проекционни формули при дизахаридите е доста неудобно и объркващо, ето защо се предпочитат формулите на *Хауърт*:



Още по-добре е да се изобразяват с помощта на конформационни формули:



4. Целобиоза. Получава се при непълна хидролиза на целулоза. При нея двата β -глюкозни остатъка са монокарбонилно свързани (тип β -1,4-свързване), както в целулозата:

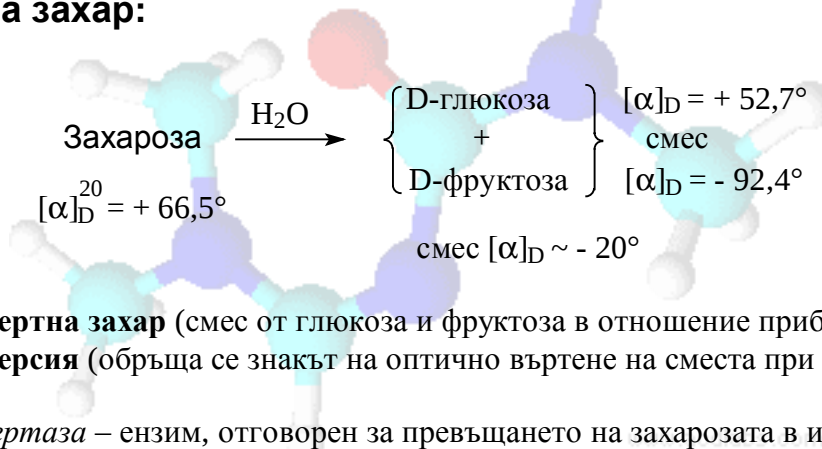


4-O-(β -D-глюкопиранозил)- β -D-глюкопираноза

β -целобиоза

При млечната захар, малцовата захар и целобиозата гликозидна е само връзката спрямо единия глюкозен остатък (в лявата част на формулите на *Хаурт*, представени по-горе). Малтозата, лактозата, целобиозата са редуцивни захари, тъй като имат по една свободна гликозидна хидроксилна група и са в равновесие със съответната отворено-верижна алдехидна форма. Всяка от тях има α - и β -аномери.

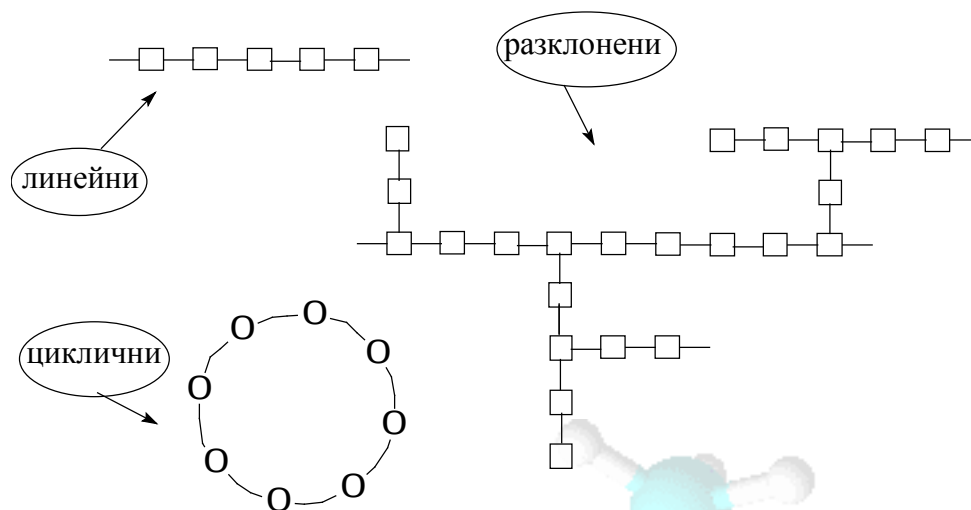
Инвертна захар:



- **инвертна захар** (смес от глюкоза и фруктоза в отношение припл. 1:1);
- **инверсия** (обръща се знакът на оптично въртене на сместа при хидролизата!);
- *инвертаза* – ензим, отговорен за превъщането на захарозата в инвертна захар.

II. ПОЛИЗАХАРИДИ (НЕЗАХАРОПОДОБНИ)

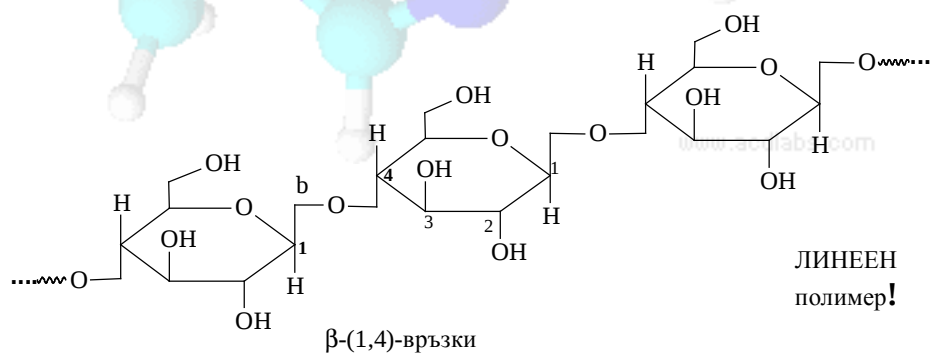
Природните незахароподобни полизахариди обикновено са високомолекулни биополимери, които се състоят от $80 \div 100\,000$ монозахаридни единици (мол. маса средно $100\,000\text{ Da}$).



Целулоза (широко разпространена в растителния свят; изгражда памука, дървесината и др.).

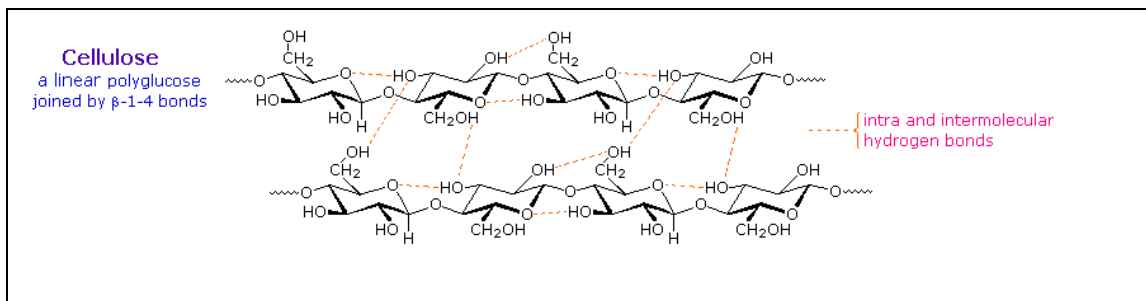
При хидролиза на целулозата с конц. солна киселина се образува главно D-глюкоза (до 95% добив).

Приема се, че целулозата е изградена от 10-15 хиляди глюкозни остатъци и молекулната ѝ маса достига $1,6 - 2,4$ милиона Da.

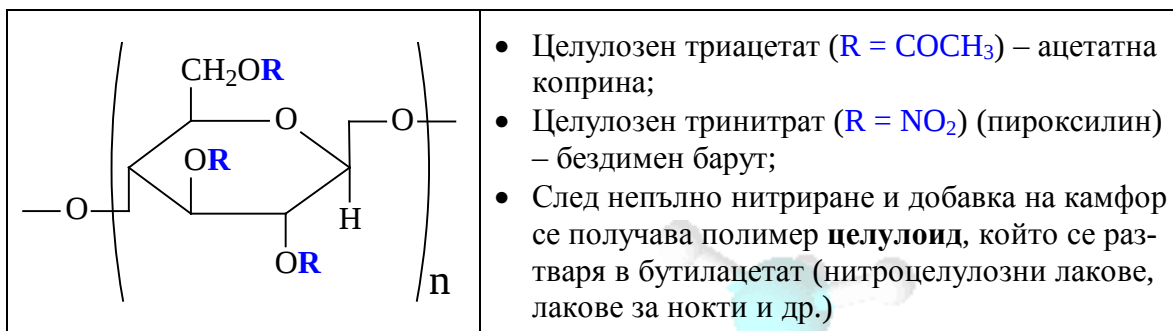


целулоза

По-пълна представа за същинския строеж на целулозата дава следната илюстрация. Глюкозните звена са в конформация "стол". Важни за свойствата на целулозата са многобройните вътрешномолекулни и междумолекулни водородни връзки.



Важни производни на целулозата:



Метилов етер на целулозата (**метилцелулоза**) се получава чрез последователна обработка с натриева основа и метанол:



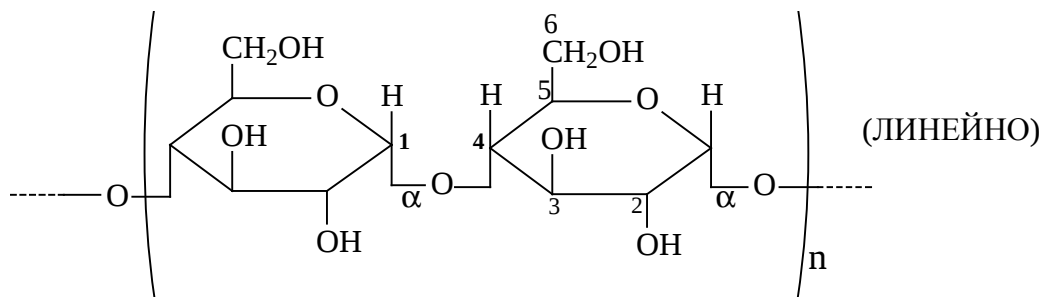
Тя притежава уникални качества, например разтворима е в студена, но неразтворима в гореща вода. Използва се за приготвяне на таблетни лекарствени форми. Статистически се падат средно по 1-2 метоксигрупи на глюкозен остатък.

Карбоксиметилцелулоза: целулозата се обработва първоначално с натриева основа (до целулоза-Na) и след това с натриев хлороацетат ($\text{Cl-CH}_2\text{COO}^- \text{Na}^+$). В горната обща формула $R = \text{CH}_2\text{COO}^- \text{Na}^+$ (натриева сол на карбоксиметилцелулозата, разтворима във вода). Използва се в технологията на лекарствените форми.

Нишесте

Нишестето е смес от две високомолекулни съединения: **амилоза** – разтворима в гореща вода (колоиден разтвор); и **амилопектин** – неразтворим във вода.

Амилозата е линеен биополимер на α -D-глюкопиранозата. С йод се оцветява синьо. Молекулната му маса е от порядъка $50\,000 \div 200\,000$ Da.

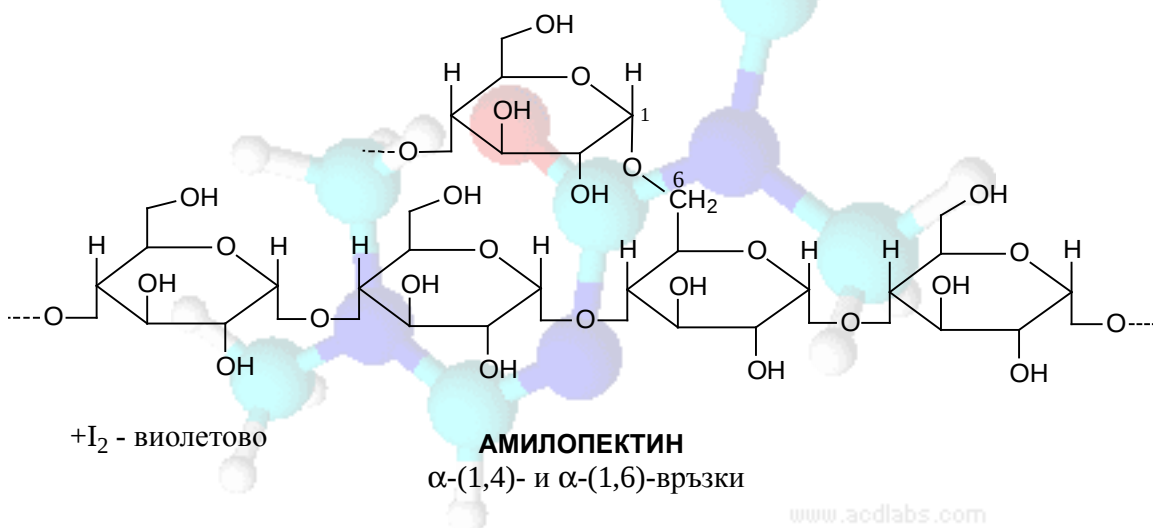


амилоза

+I₂ - синьо

α -(1,4)-свързване
(както в малтозата)

Амилопектинът има допълнителни разклонения на 6-място в сравнение с амилозата. Нейната средна молекулна маса е значително по-голяма отколкото на амилозата и достига $1\,000\,000$ Da. С йод дава виолетово до червено-виолетово оцветяване:

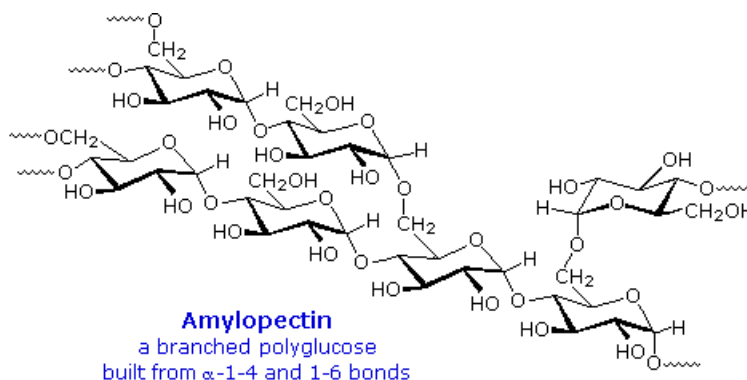


+I₂ - виолетово

АМИЛОПЕКТИН

α -(1,4)- и α -(1,6)-връзки

Действителният строеж на амилопектина може да се представи така:



Гликогенът има строеж, подобен на амилопектина, но с много повече разклонения. Молекулната му маса е средно 4-14 милиона Da. Натрупва се в черния дроб

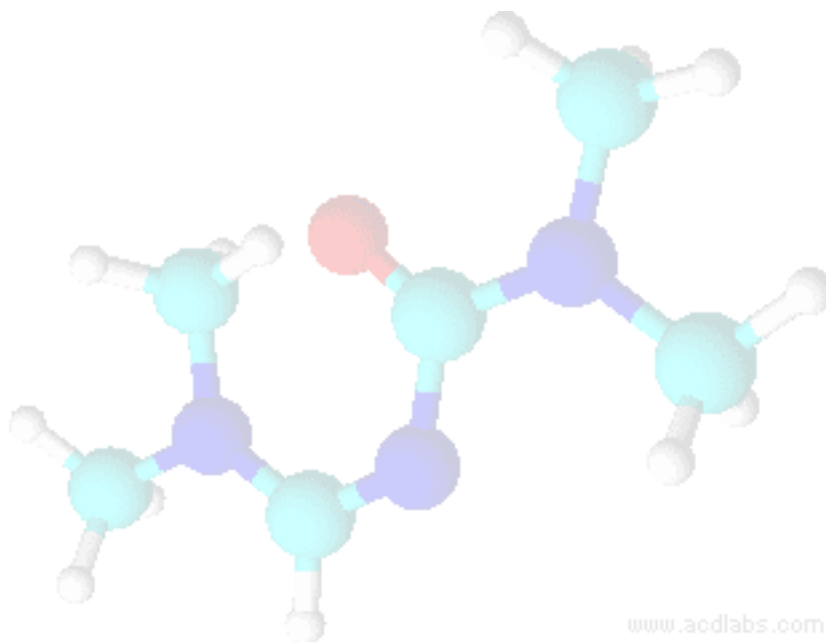
като резервна храна и лесно освобождава глюкоза при необходимост от бързо доставяне на енергия в клетките (например при интензивно физическо натоварване).

Биополимерите на глюкозата (напр. целулоза, нишесте) се означават с общото название **глюкозани**.

Декстраните са силно разклонени глюкозани, които се образуват при ферментация на захароза, причинена от бактерии; техни водни разтвори се използват като заместители на кръвната плазма. Прилагат се също във фармацевтичната технология.

Пектините са полимери на D-галактуоновата киселина.

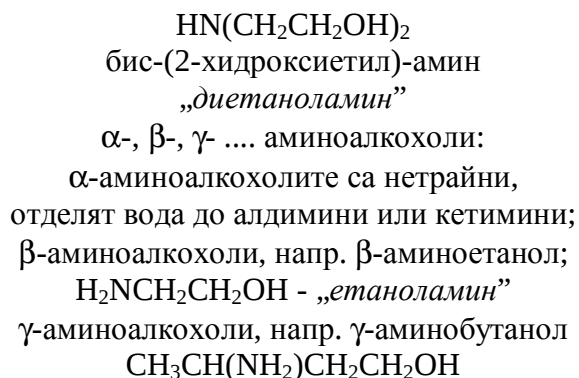
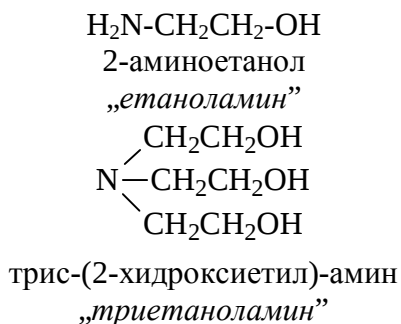
И. Иванов © май 2005



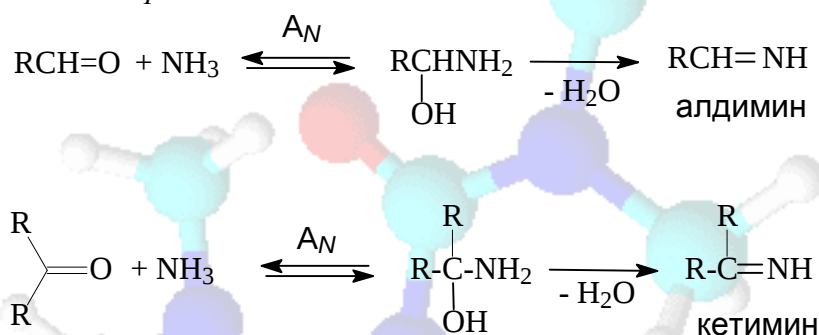
АМИНОАЛКОХОЛИ, АМИНОФЕНОЛИ И АМИНОКИСЕЛИНИ

1. Аминоалкохоли

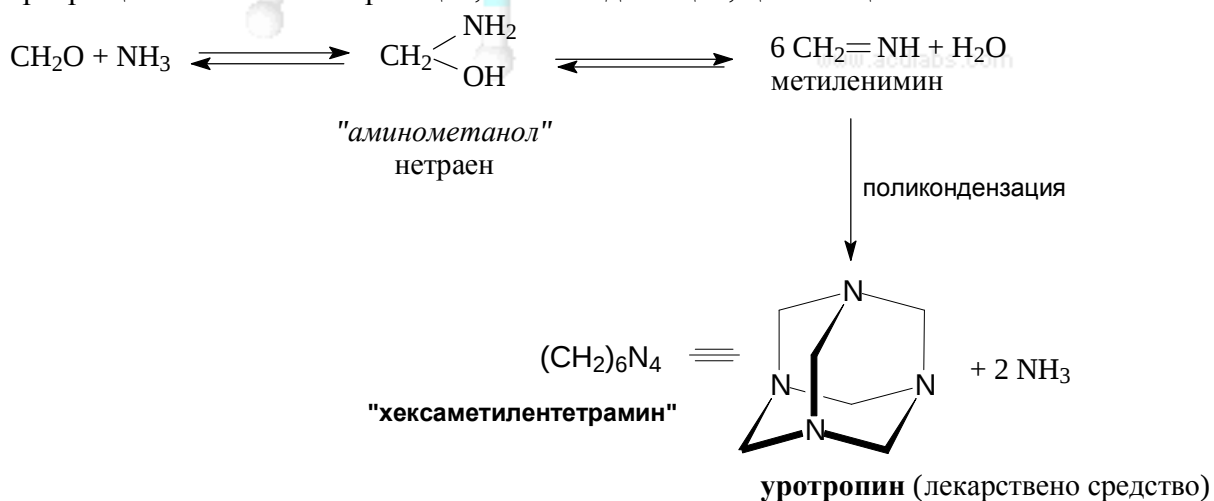
(а) номенклатура:



Алдимини, кетимини: получават се от алдехиди или кетони по познатата реакция присъединяване-елиминиране.

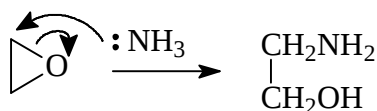


Алдимините и кетимините са нетрайни и обикновено търпят по-нататъшни превръщания като полимеризация, поликондензация, циклизация и т.н.



Уротропинът има пространствен строеж, подобен на адамантана.

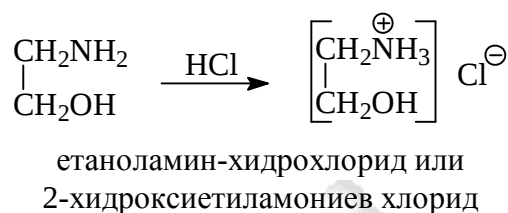
(б) **Получаване.** 1,2-Епоксидите охотно присъединяват амоняк с отваряне на триатомния пръстен:



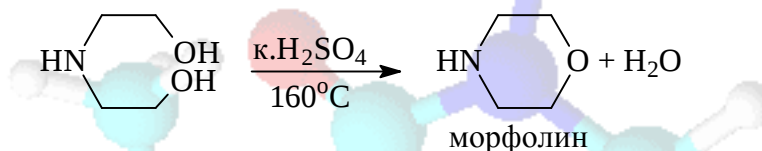
Ако се излезе от хлорохидрин, междинно също се сключва епоксиден пръстен:



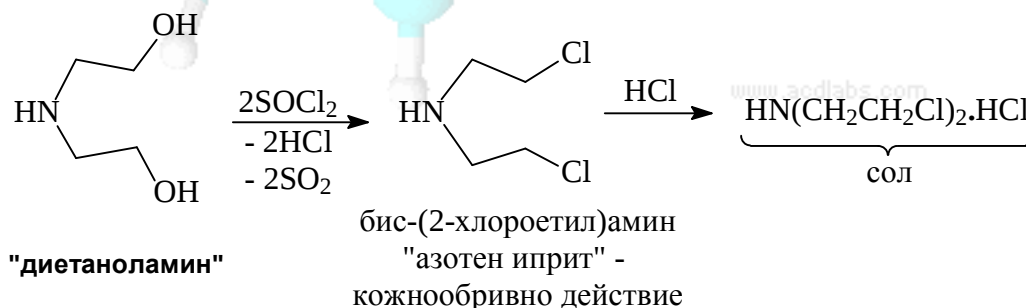
(в) **Свойства** – аминоалкохолите имат преди всичко базичен (основен) характер:



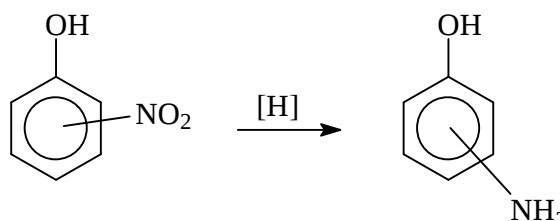
При нагряване на диетаноламин с конц. сярна киселина при около 160 °С настъпва хетероциклизация до морфолин:



Диетаноламинът под действието на тионилхлорид се превръща в съответното дихалогенопроизводно. Под името „азотен иприт” то се е произвеждало като бойно отровно вещество с кожнообривно действие. Солите му със силни киселини обаче са относително безопасни.

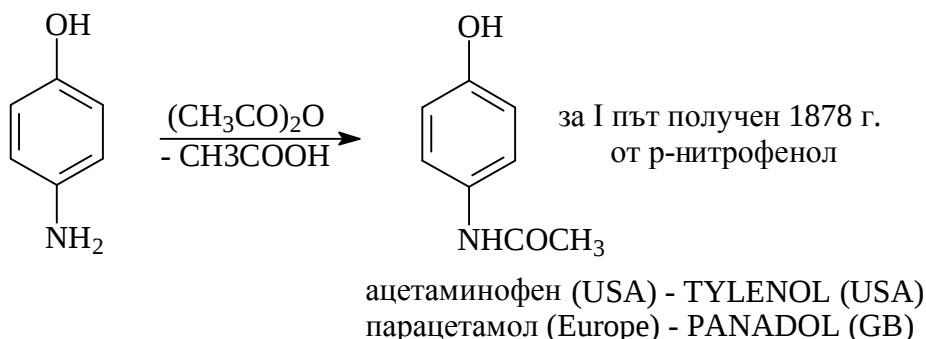


2. Аминофеноли – моноаминофенолите са три изомера: *o*-, *m*- и *p*-аминофенол. Получават се от съответните **нитрофеноли** чрез редукция на нитрогрупата с цинк и солна киселина или друг подходящ редуктор:

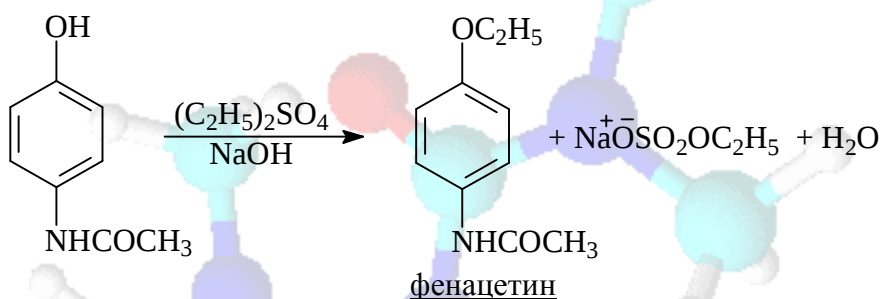


Подобен резултат дава и редукцията на **нитрозо**фенолите, които също са леснодостъпни, тъй като се получават чрез пряко нитрозиране на фенол.

Парацетамол [ацетаминифен; *N*-ацетил-*p*-аминифенол; 4-(ацетиламино)фенол]:



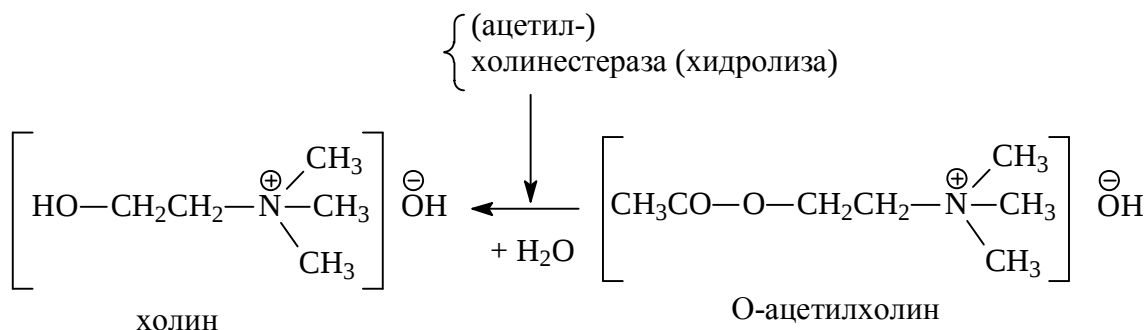
Парацетамолът (синтезиран през 1873 г.), наред с аспирина, е едно от най-важните лекарствени вещества. Проявява обезболяващо (аналгетично) и антипиретично действие. Негово етерно производно е **фенацетинът**, също лекарствено вещество, което обаче вече губи значението си.



Доказано е, че в организма фенацетинът и ацетанилидът се метаболизират до парацетамол и тяхното действие всъщност се дължи на него.

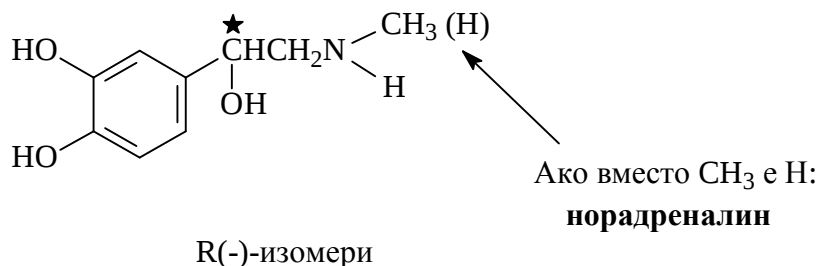
БИОЛОГИЧНОАКТИВНИ ПРОИЗВОДНИ НА АМИНОАЛКОХОЛИТЕ

(1) Холин, ацетилхолин:



Холинът е кватернерен амониев хидроксид. Участва при пренасянето на импулсите от нервите в мускулите. Ацетилхолинът предизвиква контракция на мускулните влакна.

(2) **Адреналин** (епинефрин) – хормон на надбъбречната жлеза.

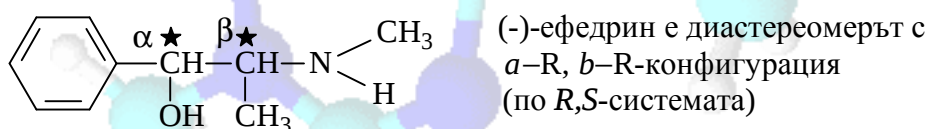


Адреналинът и **норадреналинът** се отнасят към т. нар. **катехоламини**, защото съдържат структурния фрагмент на **пирокатехол** (1,2-бензендиол, 1,2-дихидроксибензен), наричан понякога още **катехол**. Тяхната роля във физиологичните процеси се изучава по-подробно във фармакологията.

Адреналинът се отделя в кръвта при опасност, нервна възбуда, преумора и т. н.; повишава кръвното налягане и участва пулса.

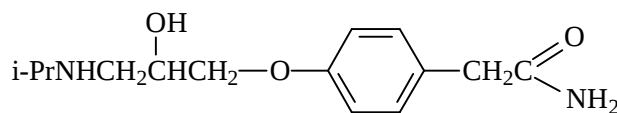
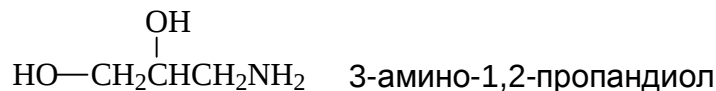
Норадреналинът участва в предаването на електрични импулси от нервните окончания към мускулните влакна и също повишава кръвното налягане.

(3) **Ефедрин** – алкалоид от *Ephedra vulgaris* (тропическо растение); растението е използвано от китайски лекари още преди хиляди години за лечение на бронхиална астма и хрема; ефедринът разширява бронхите и кръвоносните съдове.



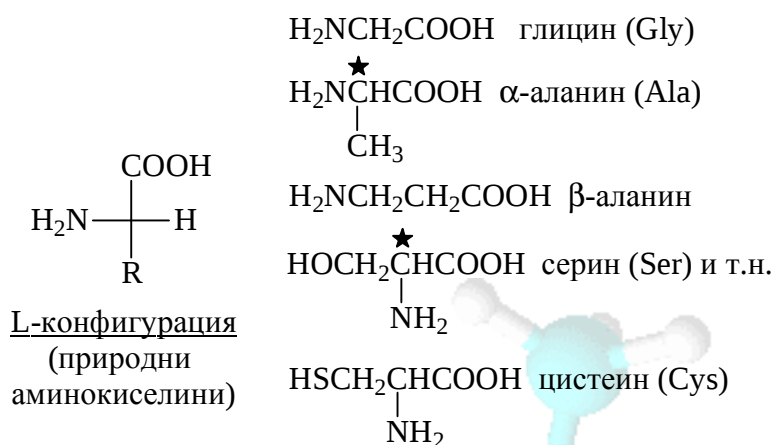
Ефедринът, както и адреналинът и норадреналинът, се причислява към една доста обширна група физиологичноактивни вещества, производни на **2-фенилетиламина**.

(4) **β -Блокери (β -адреноблокери)**. Те са голяма и много важна група лекарствени вещества за лечение на сърдечно-съдови заболявания. Представяват етерни производни на **3-амино-1,2-пропандиола**. Блокират β -адренергичните рецептори, при което се забавя пулса и се понижава кръвното налягане.

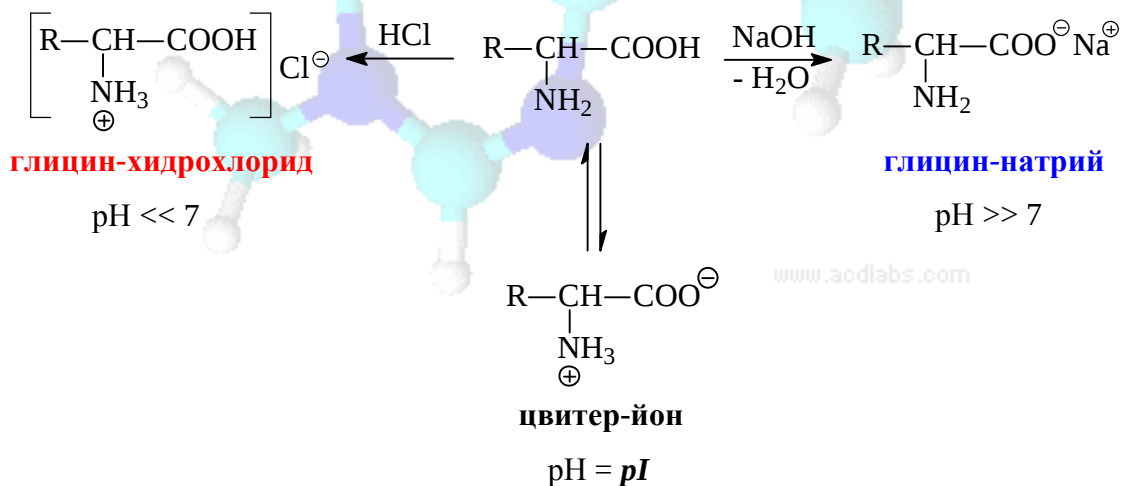


3. Аминокиселини:

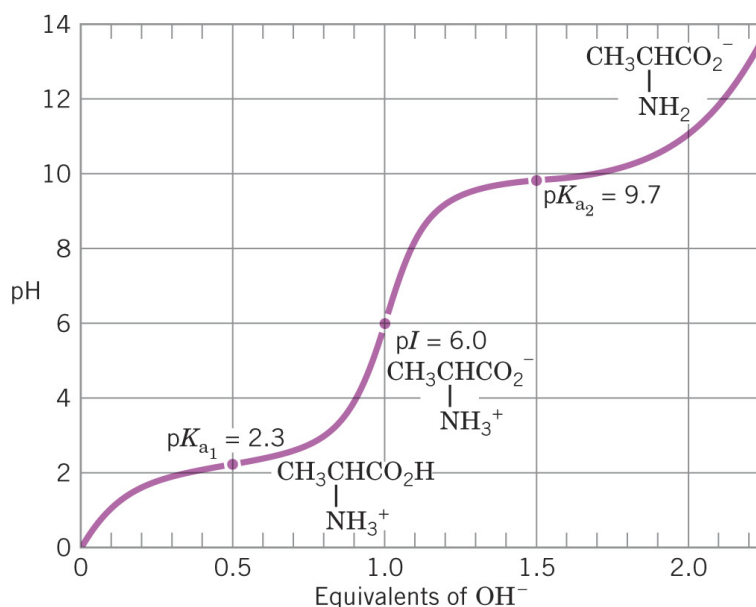
α -, β -, γ -Аминокиселини – така се означават в зависимост от мястото на аминогрупата във въглеродната верига. Най-важни са α -аминокиселините; 20 от тях изграждат огромното разнообразие на белтъчните вещества (протеините). Те се наричат още **протеиногенни α -аминокиселини** (вж. *белтъчни вещества*). Всички природни α -аминокиселини имат L-конфигурация по отношение на D(+)-глицералдехида.



Аминокиселините притежават **амфотерни** свойства – образуват амониеви соли с киселини и алкални карбоксилати с основи.

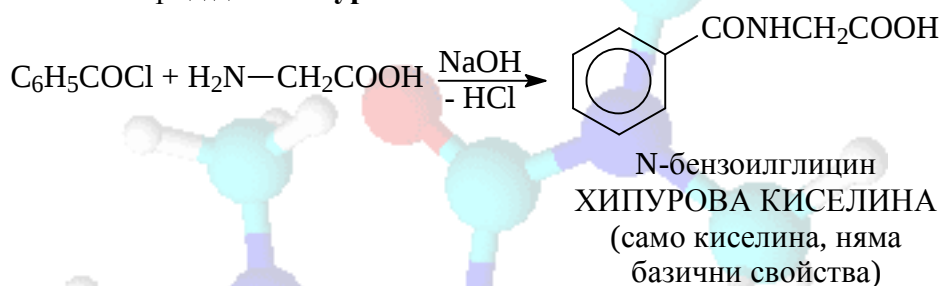


При определена стойност на pH , наречена **изоелектрична точка (pI)**, всички аминокиселинни молекули са във вид на вътрешномолекулна сол („цвистер-йон”, т. е. двузаряден йон). При изоелектричната точка разтворимостта на дадена аминокиселина във вода обикновено е най-ниска и поради това най-често аминокиселината изкрystalизира. Изоелектричната точка е характеристична величина за всяка аминокиселина. Титрувалната крива на аланина (Фиг. 1) дава най-добра представа за киселинно-основните свойства на аминокиселините.

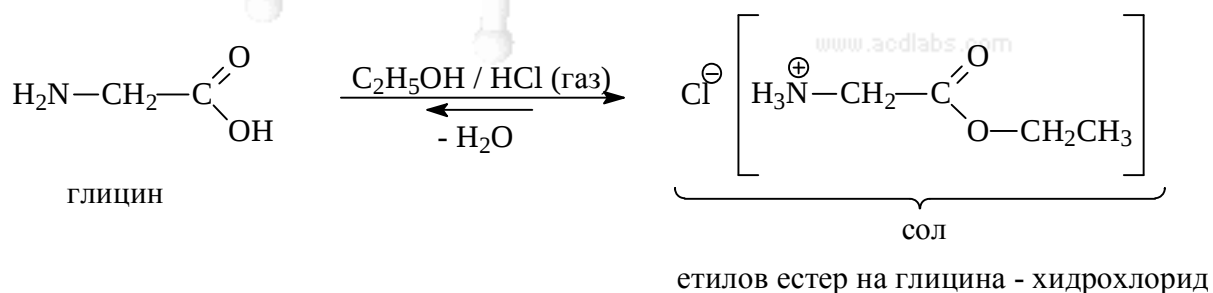


Фигура 1. Титрувална крива на аланина ($pI = 6.0$).

С киселинни халогениди и анхидриди се получават *N*-ацилни производни, например глицин с бензоилхлорид дава **хипурова киселина**:



С алкохоли в кисела среда протича обикновена **естерификация** на карбоксилната група:

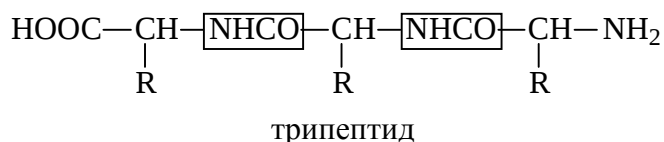


Получената по този начин безцветна кристална сол се отделя като утайка в реакционната смес и се изолира чрез филтруване.

Полипептиди:

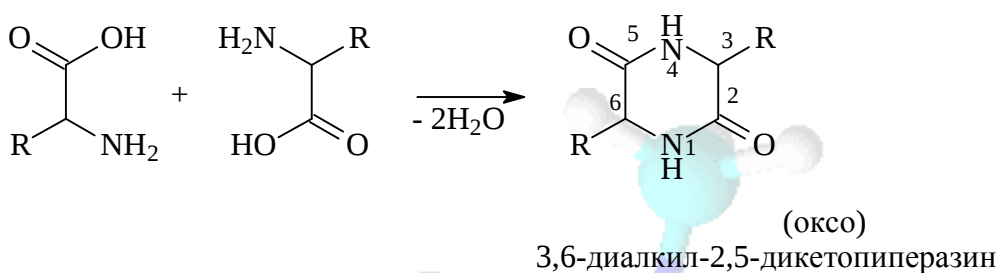
α -Аминокиселините могат да образуват линейни полимери, наречени **полипептиди**. Белтъчните вещества (протеините) всъщност са **биополимери** – полипептиди с много голяма молекулна маса и с по-висши нива на вътрешна организация на молекулата

(нагъване, спирализация, вътрешномолекулни бисулфидни мостове, водородни връзки и т. н.).

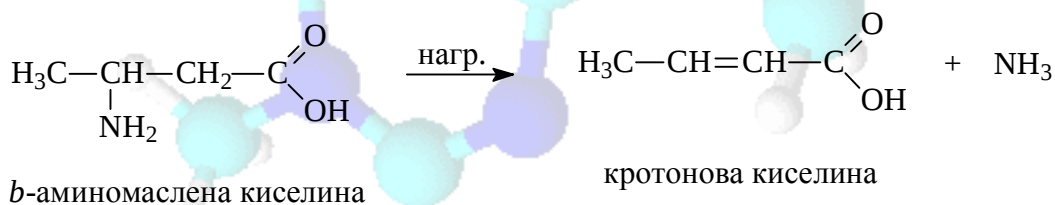


Амидните участъци **-CONH-**, свързващи отделните аминокиселинни единици, се наричат **пептидни връзки**.

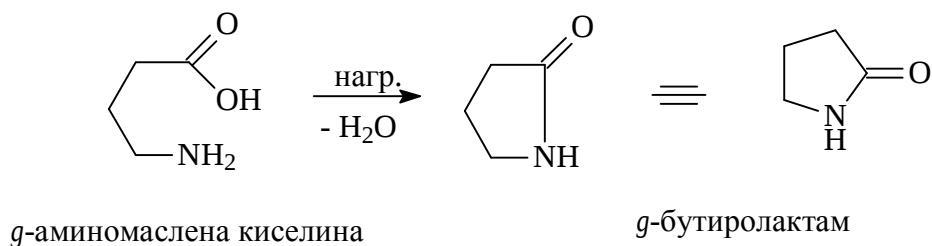
При димеризация *α*-аминокиселините дават хетероциклени съединения, производни на пиперазина:

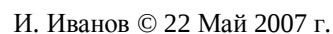
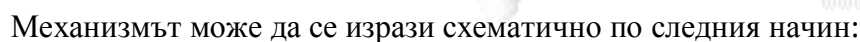
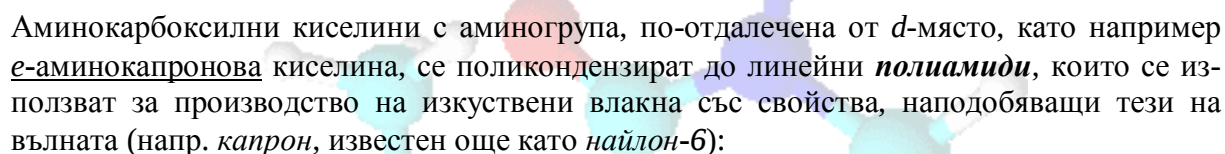
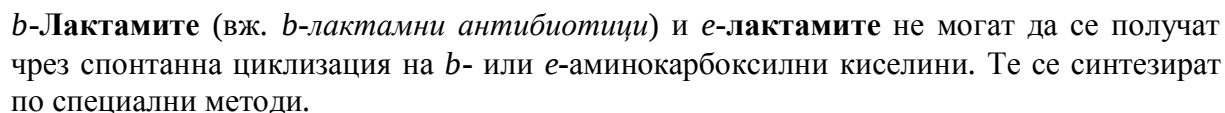


b-Аминокиселините при нагряване елиминират амоняк и се превръщат в *α,β*-ненаситени киселини:



g- и *d*-Аминокиселините спонтанно се циклизират до вътрешномолекулни амиди, наречени съответно *g*- или *d*-**лактами** (като азотни аналози на **лактоните**, които се получават от хидроксикиселините).







И. Иванов

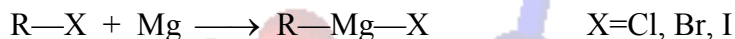
ЕЛЕМЕНТОРГАНИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ

I. ОРГАНОМЕТАЛНИ (МЕТАЛОРГАНИЧНИ) СЪЕДИНЕНИЯ

Органометални съединения се наричат тези, в които е налице връзка въглерод-метал. Познати са съединения на голям брой метали, но най-важни за практиката са производните на магнезия, лития, цинка, медта, живака, кадмия. Връзката въглерод-метал е от полярна ковалентна (с повишена електронна плътност около въглеродния атом, напр. C—Mg) до йонна (напр. C:⁻ K⁺). Тук ще се спрем по-подробно на органомagneзиевите и органолитиевите съединения.

1. Органомagneзиеви съединения (реактиви на Гриняр).

Открити са през 1900 г. от френския химик *Victor Grignard*, който по-късно е удостоен за тях с Нобелова награда (1912 г.). Получават се при взаимодействие на алкилхалогениди с магнезиеви стружки в кипящ безводен диетилов етер (етерът предварително се суши над натрий):

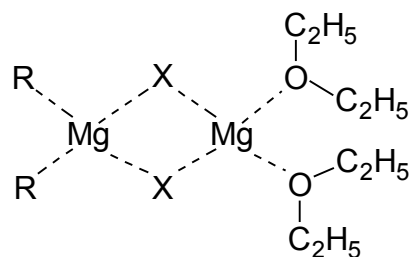


При това магнезият постепенно се разтваря, тъй като гриняровите реактиви са разтворими в безводен етер. Освен в етер реакцията може да се провежда и в други разтворители с етерен строеж, като безводен тетраhydroфуран (ТХФ), безводен диоксан и др.

Строеж: Връзката въглерод-магnezий е полярна ковалентна. Приема се, че в разтвор съществува равновесието:

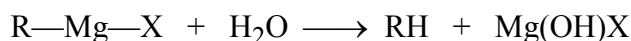


Тези молекули са солватирани от молекулите на разтворителя. Схематично строежът на гриняровите реактиви може да се представи така: www.acdlabs.com

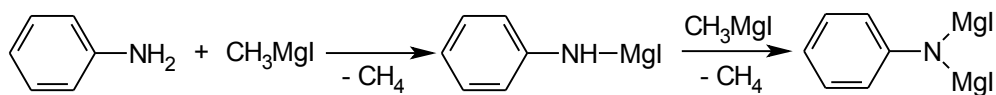


Реакции:

1. Реагират със съединения, съдържащи **активен водороден атом** (протонови киселини), като вода, алкохоли, феноли, карбоксилни киселини, амини, амиди. Напр. с водата те моментално се разпадат до алкан и основен магнезиев халогенид:

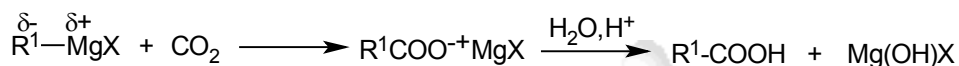
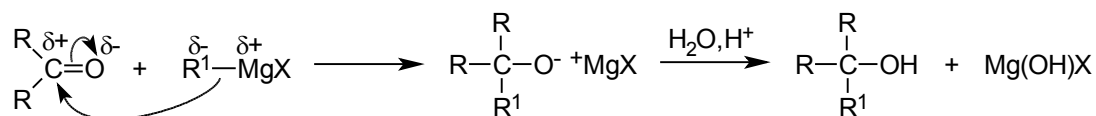


С първични амини се образуват силно базичните амид-халогениди на магнезия:



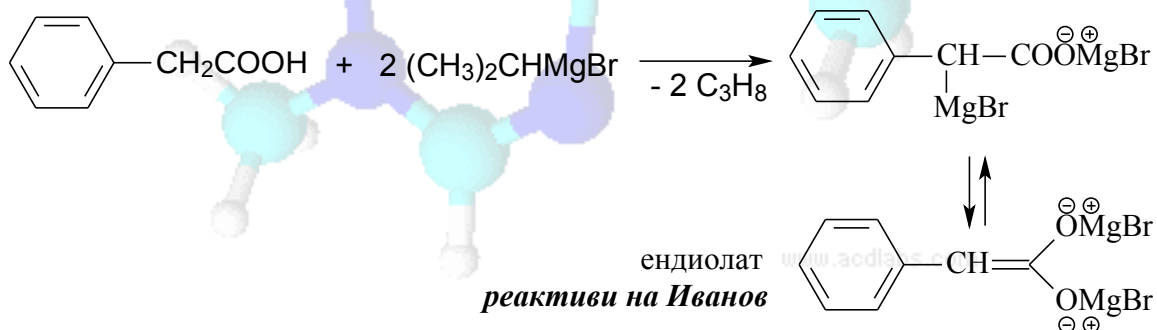
Реакцията се използва за количествено определяне на активен водород по обема на получения газ (в последния пример - метан).

