

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет»**

Факультет естественных наук

В.А. Резников

**КЛАССЫ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
И ИХ ВЗАИМОПРЕВРАЩЕНИЯ**

электронное учебно-методическое пособие
для углубленного изучения органической химии
в рамках экспериментальной площадки НГУ
в Биотехнологическом лицее-интернате № 21 р.п. Кольцово

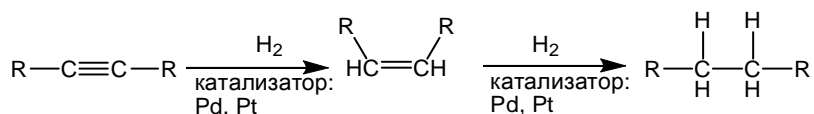
Новосибирск - 2012

Углеводороды

Алканы

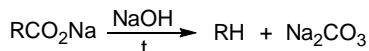
а) Методы получения

1. Гидрирование алкенов и алкинов.



Гидрирование алкина происходит легче, чем алкена, поэтому его можно остановить на первой стадии.

2. Пиролиз солей карбоновых кислот.



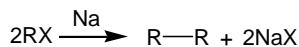
Реакция происходит при высокой температуре и поэтому может быть использована для синтеза только простейших алканов.

3. Гидролиз магнийорганических соединений.



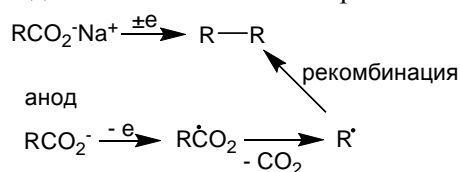
Поскольку магнийорганические соединения синтезируют взаимодействием магния с алкилгалогенидами, то эта реакция позволяет превращать алкилгалогениды в алканы (X – хлор, бром, в некоторых случаях – иод).

4. Реакция Вюрца.



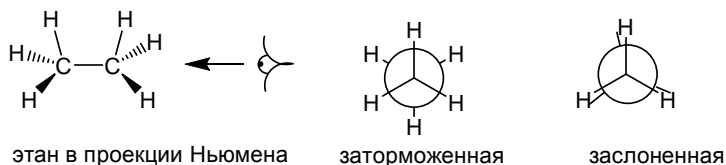
Реакцию обычно проводят с алкилбромидами, которые более реакционноспособны, чем хлориды. Наиболее высокие выходы продуктов могут быть получены в случае первичных алкилгалогенидов (бромидов). Третичные алкилгалогениды в эту реакцию не вступают (происходят другие превращения!). Метод может быть использован для синтеза только алканов, имеющих симметричное строение.

5. Реакция Кольбе (анодное окисление солей карбоновых кислот).

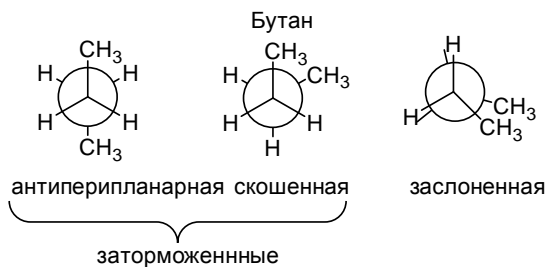


б) Строение

Как отмечалось в гл. 1, атомы углерода в молекуле алкана находятся в sp^3 -гибризованном состоянии и имеют тетраэдрическое окружение. На рисунке приведено пространственное изображение молекулы этана.



Вокруг связи C-C возможно легкое вращение, причем структуры, отличающиеся углом поворота, называются конформерами. Понятно, что одна молекула может иметь бесконечное множество конформеров, но они не являются энергетически эквивалентными. Объяснение этого факта удобнее сделать с помощью так называемой проекции Ньюмена как способа изображения пространственного строения молекулы. Для того чтобы изобразить молекулу этана в проекции Ньюмена, необходимо мысленно посмотреть на нее вдоль связи C-C. Заторможенная конформация является энергетически предпочтительной по сравнению с заслоненной, поскольку в последней орбитали образующие связи C-H у соседних атомов углерода сближены в пространстве и между ними возникает взаимное отталкивание, вызванное электростатическим взаимодействием. Кроме того, если заместители у соседних атомов углерода бóльшие по объему, чем атом водорода, например метильные группы в молекуле бутана, то в случае заслоненной конформации между ними возникает ван-дер-ваальсовское взаимодействие, вызывающее дополнительную дестабилизацию этой конформации.



Кроме того, у бутана существуют две неравноценные заторможенные конформации, в одной из которых связи C-C с метильными группами составляют угол 180° (антиперипланарная конформация), а во второй – 60° (скошенная конформация). Сближение в пространстве объемных заместителей невыгодно, поэтому из этих двух конформаций предпочтительной является антиперипланарная.

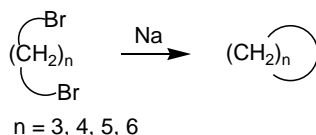
в) Свойства

Низкая полярность связей С-Н и С-С приводит к тому, что для алканов характерны только свободнорадикальные реакции, такие как горение и галогенирование, с которыми вы подробно ознакомитесь в гл. 3.

Циклоалканы

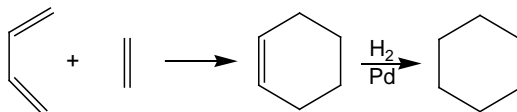
а) Методы получения

1. Реакция Вюрца.



В реакцию вступают алкилдигалогениды, атомы галогена в молекуле которых расположены у концевых атомов углерода. Реакция может быть использована для получения циклопропана, циклобутана, циклопентана и циклогексана.

2. Реакция Дильса–Альдера (циклоприсоединение, диеновый синтез).



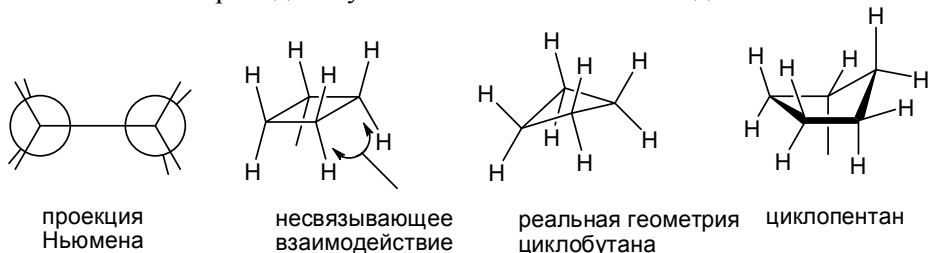
На первой стадии (это и есть реакция Дильса–Альдера) при взаимодействии бутадиена с алкеном происходит образование циклогексена, который далее можно превратить в циклогексан гидрированием. Этот метод пригоден только для получения производных циклогексана.

б) Пространственное строение

Молекула циклопропана является плоской и представляет собой правильный треугольник. Вследствие этого валентные углы С-С-С в ней составляют всего 60° , что заметно меньше нормального валентного угла sp^3 -гибридизованного атома углерода. Следствием этого является низкая устойчивость циклопропанового кольца, которое раскрывается при действии различных реагентов.

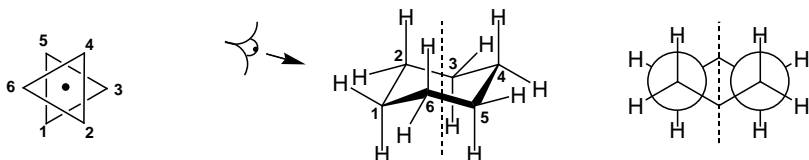
Молекула циклобутана не является плоской – она изогнута «по диагонали». Понятно, что такое искажение геометрии квадрата приводит к тому, что одна пара валентных углов С-С-С больше 90° , а вторая – меньше. С точки зрения значительного отклонения этих величин от нормального угла в 109° такая геометрия представляется странной и причина ее заключается в том, что в случае плоской молекулы возникает сильное несвязывающее взаимо-

действие (отталкивание) связей С-Н, расположенных у соседних атомов углерода, они находятся в невыгодной – заслоненной конформации. Отклонение от плоскости приводит к уменьшению такого взаимодействия.



По тем же причинам и молекула циклопентана не является плоской – четыре атома углерода расположены в одной плоскости, а один выведен из нее. Причем каждый из атомов по очереди выходит из плоскости, что носит название псевдовращения, а сама конформация циклопентанового кольца носит название конформации «конверта».

Молекула циклогексана также не является плоской – угол в правильном шестиугольнике 120° , что уже больше нормальной величины. Кроме того, в плоской конформации очень велики несвязывающие взаимодействия связей С-Н у соседних атомов углерода, как это уже указывалось для циклобутана и циклопентана. Совокупность этих факторов приводит к тому, что циклогексан существует в так называемой конформации «кресла».

