

- ***Весь смысл жизни  
заключается в бесконечном  
завоевании неизвестного, в  
вечном усилии познать  
больше  
Эмиль Золя***

# **Лекция №2**

# **Факторы, определяющие оптимальный синтез**

# Многостадийный синтез

- "Болевая точка" многостадийного синтеза - низкий ***выход целевого продукта***
- При среднем выходе на стадию  $Y$  общий выход на  $n$  стадий составляет  $Y^n$
- Пример: 5 стадий с  $Y = 0.8$  (80% )  
 $0.8^5 = 0.33$  (33%)

# Многостадийный синтез

- Поэтому важно при планировании сложного синтеза **минимизировать число стадий** и выбирать наиболее **эффективные синтетические методы** для его осуществления

# Синтетический метод

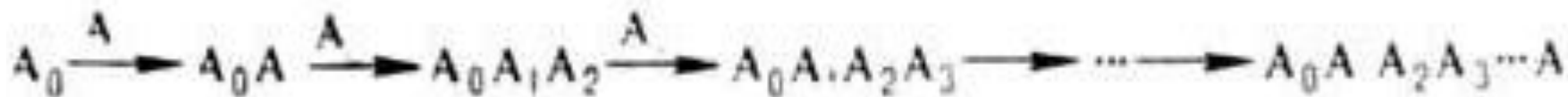
- Важные *характеристики* эффективного синтетического метода - **общность** (слабая зависимость результата от конкретных особенностей структуры исходных соединений), **селективность** (участие в реакции лишь определенных функциональных групп) и **высокие выходы** продуктов

# Многостадийный синтез

- Другой путь повышения общего выхода - использование так называемых ***конвергентных схем*** синтеза

# Многостадийный синтез

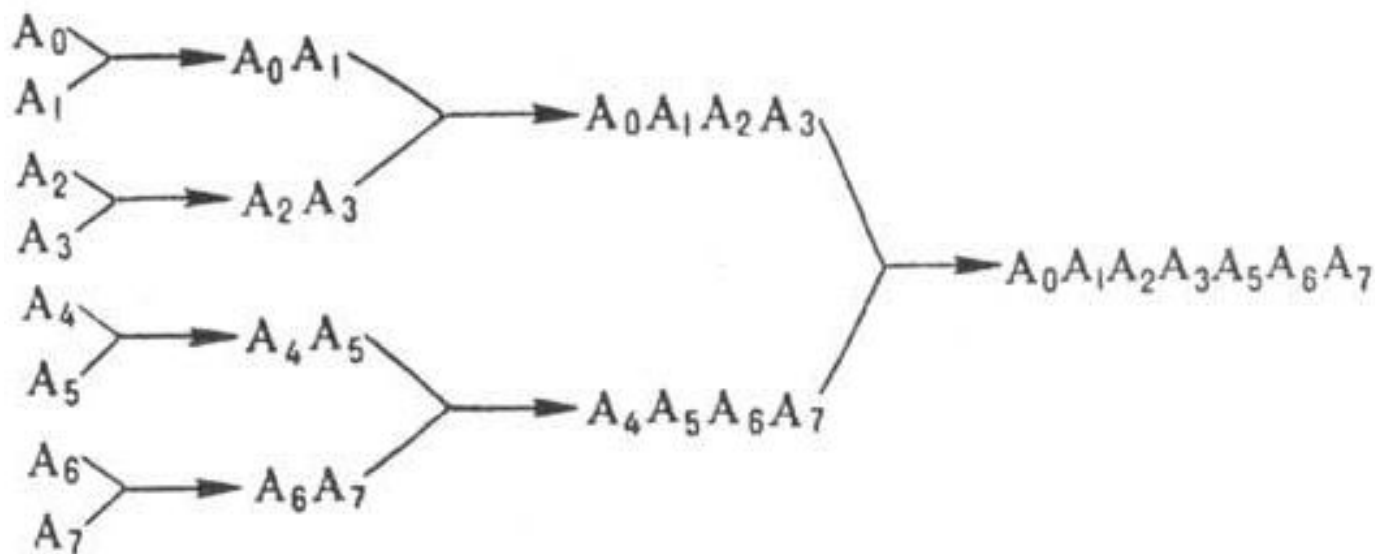
- При *традиционном подходе* сборка сложной молекулы из фрагментов  $A_i$  осуществляется путем последовательного усложнения исходного субстрата в соответствии с "линейной" схемой





# Многостадийный синтез

- **Конвергентные схемы** синтеза предполагают параллельную сборку укрупняющихся молекулярных блоков и заключительную сборку целевой молекулы из двух крупных блоков



# Многостадийный синтез

- Конвергентная схема обуславливает значительно **более слабую зависимость общего выхода от числа стадий**

Схема синтеза      Число стадий

8   1632   64      80

## *Линейная*

Выход, %      172.8   0.08    $6 \cdot 10^{-5}$     $2 \cdot 10^{-6}$

## *Конвергентная*

Выход, %      514133   26      24

# Многостадийный синтез

- **Преимущества конвергентных схем:**  
возможность **разобращения** сходных **функциональных групп** по разным ветвям схемы (упрощаются задачи обеспечения селективности реакций)  
возможность **одновременной** проработки **различных ветвей** схемы, а также внесения необходимых **изменений** в те или иные участки схемы **без нарушения общего стратегического замысла**

# Многостадийный синтез

- Использование реакций, обеспечивающих возможность **сборки молекул из крупных блоков**, наряду с **синтонным подходом**, обусловило успехи органического синтеза (синтез **хлорофилла, витамина B12, полинуклеотидов** и др.) и перевод многих чисто препаративных синтезов в **промышленные** (синтез **стереоидных гормонов и простагландинов**)

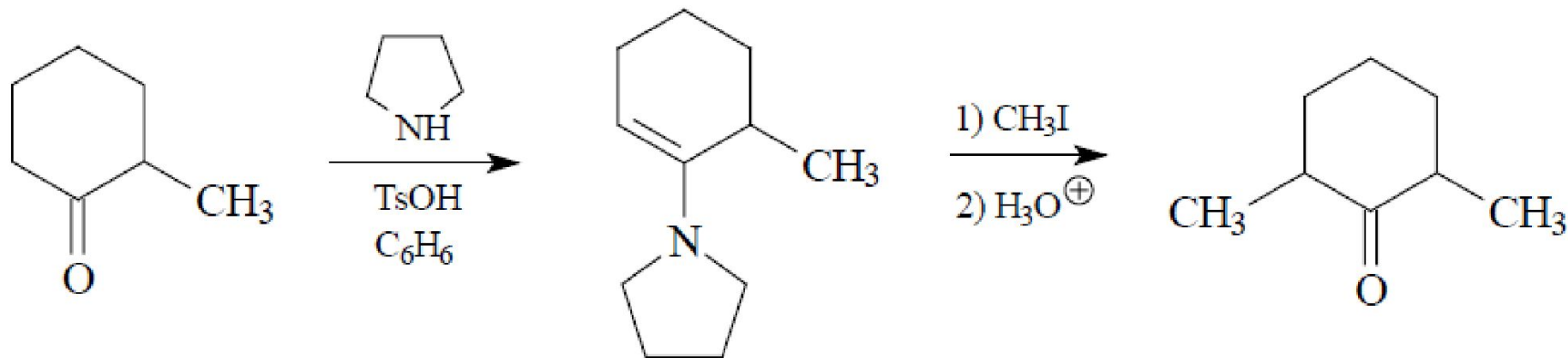
# Органический синтез

- ***Критерии*** оптимального синтеза:  
***доступность*** исходных соединений; их ***устойчивость***, ***токсичность***, ***пожаро-*** и ***взрывоопасность***

# Исходные соединения

- **Субстрат** и **реагент** - это два равноправных участника реакции
- **Углеродный скелет** субстрата включается в структуру продукта, становясь его **основой**  
Структура реагента является элементом, **дополнительным к структуре субстрата**
- **Субстрат** выбирают, руководствуясь **целью синтеза**, а **реагент** – **методом достижения цели**

# Исходные соединения



**метилциклогексанон** является субстратом, а **пирролидин** и **иодистый метил** – реагентами

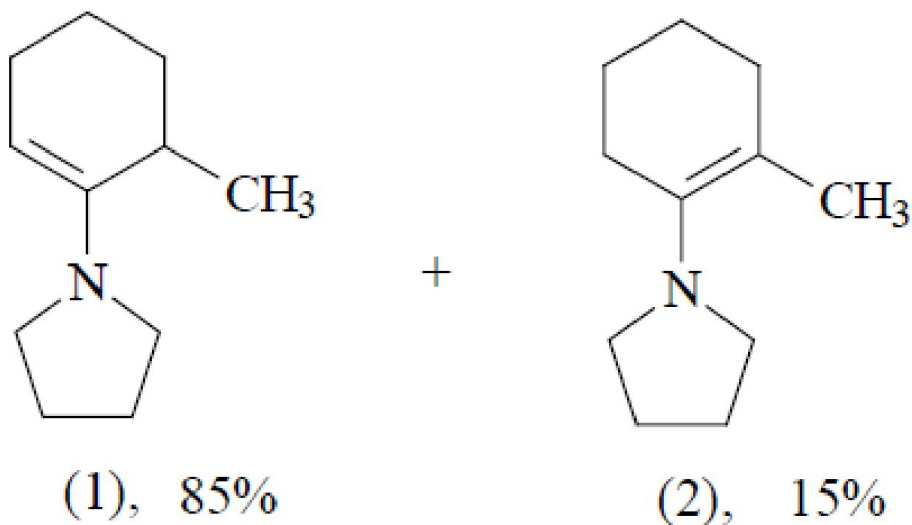
# Условия реакций

- ***Экологические аспекты***  
органического синтеза
- ***Региоселективность***
- ***Региоспецифичность***