2. Нуклеофилно присъединяване (A_N) към полярни кратни връзки, като $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{C}=\text{S}$, $>\text{C}=\text{N}-$, $-\text{C}\equiv\text{N}$. Въглеродът, свързан с магnezия, се отнася като карбанион поради повишената си електронна плътност. Първоначално получените адукти лесно се хидролизират с разредена киселина:



Тези и други подобни реакции бяха вече споменати съответно при получаването на алкохоли и на карбоксилни киселини.

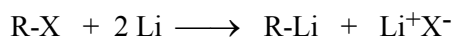
3. Реактиви на Иванов. Известният български учен, академик Димитър Иванов (1891-1975), създава първите т. нар. *полифункционални* органомагnezиеви съединения. Реакцията, по която те се получават, е известна по света като "*реакция на Иванов*". Тя се състои във взаимодействие на 2 мола гриняров реактив с фенилоцетна киселина (метиленовата група е CH -киселинна):



В последните години бе установено, че тези реактиви имат строеж на *ендиолати* (соли на ендиол). Те включват в себе си втора функционална група — карбоксилната.

2. Органолитиеви съединения.

Тези реактиви (с обща формула R-Li) по строеж и реакционна способност са подобни на гриняровите реактиви. Получават се аналогично от халогенопроизводни и метален литий в среда от безводен етилов или друг етер:



С карбонилни съединения реагират както RMgX , напр.:



От познатата ви под името *синтез на Вюрц* реакция сигурно си спомняте и за органонатриевите съединения (RNa), които там се образуват междинно. Органонатриевите и органокалиевите реактиви обаче са много по-реактивоспособни от органолитиевите и затова се получават по-трудно.

II. ОРГАНИЧНИ ПРОИЗВОДНИ НА НЕМЕТАЛИ

1. Органосерни (сяраорганични) съединения

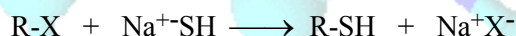
А. Тиоли (тиоалкохоли и тиофеноли, меркаптани).

Обща формула: R-SH или Ar-SH.

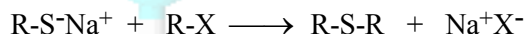
Наименованията им се образуват с наставката *-тиол* (напр. метантиол, CH₃SH; етантиол, C₂H₅SH) или с представката *меркапто-* (напр. меркаптобензен или бензентиол, C₆H₅SH; меркаптооцетна киселина, HS-CH₂COOH). Меркаптобензенът се нарича още тиофенол. От по-старото наименование на тиолите — *меркаптани* групата -SH се нарича *меркаптогрупа*.

Свойства. Меркаптаните са токсични и имат силна неприятна миризма, наподобяваща тази на сярководорода. Метантиолът (т.к. 6°C) е газ, етантиолът кипи при 37°C. По-висшите са течни или твърди вещества. Тиоалкохолите във вода са по-трудно разтворими от алкохолите.

Получават се лесно от халогенопроизводни и натриев хидрогенсулфид (серен аналог на натриевата основа):



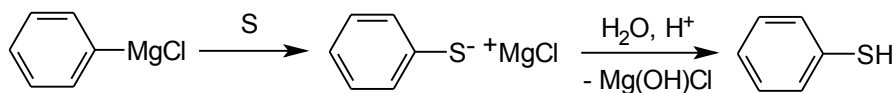
При излишък от натриев хидрогенсулфид обаче реакцията продължава, тъй като лесно се образува *натриев тиолат* (сол на тиола), който с втора молекула халогеноалкан се превръща в *тиоестер*:



Всички тези превръщания по същество са реакции на нуклеофилно заместване.

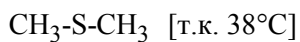
Тиоалкохолите (pK_a=10-11) са доста по-силни киселини от алкохолите (pK_a=16-18) (*защо?*).

Тиофенол може да се получи при реакция на органомгнезиев реактив със сяра на прах:

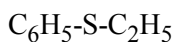


Б. Тиоестери (сулфиди)

Обща формула R-S-R; следните примери поясняват образуването на наименованията им:

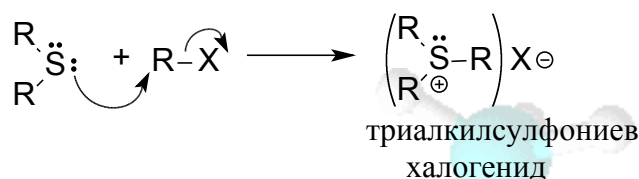
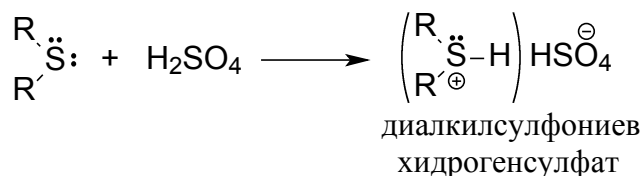


метилтиометан
(диметилсулфид)

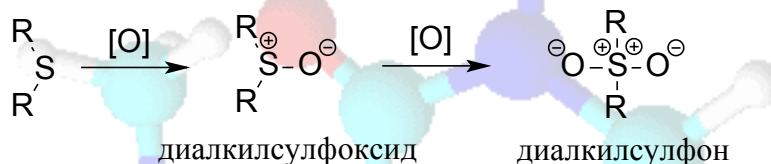


етилтиобензен
(етилфенилсулфид)

Свойства. Нисшите диалкилсулфиди са течности, по-висшите — твърди вещества. Също имат силна неприятна миризма и са токсични. Те са по-слаби основи, но по-добри нуклеофили от кислородните си аналози. Със силни минерални киселини образуват соли, а с алкилхалогенидите (S_N -реакция) — *триалкилсулфониеви соли* (подобни на кватернерните амониеви соли):



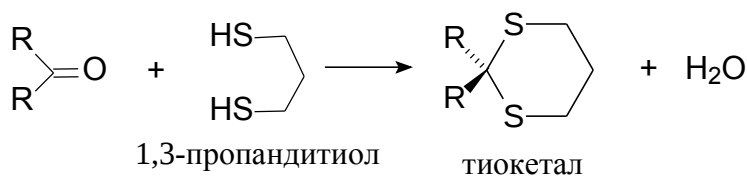
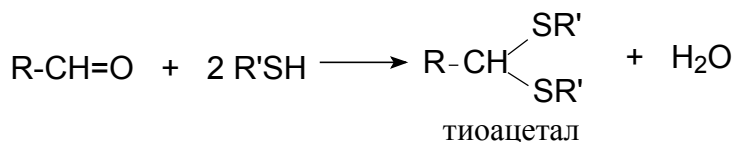
Степени на окисление на диалкилсулфидите:



От диалкилсулфоксидите най-голямо употреба намира диметилсулфоксидът (DMSO), $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, който е отличен разтворител. Използва се за основа в лекарствени форми за външно приложение. Напълно деутерираният DMSO, т. е. $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, е един от най-добрите разтворители в спектроскопията на ЯМР.

В. Тиоацетали

Известно е, че алкохолите взаимодействат с алдехиди и кетони и образуват ацетали. Тиоалкохолите се отнасят аналогично и получените продукти са наречени *тиоацетали*. Ако се използват двувалентни тиоли, продуктите са циклични и съдържат два серни хетероатома:

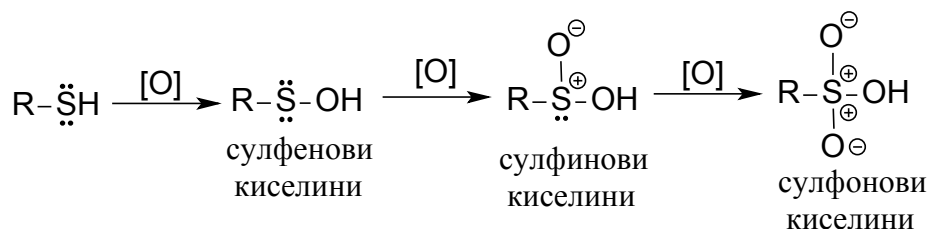


Продуктите, получени от кетони, често се наричат *тиокетали*.

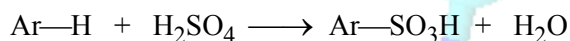
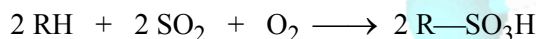
Теоацеталите и тиокеталите са значително по-стабилни от кислородните си аналози. Те се използват между другото и за "обръщане на полярността" на карбонилната група (вж. при *умполунг*).

В. Сулфонове киселини

При различните степени на окисление на тиолите се образуват киселини. Подходящи окислители са KMnO_4 , конц. HNO_3 , периодната киселина (HIO_4):



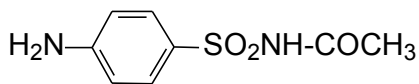
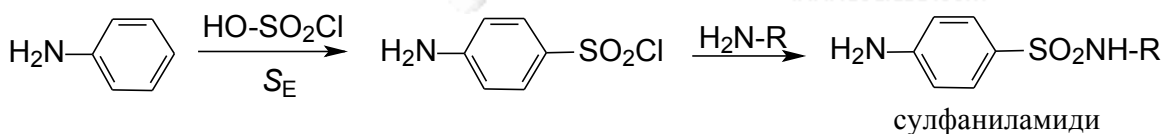
От тях най-силни, като производни на сяръната, са сулфовите киселини. Те са ви познати от реакциите *сулфоокисление* на алкани (S_R) и *сулфониране* на арени (S_E):



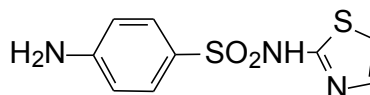
Сулфиновите киселини могат да се получат директно от гринярови реактиви със серен двуокис:



Важна група антибактериални средства — сулфонамидите — са производни на *p*-аминобензенсулфовата киселина, известна още като *сулфанилова* киселина. По-точно е тези производни да се наричат **сулфаниламиди**. Те се получават чрез първоначално *сулфохлориране* (S_E) на анилин до *сулфанилхлорид* и следващо взаимодействие с амоняк или амини:



сулфацетамид



сулфатиазол

Като примери са посочени структурите на лекарствените препарати *сулфацетамид* и *сулфатиазол*.

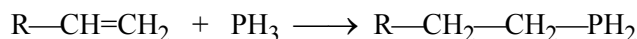
2. Органофосфорни (фосфорорганични) съединения

А. Фосфини

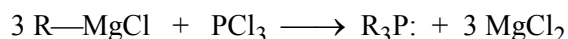
Те представляват фосфорни аналози на амините и също биват първични, вторични и третични: $R-PH_2$, R_2PH и R_3P . Силно токсични са!

Получаване:

(а) чрез радикалово присъединяване (A_R) на фосфин към алкени при облъчване с УВ-лъчи (против правилото на *Марковников*):



(б) чрез реакция на органомагнезиеви съединения с фосфорен трихлорид:

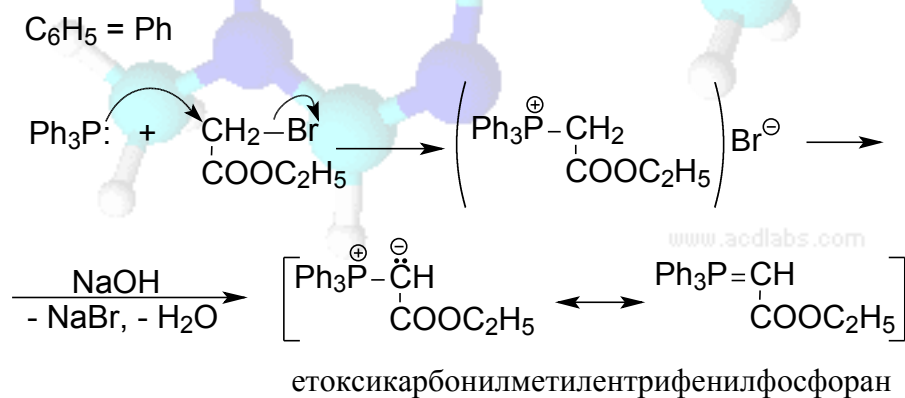


Фосфините (свободна електронна двойка при фосфорния атом!), проявяват по-слаби базични свойства от амините, но със силни киселини образуват фосфониеви соли.

Реакция на *Витиг*

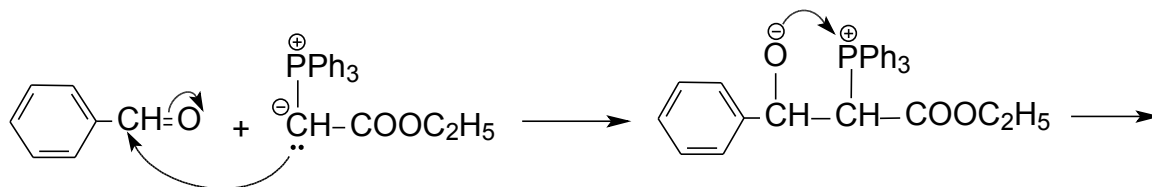
(открита през 1954 г. от *Georg Wittig*, Тюбинген, Германия; за нея *Витиг* получава Нобеловата награда за 1979 г.).

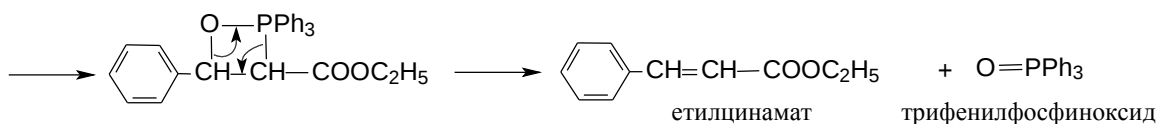
Трифенилфосфинът реагира с халогенопроизводни до фосфониева сол, от която под действието на основа се отцепва протон. Получените съединения се наричат *фосфорни илди*, известни още като *реактиви на Витиг*:



реактив на Витиг

Реактивите на Витиг се отнасят като нуклеофили и се присъединяват гладко към карбонилна група. В следния пример е посочено удобно получаване на етилцинамат от бензалдехид:



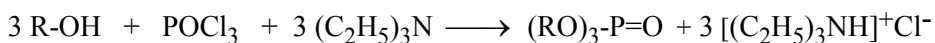


Б. Естери на фосфорната киселина.

Фосфорната киселина образува три вида естери:

$\text{RO}-\text{PO}(\text{OH})_2$	моноалкилфосфати
$(\text{RO})_2-\text{PO}-\text{OH}$	диалкилфосфати
$(\text{RO})_3-\text{P}=\text{O}$	триалкилфосфати

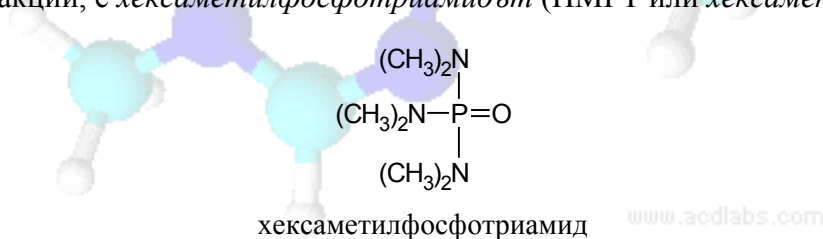
Органичните фосфати са биологичноактивни съединения, някои от тях играят важна роля като енергопреносители в живите организми. Триалкилфосфатите се получават например от алкохоли и фосфорилхлорид:



Фосфати са също фосфолипидите, нуклеиновите киселини и нуклеотидите. Техният строеж се изучава съответно при мазнини (липиди) или при хетероциклени съединения (пиримидини, пурины, ДНК и РНК).

В. Амиди на фосфорната киселина.

Могат да бъдат моно-, ди- и триамиди в зависимост от това колко хидроксилни групи са заменени с аминогрупи. Много от тях са силно токсични. Един отличен разтворител (но канцерогенен!), използван като среда за провеждане на някои органични реакции, е *хексаметилфосфотриамидът* (НМРТ или *хексаметапол*):



* * *

Известни са многобройни синтетични или природни органични производни на още редица други неметали. Халогенопроизводните, както и производните на кислорода и азота бяха обширно изучавани по-рано. Органичните производните на бора (В), силиция (Si), селена (Se), арсена (As) и др. няма да бъдат разглеждани тук. Някои силициеви съединения ще се обсъждат при полимерите, а *тетраметилсиланът* — $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ — бе споменат като вътрешен стандарт при спектроскопията на ЯМР.

ФАРМАЦЕВТИЧЕН ФАКУЛТЕТ - София
Катедра по органична химия

И. Иванов



СИНТЕТИЧНИ ПОЛИМЕРИ

1. Основни понятия в полимерната химия.

Високомолекулните съединения са изградени от макромолекули, достигащи понякога молекулни маси до няколко милиона далтона. В зависимост от произхода им те се разделят на две големи групи - *природни* и *синтетични*. Към природните, наречени още *биополимери*, се причисляват олиго- и полизахаридите, полипептидите, белтъчните вещества, нуклеиновите киселини, полиизопрените (напр. естественият каучук) и др. Синтетичните полимери се получават лабораторно или промишлено чрез методите на органичния синтез: полимеризация, полиприсъединяване, поликондензация.

Полимери наричаме синтетичните високомолекулни съединения, изградени от многократно повтарящи се еднакви структурни единици, наречени *мономерни звена*. Строежът на мономерните звена се определя от строежа на нискомолекулните изходни вещества (*мономери*), от които е синтезиран съответният полимер.

Структурно повтарящо се звено е най-малката непрекъснато повтаряща се група от атоми. То не винаги съвпада с мономерното звено. Например даден полимер може да е изграден от двете мономерни звена **A** и **B**:

- - -A-B-A-B-A-B-A-B- - -, и тогава повтарящото се звено ще бъде -A-B-.

Повечето синтетични полимери съдържат в краищата на веригата си групи от атоми, различни от повтарящото се звено. Те се наричат *крайни групи* и техният относителен дял спрямо голямата макромолекула е незначителен. Например молекулите на полиетилената обикновено завършват с винилов остатък: - - -(—CH₂-CH₂—)_n—CH=CH₂ .

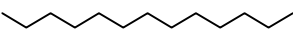
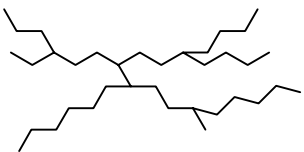
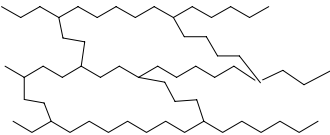
Степента на полимеризация (n) се определя по формулата:

$$n = \frac{\text{отн. маса на макромолекулата} - \text{отн. маса на кр. групи}}{\text{отн. маса на мономерното звено}}$$

2. Класификация и номенклатура.

Класификацията се основава на следните няколко принципа.

(а) Според строежа на макромолекулата:

Вид	Строеж	Примери
хомоверижни (само С-атоми)	- - -C-C-C-C-C-C- - -	полиетилен, полистирол и др.
хетероверижни (С- и хетероатоми)	- - -C-O-C-O-C-O- - -	полиокси.метилен
хомополимери (от един мономер - А)	- - -A-A-A-A-A-A- - -	полистирол
съполимери (от повече мономери - А, В)	- - -A-B-A-B-A-B- - -	найлон
линейни полимери		полиамид-6
разклонени полимери		полиетилен - високо налягане
омрежени (съшити) полимери		фенолформалде- хидни смоли

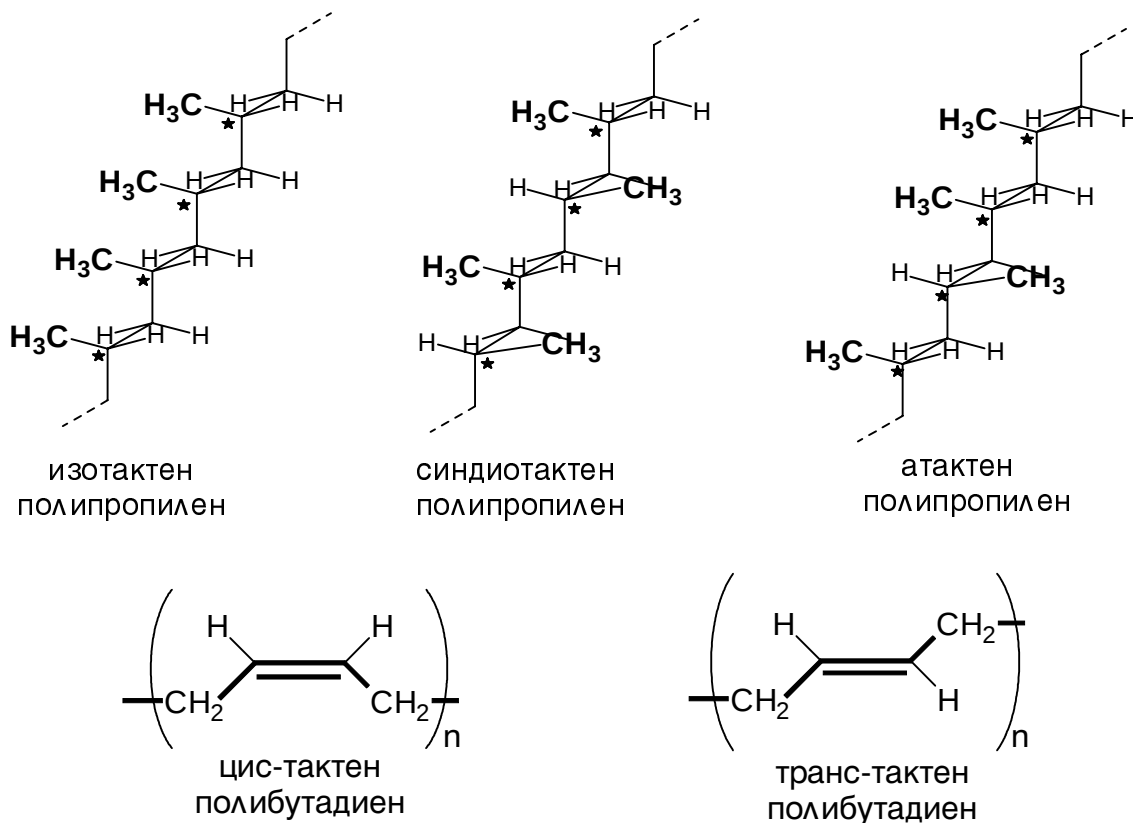
(б) Според конфигурацията:

- ♦ **изотактни** - всички хирални въглеродни атоми имат еднаква конфигурация;
- ♦ **синдиотактни** - редуват се последователно **R**- и **S**-конфигурации на хиралните центрове;
- ♦ **атактни** - конфигурациите на хиралните центрове не са подредени по някакво правило.

Ако в макромолекулата има двойни връзки, възможно е различно подреждане на *E*- или *Z*-конфигурациите на тези двойни връзки. Тогава се използват следните алтернативни наименования:

- ♦ **цис-тактни** - всички двойни връзки имат *Z*-конфигурация; или
- ♦ **транс-тактни** - с *E*-конфигурация на всички двойни връзки.

За илюстрация по-долу са дадени частичните перспективни формули на **полипропилен** в трите варианта на пространствен строеж, както и формули на **полибутадиените**, които съдържат двойни връзки.



(в) Според свойствата:

Вид	Свойства
♦ Еластомери	Разтегливост, която може да достигне и 1000%; възстановяват първоначалната си форма.
♦ Термопласти	Търпят термична деформация при стапяне и не възвръщат формата си след охлаждане; могат да се обработват многократно.
♦ Реактопласти (термореактивни полимери)	Търпят еднократно термично омрежване; не се поддават повече на деформации след това.
♦ Синтетични влакна	Линейни нишковидни макромолекули, подредени в една посока и образуващи снопи; имат значителна якост на опън.

Номенклатурата на полимерите използва представката *поли-*, след което се пише слято наименованието на съответния мономер или (по препоръката на *IUPAC*) в скоби се дава наименованието на повтарящото се звено. Например:

$-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-$	полиетилен (PE) поли(метилен)
$-(\text{CH}_2-\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}})_n-$	полистирол (PS) поли(1-фенилетилен)
$-(\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}})_n-$	поливинилхлорид (PVC) поли(1-хлороетилен)

3. Физикохимични характеристики

Главните фактори, определящи свойствата на полимерите са: типа и разпределението на ковалентните връзки в макромолекулите, тяхната симетрия и пространствен строеж, а също и молекулната маса. Междумолекулните (невалентни) взаимодействия, чиято енергия е значително по-ниска от тази на ковалентните връзки, също оказват съществено влияние върху свойствата.

Много рядко твърдите полимери имат напълно кристален строеж. Рентгеноструктурният анализ е показал, че обикновено в тях има кристални (подредени) и аморфни (неподредени) участъци. Такива структурни особености, като разклоненията на веригата, омрежването, атактните участъци, значително понижават степента на кристалност. Едновременното натрупване на няколко от тези фактори може да доведе до напълно аморфни полимери.

Кристалните термопластични полимери имат сравнително рязка температура на топене, те могат да се обработват само в стопен вид, а в твърдо състояние обикновено са крехки (чупливи) и нееластични.

Голямата част от *некристалните* (аморфните) полимери при нагряване не се топят в истинския смисъл на думата, а само омекват, докато пък при достатъчно ниска температура стават твърди и негъвкави. Температурата на тази промяна силно зависи от строежа и може да бъде напр. -70°C при каучука или $+100^\circ\text{C}$ за полиметилметакрилата. Тази температура, при която даден аморфен полимер преминава от еластично, гъвкаво състояние в твърдо, стъкловидно, се нарича **температура на встъкляване**. Стойността ѝ обикновено е по-ниска от **температурата на топене**, която за аморфните полимери често се разпростира в широк интервал (до няколко десетки $^\circ\text{C}$).

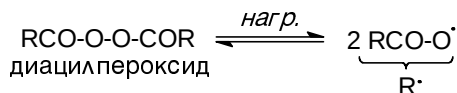
Познатите ни физикохимични характеристики, като относително тегло (плътност), коефициент на пречупване на светлината, ИЧ спектри и др., се използват също и за охарактеризиране на полимерите.

4. Методи за получаване

(1) Полимеризация:

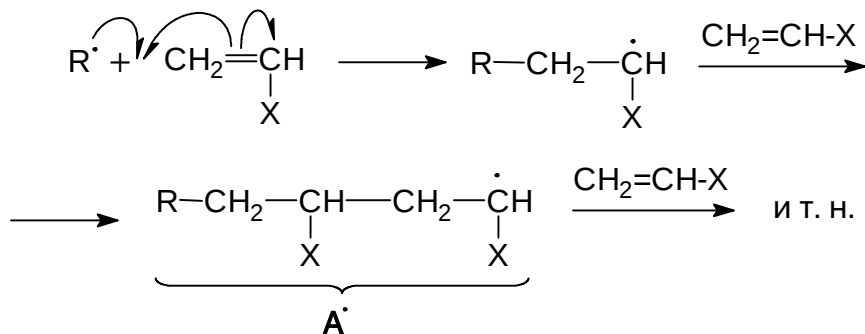
(а) радикалова:

- За *иницииране* на процеса е необходимо присъствието на вещества, които лесно образуват свободни радикали при нагряване, напр. *диацилпероксиди*:



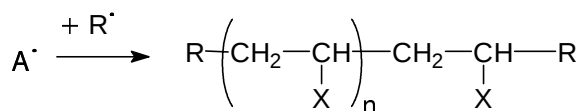
Напр. диацетилпероксид: $(\text{CH}_3\text{COO})_2$
или дибензоилпероксид: $(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$

- *Развитие* на радикало-верижния процес (във всеки междинен стадий се образува свободен радикал!):

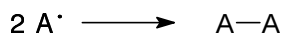


- *Спиране* (прекъсване) на верижния процес е възможно чрез рекомбинация или диспропорциониране на свободните радикали:

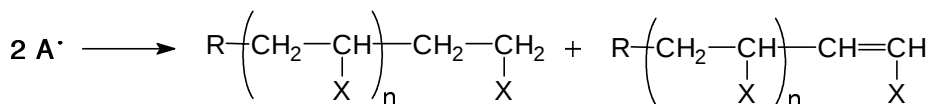
рекомбинация:



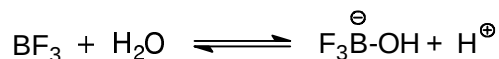
или



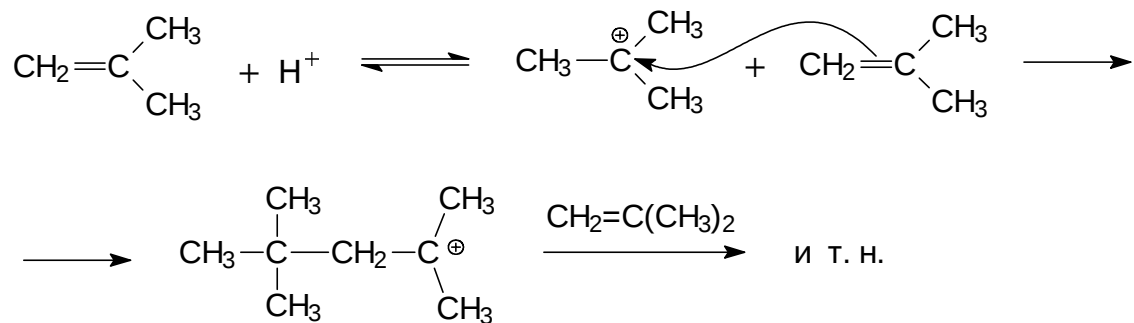
диспропорциониране:



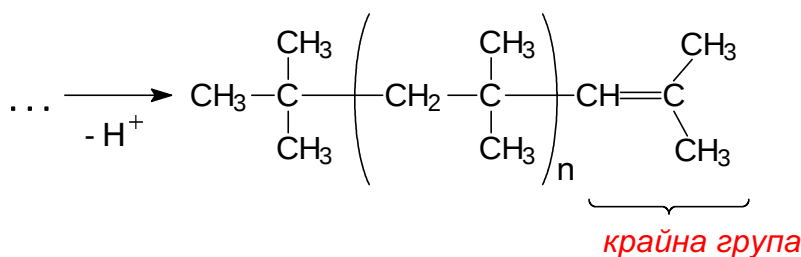
(б) *катионна* - катализира се от протонова или *луисова* киселина, напр. бoren трифлуорид:



По този метод се получава например *полиизобутилен*:

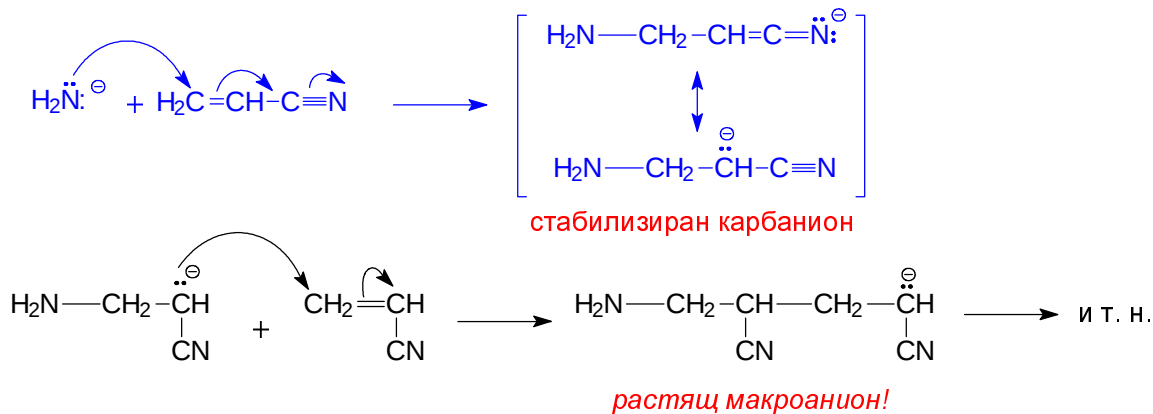


Прекъсване на процеса:

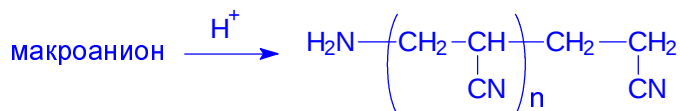


(в) **анионна** - катализира се от аниони - силни основи или нуклеофили, напр. натриев амид, Na^+-NH_2 :

По този метод се осъществява напр. синтезът на *полиакрилонитрил*:



Прекъсване на процеса:

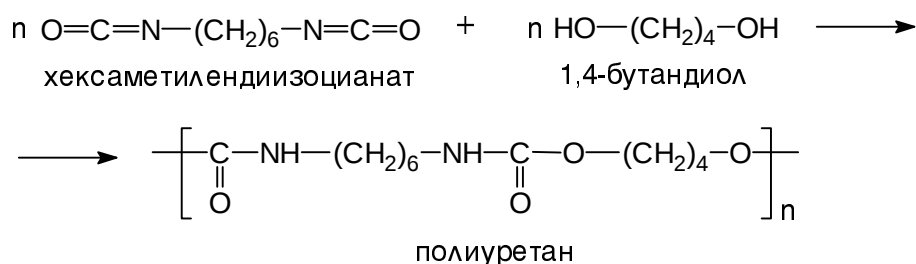


Аналогично протича полимеризацията на стирола $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ до *полистирол*.

(2) Полиприсъединяване:

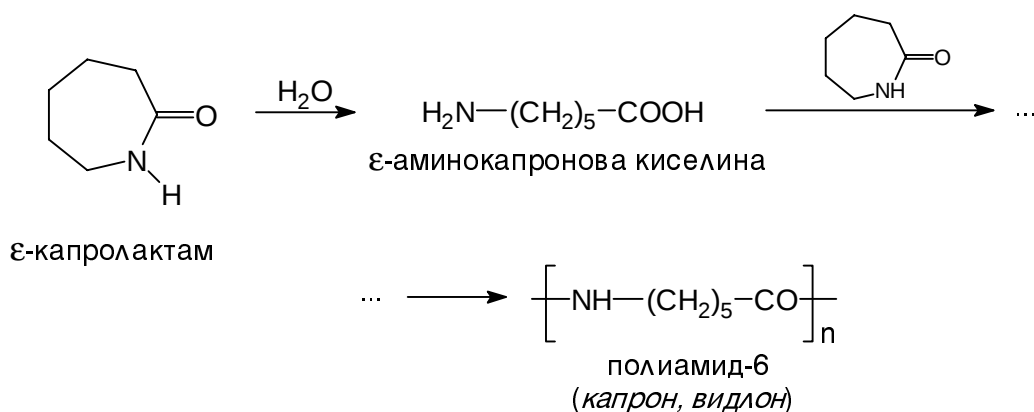
Присъединяването става към полярни двойни връзки [напр. (а) - получаване на *полиуретан*] или към цикличен мономер [(б) - получаване на *полиамид-6*]:

(а) полиприсъединяване на алкохоли към алкилизоцианати:



(б) полиприсъединяване на аминокиселини към лактами:

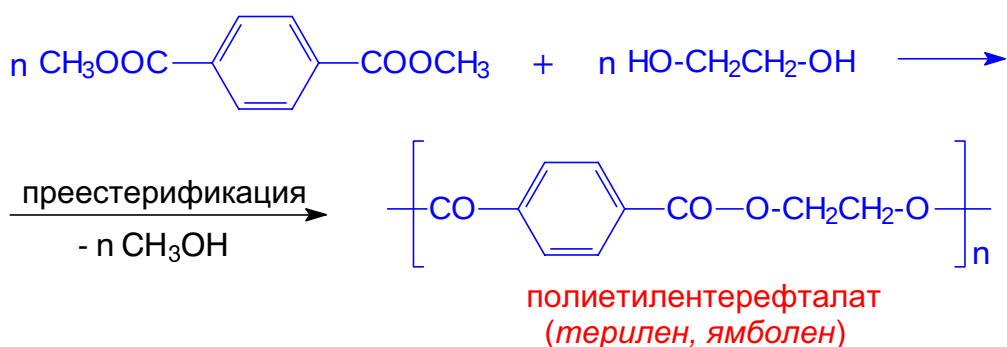
Реакцията се инициира от малки количества *вода*.



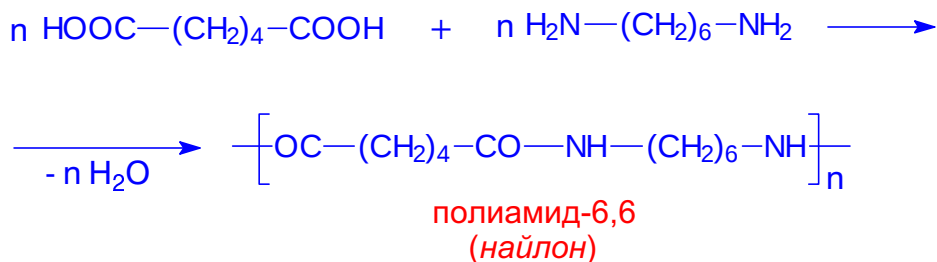
(3) Поликондензация:

Мономерите реагират последователно, като при всяко удължаване на веригата се отделя страничен продукт с малка молекула (вода, метанол, етанол, амоняк или др.). Типични примери са получаването на полиестери, полиамиди и фенолформалдехидни смоли:

(а) синтез на *полиетилентерефталат* от диметилтерефталат и етиленгликол:

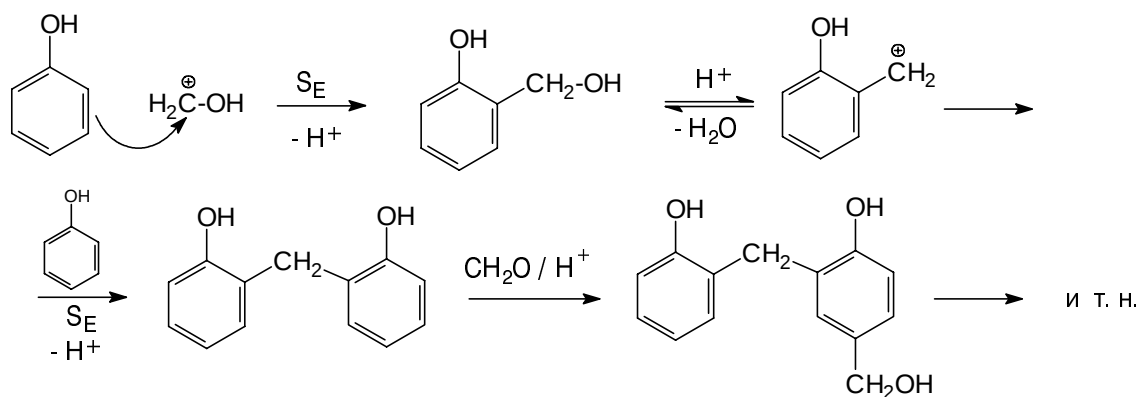
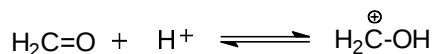


(б) синтез на *найлон* от адипинова киселина и хексаметилендиамин:

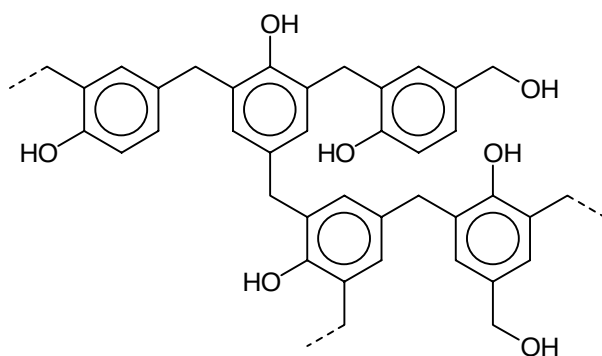


Получените в тези два примера полимери (*синтетични влакна*) - като типични естери или амиди - при киселинна и алкална хидролиза се разпадат. Затова тъканите от тях лесно се късат или надупчват при напръскване с киселини или основи.

(в) получаване на *фенолформалдехидни смоли* - необратима поликондензация, катализирана от протонни киселини (напр. солна киселина):



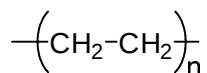
Това е поредица от последователни реакции на електрофилно заместване (S_E) в активираното ароматно ядро на фенола. Част от тях са хидроксиметилиране, а други са алкилиране с участието на междинно образувалите се карбениеви йони от бензиков тип. Всички те протичат на *o*- или *p*-място спрямо фенолната хидроксилна група. В крайна сметка се получава сложен построен частично омержен полимер, съдържащ крайни хидроксиметилни групи:



В този вид полимерът представлява прозрачна вискозна, почти безцветна маса. При нагряване в съответната матрица настъпва допълнително омерзване чрез крайните групи -CH₂OH, което води до необратимо втвърдяване и запазване на формата на съответното изделие. Ето защо фенолформалдехидните смоли се причисляват към т. нар. термореактивни полимери (реактопласти).

4. По-важни представители - получаване, свойства и приложение

1. Полиетилен:

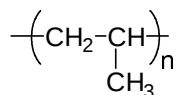


Получаване. Чрез радикалова полимеризация (стр. 5, $X=H$). При катализатор пероксиди реакцията изисква високо налягане (70 атм.) и висока температура (100°C). Полученият **полиетилен - високо налягане** (ниска плътност) е аморфен и има разклонени макромолекули с мол. маса до 50 000. Ако полимеризацията се проведе в присъствието на т. нар. катализатор на *Циглер* (TiCl_4), достатъчно е налягане само около 2 атм. и температура $50\text{--}70^\circ\text{C}$, в резултат на което се образува **линеен полиетилен - ниско налягане** (висока плътност) с мол. маса до 3 млн. и с висока степен на кристалност.

Свойства. **Полиетиленът - високо налягане** е безцветен полупрозрачен материал (външно наподобява твърд парафин) - термично нестабилен, мек и гъвкав, стапя се при $85\text{--}110^\circ\text{C}$, а се встъклява при -50°C . Има инертния характер на висшите наситени въглеводороди спрямо органични разтворители, киселини и основи. Атакува се от силни окислителни (вкл. халогени), особено при облъчване със светлина. **Полиетиленът - ниско налягане** има много по-добри качества, при обикновена температура е твърд и още по-стабилен спрямо химични въздействия. По физикомеханични свойства е близък до изотактния полипропилен (вж. по-долу).

Приложение. Стоки за бита, опаковъчни материали (фолио, банки, флакони, бутилки, пенопласти и др.). Много добър електроизолатор. Разрешен е за опаковка на хранителни изделия и лекарства.

2. Изотактен полипропилен



Получаване. Атактният полипропилен (стр. 3), който се получава при обикновената радикалова полимеризация, е аморфен и няма особено практическо приложение. С много по-добри качествени показатели е *изотактният полипропилен* (стр. 3), който се получава чрез полимеризация на пропилен в присъствието на специалния катализатор на *Циглер-Ната* — титанов тетрахлорид и триетилалуминий, $\text{TiCl}_4\cdot\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$. За своя принос към химията на полимерите *Карл Циглер* (Германия) и *Джулио Ната* (Италия) са получили Нобеловата награда по химия за 1963 г.

Свойства. Сравнително твърд полупрозрачен безцветен материал с висока степен на кристалност и висока якост. Химически инертен както полиетилен, но по-термоустойчив (т. т. около 165°C). Неразтворим в органични разтворители, устойчив спрямо киселини и основи. Старее на слънчева светлина.

Приложение. Изделията имат добра механична здравина, термична и химична устойчивост. В чаши или колби от полипропилен може да се кипи вода. От него се изготвят напр. крайници за пипети, спринцовки за еднократна употреба, синтетични влакна и тъкани, въдичарска връв и т. н.

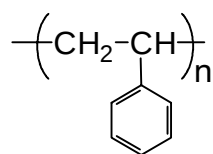
3. Полиизобутилен

Получаване и строеж. Вж. стр. 6. Има относително ниска степен на полимеризация.

Свойства. Почти безцветна гъстовискозна или каучукоподобна маса. Разтворим в неполярни органични разтворители.

Приложение. Като добавка към смазочни масла, влиза в състава на някои лепила и каучукови изделия.

4. Полистирол (полистирен)

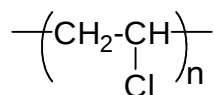


Получаване. Чрез радикалова или анионна полимеризация (стр. 6).

Свойства. Безцветен стъкловиден и твърд материал с температура на встъкляване около 95°C и атактен строеж. Разтворим в бензен, хлороформ, ацетон и др. органични разтворители. Крехък, с ниска якост, отличен електроизолатор. Деполимеризира се при нагряване обратно до стирол.

Приложение. Използва се като евтин и нетраен заменител на стъкло, също за производство на битови предмети, играчки, опаковъчни материали. Много известен е пенопластът му, наречен *стиропор*, използван често за противоударни опаковки или като отличен термоизолатор в хладилни инсталации. Опасно е да се използва за съхранение или опаковка на хранителни стоки. Напр. кравето и слънчогледовото масло частично го разтварят. Емулсии на полистирол във вода се използват като латексови бои.

5. Поливинилхлорид (PVC)

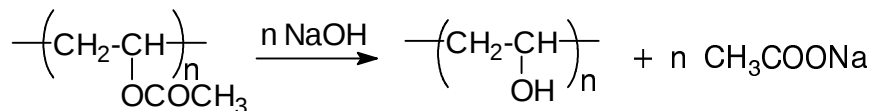


Получаване. От винилхлорид чрез радикалова полимеризация (стр. 5) в присъствие на пероксиди.

Свойства. Твърд разклонен полимер с атактен строеж (мол. маса до 100 000), над 120 °C частично се разпада с елиминиране на хлороводород. Разтворим е в метиленхлорид, диоксан и етилметилкетон. За омекчаване към PVC се добавят т. нар. *пластификатори* - нелетливи вискозни естери (напр. дибутилфталат), които значително улесняват обработката и подобряват потребителските му качества.

Приложение. Като заместители на каучука, за електроизолационни материали, дъждобрани, изкуствани кожи, подови настилки, маркучи и канализационни тръби, уплътнители, подметки за обувки и др.

6. Поливинилацетат и поливинилов алкохол

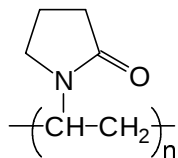


Получаване. От винилацетат $\text{CH}_2=\text{CH}\text{--}\text{OSOCCH}_3$ се получава поливинилацетат, който след осапунване се превръща в поливинилов алкохол. Мономерът *винилов алкохол* не съществува (защо?).

Свойства. Поливиниловият алкохол е почти бял прах, топи се над 200°C . Във вода образува колоидни разтвори. Неразтворим е в неполярни разтворители.

Приложение. Емулсия на поливинилацетат във вода е основа за латексови бои. Поливиниловият алкохол се използва при изготвяне на лекарствени форми, пасти за зъби и козметични препарати, участва в състава на мастила, лепила, маслоустойчиви покрития и др.

7. Поливинилпиролidon



Получаване. Чрез полимеризация на *N*-винил-2-пиролidon.

Свойства. Във вода дава колоидни разтвори.

Приложение. Водният му разтвор се използва като заместител на кръвната плазма. Главен компонент е на лакове за коса.

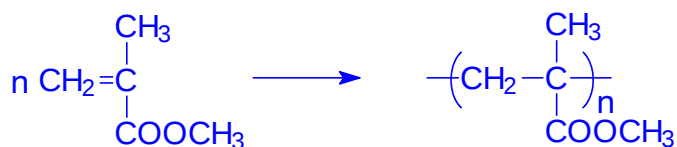
8. Полиакрилонитрил

Получаване и строеж. Вж. стр. 6.

Свойства. Линеен атактен полимер с висока якост на опън. Разтворим е в диметилформамид и някои други органични разтворители.

Приложение. За синтетични влакна (PAN, *булана*) с качества близки до тези на вълната.

9. Полиметилметакрилат (плексиглас)

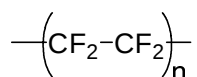


Получаване. Чрез полимеризация на метиловия естер на метакриловата (α -метилакриловата) киселина.

Свойства. Прозрачен твърд безцветен материал, подобен на стъкло, с добра механична якост. Разтворим в хлороформ и други органични разтворители.

Приложение. Като заменител на стъкло при производството на стоки за бита. За емайллакове и бои, вкл. във фармацевтичната промишленост при филмиране на таблетки.

10. Политетрафлуоретилен (тефлон)

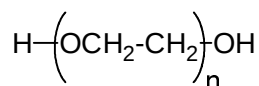


Получаване. Чрез радикалова полимеризация на газообразен *тетрафлуоретилен* ($\text{CF}_2=\text{CF}_2$) при 50-200°C и 70 атм. налягане в присъствие на малко количество кислород като инициатор.

Свойства. Хлъзгав бял негорлив материал. Линејни макромолекули с $n =$ около 1000. Стабилен до 250°C, при около 325°C се превръща в гел, а над 400°C се деполимеризира. Неразтворим в нищо и изключително инертен спрямо химични агенти. Не се омекотява от водата. Към повърхността му не може да се залепи нищо, вкл. бои или лакове.