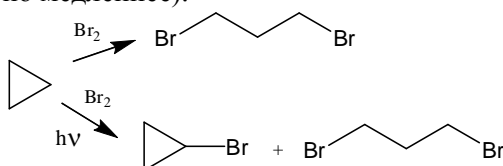


Три атома углерода С-2, 4, 6 лежат в одной плоскости, а три других С-1, 3, 5 – в другой, параллельной плоскости. Если посмотреть на молекулу сверху, перпендикулярно этим плоскостям, то видно, что в целом эта молекула имеет ось симметрии третьего порядка, т.е. при повороте на 120° вокруг этой оси молекула совпадает сама с собой. Можно видеть, что связи С-Н расположены в пространстве неодинаково относительно этой оси – шесть параллельны ей (такое положение называется аксиальным), а другие шесть расположены под углом (экваториальное расположение). Это не означает, что в молекуле циклогексана есть два «сорта» атомов водорода – она находится в быстром равновесии конформеров, где атомы поочередно занимают либо аксиальное, либо экваториальное положение. То есть все шесть атомов, имеющих аксиальное расположение в одной конформации, в другой расположены экваториально, и наоборот. Энергетическая предпочтительность конформации «кресло» обусловлена тем фактом, что все атомы водорода в ней находятся в заторможенном положении, в результате чего несвязывающее взаимодействие связей С-Н, расположенных у соседних атомов углерода, сведено к минимуму. Это положение можно проиллюстрировать проекцией Ньюмена

молекулы циклогексана, для изображения которой следует посмотреть на молекулу так, чтобы ось зрения была параллельна связям C₂-C₃ и C₆-C₅.

в) Свойства

Химические свойства циклоалканов с размером цикла больше четырех углеродных атомов практически ничем не отличаются от свойств алканов. Циклопропан и циклобутан (малые циклы) представляют собой исключение, причиной которого является напряженность этих молекул, обусловленная значительным отклонением валентных углов от нормального угла в 109°, присущего sp³-гибридному атому углерода. В результате этого циклопропан может подобно алкенам обесцвечивать бромную воду, т.е. реагировать с бромом (правда, заметно медленнее).

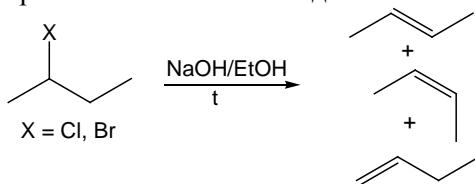


Взаимодействие циклопропана с галогенами, например с бромом, в условиях свободнорадикальной реакции наряду с продуктами радикального замещения, аналогичными тем, которые образуются при радикальном галогенировании алканов, образуются и продукты раскрытия циклопропанового кольца.

Алкены

а) Методы получения

1. Реакция элиминирования алкилгалогенидов.

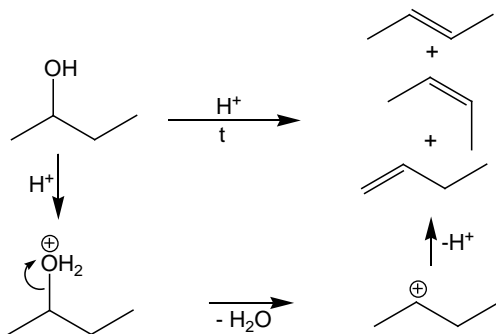


В реакции образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров (*транс*- больше, чем *цис*-), а также регио-изомеров (различное положение кратной связи). Изомеры с более замещенной кратной связью обычно образуются в большем количестве (правило Зайцева).

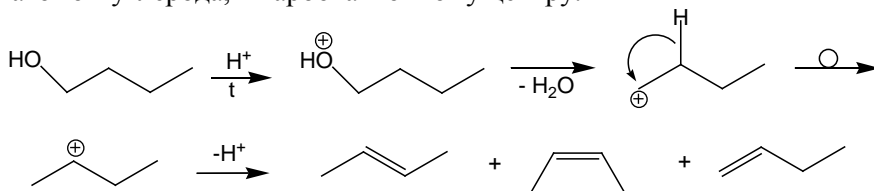
2. Дегидратация спиртов.

Реакция происходит при нагревании спиртов в присутствии кислот, которые выступают в роли катализатора. На первой стадии происходит протонирование атома кислорода, далее отщепляется молекула воды и образуется карбокатион. Последняя стадия процесса – отщепление протона от одного из соседнего с карбокатионным центром атома углерода, в результате чего образуется один из изомерных алкенов. В качестве основного продукта обычно

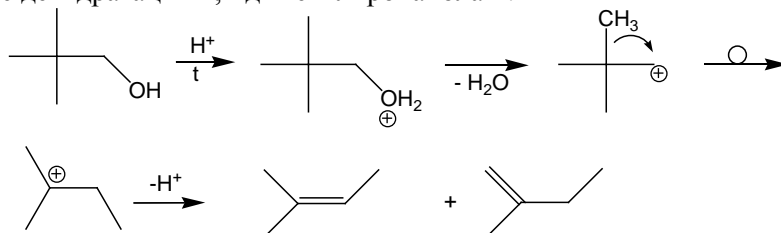
выступает *транс*-изомер наиболее замещенного алкена (правило Зайцева). Лимитирующей (определяющей скорость, самой медленной) стадией процесса является образование карбокатиона. Учитывая порядок устойчивости карбокатионов, можно сделать вывод о том, что чем более устойчивый катион образуется в ходе реакции, тем легче (и быстрее) она происходит. Так, третичные спирты дегидратируются легче вторичных, а последние – легче первичных.



Важной особенностью карбокатионов является их способность претерпевать перегруппировки, которые происходят всегда, когда в результате может образоваться более устойчивый катион. Например, при дегидратации бутанола-1 основным продуктом реакции является бутен-2. Это происходит вследствие того, что первоначально образующийся первичный катион изомеризуется во вторичный. Перегруппировка происходит путем миграции атома водорода с парой электронов (гидрид-иона), составляющих связь С-Н с соседним атомом углерода, к карбокатионному центру.



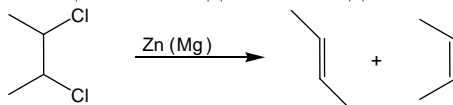
Мигрировать может не только гидрид-ион, но и метильная группа, если в результате образуется более устойчивый катион, что можно проследить на примере дегидратации 2,2-диметилпропанола-1.



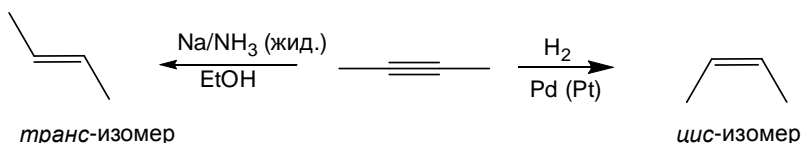
Первоначально образующийся первичный катион изомеризуется в третичный катион, который далее, теряя протон, превращается в 2-метилбутен-2 (основной продукт реакции) с небольшой примесью 2-метилбутена-1. В заключение отметим, что *независимо от того, каким образом образуется в*

реакции карбокатион, он всегда будет перегруппировываться в более устойчивый быстрее, чем вступить в какие-либо иные превращения.

3. Дегалогенирование вицинальных дигалогенидов.



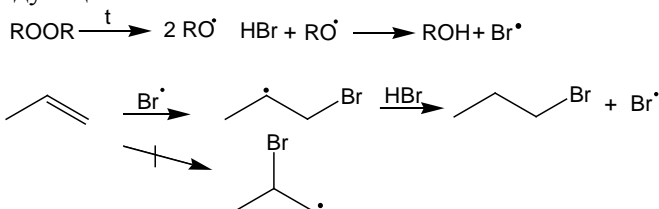
4. Гидрирование алкинов.



в) Свойства

1. Отличительным свойством алкенов является легкое присоединение электрофильных реагентов, таких как галогены и галогеноводороды по кратной связи C=C. Реакция следует правилу Марковникова (гл. 3).

2. Иной тип реакции – радикальное присоединение бромоводорода, инициируемое органическими пероксидами. В этом случае на первой стадии реакции происходит присоединение не электрофила (например, протона), а радикала по следующей схеме:

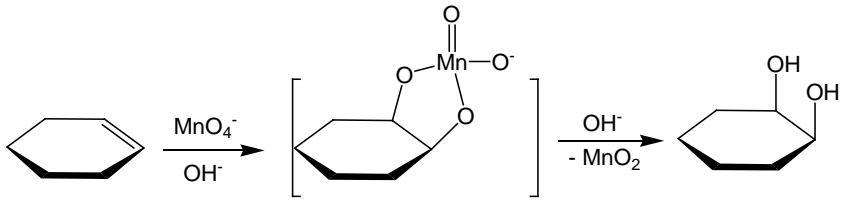


Пероксид разлагается на свободные радикалы, которые при взаимодействии с бромоводородом образуют молекулу спирта и атом брома, который присоединяется по связи C=C, давая радикал. При этом образуется более устойчивый (в приведенном примере – вторичный) из возможных радикалов. Далее этот радикал отрывает атом водорода от молекулы бромоводорода с образованием продукта – алкилбромид и атома (радикала) брома. Таким образом, эта реакция происходит по цепному свободнорадикальному механизму, аналогично реакции свободнорадикального галогенирования алканов. Направление реакции присоединения в целом противоположно тому, которое соответствует правилу Марковникова (присоединение против правила Марковникова). Из галогеноводородов в эту реакцию способен вступать только бромоводород. Инициаторы этой реакции – пероксиды, могут быть любыми, кроме пероксида водорода.

