

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

В. Г. ПИВОВАРЕНКО

МЕХАНІЗМИ ОРГАНІЧНИХ РЕАКЦІЙ У РОЗЧИНАХ

Навчальний посібник

УДК 547+544.4(075.8)
ПЗ2

Рецензенти:

д-р хім. наук, проф. В. С. Броварець
(Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України ім. В. П. Кухаря),
д-р хім. наук, проф. З. В. Войтенко,
д-р хім. наук, проф. В. О. Ковтуненко,
д-р хім. наук, проф. І. В. Комаров
(Київський національний університет ім. Тараса Шевченка),
д-р хім. наук, проф. О. Д. Рошаль
(Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна)

*Рекомендовано до друку
вченою радою хімічного факультету
(протокол № 2 від 24 жовтня 2018 року)*

*Ухвалено науково-методичною радою
Київського національного університету імені Тараса Шевченка
(протокол № 5-18/19 н. р. від 27 березня 2019 року)*

Пивоваренко В. Г.

Механізми органічних реакцій у розчинах: навч. посіб.
/ В. Г. Пивоваренко. – К.: ВПЦ "Київський університет",
2019. – 303 с.

ISBN 978-966-

Теорію взаємодії органічних сполук подано в адаптованому для бакалаврів стилі. В окремих розділах подано механізми реакцій гетеролітичного, гомолітичного та перичиклічного типів під впливом температури, ультразвуку, мікрохвиль і світла. Розглянуто актуальні наразі механізми металокаталізу при утворенні C–C, C–N і C–O зв'язків, із достатньою кількістю прикладів практичного виконання синтезів.

Для студентів та аспірантів природничих факультетів вищих навчальних закладів.

УДК 547+544.4(075.8)

ISBN

© Пивоваренко В. Г., 2019
ВПЦ "Київський національний університет", 2019

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AB3	акцептор водневого зв'язку
АДФ	аденозин-5'-дифосфат
АЕП	акцептор електронної пари
АІВН	2,2'-азобісізобутиронітрил
АТФ	аденозин-5'-трифосфат
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
ВЗ	водневий зв'язок
ВЗМО	вища заповнена молекулярна орбіталь
ДВЗ	донор водневого зв'язку
ДЕП	донор електронної пари водневі зв'язки
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФ	диметилформамід
ЖМКО	жорсткі та м'які кислоти та основи
ІЧ	інфрачервоний
м.ч.	мільйонна частка
НАДФ	нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
НВМО	нижча вакантна молекулярна орбіталь
РСД	рентгеноструктурне дослідження
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	тонкошарова хроматографія
УФ	ультрафіолетовий
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
Ac	ацетил
Alk	алкіл
Ar	арил
B:	основа
Bu	бутил
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбоніл
Bz	бензоїл
DIPEA	діізопропілетиламін
DIBAL-H	діізобутиліалюмінію гідрид
drpb	1,4-біс(дифенілфосфіно)бутан
drpe	1,2-біс(дифенілфосфіно)етан
drpf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен

dppp	1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан
E1	мономолекулярне елімінування
E1cB	мономолекулярне елімінування каталізоване основою
E2	бімолекулярне елімінування
Et	етил
Et ₃ N	триетиламін
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
HMPA	гексаметилфосфортриамід
<i>in vitro</i>	у пробірці
<i>in vivo</i>	у живому організмі
iPr	2-пропіл
LiHMDS	гексаметилдисиліламід літію
<i>m-</i>	<i>мета-</i>
M	метал
Me	метил
MeOH	метанол
Ms	Мезил (метансульфоніл)
Nu:	нуклеофіл
<i>o</i> -tolyl	<i>орто</i> -толіл
<i>p</i> -	<i>пара-</i>
Ph	феніл
PhMe	толуен
Pn	пентил
Pr	пропіл
py	піридин
rt	кімнатна температура
S _N 1	мономолекулярне нуклефільне заміщення
S _N 2	бімолекулярне нуклефільне заміщення
<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил
Tf	прифліл (трифлуорометансульфоніл)
TMS	триметилсиліл
Tr	тритил (трифенілметил)
Ts	тозил (метилфенілсульфоніл)
δ	хімічний зсув, м. ч. (ЯМР-спектоскопія)
Δ	нагрівання

ПЕРЕДМОВА

Дорогий Читачу, значну частину своєї 40-річної наукової діяльності я займався вивченням механізмів окремих хімічних реакцій. Більше 20 років читаю курс лекцій на цю тему. Зібрано та проаналізовано безліч публікацій. Склалося чітке уявлення про світ молекул – нанокосмос. Прийшов час, коли варто поділитися своїми уявленнями з іншими зацікавленими особами. Я із задоволенням роблю це для вас, шановні. Цікавої подорожі сторінками посібника!

Якщо ти далі читаєш ці слова, то вже маєш деякі знання в галузі органічної хімії. Як мінімум – прагнеш їх отримати і зрозуміти, як взаємодіють молекули та як утворюються нові речовини. Для мене це надзвичайно цікава наука. В ідеології нашого суспільства більш гучним і розрекламованим є вивчення космосу та міжпланетного простору, подорожі на Місяць або на Марс тощо. Подорож у нанокосмос є поняттям, для багатьох незрозумілим і загадковим. Саме так зараз можна назвати дослідження міжмолекулярних взаємодій і процесів утворення нових сполук. Бо можливості сучасного наукового устаткування вже досягли того рівня, коли можна вивчати окремі молекули та простір між ними. Більше того, такий підхід до вивчення міжмолекулярних взаємодій є найбільш коректним і прогресивним. Не лише в хімії та фізиці, але і в молекулярній біології, фармакології та медицині зараз оперують на рівні внутрішньо- та міжмолекулярних взаємодій. І це є результатом прогресу науки за останні 20 років.

Автор

ВСТУП

Теоретичний курс "механізми органічних реакцій" вже давно став невід'ємною частиною фахової підготовки студентів, які налаштовані на подальшу роботу в науково-дослідних лабораторіях інститутів, фармацевтичних заводів і на підприємствах тонкого органічного синтезу. Його ключові елементи ввійшли до сучасних підручників з органічної хімії та подаються в загальних курсах хімії кожного університету. Існує кілька англомовних і російськомовних монографій у цьому напрямі. Їхній перелік можна знайти у списку використаних джерел цього посібника. Проте всі вони були видані досить давно. Із тих часів багато нового та важливого з'явилося в цій галузі знань. Значно зріс рівень спектроскопічних і хроматографічних методів в органічній хімії. З'явилися нові напрями в органічному синтезі, нові реакції й нові модифікації відомих реакцій, змінилися погляди на окремі моменти взаємодії молекул. Отримала значного розвитку теорія будови речовини, зокрема – водних розчинів і середовища органічних рідин. З'явилися нові типи органічних розчинників, нові каталізатори. Органічний синтез отримав нове апаратне оформлення та нові хімічні інструменти з галузей елементоорганічних сполук і хімії металокомплексів. Свідченням значного прогресу в цій галузі науки є шість Нобелівських премій, якими були удостоєні автори найважливіших розробок у 1998, 1999, 2001, 2005, 2010 і 2016 рр.

Зараз хімічні взаємодії розглядаються у тривимірному просторі, із урахуванням динаміки взаємодії, розподілу електронів у молекулах і природи молекулярного оточення. Нові речовини проектуються на рівні дизайну молекули – розглядається її просторова будова, властивості окремих атомів і їхня взаємодія з атомами сусідніх молекул. Розробка лікарського препарату чи пестициду відбувається на рівні будови його молекули та все більше стає схожою на проектування будинку, літака чи автомобіля. Розроблено механічні, електромеханічні та фотоелектронні пристрої на основі однієї молекули й розміром із середню молекулу. Міжмолекулярні взаємодії в розчинах реєструються

в об'ємах менше 1 nm^3 і на рівні однієї молекули. На твердій поверхні цей масштаб зменшується до часток ангстрема.

Нові наукові досягнення в галузі органічної хімії стали стимулом для написання цього посібника. Прийшов час, коли варто познайомити читача з новими досягненнями. Чи є вдалою спроба автора спростити шлях читача до пізнання хімічної взаємодії органічних молекул? Власне, саме таку мету автор і ставив перед собою на початку роботи над посібником. Розгляд механізмів органічних реакцій є найкоротшим шляхом до розуміння хімічної взаємодії молекул і тими дверима, які розпочинають захоплюючу дослідницьку подорож науковця до створення нових сполук, речовин і матеріалів.

Щоб зосередити увагу та заощадити час читача, до посібника ввійшло лише найголовніше в цій галузі: класифікація реакцій, теоретичний базис кінетики і термодинаміки хімічних реакцій, базові уявлення про методи дослідження реакцій, класифікація міжмолекулярних взаємодій і теорія хімічних взаємодій у розчинах. Далі в окремих розділах розглянуто механізми хімічних реакцій під впливом температури, ультразвуку, мікрохвиль і світла, а також окремо – три типи механізмів реакцій: гетеролітичний, гомолітичний і перициклічний. Наприкінці наведено розгляд актуального зараз напряму металокалізу – механізмів десяти іменних реакцій утворення C-C, C-N і C-O зв'язків в умовах паладієвого крос-сполучення, із достатньою кількістю прикладів практичного проведення синтезів.

Для кращого розуміння наведеного матеріалу читач має бути підготовленим у галузях загальної й органічної хімії. В іншому разі при ознайомленні з матеріалом прийдеться час від часу звертатися до підручників, що містять ці розділи. У кожному розділі посібника наводяться посилання на першоджерела, де можна детальніше ознайомитись з окремими його положеннями. Зважаючи на лаконічність викладу матеріалу в посібнику автор рекомендує при потребі звертатись до Інтернет-джерела "Вікіпедія", у якому найбільш повною є англomовна версія.

Розділ 1

БАЗОВІ ПОНЯТТЯ ПРО ХІМІЧНІ ВЗАЄМОДІЇ

1.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ОРГАНІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Усі реакції, відомі в органічній хімії, можна розділити на чотири загальні типи:

реакції розпаду, сполучення, обміну та перегрупування.

Кожен із цих типів може включати кілька різновидів, кількість яких із часом збільшується. Наприклад, реакції розпаду включають відщеплення (елімінування) низькомолекулярних сполук: водню, води, галогеноводнів, галогенів, спиртів, амоніаку тощо. Відповідно, їх ще називають реакціями дегідрування, дегідратації, дегідрогалогенування, дебромуювання і т. д.

Реакції сполучення (приєднання) є протилежністю до реакцій розпаду. Тут найбільш популярними є реакції приєднання малих молекул до великих. Їх теж називають за типом малої молекули: гідрування, гідратація, гідрогалогенування, галогенування тощо. Сполучення молекул середнього розміру ще називають каплінгом, або копуляцією. Окремим типом реакцій сполучення є полімеризація – утворення молекул полімерів.

У реакціях обміну дві молекули обмінюються своїми частинами. Це – найбільш численна група реакцій. Заміщення, конденсація, поліконденсація, метатезис, нейтралізація належать до цього типу. Часто реакції каплінгу теж належать до реакцій обміну.

У реакціях перегрупування змінюється порядок з'єднання атомів у молекулі. Це досить рідкісний тип хімічних реакцій. Тому перегрупування класифікують за механізмом перетворення (катіонні, секстетні, радикальні, аніонні), за типом субстрату (алілільне, пінаколінове, бензилове), а частіше – за імям науковців, які його відкрили.

Окремо варто сказати про утворення циклічних сполук. Реакції циклізації можуть належати до одного з типів: сполучення, обміну або ізомеризації – залежно від будови субстратів і продуктів, що утворюються.

І ще, розрив хімічних зв'язків може відбуватися за двома механізмами: гетеролітичним – коли спільна електронна пара залишається біля одного з атомів, і гомолітичним – коли біля кожного з атомів залишається по електрону й утворюються вільні радикали. Як наслідок, усі реакції можна розподілити на два типи: гетеролітичні й гомолітичні. Проте, є третій – окремий тип – перциклічні реакції, у яких неможливо зареєструвати ні радикалів, ні гетеролітичного розриву, бо в них відбувається синхронний розрив та утворення нових зв'язків у циклічному перехідному стані.

Хімічні реакції завжди відбуваються під впливом певного стимулу: температури, тертя, опромінення світлом оптичного чи мікрохвильового діапазонів або під дією ультразвуку. Відповідно, усі реакції поділяються на термохімічні, фотохімічні, мікрохвильові, сонохімічні тощо. Найбільш поширеним розділом органічної хімії є термохімічні перетворення.

Урешті, хімічні реакції класифікують за їхньою молекулярністю. Існують мономолекулярні, бімолекулярні та тримолекулярні процеси. Мономолекулярними називаються процеси, у яких на ключовій стадії фігурує лише один тип молекул. Мономолекулярними процесами є реакції розпаду. Проте й інші типи реакцій (ізомеризації, обміну) можуть включати окремі стадії, що відбуваються за мономолекулярним механізмом. У них найповільнішою, ключовою стадією може виявитись розпад або ізомеризація проміжного продукту. У мономолекулярних реакціях зміна концентрації субстрату S із часом пропорційна загальній концентрації субстрату:

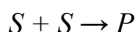
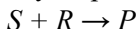
$$-\frac{dS}{dt} = k[S], \quad \text{після інтегрування:}$$

$$[S] = [S_0] \exp^{-kt},$$

де k – константа пропорційності, яка і є константою швидкості реакції, t – час, $[S_0]$ – початкова концентрація субстрату. Із формули очевидно, що константа швидкості першого порядку має розмірність с^{-1} .

Отже, унаслідок процедури інтегрування маємо експоненційну залежність, яка показує, що в мономолекулярних реакціях концентрація субстрату спадає, а концентрація продукту зростає експоненційно.

Бімолекулярними називаються реакції, де у процесі взаємодії беруть участь дві молекули: субстрат S і реагент R :



У них швидкість реакції прямо пропорційна добутку концентрацій реагенту та субстрату:

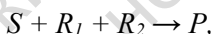
$$v = -\frac{dS}{dt} = -\frac{dR}{dt} = k[S][R],$$

де k – константа швидкості реакції, t – час, $[S]$ – концентрація субстрату, $[R]$ – концентрація реагенту. Константа швидкості другого порядку має розмірність л·моль⁻¹·с⁻¹.

У випадку, коли у бімолекулярному процесі взаємодіють дві однакові молекули, швидкість реакції пропорційна квадрату концентрації субстрату:

$$v = k[S]^2.$$

Відомі також тримолекулярні процеси, де у взаємодії беруть участь три молекули, субстрату S , реагенту R_1 і реагенту R_2 :



або, інший варіант: $S + S + R \rightarrow P.$

Часто третім учасником виступає каталізатор, наприклад, кислота або основа. Якщо реакція є багатостадійною, то вона теж матиме тримолекулярну кінетику, коли саме взаємодія трьох молекул буде її найповільнішою стадією. У тримолекулярних процесах швидкість реакції є пропорційною добутку концентрацій усіх учасників взаємодії:



Константа швидкості тримолекулярного процесу має розмірність л²·моль⁻²·с⁻¹. Отже, відслідковуючи кінетику взаємодії,

можна визначити молекулярність реакції. Для цього аналізують залежність зміни концентрації субстрату з часом для трьох функцій концентрації: $\text{Log}[S]$, $1/[S]$ і $1/[S]^2$ (рис. 1.1). У такому досліді, щоб зміна концентрацій реагентів R , R_1 або R_2 не впливала на швидкість реакції, їх беруть у багатократному надлишку.

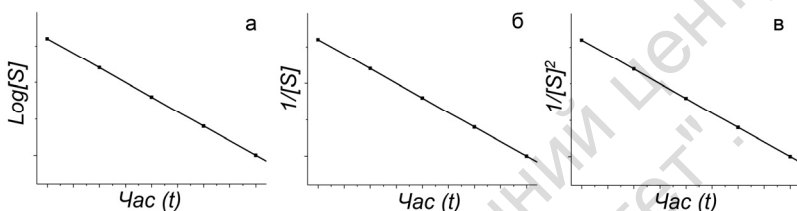


Рис. 1.1. Лінеаризація залежності зміни концентрації субстрату від часу для мономолекулярного (А), бімолекулярного (Б) і тримолекулярного (В) механізму реакції.

Кінетика бімолекулярного процесу $S + S \rightarrow P$ підлягає залежності В

Окремий тип залежності швидкості реакції від концентрації субстрату мають ланцюгові реакції. Горіння, полімеризація, хлорування алканів і багато інших хімічних перетворень відбуваються за ланцюговим механізмом. Ланцюгові реакції мають три послідовні стадії: зародження ланцюга, його розвиток та обрив. На одну подію зародження ланцюга і його обриву може припадати мільйон подій розвитку. У більш складних ланцюгових реакціях існують стадії розгалуження і передачі ланцюга. Як наслідок, кінетика ланцюгових реакцій є більш складною [1].

Список літератури

1. Денисов Е. Т. Химическая кинетика / Е. Т. Денисов, О. М. Саркисов, Г. И. Лихтенштейн. – М. : Химия, 2000.

1.2. ТЕРМОДИНАМІЧНІ УМОВИ ПЕРЕБІГУ ХІМІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Будь-яке хімічне перетворення може відбутися лише тоді, коли виконуються дві умови:

- щодо зміни вільної енергії (енергії Гіббса) системи реагенти – середовище та
- щодо енергії активації хімічної реакції.

Реакція відбувається лише тоді, коли вільна енергія системи має негативний приріст (спадає): $\Delta E \leq 0$ [1]. У випадку, коли вільна енергія системи в ході реакції не змінюється, концентрація продукту реакції P є рівною концентрації субстрату S . Це твердження є справедливим лише в умовах рівноваги між вихідними та кінцевими речовинами. Із модифікованої формули Больцмана (1) можна обчислити, що для ефективного перетворення субстрату у продукт за кімнатної температури різниця у вільних енергіях початкової й кінцевої систем повинна бути не меншою за 5 ккал/моль.

$$\frac{[S]}{[P]} = \exp \frac{-\Delta E}{RT} \quad (1),$$

де S – субстрат, P – продукт, R універсальна газова стала, T – температура (К).

Друга умова – це подолання енергетичного бар'єру реакції (рис. 1.2). Виявляється, що в переважній більшості хімічних реакцій молекули не можуть взаємодіяти, якщо вони з середовища не отримають порцію додаткової енергії, яку називають енергією активації реакції (звідки і як збирається енергія буде розглянуто далі). Ця енергія витрачається переважно на збільшення довжини валентних зв'язків у ході реакції та на деформацію валентних і двогранних кутів молекули субстрату, необхідну для проходження реакції.

Усі органічні сполуки в реакції з киснем повітря мають високий негативний приріст вільної енергії (сотні ккал/моль), і мали б швидко перетворюватись на продукти горіння. Проте цього не відбувається й наш світ існує. Він існує завдяки тому, що більшість процесів окиснення органічних речовин має порівняно високу енергію активації [2], унаслідок чого за кімнатної температури вони окиснюються дуже повільно. Кілька тисяч років

необхідно, щоб перетворити листок папірису на попіл (у вологому кліматі гриби знищують його за кілька років). Швидкість хімічної реакції виражається через константу швидкості k рівнянням Арреніуса (2).

$$k = A \exp\left(-\frac{E_A}{RT}\right) \quad (2),$$

де A – стала, значення якої залежить від типу реакції, від просторової будови реагентів, E_A – енергія активації реакції, R – універсальна газова стала, T – температура (К).



Рис. 1.2. Зміна вільної енергії системи під час хімічної реакції

Із рівняння Арреніуса можна зробити кілька важливих висновків. Перший – за низьких температур відбуваються лише реакції з найнижчою енергією активації. Другий – для досягнення достатньої швидкості певної реакції слід підвищити температуру реакційної суміші.

Подальші висновки впливають при порівнянні енергій ковалентних зв'язків у органічних сполуках: підвищення температури призводить до зниження вибірковості взаємодії. При високих температурах набір продуктів змінюється, а їхня різноманітність збільшується. Урешті, рівняння Гіббса (3) свідчить про те, що при підвищенні температури починають домінувати реакції розпаду органічних сполук на менші молекули. Із урахуванням рівняння Арреніуса й енергій ковалентних зв'язків це свідчить про

те, що за температур 200–300 °С усі органічні сполуки починають розпадатися на радикали, а подальше підвищення температури призводить до зменшення розміру радикальних молекул. Ентропія системи зростає при збільшенні кількості молекул у системі та при зростанні кількості конформацій, у яких перебувають молекули.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (3),$$

де $\Delta G = \Delta E$ – зміна вільної енергії системи, ΔH – зміна ентальпії під час реакції, T – температура (K), ΔS – зміна ентропії [1, 2].

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Gibbs_free_energy
2. https://en.wikipedia.org/wiki/Activation_energy

1.3. КЛАСИФІКАЦІЯ РЕАКЦІЙ ЗА ЇХНІМИ КІНЕТИЧНИМИ І ТЕРМОДИНАМІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ

Отже, усі хімічні реакції можна поділити на швидкі ($E_A \geq 0$), повільні ($E_A \gg 0$), оборотні ($\Delta G \sim 0$) і необоротні ($\Delta G \gg 0$). П'ятий, найбільш рідкісний тип – це безбар'єрні процеси, у яких енергія активації близька до нуля ($E_A \approx 0$, рис. 1.3).

Швидкі реакції мають низьку енергію активації й тому відбуваються за кімнатних, навіть за мінусових температур. Усі реакції нейтралізації й багато інших реакцій обміну належать до цього типу. Наприклад, перетворення хлорангідридів карбонових кислот в естери у реакції зі спиртами можна проводити за температур < 0 °С. Феноли взаємодіють із гідроксидом натрію у спирті навіть при -110 °С. Нестабільні сполуки саме тому й зберігають у холодильнику, за низьких температур, бо енергія активації їхнього розпаду є низькою.

Повільні реакції вимагають нагрівання, щоб досягти енергії активації процесу, а з цим і достатньої швидкості взаємодії. Наприклад, взаємодія хлоробензену з гідроксидом натрію вимагає температур більше 200 °С, а ініціація горіння целюлози на пові-

трі – 400 °С. Ізомеризацію алканів нафти навіть у присутності каталізаторів проводять при температурах вище 500 °С.

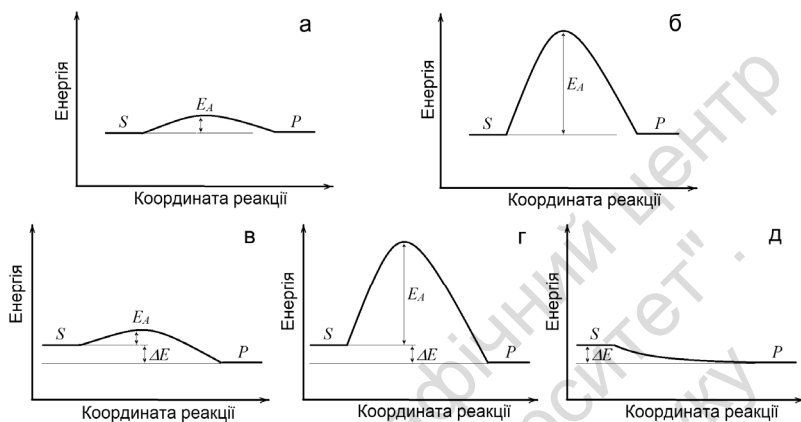


Рис. 1.3. Класифікація органічних реакцій за їхніми кінетичними і термодинамічними параметрами: швидкі (а, в, д), повільні (б, г), оборотні (а, б) необоротні (в, г, д) і безбар'єрні (д)

В оборотних реакціях у суміші залишається значна частка вихідного субстрату, і щоб досягти задовільного виходу продукту, останній слід видаляти із зони реакції (переведенням в іншу фазу осадженням, випарюванням, адсорбцією тощо). Наприклад, у реакції бензойної кислоти з бутанолом швидко встановлюється рівновага. Щоб отримати з хорошим виходом бутилбензоат, суміш нагрівають до кипіння. Вода, що утворюється, видаляється з розчину, а вихід бутилбензоату наближається до 100 %. Цього немає потреби робити в необоротних реакціях, бо тут концентрація субстрату з часом самовільно знижується до значень менше 1 %.

Безбар'єрні процеси – окремий випадок у світі органічних реакцій, бо для їхнього спостереження слід створити спеціальні умови. Навіть реорганізація молекул розчинника в сольватній сфері комплексу реагент – субстрат є процесом, що має суттєву енергію активації. У безбар'єрних процесах сольватна сфера є незмінною, а зміни координат усіх атомів реагенту та субстрату мінімальними (окрім тих, що беруть безпосередню участь у реа-

кції). Найбільше інформації зібрано про фотохімічні безбар'єрні реакції. Адже шляхом переведення сполуки у збуджений стан, завдяки високій швидкості поглинання фотону ($<10^{-15}$ с) легко досягти початкових умов дослідження цього процесу. Інший спосіб вивчення безбар'єрного процесу – спостереження за сполукою під час її переходу зі збудженого в основний стан.

Безбар'єрні реакції відбуваються навіть за гелієвих температур (≤ 3 К) і належать до найбільш швидких хімічних процесів. Оскільки швидкість реакції напряму пов'язана з масою атомів, що переміщуються під час реакції, найбільш швидкими є реакції перенесення протону – найлегшого з атомів на найкоротшу відстань, якою може бути внутрішньомолекулярний водневий зв'язок. Наприклад, у 10-гідроксибензо[*h*]хіноліні процес перенесення протону від атома Оксигену до Нітрогену після фотозбудження триває 12 фемтосекунд ($12 \cdot 10^{-15}$ с), тоді як удвічі важчий атом дейтерію в цій сполуці зміщується за 25 фемтосекунд (рис. 1.4) [1].

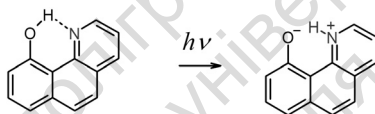


Рис. 1.4. Схема реакції фотоперенесення протону у 10-гідроксибензо[*h*]хіноліні за безбар'єрним балістичним механізмом

Відношення швидкостей V_H/V_D тут відтворює ізотопний ефект, який у цьому разі відповідає безбар'єрному балістичному механізму реакції, коли енергія фотозбудження молекули перетворюється на енергію коливань атомів, і валентні коливання групи ОН прискорюють хімічне перетворення [1].

Визначено, що за температури 3К процес перенесення протону від атома Оксигену ОН-групи до карбонілу у флавонолі після фотозбудження триває 40 фемтосекунд [2]. Схему реакції подано на рис. 1.5. Утворений таутомер після випромінення фотону перетворюється у початковий субстрат за час близько 300 фемтосекунд. Така значна різниця в часі свідчить про вклад у реакцію перенесення протону енергії процесів коливання атомів, що відбуваються після поглинання фотону.

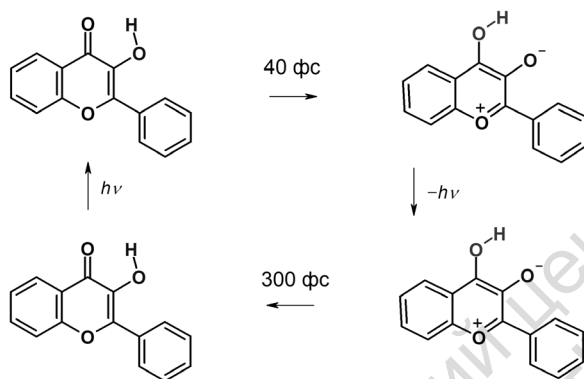


Рис. 1.5. Схема фотоперенесення протону у флавонолі (вгорі) і зворотної реакції утворення початкової форми сполуки

Обидва процеси відбуваються за механізмом тунелювання протону, який починає працювати на мінімальних відстанях між початковою й кінцевою точкою координати реакції.

Цікаво, що атом дейтерію у вищенаведеній реакції переноситься у шість разів повільніше – як у прямій, так і у зворотній реакції. Ця різниця повністю відповідає ізотопному ефекту, зареєстрованому для багатьох хімічних реакцій за участі ізотопів атома Гідрогену – протію та дейтерію. Оскільки згідно з даними квантово-хімічних розрахунків перенесення протону у флавонолі має енергетичний бар'єр, вважають, що за низьких температур це перетворення відбувається за механізмом тунелювання протону, коли швидкість реакції залежить не від висоти бар'єру, а від його площі, приблизно – добутку висоти на ширину.

Отже, інша цікава особливість безбар'єрних процесів полягає в тому, що вони не підлягають стандартним законам хімічної кінетики. Зокрема, як і варто було очікувати, тут рівняння Арреніуса не працює, бо швидкість реакції при 20 К є рівною швидкості при 3 К [2]. Більш важливою є відстань, яку долає атом під час реакції та величини зарядів на атомах. У флавонолі водневий зв'язок має довжину 2.4 Å. У шестичленному циклі водневого зв'язування (у 10-гідроксибензо[*h*]хіноліні, саліциловому альдегіді тощо) він є значно коротшим, близько 1.8 Å. Тому мігра-

ція протону в *орто*-гідроксикарбонільних сполуках є найшвидшим із відомих хімічних процесів. Вона триває близько 10 фемтосекунд. Фактично, швидкість перенесення протону тут співвідноситься з періодом валентного коливання групи ОН. Механізми перенесення протону відіграють важливу роль у біологічних процесах, і тому піддаються глибокому вивченню.

Насамкінець можна стверджувати, що найкращі синтетичні можливості і практичну цінність мають реакції з низькою енергією активації. Саме в них досягається найкраща регіо- та стереоселективність взаємодії, а отже – найвищі виходи цільових продуктів. А підбір умов для певної реакції полягає у зниженні енергії активації бажаного процесу та в підвищенні активаційних бар'єрів для небажаних перетворень [1, 2].

Список літератури

1. Lee J. Active Role of Proton in Excited State Intramolecular Proton Transfer Reaction / J. Lee, C.-H. Kim, T. Joo // J. Phys. Chem. A. – 2013. – V. 117. – P. 1400–1405.

2. Bader A. N. Excited state and ground state proton transfer rates of 3-hydroxyflavone and its derivatives studied by Shpol'skii spectroscopy; the influence of redistribution of electron density / A. N. Bader, V. G. Pivovarenko, A. P. Demchenko et al. // J. Phys. Chem. B. – 2004. – V. 108. – P. 10589–10595.

1.4. БАГАТОСТАДІЙНІСТЬ ХІМІЧНИХ РЕАКЦІЙ

У наступних розділах ви переконаєтеся, що навіть хімічне перетворення однієї сполуки часто є складним процесом, який можна розділити на кілька простих стадій. Більшість хімічних реакцій у розчинах є багатостадійними процесами. У кожній послідовності перетворень існує одне – із найбільшою енергією активації (рис. 1.6, перетворення $P_1 \rightarrow P_2$). Саме це перетворення обмежуватиме та визначатиме загальну швидкість ланцюжка реакцій. Саме таку стадію називають лімітуючою.

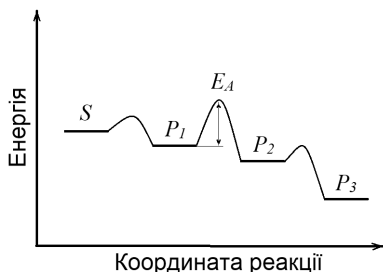
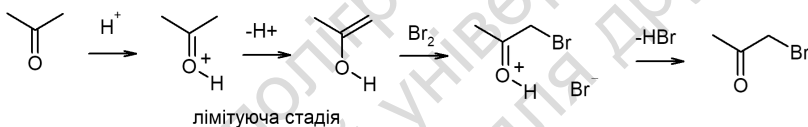


Рис. 1.6. Лімітуюча стадія у процесі утворення кінцевого продукту реакції

Наприклад, бромовання ацетону не відбувається напряму, із бромом взаємодіє лише його енольна форма. Утворення енольної форми і є найповільнішою, лімітуючою стадією реакції бромовання ацетону. Слiди кислоти в розчині прискорюють утворення енольної форми й одночасно – загальну швидкість реакції.



Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Thermodynamic_versus_kinetic_reaction_control

1.5. КІНЕТИЧНИЙ І ТЕРМОДИНАМІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ПРОДУКТІВ РЕАКЦІЇ

Зміною температури реакційної суміші можна контролювати будову продукту реакції, якщо процес утворення менш стабільного продукту має нижчий активаційний бар'єр, а процес утворення стабільнішого – вищий (рис. 1.7). Сказане означає, що за низьких температур із субстрату S утворюється менш стабільний продукт P_K , а за більш високих – більш стабільний P_T . Фак-

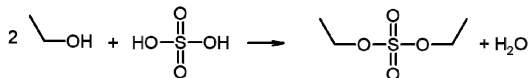
тично, за низьких температур більш стабільний продукт P_T не утворюється, бо жодна з молекул субстрату не досягає потрібної енергії активації (ліва частина рисунку). При цьому для менш стабільного продукту P_K , де енергія активації значно нижча, існує значна популяція молекул субстрату з енергією, рівною або більшою за E_A . Відбувається поступове накопичення продукту P_K у реакційній суміші ($S \rightarrow P_K$, права частина рисунку). Якщо ж її температуру значно підвищити, то з'явиться популяція молекул субстрату з енергією, достатньою для подолання енергетичних бар'єрів від P_K до субстрату S і далі – до найстабільнішого продукту: $P_K \rightarrow S \rightarrow P_T$.



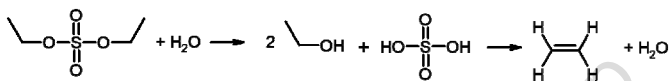
Рис. 1.7. Діаграма енергій при утворенні продукту P_K у кінетично контрольованих умовах і продукту P_T в умовах термодинамічного контролю

Цим часто користуються в органічному синтезі [1]. Наприклад, реакції нуклеофільного заміщення відбуваються в умовах кінетичного контролю, а реакції утворення алкенів із тих самих продуктів – в умовах термодинамічного контролю. Сірчану кислоту змішують із надлишком сухого етанолу за кімнатної температури, і в умовах кінетичного контролю за продуктами реакції отримують діетилсульфат. Коли ж цю суміш нагріти до $140\text{ }^\circ\text{C}$, відбуватиметься поступовий гідроліз діетилсульфату й далі – відщеплення води від етанолу з утворенням етену – продукту термодинамічного контролю.

Кінетичний контроль:

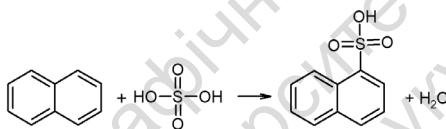


Термодинамічний контроль:

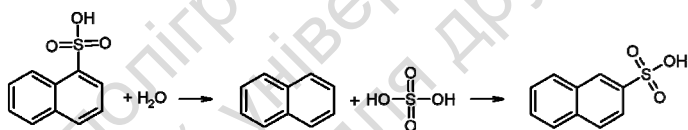


Інший приклад. Нафталін реагує з сірчаною кислотою при 60 °С з утворенням нафталін-1-сульфо кислоти – продукту кінетичного контролю, а коли температуру суміші підвищити до 160 °С, утворюється нафталін-2-сульфо кислота, продукт термодинамічного контролю. Подібних прикладів є багато [1].

Кінетичний контроль:



Термодинамічний контроль:



Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Thermodynamic_versus_kinetic_reaction_control

1.6. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ РЕАКЦІЙ

Можливості сучасних фізичних методів дослідження будови хімічних сполук ставлять їх на перше місце у вивченні механізмів органічних реакцій. Насамперед тут варто згадати хромато-мас спектрометрію, спектроскопію ядерного магнітного резонансу, флуоресцентну спектроскопію й численні методи спектрофотометрії: інфрачервоного (ІЧ) та ультрафіолетового (УФ) діапазонів, імпульсні методи ІЧ та УФ діапазонів, рентгеноструктурні дослідження, спектроскопію кругового дихроїзму тощо.

Найпростіше досліджувати повільні реакції, що тривають години. Швидкість утворення проміжних продуктів тут можна відстежувати напряму у ЯМР пробірці або у фотометричній кюветі, а ідентифікацію їхньої структури можна виконувати за даними мас-спектру, отриманого після розділення реакційної суміші на хроматографі. Оскільки переважна більшість реакцій органічного синтезу є повільними, згадані фізичні методи тут виявилися особливо ефективними. Тут варто лише підкреслити, що *ідентифікація структури проміжних сполук* у хімічній реакції є головним методом встановлення її механізму.

Для більш швидких процесів, які тривають хвилини і навіть секунди, розроблені спеціальні ЯМР- і спектрофотометричні методики й досить просте устаткування, яке дозволяє точно фіксувати час змішування реагентів у кюветі. Окремого, більш складного устаткування вимагають реакції, які тривають тисячні долі секунди. Для їхнього вивчення розроблено проточні методи безперервного та зупиненого струменів (*англ.*, continuous/stoped-flow methods [1]). У методі безперервного струменю регулюється швидкість подачі реагенту та субстрату, а отже і швидкість потоку їхньої суміші V (рис. 1.8). Ступінь перетворення субстрату в час t відстежують фотометрично, зміщуючи точку спостереження вздовж шляху S суміші. Час реєстрації обчислюють як $t = S/V$.

У більш економному стосовно реагентів методі зупиненого струменю механічно регулюють довжину шляху зміщення стоп-поршня та час подачі реакційної суміші в аналітичну кювету (рис. 1.8).

Реакції, що тривають у часових шкалах мікро-, нано-, піко- та фемтосекунд досліджують фотохімічними методами. Як правило, самі перетворення мають фотохімічну природу. Тут для кожного діапазону розроблені й широко застосовуються окремі прилади (див. посилання у попередніх параграфах). Особливо популярним є метод флеш-фотолізу, коли розчин опромінюють коротким, але високоінтенсивним імпульсом світла (ртутної лампи чи лазера), а потім досліджують його різними методами імпульсної фотометрії.

Високоєфективними у вивченні механізмів реакцій є методи, пов'язані із *застосуванням ізотопів*. Тут використовують зразки сполук, збагачені радіоактивними ^{14}C , ^{18}O , ^3H , ^{32}P , ^{35}S , ^{37}Cl , ^{131}I , ^{42}Ca

ізотопами. Радіоактивний розпад дозволяє реєструвати наявність ізоотопу у зразку в кількості до 10^{-20} моль, що робить метод рекордно чутливим. У той же час робота з радіоактивними сполуками є складною, бо вимагає додаткових засобів безпеки. Як наслідок, в останні десятиліття набули популярності ЯМР-контрастні ізоотопи ^2H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P , ^{19}F , ^{17}O , які дають сигнал у спектрі ядерного магнітного резонансу.

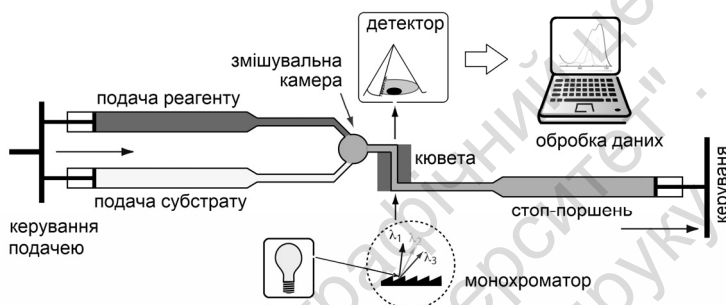
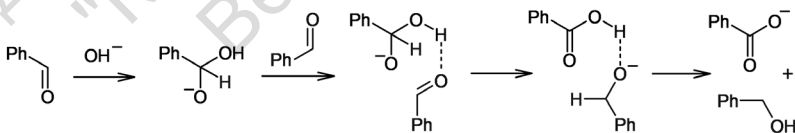


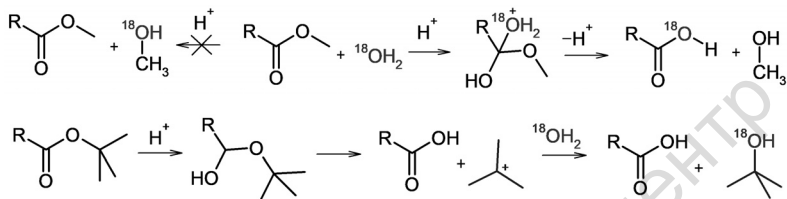
Рис. 1.8. Схема приладу для досліджень кінетики реакцій методом зупиненого струменю [1]

Використання ізоотопів є досить різноманітним. Наприклад, при проведенні реакції Канніццаро у розчині $\text{D}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{OD}$ ЯМР-дослідження продукту показало, що атом дейтерію в молекулі продукту є відсутнім. Це стало прямим доказом того, що відновлення бензальдегіду тут відбувається виключно за рахунок іншої молекули бензальдегіду, яка розташована у сольватній сфері сполуки.



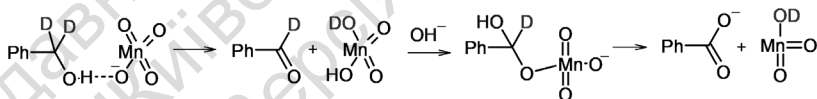
В іншій роботі, яка вже стала класичним прикладом, гідроліз естерів карбонових кислот проводили із застосуванням води, збагаченої ізоотопом ^{18}O . Для естерів первинних і вторинних спиртів було виявлено, що радіоактивним завжди стає отриманий зразок карбонової кислоти. Навпаки, у випадку кислотного гідролізу ес-

теру *трет*-бутанолу радіоактивності набував зразок спирту. На цій основі були запропоновані два механізми гідролізу:

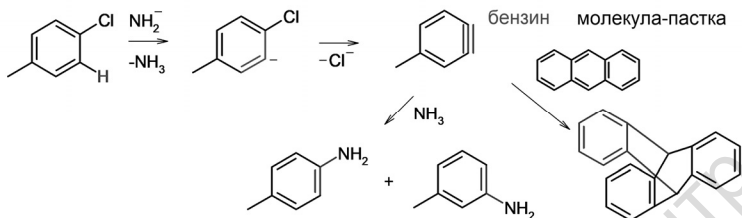


За аналогією, із використанням ^{18}O -мічених спиртів, були доведені механізми естерифікації карбонових кислот.

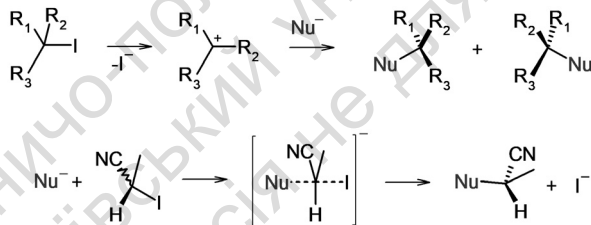
Приклад *ізотопного ефекту* – зменшення швидкості хімічної реакції при заміні легкого ізотопу ^1H на більш важкий ^2H уже було продемонстровано в попередніх параграфах. На жаль, ізотопний ефект має високі значення лише у випадку великої різниці в масі ізотопів. Для пари $^1\text{H}/^2\text{H}$ він досягає значення 6.7, тоді як для пари $^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$ – 1.099, а для пари $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ – лише 1.008. Як наслідок, ізотопний вплив на кінетику реакції переважно вивчають для ізотопів Гідрогену. Наприклад, було встановлено, що окиснення фенілметанолу перманганатом у лужному середовищі відбувається в 6.7 рази повільніше, коли використовувати його ізотопний аналог – фенілдейтерометанол. На цій основі було зроблено висновок, що стадією, лімітуючою швидкість процесу окиснення, є стадія відщеплення від метиленової групи атома Гідрогену окисником:



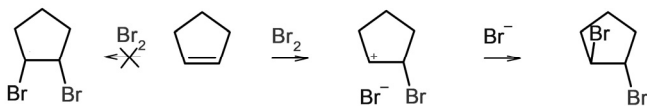
Ще одним важливим прийомом у дослідженні механізмів реакцій є *використання молекул-пасток*. Високоактивні проміжні продукти хімічних перетворень часто важко зареєструвати, бо вони мають дуже короткий час життя. У такому разі до реакційної суміші додають реагент, який швидше взаємодіє з активною субстанцією, і за будовою продукту їхньої взаємодії встановлюють будову активної субстанції. Так, застосувавши антрацен як молекулу-пастку, було встановлено утворення бензину під час взаємодії 4-хлоротолуєну з амідом натрію:



Урешті, у вивченні механізмів хімічних реакцій широко використовують *стереохімічні докази*, коли аналізують просторову будову продукту та порівнюють її з просторовою будовою вихідного субстрату. Тут можна навести безліч прикладів. Наведемо ключові. Механізми нуклеофільного заміщення S_N1 і S_N2 були встановлені за тим фактом, що в першому випадку відбувалась втрата продуктом реакції оптичної активності (рацемізація). А у випадку S_N2 вона зберігалась, причому часто набувала протилежного значення (за знаком кута обертання площини поляризації світла), із чого зробили висновок про обернення конфігурації реакційного центру субстрату під час взаємодії з нуклеофілом.

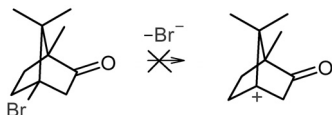


У реакції бромовання циклопентену у присутності кислоти утворювався виключно *транс*-дибромоциклопентан. Звідси зробили висновок, що приєднання броду до алкенів відбувається як двостадійний, а не одностадійний процес. Бо у другому випадку варто очікувати утворення *цис*-продукту.



4-Бромокамфора не вступає в реакції елімінування, хоча в ній атом Броду розташований біля третинного атома Карбону. Звід-

си було зроблено висновок, що в реакціях елімінування за механізмом E_1 утворення sp^2 -гібридизованого карбокатиону є обов'язковою стадією.



Інші приклади впливу просторової будови молекул органічних сполук на їхні хімічні властивості та на механізми їх хімічних перетворень будуть наведені в наступних розділах.

Список літератури

1. [https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Analytical_Chemistry_Textbook_Maps/Map%3A_Analytical_Chemistry_2.0_\(Harvey\)/13_Kinetic_Methods/13.2%3A_Chemical_Kinetics](https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Analytical_Chemistry_Textbook_Maps/Map%3A_Analytical_Chemistry_2.0_(Harvey)/13_Kinetic_Methods/13.2%3A_Chemical_Kinetics)

1.7. РАДІУСИ АТОМІВ, ЕНЕРГІЇ І ДОВЖИНИ МІЖАТОМНИХ ЗВ'ЯЗКІВ

Розмір атома залежить від заряду його ядра й кількості електронів, що рухаються навколо ядра. Природа та просторовий розподіл електронів на сусідніх атомах теж впливають на розмір атома. Атоми характеризуються іонним, ковалентним і вандерваальсовим радіусами. Два останніх є важливими для органічних сполук, де переважають ковалентні зв'язки. Ковалентний радіус атома – це середнє значення, яке отримують з аналізу між'ядерних відстаней при його зв'язуванні з іншими атомами в різних молекулах (табл. 1.1). Сума ковалентних радіусів двох атомів дає довжину ковалентного зв'язку між ними.

Вандерваальсовий радіус атома визначають з аналізу відстаней між незв'язаними атомами, які максимально зближені у просторі, наприклад, атомами сусідніх молекул у кристалі речовини. Це – теж усереднене значення, яке отримують з аналізу між'ядерних відстаней при контакті атомів у різних молекулах. Із табл. 1.1 можна переконатись, що збільшення номеру періоду, поряд-

кового номеру елемента, а особливо – кількості електронів на орбіталях приводить до зростання як ковалентного, так і вандерваальсового радіуса.

Довжини міжатомних зв'язків залежать від природи сусідніх атомів у молекулі й навіть від природи молекул оточення. У першому наближенні вони є сумою ковалентних радіусів двох атомів (табл. 1.2). Більш точні значення довжин отримують із рентгеноструктурних даних монокристалів конкретних сполук.

Таблиця 1.1

Ковалентні та вандерваальсові радіуси атомів окремих елементів

Елемент	Ковалентний радіус, Å	Вандерваальсовий радіус, Å
C	0.76 (sp ³); 0.73 (sp ²); 0.69 (sp)	1.7
H	0.31	1.2
O	0.66	1.52
N	0.71	1.55
S	1.05	1.8
P	1.07	1.8
F	0.57	1.47
Cl	1.02	1.75
Br	1.2	1.85
I	1.39	1.98
Li	1.28	1.82
Si	1.11	2.1
Sn	1.39	2.17

Важливу роль у реакційній здатності органічних сполук відіграють енергії міжатомних зв'язків (табл. 1.2). У молекулах, за реальних температур, міжатомні відстані весь час змінюються: атоми коливаються навколо точки рівноваги, у якій енергія зв'язку максимальна (рис. 1.9). При тісному зближенні ядра атомів починають відштовхуватись, а при значному віддаленні – електрони притягують ядра ближче одне до одного. Чим вища температура, тим більша амплітуда коливань, що послаблює зв'язки та створює передумови для хімічної взаємодії. При детальному розгляді можна переконалися: більш значущою є не сама енергія, а динамічні зміни міцності зв'язків під час взаємодії молекул, що й обумовлює їхню реакційну здатність.

Таблиця 1.2

**Довжини зв'язків (Å) і їхні енергії (кДж·моль⁻¹)
в органічних сполуках**

	$r, \text{Å}$	$E, \text{кДж·моль}^{-1}$		Å	$E, \text{кДж·моль}^{-1}$
H–H	0.74	436	C–F	1.34	488
C–H	1.09	413	C–Cl	1.77	330
O–H	0.96	366	N–N	1.45	170
N–H	1.01	391	O–O	1.48	145
F–H	0.92	568	O=O	1.21	498
C–C	1.54	348	F–F	1.42	158
C=C	1.34	614	Cl–Cl	1.99	243
C≡C	1.20	839	Br–Br	2.28	193
C–N	1.47	308	I–I	2.67	151
C–O	1.43	360	Br–H	1.41	366

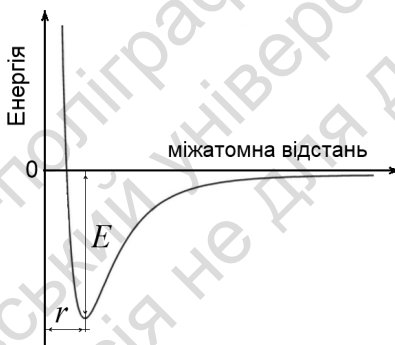


Рис. 1.9. Залежність енергії зв'язку від відстані між атомами

1.8. ЕЛЕКТРОНЕГАТИВНІСТЬ АТОМІВ І ЇЇ ВПЛИВ НА РОЗПОДІЛ ЗАРЯДІВ У МОЛЕКУЛІ

Ядра атомів різних елементів неоднаково здатні до утримання електронів. Кажуть, що вони мають різну електронегативність (рис. 1.10).

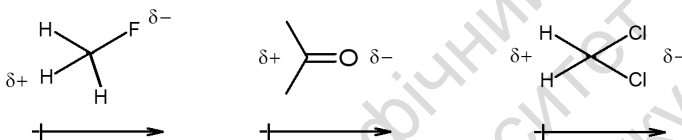
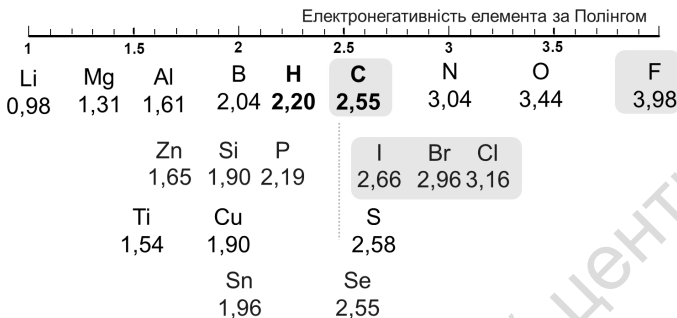


Рис. 1.10. Шкала електронегативності елементів за Полінгом і приклади полярних молекул

Як наслідок, гетероатомні зв'язки є полярними: більш електронегативний атом несе частковий негативний заряд (менший за заряд електрона), бо електрони більше часу проводять біля такого атома. Чим більша різниця в електронегативності, тим більша полярність зв'язку. Диполі окремих зв'язків додаються, і внаслідок молекула в цілому стає полярною. На її частині, де зосереджено більше електронегативних атомів, формується негативний полюс, а на іншій частині – позитивний. Полярні молекули характеризуються високими дипольними моментами, а їхні конденсовані фази – високими коефіцієнтами діелектричної проникності.

1.9. ІНДУКТИВНИЙ ВПЛИВ АТОМІВ У МОЛЕКУЛІ

Описана вище поляризація міжатомних зв'язків отримала назву індуктивного ефекту (*I*-ефекту). Отже, електронегативні атоми створюють негативний, *-I*-ефект, а електропозитивні, розташовані лівіше на шкалі Полінга створюють позитивний,

$+I$ -ефект (рис. 1.10). Встановлено, що I -ефект поширюється на сусідні атоми по σ -зв'язкам, проте повністю затухає через 3–4 зв'язки. Чим потужніший I -ефект має атом, тим далі проявляється його вплив. Це означає, що I -ефектом володіють невеликі групи атомів також. На рис. 1.11 у молекулі хлоретану негативний індуктивний вплив на атоми етильної групи створює атом Хлору. Етильна група чинить $+I$ -ефект на Хлор. Метильна група CH_3 чинить позитивний вплив на групу CH_2Cl , а остання, у свою чергу, створює $-I$ -ефект на метильну групу.

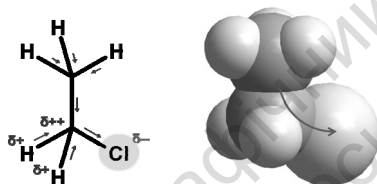


Рис. 1.11. I -ефекти атомів і груп атомів у молекулі хлоретану. Стрілками вказано зміщення електронної густини

1.10. ЕЛЕКТРОННА ІЗОМЕРІЯ. МЕЗОМЕРНІ СТРУКТУРИ

Кратний зв'язок (π -зв'язок) є результатом взаємодії p -орбіталей сусідніх атомів. Оскільки p -орбіталі мають направленість у просторі, електрони π -зв'язку локалізуються у площині розташування p -орбіталей, переважно між атомами (рис. 1.12).

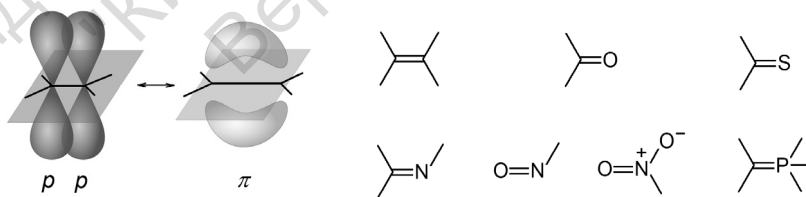
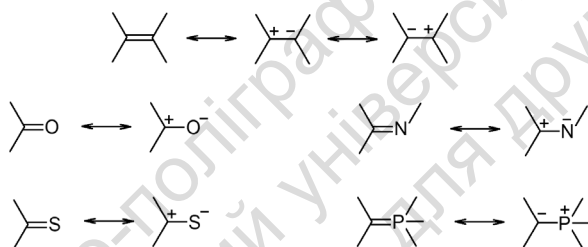


Рис. 1.12. Локалізація електронної густини на p -орбіталях атомів і π -орбіталі зв'язку $\text{C}=\text{C}$. Праворуч – приклади найбільш поширених систем π -зв'язку в органічних молекулах

Для утворення π -зв'язку є важливими електронегативність і ковалентний радіус атомів. Якщо хоч би один з атомів має збільшену електронегативність, у π -системі зв'язку створюється значний дефіцит електронної густини. Особливо це стосується систем $N=O$, $C=O$ та $C=N$. Якщо атоми мають різні ковалентні радіуси, то π -система зв'язку є малозаселеною електронами, які в такому разі краще заселяють атомну p -орбіталь більш електронегативного атома (Сульфуру у системі $C=S$ і Карбону у системі $C=P$).

Отже, електронний стан багатьох сполук, що містять π -зв'язані атоми, неможливо виразити однією формулою, бо електрони в них заселяють одночасно атомні й молекулярні орбіталі. Залежно від будови та зовнішніх умов, просторова й електронна будова цих сполук є сумою часток вкладу правого і лівого електронних станів, правої і лівої структур:



Ліва структура відтворює заселення електронами молекулярної π -орбіталі, права структура (праві структури) відтворює заселення електронами атомних p -орбіталей. Як показують дослідні дані, вклад останніх є значним, особливо для сполук, що містять $C=P$, $C=S$ та $C=O$ зв'язки. Таке явище називають мезомерією, або електронною ізомерією, а самі структури називають мезомерними, або резонансними. Електронні ізомери неможливо виділити в індивідуальному стані. Це – наслідок незначного активаційного бар'єру між ними. Проте їх можна зареєструвати спектроскопічними методами. Існують численні випадки реєстрації обох ізомерів у розчинах, навіть за кімнатних температур. Зауважимо, що в реальних умовах стан таких молекул відтворює суперпозиція (одночасний вклад) двох і більше станів. Тому координати атомів і послідовність їхнього зв'язування в мезомерах за певних умов (температура, полярність середовища) є од-

наковими для лівого та правого представників. На відміну від таутомерів, де координати атомів і послідовність їхнього зв'язування різні. Щоб відзначити цю рису, мезомерні структури прийнято при написанні розділяти двогострою стрілкою (не плутати з двома стрілками хімічної рівноваги!).

1.11. Кон'югація π -ОРБІТАЛЕЙ

Окремі молекулярні π -орбіталі здатні до взаємодії у просторі, а саме до передачі електронної густини одна одній. Така взаємодія називається кон'югацією, або спряженням. Кон'югацію орбіталей можна представити через мезомерні структури (рис. 1.13). Існують просторові обмеження для кон'югації: вона є ефективною лише у випадку, коли кут між атомними p -орбітальями не перевищує 30° . Взаємодія орбіталей відсутня, коли кут між ними становить 90° . Це має місце в конформації з двограним кутом 90° між двома частинами молекули дієну (рис. 1.14). Як наслідок, одна й та ж молекула, залежно від конформації, проявляє різні фізичні й хімічні властивості. Наприклад, бутадієн за кімнатної температури має максимум у спектрі поглинання при 220 нм, який зсувається до 190 нм, у зону поглинання етилену, при підвищенні температури. Такі зміни є результатом того, що при підвищенні температури популяція молекул у непланарних конформаціях, де відсутня кон'югація, збільшується, і бутадієн починає поглинати світло як звичайний алкен. Сказане стосується також акрилового альдегіду: у реакції 1,4-приєднання ця молекула може вступати лише у плоскій конформації. Хоча ефект спряження і стабілізує плоску конформацію, проте збільшення температури приводить до заселення неплоских конформацій.

Кон'югація є можливою не лише між двома молекулярними π -орбітальями, але й між π -орбітальною та неподіленою електронною парою сусіднього атому Карбону, Нітрогену, Оксигену чи Флуору. Чим меншою електронегативністю володіє сусідній атом, тим краще проявляється ефект кон'югації в хімічних властивостях сполуки, бо в цьому разі електронна густина краще зміщується із зазначеного атома на π -орбіталь алкену (рис. 1.15).

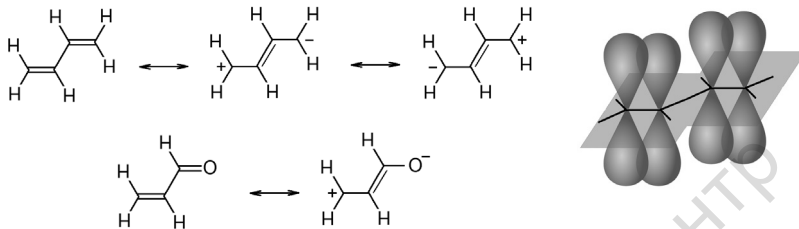


Рис. 1.13. Кон'югація орбіталей бутадієну та акрилового альдегіду. Праворуч: паралельне розташування p -орбіталей атомів – необхідна умова ефективної кон'югації

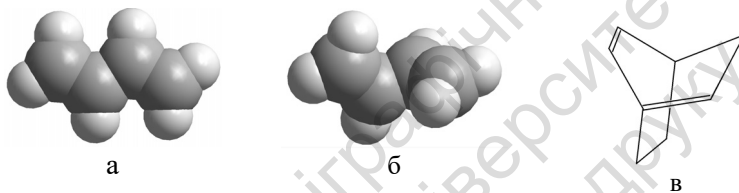


Рис. 1.14. Бутадієн у конформаціях, де кон'югація існує (а), або відсутня (б). Приклад дієну, де кон'югація неможлива (в), унаслідок того, що кут між парами орбіталей дорівнює 90°

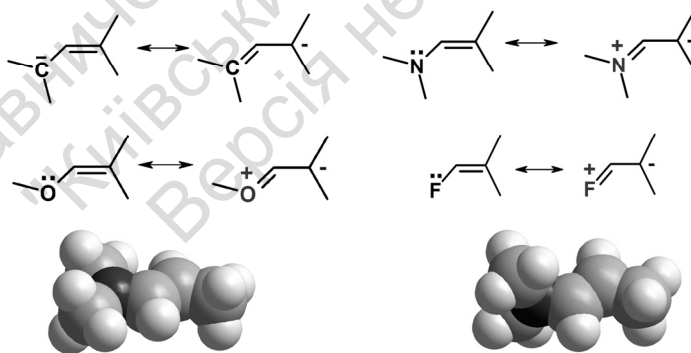


Рис. 1.15. Кон'югація у карбаніоні алільного типу, енаміні, метоксиалкени та флуороалкени. Енамін у конформаціях, де кон'югація існує (ліворуч), або відсутня (праворуч)

Як і у випадку кон'югації двох π -орбіталей, тут мають силу просторові вимоги до орієнтації неподіленої електронної пари атома відносно p -орбіталі атомів алкену: вони мають бути максимально близькі до паралельності (рис. 1.15). Просторові вимоги також стосуються геометричних розмірів атомів. Атоми з більшими ковалентними радіусами, такі як Сульфур, Фосфор, Хлор, Бром значно гірше подають електронну густину зі своєї неподіленої пари до π -орбіталі алкену.

1.12. ГІПЕРКОН'ЮГАЦІЯ

Навіть електрони молекулярної σ -орбіталі групи, сусідньої до π -орбіталі здатні вступати в кон'югацію, коли обидві орбіталі розташовані в одній площині (рис. 1.16). Особливо яскраво цей ефект проявляється для σ -орбіталей C-H у групах CH_3 і CH_2 . Як наслідок, такі групи легше втрачають протон у реакціях гетеролітичного розриву зв'язків і атом Гідрогену – у радикальних реакціях. Моно-, ди- та триціанометани, естери маленової та ацетооцтової кислот, альдегіди та тіоестери проявляють збільшену CH -кислотність унаслідок цього електронного ефекту. Така взаємодія сусідніх молекулярних σ - і π -орбіталей отримала назву гіперкон'югації. Найбільш характерні приклади сполук, що проявляють ефект гіперкон'югації наведені на рис. 1.16.

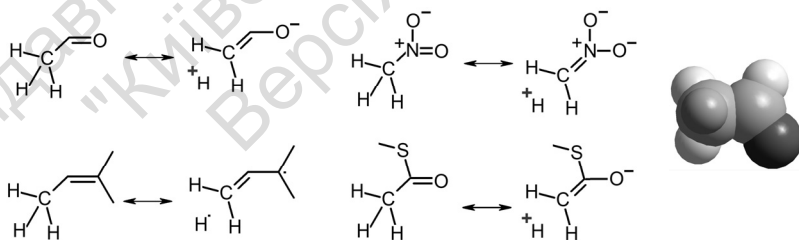


Рис. 1.16. Приклади сполук, які проявляють збільшену активність CH_3 групи у хімічних реакціях. Праворуч зеленим кольором виділено атом Гідрогену оцтового альдегіду, що перебуває в гіперкон'югації з π -орбіталлю карбонільної групи

Гіперкон'югація існує не лише між σ - і π -орбітальми, але й між електронадлишковими та електронodefіцитними σ -орбітальми, коли вони перебувають в одній площині. Найбільш електронodefіцитними є σ -орбіталі C-F, C-O та C-Cl. Саме вони найкраще взаємодіють з електронадлишковою C-H орбітальною або неподіленою парою електронів на атомах Нітрогену та Оксигену (рис. 1.17). Цей електронний ефект полегшує синхронне відщеплення аніону галогену та протону в реакціях елімінування за механізмом $E2$ (див. розділ 5). У похідних тетрагідропіранів, зокрема – циклічних форм вуглеводів гіперкон'югація стабілізує аксіальне розташування електронакцепторної групи. Така стабілізація відома давно під назвою аномерного ефекту.

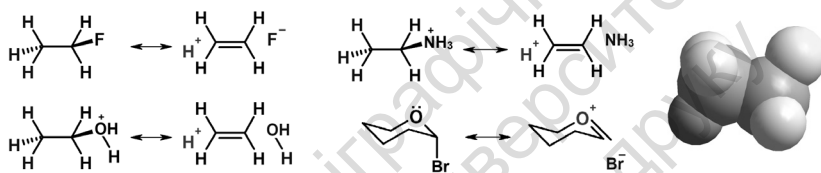


Рис. 1.17. Гіперкон'югація між електронадлишковими та електронodefіцитними σ -орбітальми. Праворуч зеленим кольором виділено атом Гідрогену, що перебуває в гіперкон'югації з σ -орбітальною C-F молекули флуоретану

1.13. МЕЗОМЕРНИЙ ЕФЕКТ

Електронний вплив окремих груп атомів на іншу частину молекули, пов'язаний з кон'югацією, називають мезомерним ефектом. Якщо група відбирає електронну густину, вона чинить негативний мезомерний вплив ($-M$ -ефект). Якщо група надає електронну густину, вона чинить позитивний мезомерний вплив ($+M$ -ефект) на іншу частину молекули. Характерні представники, які володіють позитивним і негативним мезомерним ефектом зібрані в табл. 1.3. Зазвичай, позитивним мезомерним впливом володіє група, що має неподілену пару електронів, орієнтовану паралельно до площини π -орбіталей. Сполуки з кратними зв'язками створюють негативний мезомерний ефект. Проте,

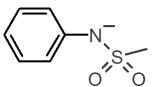
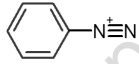
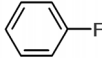
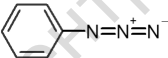
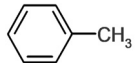
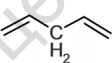
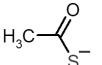
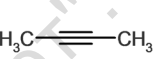
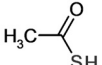
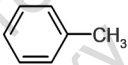
якщо у спряженні перебувають дві неоднакові системи π -орбіталей, то одна з них завжди виступає донором, а друга – акцептором електронної густини. Як це відбувається, наприклад, в акрилонітрилі або в бензальдегіді. Для мезомерного ефекту важливими є електронегативність атомів, заряд на атомах і радіуси атомів. Чим нижча електронегативність, тим більший $+M$ вплив чинить атом, тим менший $-M$ вплив чинить група, до якої входить цей атом. Негативний заряд на атомі приводить до значного збільшення $+M$ впливу та фатального зменшення $-M$ впливу.

Таблиця 1.3

Групи атомів та окремі атоми з вираженим мезомерним ефектом.

Окремо вказано знак індуктивного ефекту

$+M$ -ефект	$\pm I$	Приклад	$-M$ -ефект	$\pm I$	Приклад
$-C^-$	+		$-SO_2-CF_3$	-	
$-O^-$	-		$-SO_2-R$	-	
$-OH$	-		$-NO_2$	-	
$-OR$	-		$-NO$	-	
$-OCO-OR$	-		$-CO-Cl$	-	
$-NH^-$	-		$-CO-R$	-	
$-NR_2$	-		$-CO-H$	-	
$-NHR$	-		$-CO-OR$	-	
$-NH_2$	-		$-CN$	-	

+M-ефект	±I	Приклад	-M-ефект	±I	Приклад
-N ⁻ (SO ₃ R)	-		-N ₂ ⁺	-	
-F	-		-N ₃	-	
-CH ₃	+		-C=C	-	
-S ⁻	+		-C≡C	-	
-SH	-		-феніл	-	

Збільшення ковалентного радіусу атома призводить до значного зменшення його кон'югації з π-орбіталями молекули, а з цим і його мезомерного впливу.

1.14. ДИНАМІЧНА ПОЛЯРИЗАЦІЯ АТОМІВ І МОЛЕКУЛ У РОЗЧИНАХ

За розмірами ядра атомів у 10000 разів менші за атоми, а маса електронів складає менше однієї тисячної загальної маси атома. Така ситуація приводить до високої мобільності електронної оболонки відносно ядра під впливом електростатичного поля. Наприклад, того поля, яке створюється диполями сусідніх молекул у розчині.

Під впливом молекул оточення атоми здатні поляризуватись. Чим більший розмір має атом, тим на більшу відстань можуть зміститися в ньому електрони. Атоми Йоду, Сульфуру та Фосфору, а особливо аніони на їхній основі відомі своєю високою поляризаційною здатністю (поляризованістю), яка яскраво проявляється в багатьох хімічних взаємодіях. Навпаки, атоми малого радіусу (Флуору, Гідрогену, Літію, Бору) володіють малою поляризованістю.

Сказане стосується не лише атомів, а й молекул. У молекулах з кон'югованою системою кратних зв'язків електрони мають найбільшу мобільність. Тому такий тип молекул має найвищу поляризованість (рис. 1.17). До них належать 1,3-бутадієн, бензен, нафталін, роданід- і ціанід-аніони тощо. Оскільки заломлення світла середовищем напряму пов'язане з поляризованістю, сполуки з кон'югованою системою кратних зв'язків мають найвищі коефіцієнти заломлення.

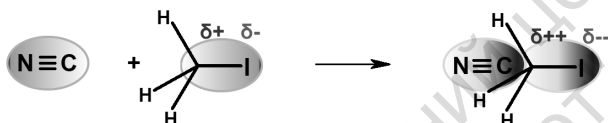


Рис. 1.17. Поляризація ціанід-аніону та йодометану при зближенні

Здатність до поляризації відіграє надзвичайно важливу роль у хімічних реакціях, де відбувається гетеролітичний розрив зв'язків. У них молекули реагенту та субстрату при зближенні поляризують одна одну. Більше того, використання полярного розчинника далі зменшує енергію активації, і цим дуже прискорює реакцію. Ось чому довготривалі взаємодії часто проводять у полярних розчинниках. Йодоалкани внаслідок високої поляризованості є кращими алкілюючими агентами, ніж бромалкани, а флуороалкани з цією метою не використовуються взагалі, бо вони неактивні – атом Флуору має низьку поляризованість. Як наслідок кращої поляризованості, у реакції нуклеофільного заміщення йодид-аніон є кращою відхідною групою, ніж аніон бром.

Отже, ядерно-електронна будова атомів і розподіл електронної густини в молекулах має вирішальний вплив на хімічні властивості. Електронні ефекти описують, використовуючи поняття електроноакцепторності атомів і груп, полярності та поляризованості міжатомних зв'язків, кон'югації і гіперкон'югації π -орбіталей, індуктивних і мезомерних впливів атомів і груп атомів одна на одну.

1.15. ПРОСТОРОВА БУДОВА МОЛЕКУЛ І ЇЇ ВПЛИВ НА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Окрім електронних ефектів важливий, а часто ключовий вплив на хімічні властивості органічних сполук створюють просторові (стеричні) ефекти атомів і груп атомів. Існують ситуації, коли електрони одних атомів можуть закривати доступ електрофільної молекули до електронів реакційного центра і навпаки: ядра одних атомів блокувати доступ нуклеофіла до електронно збагаченого реакційного центра. Стеричним ефектам у хімії присвячено наступний розділ.

Елементарний приклад – стеричні ефекти виникають унаслідок неоднакової заповненості замісниками простору біля sp^3 -, sp^2 - і sp -гібридизованих атомів (рис. 1.18). Чотири замісники в молекулі етану краще заповнюють простір біля атома Карбону, ніж три замісники в етені або два замісники в етині. Навіть електронна густина зв'язку С-С у них по-різному доступна для електрофіла. Унаслідок щільної заповненості простору нуклеофільне заміщення при sp^3 -гібридизованому атомі завжди має вищу енергію активації – реакція відбувається повільніше, ніж приєднання нуклеофіла до sp^2 -гібридизованого атома. Більше того, об'ємні замісники повністю блокують заміщення при sp^3 -гібридизованому атомі Карбону, і воно стає можливим лише після утворення sp^2 -гібридизованого карбокатиона (рис. 1.19). У карбонільних сполуках швидкість приєднання нуклеофіла теж залежить від стеричного доступу до атома Карбону групи С=О. Із цієї причини ди-*трет*-бутилкетон не вступає в реакції по карбонільному центру.

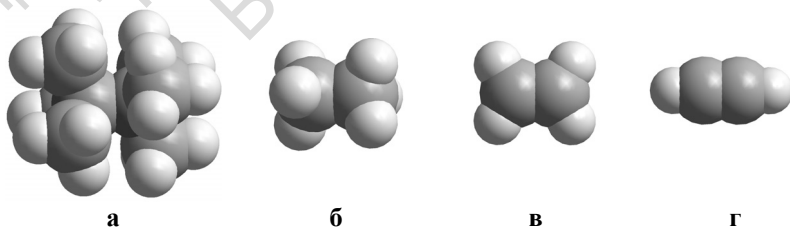


Рис. 1.18. Заповненість простору замісниками в гексаметилетані (а), етані (б), етені (в) та етині (г)

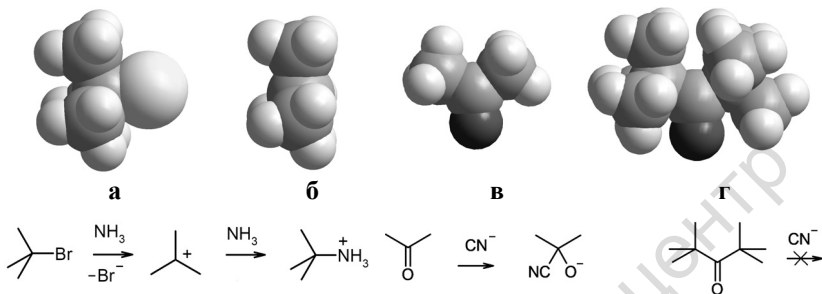


Рис. 1.19. Стеричні перешкоди для нуклеофільного заміщення бром у *tert*-бутилброміді (а) приводять до того, що нуклеофіл приєднується лише до утвореного карбокатиону (б).

Ацетон (в) взаємодіє з ціанід-аніоном, тоді як ди-*tert*-бутилкетон (г) не взаємодіє

Часто буває, що стеричні перешкоди приводять до зміни заселеності конформацій молекули, і коли лише одна з конформацій є реакційноздатною, це кардинально сповільнює швидкість взаємодії. Або, навпаки, прискорює реакцію. Наприклад, реакція приєднання до малеїнового ангідриду *цис,цис*-гексادیєну-2,4 у десятки разів повільніша, ніж його *цис,транс*- і *транс,транс*- ізомерів (рис. 1.20). Пов'язано це лише з тим, що його активна конформація (а) є просторово утрудненою, і тому малозаселеною. Сполука переважно існує в конформації (б). Реакція сповільнюється внаслідок низької концентрації сполуки в активній конформації.

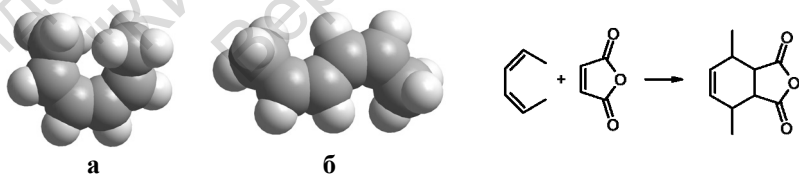


Рис. 1.20. Активна (а) і неактивна (б) конформації дієну в реакції циклоприєднання за Дільсом – Альдером

Прикладів впливу заселеності конформацій на хімічні властивості сполуки багато. *N,N*-Диметиланілін є слабкою основою внаслідок кон'югації фенілу з диметиламіногрупою та негативного мезомерного впливу на неї (рис. 1.21). У той же час основність *N,N,2,6*-тетраметиланіліну є в 10000 разів вищою – близькою до основності триметиламіну, оскільки сусідні замісники переводять неподілену електронну пару аміногрупи в площину фенілу, а в такій конформації кон'югація відсутня.

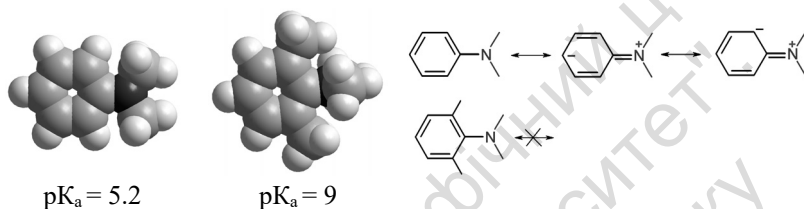


Рис. 1.21. Переважні конформації *N,N*-диметиланіліну та *N,N,2,6*-тетраметиланіліну, показники їхньої основності та схема кон'югації фенілу з диметиламіногрупою у *N,N*-диметиланіліні

Відомо, що амідні карбонових кислот є досить стійкими сполуками до гідролізу за кімнатної температури, при нейтральних рН. Період їхнього напіврозпаду в таких умовах складає кілька сотень років, що є наслідком кон'югації аміногрупи з карбонільною. Зовсім інших властивостей набуває амідний зв'язок, коли карбонільну й аміногрупи позбавити кон'югації. Зробити це не просто, бо така кон'югація дає значний вииграш в енергії. Таку "невигодну" конформацію можна стабілізувати каркасом хімічних зв'язків, як це здійснено у скрученому аміді (рис. 1.22). При нейтральних рН у воді ця каркасна сполука гідролізує за лічені хвилини і, таким чином, за властивостями наближається до хлорангідридів карбонових кислот [1]. Більше того, аміногрупа скрученого аміду вступає в реакцію алкілювання в умовах, характерних для амінів – більш нуклеофільних сполук.

Урешті, цвітер-іонна сполука – продукт гідролізу скрученого аміду (крайня праворуч на рис. 1.22), за хвилини перетворюється у початковий амід, якщо її розчинити в безводному спирті. Звичайні амідні вступають у такі перетворення лише за темпера-

тур, вищих за 120 °С, протягом декількох годин. Цей приклад демонструє ключовий стеричний ефект, глобальну вимогу хімії: для проходження реакції необхідно, щоб реагенти утримувались поряд у просторі досить тривалий час.

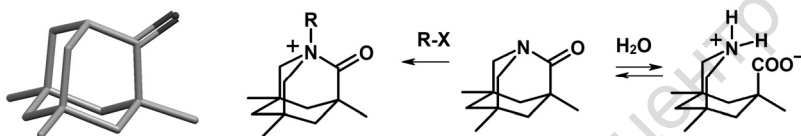


Рис. 1.22. Скручений амід і його швидкі перетворення як результат відсутності кон'югації аміногрупи з карбонільною

Цей ключовий стеричний ефект яскраво проявляється в металокомплексному каталізі. Наприклад, при відновленні кетонів ізопропіловим спиртом (реакція Мейервейна – Понндофа – Верлея) три молекули відновника й одна – кетону утримуються поряд у комплексі з іоном алюмінію (рис. 1.23). Тісне і тривале зближення електрофільного центру (атома Карбону карбонільної групи) і нуклеофіла (атома Гідрогену спирту) приводить до досить рідкісного процесу гідридного зсуву – міграції гідрид-аніону до карбонілу. Стеричні ефекти відіграють неабияку роль в паладієвих каплінгах (розділи 9 і 10).

Важливість тривалого зближення реагентів також проявляється в кооперативності багатоцентрових взаємодій, коли одна, бажано циклічна молекула взаємодіє з іншою молекулою чи іоном кількома своїми частинами (рис. 1.23). У таких випадках міцність комплексів збільшується на порядки, бо руйнування одного зв'язку (і навіть кількох) не призводить до розпаду комплексу.

Стеричні ефекти відіграють важливу роль в органічному синтезі. Їхня ключова роль проявляється в розробці лікарських засобів і при отриманні хіральных сполук – в асиметричному синтезі, а також у розробці та використанні металокаталізаторів в органічних реакціях. Аналіз конформаційної обмеженості молекули та стеричної заповненості реакційного центру в таких випадках є важливим етапом роботи.