Приложение. За изготвяне на химически устойчиви съдове, тръби и маркучи, за уплътняване на реактори и инсталации в химикофармацевтичните заводи, за хидрофобни защитни покрития на метали, за покрития на домакински съдове, за несмазващи се лагери, за изработка на сърдечни клапи, съдови протези и мн. др. Тефлонът е много ценен, но и твърде скъп продукт.

11. Полиетиленгликоли (PEG)



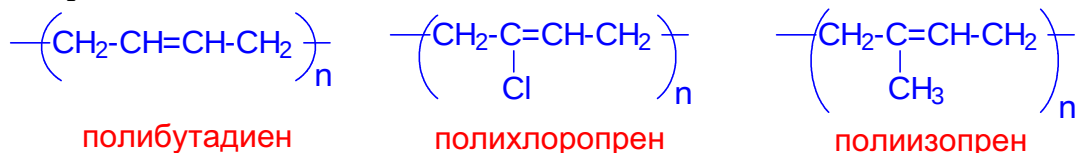
Получаване. Чрез полиприсъединяване към етиленов окис (оксиран), иницирано от вода.

Свойства. В зависимост от степента на полимеризация са безцветни течности или твърди вещества, във вода дават бистри разтвори; разтворими са и в органични разтворители. Не се хидролизират и не влошават качествата си след продължителен престой във вода. Нискотоксични са.

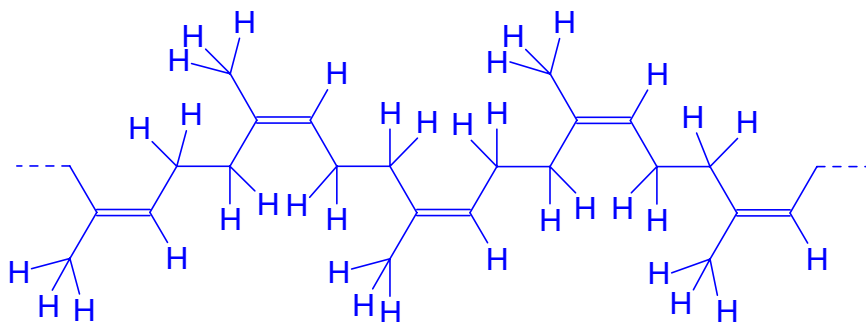
Приложение. Търговските марки PEG обикновено са придружени от число, съответстващо на средната мол. маса, напр. *полиетиленгликол 400* има мол. маса 380-420. Използват се в шампоани, в състава на сиропи и козметични препарати, като основа за изготвяне на мази, супозитории и др.

12. Полибутадиени - синтетичен и естествен каучук

Получаване. При полимеризация на 1,3-бутадиен се получава т. нар. *бутадиенов каучук*, а от хлоропрен (2-хлоро-1,3-бутадиен) — *хлоропренов каучук*. Много добри качества притежава синтетичният каучук, получен чрез съполимеризация на бутадиен и стирол (*бутадиен-стиролов каучук*, *буна-S*). **Естественият каучук** е *цис*-тактен *полиизопрен*, а *транс*-тактният се нарича *гутаперча*.



Свойства. Еластомерите имат обикновено *цис*-тактен строеж. Представяват мека, непрозрачна безцветна маса с еластични свойства. *Транс*-тактният полиизопрен (*гутаперча*) е твърд, със значителна степен на кристалност и няма приложение за производство на гумени изделия.



строеж на естествения каучук

Приложение. При нагряване (120-160 °C) със сяра и инертни пълнители — **вулканизация** — настъпва допълнително съшиване на линейните макромолекули чрез дисулфидни мостове (—S—S—) и се образува здрав износоустойчив материал, наречен *гума*. По този начин се произвеждат автомобилни гуми, уплътнители, маркучи и др. *Транс*-тактният полихлоропрен, познат като *неопрен*, е доста скъп материал, от който се изготвят маслоустойчиви каучукови уплътнители, детайли, специални работни облекла и ръкавици.

13. Полиестери и полиамиди

Получаване и строеж - вж. стр. 7.

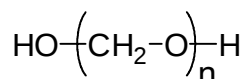
Приложение. За производство на синтетични (изкуствени) влакна, а от тях — на фини тъкани. Често потребителските качества се подобряват при комбиниране с естествени влакна (памук, коприна, вълна).

14. Полиуретани

Получаване и строеж - вж. стр. 7.

Приложение. За синтетични влакна, пенопласти, филми, лакове, лепила, подметки за обувки и др.

15. Полиоксиметилен



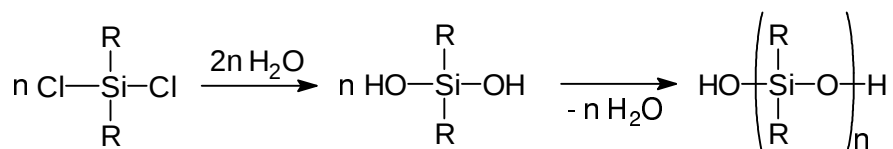
Получаване. Чрез полимеризация на сух формалдехид при -30°C .

Свойства. Линеен полимер със степен на полимеризация $n=600-6000$. По строеж всъщност представлява полиацетал. За да не се деполимеризира при нагряване, крайните хидроксилни групи се блокират чрез ацетилиране.

Приложение. Отличава се с голяма механична якост и термоустойчивост. Някои изделия от полиоксиметилен имат външен вид на направени от рог или от слонова кост.

16. Силикони

Получаване. От диалкилдихлоросилани в присъствие на вода се получават диалкилсиландиоли, които се полимеризират до *силикони* по схемата:



Свойства. Масловидни безцветни течности или каучукоподобни вещества в зависимост от мол. маса. Не се омекват от водата, издръжливи са на високи температури. Разтворими са в органични разтворители.

Приложение. За производство на термоустойчиви (до 250°C) силиконови масла, вакуумсмазки, силиконов каучук. Използват се и за антикорозионни метални покрития, за хидрофобно импрегниране на тъкани, в пластичната хирургия и т. н. Стъкло, покрито с много тънък слой силиконово масло, става хидрофобно и не задържа водни разтвори и онечиствания (*силиконизирано стъкло*). Силиконите се включват като антистатични добавки в състава на някои шампоани, омекотители за коса и перилни препарати.

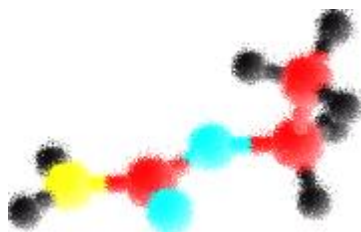
17. Фенолформалдехидни смоли и бакелит

Получаване и строеж - вж. стр. 8.

Свойства. Фенолформалдехидните смоли (*резол*) са бледожълти прозрачни вискозни вещества.

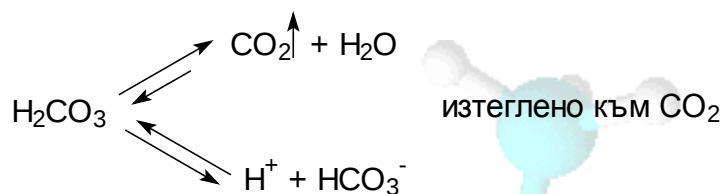
Приложение. С добавка на различни по цвят инертни пълнители и при нагряване настъпва пространствено омрежване на полимерните макромолекули (вж. стр. 8) и втвърдяване, при което се получава различно оцветен негорлив материал - *бакелит*. От него се изготвят домакински съдове и уреди, електроизолационни изделия (щепсели, контакти, фасунги) и т. н. Фенолформалдехидните смоли се прилагат в бита и като *реактивен лак* за паркет и мебели. В този случай втвърдяването се осъществява при обикновена температура чрез добавяне на катализатор.

(27.01.2000)



ПРОИЗВОДНИ на въглеродната, циановодородната, циановата, изоциановата и фулминовата киселина

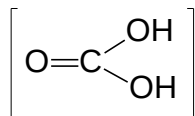
Въглеродната киселина може да се разглежда като *хидроксимравчена киселина*, HO-COOH . Тя е слаба двуосновна киселина и не съществува в чист вид, защото лесно се разпада на въглероден диоксид и вода.



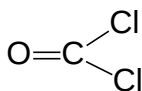
1. Киселинният хлорид на въглеродната киселина се нарича **фосген** и е бил използван през Първата световна война като бойно отровно вещество със задушливо действие. Получава се от въглероден монооксид и хлор:



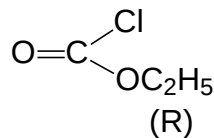
Фосгенът, както всички киселинни халогениди, е много реактивоспособен. С един еквивалент алкохол той дава хлорид-естери на въглеродната киселина, наричани обикновено *хлороформиати* (напр. етилхлороформиат, $\text{Cl-COOC}_2\text{H}_5$) – производни на хлормравчената киселина, Cl-COOH , която не съществува, тъй като би се разпаднала веднага на въглероден диоксид и хлороводород. С два еквивалента алкохол от фосген се образуват диестерите на въглеродната киселина – *диалкилкарбонати*, R_2CO_3 или $(\text{RO})_2\text{C=O}$.



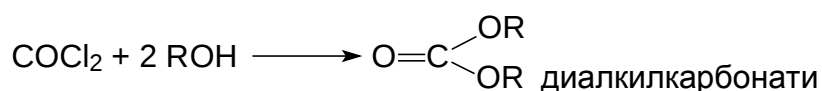
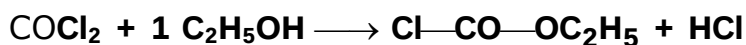
въглеродна киселина



фосген



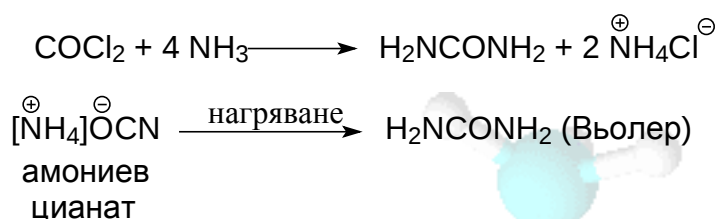
хлорестер на
въглеродната киселина,
"хлороформиат"



2. Едно от най-важните производни на въглеродната киселина е нейният диамид, известен под името **карбамид** (амид на карбаминавата киселина). Той се получава най-лесно от фосген и амоняк. Реакцията чрез термична прегрупировка на амониев цианат е известна като първи пример в историята на химията за синтез на органично вещество от неорганична суровина. Осъществена е от *Фридрих Вьолер* през **1828** г. и е послужила като доказателство, че за възникването на органични съединения не е необходима "жизнена сила" (**vis vitalis**). Така е била оборена т. нар. *виталистична теория* и е бил открит широкият път на органичния синтез.



Фридрих Вьолер



Карбамидът е безцветно кристално вещество с т.т. **133 °C**, добре разтворимо във вода. Във воден разтвор бавно се хидролизира до амониев карбонат, който се разпада на амоняк и въглероден диоксид. Карбамидът е крайният продукт на белтъчната обмяна при човека и другите млекопитаещи и се отделя чрез урината, откъдето произлиза и другото му название - *урея*.

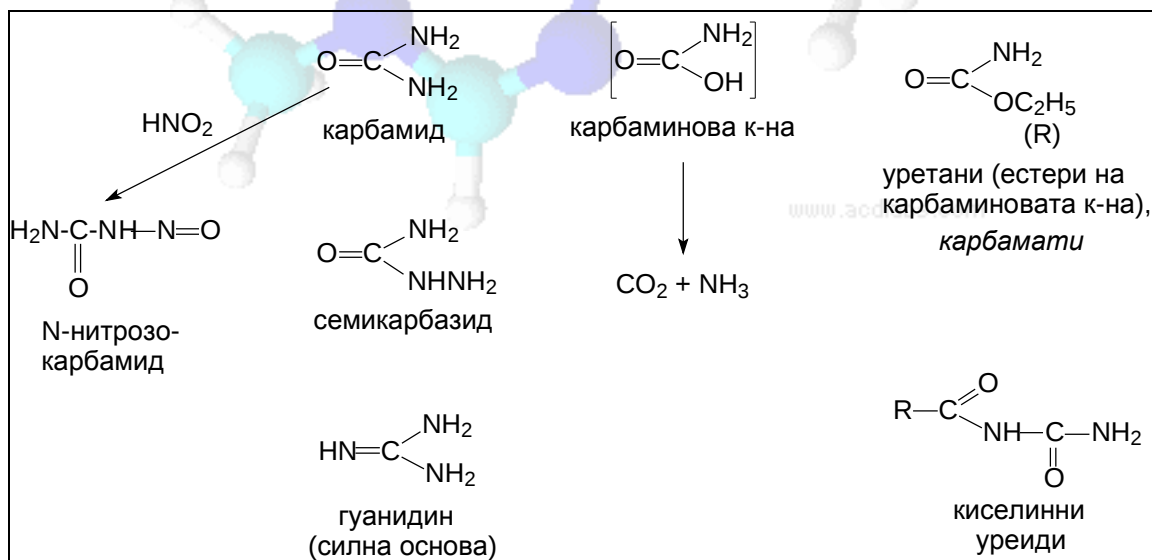


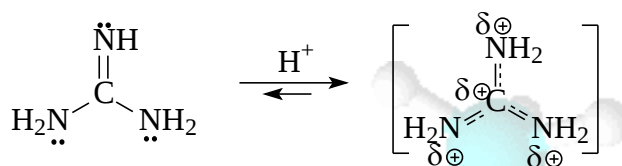
Схема 1

На *схема 1* са дадени най-важните производни на въглеродната киселина, структурно сродни на карбамида. Карбаминавата киселина, която не съществува, е моноамид на въглеродната киселина и понякога се образува междинно при хидролиза на органични изоциа-

нати (вж. хофманово разпадане на киселинни амиди). Нейните естери обаче — *уретани* или *карбамати* — са стабилни.

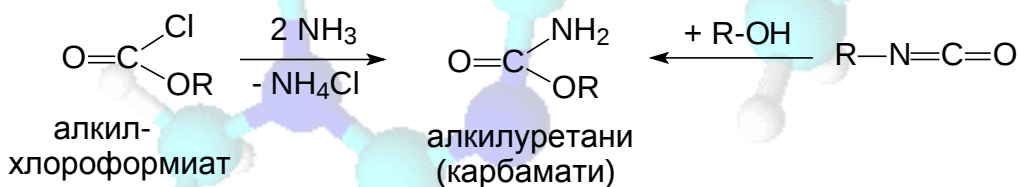
При нитрозиране на карбамида (схема 1) се получава **N**-нитрозокарбамид (**NU**, нитрозоурея), измежду чиито производни са познати няколко противотуморни препарати. *Семикарбазидът* е хидразид-амид на въглеродната киселина и се използва за синтез на семикарбазони на алдехидите и кетоните. **N**-Ацилните производни на карбамида са наречени *киселинни уреиди* (вж. схема 1).

3. Гуанидинът (вж. схема 1) е най-силната органична основа ($pK_b \approx 1.5$), ако изключим кватернерните амониеви хидроксили, които имат силата на алкалните основи. Причина за това е пълната делокализация на положителния заряд в напълно симетричния катион, получен след свързване на протон:

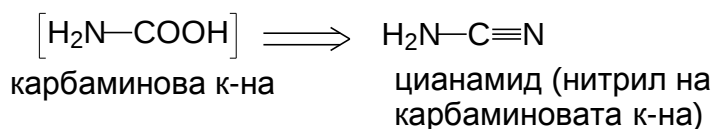


Гуанидинът дори свързва въглеродния диоксид и дава кристален карбонат: $[\text{C}(\text{NH}_2)_3]_2 \text{CO}_3^{2-}$ (гуанидиниев карбонат).

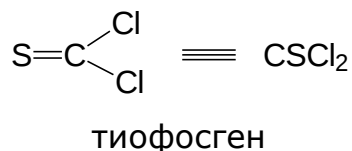
4. Уретани (карбамати) се получават или от хлороформиати, или от органични изоцианати:



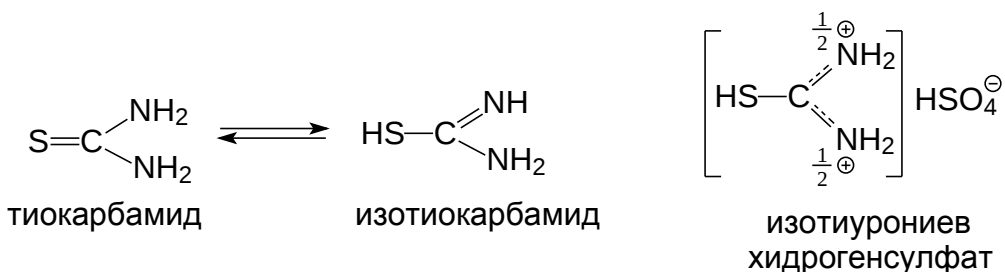
Нитрилът на карбаминовата киселина е стабилното кристално вещество **цианамид** (т.т. 45-46 °C):



5. Серните аналози на фосгена и карбамида са наречени *тиофосген* и *тиокарбамид*.



Тиокарбамидът е в равновесие със своята тавтомерна форма *изотиокарбамид*, която има базични свойства — подобно на киселинните амидини — и с киселини образува **изотиурониеви соли**:

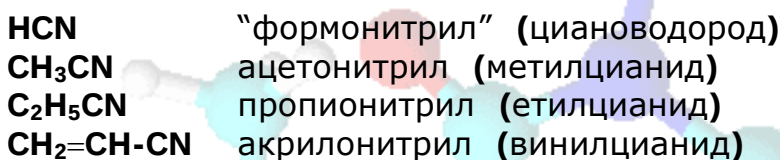


Производни на циановодорода — нитрили и изонитрили

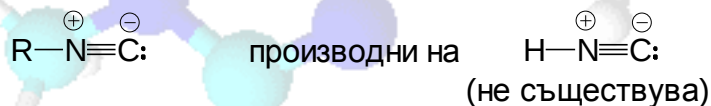
Нитрили

Нитрилите се разглеждат също и като функционални производни на карбоксилните киселини (вж. там).

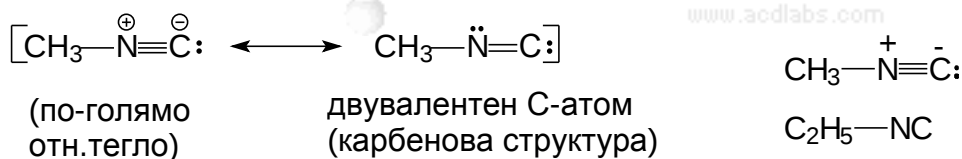
По **IUPAC** наименованията са алканонитрил, напр. **HCN** — **метанонитрил**; **CH₃CN** — **етанонитрил** и т.н. Широко се използват обаче названията, произлизащи от тривиалните наименования на съответните карбоксилни киселини. По радикало-функционалната номенклатура са наречени *алкилцианиди*.



Изонитрили:



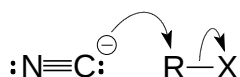
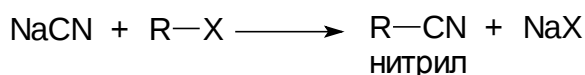
Строежът им може да се изрази с две гранични структури:



Характерна е отвратителната миризма на изонитрилите. Те са много по-токсични от нитрилите.

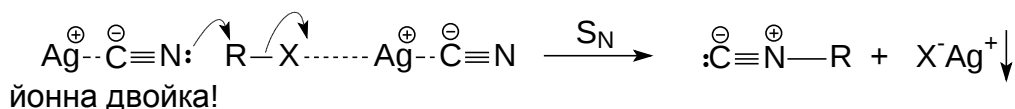
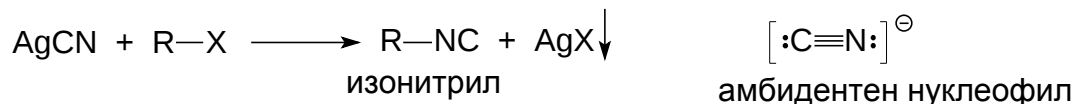
Получаване

(а) от халогенопроизводни чрез нуклеофилно заместване с алкални цианиди се получават нитрили:



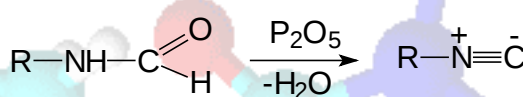
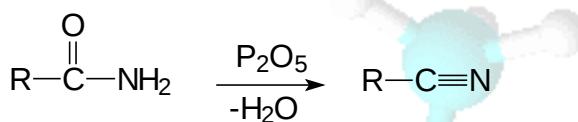
Производни на въглеродната, циановодородната, циановата,
изоциановата и фулминовата киселина

Тъй като обаче сребърният цианид се отнася като йонна двойка, реакцията с него дава предимно *изонитрил* по посочения по-долу механизъм на бимолекулно нуклеофилно заместване:

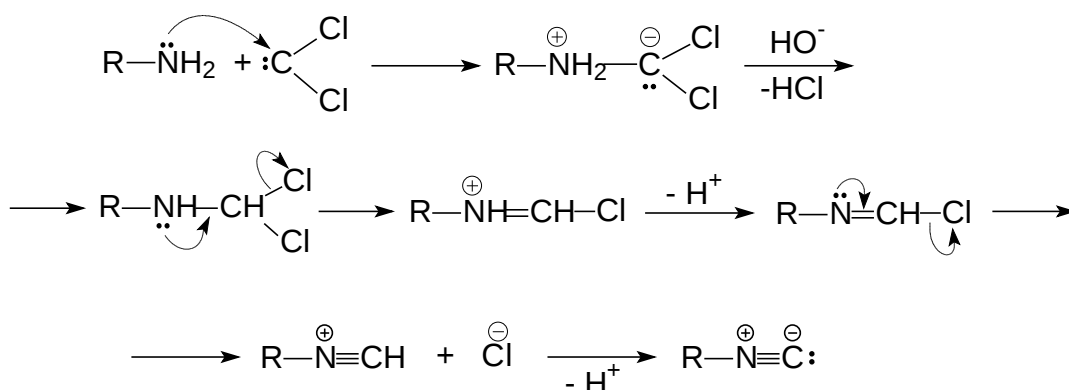
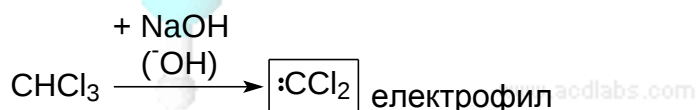


Ето защо е прието да се счита, че цианидният йон има два нуклеофилни реакционни центъра. Подобни реагенти е прието да се наричат *амбидентни*.

(б) от киселинни амиди чрез дехидратация:

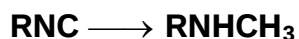


(в) изонитрилна реакция (вж. също при свойства на първични амини):

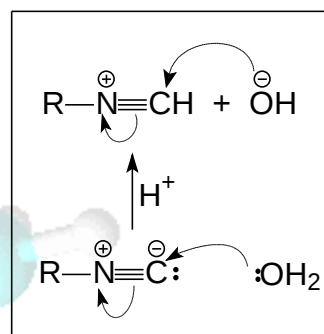
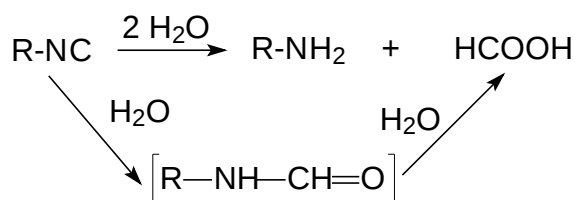


Това е качествена реакция за доказване на първични амини (по миризмата на образувания се изонитрил).

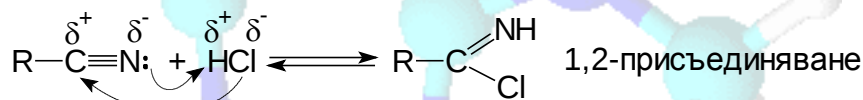
(а) *Хидрогениране*. При обичайното каталитично хидрогениране (H_2 и кат. **Ni, Pt, Pd**) нитрилите дават първични, а изонитрилите – вторични амини:



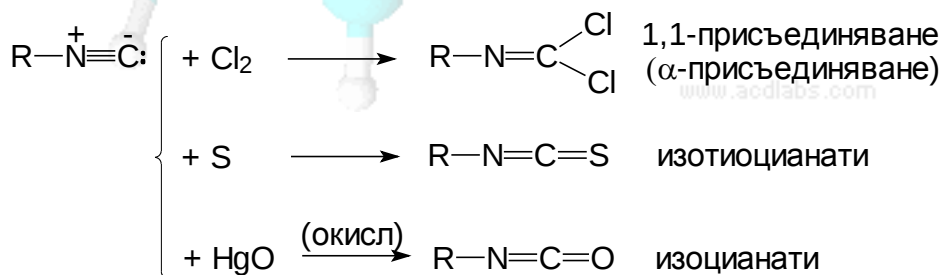
(б) *Хидратация*. Нитрилите се хидролизират до амиди и по-нататък до карбоксилни киселини, а изонитрилите – през формамиди – до първичен амин и мравчена киселина:



(в) **Присъединяване.** Например хлороводород се присъединява електрофилно към тройната връзка до **имидхлориди**:



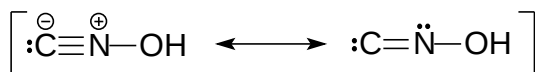
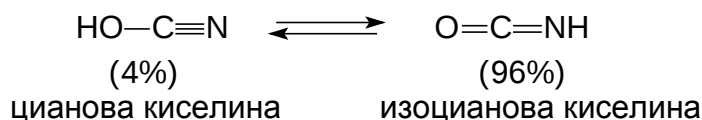
Изонитрилите присъединяват при един и същ въглероден атом; наречено е **1,1-** или α -присъединяване:



Цианова, изоцианова и фулминова (гърмяща) киселина

Циановата и изоциановата киселина съществуват като равновесна тавтомерна смес, в която силно преобладава изоциановата форма:

Производни на въглеродната, циановодородната, циановата,
изоциановата и фулминовата киселина

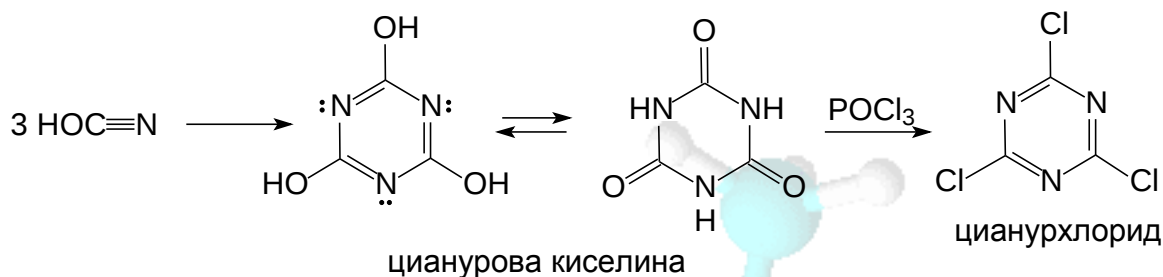


гърмяща (фулминова) киселина

Гърмящи соли:

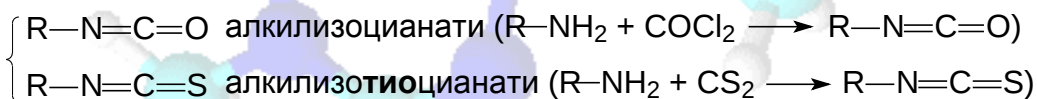
$\text{Hg}(\text{CNO})_2$ гърмящ живак,
 AgCNO гърмящо сребро

Тримеризация на циановата киселина:

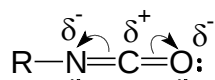


Получават се производни на *s*-триазина, напр. цианурхлоридът може да се нарече още **2,4,6-трихлоро-*s*-триазин**. Той е много реактивоспособен.

Органични производни:



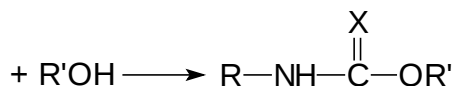
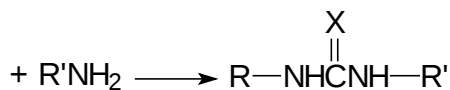
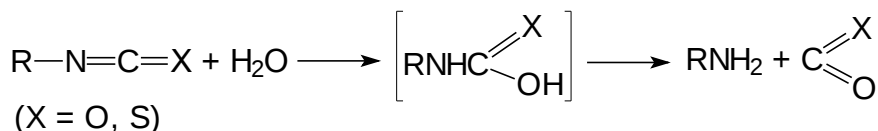
Химични свойства: двата електроотрицателни атома в изоцианатите и изотиоцианатите изтеглят π -електронната плътност:



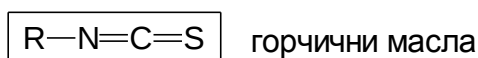
Следователно въглеродният атом ще проявява подчертано електрофилен характер и трябва да се очаква, че хетерокумулените ще присъединяват нуклеофили. Изоцианатите са много реактивоспособни и твърде токсични. Изотиоцианатите (наричани още "горчични масла") са по-слабо активни и по-малко токсични, напр. алилизотиоцианатът се намира в горчицата.

При присъединяване на вода се образува карбаминова киселина, която се разпада до първичен амин и въглероден диоксид (респ.

карбонилсулфид, **COS**). Присъединяването на първичен амин дава **1,3**-дизаместени карбамиди (респ. тиокарбамиди), а на алкохоли – естери на карбаминови киселини (уретани):



X = O: уретани
(естери на R—NHCOOH)



в горчицата: $CH_2=CH-CH_2-N=C=S$

Задача: При съхраняване на етилизоцианат в недобре запушен съд се наблюдава постепенно превръщане на течния изоцианат в безцветно кристално вещество, което след време изцяло заменя течността. Обяснете тези наблюдения.

Фулминовата (гърмящата) киселина е наречена още "карбил-оксим", т. е. оксим на въглеродния монооксид (**$:C=N-OH$**). Тя е стабилна за кратко време само в етерен разтвор. Има голяма склонност към полимеризация. Нейните соли (фулминати, гърмящи соли), например живачен (II) фулминат или "гърмящ живак", експлодират много лесно при удар или при триене и се използват в т. нар. капсул-детонатори.

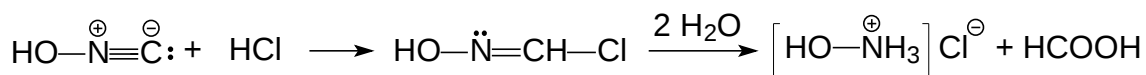


фулминова киселина

$Hg(ONC)_2$ живачен фулминат

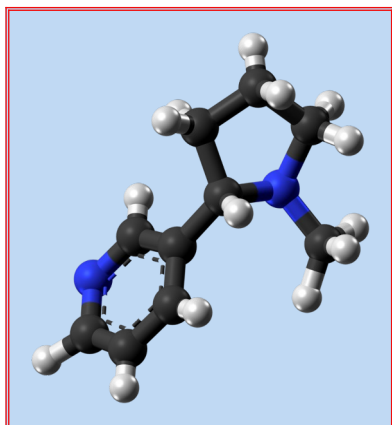
www.acdlabs.com

Фулминовата киселина присъединява хлороводород и полученият оксим-хлорид може лесно да се хидролизира до хидроксиламин-хидрохлорид и мравчена киселина:



Познати са естери на фулминовата киселина от типа **$^-C \equiv N^+-OR$** . Като органични производни на фулминовата киселина могат да се разглеждат и т. нар. **нитрил-оксиди** с обща формула **$R-C \equiv N^+-O^-$** .

ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ



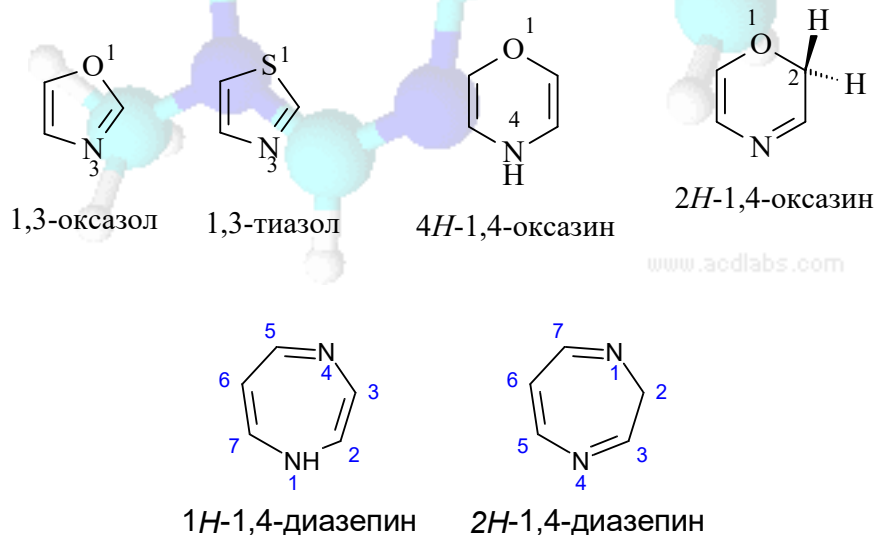
Обща характеристика и номенклатура

Съединенията, които съдържат пръстен, състоящ се само от въглеродни атоми, се наричат **карбоциклени съединения**. Такива са например бензен, толуен, циклохексан, циклохексен, циклопентадиен, нафтаден и много други. Повечето от тях вече сте изучавали.

Съединенията, които съдържат в затворената верига (в пръстена си), не само въглеродни атоми, се наричат **хетероциклени съединения**. Атомите, различни от въглерод, са **хетероатоми**. Най-често хетероатомите, участващи в пръстен, са двувалентни (кислород -O-, сяра -S-) или тривалентни (азот -N<, фосфор -P<, арсен -As< и др.).

Хетероциклените съединения са огромна и изключително важна група органични съединения с голямо разнообразно приложение и значение за живота на хората. Особено важни са за професията **фармацевт**, тъй като огромният брой синтетични и природни лекарствени вещества са именно с хетероциклен строеж. Техни производни се срещат изключително често в природата – в растителния (алкалоиди, флавоноиди, кумарини, въглехидрати, гликозиди) и в животинския свят (хемоглобин, хлорофил, витамини, хормони, феромони). В много висши училища по света науката „Химия на хетероциклените съединения“ е отделен учебен предмет, по който се държи специален изпит. В тази област се издава напр. широко известното научно списание „*Journal of Heterocyclic Chemistry*“ (САЩ), както и списанията „*Heterocycles*“ (Япония), „Химия гетероциклических соединений“ (Руска Федерация) и още много други специализирани научни списания. В нашия курс по органична химия можем да загатнем само най-общите най-важни представи за тях като класификация, номенклатура, строеж, методи за получаване и типичните им химични свойства.

Хетероциклените съединения се класифицират (а) според големината на пръстена – триатомни, четриатомни, петатомни, шестатомни и т. н. хетероцикли (хетеропръстени); и (б) според вида, мястото и броя на хетероатомите: това води до извънредно голямо разнообразие, напр. **оксиран** - триатомен хетероцикъл с един хетероатом **кислород**; **тииран** - триатомен хетероцикъл с един хетероатом **сяра**; **азириин** - триатомен хетероцикъл с един хетероатом **азот**, **азет** – четириатомен хетеропръстен с един хетероатом **азот**, и т. н. За съединенията с повече от един хетероатом се използват умножаващите частици ди-, три-, тетра- плюс името на хетероатома – **окс(а)-** за кислород, **ти(а)-** за сяра, **аз(а)-** за азот и т. н. Примери (Фиг. 1): **1H-азиридин**, **2H-азиридин** – триатомни наситени пръстени, **1,3-оксазол** – петатомен пръстен с два хетероатома (кислород и азот на първо и трето място в пръстена, спрегнати двойни връзки); **4H-1,4-оксазин** – шестатомен с два хетероатома (един кислород и един азот); важен за фармацията е **1H-1,4-дiazепин** – седематомен с два хетероатома азот на първо и четвърто място и т. н. Посоченият в началото „излишен“ водороден атом със съответния му локант определя мястото на двойните връзки в пръстена.



Припомнете си добре принципите на номенклатурата на **IUPAC**, която тук се възползва от предложението на **Ханч** и **Видман** (вж. Таблицата по-долу).

Проблемът с номенклатурата на хетероциклените съединения е интересен. Първите наименования, както обикновено, са възникнали преди много години, успоредно с развитието на органичната химия и с откриването на нови и нови индивидуални органични съединения. Това са например тривиалните наименования като:

- петатомни с един хетероатом: **фуран, тιοфен и пирол**;
- петатомни с два хетероатома: **пиразол и имидазол**;
- шестатомни с един хетероатом азот: **пиридин, хинолин, изохинолин**;
- шестатомни с два хетероатома азот, ароматен строеж: **пиримидин** (места 1,3), **придазин** (1,2), **празин** (1,4).

Те се използват много често.

Друг вариант на номенклатурата, присъщ по-скоро на т. нар. *рационална* номенклатура, е, да се използват наименованията на съответните карбоциклични съединения, а хетероатомът да се **означава с окса (O), тиа (S) или аза (N)** съответно, например **азабензен** (да не се бърка с азобензен!) би било името на пиридина, 1-азанафтален = хинолин, 2-азанафтален = изохинолин, 1,3-диазабензен = пиримидин, 1,2-диазабензен = придазин и т. н.

Затова IUPAC предлага съставяне на систематични названия според таблицата на Ханч-Видман (вж. таблицата по-долу). Тя съчетава традициите с принципите на систематичната номенклатура – вж. раздела *Класификация и номенклатура на органичните съединения*.

Голям брой фармацевтични препарати – лекарствени съединения са производни на хетероциклените вещества. Ако хетероцикълът е един те са **моноциклични**, ако пръстените са повече – **полициклични**. Така например пиридинът е моноцикличен, а хинолинът, бензодиазепинът и пуринът са бициклични.

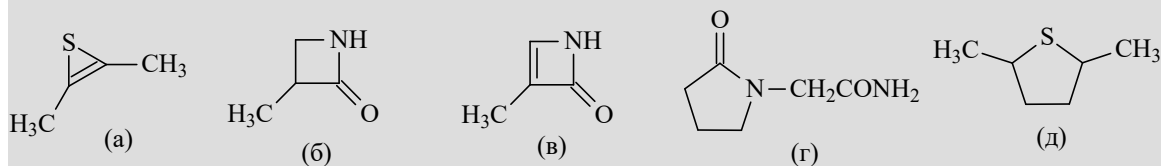
Така че в днешно време практически се използват всички видове названия, стига те да са „правилни“, т. е. да са общоприети и да почиват на принципите на даден вид

номенклатура. В научните публикации е прието да се използват систематичните названия по *IUPAC*.¹

Ако има само един хетероатом, номерацията в пръстена винаги започва от него. Ако са повече, за номер 1 се смята по-старшият елемент от периодичната система: колкото е по-нагоре и по-надясно, толкова е по-старши съответният елемент (шеста група е по-старша от пета, например). Старшинството на най-често срещаните хетероатоми е посочено в таблицата (Фиг. 1).

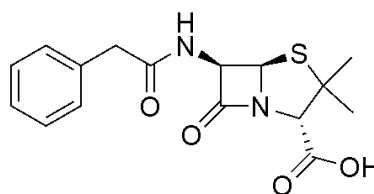
Задачи.

1. Предложете наименования по Ханч-Видман на следните съединения (а-д):



2. Изразете структурните формули на: (а) 2,3-диметилотирен; (б) 1-фенил-3-метил-4H-5-пиразолон; (в) 2-оксопиролидин-1-ацетамид (лекарството *пирацетам*); (г) 2,2-диметил-1,3-диоксолан; (д) 1-метил-5-фенил-3H-1,4-бензодиазепин.

3. Това е формулата на *пеницилин Г*. Напишете наименованията по Ханч-Видман на всички монокетероциклени участъци, които се съдържат в молекулата. Кои функционални групи забелязвате?



1 [😊 Като говорим, че едно и също хетероциклено съединение може да има няколко правилни наименования и всички те да са допустими, винаги се сещам за песента на Бийтълс „Роки Ракуун“ (*Rocky Racoon*). Там за приятелката на Роки се казва: „Her name was Magill, and she called herself Lil but everyone knew her as Nancy...” (Превод: „Името ѝ беше Магил, тя наричаше себе си Лил, но всички я знаеха като Нанси...”.) Ако перифразираме с езика на хетероциклените съединения, ще стане примерно: Името му беше **1,3-дiazин**, той (?) наричаше себе си **1,3-дiazобензен**, но всички го знаеха като **пиримидин**... 😊]

**Номенклатура на хетероциклените съединения,
предложена от Ханч и Видман* (1888)
и възприета от IUPAC**

Старшинство на хетероатомите: **O > S > Se > Te > N > P > As**

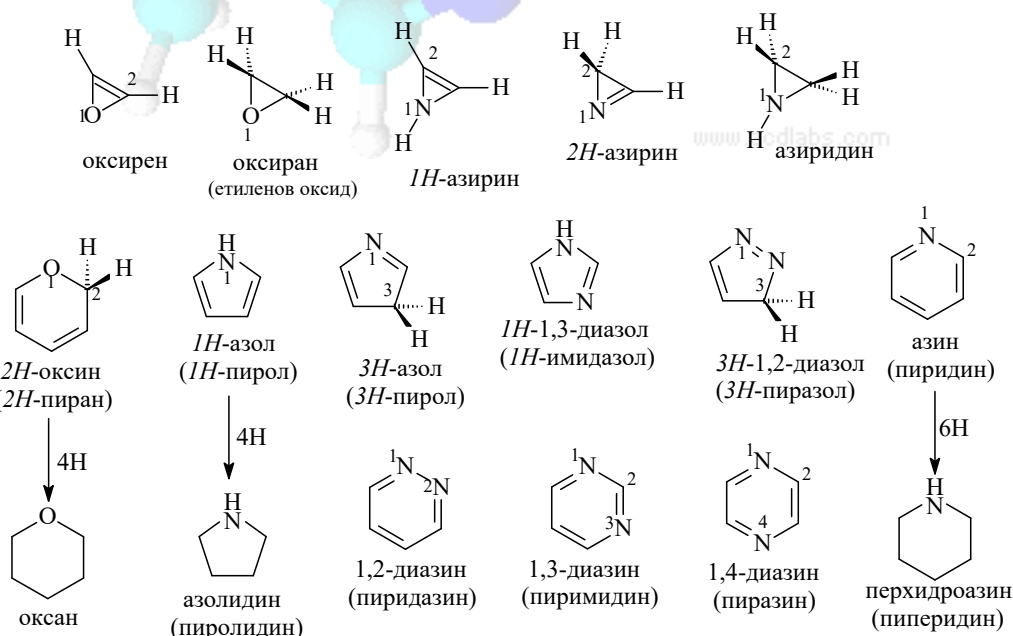
Брой на атомите в пръстена	Пръстени с хетероатом азот аз(а)-			Пръстени с хетероатом кислород или сяр окс(а)- ти(а)-		
	Максимално ненаситени	С една двойна връзка (дихидро)	Наситени	Максимално ненаситени	С една двойна връзка	Наситени
3	-ирин		-иридин	-ирен		-иран
4	-ет	-етин	-етидин	-ет	-етен	-етан
5	-ол	-олин	-олидин	-ол	-олен	-олан
6	-ин		-инан -перхидроазин	-ин		-ан
7	-епин		-епан -перхидроазепин	-епин		-епан
8	-оцин		-окан	-оцин		-окан
9	-онин		-онан	-онин		-онан
10	-ецин		-екан	-ецин		-екан

* Hantzsch-Widman

Фиг. 1: Таблица на Ханч-Видман за номенклатурата на хетероциклените съединения по IUPAC.

Във фигурата долу са посочени няколко типични примера, опитайте се да се ориентирате сами как са съставени наименованията.

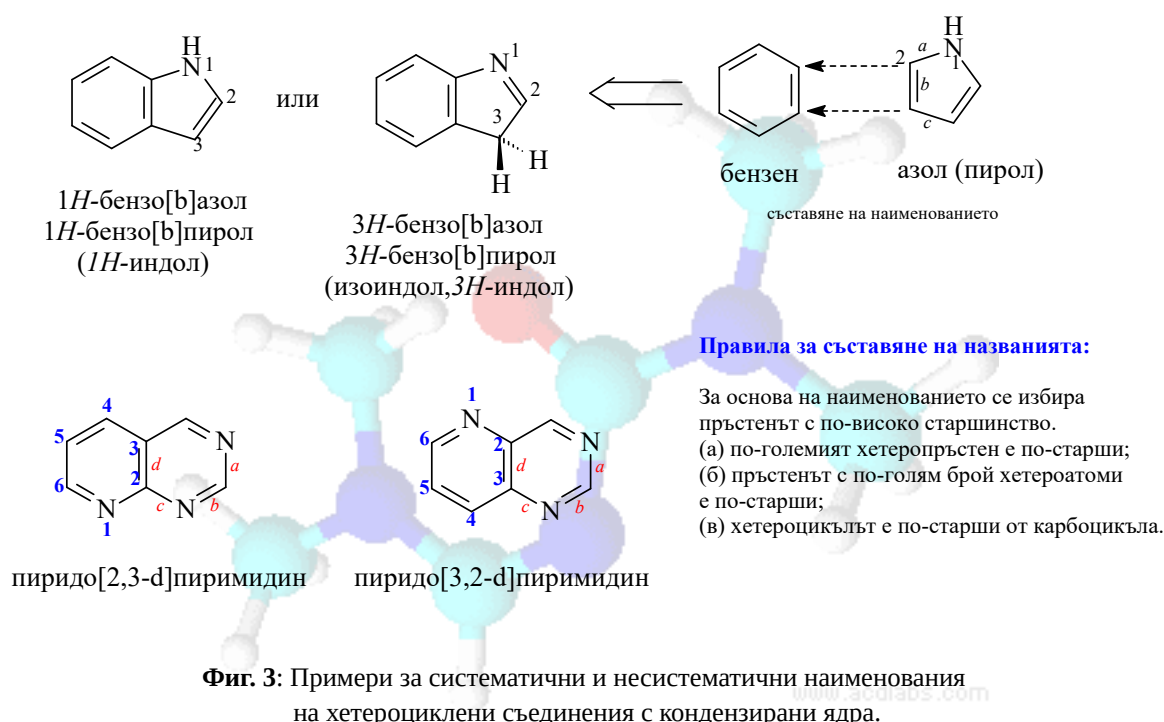
Примери за Ханч-Видман (в скоби е посочено тривиалното, но често използвано наименование)



Фиг. 2: Примери за наименования съгласно систематичната номенклатура.

Разнообразието в строежа и следователно в номенклатурата се засилва още по-осезателно като се има предвид, че те могат да бъдат бициклични, трициклични и т. н. Освен това върху атомите от циклите (напр. въглеродни, азотни) може да има различни заместители: алкилови или арилови остатъци, хидроксилни или аминогрупи и много други. Голям брой известни хетероциклени съединения с разнообразен строеж са изолирани от растителни и животински суровини, а много синтетични лекарствени вещества са също хетероциклени съединения².

Хетероциклени системи с кондензирани ядра:

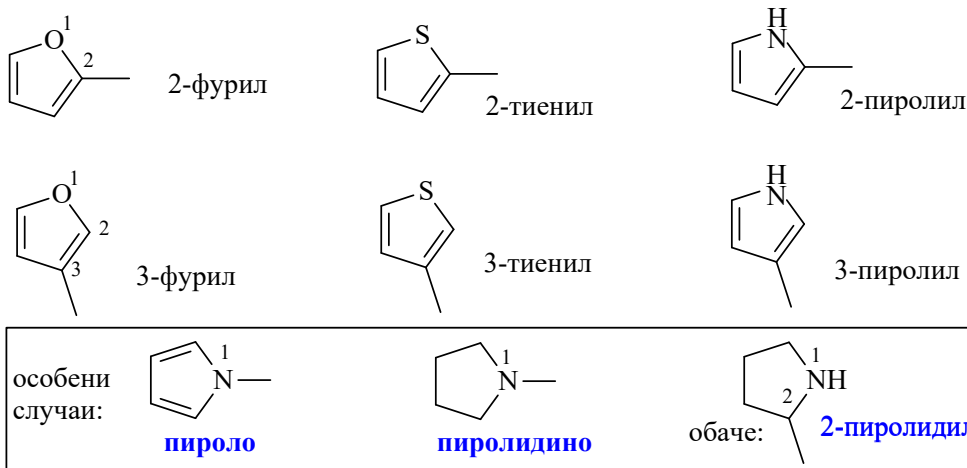


Едновалентни остатъци (радикали) на хетероциклените съединения. Най-важните примери са посочени на Фиг. 4. Една особеност при тях е, че ако свободната валенция се намира при азотния хетероатом, остатъкът не носи наставката „-ил“, характерна за всички радикали (метил-, етил-, пропил- и т. н.), а се образува с наставка „-о-“ от наименованието на съответното хетероциклено съединение, например пирол ==> пироло-, пиперидин ==> пиперидино-, морфолин ==> морфолино- и т. н.