3. Еще одна разновидность взаимодействия алкенов со свободными радикалами – аллильное галогенирование – обсуждается в гл. 3.

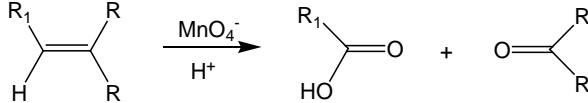
4. Реакции окисления

а) Окисление перманганатом в щелочной среде.

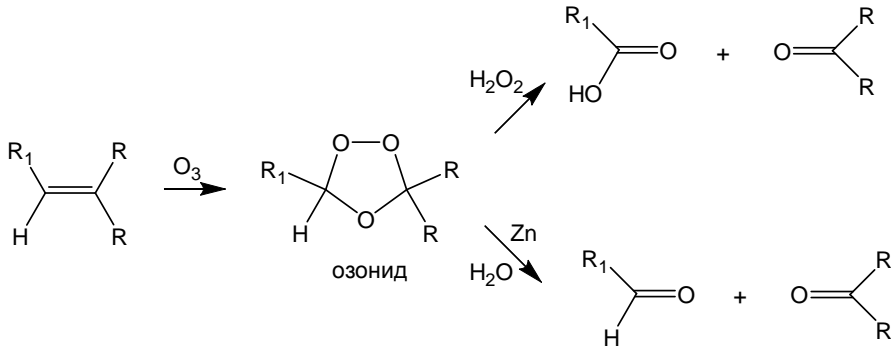


На первой стадии образуется циклический эфир, который далее гидролизуется с образованием *цис*-гликоля. Эта реакция является качественной на присутствие в молекуле связи C=C, поскольку в ходе нее исчезает характерная окраска перманганат-аниона и появляется бурый осадок диоксида марганца. Аналогично происходит реакция с пероксидом водорода в присутствии тетраоксида осмия.

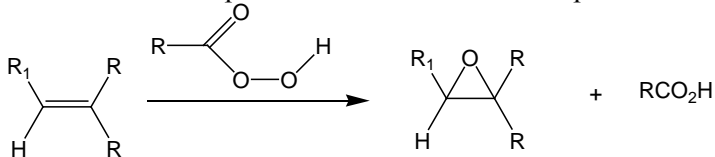
б) Перманганат в кислой среде окисляет алкены в карбоновые кислоты или (и) кетоны в зависимости от количества углеродных заместителей у атомов углерода связи C=C.



в) При действии на алкены озона (озонолиз) образуются так называемые озониды, которые в зависимости от условий последующей обработки и их строения могут быть превращены либо в карбоновые кислоты и кетоны, либо в кетоны и альдегиды.



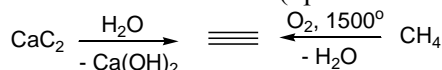
г) Окисление алкенов карбоновыми надкислотами приводит к эпоксидам.



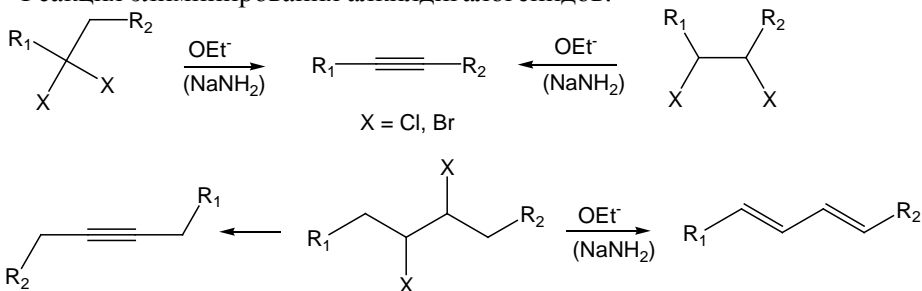
Алкины

а) Методы получения

1. Простейший алкин – этин (ацетилен) может быть получен либо взаимодействием карбида кальция с водой (лабораторный метод получения), либо высокотемпературным окислением метана (промышленный способ).



2. Реакция элиминирования алкилдигалогенидов.

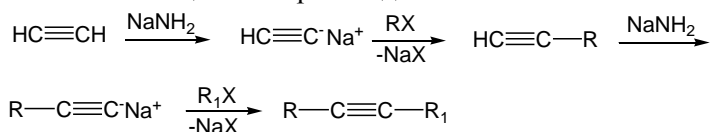


В реакцию, которая происходит при действии сильных оснований, могут вступать как геминальные, так и вицинальные дигалогенпроизводные (атомы галогена расположены у одного или соседних атомов углерода). Следует помнить, что во втором случае при наличии атомов водорода у соседних атомов углерода наряду с алкинами могут образовываться сопряженные диены.

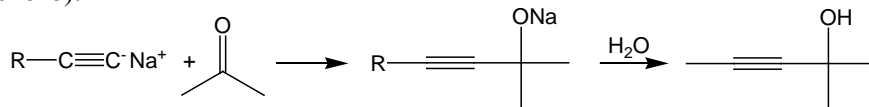
3. Модификация углеродного скелета молекулы алкина.

а) Алкилирование ацетиленидов.

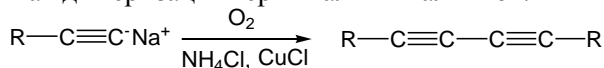
При взаимодействии ацетиленов с кратной связью на конце цепи (терминальных ацетиленов) с сильными основаниями образуются соли – ацетилениды, которые реагируют с первичными и (хуже) вторичными алкилгалогенидами с образованием замещенных производных.



б) Реакция ацетиленидов с карбонильными соединениями (реакция Фаворского).

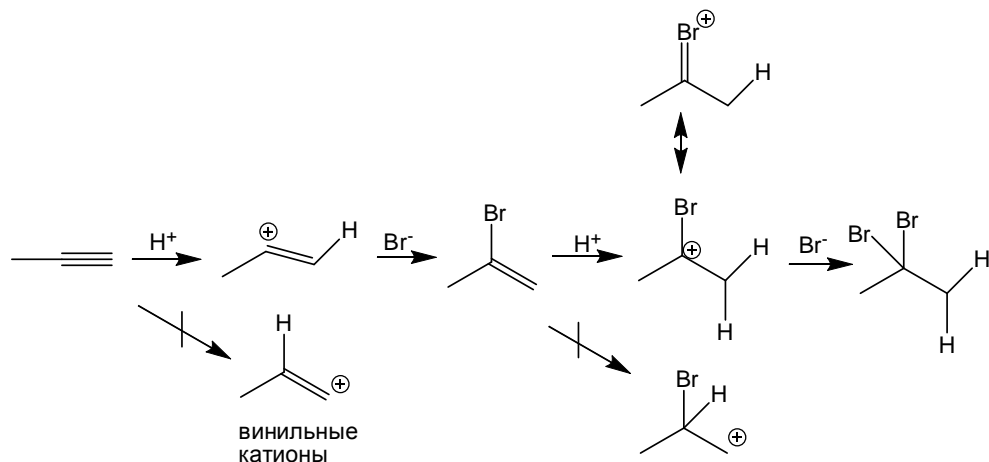


4. Окислительная димеризация терминальных алкинов.



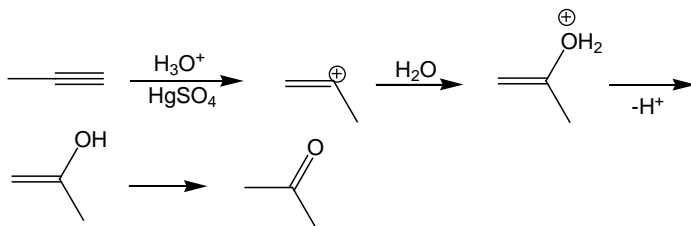
б) Свойства

1. Реакции электрофильного присоединения – галогенов, галогеноводородов к тройной углерод-углеродной связи обсуждены выше. Здесь рассмотрим только присоединение двух молей галогеноводорода к одному молю несимметричного алкина на примере реакции пропина с бромоводородом.