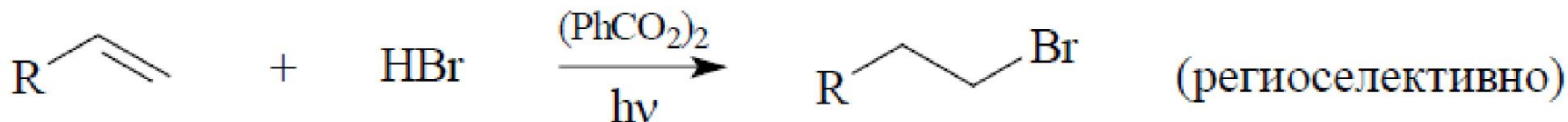
# Региоселективность реакции

- Реакция протекает **преимущественно по одному из двух** (или более) положений субстрата



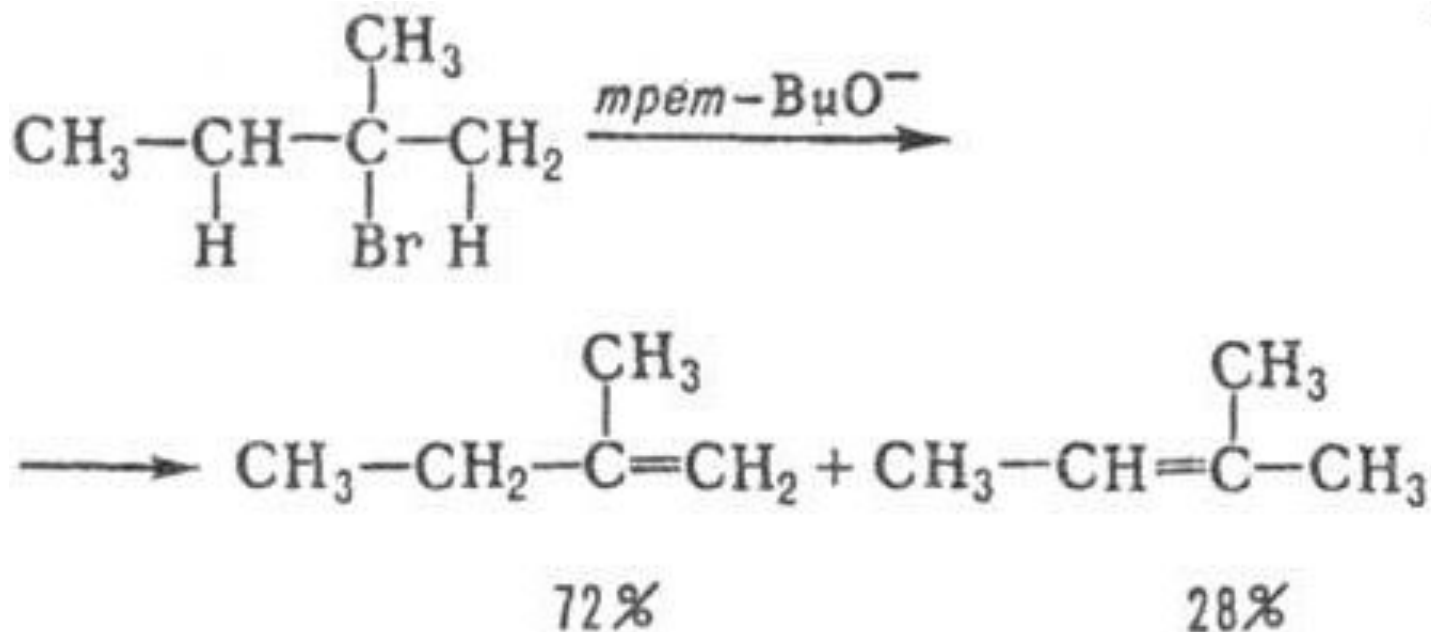
# Региоселективность реакции

- Присоединение бромистого водорода к олефинам **по правилу Марковникова** или против (**реакция Хараши**)



# Региоселективность реакции

- Примеры



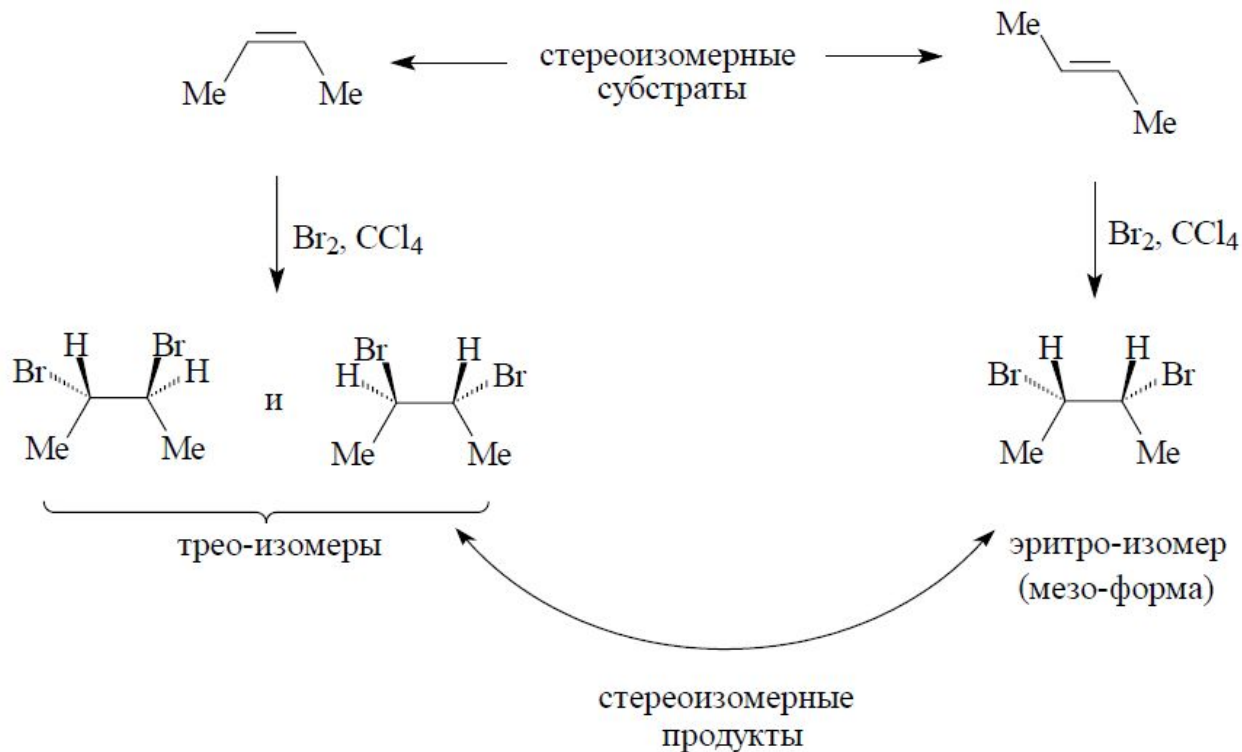
# Региоспецифичность реакции

- Реакция осуществляется региоспецифично, если **образуется только один** из двух и более возможных продуктов



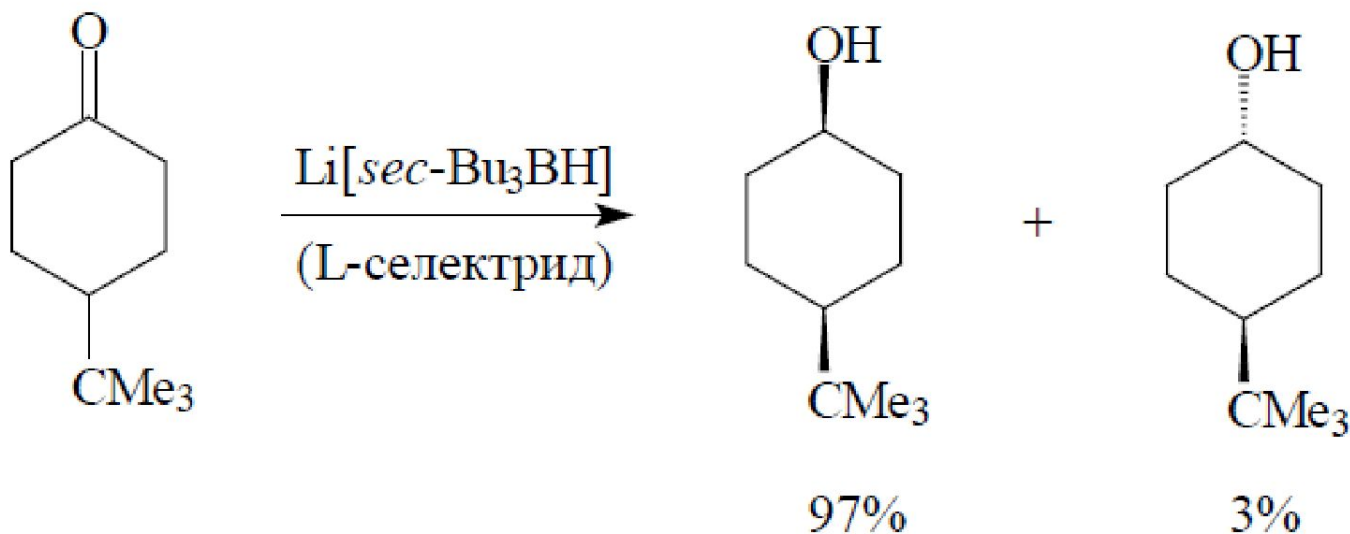
# Стереохимия реакции

- **Сtereoизомерные исходные вещества** в одних и тех же условиях реакции дают **стереоизомерные продукты**