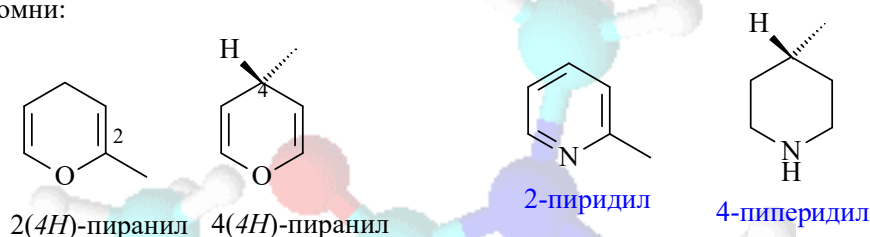
2 Опитайте се да отгатнете чий е молекулярният модел на съединението вляво от заглавието, като имате предвид, че в син цвят са означени азотни атоми.

ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ ОСТАТЪЦИ (РАДИКАЛИ)

Петатомни:

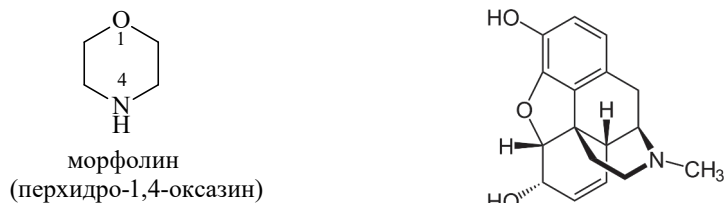


Шестатомни:



Фиг. 4: Примери за наименования на хетероциклени остатъци (радикали).

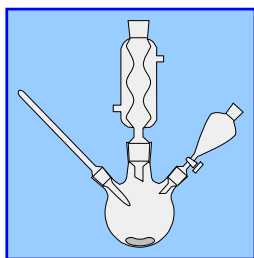
Накрая още едно важно изключение: както перхидропиридинът се нарича пиперидин, така и перхидро-1,4-оксазинът има специално тривиално наименование **морфолин**. Причината е, че известно време строежът на известния с лоша слава³ алкалоид *морфин* е бил голяма загадка и първоначално се е предполагало, че **морфолинът** е частична структура, съдържаща се в молекулата на **морфина**, но при по-детайлно изследване това предположение е било отхвърлено, но названието *морфолин* е останало – то няма нищо общо с морфина, както се вижда от Фиг. 5.



Фиг. 5: Сравнение между структурите на морфолина и на морфина.

И. Иванов © май 2025

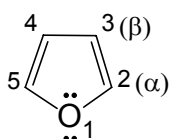
³ Да не забравяме, че морфинът въпреки всичко е важно лекарствено вещество и намира съществено приложение в медицината! Лошата слава е заради привикването и действието му като наркотик.



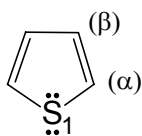
Фуран, тιοфен и пирол

1. Пространствен и електронен строеж

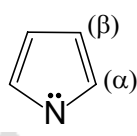
Фуран, тιοфен и пирол са петатомни хетероциклени съединения с един хетероатом.



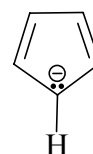
фуран
(оксол)



тиофен
(тиол)

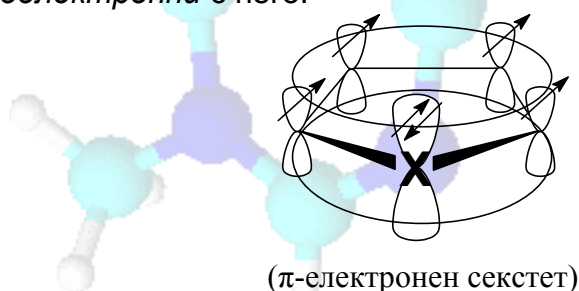


пирол
(азол)



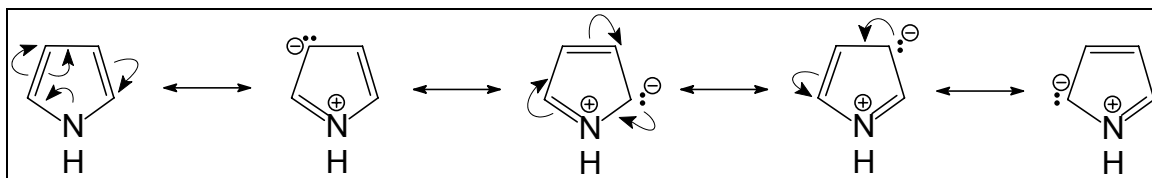
циклопента-
диениден йон

Ароматният им строеж е доказан чрез ^1H -ЯМР-спектрите им, диполните моменти и химичните свойства. Очевидно разглежданите петатомни хетероцикли имат същия електронен строеж както циклопентадиенид-аниона, т. е. те са *изоелектронни* с него:

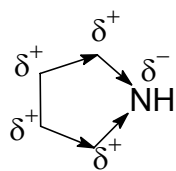


www.acdlabs.com

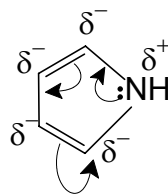
Разпределението на електронната плътност в молекулата на петатомните хетероцикли може да се изрази със следните гранични структури (даден е пример с пирол):



Диполният момент на пиrolа има обратна посока спрямо диполния момент на пиrolидина и това е категорично доказателство за ароматния строеж на пиrolа:



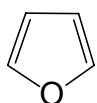
$$\vec{\mu} = 1,58 \text{ D}$$



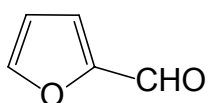
$$\vec{\mu} = 1,81 \text{ D}$$

2. Получаване

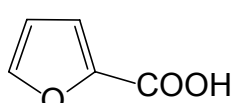
Фуранът и неговите производни фурфурал и пиролигава киселина са евтини търговски продукти.



фуран

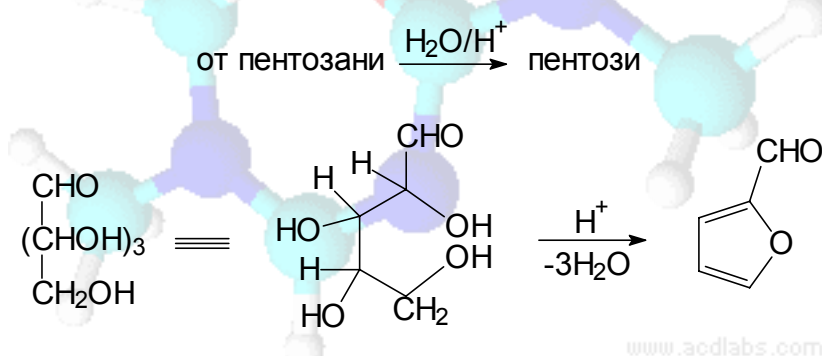


фурфурал



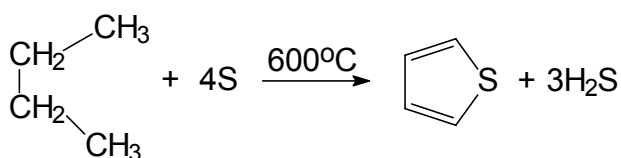
пиролигава
киселина
(furoic acid)

Фурфурал се получава удобно от природни суровини — пентозани (полизахариди, изградени от пентозни звена):

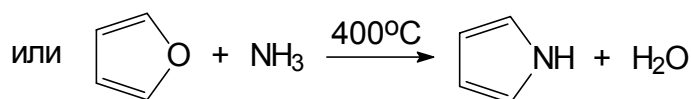


Самият фуран се образува лесно при декарбонилиране на фурфурал или декарбоксилиране на пиролигава киселина.

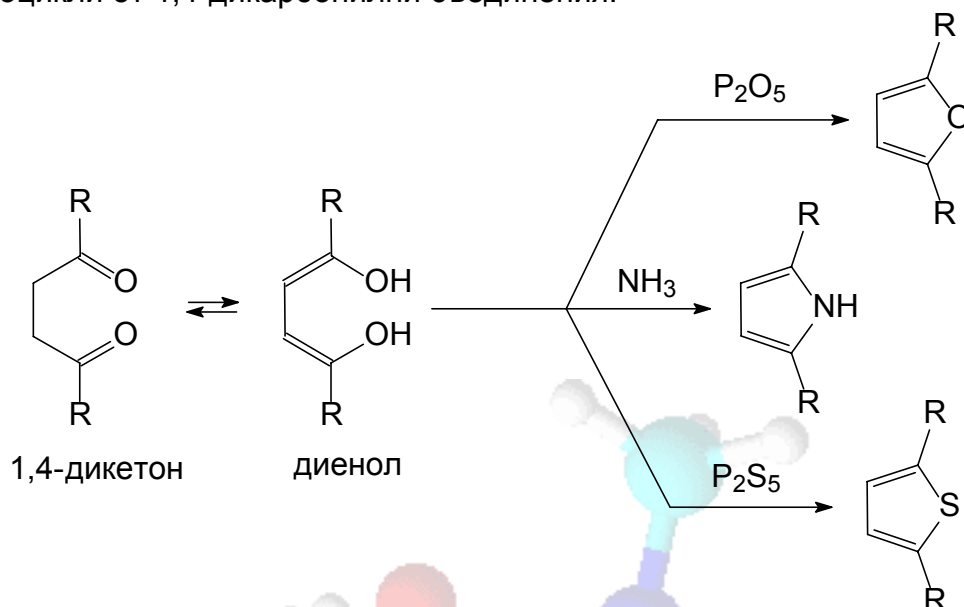
Тιοфен се получава чрез дехидрогениране (дехидроциклизация) на бутан, бутен или бутадиен със сяра:



Най-евтин **пирол** се изолира от каменовъгления катран. Той може да се получи също и от фуран с амоняк:



Съществува **общ метод** на *Паал-Кнор (Paal-Knorr)* за синтез на трите типа хетероцикли от 1,4-дикарбонилни съединения:



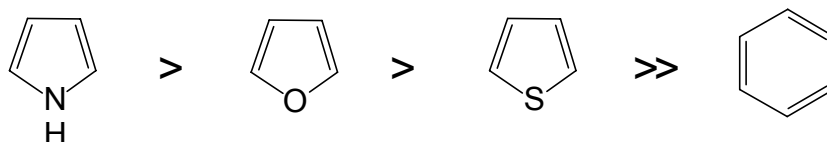
3. Физични свойства

Те са безцветни течности: фуран: т. к. 31 °C; тиофен: т. к. 84 °C; пирол: т. к. 131 °C (само пиролът може да образува водородни връзки). Фуранът и тиофенът са неполярни леснолетливи течности, пиролът е разтворим във вода.

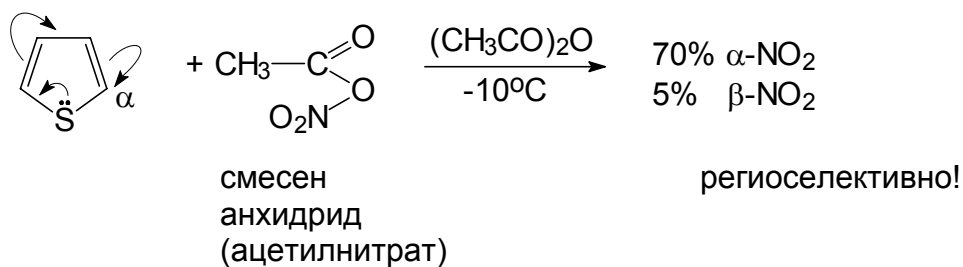
4. Химични свойства

Разглежданите петатомни хетероцикли участват в реакции на електрофилно заместване (S_E), характерни за ароматните съединения. Фуранът има склонност да участва и в някои реакции, типични за спрегнатите диени. Следователно неговата ароматност е най-слабо изразена. Пиролът се отнася като активирана ароматна система (подобно на фенола). Най-стабилна е ароматната система на тиофена. Обяснението трябва да се търси в различната електроотрицателност на хетероатомите, която намалява в реда $O > N > S$. Колкото по-голяма е тя, толкова в по-малка степен хетероатомът ще отдава свободната си електронна двойка за π -делокализация и толкова по-слабо изразена ще е ароматността.

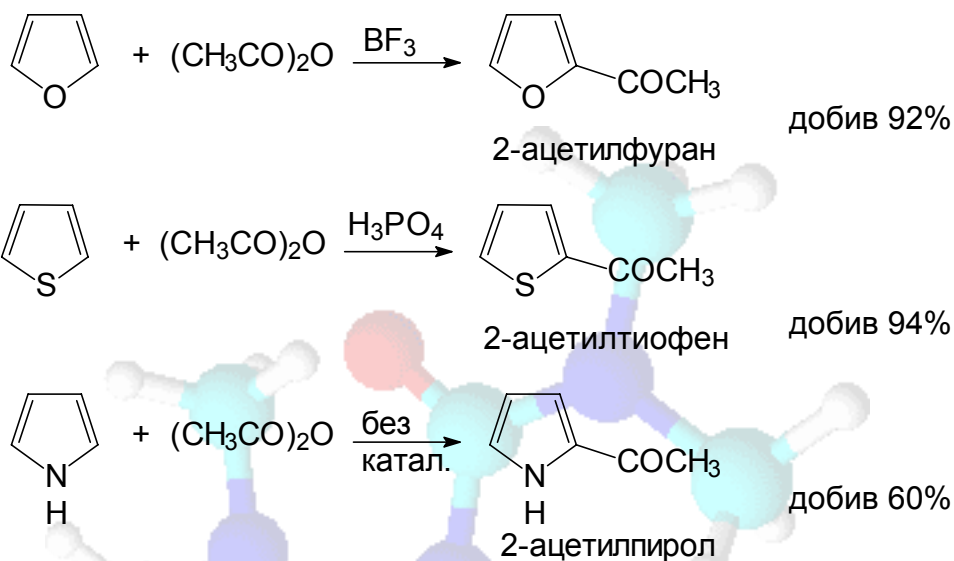
Реакционната им способност спрямо реакциите S_E намалява в реда:



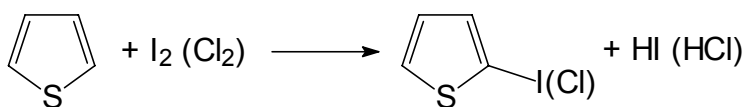
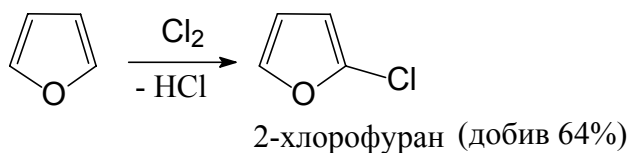
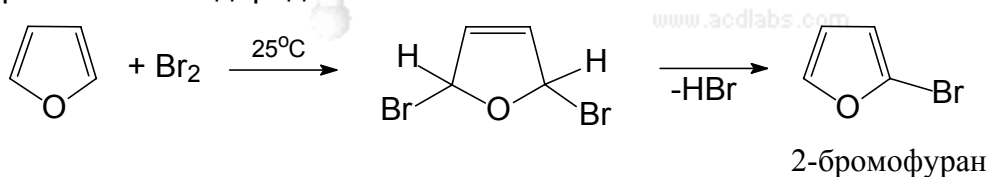
Така например, тиофенът реагира при S_E -реакциите 10^7 пъти по-бързо от бензена; S_E -реакциите протичат предимно на α -място:



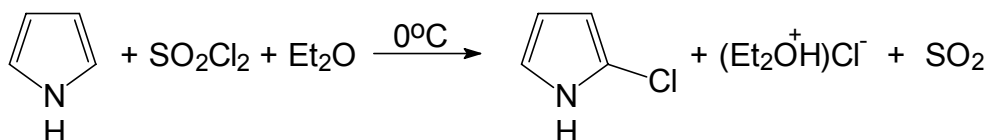
(а) Ацилиране:



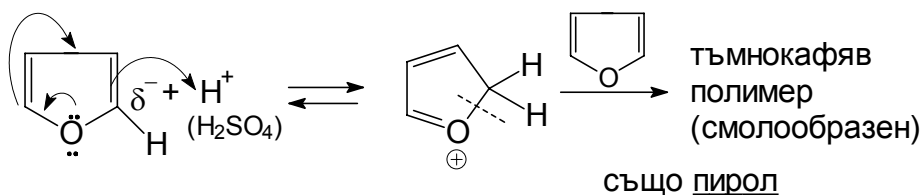
(б) Халогениране — фуранът първоначално присъединява халогена на 1,4-място, подобно на спрегнат диен (вж. 1,3-бутадиен), след което се елиминира халогеноводород:



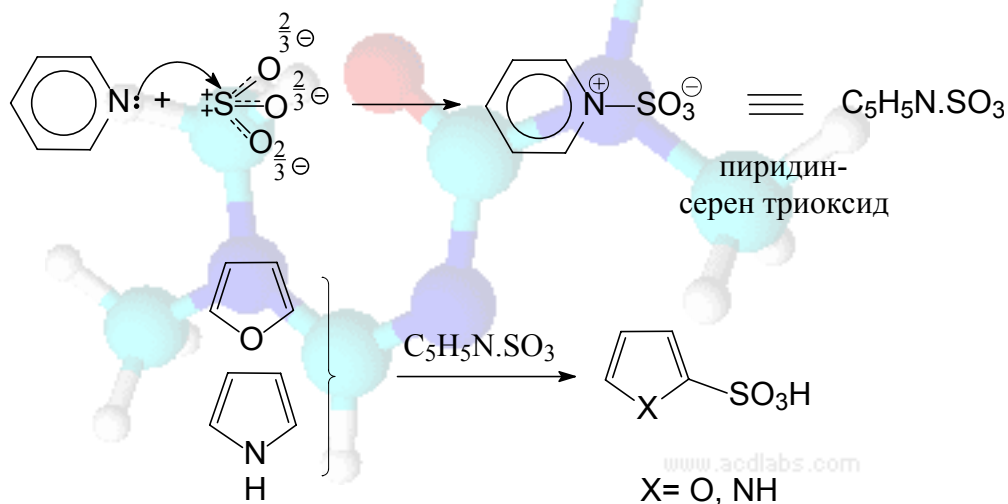
Пиролът се хлорира удобно със *сулфурилхлорид* ($\text{Et} = \text{C}_2\text{H}_5$):



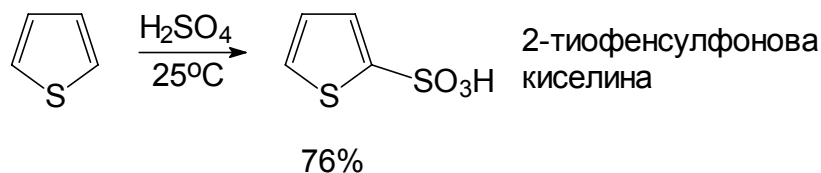
(в) Сулфониране. Фуранът и пиролът са много чувствителни към протонни киселини (превръщат се в смоли) и не могат да се сулфонират или нитрират при класическите условия.



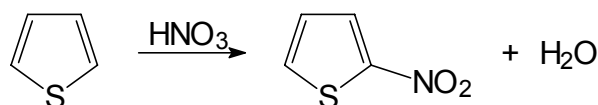
Ето защо се използват неутрални реактиви като комплекса **пиридин-серен триоксид** (за сулфониране) или **ацетилнитрат** (за нитриране):



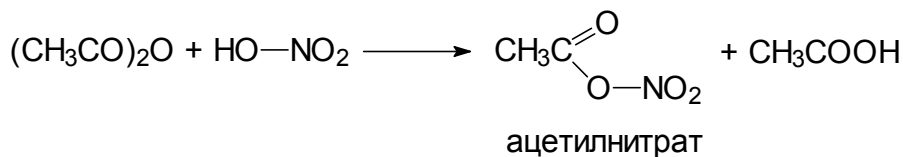
Само тιοфенът се сулфонира директно с конц. сярна киселина и то много по-лесно от бензена — още при стайна температура:



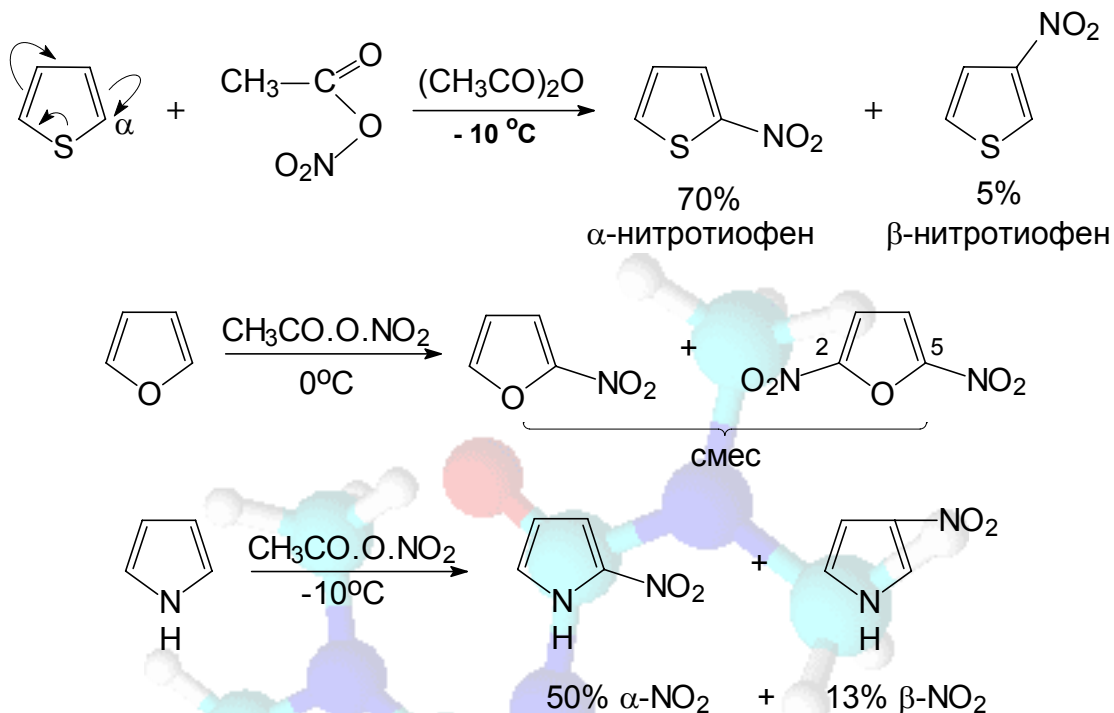
(г) Нитрирането също протича *региоселективно* на α -място; само тιοфенът се нитрира директно с азотна киселина:



Много по-мек (неутрален) реактив е смесеният анхидрид на азотната и оцетната киселина, наречен *ацетилнитрат*:



Трите петатомни хетероцикли дават с ацетилнитрат следните продукти:

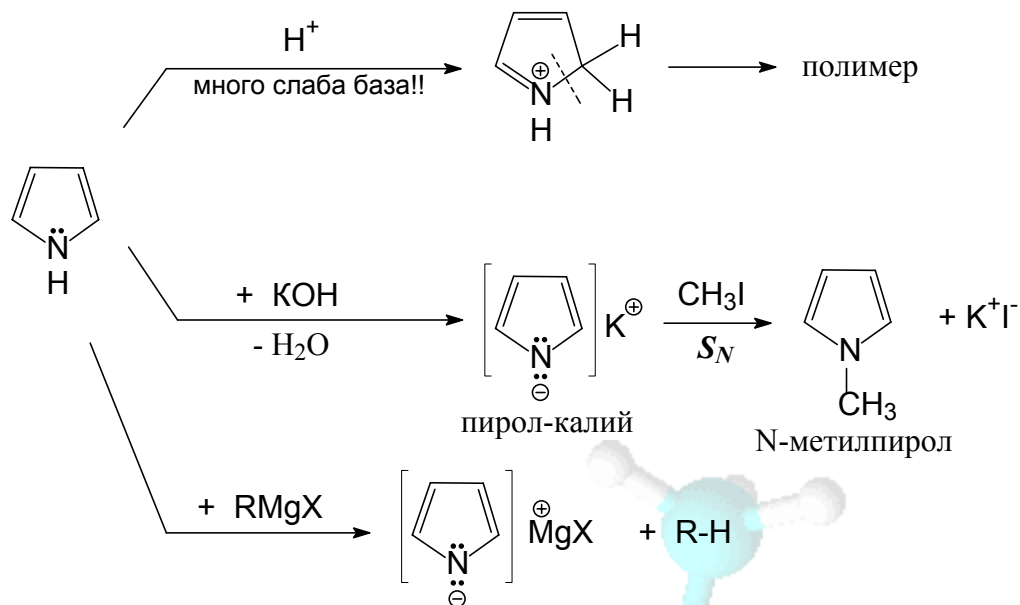


Фурфуралът като ароматен алдехид: (изразете реакциите сами!)	1. Синтез на Перкин (до 3-фурилпропенова к-на). 2. Бензоинова кондензация (продукт: <i>фуруин</i>). 3. Реакция на Каницаро (продукти: <i>фурфурилов алкохол</i> и <i>пиролигава киселина</i>).
--	--

Фуранът като диен: (реакция на Дийлс-Алдер)	фуран + $\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_3$ → $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_4$ → $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_3$ малеинов анхидрид фталов анхидрид
---	---

Пиролът се отнася по-скоро като NH-киселина, отколкото като база, въпреки че формално представлява вторичен амин. Слабата базичност е още едно доказателство за ароматния му строеж. С алкална основа или с реак-

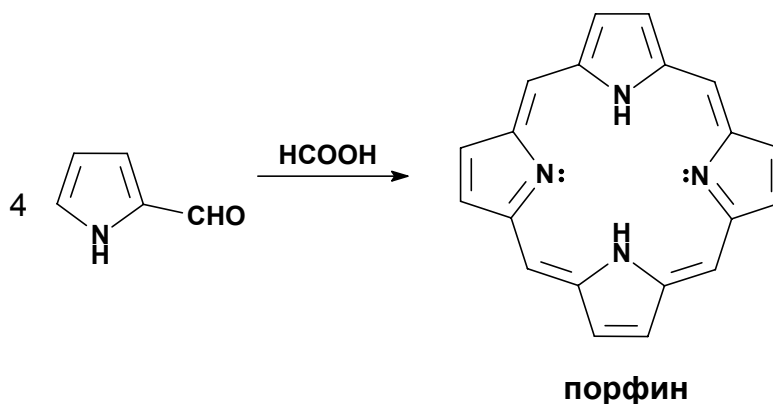
тив на *Гриняр* ($R-MgX$) се получават съответните соли, които могат да се използват за *N*-алкилиране, тъй като анионът на пиrolа е добър нуклеофил:



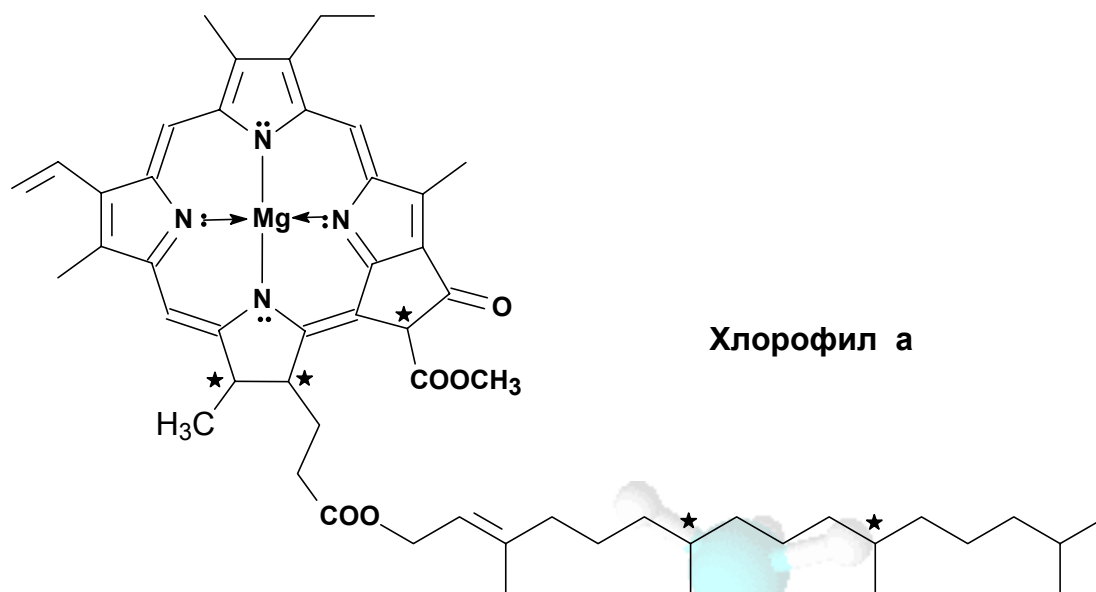
5. Биологичноактивни производни на пиrolа

Порфинът представлява стабилна, напълно спрегната циклична система с ароматен електронен строеж (18-атомен пръстен, 18 π -електрона). **Порфи-рини** се наричат природните съединения, производни на порфина, със заместители при някои от въглеродните атоми и с комплексно свързан метален катион между азотните атоми. Най-голямо значение от тях имат **хлорофилът** (зеленият пигмент на растенията, отговорен за фотосинтеза) и **хемът** (ярко червено съединение, изолирано от хемоглобина на кръвта).

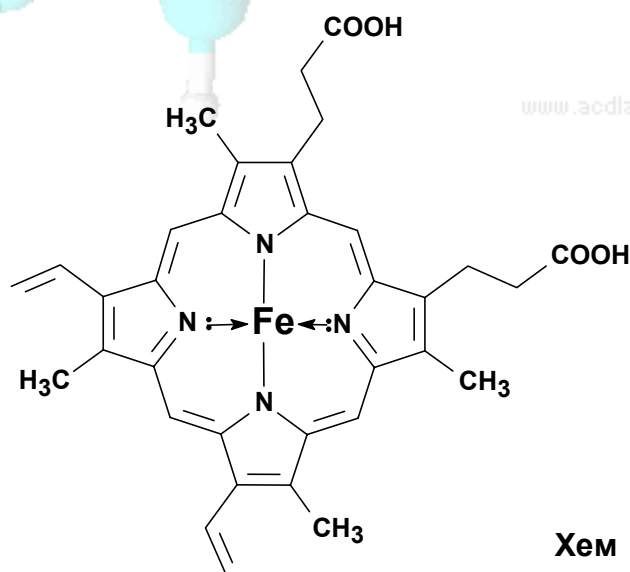
Порфинът се получава от α -пиrolкарбалдехид и мравчена киселина при на-
гряване:



Хлорофилът е магнезиев комплекс (Mg^{2+}) с порфиновия пръстен, има пет хирални центъра и е оптично активен. Разтворим е в неполярни органични разтворители.

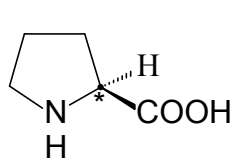


За разлика от хлорофила хемът няма стереоцентрове. Той е комплекс на двувалентното желязо (Fe^{2+}). Подобен комплекс на тривалентното желязо е **хеминът**. Като фрагмент от голямата белтъчна молекула на хемоглобина, хеминът пренася молекулния кислород до клетките и свързва отделящия се въглероден диоксид при дишането, тъй като желязото образува метастабилни комплекси с молекулите на тези два газа. При отравяне с алкални цианиди или циановодород цианидните йони блокират желязните йони в хемоглобина със здрави донорно-акцепторни връзки, като по този начин причиняват задушаване на организма.



Витамин В₁₂ (цианокобаламин) също съдържа порфинов участък и представлява комплекс на кобалта (Co^{3+}).

Към биологичноактивните производни на пиrola (по-точно на **пиролидина**) следва да се причислят α -аминокиселината **пролин**, една от 20-те аминокиселини на белтъчните вещества, и двете синтетични вещества **пирацетам** (2-пиридон-*N*-ацетамид) и ***N*-винилпиридон**. **Пирацетамът** (Pyracetam[®], Nootropyl[®]) се използва като лекарствен препарат за подобряване на мозъчното кръвоснабдяване. Полимерът на ***N*-винилпиридон**, известен като **поливинилпиридон** (поливидон, PVP), е разтворим във вода и този разтвор се използва като заместител на кръвната плазма. Поливидонът участва като помощно вещество също и в състава на редица лекарствени форми.



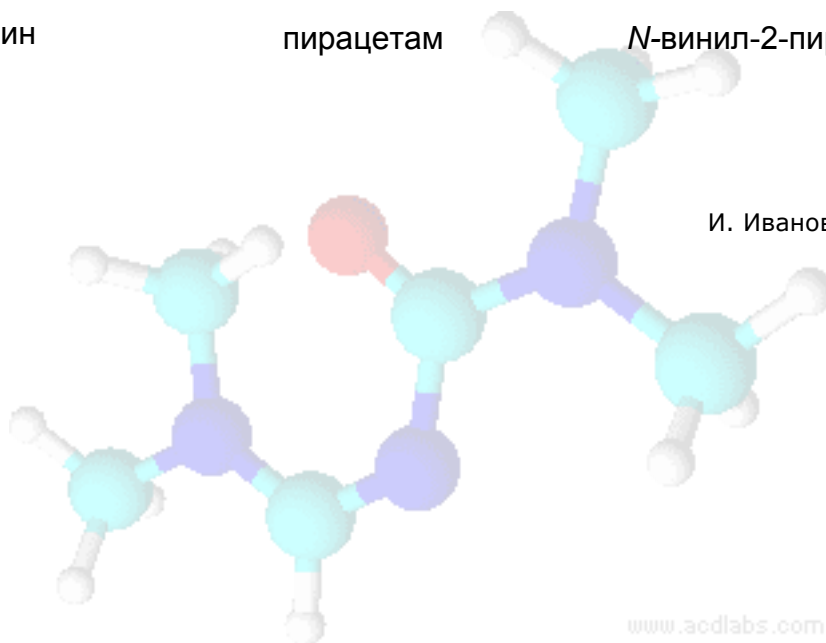
пролин



пирацетам



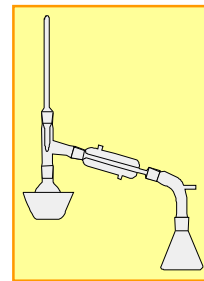
N-винил-2-пиридон



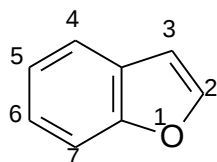
И. Иванов © 02.6.2002

www.acdlabs.com

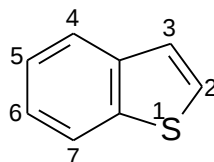
Група на индола



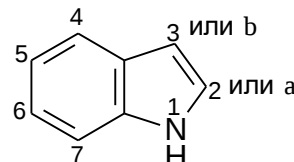
Бензофуран, бензотиофен и индол са представители на кондензираните с бензеново ядро петатомни хетероцикли с един хетероатом и по електронен строеж са аналози на нафталена, т. е. те са бициклични ароматни системи:



1H-бензо[b]фуран
1-бензофуран

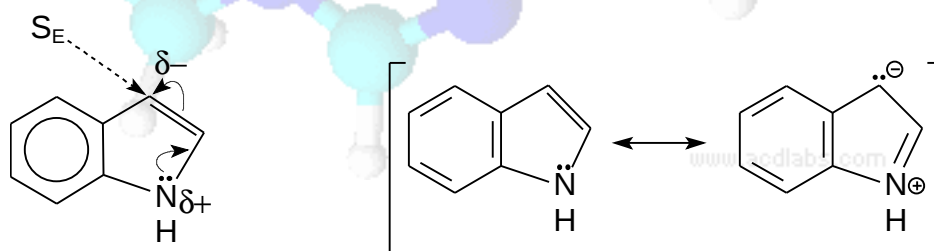


1H-бензо[b]тиофен
1-бензотиофен



1H-бензо[b]пирол
1H-индол

Индолът е най-важният от тях, тъй като многобройни негови производни са намерени в природата (хормони, алкалоиди, багрила и др.) или са синтетични лекарствени вещества. Той е кондензирана система от два ароматни пръстена — бензен и пирол, т. е. той е **1H-бензо[b]пирол** или **1H-бензо[b]азол**. От IUPAC е възприето наименованието **1H-индол** (за разлика от 3H-пирол). Пироловият пръстен се отнася като активирано ароматно ядро, следователно реакциите на електрофилно заместване (S_E) ще протичат именно в пироловата част. За разлика от пиrolа обаче при индола по-реактивоспособно е β -мястото, тъй като повишението на електронната плътност там е обусловено от +M-ефекта на азотния атом, а ароматната система на бензеновия пръстен се запазва като относително самостоятелна.

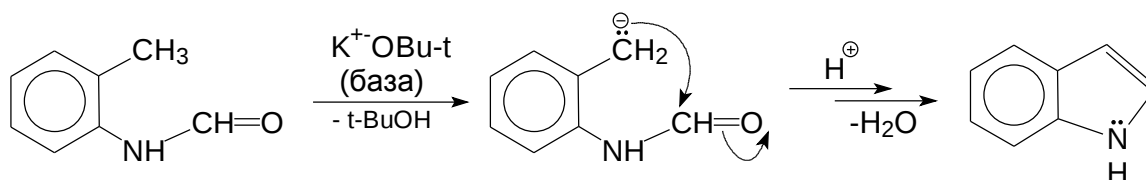


(рл-спрежение както при енамините)

Индолът е безцветно кристално вещество с т. т. 52 °C и т. к. 253 °C (водородни връзки!), разтворимо е във вода или етанол на горещо; добре се разтваря в етер и в бензен.

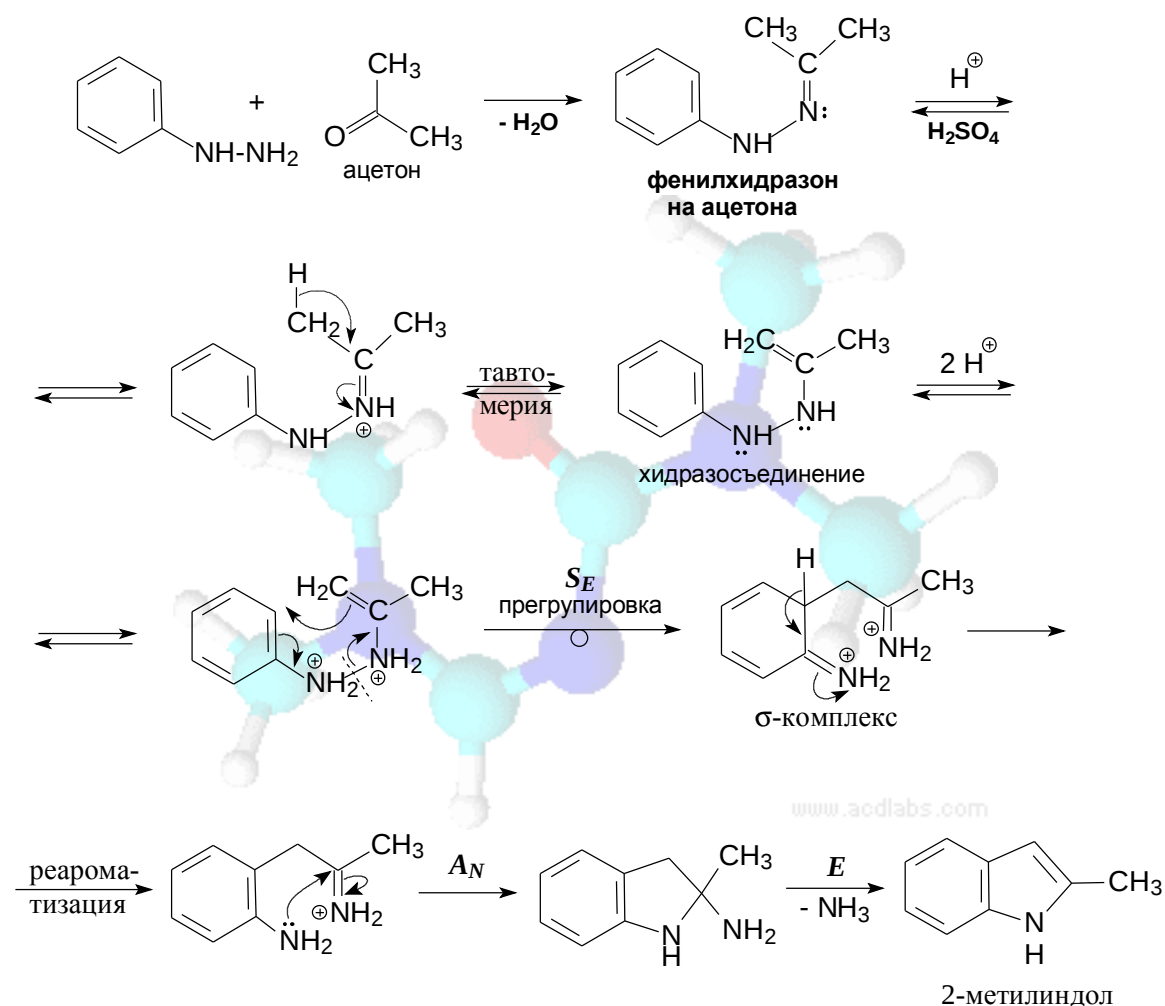
Получаване

1. Чрез циклизация на *N*-формил-*o*-толуидин [*N*-(*o*-толил)-формаид] в присъствие на силна база (натриев амид, NaNH_2 , или калиев *трет*-бутоксид, $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$):



Както лесно може да се забележи, това е алдолна реакция с кротонизация.

2. От фенилхидразони на карбонилни съединения в присъствие на силна протонова киселина или безводен цинков хлорид (синтез на *Фишер*). При използване на ацетон например реакцията протича по следния начин:



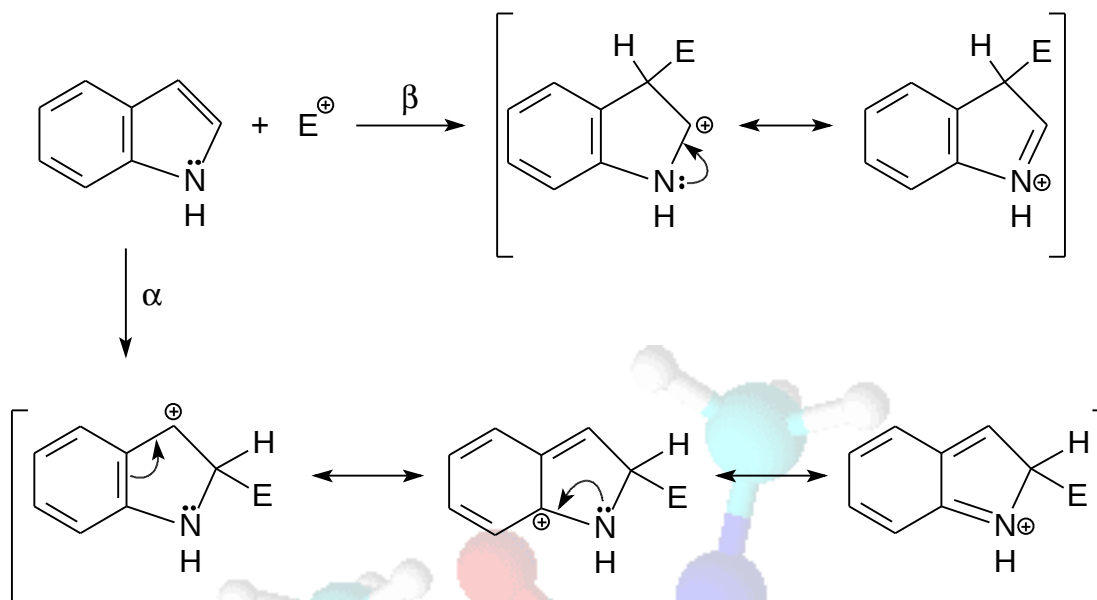
Синтезът на Фишер включва стадий на вътрешномолекулярна трансформация на междинно образувашото се хидразосъединение, подобна на бензидиновата прегрупировка (вж. при хидразобензен).

Задача 1. Изразете синтеза на *Фишер*, като използвате пропионов алдехид вместо ацетон. Кой продукт ще се получи?

Задача 2. Опитайте да изразите реакцията и с фенилхидразона на пирогроздената киселина, а след това декарбоксилирайте — какво се получава?