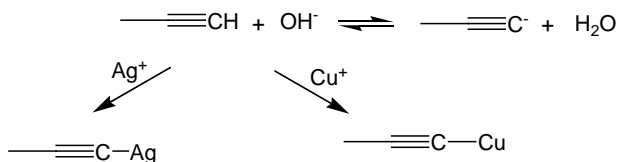


На первой стадии присоединение протона приводит к образованию сравнительно малоустойчивого вторичного винильного катиона. Низкая устойчивость этого катиона является, в частности, причиной меньшей реакционной способности алкинов по сравнению с алкенами в реакциях с электрофилами. Из двух возможных катионов образуется только один – вторичный, как более устойчивый. Далее происходит присоединение бромид-аниона, приводящее к винилбромиду. Второй протон присоединяется также по концевому атому углерода с образованием катиона, стабилизированного мезомерным влиянием атома брома. Этот катион устойчивее, чем обычный третичный карбокатион, поэтому вторая стадия реакции происходит гораздо легче, чем первая. Таким образом, в продукте оба атома брома оказываются у одного атома углерода.

Присоединение воды к алкинам в присутствии кислотного катализатора и солей ртути (реакция Кучерова) происходит по тому же механизму, и, следовательно, в случае пропина образуется не альдегид, а кетон – ацетон. Следует отметить, что кислота в этой реакции не расходуется – на первой стадии происходит присоединение протона, а на предпоследней стадии – его отщепление, т.е. кислота выступает в роли катализатора. Поскольку реакция Кучерова происходит через более стабильный из двух возможных винильных катионов, то во всех случаях кроме одного (самого ацетилена) в этой реакции образуются кетоны, а не альдегиды.

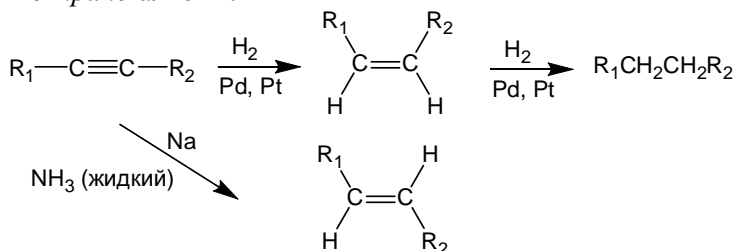


2. Кислотные свойства алкинов. Алкины с концевой кратной связью являются слабыми кислотами, способными депротонироваться при действии сильных оснований, таких как, например, амид натрия (NaNH_2) с образованием солей – ацетиленидов. Это их свойство, как было указано в п. 4 (методы получения), используется для модификации углеродной цепи молекулы алкина. Алкины значительно более слабые кислоты, чем вода, поэтому равновесие, приведенное ниже, полностью смещено влево.



В то же время при взаимодействии терминальных ацетиленов с ионами некоторых металлов, например меди или серебра, в щелочной среде даже в воде образуются нерастворимые ацетилениды. Их устойчивость по отношению к гидролизу объясняется именно их низкой растворимостью. Эта реакция является качественной, т.е. позволяющей отличить алкины с тройной связью на конце цепи от таковых с тройной связью в середине цепи.

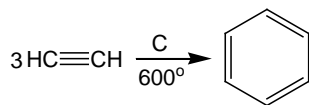
3. Гидрирование. Алкины взаимодействуют с водородом в присутствии катализатора (платина, палладий) с образованием в зависимости от соотношения реагентов либо алкенов (*цис*-изомер), либо алканов. В отличие от этого реакция восстановления металлическим натрием в жидком аммиаке, который в данном случае выступает в качестве растворителя, позволяет получать исключительно *транс*-алкены.



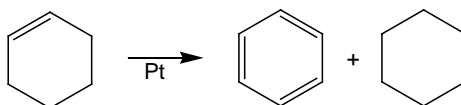
Ароматические соединения

а) Методы получения

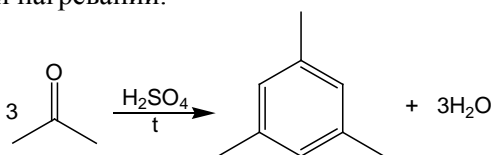
1. Бензол может быть получен тримеризацией ацетилена, которая происходит в присутствии активированного угля (катализатор) при нагревании.



2. Бензол образуется (наряду с циклогексаном) при выдерживании циклогексена с платиной.



3. Ацетон превращается в мезитилен (1,3,5-триметилбензол) в присутствии серной кислоты при нагревании.



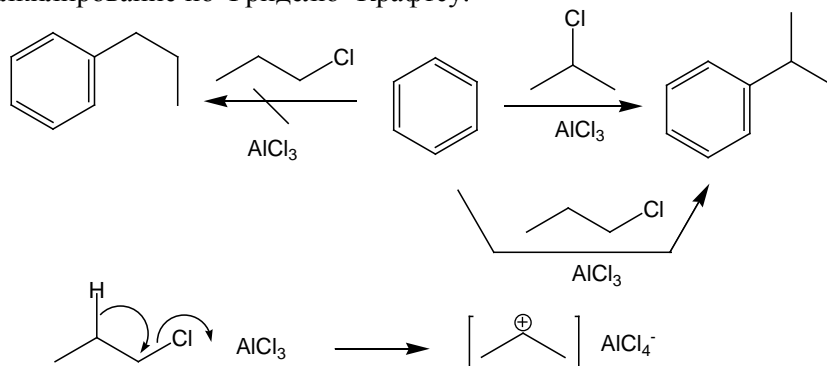
б) Строение

Как отмечалось в гл. 1, молекула бензола является сопряженной циклической π -системой, все связи углерод-углерод в которой одинаковы. Таким образом, молекула бензола является плоским правильным шестиугольником. Эта молекула является типичным представителем так называемых ароматических соединений. Ароматичность в данном случае обозначает не приятный запах, хотя бензол действительно обладает сильным своеобразным запахом, а устойчивость. Можно определить ароматическую систему как плоскую сопряженную циклическую π -систему, в состав которой входит $4n + 2$ (где n – любое натуральное число, включая 0) электронов (правило Хюккеля). Бензол соответствует случаю $n = 1$ (шесть π -электронов).

в) Свойства

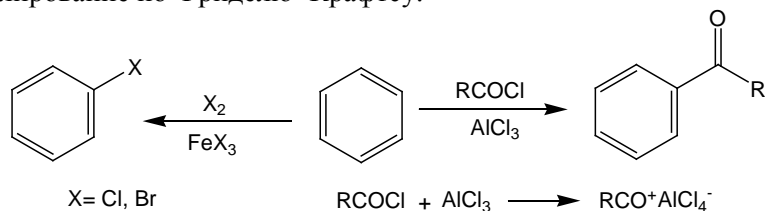
Отличительной особенностью ароматической системы является существенно менее выраженная реакционная способность по отношению к электрофильным реагентам (по сравнению с алкенами) с одной стороны и тенденция к восстановлению ароматической системы при ее нарушении в ходе реакций – с другой. Эта совокупность факторов приводит к тому, что наиболее характерными реакциями ароматических соединений являются реакции электрофильного замещения, некоторые примеры которых приведены ниже. О механизме реакции вы можете прочесть в гл. 1 и 3.

1. Алкилирование по Фриделю–Крафтсу.



Реакция происходит при взаимодействии ароматических соединений с алкилгалогенидами в присутствии катализатора – кислоты Льюиса, в качестве которой часто используют безводный хлорид алюминия. Роль катализатора сводится к поляризации связи углерод-галоген, что приводит в пределе к образованию карбокатиона. Как следствие при алкилировании алкилгалогенидами нормального строения (с неразветвленной алкильной цепью) образуются не *n*-алкилбензолы, а продукты с изомеризованным алкильным заместителем. Реакция алкилирования не происходит при наличии в составе ароматического кольца акцепторных заместителей.

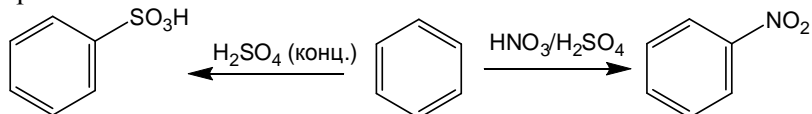
2. Ацилирование по Фриделю–Крафтсу.

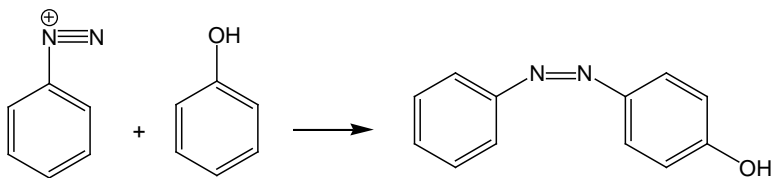


Реакция происходит при взаимодействии с галогенангидридами или ангидридами карбоновых кислот в присутствии безводного хлорида алюминия при отсутствии акцепторных заместителей в бензольном кольце.

3. Галоидирование (хлорирование, бромирование). Катализаторами реакции являются кислоты Льюиса, чаще безводные галогениды железа, или просто железо, превращающееся в галогениды в процессе реакции.

4. Нитрование.





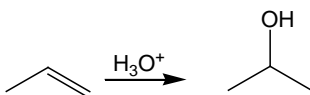
Продукты этой реакции, называемые азосоединениями, используют в качестве синтетических красителей.