# Стереоселективность реакции

- Один реагент обладает способностью образовывать в реакции два и более стереоизомерных продукта, но **один из продуктов образуется преимущественно**



# Стереоселективность реакции

- Количественная оценка

$$SS = (A - B)/(A + B)$$

- Высочайшая стереоселективность наблюдается в реакциях, *катализируемых ферментами*

# Стереоспецифичность реакции

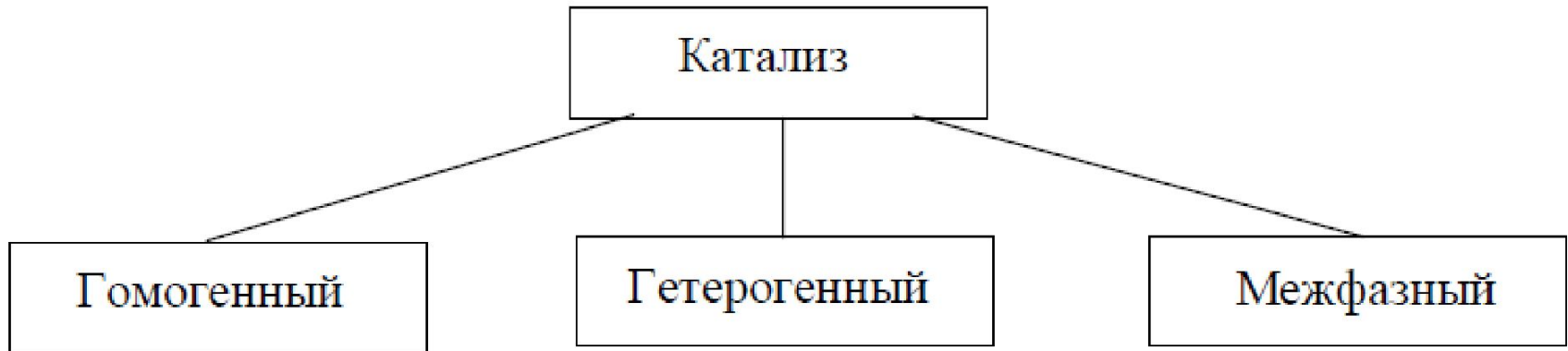
- Протекание реакции *исключительно по одному* пространственному пути из нескольких возможных



# Направление реакции

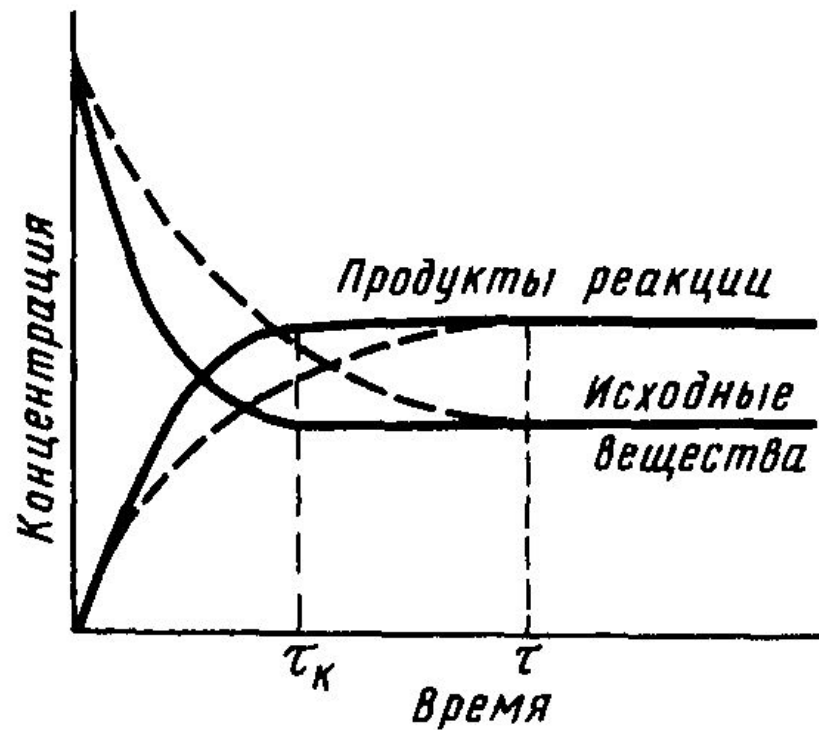
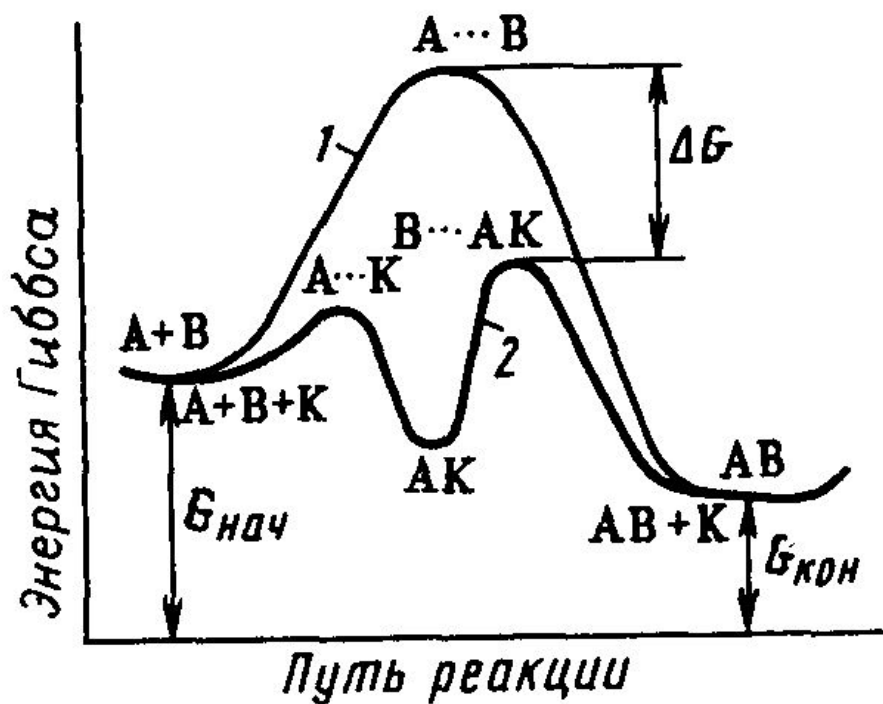
- Определяется наибольшей **энергетической выгодностью** и принципом наименьшего движения (минимумом изменений положений атомов и исходной электронной конфигурации, включая сохранение орбитальной симметрии) - **правила Вудворда-Хофмана**