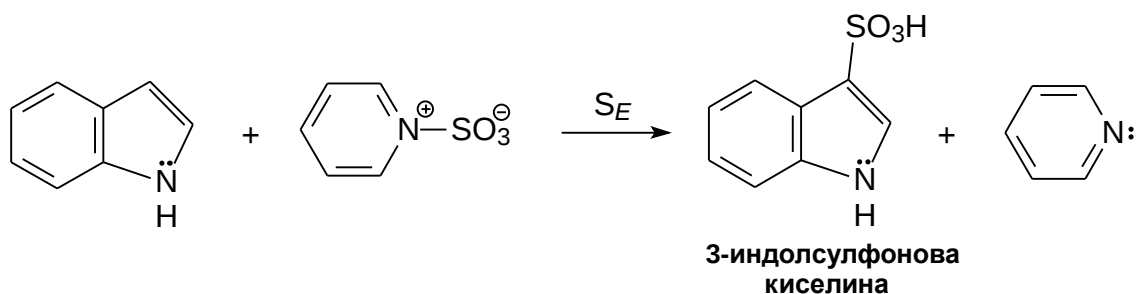
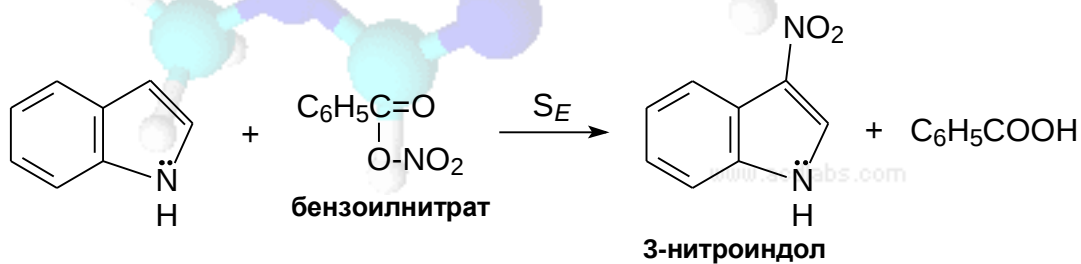
Химични свойства на индола

1. Реакции на електрофилно заместване (S_E). Те протичат гладко на трето място (на β -място). Междинните σ -комплекси на β -място могат да се стабилизируют чрез делокализация на положителния заряд без да се нарушава ароматният секстет на бензолното ядро, докато за σ -комплекса на α -място това е невъзможно:

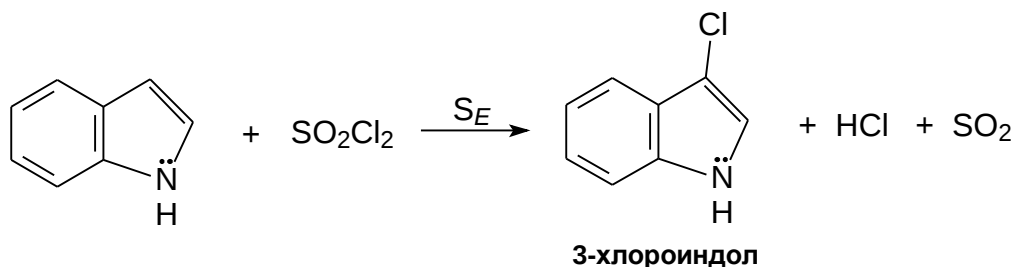


(а) Нитрирането се постига с ацетил- или с бензоилнитрат;

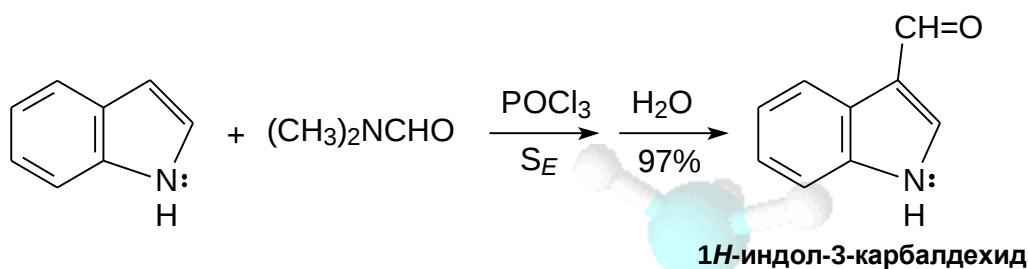
(б) Сулфонирането — с комплекса пиридин-серен триоксид, тъй като пиридовият пръстен е неустойчив спрямо силни протонни киселини:



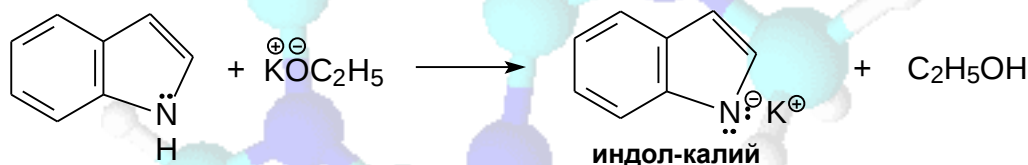
(в) Индолът се **хлорира** с помощта на сулфурилхлорид:



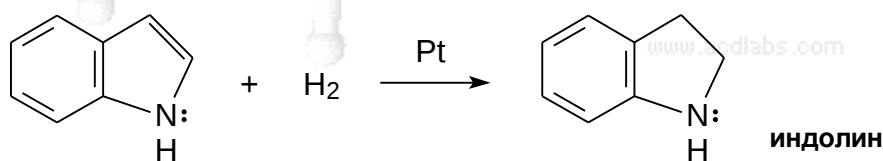
(г) Чрез **пряко формиране** по Вилсмайер-Хаак (с диметилформамид и фосфорилхлорид) се получава **3-карбалдехидът** на индола с отличен добив:



2. Подобно на пирола, индолът също има свойства на **слаба NH-киселина** ($pK_a = 17$) и със силни основи (алкални хидроксиди, алкоксиди, амиди, както и с R-MgX) дава соли:

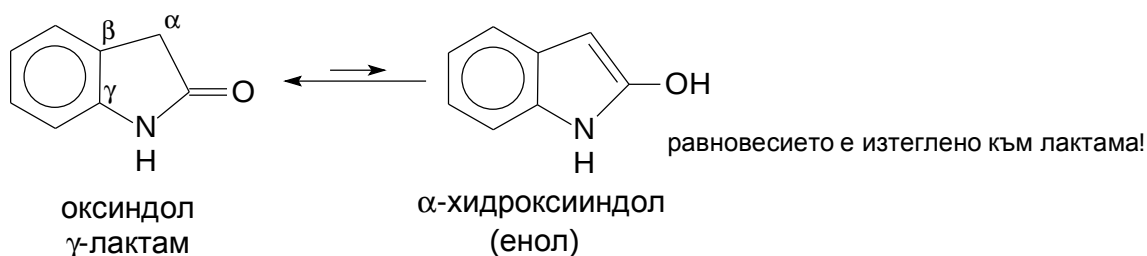


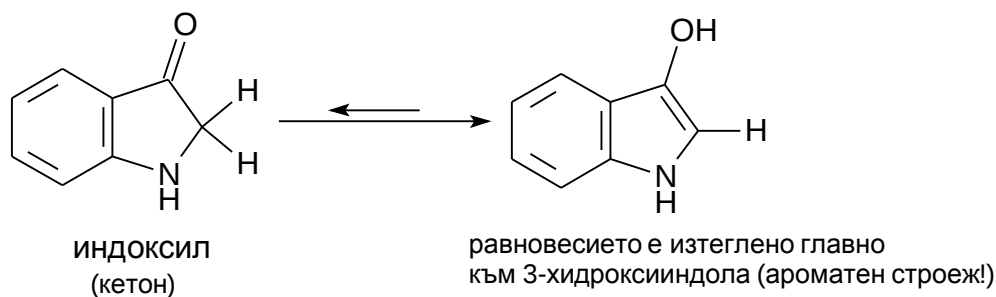
3. При **каталитично хидрогениране** се получава 2,3-дихидроиндол, наречен **индолин**:



Кислородни производни на индола

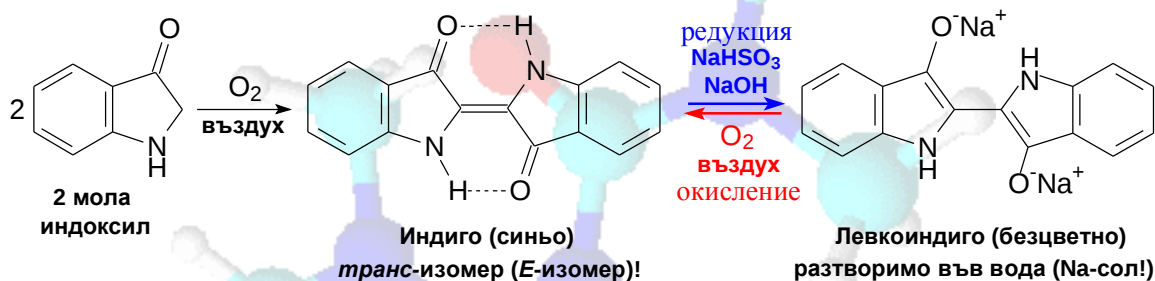
Хидроксииндоли са оксиндолът и индоксилът. При тях разбира се е възможна кето-енолна тавтомерия:





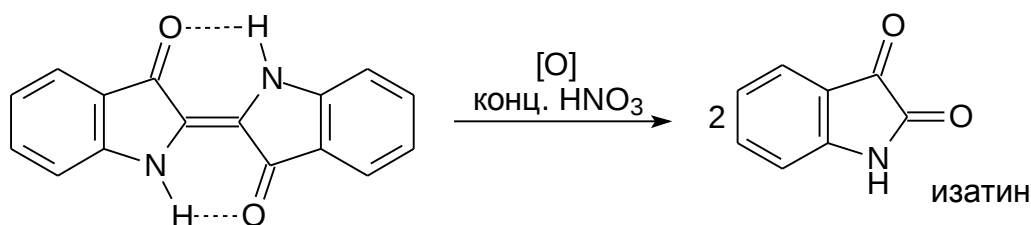
Индигоидни багрила

Индиго (индиготин). Представлява тъмносиньо високотопимо кристално вещество с метален блясък (т. т. 392 °C), неразтворимо във вода. В миналото е било получавано от растения (семейство *Indigofera*), където се съдържа глюкозидът на индоксила. Интензивният му син цвят се дължи на т. нар. “кръстосани двойни връзки” — спрегнатата система от двойни връзки и бензолни ядра. *транс*-Формата е по-стабилна, тъй като е скрепена с две относително здрави вътрешномолекулни водородни връзки. При редукция с натриев хидрогенсулфит в алкална среда индигото преминава във водоразтворима безцветна динатриева сол на редуцираната форма. С такъв разтвор се омокря съответното платно (най-често памучно), след което се оставя на въздуха, за да се окисли в тъканта отново до синята неразтворима форма.



То е най-старото познато органично багрило, намерено е в египетски мумии отпреди 4000 г. Синтетичното му производство е реализирано от германската фирма BASF още през 1897 г. Значението на индигото, като едно от най-стабилните пигментни багрила, не се е загубило и до днес (напр. при т. нар. *джинсови* облекла). То не се разпада дори след продължително излагане на слънчева светлина, но тъканите избледняват след всяко изпиране, тъй като неразтворимите му във вода микрорекристали постепенно се отмиват.

При енергично окисление с азотна киселина индигото дава друг полезен цветен продукт – **изатин**:

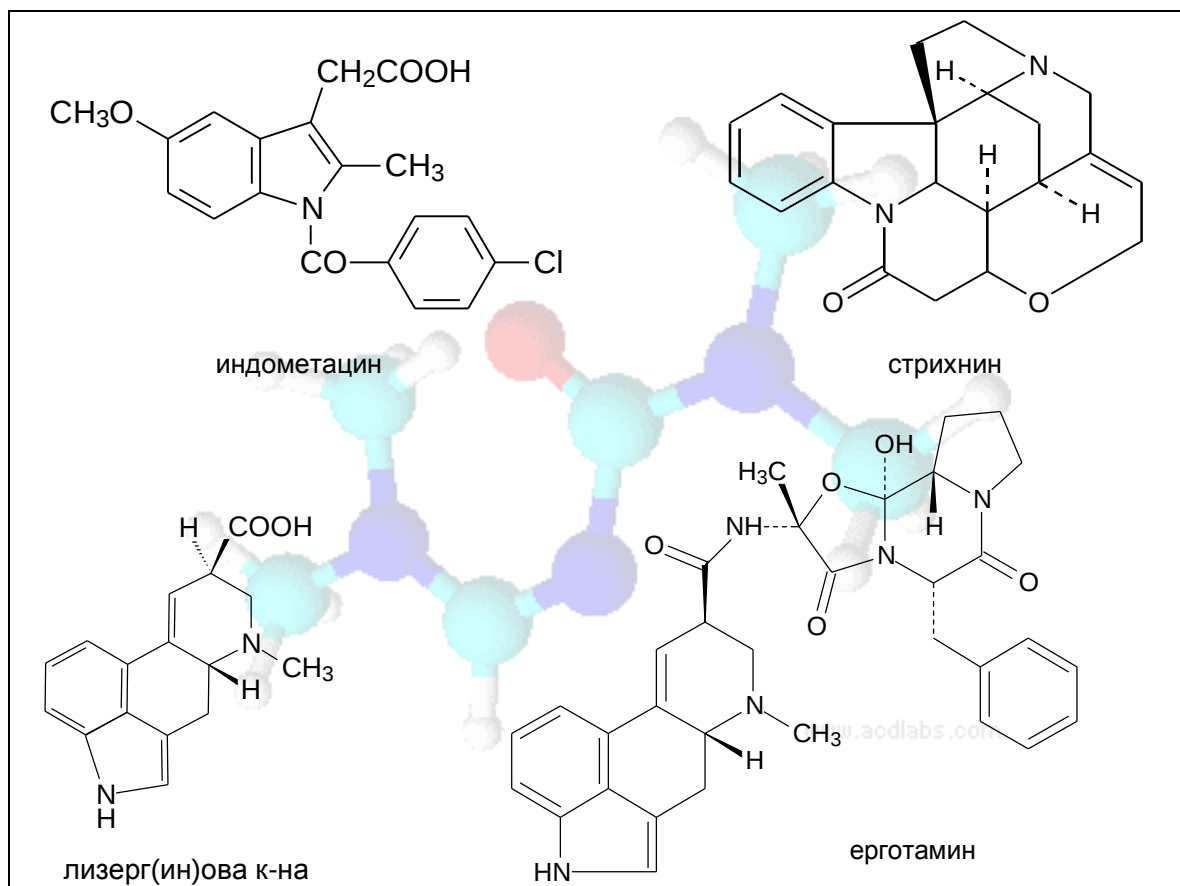


Той е яркооранжево кристално вещество, химически представлява кетон и лактам (2,3-индолиндион). Използва се за производство на багрила и като реагент в аналитичната химия.

Биологичноактивни производни на индола

Лекарствени вещества. Най-често използваното в медицината производно на индола е противовъзпалителното средство **индометацин***. Той може да се разглежда като производно на β -индолилоцетната киселина (вж. схема 1).

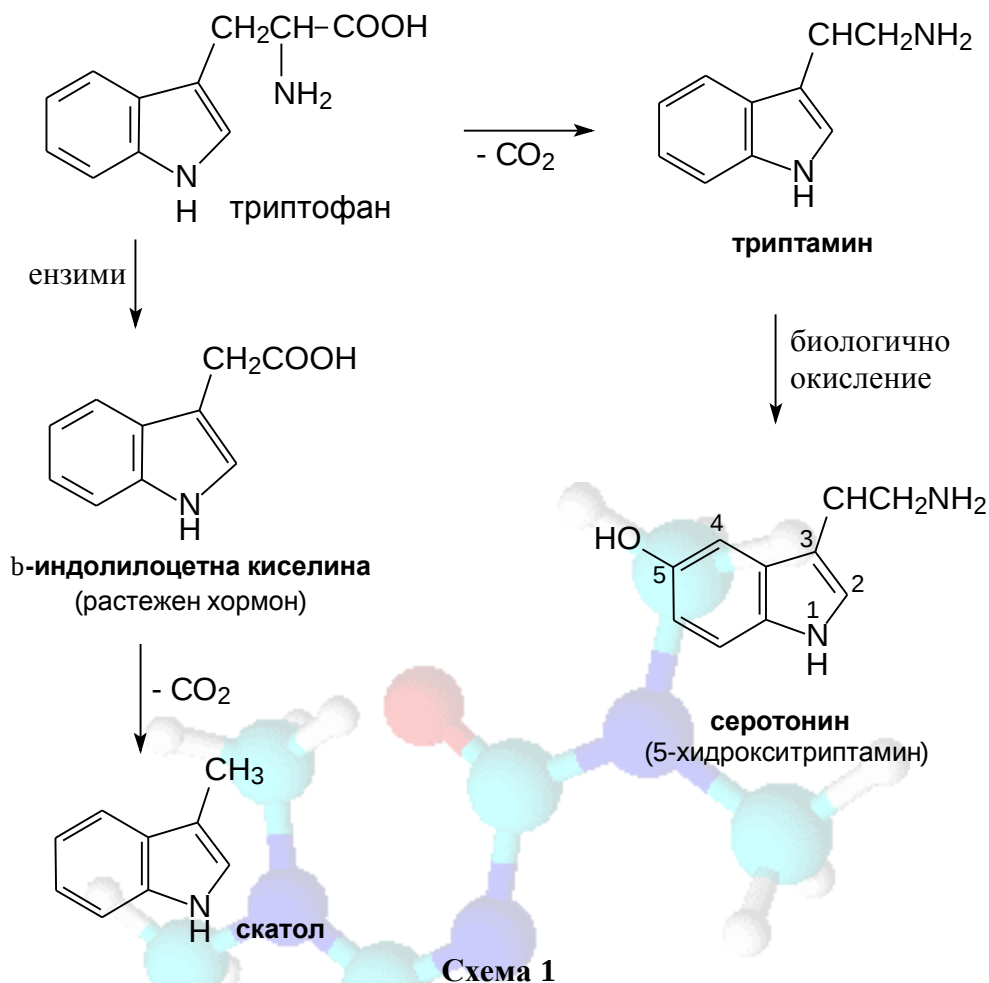
Индолови алкалоиди. Това са много голяма група природни съединения, съдържащи индолов фрагмент в молекулата си. Най-популярни представители са **стрихнин*** (синтезиран от R. B. Woodward още през 1954 г.) и алкалоидите на моравото рогче (паразитна гъбичка по ръжта), наричани общо *ергови алкалоиди*, например **ерготамин*** и **лизергова киселина**. Те са изключително силни отрови, но в подходящи дози се използват и в медицината.



Триптофанът (β -индолилаланин) е една от 20-те протеиногенни аминокиселини. Неговите превръщания в живите организми са илюстрирани на схема 1. При декарбоксилиране той се превръща в **триптамин**, който след биологично окисление дава клетъчния хормон **серотонин** (5-хидрокситриптамин). Серотонинът участва при пренасянето на нервните импулси, предизвиква съкращение на гладките мускули и свиване на кръвоносните съдове. Триптофанът търпи също и ензимно разграждане до **β -индолилоцетна киселина** (хетероауксин), а тя на свой ред при декарбоксилиране отива до β -метилиндол, наречен **скатол**.

* Формулите на индометацина, стрихнина и ерготамина не е нужно да се запаметяват. Обърнете внимание, че ерготаминът съдържа в молекулата си ацилния остатък на лизерговата киселина.

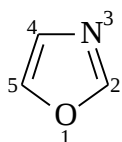
β-Индолилоцетна киселина (хетероауксин) по IUPAC се нарича **2-(1H-индол-3-ил)оцетна киселина**; тя е широко използван в селското стопанство растителен растеж-регулируещ хормон.



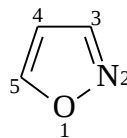
Индолът и *скатолът* се образуват при гниенето на протеините в дебелото черво. На тях се дължи характерната миризма на фекалиите. Обратно, чистият индол в голямо разреждане има мирис на цветя и се използва за приготвяне на парфюмени композиции с аромат на жасмин, портокалов цвят или люляк. Индолът действително се съдържа в някои природни цветове.

5-Атомни хетероцикли с два хетероатома*

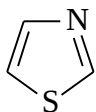
ОКСАЗОЛИ, ТИАЗОЛИ, ДИАЗОЛИ



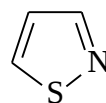
1,3-оксазол
(оксазол)



1,2-оксазол
(изоксазол)



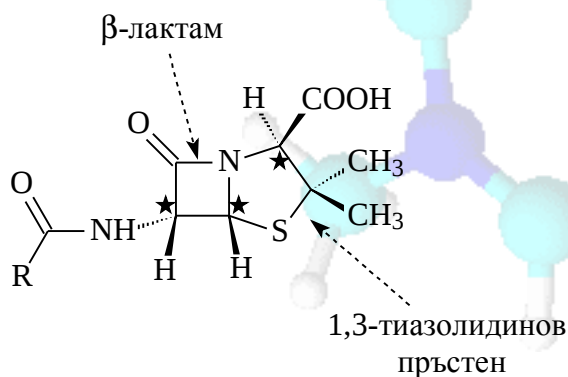
1,3-тиазол



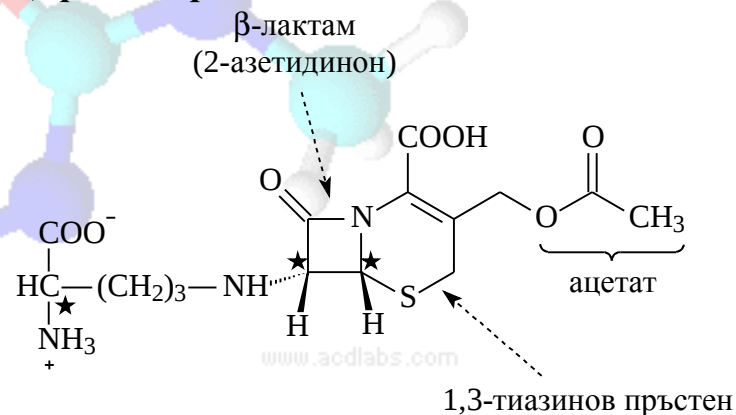
1,2-тиазол

β-Лактамни антибиотици — ПЕНИЦИЛИНИ И ЦЕФАЛОСПОРИНИ

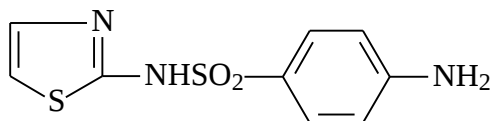
Пеницилин G (R = C₆H₅CH₂)



Цефалоспорин C



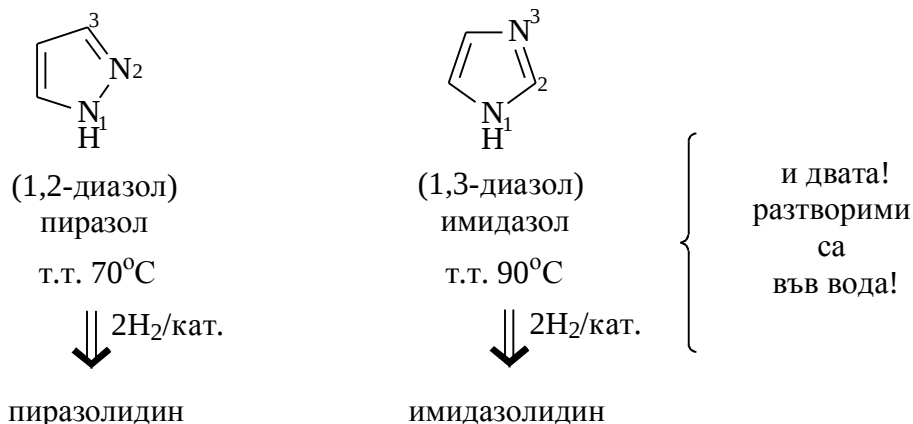
Сульфаниламиди (сулфонамиди)



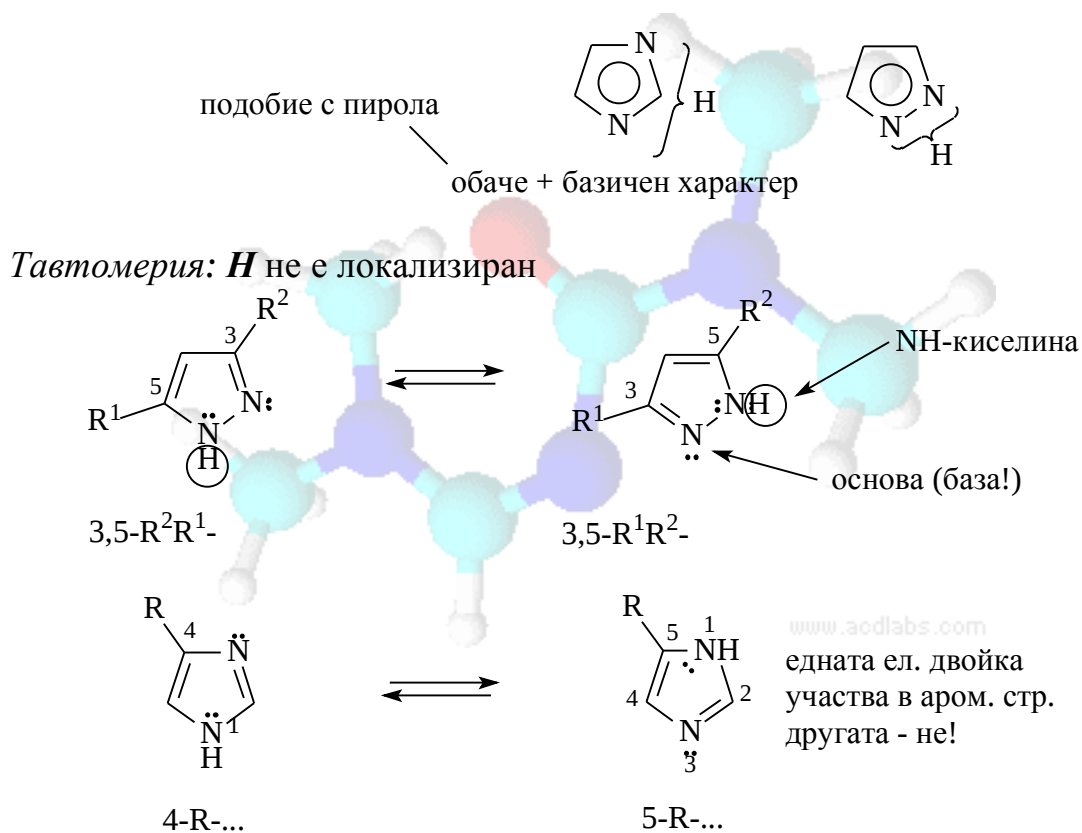
сулфатиазол

* Тезиси върху лекцията.

Диазоли

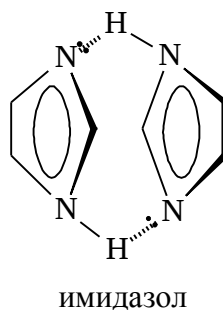
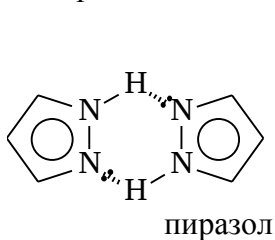


Ароматен строеж; стабилни спрямо окислителни и редукторни!



Обяснение – водородни връзки:

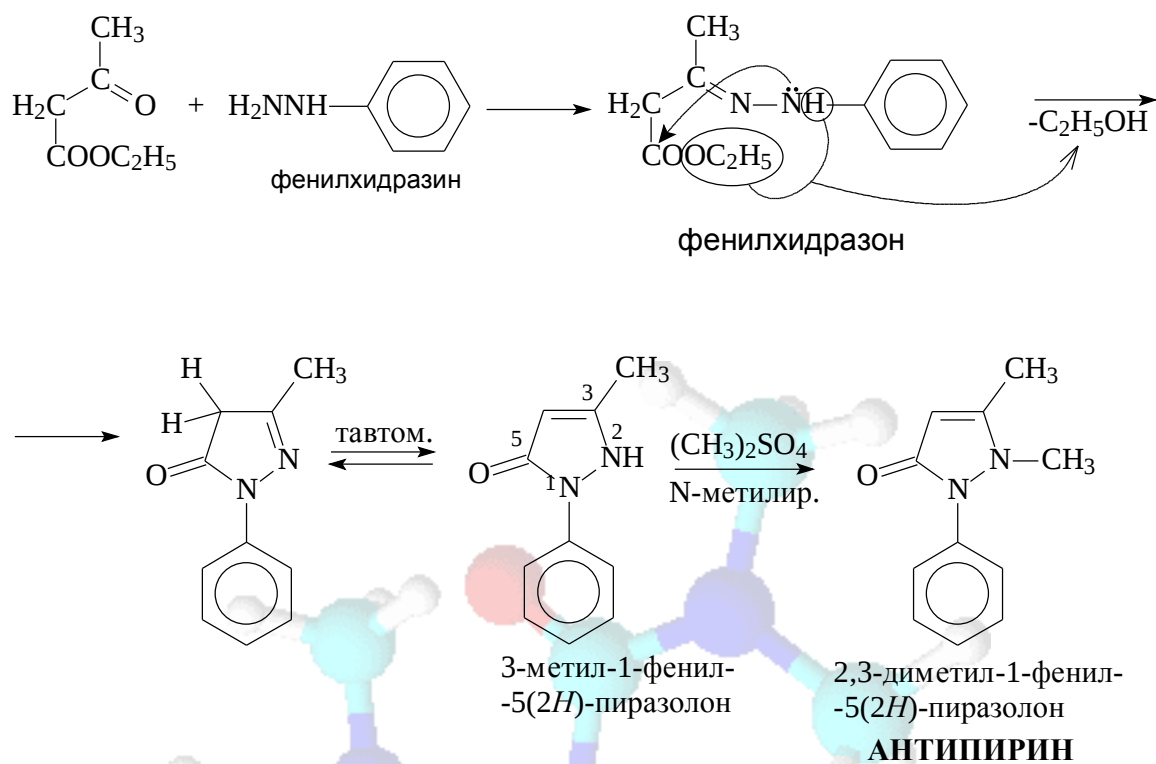
димери !



Производни с биологична активност:

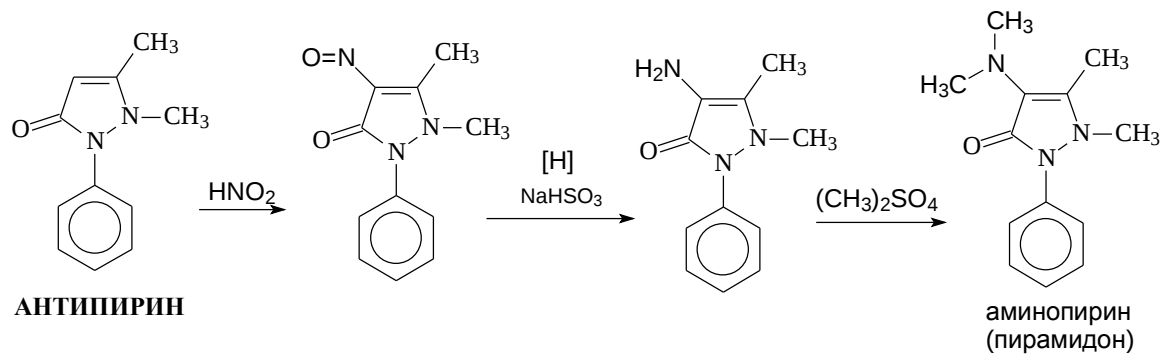
(а) на пиразола: антипиретици – аналгетици

Синтез на антипирин от ацетоцетов естер и фенилхидразин:

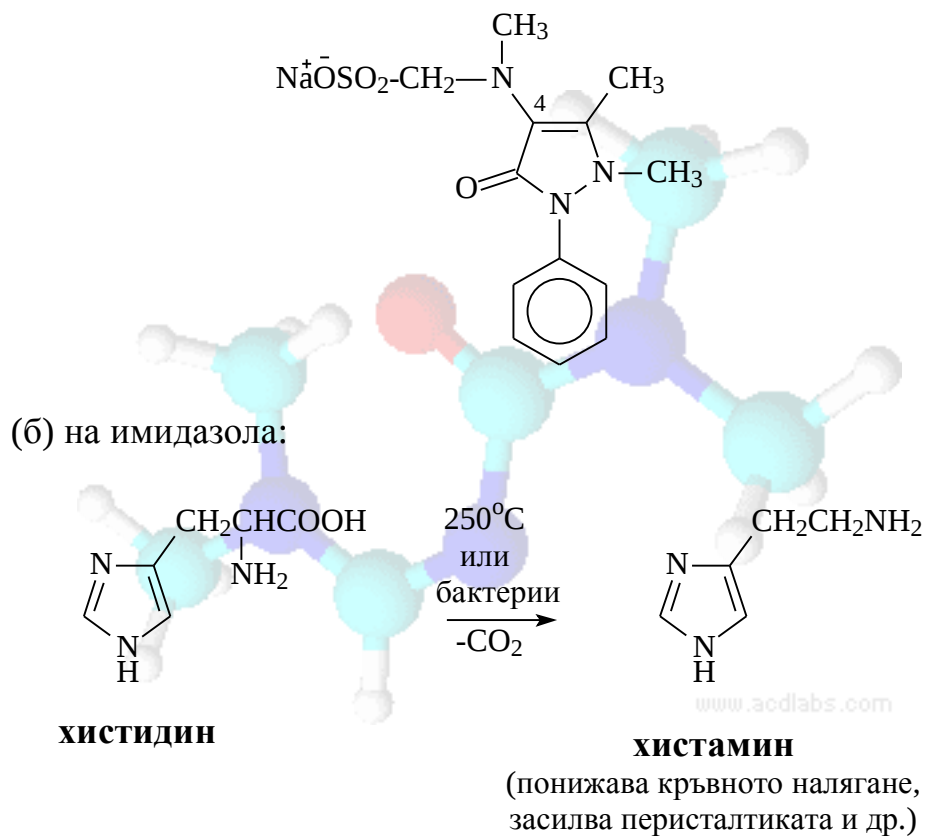


АМИНОФЕНАЗОН (АМИДОФЕН, пирамидон)	ПРОПИФЕНАЗОН (4-изопропилантипирин) [Saridon[®]] - Roche
--	---

Синтез на аминифеназон:



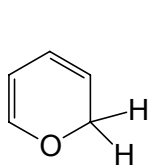
АНАЛГИН



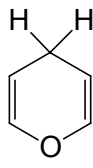
Хистидинът е една от 20-те природни протеиногенни α -аминокиселини!

ГРУПА НА ПИРАНА

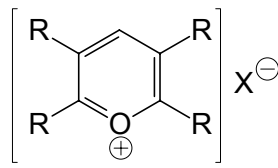
Класификация и номенклатура:



2H-пиран
α-пиран



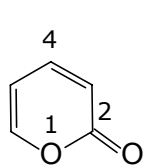
4H-пиран
γ-пиран



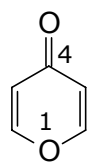
пирилиеви соли
(имат ароматен строеж!)

Напълно хидрираният пиран се нарича *тетрахидропиран* или *оксан* (свойства на цикличен етер). Негови производни са *пиранозите* — цикличните полуацетали и ацетали на някои монозахариди.

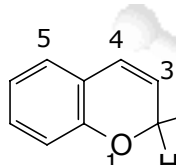
Бензопираните се наричат още *хромени*.



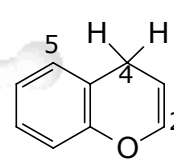
α-пирон
(лактон)



γ-пирон

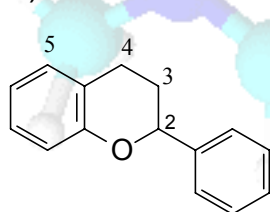


2H-хромен

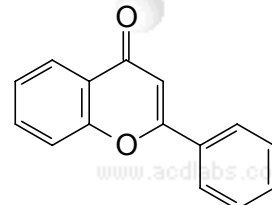


4H-хромен

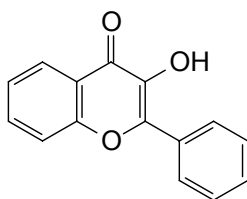
Флавоноиди: най-често жълти кристални съединения с разнообразно биологично действие, срещат се в многобройни представители на растителния свят, обикновено като гликозиди. Съдържат се и в прополиса (пчелния клей).



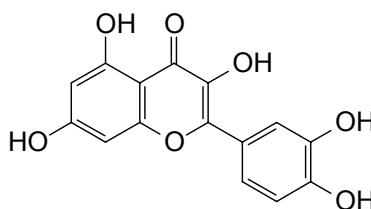
флаван



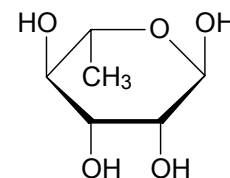
флавон



флавонол



кверцетин
гликозид: кверцитрин (с L-рамноза)
от *Quercus tinctoria*
(черен дъб)

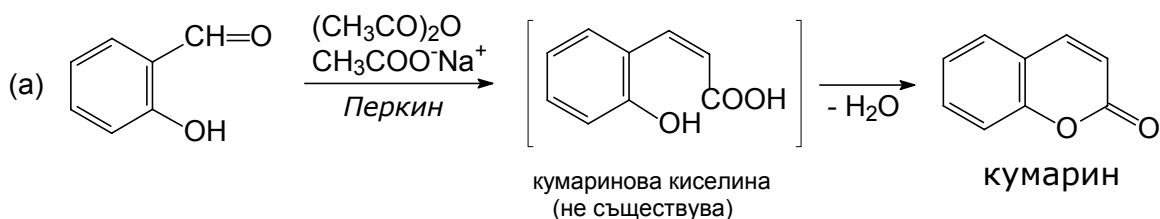


α-L-рамно-
пираноза
(6-дезоксизахар)

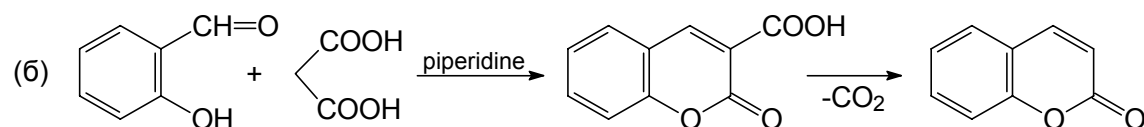
Синтез на кумарини

Кумаринът представлява 2H-хромен-2-он:

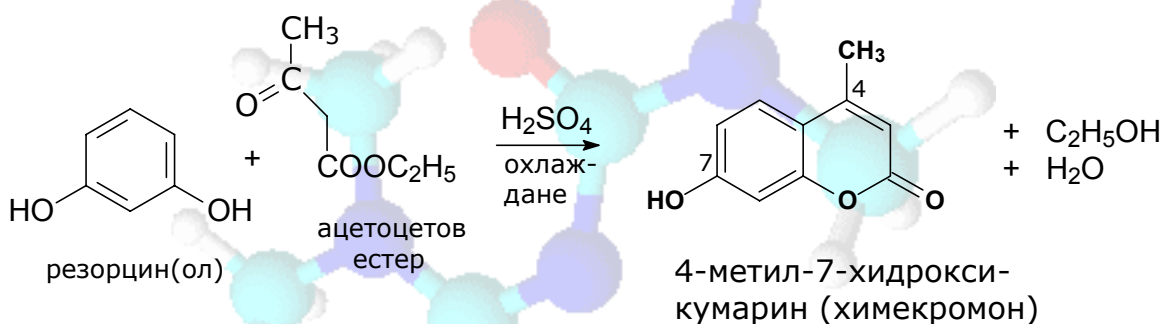
(а) от салицилов алдехид по Перкин:



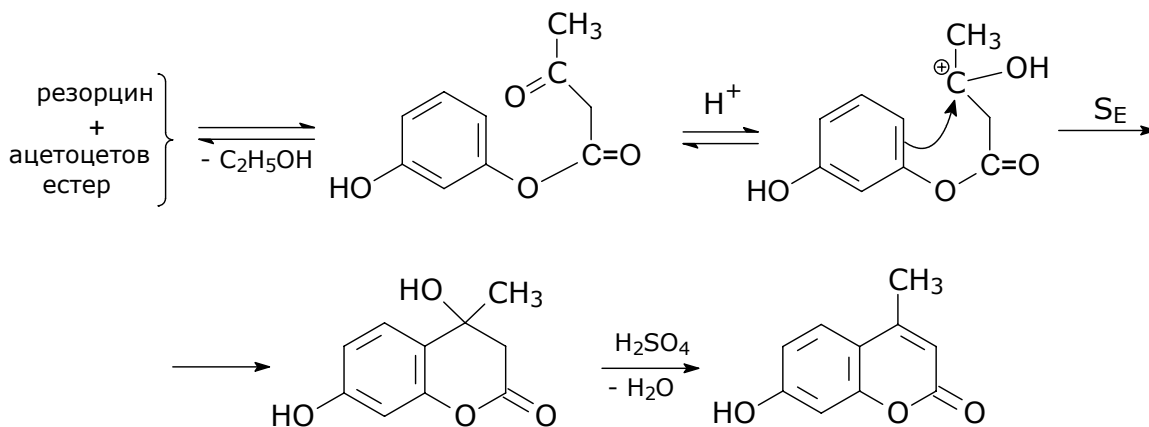
(б) от салицилов алдехид по Кньовенагел:



Получаване на химекромон (Mendiaxon®) — жлъчегонно и спазмолитично средство:



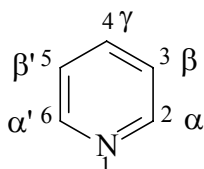
Този метод е познат като синтез на Пехман (*Pechmann, 1883*). Първият стадий е преестерификация, по-нататък следва циклизация чрез електрофилно заместване:



ГРУПА НА ПИРИДИНА

Пиридинът и алкилпиридините (пиколени, лутидини, колидини) се съдържат в каменноугления катран, от където могат да бъдат изолирани чрез фракционна дестилация (наред с анилин, толуидини, хинолин).

Строеж:

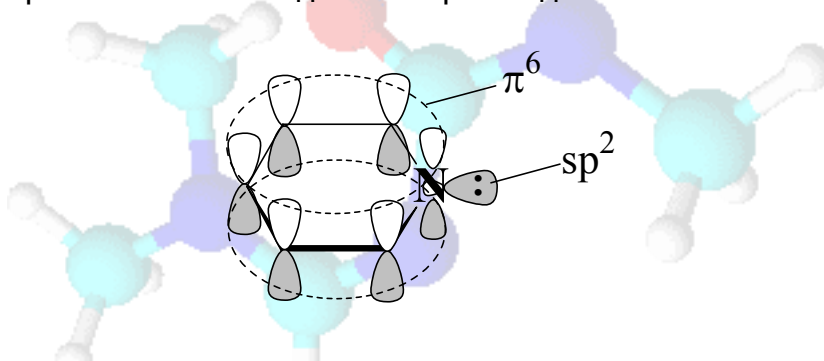


т.к. 115°C

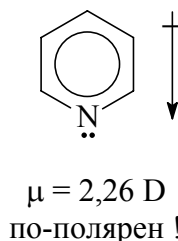
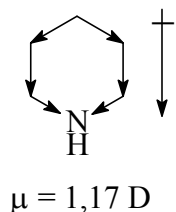
Пиридинът (по IUPAC: **азин**) представлява шест-атомен хетероциклен аналог на бензена, в молекулата на който една метинова група ($-\text{CH}=\text{}$) е заместена с азотен атом. Молекулата на пиридина е равнинна и представлява почти правилен шестоъгълник.

Дължина на връзките: $\text{C} \equiv \text{C}$ 1,39 Å = 139 pm
 $\text{C} \equiv \text{N}$ 137 pm
 (бензен $\text{C} \equiv \text{C}$ 140 pm)

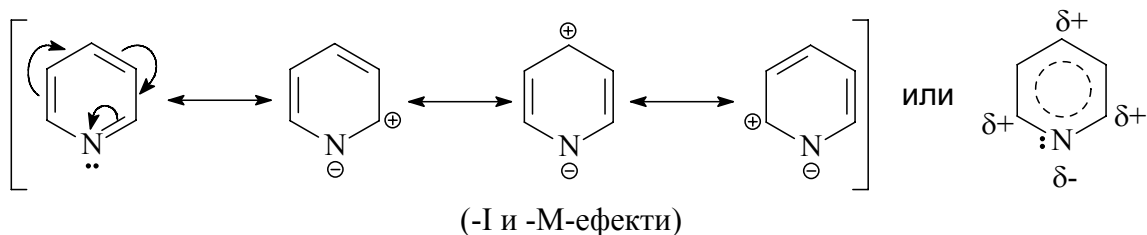
Пиридинът отговаря на правилото на Хюкел за ароматност. Всички C-атоми и N-атом са в sp^2 -хибридно състояние. Петте p -електрона при C-атоми и един електрон от N-атом отбразуват π -електронен секстет, като при N-атом остава sp^2 -орбитала със свободна електронна двойка:



Диполният момент на пиридина е относително голям (2,26 D), което е указание за неравномерно разпределена електронна плътност (за разлика от бензена).

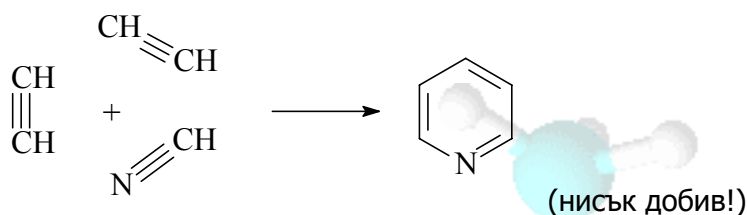


Енергията на делокализация (ΔE_π) при пиридина е 134 кДж/мол (при бензена е 150 кДж/мол). Молекулата е по-нестабилна, следователно ароматността на пиридина не е така добре изразена и той може да се разглежда като дезактивирана ароматна система (подобна на нитробензена):

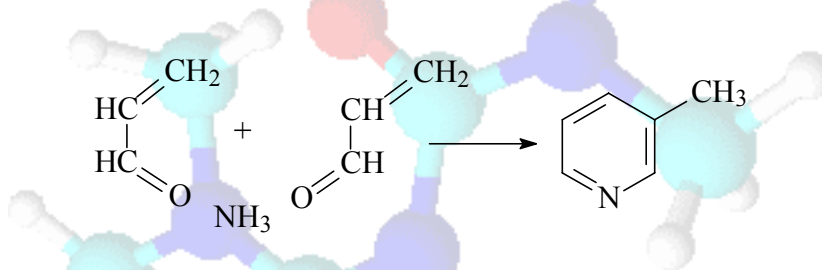


Методи за получаване

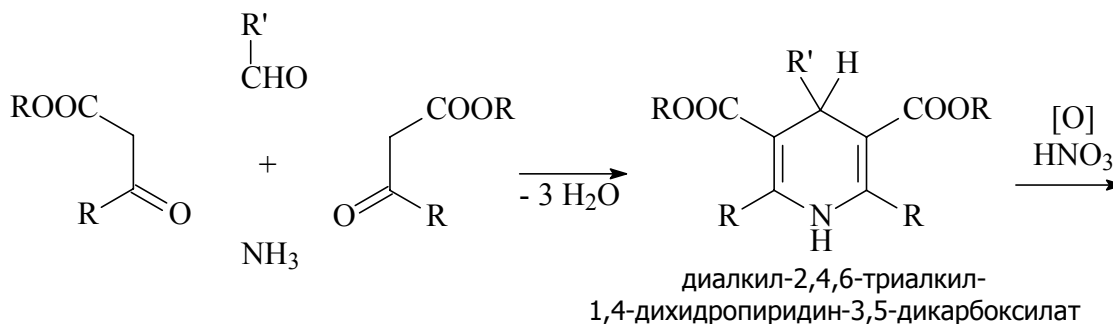
1. От каменовъглен катран: базична фракция (наред с анилин, толуидини, хинолин, пиколени и др.).
2. Чрез циклотримеризация на ацетилен с циановодород при около 400 °C:

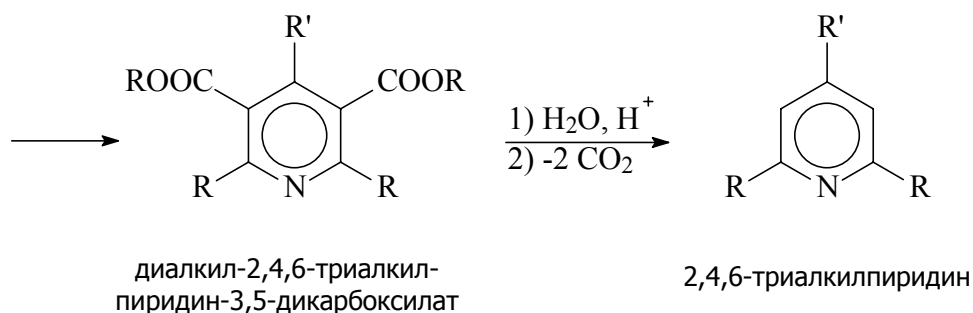


3. От акролеин (2 молекули) и амоняк се получава β-пиколин:



4. **Синтез на Ханч** (Arthur Hantzsch, 1882 г.) – взаимодействие между β-оксоестер (напр. ацетоцетов естер), алдехид (мастен или ароматен), амоняк (или амин). (За *механизма* вж. протокола от лабораторното упражнение.) В първия стадий се получава 1,4-дихидропиридиново производно, което по-нататък се окислява до ароматна система и след хидролиза и декарбоксилиране се превръща в 2,4,6-триалкилпиридин (напр. колидин, R=R'=CH₃):





Първият стадий на този метод служи за синтез на лекарствения препарат *нифедипин* (вж. стр. 8).

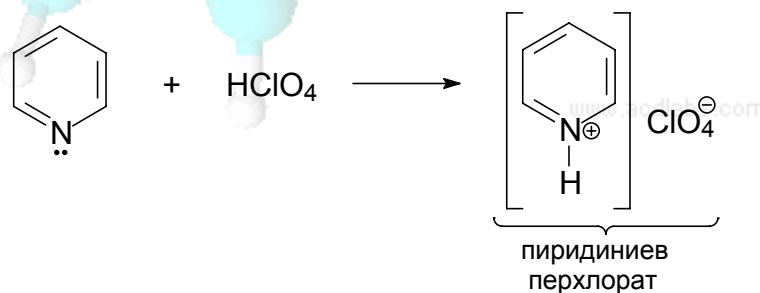
Физични свойства на пиридина: безцветна течност (т. к. 115 °C), смесва се с вода във всяко съотношение; неприятна миризма, токсични пари; много добър органичен разтворител.