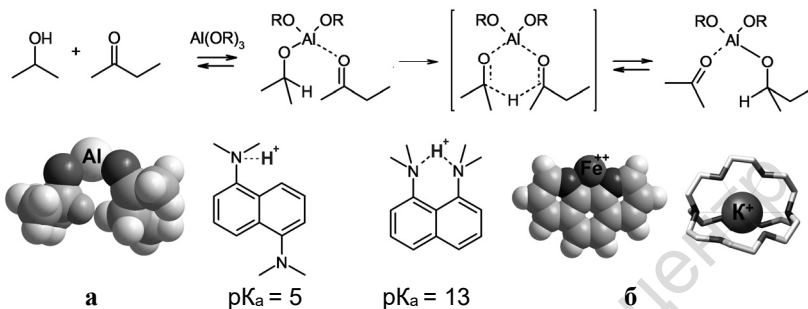


Рис. 1.23. Реакція Мейервейна – Понндофа – Верлея і відносно розташування реагентів біля катіона Al^{3+} . Активний атом Гідрогену в комплексі (а) помічено зеленим кольором. Кооперативний ефект двох аміногруп приводить до збільшення основності аміну у 100 000 млн разів. Приклади кооперативного ефекту в металокомплексах: ферум-фенантролін і калієвий криптанд (б)

Підводячи підсумок, можна стверджувати, що електронні і стеричні ефекти слід завжди враховувати у ретросинтетичному аналізі – при плануванні синтезу нових сполук, бо вони визначають реакційну здатність органічних молекул, а отже й хід реакції [1].

Список літератури

1. Kirby A. J. The Most Twisted Amide: Structure and Reactions / A. J. Kirby, I. V. Komarov, P. D. Wothers. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998. – 37. – P. 785–786.

Розділ 2

БУДОВА РІДИН. МІЖМОЛЕКУЛЯРНІ ВЗАЄМОДІЇ В РІДИНАХ

2.1. Будова молекулярних рідин

Переважну більшість препаративних реакцій проводять у конденсованій фазі, а саме – у розчині. Це пов'язано з кількома особливостями речовин. По-перше, відносно малою кількістю сполук, які в умовах реакції, при температурах від -50 до 250 °C можуть бути в газоподібному або в рідкому стані. Зараз відомо близько 100 000 млн органічних сполук, і більше 98 % із них за стандартних умов перебувають у твердому стані. По-друге, коефіцієнти дифузії у твердій фазі настільки малі, що реакції з достатньою швидкістю можуть відбуватися лише на поверхні частинки, у місці контакту реагентів, що теж далеко не завжди вирішує проблему. Ось і виходить: щоб прискорити реакцію, слід збільшити швидкість дифузії реагентів, а це можна зробити лише використавши розчинник – рідину, у якій реагенти добре розчиняються.

Рідини настільки різноманітні, що одну теорію будови до них важко застосувати. Їхню класифікацію можна провести аналогічно до класифікації кристалічних фаз, які можуть мати молекулярну, металічну й іонну природу. Нас найбільше цікавитимуть молекулярні рідини, бо переважна більшість органічних розчинів і рідин мають саме таку природу. Проте в цьому місці класифікацію слід деталізувати, бо міжмолекулярні взаємодії в рідинах є більш складними, ніж у впорядкованих кристалах, що збагачує їхні властивості й ускладнює їх вивчення.

Чому кристалічна сполука плавиться за певної температури, перетворюється на рідину, а в подальшому закипає? У всьому причиною є молекулярний рух. Сумарну енергію, яка утримує молекули у кристалах, у першому наближенні можна описати рівнянням Гіббса:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S,$$

де ΔG – зміна вільної енергії системи, ΔH – зміна енергії міжмолекулярних взаємодій, T – температура (К), ΔS – зміна ентропії.

Сполука стає рідиною, коли права частина рівняння стає рівною або більшою нуля. Коли ентропійна компонента перевищує за значенням енергію міжмолекулярного зв'язування у кристалі, речовина плавиться. Фактично, ентропійний фактор, збільшення температури і зменшення впорядкованості системи при плавленні, і є основною причиною переходу сполуки в рідкий стан. Молекули, атоми яких у кристалі коливаються біля позиції рівноваги, при плавленні отримують додаткові ступені свободи для обертальних і поступальних рухів.

Ще зі шкільних років у нас існує уявлення про рух молекул у газі, як хаотичне зіткнення молекул, що мають різну швидкість. Рідина за будовою більш схожа на маловпорядковану кристалічну фазу, або на фрагменти кристалічної фази, зміщені один відносно одного. Наближено можна вважати, що основна різниця між кристалами й рідиною полягає в тому, що в рідині кожна рухома молекула має в оточенні приблизно 9 сусідів, тоді як у кристалі їх 10. У такому разі молекула набуває можливості зайняти сусіднє порожнє десяте місце, а рідина набуває нової властивості – текучості. Оточення молекули в рідині зберігає високу впорядкованість, проте будова молекулярних агрегатів є напрочуд різноманітною, унаслідок чого дальній порядок тут відсутній – на відміну від кристалічної фази.

Молекули в рідині містять на 10 % менше сусідів. Така цифра підтверджена 10-відсотковим збільшенням молярного об'єму при плавленні кристалів (із урахуванням збереження міжмолекулярних відстаней). Падіння енергії міжмолекулярних взаємодій при плавленні складає приблизно 10 % від падіння енергії при переході рідини в газовий стан: $\Delta H_{пл} \approx 0.1 \Delta H_{кип}$, що теж підтверджує наведену цифру.

Сказане не стосується окремих рідин, зокрема – води, яка при плавленні навпаки, збільшує свій об'єм на ті ж 10 %. Бо на відміну від інших молекулярних рідин, структура води тримається на водневих зв'язках, що створює досить багато вільного простору між молекулами. При плавленні окремі водневі зв'язки порушуються. У таких місцях молекули водних агрегатів набува-

ють можливості зайняти вільний простір. Підвищення температури призводить до подальшого зменшення кількості міжмолекулярних водневих зв'язків у рідкій воді, проте молекулярний рух приводить до збільшення питомого об'єму рідини. Ось чому найбільшу щільність вода має при температурі, на 4 °С вище її температури плавлення.

2.2. ЕНЕРГІЯ МІЖМОЛЕКУЛЯРНИХ ВЗАЄМОДІЙ І РОЗЧИННІСТЬ

У науці тривалий час працювало емпіричне правило: подібне розчиняється в подібному. Полярні сполуки розчиняються в полярних розчинниках, неполярні – у неполярних. Хлорид натрію розчиняється у воді, нафталін – у бензені, парафін – у гексані. Проте швидко з цього правила набралось багато винятків. Поліетилен є гомологом гексану, але не розчиняється в ньому. Целюлоза є багатоатомним спиртом, але не розчиняється у спиртах. Білки мають природу амідів карбонових кислот, але не розчиняються в диметилформаміді. Правило не працює в цих випадках, бо воно вимагає уточнення: розчинність сполук залежить від енергій міжмолекулярних взаємодій.

Розберемо випадок змішування двох рідин між собою. Нехай рідина 1 має сумарну енергію взаємодії (енергію сольватації) власних молекул E_{11} і енергію сольватації E_{12} – із молекулами рідини 2. Та ж у свою чергу має енергії сольватації E_{22} і E_{21} , відповідно. Рідини будуть погано розчинними одна в одній, коли хоч би одна з енергій гомо-сольватації, E_{11} або E_{22} буде значно більшою за енергію їхньої сольватації одна одною:

$$E_{11} \gg E_{22} \approx E_{12} \approx E_{21}, \text{ або } E_{22} \gg E_{11} \approx E_{12} \approx E_{21}.$$

У такому випадку рідини утворюють двофазову систему, як це відбувається для води з гексаном, гексану з перфлуорогексаном тощо. Поліетилен не розчиняється в гексані, бо енергія взаємодії між його молекулами значно перевищує енергію їхньої взаємодії з молекулами гексану.

Існують три-, чотири- і навіть восьмифазні системи. Наприклад: парафінова олія – силіконова олія – вода – анілін – перфлуородиметилциклогексан – білий фосфор – галій – ртуть.

Така суміш дає вісім шарів рідини в наведеній вище послідовності, коли стоїть при 44 °С, як би довго її не перемішували до того. Природно, що лише невеликі концентрації кожної з речовин присутні в кожному з шарів, окрім одного, де домінує одна складова суміші.

Другий випадок – коли енергії гомо-сольватації є нижчими за енергії гетеро-сольватації:

$$E_{12} \approx E_{21} > E_{22} \approx E_{11}.$$

У такому випадку дві рідини будуть необмежено змішуватись одна з одною, а тверда речовина – необмежено розчиняється в рідині. Приклади рідин: вода і етанол, вода і тетрагідрофуран, вода і диметилформамід тощо. Приклади систем із твердою речовиною: вода і сахароза, вода і полівініловий спирт, ацетон і нітроцелюлоза тощо.

Урешті, поширеним є третій випадок, коли енергії гомо- та гетеро-сольватації є близькими між собою:

$$E_{12} \approx E_{21} \approx E_{22} \approx E_{11}.$$

У такому разі дві рідини або рідина і тверда речовина володіють обмеженою розчинністю одна в одній. Наприклад: вода і *n*-бутанол, вода і глюкоза, вода і етилацетат, NaOH і етанол тощо.

Цей випадок має широке практичне використання в одному з методів очистки твердих речовин – у перекристалізації. Ентропійний фактор приводить до зростання розчинності речовин одна в одній при нагріванні. При охолодженні тверда речовина утворює кристалічні агрегати в розчині, розмір яких поступово збільшується і, врешті, вони під впливом сили тяжіння осідають на дно посуду. Якщо всі інші речовини, наявні в розчині не утворюють міцних зв'язків із поверхнею агрегатів, то випадає більш чиста кристалічна речовина, ніж та, що була до розчинення.

Урешті, слід розглянути вплив енергії міжмолекулярних взаємодій на динаміку утворення розчину. При змішуванні двох взаєморозчинних рідин у колбі за секунди утворюється гомогенний розчин, бо швидкість дифузії молекул у рідинах порівняно висока. Інша ситуація виникає із кристалічною фазою, яка взаємодіє з розчинником лише з поверхні. Тут мають вплив два

фактори: питома площа поверхні кристалів – власне їхня дисперсність та енергії взаємодій молекул кристалу між собою E_{11} і з молекулами розчинника E_{12} . Високі значення енергій E_{11} (наприклад, унаслідок наявності міжмолекулярних водневих зв'язків) дуже сповільнюють розчинення, так що змушують дослідника використовувати нагрівання, або ж кардинальний метод – ультразвукову баню. Високі значення енергій E_{12} прискорюють розчинення. Так виникає ситуація, коли однакові за розміром кристали розчиняються з різною швидкістю.

2.3. НЕСПЕЦИФІЧНІ МІЖМОЛЕКУЛЯРНІ ВЗАЄМОДІЇ

Усі типи міжмолекулярних взаємодій поділяють на дві групи: специфічні та неспецифічні. Специфічні завжди мають центри взаємодій: електронадлишкову та електронodefіцитну орбіталі. У випадку неспецифічних взаємодій центри взаємодій визначити неможливо.

Неспецифічні взаємодії мають місце у випадку кожної конденсованої фази, кожної рідини. Існують такі їхні різновиди:

- іонні,
- іон-дипольні,
- диполь-дипольні,
- диполь – наведений диполь
- миттєвий диполь – наведений диполь.

Розглянемо їх по черзі. Іонні взаємодії існують у розчинах, що містять дисоційовані на іони сполуки. Енергія взаємодій обернено пропорційна відстані між іонами і прямо пропорційна заряду іона:

$$E_{ii} = \frac{z^2 e^2}{4\pi\epsilon_0 r},$$

де z – заряд іона, e – заряд електрона, ϵ_0 – діелектрична проникненість вакууму, r – відстань між іонами.

Отже, залежність зміни енергії іонних взаємодій від відстані між іонами має схожу форму з кривою енергії міжатомних взає-

модій в молекулі (рис. 2.1), лише значення E та r , а також кривизна окремих сегментів у них відрізняються.

У випадку іон-дипольних взаємодій слід ураховувати дипольний момент поляризованої молекули рівний добутку заряду полюсів на відстань між ними: $\mu=qL$. У цьому випадку енергія виражається формулою:

$$E_{id} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{ze\mu\cos\Theta}{r^2},$$

де z – заряд іона, e – заряд електрона, ϵ_0 – діелектрична проникність вакууму, r – відстань між іоном і центром диполя, Θ – кут, під яким перебуває іон відносно центру диполя (рис. 2.1).

Як бачимо із формули, енергія іон-дипольних взаємодій обернено пропорційна квадрату відстані між об'єктами, тобто з відстанню вона спадає швидше, ніж у випадку іонних взаємодій.

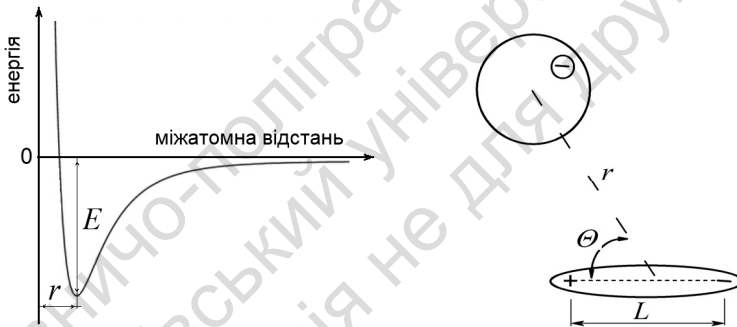


Рис. 2.1. Форма кривої залежності енергії міжмолекулярних взаємодій від відстані між атомами, що взаємодіють.

Праворуч: параметри r , Θ і L для іон-дипольних взаємодій

Енергія диполь-дипольних взаємодій із відстанню між диполями спадає ще швидше. Вона є обернено пропорційною шостому ступеню відстані:

$$E_{id} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{2\mu_1^2\mu_2^2}{3k_bTr^6},$$

де μ_1, μ_2 – дипольні моменти, ϵ_0 – діелектрична проникненість вакууму, k_b – стала Больцмана, T – температура (К), r – відстань між центрами диполів.

Як бачимо з формули, із підвищенням температури енергія диполь-дипольних взаємодій лінійно зменшується.

Усі молекули здатні до поляризації під впливом сусіднього диполя, унаслідок чого між ними виникають додаткові взаємодії, які мають назву поляризаційних, або взаємодій типу диполь – наведений (індукований) диполь. Значною мірою поляризаційні взаємодії є результатом різної електронегативності двох молекул (див. наступний розділ). Енергія цих взаємодій записується формулою:

$$E_{did} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{\alpha_2\mu_1^2 + \alpha_1\mu_2^2}{r^6},$$

де μ_1, μ_2 – дипольні моменти, α_1, α_2 – коефіцієнти поляризованості диполів, ϵ_0 – діелектрична проникненість вакууму, r – відстань між центрами диполів.

Урешті, атоми сусідніх молекул здатні притягуватись один до одного внаслідок синхронізації руху їхніх електронів. Суть таких взаємодій полягає в тому, що рух електронів у молекулах є завжди синхронізованим. Це стосується й сусідніх молекул. Електрони, завдяки своєму заряду і малій масі, впливають один на одного вже на мікронних відстанях у вакуумі, а в рідинах – на нанометрових відстанях. Отже, ядра атомів по чергово притягують електрони сусіда, коли ті перебувають найближче до них. Такий тип взаємодій отримав назву дисперсних, Лондонівських, або взаємодій типу миттєвий диполь – наведений диполь. Енергія цих взаємодій виражається формулою:

$$E_{disp} = -\frac{3\alpha_1\alpha_2}{2r^6} \frac{I_1 I_2}{I_1 + I_2},$$

де α_1, α_2 – коефіцієнти поляризованості атомів, що взаємодіють, I_1, I_2 – потенціали іонізації атомів, r – відстань між атомами.

Тут варто зауважити, що дисперсні взаємодії виникають між атомами, що зближені у просторі. Чим більше атомів перебуває в контакті двох молекул, тим більша сумарна енергія їхніх взає-

модій. Усі неполярні сполуки, зокрема – алкани переходять із газоподібної в рідку та кристалічну фази завдяки саме цьому типу взаємодій, які характерні для атомів абсолютно всіх речовин, особливо для тих, які мають високі коефіцієнти поляризованості (арени та інші кон'юговані сполуки). Навіть у випадку полярних сполук дисперсні взаємодії є головною складовою енергії міжмолекулярних взаємодій. Наприклад, енергія когезії (злипання) молекул метилетилкетона при 40 °С – це на 78 % дисперсні взаємодії. Диполь-дипольні тут мають лише 8-відсотковий вклад, а поляризаційні – 14-відсотковий. Сказане є справедливим і для ще більш полярних молекул (табл. 2.1). Лише у випадку утворення міжмолекулярних водневих зв'язків їхня енергія може переважати дисперсійні взаємодії (див. дані для води).

Таблиця 2.1

Частка дисперсних взаємодій у рідинах

Пара молекул	% від загальної енергії	Пара молекул	% від загальної енергії
Ne – Ne	100	CH ₃ Cl – CH ₃ Cl	68
CH ₄ – CH ₄	100	NH ₃ – NH ₃	57
HCl – HCl	86	H ₂ O – H ₂ O	24
HBr – HBr	96	HCl – HI	96
HI – HI	99	H ₂ O – CH ₄	87

Кількісно значення енергій неспецифічних взаємодій порівняти досить складно, бо частина з них (іонні, дисперсні) стосуються окремих атомів, інша частина (диполь-дипольні) – усієї молекули, а решта (іон-дипольні та диполь – наведений диполь) стосуються взаємодії і окремих атомів, і молекул взагалі. Тут можна оцінити лише питому енергію, що припадає на один атом: найбільш потужними є іонні – до 5 ккал/моль. У випадку катіонів металів вони часто підсилюються донорно-акцепторними взаємодіями (див. далі). Питомі енергії інших типів неспецифічних взаємодій перебувають у межах 0.5–2 ккал/моль. Зрозуміло, що у високомолекулярних сполуках контакт багатьох атомів приводить до високих сумарних енергій міжмолекулярних взаємодій. Наприкінці варто сказати, що в розчинах органічних сполук домінують дисперсні

взаємодії. Саме вони, і часто – насамперед вони спричиняють конденсацію молекул у рідину, вони є відповідальними за утворення комплексу реагенту з субстратом у розчині та за його тривалий час життя, необхідний для проходження хімічної взаємодії. Так дисперсні взаємодії сприяють хімічному процесу. Проте, чи є їхній вплив вирішальним для проходження хімічної реакції? Це питання буде розглянуто в наступних параграфах.

2.4. СПЕЦИФІЧНІ МІЖМОЛЕКУЛЯРНІ ВЗАЄМОДІЇ

Специфічні взаємодії завжди мають центри взаємодій: збагачену електронами та електронodefіцитну орбіталі. Тому їх ще називають взаємодіями типу донор електронної пари – акцептор електронної пари (ДЕП – АЕП). Існує 3 типи ДЕП: σ -, π - і n -донори. Це сполуки що мають відповідно σ -, π - і n -електронозбагачені орбіталі (n – неподілена електронна пара). Типів акцепторів електронної пари теж три: σ -, π - і ν . Ці сполуки мають електронodefіцитні молекулярні σ -, π - та атомну ν -орбіталь. Отже, типів комбінацій ДЕП – АЕП усього дев'ять. Приклади цих комбінацій наведено на рис. 2.2.

Деякі з наведених комплексів є добре відомими в органічній хімії. Наприклад, n - ν типи: ефірат трифториду бора $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ і катіон амонію NH_4^+ . Комплекс типу π - ν утворюється в ході електрофільного заміщення в аренах. Комплекс типу π - π – невід'ємна складова в реакції Дільса – Альдера. Міцність донорно-акцепторного зв'язку в них змінюється в широких межах: від значень, характерних для ковалентних зв'язків (80 ккал/моль у NH_4^+) до одиниць кілокалорій, характерних для дисперсних взаємодій (у σ - π комплексах).

Донорно-акцепторні взаємодії виникають завжди, коли існує різниця у електронегативності двох молекул, у їхній спорідненості до електрону. Ця ознака і є межею між ними й дисперсними взаємодіями. Наприклад, дві однакові молекули (бензену) утримуються поряд лише внаслідок дисперсних взаємодій, а у взаємодії двох різних молекул (триметилбензену і тринітробензену) завжди додатково виникають взаємодії типу ДЕП – АЕП. В останньому прикладі вони є досить потужними, і значна

частина електронної густини перетікає на міжмолекулярну донорно-акцепторну орбіталь. Як наслідок, дві безбарвні рідини при змішуванні утворюють темно-червоний розчин. Поява кольору свідчить про появу нової донорно-акцепторної орбітали комплексу, заповненої електронами, звідки відстань до нижчої вільної молекулярної орбітали є меншою (рис. 2.2). Такі комплекси часто називають комплексами з перенесенням заряду.

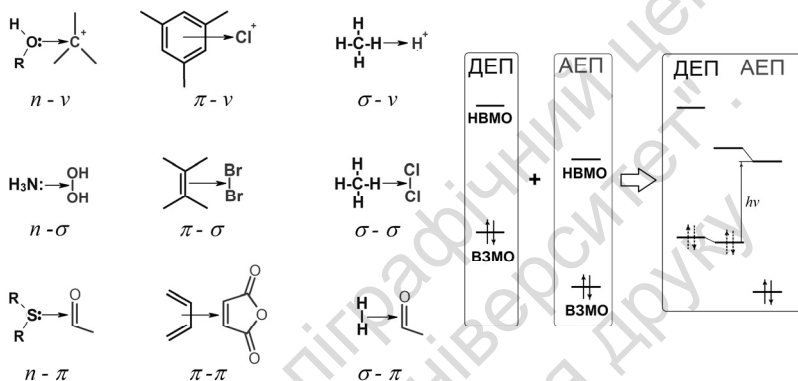


Рис. 2.2. Приклади дев'яти типів комплексів донор електронної пари – акцептор електронної пари. Енергетична діаграма молекулярних орбіталей ДЕП, АЕП і їхнього комплексу. Вертикальною стрілкою показано електронний перехід при поглинанні фотона комплексом

Донорно-акцепторні взаємодії відіграють ключову роль у хімії, бо саме з них починається кожна хімічна реакція. Кожне хімічне перетворення починається з утворення комплексу ДЕП – АЕП, із подальшим розривом старих і утворенням нових зв'язків. Розпад кожної молекули закінчується утворенням продуктів, де до моменту їхньої повної дисоціації існують взаємодії типу ДЕП – АЕП як останні ознаки ковалентного зв'язку, що розривався. Аналіз механізму кожної хімічної реакції може підтвердити сказане. Наприклад, у бімолекулярному нуклеофільному заміщенні при sp^3 -гібризованому атомі Карбону атака нуклеофілу починається з утворення комплексу нуклеофіл – субстрат, у міцність якого вносять вклад переважно неспецифічні взаємодії: дисперсні, диполь-дипольні та поляризаційні. Проте тут завжди існує ча-

стка вкладу донорно-акцепторних взаємодій, бо електронегативність реакційного центру субстрату значно перевищує електронегативність (електроноакцепторність) нуклеофілу (йодид-, ціанід-, нітрит-аніону тощо). Внесок цих взаємодій у міцність комплексу нуклеофіл – субстрат може бути невеликою, проте вони є вирішальними для проходження реакції, коли електронна густина неподіленої електронної пари нуклеофіла все більше зміщується на молекулярну σ -орбіталь субстрату, а з орбіталі зв'язку з нуклеофугом X електрони перетікають на одну з його атомних (незв'язувальних) n -орбіталей (рис. 2.3).

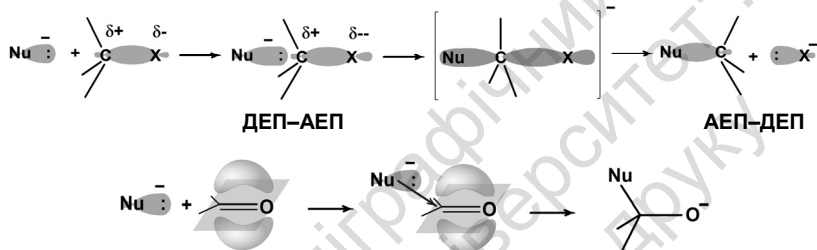


Рис. 2.3. Комплекси типу ДЕП – АЕП у механізмах реакцій бімолекулярного нуклеофільного заміщення S_N2 і приєднання нуклеофілу до карбонільних сполук

Іншим характерним прикладом ключової ролі донорно-акцепторних взаємодій може бути приєднання нуклеофіла (гідроксид-, ціанід-аніонів, меркаптанів) до карбонільної групи. У цьому разі нуклеофіл утворює комплекс типу ДЕП – АЕП з електронодефіцитною π -орбіталлю карбонілу. І лише наступною є лімітуюча швидкість реакції стадія: у комплексі для утворення ковалентного зв'язку нуклеофіла з атомом Карбону неподілена пара електронів нуклеофіла переходить на новоутворену σ -орбіталь. При цьому π -орбіталь зникає, бо її електрони поступають на атомну n -орбіталь електронегативного атома Оксигену, синхронно з утворенням σ -орбіталі.

Отже, неспецифічні взаємодії спричиняють конденсацію молекул у рідину. Інколи саме вони є відповідальними за утворення комплексу реагенту з субстратом у розчині та його тривалий час життя. Специфічні донорно-акцепторні взаємодії теж

вносять вклад у тривалість життя цього комплексу, часто – значний. І саме вони відіграють щоразу ключову роль у хімічному перетворенні, бо саме вони приводять до поляризації молекул, до перерозподілу електронної густини на орбіталях і до подальшого розриву одних ковалентних зв'язків та утворення інших.

2.5. Водневі зв'язки

Водневі зв'язки (ВЗ) є окремим прикладом донорно-акцепторних взаємодій. Вони мають значне поширення та відіграють важливу роль у хімії розчинів. У переважній більшості випадків це – *n-v* комплекси, утворені неподіленою електронною парою атома Нітрогену, Оксигену, Флуору та збідненим електронами атомом Гідрогену OH-, NH-, SH- або CH-групи. Ці групи називають донорами ВЗ (табл. 2.2). Атоми – донори електронної пари, називають акцепторами ВЗ.

Таблиця 2.2

Групи – донори та групи – акцептори водневого зв'язку
(у порядку зменшення донорної чи акцепторної сили)

Донори ВЗ (ДВЗ)	Акцептори ВЗ (АВЗ)
FH	F⁻
R-CO-OH	CN⁻
R-SH	NR₃
CF₃CF₂-OH	R-NH₂
Ar-OH	R-COO⁻
R-OH	NH₂-CO-NH₂
CF₃SO₂-NH₂	R-CO-NH₂
R-SO₂-NH₂	R-O-H
R-CO-NH₂	R-CO-SR
R-SO₂-NHR	R-CO-R
R-CO-NHR	R-CO-OR
Ar-NH₂	R-CO-CF₃
CHCl₃	Ar-O-H
R-NH₂	PO₄³⁻
R-CO-CH₂-CO-R	R-S⁻
R-CO-CH₂-CF₃	R-CO-OH

Енергія водневих зв'язків коливається в широких межах: від 50 ккал/моль у H_2F_2 до ~ 1 ккал/моль, моль для найслабших донорів ВЗ, наведених у таблиці. Енергії водневого зв'язування у воді, спиртах та амідах перебувають у межах ~ 5 ккал/моль – досить високі значення порівняно з енергіями неспецифічних взаємодій. Як наслідок, ці та інші сполуки, які утворюють міжмолекулярні водневі зв'язки характеризуються високими температурами кипіння.

Водневі зв'язки можуть бути внутрішньомолекулярними і міжмолекулярними (рис. 2.4). Внутрішньомолекулярні ВЗ є міцнішими за міжмолекулярні, особливо при підвищенні температури, бо у їхньому випадку ентропійний фактор впливу є незначним, працює стеричний фактор сусідньої локалізації донора й акцептора ВЗ. Насамперед це стосується ВЗ у шестичленному циклі (наприклад, в *o*-гідроксифенілетаноні), де розташування атомів для такої взаємодії є оптимальним.

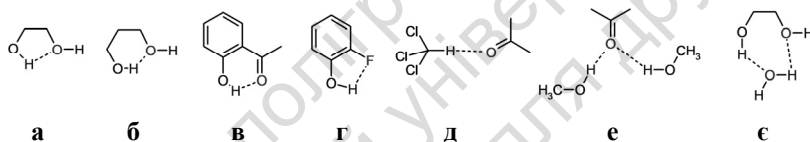


Рис. 2.4. Приклади сполук із внутрішньомолекулярними водневими зв'язками (а-г) і міжмолекулярних комплексів водневого зв'язування (д-є)

У випадку високомолекулярних агрегатів існує гомодромне, антидромне та гетеродромне водневе зв'язування (рис. 2.5). Тип зв'язування дуже впливає і на міцність водневих зв'язків, і на поляризацію молекул. У випадку гомодромних ВЗ поляризація молекул збільшена, водневі зв'язки зміцнені, бо підсилюють один одного. Особливо це стосується ВЗ у циклічних агрегатах.

У випадку антидромних ВЗ поляризація молекул є зменшеною, водневі зв'язки послаблюють один одного. Урешті, у випадку гетеродромних ВЗ одні з них послаблюються (ті, де стрілки зміщення електронної густини мають протилежний хід), а інші – посилюються. Відповідно, одні молекули перебувають у стані меншої поляризації, а інші – збільшеної.

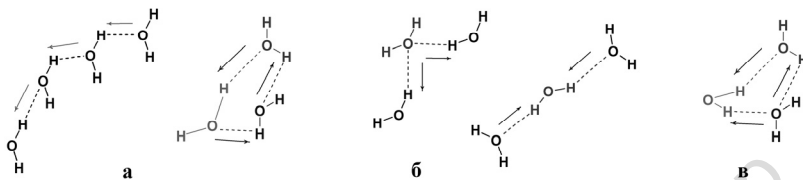


Рис. 2.5. Приклади гомодромного (а), антидромного (б) і гетеродромного (в) водневого зв'язування. Стрілками вказано зміщення електронної густини

Ступінь поляризації й міцність водневих зв'язків залежить також від полярності молекул в оточенні. Наприклад, молекули води у сольватній сфері катіонів лужних металів сильно поляризовані під впливом їхнього електростатичного поля й утворюють міцну сітку ВЗ. У той же час молекули води у сольватній сфері *трет*-бутанолу є слабополяризованими, а кількість водневих зв'язків зменшена. При сольватації неполярних груп молекули води упаковані щільніше, ніж у випадку сольватації полярних груп-донорів та акцепторів ВЗ. Як наслідок, існують структури "щільної" та "впорядкованої" води. Вміст цих двох типів ВЗ-агрегатів змінюється зі зміною температури навіть у чистій воді.

Отже, вода як молекулярна рідина, побудована на основі водневих зв'язків, має складну та варіативну просторову структуру. Ще більшу змінність демонструють водні розчини органічних сполук. У цьому можна переконатись навіть без складних приладів. Наприклад, уже кілька століть тому продавці горілки на практиці дійшли висновку, що за відношенням ціна/якість найкращим є розчин з об'ємним вмістом етанолу 41 %. Цей вміст точно відповідає молярному співвідношенню вода:етанол=5:1, що добре узгоджується з гексагональною структурою водних кластерів. При такому співвідношенні вода добре ізолює агрегати етанолу на смакових рецепторах і цим пом'якшує його пекучу дію.

2.6. ГІДРОФОБНІ ТА СОЛЬВАТОФОБНІ ВЗАЄМОДІЇ

Неполярні рідини, такі як алкани, ароматичні вуглеводні, вищі спирти, олії є нерозчинними у воді та при змішуванні утворюють окрему фазу (див. розділ 2.2). Це явище має місце також на молекулярному рівні: полярні молекули з довгими неполярними ланцюгами у водних розчинах агрегують, утворюючи нанорозмірні колоїдні частинки з неполярною фазою всередині (рис. 2.6). Кажуть, що в таких випадках агрегація є наслідком гідрофобних взаємодій неполярних частин молекул між собою.

Насправді причиною агрегації крапель олії є більше природа води, ніж самої олії. Гідрофобні взаємодії є результатом великої різниці в енергіях міжмолекулярних водневих зв'язків у воді (5 ккал/моль кожний, 3.7 водневих зв'язки у розрахунку на одну молекулу) і дисперсних взаємодій між алкільними чи арильними групами (<1 ккал/моль у розрахунку на одну CH_2 -групу). Як наслідок, працює закон: якщо молекули хоча б одного з компонентів сильно взаємодіють між собою, суміш розшаровується, утворюючи дві фази (див. розділ 2.2). Для водних гетерогенних систем:

$$E_{11} \gg E_{22} > E_{12} = E_{21},$$

де E_{11} – питома енергія взаємодії молекул води між собою, E_{22} – питома енергія взаємодії неполярних чи амфіфільних молекул між собою, E_{12} , E_{21} – питомі енергії гетеромолекулярних взаємодій.

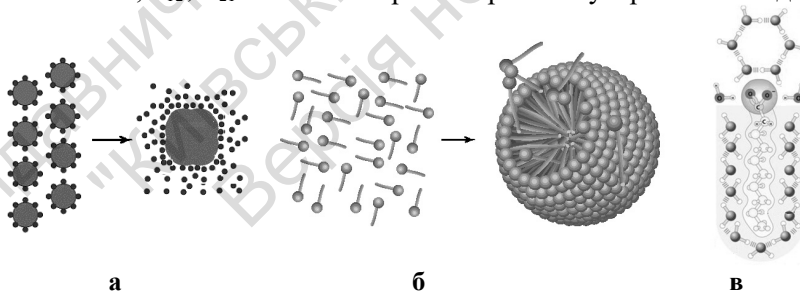


Рис. 2.6. Вивільнення молекул води із сольватної сфери під час агрегації крапель олії (а). Утворення мікрогетерогенної фази міцел при агрегації молекул додецилсульфату у воді (б).

Щільне розташування молекул води у сольватній сфері неполярних груп (CH_2 , CH_3) і її впорядковане розташування біля груп полярних: COO^- , CH_2OH , NH_3^+ , PO_3^{2-} тощо (в)

Вуглеводневий ланцюг чи інша неполярна група не здатна утворювати водневі зв'язки з водою. Більше того, молекули води в контакті з неполярними молекулами деполаризуються й розміщуються щільніше внаслідок того, що водневі зв'язки між ними слабнуть і рвуться (рис. 2.6в). Ці явища дають додатковий вигравш в енергії при розділенні фаз і тому вносять додатковий вклад у так звані "гідрофобні взаємодії".

За аналогією, для сумішей інших рідин, аніж вода, говорять про сольватобфобні взаємодії. Наприклад, перфлуорогептан не змішується з гептаном, утворюючи окремий нижній шар рідини. Іонні рідини теж утворюють окремий шар рідини у сумішах із багатьма органічними розчинниками.

2.7. ПАРАМЕТРИ ГІДРОФОБНОСТІ ХІМІЧНИХ СПЛУК

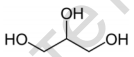
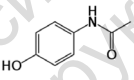
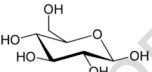
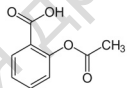
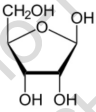
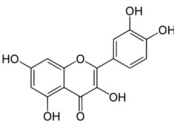
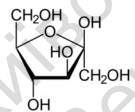
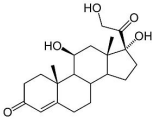
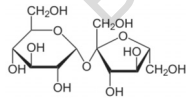
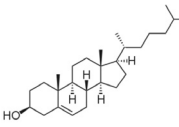
Сольватація молекул водою називається гідратацією. Це явище має велике значення в хімії, біології та фармакології й тому інтенсивно вивчається. Для кількісної характеристики здатності молекули до гідратації розробили спеціальну шкалу – шкалу гідрофобності сполук. У цій логарифмічній шкалі фігурують експериментально визначені коефіцієнти розподілу сполук у двофазній системі *n*-октанол – вода. Це – загальноприйнята стандартна система, хоча й існують системи з іншими неполярними фазами. Коефіцієнт гідрофобності сполуки є логарифмом вказаного коефіцієнту:

$$\text{Log}P = \text{Log} \frac{C_{n\text{-октанол}}}{C_{\text{вода}}}$$

Тому, якщо брати до уваги залежність відношення заселеності станів від їхньої енергії за Больцманом, $\text{Log}P$ виражає різницю ΔE енергій сольватації молекул сполуки *n*-октанолом і водою. Для гідрофобних сполук, які краще сольватуються *n*-октанолом, $\text{Log}P > 0$. Для гідрофільних сполук $\text{Log}P < 0$. Виміряні значення $\text{Log}P$ органічних сполук перебувають у межах значень від -5 до 5 (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Коефіцієнти гідрофобності поширених органічних сполук

Назва	Формула	Log <i>P</i>	Назва	Формула	Log <i>P</i>
Етанол	C_2H_5OH	-0.3	Ацетон	$CH_3(CO)CH_3$	-0.2
Бутанол	$CH_3(CH_2)_3OH$	0.84	Диметил-формамід	$(CH_3)_2NCHO$	-1.0
<i>m</i> -Бутанол	$(CH_3)_3COH$	0.35	Диметил-сульфоксид	$CH_3(SO)CH_3$	-1.4
Гексан	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	3.45	Гліцерин		-2.4*
Хлоро-форм	$CHCl_3$	1.97	Парацета-мол		0.36
Глюкоза		-1*	Аспірин		-1.23
Рибоза		-1.6*	Кверцетин		2.74*
Фруктоза		-2.5*	Кортизол		1.68
Сахароза		-5*	Холестерин		9.9*

* Розрахункові дані.

Накопичивши значну кількість експериментальних даних, науковці провели їхній регресивний математичний аналіз, отримавши таким чином константи гідрофобності окремих атомів і груп атомів органічних сполук. Це досягнення дозволило створити розрахункову шкалу гідрофобності, у якій $\text{Log}P$ визначається за окремим алгоритмом як сума коефіцієнтів гідрофобності складових молекули. Розрахункова шкала зробила менш актуальним експериментальне визначення $\text{Log}P$ і значно полегшила дизайн нових лікарських засобів. Тепер варто в середовищі комп'ютерної програми лише набрати структурну формулу сполуки, і значення її коефіцієнта гідрофобності буде розраховано за короткої проміжок часу.

Розрахункова шкала гідрофобності має значні недоліки. Зокрема, вона не до кінця враховує ефекти, які виникають при близькому розташуванні кількох полярних груп, електронну кон'югацію в молекулі та просторові утруднення при сольватації. Незважаючи на це, вона отримала широке розповсюдження в наукових дослідженнях.

2.8. КЛАСИФІКАЦІЯ РІДИН ЗА ТИПАМИ МІЖМОЛЕКУЛЯРНИХ ВЗАЄМОДІЙ

Аналіз типів міжмолекулярних взаємодій наводить на думку, що існують рідини, де один із їхніх типів є домінантним. Індивідуальні розчинники можуть бути характерними представниками таких рідин. Справді, залежно від домінантного типу міжмолекулярних взаємодій, усі розчинники можна поділити на такі групи: неполярні, полярні апротонні, полярні протонодонорні, іонні апротонні й іонні протонодонорні.

У неполярних розчинниках домінують дисперсні міжмолекулярні взаємодії, для яких енергія в розрахунку на один атом досить мала. Як наслідок, вони погано розчиняють усі класи органічних сполук, окрім неполярних: вуглеводнів, їхніх галогенопохідних, амінів тощо. Приклади таких розчинників: алкани (від пентану до додекану), арени (бензен, толуен, ксилени), тетраалкілсилани та галогеналкани.

Полярні апротонні розчинники є одночасно акцепторами водневого зв'язку (ВЗ). У них домінують диполь-дипольні та поляризаційні взаємодії і, як наслідок, субстрати в такому середовищі теж поляризуються. Багато типів гетеролітичних реакцій прискорюються в апротонних розчинниках. Відсутність груп-донорів ВЗ приводить до низьких енергій сольватації нуклеофілів, у тому числі й аніонів. Тому реакції за участі нуклеофілів рекомендовано проводити саме в цих розчинниках: нуклеофільне заміщення, приєднання до карбонільної групи тощо. Характерні представники апротонних розчинників: *N,N*-диметилформамід (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО), гексаметилфосфотриамід (ГМФТА), *N*-метилпіролідон, пропіленкарбонат, ацетонітрил, нітробензен, тетрагідрофуран (ТГФ), 1,2-диметоксигетан (рис. 2.7, а-д).

Полярні протонодонорні розчинники містять одну або кілька груп-донорів водневого зв'язку на молекулу. У такому середовищі до диполь-дипольних і поляризаційних взаємодій додається ще й водневе зв'язування, оскільки тут присутні групи-донори та групи-акцептори ВЗ. Водневі зв'язки активують електрофільні центри, зокрема – карбонільну групу. Тому реакції за участю карбонільних сполук часто проводять у протонодонорних розчинниках. До них належать нижчі одноатомні та двоатомні спирти (метанол, етанол, трифлуоретанол, ізопропанол, етиленгліколь), вода, формамід, оцтова, трифтороцтова та мурашина кислоти (рис. 2.7, е,є). Кардинальну активацію електрофільного центру субстрату проводять за допомогою кислотних каталізаторів: кислот Льюїса та мінеральних кислот. Чіткої межі між протонодонорними розчинниками і кислотами не існує.

Четверту групу складають іонні апротонні розчинники. Їхні молекули містять катіонні центри, зазвичай – четвертинних атомів імідазолію або піридинію. Протиіоном до них служать, як правило, низьконуклеофільні аніони тетрафлуороборату, трифлату або гексафлуорофосфату (рис. 2.7, ж-і).

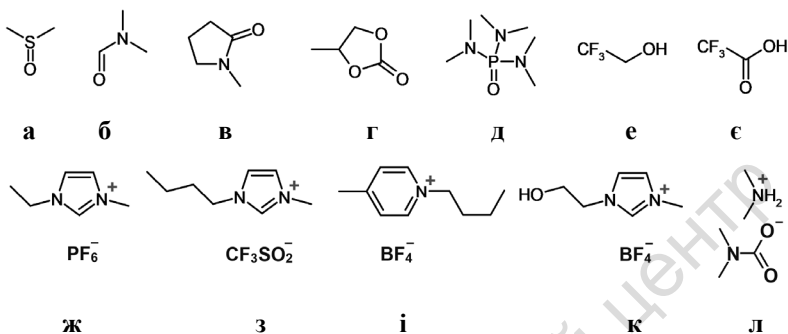


Рис. 2.7. Приклади апротонних (а-д), протодонорних (е, є), іонних апротонних (ж-і) та іонних протодонорних (к, л) розчинників: диметилсульфоксид (а), диметилформамід (б), диметилпіролідон (в), пропіленкарбонат (г), гексаметилфосфотриамід (гексаметапол, д), трифлуоретанол (е), трифлуорооцтова кислота (є), *N*-етил-*N'*-метилімідазоліум гексафлуорофосфат [emim][PF₆] (ж), *N*-бутил-*N'*-метилімідазоліум трифлат [bmim][CF₃SO₂] (з), *N*-бутил-4-метилпірідініум тетрафлуороборат [bmpy][BF₄] (і), *N*-гідроксіетил-*N'*-метилімідазоліум тетрафлуороборат [hydremim][BF₄] (к), диметиламоніум диметилкарбамат, dimcarb (л)

Щоб речовина була рідкою за кімнатних температур, у молекулі міститься бутильна або етильна групи, які збільшують конформаційне різноманіття цих сполук. У середовищі іонних розчинників діють потужні електричні поля, унаслідок чого енергія активації гетеролітичних реакцій знижується, і вони значно прискорюються. Наприклад, іонні рідини проявили свою ефективність у реакції Міхаєля – приєднання карбаніонів до α,β -ненасичених карбонільних сполук. Або інший приклад: для проведення перегрупування ацетоксибензену в 2-гідроксифенілетанон використовують надлишок каталізатору AlCl₃, а реакцію проводять в нітробензені при 140 °С. Цю ж реакцію можна з кращим успіхом провести в іонній рідині – NaAlCl₄, при 170 °С. Іонні рідини мають значну популярність в органічному синтезі, незважаючи на їхню відносно високу вартість.

П'ятий тип середовища складають іонні протодонорні розчинники, молекули яких у додачу до катіонного та аніонного центрів містять групу-донор ВЗ: спиртову чи амонійну (рис. 2.7, к, л).

Цей тип середовища найкраще активує реагенти в гетеролітичних реакціях. Як наслідок, у таких умовах вдається отримати унікальні сполуки, які важко отримати іншими шляхами. Наприклад, конденсація 4-гідроксibenзальдегіду з циклопентаном у водно-етанольному розчині лугу приводить до діариліденциклопентанону навіть за п'ятикратного надлишку кетону. У той же час у димкарбі моноариліденциклопентанон можна отримати з 70-відсотковим виходом навіть при співвідношенні реагентів 1:1.

Наведені приклади є лише першим рівнем модуляції реакційної здатності хімічних сполук середовищем, який полягає в досягненні максимальної концентрації субстрату у розчині та його активації. Науковцями розроблено широкий набір середовищ для хімічної активації та проведення реакцій.

2.9. КІЛЬКІСНЕ ОПИСАННЯ МІЖМОЛЕКУЛЯРНИХ ВЗАЄМОДІЙ У РОЗЧИНАХ. ПОЛЯРНІСТЬ

Унаслідок багатогранності міжмолекулярних взаємодій у рідинах, внаслідок відсутності в них дальнього порядку, рідини виявилися найскладнішими об'єктами для кількісного описання. Уже більше 70 років із перемінними успіхами відбувається розвиток кількісної теорії рідин. Зважаючи на складність проблеми, були зроблені численні спроби кількісного описання окремих параметрів: полярності, поляризованості, донорності ВЗ, акцепторності ВЗ і когезії (сили злипання) середовища.

Значним досягненням у напрямі кількісного описання впливу полярності середовища стала теорія діелектричного континуума, над якою працювало багато відомих науковців, таких як Л. Онзагер, Е. Ліпперт, Н. Матага, Дж. Кірквуд та ін. У цій моделі загальний вплив електричного поля на молекулу виражають через діелектричну сталу ϵ середовища:

$$f_{\epsilon} = \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1}.$$

Вплив поляризованості середовища, або високочастотної складової загального електричного поля виражають через коефіцієнт заломлення світла:

$$f_n = \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}.$$

Звідси вплив диполь-дипольних взаємодій, або низькочастотної складової загального електричного поля є різницею наведених функцій:

$$\Delta f = \left[\frac{\varepsilon - 1}{2\varepsilon + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1} \right].$$

Наведені співвідношення широко застосовуються в дослідженнях властивостей розчинів і окремих сполук, зокрема – при встановленні дипольних моментів молекул в основному та збудженому станах (див. рівняння Ліпперта – Матаги).

Проте, на відміну від індивідуальних рідин, загальна діелектрична стала розчинів, виміряна стандартними методами, не відповідає рівням тих локальних електричних полів, які існують між молекулами. Наприклад, діелектрична стала розчину натрій хлориду є нижчою за діелектричну сталу чистого розчинника. Навіть в індивідуальних рідинах виникає похибка в обчисленні локального електричного впливу внаслідок існування квадрупольних взаємодій. Щоб вирішити цю проблему, науковці розробили методи вимірювання локальних електричних полів у міжмолекулярному просторі.

Першими слід згадати роботи Е. Косовера [1], який запропонував спектрально чутливий барвник як сенсор електричних полів. Цей молекулярний зонд, 4-етоксикарбоніл-*N*-етилпіридиній йодид (рис. 2.8), демонструє виразний короткохвильовий зсув максимуму у спектрі поглинання при переході від неполярного середовища до більш полярного. Ефект було пояснено поступовим перетворенням тісної іонної пари, де існує донорно-акцепторна орбіталь йодиду з піридинієм, у сольватно-розділену іонну пару (в полярному середовищі), де така орбіталь зникає. Оскільки шкала хвильової частоти є пропорційною енергії, цей спектральний зсув добре описує ефекти стабілізації електронної системи барвника електричним полем його сольватної сфери. Слід лише перевести виміряне положення максимуму поглинання з одиниць хвильової частоти в одиниці енергії:

$$E_T = N_A h c \tilde{\nu} = 2.859 \cdot 10^3 \cdot \tilde{\nu},$$

де E_T – енергія переходу барвника у збуджений стан (ккал·моль⁻¹), h – стала Планка, c – швидкість світла у вакуумі, N_A – число Авогадро, $\tilde{\nu}$ – положення максимуму у спектрі барвника (см⁻¹).

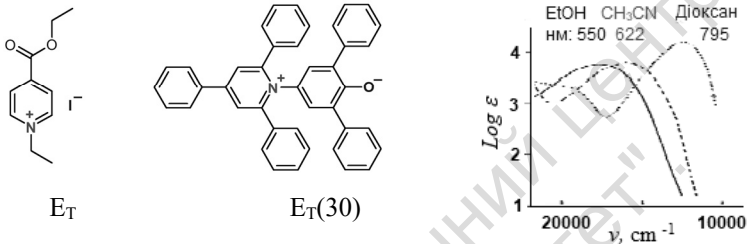


Рис. 2.8. Структурні формули сенсорів емпіричної полярності у шкалах E_T та $E_T(30)$. Спектри поглинання сенсора (30) в етанолі (—), ацетонітрилі (---) і діоксані (···)

На цій основі була побудована шкала, (вона отримала назву Z-шкали), де кожен розчинник отримав своє значення параметра полярності відповідно до значень E_T барвника Косовера в ньому. Це була перша шкала емпіричної полярності рідин. Вона отримала таку назву, бо ґрунтувалась на результатах дослідів, а послідовність розчинників у ній не зовсім збігалася з тією, що була побудована на базі теорії діелектричного континуума.

Багато важливих результатів було отримано з використанням емпіричної шкали полярності. Зокрема з'ясувалося, що швидкості багатьох гетеролітичних реакцій, а саме σ -константи Гаммета, перебувають у лінійній залежності від параметра полярності E_T . Це однозначно підтверджувало коректність шкали. Однак, були і проблеми. З'ясувалося, що шкала є залежною від температури й тиску: при підвищенні температури або тиску окремі апротонні та протонодонорні розчинники мінялись місцями у шкалі. І це було наслідком зміни властивостей власне барвника – сенсора полярності, а не розчинника. За уявленнями дослідників, температура й тиск викликали не прогнозовані зміни відстані між компонентами іонної пари сенсора, що негативно впливало на коректність його роботи.

Із метою подолання цих проблем група науковців на чолі з К. Райхардтом [2] синтезувала більше 60-ти барвників цвітеріонної природи й дослідила можливості їхнього застосування як сенсорів полярності. Тридцятий барвник у цій серії виявився найкращим сенсором. Він був позбавлений недоліків барвника Косовера й додатково проявляв значно вищу спектральну чутливість до полярності молекул оточення (рис. 2.8).

За півстоліття, що минуло з того часу, було розроблено десятки сенсорів емпіричної полярності, серед них – більш чутливі, флуоресцентні. Проте шкала $E_T(30)$ і її нормований варіант E_T^N досі залишається еталонною в цих вимірах [3].

Варто сказати і про недоліки шкали емпіричної полярності: вона відтворює сумарний вплив електричних полів у оточенні барвника та вплив групи-донора ВЗ розчинника на атом Оксигену барвника, який є акцептором ВЗ (рис. 2.8). Як наслідок, усі протонодонорні розчинники займають перші місця в цій шкалі полярності, що дуже спотворює реальну ситуацію щодо електричних полів у розчині (табл. 2.4).

Щоб усунути такий недолік цієї шкали полярності, варто створити просторові перепони в молекулі сенсора і так позбавити його можливості утворення водневого зв'язку з розчинником. Цю задачу розв'язати непросто. Досі відомий лише один молекулярний сенсор, який позбавлений впливу водневого зв'язування на спектральні властивості. У 2002 р. нами було синтезовано 5,6-бензо-4'-діетиламінофлавонол (BFE). За його спектрами ЯМР ми переконались, що протон 5,6-бензо-циклу блокує доступ розчинника до неподіленої електронної пари карбонільної групи. Оскільки сполука FE тоді вже була відома своєю високою чутливістю до полярності середовища, це навело на думку дослідити флуоресцентні властивості барвника BFE. Була висока ймовірність того, що на відміну від FE, який дає дві окремі залежності спектрального параметру $\text{Log}(I_N/I_T)$ від полярності середовища (одну для протонних розчинників, іншу – для апротонних), барвник BFE утворить одну спільну залежність. Це свідчитиме про відсутність впливу водневого зв'язування на його флуоресцентні властивості. Така ідея була досліджена і підтверджена експериментально (рис. 2.9) [4].

Таблиця 2.4

Фізичні та емпіричні параметри розчинників

Розчинник	M*	ϵ	E _t (30)	α	β
Пентан	8.676	1.84	31	0	0
Остан	6.154	1.94	31.1	0	0
Голуен	9.388	2.37	33.9	0	0.11
Діоксан	11.67	2.21	36	0	0.37
Діізопропіловий етер	7.095	3.38	–	0	0.49
Діетиловий етер	9.525	4.24	34.5	0	0.47
Тетрагідрофуран	12.22	7.43	37.4	0	0.55
Дихлорметан	12.69	10.1	41.3	0	0
Хлороформ	12.50	4.71	39.1	0.44	0
Етилформіат	12.38	8.33	40.9	0	0.36
Етилацетат	10.24	5.99	38.1	0	0.45
Ацетонітрил	18.90	35.7	45.6	0.19	0.31
Диметилформамід	12.92	37.2	43.2	0	0.69
Диметилсульфоксид	14.01	46.8	45.1	0	0.76
<i>m</i> -Пентанол	9.132	–	41.1	–	0.6
Ізопропанол	13.13	19,3	48.4	0.76	0.95
Етанол	17.13	24.9	51.9	0.83	0.77
Метанол	24.75	32.6	55.4	0.93	0.62
Етиленгліколь	17.93	40.2	56.8	0.9	0.52
Трифлуороетанол	13.72	26.7	59.8	1.51	0.25
Метилформамід	17.12	182	54.1	–	–
Формамід	25.18	109	56.8	0.71	–
Вода	55.56	78.4	63.1	1.17	0.18

*M – молярна концентрація розчинника, ϵ – діелектрична стала розчинника, α коефіцієнт кислотності (донорності ВЗ) розчинника, β – коефіцієнт основності (акцепторності ВЗ) розчинника.

Таким чином, фізична шкала полярності, яка заснована на теорії діелектричного континуума, і емпірична шкала полярності стали узгоджені між собою, що створило можливості для експериментальних вимірювань локальних електричних полів у міжмолекулярному просторі за допомогою флуоресцентного сенсора BFE [1–4].

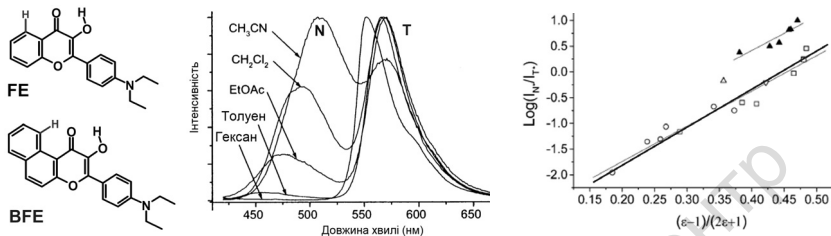


Рис. 2.9. Структури флуоресцентних сенсорів FE і BFE.

Вигляд їхніх спектрів флуоресценції в розчинниках різної полярності.

Залежності логарифму відношення інтенсивностей смуг $\text{Log}(I_N/I_T)$ від полярності середовища для FE (тонкі лінії) і BFE (товста лінія) [4]

Список літератури

1. Kosower E. M. The Effect of Solvent on Spectra. I. A New Empirical Measure of Solvent Polarity: Z-Values / E. M. Kosower // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958. – № 80 (13). – P. 3253–3260.
2. Dimroth K. Über Pyridinium-N-phenol-betaine und ihre Verwendung zur Charakterisierung der Polarität von Lösungsmitteln. *Eur. J.* / K. Dimroth, C. Reichardt, T. Siepmann, F. Bohlmann / *Org. Chem.* – 1963. – 661. – P. 1–201.
3. Райхардт К. Растворители и эффекты среды в органической химии / К. Райхардт. – М. : Мир, 1991.
4. Klymchenko A. S. Elimination of hydrogen bonding effect on the solvatochromism of 3-hydroxyflavones / A. S. Klymchenko, V. G. Pivovarenko, A. P. Demchenko // *J. Phys. Chem. A.* – 2003. – № 107. – P. 4211–4216.

2.10. КІЛЬКІСНЕ ОПИСАННЯ ДОНОРНОСТІ Й АКЦЕПТОРНОСТІ ВЗ У РОЗЧИНАХ

Аналогічно, емпіричним шляхом, із застосуванням спектроскопічних досліджень за допомогою молекулярних сенсорів були виміряні параметри донорності ВЗ (кислотності α [1]) та акцепторності ВЗ (основності β [1,2]) розчинників

(табл. 2.4). Ці параметри сформували шкали, які часто називають шкалами кислотності й основності органічних розчинників (не змішувати зі шкалами кислотності та основності хімічних сполук!).

У шкалі кислотності α гексафлуоро-*i*-пропанол, трифлуоретанол, вода, етиленгліколь і метанол займають перші позиції. Карбонові кислоти тут не фігурують – для них складно обчислити коефіцієнт донорності ВЗ, бо вони часто протонують органічні сполуки замість того, щоб утворювати водневі зв'язки. Важливо зазначити, що хлороформ, ацетонітрил і нітрометан теж володіють суттєвою кислотністю в шкалі α .

У шкалі основності β найбільш потужними акцепторами ВЗ виступають *m*-бутанол і гексаметилфорсфортриамід ($\beta = 1.01$). Варто зауважити, що всі спирти й навіть вода мають певну акцепторність ВЗ, оскільки містять основний атом Оксигену.

Шкала донорності середовища α знайшла застосування для характеристики окремих локацій біосистем, таких як сайти білків чи ліпідних агрегатів. Шкала акцепторності β поки що не знаходить широкого застосування в хімії, біології чи медицині, насамперед тому, що розробки чутливих (флуоресцентних) сенсорів цього параметру лише почали з'являтися [3].

Список літератури

1. Kamlet M. J. Linear solvation energy relationships. 23. A comprehensive collection of the solvatochromic parameters, π^* , α , and β , and some methods for simplifying the generalized solvatochromic equation / M. J. Kamlet, J.-L. M. Abboud, M. H. Abraham, R. W. Taft // J. Org. Chem. – 1983. – V. 48. – P. 2877–2887.

2. Abraham M. H. Hydrogen bonding. 31. Construction of a scale of solute effective or summation hydrogen-bond basicity / M. H. Abraham // J. Phys. Org. Chem. – 1993. – V. 6. – P. 660–684.

3. Bilokin M. D. Dual-fluorescence probe of environment basicity (hydrogen bond accepting ability) with no sensitivity to polarity / M. D. Bilokin, V. V. Shvadchak et al. // J. Fluorescence. – (2009). – № 19. – P. 545–553.

2.11. ЛІНІЙНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ ЕНЕРГІЙ СОЛЬВАТАЦІЇ ХІМІЧНИХ СПОЛУК СЕРЕДОВИЩЕМ

Отже, вплив середовища на певну молекулу є сумою впливів усіх міжмолекулярних взаємодій, що проявляються. Цей висновок був переведений у математичну формулу Абрахамом і Тафтом (див. посилання [1] у попередньому параграфі). Він отримав назву лінійного співвідношення енергій сольватації:

$$E = E_0 + s(\pi + d\delta) + a\alpha + b\beta + m(\delta_H)^2,$$

де E – енергія сольватованої сполуки, або деякий її спектроскопічний параметр, що є пропорційним до енергії;

E_0 – енергія, або деякий спектроскопічний параметр, що є пропорційним до енергії, отриманий у вакуумі;

π – параметр полярності (диполь-дипольні взаємодії);

δ – параметр поляризованості (поляризаційні взаємодії);

α – параметр донорності ВЗ середовища;

β – параметр акцепторності ВЗ;

δ_H – параметр когезивного тиску
(параметр розчинності Гільдебранда): $\delta_H = \sqrt{\frac{\Delta E}{V_m}}$;

ΔE – енергія когезії сполуки; V_m – її молярний об'єм;

Коефіцієнти вкладу: $s, d, a, b, m = 0 \dots 1$.

У розведених розчинах когезивний тиск, зазвичай, є мало-змінним параметром. Тому зміна енергії E є більше результатом впливу всіх інших із наведених властивостей середовища. У випадку багатокомпонентних розчинів когезія різних молекул починає відігравати значну роль, бо краще агрегують між собою ті молекули, між якими когезія вища. Тим не менше, агрегація молекул є сумарним результатом усіх типів міжмолекулярних взаємодій. Отже, у три- та багатокомпонентних розчинниках існує явище переважної сольватації.

2.12. ПЕРЕВАЖНА СОЛЬВАТАЦІЯ МОЛЕКУЛ У СУМІШАХ

Переважає сольватація має місце, коли в розчині присутні як мінімум три компоненти. Наприклад, суміші двох розчинників і однієї речовини. Унаслідок різних енергій взаємодії молекули одного з розчинників переважатимуть у сольватній сфері молеку-

ли речовини, а його локальна концентрація тут буде вищою, ніж загальна концентрація в розчині. Навпаки, локальна концентрація другого розчинника у сольватній сфері молекули речовини буде меншою, ніж його загальна концентрація в розчині (рис. 2.10).

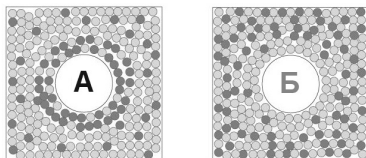


Рис. 2.10. Переважна сольватація речовин А та Б у двокомпонентному розчиннику. Речовина А краще сольватується молекулами, які позначені темним кольором. Речовина Б краще сольватується молекулами, позначеними світлим кольором

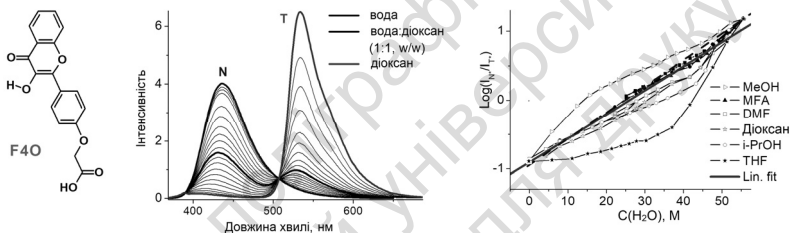


Рис. 2.11. Структура сенсора F4O, вигляд його спектрів у сумішах вода – діоксан і залежності логарифму відношення інтенсивностей смуг флуоресценції сенсора $\text{Log}(I_N/I_T)$ від молярної концентрації води в розчині для її сумішей з органічними розчинниками

Наявність переважної сольватації молекул у розчинах (або її відсутність) досить просто встановлюється спектроскопічними методами. Наприклад, флуоресцентний сенсор локальної концентрації води F4O мав би давати лінійну залежність зміни параметру флуоресценції $\text{Log}(I_N/I_T)$ від загальної концентрації води в розчині (рис. 2.11).

Проте, така ситуація має місце лише в сумішах води з метилформамідом, диметилформамідом і діоксаном [1]. У суміші з метанолом спостерігається позитивне відхилення від лінійності, а у сумішах з 2-пропанолом і тетрагідрофураном – негативне. Із цих спостережень випливає, що в сумішах із метанолом моле-

кули води домінують у сольватній сфері барвника F4O, а у сумішах води з 2-пропанолом і тетрагідрофураном саме молекули цих розчинників домінують у сольватній сфері барвника [1].

Список літератури

1. Pivovarenko V. G. Quantification of Local Hydration at the Surface of Biomolecules Using Dual-Fluorescence Labels / V. G. Pivovarenko, O. M. Zamotaiev, V. V. Shvadchak et al. // J. Phys. Chem. A. – 2012. – 116. – P. 3103–3109.

2.13. ПРОТОНУВАННЯ – ДЕПРОТОНУВАННЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК У РОЗЧИНАХ. СИЛА КИСЛОТ І ОСНОВ

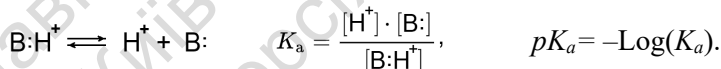
Сила кислоти визначається концентрацією протонів, які вона створює в розчині при дисоціації:



Силу кислоти оцінюють за логарифмічним показником її константи дисоціації pK_a :

$$K_a = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{HA}]}, \quad pK_a = -\text{Log}(K_a).$$

Для протонуваних основ теж можна написати схему дисоціації спряженої кислоти:



Чим вищий показник pK_a , тим більшу силу має основа B: або A^- . Чим нижчий показник pK_a , тим більшу силу має кислота HA або $\text{B} \cdot \text{H}^+$. Сильні кислоти мають негативні значення pK_a [1].

Розчинники значно змінюють силу кислот і основ. У основному розчиннику (наприклад, в амоніаку) оцтова кислота є повністю дисоційованою, тоді як у кислотному (у мурашиній кислоті) вона майже не дисоціює. Полярність розчинника теж має сильний вплив: кислоти типу HA (мінеральні, карбонові, феноли, тіоли) краще дисоціюють у полярних розчинниках. У неполярних розчинниках їх переважають кислоти типу $\text{B} \cdot \text{H}^+$ (ацетат

амонію, фенолят триетиламонію тощо). Різниця в силі при переході від полярного до неполярного розчинника може складати 4 порядки! Це є результатом збільшення кількості заряджених частинок при дисоціації кислоти HA та збереження їхньої кількості при дисоціації кислоти B:H^+ . Ось чому органічні основи типу алкіламінів і піридинів більше проявляють свою силу в неполярних апротонних розчинниках.

Отже, розчинник у межах прояву своєї основності виконує роль буфера кислотності й нівелює силу кислоти. Наприклад, у водних розчинах сильні кислоти не можуть проявити своєї сили у повній мірі, бо вони протонують молекули води, і фактично кислотність розчину визначає кислота H_3O^+ . У таких випадках замість води варто використовувати оцтову кислоту або інший розчинник, який має значно нижчу основність. Наприклад, реакції електрофільного заміщення в аценах проходять лише під впливом сильної кислоти. Тому, щоб запобігти нейтралізації розчинником каталізатора, їх проводять у низькоосновних розчинах нітробензену, сірковуглецю, дихлорометану тощо.

Протонодонорний розчинник у межах своєї кислотності (автопротолізу) нівелює силу основ. Наприклад, немає сенсу використовувати у водних розчинах такі основи як натрію метоксид, калію *m*-бутоксид, бо відбувається їхній гідроліз, і основність розчину визначає концентрація аніонів OH^- . У випадку використання такої потужної основи як *n*-бутиллітій у розчині не повинно бути навіть слідів води чи спиртів, чи навіть кисню, який у такому випадку теж проявляє кислотні властивості.

Отже, кількісну оцінку сили багатьох кислот та основ неможливо зробити у шкалі pH , яка стосується лише водних розчинів. Щоб була можливість порівнювати кислотно-основні властивості всіх класів хімічних сполук, слід використовувати ряд розчинників. Сильні кислоти варто порівнювати між собою в розчинниках із нижчою, ніж у води, основністю. Сильні основи слід порівнювати в розчинниках, що мають нижчу кислотність, ніж вода. Після певної екстраполяції можна отримати загальну шкалу кислотно-основних властивостей хімічних сполук.

Вказані процедури були виконані. Проте, оскільки поєднання (екстраполяція) даних було зроблено різними методами, для сполук, що розташовані на краях шкал, наводяться часто різні

значення їхньої кислотності й основності. Однією з найбільш вживаних є шкала кислотності Гаммета H_0 [2]. У табл. 2.5 наведено порівняльні дані кислотності найбільш важливих представників хімічних сполук [3], урахування яких може бути надзвичайно корисним у наукових дослідженнях, у тому числі – при плануванні органічних синтезів.

Таблиця 2.5

Кислотно-основні властивості найбільш важливих представників хімічних сполук [3]

	Сполука	$H_0(pK_a)$		Сполука	$H_0(pK_a)$
1	$SbF_5 \cdot FSO_3H$	<-20	24	CCl_3COOH	0,9
2	HPF_6	-20	25	$CHCl_2COOH$	1,3
3	RNO_2H^+	-12	26	$(PhSO_2)_2NH$	1,5
4	$HClO_4$	-10	27	$CH_2ClCOOH$	2,8
5	$RCN-H^+$	-10	28	HF	3,2
6	HI	-10	29	HNO_2	3,3
7	$RCH=O-H^+$	-8	30	$CH_2(NO_2)_2$	3,6
8	$ArCOR=O-H^+$	-7,4	31	$HCOOH$	3,7
9	$ArCH=O-H^+$	-7	32	$2,4-(NO_2)_2Ph-OH$	4
10	$ArSO_3H$	-7	33	$ArNH_2-H^+$	4
11	HCl	-7	34	$HCO-CH_2CHO$	5
12	$(CH_2)_5C=O-H^+$	-7	35	CH_3COOH	5
13	$ArSH-H^+$	-7	36	Піридин- H^+	5,2
14	$ArOH-H^+$	-7	37	H_2CO_3	6,4
15	$CH_3COOH-H^+$	-6,5	38	H_2S	7
16	$(CH_3)_2S-H^+$	-5,2	39	$4-(NO_2)Ph-OH$	7,2
17	$(CH_3)_2O-H^+$	-3,5	40	$ArSH$	8
18	CH_3OH-H^+	-2	41	$4-(Me_3N)^+PhOH$	8
19	$t-BuOH-H^+$	-2	42	$CH_3CH_2NO_2$	8,5
20	HNO_3-H^+	-1,4	43	$(CH_3CO)_2CH_2$	9
21	$RCONH_2-H^+$	-1	44	HCN	9,1

	Сполука	$H_0(pK_a)$		Сполука	$H_0(pK_a)$
22	CF_3COOH	0	45	NH_3-H^+	9,2
46	3-(NO_2)Ph-OH	9,3	69	$CH_3SO_2CH_3$	23
47	$(CH_3CO)_2NH$	9,6	70	CH_3COO^-	24
48	PhOH	10	71	$ROOC-CH_2R$	24,5
49	RNH_2-H^+	10	72	CH_3CN	25
50	R_2NH-H^+	10	73	$H-C\equiv C-H$	25
51	R_3N-H^+	10	74	$R-CONH_2$	25
52	$PhSO_2NH-H^+$	10,1	75	$ArCO-NH_2$	25
53	CH_3NO_2	10,2	76	CH_3SOCH_3	31,3
54	HCO_3^-	10,3	77	Ph_3CH	31,5
55	CH_3NO_2	10,6	78	Ph_2CH_2	33
56	CH_3COCH_2COOR	11	79	$PhCH_3$	35
57	$NC-CH_2-CN$	12	80	$CH_2=CHCH_3$	35,5
58	2-(COO^-)Ph-OH	13,4	81	NH_2-H	36
59	$(ROOC)_2CH_2$	13	82	$CH_2=CH_2$	36,5
60	Циклопентадієніл-Н	15	83	Ph-Н	37
61	H_2O	15,7	84	Циклопропіл-Н	39
62	CH_3OH	16	85	CH_4	40
63	CH_3CH_2OH	18	86	C_2H_6	42
64	Ph- $C\equiv C-H$	18,5	87	Циклобутил-Н	43
65	$PhCOCH_3$	19	88	$C_2H_5CH_3$	44
66	CH_3COCH_3	20	89	Циклопентил-Н	44
67	<i>t</i> -BuOH	19	90	Циклогексил-Н	45

Список літератури

1. <https://en.wikipedia.org/wiki/Acid>
2. https://en.wikipedia.org/wiki/Hammett_acidity_function
3. Гордон А. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография : справочник / А. Гордон, Р. Форд. – М. : "Мир", 1976.

2.14. Кислоти Льюїса

Протонування органічних сполук є прикладом утворення комплексу типу донор електронної пари – акцептор електронної пари, коли утворений донорно-акцепторний зв'язок має природу, близьку до ковалентного. Зрозуміло, що в таких комплексах замість протона можуть виступати молекули з електроноакцепторними орбіталями. Наприклад, BF_3 , AlCl_3 , FeBr_3 , ZnCl_2 , SnCl_4 , SbF_5 тощо. Такі сполуки отримали назву кислот Льюїса (за ім'ям американського науковця Джілберта Льюїса). Вони широко використовуються в органічних реакціях, де часто виконують роль кислотного каталізатора. Деякі кислоти Льюїса є рідинами, наприклад, трифлуорид бору етерат, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$, станум тетрафлуорид, або стибію пентафлуорид.

2.15. ТЕОРІЯ ЖМКО (ЖОРСТКИХ І М'ЯКИХ КИСЛОТ ТА ОСНОВ)

Теорія ЖМКО фактично є розвитком теорії Льюїса. Вона поширює принципи кислотності й основності на всі класи хімічних сполук. Більше того, встановлює правила більшої спорідненості між окремими групами кислот і основ.

На утворення донорно-акцепторних зв'язків, як і на утворення ковалентних зв'язків накладаються просторові обмеження. Головне з них – розмір орбіталей, що взаємодіють. Для утворення міцного зв'язку електронодонорна та електроноакцепторна орбіталі повинні збігатися за розмірами. Малі за розмірами орбіталі донора володіють слабкою поляризованістю, орбіталі акцептора – високою електронегативністю. Великі за розмірами орбіталі донора володіють високою поляризованістю, орбіталі акцептора – низькою електронегативністю. Іони й молекули, що мають малі за розмірами акцепторні або донорні орбіталі, отримали назву відповідно жорстких кислот та основ. Іони й молекули, що мають великі за розмірами акцепторні або донорні орбіталі, отримали назву м'яких кислот та основ (табл. 2.6). У хімії працює принцип: жорстке утворює міцний зв'язок із жорстким, а м'яке – із м'яким.

Отже, до жорстких кислот належать катіони H^+ , Na^+ , Be^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Ti^{4+} , NO^{2+} , молекули BF_3 , $AlCl_3$, AlH_3 , SO_3 , тощо.

До м'яких кислот належать катіони Cu^+ , Ag^+ , Au^+ , Pd^{2+} , Pt^{2+} , Hg_2^{2+} , Hg^{2+} , Br^+ , I^+ , $R-S^+$, $R-Se^+$, $H-O^+$, моно- ди- та трифенілкарбонію, молекули Br_2 , I_2 , тринітробензену, малеїнімід і малеїно-вий ангідрид, хінон, карбени тощо.

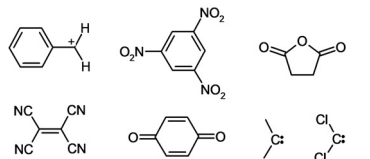
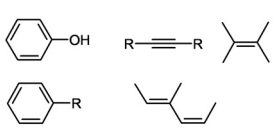
До жорстких основ належать аніони F^- , OH^- , Cl^- , CH_3COO^- , NO_3^- , CO_3^- , вода та спирти, етери, амоніак та аміни, гідразин та алкілгідрозини.

До м'яких основ належать аніони H^- , R^- , I^- , CN^- , SCN^- , $R-S^-$, меркаптани і тіоли, триалкілфосфіни та триалкілфосфіти, ізонітрили, етен і алкени з донорними замісниками, алкіни, феноли, алкілбензени тощо.

Існують проміжні варіанти сполук. Не належать до жорстких або м'яких кислот катіони Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Sn^{2+} , Ir^{2+} , Ru^{2+} , триалкілкарбонію R_3C^+ і фенілію Ph^+ , молекули $B(CH_3)_3$, SO_2 тощо. Не належать до жорстких або м'яких основ аніони Br^- , N_3^- , NO_2^- , SO_3^- , анілін, піридин, хінолін тощо.

Таблиця 2.6

Класифікація жорстких і м'яких кислот та основ

Жорсткі кислоти	Жорсткі основи
H^+ Na^+ Be^{2+} Mg^{2+} Ca^{2+} Al^{3+} Fe^{3+} Ti^{4+} NO^{2+} BF_3 $AlCl_3$ AlH_3 SO_3	F^- OH^- Cl^- CH_3COO^- NO_3^- CO_3^- H_2O $R-OH$ $R-O-R$ NH_3 $R-NH_2$ R_2NH R_3N H_2N-NH_2 H_2N-NHR
М'які кислоти	М'які основи
Cu^+ Ag^+ Au^+ Pd^{2+} Pt^{2+} Hg_2^{2+} Hg^{2+} Br^+ I^+ $R-S^+$ Br_2 I_2 $R-Se^+$ $H-O^+$ 	H^- R^- I^- CN^- SCN^- $R-S^-$ $R-SH$ $R-S-R$ $(RO)_3P$ $R-NC$ 

2.16. ТЕРМІЧНИЙ МЕХАНІЗМ ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ В РІДИНАХ

Протонування або депротонування, координація з каталізатором, специфічні та неспецифічні взаємодії в розчинах приводять до активації реагенту і субстрату, а значить – до зменшення енергії активації реакції. Донорно-акцепторна взаємодія реагенту та субстрату приводить до того, що вони утворюють спільний комплекс, сольватований розчинником (перетворення 1, рис. 2.12).

Так створюються передумови для проходження хімічної реакції, ключовими з яких є контакт реагенту з субстратом і наявність між ними донорно-акцепторного зв'язку, готового до подальшого перетворення в ковалентний. Для проходження хімічного перетворення (2) комплекс реагент-субстрат отримує енергію від середовища. Згідно з існуючими уявленнями, цю енергію надають йому молекули оточення. Не всі, а саме ті, які статистично мають енергії більше, ніж інші. Із контексту цієї моделі (яку, до речі, було розроблено для газового середовища) випливає, що йдеться про кінетичну енергію молекул.

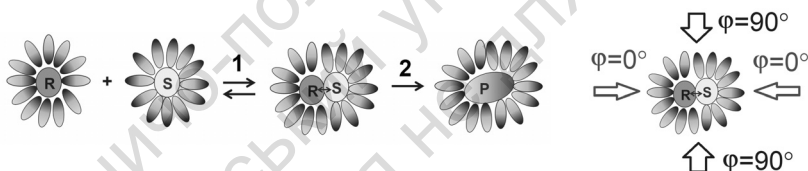


Рис. 2.12. Реорганізація сольватних сфер реагенту та субстрату при утворенні їхнього комплексу (1) і перетворення комплексу у продукт реакції (2). Донорно-акцепторний зв'язок реагент – субстрат, який надалі перетворюється в ковалентний, показано стрілкою \leftrightarrow .

Праворуч: напрями фонових хвиль, що приводять до утворення продукту реакції ($\varphi = 0^\circ$) і до дисоціації комплексу ($\varphi = 90^\circ$)

Звідки береться кінетична енергія в рідині та яким чином вона ініціює хімічну взаємодію реагенту із субстратом? У середовищі рідини енергія розповсюджується пакетами хвиль колективного руху молекул. Такий пакет енергії називають фононом. Фонон – це квант коливального руху групи атомів (або групи

молекул) у середовищі, коли внаслідок прискорення частинок у фронтальній частині хвилі та сповільнення їхнього руху в наступній за нею зоні створюються зони збільшеного та зменшеного тиску. Серед акустичних коливань розрізняють повздовжні та поперечні хвилі. Хімічний вплив чинить накладання у просторі за фазою всіх хвиль різної частоти. Частоти цих хвиль навіть у простій речовині дуже різні. Вони охоплюють діапазон від кількох тисяч см^{-1} (частоти валентних коливань атомів у молекулах) до 0.001 см^{-1} і далі (частоти обертальних рухів молекул і молекулярних кластерів). За природою фонони поділяють на оптичні (з частотами $>100 \text{ см}^{-1}$) і акустичні (частоти $<100 \text{ см}^{-1}$).

Нагрівання збільшує амплітуду резонансних коливань атомів у молекулі й молекул у середовищі. Резонансні частоти фононних хвиль визначаються масами атомів, масами молекул і їхніх фрагментів, а також пружністю міжатомних і міжмолекулярних зв'язків. У середовищі розповсюджуються лише резонансні частоти, а нерезонансні швидко гасяться. Одночасно утворюються та поширюються гармонічні коливання з частотами, кратними 2 або $\frac{1}{2}$, n або $1/n$ від резонансної.