# Участие катализатора

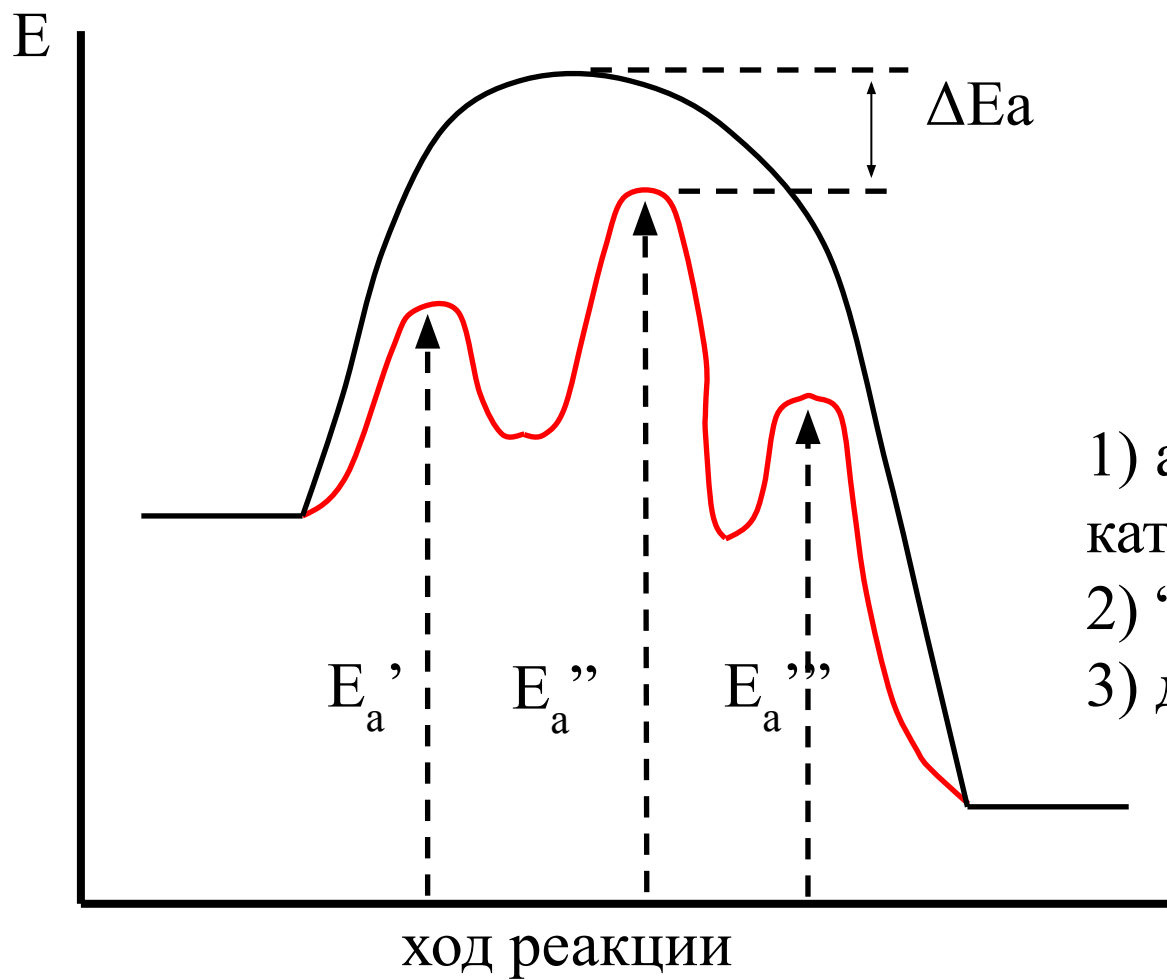


- **Гомогенные** катализаторы - кислоты или основания, комплексы переходных металлов
- Гетерогенные** катализаторы - металлы и оксиды металлов
- Межфазный** катализатор выполняет функцию переноса иона из одной фазы в другую

# Гомогенный катализ



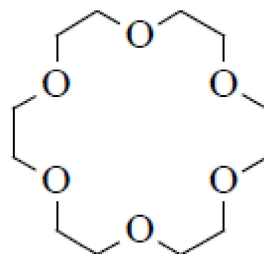
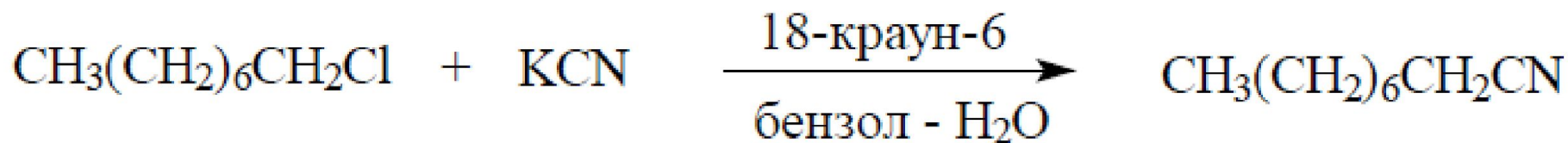
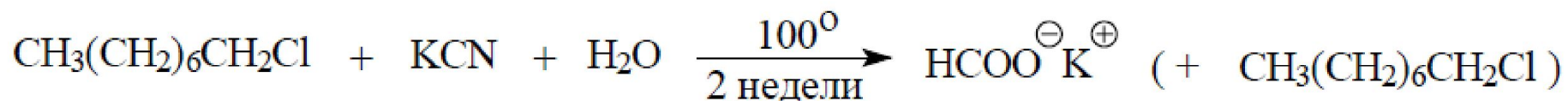
# Гетерогенный катализ



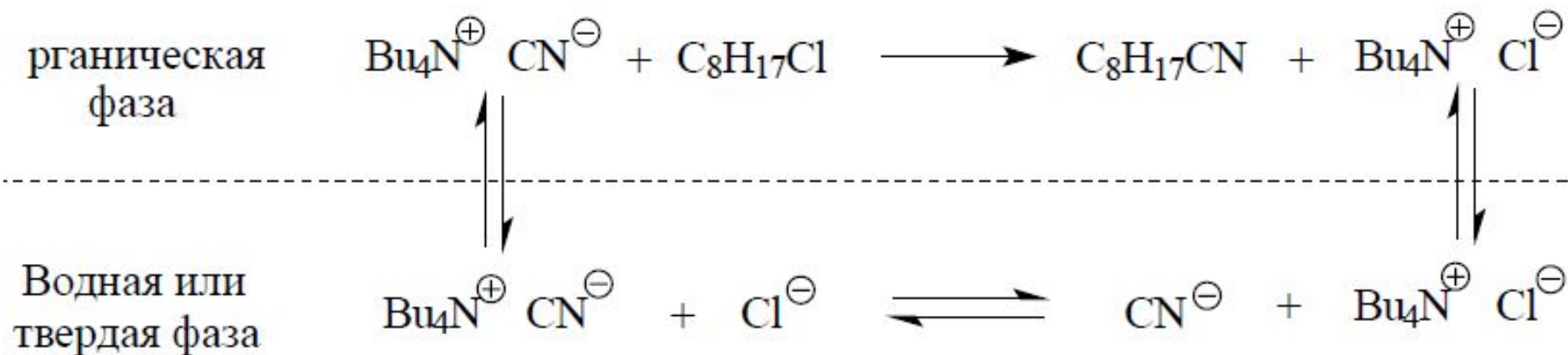
- 1) адсорбция А и В на катализаторе
- 2) "А" + "В" = "АВ"
- 3) десорбция "АВ" = АВ

# Межфазный катализ

- Нуклеофильное замещение хлора



# Межфазный катализ



# Растворители

- Большинство химических реакций проводится в растворах
- В качестве растворителя может использоваться **любое соединение в жидком состоянии**, в том числе сжиженные газы (например, аммиак), а также расплавы твердых веществ
- Вещества **в сверхкритическом состоянии, ионные жидкости**

# Растворители

- Для проведения реакции при высокой температуре используется **эвтектическая смесь**, состоящая из бифенила (26,5%) и дифенилового эфира (73,5%), известная под названием **«даутерм А» (*dowtherm A*)** - температура кипения этой смеси равна 258° С



# Растворители

- В большинстве случаев между растворителем и растворенным веществом имеется ***взаимодействие***
- При отсутствии растворителя вещество представляет собой ***совокупность ассоциатов молекул***