Химични свойства:

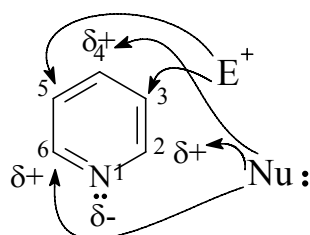
- Базичност:** анилин: $pK_b = 9,42$
(средна) пиридин: $pK_b = 8,82$
дава соли! пиперидин: $pK_b = 2,80$

р
а
с
т
е

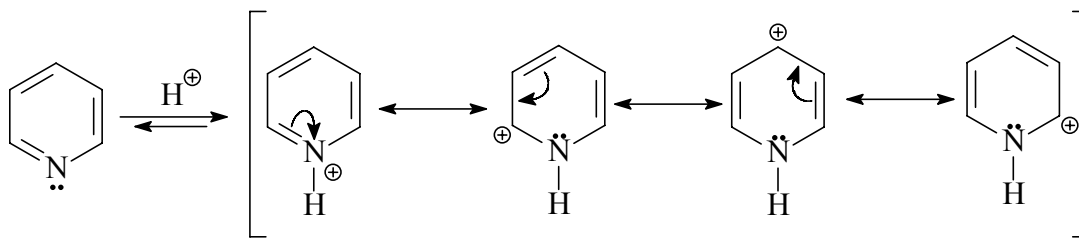
Наличието на свободна електронна двойка при *N*-атом в молекулата на пиридина обуславя неговите базични свойства. Той е малко по-силна база от анилина. Дава соли със силните минерални киселини (хидрохлориди, хидробромиди, сулфати, нитрати, фосфати и т. н.), напр. с перхлорната киселина:



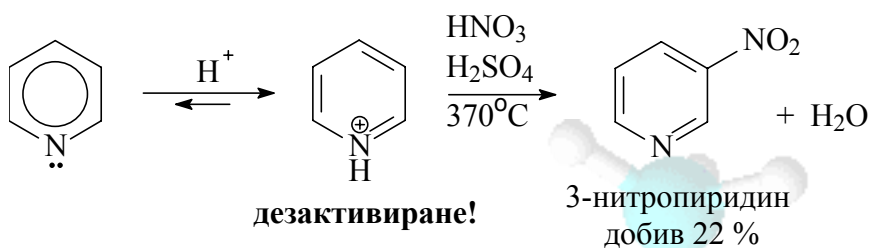
Поради неравномерно разпределената електронна плътност електрофилните реагенти атакуват с предпочитание 3-то и 5-то място (β -място), а нуклеофилните α -, α' - и γ -място (2-ро, 4-то и 6-то място):



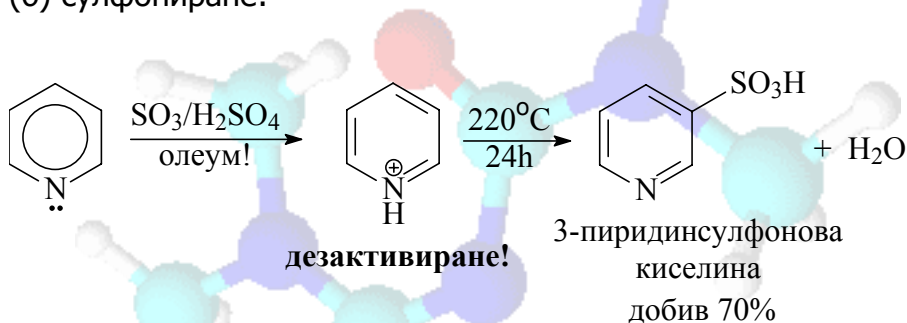
2. **Реакции на S_E**: протичат трудно, с ниски добиви ⇒ **на β-място!** В кисела среда пиридинът се дезактивира допълнително поради делокализация на положителния заряд:



(а) нитриране – при твърди условия:

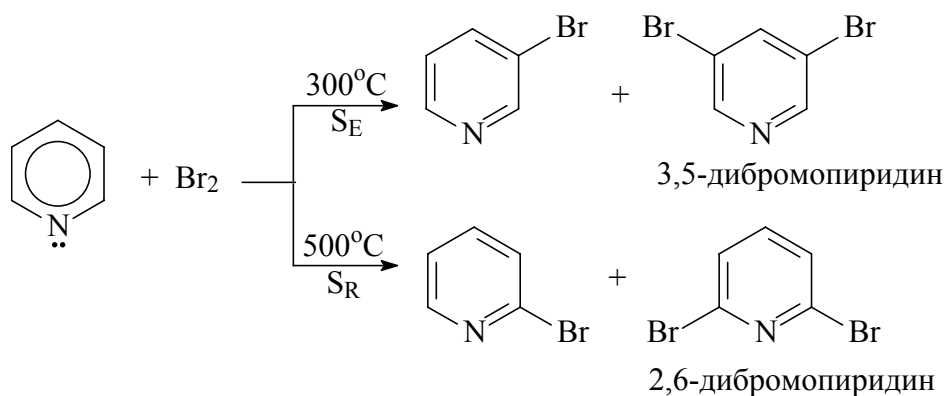


(б) сулфониране:



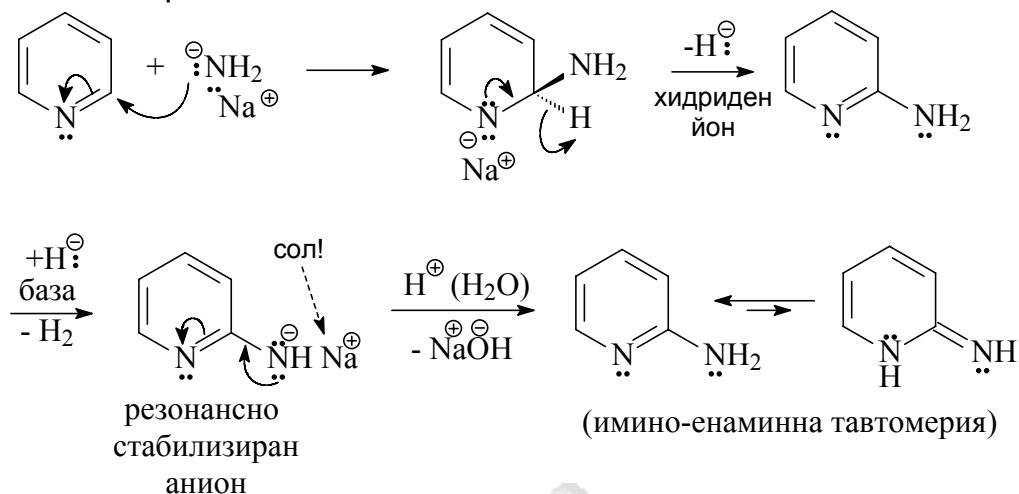
Със серен триоксид пиридинът дава стабилен комплекс **C₅H₅N·SO₃**, който се използва за сулфониране на други ароматни съединения (вж. при фуран и пирол).

(в) халогениране – протича различно в зависимост от температурата:



3. Реакции на S_N (разлика от бензен!) – протичат на α -, α' - и γ -място:

(а) **реакция на Чичибабин** (1914 г.): с натриев амид се получава α -аминопиридин:

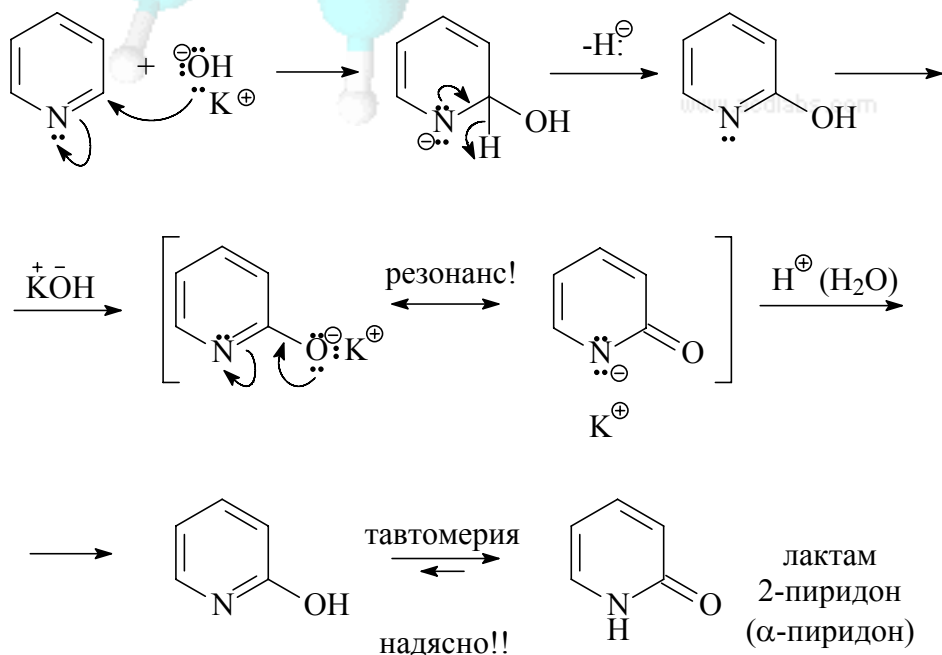


Алексей Евгеньевич Чичибабин (1871 – 1945)

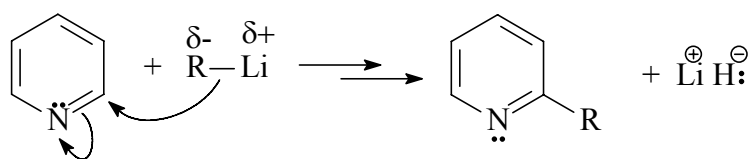
- Завършил химия във Московския университет 1892 г.;
- Отначало преподавал частни уроци, извършвал случайни анализи, пишел кратки бележки във вестници за научни прояви.
- 1899 – 1909 Москва, Селскостопански институт;
- 1901 – 1911 професор в Московския университет; академик 1928 – 1936 г. (през 1936 г. му е отнето званието "академик" поради емиграция във Франция).
- Ленинска награда – 1926 г.
- от 1930 г. живее и работи във Франция;

Аналогични реакции на S_N :

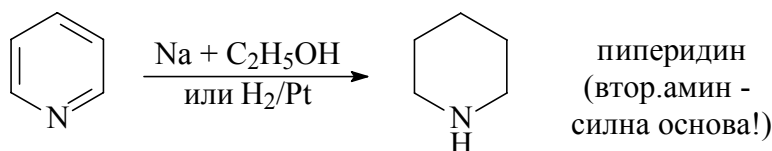
(б) с калиева основа:



(в) с $R-Li$ протича алкилиране на α -място:

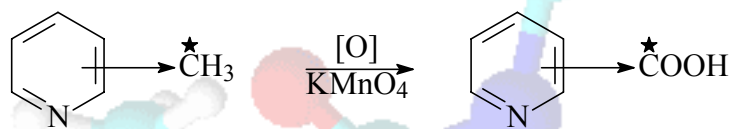


4. **Редукция:** протича по-лесно отколкото при бензена! Например може да се осъществи с натрий и етанол:



5. **Окисление.** Пиридиновият пръстен общо взето е стабилен; напр. разтвор на CrO_3 в пиридин е добър окисляващ реагент, образува се стабилен комплекс. Обаче с водороден пероксид пиридинът се окислява до важно производно – пиридинов *N*-оксид!

При окисление на пикolini (метилпиридины) с $KMnO_4$ се получават съответните пиридинкарбоксилни киселини:



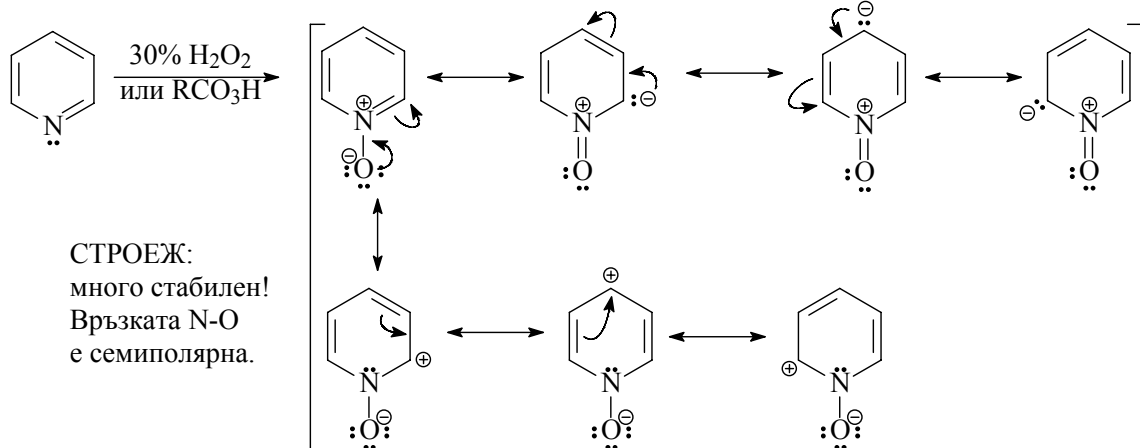
6. ***N*-Алкилиране:**



Тези соли са ДЕТЕРГЕНТИ, например: цетилпиридиниевият бромид ($R=C_{16}H_{33}$) (оста-тъкът $-C_{16}H_{33}$ се нарича цетил).

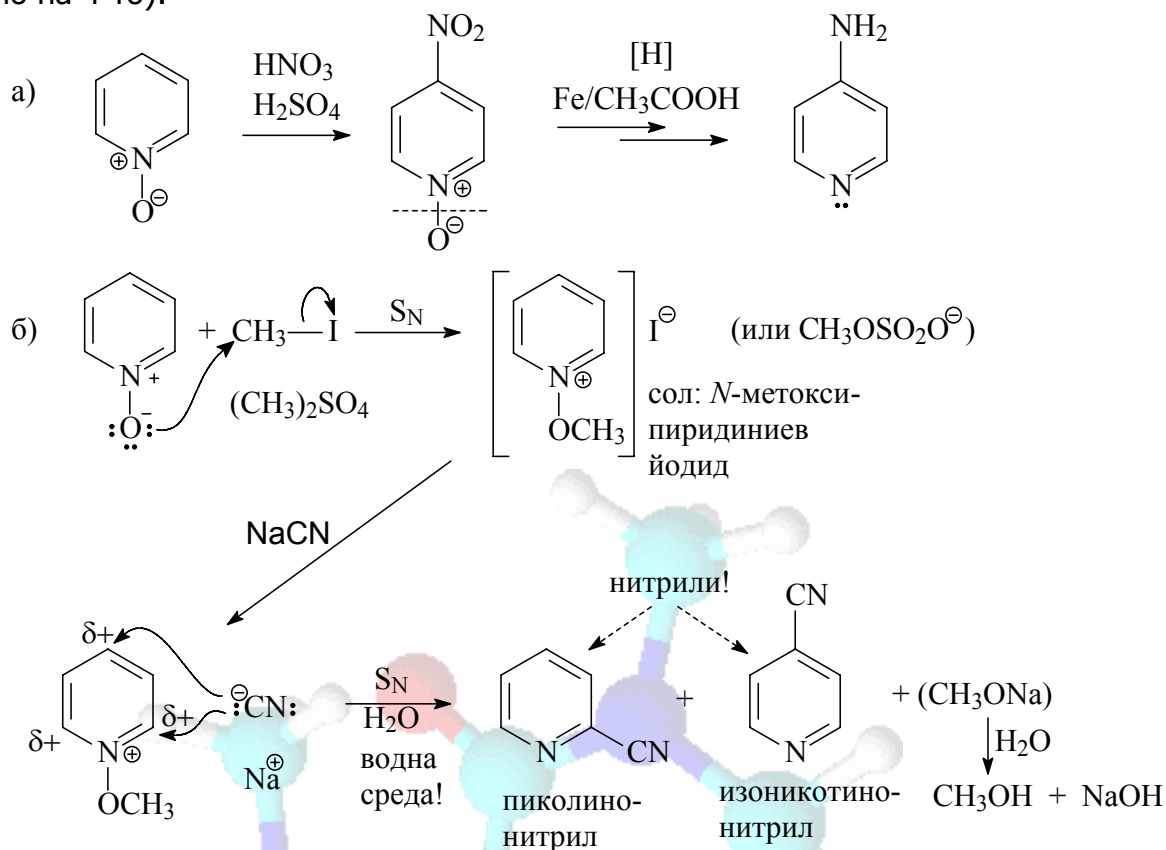
Производни на пиридина

1. **Пиридинов *N*-оксид:**



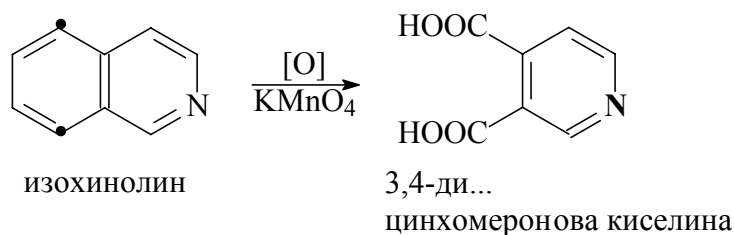
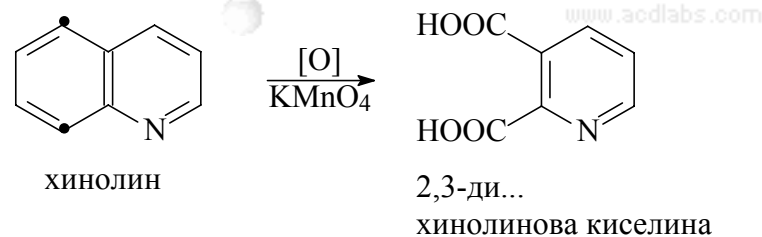
Отнася се като активирана аром. система!

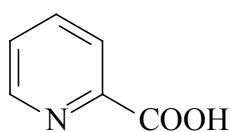
Това особено поведение на пиридиновия N-оксид се обяснява с характерното разпределение на електронната плътност. Встъпва в реакции на S_E и S_N . Във всички случаи заместването протича на 2-ро, 4-то или 6-то място (главно на 4-то):



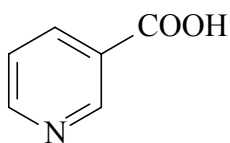
2. Киселини на пиридина

Получават се при окисление на съответните пиколени или алкилпиридины. Тези киселини лесно се декарбоксилират.

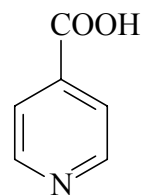




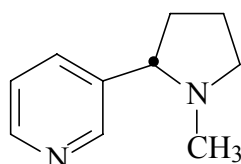
пиколинова киселина



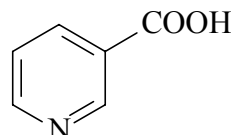
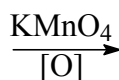
никотинова киселина



изоникотинова киселина



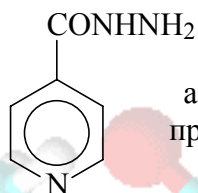
НИКОТИН



3. Производни с биологична активност

(а) лекарствени вещества:

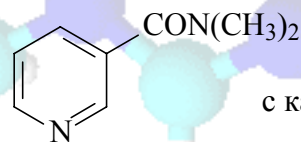
1. ХИНК:



анти tubеркулозен препарат! (Римицид)

(Хидразид на ИзоНикотиновата Киселина)

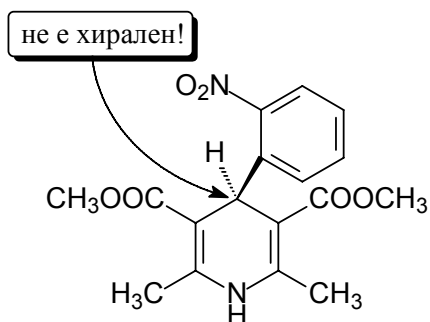
2. Кордиамин:



Аналептик,
с камфороподобно действие.

диетиламид на
никотиновата киселина

3. Нифедипин (Adalat®-Bayer):



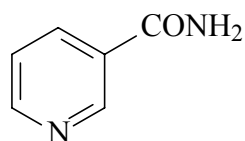
Важно лекарствено вещество:

Ca⁺⁺-антагонист (коронарен вазодилатор).
Нестабил при съхранение на светлина -
търпи фотоокисление!

диметил-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дихидропиридин-3,5-дикарбоксилат

(б) витамини:

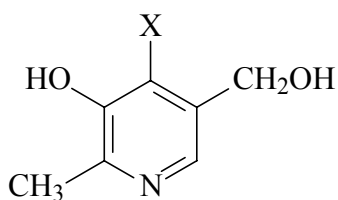
1. Витамин В₃ (никотинамид) – PP-фактор:



никотинамид

При авитаминоза:
Заболяване на кожата - пелагра.

2. Витамин В₆:



витамини В₆

пиридоксин	X = CH ₂ OH
пиридоксал	X = CHO
пиридоксамин	X = CH ₂ NH ₂

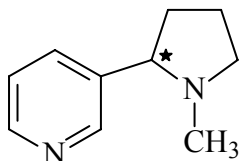
Прилагат се при кожни заболявания, изгаряния, радиово и рентгеново облъчване.

(в) Алкалоиди* - природни *N*-съдържащи съединения с изразена биологична активност. Намират широко приложение в медицината. Принадлежат към различни химични класове.

А. Производни на пиридина:

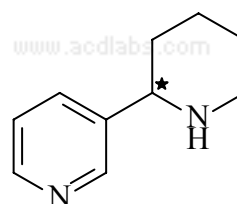
1. **Никотин**

3-(*N*-метил-2-пиридил)-пиридин:
съдържа се в листата на тютюна (*Nicotiana tabacum*). Силно отровен – летална доза 30-60 мг за 70-75 кг телесна маса.



Той е масловидна течност с т. к. 246 °C; влияе върху централната нервна система, повишава кръвното налягане, участва дишането и пулса.

2. **Анабазин** (от *Anabasis aphylla*) 2-(3-пиридил)-пиперидин:

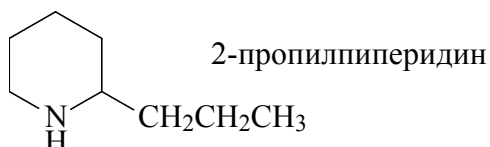


Изомер е на никотина и има подобно физиологично действие. Намира приложение като инсектицид. Производно е и на пиперидина.

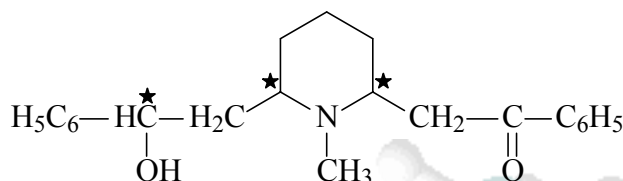
* От пиридиновите алкалоиди е добре да се запомнят структурите на никотина, анабазина, атропина и кокаина.

Б. Производни на пиперидина

1. **Кониин** – съдържа се в бучиниша (*Conium maculatum*). Силно отровен, с ограничено медицинско приложение. С него е бил екзекутиран Сократ.

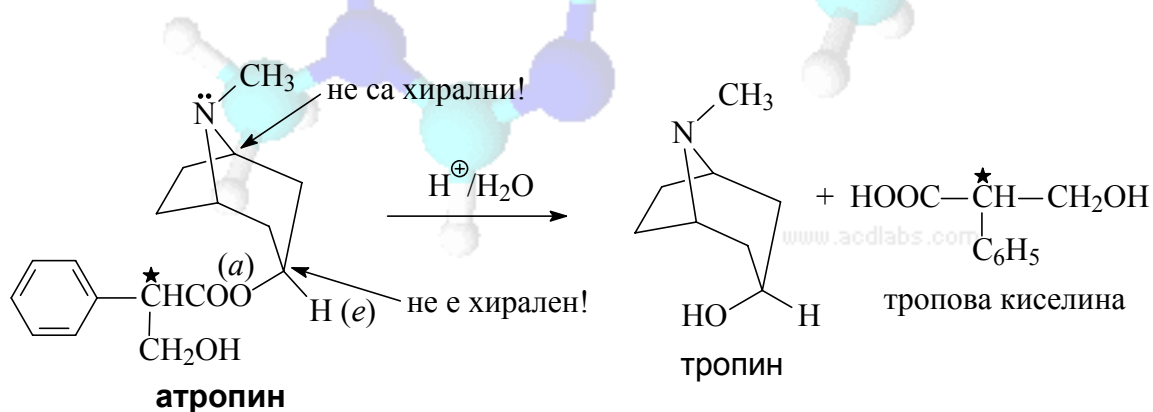


2. **Лобелин** – изолиран от растението лобелия (*Lobelia inflata*). Аналептик. Има никотиноподобно действие. Използва се като заместител на никотина в препарати за отказване от тютюнопушене.



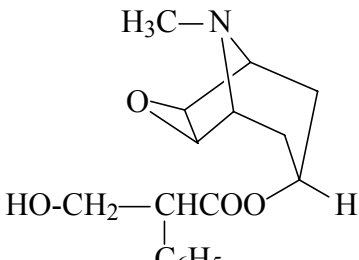
В. Алкалоиди от тропанов тип (съдържат пиперидинов пръстен):

1. **Атропин** – съдържа се в корените и листата на лудото биле - (*Athropa belladonna*) и на бляна (*Hyoscyamus niger*). Представлява естер на аминокислотата **тропин** с оптичноактивната **тропова киселина**, до които се разпада при хидролиза:

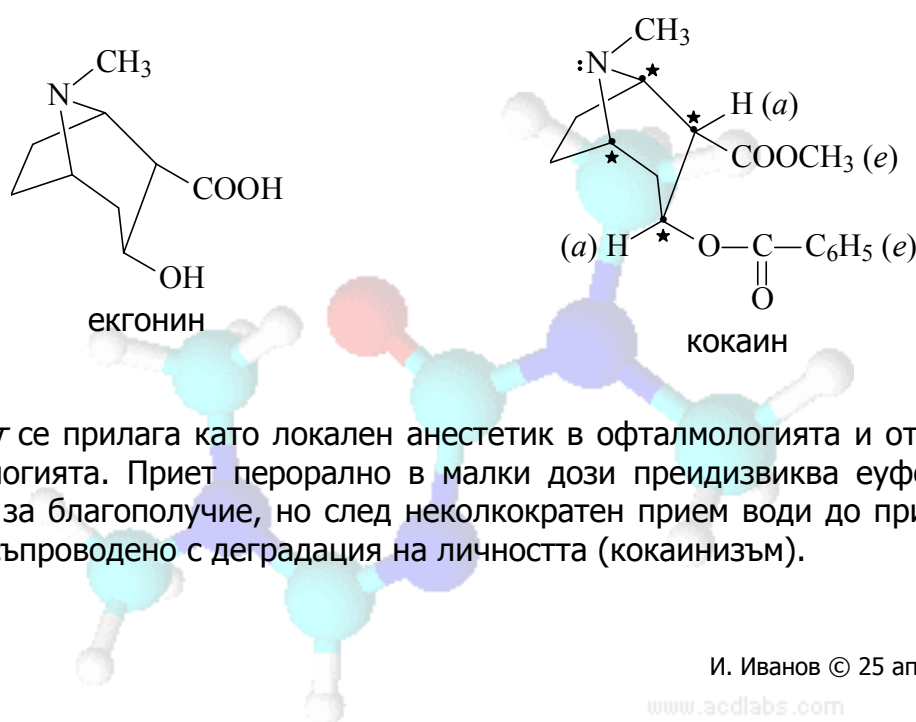


Атропинът е рацемична смес, докато в структурата на хиосциамин участва L-тропова киселина и затова той е с два пъти по-силно изразено фармакологично действие. Използва се широко в терапията като спазмолитик, мидриатично средство.

2. Скополамин:

	Съдържа се в татула (<i>Datura stramonium</i>), в бляна и др. Химически представлява епоксидиран атропин. Биологичната активност и приложението му са подобни на атропина. При прилагане действа като детектор на лъжата на хора в хипноза.
---	--

3. Кокаин – наркотик; съдържа се в листата на храста *Erythroxylon coca*. Химически представлява двоен естер на бензоената киселина и метанола с хидрокситропанкарбоксилната киселина, известна като *екгонин*.

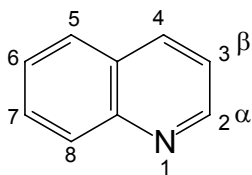


Кокаинът се прилага като локален анестетик в офталмологията и оториноларингологията. Приет перорално в малки дози преизвиква еуфория и усещане за благополучие, но след неколнократен прием води до пристрастяване, съпроводено с деградация на личността (кокаинизъм).

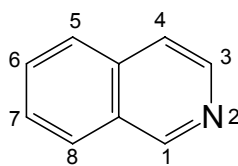
И. Иванов © 25 април 2006

www.acdlabs.com

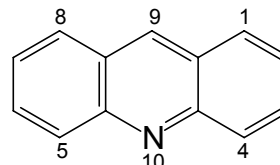
Хинолин, изохинолин и акридин



бензо[*b*]пиридин
т.к. 237°C
ХИНОЛИН



бензо[*c*]пиридин
т.т. 24°C
ИЗОХИНОЛИН



добензопиридин
бензо[*b*]хинолин
АКРИДИН

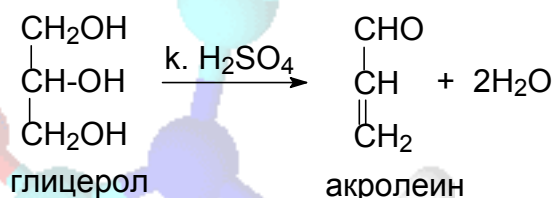
1. Хинолин

Получаване:

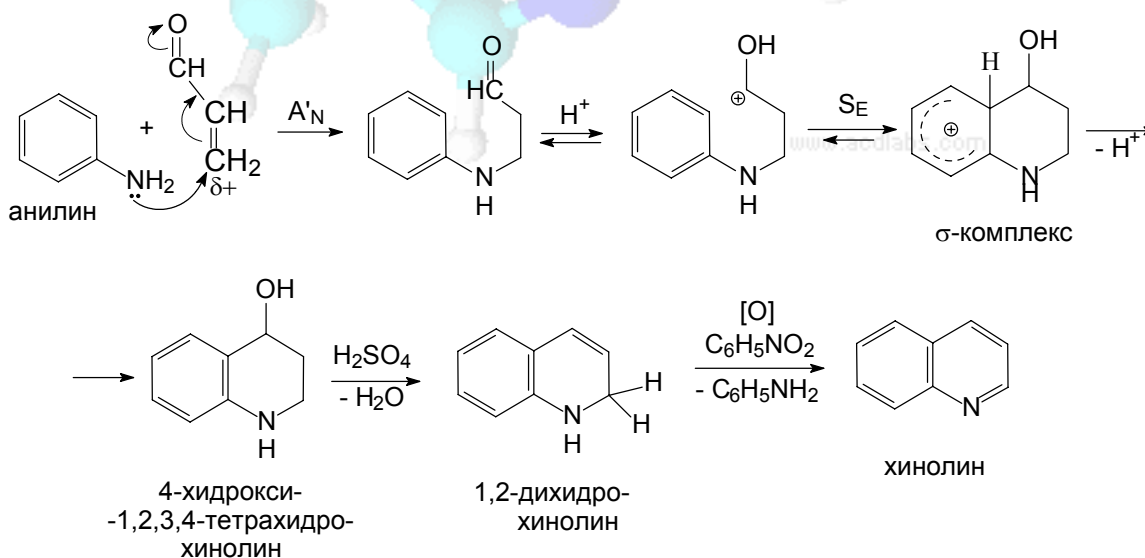
(а) Синтез на Скрауп (Skraup, 1880 г.):

Исходни вещества:

- (1) анилин
- (2) глицерол
- (3) конц. сярна киселина
- (4) нитробензен
- (5) Fe^{II}SO₄



Fe^{II}SO₄ — играе ролята на инхибитор (като електронопреносител в окислително-редукционния процес забавя скоростта на реакцията).

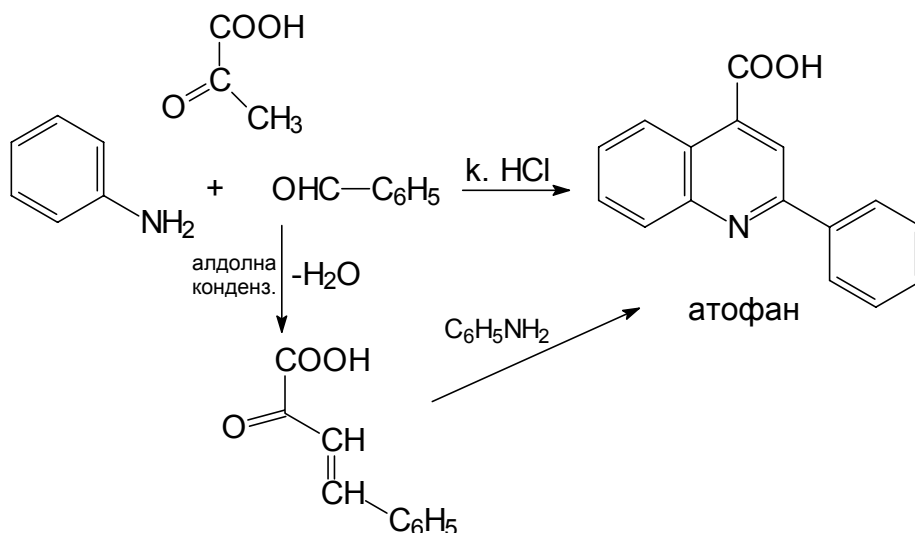


(б) Синтез на Дьобнер-Милер (O. Doebner, W. Miller, 1883)

Пример - синтез на *атофан*; изходни вещества:

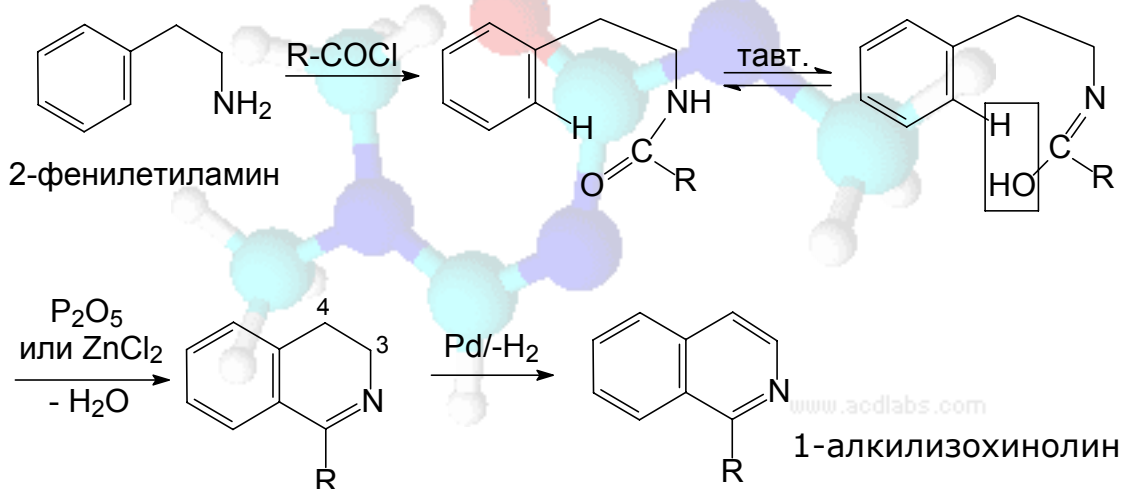
- (1) Анилин; (2) α -Кетокиселина; (3) Алдеhid

ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ

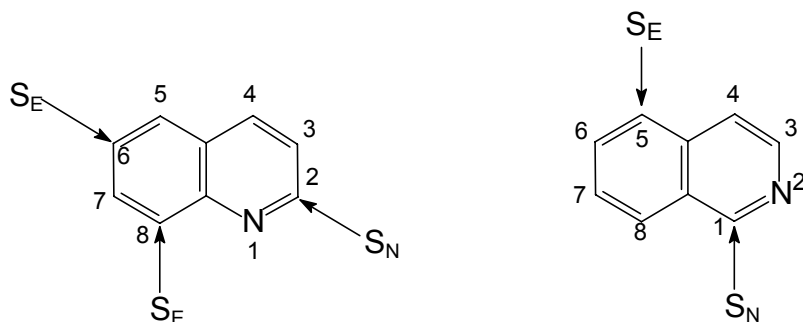


2. Изохинолин

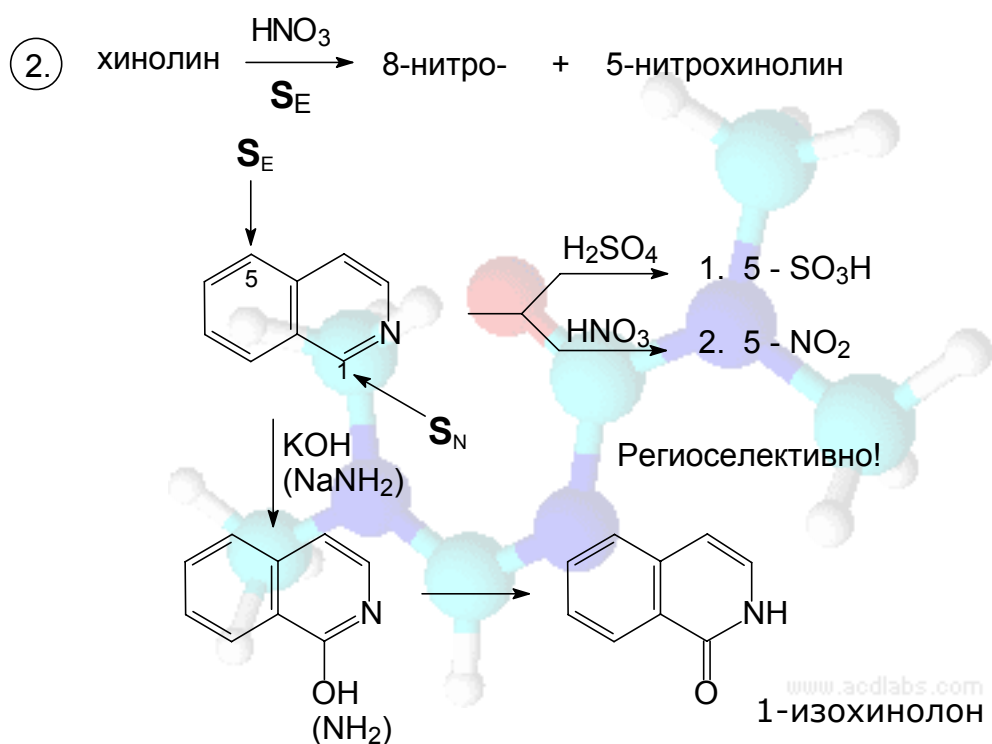
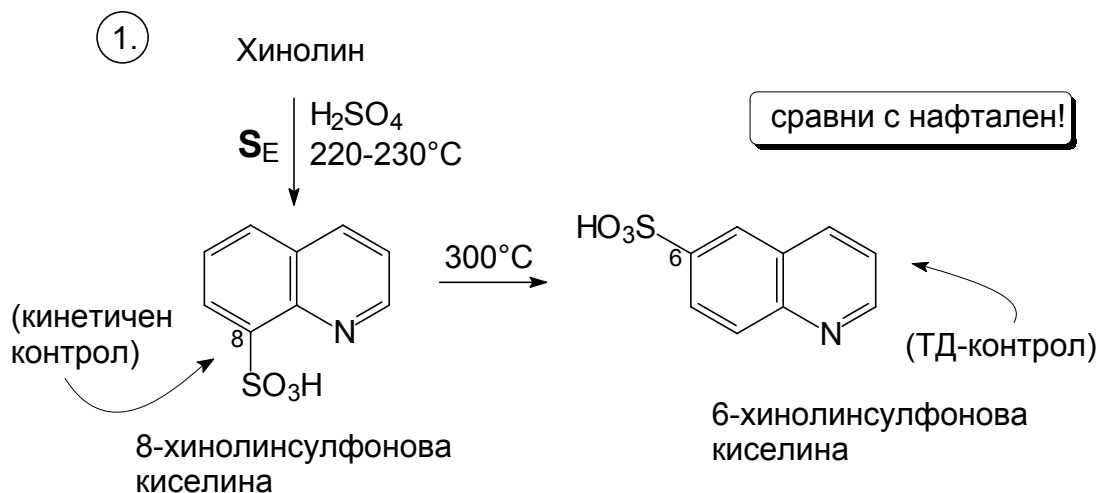
Синтез на Бишлер-Напйералски (A. Bischler, B. Napieralski, 1893):



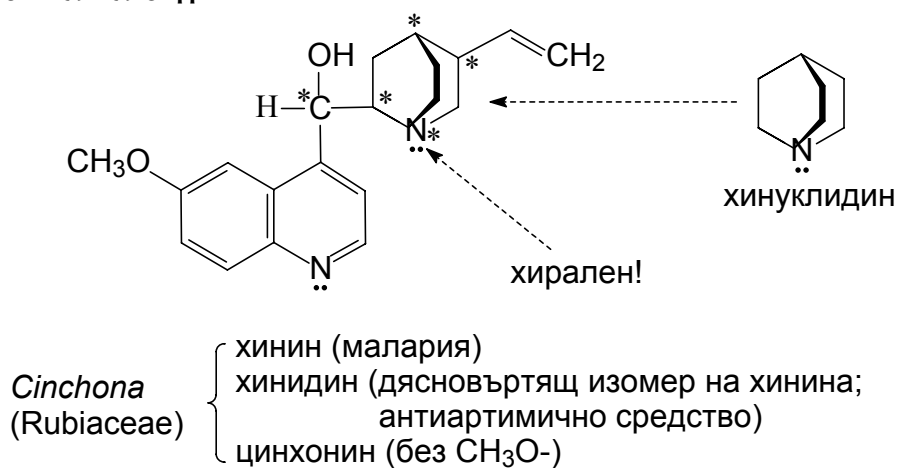
II. Химични свойства: слаби основи! Реакциите S_E протичат винаги в бензеновото ядро, тъй като пиридиновото е дезактивирана ароматна система! Обратно, реакциите S_N протичат в пиридиновото ядро.



ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ

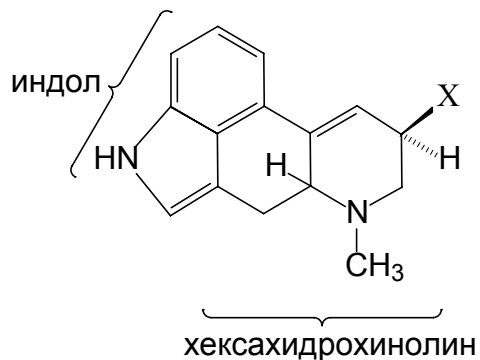


Хинолинови алкалоиди:



ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ

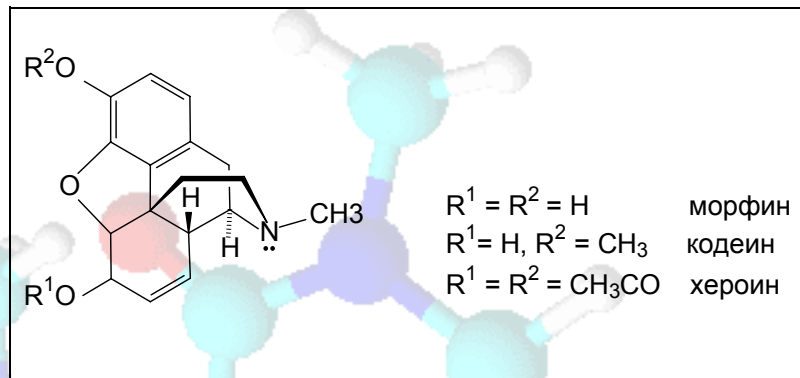
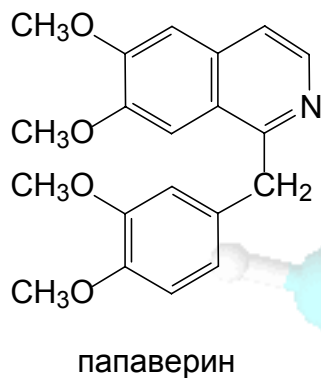
Ерготови алкалоиди ("мораво рогче" — гъбички по ръжта) - към хинолиновите алкалоиди:



X = COOH лизерг(ин)ова к-на

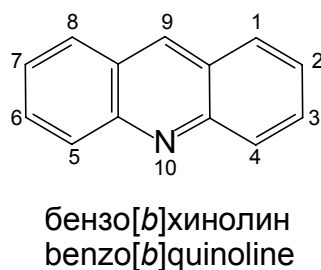
X = CONEt₂ "LSD" предизвиква състояние, подобно на шизофрения (от Liserginsaeure-diethylamid)

Изохинолинови алкалоиди — алкалоиди на мака (*Papaver somniferum*):

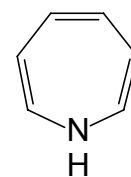
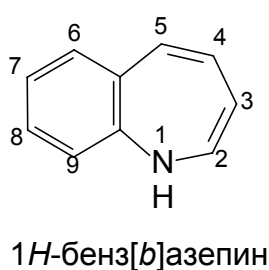


Папаверинът, морфинът и кодеинът се съдържат в опия — изсушен латекс от маковото растение.

Акридин:



Бензазепини:

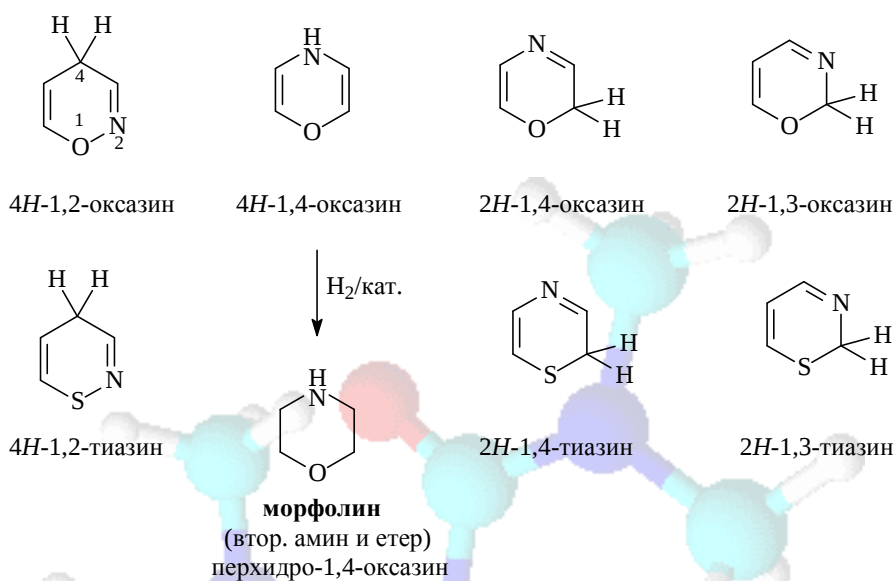


Хетероциклени съединения – шестатомни цикли с два хетероатома

ОКСАЗИНИ, ТИАЗИНИ, ДИАЗИНИ

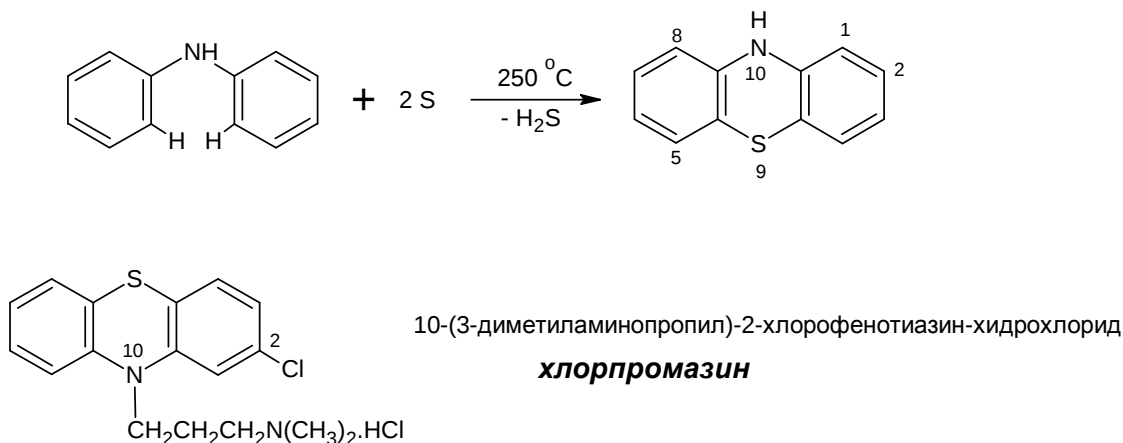
(вкл. хиназолини и диазепини)

1. **Оксазини, тиазини** – номерацията започва винаги от по-старшия хетероатом (кислород или сяра), а азотният атом следва да получи по-малък номер. Строежът им е неароматен, т. е. имат химични свойства на ненаситени съединения. Мястото на двойните връзки се означава в названието чрез посочване на „допълнителния“ водороден атом при наситен въглероден атом от пръстена. Следните примери илюстрират номенклатурните правила:

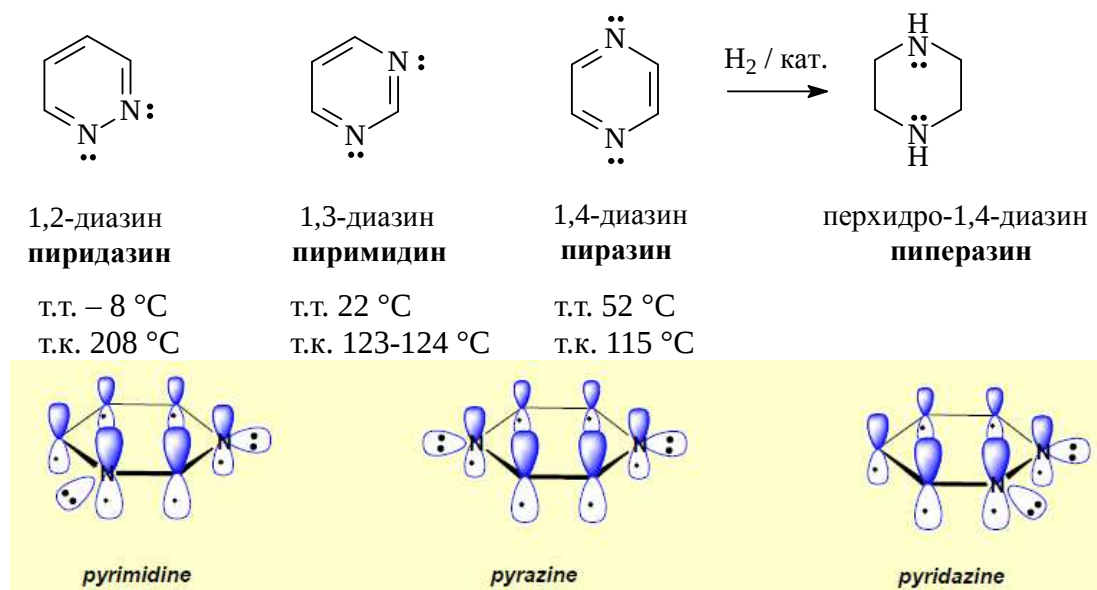


Морфолинът е често използван вторичен амин (силна база и добър нуклеофил) и участва в молекулите на редица лекарствени вещества. Получава се по-евтино от „диетаноламин“ $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ (вж. там) чрез циклизация с обезводняващо средство (сярна киселина).