Фонони, які створені вільним рухом молекул у середовищі, називають температурним шумом. Встановлено що при збільшенні частоти шуму в 10 разів його амплітуда збільшується у 100 разів. Отже, оптичні та найбільш високочастотні акустичні фонони мають найвищу амплітуду й несуть найбільше енергії.

Морські хвилі є прикладом поширення низькочастотних акустичних фононів, амплітуда яких регулюється енергією вітру. Іншим добре відомим прикладом прояву фононів у рідині є рух частинок розміром $<5 \text{ мкм}$ у краплині води (броунівський рух), який можна спостерігати під мікроскопом уже за кімнатної температури [1]. Саме ці акустичні хвилі та хвилі значно коротшої довжини, накладаючись, і спричиняють хімічні реакції. Збільшення амплітуди коливань відповідає збільшенню тиску в максимумі хвилі, під впливом чого й відбувається найбільша зміна міжатомних відстаней, валентних і двогранних кутів у молекулі. Усі ці деформації приводять до активації молекул і уможливають подальше утворення або розрив ковалентних зв'язків.

Отже, у рідині існують потоки фононів різної частоти й різних напрямків. Окремі хвилі накладаються одна на одну. Таке явище називається інтерференцією. У місцях збігання фаз фононів за вектором амплітуди в рідині виникають зони збільшеного тиску (рис. 2.13). За розмірами вони сумірні з половиною довжини хвилі фонону. Було показано, що локальний імпульс тиску в максимумі за кімнатної температури може досягати сотні атмосфер. Саме в цих нанорозмірних зонах збільшеного тиску і відбуваються хімічні взаємодії.

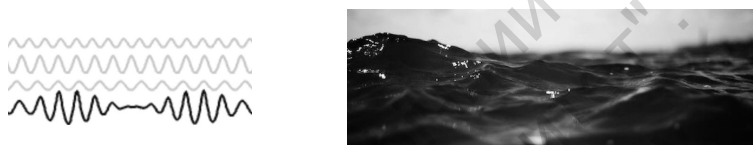


Рис. 2.13. Хвилі різної частоти (світлі криві) при накладанні дають збільшення амплітуди коливань у місцях збігання фаз (темна крива) [2]. Праворуч: морські хвилі – приклад поширення низькочастотних акустичних фононів у рідині

Вплив середовища на молекули в момент хімічної реакції можна описати так. Кінетична енергія молекул рідини у фононі передається сольватній сфері комплексу й далі – молекулам реагенту та субстрату в цьому комплексі. Проте не в кожному максимумі стиснення може відбутися хімічна взаємодія, бо результат залежить ще й від орієнтації комплексу реагент – субстрат відносно вектора амплітуди руху. Коли вони збігаються, стиснення комплексу приводить до хімічної реакції ($\varphi = 0^\circ$, горизонтальні стрілки на рис. 2.12). Коли ж їхня орієнтація є ортогональною, енергія фону викликає дисоціацію комплексу ($\varphi = 90^\circ$, вертикальні стрілки). Аналізуючи всю множину напрямків можна наближено оцінити, що лише третина фононів із достатньою для хімічного перетворення енергією спричиняє реакцію, а інші дві треті спричиняють розпад комплексу реагент – субстрат.

Отже, хімічна реакція відбувається в малих за розміром ($<1 \text{ nm}^3$) зонах збігання фаз окремих фононів у розчині, де створюються імпульси тиску, які на кілька порядків перевищують атмосферний. За кімнатної температури таких локацій генеру-

ється порівняно мало. Збільшення температури приводить до збільшення амплітуди фононів, а значить – до зростання кількості нанорозмірних локацій, де внаслідок збігання фаз створюється достатній для реакції імпульс тиску. Збільшення кількості таких локацій означає прискорення реакції.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Brownian_motion
2. [https://en.wikipedia.org/wiki/Dispersion_\(water_waves\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Dispersion_(water_waves))

2.17. ТЕРМІЧНИЙ МЕХАНІЗМ РЕАКЦІЙ РОЗПАДУ В РІДИНАХ

Реакції розпаду мають зворотну послідовність тих самих стадій, що описані для реакцій сполучення. У розчинах вони теж відбуваються за рахунок енергії фононів. У рідинах існують хвилі фононів різної частоти (див. попередній параграф). Окремі хвилі накладаються одна на одну. У місцях збігання фаз фононів у рідині виникають зони збільшеного тиску, за розмірами сумірні з довжиною хвилі фонону (рис. 2.13). Кінетична енергія фонону передається сольватній оболонці й далі – молекулі субстрату, яка розпадається на донорно-акцепторний комплекс продуктів (рис. 2.14, стадія 1). Урешті, комплекс продуктів реакції дисоціює й утворюються їхні окремі сольвати (стадія 2).

Не кожен фононний імпульс тиску достатньої енергії приводить до розпаду субстрату, бо результат ще залежить від орієнтації субстрату відносно вектора амплітуди фонона. Коли орієнтація є оптимальною – паралельною до лінії розпаду субстрату, його стиснення приводить до реакції розпаду ($\varphi = 0^\circ$, вертикальні стрілки на рис. 2.14). Коли орієнтація є ортогональною до оптимальної, енергія фонона не викликає розпаду субстрату ($\varphi = 90^\circ$, горизонтальні стрілки). Аналізуючи всю множину напрямків можна наближено оцінити, що дві третини фононів із достатньою для хімічного перетворення енергією спричиняють реакцію, а інша третина не приводить до розпаду субстрату на продукти.

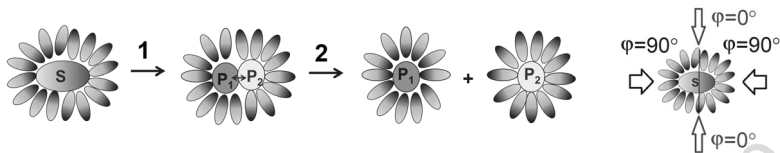


Рис. 2.14. Термічний механізм перетворення субстрату на продукти (1) і формування окремих сольватних сфер продуктів реакції (2).

Донорно-акцепторний зв'язок реагент – субстрат, який утворюється на місці ковалентного, показано стрілкою \leftrightarrow .

Праворуч: напрямки фонових хвиль, що приводять до утворення продуктів реакції ($\varphi = 0^\circ$) і до збереження субстрату ($\varphi = 90^\circ$)

Оскільки механізми реакцій обміну й ізомеризації є набором елементарних стадій наведених вище механізмів сполучення та розпаду, можна зробити такий висновок. Усі хімічні реакції в розчинах, що відбуваються під впливом температурного руху молекул, є результатом збігання фаз окремих хвиль колективного руху (фононів) молекул розчинника. Збільшення температури приводить до збільшення амплітуди цих хвиль і до збільшення кількості нанорозмірних локацій, де внаслідок збігання фаз створюється достатній імпульс тиску, що і приводить до прискорення хімічної реакції.

Розділ 3

ЗАСТОСУВАННЯ УЛЬТРАЗВУКУ В ОРГАНІЧНОМУ СИНТЕЗІ. СОНОХІМІЯ

3.1. ПРИНЦИПИ ВПЛИВУ АКУСТИЧНИХ ХВИЛЬ НА РОЗЧИНИ

У розділі 2.16 було розглянуто високочастотні акустичні коливання, викликані температурним рухом і механізм їхнього хімічного впливу на молекули в розчині. Вони є повздовжньою хвилею, яка внаслідок прискорення частинок у фронтальній зоні та сповільнення руху в наступній за нею створює в середовищі зони збільшеного та зменшеного тиску. Ультразвуком називають акустичні коливання в середовищі з частотою, більшою за 20 КГц ($2 \cdot 10^4$ Гц). Лише чутливе людське вухо може почути коливання частотою 20 КГц, проте при збільшенні їхньої інтенсивності стають відчутними гармоніки з частотами в n разів нижчими. Багато тварин їх відчують і навіть спілкуються на цих частотах (дельфіни, кажани, цвіркуни тощо).

Кожна акустична хвиля несе з собою енергію. Порція такої енергії поширюється у вигляді фонона. Фонон – рухомі зони збільшеного та зменшеного тиску, розміри яких у сумі дорівнюють довжині хвилі акустичного коливання. При збіганні фаз окремих коливань їхня енергія додається. Встановлено, що при високих амплітудах ультразвуку в зоні максимуму амплітуди акустичного коливання там на час менше, за 10^{-6} с створюється імпульс тиску в сотні атмосфер і температура до 5000 °С. Рідина випаровується, а потім утворений мікропухирець анігілює, виділяючи накопичену енергію в сусідній простір. Це явище отримало назву кавітації. Воно є детально вивченим, бо виникає завжди, коли тверде тіло швидко рухається в рідині: наприклад, тяговий гвинт човна. Руйнівна сила кавітації є причиною корозії гвинтів суден і сопел форсунок (рис. 3.1а). Сказане стосується і ультразвукових генераторів: під час їхньої роботи виникають кавітаційні мікропухирці (рис. 3.1б), а енергія коливань створює

фізичні та хімічні зміни в розчині. До фізичних змін варто віднести подрібнення гетерогенної фази: великі кристали подрібнюються й розчиняються, а нерозчинна рідина утворює мікрокраплинки – міцели. Олія у воді утворює білу емульсію, яка не розшаровується, доки працює ультразвуковий генератор, а розчин поступово нагрівається.

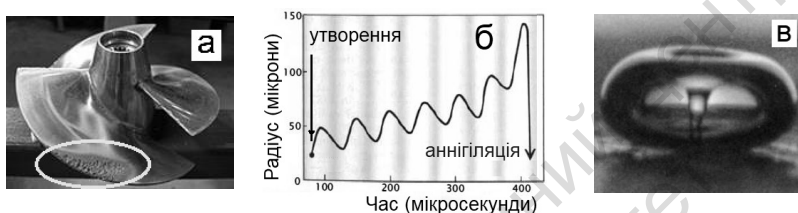


Рис. 3.1. Лопать гвинта (сталь) із пошкодженнями від кавітації (а). Еволюція розміру мікропухирця (б) і його вигляд у момент аннігіляції (в)

Хімічний вплив на розчини ультразвук виникає внаслідок інтерференції (накладання) за фазою коливань різної частоти, де у всіх випадках важливу роль відіграють оптичні фонони (див. розділ 2.16). Високі температура й тиск у максимумі амплітуди акустичного коливання створює умови для хімічних реакцій. У газовій фазі утвореного мікропухирця та в зоні його контакту з рідиною зареєстровано вільнорадикальний розпад води й подальше утворення молекул H_2O_2 , H_2 , O_2 і численних молекул радикальної природи. У випадку озвучення вуглеводню додекану зареєстровано сонолюмінесценцію, яка за спектром відповідає люмінесценції частинок C_2 у полум'ї метану та свідчить про піроліз додекану під впливом ультразвуку (рис. 3.2).

Механізм впливу ультразвуку на молекули такий. Відомо, що в рідині за кімнатної температури існують потоки фононів різної частоти, які рееструються як температурний шум. Домінують оптичні фонони резонансних частот молекул і їхні гармоніки: частоти валентних коливань наявних груп атомів, а також їх деформаційні й ротаційні коливання, деформаційні та ротаційні коливання окремих молекул і їхніх агрегатів. Окремі хвилі фононів накладаються одна на одну. У місцях збігання фаз у рідині виникають зони збільшеного тиску, за розмірами сумірні з по-

ловиною довжини хвилі фону. При високих амплітудах такий збіг приводить до хімічної реакції (див. розділи 2.16–2.17), а при менших – до фізичного явища: відщеплення мікрочастинки від кристалічної фази, руйнування ліпідної мембрани чи подрібнення міцели, диспергування однієї фази в іншій тощо. Підвищення температури збільшує середні амплітуди цих коливань.

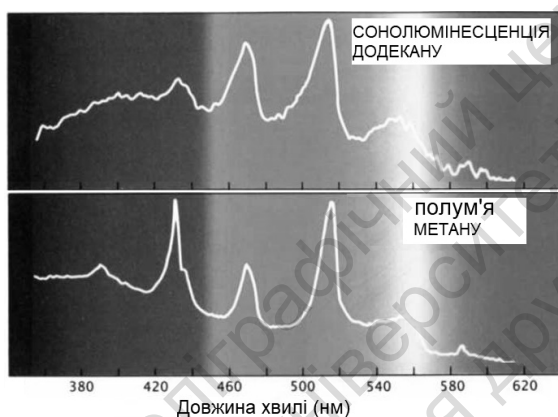


Рис. 3.2. Спектри сонолюмінесценції додекану та термолюмінесценції полум'я метану в кисні

Ультразвукові коливання мають власну хвильову частоту та довжину хвилі, яка залежить від швидкості звуку в середовищі (табл. 3.1). У рідинах швидкість звуку в кілька разів вища, ніж у повітрі. Порівняння довжини хвилі ультразвуку ($\sim 10^{-2}$ м) із розміром комірки його ефективного впливу на рідину ($\sim 10^{-9}$ м, рис. 3.1) свідчить про те, що хімічний вплив на середовище здійснюється не коливаннями базової частоти ультразвуку, а фонами вищих гармонік, які мають хвильову частоту 100 см^{-1} і вище. Отже, енергія вібрацій активатора ультразвуку перетворюється в енергію резонансних коливань молекул рідини. Власне, накладання за фазою таких коливань і створює механічний вплив на об'єкти в оточенні.

Ураховуючи механізм активації хімічних реакцій у розчинах (див. розділи 2.16 і 2.17) можна дійти висновку, що ультразвукові коливання прискорюють хімічні реакції навіть за невеликої

потужності, бо вони збільшують кількість локацій збігу фонових за фазою. Кінцевим результатом впливу акустичних хвиль на рідину є тепло. Під час озвучування рідина розігрівається та врешті-решт закипає.

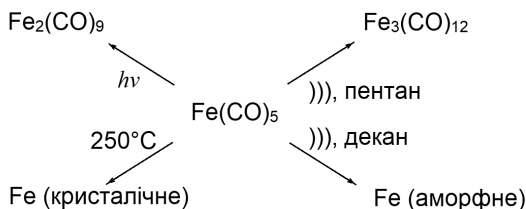
Таблиця 3.1

**Швидкість звуку, довжина хвилі та хвильова частота
ультразвуку 20 кГц у деяких газах* і рідинах при 25 °С [1]**

Середовище	V , $\text{м}\cdot\text{с}^{-1}$	λ , см	$\tilde{\nu}$, см^{-1}	Середовище	V , $\text{м}\cdot\text{с}^{-1}$	λ , см	$\tilde{\nu}$, см^{-1}
Вода	1490	7.45	0.134	Етанол	1180	5.90	0.170
Повітря	331	1.66	0.604	Ацетон	1190	5.95	0.168
H_2	1284	6.42	0.156	Бензен	1324	6.62	0.151
He	965	4.83	0.207	Толуен	1324	6.62	0.151
N_2	334	1.67	0.599	CCl_4	920	4.60	0.217
CO_2	259	1.30	0.772	Гліцерин	192	0.96	1.04
CH_4	430	2.15	0.465	Ртуть	1453	7.27	0.138

* Для газів подано дані при 0 °С, 101325 Па.

Наступний дослід – розклад пентакарбонілу заліза, демонструє різницю та спільні риси у механізмах впливу температури, ультразвуку і світла на зразок. Фотоліз ультрафіолетовим світлом як рідкого, так і газоподібного $\text{Fe}(\text{CO})_5$ приводить до утворення нестабільних сполук $\text{Fe}(\text{CO})_4$ і $\text{Fe}(\text{CO})_3$, які далі перетворюються на стабільний $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$. При озвученні в пентані $\text{Fe}(\text{CO})_4$ тримеризується й утворюється $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$. Озвучення в декані приводить до утворення аморфного заліза. Термоліз дає кристалічне залізо.



Порівняння цих результатів приводить до висновку, що незважаючи на високу енергію УФ-фотонів, яка в мільярди разів вища за енергію електромагнітних коливань ультразвукової частоти, при застосуванні ультразвуку відбувається концентрація енергії в малому просторі, і тому його вплив на реагент є значно потужнішим. Причому, концентрація є вищою у випадку більш масивного декану, ніж у випадку пентану, бо в декані відбувається повний розклад $\text{Fe}(\text{CO})_5$ до атомарного заліза, яке утворює аморфні агрегати. У пентані відбувається не повний розпад, а лише втрата пентакарбонілом однієї чи двох молекул CO і, як наслідок, утворюється стабільний продукт $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$. Отже, більш масивні молекули декану, маючи більшу кінетичну енергію ($E = mV^2/2$), створюють вищі локальні температури й тиски в середовищі. Чим більшу масу мають молекули середовища, тим потужніший механічний вплив вони створюють на оточення. Як наслідок, у випадку термічного розкладу $\text{Fe}(\text{CO})_5$ утворюється кристалічне залізо, бо найбільш інтенсивний розклад сполуки відбувається в місці найбільшої різниці за масою – на поверхні нанокристала, у момент збігу за фазою кількох фононних хвиль. Нанокристал має значно вищу масу, ніж десятки молекул $\text{Fe}(\text{CO})_5$ разом.

Подібних прикладів деструктивного впливу масивних молекул у середовищі існує багато. Розклад гексану відбувається вище $500\text{ }^\circ\text{C}$, тоді як поліетилен починає розкладатися вже вище $400\text{ }^\circ\text{C}$. Перфлуорогексан, маючи вищу молекулярну масу, ніж гексан, розкладається при $450\text{ }^\circ\text{C}$, а тефлон (перфлуорополіетилен) – вище $200\text{ }^\circ\text{C}$. Окремі домени в цих полімерах, зіштовхуючись під впливом фононних хвиль, приводять до розкладу ланцюга в місцях зіткнення. Виділяються низькомолекулярні газоподібні продукти розкладу.

Список літератури

1. http://femto.com.ua/articles/part_2/3692.html

3.2. ЗАСТОСУВАННЯ УЛЬТРАЗВУКУ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ

Отже, існують дві категорії ультразвукових генераторів і, відповідно, два способи застосування ультразвуку в хімії. У першому випадку використовують генератори низької потужності, які лише прискорюють певну реакцію та створюють механічний вплив на середовище. У другому випадку генератори ультразвуку високої інтенсивності створюють умови для хімічного розпаду молекул, що наявні в розчині.

За низьких інтенсивностей ультразвук чинить менш руйнівний вплив на середовище. Із застосуванням ультразвукових генераторів створені побутові зволожувачі повітря, які наповнюють його мікрокраплинами води (рис. 3.3). У лабораторних і промислових очисних ваннах ультразвук відриває частинки бруду від поверхні предмету та перетворює його в суспензію чи емульсію.



Рис. 3.3. Ультразвукові пристрої: побутовий зволожувач повітря, лабораторна ванна та активатор якірного типу

Найбільше вживаними є пристрої з робочою частотою 20 кГц. Озвученням можна за секунди очистити металеву поверхню від фарби, змити водою без мила смолу чи жирове забруднення, приготувати емульсію олії у воді й навіть суспензію твердого жиру у воді, подрібнити культуру клітин до органел тощо. Хіміки ефективно використовують ультразвук для миття посуду та приготування розчинів. Кристали органічних сполук під впливом ультразвуку швидко утворюють насичений розчин, а далі – дрібну дисперсію кристалічної фази в ньому, стійку весь час, доки діє озвучення. Тонкі шари графіту чи слюди теж готують із застосуванням ультразвуку.

Ультразвукове диспергування є найкращим способом збільшення поверхні контакту двох фаз. Цим часто користуються в органічному синтезі – навіть у промислових масштабах. Наприклад, у виробництві біодизелю з рапсової олії й інших доступних сумішей триацилгліцеринів. Біодизель є сумішшю метилових естерів жирних кислот. Така суміш отримується в реакції переестерифікації триацилгліцеринів метанолом у присутності гідроксиду натрію. Триацилгліцерини погано змішуються з метанольним розчином NaOH, унаслідок чого при механічному перемішуванні реакція триває кілька діб. Застосування ультразвуку дозволяє покращити контакт реагентів, прискорити і перевести реакцію у проточний режим. У таких умовах стадією, яка обмежує швидкість процесу, стає розділення суміші продуктів реакції: біодизелю та лужно-метанольного розчину гліцерину (рис. 3.4). Оскільки проточний реактор займає в 10 разів менші площі порівняно з кубовим, додатковий вигравш полягає в економії місця при розгортанні виробництва.

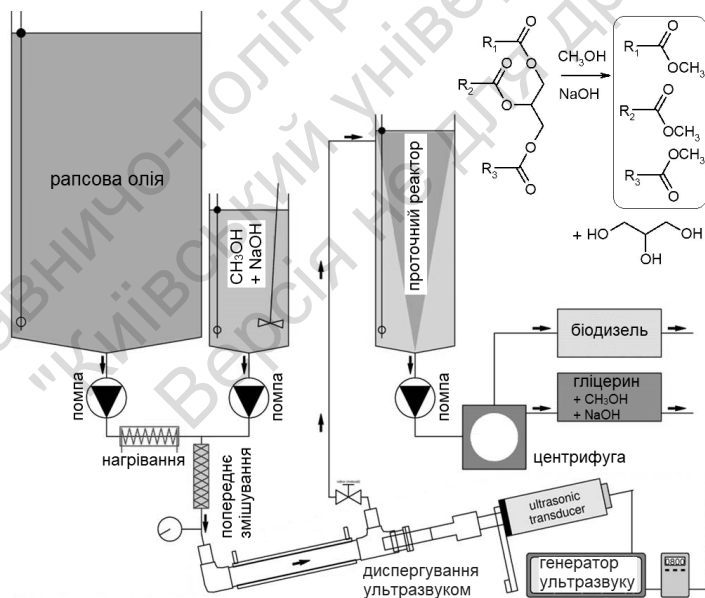
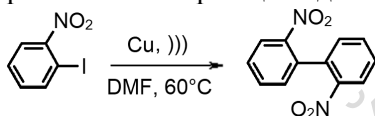
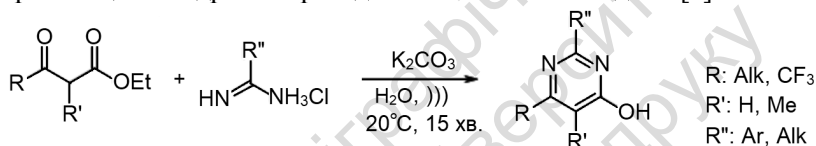


Рис. 3.4. Ультразвукове диспергування двофазної реакційної суміші у схемі виробництва біодизелю

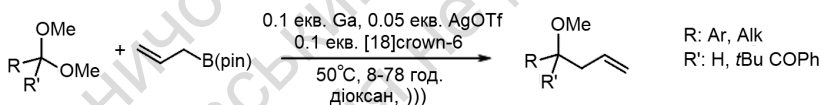
Наведемо кілька прикладів лабораторного застосування ультразвуку низької інтенсивності. Класичним із них є синтез динітродифенілу в реакції Ульмана [1]. Зазвичай ця реакція вимагає 10-кратного надлишку порошку міді і тривалого 48-годинного нагрівання. В умовах озвучування реакція триває 10 год, а мідь береться всього у 4-кратному надлишку, що є потужним аргументом на користь прискорення хімічних реакцій під впливом ультразвуку.



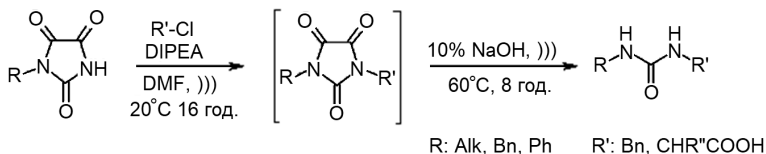
Інший приклад – прискорення циклоконденсації β-кетоєстерів з амідинами під впливом ультразвуку, унаслідок якої були отримані тризаміщені 4-гідроксипіримідини з високими виходами [2]:



Конденсація алліл- та алленілборонових естерів з ацетальми, кетелями й аміналями при каталізі солями Ga(I) та Аргентуму трифлату теж відбувається з високими виходами та високою регіо- та хемоселективністю [3]:

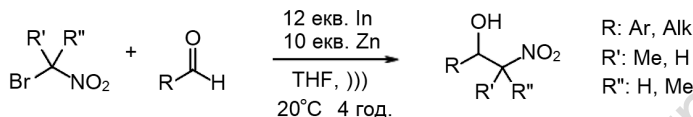


Українські науковці під впливом ультразвуку провели алкілювання циклічних імідів – похідних парабанової кислоти. Отримані похідні далі були гідролізовані до *N*-карбамоїламіно-кислот – теж із застосуванням ультразвуку. На обох стадіях синтезу продукти реакцій були отримані з високими виходами [4]:

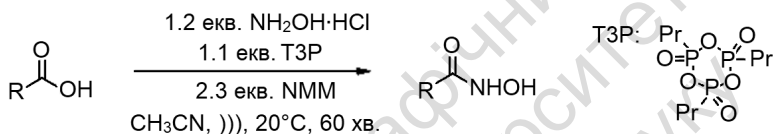


Реакція Анрі, взаємодія бромнітроалканів із цинком, а далі – з альдегідами при каталізі індієм значно прискорювалась під впли-

вом ультразвуку. Із високими виходами були отримані відповідні продукти конденсації – 2-гідроксипохідні нітроалканів [5]:



Циклічний ангідрид 1-пропанфосфонової кислоти (ТЗР) є промотором синтезу гідроксамових кислот із карбонових кислот та гідроксиламіну. При застосуванні ультразвуку ця реакція значно прискорюється. У таких самих умовах ТЗР був також застосований для активації гідроксаматів і їхньому перетворенні в ізоціанати шляхом перегрупування Лоссена [6]:



Список літератури

1. Banerjee B. Recent developments on ultrasound assisted catalyst-free organic synthesis / B. Banerjee // *Ultrason. Sonochem.* – 2017. – № 35. – P. 1–14. doi: 10.1016/j.ultsonch.2016.09.023
2. Vidal M. Ultrasound-Promoted Synthesis of 4-Pyrimidinols and Their Tosyl Derivatives / M. Vidal, M. García-Arriagada, M. C. Rezende, M. Domínguez // *Synthesis.* – 2016. – 48. – P. 4246–4252.
3. Qin B. Use of Elemental Gallium for Carbon-Carbon Bond Formation / B. Qin, U. Schneider, J. Catalytic Am. Chem. Soc. – 2016. – 138. – P. 13119–13122.
4. Bogolubsky A. V. A Facile Synthesis of N-Carbamoylamino Acids / A. V. Bogolubsky, S. V. Ryabukhin, G. G. Pakhomov et al. A Facile Synthesis of N-Carbamoylamino Acids. – *Synlett.* – 2008. – P. 2279–2282.
5. Soengas R. G. Indium-Catalyzed Henry-Type Reaction of Aldehydes with Bromonitroalkanes / R. G. Soengas, A. M. S. Silva – *Synlett.* – 2012. – 23. – P. 873–876.
6. Vasantha B. 1-Propanephosphonic Acid Cyclic Anhydride (T3P) as an Efficient Promoter for the Lossen Rearrangement: Application to the Synthesis of Urea and Carbamate Derivatives / B. Vasantha, H. P. Hemantha, V. V. Sureshbabu – *Synthesis* – 2010. – P. 2990–2996.

3.3. УЛЬТРАЗВУК ВИСОКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ. СОНОХІМІЯ

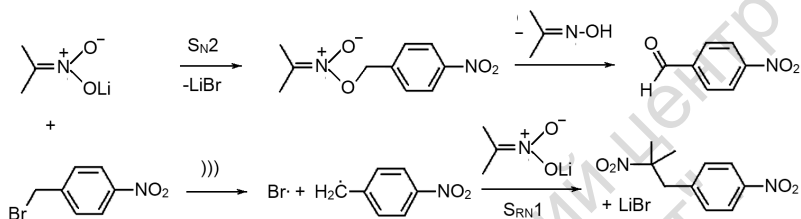
Оскільки ультразвук низької інтенсивності лише прискорює хімічні реакції, його застосування часто не відносять до галузі сонохімії. Предметом сонохімії є проведення хімічних реакцій під впливом акустичних коливань високої інтенсивності [1, 2]. Із цією метою найчастіше використовують ультразвуковий діапазон 20–40 кГц і значно потужніші генератори, які видають сотні Вт/см² замість 1...5 Вт/см² у випадку ультразвукових ванн. У таких умовах відбувається гомолітичний розрив ковалентних зв'язків і утворюються вільні радикали. Потужність впливу ультразвуку на середовище падає пропорційно квадрату відстані від активатора, внаслідок чого виникають обмеження на розміри сонохімічних реакторів (рис. 3.5). Оскільки розчин швидко розігрівається, завжди організовують охолодження реактора.



Рис. 3.5. Вигляд сонохімічних реакторів об'ємом від 3 до 250 мл і металевого активатора якірного типу (титан).
Схема п'єзоелектричного генератора ультразвуку [1]

Вважають, що в умовах сильного ультразвукового поля реакції ініціюються в газовій фазі кавітаційних пухирців. Унаслідок низької полярності цієї фази переважає гомолітичний розрив зв'язків, і цим створюються можливості для зміни гетеролітичного механізму взаємодії реагентів на гомолітичний. Було показано, якщо взаємодію 4-нітробензилброміду з літєвою сіллю 2-нітропропану проводити при нагріванні в ацетонітрилі, то відбувається нуклеофільне заміщення бромів за бімолекулярним механізмом, із подальшим утворенням 4-нітробензальдегіду. У цьому ж розчиннику застосування ультразвуку при-

водить до радикального механізму заміщення бромом. Утворюється нітробензильний радикал, до нього приєднується аніон нітропропану, далі відбувається перенесення електрону з нітробензилу на атомарний бром:



Низька вибірковість радикальних реакцій дещо обмежує їхнє застосування в органічному синтезі, а з цим – і застосування ультразвуку високої інтенсивності. Проте у промисловості ультразвукові апарати знаходять все ширше застосування [3, 4], оскільки дозволяють із малими енергозатратами провести хімічне перетворення високомолекулярних сполук у низькомолекулярні. Зокрема, вони є ефективними в переробці побутових відходів, із яких таким шляхом можна добувати висококалорійне паливо [3]. Щодо їхнього застосування в хімічній лабораторії, тут ультразвукові диспергатори та змішувачі є найбільш вживаними. Вони використовуються і для проведення хімічних реакцій. Значний бар'єр для ширшого лабораторного застосування ультразвуку створюють складність устаткування, його мала пристосованість до умов органічного синтезу, а з іншого боку – відсутність досвіду в науковців.

Список літератури

1. Practical Sonochemistry: Power Ultrasound Uses and Applications / Timothy J. Mason, Dietmar Peters // Softcover, 165 Pages. 2nd Edition, 2003.
2. Sancheti S. V. A review of engineering aspects of intensification of chemical synthesis using ultrasound / S. V. Sancheti, P. V. Gogate

// *Ultrasonics Sonochem.* – 2017. – № 36. – P. 527–543. doi:10.1016/j.ultsonch.2016.08.009

3. Bundhoo Z. M. A. Ultrasound-assisted biological conversion of biomass and waste materials to biofuels: A review / Z. M. A. Bundhoo, R. Mohee // *Ultrasonics Sonochemistry.* – 2018. – V. 40. – P. 298–313.

4. Sancheti S. V. A review of engineering aspects of intensification of chemical synthesis using ultrasound / S. V. Sancheti, P. R. Gogate // *Ultrasonics Sonochemistry.* – 2017. – V. 36. – P. 527–543.

Видавничо-поліграфічний центр
"Київський університет".
Версія не для друку

Розділ 4

МІКРОХВИЛЬОВИЙ ОРГАНІЧНИЙ СИНТЕЗ (МОС)

4.1. ВЗАЄМОДІЯ МІКРОХВИЛЬ ІЗ РЕЧОВИНОЮ

Застосування мікрохвильових печей в органічному синтезі відомо вже близько 60-ти років. Перші дослідження були виконані в побутових пристроях, що було досить небезпечно, оскільки розігрів суміші було важко контролювати. Увага науковців до цього напрямку зросла на початку 1990-х, і за подальші 10 років кількість публікацій у наукових журналах тут перевищила 1000 за рік. Утворились компанії, які виготовляють лабораторне устаткування для мікрохвильового синтезу. А публікація результатів, отриманих у побутових мікрохвильовках потрапила під заборону. Зараз мікрохвильовий синтез отримав застосування в більшості типів органічних реакцій.

Магнетрон – джерело випромінювання мікрохвильового діапазону, був розроблений у ході Другої світової війни як ключова деталь радіолокатора. У повоєнний час очільник компанії з виробництва магнетронів, американський інженер П. Спенсер працював над проблемою практичного застосування 15 тисяч вироблених магнетронів, які втратили попит і лежали без діла. Плідна ідея до нього прийшла після того, як під впливом мікрохвиль розтопився шоколад, що випадково лежав у кишені. Із цього випадку в 1950-х рр. почалася розробка мікрохвильових печей, які зараз присутні практично в кожній сім'ї.

Ще в ті часи окремі робочі частоти магнетронів були виділені урядом для використання в побуті та промисловості: зараз тут стандартними є частоти 0.915; 2.45; 5.8 і 22.125 ГГц. Побутові й лабораторні прилади працюють на частоті 2.45 ГГц ($2.45 \cdot 10^9$ Гц), що відповідає довжині хвилі 12.25 см і хвильовій частоті 0.082 см^{-1} . У цьому діапазоні вода є напівпрозорою (рис. 4.1), унаслідок чого мікрохвилі проникають на глибину в кілька сантиметрів, і нагрівання відбувається у об'ємі, а не з поверхні. Це є перевагою мікрохвильового нагрівання.

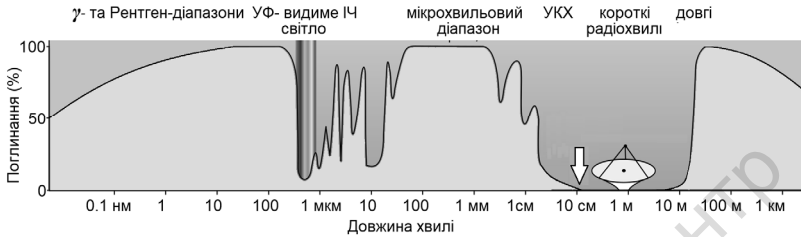


Рис. 4.1. Спектр поглинання води у межах довжин хвиль 10^{-9} – 10^3 м.
Робоча частота мікрохвильових печей
2.45 ГГц (12.5 см, 0.082 см^{-1}) указана стрілкою

Не всі речовини однаково поглинають мікрохвилі. Неполарні діелектрики (полістирол, тефлон, порцеляна) є прозорими, поверхня провідників відбиває мікрохвилі. Усі полярні рідини поглинають мікрохвилі. При кристалізації рідини поглинання слабшає в десятки разів: вода значно краще поглинає воду ніж лід. У циклічних контурах провідників, сумірних за розмірами з довжиною мікрохвилі, виникають електричні струми; так що вони в цьому разі теж розігріваються, навіть можуть розплавитись і випаритись. Оскільки пари металу теж проводять струм, вони продовжують розігріватись до 10000 $^{\circ}\text{C}$ і вище. Утворюється плазма – суміш іонізованих атомів та електронів, яка випромінює яскраве голубе світло (рис. 4.2). Полум'я свічки є низькотемпературною плазмою, яка під впливом мікрохвиль теж розігрівається до високих температур і перетворює на плазму газу, які присутні в повітрі камери.



Рис. 4.2. Світіння ртутної плазми в лампі денного світла під впливом мікрохвиль. Праворуч: плазма полум'я свічки в мікрохвильовці.
Застереження: ці досліди можуть бути небезпечними для здоров'я!

Ступінь поглинання мікрохвиль речовиною характеризується тангенсом діелектричних втрат:

$$\operatorname{tg}(\delta) = \frac{\varepsilon''}{\varepsilon'}$$

де ε'' – коефіцієнт втрат, ε' – діелектрична стала середовища.

Тангенс кута діелектричних втрат – це фактор дисипації енергії в середовищі, ступінь здатності поглинати мікрохвильову енергію та перетворювати її в теплову. Коефіцієнт діелектричних втрат визначається експериментально. Його величина залежить від природи середовища, частоти мікрохвиль і від температури. При високих значеннях коефіцієнтів мікрохвилі проникають у середовище на міліметри. При низьких – метрові товщі речовини є прозорими для них (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Тангенси діелектричних втрат окремих речовин

Речовина	ε'	$\operatorname{tg}(\delta)$	L^*	$\operatorname{tg}(\delta)$ у Log-шкалі
Вода при 20 °С	81	0.12	1	
Варений горох	9	0.5	0.25	
Картопля	38	0.3	0.35	
Свинина (–20 °С)	5.0	0.12	1	
Смажена свинина	28	0.24	0.4	
Олія	4.0	0.02	5	
Мінеральна олія	2.2	0.001	98	
Вініпласт	4.0	0.02	4.9	
Капрон	4.5	0.06	1.6	
Фреон CHFCl_2	2.8	0.6	0.16	
Тефлон	2.0	$3.0 \cdot 10^{-4}$	328	
Полістирол	2.6	$5 \cdot 10^{-4}$	197	
Поліетилен	2.3	$4 \cdot 10^{-4}$	246	
Нейлон	4.6	0.04	2.5	
Скло С63-1	12	$131 \cdot 10^{-4}$	7.5	
Кварц плавлений	3.8	$1 \cdot 10^{-4}$	980	
Сапфір ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2$)	11	$0.26 \cdot 10^{-4}$	3800	

* Товщина шару напівпоглинання (см) мікрохвиль частотою 2.45 ГГц.

Таблиця 4.2

Діелектричні параметри органічних розчинників*

Розчинник	tg(δ)	Розчинник	ϵ''	Розчинник	ϵ'
Етиленгліколь	1.350	Етиленгліколь	49.95	Вода	80.4
Етанол	0.941	Мурашина к-та	42.23	Мурашина к-та	58.5
ДМСО	0.825	ДМСО	37.13	ДМСО	45.0
2-Пропанол	0.799	Етанол	22.86	ДМФ	37.7
1-Пропанол	0.757	Метанол	21.48	Ацетонітрил	37.5
Мурашина к-та	0.722	Нітробензен	20.50	Етиленгліколь	37.0
Метанол	0.659	1-Пропанол	15.22	Нітрометан	36.0
Нітробензен	0.589	2-Пропанол	14.62	Нітробензен	34.8
1-Бутанол	0.571	Вода	9.889	Метанол	32.6
Ізобутанол	0.522	1-Бутанол	9.764	НМетилпіролідон	32.2
2-Бутанол	0.447	НМетилпіролідон	8.855	Етанол	24.3
2-Метоксіетанол	0.410	Ізобутанол	8.248	Ацетон	20.7
о-Дихлоробензен	0.280	2-Бутанол	7.063	1-Пропанол	20.1
НМетилпіролідон	0.275	2-Метоксіетанол	6.929	Метилетилкетон	18.5
Оцтова к-та	0.174	ДМФ	6.070	2-Пропанол	18.3
ДМФ	0.161	о-Дихлоробензен	2.772	1-Бутанол	17.1
1,2-Дихлоретан	0.127	Ацетонітрил	2.325	2-Метоксіетанол	16.9
Вода	0.123	Нітрометан	2.304	2-Бутанол	15.8
Хлоробензен	0.101	Метилетилкетон	1.462	Ізобутанол	15.8
Хлороформ	0.091	1,2-Дихлоретан	1.321	1,2-Дихлоретан	10.4
Метилетилкетон	0.079	Ацетон	1.118	о-Дихлоробензен	9.9
Нітрометан	0.064	Оцтова к-та	1.079	Дихлорметан	9.1
Ацетонітрил	0.062	Хлороформ	0.437	ТГФ	7.4
Етилацетат	0.059	Дихлорметан	0.382	Оцтова к-та	6.2

Закінчення табл. 4.2

Розчинник	tg(δ)	Розчинник	ϵ''	Розчинник	ϵ'
Ацетон	0.054	Етилацетат	0.354	Етилацетат	6.0
ТГФ	0.047	ТГФ	0.348	Хлороформ	4.8
Дихлорметан	0.042	Хлоробензен	0.263	Хлоробензен	2.6
Толуен	0.040	Толуен	0.096	Толуен	2.6
Гексан	0.020	Гексан	0.047	Гексан	2.4
о-Ксилен	0.018	о-Ксилен	0.038	о-Ксилен	1.9

* Для мікрохвиль частотою 2.45 ГГц при 25°C [1].

Дані в табл. 4.1 свідчать, що гідратовані вуглеводи й білки краще поглинають мікрохвилі, аніж вода. Вуглеводні класу алканів та жири є поганими поглиначами мікрохвиль. Поглинання полімерів дуже залежить від полярності мономерної ланки. Скло, кварц і сапфір є найбільш прозорими матеріалами для мікрохвиль.

При проведенні мікрохвильового синтезу важливо враховувати діелектричні втрати розчинника. За цим параметром домінують полярні протонодонорні розчинники зі збільшеною молекулярною масою (табл. 4.2, дані ліворуч). Етанол та пропаноли за цим параметром виграють у метанола. Наявність міжмолекулярних водневих зв'язків у розчині та збільшена молекулярна маса значно збільшують діелектричні втрати. З апротонних розчинників лише диметилсульфоксид займає перші позиції, тоді як ацетон і ацетонітрил розташовані ближче до кінця списку. Замикають список алкани та алкіларени, у той час як нітробензен розташований на високій восьмій позиції. Наведені в таблиці дані свідчать, що в розчинниках, які мають найвищі діелектричні втрати, мікрохвилі будуть поглинатися в тонкому шарі товщиною 1–10 мм біля стінок реактора. У розчинниках, що стоять у кінці списку, мікрохвилі поглинатимуться в шарі товщиною 20–100 мм. Отже, саме вони можуть бути використані для створення ефективного впливу мікрохвиль у всьому об'ємі реакційної суміші. Серед таких фігурують і полярні розчинники, зручні для приготування розчинів полярних сполук: ацетонітрил, нітрометан, тетрагідрофуран і дихлорметан тощо.

Список літератури

1. Hayes B. Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light / B. Hayes // Cem Corp. CEM Publishing. – 2003.

4.2. ПРИНЦИПИ ВПЛИВУ МІКРОХВИЛЬ НА РОЗЧИНИ

Кожен фотон рухається у просторі таким чином, що за половину періоду його вектори електричного та магнітного поля, орієнтовані перпендикулярно один до одного, змінюють напрям на протилежний. Більшість джерел світла одночасно випромінюють багато фотонів, які можуть не збігатися за фазою. Магнетрон генерує впорядковані за фазою мікрохвилі. Рухаючись у замкненому просторі металевої камери вони відбиваються від стінок і утворюють стоячу хвилю з максимумами електричної напруженості поля (рис. 4.3). Як наслідок, у камері з'являються зони високого поля, у яких вплив мікрохвиль на речовину є максимальним. Для хвиль довжиною 12.2 см ця зона складає 5–8 см. Зразок речовини варто розміщувати саме в ній.

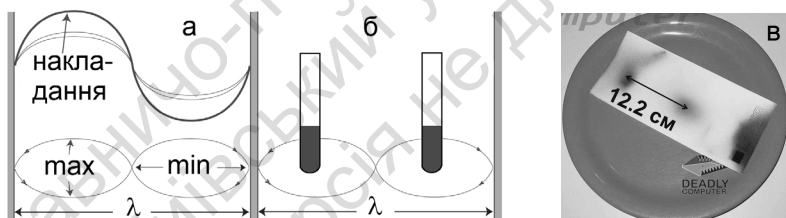


Рис. 4.3. Накладання амплітуд при утворенні стоячої хвилі (а), розміщення зразка в максимумі інтенсивності (б) і вигляд термочутливого паперу після експозиції в мікрохвильовці (в)

На діаманітні матеріали, якими є більшість органічних сполук, магнітне поле не чинить помітного впливу. Розглянемо механізм впливу змінного електричного поля фотона на молекули. Органічні сполуки можуть містити ряд груп атомів, здатних до коливань вздовж валентних зв'язків, коливальних деформацій кутів та обертальних рухів окремих груп. Найвищі частоти ма-

ють валентні коливання груп O-H, N-H, C-H, C=O, C=N, C=C, C-O, C-N, C-C: від 3600 до 1000 см^{-1} і нижче. Деформаційні коливання груп H-C-H, C-C-C, O-C-O мають частоти від 1600 см^{-1} і нижче. Обертальні рухи груп атомів і цілих молекул мають ще нижчі частоти, до 1 см^{-1} і нижче. Порівнюючи ці дані з частотою мікрохвильового випромінювання (2.45 ГГц , або 0.082 см^{-1}) можна переконатись, що на півперіод зміни вектора його електричного поля припадає $6000\text{--}20000$ валентних коливань атомів, $1000\text{--}9000$ деформаційних коливань і $1\text{--}100$ обертальних циклів органічних молекул (рис. 4.4). Отже, зміна вектора електричного поля мікрохвиль значно повільніша за динаміку малих органічних молекул, для яких час релаксації (передачі енергії в оточення) складає одиниці пікосекунд і менше. Незаряджені молекули встигають швидко зорієнтуватись уздовж вектора електричного поля хвилі й далі довго перебувають під його впливом. Чим більший дипольний момент і менші розміри молекули, тим швидше вона повертається у змінному електричному полі. Чим більша поляризованість молекули, тим більше вона поляризується в електричному полі.

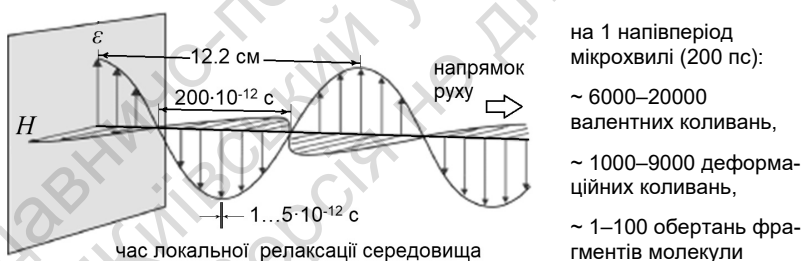


Рис. 4.4. Відносна орієнтація векторів електричного ϵ та магнітного H поля фотону. Напівперіод зміни вектора поля для частоти 2.45 ГГц складає $200 \cdot 10^{-12}\text{ с}$, що в ~ 100 разів перевищує час релаксації молекул у середовищі. Справа вказано кількість коливань різних типів, яка припадає на один напівперіод зміни фази фотона

Таким чином, мікрохвилі створюють подвійний вплив на молекули в розчині: (1) локальний розігрів унаслідок обертальних рухів молекул і (2) орієнтація та поляризація молекул в електрич-

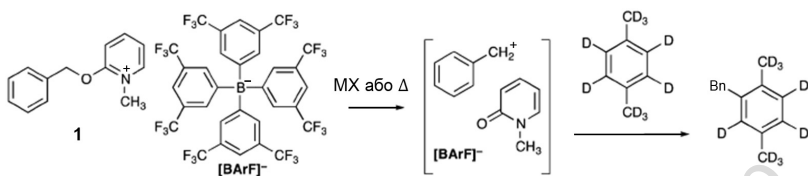
ному полі, створеному випромінюванням. Молекули, що несуть заряд, додатково здійснюють ще й поступальні рухи (рис. 4.5).

Вплив мікрохвильового випромінювання на середовище де-що відрізняється від впливу ультразвуку. Енергія ультразвукової хвилі перетворюється в енергію когерентних коливань груп атомів і молекул: обертальних, деформаційних і коливальних. Саме їхня когерентність (синхронність) і приводить до хімічного перетворення. Енергія мікрохвильового випромінювання перетворюється переважно в обертальні рухи окремих молекул зі значно нижчим рівнем когерентності. Проте тут під впливом електричного поля додатково відбувається поляризація молекул, яка за рівнем може перевищувати вплив іонного розчинника.



Рис. 4.5. Вплив електричного поля мікрохвиль на молекули: локальний розігрів унаслідок обертання диполів і поступального руху іонів (а). Орієнтація та поляризація молекул в електричному полі (б)

Прискорення хімічних реакцій під впливом мікрохвильового опромінення добре відоме. Воно пояснено як термічний вплив на середовище (див. параграф 2.16). Оскільки вплив локальний, а система нерівноважна (як і у випадку озвучення), то загальні закони термодинаміки тут не працюють: швидкість реакції завжди виявляється більшою, ніж має бути згідно до вимірної температури розчину. Щодо впливу електричного поля на швидкість реакції досі триває жорстка дискусія. Авторитети мікрохвильового синтезу аргументовано стверджують, що додатково, окрім термічного впливу тут не існує [1]. Інша група науковців експериментально підтверджує, що мікрохвилі створюють додатковий нетермічний вплив на реагенти. Як доказ вони приводять свої результати розкладу *N*-метил-2-бензилоксипіридинію (1) і його подальшу взаємодію з *n*-ксиленом під впливом мікрохвиль і звичайного нагрівання [2].



Згідно з отриманими результатами, під впливом мікрохвиль потужністю 300 Вт конверсія сполуки **1** на 90 % у продукт реакції відбувається при 92 °С за 10 хв, тоді як без опромінення реакція сповільнюється приблизно в 14 разів: при 100 °С конверсія на 20 % досягається лише за 30 хв. У контрольному досліді, при опроміненні в захищеному від мікрохвиль реакторі швидкості реакції в обох дослідях збіглися. На думку авторів, зареєстроване під впливом мікрохвиль прискорення взаємодії є доказом нетермічного ефекту опромінення. Подібний "нетермічний" ефект мікрохвиль було зареєстровано і в інших реакціях [2–4]. Урешті, автори дійшли висновку, що причиною цього ефекту є збільшення локальної температури на рівні молекулярних агрегатів [4]. Зважаючи те, що ці ефекти проявляються як у реакціях гетеролітичного типу, так і в радикальних і перициклічних [3,4], їх справді варто віднести до ефектів локального збільшення температури й тиску в середовищі, як це відбувається у випадку дії ультразвуку. Ці ефекти дозволяють при низьких температурах (–60 °С) проводити реакції, які зазвичай відбуваються при 0 °С і вище [5]. На завершення варто зазначити, що безпосередній вплив електричних полів мікрохвиль на хімічні перетворення досі ще не зареєстровано.

Список літератури

1. Kappe C. O. *Microwave Effects in Organic Synthesis: Myth or Reality?* / C. O. Kappe, B. B. Pieber, D. Dalling // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – P. 1088–1094.
2. *Microwave-Specific Acceleration of a Friedel-Crafts Reaction: Evidence for Selective Heating in Homogeneous Solution* / M. R. Rosana, J. Hunt, A. Ferrari but other // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 7437–7450.

3. Horikoshi S. Microwave-enhanced radical reactions at ambient temperature. Part 3: Highly selective radical synthesis of 3-cyclohexyl-1-phenyl-1-butanone in a microwave double cylindrical cooled reactor / S. Horikoshi, J. Tsuzuki, M. Kajitani but other // *New J. Chem.* – 2008. – V. 32. – P. 2257–2262.

4. Chen P. K. Parameters Affecting the Microwave-Specific Acceleration of a Chemical Reaction / P. K. Chen, M. R. Rosana, G. B. Dudley, A. E. Stiegman // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 7425–7436.

5. Barnhardt E. K. Microwave Ring Expansion Reactions Performed at Sub-Ambient Temperatures / E. K. Barnhardt // *Proc. of 227th ACS National Meeting, Anaheim, CA.* – 2004. – March 29. – P. 1–8.

4.3. ПРАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ МІКРОХВИЛЬОВОГО УСТАТКУВАННЯ В ОРГАНІЧНОМУ СИНТЕЗІ

Отже, мікрохвильове опромінення створює потужний локальний перегрів на рівні молекулярних агрегатів при мінімальному підвищенні температури у всьому об'ємі розчину. Як результат, швидкість взаємодії в молекулярних агрегатах збільшується, а швидкість реакцій, пов'язаних із дифузією реагенту в агрегат залишається практично незмінною. Час проведення синтезу скорочується з годин до хвилин, частка побічних продуктів зменшується. Ці очевидні переваги мікрохвильового опромінення привели до його поширеного застосування в органічному синтезі. Обмеження накладають лише висока вартість устаткування й окремі технічні ускладнення. Виникла галузь: мікрохвильовий органічний синтез (МОС, *англ.* Microwave-Assisted Organic Synthesis, MAOS).

Кількість синтезів і кількість типів хімічних реакцій, у яких мікрохвилі виявили свій позитивний вплив надзвичайно велике. Особливо ефективним є проведення МОС у прозорому для мікрохвиль розчиннику (див. табл. 4.2), особливо коли в ньому існує емульсія реагентів чи суспендований каталізатор [1]. Найбільш популярним є проведення синтезу в герметичних скляних пробірках високого тиску об'ємом 2–10 мл при температурах

150–250 °С протягом 2–10 хв. Такі пробірки витримують тиск, що створює перегрітий розчинник, а вказані температури часто дозволяють проводити реакцію без розчинника. Проведення синтезу в більших об'ємах створює серйозні проблеми. По-перше, мікрохвилі довжиною 12.2 см забезпечують нагрівання в об'ємі сфери діаметром усього ~5 см. По-друге, реакційна суміш здебільшого є прозорою для мікрохвиль на глибину всього 1–3 см. Першу проблему вирішують застосуванням мультимодової камери [2], де створюється змінна в часі та просторі інтенсивність мікрохвильового поля (рис. 4.6). Другу проблему вирішують застосуванням проточних реакторів, де реакційна суміш по скляним трубкам проходить зону мікрохвильового поля (рис. 4.7). У всіх випадках використовують ПЧ-сенсори температури та сенсори тиску, які автоматично вимикають джерело мікрохвиль при перевищенні заданих параметрів і вмикають при їхньому зниженні.

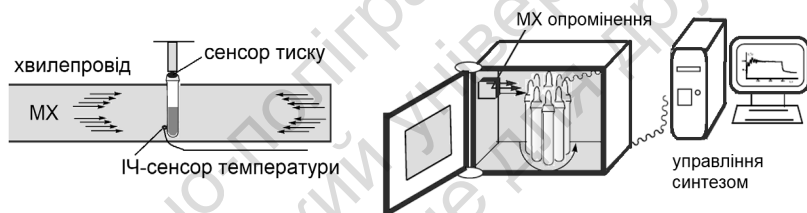


Рис. 4.6. Схеми одномодової та мультимодової камер для проведення МОС

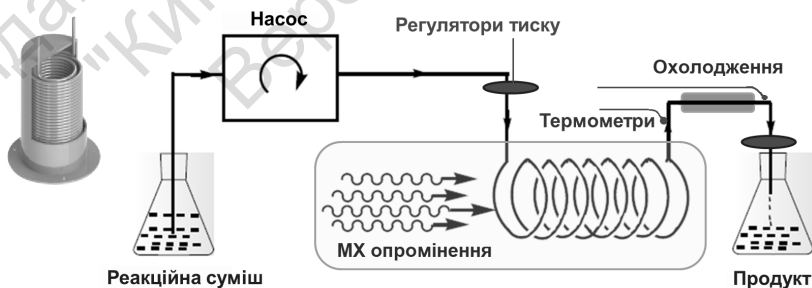


Рис. 4.7. Вигляд проточного реактора та схема проведення мікрохвильового синтезу в ньому

Окремо варто зупинитись на використанні розчинників. В умовах МОС локальні температури в розчині завжди перевищують температуру кипіння розчинника на сотні градусів. У таких умовах розчинник не закипає при досягненні розчином температури його кипіння, а раптово закипає за температур, на 30–50° вищих. Часто реакцію проводять у перегрітому розчині, при температурі на 100–150° вищій від температури кипіння розчинника, коли тиск у пробірці не перевищує 20 атм (рис. 4.8). Саме тому умови проведення МОС вимагають жорсткого контролю за температурою й тиском.

За таких високих температур властивості розчинників дещо змінюються. Вони набувають кращої сольватуючої здатності. Зокрема, вода при 250 °С має меншу діелектричну проникність і значно краще розчиняє неполярні сполуки.

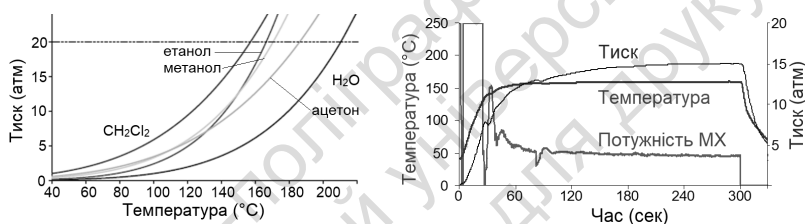
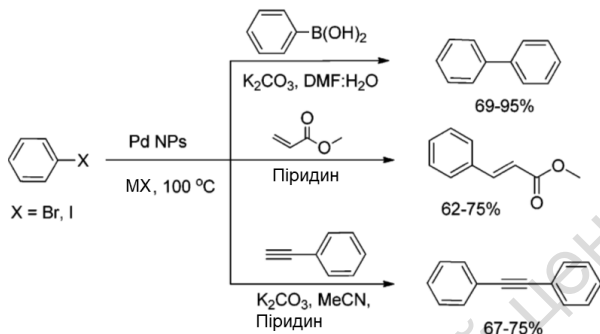
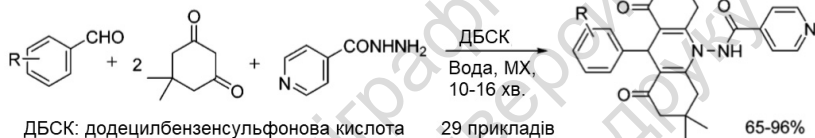


Рис. 4.8. Залежності тиску парів окремих розчинників від температури. Графіки зміни температури, тиску й потужності мікрохвильового опромінення при проведенні МОС [3]

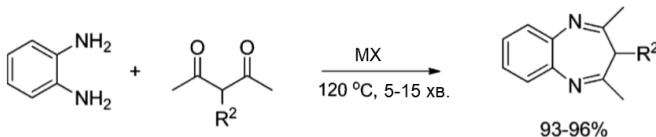
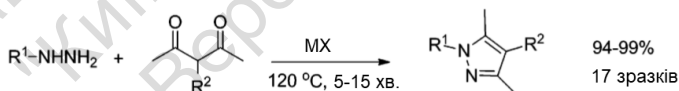
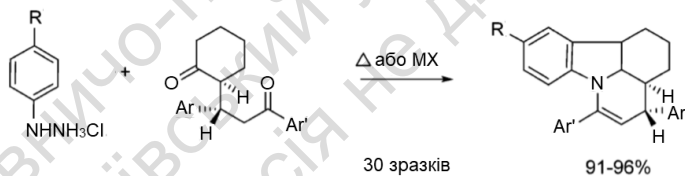
При підборі розчинника для проведення синтезу не варто забувати про його тангенс діелектричних втрат (табл. 4.2). У розчинниках із великим значенням цього параметру (спирти, оцтова кислота, ДМСО) локальний перегрів діє лише в тонкому міліметровому шарі, і результат дослідів стає близьким до отриманого при звичайному нагріванні. У літературі існує значна кількість таких прикладів. Нижче наводимо окремі приклади ефективного застосування мікрохвильового опромінення в органічному синтезі [1]. Варто зауважити, що багато результатів були отримані у присутності мікрогетерогенної фази міцел або суспензії каталізатора. Зокрема, утворення С-С зв'язку при застосуванні наночастинок паладію в реакціях Хека, Сузуки, Соногашіри тощо:



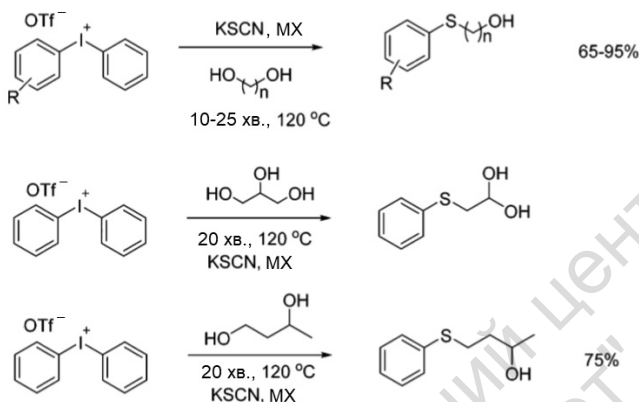
Стерично ускладнені аналоги ізоніазиду були з високими виходами отримані в умовах МОС:



Численні синтети гетероциклічних сполук інших класів були також успішно здійснені в умовах МОС:



У синтетах гідрокисульфідів з арилідонієвих солей було досягнуто високих виходів:



Мікрохвилі знайшли своє застосування у твердофазному синтезі пептидів, у тому числі – в його автоматизованому варіанті [4]. Мікрохвильове опромінення скорочує тривалість одного циклу синтезу з 1–2 год до чотирьох хвилин і збільшує виходи на стадії приєднання стерично ускладнених амінокислот до пептиду, а також приєднання всіх типів амінокислот до довгих пептидних ланцюгів. В останньому випадку висока ефективність пояснена механічним впливом молекул розчинника на пептидні ланцюги. Їхні потоки, збуджені енергією мікрохвиль виносять реакційний центр *N*-кінця довгого пептиду з глибини на поверхню твердої фази.

На завершення варто зазначити, що розробка теоретичного підґрунтя й апаратного оформлення в галузі МОС ще далеко не завершена. Окремі важливі аспекти тут ще нерозкриті. Наприклад, більшість синтезів проводять при досить малих потужностях мікрохвильового опромінення, які складають усього 50–300 Вт, що пов'язано зі швидким досягненням високих температур розчином. Лабораторні мікрохвильові печі оснащені автоматичною регуляцією інтенсивності і працюють у перманентному режимі [2], на відміну від побутових пристроїв, де потужність регулюється тривалістю роботи між паузами (рис. 4.9). У цих двох варіантах нагрівання вплив на середовище дуже відрізняється: у першому випадку електричні поля, створені опроміненням і локальні температури досить незначні, у той

час як у другому випадку електричні поля й локальні температури в момент роботи магнетрона значно вищі. Саме при вищих амплітудах мікрохвиль досягається значне прискорення реакцій порівняно зі звичайним нагріванням. У дослідах контролюють температуру суміші, усереднену за об'ємом, а корисний ефект створює локальна температура молекулярних агрегатів, яка при високих інтенсивностях на сотні градусів може перевищувати середню, а при низьких – лише на десятки. Із наведеного вище на рис. 4.8 графіка зміни потужності мікрохвильового опромінення в синтезі випливає, що реакційна суміш лише 30 с витримувалась під опроміненням у 250 Вт. Подальші 270 с опромінення було в 6 разів слабкішим і мало на меті стабілізувати задану температуру в 150 °С. Оскільки для прикладу було наведено стандартні умови синтезу [3], можна стверджувати, що в більшості випадків виконання мікрохвильових синтезів суміш лише 10 % часу перебуває під ефективним впливом мікрохвиль, а інші 90 % часу вона є під впливом ефектів, викликаних звичайним нагріванням до високих температур. Очевидно, що в такому режимі проведення синтезу хімічний вплив мікрохвильового опромінення проявляється лише на 10 %. Постає питання: чи в повній мірі такі умови відповідають назві "мікрохвильовий синтез"?

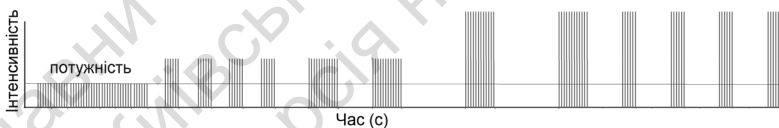


Рис. 4.9. Приклад однакової середньої потужності мікрохвильового опромінення для різних режимів роботи магнетрона

Список літератури

1. Gawande M. B. Microwave-Assisted Chemistry: Synthetic Applications for Rapid Assembly of Nanomaterials and Organics / M. B. Gawande, S. N. Shelke, R. Zboril, R. S. Varma // Acc. Chem. Res. – 2014. – V. 47. – P. 1338–1348.

2. Leonelli C. Microwave Reactors for Chemical Synthesis and Biofuels Preparation. In: Fang Z., Smith Jr R.L., Qi X. (Eds.) / C. Leonelli, P. Veronesi // Production of Biofuels and Chemicals with Microwave. Springer. – 2015. – P. 17–40.

3. Kappe C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis / C. O. Kappe // Angew. Chem. Int. Ed. – 2004. – 43. – P. 6250–6284.

4. Pedersen S. L. Microwave heating in solid-phase peptide synthesis / S. L. Pedersen, A. P. Tofteng, L. Malik, K. J. Jensen // Chem. Soc. Rev. – 2012. – V. 41. – P. 1826–184.

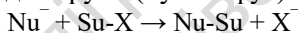
Розділ 5

МЕХАНІЗМИ ОКРЕМИХ ТИПІВ ГЕТЕРОЛІТИЧНИХ РЕАКЦІЙ

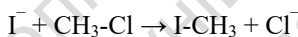
5.1. НУКЛЕОФІЛЬНЕ ЗАМІЩЕННЯ БІЛЯ sp^3 -ГІБРИДИЗОВАНОГО АТОМА КАРБОНУ ЗА МЕХАНІЗМАМИ S_N1 І S_N2

Ця реакція є надзвичайно популярною в органічному синтезі, оскільки дозволяє встановлювати алкільні групи на атоми Карбону, Оксигену, Нітрогену, Сульфуру, Фосфору відповідних HC-, HO-, HN-, HS-, HP-груп тощо. З іншого боку, нуклеофільне заміщення дозволяє модифікувати різноманітні похідні алканів на шляху до цільової сполуки, наприклад, перетворювати малоактивні хлоропохідні в реакційноздатні йодоалкани.

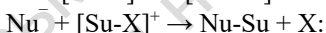
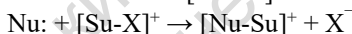
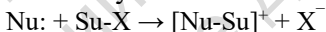
Учасниками нуклеофільного заміщення є нуклеофіл Nu^- , субстрат $Su-X$ і відхідна група (нуклеофуг) X^- :



Наприклад:



Існують інші варіанти цієї реакції – коли нуклеофіл або субстрат є незарядженими молекулами:



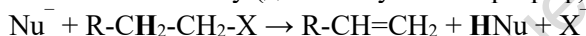
У всіх випадках нуклеофіл і нуклеофуг володіють неподіленою електронною парою, і тому є донорами електронної густини, а субстрат завжди є акцептором електронної густини, бо має електроноакцепторну орбіталь, якою завжди виступає зв'язувальна σ -орбіталь $Su-X$.

Усі нуклеофіли можна поділити на окремі групи. Існують C-, O-, N-, S-, P-нуклеофіли (табл. 5.1). Нуклеофільні карбаніони (C-нуклеофіли) настільки важливі в органічному синтезі й настільки різноманітні за своїми властивостями, що їм присвячені великі монографії [1, 2] і спецкурси.

До нуклеофілів, як до реагентів існують дві ключові вимоги: достатній заряд на неподіленій електронній парі й низька основність. Достатній негативний заряд забезпечує реакційну здат-

ність нуклеофіла, бо підвищує енергію ВЗМО молекули. У випадку нуклеофілів на основі атомів великого радіусу (S і P) і кон'югованих C-нуклеофілів достатній негативний заряд у момент взаємодії з субстратом забезпечується переважно високою поляризованістю цих об'єктів.

Висока основність шкодить нуклеофілу, бо збільшує ймовірність реакції розкладу, тобто відщеплення від субстрату протону з утворенням H-Nu й алкену (див. наступний параграф):



Застосування значного числа C-, N- та O-нуклеофілів є дуже обмеженим унаслідок їхньої високої основності. Висока основність є шкідливою також для нуклеофуга X, бо в цьому разі реакція стає не вигідною з погляду термодинаміки ($\Delta G > 0$). Найкращі нуклеофуги – це нейтральні молекули або аніони сильних кислот (табл. 5.1). Найкращими нуклеофілами Nu є аніони з високою поляризованістю.

Таблиця 5.1

Характерні приклади нуклеофілів і нуклеофугів у реакціях нуклеофільного заміщення*

	Нуклеофіл	Нуклеофуг		Нуклеофіл
1	H-S ⁻	CF ₃ SO ₃	13	H ₂ S:
2	R-S ⁻	PO(Ph) ₃	14	R ₂ S:
3	H ₂ P	I ⁻	15	H ₃ P:
4	R-PH ⁻	PhSO ₃ ⁻	16	R ₃ P:
5	H ₃ C ⁻	CH ₃ SO ₃ ⁻	17	H ₃ N:
6	R ₃ C ⁻	SO ₄ ⁻	18	R ₃ N:
7	H ₂ N ⁻	R ₂ S	19	RCOO ⁻
8	R-NH ⁻	H ₂ O	20	I ⁻
9	CN ⁻	R-OH	21	Br ⁻
10	NO ₂ ⁻	NR ₃	22	Cl ⁻
11	H-O ⁻	Br ⁻	23	R-ÖH
12	R-O ⁻	Cl ⁻	24	H ₂ O:

*Розміщені в порядку спадання нуклеофільної або нуклеофугної здатності.

Встановлено, що нуклеофільне заміщення може відбуватися за двома механізмами: мономолекулярним (S_N1) і бімолекулярним (S_N2 , від *англ.* substitution nucleophilic). За мономолекулярним механізмом швидкість реакції залежить лише від концентрації субстрату (див. розділ 1). За бімолекулярним механізмом швидкість реакції залежить від концентрацій нуклеофіла та субстрату.

Розглянемо спочатку механізм бімолекулярного заміщення S_N2 . Тут найповільніша стадія взаємодії вимагає утворення проміжного стану, де реакційний центр субстрату – атом Карбону є п'ятикоординуваним:



Власне, цей проміжний стан є найвищою точкою на координаті реакції (розділ 1, рис. 1.2). Тут новий ковалентний зв'язок є лише наполовину утвореним, а інший – наполовину розірваним. Його будова свідчить про те, що заміщення починається з утворення комплексу нуклеофіл – субстрат, який має донорно-акцепторну природу. Електрони неподіленої пари нуклеофіла при зближенні з субстратом поступово заселяють зв'язувальну орбіталь S_u-X , витісняючи з неї електрони на атомну орбіталь атома йоду (нуклеофуга, див. рис. 2.3). Міцність комплексу нуклеофіл – субстрат забезпечують усі типи міжмолекулярних взаємодій, а його реакційну здатність – лише взаємодії типу донор електронної пари – акцептор електронної пари (див. розділ 2).

Високе заповнення простору замісниками біля реакційного центру субстрату (рис. 5.1) створює жорсткі обмеження щодо об'єму цих замісників і є причиною високої енергії активації за таким механізмом. Енергія витрачається на деформацію валентних кутів у субстраті, бо у проміжному стані субстрат має sp^2 -гібридацію замість початкової sp^3 . Локальні імпульси тиску за рахунок температурного руху молекул забезпечують необхідну енергію (деталі – див. розділ 2.16). Чим більше заповнення простору замісниками, тим вища енергія активації процесу. Як наслідок, найшвидше реагують похідні метану ($R_1=R_2=H$), у сотні

разів повільніше – всі первинні похідні алканів ($R_1 = H, R_2 = Alk$), ще повільніше – вторинні похідні алканів ($R_1 = R_2 = Alk$). Третинні похідні алканів за бімолекулярним механізмом S_N2 реагують найповільніше (табл. 5.2).

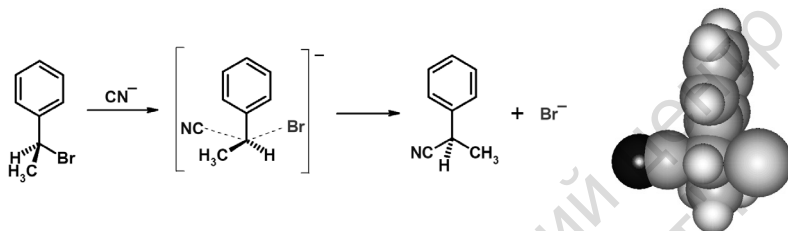


Рис. 5.1. Утворення (S)-1-феніл-1-ціаноетану з (R)-1-бromo-1-фенілетану в реакції бімолекулярного нуклеофільного заміщення S_N2 .
Справа – просторова модель проміжного стану

Таблиця 5.2

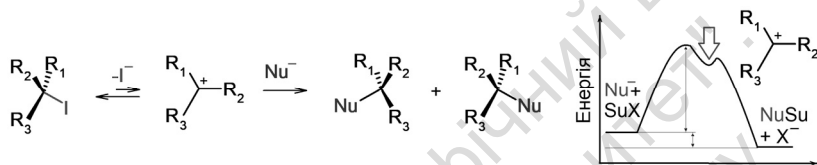
Відносні швидкості реакцій алкілбромідів [3]

	CH_3-Br	CH_3CH_2-Br	$(CH_3)_2CH-Br$	$(CH_3)_3C-Br$
Тип	Метильний	Первинний	Вторинний	Третинний
S_N2	6000	30	1	0.00005
S_N1	0,02	0,04	1	4000000

Природа розчинника суттєво впливає на швидкість реакції за механізмом S_N2 . Полярний розчинник збільшує дефіцит електронної густини на σ -орбіталі субстрату, підсилюючи цим його взаємодію з нуклеофілом. Негативний заряд на неподіленій електронній парі нуклеофіла теж збільшується в полярному середовищі. Краще сольватується нуклеофуг X і збільшується поляризація його зв'язку з реакційним центром. Усі ці ефекти зменшують енергію активації реакції та мали б сприяти прискоренню взаємодії. І справді, у полярних апротонних розчинниках реакції за механізмом S_N2 суттєво прискорюються. Проте у протонодонорних розчинниках значно зменшується концентрація комплексу нуклеофіла з субстратом, оскільки цей тип розчинників має високу енергію сольватації нуклеофіла, утворюючи з ним водневий зв'язок. У таких умовах реакція не прискорюється.

Визначною рисою заміщення за механізмом S_N2 є його стереоспецифічність. Хід реакції диктує обернення конфігурації реакційного центру. (S)-конфігурація субстрату приводить до (R)-конфігурації продукту й навпаки (рис. 5.1).

Механізм мономолекулярного нуклеофільного заміщення S_N1 у більшості випадків не має стереоспецифічності, оскільки тут відбувається дисоціація субстрату з утворенням карбокатиону, що має планарну симетрію. Взаємодія карбокатиону з нуклеофілом приводить до суміші енантіомерів:



Найповільнішою стадією заміщення S_N1 є утворення термодинамічно нестабільного карбокатиону. Рівновага в цій реакції дуже зміщена в бік недисоційованого субстрату. Лише карбокатиони вторинної та третинної природи утворюються в концентраціях, достатніх для практичного застосування реакції (табл. 5.2). У цих випадках карбокатион стабілізується за рахунок гіперкон'югації:



Збільшення кількості алкільних замісників біля катіонного центру покращує стабілізацію карбокатиону, і його концентрація в розчині зростає. Як наслідок, реакція S_N1 прискорюється.

Дисоціація субстрату в реакції S_N1 приводить до утворення тісної іонної пари, а якщо дозволяє будова субстрату та природа розчинника – то утворюється і сольватно-розділена іонна пара, коли катіон і аніон перебувають в окремих сольватних сферах. Остання має довший час життя і тому більшу ймовірність до взаємодії з нуклеофілом.

Стабілізація карбокатиону часто відіграє вирішальний вплив на механізм реакції нуклеофільного заміщення. Оскільки в реакції S_N1 не існує тих просторових перешкод, які присутні в за-

міщенні за механізмом S_N2 , у таких субстратах (рис. 5.2) при взаємодії з нуклеофілами відбувається повний або частковий перехід від S_N2 до механізму S_N1 . Такому перемицанню механізмів дуже сприяє застосування протонодонорного розчинника, який значно збільшує концентрацію карбокатиону в розчині. Додатково, протонодонорний розчинник зменшує активність нуклеофіла в реакції за механізмом S_N2 шляхом його потужної сольватації. Додатковою перевагою є те, що протонодонорні розчинники мають вищі енергії сольватації нуклеофуга X за рахунок утворення з ним водневого зв'язку. Отже, для багатьох типів субстратів зміною природи розчинника можна змінювати механізм утворення продукту реакції.

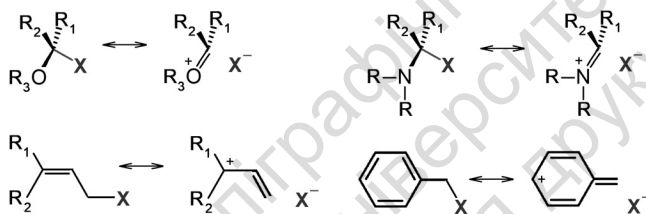
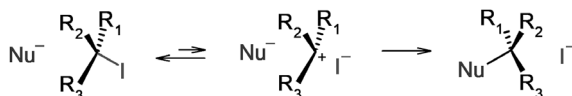


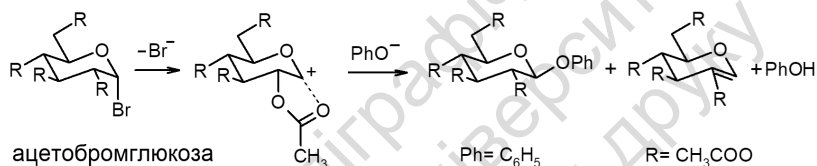
Рис. 5.2. Стабілізація карбокатионів алкоксильної, діалкіламіної, алільної та бензильної природи за рахунок електронного ефекту кон'югації орбіталей

В апротонних розчинниках утворюються досить високі концентрації комплексу субстрату з нуклеофілом, де вони перебувають у спільній сольватній сфері. Цим створюються можливості для взаємодії нуклеофіла з тісною іонною парою Su^+X^- . Така взаємодія цікава тим, що приводить до обернення конфігурації хірального субстрату. У такому разі механізм S_N1 набуває стереоспецифічності, і за результатом стає схожим на механізм S_N2 :



Отже, для вторинних похідних алканів і для стерично неускладнених субстратів, стабілізованих кон'югацією, нуклеофільне заміщення відбувається за двома механізмами.

Використання високоосновних нуклеофілів створює суттєві проблеми у препаративному плані, оскільки внаслідок взаємодії утворюється алкен замість бажаного продукту нуклеофільного заміщення. Характерний приклад: при взаємодії ацетобромглюкози з феноксидом натрію у водному ацетоні утворюється переважно фенілглюкопіранозид – продукт реакції нуклеофільного заміщення за механізмом S_N1 . У диметилформаміді утворюється переважно 2-ацетоксиглюкаль – продукт реакції елімінування HBr з ацетобромглюкози. Причиною цього є значно вища основність феноксиду натрію у апротонному розчиннику – диметилформаміді. У водному ацетоні його основність гаситься водневими зв'язками, утвореними з протондонорним компонентом розчинника – молекулами води.



Наведений приклад також демонструє асиметричну індукцію за механізмом S_N1 – коли ацетильна група, у наявному поряд центрі хіральності, блокує доступ нуклеофіла до реакційного центру субстрату з одного боку, при цьому механізм S_N1 набуває стереоспецифічності. Утворюється лише один із двох можливих стереоізомерів фенілглюкозиду.

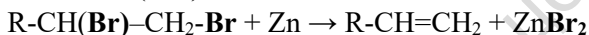
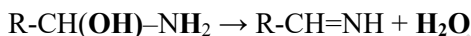
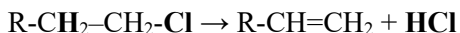
Механізми реакції елімінування HX із субстрату $Su-X$ розглядаються в наступному параграфі.

Список літератури

1. Лозинський М. О. Карбаніони. Синтез та алкілування / М. О. Лозинський, В. О. Ковтуненко. – К. : Трео-Плюс, 2008.
2. Buncl E. Carbanion Chemistry: Structures and Mechanisms / E. Buncl, J. Dust M. // American Chemical Society. – 2003.
3. Clayden J. Organic Chemistry / J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers. – OUP Oxford. 2001. – V. 1. – P. 552–602.

5.2. МЕХАНІЗМИ РЕАКЦІЙ ЕЛІМІНУВАННЯ

Реакціями елімінування (від *англ.* elimination – видалення, ліквідація) називають велику групу реакцій розкладу, під час яких субстрат втрачає невелику групу атомів. У субстраті утворюється кратний зв'язок:



Відразу варто зазначити, що кількість молекул під час реакції елімінування зростає вдвічі. Це означає, що підвищення температури середовища створює для елімінування переваги порівняно з іншими процесами, наприклад – із нуклеофільним заміщенням. Тут працює ентропійний фактор термодинаміки $T\Delta S$, у результаті чого розкладу субстрату можна досягнути простим нагріванням реакційної суміші до потрібної температури.