Кислородсодержащие соединения

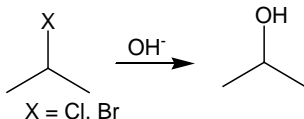
Спирты

а) Методы получения

1. Гидратация алкенов.



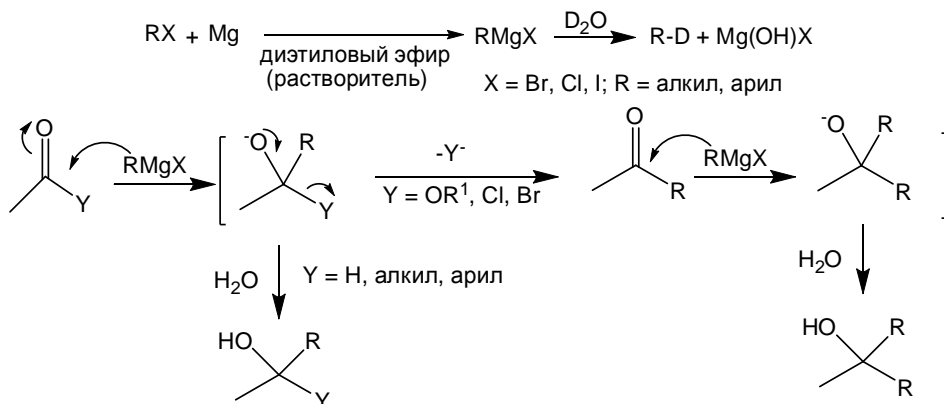
2. Замещение галогена на OH-группу.



3. Восстановление карбонильных соединений (альдегидов и кетонов).



4. Реакции с участием магниорганических реагентов (реактивов Гриньяра).

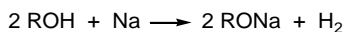


Реактивы Гриньяра синтезируют взаимодействием алкил- или арилгалогенидов с магнием в безводном диэтиловом эфире в качестве растворителя. Водой реактивы Гриньяра разлагаются с образованием углеводорода, что яв-

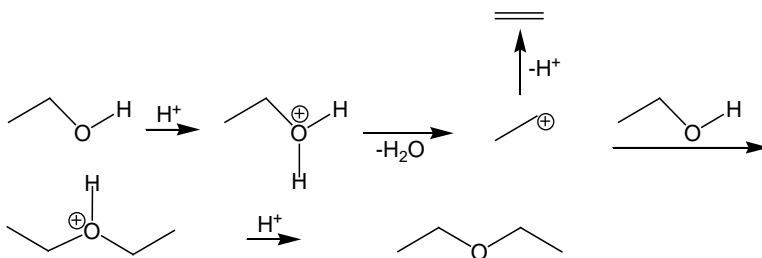
ляется, в частности, методом введения изотопной метки – атома дейтерия к тому атому углерода, с которым ранее был связан атом галогена, если использовать вместо обычной воды «тяжелую» воду – оксид дейтерия. При взаимодействии реактивов Гриньяра с карбонильными соединениями – альдегидами и кетонами, и последующей обработке водой образуются спирты. Реакция с производными карбоновых кислот – эфирами и галогенангидридами на первой стадии приводит к кетонам, которые выделить обычно не удастся – реакция идет дальше, давая третичные спирты с двумя заместителями, которые ранее входили в состав молекулы реактива Гриньяра.

в) Свойства

1. Спирты имеют относительно высокую температуру кипения, низшие спирты – метиловый, этиловый, пропиловый и изопропиловый – смешиваются с водой в результате способности спиртов образовывать прочные водородные связи, подобно тому как это происходит в воде.
2. Спирты являются слабыми кислотами (более слабыми, чем вода), способными реагировать со щелочными металлами с образованием солей – алкоголятов. Алкоголяты, в свою очередь, являются сильными основаниями (попробуйте установить ряд основности различных алкоголятов, учитывая индуктивный эффект заместителя).

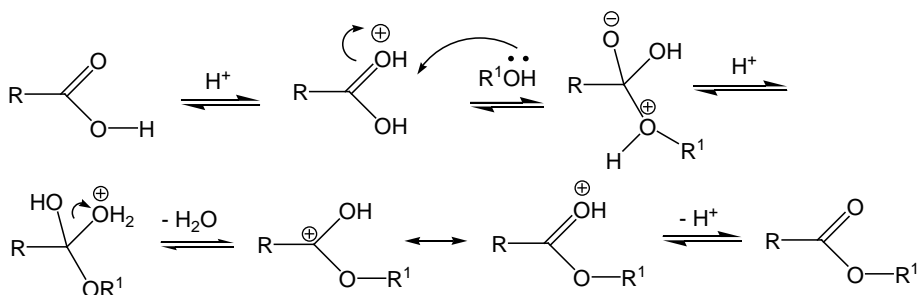


3. При взаимодействии с сильными кислотами спирты образуют простые эфиры. Ниже приведен механизм этой реакции на примере этилового спирта.

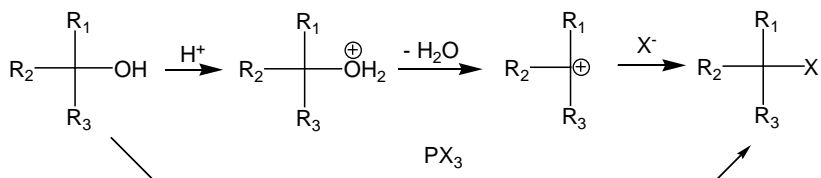


Конкурирующей в этом процессе реакцией является дегидратация с образованием алкена, в приведенном примере – этена (этилена).

4. При взаимодействии спиртов с карбоновыми кислотами в присутствии минеральной кислоты в качестве катализатора образуются сложные эфиры. Следует иметь в виду, что все стадии реакции обратимы и, следовательно, гидролиз сложных эфиров, катализируемый кислотами, происходит по тому же механизму, только в обратную сторону. Положение равновесия определяется соотношением воды и спирта: если из реакционной смеси удалять воду, то равновесие сдвигается в сторону эфира, а в избытке воды – наоборот.



5. Превращение спиртов в алкилгалогениды может быть осуществлено либо действием галогеноводородных кислот (третичные спирты), либо некоторых галогенангидридов неорганических кислот – галогенидами фосфора(3+) или хлористым тионилем (SOCl₂).

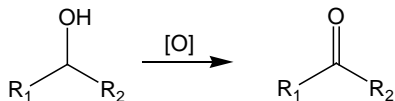


Поскольку в случае взаимодействия с галогеноводородами реакция происходит через карбокатион, то она идет тем легче, чем устойчивее промежуточный карбокатион, т.е. третичные спирты превращаются в алкилгалогениды легче вторичных, первичные спирты в этих условиях алкилгалогениды не образуют.

Альдегиды и кетоны

а) Методы получения

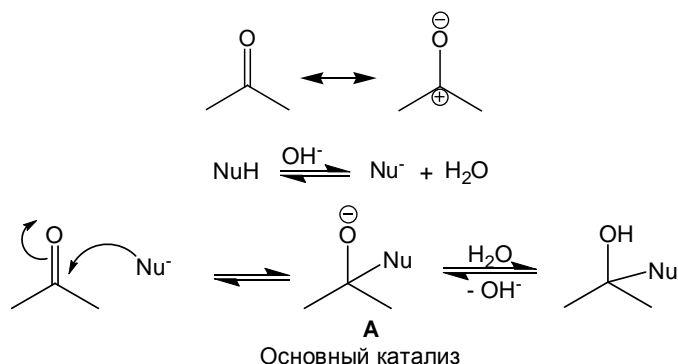
1. Озонолиз алкенов (см. свойства алкенов).
2. Гидратация алкинов (см. свойства алкинов).
3. Окисление алкенов перманганатом в кислой среде (см. свойства алкенов).
4. Окисление спиртов.



Вторичные спирты легко окисляются в кетоны различными реагентами: перманганатом калия в кислой среде, солями Cr(6+) в кислой среде, оксидом меди(2+) при высокой температуре. Третичные спирты не окисляются в этих условиях. При окислении первичных спиртов солями Cr(6+) в кислой среде могут быть получены альдегиды, если продукт реакции непрерывно удалять из реакционной смеси. В противном случае окисление происходит дальше с образованием карбоновых кислот.