В лекарствената химия е популярна молекулата на **фенотиазина** (10H-добензо-1,4-тиазин), чиито N-заместени производни от типа на **хлорпромазина**, посочен по-долу, се използват като психофармакологични средства (транквилизатори). Самият **фенотиазин** може да се получи при нагряване на дифениламин със сяра:



2. **Диазини** – те са ароматни съединения, могат да се разглеждат като аналози на бензена, в който две метинови групи са заменени с азотни атоми. По *Ханч-Видман* се назовават като диазини, но имат и широко известни и *предпочитани* тривиални наименования:



При всеки от азотните атоми има по една свободна sp^2 -електронна двойка, извън π -електронния ароматен секстет, която може да координира по един протон. Това ще рече, че диазините са бази (основи), но те са значително по-слаби бази от пиридина (Таблица 1). Освен това – поради наличие на два електроотрицателни атома в пръстена си – са още по-силно дезактивирани ароматни системи, отколкото пиридина. Ето защо при тях реакциите на електрофилно заместване S_E (сулфониране, нитриране и др.) са неприложими, докато напротив, реакциите на нуклеофилно заместване S_N (от типа *реакция на Чичибабин*) протичат добре. Диазините са разтворими във вода, тъй като лесно образуват водородни връзки с нейните молекули и добре се солватират. Самият пиримидин например се топи при стайна температура (22 °C) и кипи при 124 °C.

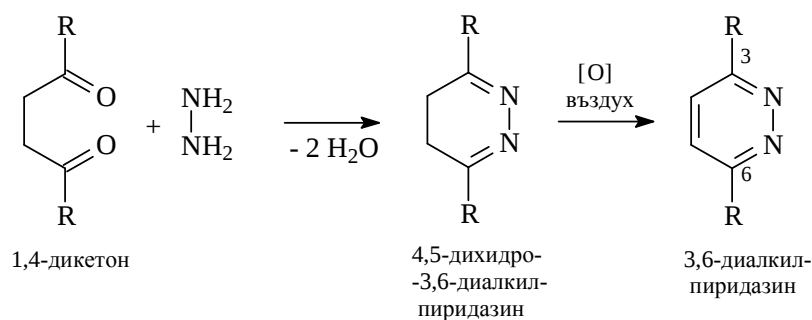
Таблица 1: Базичност на диазините в сравнение с пиридина

Диазин	пиридазин	пиримидин	пиразин	пиридин (срв.)
Базичност* (pK_B)	11.7	12.7	13.35	8.9

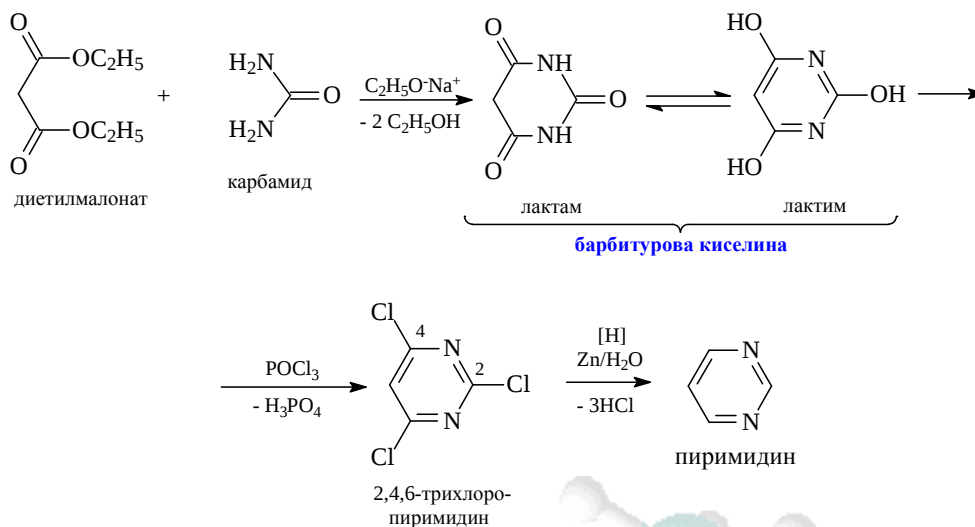
* По-ниски стойности на pK_B съответстват на по-силна основа.

3. Синтез на диазини:

(а) **синтез на пиридазини** – от 1,4-дикетони с хидразин. Образува се цикличен хидразон, който лесно се окислява на въздуха до ароматно съединение:

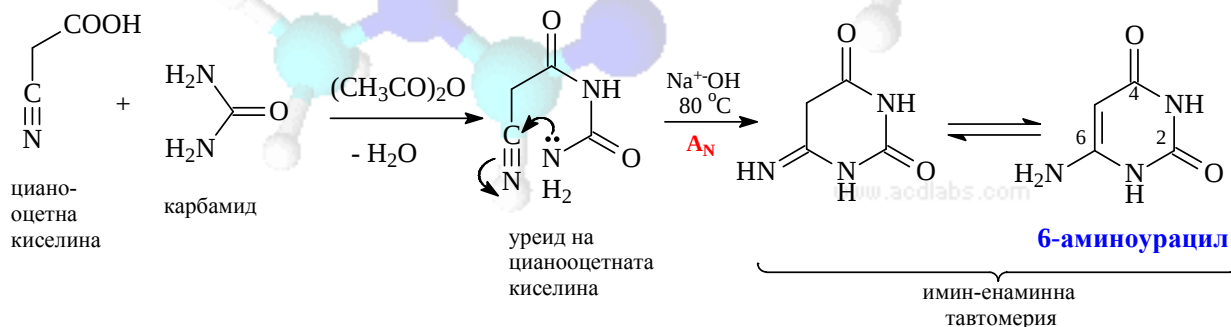


(б) синтез на пиримидини – от малонов естер и карбамид в присъствие на кондензационно средство натриев етоксид през **барбитурова киселина**:

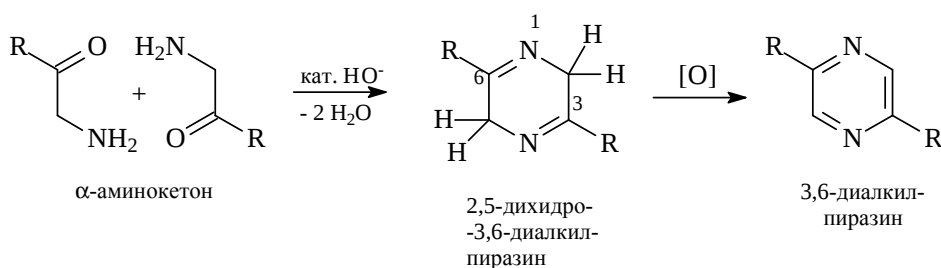


Лактимният тавтомер в горната схема дава с фосфорилхлорид 2,4,6-трихлоропиримидин, трите хлорни атома на който се отстраняват чрез редукция с цинк и вода. Самата барбитурова киселина е синтезирана за пръв път от *Адолф фон Байер* (1864 г.) по този метод.

Специален случай е синтезът на 6-аминоурацил, който е важен продукт и може по-нататък да се използва, например за получаване на *пуринови производни* чрез синтеза на Траубе (вж. там). 6-Аминоурацилът се образува лесно в два стадия от цианооцетна киселина и карбамид по схемата:

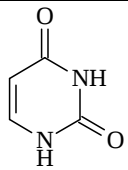
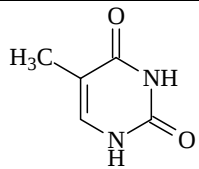
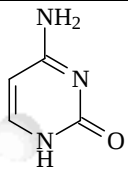
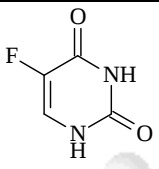


(в) синтез на пиазини – от две молекули α -аминокетони, които търпят двойна взаимна азо-метинова кондензация и се циклизират отначало до 3,6-дихидро-производно, което се окислява до ароматен 2,5-дизаместен пиазин:

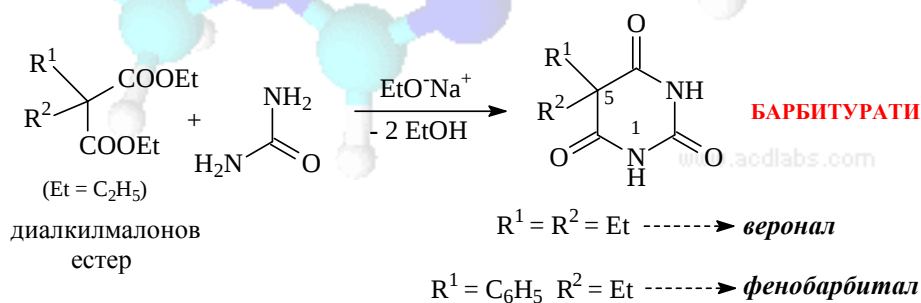


4. Производни с биологична активност:

(а) пиримидинови бази в нуклеиновите киселини (нуклеобазы) и техни аналози:

Урацил [2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-пиримидиндион] съдържа се в РНК	
Тимин [5-метил-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -пиримидин-2,4-дион] съдържа се в ДНК	
Цитозин [4-амино-1 <i>H</i> -пиримидин-2-он] съдържа се в РНК и в ДНК	
5-Флуороурацил (5-FU) – антиметаболит, използва се широко за химиотерапия на ракови заболявания*.	

(б) барбитурати – лекарствени вещества със сънотворно действие. Между тях има също анксиолитици, антиконвулсанти и анестетици. Получават се по общата реакция за синтез на барбитурова киселина, като се излиза от подходящо заместени диалкилмалонови естери:



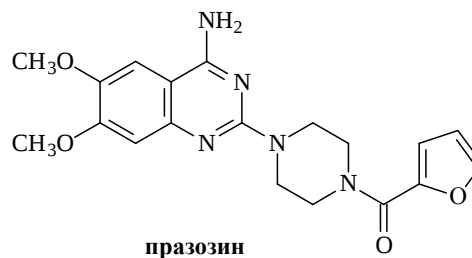
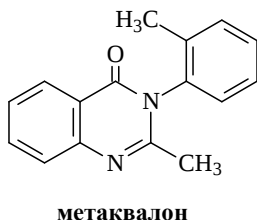
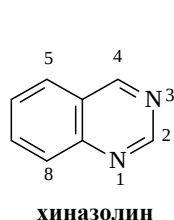
Барбитуровите киселини ($pK_A \sim 4$) са силни почти колкото оцетната киселина ($pK_A = 4.75$) и техните алкални соли са добре разтворими във вода. Например натриевата сол на вероната се нарича *барбитал* (1902 г. – *Емил Фишер*). До 2007 г. са били синтезирани повече от 2550 барбитурати, от които само около 50 са намерили клинично приложение по света досега. Най-напред в медицината е бил използван барбиталът (1903 г.), а фенобарбиталът е пуснат на пазара през 1912 г.

По-късно някои от барбитуратите са били изместени от бензодиазепините (вж. стр. 5), които са по-малко токсични при свръхдозироване.

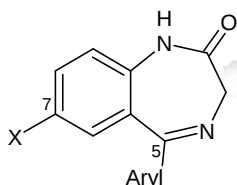
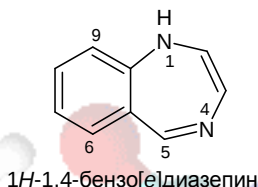
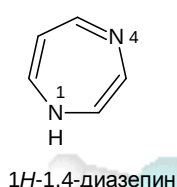
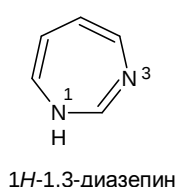
* Като флуорен аналог на урацила, 5-флуороурацилът инхибира ензима *тимидилат-синтаза* и така блокира синтеза на нуклеозида *тимидин*. Това възпрепятства репликацията на ДНК и води до умиране на клетките.

5. Хиназолин – представлява бензо[*d*]пиримидин (вж. формулата по-долу).

От тази група са известните лекарствени вещества **метаквалон** (хипнотик) и **празозин** (анти-хипертензивен препарат на *Pfizer* под името *Minipress*[®]).

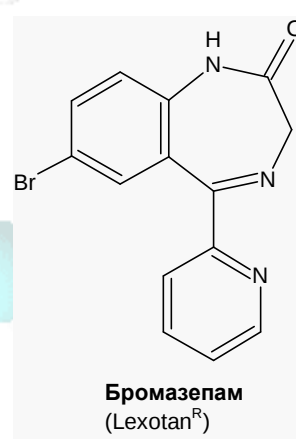


6. Диазепини – седематомни пръстени с два азотни хетероатома. По-долу са илюстрирани два от възможните многобройни изомери: **1*H*-1,3-дiazepин** и **1*H*-1,4-дiazepин**. Важни лекарствени средства са производните на **1*H*-1,4-бензо[*e*]дiazепин**^{*}, т. нар. бензодиазепинови транквилизатори:



7-*X* = Cl, Br, NO₂ и др.

5-Aryl = C₆H₅, заместен фенил, 2-пиридил и др.



По IUPAC наименованието на **бромазепама** ще бъде:

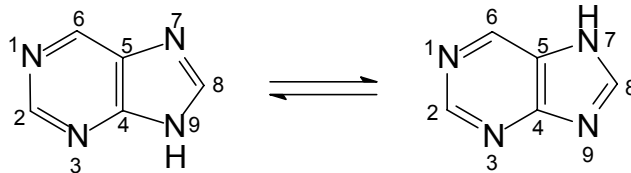
7-бромо-5-(пиридин-2-ил)-1,3-дихидро-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он

^{*} В литературата се срещат още следните систематични наименования:
1*H*-1,4-бензодиазепин, 1*H*-бензо[*e*][1,4]дiazепин и др.

Хетероциклени съединения с кондензирани ядра

ГРУПА НА ПУРИНА (+ пуринови алкалоиди)

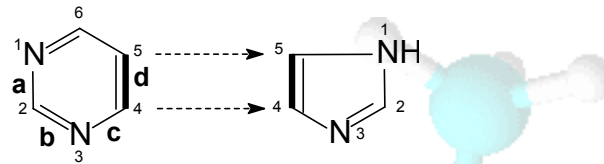
Номенклатура, номерация: тривиално наименование - **пурин**



имидазо[4,5-d]пиримидин

по-старши хетероцикъл

Номенклатура:

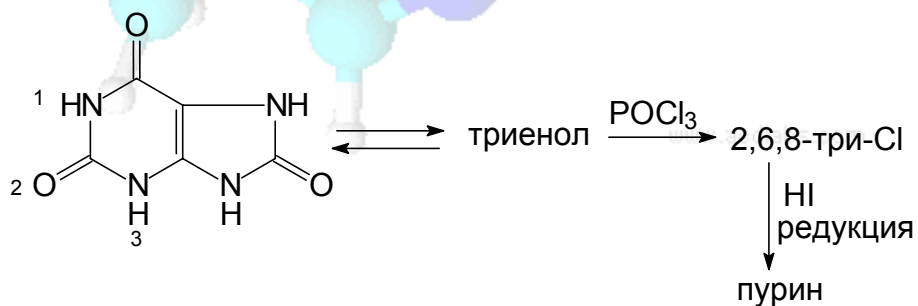


пиримидин

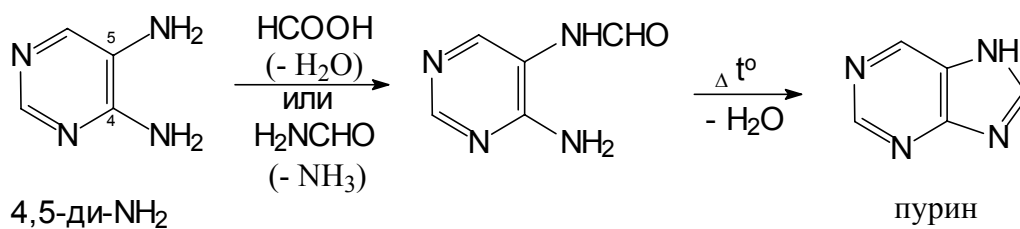
имидазол

1. Получаване

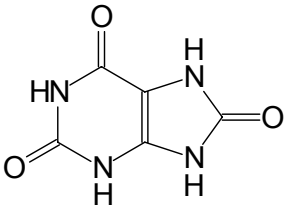
а) от пикочна киселина:



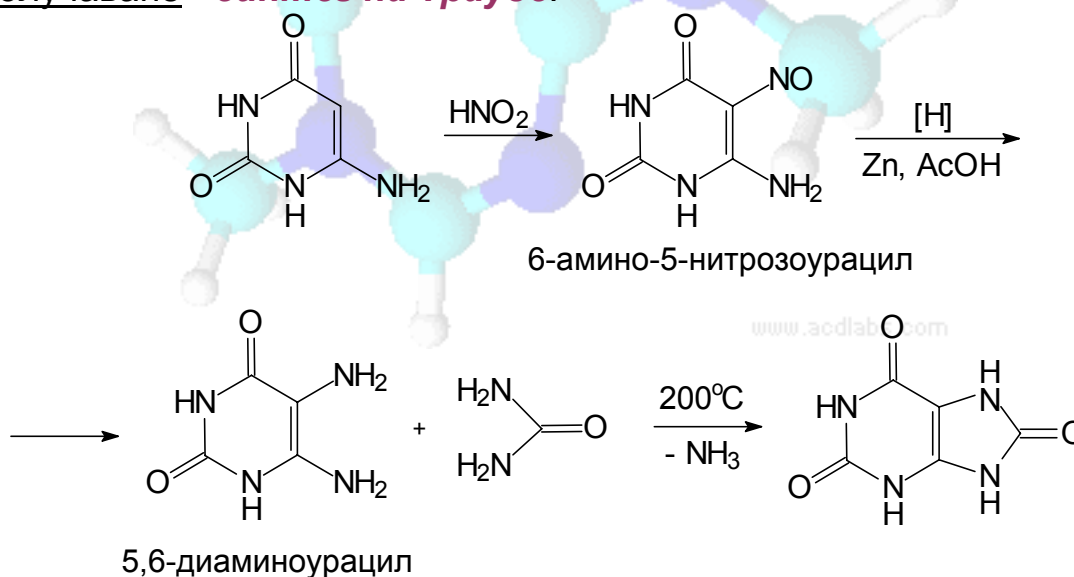
б) от 4,5-диаминопиримидин:



2. Кислородни производни

 Acidum uricum Uric acid Harnsäure Мочевая кислота	а) <u>Пикочна киселина</u> - безцветни кристали; соли - урати (бъбречни камъни); съдържа се в <i>гуаното</i> (екскременти на птици и влечуги) като краен продукт на N-обмяна. Изолирана е за първи път през 1776 г. от бъбречни камъни. Разтворимост (Merk Index): 1 г в 15000 г студена или в 2000 г кипяща вода; разтворима в глицерин, алкални основи, алкални карбонати, Na-ацетат и Na-фосфат (водни р-ри). Неразтворима в алкохол и етер. При нагряване се разпада без стапяне. Слаба двуосновна киселина: $pK_a^I = 5,82$; $pK_a^{II} = 10,3$ UV: $\lambda_{max}(\text{MeOH}) = 293$ и 235 nm
--	---

Получаване - **синтез на Траубе**:

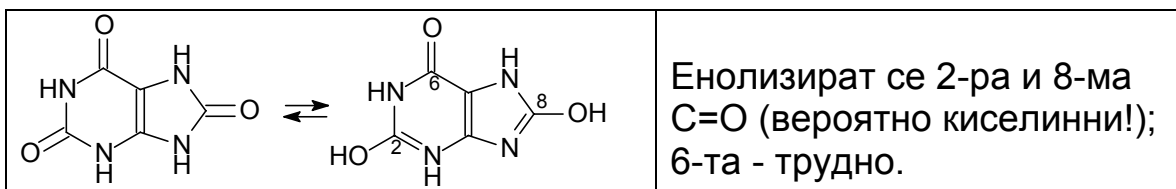


Соли:

- кисели - трудноразтворими (1 екв.)
- нормални - по-добре разтворими (2 еквив.)

Лактам-лактимна тавтомерия:

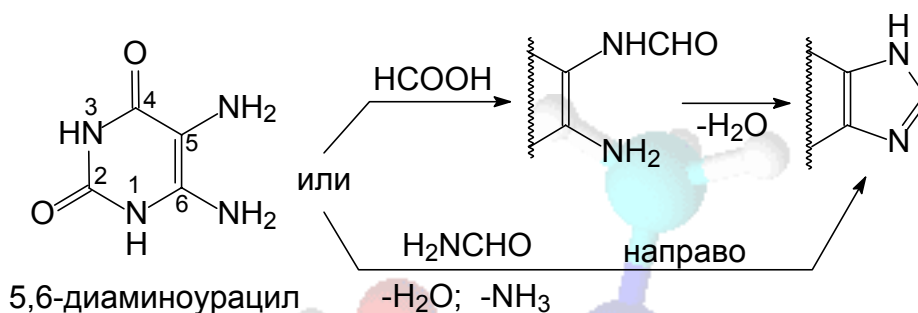
ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ



Качествена реакция за пурини — мурексидна проба:
 (1) + HNO_3 (окисл.); (2) + NH_3 $\longrightarrow$ пурпурно оцветяване!

б) Ксантин - 2,6-дихидроксипурин

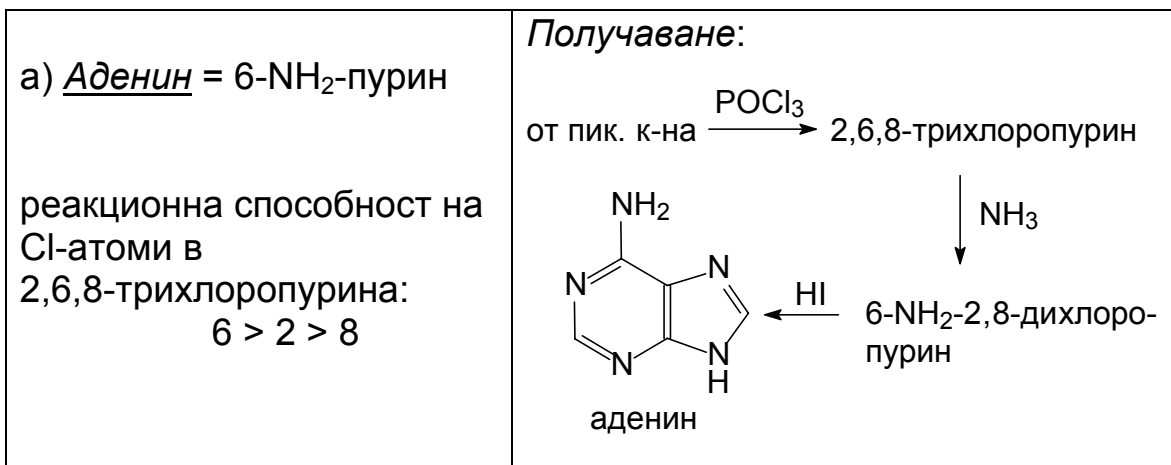
Получаване - по Траубе:



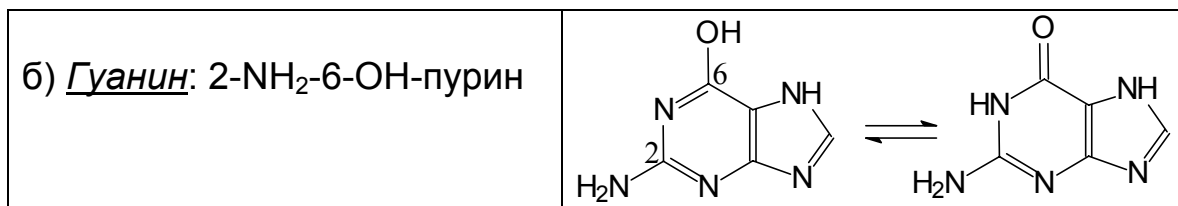
Алкалоиди, производни на ксантина:

- а) **Кофеин** = кофеин (чай, кафе): 1,3,7-триметилксантин
- б) **Теобромин**: 3,7-диметилксантин - *Theobroma cacao*
- в) **Теофиллин**: 1,3-диметилксантин - в чая

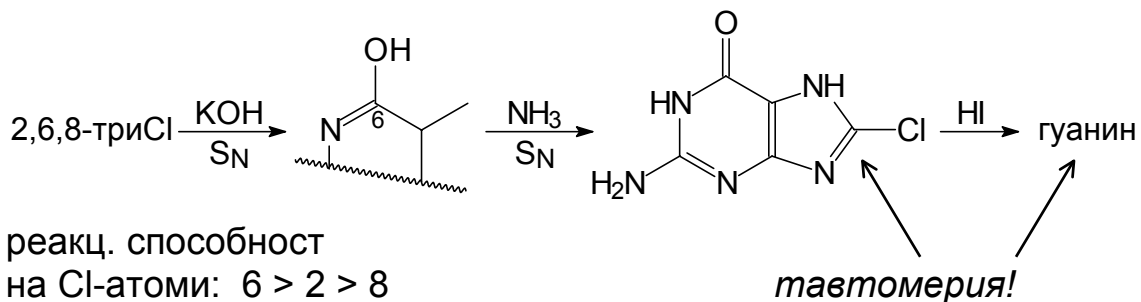
3. Аминопроизводни на пурина: *аденин* и *гуанин* - участвуват в изграждането на ДНК и РНК, т. нар. *пуринови бази*.



ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ



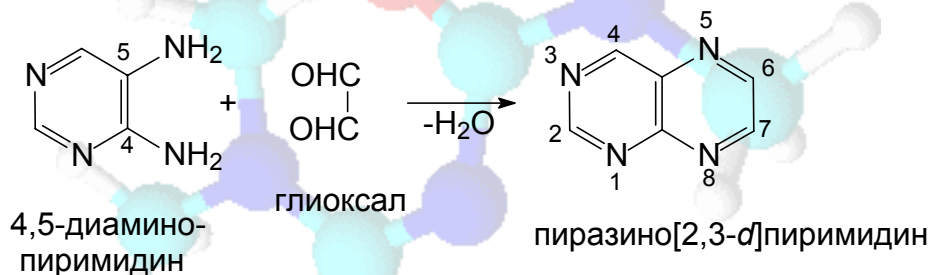
Получаване на гуанин:



Гуанинът е амфотерен - дава соли и с киселини, и с основи.

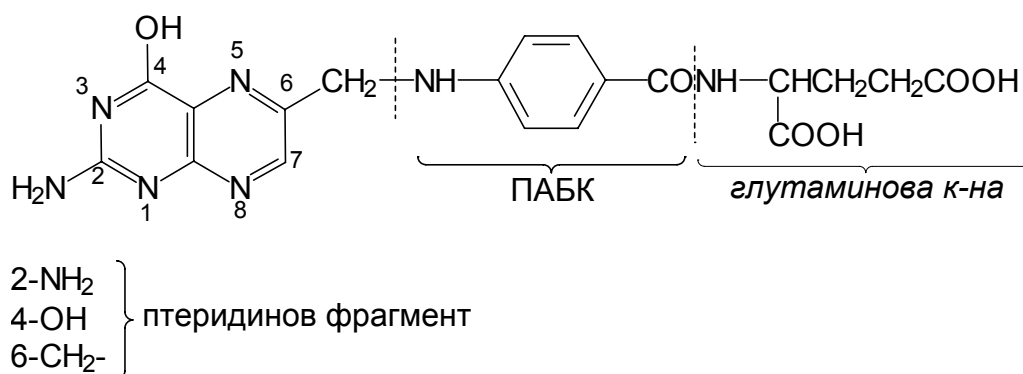
ГРУПА НА ПТЕРИДИНА

Синтез на птеридин:



Първите производни (*птерини*) са изолирани от крилата на пеперуди - цветни вещества. Птерон = πτερον (гръцки) = крило.

Фолиева киселина (folic acid) — витамин от групата на вит. В:



ПАБК = *p*-аминобензоена киселина

ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ

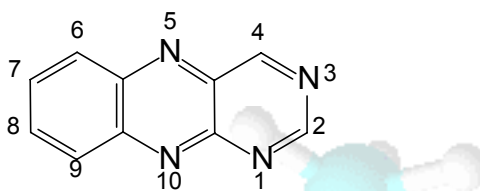
Кръвотворен фактор, за лечение на анемия и др. болести на кръвта.

Фолинова киселина (растежен фактор):

5-формил-5,6,7,8-тетрахидрофолиева к-на

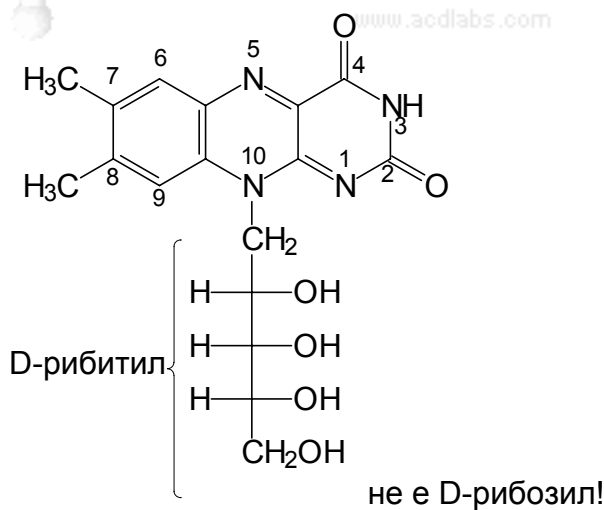
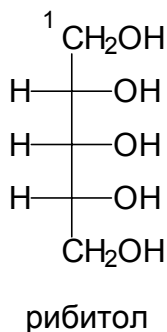
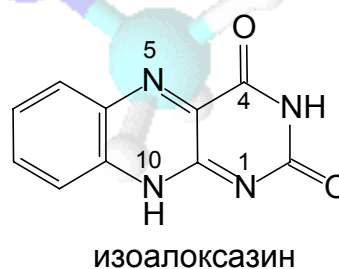
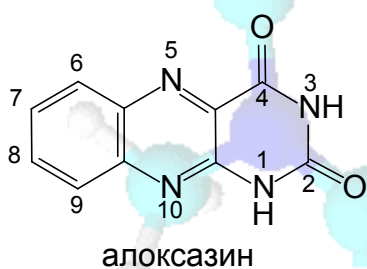
- Метаболит на фолиевата к-на. Изолирана е от домашни мухи. Играе важна роля при деленето на клетките.

БЕНЗОПТЕРИДИНИ



Производни - *флавини*:

Рибофлавин (лактофлавин, вит. В₂ или вит. G) — производно на изоалоксазина:

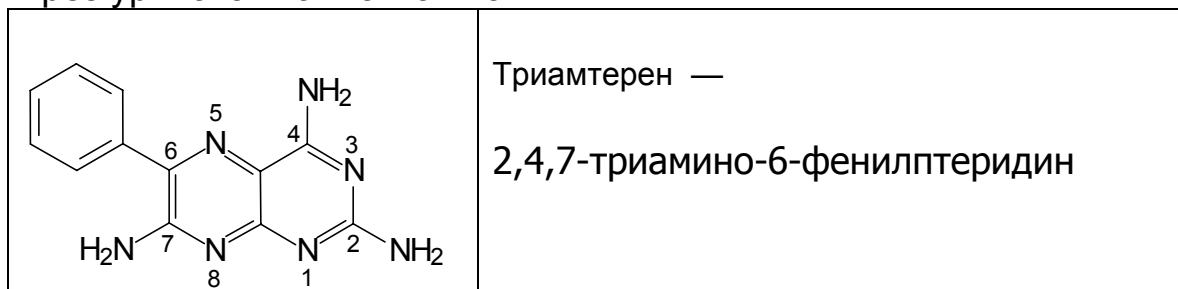


7,8-диметил-10-рибитил-
изоалоксазин

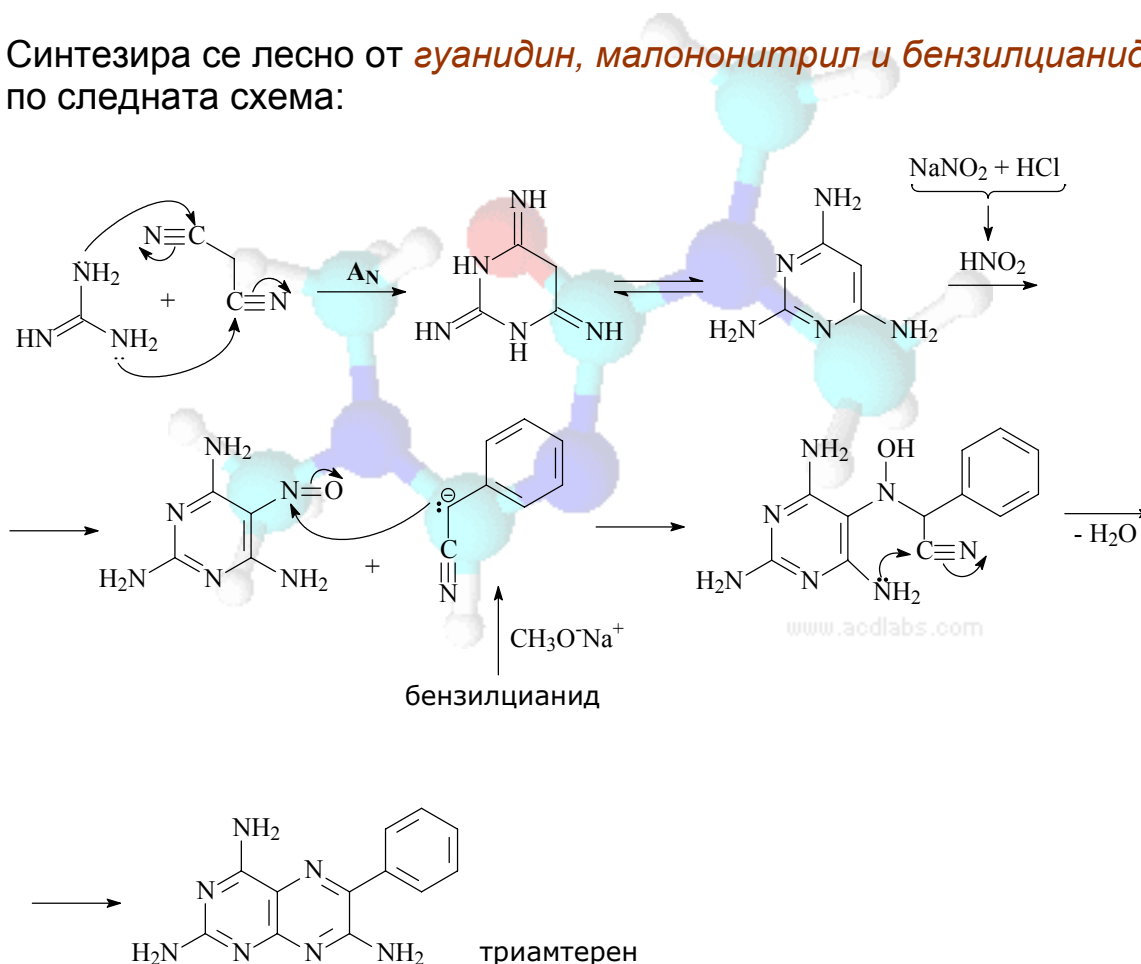
ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ

Рибофлавин = вит. В₂ () - в тъканите като монофосфат + белтък; липсата му спира растежа при животните.

Триамтерен: 2,4,7-триамино-6-фенилптеридин; селективен диуретик, при който се запазват K⁺-йони в кръвта, а се излъчват чрез урината главно Na⁺-йони.



Синтезира се лесно от **гуанидин, малононитрил и бензилцианид** по следната схема:



За първи път е получен през 1963 г. (патент на фирмата *Smith Kline & French*, САЩ); търговско наименование *Jatropur*® (*Procter and Gamble*). За лечение на хипертония и др.

Нуклеинови киселини – строеж на ДНК и РНК. Нуклеотиди и нуклеозиди. Представители с антивирусна активност. (тезиси)

Строежът на нуклеиновите киселини е изяснен от **Crick, Watson и Wilkins** – за установяване на двойната спирала (англ. *double helix*) те са удостоени с Нобеловата награда по медицина за 1962 г.



Francis Harry
Compton Crick



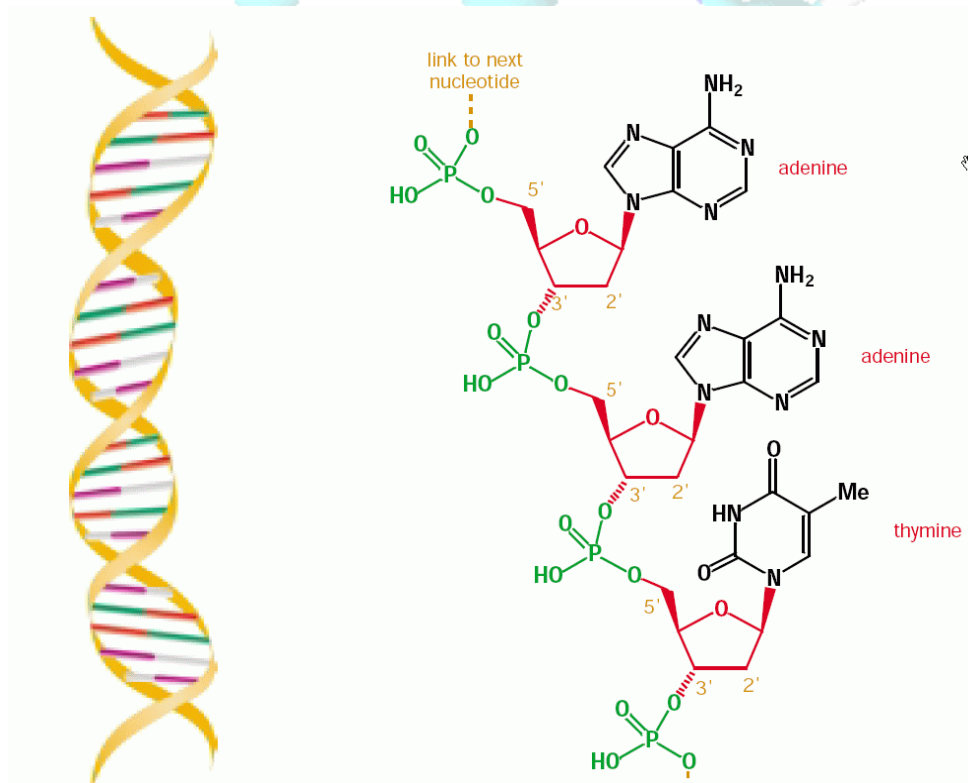
James Dewey
Watson



Maurice Hugh
Frederick
Wilkins

Дезоксирибонуклеиновите киселини (ДНК) съхраняват и предават от поколение на поколение наследствената информация на живите организми. Съдържа се в ядрата на всички клетки на даден растителен или животински индивид.

Рибонуклеиновите киселини (РНК) преписват и пренасят информацията от ДНК, спомагат за синтеза на ензимите и на необходимите за живите клетки белтъчни вещества.

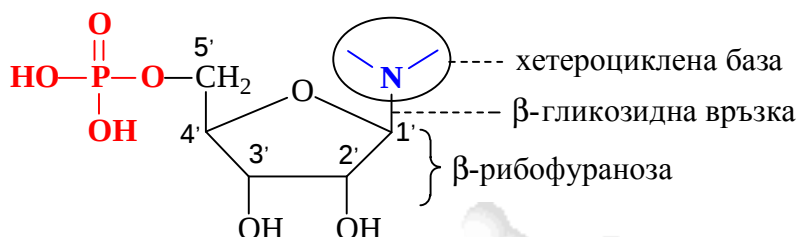


Фигура 1. Схематично изображение на двойната спирала и химичния строеж на ДНК.

ДНК и РНК са *биополимери*. При меко ензимно разграждане се получават съответните мономери, наречени **нуклеотиди**. Нуклеотидът се състои от три фрагмента:

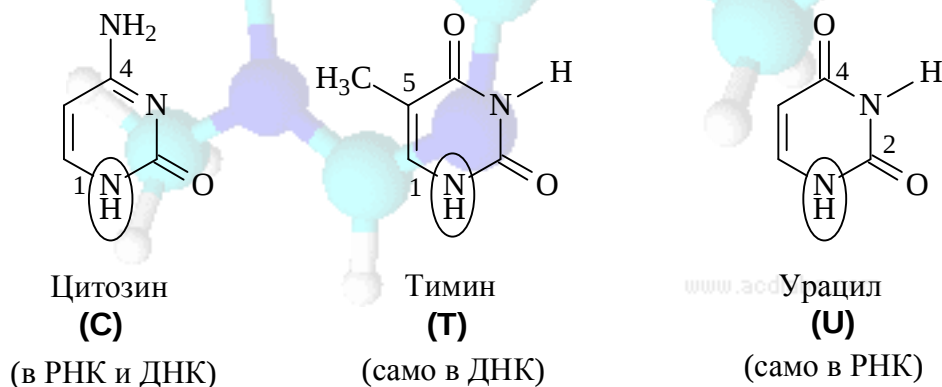
1. Пиримидинова или пуринова хетероциклена база, свързана с пентозния остатък чрез β -N-гликозидна връзка. Пиримидиновата база се свързва при N-1, а пуриновата – при N-9.
2. Пентозен остатък: D-рибофураноза (РНК) или 2'-дезоксид-Д-рибофураноза (ДНК). Въглеродните атоми на пентозата се номерират с „прим“ (1', 2' и т. н.).
3. Остатъци на фосфорната киселина – естерифицирани са хидроксилни групи на 3'- и/или на 5'-място.

Обща формула на един **нуклеотид**:

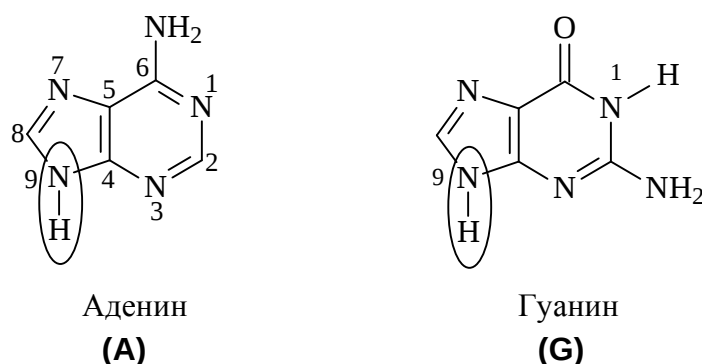


Хетероцикленни бази: в изграждането на нуклеиновите киселини участват три пиримидинови и две пуринови бази, които се означават накратко със съответните латински букви. Заградените с елипса групи -NH- са тези, които се свързват β-гликозидно към съответната фураноза.

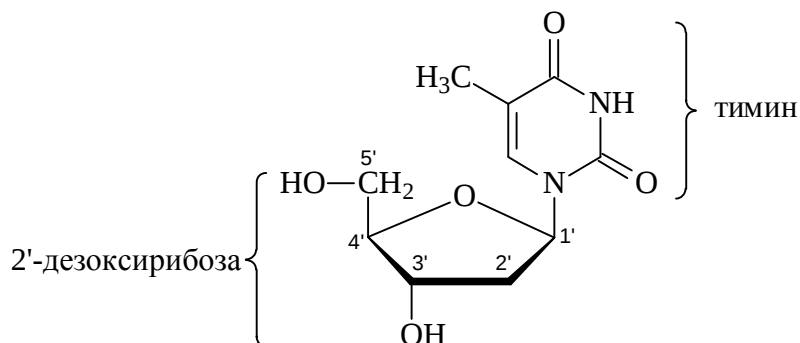
Пиримидинови бази: цитозин (C), тимин (T) и урацил (U)



Пуринови бази: аденин (A) и гуанин (G) – както в РНК, така и в ДНК!



Нуклеозиди: те се получават от нуклеотидите след пълна хидролиза до отстраняване на остатъка (остатъците) на фосфорната киселина. Следователно се състоят само от хетероциклена база и пентоза. Например:



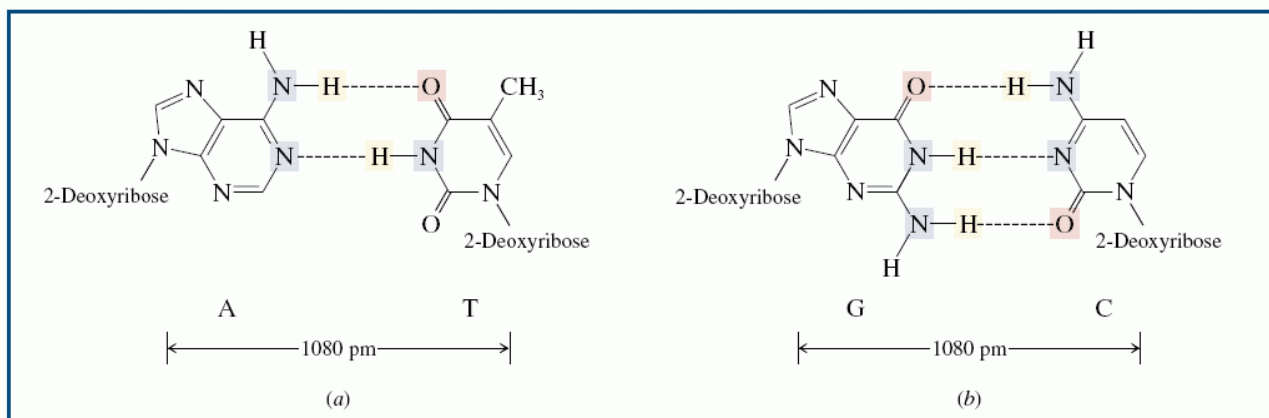
Тимидин (ДНК)

Фигура 2. Примерна структура на нуклеозид (тимидин).

Наименованията на нуклеозидите са следните:

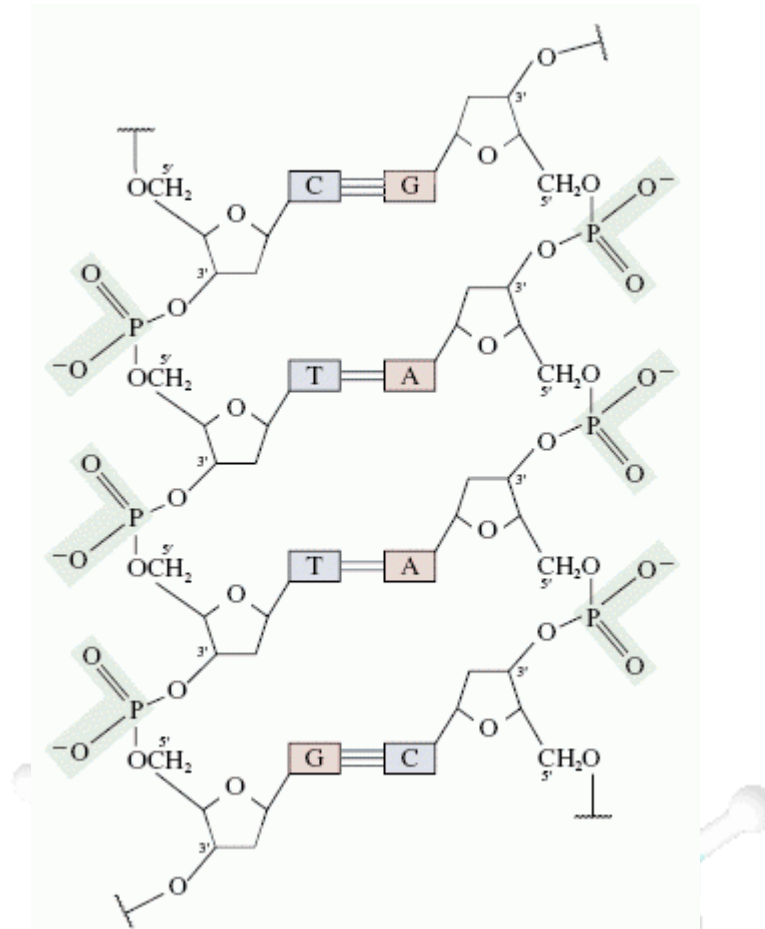
- Уридин (съотв. база *урацил*)
- Тимидин (съотв. база *тимин*)
- Цитидин (съотв. база *цитозин*)
- Аденозин (съотв. база *аденин*)
- Гуанозин (съотв. база *гуанин*)

При изграждането на двойната спирала на ДНК от голямо значение е съчетаването на двойки нуклеинови бази (аденин А с тимин Т; гуанин G с цитозин C), които образуват помежду си здрави водородни връзки, така че двете идентични единични спирали на ДНК се свързват една с друга чрез нещо като „цип” от водородни връзки. Възможни са комбинациите А-Т или Т-А, както и G-C или C-G, а отстоянието на двете единични спирали се запазва постоянно и е равно на 1080 pm:



Фигура 3. Комплементарност (взаимно допълване) на двойките бази аденин-тимин (А-Т) и гуанин-цитозин (G-C).