Відомі три типи реакції елімінування, які відбуваються за гетеролітичним, гомолітичним та електроциклічним механізмами розриву ковалентного зв'язку. Розглянемо їх по порядку.

Найбільш поширеними в органічному синтезі є реакції елімінування за гетеролітичними механізмами. Залежно від умов реакції й будови субстрату, реакція може відбуватись за одним чи за кількома з таких шляхів: мономолекулярними ($E1$, $E1cB$) і бімолекулярним ($E2$). Їх ще називають механізмами 1,2- або α,β -елімінування, оскільки відхідні групи відщеплюються від сусідніх атомів у молекулі субстрату. Існує також 1,1- або α,α -елімінування, коли протон і нуклеофуг відщеплюються від одного й того ж атома. 1,1-Елімінування відбувається за бімолекулярним механізмом.

Розгляд цих механізмів зручно почати з бімолекулярного $E2$ процесу. У ньому окрім субстрату фігурує основа, і швидкість реакції залежить від концентрації обох компонентів (див. розділ 1). Функція основи полягає у відщепленні протону від субстрату (рис. 5.3), що не так просто здійснити у випадку похідних алканів. Полегшує відщеплення протону електроноакцепторна група X (нуклеофуг). Вона створює дефіцит електронної густини на σ -орбіталі $Su-X$, і завдяки гіперкон'югації на неї подають-

ся електрони з орбіталі С-Н. Зменшення електронної густини на орбіталі С-Н полегшує відщеплення протона. Наближення неподіленої електронної пари основи далі зміщує електронну густину в бік нуклеофуга Х. Урешті, локальний імпульс тиску значно скорочує відстань між основою та протоном, і відбувається синхронний перерозподіл електронної густини в комплексі з утворенням продуктів елімінування. Також можливий інший варіант: імпульс тиску деформує валентний кут або розтягує зв'язок С-Х, що теж приводить до синхронного перерозподілу зв'язків.

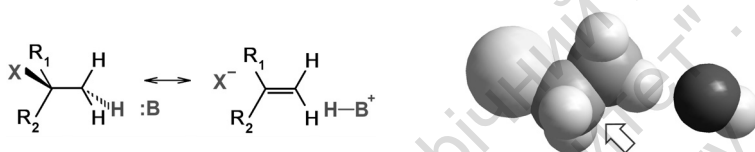


Рис. 5.3. Зміщення електронної густини у комплексі субстрату з основою В: за рахунок гіперкон'югації. Справа – комп'ютерна (ММ+) модель комплексу бромтану з гідроксил-аніоном.

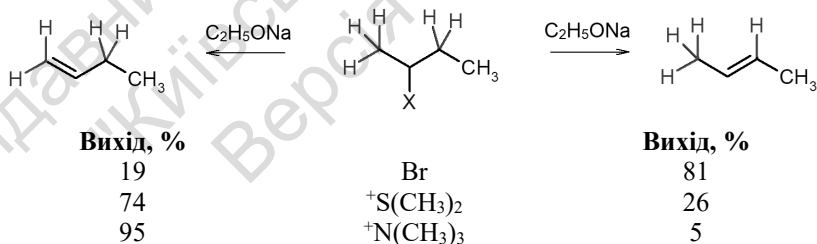
Стрілкою вказано місце найбільшого дефіциту електронів на зв'язувальній σ -орбіталі Br-C.

Оскільки кожна основа одночасно є нуклеофілом, постає питання про конкуренцію реакцій елімінування і нуклеофільного заміщення. Результат цієї конкуренції визначається будовою субстрату та силою основи. Механізм нуклеофільного заміщення S_N2 ставить жорсткі умови до здійснення реакції, оскільки просторовий доступ до реакційного центру субстрату є дуже обмеженим, особливо у випадку його третинної будови. Як наслідок, нуклеофіл має зайняти чітку орієнтацію в комплексі з субстратом і перебувати в ній тривалий час, доки не надійде від середовища достатній для реакції імпульс тиску. Збільшення температури призводить до зменшення часу життя комплексу нуклеофіл – субстрат у потрібній орієнтації й цим блокує S_N2 процес.

Механізм елімінування $E2$ ставить значно менші просторові вимоги щодо будови субстрату, а доступ до реакційного центру – протону, тут є значно менш обмеженим. Протон, що відщеплюється, має бути в загальмованій *анти*-конформації відносно нуклеофуга Х ($\phi = 180^\circ$, рис. 5.3), оскільки саме така конформа-

ція за електронною симетрією є дозволеною для наступного утворення π -орбіталі алкену. Інша дозволена симетрією конформація ($\varphi = 0^\circ$) є енергетично невигідною, бо вимагає зближення основи з нуклеофугом X, а між ними існує відштовхування внаслідок іон- і диполь-дипольних взаємодій. Така ситуація приводить до стереоспецифічності реакцій $E2$. Її результат визначається переважною конформацією молекули субстрату: із ланцюгових субстратів утворюються *транс*-алкени, а в шестичленних циклах елімінування відбувається лише з аксіальних положень тощо [1]. Отже, реагент подвійного призначення – основануклеофід, має значно більші можливості до взаємодії із протоном, аніж до реакції нуклеофільного заміщення. І лише при недостатній основності реагенту відбувається нуклеофільне заміщення (див. останній приклад у попередньому параграфі).

Стеричний контроль продуктів реакції у випадку механізму $E2$ відтворюється у правилах Зайцева та Гофмана, які неначебто стверджують протилежні речі. У правилі Зайцева відтворюється той факт, що продуктом реакції елімінування є термодинамічно більш стабільний алкен, у якого кратний зв'язок розташований посередині ланцюга, а не в кінці. У правилі Гофмана стверджується, що при розкладі солей амонію $R_4N^+X^-$ і тіонію $R_3S^+X^-$ утворюються переважно алкени з кратним зв'язком у кінці ланцюга молекули. Прикладом, який демонструє коректність обох правил є виходи бутену-1 і бутену-2 при розкладі ряду похідних бутану [2].



Аналіз конформацій, у яких можуть перебувати наведені похідні бутану свідчить, що об'ємні замісники $^+S(CH_3)_2$ і $^+N(CH_3)_3$ створюють стеричні перешкоди, унаслідок чого метильна група займає загальмовану *анти*-конформацію відносно цих груп ($\varphi = 180^\circ$, рис. 5.4), змушуючи атоми Гідрогену метиленової

групи займати *gosh*-положення ($\varphi = 120^\circ$), із якого їхнє відщеплення основою є неможливим за правилами симетрії електронних орбіталей. У той же час один із протонів метильної групи (на рисунку він вказаний стрілкою) перебуває в загальмованій *анти*-конформації та може відщепитися під впливом основи. Імовірність цього процесу збільшується втричі, оскільки кожен із протонів метильної групи по черзі займає це положення.

У випадку 2-бромобутану стеричні перешкоди значно менші, атоми Гідрогену метилової групи більше часу проводять у загальмованій *анти*-конформації й тому основа має можливість відщепити один із них, з утворенням бутену-2. Проте і в цьому разі утворюється 19 % бутену-1, імовірно з молекул, які перебувають у невигідній для утворення бутену-2 конформації.

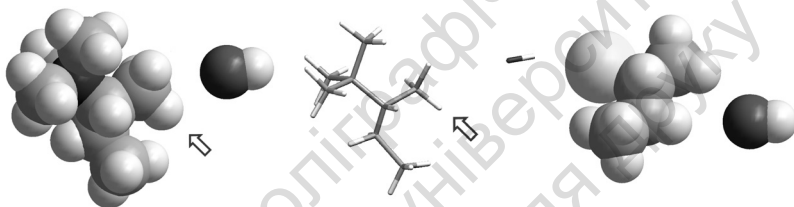
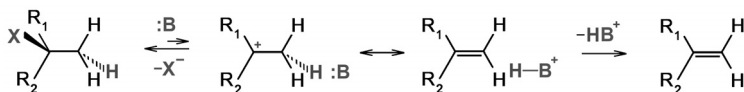


Рис. 5.4. Переважна конформація 2-бутилтриметиламонію (показана у вигляді кульових і стрижневих моделей) і 2-бромобутану в комплексі з гідроксид-аніоном.

Стрілкою вказаний атом Гідрогену, відщеплення якого дозволено за правилами симетрії електронних орбіталей

У табл. 5.2 наведено найбільш вживані основи – нуклеофіли. Сила цих основ залежить також від природи розчинника та радіуса катіона металу, якщо він присутній. Перші сім основ використовуються виключно в апротонних розчинниках. У кінці списку розташовані найменш основні аніони та нейтральні молекули, які можуть виступати основою лише у перетвореннях за механізмом *E1*.

Мономолекулярний механізм елімінування *E1* припускає часткову дисоціацію субстрату з утворенням карбокатиону:



Таблиця 5.2

**Найбільш вживані основи та нуклеофуги
(у порядку спадання основності або нуклеофугної здатності)**

	Основа	Нуклеофуг		Основа
1	$\text{H}_3\text{C-Na}$	CF_3SO_3^-	13	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O-Na}$
2	$\text{H}_9\text{C}_4\text{-Li}$	$\text{PO}(\text{Ph})_3$	14	CN^-
3	$\text{H}_5\text{C}_6\text{-Li}$	I^-	15	RCOO^-
4	$\text{H}_2\text{N-Na}$	PhSO_3^-	16	NO_2^-
5	$\text{R}_2\text{N-Li}$	CH_3SO_3^-	17	R-OH
6	$\text{H}_3\text{CSO-CH}_2\text{-Na}$	SO_4^-	18	R-O-R
7	$\text{H}_3\text{C-C}\equiv\text{C-Na}$	Br^-	19	$\text{HCO-N}(\text{CH}_3)_2$
8	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{CO-K}$	Cl^-	20	H_3CSOCH_3
9	$\text{CH}_3\text{OOC-CH}_2\text{-Na}$	R_2S	21	R-S^-
10	$\text{CH}_3\text{O-Na}$	H_2O	22	H-S^-
11	HO-Na	R-OH	23	Cl^-
12	$\text{R}_3\text{N:}$	NR_3	24	Br^-

Взаємодію основи з карбокатионом варто брати до уваги лише у випадку, коли основа має недостатню силу для відриву протону від субстрату. У такому разі швидкість реакції є залежною лише від концентрації субстрату, а точніше – від тієї його частки, яка перетворюється на карбокатион. За цим механізмом можуть взаємодіяти лише субстрати, які здатні до утворення карбокатионів (див. попередній параграф). Карбокатион легше віддає протон основі порівняно із субстратом як внаслідок кращої гіперкон'югації (див. механізм *E2*), так і внаслідок удвічі кращого просторового доступу до протону. Адже тут обидва напрямки ($\varphi = 180^\circ$ і $\varphi = 0^\circ$) є еквівалентними. У реакції карбокатиону з основою теж діють правила симетрії: лише той протон може бути відщепленим, σ -орбіталь якого орієнтована паралельно до *p*-орбіталі катіонного центру (рис. 5.5).

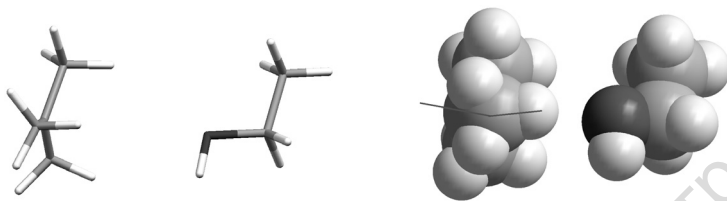


Рис. 5.5. Стрижневе та кульове зображення комп'ютерної (ММ+) моделі комплексу триметилкарбоній катіона з молекулою етанолу.

Лініями вказані відносні орієнтації σ -орбіталі С–Н зв'язку та p -орбіталі катіонного центра

Електронна природа відхідної групи впливає на результат конкуренції елімінування та нуклеофільного заміщення. Чим кращою поляризованістю характеризується нуклеофуг, тим більше утворюється продукту нуклеофільного заміщення. Ось чому для його отримання застосовують субстрати з найкращими нуклеофугами (табл. 5.2) У випадку нейтральних нуклеофугів (R_2S , H_2O , R_3N) утворюється переважно продукт елімінування. У цьому разі позитивний заряд, локалізований у субстраті на групі X полегшує доступ основи до протону.

Список літератури

1. Clayden J. Organic Chemistry / J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers. – OUP Oxford, 2001. – V. 2. – P. 43–73.
2. Сайкс П. Механізми реакцій в органічеській хімії / П. Сайкс. – М. : "Хімія", 1991.

5.2.1. Елімінування за механізмом $E1cB$

Цей механізм отримав настільки складне скорочення, бо тут швидкість мономолекулярного процесу елімінування є залежною від концентрації основи. Скорочення cB є англійською аббревіатурою conjugated base. Отже, основа відщеплює протон від субстрату, і далі найповільнішою стадією елімінування стає відщеплення нуклеофугу (рис. 5.6). Головною умовою активації цього механізму є полегшене відщеплення протону під впливом основи. Зазвичай, групи з негативним мезомерним впливом

сприяють механізму *E1cB* шляхом гіперкон'югації. Потужний індуктивний вплив сусідньої групи також сприяє цьому механізму, як і висока основність відхідної групи. За цим механізмом нуклеофугами часто виступають аніони OH^- , OCH_3^- , F^- тощо.

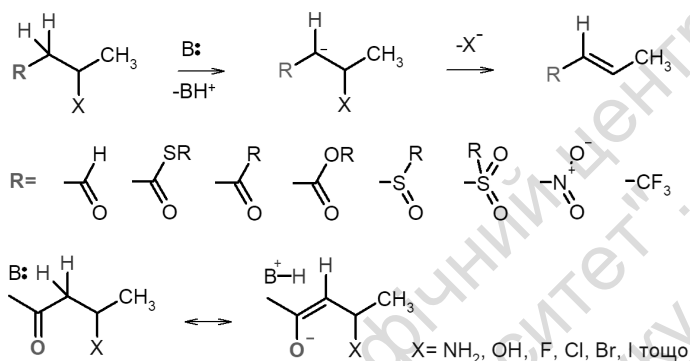
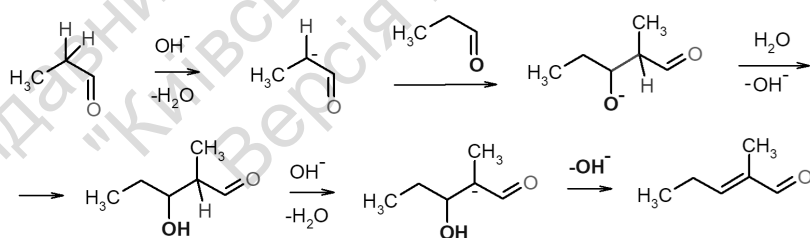


Рис. 5.6. Механізм елімінування *E1cB* і структура замісників R і нуклеофугів X, що сприяють такому механізму

Значна кількість реакцій карбонільних сполук, нітроалканів, сульфоксидів і сульфонів супроводжуються елімінацією за механізмом *E1cB*. Для прикладу наведемо механізм альдольно-кратонової конденсації в умовах основного каталізу, де нуклеофогом виступає гідроксил-аніон.



Групи, що недостатньо стабілізують карбаніон, переводять реакцію в русло *E2* механізму. До них належать феніл, більшість заміщених фенілів, π -донорні гетероцикли тощо.

Отже, 1,2-елімінування може відбуватися за трьома механізмами: *E1*, *E2* і *E1cB*. Якщо субстрат у положенні 1 містить групи, що стабілізують карбокатион, то реакція відбувається за механіз-

мом *E1*. У разі наявності в положенні 2 групи з негативним мезомерним ефектом, яка стабілізує аніон, домінує механізм *E1cB*. У всіх інших випадках реакція відбувається за механізмом *E2*.

5.2.2. Механізм 1,1-елімінування

1,1-Елімінуванням (інша назва – α, α -елімінування) називають механізм, коли протон і нуклеофуг відщеплюються від одного й того ж атома. Для цього нуклеофуг *X* має володіти значними електроноакцепторними властивостями (*-I*-ефектом) та основністю. *-I*-Вплив нуклеофугу збільшує частковий позитивний заряд на сусідньому атомі Гідрогену, посилюючи цим водневий зв'язок з основою. Збільшена основність нуклеофугу утримує його біля атома Карбону і цим заважає елімінуванню за механізмом *E2*. На наступній стадії нуклеофуг *X* відщеплюється від карбоніону. Останній перетворюється на карбен – активну молекулу з шістьма електронами біля атома Карбону замість восьми. Така валентна ненасиченість реакційного центра змушує найлегшу за масою групу до міграції. Утворюється алкен.

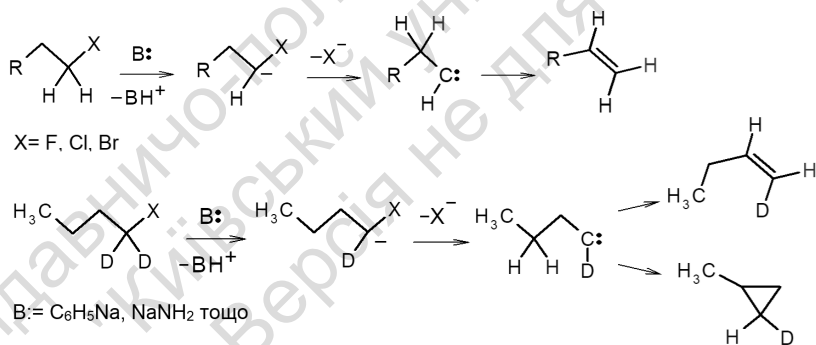
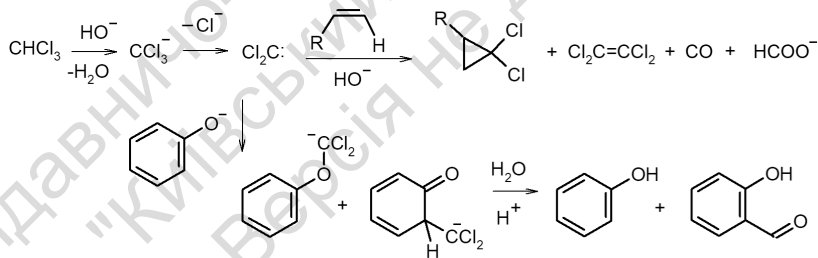


Рис. 5.7. Механізм 1,1-елімінування та продукти, що утворюються при цьому

На роль нуклеофугу тут найкраще підходить атом Флуору, проте в апротонному середовищі, у присутності сильної основи інші електроноакцепторні групи теж сприяють цьому механізму елімінування. За відсутності атомів Гідрогену в β -положенні сполуки єдиною можливою реакцією є механізм 1,1-елімінування.

1,1-Елімінування є досить поширеною реакцією в органічній хімії. Наприклад, 1- і 2-галогеноалкани ($X=F, Cl$ і Br) у присутності натрій *трет*-бутоксиду та більш сильних основ реагують за цим механізмом, про що свідчить утворення монодейтерованого алкену та похідної циклопропану з 1,1-дидейтерогалогенобутану (рис. 5.7). Усі похідні алканів, що містять замісники зі значним $-I$ -ефектом, у присутності сильних основ утворюють карбени. Із цим пов'язано протікання численних побічних процесів, що особливо відчутно в апротонному середовищі. У протонодонорних розчинниках сила основи нівелюється, і 1,1-елімінування не відбувається.

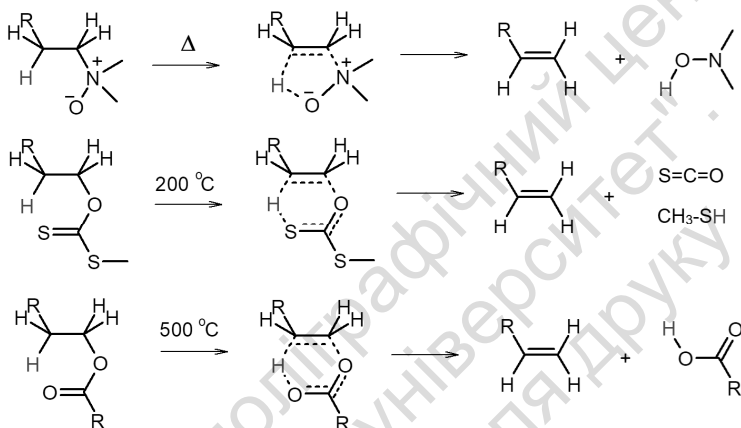
Наявність поряд кількох атомів галогену сприяє цьому механізму, полегшуючи відрив протону – найповільнішу стадію реакції елімінування. Хлороформ, ди- та трифлуорометани утворюють дигалогенокарбени вже під впливом гідроксиду натрію. Як наслідок, цю реакцію використовують при отриманні циклопропанів, а також при флуорометилюванні різних нуклеofilів і формілюванні фенолів (реакція Раймера – Тімана). У цих реакціях карбени, як електронодефіцитні молекули, реагують із різноманітними нуклеофилами, і лише утворення тетрахлороетену демонструє їхній другий бік – електронодонорні властивості.



5.2.3. Синхронне *син*-елімінування

Вище було показано, що механізм $E2$ -елімінування є синхронним, а відщеплення замісників відбувається з *анти*-позицій у субстраті. Існує інший тип синхронного механізму, коли замісники відщеплюються з *син*-позицій у циклічному перехідному стані субстрату. За таким механізмом відбувається розпад

N-оксидів третинних амінів (реакція Коупа), їхніх галогенідів, а також різноманітних естерів і тіоестерів (реакція Чугаєва), карбонатів і тіокарбонатів, у тому числі – ксантогенатів. Залежно від будови субстрату, *син*-елімінування відбувається через п'яти- або шестичленний перехідні стани, що накладає жорсткі просторові вимоги до будови субстрату. Об'ємні замісники можуть перешкоджати переходу субстрату в активну конформацію.



Циклічний перехідний стан є лише наближеним до планарного в кожному з випадків. Більше того, за нормальних умов естери та інші похідні алканів існують у скошених конформаціях, які є непланарними (рис. 5.8). Шестичленний перехідний стан є нестабільною затіненою конформацією, яка заселяється лише за високих температур, що й пояснює жорсткі умови реакції. Проте, у всіх випадках циклічний перехідний стан має значно нижчу енергію активації порівняно з *анти*-елімінуванням, оскільки зміщення електронів відбувається в меншому просторі. Ця причина в більшості випадків виключає можливість протікання реакції за механізмом *E2*.

Не зважаючи на те, що в багатьох випадках *син*-елімінування вимагає застосування високих температур, і реакція часто проводиться в газовій фазі, висока регіоселективність процесу дозволяє отримувати алкени бажаної конфігурації, і навіть ті алкени, які в інших умовах схильні до ізомеризації (рис. 5.8).

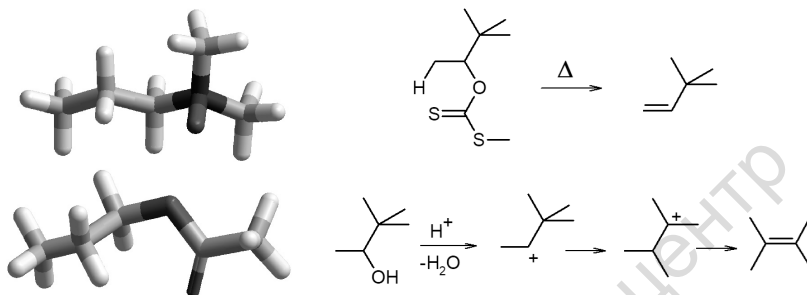


Рис. 5.8. MM+ моделі пропільдіметиламоній N-оксиду та пропілацетату у найбільш стабільних конформаціях.

Праворуч: похідні 3,3-диметил-2-бутанолу в реакції *син*-елімінування та *E1*-елімінування

Отже, залежно від будови субстрату й умов реакції, елімінування може відбуватися за п'ятьма механізмами: *E1*, *E2*, *E1cb*, 1,1 і перициклічним, чотири з яких є різними типами 1,2-елімінування. Для переважної більшості субстратів перетворення відбувається за одним із механізмів. Зазвичай, у присутності нуклеофільних молекул, реакція елімінування супроводжується утворенням певної кількості продукту нуклеофільного заміщення.

5.3. ПРИЄДНАННЯ ЕЛЕКТРОФІЛІВ ДО АЛКЕНІВ ТА АЛКІНІВ

π -Орбіталі подвійних C=C і потрійних C \equiv C зв'язків збагачені електронною густиною, унаслідок чого вони можуть утворювати донорно-акцепторні зв'язки з акцепторами електронної пари (див. розділ 2.4). Молекули-акцептори електронної пари називають електрофілами. З утворення донорно-акцепторного комплексу починається реакція приєднання електрофілу до кратного зв'язку алкенів та алкінів (рис. 5.9). Унаслідок приєднання, зазвичай, утворюється карбокатион – новий потужний електрофіл – хімічно активна сполука. Її активність гаситься шляхом наступної взаємодії з нуклеофілом X⁻, якщо останній є присутнім у розчині. Таким є загальний механізм приєднання електрофілів до кратного зв'язку.

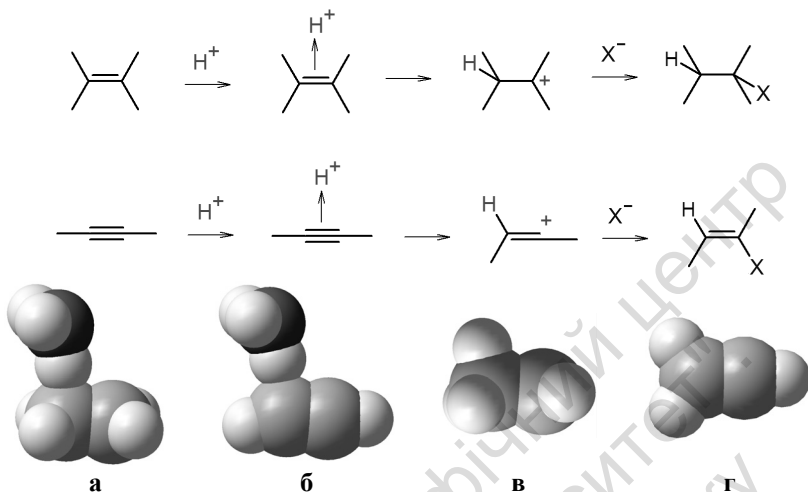


Рис. 5.9. Механізми приєднання електрофілу до алкенів та алкінів на прикладі приєднання протону. Унизу: АМ1-моделі донорно-акцепторних комплексів етену (а) та етину (в) із катіоном гідроксонію H_3O^+ і відповідних карбокатионів – продуктів приєднання протону до етену та етину (в, г)

Список електрофільних молекул, здатних приєднуватися до кратного зв'язку досить довгий. Ось найпоширеніші приклади: галогени X_2 , галогеноводні HX , кислоти (H_2SO_4 , $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, HClO), боран B_2H_6 , перманганат MnO_4^- , карбени R_2C :, вода та спирти, озон O_3 , кисень і водень.

5.3.1. Приєднання галогеноводнів і сильних кислот

Галогеноводні й інші сильні кислоти є потужними σ -акцепторами електронної пари, унаслідок чого утворюють досить міцний комплекс із донорами електронної пари, у тому числі й з алкенами та алкінами. Міцність утвореного комплексу, як і швидкість реакції, визначається силою кислоти (див. розділ 2, табл. 2.5). Утворений комплекс легко перетворюється в карбокатион (рис. 5.9), а останній – у галогеналкан. Електронодонорні замісники прискорюють реакцію приєднання, а електроноакцепторні – сповільнюють її, оскільки значно зменшують міцність

комплексу, а з цим і середній час його життя в розчині. Напрямок приєднання протона теж визначають наявні замісники: із двох варіантів завжди утворюється більш стабільний карбокатион, до якого далі приєднується наявний нуклеофіл (рис. 5.10).

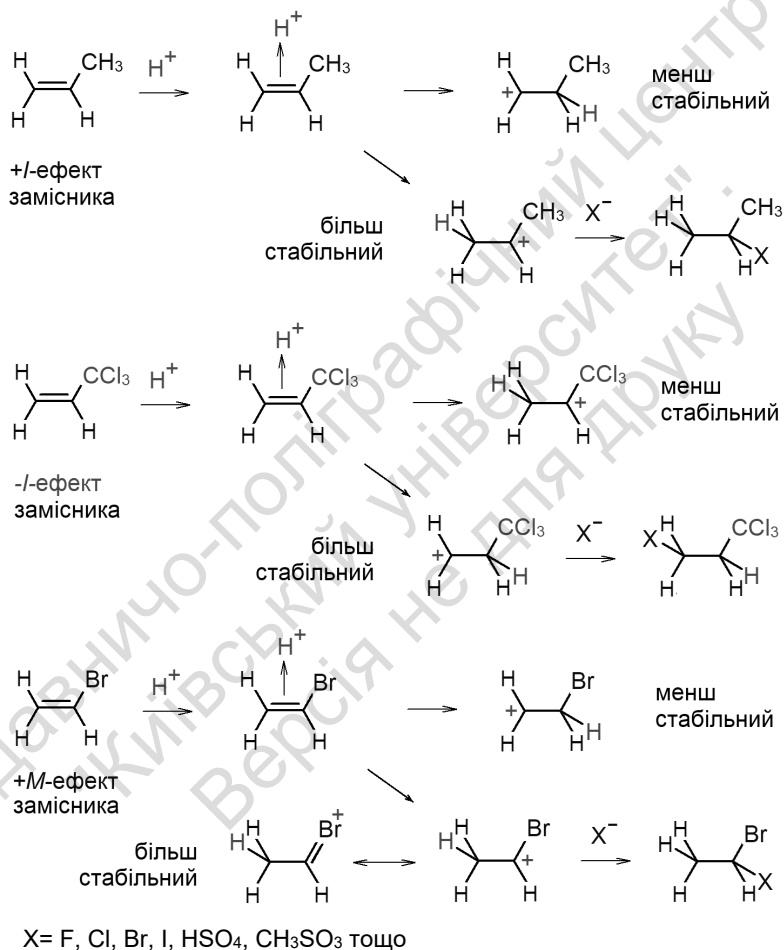
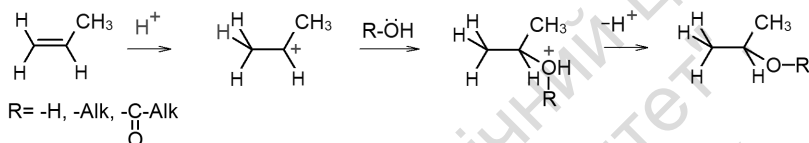


Рис. 5.10. Орієнтація приєднання галогеноводнів і сильних кислот до алкенів та алкінів

5.3.2. Приєднання води, спиртів і карбонових кислот

Ці сполуки, хоч і містять гідрокси-групу кислотної природи, проте вона є слабким електрофілом, унаслідок чого для їхнього приєднання до алканів та алкенів необхідно застосовувати каталізатор – потужну кислоту, наприклад – сірчану. Сильна кислота сприяє утворенню карбокатиона (рис. 5.9), а наявність у цих реагентах нуклеофільного атома Оксигену сприяє їхньому приєднанню до карбокатиону:



Власне, в умовах кислотного каталізу до алкенів та алкінів приєднуються й інші нуклеофіли: альдегіди, кетони, тіоли, феноли тощо.

5.3.3. Полімеризація алкенів

Оскільки полімерні сполуки мають широке практичне застосування, полімеризації алкенів та алкінів приділяють велику увагу. Уже давно було помічено, що у присутності сильної кислоти з алкену утворюється полімер (рис. 5.11). Проте механічна міцність таких продуктів була низькою, і з метою її покращення були винайдені каталізатори кислотної природи, які, створюючи тісне просторове заповнення біля реакційного центру субстрату, сприяли утворенню полімеру впорядкованої (регулярної) будови. Вони отримали назву за іменами науковців-розробників: каталізатори Циглера – Натта. Ці каталізатори є сумішшю хлоридів титану або ванадію з алкільними похідними алюмінію, цинку або магнію. Вони утворюють міцний комплекс з алкеном і одночасно сприяють приєднанню наступної молекули алкена до полімерного ланцюга. Висока чистота алкена та каталізатора сприяє утворенню полімеру високої молекулярної маси. Зараз найпоширенішими в побуті та техніці є поліетилен і поліпропілен регулярної будови та високої або надвисокої молекулярної маси, яка у випадку поліетилену досягає 6 000 000 Да. Найкращі синтетичні каучуки теж отримують у подібних умовах.

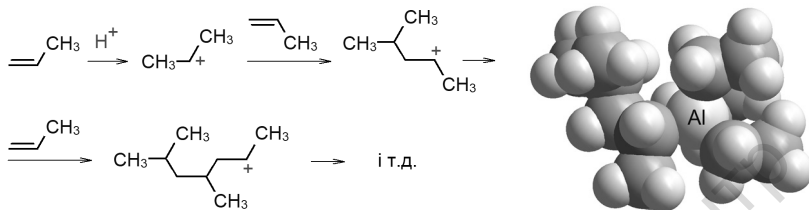
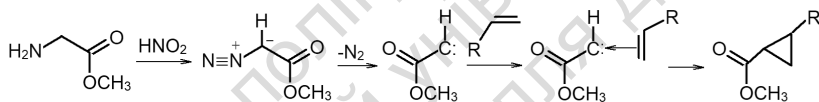


Рис. 5.11. Полімеризація алкенів під впливом кислотного каталізатора. Праворуч: комплекс димеру пропена з триетилалюмінієм $C_6H_{12}Al(C_2H_5)_2$. Зеленим кольором виділено активний центр комплексу

5.3.4. Приєднання карбенів і реакція метатезису

У розділі 5.2.2 було показано, що утворені в реакціях 1,1-елімінування високоелектрофільні молекули – карбени швидко приєднуються до алкенів, утворюючи похідні циклопропану. Ось ще один характерний приклад, який наведено разом із механізмом цієї реакції:



Карбени є настільки активними сполуками, що самі по собі димеризуються, утворюючи алкени. Проте в комплексах із рутенієм-2 вони стають стабільними, не втрачаючи здатності до взаємодії з алкенами. Стабільність є результатом збігу за розміром і симетрією d -орбіталі рутенію та двох p -орбіталей карбену, між якими й утворюється зв'язок. Стерична заповненість простору замісниками в координаційній сфері рутенію приводить до асиметричної координації алкену поряд із карбеном, а масивність оточення сприяє утворенню нового алкену й нового карбену під впливом температурних фоновів (розділ 2.16). Такий обмін карбеновими фрагментами отримав назву реакції метатезису (*грец.* – перестановка), а комплекси, які уможливають цю реакцію – каталізаторами Граббса – за іменем одного з науковців, які її відкрили [1]. Ключовою стадією цієї рівноважної реакції вважають утворення рутеноциклобутану, який надалі розпадається з утворенням нового алкену та нового карбену (рис. 5.12).

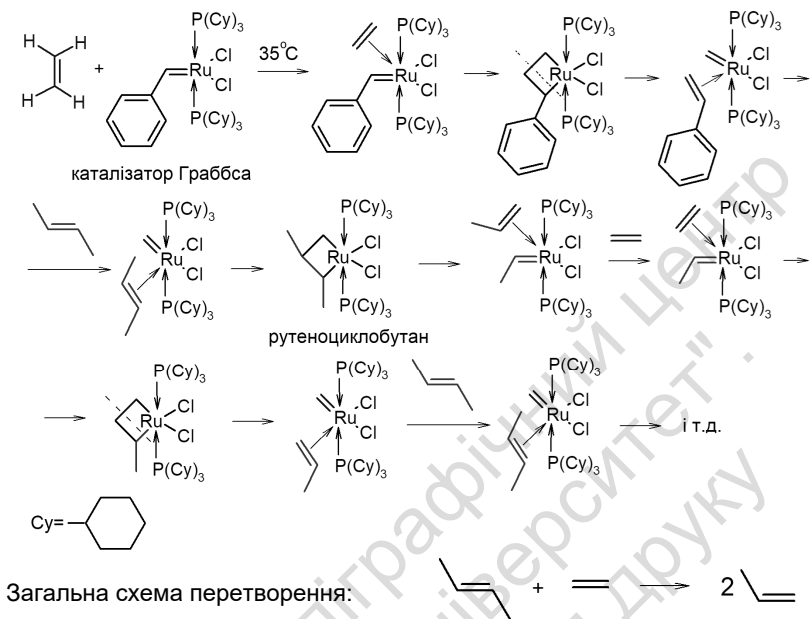


Рис. 5.12. Механізм реакції метатезису

Реакція метатезису є прикладом приєднання електрофілу – рутенієвого комплексу до алкєну, що супроводжується подальшою реорганізацією ковалентних зв'язків. Не зважаючи на високу собівартість рутенію та його комплексів, зараз вона широко використовується не лише в лабораторній практиці отримання алкєнів, але й у промисловому виробництві пропену з етену та 2-бутену.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Grubbs%27_catalyst

5.3.5. Приєднання галогенів і гіпогалогенітних кислот

Електроноакцепторні властивості молекулярної орбіталі галогенів спадає в порядку: $\text{F}_2 \gg \text{Cl}_2 > \text{Br}_2 \gg \text{I}_2$. У такому ж порядку спадає швидкість приєднання галогенів до алкєнів та алкїнів. У випадку молекули F_2 ентальпія взаємодії настільки висока, що відбувається розрив σ -зв'язків з утворенням тетрафлуорометану.

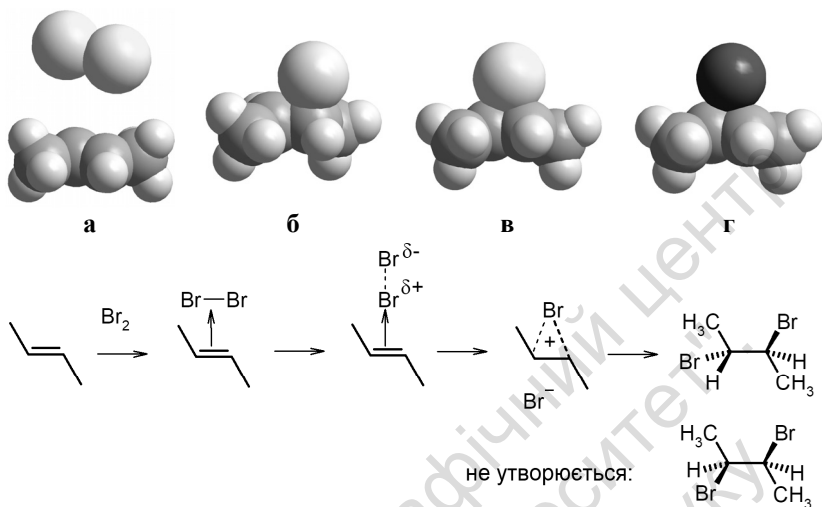
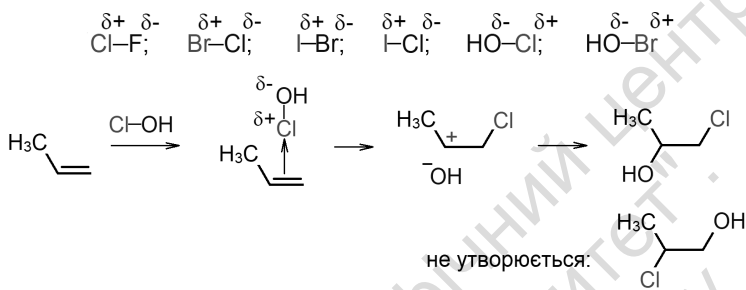


Рис. 5.13. AM-1 моделі комплексів *транс*-бутену-2 з молекулою Br₂ (а) та з катіонами Cl⁺ (б), Br⁺ (в), I⁺ (г). Унизу – механізм реакції приєднання галогенів до алкенів

Квантово-хімічні розрахунки свідчать про тісний контакт обох атомів галогену у π -комплексі з алкеном, що утворюється (рис. 5.13, а). Проте експериментальні дані вказують на послідовне приєднання двох атомів галогену до алкену. Наприклад, бром взаємодіє з *транс*-бутеном-2 з утворенням *мезо*-диброміду, що свідчить про послідовне приєднання його атомів з *анти*-положень. Така ж стереоселективність спостерігається у випадку приєднання молекули йоду і, значно нижча – у випадку хлору (що списують на високу ентальпію реакції хлору з алкенами).

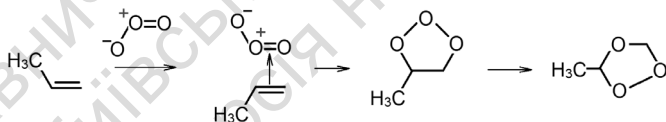
Отже, у ході реакції чотирицентровий комплекс (а) розпадається з утворенням більш стабільного трицентрового, у якому зв'язок Hal-Hal є поляризованим, що врешті призводить до його розриву й утворення комплексів алкену з катіоном Hal⁺ (рис. 5.13). Менший радіус катіона Cl⁺ приводить до його асиметричного розташування у π -комплексі, що поряд із високою ентальпією його утворення створює можливості до обертання фрагменту молекули навколо зв'язку C-C і до втрати стереоселективності приєднання.

Асиметричні похідні галогенів, які мають електронodefіцитну молекулярну орбіталь, приєднується до алкенів за цим самим механізмом. Вони є поляризованими сполуками, унаслідок чого послідовність і орієнтація приєднання до алкенів у них визначається атомом, що несе частковий позитивний заряд:



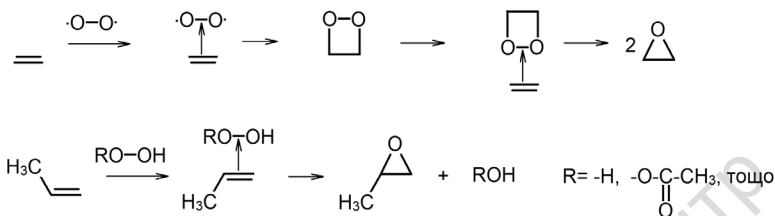
5.3.6. Приєднання озону та кисню

Молекулярні орбіталі молекули озону є потужними акцепторами електронної пари, унаслідок чого озон навіть за від'ємних температур приєднується до алкенів і алкінів з утворенням моль-озоніду – нестійкої циклічної сполуки, яка за кімнатної температури швидко перегрупується в озонід – сполуку пероксидної природи:



Отриманий за низьких температур моль-озонід відновлюють до діолу. Відновленням озонідів отримують альдегіди й кетони.

Молекулярний кисень, перебуваючи за нормальних умов у триплетному (бірадикальному) стані, відносно до алкенів є досить пасивною сполукою. За температур вище 200 °С він приєднується до етену, утворюючи епоксид (оксіран). Проте алкени більш складної будови в таких жорстких умовах дають інші продукти окиснення. Оксірани можна синтезувати за кімнатної температури з галогеноспиртів або шляхом взаємодії алкенів із пероксидом водню чи пероксокислотами:



5.3.7. Приєднання перманганату та осмію тетраоксиду (гідроксилування)

Молекулярні орбіталі OsO₄ та аніону MnO₄⁻ є потужними акцепторами електронної пари. З алкенами ці молекули утворюють донорно-акцепторний комплекс, який швидко перетворюється в циклічний аддукт (рис. 5.14). Останній у водному середовищі гідролізує до діолу та похідної Осмію або Мангану з пониженим ступенем окиснення: H₂OsO₄ і MnO₄³⁻.

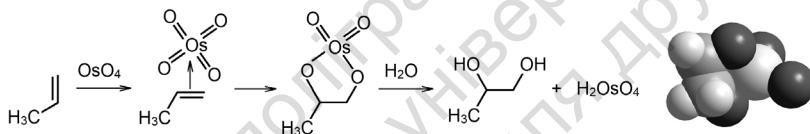


Рис. 5.14. Механізм приєднання OsO₄ до алкенів.

Праворуч – ММ⁺ модель циклічного аддукту OsO₄ з етенон

Не зважаючи на високу токсичність, тетроксид осмію в цій реакції отримання діолів з алкенів є більш зручним, бо на відміну від перманганату він не дає продуктів окиснення діолів. Використовують каталітичні кількості OsO₄ у присутності надлишку Гідроген пероксиду H₂O₂, який переводить кінцеву сполуку осмію у початковий стан.

5.3.8. Приєднання водню (гідрування)

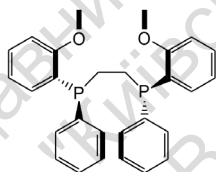
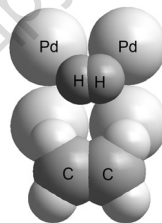
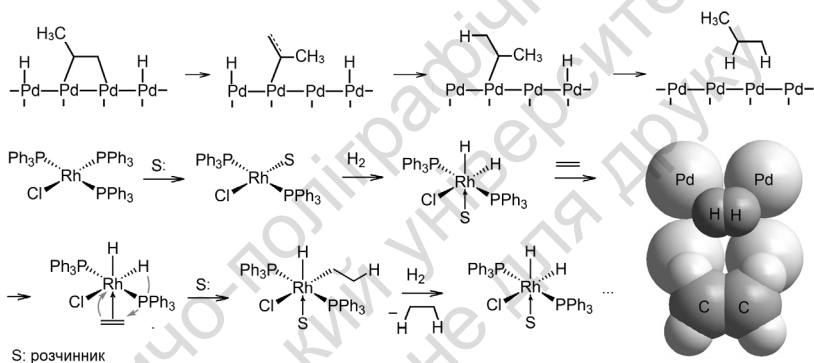
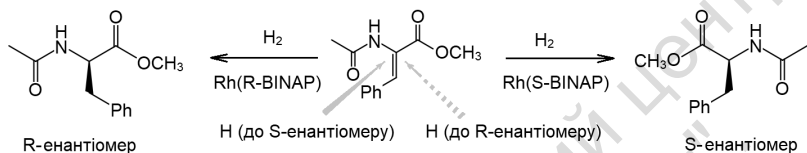
Енергії ВЗМО орбіталі водню та НВМО орбіталей алкенів або алкінів дуже відрізняються, а енергія зв'язку Н-Н є досить високою, що не сприяє утворенню донорно-акцепторного комплексу між ними і створює високу енергію активації в реакції гідрування. Проблему вирішують шляхом застосування каталі-

заторів гетерогенного або гомогенного типу. Більш простими й тому більше вживаними є гетерогенні каталізатори – дрібнодисперсні форми металів, ефективність яких падає в ряду $Rh > Ir > Ru > Pt > Pd > Ni > Fe > Co$. Дисперсність тут важлива, тому що активація водню й алкену відбувається лише на поверхні, де валентність атомів металу є ненасиченою. Вважають, що водень на поверхні металу утворює гідриди, а алкен – приєднується до поверхні, утворюючи ковалентні зв'язки з металом (рис. 5.14). Зв'язки метал-Н і метал-С не є міцними. Колективні коливання молекул у середовищі (див. фоони – розділ 2.16) руйнують один із двох ковалентних зв'язків метал-С, що приводить до захоплення атомом Карбону з поверхні металу одного з найближчих атомів Гідрогену. Руйнування наступного зв'язку метал-С і захоплення атома Гідрогену приводить до утворення алкану. Далі наступна молекула алкену витісняє алкан із поверхні металу, оскільки утворює з ним міцніший π -комплекс, а потім і ковалентний зв'язок.

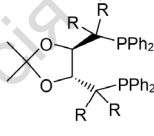
Такий механізм реакції гідрування підтверджується такими фактами. Швидкість реакції більше залежить від просторової будови алкену (стеричний фактор), аніж від електронної природи замісників. *цис*-Ізомери алкенів взаємодіють швидше, ніж *транс*-ізомери. Реакцію гідрування сповільнюють об'ємні замісники біля кратного зв'язку та їхня кількість. Алкіни при гідруванні утворюють *цис*-алкени – продукти *син*-приєднання, проте для цього варто використовувати пасивований каталізатор (каталізатор Ліндлара), оскільки в іншому разі стереоселективність приєднання стає низькою. Стереоселективність приєднання водню до алкенів є низькою (проте *син*-продукт домінує), що свідчить про несинхронне приєднання атомів Гідрогену до подвійного зв'язку.

Окремим питанням в органічному синтезі стоїть гідрування алкенів з отриманням індивідуальних енантіомерів хіральних сполук – асиметричне гідрування. Воно стає можливим в умовах гомогенного каталізу, при застосуванні хіральних каталізаторів на основі родію чи іридію. Хіральний каталізатор містить об'ємний хіральний ліганд (рис. 5.15), який у тісній координаційній сфері металу закриває підхід атома Гідрогену до одного з боків π -системи алкену, і цим визначає просторову конфігурацію продукту гідрування.

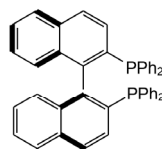
Як приклад, нижче наводимо синтез *R*- і *S*-ізомерів метилових естерів фенілаланіну. Найкращі каталізатори асиметричного гідронування дають 95-відсотковий енантіомерний надлишок бажаного продукту в суміші. Тісна координаційна сфера в хіральных каталізаторах сповільнює реакцію та вимагає застосування високих тисків водню.



DIPAMP



DIOP



BINAP

R = H, Ph, ⁱPr, ^tBu

Рис. 5.15. Механізми приєднання водню до алкенів на поверхні гетерогенного каталізатора та в металорганічному комплексі родію. Праворуч: відносні розміри поверхні кристалу паладію та молекул водню й етену. Унизу – хіральні ліганди родієвих каталізаторів для асиметричного гідронування алкенів

5.3.9. Приєднання боранів

Боран BH_3 має дефіцит електронів на атомній орбіталі бору, унаслідок чого за нормальних умов існує у вигляді димеру B_2H_6 , де обидва атоми Бору поєднані донорно-акцепторними зв'язками з атомами Гідрогену. Алкени взаємодіють із дибораном, утворюючи більш міцний комплекс, який швидко перетворюється в цвітеріонний аддукт і далі – у моноалкілборан. Моноалкілборани далі взаємодіють з алкенами за тим самим механізмом, аж доки не утвориться триалкілбор (рис. 5.16).

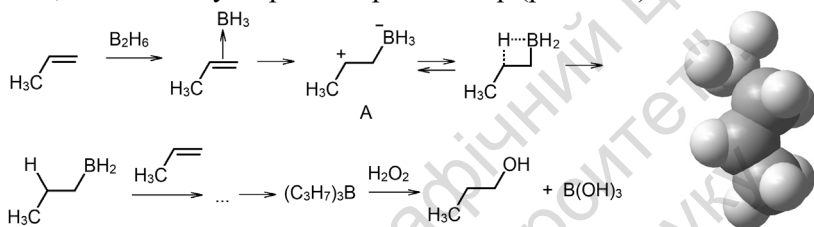


рис. 5.16. Механізм приєднання борану до алкенів і перетворення триалкілборанів у спирти.

Праворуч: ММ+ модель цвітеріонного аддукту (А) пропену з бораном



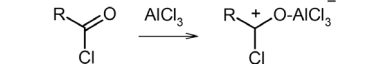

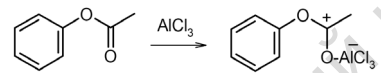

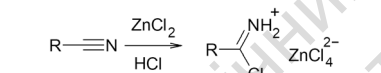

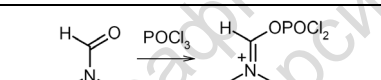

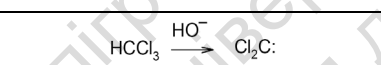

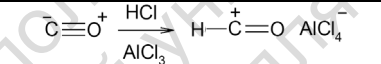

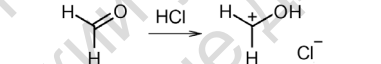

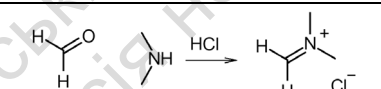

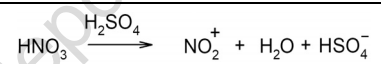

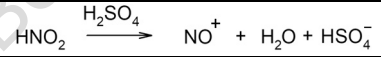

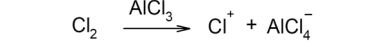

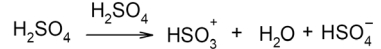

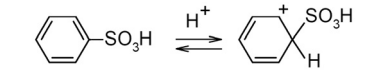

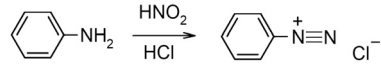

Триалкілбор в умовах кислотного гідролізу перетворюється на алкан і боратну кислоту. Із практичного боку більш важливою є реакція окисного розщеплення дією пероксиду водню у присутності лугу. У таких умовах із високими виходами отримують діоли.

5.3.10. Електрофільне заміщення в ароматичних сполуках

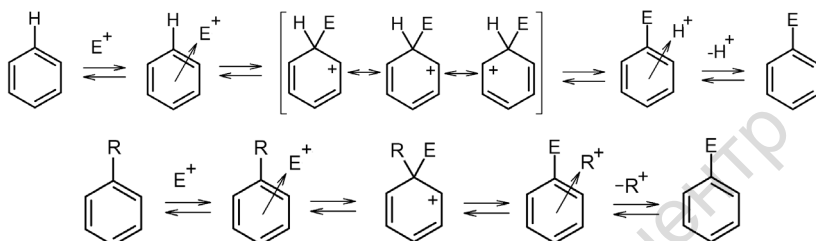
В ароматичних сполуках, як карбоциклічних, так і гетероциклічних, π -електронна система набуває додаткової стабілізації. Як наслідок, до них можуть приєднатися лише потужні електрофіли, оскільки таке приєднання руйнує ароматичність, перетворюючи ці сполуки на циклічні алкени. Електрофіл E^+ швидко утворює π -комплекс з ареном, який далі повільно перетворюється в неароматичний σ -комплекс. Після приєднання електрофіла відбувається відновлення ароматичності субстрату шляхом відщеплення протону з σ -комплексу.

Результатом приєднання – відщеплення є продукт електрофільного заміщення. Така реакція має надзвичайно широке застосування в органічному синтезі, бо дозволяє з високими виходами отримувати різноманітні похідні ароматичних сполук (табл. 5.1).

Реакції заміщення в ароматичних сполуках

Назва реакції	Схема генерації електрофіла E ⁺	Продукт реакції
алкілювання Фріделя – Крафтса		
ацилювання Фріделя – Крафтса		
перегрупування Фріса		
ацилювання Губена – Гьоша		
формілування Вільсмайєра		
формілування Раймера – Тімана		
формілування Гаттермана – Коха		
гідрокси-метилування		
аміно-метилування Манніха		
нітрування		
нітרוзування		
галогенування		
сульфування		
десульфування		
азосполучення		

Механізм реакції електрофільного заміщення має вигляд:



іпсо-заміщення: R= I, Br, SO_3H , $Si(CH_3)_3$, *втор*- та *трет*-алкіли

Пасивність ароматичних сполук у реакціях приєднання вимагає застосування активних електрофілів і низкоосновних розчинників. Часто використовують кислоти Льюїса, за допомогою яких здійснюють активацію електрофілу. У цій реакції найчастіше атом Гідрогену заміщують на іншу функціональну групу. Проте є випадки, коли одну групу заміщують на іншу (*іпсо*-заміщення) або на атом Гідрогену. Орієнтація заміщення, активність окремих класів ароматичних сполук, електрофіли й умови реакції добре описані в посібниках з органічної хімії [1, 2] і тому в цьому посібнику не розглядатимуться детально.

Список літератури

1. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии / П. Сайкс. – М. : "Химия", 1991. – С. 145.
2. Clayden J. Organic chemistry / J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers. – Oxford : University Press, 2001. – V. 2. – P. 131.

5.4. ПРИЄДНАННЯ НУКЛЕОФІЛІВ ДО КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК ТА АЛКЕНІВ

Оскільки атоми Карбону не мають значних електроноакцепторних властивостей, приєднання нуклеофілів до алкенів та алкінів можливе лише у випадках наявності у sprzęженні потужних електроноакцепторних груп, таких як карбонільна $C=O$,

нітрильна $C\equiv N$ тощо. Власне карбонільні сполуки та їхні тіопохідні, а також іміни здатні приєднувати нуклеофіл, оскільки в них атом Карбону є електронодефіцитним. Встановлено, що приєднання нуклеофіла Nu^- до кратного зв'язку в таких випадках починається з утворення донорно-акцепторного комплексу за участі зв'язувальної π -орбіталі карбонілу. Найбільший електронодефіцит цієї орбіталі локалізується над площиною молекули, на лінії у 106° до зв'язку $C=O$. Саме на цій лінії методом РСА зареєстровані нуклеофільні атоми молекул розчинників при їхньому включенні у кристал карбонільної сполуки (рис. 5.17). Продукт приєднання нуклеофіла в багатьох випадках зазнає подальших перетворень. Зокрема, від нього може відщепитись інша нуклеофільна група й утворитися нова карбоніловмісна сполука.

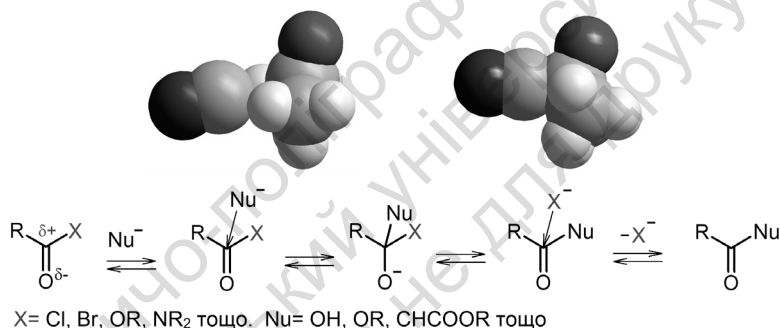
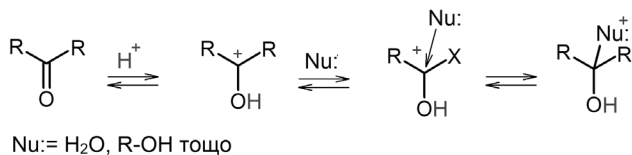


Рис. 5.17. Моделі (AM1 метод) донорно-акцепторного комплексу ціанід-аніону з ацетоном і продукту їхньої взаємодії.

Унизу: механізм приєднання нуклеофілу до карбонільних сполук

У разі наявності в молекулі електронодонорних замісників приєднання нуклеофіла вимагає активації карбонільної групи шляхом протонування або приєднання кислоти Льюїса:



Ці два загальні механізми лежать в основі багатьох реакцій карбонільних сполук, які широко використовуються у препаративному органічному синтезі. Властивості карбонільних сполук і їхніх похідних дозволяють із високими виходами отримувати інші типи органічних речовин [1]. У табл. 5.2 наведено приклади найбільш вживаних реакцій, нуклеофіли, які в них використовуються й загальна будова продукту.

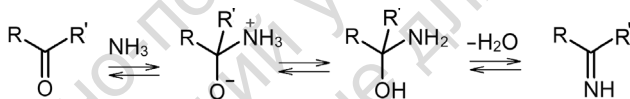
Таблиця 5.2
Найбільш поширені реакції карбонільних сполук і нуклеофіли, які в них використовуються

Назва реакції	Субстрат	Нуклеофіл	Продукт
Гідrataція	$\text{H}_2\text{C}=\text{O}$	H_2O	$\text{H}_2\text{C}(\text{OH})_2$
Утворення напівацеталей	$\text{R}-\text{C}=\text{O}$	$\text{R}'-\text{O}^-$	$\text{R}-\begin{matrix} \text{OR}' \\ \text{OH} \end{matrix}$
Утворення ацеталей	$\text{R}-\text{C}=\text{OH}^+$	$\text{R}'-\text{OH}$	$\text{R}-\begin{matrix} \text{OR}' \\ \text{OR}' \end{matrix}$
Приєднання ціановодню	$\text{R}-\text{C}=\text{O}$	$\text{CN}^- (\text{HCN})$	$\text{R}-\begin{matrix} \text{CN} \\ \text{OH} \end{matrix}$
Бензоїнова конденсація	$\text{Ar}-\text{C}=\text{O}$	CN^-	$\text{Ar}-\begin{matrix} \text{Ar} \\ \text{O} \\ \text{OH} \end{matrix}$
Приєднання гідрид-аніону	$\text{R}-\text{C}=\text{O}$	LiAlH_4 або NaBH_4	$\text{R}-\begin{matrix} \text{H} \\ \text{OH} \end{matrix}$
Приєднання аміаку та амінів	$\text{R}-\text{C}=\text{O}$	$\text{NH}_3, \text{H}_2\text{NR}'$ та HNR'_2	$\text{R}-\text{C}=\text{NR}'$ та $\text{R}-\begin{matrix} \text{NR}'_2 \\ \text{OH} \end{matrix}$
Приєднання гідроксиамінів і гідразинів	$\text{R}-\text{C}=\text{O}$	$\text{R}'-\dot{\text{N}}\text{H}-\text{OH}$ та $\text{R}'-\text{NH}-\dot{\text{N}}\text{H}_2$	$\text{R}-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ та $\text{R}-\text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{R}'$
Приєднання гідросульфиту	$\text{R}-\text{C}=\text{O}$	$\text{HO}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}^-}{\text{S}}}-\text{O}$	$\text{R}-\begin{matrix} \text{SO}_3^- \\ \text{OH} \end{matrix}$
Приєднання Тіолів	$\text{R}-\text{C}=\text{O}$	$\text{R}'-\text{SH}$	$\text{R}-\begin{matrix} \text{SR}' \\ \text{SR}' \end{matrix}$

Назва реакції	Субстрат	Нуклеофіл	Продукт
Альдольно-кратонова конденсація	$\text{R}-\text{C}(\text{O})=\text{CH}_2$	$\text{R}'-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2 \leftrightarrow \text{R}'-\text{CH}=\text{C}(\text{O})^-$	$\text{HO}-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}(\text{R}')-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ та $\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'$
	$\text{R}-\text{C}(\text{O})=\text{CH}_2$	$\text{R}'-\text{CH}=\text{C}(\text{O})\text{H} \leftrightarrow \text{R}'-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{O}^+$	
Реакція Віттіга	$\text{R}-\text{C}(\text{O})=\text{CH}_2$	$\text{R}'-\text{C}(\text{O})-\text{P}^+(\text{Ph})_3$	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'$
Приєднання карбаніонів	$\text{R}-\text{C}(\text{O})=\text{CH}_2$	$\text{R}'-\text{MgBr}$, $\text{R}'-\text{ZnBr}$ або $\text{R}'-\text{Li}$	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}')-\text{R}'$
Пінаконова конденсація	$\text{R}_2\text{C}=\text{O}$	Mg або TiCl_3 або відновлення на катоді	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{R}$
Реакція Мейервейна – Понддорфа – Верля	$\text{RR}'\text{C}=\text{O}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$, $\text{Al}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}')-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}'$
Лужний гідроліз	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{X}$	OH^- $\text{X} = \text{Cl}, \text{OCOR}', \text{OR}, \text{NH}_2, \text{NR}_2, \text{SR}$ тощо	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{O}^-$
Кислотний гідроліз	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{X}$	H_2O	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$
Ацилювання	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{X}$	$\text{R}'\text{OH}, \text{R}'\text{NH}_2, \text{R}'\text{SH}$ тощо $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{SR}', \text{OCOR}'$ тощо	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}'$ - NHR' , - SR'
Ацилювання	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}'$	$\text{NH}_3, \text{R}''\text{NH}_2$	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}''$
Переацилювання	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}'$	$\text{R}''\text{O}^- (\text{R}''\text{OH})$	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}''$
Естерифікація	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$	$\text{R}'\text{OH}$	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}'$
Конденсація Клайзена	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$
Реакція Перкіна	$\text{Ar}-\text{C}(\text{O})=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{Ar}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$
Приєднання карбаніонів	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$	$\text{R}'-\text{MgBr}$ або $\text{R}'-\text{Li}$	$\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}')-\text{R}'$

Назва реакції	Субстрат	Нуклеофіл	Продукт
Приєднання гідрид-аніону	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	LiAlH_4	$\text{R}-\text{CH}_2\text{OH}$
Ацилоїнова конденсація	RCOOR'	Na	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}')-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$
Реакція Міхаеля	$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	$\text{R}'\text{O}^-, \text{R}'\text{NH}_2, \text{R}'\text{S}^-$ тощо	$\text{R}-\text{CH}(\text{R}')-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$
Утворення кетенів	$\text{R}-\text{CH}(\text{Br})-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$	Zn	$\text{R}-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$
Утворення енамінів	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$	$(\text{R}'')_2\text{NH}$	$\text{R}-\text{CH}=\text{C}(\text{R}')\text{NR}'_2$

Приєднання нуклеофілів до альдегідів і кетонів здебільшого закінчується на стадії sp^3 -гібридизованого гідроксилвмісного продукту. Проте у випадку нітрогенових і карбонових нуклеофілів існує можливість відщеплення води чи іншого нуклеофугу, і реакція завершується утворенням алкену.



Список літератури

1. Горічко М. В. Органічна хімія. Реакції карбонільних сполук / М. В. Горічко, В. Г. Пивоваренко. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2012.

5.5. ПЕРЕГРУПУВАННЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

Перегрупуванням називають реакцію ізомеризації, під час якої атом або атомна група змінює своє положення в молекулі шляхом розриву одного ковалентного зв'язку й утворення іншого. Це – внутрішньомолекулярний хімічний процес. Як і міжмолекулярні реакції, перегрупування вимагає створення умов для

його протікання, а саме – пониження вільної енергії продуктів ($\Delta G < 0$) і невисокої енергії активації процесу. Відповідно до класифікації хімічних реакцій, перегрупування поділяють на такі, що протікають за гетеролітичними, гомолітичними та перициклічними механізмами. Фотохімічні перегрупування протікають після поглинання фотона, переважно за гомолітичним або перициклічним механізмами. Термічні, сонохімічні та мікрохвильові – залежно від будови молекули, проходять за одним із трьох типів можливих механізмів.

У цьому розділі представлені лише найважливіші з перегрупувань, що відбуваються за гетеролітичним механізмом. Розгляд фотохімічних, перициклічних і радикальних перегрупувань зроблено в розділах, які мають відповідні назви.

5.5.1. Перегрупування карбокатионів

Карбокатиони мають найнижчу енергію активації у перегрупуваннях і тому найбільше схильні до перегрупувань. Причиною цього є ефект гіперкон'югації. Кожен сусідній до катіонного центра σ -зв'язок, який є паралельним до p -орбіталі карбокатиону, перебуває з нею в кон'югації (рис. 5.18). Це стосується не лише зв'язків C-H, але й C-C:

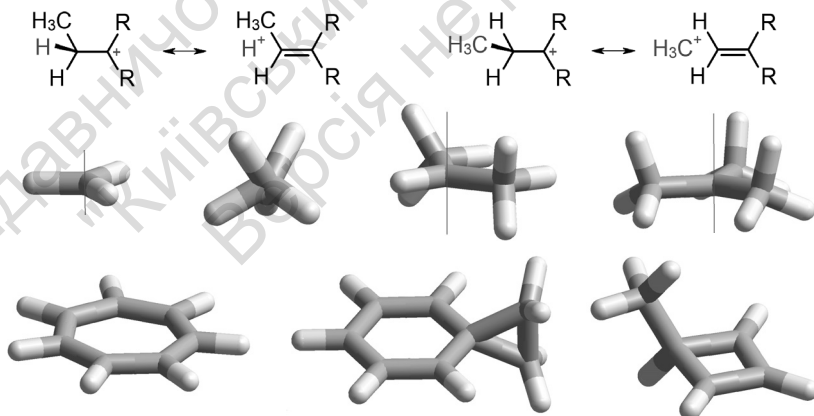
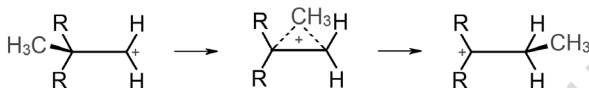


Рис. 5.18. Приклади просторової будови карбокатионів (AM1-розрахунки): CH_3^+ , CH_5^+ , C_3H_7^+ , C_4H_9^+ , C_7H_7^+ , C_8H_9^+ і C_5H_7^+ . Вісь p -орбіталі катіонного центра позначена вертикальною лінією

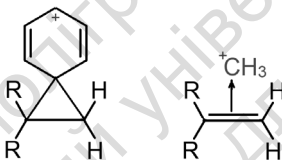
Карбокатионний центр має sp^2 -гібридизацію. Тому можна стверджувати, що електрони σ -зв'язку частково заселяють молекулярну π -орбіталь, яка формується з p -орбіталою атома Карбону й цим сприяють міграції групи на катионний центр.



Найшвидше мігрує протон. Далі щодо швидкості міграції групи розташовуються в послідовності:

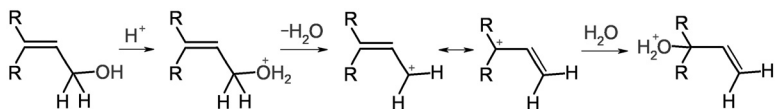


Така послідовність свідчить, що стабілізація проміжного стану шляхом кон'югації (у випадку фенілу) або гіперкон'югації має вирішальну роль у цих перегрупуваннях. А власне проміжний стан у випадку міграції алкільних груп можна представити у вигляді тісного донорно-акцепторного комплексу карбокатиону з алкеном:

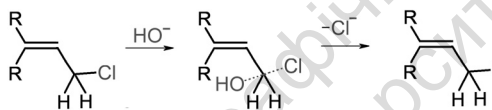


Перегрупувань карбокатионів існує безліч. Особливо багато їх вивчено для каркасних і поліциклічних сполук ряду терпенів, стероїдів тощо. У кожному разі використовують один із численних способів генерації карбокатионів у розчині, після чого самочинно відбувається утворення більш стабільного карбокатиону з початкового. Генерація та перегрупування карбокатионів на основі алканів знайшли широке практичне застосування при переробці нафтопродуктів. Розглянемо лише найважливіші.

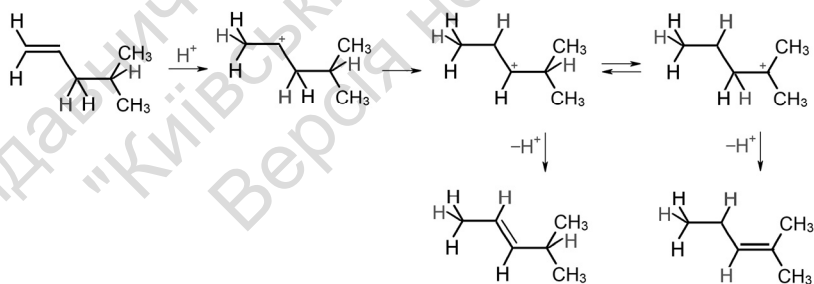
Алільне перегрупування є прикладом перегрупування без зміни карбонового скелету молекули. Воно є результатом легкого утворення алільного катіона, стабілізованого мезомерним ефектом і часто близькою енергією його мезомерних структур. Як наслідок, група-нуклеофуг може залишити молекулу в одному місці, а нуклеофіл приєднатися в іншому:



Якщо мезомерні катіони близькі за енергією, то результатом є суміш початкової та кінцевої сполук. В іншому випадку переважає продукт, утворений приєднанням нуклеофіла до більш стабільного карбокатиону. Коли ж у реакції задіяний потужний нуклеофіл (CN^- , OH^- , OCH_3^-) і галогенопохідна алілу, то реакція відбувається за механізмом нуклеофільного заміщення $\text{S}_{\text{N}}2$, бо карбокатион утворюється в малих концентраціях, а отже не виникає умов для перегрупування. Так шляхом зміни умов можна змінювати будову продукту реакції.



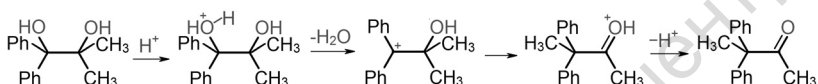
Частим випадком перегрупування без зміни карбонового скелету молекули є **гідридний зсув**. Він відбувається тоді, коли веде до утворення більш стабільного катіона. Наприклад, за таким механізмом ізомеризуються алкени з прикінцевим кратним зв'язком. Генераторами карбокатиону виступають мінеральні кислоти або кислоти Льюїса:



Гідридний зсув, хоч і отримав таку назву, насправді є несинхронним зміщенням електронів і протону на карбокатионний центр. Починається він із часткового зміщення електронів σ -зв'язку, яке описують у термінах гіперкон'югації (див. вище). Далі зміщення електронної густини весь час випереджає зміщення про-

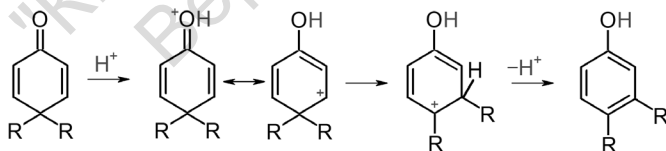
тона й закінчується на мить раніше, ніж завершується утворення нового σ -зв'язку C-H. Аналогічно мігрують алкільні групи. Перегрупування, які приводять до зміни карбонового скелету молекули, будуть наведені в наступних параграфах.

Класичним прикладом є **пінаколінове перегрупування**. Тут у кислих умовах діол (пінакон) перетворюється на кетон (пінаколін).



Напрямок пінаколіновому перегрупуванню диктує група, яка найкраще стабілізує карбокатион. У наведеному прикладі це – феніл. Обидві гідроксигрупи пінакону мають приблизно однакову основність, і тому протонуються однаково. Проте вода відщеплюється значно швидше в разі протонування гідроксигрупи, яка є ближчою до фенільних ядер. На утворений карбокатионний центр мігрує метильна група. У випадку симетричного пінакону 2,3-дифеніл-2,3-бутандіолу обидва катіонні центри утворюються з однаковою швидкістю. У цьому випадку мігрує фенільна група, бо енергія активації такого процесу є значно нижчою, ніж для міграції метилу. Продукт перегрупування – 3,3-дифенілбутанон-2 в умовах реакції є стабільнішим за початковий діол, що й обумовлює його утворення.

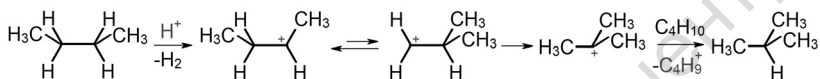
Відомі приклади ретро-пінаколінового перегрупування, коли в тих самих умовах фенол виявляється стабільнішим за кетон. У цьому разі ароматичність продукту приносить йому додаткову стабілізацію, що і є стимулом для перегрупування, яке ще має другу назву – дієнон – фенольного:



У цій реакції ключовою ланкою є перетворення вторинного карбокатиону в більш стабільний – третинний. Останній втрачає протон і дає фенол – стабільну ароматичну сполуку.

Алкани під впливом сильних кислот протонуються. Протоновані молекули перегруповуються з утворенням більш стабіль-

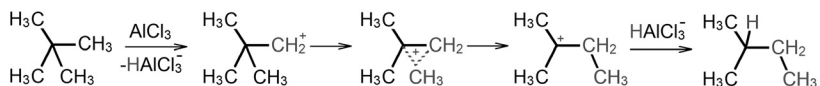
них ізомерів. Наприклад, при пропусканні бутану в найсильнішу з відомих "магічну" кислоту $[\text{H}_2\text{SO}_3\text{F}]^+ [\text{SbF}_5\text{SO}_3\text{F}]^-$ він розчиняється в ній і перетворюється на 2-метилпропан. Таке перетворення є наслідком більшої стабільності *трет*-бутильного катіона порівняно з *втор*-бутильним і первинним бутильним. Перегрупування можна представити такою схемою:



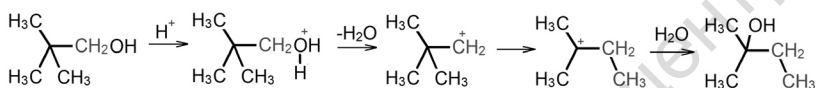
Утворений *втор*-бутильний катіон перебуває в рівновазі з продуктом перегрупування – первинним 2-метилпропілним катіоном. Останній є менш стабільним і тому утворюється у на порядок менших кількостях. Ця стадія є найповільнішою у всій послідовності перетворень. Далі шляхом гібридного зсуву утворюється *трет*-бутильний катіон, який при взаємодії з бутаном дає 2-метилпропан і *втор*-бутильний катіон і т. д.

Подібні перегрупування є поширеними у множині каркасних і поліциклічних сполук. Вони отримали назву **перегрупувань Вагнера – Мейервейна** [1]. Водночас це – хімічна реакція, яка має найбільш масове застосування у промисловості, бо за її допомогою алкани-складові нафти ланцюгової будови перетворюють на більш стабільні в умовах реакції – розгалужені. Більш довгі молекули за високих температур перетворюються на коротші, і таким способом отримують високооктановий бензин. Каталізатором слугує сірчана кислота, яка є в мільярд разів слабшою за "магічну". Як наслідок, перегрупування проводять при температурах більше 400 °С.

Існує ще один тип перегрупувань – **неопентильні**, які в тих самих умовах приводять до зменшення розгалуженості алкану чи його похідної. Вони характерні лише для сполук, які містять четвертинний атом Карбону. Якщо 2,2-диметилпропан (неопентан) нагріти з концентрованою сірчаною кислотою чи алюміній хлоридом, він перетворюється на 2-метилбутан за такою схемою:



Причиною такого перегрупування є більша стабільність продукту – третинного карбокатиону порівняно з первинним. Як наслідок, метильна група мігрує до первинного атома Карбону, а катіонний центр формується на третинному атомі. Галогено-, гідрокси- та амінопохідні неопентану теж утворюють аналогічні продукти перегрупування при нагріванні. Наприклад:



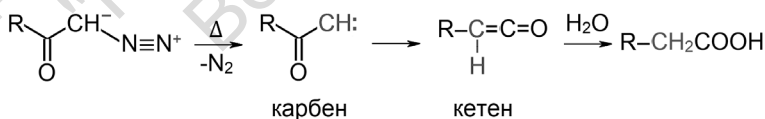
Список літератури

1. [https://en.wikipedia.org/wiki/Wagner%80%93Meerwein_rearrangement](https://en.wikipedia.org/wiki/Wagner%E2%80%93Meerwein_rearrangement)

5.5.2. Інші секстетні перегрупування на атоми С, N та O

Карбокатиони є зарядженими молекулами, які містять атом Карбону з шістьма електронами на вищій зайнятій молекулярній орбіталі. Саме такий електронodefіцит і стимулює карбокатион до перегрупування. Існують незаряджені реакційоздатні молекули з секстетними атомами – карбени та нітрени. Саме їхні перегрупування й отримали назву секстетних.

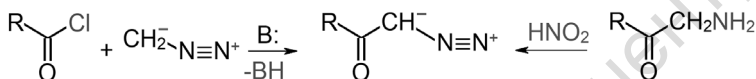
Одним із методів генерування карбенів є розпад діазонієвих солей. Проте звичайні алкілдіазонієві солі є нестабільними за нормальних умов і при розпаді утворюють карбокатиони. А от ацилдіазометани є значно стабільнішими, а їхній розпад приводить до карбенів. Генерацію карбену можна здійснити термічним або фотохімічним методом.



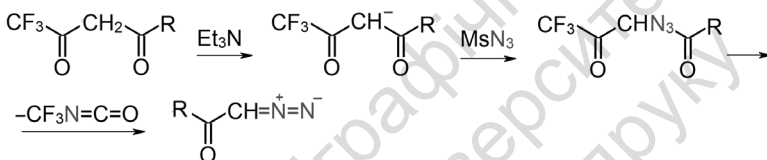
Карбен, що утворюється, швидко перегрупується до кетону. Кетени теж є реакційноздатними сполуками, які димеризуються в розчині. Щоб отримати більш прості сполуки, у розчин додають воду, спирт або амін. Унаслідок чого отримують кар-

бонову кислоту, її естер або амід. Таке перетворення отримало назву **перегрупування Вольфа**.