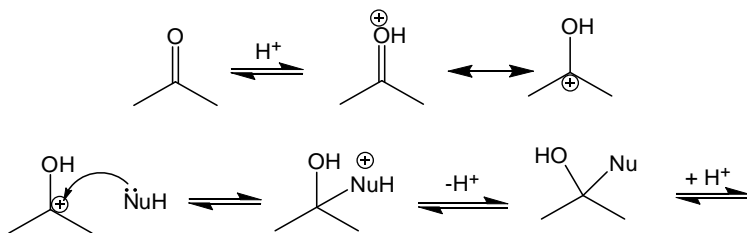
б) Свойства

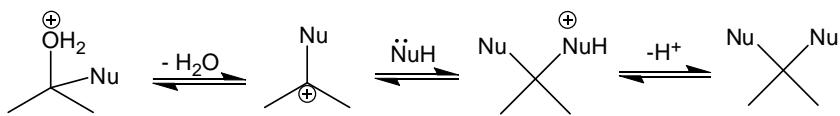
1. Атом углерода в составе карбонильной группы находится в состоянии sp^2 -гибридизации и имеет частичный положительный заряд вследствие более высокой электроотрицательности атома кислорода. В связи с этим характерным свойством карбонильных соединений является их взаимодействие с нуклеофильными реагентами, которое происходит по этому атому углерода.



Реакция может катализироваться как основаниями, так и кислотами. В первом случае под действием основания происходит депротонирование нуклеофила, что приводит к увеличению его активности. На второй стадии идет присоединение нуклеофила по атому углерода карбонильной группы. Завершает реакцию перенос протона от молекулы воды (растворителя) к аниону А.

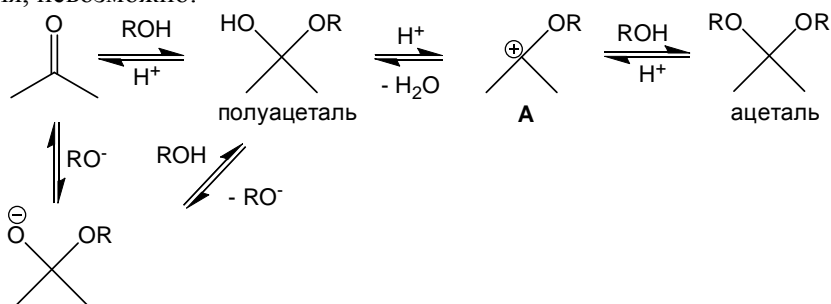
При катализе кислотами диссоциация NuH не происходит, и, следовательно, сила нуклеофила в данном случае меньше, чем в условиях основного катализа. Однако в кислой среде возможно протонирование атома кислорода карбонильной группы, что увеличивает положительный заряд на атоме углерода карбонильной группы и, как следствие, его сродство по отношению к нуклеофилу. В результате на первой стадии образуется тот же продукт, что и в случае основного катализа. Однако в кислой среде, возможно, и происходит в действительности повторное протонирование атома кислорода, в результате чего далее отщепляется молекула воды и образуется катион А, который способен взаимодействовать с еще одним эквивалентом нуклеофила. Таким образом, кислотно-катализируемая реакция может завершаться образованием продукта присоединения двух молекул нуклеофила к молекуле карбонильного соединения.





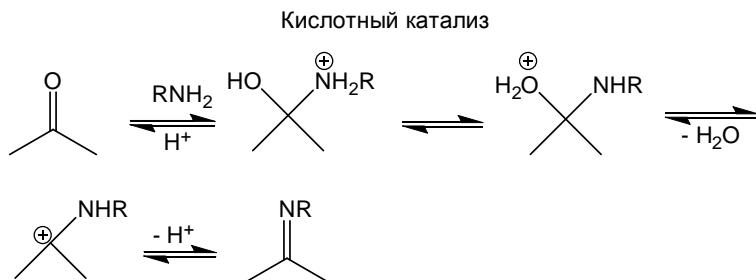
A
Кислотный катализ

Рассмотрим эти реакции на примере взаимодействия карбонильных соединений со спиртами в разных условиях. При катализе основаниями нуклеофилом является алкоколят-анион, и в результате реакции образуется так называемый полуацеталь – продукт присоединения одной молекулы спирта к молекуле карбонильного соединения. В случае катализа кислотами происходит последующее протонирование гидроксильного атома кислорода в молекуле полуацетала, отщепление молекулы воды и образование катиона **A**, который далее реагирует с еще одной молекулой спирта с образованием ацетала. Образование катиона типа **A** при катализе основаниями и, как следствие, ацетала, невозможно.



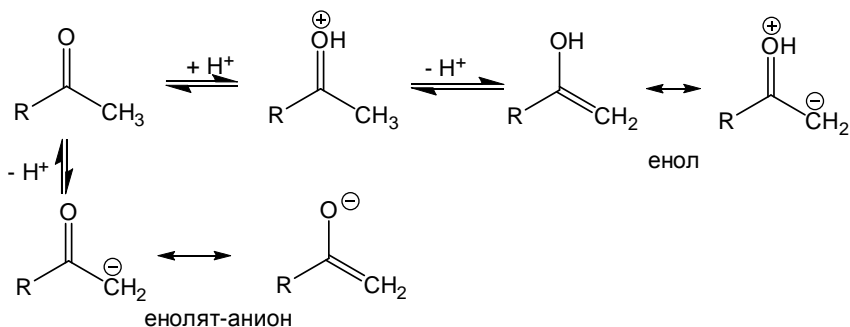
Другой возможностью завершения реакции как в кислой, так и в щелочной среде является отщепление протона, если он имеется, из фрагмента нуклеофила в катионе **A**. Примером такой реакции является взаимодействие карбонильных соединений с аммиаком и аминами. Отметим завершающую стадию в реакции, протекающей в основной среде. Основание, в данном случае еще одна молекула амина, атакует протон, связанный с атомом азота, в результате чего происходит образование катиона аммония, а «излишек» электронов, возникающий на атоме азота, смещается к атому углерода с образованием кратной связи C=N. Одновременно электроны со связи C-O смещаются на атом кислорода и отщепляется гидроксид-анион.



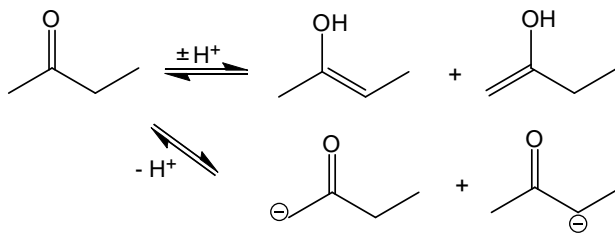


Реактивы Гриньяра реагируют с альдегидами и кетонами без катализатора (см. методы получения спиртов).

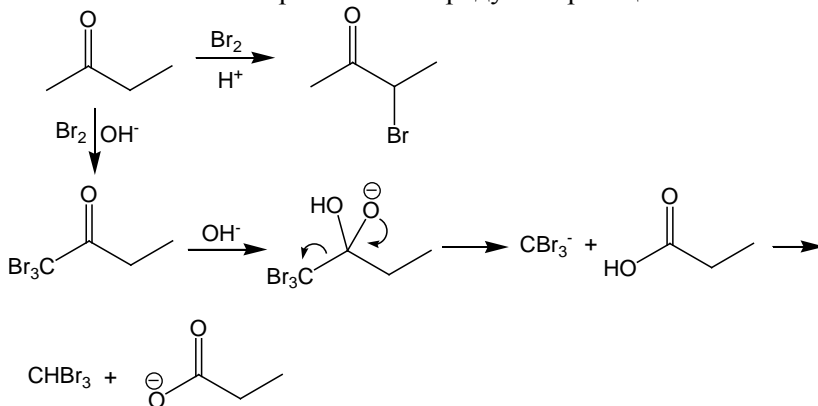
2. Вторая большая группа реакций карбонильных соединений связана с возможностью их обратимого превращения в *енолы* или *енолят-анионы* (енолизацией) соответственно в кислой или щелочной среде.



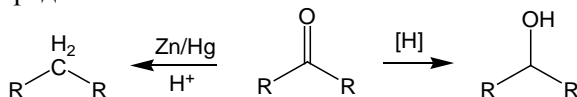
Как енолят-анион, так и енол являются нуклеофилами, на атомах углерода которых, расположенных рядом с карбонильной группой, имеется частичный отрицательный заряд. Следовательно, эти частицы могут реагировать с электрофильными реагентами, например галогенами. В случае несимметрично замещенных кетонов возможно два направления енолизации, однако в действительности преимущественно реализуется одно направление, определяемое устойчивостью енолят-аниона или енола. Поскольку алкильная группа как заместитель является донором электронов, она дестабилизирует рядом расположенный анионный центр, вследствие чего более устойчивым является менее замещенный енолят-ион. И наоборот, более устойчивыми являются более замещенные алкены, в том числе енолы. Таким образом, направление электрофильной атаки определяется тем, в какой среде проводится реакция. Так, при бромировании бутанона-2 в кислой среде образуется преимущественно 3-бромбутанон-2. Отметим, что эта реакция является автокаталитической, т.е. один из продуктов реакции – бромоводород, является ее катализатором (катализирует превращение кетона в енол).



В щелочной среде реакция происходит по метильной группе, однако ее невозможно остановить на стадии монобром- и даже трибромпроизводных – продуктами реакции являются пропионовая кислота и бромформ. Такое превращение называется реакцией галоформного распада. Вначале образуется трибромметильное производное, после чего следует атака нуклеофила (гидроксид-иона) по атому углерода карбонильной группы. Далее происходит расщепление связи C-C с образованием продуктов реакции.