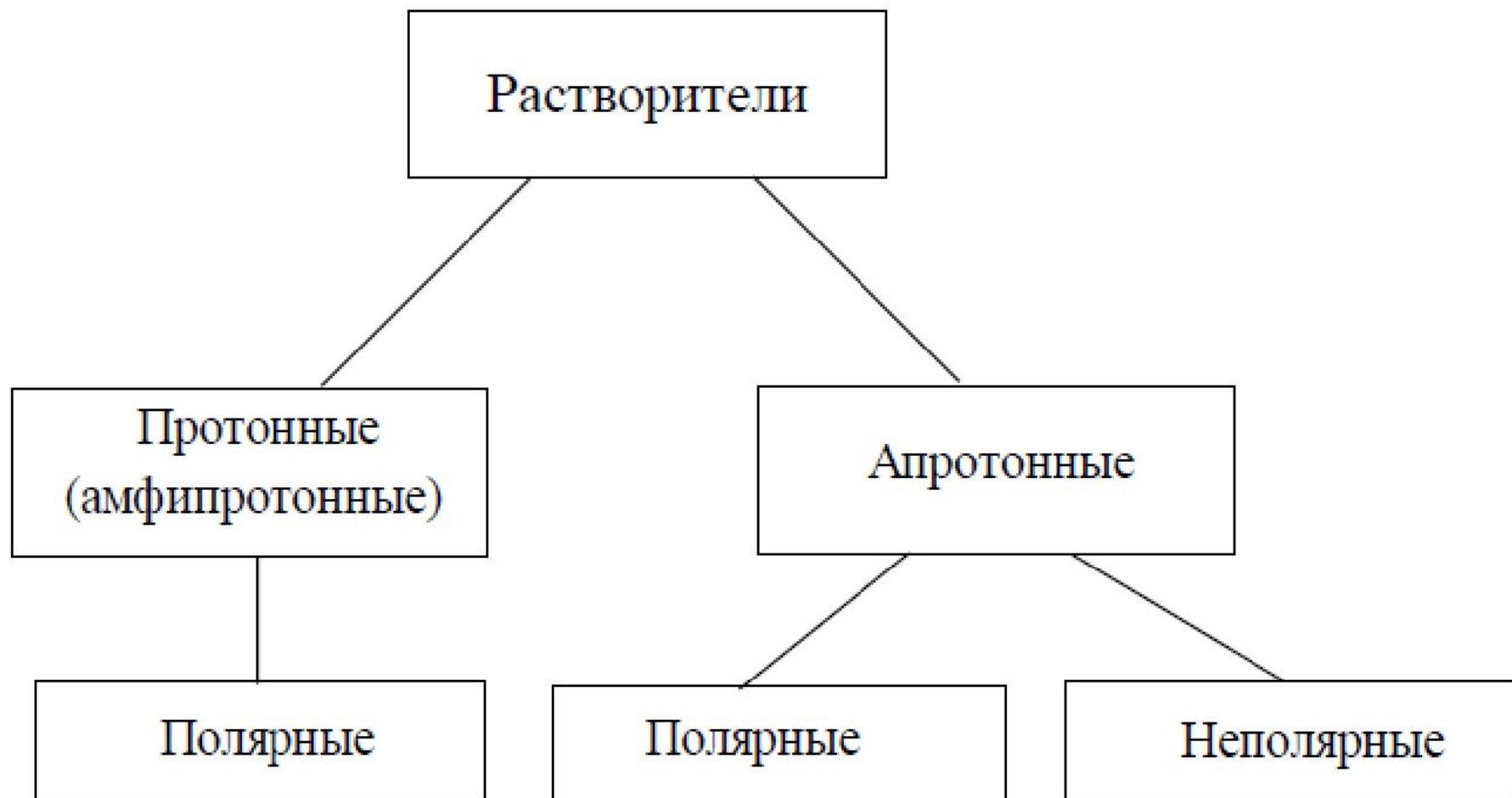
# Растворители

- Взаимодействие вещества с растворителем приводит к разрушению ассоциатов молекул за счет их сольватации



Sol = растворитель

# Растворители



# Полярность растворителя

- Количественные характеристики - значения диэлектрической проницаемости ( $\epsilon$ ) и дипольного момента ( $\mu$ )

# Полярность растворителя

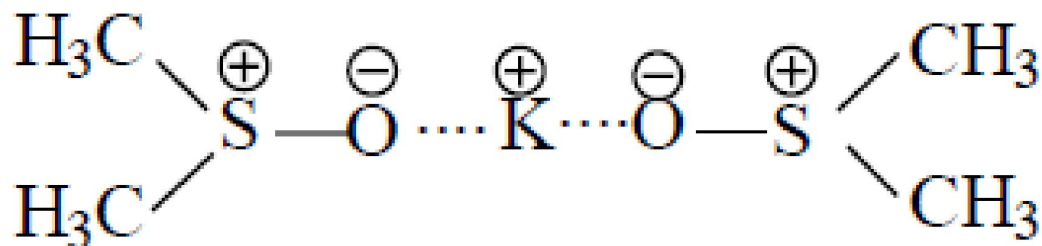
- Апротонные растворители называют **неполярными**, если они имеют величину  $\epsilon$  меньше 15, а  $\mu$  – меньше 2D (**углеводороды, галогенопроизводные, простые эфиры, третичные амины** )
- Взаимодействие неполярных апротонных растворителей с веществом обусловлено слабыми **силами Ван-дер-Ваальса**

# Полярность растворителя

- **Полярные** апротонные растворители характеризуются значением диэлектрической проницаемости больше 15 и дипольным моментом более 2D (**ДМФА, ДМСО, гексаметилфосфортриамид - ГМФТА, ацетонитрил**)

# Полярность растворителя

- **Полярные апротонные** растворители обладают значительной основностью (по Льюису)
- Они довольно **хорошо сольватируют катионы**, но плохо сольватируют анионы

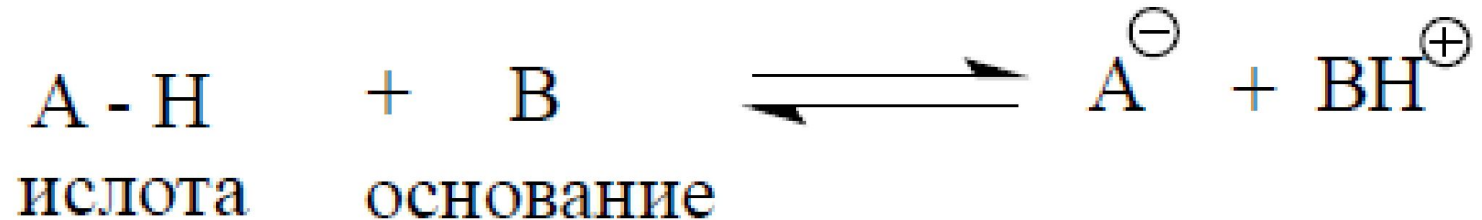


# Полярность растворителя

- ***Полярные протонные*** растворители – это ***вода, спирты***, первичные и вторичные ***амины, жидкий аммиак, карбоновые кислоты***
- Они способны сольватировать как катионы, так и анионы (энергия сольватации анионов за счет образования водородных связей обычно в несколько раз больше, чем энергия сольватации катионов)



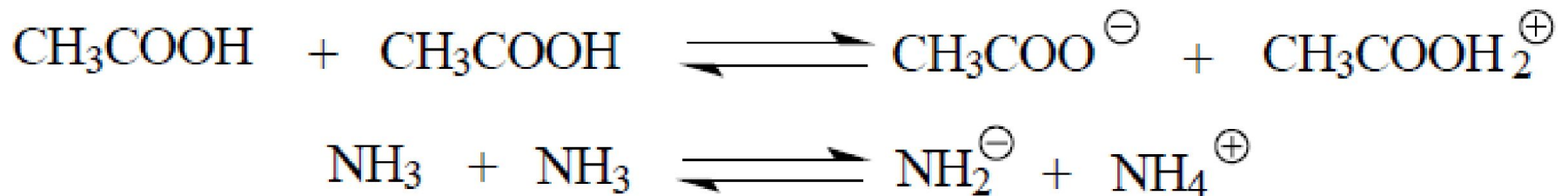
# Кислотные или основные свойства растворителя



- Вода, карбоновые кислоты, спирты, аммиак при действии основания могут отщеплять протон (акцептором протона могут выступать молекулы самого диссоциирующего вещества)

# Кислотные или основные свойства растворителя

- Растворители, которые обладают как кислотными, так и основными свойствами с собственной ионизацией, называются *амфипротонными*

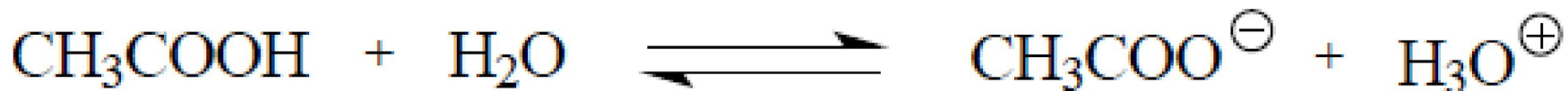


# Кислотные или основные свойства растворителя

- Чтобы выяснить, какая кислота является более сильной, надо использовать растворитель, у которого основность мала (*дифференцирующий*)
- В *метаноле*  $\text{HNO}_3$  диссоциирует частично, а  $\text{HCl}$  нацело  
В *уксусной кислоте*  $\text{HCl}$  диссоциирует частично, а  $\text{H}_2\text{SO}_4$  полностью  
В *ацетоне* все кислоты, кроме  $\text{HClO}_4$ , являются слабыми электролитами

# Кислотные или основные свойства растворителя

- Кислоты характеризуются величиной  $pK$   
Для диссоциации уксусной кислоты в воде  $pK = 4.75$

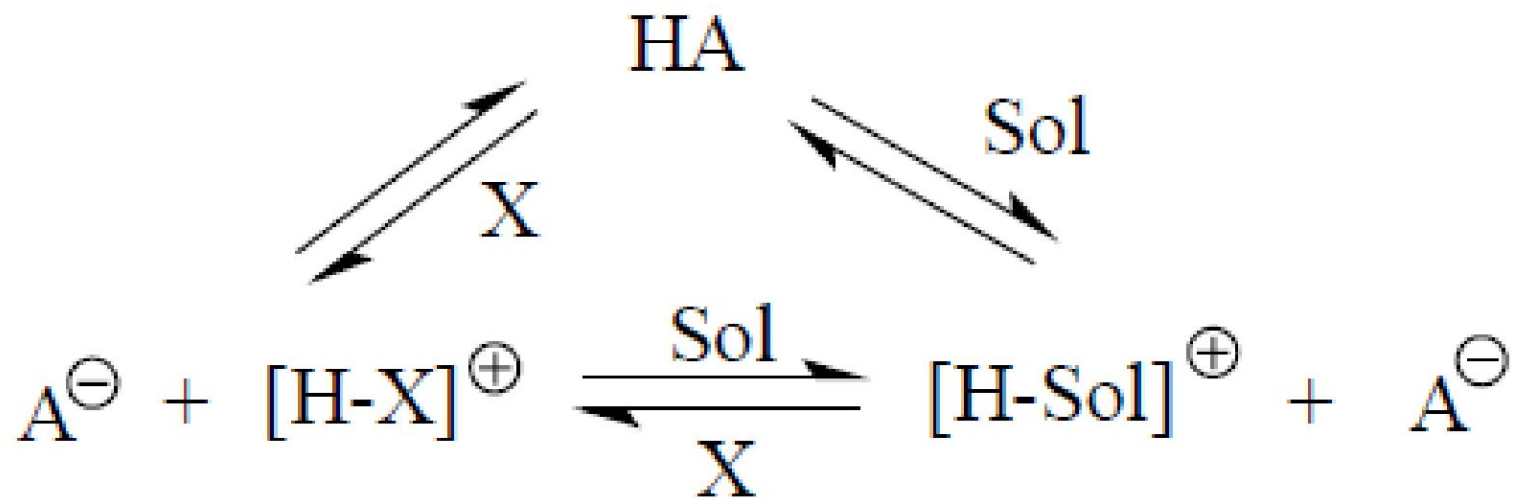


- Константы автопротолиза

$\text{H}_2\text{SO}_4$	$\text{CH}_3\text{COOH}$	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{NH}_3$
3,85	14,5	15,7*	19,1	33,0