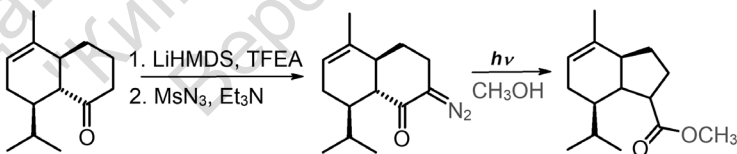
Незважаючи на досить унікальну будову та властивості, ацилдіазометани є доволі доступними сполуками. Їх синтезують шляхом діазотування α -амінокетону азотистою кислотою або ж ацилюванням діазометану відповідним хлорангідридом:



Зараз є популярним метод перенесення діазогрупи на кетон при взаємодії трифлуороацетилкетонів із метансульфонілідом у присутності основи. Реакція відбувається за кімнатної температури:

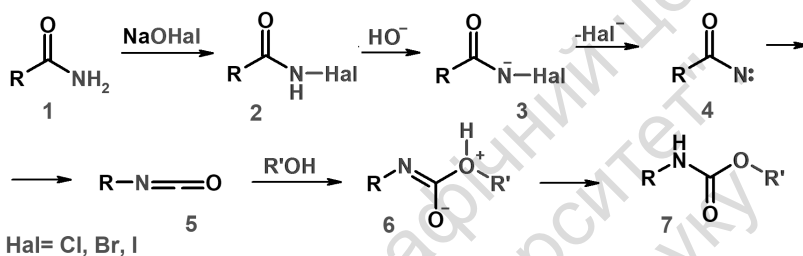


Перегрупування Вольфа набуло популярності як метод отримання гомологів карбонових кислот [1]. Ним також користуються у синтезі сполук, отримання яких іншими методами є проблематичним. Наприклад, у синтезі (\pm)- α -оплопенону спочатку отримують трифлуороацетилкетон у конденсації Клайзена із трифлуороетилтрифлуороацетатом, який перетворюють у діазокетон. Останній шляхом фотохімічного перегрупування Вольфа в метанольному розчині перетворюють на естер цільової сполуки [2]:

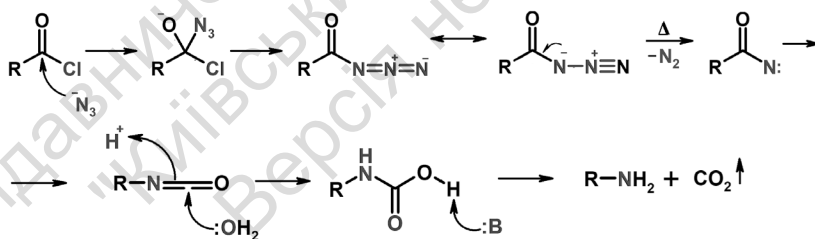


Існує ряд простих методів генерування нітренив із похідних карбонових кислот або кетонів для подальшого їхнього перегрупування. Найдавнішим із них є **перегрупування Гофмана**, яке було відкрите ще у 1881 р. У цій реакції амід карбонової кислоти (1) взаємодіє з гіпогалогенітом або галогеном. Утворюється галогенамід (2), який під впливом лугу депротонується, а ані-

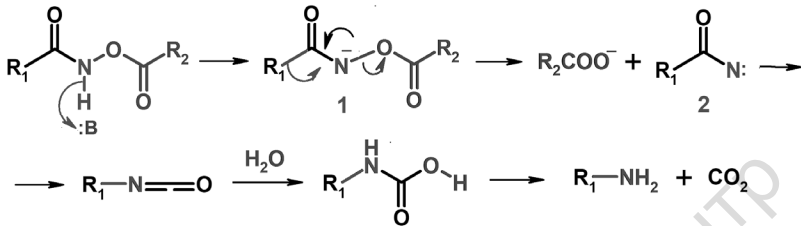
он (3) розпадається з утворенням нітрону (4). Нітрон, як нестабільна молекула, ізомеризується в той самий момент, утворюючи ізоціанат (5). У спиртових розчинах ізоціанат взаємодіє з розчинником, утворюючи відносно стабільну сполуку – уретан (7). У водних розчинах ізоціанати гідролізуються до солей карбамінової кислоти, які при підкисленні втрачають CO₂, утворюючи сіль аміну R-NH₂. Власне аміни дослідники і виділяли тривалий час унаслідок такого перегрупування.



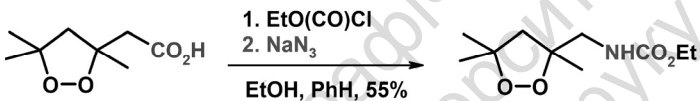
Курціус опублікував перегрупування, яке врешті отримало його ім'я, на 10 років пізніше Гофмана. Воно має той же механізм, але тут карбен генерується шляхом нагрівання азиду карбонової кислоти. Останній отримують за реакцією обміну, при взаємодії хлорангідриду з азидом натрію:



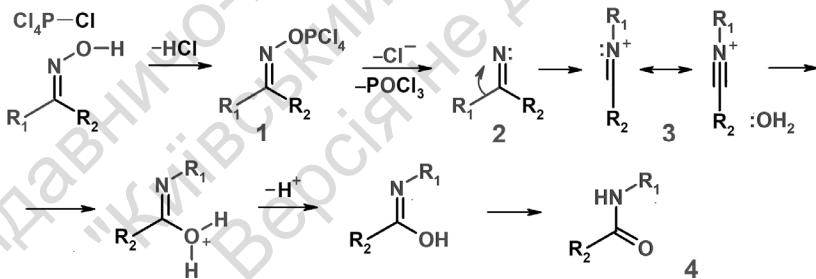
Перегрупування Лоссена є простішим у виконанні, бо не вимагає застосування токсичних і вибухонебезпечних азидів. У ньому нітрон генерується шляхом нагрівання гідроксамових кислот з оцтовим ангідридом. Під впливом основи в таких умовах утворюється нестабільний аніон ацетилгідроксамату, який після відщеплення ацетат-аніона утворює нітрон. Останній перегрупується в ізоціанат:



Наведені перегрупування знайшли широке застосування в синтезі амінів та уретанів. Як приклад можна навести синтез уретану на основі циклічного пероксиду [3]. У цій хімічній послідовності з карбонової кислоти отримують хлорангідрид, який перетворюють на азид. Останній нагрівають у розчині етанолу з бенzenом і отримують цільову сполуку:

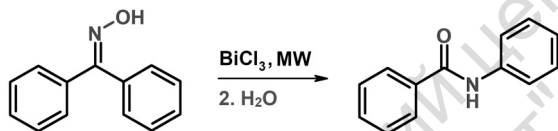


Кетони теж можна підготувати до генерації з них нітренив. У **перегрупуванні Бекмана** кетон перетворюють на оксим, який далі у присутності мінеральної кислоти або кислоти Льюїса дає амід. Це перетворення має такий механізм:

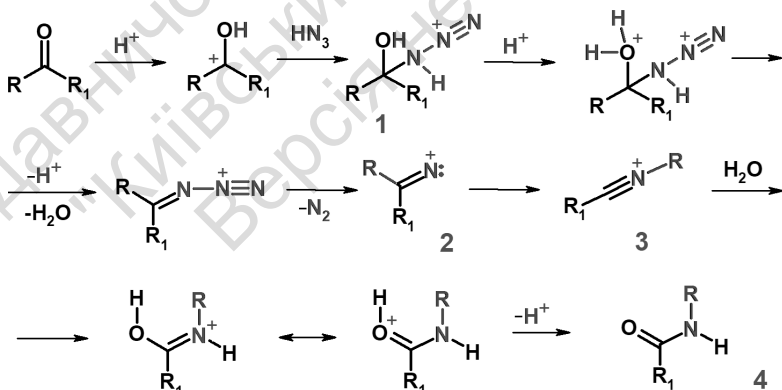


На першій стадії гідроксигрупа оксиму протонується або модифікується кислотою Льюїса (1). Цим полегшується подальший розпад сполуки з утворенням нітрени (2). Синхронно з відходом групи POCl_4^- відбувається міграція залишку, що перебуває у *анти*-положенні до неї. Утворюється азотинієвий катіон (3), який захоплює аніон хлору або молекулу води. У присутності води утворюється амід (4).

Перегрупування Бекмана має деякі незручності в застосуванні, які пов'язані із *син-анти* ізомерією оксимів. Оксими несиметричних кетонів тут завжди дають суміш двох амідів. Проте у випадку симетричних похідних отримують високі виходи цільового аміду. Наприклад, оксим бензофенону у присутності Бісмут хлориду в мікрохвильовій печі перетворюється на бензоїламід із виходом 90 % [4]:

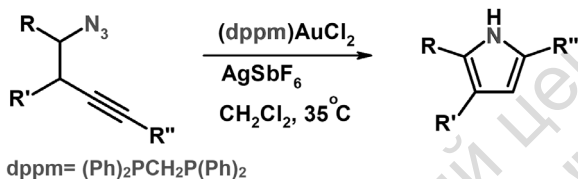


Іншим методом перетворення кетонів у аміді є **перегрупування Шмідта**. Воно є менше вживаним, бо вимагає застосування легкої та високотоксичної азидоводневої кислоти. У цій реакції кетон протонується під впливом мінеральної кислоти (наприклад, сірчаної). До катіона, що утворився, приєднується азидоводнева кислота. Продукт приєднання (1) втрачає молекулу води і перетворюється в нестабільний інтермедіат, який після відщеплення азоту дає нітрен (2). Нітрен у момент утворення перегрупується в катіон азометинію (3), який приєднує молекулу води, і далі за кілька стадій ізомеризації дає амід (4).

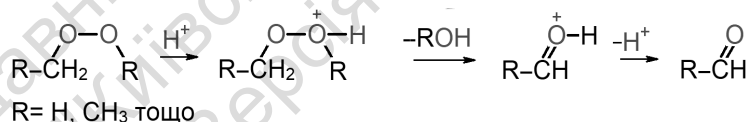


Окрім токсичності азидоводневої кислоти, ахілесовою п'ятою перегрупування Шмідта є утворення суміші двох амідів із несиметричних кетонів. Цього недоліку вдалося позбавитись при

генерації нітренив із алкілазидів. Так було розроблено новий метод синтезу похідних піролів – п'ятичленних гетероциклічних сполук. У присутності аргентум гексафлуоростибату та фосфінового комплексу Ауруму ацетиленова похідна алкілазиду з високим виходом перетворюється на 2,3,5-заміщений пірол [5]:

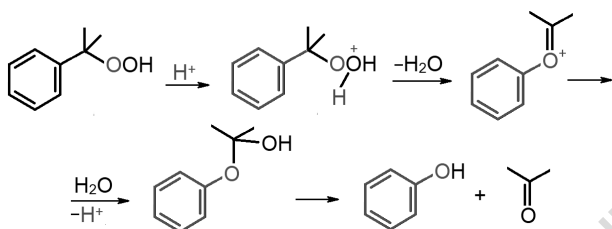


Окрім карбенів і нітренив, відомі реакції, які відбуваються за участі молекул з атомом Оксигену, що має секстет електронів. Ці надзвичайно нестабільні сполуки під час утворення синхронно ізомеризуються до стабільніших структур. Найбільш характерним прикладом таких реакцій є **перегрупування алкілпероксидів** (перегрупування Кріге [6]). Як і всі пероксиди, ці сполуки мають σ-акцепторну орбіталь, представлену зв'язком О-О. Протонування одного з атомів Оксигену значно збільшує електроноакцепторну здатність цієї орбіталі й цим збільшує ймовірність перегрупування у випадках, коли поряд наявні σ-донорні орбіталі. Найлегше зміщується зі своєю парою електронів атом гідрогену. Тому результатом перегрупування здебільшого є продукт окиснення сусідньої алкільної групи до альдегіду або кетона:

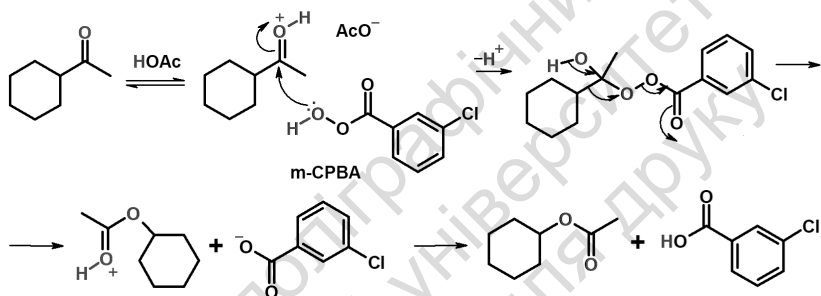


У тих самих випадках, коли алкіл не містить атомів Гідрогену в термінальному положенні, його частина мігрує на секстетний атом Оксигену. Така міграція відбувається синхронно до процесу відщеплення води або спирту R-OH.

Перегрупування алкілпероксидів стало основою кумольного методу промислового отримання фенолу й ацетону з гідропероксиду ізопропілбензену (кумолу). Реакція відбувається за такою схемою:



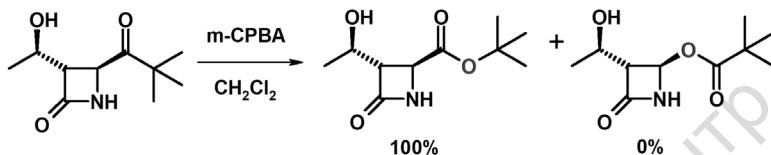
Іншим прикладом, де беруть участь пероксиди є **перегрупування Байєра – Вілігера**, яке відбувається при взаємодії кетонів із гідрогену пероксидом або з пероксокислотами в кислих умовах. Механізм реакції представимо на прикладі циклогексилетанону.



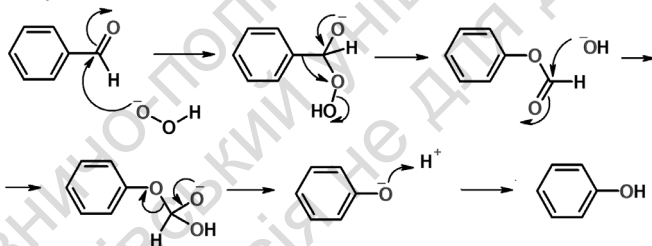
Протонована молекула кетона приєднує пероксид (у цьому разі – часто вживану в таких реакціях *m*-хлоропербензойну кислоту). Під впливом температурного руху молекул (див. розділ 2.16) утворений аддукт розпадається, вивільняючи бензоат-аніон. Синхронно з розривом зв'язку O-O відбувається міграція циклогексильного залишку до атома Оксигену, що залишається із секстетом електронів. Утворюється циклогексилацетат.

У разі, коли протонування кетону відбувається по неподіленій електронній парі у *син*-положенні до циклогексилу, під час перегрупування мігрує метил, а продуктом реакції є метиловий естер циклогексанкарбонвої кислоти. Такий продукт виявився міноним у цьому перегрупуванні, оскільки циклогексильний залишок створює певні просторові перепони для протонування ближньої до нього електронної пари. Яскравим прикладом вирішального впливу просторових перешкод у перегрупуванні Байєра – Вілігера є кількісний вихід *трет*-бутилового естеру азетидионкарбонвої кислоти з півалоїлазетидиону [7]. М'які умови реакції уможливи-

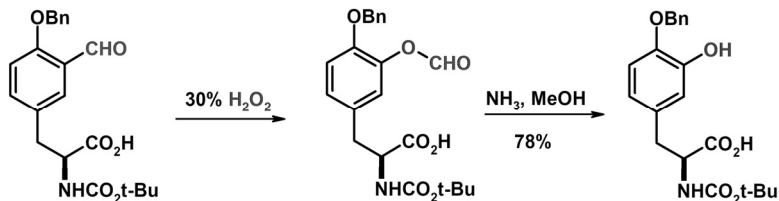
ли повне збереження стереоконфігурації трьох хіральних центрів і схильного до розриву чотиричленного циклу молекули:



У лужних умовах теж можна досягти окиснювального перегрупування альдегідів і кетонів під впливом гідроген пероксиду, проте лише для їхніх ароматичних похідних. Із гідроген пероксиду луг генерує нуклеофільний аніон, який приєднується до карбонільної групи альдегіду чи кетону. Далі, синхронно з відщепленням гідроксил-аніону, феніл мігрує до секстетного атома Оксигену. Утворюється фенілформіат. Як і всі естери мурашиної кислоти, він швидко гідролізує в лужному середовищі до феноляту та формиату. Із реакційної суміші фенол виділяють шляхом підкислення. Така послідовність хімічних реакцій отримала назву **окиснення за Дакіном**.



Окиснення за Дакіном використовується з метою встановлення гідроксигрупи в ароматичний цикл на місце ацильної, найчастіше – формільної. Наприклад, таким способом із похідної амінокислоти тирозину була отримана похідна дигідроксифеніلالаніну (ДОФА) із виходом 78 % [8]:

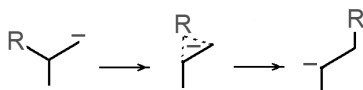


Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Wolff_rearrangement
2. Taber D. F. Internal Diels-Alder Cycloaddition with a Z-Dienophile: Synthesis of (\pm)- α -Oplopenone / D. F. Taber, S. Kong, S. C. J. Malcolm // *Org. Chem.* – 1998. – 63. – P. 7953–7956.
3. Dussault P. H. Curtius rearrangement and Wolff homologation of functionalized peroxides / P. H. Dussault, C. Xu // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – 45. – P. 7455–7457.
4. Thakur A. J. Microwave Induced Bismuth Trichloride Catalysed Beckmann Rearrangement of Oximes / A. J. Thakur, A. Boruah, D. Prajapati, J. S. Sandhu // *Synth. Commun.* – 2000. – 30. – P. 2105–2011.
5. Gorin D. J. Toste. Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Acetylenic Schmidt Reaction / J. D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. // *Am. Chem. Soc.* – 2005. – 127. – P. 11260–11261.
6. https://en.wikipedia.org/wiki/Criegee_rearrangement
7. Laurent M. Regioselective Baeyer-Villiger Oxidation in 4-Carbonyl-2-azetidinone Series: A Revisited Route toward Carbapenem Precursor / M. Laurent, M. Ceresiat, J. Marchand-Brynaert // *J. Org. Chem.* – 2004. – 69. – P. 3194–3197.
8. Jung M. E. Efficient Synthesis of Selectively Protected l-Dopa Derivatives from l-Tyrosine via Reimer-Tiemann and Dakin Reactions / M. E. Jung, T. I. Lazarova // *J. Org. Chem.* – 1997. – 62. – P. 1553–15558.

5.5.3. Перегрупування карбаніонів

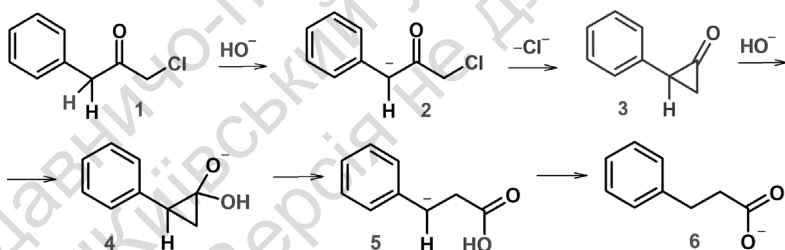
Переважна більшість відомих зараз перегрупувань стосується карбокатионів, карбенів та інших електронодефіцитних сполук, що мають секстет електронів біля реакційного центру. У випадку карбаніонів реакційний центр має вісім електронів. Як наслідок, під час перегрупування утворюється перехідний стан, у якому на тимчасовій гібридній зв'язувальній орбіталі може розміститися лише одна пара електронів. Ще одна пара розміщується на антизв'язувальній орбіталі, що значно збільшує енергію активації процесу перегрупування.



Тому для карбаніонів перегрупування є можливими лише у випадках, коли антизв'язувальна орбіталь має низьку енергією внаслідок певного стабілізаційного ефекту. Стабілізація орбітали може відбуватися за рахунок мезомерних та індуктивних ефектів замісників біля атомів – учасників перегрупування.

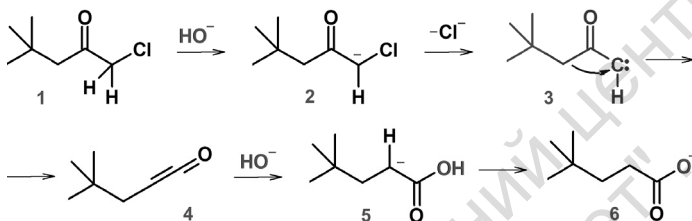
Розглянемо випадки, коли перегрупування карбаніону стає можливим. Як можна далі переконатись, у всіх випадках стабілізацію перехідного стану досягають шляхом створення електронодефіциту на тому атомі, на який відбувається зміщення групи.

Наприклад, у **перегрупуванні Фаворського** луг відщеплює протон з α -положення α' -галогенкетона (1). Карбаніон, що утворився (2), за внутрішньомолекулярним механізмом заміщує галоген у α' -положенні. Утворюється циклопропанон (3) – хімічно активний кетон, який має деформовані валентні кути і внаслідок цього легко приєднує гідроксил-аніон. Продукт приєднання (4) розмикається з утворенням карбаніону (5), який у свою чергу стабілізується, перетворюючись на сіль карбонової кислоти (6):

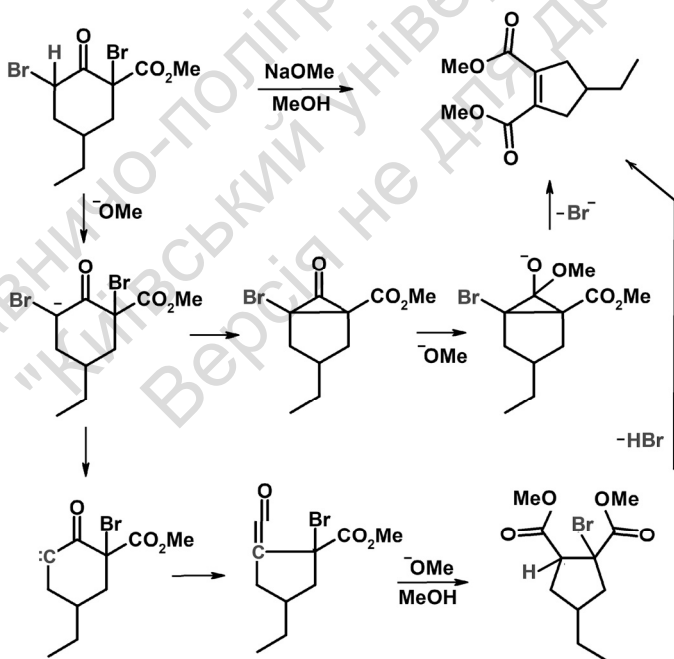


Таким зараз є класичне представлення механізму перегрупування Фаворського [1,2]. Воно викликає деяку критику. Насамперед не є очевидною імовірність відщеплення протона з α -положення кетона, коли значно більш рухливим є протон біля електроноакцепторного атома галогена у α' -положенні. Особливо в тих випадках, коли замість фенілу в молекулі присутні циклогексил або *трет*-бутил, або ж у циклічних кетонах [3]. У такому разі більш імовірним є альтернативний механізм, коли основа відщеплює протон з α' -положення (продукт 2 на схемі вни-

зу) і утворюється карбен (3). Як сполука з секстетом електронів біля атома Карбону, (3) перегрупується в кетен (4), а останній приєднує гідроксил-аніон з утворенням карбаніону (5), який стабілізується шляхом внутрішньомолекулярного зміщення протону (6). Такий механізм є аналогічним до перегрупування Вольфа:

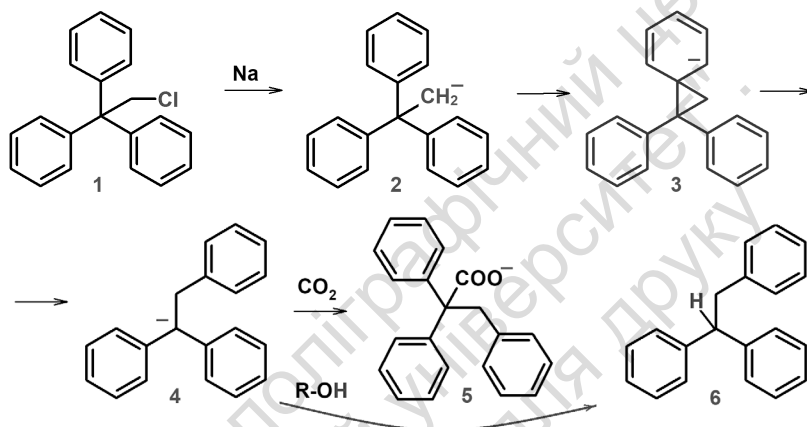


Обидва наведені механізми, і класичний, і альтернативний, в однаковій мірі знаходять підтвердження в опублікованих прикладах застосування перегрупування Фаворського та в будові продуктів цієї реакції [4]. Характерною є така реакція:



Для наведеного перетворення справедливим є як класичний (середній рядок) так і карбеновий механізм реакції (нижній рядок).

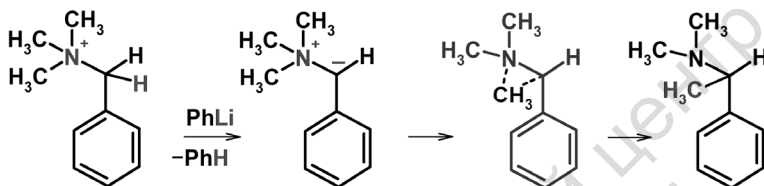
Характерною ознакою перегрупування Фаворського є та, що воно направлене на атом Карбону, наступний після сусіднього (1,3 зсув замісника). Існує кілька перегрупувань аніонів зі зміщенням групи на сусідній атом (1,2 зсув). Наприклад, так взаємодіє з натрієм трифеніл(хлорометил)метан (1):



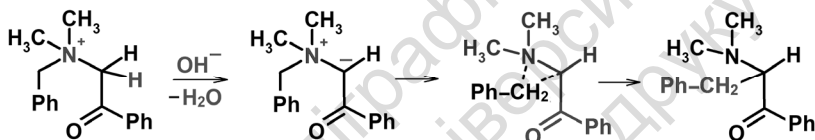
У цій реакції [5] після обробки суміші карбон діоксидом виділяють карбонову кислоту (з солі 5) або, після обробки спиртом – вуглеводень (6). Будова продуктів свідчить, що їхнім прекурсором є карбаніон (4), який може утворитися лише з карбаніону (2), із посередництвом циклічного аніону (3). Останній має делокалізований за рахунок кон'югації аніонний центр, що й забезпечує йому певну стабілізацію. Приєднання CO₂ або протону до карбаніону (2) не спостерігається. У той же час застосування бутиллітію і, особливо – магнію в цій реакції приводить до продуктів приєднання CO₂ або протону до метиленової групи карбаніону (2). Отже, збільшення ковалентності зв'язку з металом у карбаніоні (2) зупиняє перегрупування, збільшуючи енергію активації процесу.

Іншим прикладом 1,2 зсуву групи в карбаніоні є **перегрупування Стівенса**. У цій реакції з особливою наочністю проявля-

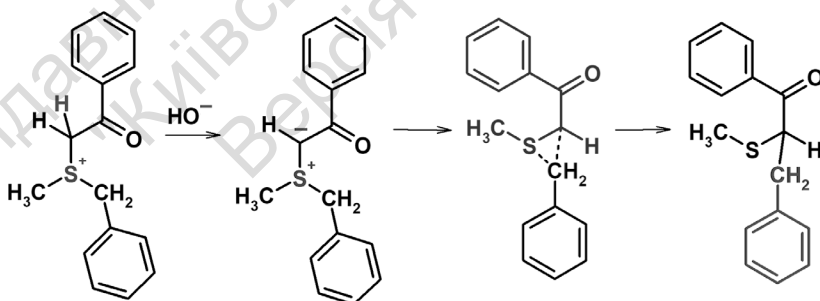
ється той факт, що в перегрупуваннях карбаніонів насправді відбувається міграція карбокатиону на аніонний центр. У цьому разі метил-катион зміщується на високоосновний карбаніонний центр, згенерований при дії феніллітію [6]:



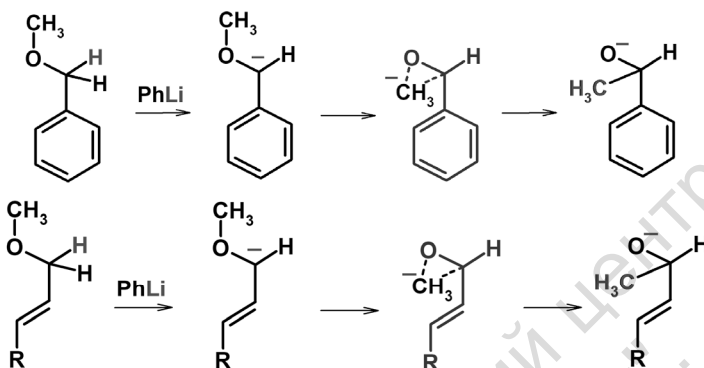
За наявності кількох груп різної будови мігрує та з них, яка утворює стабільніший карбокатион. Наприклад, аліл чи бензил зміщуються на аніонний центр значно легше, ніж метил:



У наведеному прикладі бензоїльна група значно збільшила кислотність метиленової, що для генерації карбаніону уможливило застосування слабшої основи – гідроксиду натрію замість феніллітію. Аналогічно до четвертинних амонієвих солей у перегрупування Стівенса вступають солі тіонію:

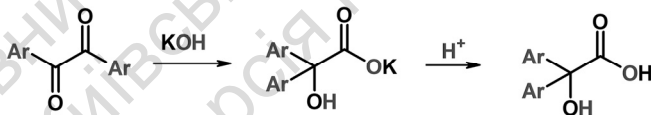


Урешті, навіть бензилові й алілові етери вступають у подібне перегрупування у тих випадках, коли задіяна потужна основа. Таке перетворення називають перегрупуванням Віттіга [7]:

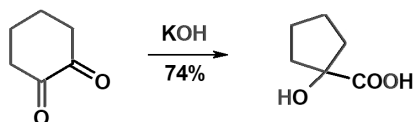


Рушійною силою в цьому разі є основа, яка генерує карбаніон. Сила основи та хімічна будова групи-мігранта визначає швидкість цієї реакції. Результатом перегрупування є сіль феніл- або алілетанолу – сполука, значно слабша за основністю порівняно бензильним або алільним карбаніонами. Цим і визначається термодинаміка перегрупування.

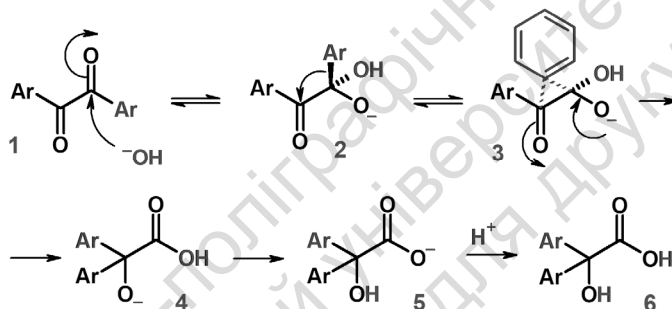
Бензильове перегрупування є першим із відомих перегрупувань карбаніонів. Воно було відкрите Юстусом Лібігом ще у далекому 1838 р. Бензил (1,2-дифенілетандіон) при кип'ятінні у водно-етанольному розчині калій гідроксиду перетворювався на сіль дифенілгліколевої (бензильової кислоти), яка випадала з розчину у вигляді кристалів після додавання надлишку мінеральної кислоти:



Згодом було встановлено, що найкраще в це перегрупування вступають діарилетандіони, проте і у випадку аліфатичних α, α' -дікетонів теж можна добитись пристойних виходів. Наприклад, з циклогександіону цим шляхом була отримана 1-гідроксициклопентанкарбонова кислота [8]:



Механізм бензилового перегрупування є таким. Гідроксиланіон приєднується по карбонільній групі бензилу (1), утворюючи аніон (2). Негативний заряд аніону "витісняє" арильний замісник разом із електронами σ -зв'язку до електрофільного центру, яким є сусідня карбонільна група. Така міграція відбувається з утворенням проміжного тричленного стану (3), який є найбільш стабілізованим за рахунок спряження для арильних та алільних замісників. Утворений алкоксид (4) далі стабілізується за рахунок внутрішньомолекулярного перенесення протону з карбоксилату, що приводить до продукту перегрупування – солі карбонової кислоти (5). Останню для отримання очищеного продукту перетворюють у кислоту (6).



Аналогічно до етандіонів за подібним механізмом перегрупуються 2-гідроксистерани [9].

Серед інших карбаніонних перегрупувань варто назвати перегрупування бромовінілацетиленів за Фрітчем – Буттенбергом – Вехелем [10]. Відомі також міграції фосфорних і силіційових аніонів від атома Карбона на Оксиген. Наприклад, перегрупування Брука [11] і гомологізація за Сейфертом – Гілбертом [12].

Список літератури

1. Бартон Д. Общая органическая химия / Д. Бартон, В. Д. Оллис. – М. : Химия, 1982. – Т. 2. – С. 674.
2. Clayden J. Organic chemistry / J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers. – Oxford : University Press, 2001. – V 1–3.
3. https://en.wikipedia.org/wiki/Favorskii_rearrangement

4. Горічко М. В. Органічна хімія. Реакції карбонільних сполук / М. В. Горічко, В. Г. Пивоваренко. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2012.

5. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии / П. Сайкс. – М. : "Химия", 1991.

6. https://en.wikipedia.org/wiki/Stevens_rearrangement

7. https://en.wikipedia.org/wiki/1,2-Wittig_rearrangement

8. https://en.wikipedia.org/wiki/Benzilic_acid_rearrangement

9. https://en.wikipedia.org/wiki/Alpha-ketol_rearrangement

10. https://en.wikipedia.org/wiki/Fritsch%E2%80%93Buttenberg%E2%80%93Wiechell_rearrangement

11. https://en.wikipedia.org/wiki/Brook_rearrangement

12. https://en.wikipedia.org/wiki/Seyferth%E2%80%93Gilbert_homologation

Розділ 6

ЗАСТОСУВАННЯ СВІТЛА В ОРГАНІЧНІЙ ХІМІЇ. ФОТОХІМІЯ

Нас оточує світ забарвлених сполук і матеріалів. Лише окремі з них мають білий колір. Різні кольори світла від предметів означають різний вплив опромінення на зорові рецептори очей. Наші очі мають три типи рецепторів, які налаштовані на сприйняття променів блакитного, зеленого та червоного кольору. Усі інші кольори є результатом змішування цих трьох у різній інтенсивності. Білий колір є результатом їхнього змішування в однаковій інтенсивності.

Видиме світло, яке сприймається очима, складає довжини хвиль у межах від 400 до 800 нм. Довжини хвиль нижче 400 нм належать до ультрафіолетового (УФ), а вище 800 нм – до інфрачервоного (ІЧ) діапазонів. Таке світло є невидимим для нас.

Матеріал оптичних пристроїв (лінз, призм, кювет) є прозорим вище 180 нм. Як наслідок, УФ діапазон поділяють на ближній (400–180 нм) і дальній (180–100 нм), із яким працювати важче.

Усі сполуки поглинають світло. Органічні сполуки поглинають світло у межах 100–1000 нм. Алкани й алкени поглинають у межах 100–200 нм, дієни – 100–220 нм, триєни – 100–260 нм (табл. 6.1). Ріст кількості спряжених кратних зв'язків приводить до розширення меж поглинання в довгохвильову ділянку, а полегшене переміщення електронів у спряженій системі додатково розширює ці межі, аж у інфрачервону ділянку.

Поглинання фотона молекулою в кожному разі означає перехід електрона з нижчої орбіталі на вище розташовану вакантну молекулярну орбіталь. Поглинаються лише фотони, енергія яких дорівнює енергетичному проміжку між парою заселена – вакантна орбіталі (енергія фотона обернено пропорційна його довжині хвилі: $E = hc/\lambda$).

Найбільш розділеними за енергією є молекулярні σ -орбіталі, тому при σ - σ^* переходах поглинаються фотони найкоротшої довжини хвилі (100–200 нм, рис. 6.1). π -Орбіталі розташовані ближче, унаслідок чого π - π^* -переходи відбуваються при поглинанні фотонів із довжиною хвилі 160–180 нм.

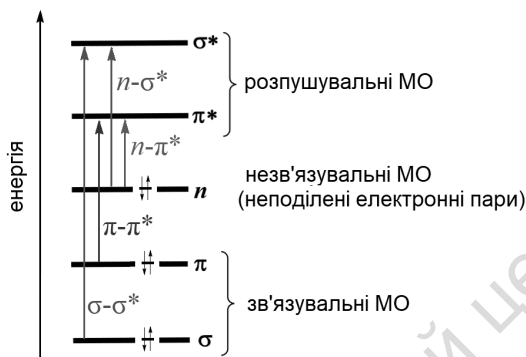


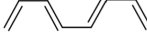
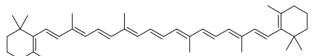


Рис. 6.1. Розташування молекулярних орбіталей за енергією

Таблиця 6.1

Довжини хвиль поглинання світла при переходах електронів на молекулярних орбіталях

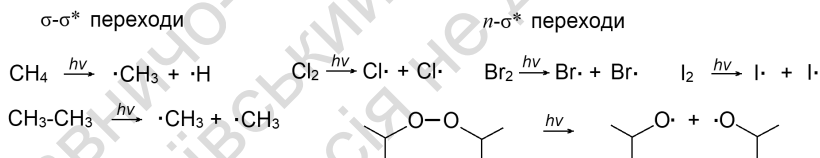
	$\sigma\text{-}\sigma^*$ перехід, $\lambda_{\text{макс}}, \text{нм}$		$n\text{-}\sigma^*$, $\lambda_{\text{макс}}, \text{нм}$
Метан, C–H	122	CH ₃ -F	132
Етан, C–C	135	CH ₃ -Cl	173
Циклопропан	190	CH ₃ -Br	204
	$\pi\text{-}\pi^*$	CH ₃ -I	257
CH ₂ =CH ₂	162	CH ₃ OH	183
CH ₃ -CH ₂ =CH ₂	173	CH ₃ CH ₂ OH	181
HC≡CH	173	C ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	188
CH ₂ =O	175	NH ₃	199
CH ₃ C≡N	129	N(CH ₃) ₃	227
CH ₃ -NO ₂	210	C ₂ H ₅ SH	225
	218	CH ₃ SCH ₃	229
	257		$n\text{-}\pi^*$
	290	CH ₂ =O	305
HC≡C-C≡CH	235	(CH ₃) ₂ C=O	275
CH ₃ (C≡C) ₃ CH ₃	286	CH ₃ COOH	204
	453	CH ₃ COOCH ₃	210
		CH ₃ -NO ₂	270

Довжина хвилі може далі збільшуватися, якщо π -орбіталі перебувають у спряженні (табл. 6.1). Навіть гіперкон'югація σ -орбіталі з π -орбітальною тут збільшує довжину хвилі світла, що поглинається до 120–180 нм (табл. 6.1, пропен).

У випадку електроноакцепторних атомів у π -системі відстань між зв'язувальною та розпушувальною π -орбітальми теж зменшується внаслідок часткового переходу електронів на атомну p -орбіталь електроноакцепторного атома (наприклад, атома Оксигену в $\text{CH}_2=\text{O}$).

За наявності атома з неподіленою парою електронів стають можливими $n\text{-}\sigma^*$ переходи. Зростання енергії n -орбіталі приводить до збільшення довжини хвилі світла, що поглинається (порівняйте дані для CH_3F , CH_3Cl , CH_3Br і CH_3I). Коли ж у молекулі присутні n і π -орбіталі, уможливаються $n\text{-}\pi^*$ переходи. Таке спряження значно збільшує довжину хвилі світла, що поглинається.

Перехід електрона на розпушувальну орбіталь після поглинання фотона (фотозбудження) означає послаблення ковалентного зв'язку між атомами. Для $\sigma\text{-}\sigma^*$ і $n\text{-}\sigma^*$ переходів таке послаблення спричиняє дисоціацію молекули на радикали (фотодисоціацію). Цим користуються в хімії для ініціації перетворень за радикальним механізмом:



Фотодисоціація молекул із розривом σ -зв'язків також має місце і у випадку $n\text{-}\pi^*$ переходів. У цьому разі накопичення електронів на розпушувальній π^* -орбіталі призводить до послаблення σ -зв'язків із сусідніми атомами. Як наслідок, карбонільні сполуки при поглинанні фотону розпадаються на радикали (рис. 6.2) [1]. При збудженні молекули завжди потрапляють у нерелаксований, "розігрітий" збуджений стан. Тому радикали утворюються з високими виходами й дають широкий набір продуктів. Відношення кількості фоторозпадів молекул до загальної кількості поглинутих фотонів є квантовим виходом хімічної реакції, який і характеризує ефективність процесу.

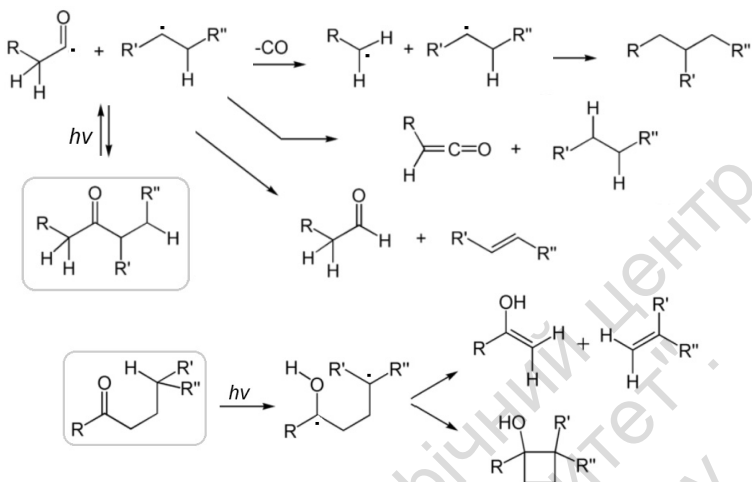


Рис. 6.2. Фотодисоціація молекул і хімічні реакції утворених радикалів

При збудженні електронів на π -орбіталях (π - π^* перехід) дисоціації молекули може й не відбутися, проте вона стає значно активнішою в хімічних реакціях. Зокрема, переміщення електрону на вищу орбіталь збільшує її електронодонорність, і електроноакцепторність одночасно, бо на вищій зайнятій молекулярній орбіталі з'являється дефіцит електронів. Такі збуджені молекули живуть досить довго, до 10^{-8} с, і за час життя в розчині встигають утворити донорно-акцепторні комплекси з незбудженими молекулами – ексимери і ексиплекси [2], які надалі можуть перетворитися у продукти хімічної реакції (рис. 6.3).

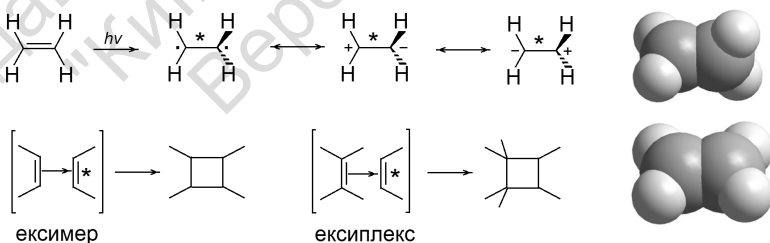
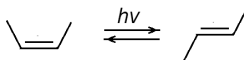


Рис. 6.3. Мезомерні структури збудженої молекули етену. Праворуч: АМ1 моделі молекули етену в основному (внизу) і збудженому (вверху) станах. Приклад перетворень ексимерів і ексиплексів – донорно-акцепторних комплексів збуджених молекул із незбудженими

Оскільки бірадикальна і цвітеріонна форми збуджених алкенів близькі за енергією, вони заселяються електронами приблизно однаково, і збуджені сполуки реагують однаково легко як за радикальним, так і за полярним або перициклічним механізмами (розділ 7.1.1).

Квантово-хімічні розрахунки та експериментальні дослідження алкенів свідчать про те, що у збудженому стані вони є непланарними сполуками, де взаємодія π -орбіталей відсутня (рис. 6.3). Цим обумовлюється їхня *цис-транс*-ізомеризацією при фотозбудженні:



Поява в молекулі кількох неподілених електронних пар, спряжених із π -системою кратних зв'язків, значно ускладнює властивості молекули у збудженому стані, хоча в основному її поведінка підлягає тим самим закономірностям. Зокрема, зберігається здатність до фотодисоціації при опроміненні дальнім ультрафіолетом (збудження σ - σ^* і n - σ^* переходів). Цис-транс ізомеризація кратних зв'язків, утворення ексимерів та ексиплексів з подальшими їхніми перициклічними перетвореннями (розділ 7) відбуваються на всіх довжинах хвиль світла, яке поглинає сполука. Окрім того, триплетний стан сполук T_1 за енергією часто є рівним або нижчим від синглетного S_1 стану, тому при збудженні вони можуть переходити у триплетний (бірадикальний) стан, де проявляти всі властивості вільних радикалів (Розділ 8).

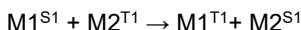
Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Norrish_reaction
2. <https://en.wikipedia.org/wiki/Excimer>

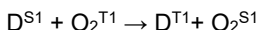
6.1. Найбільш поширені фотохімічні перетворення. Утворення синглетного кисню

Із наведених вище даних можна переконатися, що поглинання фотону активує сполуку до різноманітних хімічних перетворень, як міжмолекулярних, так і внутрішньомолекулярних. Серед них є найбільше вживані на практиці, або ж ті, можливість перебігу яких слід завжди враховувати й навіть боротися з ними.

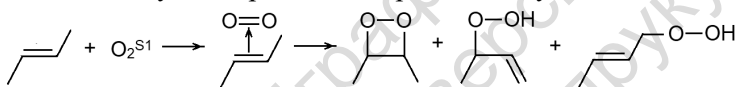
До останніх належить реакція синглет-триплетного обміну. Дві молекули M1 і M2, одна в збудженому S₁ стані, інша – у T₁ стані при контакті в розчині можуть обмінятися своїми станами:



Найбільш поширеною триплетною сполукою, яка вступає в таку реакцію є кисень повітря. Він легко розчиняється у воді й органічних розчинниках, дифундує у тверді органічні матеріали, і при контакті зі збудженими молекулами (наприклад, органічного барвника D) утворює синглетну форму:



Синглетна форма кисню є надзвичайно реакційноздатною. Вона швидко приєднується до кратних зв'язків ненасичених сполук і впроваджується в С-Н зв'язки алкільних груп, особливо – алільного типу. Утворюються перокси-сполуки.



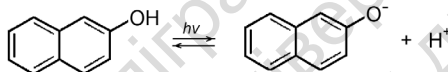
При сонячному освітленні синглетний кисень утворюється самочинно. Унаслідок чого він заподіює органічним матеріалам фатальну шкоду. Вироби з полімерів (поліетилен, поліпропілен, плексиглас) втрачають міцність і розтріскуються. Фарби вицвітають. Прозорі полімери стають мутними. Харчові продукти стають токсичними. Як захист від такої агресивної дії кисню в органічні матеріали додають неорганічні наповнювачі, пігменти й антиоксиданти. Неорганічні наповнювачі та пігменти (аеросил, сажа, ультрамарин, оксид заліза) поглинають чи розсіюють світло і цим захищають глибинні шари полімеру від дії світла. Антиоксиданти сприймають дію синглетного кисню на себе.

У той же час ця шкідлива дія синглетного кисню знайшла корисне застосування, яке полягає у фотодинамічній терапії ракових захворювань. У цій методи лікування раку нетоксичний для людини барвник вводять у кров'яне русло, унаслідок чого він поширюється по всьому організму. Далі використовують лазерне опромінення високої інтенсивності, для якого людське тіло є максимально прозорим ($\lambda = 800\text{--}850\text{ нм}$). Ним опромінюють пухлину. Молекули барвника поглинають світло, і за рахунок син-

глет-триплетного обміну переводять наявні в пухлині молекули кисню в синглетний стан. Останні приєднуються до органічних молекул пухлини, перетворюють їх у токсичні сполуки й цим знищують пухлину.

6.2. ФОТОДИСОЦІАЦІЯ ТА ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНЕ ФОТОПЕРЕНОСЕННЯ ПРОТОНА

При переході у збуджений стан хімічні властивості сполук змінюються так, що одні групи збільшують свою кислотність, а інші – основність. Наприклад, 2-нафтол в основному стані є звичайним фенолом і має $pK_a \sim 9.5$. Після поглинання фотону його кислотність ($pK_a = 3.3$) у 30 разів перевищує кислотність оцтової кислоти ($pK_a = 4.76$), і сполука дисоціює у водних розчинах. Так поведуть себе більшість фенолів і ароматичних амінів при збудженні. Такі сполуки називають фотокислотами.



Карбонільна й іміногрупи збільшують свою основність у збудженому стані. У такому разі вони можуть прийняти протон від розчинника або ж від кислотної групи, якщо остання є наявною в молекулі. При цьому відбувається найшвидша з відомих хімічна реакція – внутрішньомолекулярне фотоперенесення протону з утворенням таутомерної сполуки (див. Розділ 1.3). При поверненні в основний стан таутомер перетворюється на вихідну сполуку. Прикладів подібної фототаутомеризації відомо багато. Найпростіші з них представляють *o*-гідроксibenзальдегід, *o*-гідроксibenзойна кислота та їхні похідні. Якщо сполука та її таутомер здатні випромінювати світло, а "перемикання" кольору світла (таутомеризація) відбувається під впливом іншої молекули специфічної будови (аналіту), то за інтенсивністю світла кожного кольору можна визначити концентрацію аналіту в розчині. Молекулярні фотоперемикачі такого принципу дії застосовують у пристроях для детекції міжмолекулярних взаємодій – молекулярних флуоресцентних зондах, а також у світлодіодах білого кольору. На цій основі працюють зонди для детекції чис-

ленних катіонів металів, аніонів Флуору, пірофосфату, нуклеозидтрифосфатів, протондонорних молекул, сірководню, фазового стану ДНК і ліпідних мембран, трансмембранного електричного потенціалу тощо. На рис. 6.4 наведено найбільш вживані флуоресцентні перемикачі із серії 2-(2-гідроксифеніл)бензазолів.

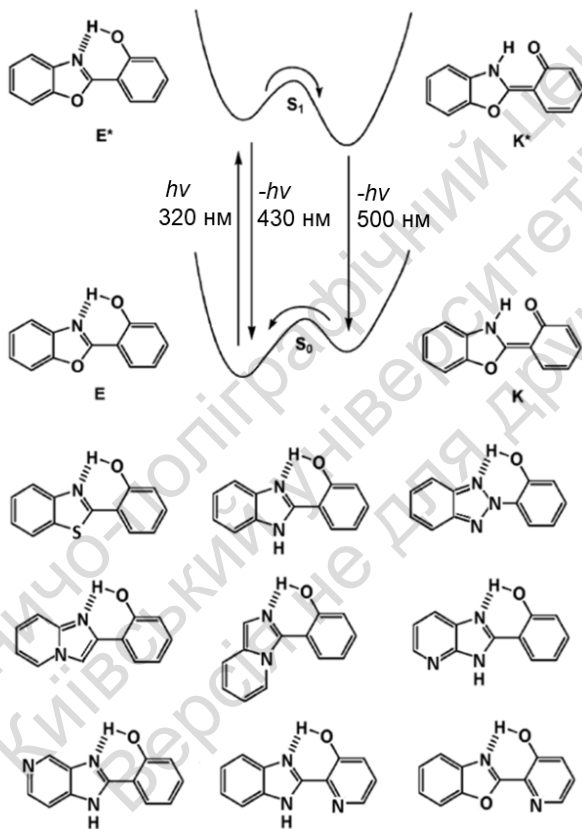
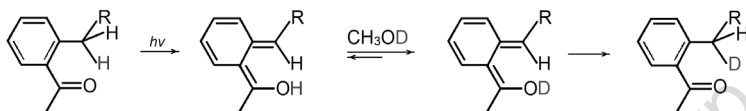


Рис. 6.4. Енергетична діаграма внутрішньомолекулярного фотоперенесення протону і приклади бензазолів, що демонструють його

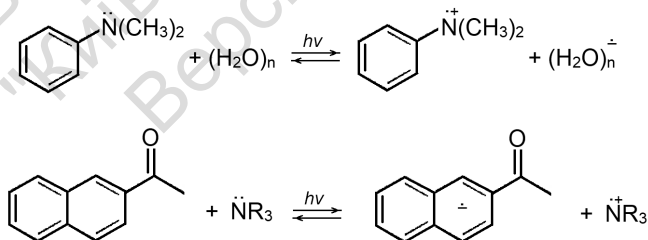
Таутомеризація у збудженому стані є характерною не лише для похідних фенолів, спиртів або амінів. Навіть алкільні групи здатні передавати атом Гідрогену на карбоніл після поглинання

фотону сполукою. Цей факт був доведений шляхом реєстрації дейтеро-водневого обміну СН-групи кетону з розчинником:



6.3. ФОТОВІДНОВЛЕННЯ ТА ФОТООКИСНЕННЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

Усі сполуки у збудженому стані легше віддають електрон (окиснюються), оскільки він за енергією перебуває вище, ніж в основному стані. Одночасно, всі сполуки у збудженому стані є кращими окисниками, оскільки в них звільнилось місце для електрону на ВЗМО. Цей теоретичний парадокс на практиці працює так, що сполуки з електронодонорними замісниками (ОН, NH₂, OR, NR₂) при збудженні віддають електрон окисникам в оточенні (навіть розчиннику), а сполуки з електроноакцепторними замісниками (NO₂, C=O, C=NH, SO₂) відбирають електрони від молекул в оточенні. Наприклад, диметиланілін при збудженні у водному чи спиртовому розчинах віддає електрон кластерам води чи спирту, а ацетилнафталін забирає електрон у триметиламіна. У першому випадку утворюється збуджений катіон-радикал і сольватований електрон, у другому – пара катіон-радикал – аніон-радикал. Такі комплекси існують доли наносекунди і далі відновлюють свій початковий стан:



Однак ситуація має інший розвиток, якщо збуджена сполука до утворення комплексу встигає перейти із синглетного у триплетний стан: S₁→T₁. Триплетний стан має радикальну природу, зворотний перехід є забороненим за симетрією, унаслідок чого

час життя молекули у триплетному стані збільшується до мікро-секунд і більше. За такий порівняно довгий час бірадикал встигає вступити в хімічну реакцію з молекулами оточення за радикальним механізмом. Наприклад, стійкі до внутрішньомолекулярних перетворень діарилкетони взаємодіють зі спиртами, утворюючи продукти приєднання. Бензофенон у розчині пропанолу-2 із виходом 95 % дає продукт димеризації – бензпінакон, який важко отримати іншими методами (рис. 6.5).

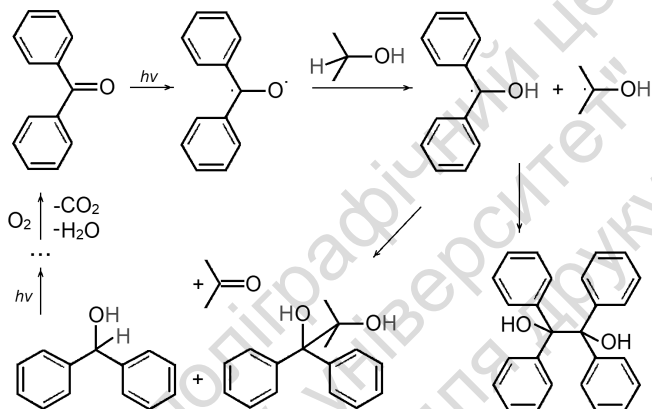


Рис. 6.5. Окисно-відновний цикл бензофенону – каталітичне фотоокиснення органічних сполук у розчині. Праворуч – бензпінакон, який отримують у концентрованих розчинах бензофенону

Цю реакцію фотовідновлення бензофенону органічними сполуками використовують для очищення стоків ферм від органічних забруднень, оскільки продукти відновлення бензофенону здатні до окиснення повітрям. У циклічній схемі реакцій мала концентрація фотокаталізатора – бензофенону у воді під впливом сонячних променів швидко окиснює всю органіку до вуглекислого газу (рис. 6.5).

6.4. ФОТОВІДНОВЛЕННЯ CO₂. ФОТОСИНТЕЗ У ПРИРОДІ

Карбону діоксид є однією з найбільш поширених сполук Карбону в природі й одночасно – продуктом метаболізму природних сполук в організмах і продуктом горіння органічних речо-

вин у кисні. Ферменти рослинних організмів приєднують цю сполуку до вуглеводу класу пентоз, перетворюючи пентозу на гептулозу і, таким чином повертають CO₂ до складу органічних сполук. Кінцевим продуктом у цьому ланцюжку перетворень є D-глюкоза. Саме вона накопичується в рослинах і використовується ними як харчовий і будівельний матеріал для розвитку. Парадоксально, але процес приєднання CO₂ до пентози відбувається без участі світла, під впливом енергії розпаду АТФ. Енергія фотонів при фотосинтезі використовується в іншому процесі – у створенні трансмембранного електричного потенціалу, який власне й уможливило синтез АТФ.

Отже, фотосинтез глюкози рослинами є основою харчового ланцюга, на якому тримається практично вся біосфера Землі. Недарма науковці докладають багато зусиль до відтворення фотосинтезу органічних сполук із CO₂ в лабораторних умовах. Уже накопичилось чимало успішних розробок [1]. Проте за ефективністю використання світлової енергії рослини ще далеко випереджають можливості людського суспільства.

Список літератури

1. Chang X. CO₂ photo-reduction: insights into CO₂ activation and reaction on surfaces of photocatalysts / X. Chang, T. Wang, J. Gong // Energy Environ. Sci. – 2016. – 9. – P. 2177–2196.

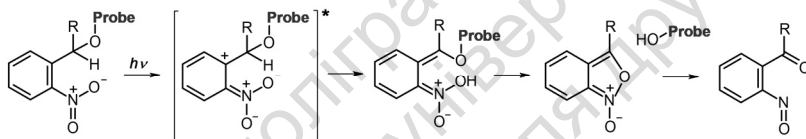
6.5. СЕЛЕКТИВНИЙ ФОТОЛІЗ ОРГАНІЧНИХ СПЛУК

Останнім часом у біохімічних дослідженнях і медицині стали популярними сполуки, які при освітленні розпадаються, вивільняючи активний агент. Вони отримали назву "ув'язнених зондів" (англ. caged probes). За своєю природою "ув'язнені зонди" є молекулами, біохімічна дія яких нівельована наявністю додаткових замісників. Ці замісники можна видалити з молекули шляхом її фотозбудження. Отже, за хімічною термінологією в цьому разі біологічно активні молекули оснащують фотолabileльними захисними групами.

Характерними рисами й головними вимогами при фотоактивації біологічно активних молекул є їхнє селективне розщеп-

лення в зазначеному місці з високим квантовим виходом, а також не ушкодження всіх складових об'єкта досліджень (біортогональність). Поєднання цих двох вимог є досить жорсткою умовою в дослідях *in vivo*, ураховуючи те, що нуклеїнові кислоти й білки поглинають УФ світло до 300 нм, а окремі коферменти – і до 500 нм, цим самим створюючи як мінімум локальні температурні збурення в об'єкті. Тим не менше, учені розробили кілька зразків таких молекулярних пристроїв, які значною мірою задовольняють зазначені вимоги.

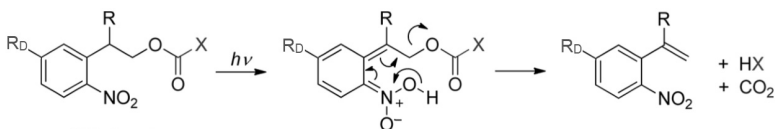
Першим варто згадати *o*-нітробензильні похідні, які розпадаються під впливом світла з довжиною хвилі 300–350 нм, а квантовий вихід продукту фоторозпаду досягає 35 %. Встановлено, що *o*-нітробензильні похідні при збудженні утворюють продукт фотолізу переважно після переходу у триплетний стан за такою схемою [1]:



Найповільнішою стадією реакції, яка триває близько 2 нс є утворення таутомеру з триплетної форми сполуки.

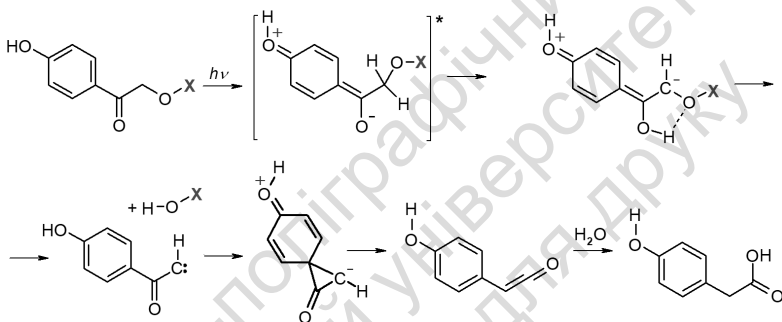
Існують численні модифікації такого захисту ($R = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CCl}_3, \text{CN}, o\text{-нітрофеніл}, \text{COOH}$), які збільшують квантовий вихід реакції фотолізу. Одна або дві метокси-групи в нітрофенільному ядрі зміщують максимум поглинання сполуки до 380 нм і цим уможливають фотодеструкцію при опроміненні світлом із довжиною хвилі 400 нм, проте значно зменшують ефективність фотолізу.

У цій боротьбі за ефективність фотолізу при збільшенні довжини хвилі опромінення перемогли *o*-нітрофенетильні похідні. У них квантовий вихід фотодеструкції зберігався високим навіть за наявності довгого спряженого електронодонорного замісника ($R_D = 4\text{-метоксифеніл}$), що дозволило значно збільшити не лише квантовий вихід реакції фоторозпаду, але й ефективність поглинання світла сполукою [1].

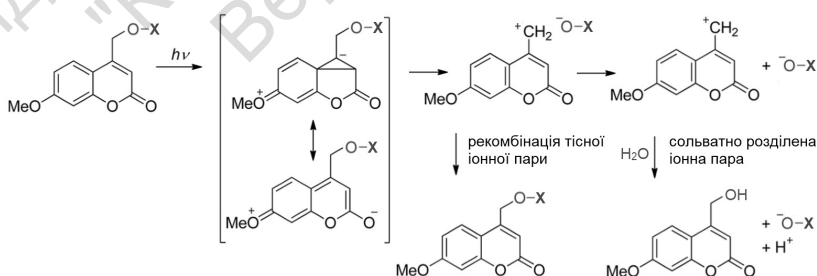


Заміна нітрогрупи в цих похідних на ацильну приводить до ще одного класу захисних груп із високою ефективністю фотолізу – до *o*-ацилфенетильного захисту [1].

Іншою вдалою знахідкою є фоторозпад 4-гідроксифенацильних похідних. Проте ефективність їхнього фоторозпаду є високою лише у випадку естерів ($X = \text{SO}_2\text{R}$, POOR , COR тощо). Механізм зняття фенацильного захисту є таким:

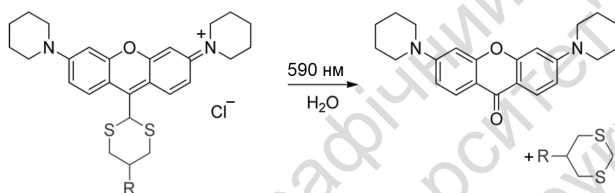


Лідером за популярністю в хіміко-біологічних дослідженнях є похідні 4-метилкумарину, що пов'язано не лише з прийнятною ефективністю фоторозпаду та поглинанням у видимій ділянці спектру, але й синтетичною доступністю та низькою ліпофільністю кумаринів. Відщеплення кумаринового фрагменту відбувається за механізмом [1]:



Як і у випадку 4-гідросифенацильних похідних, слабоосновні групи OX^- відщеплюються з кращим виходом, а їхня тісна іонна пара повільніше рекомбінує. Аміногрупа ($\text{OX}=\text{NHR}$) віддає ку-мариновому ядру електрон і далі відщеплюється за радикальним механізмом. У випадку спиртів та амінів також застосовують карбонатні та карбамінатні похідні ($\text{X}=\text{OCOOR}$ і OCONHR).

Рекордсменами у фотолізі за довжиною поглинання світла досі є тіпохідні барвника піроніну. Вони мають червону флуоресценцію й гідролізують при збудженні світлом оранжевого кольору [1].



Продукт реакції має світло-жовтий колір і блакитну флуоресценцію, тому фоторозпад тут легко контролювати як фотометричними, так і флуориметричними методами. Незважаючи на складнощі в синтезі, вони знаходять все більше застосування в хіміко-біологічних дослідженнях.

Поява простих лазерних джерел опромінення полегшує їхнє застосування в наукових дослідженнях, а вдосконалення техніки органічного синтезу полегшує отримання сполук складної будови. У зв'язку з цим застосування фотолабільного захисту та його різноманітність зростає щороку. На рис. 6.6. наведено найбільш поширені приклади фотолабільного захисту [1].

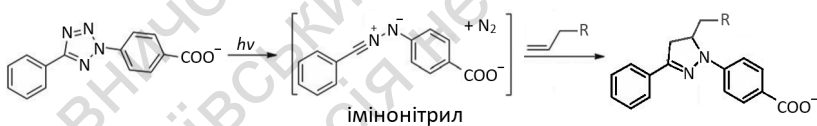
Які ж молекули й іони "ув'язнюють" у хіміко-біологічних дослідженнях? Найперше – протони. Фотоліз естерів сульфокислот приводить до збільшення концентрації протонів у середовищі. Катіони Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ . Хелатори цих катіонів, що містять фотолабільне угруповання, при освітленні розпадаються та звільняють катіони. Численні аніони: фосфат, пірофосфат, ацетат, амінобутират, АТФ, цикло-АМФ, АДФ, ГТФ, а також усі 20 амінокислот. Фотоліз естерів наведених кислот приводить до вивільнення їхніх аніонів. Урешті, нейтральні молекули: гормони, активатори й інгібітори ферментів у вигляді

6.6. ФОТОКЛІК-РЕАКЦІЇ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

У наукових дослідженнях набули популярності клік-реакції. Так називають хімічні взаємодії, коли додаванням певного реагенту до спеціальним чином активованої сполуки швидко, із високими виходами у фізіологічних умовах вдається отримати їхній ковалентний кон'югат. Біортогональні клік-реакції, які не шкодять живому, мають широке практичне застосування [1]. Першою клік-реакцією стала взаємодія при каталізі катіоном міді алкін-вмісної молекули з іншою, що містить азидну групу (реакція Шарплесса – Мельдаля). Існують її біортогональні варіанти, коли застосовують просторово напружені алкіни.



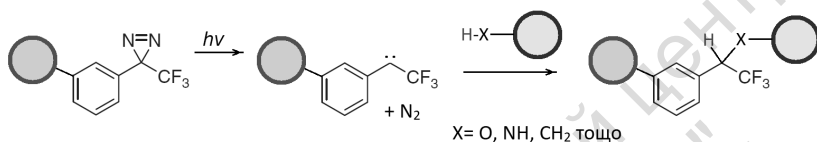
Зараз відомі фотоклік-реакції, у яких при опроміненні дві молекули з'єднуються. Першою варто назвати реакцію фотолізу похідних 2,5-діарилтетразолу, яка приводить до утворення імінонітрилів – хімічно активних сполук, які швидко вступають у [3+2] циклоприєднання з алкенами й алкінами [2]. Кінцевими продуктами реакції є похідні піразоліну чи піразолу.



Електроноакцепторні замісники в ароматичних ядрах діарилтетразолу зміцнюють донорно-акцепторний комплекс з алкеном і цим збільшують вихід продукту фотореакції. Збільшення довжини спряженої системи зсуває максимум поглинання діарилтетразолу ближче до видимої ділянки спектру. Нафтаїнові ядра надають продукту реакції флуоресцентних властивостей. Усі ці властивості сприяють застосуванню фотореакції в дослідженні біологічних об'єктів.

Інші фотоклік-реакції не є настільки вибірковими. Наприклад, діазирини при опроміненні ближнім ультрафіолетом (350–380 нм) розкладаються до карбенів [3]. Карбени є потужними

нуклеофілами, які швидко приєднують молекулу води. Приєднати нуклеофільну групу (OH, SH, NH₂, C=C, CH₃) органічної молекули вони мають можливість лише на близькій відстані до неї. Тому діазирини є ефективними при специфічному нековалентному зв'язуванні з певними центрами біомолекул, де при фотолізі вони отримують можливість закріпитися ковалентно.



Трифлуорометильний замісник у діазиринах стабілізує молекулу й цим суттєво усуває побічні процеси, які можливі у збудженому стані. Окрім діазиринів, інколи у фотоклік-реакціях застосовують органічні азиди, які розпадаються до хімічно активних нітрєнів. Проте ці похідні є значно менш зручними, бо мають занадто коротку довжину хвилі фотолізу (250–280 нм), нижчу селективність і є вибухонебезпечними при виділенні та зберіганні.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Bioorthogonal_chemistry
2. Li Z. Tetrazole Photoclick Chemistry: Reinvestigating Its Suitability as a Bioorthogonal Reaction and Potential Applications *Angew / Z. Li, L. Qian, L. Li but other // Chem. Int. Ed. – 2016. – 55. – P. 2002–2006.*
3. Dubinsky L. Diazirine based photoaffinity labeling / L. Dubinsky, B. P. Krom, M. M. Meijler // *Bioorg. Med. Chem. – 2012. – 20. – P. 554–570.*

6.7. ВАЖЛИВІ ФОТОІЗОМЕРИЗАЦІЇ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

У розділі 6.1.1 розглянуто приклади оборотної таутомеризації органічних сполук у збудженому стані – зміни положення атомів Гідрогену в молекулі. Існують кілька широковживаних прикладів структурної фотоізомеризації, коли змінюється порядок і конфігурація зв'язків у молекулі, а зворотна реакція відбувається під впливом температури чи світла.

Першим варто назвати *транс-цис* ізомеризацію подвійних зв'язків у спряженій системі у збудженому стані молекули. Така ізомеризація характерна для всіх спряжених систем ланцюгового характеру. Це – оборотна реакція, під час якої змінюється положення максимуму у спектрі поглинання сполуки. Найбільшу популярність отримали похідні азабензену та його аналогу – стільбену, що пов'язано з синтетичною доступністю цих сполук. *транс*-Азабензен у розчині при опроміненні УФ світлом ($\lambda=320$ нм) перетворюється на *цис*-ізомер. Зворотне перетворення можна здійснити нагріванням розчину або опроміненням на довжині хвилі поглинання (420 нм).

На принципі *транс-цис* ізомеризації створено чимало молекулярних пристроїв. Наприклад, оснащений краун-циклами *транс*-азабензен (рис. 6.7) селективно зв'язує катіони натрію в ацетонітрильному розчині. При опроміненні УФ-світлом сполука перетворюється на *цис*-ізомер, який проявляє селективність до катіонів більшого радіусу: K^+ , Rb^+ і Cs^+ , оскільки два макроцикли тут зближуються у просторі й утворюють рецептор, комплементарний до розмірів катіонів великого радіусу.

Іншою поширеною в застосуваннях реакцією є оборотна фотоізомеризація спіропіранів у мероціани (рис. 6.8, [1]). Це перетворення має ряд переваг, порівняно зі згаданим вище. По-перше, за ним можна спостерігати візуально, оскільки під час реакції відбувається зміна кольору як забарвлення (жовтий – блакитний), так і флуоресценції розчину (зелений – червоний). По-друге, швидкість фотореакції, положення максимумів поглинання та флуоресценції, яскравість флуоресценції тут можна змінювати шляхом зміни природи замісників. Урешті, квантовий вихід фотоперетворення тут досягає 90 %.

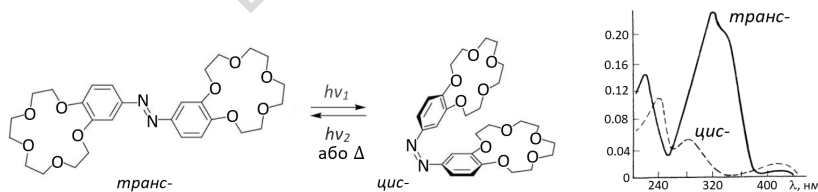


Рис. 6.7. *Транс-цис* ізомеризація похідного азабензену та спектри поглинання *транс*- і *цис*-ізомерів

Пряму реакцію проводять шляхом опромінення спіропірану зеленим світлом, а обернену – оранжевим, або ж нагрівають розчин сполуки. Зміну кольору сполуки при освітленні називають фотохромізмом, а самі сполуки – фотохромними.

На основі цієї фотореакції створено чимало фоточутливих матеріалів і наночастинок. Спіропірани широко застосовують у створенні молекулярних пристроїв для дослідження біосистем [1], де експлуатують не лише суттєві відмінності в кольорах поглинання та випромінювання, але й значну різницю в ефективних розмірах ізомерних молекул і простоту хімічної модифікації їхньої структури.

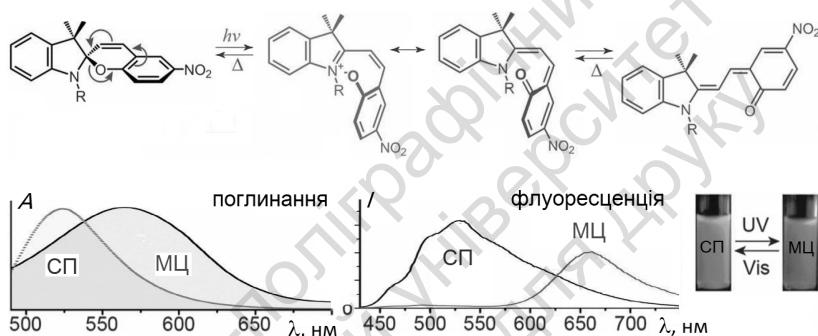


Рис. 6.8. Механізм фотоізомеризації спіропіранів у мероціани [1]. Електроноакцепторний замісник NO_2 полегшує розкриття піранового циклу. Унизу – спектри поглинання та флуоресценції спіропіранової (СП) і мероціанінової (МЦ) форм, а також фотографії розчинів кожної з форм під УФ опроміненням

Ще одним перетворенням, яке заслуговує уваги, є оборотна фотоциклізація діарилетенів. Дослідженню цієї реакції та створенню нових аналогів напевно було присвячено найбільше зусиль [2]. Фотоциклізація діарилетенів вивчалась уже давно на прикладі циклізації *цис*-стільбену та *цис*-азабензену. Проте в названих випадках квантовий вихід циклічного продукту був невисоким унаслідок домінування *транс*-ізомеризації, а утворений циклічний продукт легко окиснювався до фенантрени. Домінування *транс*-ізомеризації позбавились, зафіксувавши *цис*-ізомер п'ятичленним циклом. Стабільності цього фрагменту

у фотореакціях досягли, вичерпно профлуорувавши цикл. Перебором численних варіантів синтезованих сполук було знайдено, що 2-метилтіофенові ядра з боків алкену дають найкращий квантовий вихід продукту фотоциклізації (>50 %, рис. 6.9). Для замісників R існують широкі можливості варіації, у тому числі й з метою подовження спряженого ланцюга молекули.

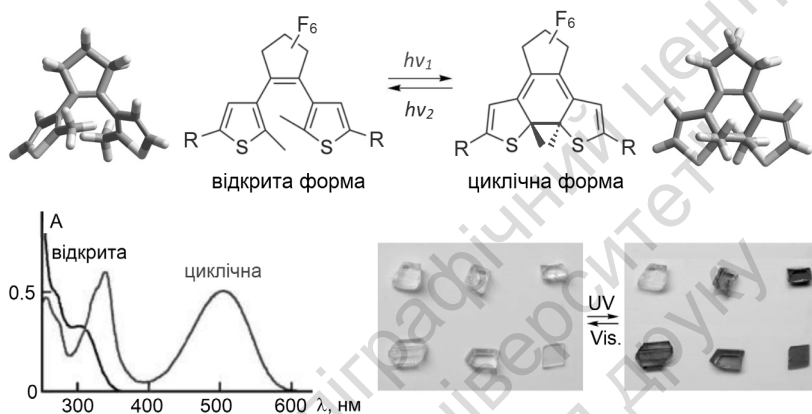


Рис. 6.9. Фотоциклізація діарилетенів [2]. AM1-моделі відкритої (ліворуч) і циклічної форми (праворуч). Унизу: спектри поглинання та фото кристалів відкритої й циклічної форм сполук із замісниками різної природи: R=H, CH₃, C₆H₅, C₆H₅NO₂ тощо

Відкрита форма таких діарилетенів є непланарною (рис. 6.9), тіофенові ядра – ароматичними, унаслідок чого фронтальні орбіталі ВЗМО – НВМО молекули віддалені одна від одної за енергією, і така сполука поглинає світло в УФ діапазоні. Циклічна форма є більш планарною, стабілізація основного стану за рахунок ароматичності циклів зникає, фронтальні орбіталі наближені, унаслідок чого сполука поглинає світло у видимому діапазоні довжин хвиль.

На відміну від спіропіранів і азобензенів, ізомеризація діарилетенів (пряма й оборотна) не відбувається під впливом температури, а лише під впливом світла. Фотоциклізація діарилетенів приводить до незначних змін ефективного об'єму молекули, міжатомних відстаней і величин двограних кутів (рис. 6.9). Незначні зміни в ефективному об'ємі молекули є неоліком для ряду практичних застосувань, проте цей недолік має й переваги,

бо приводить до збереження високих значень квантового виходу фотоізомеризації у в'язких середовищах, таких як кристалічні й полімерні матриці тощо.

Перевагами діарилетенів скористалися українські науковці в дизайні нового антимікробного засобу – циклічного пептиду, який є структурним аналогом антибіотика грамїцидину S [3]. Дослідники замінили кілька амінокислот у пептиді на нециклічну форму діарилетену. При опроміненні розчину утворювалася циклічна форма діарилетену, конформація пептиду наближалася до конформації природного грамїцидину S, і пептид набував антимікробної активності.

На завершення цієї теми варто зауважити, що фотохромні діарилетени мають ряд практично цінних застосувань [2].

Список літератури

1. Klajn R. Spiropyran-based dynamic materials / R. Klajn // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – 43. – P. 148–184.
2. Irie M. Photochromism of Diarylethene Molecules and Crystals: Memories, Switches, and Actuators / M. Irie, T. Fukaminato, K. Matsuda, S. Kobatake // *Chem. Rev.* – 2014. – 114. – P. 12174–12277.
3. Babii O. Controlling Biological Activity with Light: Diarylethene-Containing Cyclic Peptidomimetics / O. Babii, S. Afonin, M. Berditsch but other // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – 53. – P. 3392–3395.

Розділ 7

ПЕРИЦИКЛІЧНІ РЕАКЦІЇ

У попередніх розділах розглядалися реакції гетеролітичного й гомолітичного типу. Перші з них супроводжуються утворенням нового зв'язку за участі пари електронів, або ж таким розривом ковалентного зв'язку, коли пара електронів залишається біля одного з атомів, що його утворювали. Гетеролітичні реакції напорочуд чутливі до таких характеристик середовища як полярність і поляризованість. Гомолітичні реакції відбуваються за участі вільних радикалів – молекул або іонів, що містять неспарений електрон. Вони є нечутливими до параметрів полярності середовища. У гомолітичних реакціях швидкість взаємодії більше залежить від концентрації вільних радикалів і від в'язкості розчину.

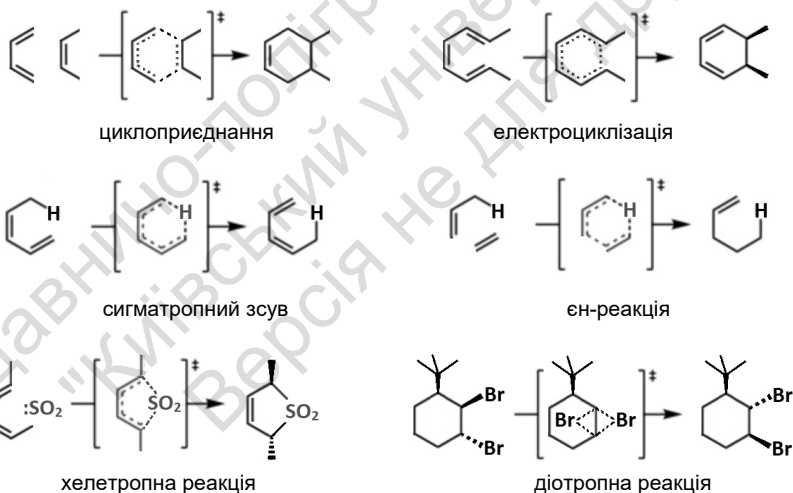


Рис. 7.1. Приклади перициклічних реакцій

Існує третій тип – перициклічні реакції ненасичених сполук, швидкість яких не є залежною ані від полярності середовища, ані від концентрації вільних радикалів [1]. У перициклічних ре-

акціях відбувається узгоджене (часто – синхронне) утворення кількох нових ковалентних зв'язків з одночасним розривом інших ковалентних зв'язків у перехідному циклічному стані (рис. 7.1). Синхронне зміщення електронів по орбіталям у циклі дає додаткову стабілізацію перехідного стану, що уможливорює перициклічну реакцію бо приводить до зменшення енергії активації. Перициклічні реакції характеризуються високою регіо- та стереоспецифічністю. Просторова будова продукту тут визначається симетрією валентних орбіталей реагентів, унаслідок чого зміна симетрії орбіталей молекули при поглинанні фотона приводить до зміни симетрії продукту реакції.