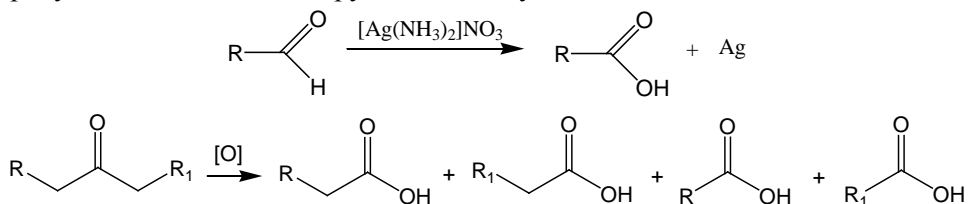


3. Реакции восстановления. Карбонильные соединения можно восстановить в спирты гидрированием водородом на катализаторе (Pt, Pd) в жестких условиях или так называемыми комплексными гидридами металлов – NaBH_4 и LiAlH_4 . В случае комплексных гидридов можно говорить о том, что происходит реакция нуклеофильного присоединения гидрид-иона по полярной связи $\text{C}=\text{O}$. Кроме того, кетоны восстанавливаются в углеводороды амальгамой цинка в кислой среде.



4. Реакции окисления. Альдегиды окисляются в карбоновые кислоты теми же реагентами, что и спирты в карбонильные соединения, причем даже в более мягких условиях. Кроме того, в качестве окислителя альдегидов может быть использован аммиачный раствор нитрата серебра (реактив Толленса). При этом серебро восстанавливается до металла и может образовывать зеркальную поверхность на стенке реакционного сосуда. Это превращение на-

зывается реакцией «серебряного зеркала» и является качественной пробой на присутствие альдегидной группы в молекуле.

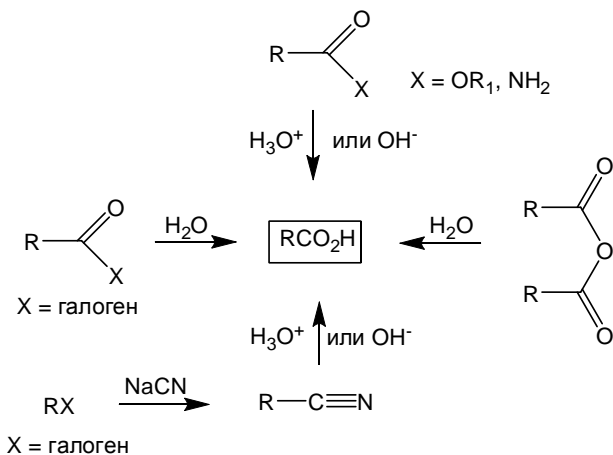


В отличие от этого кетоны окисляются в жестких условиях, например при кипячении с перманганатом калия в кислой среде. При этом в случае несимметрично-замещенных кетонов образуется смесь четырех карбоновых кислот.

Карбоновые кислоты и их производные

а) Методы получения карбоновых кислот

1. Озонолиз алкенов (см. свойства алкенов).
2. Окисление алкенов перманганатом в кислой среде (см. свойства алкенов).
3. Окисление спиртов в жестких условиях (см. свойства спиртов).
4. Окисление альдегидов в мягких условиях или кетонов в жестких (см. свойства карбонильных соединений).
5. Гидролиз производных карбоновых кислот (сложных эфиров, амидов, галогенангидридов, ангидридов, нитрилов).



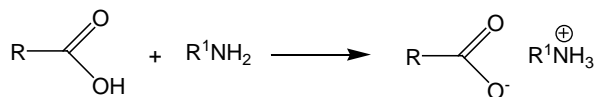
Важно отметить, что нитрилы могут быть легко получены взаимодействием алкилгалогенидов с цианидами, например цианидом натрия.

б. Взаимодействие реактивов Гриньяра с диоксидом углерода.



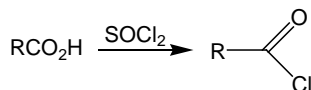
б) Свойства

1. Карбоновые кислоты обладают кислотными свойствами и образуют соли при действии оснований (подробнее об этом см. гл 1). Например, при взаимодействии карбоновых кислот с аммиаком или аминами в мягких условиях (комнатная температура) образуются соли аммония.

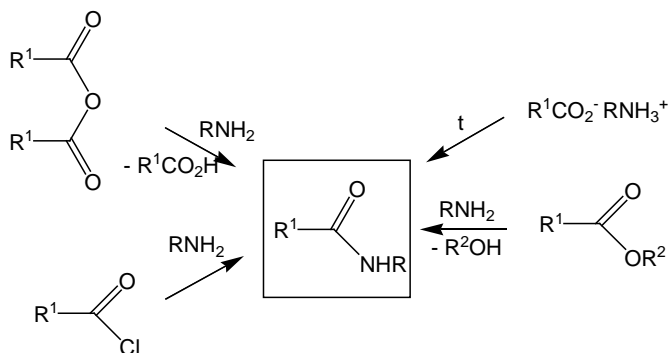


2. При взаимодействии со спиртами в присутствии кислотного катализатора кислоты образуют сложные эфиры (подробнее об этом см. свойства спиртов).

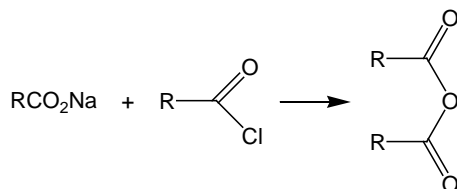
3. Реакция карбоновых кислот с хлорангидридами неорганических кислот (SOCl_2 , PCl_3 , PCl_5) приводит к хлорангидридам.



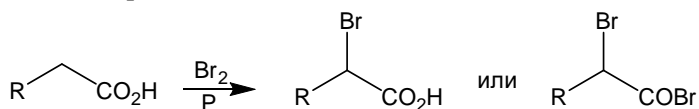
4. Реакция хлорангидридов, эфиров и ангидридов карбоновых кислот с аммиаком или аминами, а также нагревание при высокой температуре аммонийных солей карбоновых кислот приводит к амидам.



5. При взаимодействии солей карбоновых кислот с хлорангидридами образуются ангидриды.



6. Бромирование карбоновых кислот.



Реакция происходит только в присутствии фосфора и в зависимости от мольного соотношения последнего и кислоты может приводить либо к α -бромкарбоновым кислотам (каталитическое количество фосфора), либо их бромангидридам (0,3 моль фосфора на один моль кислоты).

Амины

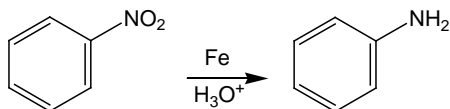
а) Методы получения

1. Взаимодействие аммиака с алкилгалогенидами.



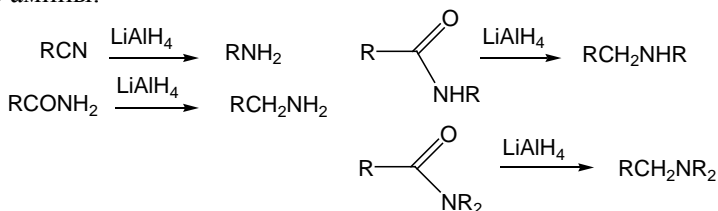
Реакция неселективна, продуктами всегда является смесь первичных, вторичных и третичных аминов, а также аммонийные соли.

2. Восстановление ароматических нитросоединений.

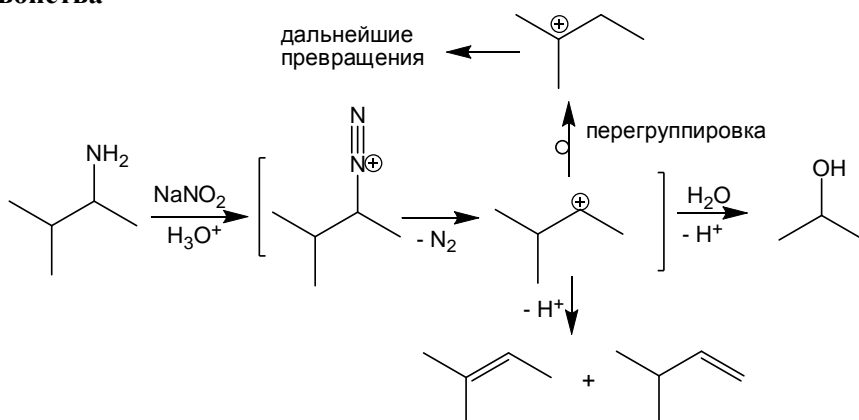


3. Восстановление амидов и нитрилов.

Эти реакции позволяют селективно получать первичные, вторичные и третичные амины.