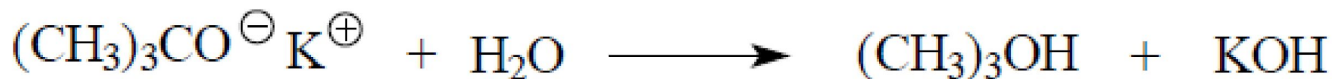
# Кислотные или основные свойства растворителя

- Эффективность протонирования субстрата **X** кислотой **HA** зависит от основности растворителя (**Sol**)



# Кислотные или основные свойства растворителя

- *Трет*-бутилат калия в **ДМСО** является очень сильным основанием (ДМСО не обладает выраженными кислотными свойствами)
- **В воде** *трет*-бутилат калия практически полностью гидролизуется с образованием гораздо менее основной щелочи

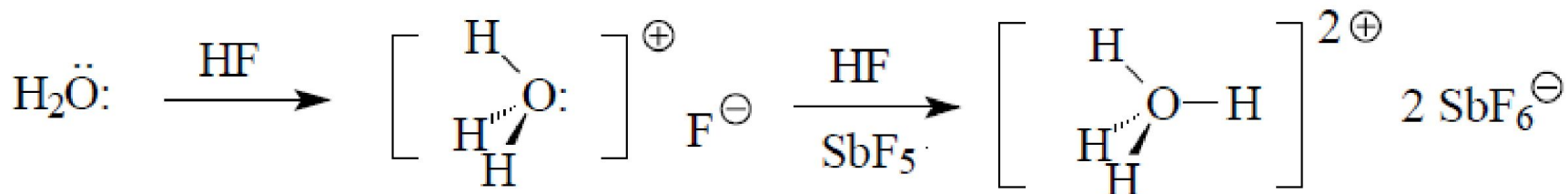


# Суперкислоты

- Очень большой протонирующей способностью обладают жидкий фтористый водород и 96-100%-ная серная кислота
- Кислоты с еще большей протонирующей способностью принято называть *суперкислотами* (***фторсульфоновая кислота***)

# Суперкислоты

- Смесь фторсульфоновой кислоты с пentaфторидом сурьмы ( $\text{FSO}_3\text{H} + \text{SbF}_5$ ) способна протонировать алканы - ее назвали «*магической кислотой*»
- В суперкислой среде молекула воды оказывается дважды протонированной

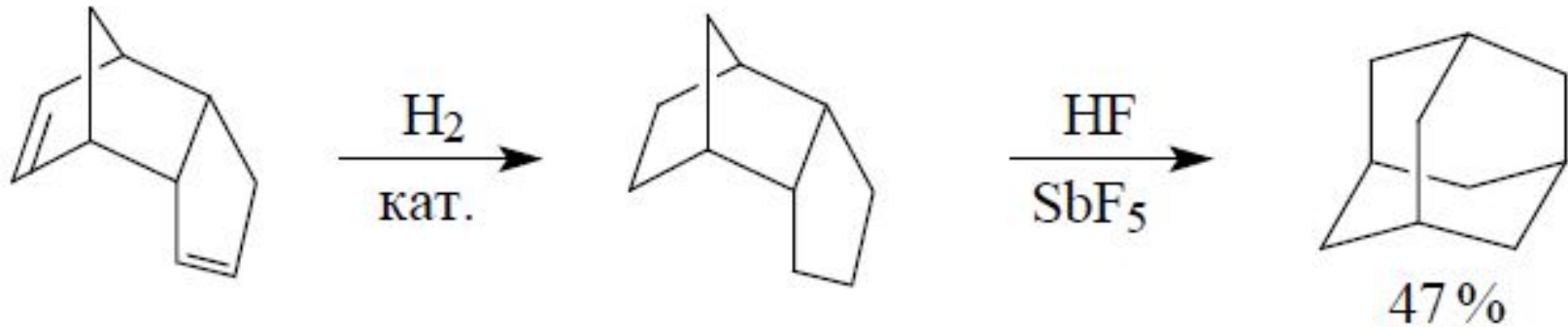






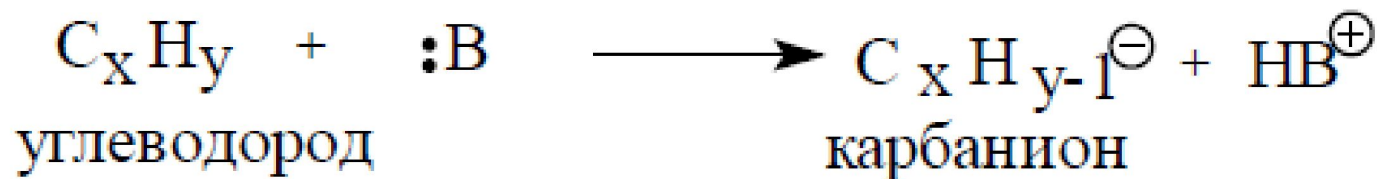
# Суперкислоты

- Могут выступать в роли катализатора



# Сильные основания

- Депротонирование углеводорода

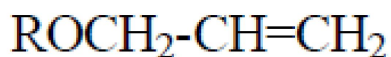


- Сильные основания

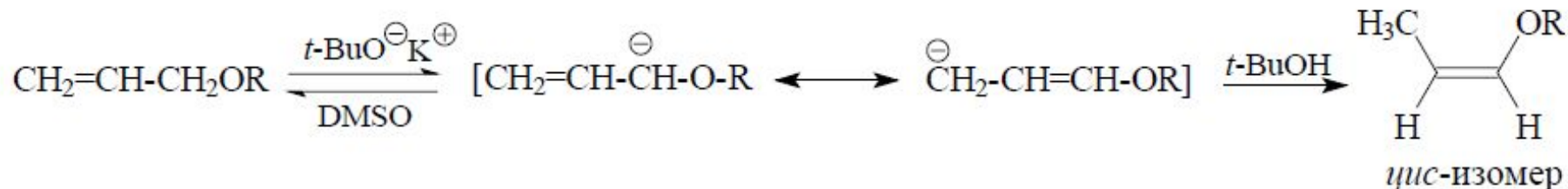
$\text{NaNH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{Li}$ ,  $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NLi}$  (ЛДА),  $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NNa}$

# Сильные основания

- Раствор *трет*-бутилата калия в ДМСО называют поэтому *супероснованием*

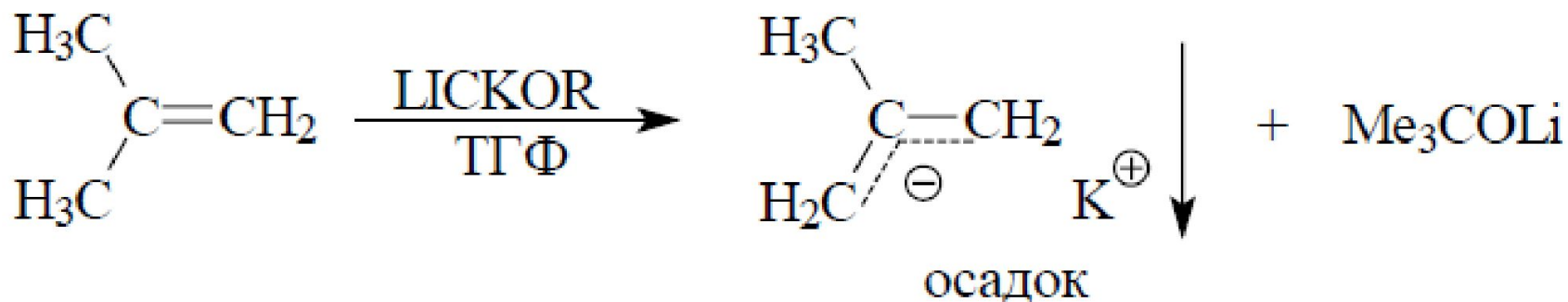


устойчив к действию  
кислот и оснований



# Сильные основания

- Смесь *n*-бутиллития с *трет*-бутилатом калия (смесь **LICKOR**)
- Бутиллитий не реагирует с 2-метилпропеном



# Флюиды как растворители

- *Суперкритические жидкости*
- При нагревании жидкости в замкнутом сосуде она будет расширяться, а ее плотность - уменьшаться (плотность пара над поверхностью жидкости будет увеличиваться)
- При некоторых критических значениях температуры ( $t_{\text{крит}}$ ) и давления ( $P_{\text{крит}}$ ) **плотности жидкости и пара сравниваются**, и граница раздела фаз исчезнет