Перициклічні реакції поділяють на шість типів: циклоприєднання, електроциклізація, сигматропні зсуви, реакції з перенесенням груп (π -реакції), а також хелетропні й діотропні перетворення. Оскільки в більшості випадків перициклічні реакції є оборотними та змінюють напрямок при підвищенні температури, щоразу існує зворотний процес – ретро-реакція.

Список літератури

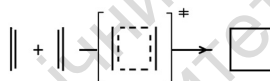
1. https://en.wikipedia.org/wiki/Pericyclic_reaction

7.1. Реакції циклоприєднання. Циклоприєднання [2+2]

Циклоприєднанням називають перициклічну реакцію, у якій дві ненасичені молекули утворюють циклічний аддукт [1]. Утворення аддукту відбувається через циклічний перехідний стан, з узгодженим зміщенням електронів по молекулярним орбіталям (рис. 7.1). Механізм реакції не вимагає участі нуклеofilів чи електроfilів, проте швидкість циклоприєднання помітно зростає, коли один із реагентів містить π -електронодефіцитну систему зв'язків, а інший – електронозбагачену. Бо в такому разі збільшується час життя донорно-акцепторного комплексу реагентів, що збільшує ймовірність їхньої взаємодії. Реакції циклоприєднання класифікують за кількістю атомів у кожному з реагентів, які надалі утворюють цикл. Зараз відомі [2+2], [3+2], [4+2], [4+3], [4+4], [6+4], [2+2+2] циклоприєднання. Важливим є

те, що в кожному разі кількість валентних електронів, що беруть участь у перетворенні є парною: $4n$ або $4n+2$ (де $n=0, 1$ або 2). У випадку участі $4n+2$ електронів реакція відбувається самочинно та прискорюється при нагріванні. У випадку участі $4n$ електронів симетрія молекулярних орбіталей реагентів така, що циклічний продукт не може утворитися самочинно. У цьому разі циклоприєднання здійснюють шляхом переведення одного з реагентів у збуджений стан при опроміненні ультрафіолетом. Конфігурація молекулярних орбіталей у збудженому стані сприяє утворенню циклічної сполуки. Розглянемо приклади таких реакцій і симетрію молекулярних орбіталей реагентів, що взаємодіють.

Загальна схема реакції:



Щоб зрозуміти, чому циклоприєднання $[2+2]$ відбувається лише при опроміненні реакційної суміші світлом, варто проаналізувати будову π -системи молекулярних орбіталей реагентів. π -Орбіталі є результатом взаємодії атомних p -орбіталей і зберігають їхню електронну симетрію. У випадку зв'язувальних орбіталей частки однакового знаку (на рисунку позначені однаковим кольором) зближені у просторі та створюють притягання атомів один до одного. У антизв'язувальних орбіталях ці частки перебувають із різних сторін від σ -зв'язку й генерують відштовхування атомів (рис. 7.2). В основному стані молекули S_0 два валентні електрони π -зв'язку перебувають на вищій заселеній молекулярній орбіталі (ВЗМО), а наступна за енергією молекулярна орбіталь є вільною від електронів (НВМО).

Утворення зв'язку між двома молекулами є результатом переміщення валентних електронів однієї молекули на вільні орбіталі іншої. У випадку молекул алкену у стані S_0 таке є можливим лише з одного боку молекул, що зблизилися, бо з іншого боку в контакті перебувають їхні частки орбіталей протилежних знаків, які відштовхуються між собою (рис. 7.2). Отже, дві молекули алкену у стані S_0 можуть утворити ланцюговий, а не циклічний аддукт, що й спостерігається на практиці.

При поглинанні фотону молекула алкену переходить у збуджений S_1 стан, коли її валентний електрон заселяє НВМО. Така збуджена молекула набуває здатності краще притягатись до незбуджених молекул алкену, бо її електрон здатен заселяти НВМО останніх, а звільнена ВЗМО здатна приймати їхні електрони. Симетрія орбіталей дозволяє здійснювати такий обмін електронами одночасно з обох кінців π -системи молекули (рис. 7.2).

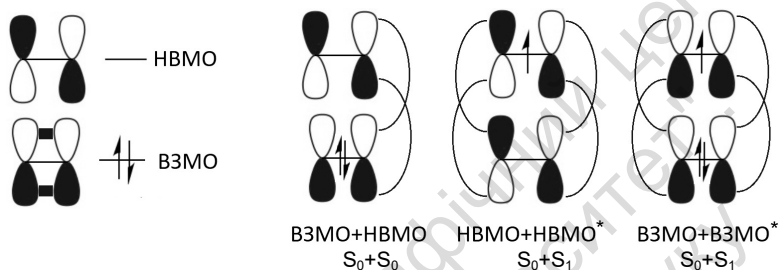
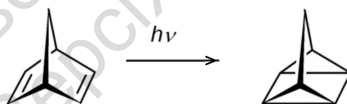


Рис. 7.2. Конфігурація орбіталей алкену та варіанти їхньої взаємодії для збудженої та незбудженої молекул алкену

Отже, при взаємодії збудженої молекули алкену з незбудженою утворюється досить міцний комплекс типу донор електронної пари – акцептор електронної пари, а далі – їхній циклічний аддукт. Наскільки легко відбувається циклоприєднання $[2+2]$ демонструє перетворення норборнадієну у стерично напружену сполуку – квадрициклан:



Циклоприєднання $[2+2]$ є надзвичайно поширеною у природі фотохімічною реакцією. Кожен алкен у розчинах чи в кристалічному стані є здатним до утворення циклобутанової похідної при опроміненні у випадку, коли відсутні просторові перешкоди. Із цієї причини кристали органічних барвників лінійної природи варто тримати в темноті. Корична кислота, при опроміненні ультрафіолетом, утворює численні стереоізмери труксилової та труксинової кислот (рис. 3). Як наслідок, усі згадані сполуки є поширеними в рослинному світі.

В органічному синтезі реакція циклоприєднання [2+2] широко використовується для отримання різних похідних циклобутану. Алкени з електроноакцепторними замісниками здатні вступати в реакцію без застосування опромінення – за "термічним" механізмом. Так само поведуть себе всі алкени у присутності кислот Льюїса. Проте розгляд цих механізмів не є метою цього розділу.

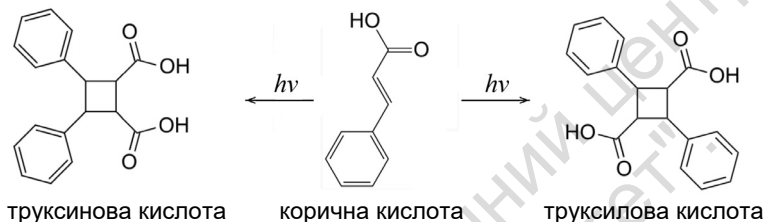


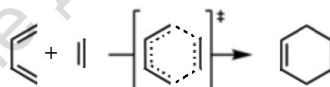
Рис. 7.3. Фотоциклізація коричної кислоти

Список літератури

1. <https://en.wikipedia.org/wiki/Cycloaddition>

7.2. Циклоприєднання [4+2]

Загальна схема реакції:



Циклоприєднання [4+2] є добре відомим хімічним перетворенням під назвою реакція Дільса – Альдера. У ній 1,3-дієн взаємодіє з алкеном (дієнофілом), утворюючи похідну циклогексену. Наявність кількох електроноакцепторних груп в алкені значно збільшує тривалість життя комплексу реагентів типу ДЕП-АЕП і цим пришвидшує їхню взаємодію. Стеричні ефекти замісників у дієні й алкені свідчать про те, що реакція відбувається з утворенням циклічного перехідного стану. У наведених прикладах (рис. 7.4) показано, як конфігурація кратних зв'язків сповільнює або прискорює реакцію, що є наслідком низької та високої заселеності конфірації дієну, у якій відбувається хімічна взаємодія. Циклопентадієн реагує найшвидше, оскільки він на

100 % існує в конформації, яка є оптимальною для утворення циклічного перехідного стану.

Важливим свідченням утворення комплексу типу ДЕП-АЕП у [4+2] приєднанні заміщених алкенів до циклічних дієнів є утворення продукту *ендо*-конфігурації в умовах кінетичного контролю (рис. 7.5.) При підвищенні температури зростає кількість *екзо*-аддукту, що вказує не лише на його термодинамічну стабільність, але й на те, що утворення *екзо*-аддукту відбувається при частковому руйнуванні комплексу реагентів, коли площини молекул дієну й алкену є зміщеними одна відносно одної.

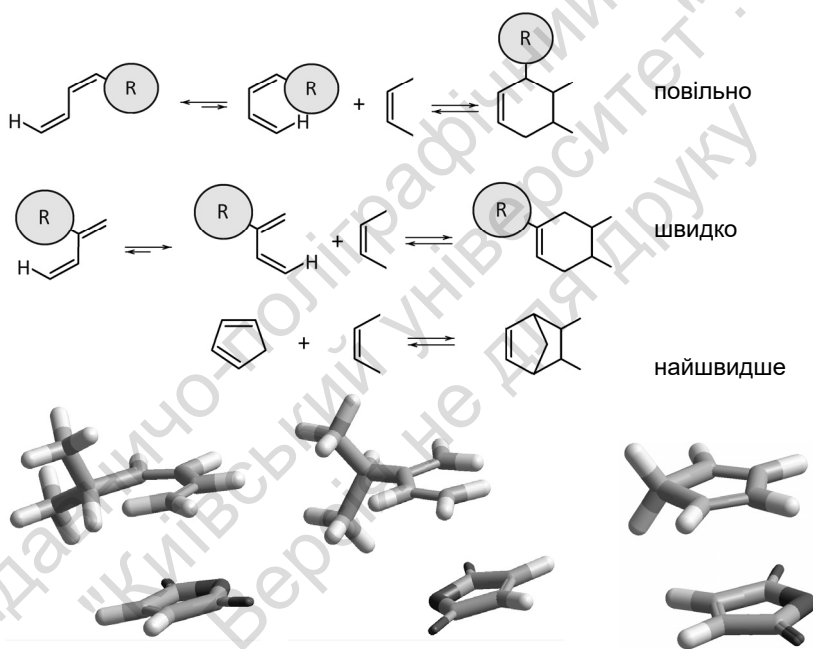


Рис. 7.4. Конформаційна рівновага та просторова будова заміщених і циклічних дієнів у реакції циклоприєднання [4+2].

Унизу: ММ+ моделі донорно-акцепторних комплексів відповідних дієнів з алкеном (малеїновим ангідридом)

Порівняння конфігурацій фронтальних орбіталей дієну та алкену дає пояснення, чому циклоприєднання [4+2] є "термічним" і відбувається без фотоактивації. Чотири *p*-орбіталі атомів Кар-

бону утворюють чотири молекулярні орбіталі дієну (рис. 7.6.). За енергією вони розташовуються в порядку зменшення кількості зон перекривання атомних орбіталей. Зони перекривання створені орбіталями, що мають поряд частки однакової симетрії. Наявні чотири електрони заселяють орбіталі, що розташовані найнижче. Так формуються вища заселена та нижча вакантна молекулярні орбіталі.

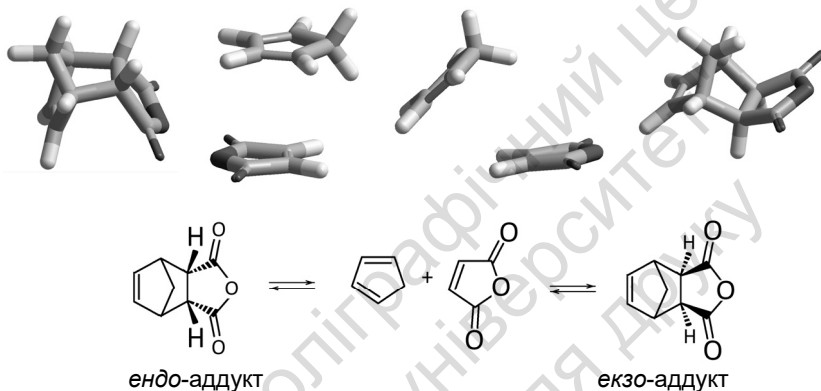


Рис. 7.5. Конформації комплексів циклопентадієну з малеїновим ангідридом і їхніх *ендо*- і *екзо*-аддуктів.
Схема утворення аддуктів

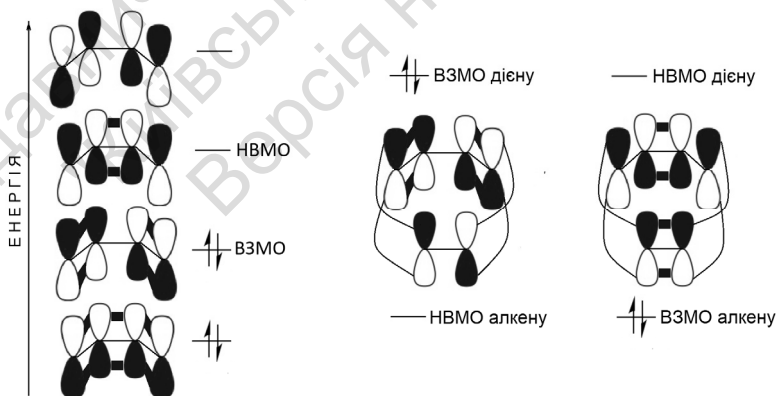


Рис. 7.6. Конфігурація й заселеність електронами орбіталей 1,3-дієну.
Праворуч – варіанти взаємодії ВЗМО – НВМО дієну та алкєну

При зближенні молекул алкену й дієну у просторі відбувається взаємодія їхніх молекулярних орбіталей, яка виражається в тому, що електрони донорної молекули частково заселяють орбітали акцепторної. Частіше акцепторні групи містить алкен, саме тому він є акцептором електронів. У такому разі ВЗМО дієну і НВМО алкену зближаються за енергією, що й забезпечує переміщення електронної густини на НВМО (рис. 7.7а). У цьому й полягає природа донорно-акцепторних взаємодій між молекулами. Коли ж акцепторні групи містить дієн, тоді він виступає акцептором електронів алкену (рис. 7.7б). Така донорно-акцепторна взаємодія відбувається одночасно для всіх прикінцевих атомів алкену й дієну, оскільки симетрія їх ВЗМО та НВМО дозволяє це зробити (рис. 7.6). Як наслідок, реалізується циклічний перехідний стан і далі утворюється циклічна сполука.

Циклоприєднання [4+2] має широке застосування в органічному синтезі, оскільки значна кількість сполук, здатних реагувати за цією схемою, уможлиблюють отримання ще більшої кількості складних циклічних і каркасних похідних, які мають перспективу до практичного застосування [1].

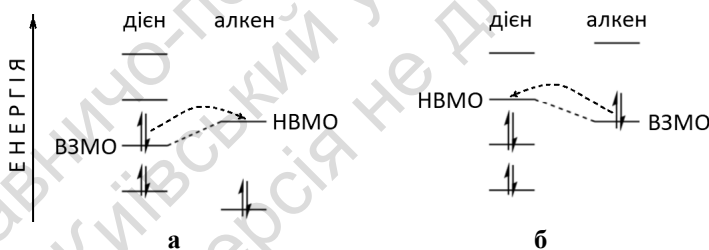


Рис. 7.7. Відносне розташування ВЗМО і НВМО дієну й алкену у випадках, коли алкен (а) або дієн (б) містять електроноакцепторні замісники. Штрихом указано напрямок переміщення електронної густини при утворенні донорно-акцепторного комплексу

Список літератури

1. Nicolaou K. C. The Diels-Alder reaction in total synthesis / K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – 41. – P. 1668–1698.

7.3. ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ [3+2]

Загальна схема реакції:

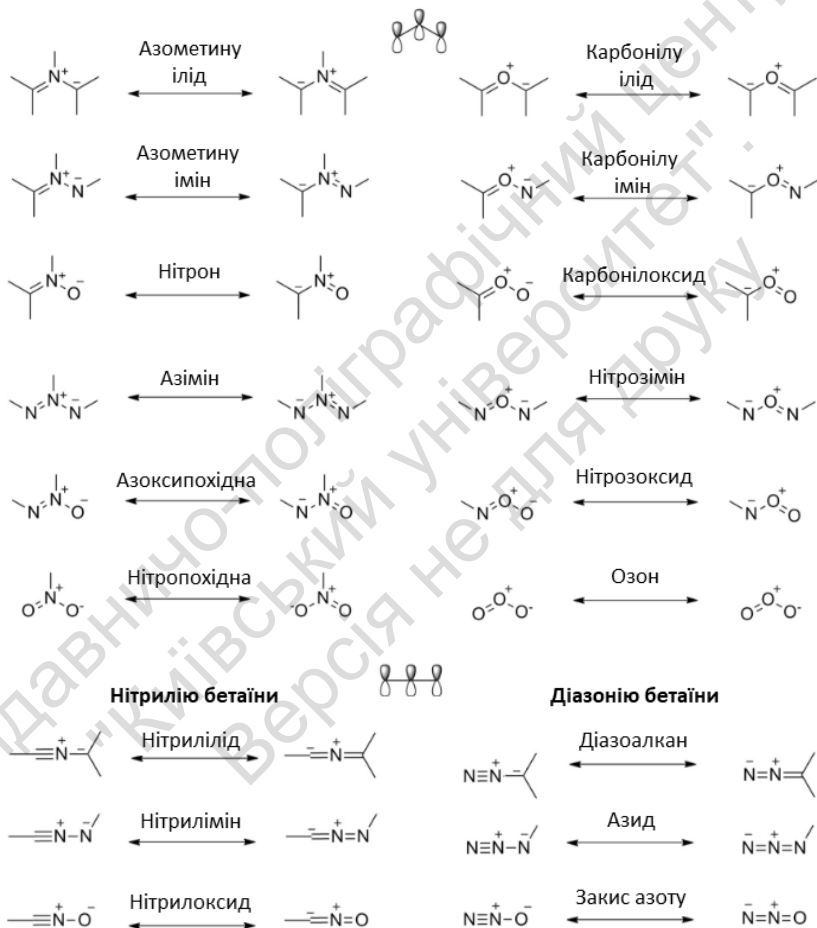
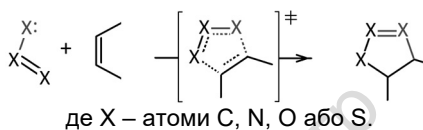


Рис. 7.8. Приклади 1,3-диполів алільної (вгорі) і пропаргільної (внизу) будови в реакціях циклоприєднання [3+2] [1]

Циклоприєднання [3+2] ще називають 1,3-дипольним приєднанням, а алкен у цій реакції – дипольофілом. Ця перициклічна реакція є зручним шляхом до численного сімейства похідних п'ятичленних гетероциклічних сполук, і тому має широке застосування в органічному синтезі. У циклоприєднанні [3+2] задіяно шість електронів. Отже, за кількістю електронів, що беруть участь у перетворенні воно є аналогом циклоприєднання [4+2]. І тут теж немає потреби застосовувати фотоактивацію, бо взаємодія прискорюється при нагріванні. За своїми властивостями триатомний диполь $X=X-X$: може бути електронodefіцитним або електронозбагаченим (рис. 7.8).

Ця властивість визначає міцність і час життя донорно-акцепторного комплексу диполя з алкеном. Як наслідок, електронodefіцитні диполі швидше взаємодіють із електронозбагаченими алкенами й навпаки (рис. 7.9). Електронodefіцитними є нітрогено- й особливо – оксигеновмісні диполі, тоді як диполі з негативним зарядом на атомі Карбону є електронозбагаченими. Для диполів, які за електронodefіцитом близькі до алкенів, спостерігається прискорення реакції за наявності супрамолекулярної взаємодії між замісниками.

Розглянемо симетрію орбіталей у циклоприєднанні [3+2]. 1,3-Дипольна молекула має 4 електрони, які беруть участь у реакції, і два з них належать до неподіленої електронної пари третього атома. У разі симетричності диполя (азометину ілід, озон) друга і третя орбіталі є еквівалентними за енергією. Проте згідно із законами взаємодії осциляторів вони утворюють дві різні за енергією орбіталі, нижня з яких стає ВЗМО, а верхня – НВМО (рис. 7.10). Симетрія ВЗМО узгоджується із симетрією НВМО алкену, що й уможливує "термічний" механізм циклоприєднання.

Серед численних прикладів практичного застосування таких реакцій насамперед варто згадати циклоприєднання Х'юстена – взаємодію органічних азидів із похідними ацетилену. У присутності солей міді(I) така взаємодія в більшості випадків відбувається за кімнатної температури кількісно, унаслідок чого вона отримала назву "клік-реакції". А при використанні циклооктину – просторово напруженої сполуки, каталізатор не потрібний.

бен взагалі (реакція Шарплесса – Мельдаля). Як наслідок, цю реакцію широко застосовують у біокон'югації – для хімічної модифікації білків і нуклеїнових кислот у фізіологічних умовах водного середовища.

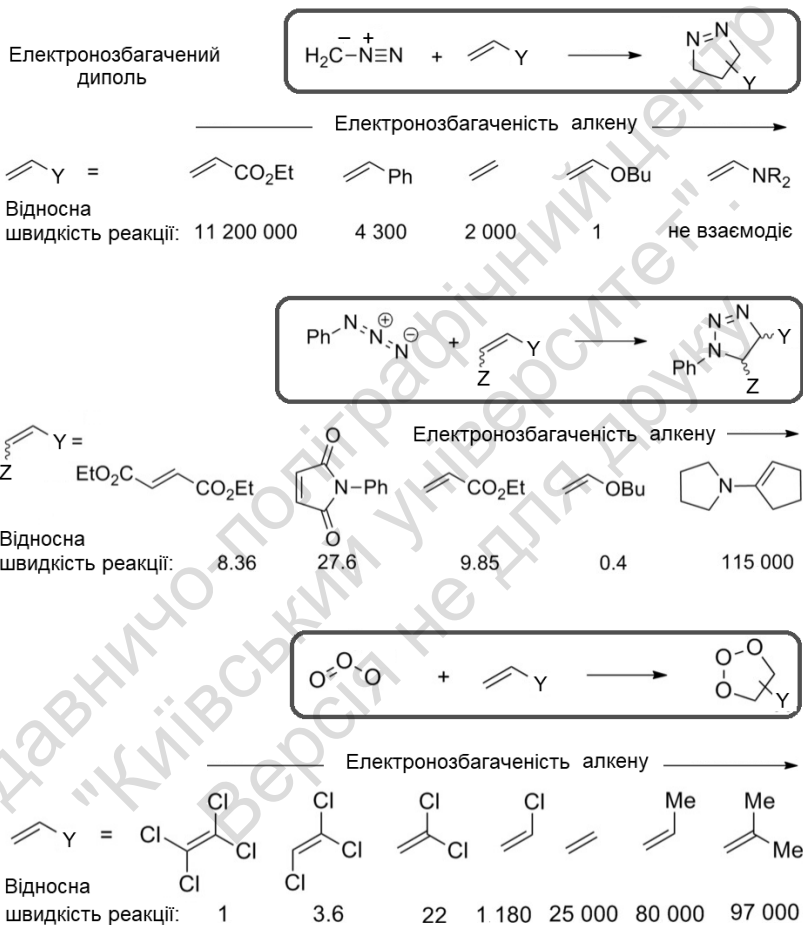


Рис. 7.9. Залежність швидкості реакції циклопрієднання [3+2] від електронозбагаченості алкену [1]

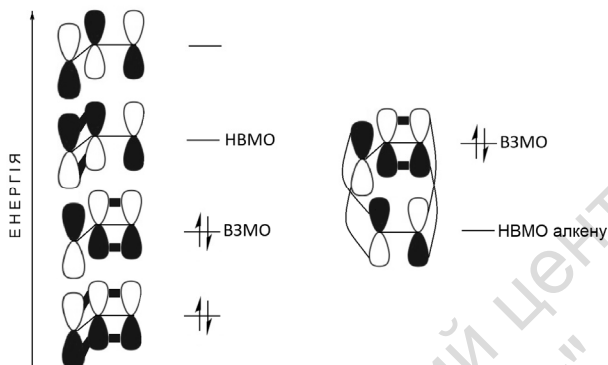
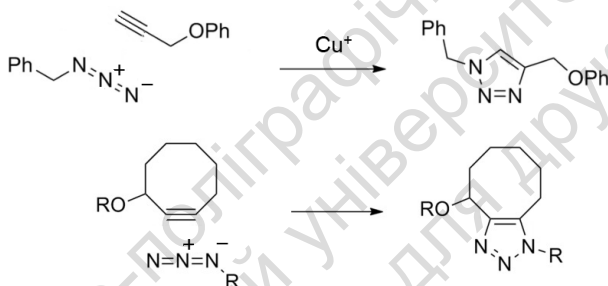
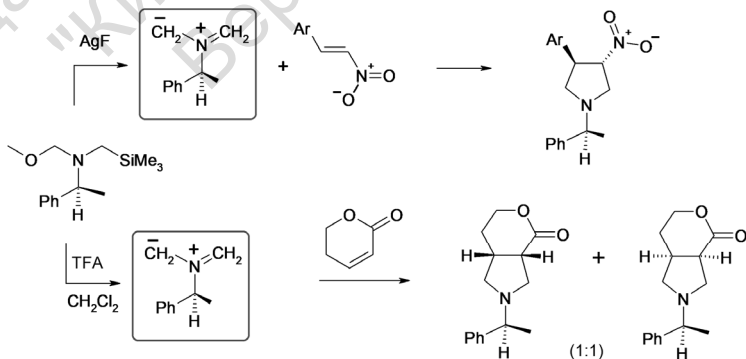


Рис. 7.10. Конфігурація орбіталей у циклоприєднанні [3+2]



Циклоприєднання [3+2] як і більшість перициклічних реакцій характеризується високою стереоселективністю, унаслідок чого тут стає можливою асиметрична індукція. Як приклад можна навести застосування азометинових ілідів [2] у синтезі хіральних похідних піролідину [3].



Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/1,3-Dipolar_cycloaddition
2. https://en.wikipedia.org/wiki/Azomethine_ylide
3. Ярмольчук В. С. Дослідження реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів до активованого С=C-зв'язку / В. С. Ярмольчук : дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук. – К., 2016.

7.4. Циклоприєднання [4+4]

Конфігурація молекулярних орбіталей дієну свідчить про те, що циклоприєднання [4+4] має відбуватися лише при фотоактивації реагентів, коли НВМО збудженої молекули заселяється електроном і цим уможливується її взаємодія з НВМО незбудженого дієну (рис. 7.11). На ВЗМО збудженої молекули при цьому з'являється вакансія для заселення її електронами незбудженої молекули. Таке теоретичне припущення повністю справджується на практиці.

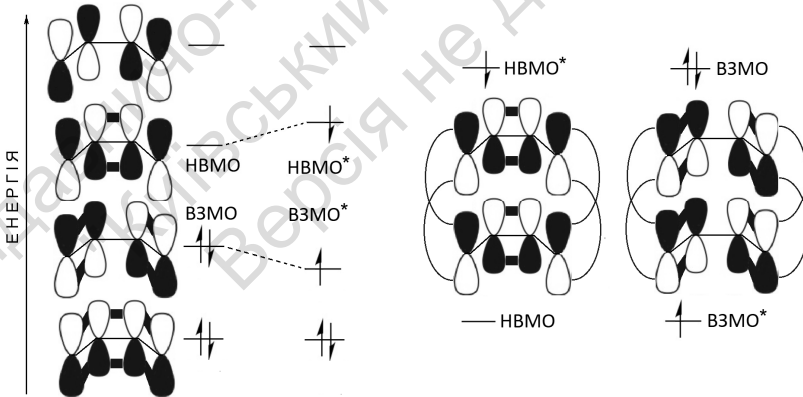


Рис. 7.11. Конфігурація орбіталей дієну, розподіл електронів по орбіталях у незбудженій і збудженій* молекулах і симетрія їхніх фронтальних орбіталей

Першим прикладом циклоприєднання [4+4] є димеризація антрацену, яку було описано 80 років тому (рис. 7.12). Надалі були знайдені інші численні приклади цієї регіо- і стереоспецифічної реакції, яка з високими виходами приводить до утворення каркасних сполук, що містять восьмичленний цикл [1]. Серйозною вадою у її практичному застосуванні є конкуренція циклоприєднання [2+2], яке теж потребує фотоактивації і для простих дієнів проходить зі значно більшою швидкістю, бо має менш жорсткі вимоги щодо геометрії перехідного стану. Циклоприєднання [4+4] домінує лише у випадках, коли для реакції [2+2] виникають стеричні перешкоди, наприклад, при внутрішньомолекулярній циклізації (рис. 7.12).

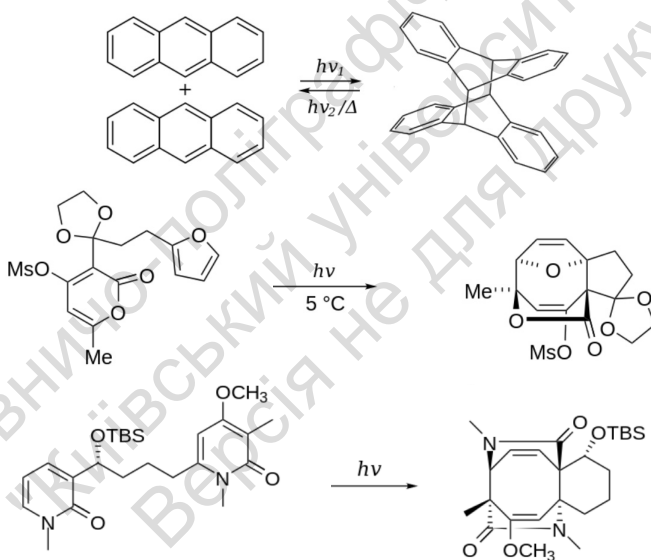


Рис. 7.12. Приклади реакцій циклоприєднання [4+4]

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/4%2B4_Photocycloaddition

7.5. Циклоприєднання [6+4]

У циклоприєднанні [6+4] беруть участь дієн і триєн – дві громіздкі спряжені системи, які можуть заселяти велике число конформацій у розчинах. Як і у випадку [4+4], циклоприєднання [6+4] накладає жорсткі вимоги щодо конформаційного стану молекул дієну й особливо – триєну, унаслідок чого реакція стає можливою лише для циклічних триєнів, де зручна для взаємодії конформація π -системи є заселеною на 100 %. Похідні тропону і фульвену є характерними прикладами таких сполук, які з високими виходами утворюють продукти циклоприєднання [6+4] (рис. 7.13, [1]).

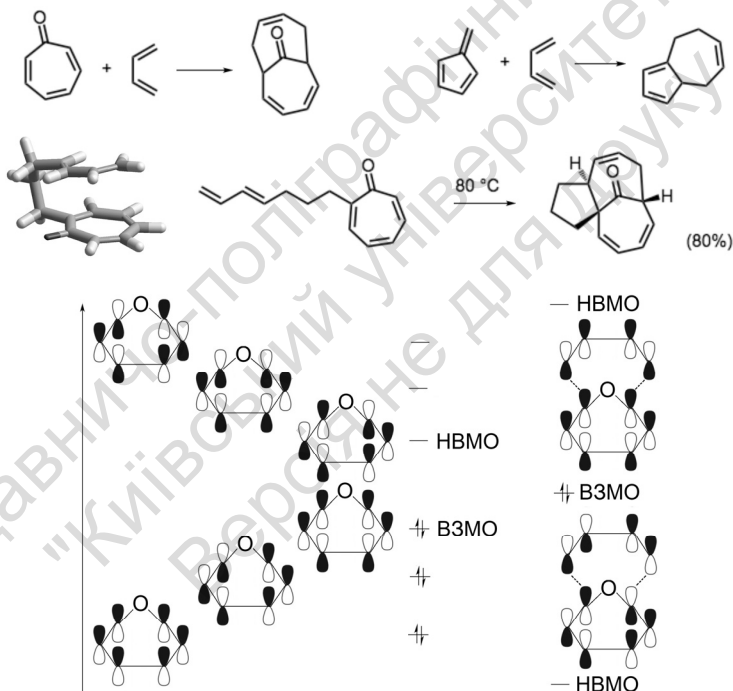


Рис. 7.13. Приклади реакцій циклоприєднання [6+4].

Показано ММ+ модель гептадієнілтрополону.

Конфігурація орбіталей триєну та симетрія взаємодії фронтальних орбіталей дієну і триєну у циклоприєднанні [6+4]

Планарність π -системи триєну сприяє циклоприєднанню ще й тим, що міцність і час життя комплексу дієн-триєн у цьому разі зростає. Акцепторні замісники в одному з реагентів теж прискорюють реакцію з тих самих причин. Наявність будь-яких замісників у точках циклоприєднання створює просторові перешкоди, із фатальним зниженням виходу бажаного продукту. При цьому домінує реакція циклоприєднання [4+2], яка є менш чутливою до просторових перешкод, у тому числі до заселеності конформацій дієну та триєну. У такому разі лише внутрішньо-молекулярне перетворення може дати продукт циклоприєднання [6+4] (рис. 7.13, останній приклад).

Симетрія фронтальних орбіталей реагентів відповідає такій, що не потребує фотоактивації (рис. 7.13). Ураховуючи жорсткі вимоги до просторової орієнтації реагентів у комплексі, стереоселективність циклоприєднання [6+4] надзвичайно висока. Циклічні дієни з високими виходами утворюють *екзо*-продукти (рис. 7.14). Метало-катализ хрому трикарбонілом $\text{Cr}(\text{CO})_3$ у цій реакції з високою стереоселективністю приводить до *ендо*-продукту.

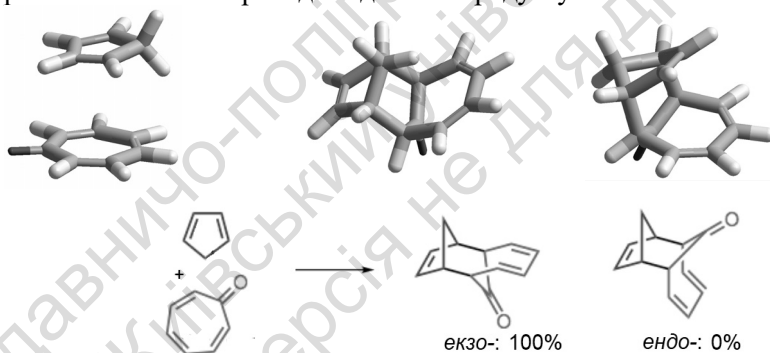


Рис. 7.14. ММ+ моделі донорно-акцепторного комплексу трополону з циклопентадієном та *екзо*- і *ендо*-продуктів циклоприєднання [6+4]

Така властивість є значною перевагою реакції, бо вона уможли-влює отримання хіральних продуктів складної будови, отримання яких іншими методами є неможливим або занадто трудомістким.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/6%2B4_cycloaddition

7.6. ЕЛЕКТРОЦИКЛІЧНІ РЕАКЦІЇ

Електроциклічною називають таку перициклічну реакцію, у якій перегрупування зв'язків у спряженій π -системі приводить до замикання циклу на кінцях цієї системи й навпаки – розмикання циклу супроводжується змінами у π -системі спряження. Стереоспецифічність таких реакцій надзвичайно висока. Вона визначається конфігурацією фронтальних орбіталей сполуки. Наприклад, *цис*-1,4-диметилциклобутен-2 при нагріванні утворює 2-*цис*-4-*транс*-гексадієн, а *транс*-1,4-диметилциклобутен-2 дає 2-*транс*-4-*транс*-гексадієн (рис. 7.15). 2,6-*Транс*-4-*цис*-октатриєн при нагріванні утворює *цис*-1,6-диметилцикло-гексадієн-2,4, а при освітленні – *транс*-1,6-диметилцикло-гексадієн-2,4. *Транс, транс*-похідні дивінілкетону при нагріванні з кислотами Льюїса утворюють виключно *транс*-заміщені циклопентенони.

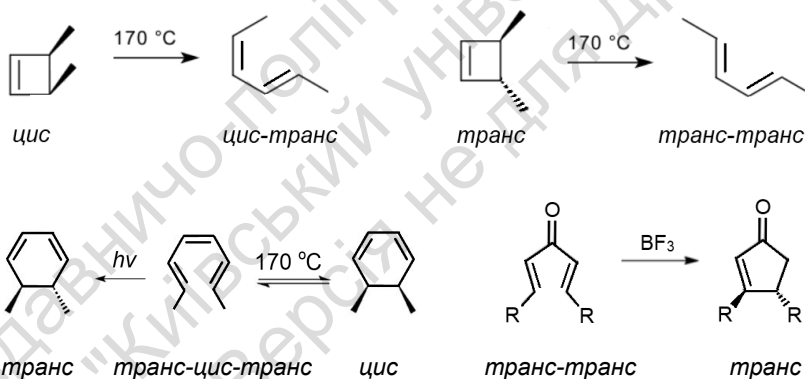


Рис. 7.15. Приклади електроциклічних реакцій

Як конфігурація фронтальних орбіталей дієну визначає просторову будову продукту циклізації демонструє рис. 7.16. Нова σ -орбіталь може утворитися лише з тих часток ВЗМО, які мають однаковий знак (на рисунку вони позначені однаковим кольором).

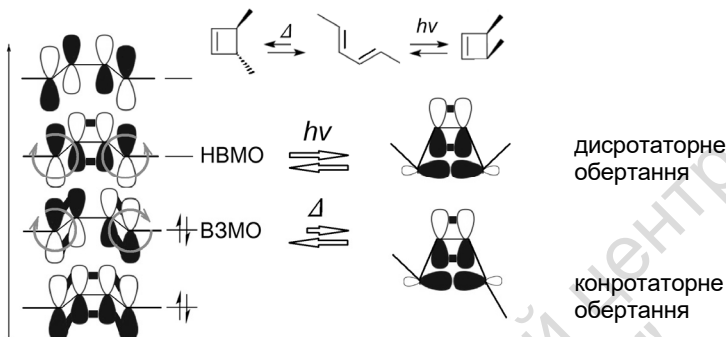


Рис. 7.16. Симетрія орбіталей дієну й будова продукту електроциклічної реакції при фотохімічній і термічній активації

Ураховуючи симетрію ВЗМО, кожна з її прикінцевих часток для цього повинна повернутися навколо σ -зв'язку в один бік: за годинниковою стрілкою або проти (обертання орбіталей в одному напрямку називають конротаторним). Під час такого повороту і відбувається синхронний перерозподіл електронів по новим σ - і π -орбіталям.

У випадку переходу дієну у збуджений стан на орбіталь НВМО заселяється електрон, і саме вона визначає будову продукту електроциклізації. Для утворення σ -зв'язку її прикінцеві частки мають повернутись у протилежних напрямках (дисротаторне обертання).

При розмиканні циклобутену все відбувається в зворотному порядку. Діє правило: σ -орбіталь має розірватись таким чином, щоб конфігурація утворених із неї π -орбіталей відповідала симетрії ВЗМО. Для цього в термічній реакції повинен відбутися конротаторний поворот частин σ -орбіталі, а у фотохімічній, де вища зайнята орбіталь має конфігурацію НВМО – дисротаторний.

У випадку термічної циклізації 2,6-*транс*-4-*цис*-окта триєну конфігурація ВЗМО є такою, що вимагає дисротаторного обертання прикінцевих часток π -орбіталей (рис. 7.17). Поворот кінців молекули у протилежні боки й пояснює утворення *цис*-продукту. При фотохімічній циклізації електрона-

ми заселяється НВМО, і її симетрія для утворення циклу вимагає конротаторного обернення. Утворюється *транс*-диметилциклогексадієн.

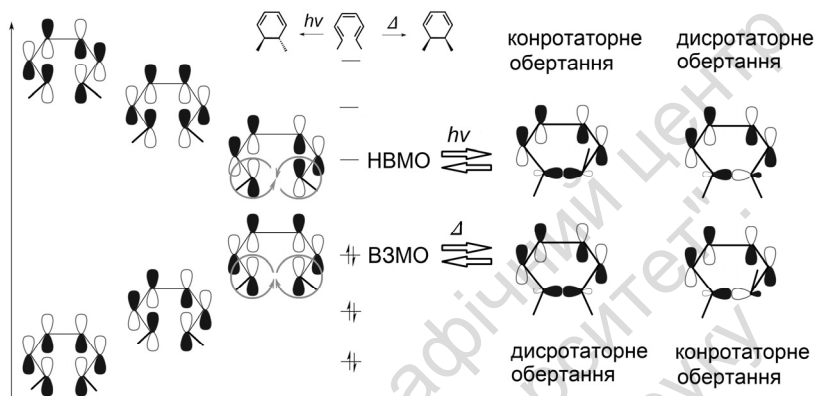
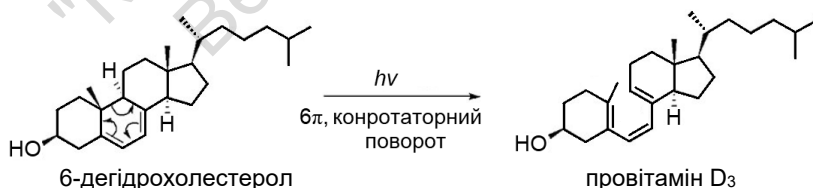


Рис. 7.17. Симетрія орбіталей триєну й будова продукту електроциклічної реакції при фотохімічній і термічній активації

Унаслідок високої стереоселективності електроциклічні реакції мають широке застосування в синтезі хіральних сполук складної будови [1]. Вони є поширеними і в природі. Наприклад, ультрафіолетові промені викликають фотохімічне перетворення 6-дегідрохолестеролу у провітамін D₃ у шкірі людини. За своєю електронною природою воно відповідає фотохімічному розмиканню циклу в 1,6-заміщеному циклогексадієні-2,4.



Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Electrocyclic_reaction

7.7. СИГМАТРОПНІ ЗСУВИ ЗАМІСНИКІВ У π -СИСТЕМІ

Сигматропними зсувами називають внутрішньомолекулярні перегрупування, під час яких атом Гідрогену або окрема група атомів переміщується з одного кінця π -системи зв'язків до іншого. Як і інші перициклічні реакції, сигматропні зсуви характеризуються високою стереоселективністю і відбуваються при освітленні або при нагріванні вище 180–200 °С із молекулами, що перебувають у синглетному стані. Нагрівання й освітлення приводять до утворення продуктів різної будови. Часто під впливом одного зі згаданих чинників виникають просторові перешкоди, які блокують реакцію. Наступні приклади демонструють найбільш відомі сигматропні перегрупування, де перетворення проходить через утворення шестичленного перехідного стану.

Окрім шестичленного, відомі зсуви з чотири- та восьмичленным перехідним станом. Щоб спрогнозувати їхній результат, варто розглянути симетрію фронтальних орбіталей відповідних π -систем, із урахуванням електронів і симетрії σ -орбіталі групи, що зазнає зміщення.

У випадку [1,3]-зсуву триатомна система має три розташовані паралельно орбіталі, на яких розміщується чотири електрони (рис. 7.18). Атом групи, що зсувається, позначено сферою). У найнижчій за енергією орбіталі всі орбіталі є спряженими, у найвищій – спряження повністю відсутнє. Заселена електронами орбіталь ВЗМО має таку симетрію, що при зсуві атомна група має пройти довгий шлях і переміститись на інший бік площини молекули (антараповерхневий зсув).

Симетрія орбіталей робить термічно активовані [1,3]-зсуви атома Гідрогену неможливими. Прикладів таких зсувів не існує. У той же час вони існують для атома Карбону, σ -орбіталей якого має частки протилежних знаків. Якщо карбоновмісна група є хіральною, то її зсув відбувається з оберненням конфігурації хірального центру:

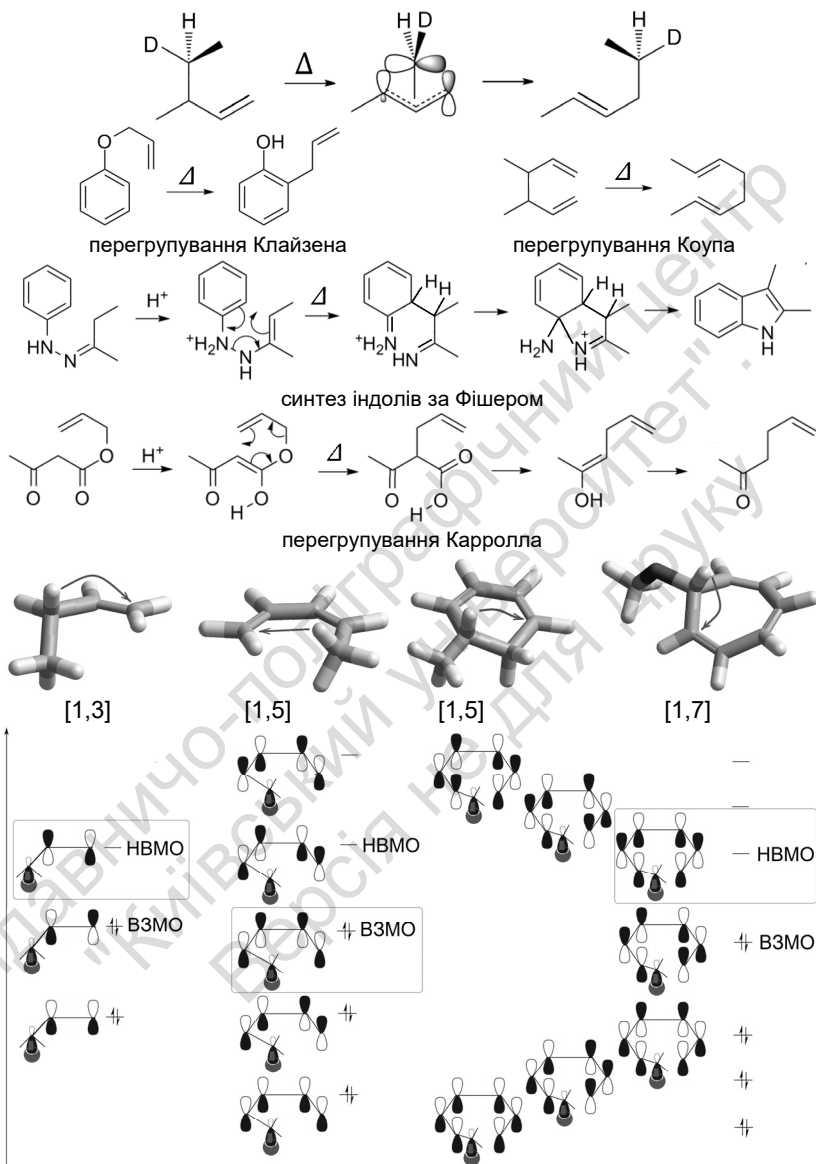
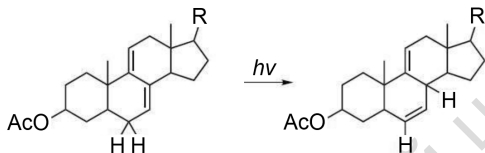


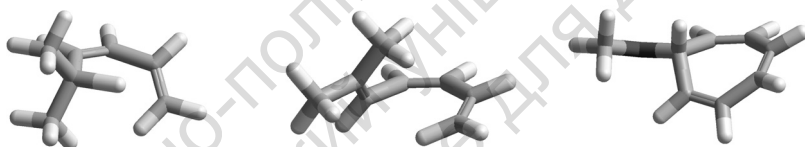
Рис. 7.18. Приклади сигматропних зсувів, конформації молекул і симетрія орбіталей у [1,3]-, [1,5]- і [1,7]-зсувах. Рамкою виділено конфігурації, вигідні для супраповерхневих зсувів

Симетрія наступної за енергією орбіталі НВМО дозволяє зсув атома Гідрогену коротким шляхом, без перетину площини молекули (супраповерхневий зсув). Такі зсуви є відомими, вони уможливаються при фотозбудженні, коли НВМО заселяється електронами. Наприклад, перетворення в ряду похідних холестерину:



Отже, дозволеними за симетрією орбіталей є супраповерхневі [1,3]-зсуви атома Карбону за термічної активації й атома Гідрогену, які відбуваються при фотохімічній активації.

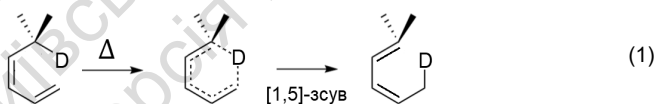
У випадку [1,5]-зсуву п'ятиатомна система має п'ять розташованих паралельно орбіталей, на яких розміщується шість електронів (рис. 7.18). Заселена електронами орбіталь ВЗМО має таку симетрію, яка дозволяє супраповерхневий зсув групи.



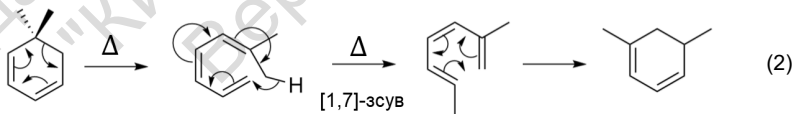
[1,5]-супраповерхневий

[1,7]-антараповерхневий

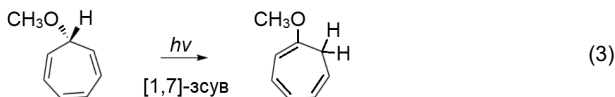
[1,7]-супраповерхневий



(1)



(2)

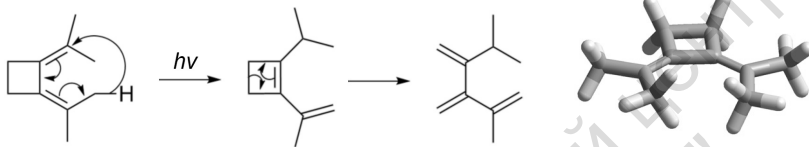


(3)

Рис. 7.19. Конформації дієну, триєну та циклогептатрієну у [1,5]- і [1,7]-сигматропних зсувах.

Унизу – схеми відповідних перегрупувань

Відомо багато прикладів термічно активованого [1,5]-зсуву атомів і атомних груп. Найлегше піддаються зсуву атоми Гідрогену (рис. 7.19). У той же час їхній антарাপоверхневий [1,5]-зсув (під впливом фотохімічної активації) відбувається лише тоді, коли молекула перебуває в напруженій конформації:



У випадку [1,7]-зсуву семиатомна система має сім орбіталей, на яких розміщується вісім електронів. Заселена електронами орбіталь ВЗМО має таку симетрію, яка дозволяє лише антарাপоверхневий зсув із семичленним перехідним станом. Значний розмір і непланарність семичленного перехідного стану в нециклічних сполуках сприяють термічно активованим [1,7]-зсувам (перетворення 2 на рис. 7.19). У той же час циклічні гептатриєни перебувають у конформації, зручній для супраповерхневого [1,7]-зсуву (перетворення 3). Для цього НВМО триєну бути заселеною електронами. Тому супраповерхневі [1,7]-зсуви тут є можливими лише при фотохімічній активації. Отже, у випадку нециклічних триєнів їхня просторова будова створює передумови для антарাপоверхневого [1,7]-зсуву, тоді як у випадку більш коротких спряжених систем антарাপоверхневий зсув є неможливим через просторові перешкоди. Ця ж причина робить супраповерхневий [1,7]-зсув можливим лише для циклічних гептатриєнів. Прикладом антарাপоверхневого [1,7]-зсуву, який відбувається в живих організмах є біосинтез вітаміну D₃.

Унікальним прикладом [1,7]-сигматропного зсуву масивної групи атомів є походове (англ. walk) перегруповання біциклічного нонатриєну при нагріванні (рис. 7.20). У ньому, як і в наведеному далі перегрупованні похідної гептатриєну, валентні кути тричленного циклу полегшують хід реакції, зменшуючи енергію її активації, а наявність другої частки у σ-орбіталі атома Карбону робить дозволеним супраповерхневий зсув групи.

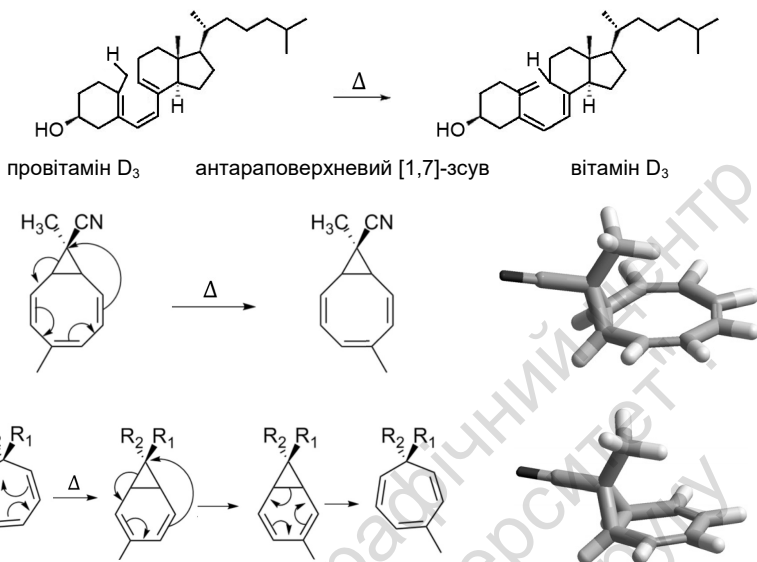


Рис. 7.20. Конформації нонатриєну та циклогептатриєну у [1,7]- і [1,5]-сигматропних зсувах і схеми перетворень

Відомі також [5,5]-сигматропні зсуви, які теж є керованими симетрією молекулярних орбіталей (рис. 7.21).

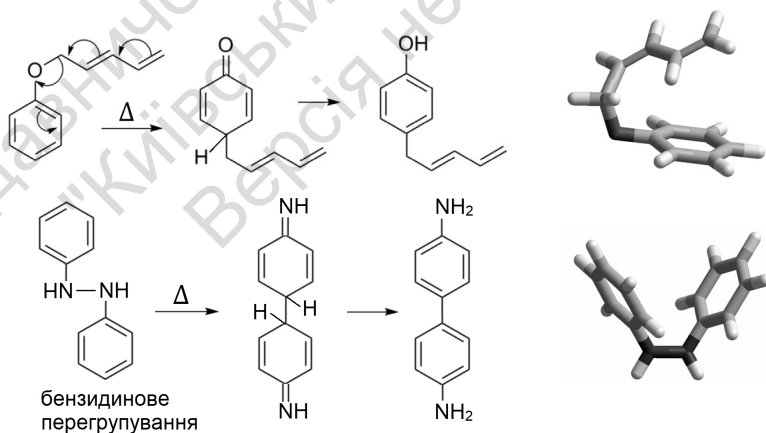
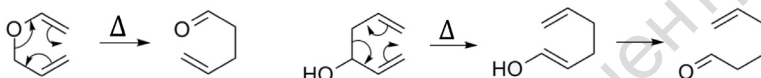


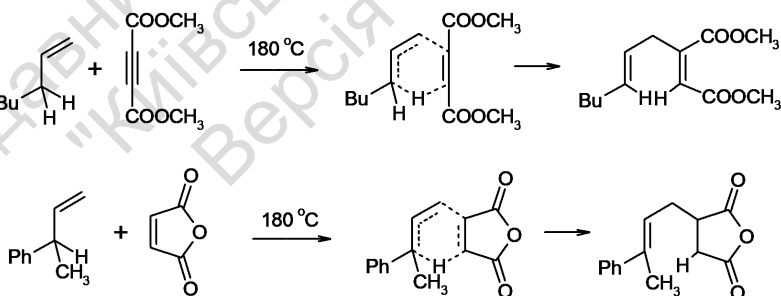
Рис. 7.21. Приклади [5,5]-сигматропних зсувів і конформації сполук, що їх демонструють

Наведені на початку параграфа перегрупування Клайзена, Коупа, Карролла та Фішера є прикладами [3,3]-сигматропних зсувів у шестичленному циклі. Конфігурація орбіталей прикінцевих атомів ВЗМО (рис. 7.18) свідчить, що ці перетворення мають відбуватися за термічної активації. Існує значне число [3,3]-сигматропних зсувів. Ось додаткові їхні приклади.

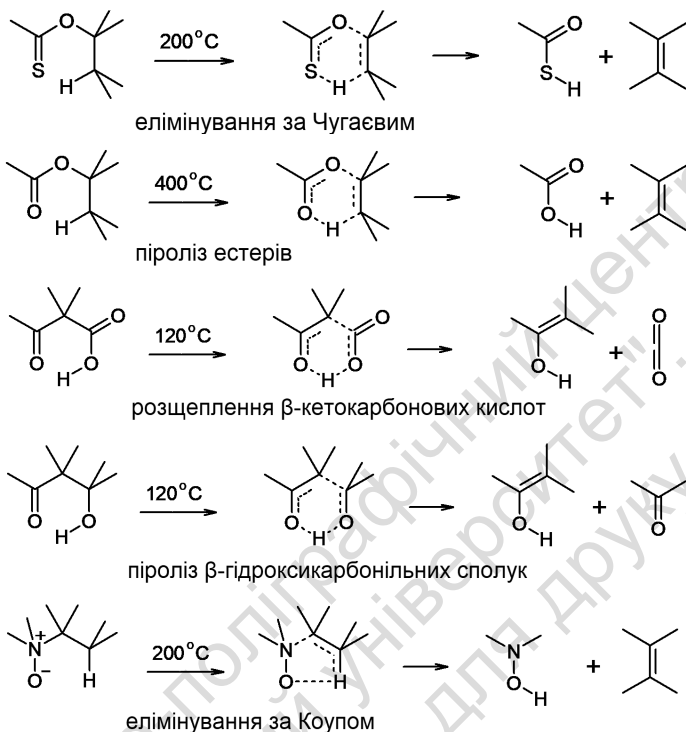


7.8. ПЕРИЦИКЛІЧНІ ЄН-РЕАКЦІЇ

Єн-реакціями називають перетворення за участі алільної похідної (єн-компонента) та іншої ненасиченої сполуки (єнофілу), під час якого в перехідному циклічному стані атом Гідрогену мігрує від алільної групи до єнофілу. За природою єн-реакції належать до [1,5]-сигматропних зсувів, а за симетрією молекулярних орбіталей – до [3+2] циклоприєднань (рис. 7.10) і тому відбуваються при нагріванні, без фотоактивації. Бімолекулярність єн-реакцій вимагає додаткових умов для їхньої реалізації. Такою умовою є електроноакцепторність єнофіла, що збільшує міцність і час життя донорно-акцепторного комплексу реагентів і цим пришвидшує реакцію.



Більш поширеними за єн-реакції є зворотні процеси – ретро-єн-реакції, або *син*-елімінування. Вони теж належать до перициклічних реакцій, бо відбуваються з утворенням перехідного циклічного стану.



Для збільшення швидкості (ефективності) бімолекулярної е π -реакції використовують також інші прийоми. По-перше, внутрішньомолекулярні перетворення мають значно більшу швидкість, особливо у випадках п'яти- і шестичленних перехідних станів. Серед е π -реакцій таких відоме значне число (рис. 7.22). По-друге, більш універсальним прийомом є застосування каталізатора, коли реакція відбувається у внутрішній сфері комплексу. У такому разі її характер і кінетика наближається до мономолекулярної. Додатково каталізатор активує енофіл, збільшуючи в його π -системі дефіцит електронів.

Циклічний перехідний стан створює умови для високої стереоселективності хімічної реакції. Як наслідок, у е π -реакціях при застосуванні хіральних каталізаторів вдається з високими виходами отримувати енантіомери хіральних сполук (рис. 7.22).

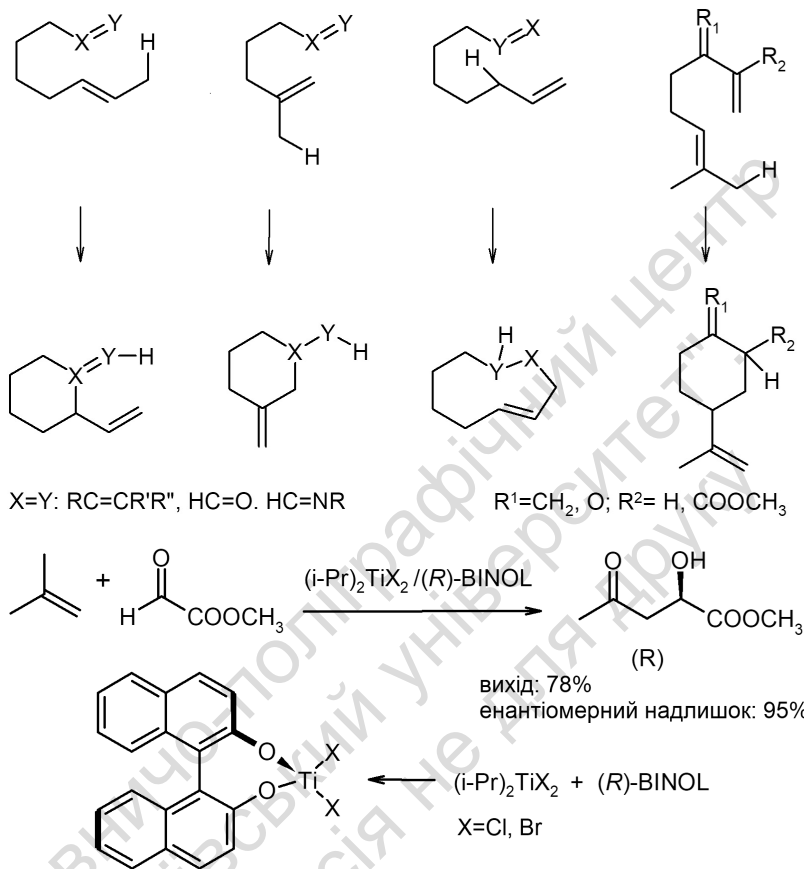


Рис. 7.22. Внутрішньомолекулярні ен-реакції.

Унизу: застосування у ен-реакції хірального каталізатора – похідної бінолу для синтезу хіральної сполуки [1]

У ретро-ен-реакціях отримують алкени заданої стереоконфігурації.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Ene_reaction

7.9. ХЕЛЕТРОПНІ РЕАКЦІЇ

Хелетропні реакції (від *лат.* хела – клешня) – це різновид циклоприєднань, у яких один із компонентів є алкеном, дієном чи триєном, а інший має дві орбіталі, одна з яких заповнена електронами а інша – порожня. Діоксид сірки та синглетні карбени є найбільш поширеними прикладами таких компонентів у хелетропних реакціях [1]. Отже, хелетропні реакції можна віднести до [2+1], [4+1] або [6+1] циклоприєднань (рис. 7.23).

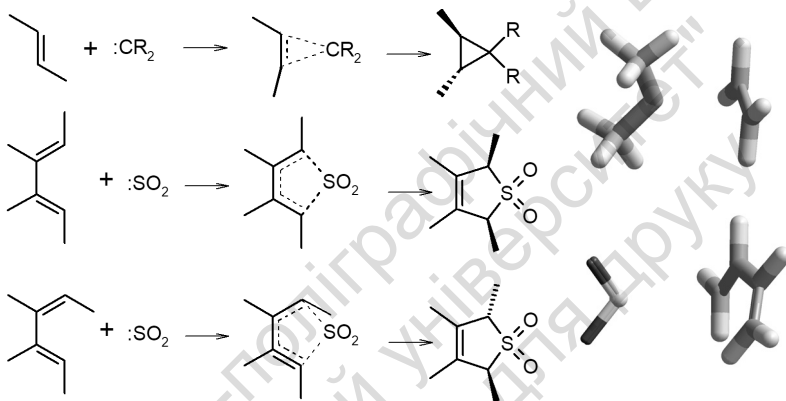


Рис. 7.23. Схеми хелетропних реакцій.

Праворуч: моделі донорно-акцепторних комплексів диметилкарбену з етенем і діоксиду Сульфуру з бутадієном

Як і інші перициклічні перетворення, хелетропні реакції мають високу стереоселективність. Просторова будова продукту реакції визначається конфігурацією ВЗМО алкenu (рис. 7.2), дієну (рис. 7.6) і триєну (рис. 7.13). Як наслідок, у випадку *транс*-заміщеного алкenu відбувається конротаторне обертання π -орбіталей і утворюється *транс*-похідна циклопропану. У випадку дієну в хелетропній реакції відбувається дисротаторне обертання його прикінцевих орбіталей. Із *транс,транс*-дієну утворюється *цис*-похідна циклопентену.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Cheletropic_reaction

7.10. ДІОТРОПНІ РЕАКЦІЇ

Діотропними називають перициклічні внутрішньомолекулярні ізомеризації, у яких два σ -зв'язки одночасно змінюють своє положення (рис. 7.24). У першому прикладі два атоми Броду 2,3-*транс*-дібромомо-1-*трет*-бутилциклогексану синхронно мігрують, змінюючи кожен своє положення з аксіального на екваторіальне. Утворюється більш стабільна сполука. У такому зсуві, як і в нуклеофільному заміщенні S_N2 , електронна густина зв'язувальної орбітали кожного з атомів Броду зміщується на поряд розташовану частку антизв'язувальної орбітали атома Карбону. У другому прикладі міграція атомів Гідрогену теж забезпечує додаткову стабілізацію молекули за рахунок появи спряження кратних зв'язків. Існує значна кількість прикладів діотропних реакцій [1].

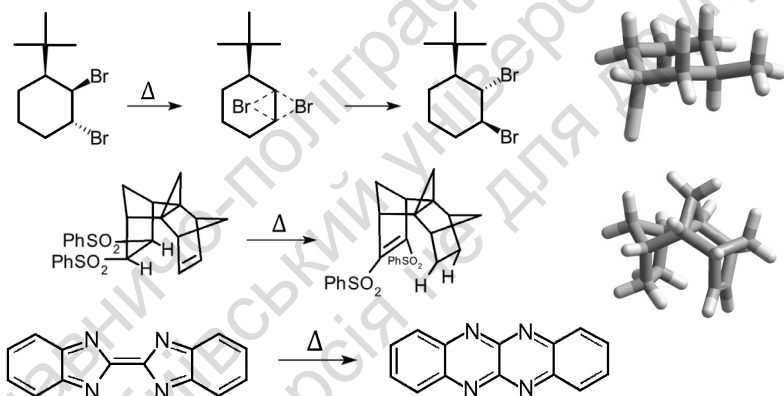


Рис. 7.24. Схеми діотропних реакцій. Справа: моделі, що демонструють просторове розташування атомів

Список літератури

1. Fernandez I. Dyotropic Reactions: Mechanisms and Synthetic Applications / I. Fernandez, F. P. Cossio, M. A. Sierra // Chem. Rev. – 2009. – 109. – P. 6687–6711.

Розділ 8

РЕАКЦІЇ РАДИКАЛЬНОГО ТИПУ

Переважаюча більшість органічних молекул мають парну кількість електронів і перебувають у синглетному стані. Ця більшість є поєднанням атомів різної електронегативності. Як наслідок, хімічні зв'язки в них є поляризованими. У полярних розчинниках така поляризація лише збільшується, що і провокує хімічні перетворення з гетеролітичним розривом ковалентного зв'язку (див. класифікацію хімічних реакцій, розділ 1.1).

Вільними радикалами називають молекули, що містять неспарений електрон (дублетний стан). Вільні радикали утворюються при гомолітичному розриві ковалентного зв'язку під впливом світла, температури чи ультразвуку. У переважній більшості це – реакційноздатні сполуки з часом життя 10^{-9} – 10^{-3} с. За вказаний час вони димеризуються або вступають у реакцію з молекулами оточення (рис. 8.1). Існує порівняно незначне число органічних сполук, які за нормальних умов можуть довго існувати у вигляді вільних радикалів. У них радикальний центр – орбіталь, на якій розташований неспарений електрон є делокалізованою у просторі на багатьох атомах (рис. 8.1). Орбіталь із неспареним електроном, що локалізується переважно на одному атомі має високу енергію та стабілізується шляхом утворення молекулярної орбіталі з іншим таким самим атомом (димеризація радикалів), або з молекулою кисню, яка має два неспарених електрони в основному для неї триплетному стані. Нітрогену монооксид NO та діоксид NO₂ є вільнорадикальними молекулами. Існують органічні похідні цих сполук, які теж є стабільними і можуть зберігатися тривалий час за кімнатної температури (рис. 8.1). Поняття "стабільність" у цьому разі означає головним чином інертність до кисню повітря й неможливість димеризації. За відсутності кисню у зв'язку середовищі (наприклад, у полімері) більшість радикалів може існувати необмежено довго.

Не зважаючи на низьку стабільність вільних радикалів за нормальних умов, у побуті ми з ними маємо справу чи не весь час. Вільні радикали утворюються у шкірі та на поверхні одягу при

їхньому опроміненні сонячним світлом. Вільні радикали починають утворюватися в харчових продуктах при їхньому нагріванні вище 200 °С. Тому при смаженні (і навіть при варінні) страв у їхньому складі виникає чимало сполук радикального характеру. У в'язкому середовищі їжі радикали існують довго. Кисень повітря дифундує у страву і першим взаємодіє з ними. Продукти приєднання кисню до радикалів погіршують смак їжі. Із цієї причини кожна свіжа страва втрачає свій смак за годину, а часто – і за хвилини.

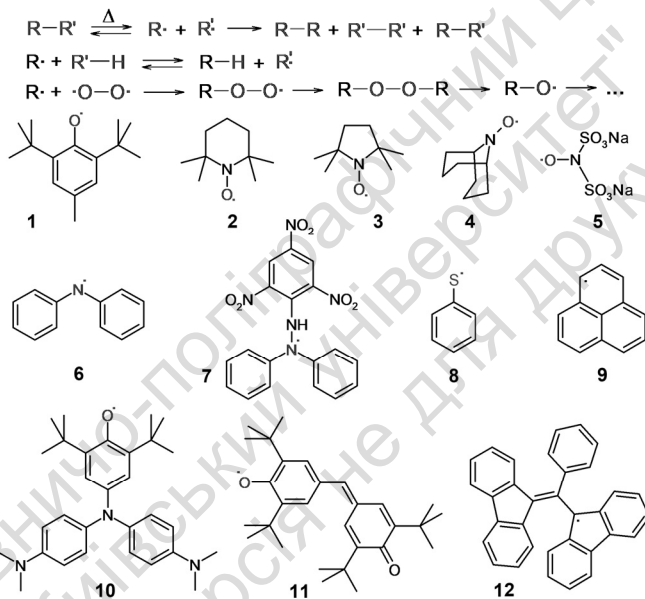


Рис. 8.1 Схеми гомолітичного розпаду органічних сполук при нагріванні, димеризації радикалів, їх взаємодії з синглетними молекулами та киснем. Унизу – приклади стабільних радикалів:

1 – феноксил (утв. з іонолу – найпоширенішого синтетичного антиоксиданту Е321); 2-4 – тетраметилпіперидин-N-оксил (ТЕМРО, спінова мітка) і його аналоги; 5 – сіль Фремі (найперший стабільний радикал із відомих); 6 – дифенілазил; 7 – дифеніліпкірилгідразил (ДФПГ, популярний у фотометрії радикалів); 8 – фенолсульфеніл; 9 – перинафтил; 10, 11 – найстабільніші феноксильні радикали; 12 – дифеніленфенілалільний (перший з органічних стабільних радикалів, отриманих у чистому вигляді)

При нагріванні органічних сполук вище 300 °С вони починають розпадатися з утворенням газоподібних радикалів (метил, етил), які реагують із киснем, вивільняючи велику кількість тепла. Продукти згорання досягають високої температури (до 3000 °С) і починають випромінювати світло. Це світіння ми спостерігаємо у вигляді полум'я. Перегріта олія на сковороді самостійно спалахує саме тоді, коли починається її розклад з утворенням летких радикалів. Горіння всіх органічних матеріалів на повітрі є набором радикальних реакцій, коли відбувається утворення летких радикалів і їхня подальша взаємодія з киснем у газовій фазі, аж до утворення Карбон монооксиду й діоксиду.

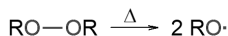
Радикальні процеси є поширеними у всьому живому, де відбуваються вже за кімнатної температури та нижче. Споживання кисню організмами (дихання) відбувається з утворенням вільних радикалів. У живому існують також спеціальні сполуки – антиоксиданти або пастки для реактивних сполук Оксигену (англ. Reactive Oxygen Species, ROS), які запобігають надлишковому окисненню, яке завжди призводить до загибелі. Найбільше антиоксидантів міститься в рослинних організмах, бо тут потрібен найкращий захист: у процесі фотосинтезу глюкози вони в атмосфері виділяють вільний кисень.

Отже, вільні радикали відрізняються за своєю хімічною активністю. Одні з них є активними, здатними до взаємодії не лише з іншими радикалами, але й зі звичайними (синглетними) молекулами (рис. 8.1), а інші – пасивними, які за хімічними властивостями наближаються до синглетних молекул. Таким чином, для проведення хімічної реакції за радикальним механізмом реагенти варто нагріти до високих температур, коли почнеться їхній гомолітичний розпад, або ж певним способом активувати утворення вільних радикалів у розчині за кімнатної температури.

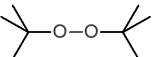
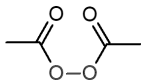
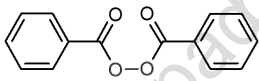
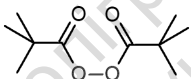
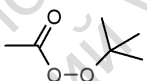

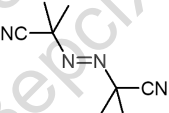
8.1. ІНІЦІАТОРИ РАДИКАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ. ТЕРМІЧНА ІНІЦІАЦІЯ

Існує ряд сполук, які при незначному нагріванні розпадаються на радикали, які здатні до взаємодії з іншими органічними сполуками. Найдоступніші з них належать до органічних пероксидів та азосполук. Диметил- і діетилпероксиди є вибухонебезпечними. На практиці більш безпечним і зручним є *ди-трет-*

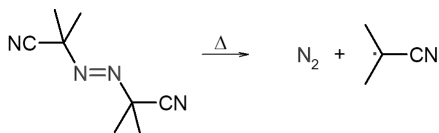
бутилпероксид, який застосовують за температур у 100–130 °С (табл. 8.1). Він розпадається за схемою:



Таблиця 8.1
Ініціатори радикальних реакцій, оптимальні температури й довжини хвиль опромінення при їхньому застосуванні

Сполука	Структура	Період напіврозпаду, год	T, °С	λ, нм
Ди- <i>трет</i> -бутилпероксид		6.4	130	200
Діацетилпероксид		8.1	70	240
Дибензоїлпероксид		7.3 0.5	70 100	280
Дипівалоїлпероксид		200	100	240
<i>Трет</i> -бутилпероксоацетат		12.5	100	240
АзOMETAN		200	200	340
Азо- <i>bis</i> -ізобутиронітрил		4.8 0.1	70 100	360

Діацетил- і дибензоїлпероксиди є більш зручними сполуками, їх можна застосовувати при 70 °С. За ще нижчих температур застосовують азо-*bis*-ізобутиронітрил (АІБН), розпад якого полегшується завдяки утворенню молекули азоту:



Важливо зазначити, що азометан і азобензен – простіші аналоги АІБН є відносно стабільними до температури 200 °С, що є наслідком високих енергій утворення метил- і феніл-радикалів.

Ініціатори радикальних процесів є ефективними із двох причин. По-перше, вони діють в умовах, коли не відбуваються реакції за гетеролітичним й перициклічним механізмами. По-друге, радикальні реакції в більшості своїй мають *ланцюговий механізм*, коли реакційний центр передається від однієї молекули реагенту до іншої n разів, і лише при взаємодії двох радикалів розвиток реакції припиняється. У такому разі кількість молів ініціатора може бути в n разів меншою за кількість реагенту ($n=10-10000$). Покажемо ланцюговий механізм на прикладі хлорування метану.

1. Ініціація реакції:



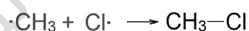
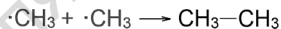
2. Зародження ланцюга:



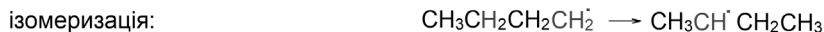
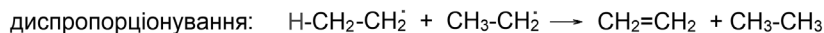
3. Розвиток ланцюга радикальної реакції:



4. Обрив ланцюга реакції:



Термічна ініціація має свої серйозні недоліки. Головний із них той, що радикальний процес слід проводити при нагріванні. При нагріванні, хоч і незначному, вибірковість взаємодії (яка для радикальних реакцій і так часто страждає) може зменшитися. Окрім того, збільшується кількість бічних реакцій, унаслідок чого зменшується вихід цільового продукту. До бічних реакцій слід віднести диспропорціонування радикалів, їхні ізомеризації й обміни радикальним центром із розчинниками. Наприклад:

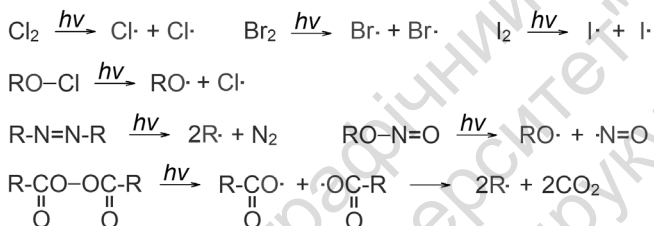


обмін радикальним центром з розчинником:



8.2. ФОТОХІМІЧНА ІНІЦІАЦІЯ

Усі органічні сполуки при опроміненні УФ світлом дальнього діапазону утворюють радикали (див. Розділ 6). Однак принцип фотохімічної ініціації полягає в опроміненні реакційної суміші на довжині хвилі поглинання ініціатора радикальної реакції (табл. 8.1). Окрім того ряд реагентів, таких як галогени, алкілгіпохлорити та нітрити зручні у використанні при фотохімічній ініціації радикальних реакцій. Вони піддаються фотолізу за такими схемами:



Продукти фотолізу радикального характеру є ініціаторами ланцюгових реакцій між реагентами.

Для опромінення часто застосовують імпульсну лампу високої потужності, робота якої приводить до миттєвого розкладу значної частки ініціатора. Такий прийом називають флеш-фотолізом (від *англ.* flash – спалах). Перевагою фотолізу є можливість проведення реакцій за низьких температур, коли вдається підвищити вибірковість радикальних процесів і збільшити вихід продукту реакції.

Для фотоініціації радикальних реакцій також застосовують сполуки-сенсibilізатори, які після поглинання фотону, у збудженому синглетному стані швидко переходять у триплетний стан (див. розділ 6.1.2). Триплетний стан є бірадикалом за своєю природою, і за час існування, який у розчинах може тривати мілісекунди, така сполука встигає відщепити атом Гідрогену від певного реагенту або приєднатися до кратного зв'язку алкенів, започаткувавши ріст ланцюга полімеру (рис. 8.2). Характерною рисою сенсibilізаторів є та, що вони поглинають світло більшої довжини хвилі, ніж прості фотоініціатори; деякі – навіть у межах видимого діапазону.