В съответствие с тези представи двойната спирала може да се представи схематично по следния начин:



Фигура 4. Свързване на двете единични биополимерни вериги чрез водородни връзки.

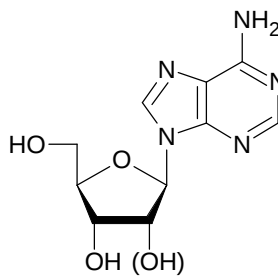
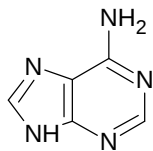
По-долу са дадени структурите и наименованията (на английски) на хетероциклените бази и съответните им нуклеозиди.

База

Нуклеозид

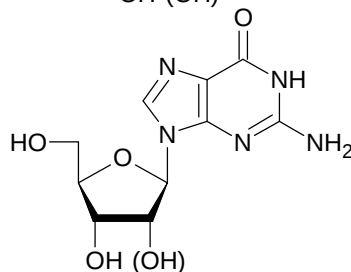
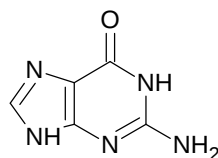
РНК + ДНК

Adenine



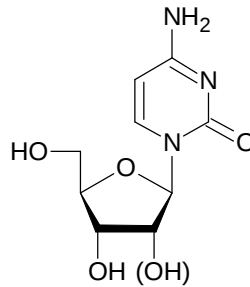
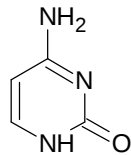
Adenosine
2'-Deoxyadenosine

Guanine



Guanosine
2'-Deoxyguanosine

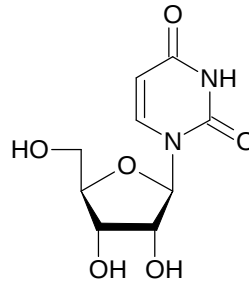
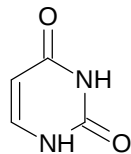
Cytosine



Cytidine
2'-Deoxycytidine

PHK

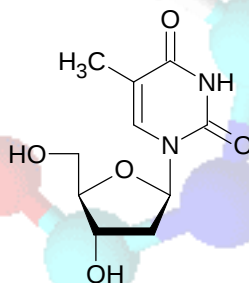
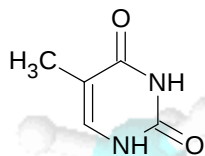
Uracil



Uridine

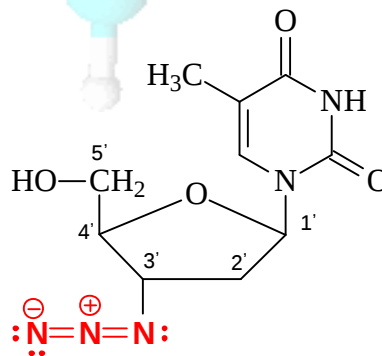
ДНК

Thymine



Thymidine

Нова генерация антивирусни лекарствени средства – аналози на нуклеозидите: напр. AZT („ей-зи-ти“) или *азидотимидин* се използва за лечение на болни от СПИН (синдром на придобита имунна недостатъчност):



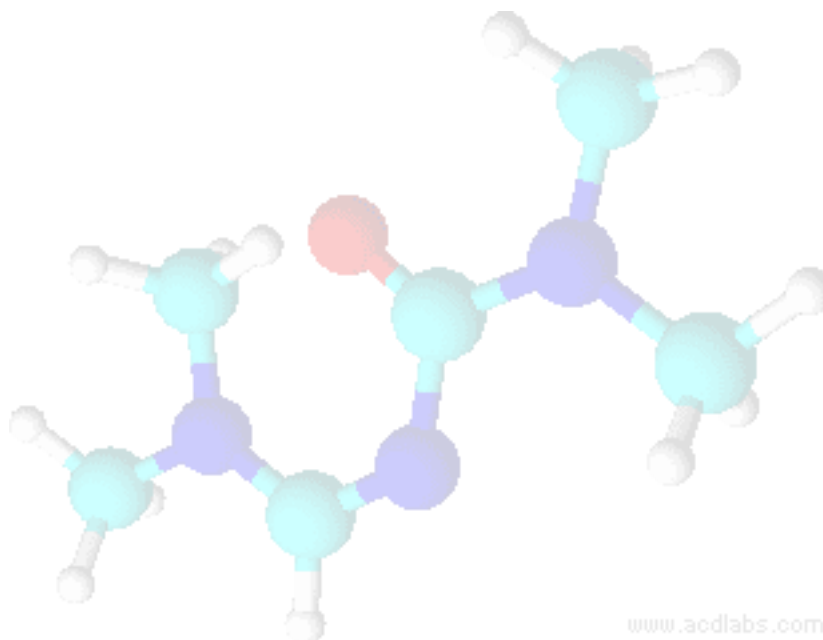
3'-азидо-3'-дезокситимидин
(съкр. "азидотимидин" - AZT)

„Тук трябва да подчертаем нещо, което обикновено се забравя: **има само една химия!** В биологичната химия няма никаква магия и Природата използва същите химични принципи, които ние хората използваме в лабораторията. Всички механизми, които сте изучавали досега, ще ви помогнат да си изясните механизмите на биологичните реакции и повечето реакции, с които сте се срещали досега, имат

своите съответствия в природата. Разликата е в това, че Природата е **много, много добра** в химията, а всички ние само се учим от нея. Без дори да се замислим за това, ние извършваме много по-сложни реакции *вътре* в нашето тяло, отколкото можем да извършим *вън* от нашето тяло с всички най-мощни идеи и знания, които притежаваме сега, в началото на двайсет и първия век.”

J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers
Oxford

И. Иванов © 15 май 2007





ПЕПТИДИ И БЕЛТЪЧНИ ВЕЩЕСТВА (ПРОТЕИНИ)

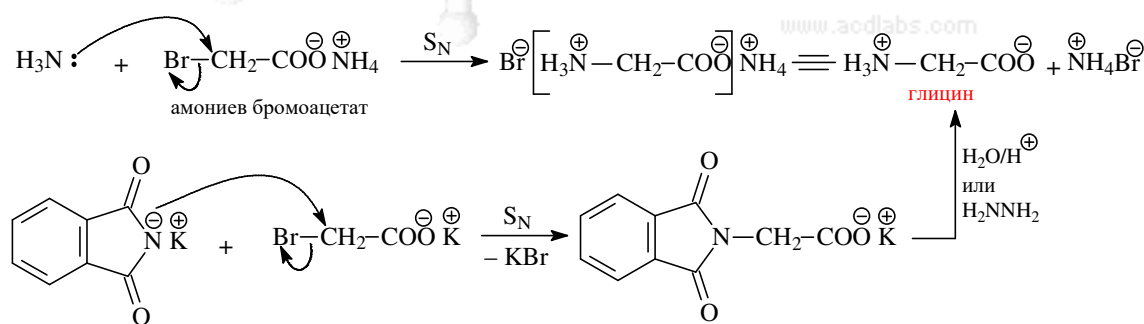
Биологични (протеиногенни) α -аминокиселини. Принципи при синтеза на полипептиди (пример: карбобензокси-метод). Класификация и строеж на белтъчните вещества (протеините).

1. Аминокиселини – класификация и номенклатура

Видове. Според отдалечеността на аминогрупата спрямо карбоксилната група те са: α -аминокиселини, β -аминокиселини, γ -аминокиселини и т. н. Биологичните (протеиногенните) аминокиселини спадат към реда на α -аминокиселините. Обикновено се използват техните тривиални наименования и съответните трибуквени съкращения. Наименованията им по *IUPAC* се съставят по правилата на заместителната номенклатура. В Таблица 1 са изброени най-важните аминокиселини и техните наименования¹.

2. Синтез на аминокиселини

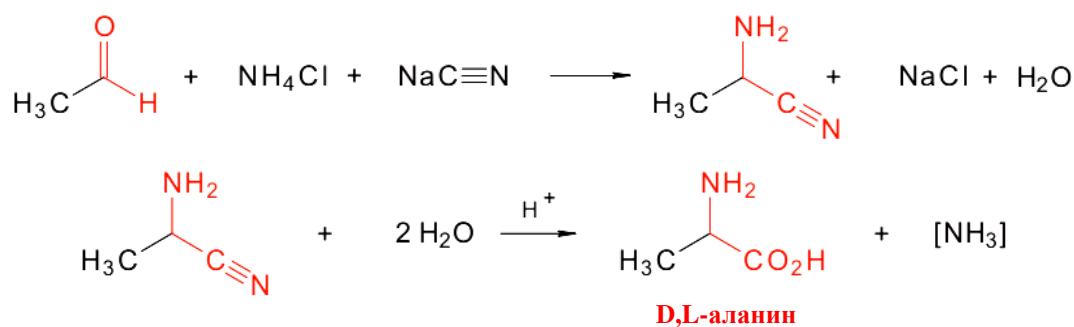
(1) **Рацемични α -аминокиселини.** Получават се от α -халогенирани карбоксилни киселини с амониак или по метода на *Габриел* с калиев фталимид (Схема 1). И двете реакции на схемата представляват нуклеофилно заместване на халоген. Синтезът на оптично активни α -аминокиселини е твърде сложен и се основава на превръщане на рацемата в диастереоизомерна смес и следващо разделяне на тази смес до чисти диастереомери.



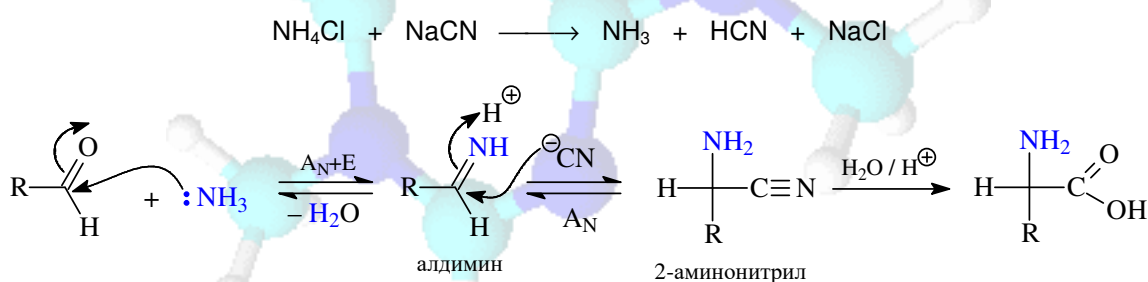
¹ Аминокиселините бяха отчасти разгледани в един предишен раздел успоредно с аминокалкохоли и аминифеноли: <http://ochemist.losttribesource.org/orgchem/pdf/aminoalcoh.pdf>; за справки вж. също: https://en.wikipedia.org/wiki/Amino_acid

Ще припомним, че α -халогенирани мастни киселини се добиват по метода на Хел-Фолхард-Зелински (с бром и червен фосфор²).

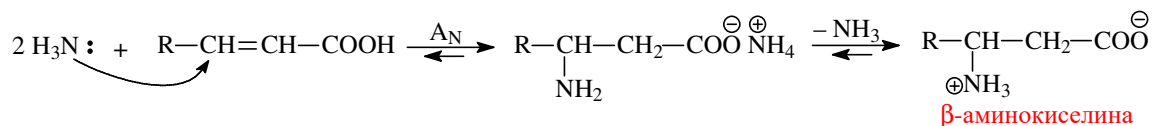
(2) **Синтез на Щрекер³ (Strecker)**. От алдехиди с алкален цианид и амониев хлорид:



Механизъм. В най-общия случай първоначално чрез познатата ни реакция присъединяване-елиминирание ($\text{A}_\text{N}+\text{E}$) с участието на амоняк алдеhidът се превръща в алдимин (азотен аналог на алдехида). Към него се присъединява циановодород (A_N). Полученият α -аминонитрил след хидролиза се превръща в съответната α -аминокиселина (в случая от ацеталдехид се синтезира D,L-аланин)



(3) **β -Аминокиселини.** Чрез спрегнатото нуклеофилно присъединяване (A_N) на амоняк към α,β -ненаситени карбоксилни киселини; реакцията е обратима:

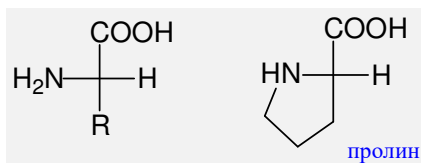


3. Физични свойства. Аминокиселините обикновено са разтворими във вода и неразтворими в неполярни органични разтворители. Глицинът и аланинът имат сла-

² Вж. <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/hell-volhard-zelinsky-reaction.shtm>

³ *Adolph Strecker* (1822–1871): германски химик, роден в Дармщат. Бил е професор в Гийсен, Тюбинген и Вюрцбург (Германия), но също и в Университета на гр. Осло в Норвегия. Получаването на α -аминокиселини е публикувано през 1854 г.

дък вкус, валинът и левцинът са горчиви. Аспарагиновата и глутаминовата киселина имат т. нар. „умами“ вкус. Комбинацията от аминокиселини е определяща за



Фиг. 1

вкуса на храната, а мононатриевият глутамат е универсален вкусов подобрител.

Протеиногенните α -аминокиселини, с изключение на глицина, имат хирални молекули и следователно са оптично активни. При това в белтъчните молекули се срещат само съответните L-енантиомери (фишерови проекционни формули – Фиг. 1). Те имат същата пространствена конфигурация както L(–)-глицералдехида (вж. при монозахариди). Според правилото на *Кан-Инголд-Прелог* всички биологични хирални α -аминокиселини, с изключение на цистеина, имат S-конфигурация.

Дванадесет от всичко 21 α -аминокиселини, намиращи се в човешките белтъчини, могат да се синтезират в организма. Останалите девет [валин (Val), изолевцин (Ile), левцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Met), треонин (Thr), триптофан (Trp), фенилаланин (Phe) и хистидин (His)] са наречени **есенциални** или **незаменими** α -аминокиселини и могат да се доставят само с храната (месо, риба, яйца).

4. Химични свойства

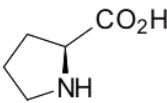
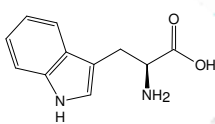
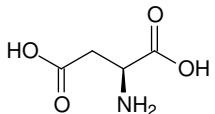
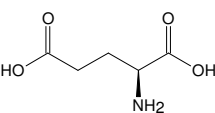
(1) **Киселинно-основни взаимодействия.** α -Аминокиселините и полипептидите, притежавайки в рамките на една молекула както базични ($-\text{NH}_2$), така и киселинни групи ($-\text{COOH}$), са амфотерни съединения и дават водоразтворими соли както в алкална, така и в кисела среда. При определени стойности на рН те образуват биполарни (двуполусни) вътрешномолекулни соли, наречени **цвитер-йони**⁴.



Тази стойност на рН, при която всички молекули са във формата на цвитер-йони, се нарича **изоелектрична точка (pI)** и тогава разтворимостта на съответната аминокиселина във вода е най-ниска.

⁴ От немски: der **Zwitter** = хермафродит.

Таблица 1. По-важни аминокиселини и техните наименования⁵

№	Структурна формула	Тривиално наименование (съкращение)	Рационално наименование	Систематично наименование по IUPAC
Протеиногенни α-аминокиселини				
1	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	глицин (Gly)	аминооцетна киселина	аминоетанова киселина
2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	аланин (Ala)	α-аминопропионова киселина	2-аминопропанова киселина
3	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	фенилаланин (Phe)	α-амино-β-фенилпропионова киселина	2-амино-3-фенилпропанова киселина
4	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	тирозин (Tyr)	α-амино-β-(p-хидроксифенил)пропионова киселина	2-амино-3-(4-хидроксифенил)пропанова киселина
5	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}_2\text{CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	серин (Ser)	α-амино-β-хидроксипропионова киселина	2-амино-3-хидроксипропанова киселина
6	$\begin{array}{c} \text{HS}-\text{CH}_2\text{CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	цистеин (Cys)	α-амино-β-меркаптопропионова киселина	2-амино-3-меркаптопропанова киселина
7		пролин ⁶ (Pro)	2-пирролидинкарбоксилна киселина	азолидин-2-карбоксилна киселина
8		триптофан (Trp)	β-индолилаланин	2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропанова киселина
9		аспарагинова киселина ⁷ (Asp)	α-аминояantarна киселина	2-аминобутандиова киселина
10		глутаминова киселина ⁸ (Glu)	α-аминоглутарова киселина	2-аминопентандиова киселина

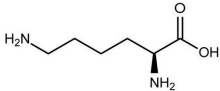
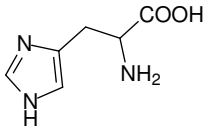
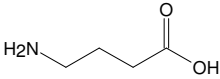
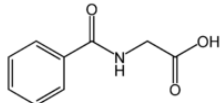
⁵ Пълен списък на протеиногенните α-аминокиселини може да се види тук:

https://en.wikipedia.org/wiki/Proteinogenic_amino_acid

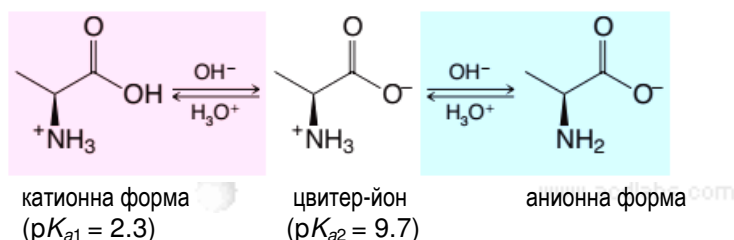
⁶ Пролинът е единствената протеиногенна α-аминокиселина с вторична аминогрупа.

⁷ Англ. **aspartic acid** – дикарбоксилна киселина. Соли и естери: **аспармати**. Съдържа се в молекулата на изкуствения подсладител **аспартам** заедно с фенилаланина.

⁸ Глутаминовата киселина също е дикарбоксилна. Мононатриевият глутамат (monosodium glutamate = MSG) е най-широко използваният в кулинарния вкус подобрител.

11		лизин (Lys)	α, ϵ -диаминокапронова киселина	2,6-диаминохексанова киселина
12		хистидин (His)	–	2-амино-3-(1H-имидазол-4-ил)пропанова киселина
Други по-важни аминокиселини				
1	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	β -аланин	β -аминопропионова киселина	3-аминопропанова киселина
2		(GABA) ⁹	γ -аминомаслена киселина	4-аминобутанова киселина
3		хипурова киселина	N-бензоилглицин	N-бензоиламиноетанова киселина

За всяка аминокиселина pI е специфична характеристика, например за глицин $pI = 5.97$, за аланин $pI = 6.00$, за серин $pI = 5.68$ и т. н. Трябва да се има предвид също така, че при наличие на две или повече киселинни ($-\text{COOH}$) и базични ($-\text{NH}_2$) групи, всяка една от тях се характеризира с определена стойност на pK_a . Така например аланинът притежава две pK_a -величини:

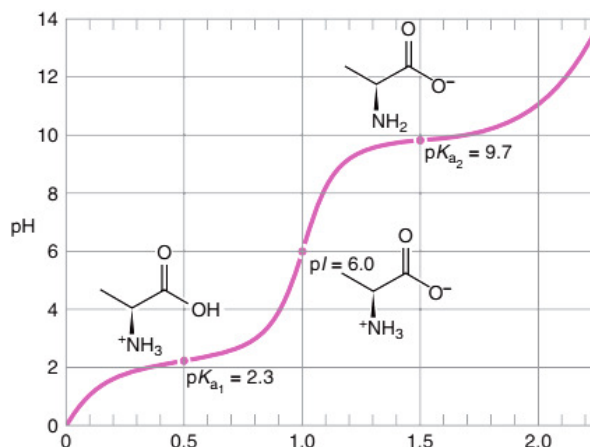


Изоелектричната точка (pI) на аланина може да се пресметне като средно аритметично от сумата на двете pK_a -стойности:

$$pI = \frac{pK_{a1} + pK_{a2}}{2} = \frac{2.3 + 9.7}{2} = 6.0$$

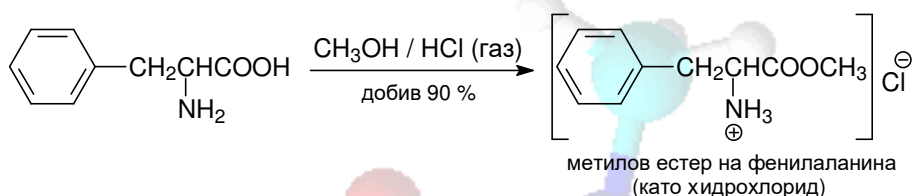
Една добра представа за тези киселинно-основни взаимоотношения дава титрувалната крива на Фиг. 2.

⁹ GABA (GammaAminoButyric Acid) – биогенна γ -аминокиселина, инхибиторен невротрансмитер, потиска възбудимостта на нервната система при бозайниците. Предлага се в аптеките като хранителна добавка.

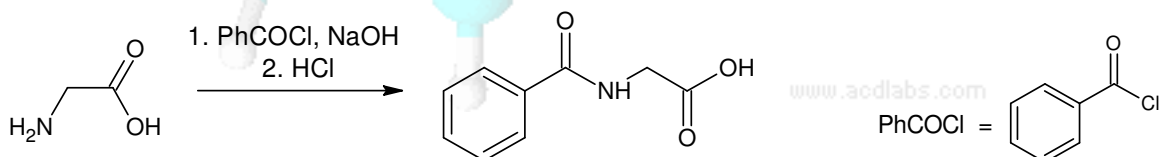


Фиг. 2: Титрувална крива на аланин във водна среда.

(2) **Естерификация.** При тази реакция се засягат разбира се *C*-крайните (карбоксилните) групи на α -аминокиселините или полипептидите:

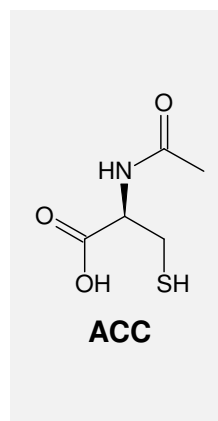


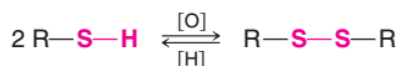
(3) ***N*-Ацилиране** $\rightarrow$ киселинни амиди. С киселинни анхидриди или халогениди се въвежда ацилен остатък в *N*-крайната аминогрупа на α -аминокиселините или полипептидите. Така например с помощта на бензоилхлорид (Ph-COCl) от глицин може да се синтезира **хипурова киселина** (*N*-бензоилглицин; Схема 2), която е била изолирана доста отдавна от конска урина.



Подобна *N*-ацилирана аминокиселина е ***N*-ацетилцистеинът**, лекарствено вещество, което под името **ACC** (или **NAC**) се използва за втечняване на секрета и улесняване на отхрачването при заболявания на дихателната система.

(4) Създаване на **дисулфидни мостове**. От химията на тиолите е известно, че при окисление те лесно преминават в диалкилдисулфи. Реакцията е обратима:





Това се случва също и с 2-амино-3-меркаптопропановата киселина, наречена **цистеин** (Cys), която преминава в друга известна протеиногенна α -аминокиселина – **цистин** (Cys-Cys).

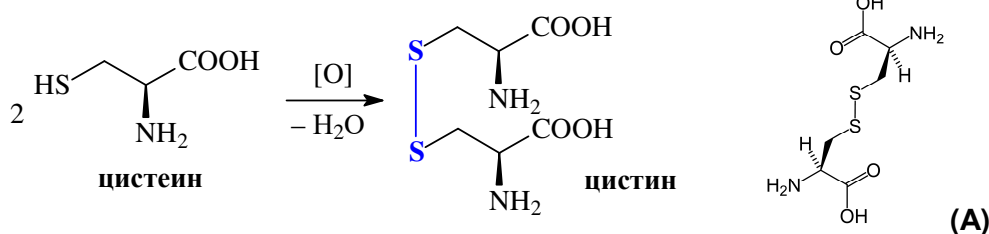
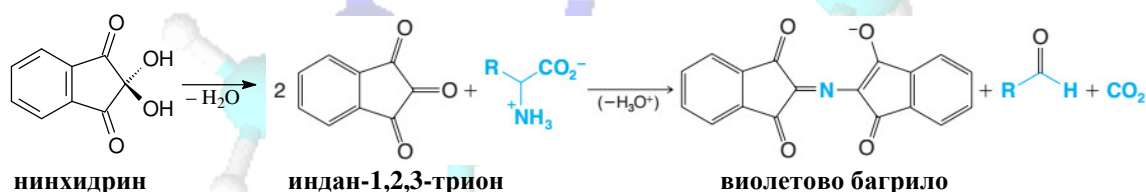


Схема 3: Окисление на цистеин (Cys) ; (A) – конфигурация на цистина (Cys-Cys).

Тези т. нар. **дисулфидни мостове** се образуват също така и между биополимерните полипептидни вериги при изграждане на вторичната и третичната структура на белтъчните макромолекули.

(5) **Реакция с нинхидрин** – използва се в качествения анализ за доказване на α -аминокиселини. Често се прилага при тънкослойна и хартиена хроматография, както и при електрофореза, за визуализация на зоните. При обработка на α -аминокиселини с нинхидрин се получава интензивно пурпурно-виолетово багрило:

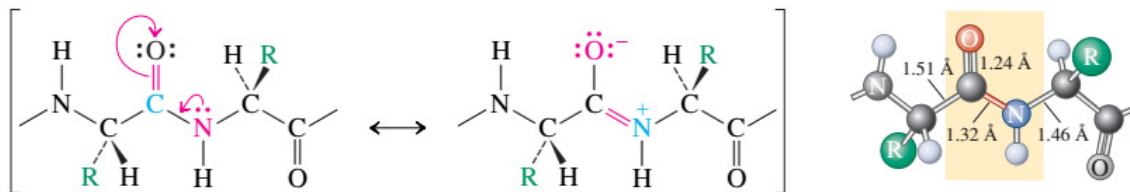


Нинхидринът е хидрат на индан-1,2,3-трион. Пролинът, бидейки вторичен амин, не дава тази реакция. Обърнете внимание – само азотният атом от аминокиселината се включва в молекулата на багрилото. Механизмът е твърде сложен и няма да бъде обсъждан тук.

Още химични свойства като поведение при нагряване – получаване на 2,5-диоксопиперазини, на β -, γ -, δ -, ϵ -лактами, на полиамиди и др. бяха разгледани по-рано в друг раздел¹.

5. Строеж на полипептидите. Те са линейни полимери, съставени от α -аминокиселинни остатъци. Характерна за полипептидната верига е амидната група ($-\text{CONH}-$),

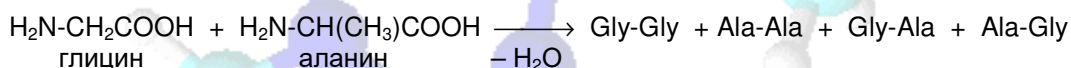
която свързва карбоксилната група на дадена α -аминокиселина с аминогрупата на следващата киселина по веригата. Тази група, наречена **пептидна връзка**, лежи в една равнина поради $p\pi$ -спрежението на свободната електронна двойка при азотния атом с карбонилната група (Фиг. 3).



Фиг. 3: $p\pi$ -Спрежение в пептидната връзка

6. Синтез на полипептиди

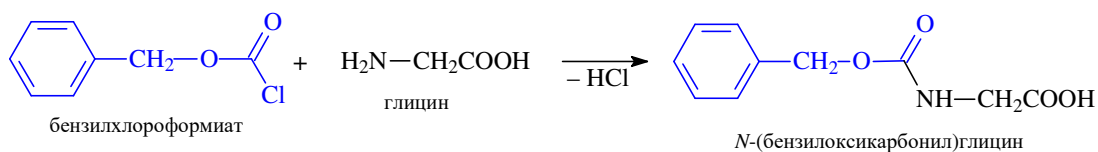
Тази задача е доста трудна, защото при прякото обезводняване на две α -аминокиселини трябва да се очаква смес от четири дипептида. Наименованията им се образуват от тривиалните на съответните α -аминокиселини, като тези от тях, които предоставят карбонилната група в пептидната връзка, носят наставката **-ил**. Например глицилаланинът (Gly-Ala) е изомер на аланилглицина (Ala-Gly). Така от глицин и аланин биха се получили следните четири дипептида: глицилглицин (Gly-Gly), аланилаланин (Ala-Ala), глицилаланин (Gly-Ala) и аланилглицин (Ala-Gly):



Поради много близките физикохимични свойства на тези продукти разделянето и изолирането им в чист вид е изключително трудно, а освен това и добивът на всеки от тях би бил относително нисък. Ето защо този вариант на полипептиден синтез на практика не е приложим. Използва се предварително блокиране на една от крайните функционални групи на изходните аминокиселини.

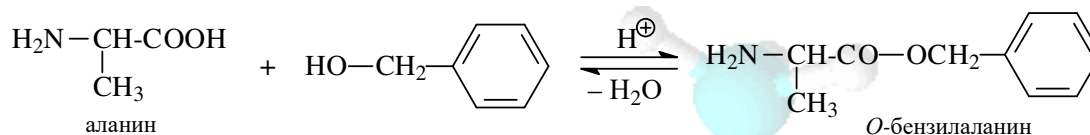
(а) **Карбобензокси-метод** (Cbz-метод). При този класически метод N-краят (аминогрупата) на едната аминокиселина се защитава като амид (карбамат¹⁰) с помощта на бензилхлороформиат (наричан по-рано „карбобензоксихлорид“) и по този начин губи нуклеофилността си:

¹⁰ Карбамати се наричат естерите на карбаминовите киселини R-NH-COON.



Бензилоксикарбонилният остатък $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}-]$ традиционно се съкращава **Cbz** (от carboxybenzyl), така че N-защитеният глицин ще се означава накратко като Cbz-NHCH₂COOH.

Другата аминокиселина обратно – трябва да има свободна аминогрупа, но блокирана карбоксилна група (С-край). Това се постига чрез пряка естерификация с бензилов алкохол. Например ако за втори аминокиселинен компонент се вземе аланин, от него ще се получи **бензилов естер** на аланина:



Следва свързването на двете защитени аминокиселини в дипептид (Схема 4). Като обезводняващ реагент остроумно се използва **дициклохексилкарбодиимид (DCC)**, който способства директното образуване на пептидна връзка, а с отделящата се вода се превръща в **дициклохексилкарбамид (DCU)**¹¹:

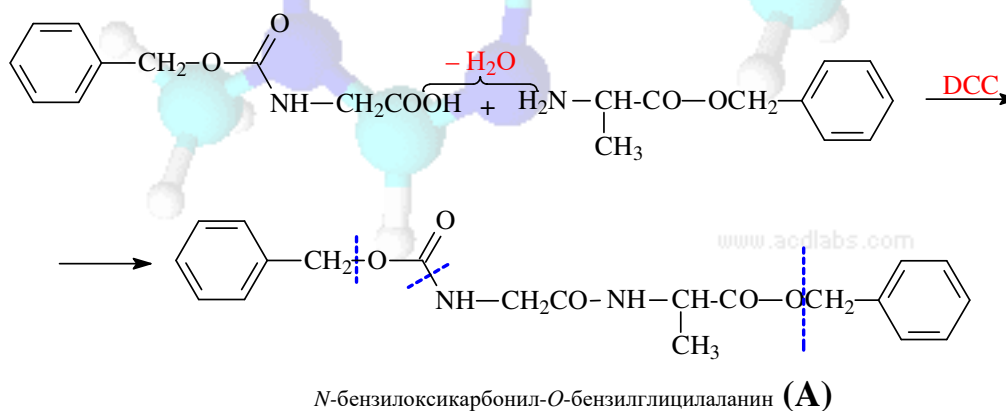
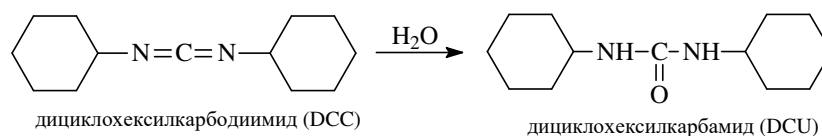


Схема 4



Като последен етап от синтеза на дипептида Gly-Ala се извършва деблокиране на защитените N- и С-крайни групи в междинния продукт (**A**) от Схема 4. Това се по-

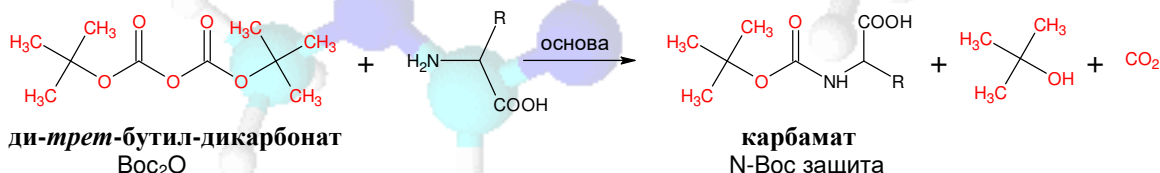
¹¹ Механизмът на тази дехидратация е доста сложен и няма да бъде разглеждан тук.

(A) $\xrightarrow{\text{H}_2/\text{Pd}}$ Cc1ccccc1 + CO_2 + $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CONH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{COOH}$ + $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$

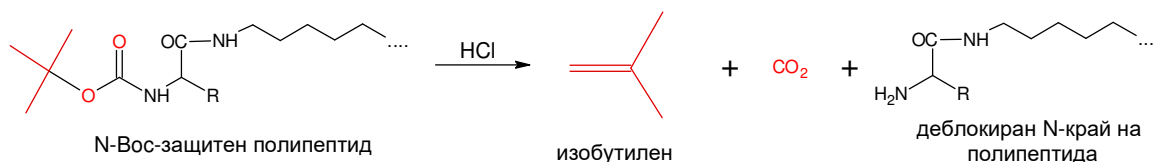
Глицилаланин

$$\text{H}_3\text{N}^{\oplus}-\text{CH}_2-\text{CONH}-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}}-\text{COO}^{\ominus}$$

(б) ***трет*-Бутилоксикарбонил-метод** (Вос-метод). При този алтернативен метод за защита на N-края на аминокиселината се използва въвеждането на т. нар. **Вос**-група (от *tert*-**Bu**tyloxycarbonyl) с помощта на ди-*трет*-бутил-дикарбонат (съкр. Вос₂O), който представлява един реакционноспособен киселинен анхидрид. С първичната аминогрупа той дава амид (карбамат). Отделя се *трет*-бутилов алкохол и въглероден диоксид:



Така защитената в своя N-край аминокиселина реагира със съответната C-защитена следваща аминокиселина по аналогия с **Cbz**-метода (вж. Схема 4). Деблокирането на **N-Boc** групата в крайния полипептид става чрез обработка с киселина, при което от нея се образуват газообразни продукти – изобутилен и въглероден диоксид:



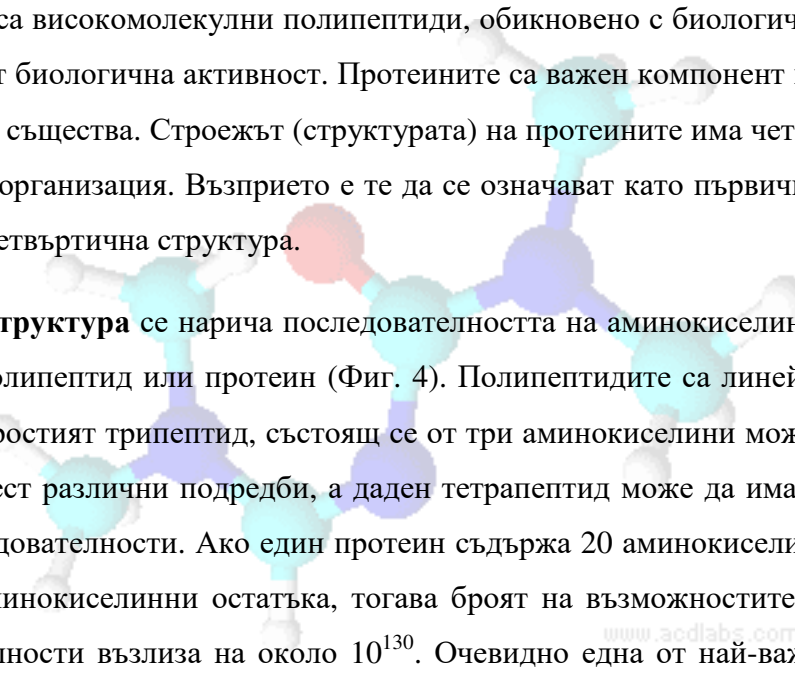
10

синтез¹². Реакциите се извършват на повърхността на гранулирана полимерна смола. Свободната карбоксилна (С-край) или аминокгрупа (N-край) се свързва с твърдата фаза. За тази цел малките порьозни гранули се модифицират с функционални групи ("линкъри"), върху които могат да бъдат изградени пептидните вериги. Пептидът по този начин се имобилизира върху твърдата фаза и се запазва по време на филтрирането (елуирането), а чрез подвижната течна фаза се отмиват реагентите и страничните продукти от синтеза. Пептидите остават ковалентно прикрепени към твърдата фаза дотогава, докато бъдат отделени от нея с подходящ реагент (безводен HF или CF₃COOH).

7. Строеж на белтъчните вещества (протеините)

Протеините са високомолекулни полипептиди, обикновено с биологичен произход, и притежават биологична активност. Протеините са важен компонент на храната за всички живи същества. Строежът (структурата) на протеините има четири йерархични нива на организация. Възприето е те да се означават като първична, вторична, третична и четвъртична структура.

Първична структура се нарича последователността на аминокиселинните остатъци в един полипептид или протеин (Фиг. 4). Полипептидите са линейни биополимери. Най-простият трипептид, състоящ се от три аминокиселини може да съществува като шест различни подредби, а даден тетрапептид може да има вече 24 различни последователности. Ако един протеин съдържа 20 аминокиселини във верига от 100 аминокиселинни остатъка, тогава броят на възможностите за различни последователности възлиза на около 10¹³⁰. Очевидно една от най-важните задачи пред изследователите е да се определи аминокиселинната последователност, т. е. първичната структура на даден протеин.



Ile-Gly-Asp-Leu-Tyr-Ala-Ala-Phe-Asp-Glu-Met-Arg-Gln-Ser-Val
Met-Gly-Gln-Leu-Ala-Glu-Ser-Leu-Arg-His-Met-Gln-Gly-Glu-Leu
Met-Gly-Asp-Leu-Ala-Gln-Ser-Val-Ser-His-Met-Gln-Arg-Ser-Leu

Фиг. 4: Първична структура на белтъчната молекула – последователността на аминокиселините в полипептидната верига.

Определянето на първичната структура се основава на постепенното разграждане на полипептидната верига чрез химични методи. Най-често се прилага методът за

¹² Solid-phase peptide synthesis (SPPS): <https://youtu.be/wtUTcehgpZ0>

определяне на N-крайната аминокиселина, наречен **разграждане по Едман**. Той се състои в обработка на протеина с фенилизотиоцианат ($\text{Ph-N}=\text{C}=\text{S}$). Първичната аминогрупа се присъединява към него и се превръща в замесен тиокарбамид – т. нар. *белязан* полипептид.



Така белязаният полипептид по-нататък се обработва с киселина (НА), при което N-крайната аминокиселина се откъсва като замесен фенилтиохидантоин, който се идентифицира, а остатъчният протеин – вече с една аминокиселина по-малко – се отделя и се подлага по-нататък на същата процедура.

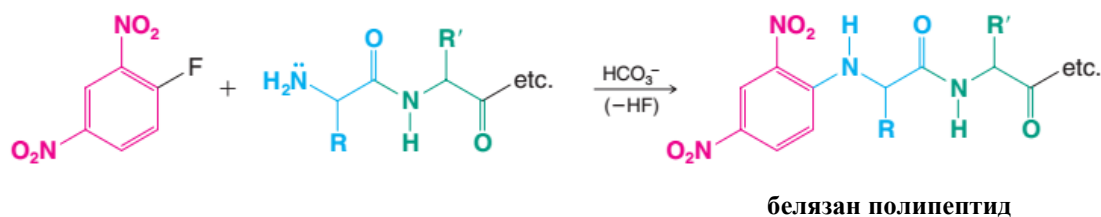


Така изолираните като фенилтиохидантоини аминокиселини се подлагат последователно на идентифициране чрез високоефективна течна хроматография (ВЕТХ¹³), мас-спектрометрия или други инструментални методи. Съществуват съвременни уреди, наречени *аминокиселинни анализатори (amino acid sequencers)*, които могат автоматично да определят последователността на аминокиселинните остатъци.

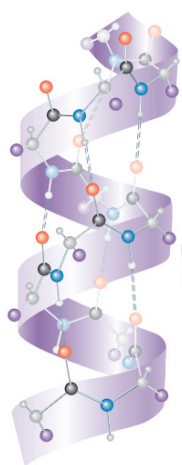
Другият метод за определяне на N-крайната аминокиселина е известен като **N-краен анализ по Сангър**¹⁴. Реактивът, който се използва, е 2,4-динитрофлуоробензен.

¹³ На английски: *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC).

¹⁴ *Frederick Sanger* (1918–2013) – английски биохимик, носител на две нобелови награди за химия. Той пръв е определил първичната структура на инсулина.



Реакцията е нуклеофилно заместване в ароматно ядро (S_N -arom.). Полученият белязан полипептид се подлага на киселинна хидролиза и се превръща в белязана с 2,4-динитрофенилов остатък N-крайна аминокиселина, която се идентифицира чрез спектрални и други методи. Останалата част от полипептида се хидролизира до смес от α -аминокиселини:



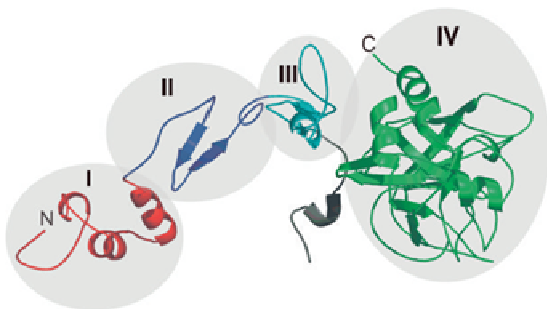
Вторична структура. Полипептидната верига спонтанно се нагъва и усуква, като при това образува различни пространствени форми. На дадения на Фиг. 5 пример е обяснено как благодарение на водородни връзки от типа $>NH \cdots O=C<$ веригата добива формата на спирала. В някои участъци се създават и дисулфидни мостове.

← **Фиг. 5:** Вторична структура на белтъчна молекула: α -спирала. С пунктир са посочени водородните връзки $>NH \cdots O=C<$, които скрепят отделните витки на спиралата.

www.acdlabs.com

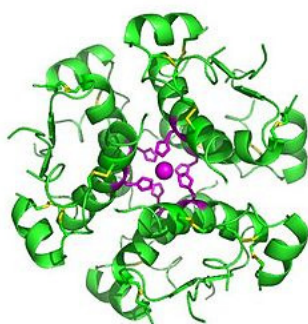
Третичната структура (Фиг. 6) на белтъчната молекула отразява цялостната триизмерна форма, която възниква от възможните вторични структури на полипептидната верига. Третичната структура може да бъде **глобуларна** (кълбовидна, напр. *хемоглобин*, *инсулин*) или **фибриларна** (нишковидна, напр. *кератин*, *колаген*). При подходящи условия на средата възниква специфичната третична структура за даден протеин, която е в пряка връзка с неговата биологична функция. Различни сили и взаимодействия, включително дисулфидни мостове, са отговорни за стабилизацията на третичните структури. Така например във водна среда обикновено полярните (хидрофилните) групи са от външната страна на макромолекулата, за да са достъп-

ни за солватиране от водните молекули, докато във вътрешността е включен максимален брой неполярни (хидрофобни) групи.



Фиг. 6: Третична структура на белтъчна молекула. Участъците I, II, III и IV играят различна биологична роля.

Например пептидният хормон **инсулин** е кълбовиден, т. е. глобуларен протеин, който съдържа три полипептидни субединици (Фиг. 7). Всяка една от тях е съставена от две полипептидни вериги, които се държат заедно чрез водородни връзки и дисулфидни мостове. Глобуларните белтъци лесно дават колоидни разтвори във вода, докато фибриларните (кератин, колаген) са неразтворими във вода и изграждат структурата на различните видове биотъкани като косми, кожа, кости, рога, сухожилия и т. н. Такъв е също **фиброинът**, протеинът на коприната.



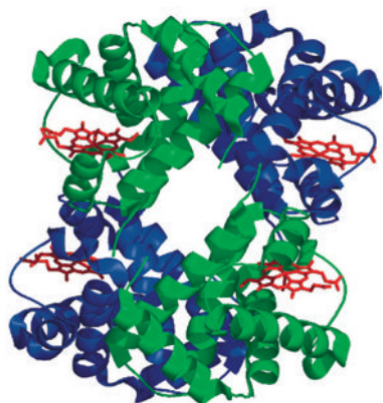
Фиг. 7: Третична и четвъртична структура на инсулина.

Четвъртична структура. Това е най-висшата степен на организация на белтъчните молекули. Редица протеини съществуват като стабилни агрегати от по няколко полипептидни вериги – субединици, без ковалентни връзки между тях. Така например хемоглобинът се състои от четири субединици (Фиг. 8), между тях са включени и четири хеминови молекули.

Биологичните катализатори – **ензимите** са протеини, които притежават комплексна четвъртична структура и имат свойството да ускоряват някои органични реакции 10^6 до 10^{12} пъти. При това реакциите протичат в относително меките условия на живата клетка: приблизително неутрално рН и температури под 35 °С. Ензимите са строго специфични както спрямо вида реакция, така и спрямо съответните субстрати. Само за пример – ензимният синтез на полипептиди, изградени от над 1000 аминокиселинни остатъка, се осъществява в клетката практически без грешка!

Освен това катализираните от ензими реакции протичат *стереоспецифично*, тъй като самите ензими са хирални. Така например при въглехидратната обмяна ензимите метаболизират само D-захарите. Други ензими в клетките пък успешно синтезират белтъчни полипептидни вериги само от L- α -аминокиселини и т. н.

Денатурация. При определено въздействие на висока температура, крайни стойности на рН, облъчване с УВ-светлина или на химични агенти настъпват драстични промени във вторичната, третичната и четвъртичната структура на белтъците. Процесът се нарича денатурация. При това се променят не само физикохимичните, но и биологичните свойства, например се губи каталитичната активност на ензимите. Най-популярен пример е коагулацията на яйчения белтък при варене или друг вид термична обработка (вж. фигурата вляво от заглавието).



Фиг. 8: Четвъртична структура на хемоглобина. С червено са отбелязани хеминовите¹⁵ участъци..

Ясно е, че от сварено яйце не може да се излюпи пиленце – тоест при денатурацията са изчезнали биологичните свойства на белтъците. Подобен е също ефектът на пресичане на прясното мляко при добавяне на киселина (лимонена, винена или оцетна). Денатурацията в някои случаи е обратима, възможна е т. нар. *ренатурация* и съответно възстановяване на биологичните свойства. Не всички белтъчни вещества обаче се поддават на денатурация, такива са например фибриларните колаген, кератин, еластин и др.

Всички по-висши нива на организация на белтъчната молекула са пряко следствие от първичната структура. С други думи от аминокиселинната последователност зависи как биополимерната верига ще се нагъне и усуче, как и къде ще се образуват агрегати, водородни и бисулфидни мостове и как ще търпи други взаимодействия с вътрешни или външни молекулни фактори. Ето защо от най-голямо значение за познаването и разбирането на протеиновата структура и функция си остава аминокиселинната последователност.

¹⁵ Хем, хемин, хемоглобин – припомнете си ги от раздела „Фуран, тιοфен и пирол“.