# Флюиды как растворители

- При температуре и давлении, превышающих  $t_{\text{крит}}$  и  $P_{\text{крит}}$ , состояние вещества называется **суперкритическим**, а само вещество, приобретающее новые и необычные свойства – **флюидом**
- Плотность **водяного флюида** при  $400^{\circ}\text{C}$  и 250 атм составляет  $0,16 \text{ г/см}^3$

# Флюиды как растворители

- **Растворимость** органических и неорганических веществ во флюидах намного повышается
- **CO<sub>2</sub>** ( $t_{\text{крит}} = 31^{\circ}\text{C}$ ,  $P_{\text{крит}} = 74 \text{ атм}$ ) способен растворять многие полярные органические вещества
- **Вода** ( $t_{\text{крит}} = 374^{\circ}\text{C}$  и  $P_{\text{крит}} = 220 \text{ атм}$ ) становится менее полярной и способна растворять большое число неполярных соединений

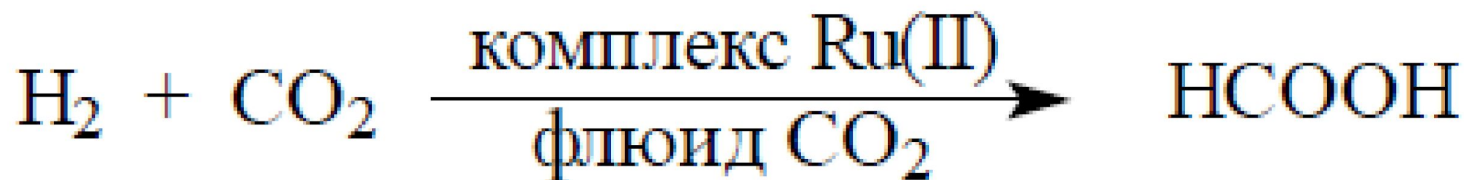


# Флюиды как растворители

- Растворы многих органических веществ в суперкритической воде легко реагируют с кислородом, давая продукты полного окисления:  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{N}_2$  и т.д. (**можно утилизировать многие ядовитые отходы,** превращая их в безопасные продукты)

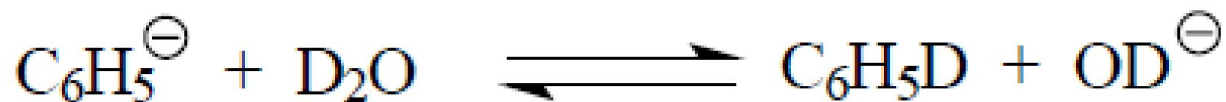
# Флюиды как растворители

- Промышленное применение находит **суперкритический диоксид углерода**:  
с его помощью извлекают **кофеин** из зерен кофе и **розовое масло** из лепестков розы
- Легко гидрируется с образованием муравьиной кислоты



# Флюиды как растворители

- В суперкритических средах ***кислотность углеводородов возрастает***
- Бензол является очень слабой СН-кислотой ( $pK$  43), в суперкритической воде его величина  $pK$  понижается до 19



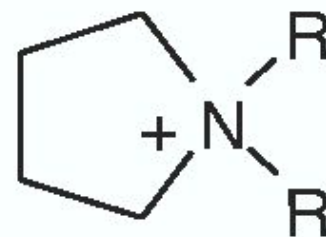
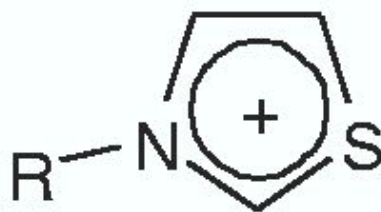
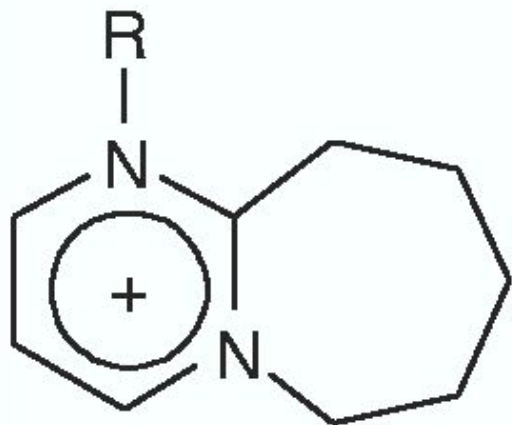
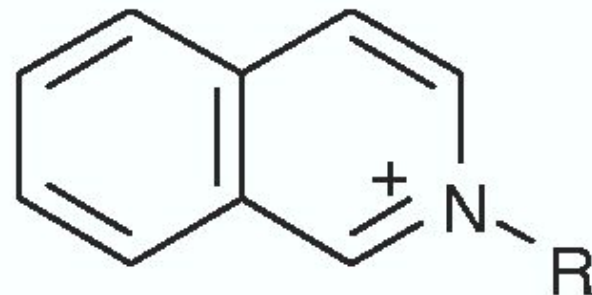
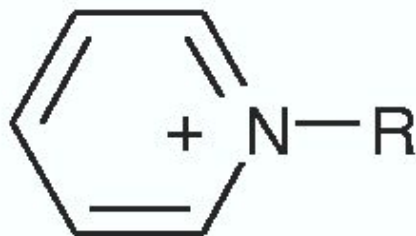
# Флюиды как растворители

- О синтезах в суперкритических «жидкостях» говорят как о **«синтезах с помощью гаечного ключа»** - для их выполнения требуется особая техника с использованием высокого давления
- У этих процессов большое будущее

# Ионные жидкости

- Новый интересный *класс растворителей*
- Особый тип материалов
- Соли с температурой *плавления* ниже температуры кипения воды
- Состоят из *ионов*

# Катионы ионных жидкостей



# Свойства ионных жидкостей

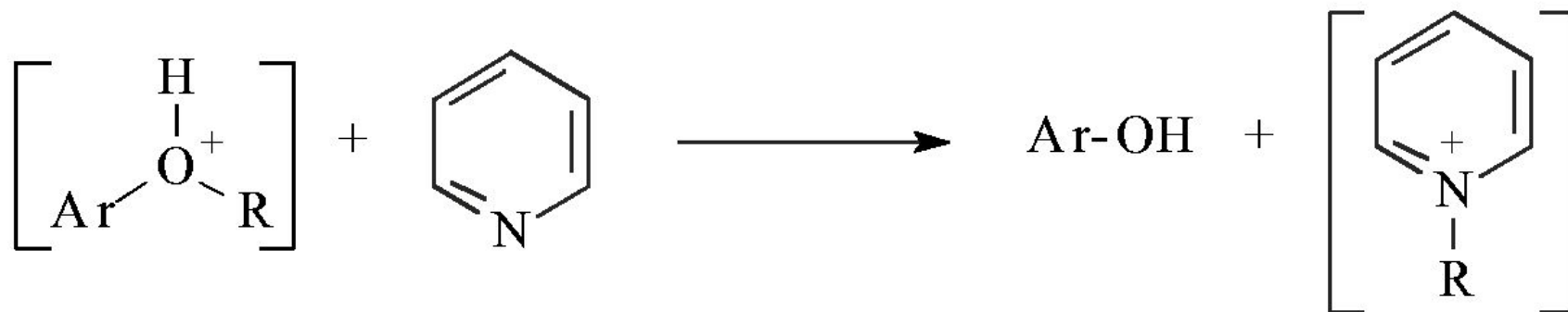
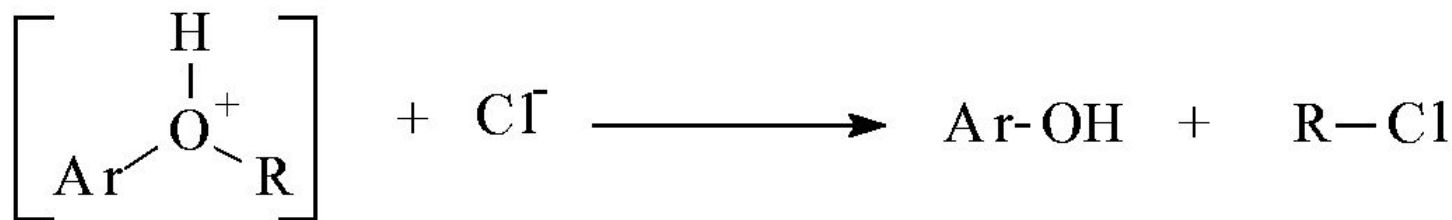
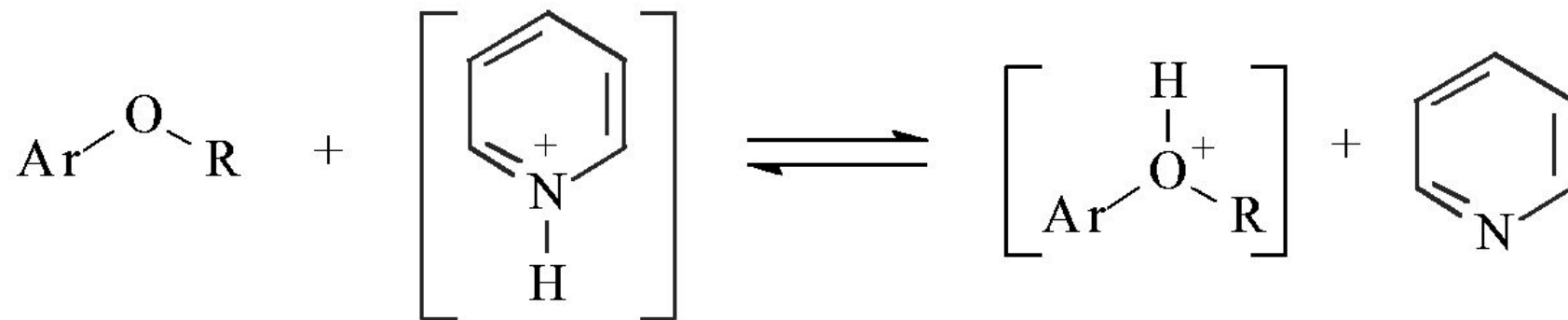
- Изменяя природу ионов можно изменять свойства **ИЖ**
- **Хлорид-анион** – хороший акцептор водородных связей,  **$[\text{PtF}_6]^-$**  - плохой