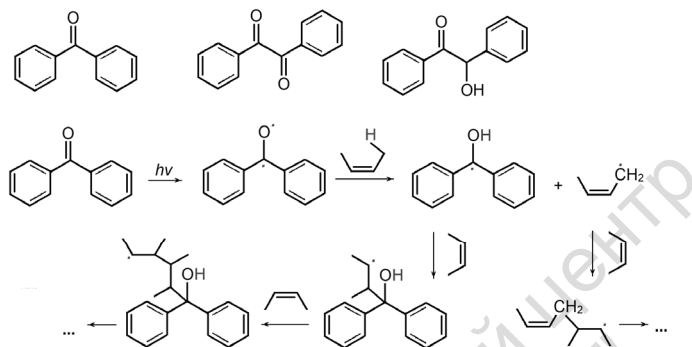
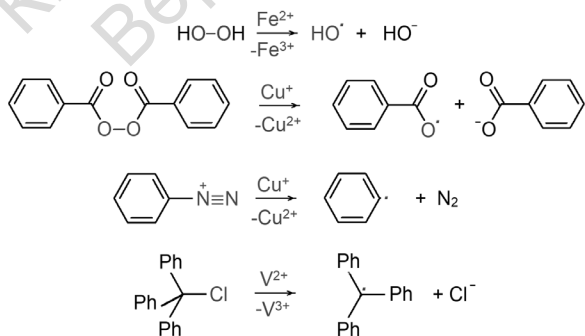


Рис. 8.2. Приклади фотосенсибілізаторів: бензофенон, бензил і бензоїн. Унизу: схема ініціації ними радикальних процесів

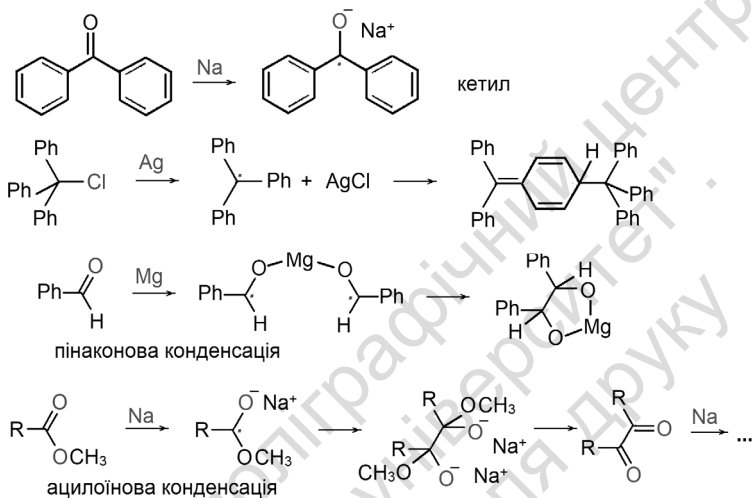
8.3. ХІМІЧНА ОКИСНО-ВІДНОВНА ІНІЦІАЦІЯ

Існують численні приклади ініціації радикальних реакцій окиснювачами або відновниками. Пероксиди (табл. 8.1) та інші органічні сполуки з електронодефіцитними орбіталями утворюють радикали в розчинах при дії відновників – катіонів металів Fe^{2+} , Cu^+ , Ti^{3+} , V^{2+} тощо.

Перші з двох наведених далі перетворень широко застосовуються для генерації радикалів у розчинах. Розпад діазонієвих солей у присутності солей одновалентного Купруму або іншого слабкого відновника є методом отримання численних похідних ароматичних сполук. Прикінцева реакція демонструє, що триарилметильні радикали можна отримати при відновленні їхніх хлоридів солями Ванадію (II).



Вільні метали, особливо лужні та лужноземельні, як потужні донори електронів взаємодіють із багатьма сполуками й утворюють радикали шляхом передачі електронів на органічну молекулу. Такі реакції, зазвичай, відбуваються на поверхні металу, де існують усі можливості до подальших хімічних перетворень:



Безбарвний бензофенон у тетрагідрофурани взаємодіє з натрієм, утворюючи стабільний радикал кетилу фіолетового кольору. Цю реакцію часто використовують для контролю якості розчинників, бо слідові кількості води, спиртів або кисню знебарвлюють розчин. Трифенілхлорометан зі сріблом утворює радикал жовтого кольору, який у розчині частково димеризується. Альдегіди й кетони на поверхні магнію дають радикали, які швидко перетворюються на солі 1,2-діолів (пінакони). Аніон-радикали естерів на поверхні натрію димеризуються й далі утворюють α -дикетони. Останні захоплюють у відновника додаткові два електрони та перетворюються на солі ацилоїнів (див. розділ 8.5).

Існують також численні приклади дії окисників, які приводять до утворення вільних радикалів. Насамперед тут варто згадати кисень, який легко взаємодіє зі всією органікою, особливо – з електрононадлишковими молекулами. Він уже за кімнатної температури повільно окиснює рідкі, і навіть кристалічні сполуки (рис. 8.3). Феноли на повітрі спочатку утворюють димери,

потім – тримери, тетрамери і пентамери, які врешті окиснюються до відповідних хінонів. Цим і пояснюється почервоніння, а врешті – почорніння зразку фенолу, який довго перебуває в контакті з повітрям. Альдегіди, особливо ароматичні, теж взаємодіють із киснем при зберіганні на повітрі (друга реакція).

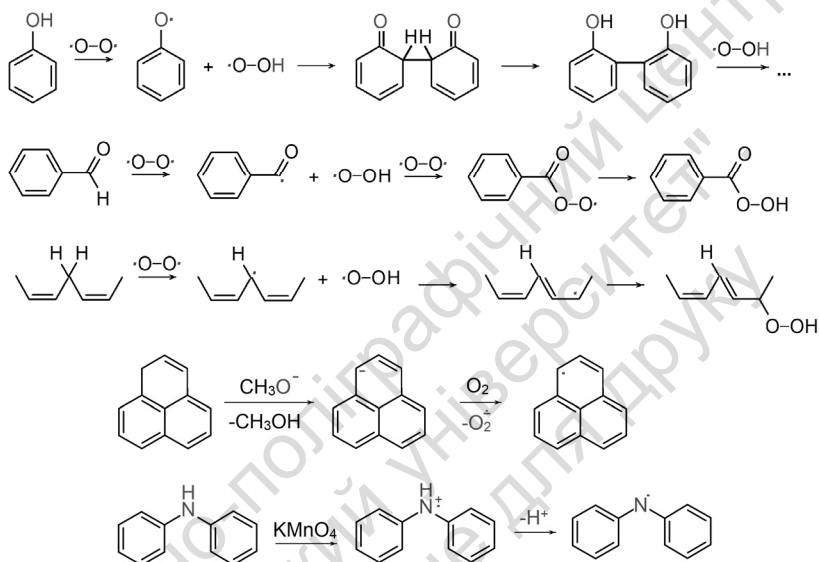


Рис. 8.3. Утворення вільних радикалів шляхом окиснення органічних сполук: фенолів, альдегідів, полієнів, фенілену й дифеніламіну

Третя реакція є однією з найбільш поширених у світі живою. Вона демонструє перші стадії деградації ланцюга ненасичених сполук під впливом кисню. Саме ця реакція є ключовою в багатьох процесах старіння та смерті людини й інших організмів.

Четверта реакція є прикладом отримання стабільного радикалу – перинафтилу з перинафтилену шляхом переведення останнього в аніонну форму та її самочинного окиснення повітрям. Переважна більшість карбаніонів при взаємодії з окисниками (кисень, йод) перетворюються на вільні радикали.

Прикінцева реакція демонструє відновні властивості амінів. Вони здатні віддавати електрон окисникам, перетворюючись

на катіон-радикали. Первинні і вторинні аміни далі втрачають протон, перетворюючись на вільні радикали, які димеризуються або піддаються більш глибокому окисненню. Дифеніламін у цьому випадку утворює стабільний радикал, який лише частково димеризується в розчинах, проте є повністю димеризованим у твердому стані.

8.4. БУДОВА І СТАБІЛЬНІСТЬ ВІЛЬНИХ РАДИКАЛІВ

Читаючи вступ до розділу 8, кожен міг переконатись, що існують стабільні радикали, які не димеризуються навіть у твердому стані (вердазил, перинафтил, феноксили тощо). У той же час більшість алкільних і арильних радикалів димеризується або реагує з оточенням за наносекунди.

Загалом стабільність радикалів можна порівняти за енергією гомолітичної дисоціації ковалентного зв'язку сполуки, із якої він утворюється. Для найпростіших сполук ці енергії відомі (табл. 8.2). Зібрані дані свідчать, що найнижчу енергію мають зв'язки між атомами з високою електронегативністю: O-O, Cl-Cl тощо. Збільшення маси груп по обидва боки від ковалентного зв'язку зменшує енергію його дисоціації. Для складних радикалів на основі таких даних можна передбачити вплив будови на їхню стабільність.

Вільний радикал можна вважати продуктом захвату електрона катіоном. Оскільки в ньому як і в катіоні на незаповненій орбіталі існує дефіцит електронів, стабільність радикалу визначається ступенем делокалізації радикального центру у просторі молекули. Чим краща делокалізація, тим стабільнішим є радикальна молекула. Для всіх радикалів на рис. 8.1 (окрім нітроксильних) можна представити шість і більше близьких за енергією мезомерних структур, що є свідченням на користь цього.

Окрім делокалізації, важливу роль у стабілізації вільних радикалів відіграє стерична доступність радикальних центрів молекули. Наприклад, найпростіший феноксил легко димеризується (рис. 8.3). У той же час *орто-пара*-заміщений феноксил – похідна іонолу (рис. 8.4) не димеризується навіть у кристалічному стані. Замісники у феноксильних і нітроксильних радикалах захищають їх також від можливих перегрупувань і диспропорціонування.

Енергії гомолітичної дисоціації $A-B \rightarrow A\cdot + B\cdot$ [1]

Сполука	E, кДж моль ⁻¹	Сполука	E, кДж моль ⁻¹
H-H	436	HO-OH	213
H-OH	498	H ₃ CO-OCH ₃	151
H ₃ C-H	435	H-CH ₂ CH ₃	423
H ₃ C-OH	383	H-C(CH ₃) ₃	404
H ₃ C-CH ₃	368	H-CH=CH ₂	464
H-Cl	431	H-C≡CH	556
H-Br	366	H-C ₆ H ₅	473
H-I	298	H-CH ₂ CH=CH ₂	372
Cl-Cl	243	H-CH ₂ C ₆ H ₅	377
Br-Br	192	H-CH ₂ OCH ₃	385
I-I	151	H-CH ₂ N(CH ₃) ₃	380
H ₃ C-Cl	349	CH ₃ S-SCH ₃	276
H ₃ C-Br	293	C ₆ H ₅ S-SC ₆ H ₅	230
H ₃ C-I	234	H ₂ C=CH ₂	630

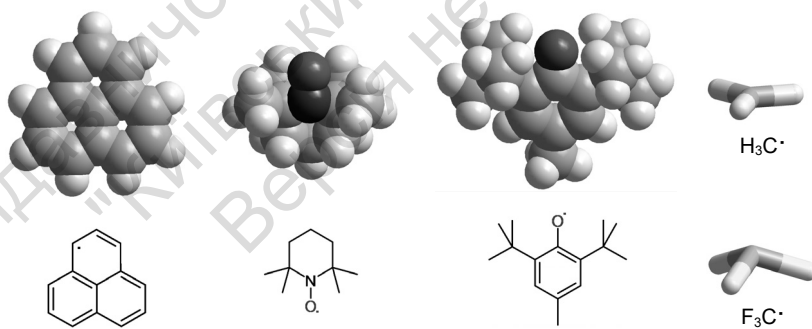
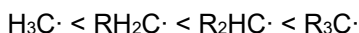


Рис. 8.4. MM+ моделі вільних радикалів перинафтилу, нітросильного TEMPO та 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфеноксилу. Праворуч: геометрія метилу та трифлуорометилу

Отже, як і у випадку синглетних молекул, електронний і стеричний фактори мають вирішальний вплив на стабільність і реакційну здатність вільних радикалів. У випадку алкілів ефект гіперкон'югації радикального центру з σ -орбіталами сусідніх груп стабілізує радикал, унаслідок чого за стабільністю вони розташовуються в ряд:



Додатковий вплив на стабільність вторинного й особливо третинного радикалів грає зменшена стерична доступність радикального центру для атаки електронозбагаченими молекулами. Менш стабільним за метильний є радикали вініл, етиніл, феніл та атомарний Гідроген, де стабілізаційні ефекти відсутні взагалі.

Встановлено, що як і карбокатиони, алкільні радикали є плоскими і мають sp^2 -гібридизацію радикального центру, а неспарений електрон у них перебуває на атомній p -орбіталі (рис. 8.4). Проте вклад sp^3 -гібридизації збільшується при появі електроноакцепторних замісників у ряду:



Як наслідок, трифлуорометильний радикал має найбільш зігнену пірамідальну будову, а неспарений електрон у ньому перебуває на гібридизованій sp^3 -орбіталі (рис. 8.4). І донорні, і акцепторні групи в α -положенні до радикального центру збільшують стабільність радикалу.

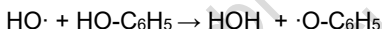
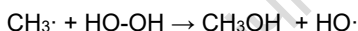
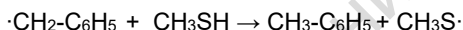
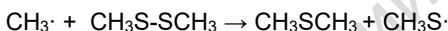
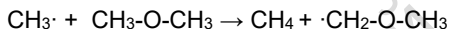
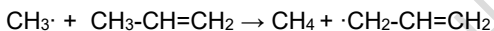
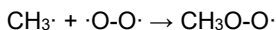
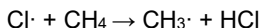
Важливою відмінністю вільних радикалів від карбокатионів є та, що тип гібридизації радикального центру мало впливає на стабільність радикалу: sp^3 -гібридизовані радикальні центри в місткових положеннях каркасних сполук утворюються без особливих проблем.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Bond-dissociation_energy

8.5. МІЖМОЛЕКУЛЯРНИЙ ОБМІН РАДИКАЛЬНИМИ ЦЕНТРАМИ

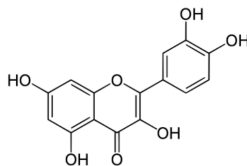
Енергія активації реакції відщеплення атома Гідрогену (чи інших груп) радикалом від нейтральної молекули є невеликою, унаслідок чого вже при кімнатній температурі відбувається такий обмін з утворенням більш стабільного радикалу. Наприклад:



На цій властивості обміну радикальним центром базується принцип пасток для активних радикалів. Найбільш зручними пастками є феноксильні радикали, які крім того ще й здатні приєднувати послідовно кілька вільних радикалів після димеризації та перегрупування (див. рис. 8.3). Пастки радикалів широко застосовуються в наукових дослідженнях і промисловості. У світі живого є поширеними кисневмісні радикали – реактивні сполуки Оксигену, боротьбу з якими ведуть сполуки-антиоксиданти фенольної природи із класу вітамінів Е та Р. Ось структури представників цих класів:



α -токоферол (вітамін Е)



кверцетин (вітамін Р)

За температур вище 200 °С алкіли здатні обмінюватися радикальними центрами з алкільними групами практично всіх органічних сполук. Цей обмін має низьку вибірковість щодо природи алкільної групи та сусідніх з нею замісників і відбувається за схемою:



Така взаємодія створює серйозні проблеми при виконанні усіх органічних синтезів при доступі повітря, оскільки нагрівання пришвидшує взаємодію органічних сполук із киснем повітря, а утворені далі оксигеновмісні радикали руйнують реагенти, зокрема й за наведеною вище схемою.

8.6. ПРИКЛАДИ РЕАКЦІЙ ПРИЄДНАННЯ РАДИКАЛІВ

Читаючи попередні розділи можна дійти висновку, що більшість радикалів є настільки активними, що вони мають низьку селективність і тому вступають у кілька типів взаємодій як самі з собою, так і з певним реагентом. А ще вони можуть взаємодіяти з більшістю органічних розчинників. Низька селективність створює проблеми при застосуванні радикальних реакцій у препаративній хімії. Тим не менше, значну їх кількість вдалося пристосувати в органічному синтезі складних сполук при старанному підборі умов реакції та будови молекул реагентів.

Першими тут варто згадати кетили – аніон-радикали, продукти передачі електрону відновником до альдегіду або кетону. Негативний заряд на атомі Оксигену робить їх високоосновними й чутливими до води та спиртів, а електронна надлишковість – до присутності кисню й інших окисників. Димеризуватися кетили можуть, лише коли катіон металу компенсує їхній негативний заряд. При цьому утворюються солі пінаконів (див. розділ 8.3). Як метали тут використовують амальгами магнію чи алюмінію. Титану (III) хлорид при дії літій алюмогідриду або цинку утворює титан (0), який перетворює кетиліві солі спочатку на пінакони, а далі – на алкени (реакція МакМаррі, рис. 8.5). Така координація радикальних центрів із металом створює оптимальні умови для замикання циклу. Як наслідок, важкі у синтезі макроцикли, а також природні сполуки на їхній основі синтезують саме цими методами.

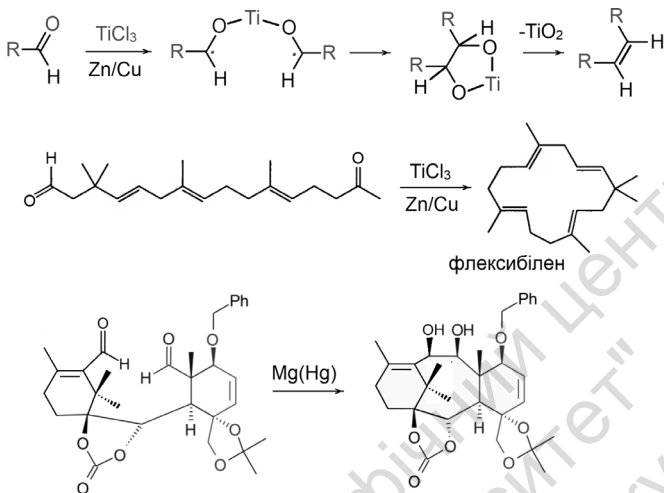
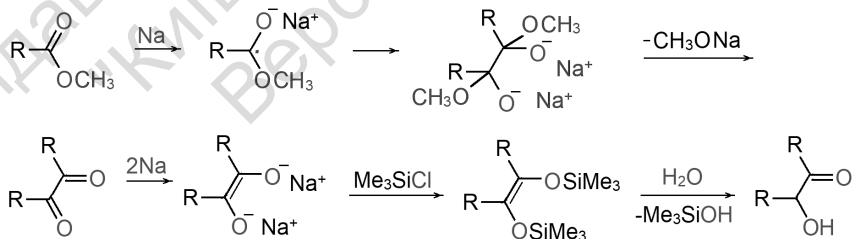


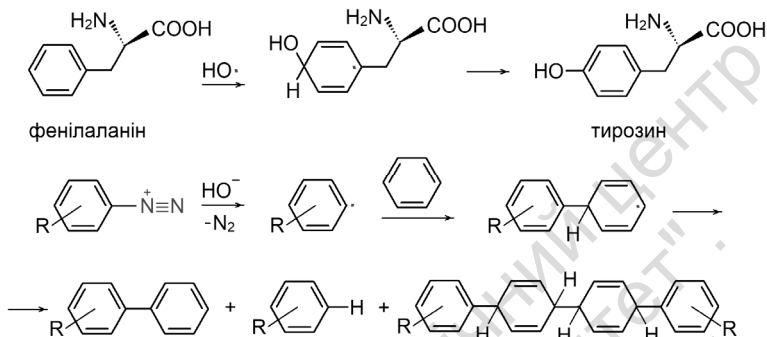
Рис. 8.5. Механізм пінаконової конденсації та реакції МакМеррі
Приклади синтезу макроциклів цим шляхом [2]

Аналогічно до пінаконової відбувається конденсація ацилоїнова. Тут утворення аніон-радикалів естерів відбувається на поверхні натрію, суспендованого в ксилені (див. розділ 8.3). Утворений α -дикетон отримує ще два електрони й перетворюється на енол ацилоїну. Щоб уникнути сторонніх реакцій, енол відразу перетворюють у силільну похідну, для чого ще напочатку синтезу додають до реагентів триметилсилілхлорид. Потім ця похідна легко гідролізується до кінцевої сполуки – ацилоїну.



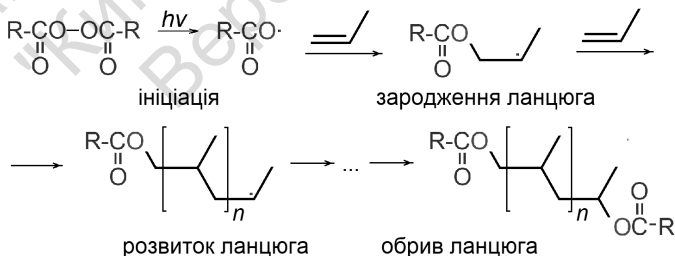
Вільні радикали вже за кімнатної температури приєднуються до ароматичних сполук. У живому цим шляхом відбувається ряд важливих реакцій, у тому числі й біосинтез амінокислоти тирозину.

В органічному препаративному синтезі поширення знайшла реакція арилювання бензену чи його похідних, які в такому разі використовують у великому надлишку (реакція Гомберга – Бахмана).



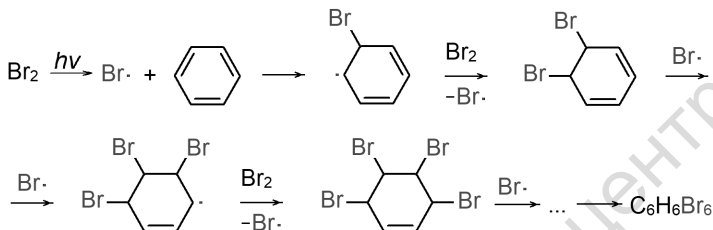
Під час арилювання переважно відбувається міжмолекулярний обмін діарильного радикалу й арилу атомом Гідрогену, і кінцевим результатом стає продукт заміщення. Проте завжди утворюється і сторонній продукт димеризації. Із кращими виходами відбувається внутрішньомолекулярне арилювання за наведеним вище механізмом (реакція Пшорра: із похідної стильбену отримують фенантрен).

Більш популярними в синтезі є приєднання радикалів за ланцюговим механізмом, оскільки тут вдається досягнути високої вибірковості приєднання та кращих виходів цільового продукту. Зокрема, численні полімери отримують саме цим способом. Наприклад, так проводять полімеризацію алкенів і дієнів:

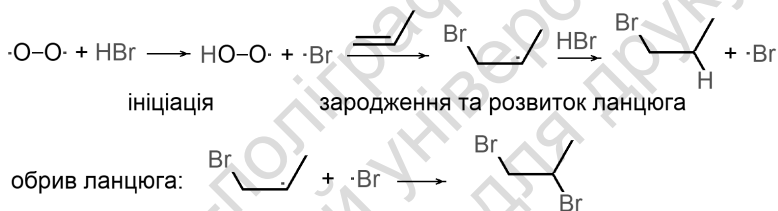


Іншим прикладом є галогенування алкенів. У цій реакції йод є найпасивнішим і приєднується лише до алкенів, що не містять

електроноакцепторних замісників. Хлор і бром приєднуються навіть до стабілізованих ароматичністю сполук. Наприклад:



Приєднання першого радикалу тут є найповільнішою стадією, бо призводить до втрати ароматичності сполуки. Серед галогеноводнів за радикальним механізмом до алкенів та алкінів приєднується лише HBr і у виняткових випадках – HCl. Кисень і перокси є ініціаторами цієї реакції:



Причиною пасивності галогеноводнів у цій реакції є ендотермічність процесу взаємодії вільного радикалу з HF і HCl (табл. 8.3), що є результатом високої міцності зв'язків у молекулах. У випадку HI ендотермічною є стадія приєднання радикалу до алкену.

Таблиця 8.3
Ентальпії окремих стадій у радикальному приєднанні галогеноводнів до етену

	$\text{X}\cdot + \text{CH}_2 = \text{CH}_2$	$\text{XCH}_2\text{-CH}_2 + \text{HX}$
	ΔH , ккал/моль	ΔH , ккал/моль
H-F	-45	37
H-Cl	-26	5
H-Br	-5	-11
H-I	7	-27

Найповільнішою стадією реакції є приєднання радикалу брому до алкену. Стабілізація алкільного радикалу визначає напрямок приєднання бромоводню до прикінцевого атома Карбону, унаслідок чого радикальний центр, а далі й атом Гідрогену виявляються біля вторинного атома. Таким чином, приєднання бромоводню за радикальним механізмом має регіоспецифічність, обернену до приєднання за катіонним механізмом і відбувається проти правила Марковникова.

За аналогічним механізмом, у присутності ініціаторів (наприклад, перекису бензоїлу) відбувається приєднання до алкенів та алкінів інших реагентів (рис. 8.6).

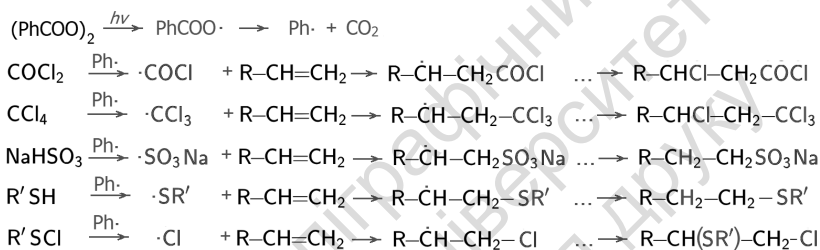
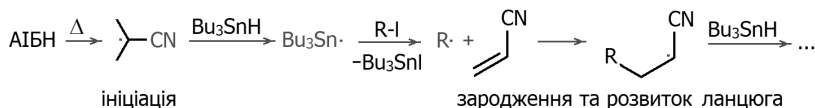


Рис. 8.6. Приклади реакцій приєднання радикалів до алкенів, що відбуваються за ланцюговим механізмом

За першою схемою ініціатор при розкладі утворює радикали фенілу (див. розділ 8.2). Останні із фосгену генерують хлороформільний радикал, який приєднується до алкену. Радикальний продукт захоплює атом хлору з нової молекули фосгену й утворює ангідрид галогенкарбонної кислоти. Трихлорометильні похідні алканів – зручні прекурсори у синтезі карбоних кислот, отримують приєднанням до алкенів карбону тетрахлориду (друга реакція). Третя схема демонструє отримання алкілсульфонатів за радикальним механізмом. Тіоли за радикальним механізмом утворюють лінійні дисульфідні, а сульфенілхлориди – розгалужені (прикінцеві схеми).

Наведені реакції мають давню історію й досить широко використовуються в лабораторній практиці та в промисловості. У додаток до них варто згадати приєднання алкілів, генерованих з алкілоїдидів трибутилгідридом стануму до алкенів, що містять електронноакцепторні групи на кшталт CN, COR, COOR тощо.



Електроноакцепторні групи стабілізують радикал і цим збільшують імовірність взаємодії алкілу з алкеном. Щоб уникнути взаємодії радикалу алкілу з трибутилгідридом станому останній додають поступово, зменшуючи цим його концентрацію до мінімуму. Щоб не викликати сторонніх реакцій, тут використовують "м'який" ініціатор – АІБН, який генерує пропілнітрильні радикали, пасивніші за алкільні.

8.7. ПРИКЛАДИ РЕАКЦІЙ ЗАМІЩЕННЯ РАДИКАЛІВ

У розділі 8.1 було наведено класичний приклад реакції радикального заміщення – хлорування алканів, яке частіше проводять при опроміненні суміші ультрафіолетом. За ланцюговим механізмом відбуваються й інші радикальні реакції заміщення атома Гідрогену в алканах. Усі вони мають різну вибірковість, яка залежить від ентальпії кожної зі стадій процесу. У випадку флуорування екзотермічність обох стадій настільки значна (табл. 8.4), що взаємодія з вищими алканами протікає з розривом навіть С-С зв'язків і утворенням HF і CF₄. Йодування алканів не відбувається внаслідок ендотермічності процесу. Отримати ці похідні за радикальним механізмом можна лише шляхом генерування вільних радикалів у присутності I₂.

Таблиця 8.4
Ентальпії окремих стадій у радикальному галогенуванні метану

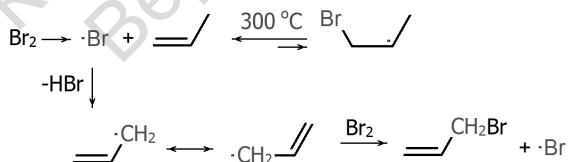
	X + H-CH ₃	CH ₃ + X ₂
	ΔH, ккал/моль	ΔH, ккал/моль
F ₂	-32	-70
Cl ₂	-1	-23
Br ₂	15	-21
I ₂	33	-18

Ці дані свідчать, що збагаченість атома Гідрогену електронами та стабілізація карбонового радикалу, що утворюється, відіграють значну роль при хлоруванні. Як наслідок, дальня від атома Хлору метиленова група зазнає найшвидшої атаки. Була розрахована статистика у швидкостях галогенування метану, метильної, метиленової та метинові груп алканів за кімнатної температури. Результати такі:

	$\text{CH}_4 < \text{CH}_3 < \text{CH}_2 < \text{CH}$
відносна швидкість хлорування:	<1 1 4.4 6.7
відносна швидкість бромовання:	1 80 1600

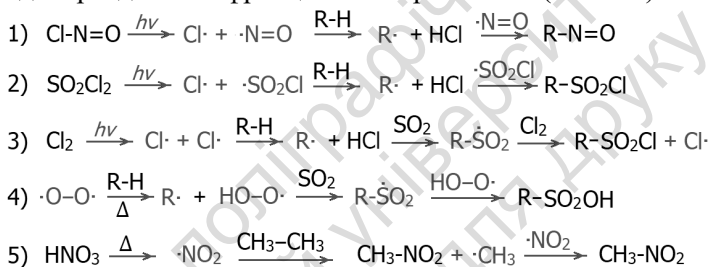
Ця статистика узгоджується тим фактом, що при хлоруванні 2-метилпропану $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$, який містить 9 первинних і 1 третинний атом Гідрогену утворюється 65 % $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Cl}$ і 35 % $(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$. Із наведених даних можна перекоонатися, що бромовання алканів за радикальним механізмом є значно вибірковішим, що пояснюється малою екзотермічністю взаємодії радикалів $\text{Br}\cdot$ з алканами. Як наслідок, бромовання отримало найбільшого поширення у препаративних синтезах.

За температур $>250^\circ\text{C}$ процес радикального заміщення атома Гідрогену в алкенах хлором або бромом починає домінувати над реакцією приєднання галогену. Цей на перший погляд парадоксальний факт пояснюється тим, що за високих температур радикальний продукт приєднання галогену є нестійким. У цих умовах стабілізованим за рахунок мезомерного ефекту є аліл – продукт відщеплення атома Гідрогену від метильної групи. Таким чином, завдяки високій стабільності радикалів алільного типу уможливується галогенування алкенів у α -положення:

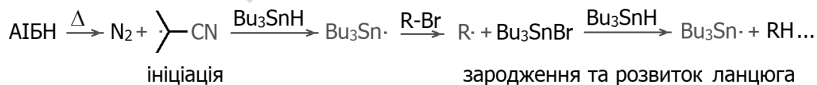


За радикальним механізмом проводять також реакції нітрування алканів, нітрузування, сульфування та сульфохлорування. Нітрозилхлорид при опроміненні розпадається на радикали, із яких більш активним є атомарний хлор, який відщеплює від ал-

кану атом Гідрогену, а утворений радикал з'єднується з нітрогену монооксидом (схема 1). Сульфурилхлорид теж розпадається на радикали при дії ультрафіолетового світла. На першій стадії хлор перетворюється на HCl, а алкільний радикал поєднуючись із сірковмісним дає основний продукт – алкілсульфохлорид (схема 2). Для проведення обох реакцій варто постійно освітлювати суміш ультрафіолетом. Третя реакція відбувається в газовій фазі і є послідовним приєднанням SO₂ та хлору до алкільних радикалів. Нагрівання алкану з киснем приводить до утворення алкілсульфонових кислот (схема 4). Урешті, нижчі алкани реагують за температур 200–250 °C з азотною кислотою або нітрогену діоксидом, утворюючи суміш нітрометану та нітроетану, які надалі розділяють фракційною перегонкою (схема 5).

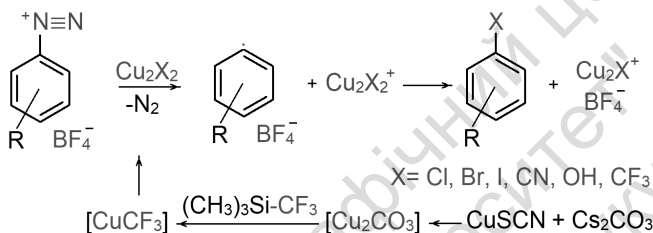


П'ять наведених вище реакцій мають досить низьку вибірковість щодо первинних, вторинних і третинних атомів Гідрогену і тому використовуються переважно у промисловості для отримання найпростіших похідних алканів. Прикладом ланцюгової реакції високої вибірковості є дебромумання похідних алканів стануму трибутилгідридом. Щоб не викликати сторонніх реакцій, тут використовують "м'який" ініціатор – АІБН, який генерує пропілнітрильні радикали, пасивніші за алкільні.



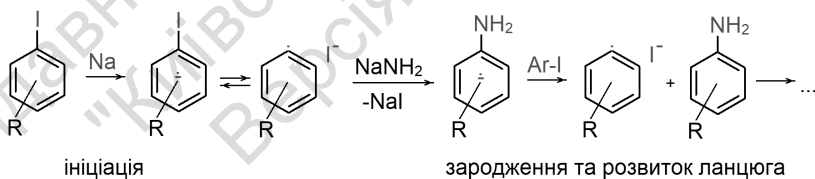
Лише бром- і йодалкани реагують за цією схемою. У випадку хлоралканів їхня взаємодія зі станільним радикалом є ендотермічним процесом. Наведена реакція є поширеною в лабораторній практиці у синтезі сполук складної будови.

Урешті, серед препаративних застосувань варто згадати реакції радикального заміщення в ароматичних сполуках. Тут надійним способом генерації арильних радикалів є розклад діазонієвих солей. Найбільш вибухобезпечними з них є трифлуороборати, які при нагріванні у присутності солей Купруму (I) утворюють арил (розділ 8.3). Застосування хлориду, броміду, йодиду, ціаніду, трифлуорометилу або оксиду Купруму (I) дозволяє отримати відповідні похідні за схемою:



Оскільки катіон Купруму (I) тут відіграє роль каталізатора, його часто беруть у невеликих кількостях, використовуючи мольний надлишок солі Купруму (II).

Високоосновні нуклеофіли такі як аміди, алкоксида або карбаніони здатні самочинно приєднуватися до арилів, які в цьому разі генеруються шляхом взаємодії арилідидів із металічним натрієм або калієм. Ця реакція отримала назву нуклеофільного заміщення за радикальним механізмом S_{RN1}.



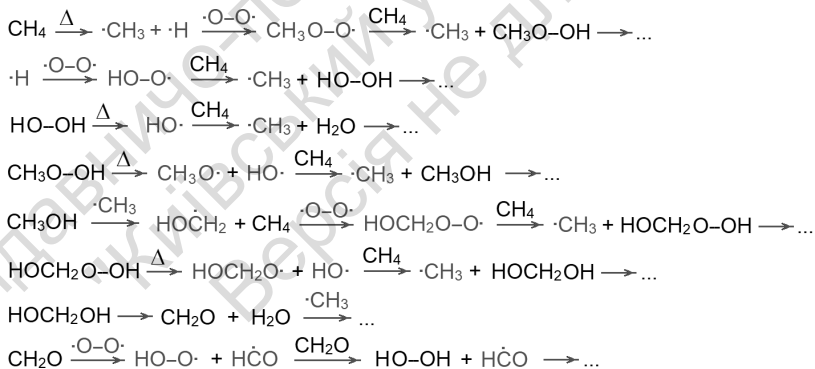
Отримання флуоропохідних органічних сполук як за радикальним, так і за гетеролітичним механізмами є окремою проблемою органічного синтезу, якій присвячено численні огляди та монографії [1].

Список літератури

1. Champagne P. A. Monofluorination of Organic Compounds: 10 Years of Innovation / P. A. Champagne, J. Desroches, J.-D. Hamel but other // Chem. Rev. – 2015. – 115. – P. 9073–9174.
2. https://en.wikipedia.org/wiki/Nicolaou_Taxol_total_synthesis

8.8. ГОРІННЯ ТА АВТООКИСНЕННЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

Горіння органічних сполук є результатом їхнього розкладу при нагріванні до 200–300 °С з утворенням газуватих вільних радикалів. Реакція останніх із киснем є екзотермічною, що прискорює утворення летких сполук і доводить температуру полум'я до 1000–3000 °С. Горіння є складним процесом радикального характеру, який полягає переважно в піролізі органічної сполуки, у приєднанні кисню до найпростіших радикалів і його взаємодії з синглетними молекулами в газовій фазі. Наприклад, перші стадії горіння метану в газовому пальнику можна спрощено подати схемою:



Усі наведені тут радикальні реакції відбуваються за ланцюговим механізмом.

Варто зазначити, що за кімнатної й нижчих температур процес окиснення органічних сполук триває, хоча й повільно. Результатом цього є повне зникнення органічних сполук у вкопаних рештках давніх тварин і людей. Найдовше органіка зберіга-

ється в зубах і кістках тварин, де дифузія кисню є найповільнішою. Науковцям вдалося виділити фрагменти білка колагену з кісток динозаврів і за послідовністю амінокислот у них переконалися, що сучасні птахи є нащадками динозаврів.

Окиснення органічних сполук за низьких температур називають автоокисненням. Найлегше окиснюються ті сполуки, які легко утворюють активні радикали. Наприклад, металоорганічні сполуки на основі літію й натрію (бутиллітій, фенілнатрій) самочинно спалахують на повітрі. Серед природних сполук дуже чутливими до кисню є метиленрозділені поліненасичені жирні кислоти (лінолева, ліноленова), які містяться практично у всіх харчових продуктах у складі триацилгліцеринів. Найбільше їх міститься у лляній олії та риб'ячому жирі, проте і в соняшниковій чи кукурудзяній олії їх теж не мало – до 50 % від загальної маси. Прогіркання олій і втрата смаку продуктів при зберіганні і є результатом автоокиснення полієнових жирних кислот. Найбільш вразливою до окиснення у їхніх молекулах виявилася метиленова група поміж двома кратними зв'язками. Утворений із неї радикал є добре стабілізованим і водночас достатньо активним для подальших перетворень (рис. 8.7).

Найбільш повільною в цій послідовності є перша стадія – взаємодія кисню з метиленовою групою полієнної кислоти. Швидкість усіх подальших стадій є на один-три порядки вищою. Тому утворення перших карбо- та пероксо- радикалів викликає каскад ланцюгових реакцій *цис-транс* ізомеризації та гідроксилювання поліненасичених жирних кислот у складі триацилгліцерину. Таке співвідношення швидкостей пояснює той факт, що добре очищена соняшникова олія може стояти досить довго, а потім швидко втрачає свій смак.

Транс-жирні кислоти й особливо їхні гідроксильовані похідні є шкідливими для організму, бо викликають агрегацію тромбоцитів і самі утворюють наліт на стінках кров'яних судин, викликаючи атеросклероз. Гідрокси- та пероксиацилгліцерини є гіркопекучими на смак. Щоб хоч частково побороти таку шкідливу дію кисню, у харчові продукти додають антиоксиданти фенольної природи – пастки для вільних радикалів (див. розділ 8.5). Більшість рослинних олій містять токофероли – природні антиоксиданти, які забезпечують їхнє короткотривале зберігання.

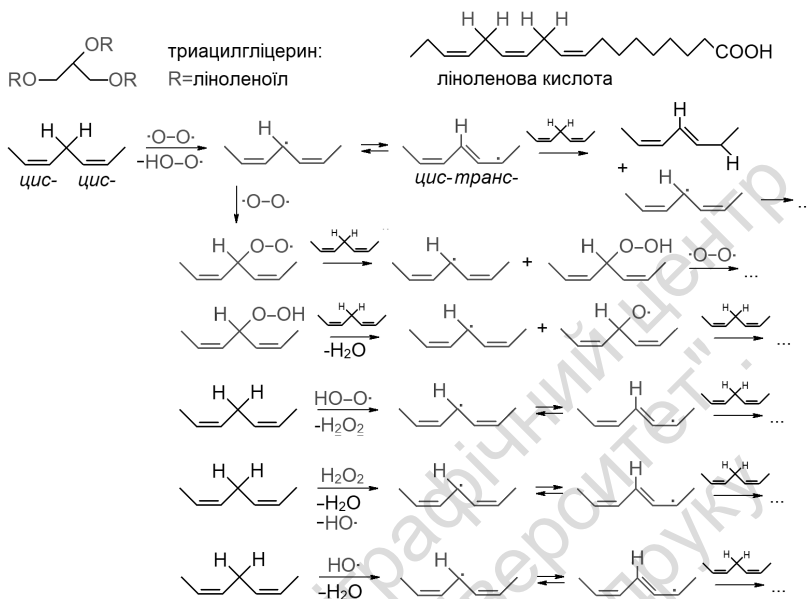


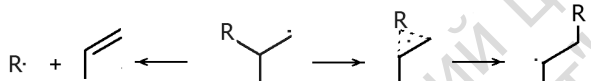
Рис. 8.7. Ліноленова кислота у складі природних триацилгліцеринів. Схеми початкових стадій окиснення й ізомеризації полієнових жирних кислот

У той же час цю шкідливу дію кисню на полієнові жирні кислоти людство навчилося перетворювати на користь. Із рослинних олій, де є високий вміст полієнових жирних кислот, варять оліфи та лаки. Процес "варіння" полягає в накопиченні вільнорадикальних і пероксидних груп у речовині при її контакт з киснем повітря. Далі, при нанесенні тонкого шару оліфи на поверхню виробу відбувається подальше окиснення та полімеризація молекул. Оліфа "засихає", утворюючи полімерну плівку.

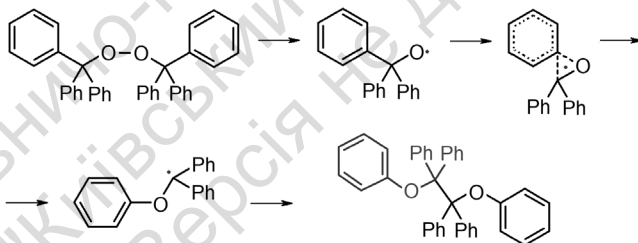
8.9. ПЕРЕГРУПУВАННЯ ВІЛЬНИХ РАДИКАЛІВ

Зараз відома велика кількість перегрупувань органічних молекул, проте переважна більшість із них стосується карбокатионів, карбенів та інших електронodefіцитних сполук, що мають секстет електронів біля реакційного центру. У випадку вільних радикалів реакційний центр має сім електронів. Під час перегрупування

утворюється перехідний стан, у якому на тимчасовій гібридній зв'язувальній орбіталі може поміститися лише пара електронів. Сьомий електрон вільного радикалу при перегрупуванні може розміститись лише на антизв'язувальній орбіталі. Тому для радикалів перегрупування є можливими лише у випадках, коли антизв'язувальна орбіталь за енергією розташована не занадто високо. Стабілізація цієї орбіталі відбувається за рахунок замісників біля атомів – учасників перегрупування. В іншому випадку відбувається розпад радикалу на менший за розміром та алкен.



Розглянемо випадки, коли перегрупування радикалу стає можливим. Найлегше проходить міграція ароматичних груп, для яких проміжний тричленний циклічний стан є стабілізованим за рахунок спряження. Наприклад, трифенілметилпероксид при нагріванні утворює оксил, у якому міграція фенільної групи стабілізує молекулу за рахунок спряження, зміщуючи радикальний центр на атом Карбону дифенілметильної групи. Димеризація радикалів приводить до продукту перегрупування – дифенілбензпінакону.



Іншим прикладом є перегрупуванням 3,3-дифенілбутаналу за ланцюговим механізмом (рис. 8.8). Трет-бутилпероксид, ініціатор, після термічного розкладу дає оксил, і той перетворює формільну групу субстрату на радикал. Останній після декарбоніювання утворює нестабільний радикал, який стабілізується шляхом зміщення фенілу до радикального центру. Новий радикальний центр у ньому є спряженим із фенільним циклом. Продукт реакції – 1,2-дифенілпропан утворюється після відриву атома Гідрогену від нової молекули субстрату.

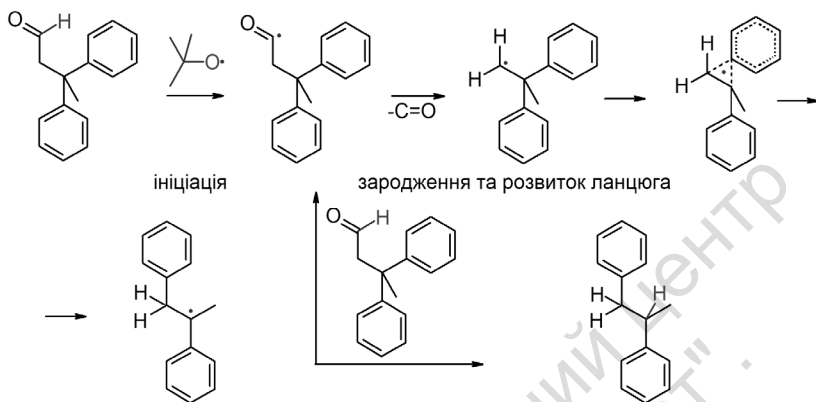


Рис. 8.8. Перегрупування 3,3-дифенілбутаналу

Наведені перегрупування відбуваються за температури у 150 °С. Коли ж стабілізація радикального центра відсутня, міграція групи відбувається при значно вищих температурах, як це демонструє перегрупування *трет*-бутилпероксильного радикалу (**2** на рис. 8.9). Цей радикал утворюється шляхом приєднання молекули кисню до *трет*-бутилу **1** і далі швидко стабілізується шляхом відщеплення атома Гідрогену від однієї з метильних груп. Електроноакцепторний атом Оксигену в α -положенні до радикального центру **3** забезпечує його стабілізацію, а подальша міграція метилу **4** приводить до утворення ще стабільнішого радикалу **5**, який після відщеплення гідроксилу перетворюється на метилетилкетон.

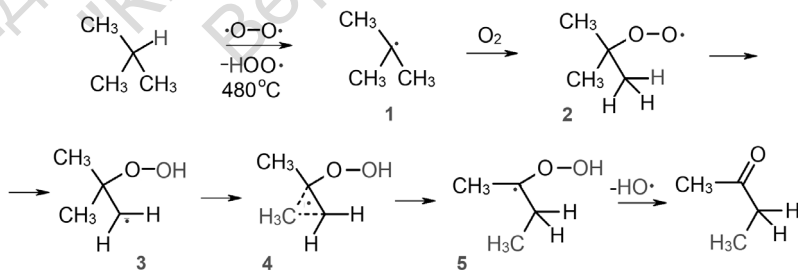


Рис. 8.9. Перегрупування *трет*-бутилпероксиду

Приєднання атомарного бром у радикальному гідробромуванні 1,1,1-трихлоропропену-2 викликає ізомеризацію утвореного радикалу з міграцією атома Хлору (рис. 8.10). Причиною цього є стабілізація радикального центра двома електроноакцепторними атомами Хлору у продукті ізомеризації. Після приєднання атома Гідрогену до цього радикалу утворюється 1,1,2-трихлоро-3-бромпропан. Реакція відбувається за ланцюговим механізмом.

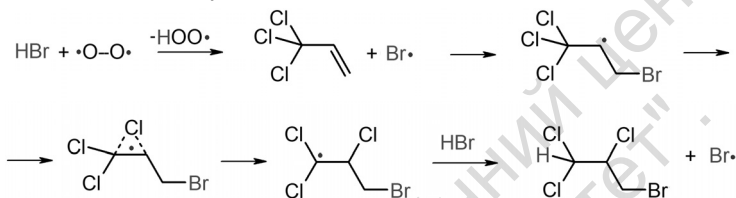


Рис. 8.10. Перегрупування 1,1,1-трихлоропропену-2

Найбільш вживаним у препаративних синтезах є перегрупування Бартон (рис. 8.11). Воно базується на малій міцності зв'язку N-O в алкілнітригах і високій активності алкоксильного радикалу, що утворюється під час його розриву. У реакції Бартон відбувається фотоліз або термоліз алкілнітригів, унаслідок чого вони розпадаються на алкоксил і нітрогену монооксид. Гідроксил внутрішньомолекулярно, через утворення п'яти- або шестичленного перехідного стану відщеплює атом Гідрогену з утворенням більш стабільного карбонового радикалу. До останнього і приєднується нітрогену монооксид. Нітрозосполука, що утворилась, швидко ізомеризується до оксиму. Оксим із препаративною метою далі гідролізують до кетону, відновлюють до аміну або перегруповують у амід за Бекманом. Отже, перегрупування Бартон є шляхом до 4-гідроксикетонів, відповідних амінів та амідів карбонових кислот.

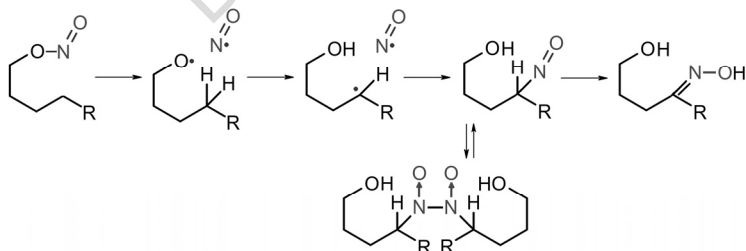


Рис. 8.11. Перегрупування Бартон

спирти, нітро- або карбонільні сполуки тощо. Саме ця властивість і створює нові можливості для паладієорганічних сполук в органічному синтезі. Оскільки зв'язок C-Pd є міцнішим ніж C-Mg, C-Zn, C-B чи C-Sn, то з'являються передумови для транс-металювання – переходу органічної групи від вказаних елементів до паладію. Таким чином, до ближньої координаційної сфери паладію далі може ввійти алкен чи нова група CR₃. Зважаючи на квадратну орієнтацію лігандів в оточенні паладію, уже за кімнатної температури вони можуть змінювати відносне положення в комплексі з пасивного *транс*- на хімічно активне *цис*- (рис. 9.1).

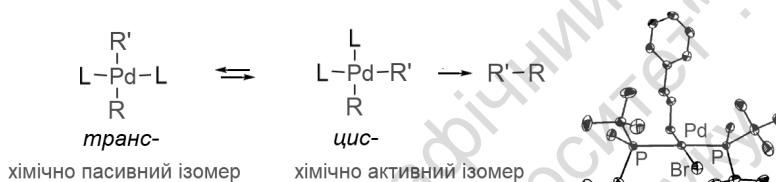


Рис. 9.1. Цис-транс ізомерія паладієвих комплексів і квадратна будова координаційної сфери паладію

Так створюються передумови для фатального перегрупування ковалентних зв'язків у лігандах, що розташовані поруч, коли під час локального імпульсу тиску внаслідок температурного руху молекул (див. розділ 2.15) між лігандами R і R' утворюється C-C зв'язок. Водночас зв'язок із паладієм послаблюється до рівня донорно-акцепторного, і продукт реакції дисоціює із його координаційної сфери.

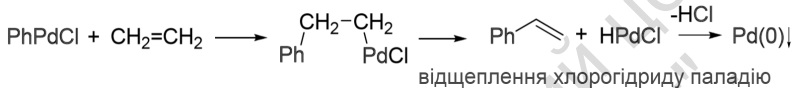
У таких крос-сполученнях хімічний вплив каталізатора на реагенти організовано в окисно-відновний цикл. Як наслідок, часто тут можна застосовувати дуже невелику (10^{-3} – 10^{-6}) його мольну частку. Видано україномовну монографію з детальним розглядом реакцій крос-сполучення [1].

Список літератури

1. Лозинський М. О. Карбаніони. Синтез та алкілювання / М. О. Лозинський, В. О. Ковтуненко. – К. : Трео-Плюс, 2008.

9.1. РЕАКЦІЯ Р. ХЕКА

Паладієві крос-сполучення започаткувало виявлене Й. Фуджіварою та Р. Хеком у 1967–68 рр. приєднання алкенів до паладієорганічних сполук з утворенням нуль-валентного паладію. Реакція виявилась досить універсальною, оскільки її продукт утворювався з високими виходами як з арил-, так і алкілпаладієхлоридів:



Для створення каталітичного циклу на основі паладію слід було знайти метод його утримання в розчині після розкладу хлорогідриду. У цьому Р. Хеку допомогла публікація П. Фіттона, який виявив, що *тетракіс*-трифенілфосфінові комплекси нульвалентного паладію $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ у бензені утворюють із хлоралкенами паладієорганічні сполуки.

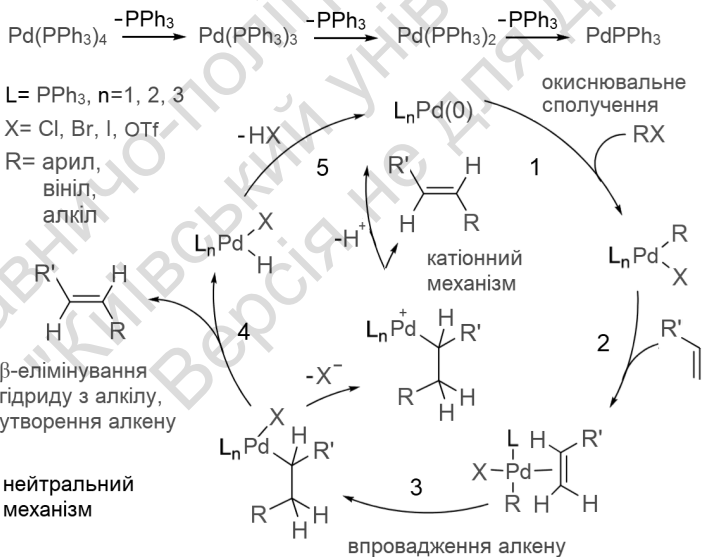


Рис. 9.2. Механізми реакції Р. Хека

На основі комплексу $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ Р. Хек розробив каталітичний цикл, у якому на попередній стадії відбувається часткова дисоціація фосфінового комплексу (рис. 9.2). На місце двох лігандів трифенілфосфіну до координаційної сфери паладію входить хлоропохідна арена, алкену чи алкану RCl (1, окиснювальне сполучення). Потім туди ж поступає алкен (стадія 2). Далі відбувається реорганізація лігандів (3), коли замісник R приєднується до алкену і цим звільняє йому місце в тісній координаційній сфері паладію. Утворений алкільний ліганд дисоціює на гідрид і *транс*-алкен, і останній залишає координаційну сферу паладію (4). Ця стадія є оборотною і відбувається як синхронне елімінування гідриду та паладію від алкену. Оборотність процесу створює домішки *цис*-алкену. Щоб позбутися від них, до суміші додають солі Ag^+ . Урешті, паладієвий комплекс реформується: його залишає гідрогену хлорид (5), а координаційну сферу доповнює нова молекула RCl . HCl відщеплюється лише під впливом слабкої основи: спирту, води, аміну, що є присутніми в розчині.

Згодом з'ясувалось, що паладій зручно вводити в реакцію у вигляді діацетату, окремо додаючи надлишок трифенілфосфіну. Броміди з алкенами реагують швидше, ніж хлориди, а йодиди та трифлати – найшвидше:



Координаційну сферу паладію інколи залишає першим аніон X^- , і лише після нього – алкен – цільовий продукт реакції [1]. У зв'язку з цим розрізняють нейтральний і катіонний механізми реакції Хека (рис. 9.2). Кращі відхідні групи X або підвищення основності середовища стимулює нейтральний механізм реакції, а полярні розчинники й іонні рідини – катіонний (рис. 9.3). Регіо-селективність приєднання замісника R за цими механізмами різна. Електронодонорні групи сприяють приєднанню алкену до паладію місцем своєї локалізації в молекулі, і цим приводять до утворення гемінально заміщених продуктів. Електрооакцепторні групи в алкені приводять до *транс*-заміщених продуктів реакції.

Трифенілфосфінові ліганди проявили свою незручність у випадках високих температур, оскільки в цьому разі порошок паладію часто випадав у осад, а взаємодія припинялась. Щоб уникнути цієї незручності, були розроблені *bis*-фосфінові ліганди dppre , dpprr , численні похідні піридину, каталізатор Херрмана,

тощо (рис. 9.4). Останній набув значної популярності внаслідок простоти отримання та стійкості до дії повітря або вологи. Він дозволяє понизити температуру реакції, особливо у випадку застосування йодопохідних RI і трифлатів ROTf і провести взаємодію в ацетонітрилі замість висококиплячих розчинників ДМФ, ДМСО або N-метилпіролідону. Для широкомасштабного промислового застосування реакції Хека було розроблено й успішно застосовано більш дешеві нікелеві каталізатори, наприклад, *bis*-ацетилацетонат нікелю у присутності *bis*-ксилілімідазолій хлориду. Реакція Хека отримала значне поширення в органічному синтезі [2].

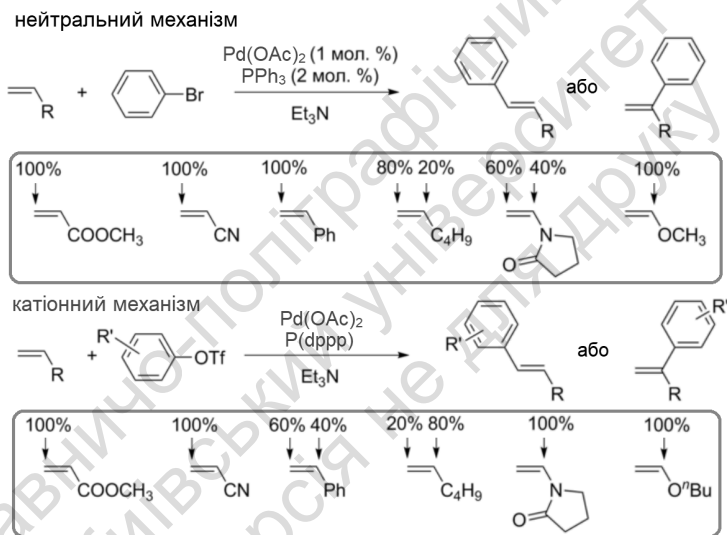


Рис. 9.3. Регіоселективність реакції Хека в умовах нейтрального й катіонного механізмів

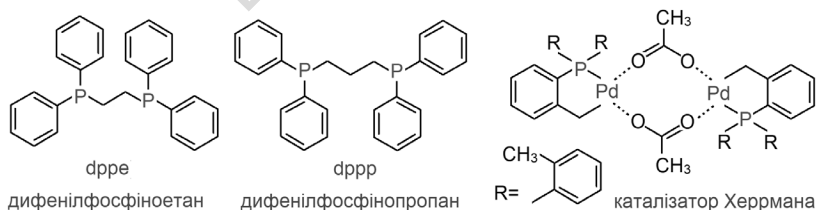
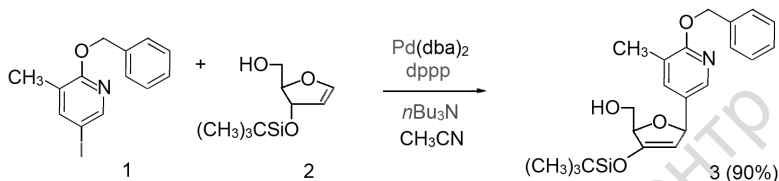


Рис. 9.4. Приклади лігандів і каталізаторів у реакції Хека

Описання синтезу силільної похідної С-нуклеозиду (3) за реакцією Хека [3].



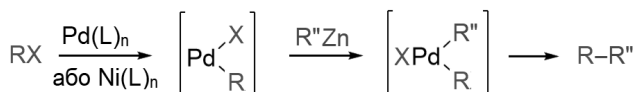
Суміш біс(добензиліденацетон)паладію(0) (62 мг, 0.107 ммоль) і 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану (44 мг, 0.107 ммоль) у сухому ацетонітрилі (9 мл) перемішують під азотом при кімнатній температурі 20 хв. Далі її шприцом переносять у розчин сполуки 1 (700 мг, 2.14 ммоль) і 2 (380 мг, 1.07 ммоль) із три-*n*-бутиламінном (0.764 мл, 3.21 ммоль) у сухому ацетонітрилі (18 мл). Отриманий жовто-оранжевий розчин перемішують під аргонем при 80 °С 8 год. Далі реакційну суміш фільтрують через цеоліт, а леткі компоненти видаляють на роторному випарювачі. Залишок розділяють колонковою хроматографією (петролейний етер/етер, 2:1). Отримують 530 мг сполуки 3 у вигляді безбарвної олії (530 мг, 90 %).

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Heck_reaction
2. Jagtap S. Heck Reaction – State of the Art / S. Jagtap // Catalysts. – 2017. – 7. – P. 267–320.
- 3 Hsieh H-P. Syntheses of Two Pyridine C-Nucleosides as "Deletion-Modified" Analogs of dT and dC / H-P. Hsieh, L. W. McLaughlin // J. Org. Chem. – 1995. – 60. – P. 5356–5359.

9.2. РЕАКЦІЯ НЕГІШІ

Реакція Негіші є взаємодією цинкоорганічної сполуки з органічною галогенопохідною RX при каталізі комплексом нульвалентного паладію або метилнікелю:



R, R' = вініл, арил, аліл, алкініл, пропаргіл тощо; X = OAc, Cl, Br, I, OTf

Як і у випадку реакції Хека, для утримання нульвалентного паладію в розчині застосовують його комплекси з трифенілфосфіном або ж ліганди складнішої природи (рис. 9.4). Для метилнікелю застосовують ті ж ліганди або терпіридин (рис. 9.5). Існують варіанти каталізу комплексами Феруму, Кобальту та Купруму [1]. Започатковує реакцію окиснювальне сполучення комплексу паладію з галогенопохідною RX (стадія 1). Далі продукт реакції взаємодіє з цинкоорганічною сполукою, із якої замісник R' переходить у координаційну сферу паладію, а замісник X – у координаційну сферу катіона цинку (2). Подібний обмін отримав назву трансметалювання (див. розділ 9.5). Координаційна сфера паладію має квадратну будову, унаслідок чого можуть утворитися *цис*- і *транс*-ізомери комплексів, що перебувають у рівновазі (рис. 9.5). Встановлено, що відновлювальне елімінування продукту реакції $R-R'$ відбувається лише для *цис*-комплексу [2].

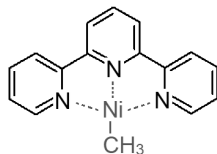
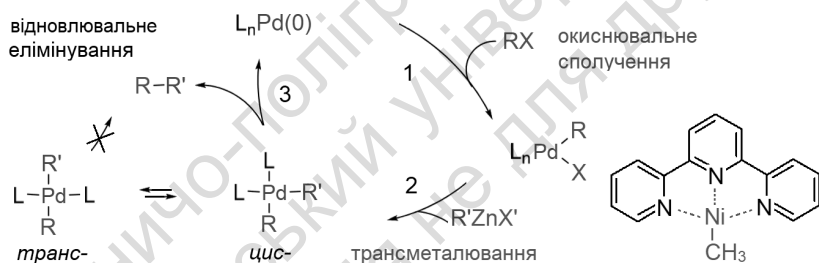
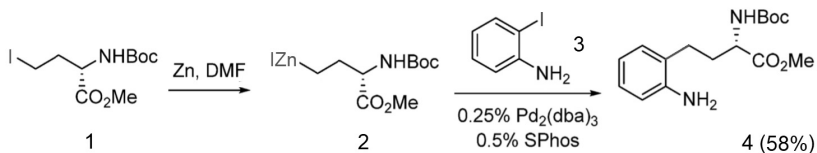


Рис. 9.5. Механізм реакції Негіші. Справа: структура комплексу метилнікелю з терпіридином

Серед сторонніх процесів у реакції Негіші зареєстровано утворення симетричних похідних $R-R$ і $R'-R'$ (гомо-сполучення) внаслідок міжмолекулярного обміну паладієвого комплексу з RX . Вода та спирти руйнують цинкоорганічні сполуки. Реакція Негіші отримала значне поширення в синтезі нових органічних сполук [1, 2]. Зокрема, вона має успішне застосування в асиметричному синтезі.

Описання синтезу арилпохідної гомофеніланіну (4) за реакцією Негіші [3].



Цинковий пил (325 меш, 0.40 г, 6.0 ммоль) засипають у колбу, яка була продута азотом. Доливають сухий ДМФ (0.45 мл) і 1,2-диброметан (25.9 мкл, 0.3 ммоль), колбу нагрівають на водяній бані до 60 °С і так витримують 30 хв. Далі суміш охолоджують до кімнатної температури й додають до неї триметилсилілхлорид (8.0 мкл, 0.06 ммоль), після чого інтенсивно перемішують протягом 30 хв. До активованого таким чином цинку додають розчин сполуки 1 (0.42 г, 1.0 ммоль) у сухому ДМФ (0.45 мл). Далі реакційна суміш витримувалась при 35 °С протягом 30 хв, після чого була проаналізована шляхом ТШХ (петролейний етер/етилацетат, 5:1) щоб упевнитися щодо відсутності слідів сполуки 1. Реакційну суміш, що містить сполуку 2 охолоджують до кімнатної температури й послідовно додають до неї Pd₂(dba)₃ (17.3 мг, 0.02 ммоль), три-*o*-толілфосфін (22.8 мг, 0.08 ммоль), та арилйодид 3 (0.75 ммоль). Далі суміш перемішують 3 год. За кімнатної температури розбавляють етилацетатом (50 мл), і органічний шар промивають розсолем (3 · 30 мл). Далі його висушують, концентрують при зниженому тиску й отримують неочищений продукт у вигляді олії. Після очистки колонковою флеш-хроматографією (градієнт: петролейний етер/етилацетат) отримують похідну 4 із виходом 58 %.

Список літератури

1. Haas D. Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions / D. Haas, J. M. Hammann, R. Greiner, P. Knochel // ACS Catal. – 2016. – 6. – P. 1540–1552.

2. https://en.wikipedia.org/wiki/Negishi_coupling

3 Jackson R. F. W. Concise Synthesis of Enantiomerically Pure Phenylalanine, Homophenylalanine, and Bishomophenylalanine Derivatives Using Organozinc Chemistry: NMR Studies of Amino Acid-Derived Organozinc Reagents / R. F. W. Jackson, R. J. Moore, C. S. Dexter // J. Org. Chem. – 1998. – 63. – P.7875–7884.

9.3. РЕАКЦІЯ СУЗУКІ – МІЯУРИ

І Р. Хек, і Негіші показали, що бороорганічні сполуки можуть ефективно застосовуватися в паладієвих крос-сполученнях. Однак вирішальний вклад у розвиток цього напрямку внесли роботи Акіри Сузукі та його учня Норіо Міяури. Їхні роботи засвідчили універсальність арил- і вінілпохідних бору в синтезі поліфункціональних органічних сполук.

Похідні бору мають суттєві переваги в застосуванні: доступність боронових кислот, їхня нижча токсичність порівняно зі станум- і цинкорганічними сполуками, м'які умови реакції, коли можна тримати температуру близько 0 °С [1]. Підготовка реагентів тут значно простіша; навіть існують можливості використання води в синтезі водорозчинних сполук. Реакція відбувається за схемою:



R, R' = вініл, арил, алкіл; X = Cl, Br, I, OTf

Як і у попередніх крос-сполученнях, тут часто застосовують трифенілфосфінові комплекси нульвалентного паладію або складніші за будовою ліганди (рис. 9.4). Одним із найефективніших лігандів виявився SPhos (рис. 9.6), у якому простір біля атома Фосфору заповнюють об'ємні замісники. Тривалий час можливості реакції Сузукі – Міяури обмежувалися вінільними й арильними похідними, проте у 2002 р. було показано, що застосування *дипрет*-бутилфосфіну як ліганду розширює її можливості на синтез алкільних похідних [2]. Замість комплексів високовартісного паладію були успішно застосовані нікелеві, що дозволило поставити синтез у промислових масштабах (рис. 9.6).

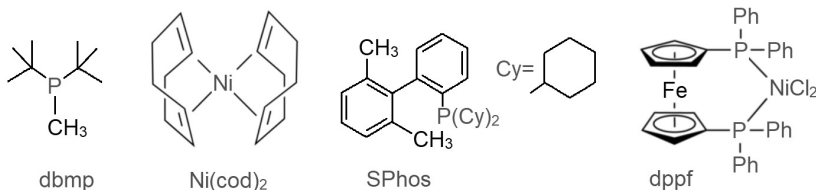
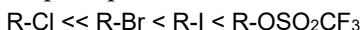


Рис. 9.6. Ліганди та їхні комплекси в реакції Сузукі – Міяури

Галоген у похідній RX впливає на швидкість взаємодії. Група нижчої основності сприяє реакції:



Поширеними також є реакції амідного сполучення, коли замісник R є ацилом а X – діалкіламідна група [1, 3].

Щодо сполук бору, то зазвичай застосовують найбільш доступні – похідні боронових кислот. Проте борати, борани, алкілборани й особливо – трифлуороборати виявилися не менш ефективними в цій реакції.

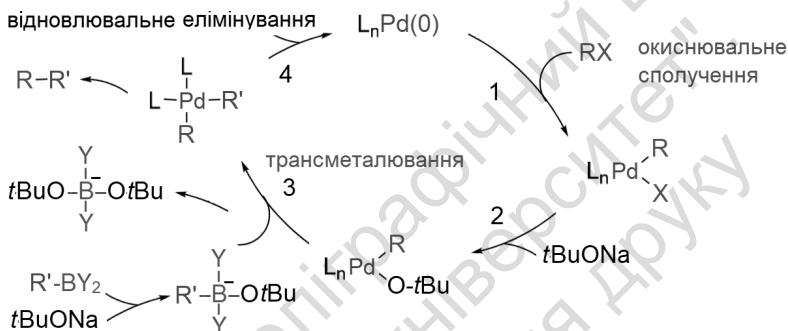
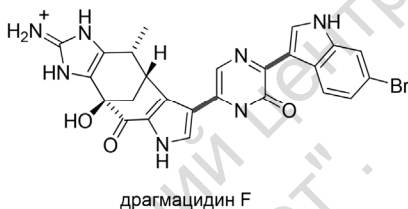
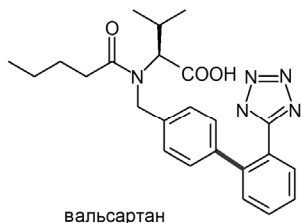


Рис. 9.6. Механізм реакції Сузукі – Міяури

Механізми реакцій Негіші та Сузукі – Міяури схожі, проте мають і свої особливості. У другій із них важливу роль на кожній стадії відіграє основа, якою часто є *трет*-бутилат натрію. Після першої, найповільнішої стадії – окислювального сполучення, основа витісняє замісник X із координаційної сфери паладію (стадія 2, рис. 9.6). На третій стадії основа входить до координаційної сфери бору, полегшуючи цим трансметалювання (3) – перехід групи R' від бору до паладію. Утворюються квадратні комплекси паладію *цис*- і *транс*-конфігурації, що перебувають у рівновазі. На четвертій стадії основа сприяє елімінуванню продукту реакції $R-R'$ із координаційної сфери паладію, що є можливим лише у випадку *цис*-комплексу. Ця стадія завжди відбувається за участі молекули розчинника.

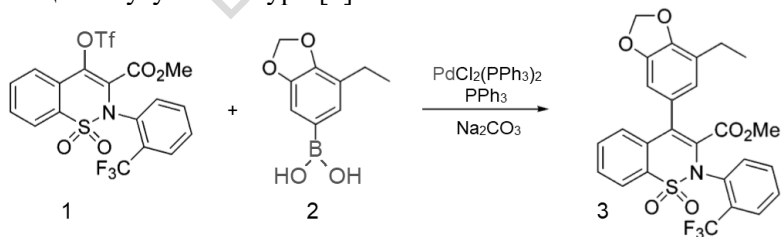
Реакція Сузукі – Міяури у всіх її різноманітних модифікаціях знайшла широке застосування в лабораторному синтезі нових сполук, у синтезі природних сполук складної будови та в бага-

тотоннажному виробництві медичних препаратів [1, 3]. Наприклад, у синтезі широкоживаного гіпотензивного препарату вальсартану є стадія крос-сполучення хірального залишку амінокислоти з *o*-тозилфенілтетразолом. У синтезі алкалоїду драгмацидину F двічі застосовували цю реакцію.



Одним із останніх удосконалень реакції Сузукі – Міяури є її проведення на поверхні Au-Pd наночастинок, в умовах фотохімічної активації, без нагрівання [4]. Низькі температури збільшують селективність взаємодії. У таких умовах немає потреби в застосуванні трифенілфосфінових лігандів. Опромінення спиртового розчину арилборонату з йодобенzenом видимим світлом (на довжині хвилі поглинання наночастинок: 400–600 нм) при 30 °С приводить до утворення продукту крос-сполучення з виходом 95 %. Без опромінення вихід продукту був утричі нижчим. За ідеєю авторів, у цьому разі активація взаємодії відбувається за рахунок плазмонного резонансу – збільшення напруженості електричного поля біля поверхні електропровідних наночастинок під впливом опромінення. Плазмонний резонанс сприяє взаємодії паладію з йодобенzenом, а паладієвий комплекс, що утворився далі швидко взаємодіє з арилборонатом.

Описання синтезу прекурсора антагоністу ендотеліну (3) за реакцією Сузукі – Міяури [5].



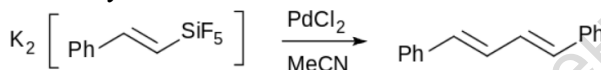
У реактор на 1600 л вносять трифлат 1 (84.0 кг, 158.1 моль), Na_2CO_3 (12.6 кг, 118.9 моль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, (277 г, 0.39 моль), PPh_3 (208 г, 0.79 моль). Суміш тричі продувають азотом під тиском, після чого додають розчин боронової кислоти 2 (180 моль) в 500 л суміші тетрагідрофуран-вода (3:2). Температуру розчину доводять до 65 °C і залишають так на ніч. Далі додають 50-відсотковий NaOH (6 кг) і тритіюціанурову кислоту (0.55 кг, 3.1 моль) і перемішують 30 хв. Нижній водний розчин видаляють, в органічний шар додають 2-пропанол (185 л) і воду (250 л), доводять температуру до 50 °C і витримують 1 год. Потім суміш охолоджують до 0 °C і відбирають естер 3 шляхом центрифугування, промивають його 2-пропанолом і висушують у вакуумі при 40 °C протягом ночі. Вихід: 79.5 кг (94.6 %) жовтих кристалів; т. плавлення 173–174 °C; чистота за даними ВЕРХ: 99.4 %.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Suzuki_reaction
2. Kirchoff J. H. Boronic Acids: – New Coupling Partners in Room-Temperature Suzuki Reactions of Alkyl Bromides. Crystallographic Characterization of an Oxidative-Addition Adduct Generated under Remarkably Mild Conditions / J. H. Kirchoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – 124. – P. 13662–13663.
3. Roy D. Recent Advances in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions at ppm to ppb Molar Catalyst Loadings / D. Roy, Y. Uozumi // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2018. – 360. – P. 602–625.
4. Manzoli M. M. Eco-Friendly Physical Activation Methods for Suzuki-Miyaura Reactions / M. M. Manzoli, M. C. Gaudino, G. Cravotto // Catalysts. – 2017. – 7. – P. 98–178.
5. Jacks T. E. Development of a Scalable Process for CI-1034, an Endothelin Antagonist / Jacks T. E., Belmont D. T., Briggs C. A. et al. // Org. Proc. Res. Dev. – 2004. – 8. – P. 201–212.

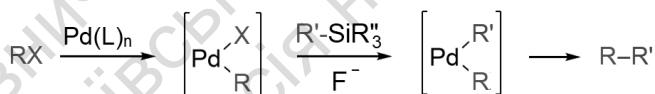
9.4. РЕАКЦІЯ ХІЯМИ

Як це часто буває в наукових дослідженнях, реакцію Хіями започаткувала публікація Макото Кумади щодо димеризації фторосилікатного комплексу алкену під впливом солі паладію з утворенням дієну:



Тамеджіро Хіяма у 1988 р. виявив, що у присутності солей паладію й аніону Флуору органосилани здатні до конденсації з галогеналканами з утворенням С-С зв'язку. У присутності паладію вони генерують нуклеофільний атом Карбону, здатний приєднуватись до галогеноалканів. Органосилани в цих умовах демонструють високу хемо- та регіоселективність, на відміну від магній- і літієорганічних сполук або діалкілкупратів літію.

Металорганічні сполуки на основі Цинку, Стануму й Бору теж демонструють хемо- та регіоселективність на тому ж рівні, проте створюють певні проблеми при застосуванні. Органоцинкові реагенти є чутливими до вологи, органічні похідні Стануму є високотоксичними, а борорганічні сполуки часто є нестабільними або важкодоступними – на відміну від органосиланів. Цим визначається перспективність органосиланів у реакціях крос-сполучення. Продукт реакції утворюється за схемою:



R= арил, алкеніл, алкініл, аліл або алкіл; X= Cl, Br, I, OTs;

R'= арил, алкеніл, або алкініл;

R''= Cl, F, алкіл або алкоксил

Механізм реакції Хіями подібний до тих, що розглядалися в попередніх розділах (рис. 9.7). На стадії окиснювального сполучення окремі частини галогенопохідної RX входять у ближню координаційну сферу атома паладію (1). Органосилан активується шляхом координації аніона флуору, який додається у вигляді добре розчинної тетрабутиламонійної солі. Далі, на стадії трансметалювання відбувається перехід алкілу R' від органосилану до паладію (2). Урешті, у координаційній сфері паладію

утворюється продукт реакції R-R'. Паладієвий комплекс дисоціює, відновлюючи свій початковий стан (3). Ця стадія завжди відбувається шляхом впровадження молекули розчинника в координаційну сферу паладію.

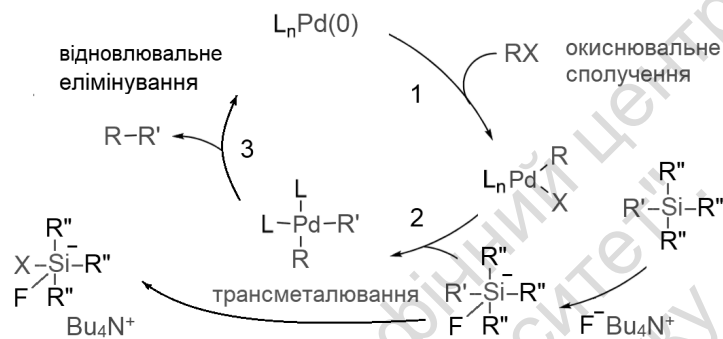
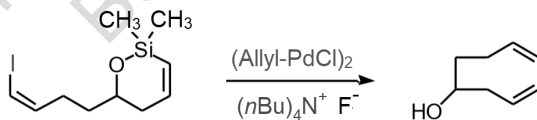


Рис. 9.7. Механізм реакції Хіями

Для утримання нульвалентного паладію в розчині використовуються стандартні трифенілфосфінові ліганди або ж їхні модифікації, включаючи алілпаладій хлориду димер: $(Allyl-Pd-Cl)_2$, APC. Існують безпаладієві варіанти реакції Хіями, де використовують каталізатори на основі нікелю.

Метод виявився надзвичайно ефективним при утворенні C-C зв'язків між арилами, арилом і вінілом, а також між арилом і алкілом. Найкращі виходи та найбільша швидкість взаємодії досягаються у випадках, коли в реакцію вступають йодопохідні (RX , $X=I$). Наприклад, складні у синтезі цикли середнього розміру були з високими виходами отримані цим шляхом [1, 3]:



Головним обмеженням методу є неможливість застосування сильного захисту функціональних груп та уникнення замісників, нестійких у присутності основ, що пояснюється застосуванням надлишку флуориду в синтезі. Такі недоліки можуть бути подоланими шляхом застосування силану специфічної будови.

Прикладом є силаноциклобутановий варіант, у якому можна застосовувати гідрат солі флуориду (рис. 9.8). Вода розмикає чотиричленний цикл, утворений силанол димеризується і цим сприяє перенесенню гептенілу в координаційну сферу паладію. Розроблено безфлуоридні модифікації методу [1, 2].

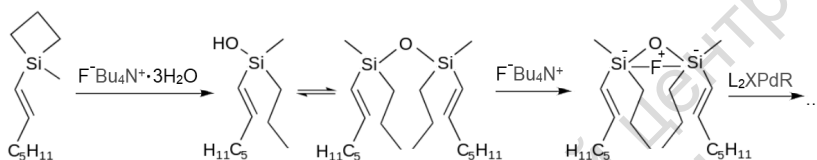
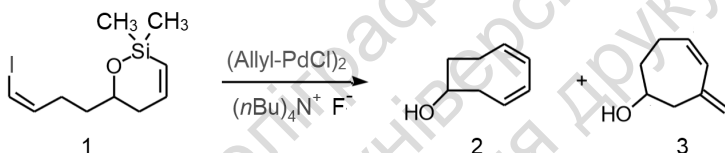


Рис. 9.8. Силаноциклобутановий варіант реакції Хіями

Описання синтезу циклооктадієнолу (2) і 3-метилєн-4-гепте-нолу (3) за реакцією Хіями [3].



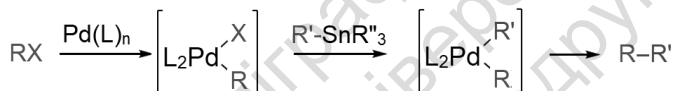
Каталізатор $[\text{allylPdCl}]_2$ (27.5 мг, 0.075 ммоль, 0.075 еквів.) і тетрабутиламоній флуорид (1.0 М, 10.0 мл, 10.0 mmol, 10.0 еквів.) розчиняють у тетрагідрофурані в атмосфері азоту за кімнатної температури. До суміші повільно додають через шприц розчин сполуки 1 у тетрагідрофурані (1.0 М, 10.0 мл, 10.0 ммоль). Після завершення процедури розчин набуває темно-коричневого кольору. Його перемішують 58 год, розчинник видаляють у вакуумі, а до залишку додають 5 мл суміші етилацетату з гексаном (7:3). Суміш фільтрують крізь коротку колонку із силікагелем, звідки сполуку вимивають сумішшю етилацетату з гексаном (7:3, 300 мл). Елюат концентрують у вакуумі й отримують продукт, який далі очищують хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат, градієнт: 19/1 до 4/1). Отримують 74.5 мг суміші сполук 2 і 3 у відношенні 1:1 (згідно з даними ЯМР спектроскопії).

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Hiyama_coupling
2. Foubelo F. The Hiyama Cross-Coupling Reaction: New Discoveries / F. Foubelo, C. Najera, M. Yus // J. Chem. Soc. Jpn. – 2016. – 6. – P. 2521–2533.
3. Denmark S. E. Intramolecular Silicon-Assisted Cross-Coupling Reactions: General Synthesis of Medium-Sized Rings Containing a 1,3-cis-cis Diene Unit. J. / Denmark S. E., Yang, S.-M. // Am. Chem. Soc. – 2002. – 124. – P. 2102–2110.

9.5. РЕАКЦІЯ СТИЛА

Реакція Стила є взаємодією паладієорганічної сполуки з тетразаміщеним стананом, що приводить до утворення С-С зв'язку:



R, R' = арил, алкеніл або аліл; X = Cl, Br, I, OTs, OTf;

L = трифенілфосфін або його похідна, R'' = CH₃ або C₄H₉

Арил-, алкеніл або алілгалогенід взаємодіє з комплексом нульвалентного паладію і входить у вигляді двох лігандів до його ближньої сфери (рис. 9.8, стадія 1).

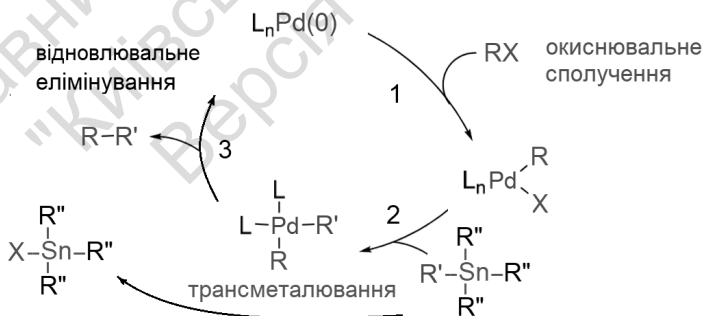


Рис. 9.8. Механізм реакції Стила

Головною особливістю реакції Стіла є застосування органостананів як агентів для трансметалювання (стадія 2). Зважаючи на високу токсичність триметилстананових похідних, найчастіше застосовують трибутилстанани з арил-, алкенил- або алільним замісником. Ці сполуки вступають у трансметалювання з паладієвим комплексом і передають тому органічний замісник, забираючи натомість аніон галогену. Ця стадія є найповільнішою в реакції Стіла, і для її оптимізації було докладено чимало зусиль. Встановлено два механізми взаємодії стананів із паладієвими комплексами. Згідно з першим, реагенти утворюють донорно-акцепторний комплекс і через циклічний стан синхронно (або узгоджено) обмінюються лігандами. У такому разі утворюється виключно *цис*-ізомер діорганопаладієвого комплексу.

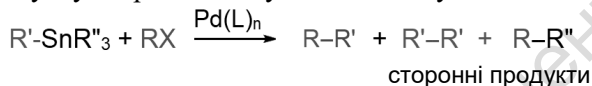


Згідно з послідовним механізмом у донорно-акцепторному комплексі молекула станану спочатку передає органічну групу в сферу паладію, а потім катіон станану приєднує галогенід-аніон. Як наслідок, утворюється суміш *цис*- і *транс*-ізомерів діорганопаладієвого комплексу. В окремих випадках молекула трифенілфосфіну чи розчинника витісняє галогенід-аніон із ближньої сфери паладієвого комплексу. У такому разі теж реалізується послідовний механізм.

Ця різниця дозволяє у випадку послідовного механізму прискорювати взаємодію в полярному розчиннику такими добавками як літій хлорид або цезій флуорид. Також помічено, що в полярних розчинниках йодид міді (I) прискорював взаємодію в 100–1000 разів. Таке збільшення швидкості реакції було віднесено до ефекту трансметалювання органічного ліганду зі станану на купратний комплекс.

Реакція Стіла не позбавлена недоліків. В окремих випадках у ній утворюється помітна частка продукту гомосполучення

R'-R', що є результатом взаємодії паладієвого комплексу з двома молекулами станану. В умовах реакції збільшується ймовірність радикальних процесів, і схильність комплексів паладію до них приводить до утворення іншого гомопродукту: R-R. Урешті, у випадках повільного трансметалювання реєструється значна частка продукту міграції алкілу R'' зі станану:



Реакція Стіла надзвичайно різноманітна у своєму застосуванні. Цим методом було синтезовано безліч гетероциклічних похідних, у тому числі – природних сполук (рис. 9.9). Її було застосовано в синтезах складних макроциклів, серед них і до сполук природного походження [1]. Існують методи включення карбонільної групи до складу органічних сполук за реакцією Стіла та її численні модифікації [1, 2].

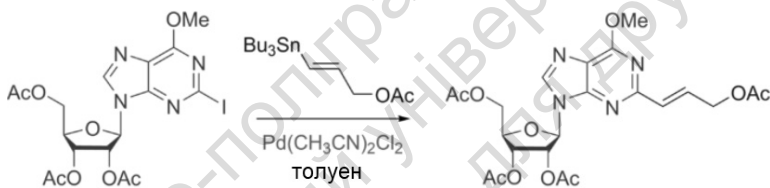
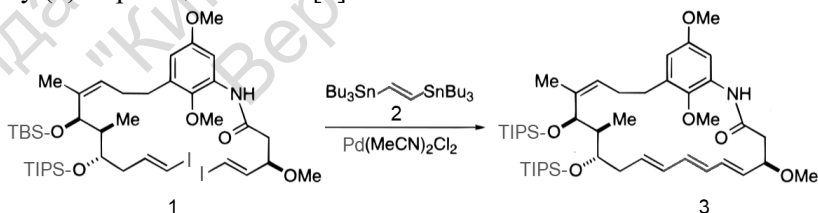


Рис. 9.9. Приклад застосування реакції Стіла до синтезу похідної рибофуранозиду пурину [1]

Описання синтезу макроциклічного прекурсора мікотриєнолу (2) за реакцією Стіла [3].



TBS= *трет*-бутилдиметилсиліл, TIPS= триізопропілсиліл

Термічно осушену колбу продувають тричі аргонем і додають дихлорид біс-ацетонітрилпаладію(II) (4.0 мг, 0.014 ммоль, 20 мол%) і дегазовану суміш ДМФ/ТГФ (1:1, 0.5 мл). Далі через канюлю

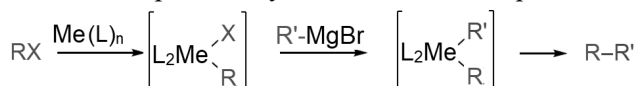
додають розчин сполуки 1 (69 мг, 0.07 ммоль) у 1 мл суміші ДМФ/ТГФ, розчин ендистаннану 2 (51 мг, 0.084 ммоль, 1.2 еквів.) у 1 мл суміші ДМФ/ТГФ і дізопропілетиламін (18 мкл, 0.105 ммоль, 1.5 еквів.). Реакційну масу перемішують 24 год за кімнатної температури, розбавляють 10-відсотковим NH₄OH (6 мл) і перемішують ще 5 хв. Далі екстагують етером (3 · 25 мл), висушують (MgSO₄) і концентрують у вакуумі. Отриману масу десилільованої сполуки 3 далі оксидують церій амоній нітратом до хінону, обробляють 50-відсотковим водним HF і хроматографують. Отримують 17 мг мікотриєнолу із загальним виходом 54 %.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Stille_reaction
2. Cordovilla C. The Stille Reaction, 38 Years Later / C. Cordovilla, C. Bartolome, J. M. Martinez-Ilarduya, P. Espinet // ACS Catal. – 2015. – 5. – P. 3040–3053.
3. Masse C. E. Total Synthesis of (+)-Mycotrienol and (+)-Mycotrienin I: Application of Asymmetric Crotylsilane Bond Constructions / C. E. Masse, M. Yang, J. Solomon, J. S. Panek // J. Am. Chem. Soc. – 1998. – 120. – P. 4123–4134.

9.6. КРОС-СПОЛУЧЕННЯ КУМАДИ – ТАМАО – КОР'Ю

Роберт Кор'ю та Макото Кумада ще у 1972 р. успішно застосували магнієорганічні сполуки для утворення С-С зв'язку в реакції з галогеноареном при каталізі комплексом перехідного металу – нікелю [1,2]. Це було перше впровадження плідної ідеї, яка потім започаткувала численне сімейство крос-сполучень. Чутлива до домішок магнієорганіка в подальших розробках була замінена на цинк-, мідь-, бор-, станум- і силіцієорганічні сполуки. Загальна схема реакції Кумади – Тамао – Кор'ю така:



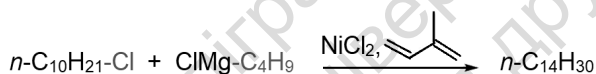
R, R' = арил, алкеніл або алкіл; X = Cl, Br, I, OTs, OTf;

Me = Ni, Pd

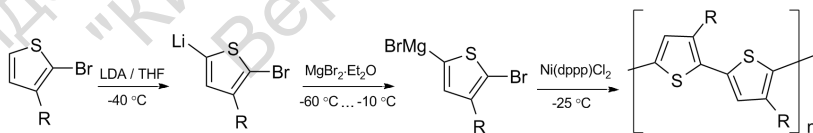
L = трифенілфосфін або його похідна, терпіридин тощо

Механізм цієї реакції мало відрізняється від попередньої. Ключовою стадією є окиснювальне сполучення – взаємодія комплексу нікелю чи паладію з органогалогенідом. Встановлено, що комплекси паладію тут взаємодіють повільніше, ніж нікелю. Проте наступні стадії – трансметалювання та відновлювальне елімінування відбуваються швидше для комплексів паладію. Унаслідок трансметалювання утворюється квадратний комплекс *транс*-конфігурації (рис. 9.5). Після *транс-цис* ізомеризації він розпадається до продукту реакції R-R' і вихідного до комплексу. Ця стадія завжди відбувається шляхом координації молекули розчинника з атомом паладію.

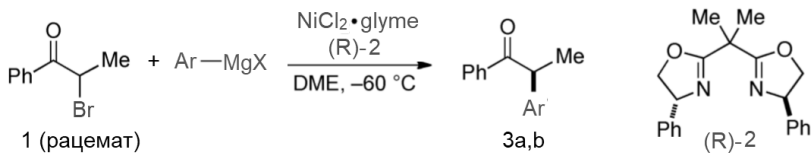
Оскільки взаємодія з алкенами відбувається у схожих умовах (див. реакцію Хека), було досліджено конкурентність цих двох реакцій. Встановлено, що у присутності бутадієну утворюється продукт взаємодії з магнієорганічною сполукою, а дієн навіть збільшує вихід цього продукту із 49 до 92 %.



Реакція Кумади – Тамао – Кор'ю має більшість недоліків і переваг, характерних для магнієорганічних синтезів. Ці недоліки значно обмежують перелік замісників у молекулах і типи розчинників, у яких можна проводити взаємодію. До переваг варто віднести можливість проводити синтез за низьких температур. Реакція застосовувалась при отриманні численних складних за будовою сполук. Як характерний приклад можна навести синтез регіорегулярного поліалкілтіофену [1].



Описання енантіоселективного синтезу α -арил- α -метил-ацетофенонів (3a,b) за реакцією Кумади – Тамао – Кор'ю [3].

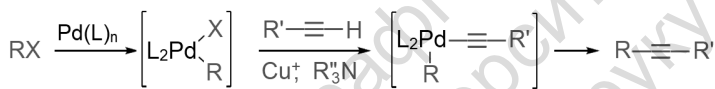


У реактор об'ємом 20 мл, оснащений магнітною мішалкою, закритий септумом і загерметизований стрічкою пропускають аргон протягом 2 хв, після чого шприцом додають 8 мл 1,2-диметоксиетану та арильодиду (1.1 ммоль). Суміш охолоджують до -20°C і додають розчин $i\text{-PrMgCl}$ (2.0 М, 0.55 мл, 1.1 ммоль) в Et_2O протягом 1 хв. Отриману масу перемішують при -20°C (1 год для електронозбіднених арильодидів і 2 год для електронозбагачених). Далі у пробірці на 4 мл готують розчин кетону 1 таким чином. При охолодженні до -60°C у пробірку вносять магнітну мішалку, (R,R) -2,2'-ізопропіліден-біс(4-феніл-2-оксазолін) (R) -2 (30.0 мг, 0.09 ммоль) і $\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$ (15.3 мг, 0.07 ммоль), закривають її септумом, герметизують стрічкою і пропускають аргон протягом 1 хв. Потім додають 1,2-диметоксиетан (2 мл), перемішують 5 хв за кімнатної температури і додають α -бромокетон (1 ммоль). Після додаткових 5 хв перемішування гомогенний темно-червоний розчин, що утворився додають краплинами за 3 хв до розчину магнієорганічної сполуки при -60°C . Розчин жовтого кольору, що утворився, перемішують 16 год при -60°C , а у випадку електронозбагаченого ArMgX – 32 год. Далі реакцію припиняють, доливаючи 2 мл етанолу, а суміш фільтрують через трисантиметровий шар силікагелю, який урешті промивають 40 мл Et_2O . Отримані розчини об'єднують і випарюють під вакуумом, а залишок очищають шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (CH_2Cl_2 : гексан, градієнт: 30 \rightarrow 70 %). Таким способом сполуку 3a (Ar = феніл) отримали в кількості 168 мг із виходом 80 % та енантіомерним надлишком 92 %. Сполуку 3b (Ar = o -етокси-карбоніл)феніл) отримали в кількості 228 мг із виходом 88 % та енантіомерним надлишком 80 %.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Kumada_coupling
2. Heravi M. M. Recent advances in Kumada-Tamao-Corriu cross-coupling reaction catalyzed by different ligands. *Monatsh / M. M. Heravi, P. Hajiabbasi // Chem.* – 2012. – 143. – P. 1575–1592.
3. Lou S. Nickel/Bis(oxazoline)-Catalyzed Asymmetric Kumada Reactions of Alkyl Electrophiles: Cross-Couplings of Racemic α -Bromoketones / S. Lou, G. C. Fu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – 132. – P. 1264–1266.

9.7. РЕАКЦІЯ СОНОГАШІРИ



R= арил, алкеніл; X= Cl, Br, I, OTs, OTf;

R''= етил, ізопропіл тощо

L= трифенілфосфін, його похідна або амін R''₂NH, азаетероцикл тощо

За наведеною вище схемою реакції Соногашіри утворюється паладієвий комплекс арил- або алкенілгалогеніду, який далі взаємодіє з алкінідом купруму (I).

І комплекс паладію, і сіль купруму (I) можна брати у каталітичних кількостях, унаслідок чого механізм взаємодії тут організовано у два цикли: паладієвий і купрумний (рис. 9.10).

У циклі купруму алкін взаємодіє з CuI і під впливом триалкіламіну спочатку утворює донорно-акцепторний комплекс (стадія i), а потім і алкінід купруму (стадія ii), який є достатньо активним для подальшої взаємодії з паладієвим комплексом (iii).

У паладієвому циклі на стадії окислювального сполучення галогенопохідна RX входить у ближню координаційну сферу атома паладію у вигляді окремих лігандів (1). Далі, на стадії трансметалювання відбувається перехід алкінілу R'C≡C від купруму до паладію (2). Галоген X при цьому мігрує до катіона купруму. Утворюється *транс*-комплекс паладію, який далі зазнає *транс-цис* ізомеризації (3). Лише *цис*-розташування органічних

лігандів R і R' може привести до їх крос-сполучення. Урешті, у координаційній сфері паладію утворюється продукт реакції – дизаміщений алкін. На стадії відновлювального елімінування (4) паладієвий комплекс дисоціює, вивільняючи алкін, а координаційна сфера паладію набуває свого початкового стану.

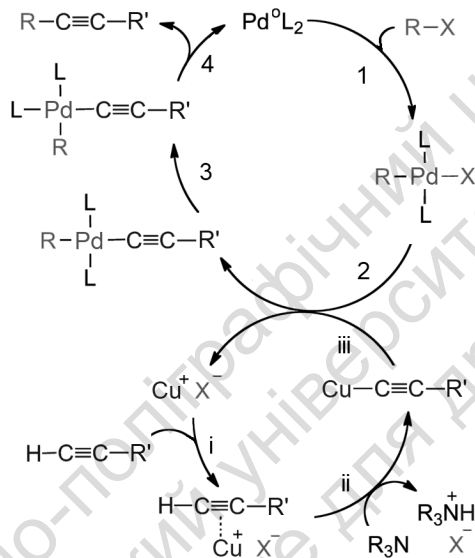
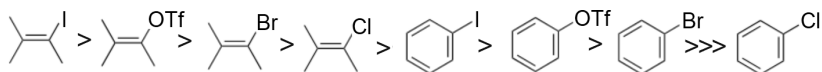


Рис. 9.10. Механізм реакції Соногашіри

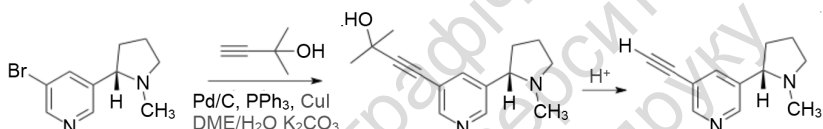
Встановлено, що галогеналкени швидше реагують в умовах реакції Соногашіри, ніж галогенарени. Найактивнішими є йодопохідні, а найгірше реагують хлориди. Стадією, що обмежує швидкість реакції, є окиснювальне сполучення (1). Як наслідок, загальний ряд швидкостей реакції є таким:



Аналізуючи механізми всіх крос-сполучень можна переконатись, що в більшості випадків, коли найповільнішою є ця стадія, активність органогалогенідів утворює саме таку послідовність.

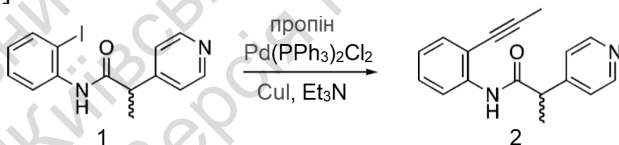
Реакція Соногашіри не позбавлена від недоліків. Головним стороннім процесом тут є гомо-сполучення алкіну під впливом кисню повітря чи іншого окисника. Солі купруму сприяють цій реакції, унаслідок чого синтез краще проводити в атмосфері аргону. Існують модифікації методу, де каталітичний цикл купруму відсутній [1]. Проте її можна проводити у водних розчинах, наприклад, при синтезі сполук гідрофільної природи. Для цього було розроблено ряд водорозчинних фосфінових лігандів [2].

Завдяки своїй ефективності реакція Соногашіри отримала значне поширення в лабораторних і промислових синтезах органічних сполук складної будови, у тому числі і природного походження [1–3]. Як приклад варто навести синтез альтінікліну – фармацевтичного препарату проти хвороби Паркінсона [1]:



У цій схемі 3-бромонікотин поєднують із похідною етину в розчині диметоксиетан – вода. Диметилгідроксильна група в етині виконує функцію захисту. На другій стадії захисну групу видаляють у кислих умовах і отримують цільову сполуку.

Описання синтезу арилацетилену (2) за реакцією Соногашіри [4].



Сполуку 1 (1.41 г, 4 ммоль) і триетиламін (2.23 мл, 16 ммоль) розчиняють у 30 мл ДМФ, розчин продувають 15 хв аргонном. Додають біс-(трифенілфосфін)паладій хлорид (0.14 г, 0.2 ммоль) і купруму(I) йодид (0.08 г, 0.4 ммоль), після чого перемішують 1 год. Реакційну суміш охолоджують до $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ і з ампули через трубку та голку в септумі додають пропін (1.6 г, 16 ммоль), нагріваючи ампулу теплою водою. Реакційну масу перемішують за кімнатної температури протягом ночі, виливають в етилацетат, промивають водою та двічі розсоллом, сушать і упа-

рюють у вакуумі. Після очистки флеш-хроматографією отримують сполуку 2 (0.93 г, 88 %) у вигляді безбарвних кристалів із т. плавлення 105–107 °С.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Sonogashira_coupling
2. Bakherad M. Recent progress and current applications of Sonogashira coupling reaction in water. *Appl. Organomet / M. Bakherad // Chem.* – 2013. – 27. – P. 125–140.
3. Chinchilla R. Recent advances in Sonogashira reactions / R. Chinchilla, C. Najera // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – 40. – P. 5084–5121.
4. Pedersen J. M. *J. Org. Chem.* – 2005. – 70. – P. 10615–10630. 10.1021/jo0519920

Розділ 10

УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ C–C C–O ТА C–N ПРИ КАТАЛІЗІ КОМПЛЕКСАМИ ПАЛАДІЮ

10.1. Реакція Цуджі – Троста

Галогеналільні похідні при взаємодії з комплексами паладію розпадаються на два ліганди. Алільний ліганд перебуває в багатоцентровому контакті з паладієм, де задіяна його π -система, і тому його ще називають π -алільним комплексом. На атомах Карбону алільного залишку зосереджений частковий позитивний заряд. Як наслідок, виникає здатність до приєднання нуклеofilів. Власне, взаємодія таких паладієвих комплексів із нуклеофилами й отримала назву реакції Цуджі – Троста, або алілюванням за Тростом. Вона є одним із перших паладієвих крос-сполучень [1]. Загальна схема реакції така:



X= OAc, Cl, Br тощо;

Nu= малонат, енолят, феноксид, алкоксид, карбоксилат, амін, азид, сульфонамін, імід, сульфон тощо;

L= трифенілфосфін, ліганд Троста

На стадії окиснювального сполучення галогенопохідна алілу входить у ближню координаційну сферу атома паладію, де розпадається на два окремі ліганди (стадії 1 і 2, рис. 10.1). Далі нуклеофіл вступає до координаційної сфери паладію (3). На стадії відновного елімінування нуклеофіл приєднується до алілу, чим значно послаблює його зв'язок із паладієм (4). Урешті, паладієвий комплекс дисоціює, вивільняючи продукт реакції (5), а координаційна сфера паладію набуває свого початкового стану. У більшості випадків така взаємодія відбувається за кімнатної температури.

Нуклеофіл Nu^- генерується з допомогою відповідної основи безпосередньо в розчині. Залежно від значення pK_a , розрізняють "жорсткі" ($\text{pK}_a > 25$) і "м'які" ($\text{pK}_a < 25$) нуклеофіли.

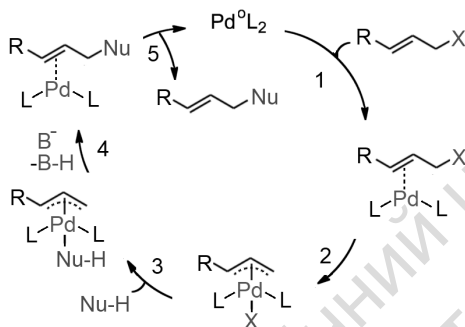
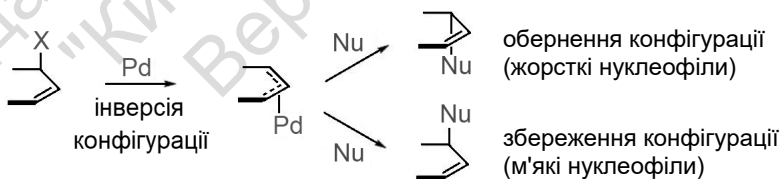


Рис. 10.1. Механізм реакції Цуджі – Троста

М'які нуклеофіли координуються безпосередньо до алілу (малонат, енолят, феноксид, алкоксид, карбоксилат, азид, сульфонамід: стадія 4 відсутня). Жорсткі нуклеофіли у протонованому вигляді координуються до атома паладію, і лише після цього основа відщеплює від них протон, а аніон Nu^- мігрує до алілу. До них належать амін, імід, сульфон тощо.

Природа нуклеофіла є важливою у випадку модифікації енантіомерів хіральних сполук. Від його характеру залежить стереохімічний результат взаємодії: м'які нуклеофіли зберігають конфігурацію хірального центру біля кратного зв'язку, а приєднання жорстких приводить до обернення стереоконфігурації:



Висока стереоселективність реакції Цуджі – Троста стимулювала її широке застосування в синтезі хіральних сполук, у тому числі й шляхом асиметричного каталізу. Із цією метою було розроблено ряд лігандів, серед яких BINAP і ліганд Троста є найчастіше вживаними (рис. 10.2) [2]. За їхньої участі з високи-

ми виходами було отримано значну кількість нових сполук, що мали 90–97-відсотковий надлишок одного з енантіомерів. Наприклад, проміжний продукт (1) у синтезі галантаміну, препарату проти хвороби Альцгеймера було синтезовано з виходом 72 % і енантіомерним надлишком 88 % при застосуванні ліганду Троста (3 мол%) і паладієвого комплексу (1 мол%).

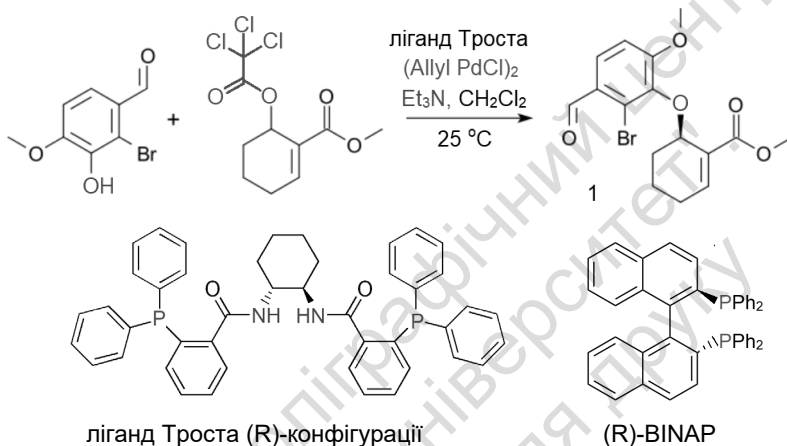
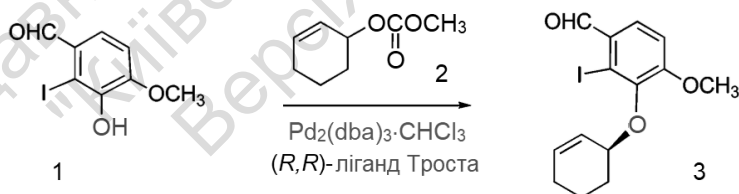


Рис. 10.2. Приклад застосування хірального ліганду в реакції Цуджі – Троста та формули поширених хіральних лігандів

Описання енантіоселективного синтезу арилоксициклогексенолу (3) за реакцією Цуджі – Троста [4].



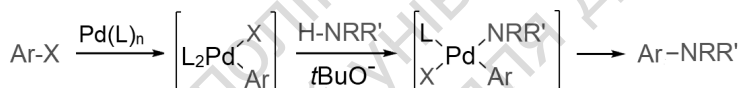
Пробірку, що містить йодофенол 1 (25 мг, 0.09 ммоль), Pd₂dba₃·CHCl₃ (1 мг, 0.001 ммоль) і ліганд Троста (2 мг, 0.003 ммоль) тричі вакуумують, заповнюючи аргонном. У неї вносять розчин карбонату 2 (15 мг, 0.096 ммоль) у дихлорометані (0.5 mL). Отриманий оранжевий розчин перемішують за кімнатної температури 3 год і хроматографують з елюентом пе-

тролейний етер:утур 9:1. Отримують етер 2 (24 мг, 75 %) у вигляді безбарвної плівки на склі. Енантіомери розділяють колонковою хроматографією на Chiralcel AS (елюент – гептан-ізопропанол 9:1) за швидкості потоку 0.7 мл/хв.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Tsuji%E2%80%93Trost_reaction
2. Trost B. Metal Catalyzed Allylic Alkylation: Its Development In The Trost Laboratories / B. Trost // Tetrahedron. – 2015. – 71. – P. 5708–5733.
4. Trost B. M. Divergent Enantioselective Synthesis of (-)-Galanthamine and (-)-Morphine. J. / B. M. Trost, W. Tang, F. Toste // D. Am. Chem. Soc. – 2005. – 127. – P. 14785–14803.

10.2. РЕАКЦІЯ БУХВАЛЬДА – ХАРТВІГА



X= Cl, Br, I, OTf тощо;

Ar= ароматичний карбо- або гетероцикл тощо;

R= алкіл, арил, H;

R'= алкіл, арил;

L= трифенілфосфін, його діарильна похідна, N-гетарилкарбен тощо

Аміни й різноманітні їхні похідні займають важливе місце у множині біологічно активних сполук. У зв'язку з цим було розроблено значну кількість методів їхнього отримання. Унаслідок особливостей в електронній будові ароматичних сполук існували серйозні обмеження в отриманні амінів із галогенопохідних – шляхом нуклеофільного заміщення галогену в аренах. Саме цю проблему й було вирішено зусиллями груп Бухвальда та Хартвіга. Вони скористалися властивістю атома паладію розривати зв'язок галогену з ареном при утворенні комплексу. Для збільшення нуклеофільності аміну було використано основу: *трет-*

бутилат натрію. Застосування трифенілфосфінових лігандів дозволило використовувати каталітичні кількості солей паладію.

Так був розроблений універсальний метод синтезу важкодоступних раніше заміщених ароматичних амінів. Далі метод розповсюджувався на отримання незаміщених амінів, алкокси-, арилокси-, ціано-, ціанато-, тіо- та трифлуорометильних похідних, і навіть флуоро- та нітроаренів [1, 2]. Для отримання нового С-С зв'язку в реакцію були успішно введені численні карбаніони. Її застосування розповсюдили на галогенопохідні π -донорних гетероциклів як галогенаренів. Для збільшення швидкості та виходу продукту реакції авторами були розроблені нові фосфінові ліганди. Урешті, коштовний і токсичний Паладій у каталітичній схемі був замінений на Ni, Cu, Rh, Ru, Au, Ag тощо. Загальну схему реакції Бухвальда – Хартвіга подано на початку параграфу.

Механізм реакції Бухвальда – Хартвіга схожий з іншими випадками, де має місце каталіз перехідними металами (рис. 10.3). На стадії окиснювального сполучення галогеноарен входить у ближню координаційну сферу атома паладію, де розпадається на два окремі ліганди (стадія 1). Далі об'ємний залишок аміну вступає до координаційної сфери паладію (стадія 2), витісняючи один із фосфінових лігандів L. Такі зміни мають негативний вплив на швидкість реакції, оскільки амін легко залишає комплекс, і збіднення координаційної сфери приводить до утворення пасивної форми – димерного комплексу паладію (рівновага i). Найбільші кількості димеру утворюються для йодопохідних аренів ($X=I$), а найменші – для хлоропохідних. Щоб подолати цей шкідливий процес, науковці розробили й застосували бідентатні (рис. 9.6) і стерично навантажені ліганди (рис. 10.4) [3].

Основа сприяє зміцненню зв'язку паладію з аміном шляхом депротонування останнього (стадія 3). При цьому з координаційної сфери паладію витісняється аніон галогену X^- . За відсутності алкільних залишків біля атома нітрогену гладко відбувається стадія відновного елімінування (4) з утворенням кінцевого продукту реакції – ароматичного аміну. Паладієвий комплекс дисоціює, вивільняючи амін, а координаційна сфера паладію набуває свого початкового стану.

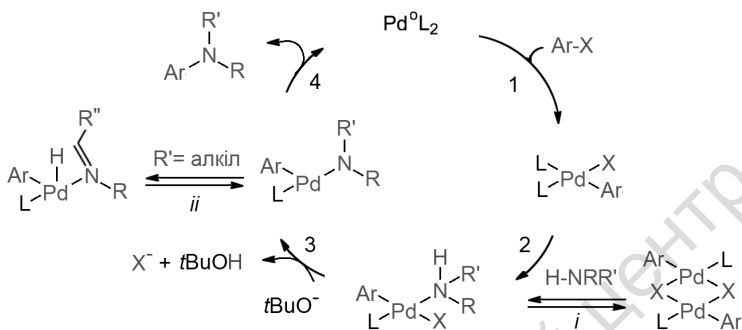


Рис. 10.3. Механізм реакції Бухвальда – Хартвіга

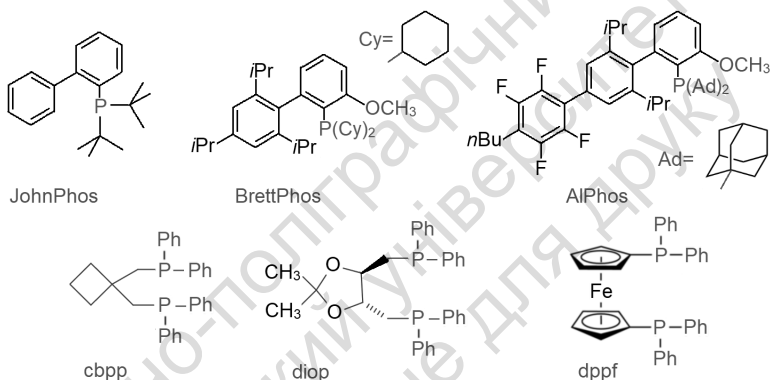


Рис. 10.4. Приклади стерично навантажених діарилфосфінових (угорі) і бідентатних (унизу) лігандів [3]

Коли ж амін містить хоча б один алкільний залишок, збільшується ймовірність β -елімінування гідриду, під час якого утворюється імін, а атом Гідрогену переходить до паладію (рівновага *ii*). Як наслідок, зменшується вихід цільового продукту. Цю проблему науковці теж навчилися долати шляхом застосування бідентатних або діарилфосфінових лігандів (рис. 9.6 і 10.4), які тісно заповнюють координаційну сферу паладію й цим усувають β -елімінування гідриду, а також зменшують доступ кисню до каталітичного центру.

Застосування стерично навантажених діарилфосфінових лігандів розширило сферу застосування реакції навіть до низьконуклеофільних амінів на основі π -дефіцитних гетероциклів, а також до амідів (рис 10.5). Існують численні приклади енанті-

оселективного утворення С-С зв'язків в умовах асиметричного каталізу [1]. У більшості випадків реакція Бухвальда – Хартвіга відбувається за температури 80–110 °С.

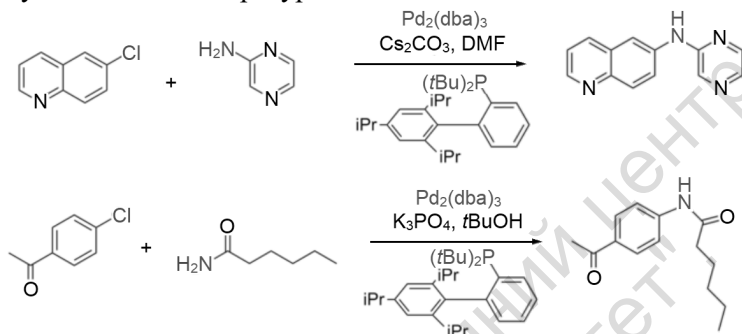
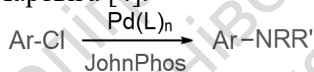


Рис. 10.5. Приклади застосування реакції Бухвальда – Хартвіга до синтезу ароматичних амінів та амідів [1]

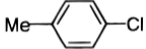

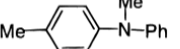

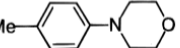
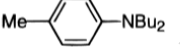
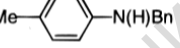
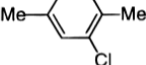

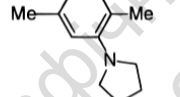
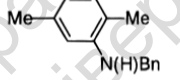
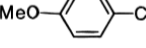

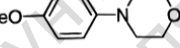
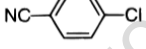

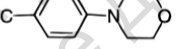
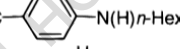

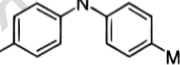
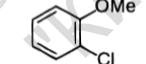
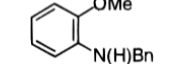
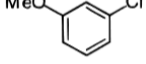
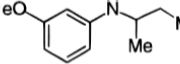
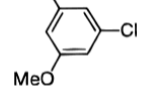

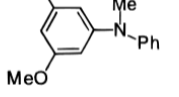
Описання каталітичного амінування арилхлоридів за реакцією Бухвальда – Хартвіга [4].



Термічно висушену колбу Шленка заповнюють аргонном шляхом триразового вакуумування-заповнення. У колбу вносять Pd(OAc)₂ (2.2 мг, 0.01 ммоль, 1 мол%), ліганд JohnPhos (6.0 мг, 0.02 ммоль, 2 мол%), і натрію *трет*-бутилат (135 мг, 1.4 ммоль). Колбу знову заповнюють аргонном шляхом триразового вакуумування-заповнення й закривають гумовим септумом. Додають через септум толуен (0.5 мл), арилхлорид (1.0 ммоль), амін (1.2 ммоль), і знову толуен (0.5 мл). Тверді за кімнатної температури арилхлориди й аміни додають відразу після натрію *трет*-бутилату. Септум замінюють тefлоновою пробкою, колбу герметизують, і суміш перемішують за кімнатної температури, доки весь арилхлорид не прореагує (хроматографічний контроль). Протягом взаємодії суміш перетворюється на гель (приблизно при половинній конверсії), а наприкінці взаємодії знову розріджується. Після закінчення взаємодії суміш розбавляють етером (20 мл), фільтрують крізь цеоліт і концентрують у вакуумі. Далі зразок очищають шляхом флеш-хроматографії на силікагелі. Мольна частка вживаного катализатора, тривалість взаємодії та вихід продукту реакції наведено в табл. 10.1.

Таблиця 10.1

**Результати каталітичного амінування арилхлоридів
за кімнатної температури [4]**

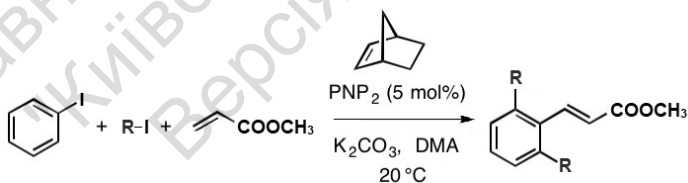
Арилхлорид	Амін	Продукт	%Pd	Час	Вихід (%)
			1.0	19 год.	98
			1.0	20	94
	HNBU ₂		2.0	18	81
	H ₂ NBn		5.0	18	78
			1.0	21	98
	H ₂ NBn		2.0	18	99
			2.0	20	90
			1.0	15	86
	H ₂ NHex		5.0	17	71
			5.0	16	78
	H ₂ NBn		1.0	14	99
	s-BuNH ₂		5.0	20	92
			1.0	16	97

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Buchwald%E2%80%93Hartwig_amination
2. Ruiz-Castillo P. Applications of Palladium-Catalyzed C-N Cross-Coupling Reactions / P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald // Chem. Rev. – 2016. – 116. – P. 12564–12649.
3. https://en.wikipedia.org/wiki/Dialkylbiaryl_phosphine_ligands
4. Wolfe J. P. Simple, Efficient Catalyst System for the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Chlorides, Bromides, and Triflates. J. / J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi et al. // Org. Chem. – 2000. – 65. – P. 1158–1174.

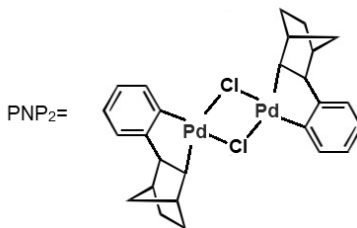
10.3. РЕАКЦІЯ КАТЕЛЛАНИ

Реакція Кателлани [1, 2] є прикладом вдалого розвитку й узгальнення реакцій паладієвого каплінгу. Тут застосовується унікальна здатність фенолнорборнілової похідної паладію каталізувати реакцію алкілування йодобензену в *орто*-положення, із подальшою можливістю встановити на місце йоду залишок алкenu, алкіну, арену – згідно з наведеними вище реакціями приєднання за Хеком, Сузукі тощо. Застосування мольного надлишку норборнену приводить до значного збільшення виходу продукту реакції, часто до 90–95 %.



R= Alk, Ar тощо

DMA = CH₃CONH₂

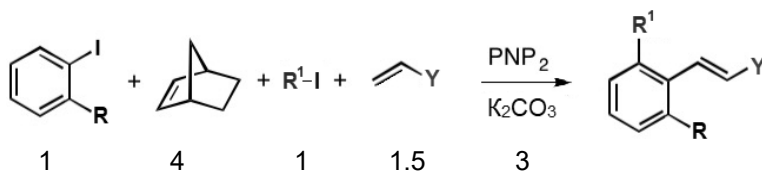


За наявності замісника в одному з *орто*-положень йодобензену заміщується лише атом Гідрогену в іншому *орто*-положенні. Розроблені модифікації реакції Кателлані дозволяють встановити в *орто*-положення не лише алкіл чи арил, але й аміно- або ацильну групу. При цьому застосовують бензилоксіаміни [3] та ангідриди карбонових кислот [4] відповідно.

Механізм реакції є таким (рис. 10.6). На стадії окиснювального приєднання субстрат Ar-X входить у координаційну сферу одного з атомів паладію фенілнорборнілової похідної PNP₂ чи іншого паладієвого каталізатора. Норборнен спочатку утворює металоцентрований донорно-акцепторний комплекс (стадію не наведено), і далі – вклинюється між арилом і атомом паладію (карбопаладування). За сприяння основи на наступній стадії утворюється паладацикл, здатний до приєднання алкілгалогеніду R¹-X. Після приєднання R¹-X, під час відновлювального елімінування координаційна сфера паладію реформується. Замісник R¹ при цьому переміщується в *орто*-положення фенілу. На наступній стадії комплекс розпадається з вивільненням норборнену й утворенням арилпаладієвої похідної, здатної далі приєднувати реагент R²-X за механізмом реакції Хека, Сузукі тощо (див. попередні розділи).

Описання каталітичного алкілування-алкєнілування за реакцією Кателлані [1].

Арилийодид, норборнен, алкілійодид, алкен і K₂CO₃ беруть у мольному співвідношенні, вказаному нижче на схемі реакції. Каталізатор PNP₂ додають у кількості 0.08 мольної частки відносно арилійодиду. Реакцію проводять у атмосфері азоту при 20 °C протягом 30 год, використовуючи диметилацетамід як розчинник. Після колонкової хроматографії отримують *E*-ізмери похідних алкену з виходами 89–95 % у розрахунку на арилійодид, що вступив у реакцію (табл. 10.2).



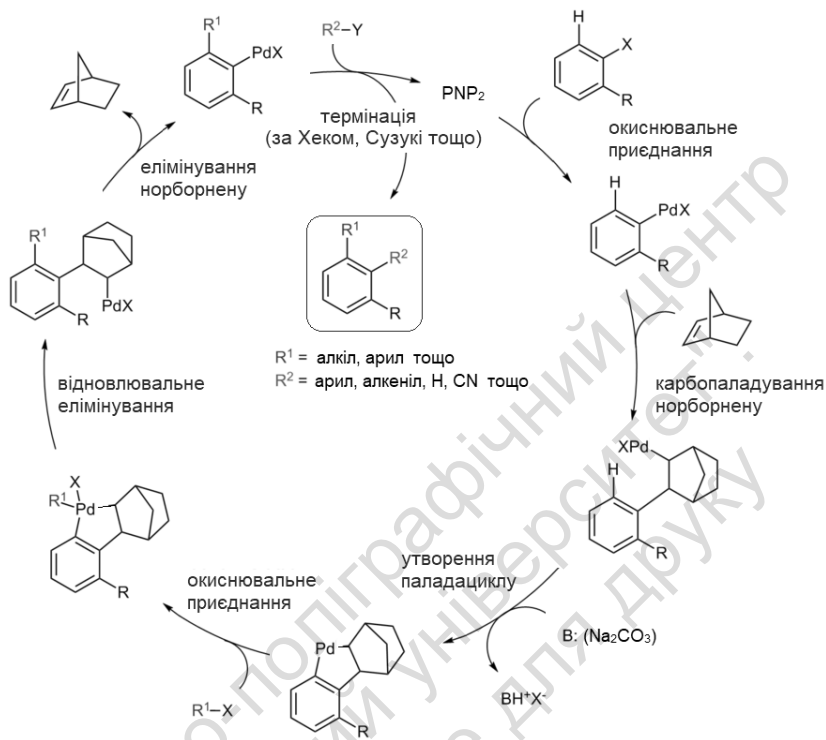


Рис. 10.6. Механізм реакції Кателлані [2]

Таблиця 10.2

Виходи арилалкенів за реакцією Кателлані

	R	R ¹	Y	Вихід, %	Конверсія, %
1	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	COOCH ₃	93	100
2	H	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	COOCH ₃	95	86
3	H	CH ₂ CH ₂ Ph	COOCH ₃	95	33
4	CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	COOCH ₃	93	44
5	COOCH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	COOCH ₃	89	82
6	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	COCH ₃	90	42
7	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Ph	91	31

Список літератури

1. Catellani M. Complex Catalytic Cycle Leading to a Regioselective Synthesis of *o,o'*-Disubstituted Vinylarenes / M. Catellani, F. Frignani, A. A. Rognoni // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1997. – 36. – P. 119–122.
2. https://en.wikipedia.org/wiki/Catellani_reaction
3. Sun F. Decarboxylative Alkynyl Termination of Palladium-Catalyzed Catellani Reaction: A Facile Synthesis of α -Alkynyl Anilines via Ortho C–H Amination and Alkynylation / F. Sun, Z. Gu // *Organic Lett.* – 2015. – 17. – P. 2222–2225.
4. Huang Y. Palladium-Catalyzed Catellani ortho-Acylation Reaction: An Efficient and Regiospecific Synthesis of Diaryl Ketones / Y. Huang, R. Zhu, K. Zhao, Z. Gu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – 54. – P. 12669–12672.

10.4. МЕХАНІЗМИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО УТВОРЕННЯ C—C ЗВ'ЯЗКУ (ЗАМІСТЬ ЕПІЛОГУ)

У всіх видах живих організмів існує декілька загальних механізмів утворення C-C зв'язку. За своєю природою вони відрізняються від звичайних хімічних перетворень у розчині лише тим, що проходять в активному центрі ферменту – у середовищі білкової глобули. Ця, на перший погляд, непомітна різниця часто (але не завжди) приносить із собою значну перевагу в подоланні енергетичного бар'єру реакції, причиною якої є збільшена механічна жорсткість глобули білка порівняно із сольватною оболонкою комплексу реагентів у розчині. Сегменти глобули сприймають енергію термічних фононів (див. розділ 2.16), а їхня механічна жорсткість дозволяє сфокусувати цю енергію на субстраті, що перебуває в активному центрі. Так енергія морських хвиль фокусується на камінцях, що приводить до їхнього переміщення, тертя один об одний і руйнування (точніше – до зміни форми поверхні). У випадку молекули субстрату сфокусована енергія витрачається на зміну міжатомних відстаней, деформацію валентних і двогранних кутів у ній. Вказані деформації ведуть до розриву наявних або утворенню нових ковалентних зв'язків. Як наслідок, завдяки механічному впливу

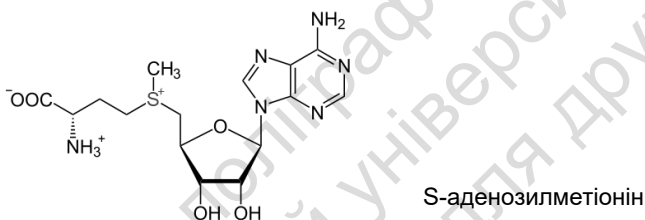
оточення хімічна реакція в активному центрі глобули білка може бути прискорена у тисячі, мільйони й навіть мільярди разів навіть без урахування можливих шляхів хімічної чи електростатичної активації субстрату.

У випадку реакцій сполучення глобула ферменту завжди вносить вирішальний вплив, який полягає у зближенні реагентів у просторі. Цей ефект виникає тому, що активний центр ферменту має високу спорідненість до субстрату (константа стабільності іноді досягає 10^9 л моль⁻¹), яким у реакціях сполучення є пара молекул. Загальна концентрація реагентів у розчині може бути мізерною, але швидкість взаємодії буде високою, якщо вони розташовані поруч у глобулі білка. Часто такого локального концентрування буває досить для прискорення реакції. Додатковий ефект прискорення може виникнути внаслідок оптимального для взаємодії положення молекул реагентів у активному центрі ферменту.

На жаль, механічний вплив оточення в активному центрі ферменту та його динаміку важко зареєструвати навіть найдосконалішими фізичними методами. Як наслідок, механохімічні деталі багатьох ферментативних перетворень і досі залишаються невстановленими. Проте, із плином часу накопичується все більше підтверджень механічного впливу. Зокрема, теорія перехідного стану у ферментативному каталізі [1, 2] є прямим підтвердженням ключової ролі механічного впливу оточення в активному центрі ферменту. Коли активний центр ферменту є комплементарним до просторової конфігурації перехідного стану в певній реакції, тоді найлегше енергія фононів може витратитись на деформацію валентних і двогранних кутів. У той же час існує ряд ферментативних реакцій утворення і розриву С-С зв'язків, хімізм яких не відрізняється від взаємодій у розчинах. Розглянемо найбільш наочні з них.

Вітамін В₁₂ у формі метил- або аденозилпохідної є прикладом металорганічної сполуки, де існує ковалентний зв'язок перехідного елемента Кобальту з Карбоном (рис. 10.6). Як і у випадку паладієорганічних комплексів тут існує квадратна сфера лігандів на основі коррину і два місця слабшого зв'язування на вершинах біпіраміди. Одну з вершин постійно займає бензімі-

дазольне ядро молекули V_{12} . Проте, на відміну від нікелевих і паладієвих комплексів розглянутих у попередніх розділах каталізаторів, катіон кобальту в молекулі V_{12} є міцно зв'язаним із корріновим циклом, і в карбонових лігандів (метилу чи аденозили) немає жодних шансів зайняти місце в найтіснішій координаційній сфері металу. Як наслідок, утворення зв'язку С-С із субстратами V_{12} -вмісних ферментів відбувається за радикальним механізмом, через утворення радикалів метилу або аденозили. Останні приєднуються до субстрату (наприклад, до кратного зв'язку ненасиченої жирної кислоти) і утворюють продукти С-метилування [3], або ж утворюють кофермент S-аденозилметіонін, який сам по собі є потужним метилювальним засобом, здатним до утворення С-С, С-О, С-С зв'язків [4, 5], у тому числі – із молекулою CO_2 [6].



Вважають, що на перших стадіях розвитку життя на Землі, коли ще не існувало кисневої атмосфери й аеробних процесів, вітамін V_{12} був основним каталізатором утворення С-С зв'язків у живому [6]. Варто зауважити, що на відміну від паладієвих і кобальтових комплексів, які каталізують утворення С-С зв'язків здебільшого в безкисневих і безводних умовах, вітамін V_{12} може здійснювати каталіз як у присутності води, так і кисню.

S-Аденозилметіонін є похідною тіонієвих солей, які завдяки третинному атому Сульфуру, одному з найкращих нуклеофугів, легко вступають у реакції з нуклеофілами за механізмом S_N2 . При цьому метильна група приєднується до нуклеофілу. Переважна більшість реакцій метилювання в клітині здійснюється за участі S-аденозилметіоніну, який там синтезується за участі вітаміну V_{12} .

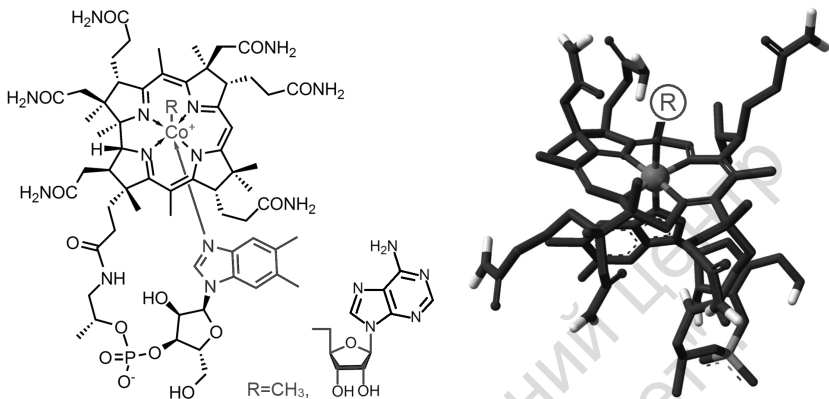
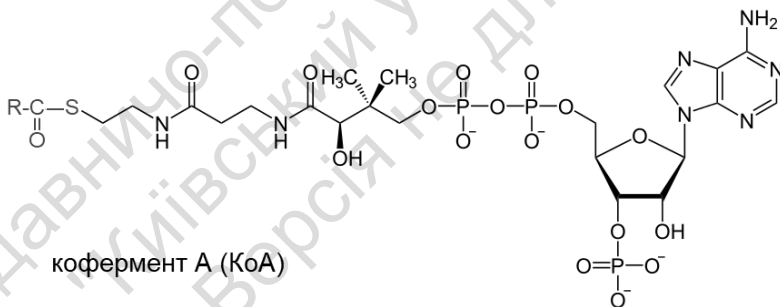


Рис. 10.6. Хімічна та просторова будова вітаміну В₁₂ [1]

Однак головним каталізатором утворення С-С зв'язків у біосистемах зараз є кофенмент А (КоА), який бере участь у статистичній більшості таких реакцій [7]. Цьому сприяє особлива будова молекули КоА. Робоча форма КоА містить тіоестерну групу, найчастіше – тіоацетатну.



Тіоестери мають дві особливості. По-перше, вони на рівні хлорангідридів взаємодіють із нуклеофілами, такими як аміни, спирти, тіоли й еноли, утворюючи амідні, естерні, тіоестерні та β-дикетонні або β-кетоестерні. Атом Сульфуру, як і атом хлору має більший радіус порівняно з атомом Карбону. І, як наслідок, його неподілена пара електронів у незначній мірі заселяє π-орбіталь зв'язку С=О карбонільної групи. Завдяки такому ефекту карбонільна група тіоестерів зберігає високу реакційну здатність при

взаємодії з нуклеофілами (рис. 10.7). Особливо важливими тут є три останні реакції. У реакції з тїоестерами (3) відбувається перенесення ацильної групи від одного атома Сульфуру на інший, яким часто слугує складова білків – амінокислота цистеїн. Оскільки тїоестери на відміну від хлорангідридів не взаємодіють із водою, ацильну групу цистеїновмісні білки можуть переносити в клітині на значні відстані, до місця, де вона може задіюватися в біохімічному процесі. У реакціях з енолами (4, 5) відбувається нуклеофільна атака енолу на тїоестерне угруповання, унаслідок чого утворюється новий С-С зв'язок.

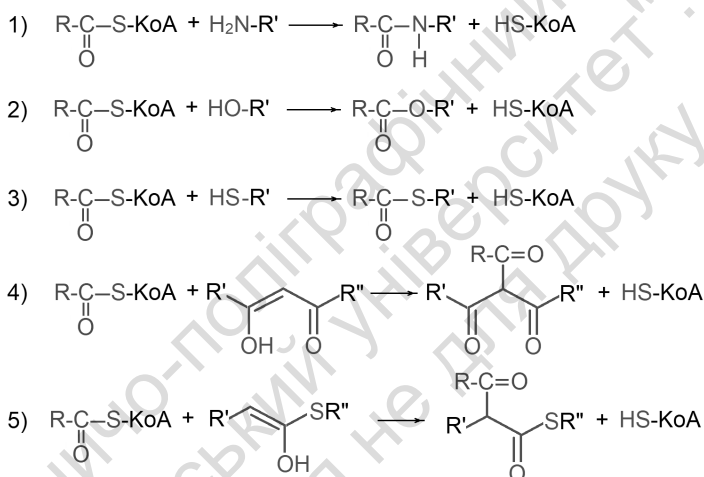
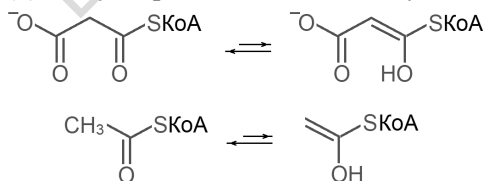


Рис. 10.7. Схема взаємодії тїоестерів з N-, O-, S- і C-нуклеофілами

У біосистемах за такою схемою найчастіше взаємодіють еноли тїоестерів (5), які утворюються з тїоацетату або тїомалонату:



У цих рівновагах утворенню енольної форми знову допомагає атом Сульфуру, який унаслідок слабкої кон'югації з карбоні-

льною групою покращує її гіперкон'югацію з сусідньою метильною або метиленою групою, і та набуває кислотних властивостей. Це – друга важлива для біохімічних перетворень властивість тиоестерів. Синтез жирних кислот у всіх організмах відбувається шляхом сполучення енольної форми тиомалонату (нуклеофіл) із тиоацетатом чи тиоестером довшої карбонової кислоти. Процесу енолізації тиоестерів – похідних КоА сприяють заряди трьох фосфатних залишків у цьому коферменті, які збільшують полярність оточення, а також наявність численних груп-донорів водневого зв'язку. Цікаво, що конденсація енолів із тиоестерами відбувається за кімнатної температури у присутності молекул води, тоді як у лабораторному методі синтезу β -кетоестерів за реакцією Клайзена естери нагрівають у сухому розчиннику застосовуючи потужну основу – метилат натрію.

Урешті, варто згадати ще один загальний метод утворення C-C зв'язку, який існує в біосистемах. Він полягає у взаємодії тиоестеру на основі КоА з активованою молекулою CO_2 . Фактично, він є методом утилізації CO_2 клітиною у нефотохімічному процесі [8]. Допомагає засвоєнню CO_2 спеціальна молекула – N-карбоксибіотин (рис. 10.8).

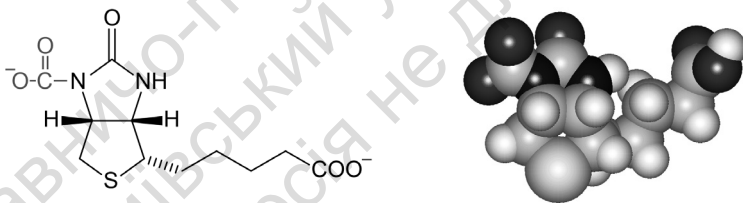
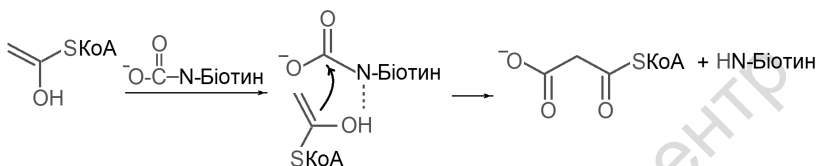


Рис. 10.8. Хімічна та просторова будова N-карбоксибіотину

У клітині N-карбоксибіотин синтезується за участі АТФ і гідрокарбонат-аніону шляхом карбоксилювання біотину (вітаміну Н або вітаміну В₇). Особливістю будови N-карбоксибіотину є те, що в ньому внаслідок просторових перешкод, створених жорстко зв'язаними п'ятичленими циклами, карбоксигрупа виведена з кон'югації з неподіленою електронною парою атома Нітрогену (див. властивості скручених амідів, розділ 1.15). Відсутність кон'югації та низька енергія зв'язку C-N полегшує атаку

C-нуклеофілів з утворенням похідних карбонових кислот. Таким шляхом, за участі енольної форми ацетил-КоА у клітині відбувається синтез малонату:



Сполучення активованого CO_2 з енолом відбувається в активному центрі ферментів ацетил-КоА карбоксилаз [9, 10], у яких описану вище функцію коферменту виконує біотин, за обов'язкової участі АТФ. Роль АТФ тут може полягати в генерації енергії, потрібної для сполучення або в активації аніонної форми CO_2 в N-карбоксибіотині шляхом протонування чи утворення змішаного ангідриду.

Ферментів, які каталізують реакції утворення C-C зв'язку, як і різновидів таких реакцій у природі значно більше, ніж тут було розглянуто. Важливою рисою ферментів як каталізаторів є їхня стереоселективність, що створює можливості отримання індивідуальних енантіомерів у випадку утворення хіральних сполук. Цією властивістю ферментів уже давно користуються на практиці, застосовуючи естерази та протеази для вибіркового розщеплення C-O та C-N зв'язків у одному з енантіомерів рацемічної суміші. Останнім часом усе більш популярним стає застосування ферментів в органічному синтезі енантіомерів шляхом утворення нових C-C зв'язків [11, 12]. Проте ця тема є предметом для обговорення в інших обставинах.

Список літератури

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Transition_state_theory
2. Radzicka, A.; Wolfenden, R. A proficient enzyme / A. Radzicka, R. Wolfenden // *Science*. – 1995 – 267. (5194). – P. 90–93.
3. <https://en.wikipedia.org/wiki/Methyltransferase>
4. https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_B12
5. https://en.wikipedia.org/wiki/S-Adenosyl_methionine

6. https://en.wikipedia.org/wiki/Wood%E2%80%93Ljungdahl_pathway
7. https://en.wikipedia.org/wiki/Coenzyme_A
8. <https://en.wikipedia.org/wiki/Biotin>
9. https://en.wikipedia.org/wiki/Acetyl-CoA_carboxylase
10. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/biotin-carboxylase>
11. Clapes D. Enzymatic C-C Bond Formation. In: Goswami A., Stewart J. D. (Eds.) Organic Synthesis Using Biocatalysis, Chapt. 10 // Elsevier. – 2016. – P. 285–337.
12. Brovetto M. C-C Bond-Forming Lyases in Organic Synthesis / M. Brovetto, D. Gamenara, P. Saenz Mendez, G. A. Seoane // Chem. Rev. – 2011. – 111. – P. 4346–4403.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

ЗАГАЛЬНИЙ СПИСОК МОНОГРАФІЙ

1. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии / П. Сайкс. – М. : "Химия", 1991.
2. Райхардт К. Растворители и эффекты среды в органической химии / К. Райхардт. – М. : Мир, 1991.
3. Clayden J. Organic chemistry / J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers. – Oxford University Press, 2001. – V. 1–3.
4. Реутов О. А. Органическая химия / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – М. : OZON-RU, 2007. – Т. 1–4.
5. Ковтуненко В. Загальна стереохімія / В. Ковтуненко. – К. : "Невтес", 2001.
6. Матье Ж. Курс теоретических основ органической химии / Ж. Матье, Р. Панико. – М. : Мир, 1975.
7. Лозинський М. О. Карбаніони. Синтез та алкілювання / М. О. Лозинський, В. О. Ковтуненко. – К. : Трео-Плюс, 2008.
8. Ингольд К. Теоретические основы органической химии / К. Ингольд. – М. : "Мир", 1973.
9. Пальм В. А. Введение в теоретическую органическую химию / В. А. Пальм. – М. : Высшая школа, 1974.

ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

4-метилкумарину похідні 180

AlPhos 276

BINAP (*R*) 273

BrettPhos 276

cbpp 276

diop 276

dmbp 254

dppr 250, 254

dppf 276

dppp 250

JohnPhos 276

Ni(cod)₂ 254

SPhos 254

автоокиснення органічних сполук 240

азо-біс-ізобутиронітрил (АІБН) 221

азометан 221

акцептор електронної пари 52

алілпаладій хлориду димер 259

аніон-радикал 176

антиоксиданти 230

арилстаннани 261

асиметрична індукція 200

ацилоїнова конденсація 146

біомолекулярне заміщення S_N2 112

бiodизель 90

біоортогональність 179

біс-фосфінові ліганди 249

вердазил 227

взаємодії гідрофобні 58

взаємодії диполь – наведений диполь 50

взаємодії диполь-дипольні 49

взаємодії іонні 48

взаємодії іон-дипольні 49
взаємодії миттєвий диполь – наведений диполь 50
взаємодії дисперсні 50
взаємодії Лондонівські 50
взаємодії неспецифічні 48
взаємодії сольватофобні 58
взаємодії специфічні 52
видиме світло 168
відновлювальне елімінування 252, 264
відхідна група 112
вільні радикали 218
вітамін D₃ 212
внутрішньомолекулярне фотоперенесення протону 174
водневих зв'язків енергія 56
водневі зв'язки антидромні 57
водневі зв'язки внутрішньомолекулярні 56
водневі зв'язки гетеродромні 57
водневі зв'язки гомодромні 57
водневі зв'язки міжмолекулярні 56

галогенування алкенів радикальне 233
гетеролітичний механізм 7
гідрування 137
гідрування асиметричне 137
гіперкон'югація
гомолітичний механізм 139
горіння 220, 240

добензоїлпероксид 221
дипівалоїлпероксид 221
диспропорціонування радикалів 222
ди-*трет*-бутилпероксид 221
діацетилпероксид 221
донор електронної пари 52
дублетний стан 218

ексимер 171
ексиплекс 171

електронегативність атомів 28
електронна ізомерія 30
елімінування 8, 119
енергії зв'язків 28
енергії молекулярних орбіталей 169
енергія активації реакції 13
ефект ізотопний 16, 24
ефект індуктивний 29
ефект мезомерний 36
ефекти просторові 39
ефекти стеричні 39
ен-реакції 213

заміщення нуклеофільне 112

ізомеризація радикалів 242
ізотопи радіоактивні 22
ізотопи ЯМР-контрастні 23
ініціатори радикальних реакцій 221
ініціація термічна 220
ініціація фотохімічна 223
inco-заміщення 142
ІЧ світло 97

кавітація 84
каплінги паладієві 246
каталізатор BINAP 273
каталізатор DIOP 276
каталізатор DIPAMP 276
каталізатор Херрмана 250
каталізатори Граббса 133
катіон-радикал 176
кетил 225
кінетичний контроль 20
кислоти Льюїса 77
класифікація рідин 61
коефіцієнт діелектричних втрат 98
коефіцієнти гідрофобності 59
комплекси з перенесенням заряду 57

кон'югація 32
крос-каплінги 246
крос-сполучення 246

лаки 242
ліганд Троста (R) 273
ліноленова кислота 242

магнетрон 96
мезомерний вплив 35
мезомерні структури 35
метод безперервного струменю 22
метод зупиненого струменю 22
методи проточні 22
механізм ланцюговий 222
механізм реакції балістичний 16
механізм розпаду 82
механізм сполучення 79
механізм тунелювання протону 17
міжатомних зв'язків довжини 28
мікрогетерогенна фаза 58
мікрохвилі 96
молекули-пастки 24, 230
мономолекулярне заміщення S_N1 112
мультимодова камера МОС 106

нітроксил 218
нуклеофіл 25
нуклеофуг 112

обмін радикальним центром 222
обміну реакції 8
одномодова камера МОС 106
окиснювальне сполучення 249
оліфи 242

параметри гідрофобності 59
параметри розчинників 68
пастки радикалів 230
перегрупування 8

перегрупування алільне 148
перегрупування алкілпероксидів 157
перегрупування Байєра-Вілігера 158
перегрупування Бартона 245
перегрупування Бекмана 156
перегрупування Бензилове 165
перегрупування Вагнера-Мейєрвейна 151
перегрупування Віттіга 165
перегрупування Вольфа 153
перегрупування Гофмана 153
перегрупування дієнон-фенольне 150
перегрупування Каролла 209
перегрупування Клайзена 209
перегрупування Коупа 209
перегрупування Кріге 157
перегрупування Курціуса 154
перегрупування Лоссена 92
перегрупування неопентильне 151
перегрупування пінаколінове 150
перегрупування радикалів 242
перегрупування секстетні 152
перегрупування Стівенса 163
перегрупування Фаворського 161
перегрупування Фішера 209
перегрупування Фріса 141
перегрупування Шмідта 156
перинафтил 219
перациклічні реакції 189
пінаконова конденсація 145
піроніну похідні 181
поглинання фотону молекулою 168
полімеризація радикальна 11, 242
поляризація динамічна 37
поляризованість 38
правило Гофмана 121
правило Зайцева 121
провітамін D₃ 207

радіуси атомів 27
реактори сонохімічні 93
реакції безбар'єрні 15
реакції бімолекулярні 9
реакції діотропні 217
реакції з перенесенням груп 213
реакції клік- 198
реакції ланцюгові 222
реакції мономолекулярні 9
реакції необоротні 14
реакції оборотні 14
реакції перичиклічні 189
реакції сигматропні зсуви 208
реакції тримолекулярні 9
реакції фотоклік- 183
реакції хелетропні 216
реакції циклізації 8
реакції циклоприєднання 190
реакція Бухвальда – Хартвіга 279
реакція Гомберга-Бахмана 233
реакція Кумади-Тамао-Кор'ю 258
реакція МакМаррі 231
реакція метатезису 133
реакція Негіші 251
реакція Пшорра 233
реакція Соногашіри 267
реакція Стіла 261
реакція Сузукі – Міяури 254
реакція Сузукі – Міяури фотохімічна 256
реакція Ульмана 91
реакція Хека 248
реакція Хіями 258
реакція Хьюсгена 198
реакція Цуджі – Троста 271
реакція Шарплесса-Мельдаля 183
резонансні структури 31
ретро-ен-реакції 215

ретро-реакція 150
рівняння Арреніуса 13
розпаду реакції 8
розчинники апротонні 61
розчинники іонні апротонні 63
розчинники йонні протонодонорні 63
розчинники протонодонорні 61
розчинність 46

селективний фотоліз 178
Сенсибілізатори 223
сенсори емпіричної полярності 66
сила кислот і основ 73
синглет-триплетний обмін 173
сольватація переважна 71
сольватно-розділена іонна пара 116, 180
Сонолюмінесценція 86
спектр поглинання води 97
сполучення реакції 8
Спряження 32
стабільні радикали 219
стануму трибутилгідрид 235
сульфурилхлорид 238

тангенс діелектричних втрат 98
температурний шум 80
теорія ЖМКО 77
термодинамічні умови 12
термодинамічний контроль 20
терпіридин-метилнікель 252
тирозину біосинтез 232
тісна іонна пара 180
транс-жирні кислоти 241
Трансметалювання 247
трет-бутил-пероксиацетат 221
Трифенілфосфін 248
Трифлати 63

ув'язнені зонди 178
ультразвук 84
ультразвукове диспергування 85
УФ світло 168

Феноксил 219
флеш-фотоліз 22
фонон 79
фонон акустичний 80
фонон оптичний 80
фотовідновлення 176
фотодимеризація 177
фотодинамічна терапія 173
фотодисоціація 174
фотоізомеризація мероціанінів 186
фотоізомеризація спіропіранів 186
фотоізомеризація *транс-цис*- 185
фотоліз 22, 223
фотоокиснення 176
фотоперенесення протону 174
фотоприєднання кисню 173
фотосинтез 177
фотохромізм 186
фотохромні сполуки 186
фотоциклізація 187
фотоциклізація діарилетенів 187

Швидкість хімічної реакції 13
шкала акцепторності ВЗ 68
шкала донорності ВЗ 68, 69
шкала емпіричної полярності 68, 69
шкала кислотності розчинників 68, 69
шкала кислотності та основності сполук 75
шкала Косовера Z 65
шкала основності розчинників 68, 69
шкала Райхардта $E_T(30)$ 67

ЗМІСТ

Список умовних скорочень	3
Передмова	5
Вступ	6
Розділ 1. Базові поняття про хімічні взаємодії.....	8
1.1. Класифікація органічних реакцій	8
1.2. Термодинамічні умови проходження хімічних реакцій	12
1.3. Класифікація реакцій за їхніми кінетичними і термодинамічними параметрами	14
1.4. Багатостадійність хімічних реакцій.....	18
1.5. Кінетичний і термодинамічний контроль продуктів реакції	19
1.6. Методи дослідження механізмів реакцій.....	21
1.7. Радіуси атомів, енергії й довжини міжатомних зв'язків.....	26
1.8. Електронегативність атомів і її вплив на розподіл зарядів у молекулі.....	28
1.9. Індуктивний вплив атомів у молекулі.....	29
1.10. Електронна ізомерія. Мезомерні структури	30
1.11. Кон'югація π -орбіталей	32
1.12. Гіперкон'югація	34
1.13. Мезомерний ефект	35
1.14. Динамічна поляризація атомів і молекул у розчинах	37
1.15. Просторова будова молекул і її вплив на хімічні властивості	39

Розділ 2. Будова рідин.

Міжмолекулярні взаємодії в рідинах	44
2.1. Будова молекулярних рідин	44
2.2. Енергія міжмолекулярних взаємодій і розчинність	46
2.3. Неспецифічні міжмолекулярні взаємодії	48
2.4. Специфічні міжмолекулярні взаємодії.....	52
2.5. Водневі зв'язки.....	55
2.6. Гідрофобні та сольватобні взаємодії.....	58
2.7. Параметри гідрофобності хімічних сполук	59
2.8. Класифікація рідин за типами міжмолекулярних взаємодій	61
2.9. Кількісне описання міжмолекулярних взаємодій у розчинах. Полярність	64
2.10. Кількісне описання донорності й акцепторності ВЗ у розчинах	69
2.11. Лінійне співвідношення енергій сольватації хімічних сполук середовищем	71
2.12. Переважна сольватація молекул у сумішах	71
2.13. Протонування – депротонування органічних сполук у розчинах. Сила кислот і основ	73
2.14. Кислоти Льюїса	77
2.15. Теорія ЖМКО (жорстких і м'яких кислот та основ)	77
2.16. Термічний механізм хімічної взаємодії в рідинах.....	79
2.17. Термічний механізм реакцій розпаду в рідинах	82

Розділ 3. Застосування ультразвуку

в органічному синтезі. Сонохімія	84
3.1. Принципи впливу акустичних хвиль на розчини	84
3.2. Застосування ультразвуку низької інтенсивності	89
3.3. Ультразвук високої інтенсивності. Сонохімія.....	93

Розділ 4. Мікрохвильовий органічний синтез (МОС)	96
4.1. Взаємодія мікрохвиль із речовиною	96
4.2. Принципи впливу мікрохвиль на розчини	101
4.3. Практичне застосування мікрохвильового устаткування в органічному синтезі	105
Розділ 5. Механізми окремих типів гетеролітичних реакцій	112
5.1. Нуклеофільне заміщення біля sp^3 -гібридизованого атома Карбону за механізмами S_N1 і S_N2	112
5.2. Механізми реакцій елімінування	119
5.2.1. Елімінування за механізмом $E1cB$	124
5.2.2. Механізм 1,1-елімінування	126
5.2.3. Синхронне син-елімінування	127
5.3. Приєднання електрофілів до алкенів та алкінів	129
5.3.1. Приєднання галогеноводнів і сильних кислот	130
5.3.2. Приєднання води, спиртів і карбонових кислот	132
5.3.3. Полімеризація алкенів	132
5.3.4. Приєднання карбенів і реакція метатезису	133
5.3.5. Приєднання галогенів і гіпогалогенітних кислот	134
5.3.6. Приєднання озону та кисню	136
5.3.7. Приєднання перманганату та осмій тетраоксиду (гідроксилювання)	137
5.3.8. Приєднання водню (гідрування)	137
5.3.9. Приєднання боранів	140
5.3.10. Електрофільне заміщення в ароматичних сполуках	140
5.4. Приєднання нуклеофілів до карбонільних сполук та алкенів	142
5.5. Перегрупування органічних сполук	146
5.5.1. Перегрупування карбокатионів	147
5.5.2. Інші секстетні перегрупування на атоми C, N та O	152
5.5.3. Перегрупування карбаніонів	160

Розділ 6. Застосування світла в органічній хімії.	
Фотохімія	168
6.1. Найбільш поширені фотохімічні перетворення.	
Утворення синглетного кисню.....	172
6.2. Фотодисоціація та внутрішньомолекулярне	
фотоперенесення протона.....	174
6.3. Фотовідновлення та фотоокиснення	
органічних сполук.....	176
6.4. Фотовідновлення CO ₂ . Фотосинтез у природі.....	177
6.5. Селективний фотоліз органічних сполук.....	178
6.6. Фотоклік-реакції органічних сполук.....	183
6.7. Важливі фотоізомеризації органічних сполук.....	184
Розділ 7. Перициклічні реакції	189
7.1. Реакції циклоприєднання. Циклоприєднання [2+2].....	191
7.2. Циклоприєднання [4+2].....	193
7.3. Циклоприєднання [3+2].....	197
7.4. Циклоприєднання [4+4].....	201
7.5. Циклоприєднання [6+4].....	203
7.6. Електроциклічні реакції.....	205
7.7. Сигматропні зсуви замісників у π-системі.....	208
7.8. Перициклічні еп-реакції.....	213
7.9. Хелетропні реакції.....	216
7.10. Діотропні реакції.....	217
Розділ 8. Реакції радикального типу	218
8.1. Ініціатори радикальних реакцій. Термічна ініціація.....	220
8.2. Фотохімічна ініціація.....	223
8.3. Хімічна окисно-відновна ініціація.....	224
8.4. Будова і стабільність вільних радикалів.....	227
8.5. Міжмолекулярний обмін радикальними центрами.....	230
8.6. Приклади реакцій приєднання радикалів.....	231
8.7. Приклади реакцій заміщення радикалів.....	236
8.8. Горіння та автоокиснення органічних сполук.....	240
8.9. Перегрупування вільних радикалів.....	242

Розділ 9. Утворення зв'язку С–С при каталізі	
комплексами паладію та інших перехідних металів	246
9.1. Реакція Р. Хека.....	248
9.2. Реакція Негіші.....	251
9.3. Реакція Сузукі – Міяури	254
9.4. Реакція Хіями.....	258
9.5. Реакція Стіла.....	261
9.6. Крос-сполучення Кумади – Тамао – Кор'ю	264
9.7. Реакція Соногашіри.....	267
Розділ 10. Утворення зв'язку С–С С–О та С–N	
при каталізі комплексами паладію.....	271
10.1. Реакція Цуджі – Троста.....	271
10.2. Реакція Бухвальда – Хартвіга.....	274
10.3. Реакція Кателлані	279
10.4. Механізми ферментативного утворення	
С–С зв'язку (замість епілогу)	282
Список літератури.....	290
Предметний покажчик	291

Навчальне видання

ПИВОВАРЕНКО Василь Георгійович

МЕХАНІЗМИ ОРГАНІЧНИХ РЕАКЦІЙ У РОЗЧИНАХ

Навчальний посібник

Редактор О. В. Грицаюк

Оригінал-макет виготовлено ВПЦ "Київський університет"



Формат 60x84^{1/16}. Ум. друк. арк. 17,7. Наклад 100. Зам. № 219-9165.
Гарнітура Times New Roman. Папір офсетний. Друк офсетний. Вид. № 2.

Підписано до друку

Видавець і виготовлювач
ВПЦ "Київський університет"

б-р Т. Шевченка, 14, 01601, м. Київ

☎ (044) 239 32 22; (044) 239 31 72; тел./факс (044) 239 31 28

e-mail: vpc_div.chief@univ.kiev.ua

<http://vpc.univ.kiev.ua>

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 1103 від 31.10.02