# Свойства ионных жидкостей

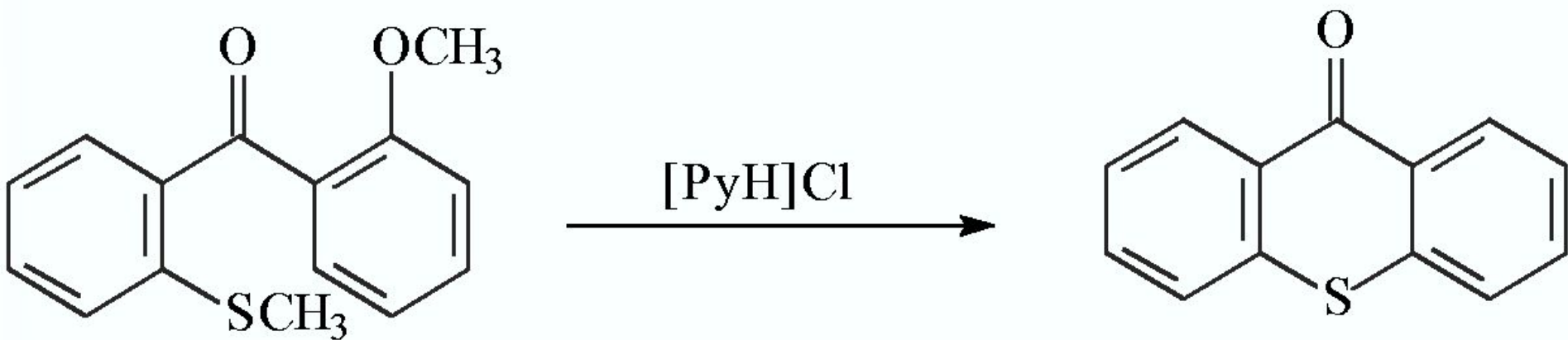
- Растворимость органических веществ и солей металлов в ИЖ позволяет проводить реакции ***катализа в гомогенных условиях***
- Различие в растворимости в ИЖ реагентов и продуктов позволяет выделять последние



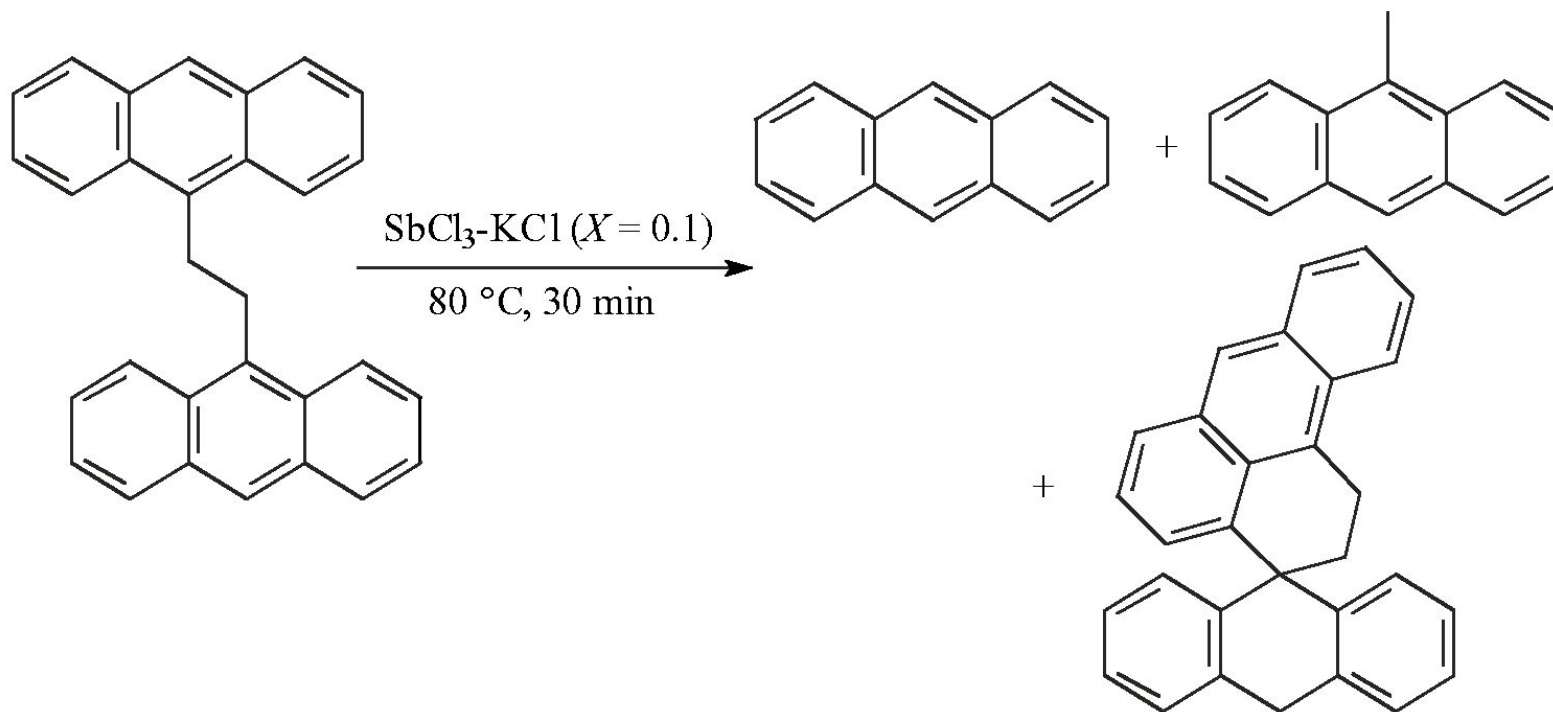
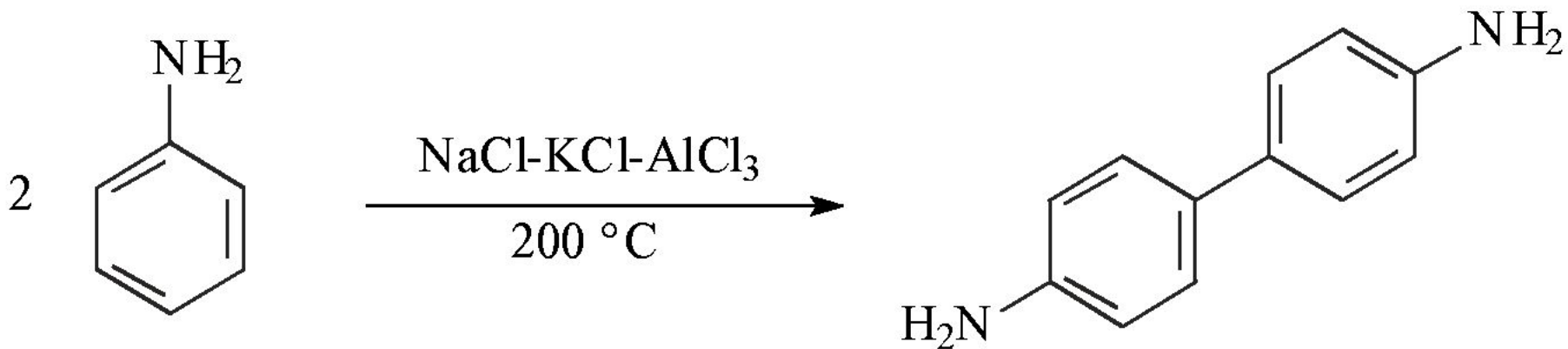
# Реакции в ИЖ



# Реакции циклизации



# Реакции в ИЖ



# Микроволновая активация

- Применяется в органическом синтезе *с 1980-х годов*
- Позволяет *сократить время* синтеза и *увеличить выход* целевых продуктов

# Микроволновая активация

- Эффект микроволновой активации не сводится к простому *нагреву* реакционной смеси
- Волны могут непосредственно *взаимодействовать* с участниками реакции
- Микроволновое излучение позволяет осуществлять реакции с такой эффективностью, которой нельзя достичь с помощью обычного нагревания

# Контрольное задание №2

- Предложите "линейную" и конвергентную схемы синтеза «диамина R» исходя из бензола