б) Свойства

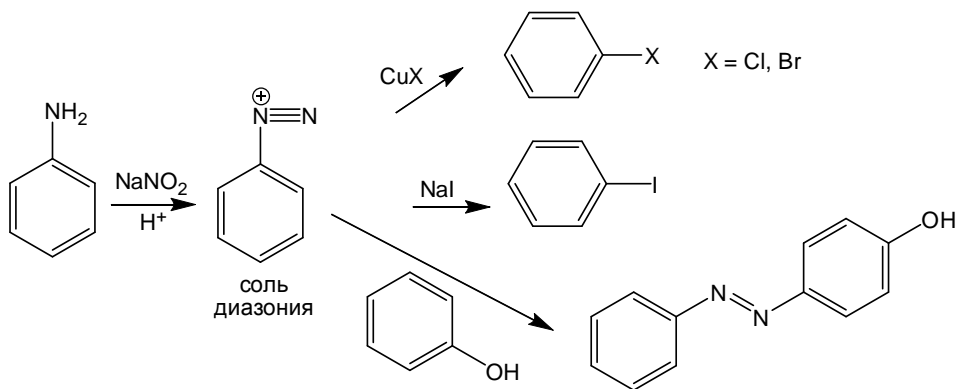


1. Амины являются основаниями вследствие наличия неподеленной пары электронов на атоме азота и способны образовывать соли при взаимодействии с кислотами. О влиянии строения амина на его основность см. гл. 1.

2. Реакция с алкилгалогенидами (см. методы получения).
3. Реакция с производными карбоновых кислот (см. свойства карбоновых кислот).
4. Реакция алифатических аминов с азотистой кислотой.

В отличие от ароматических солей диазония их алифатические аналоги неустойчивы и в момент образования разлагаются с отщеплением молекулы азота и образованием соответствующего карбокатиона. Карбокатион далее может либо перегруппироваться в более устойчивый (см. гл. 1), либо отщепить протон с образованием алкена, либо присоединить нуклеофил, например молекулу воды (если реакция проводилась в воде) с образованием спирта.

5. Образование солей диазония из ароматических аминов и их реакции.

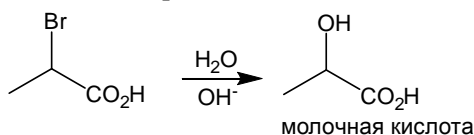


Гетерофункциональные соединения

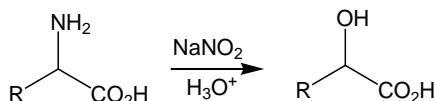
Гидроксикислоты

а) Методы получения

1. Взаимодействие α -галогенкарбоновых кислот с водной щелочью.

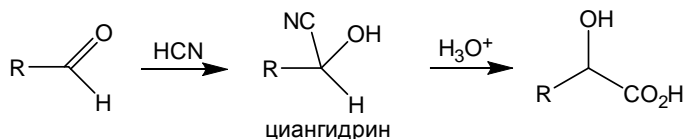


2. Взаимодействие α -аминокислот с NaNO_2 в кислой среде.



Реакция происходит через промежуточное образование соли диазония (см. выше), которая далее разлагается с выделением азота, а образующийся катион реагирует с молекулой воды.

3. Гидролиз циангидринов.

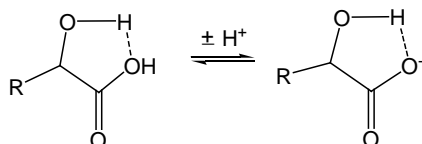


Циангидрины – продукты нуклеофильного присоединения синильной кислоты по карбонильной группе альдегидов и кетонов.

б) Свойства

Наличие двух функциональных групп у α -гидроксикарбоновых кислот обуславливает их свойства как спиртов, так и карбоновых кислот.

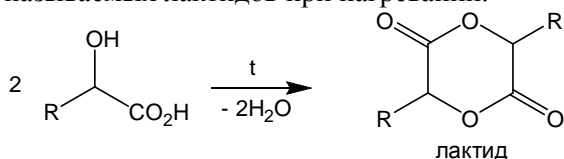
1. α -Гидроксикарбоновые кислоты являются более сильными кислотами, чем соответствующие алканкарбоновые кислоты, вследствие того что образующийся при их диссоциации анион стабилизирован внутримолекулярной водородной связью.



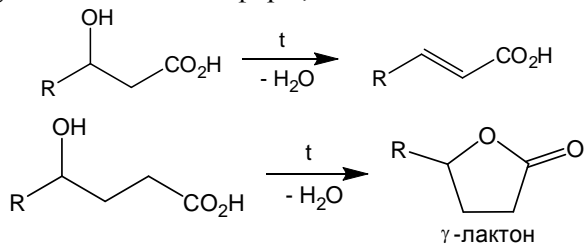
Внутримолекулярная водородная связь существует и в не депротонированной форме, но она более слабая, поскольку в первом случае атом водорода координирован с заряженным отрицательно карбоксилат-анионом, а во втором – с нейтральным атомом кислорода.

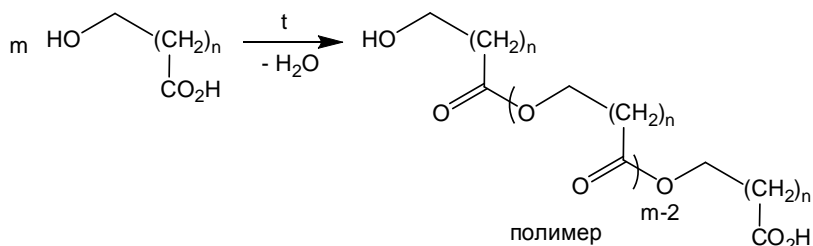
2. В зависимости от силы основания α -гидроксикарбоновые кислоты могут быть превращены в моно- или дианион; первой, разумеется, депротонируется карбоксильная группа.

3. Отличительной особенностью α -гидроксикарбоновых кислот является образование так называемых лактидов при нагревании.



4. При нагревании β -гидроксикислот образуются α,β -ненасыщенные карбоновые кислоты (ср. с дегидратацией спиртов), а γ -гидроксикислоты в этих условиях образуют циклические эфиры, называемые лактонами.



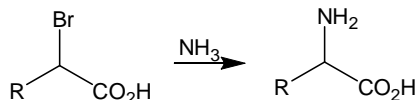


При нагревании гидроксикислот, в молекулах которых гидроксильная и карбоксильная группы разделены мостиком из более чем трех метиленовых звеньев, образуются полиэфиры.

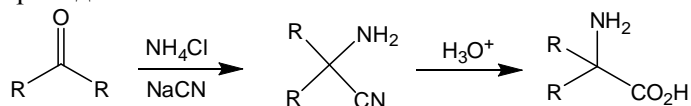
Аминокислоты

а) Методы получения

1. Взаимодействие α -бромкарбоновых кислот с аммиаком.

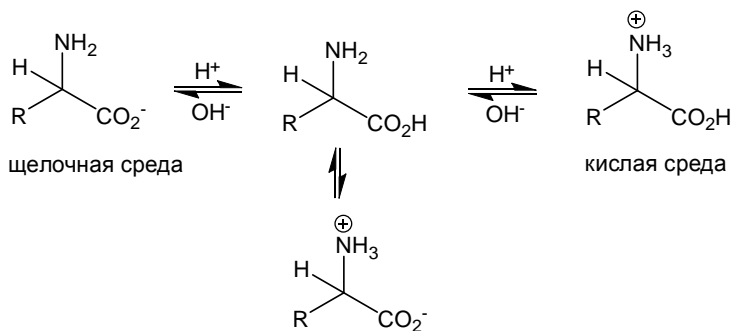


2. Взаимодействие карбонильных соединений с хлоридом аммония и цианидом натрия. Реакция происходит через стадию α -аминонитрила, гидролиз которого и приводит к α -аминокислоте.



б) Свойства

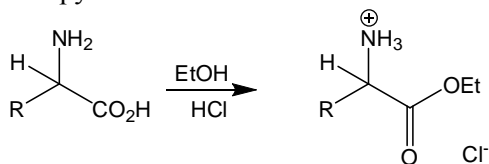
1. Аминокислоты – амфотерные соединения, поскольку в состав их молекулы входит как кислотная – карбоксильная группа, так и основная – аминогруппа. В сильнокислой среде карбоксильная группа недиссоциирована, а аминогруппа протонирована. Наоборот, в сильнощелочной среде аминогруппа находится в виде свободного основания, а карбоксильная группа – в виде карбоксилат-аниона.



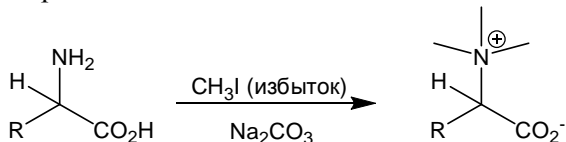
В кристаллическом состоянии аминокислоты существуют в виде цвиттер-иона (или бетаина), где протон карбоксильной группы координирован с аминогруппой.

Если через водный раствор аминокислоты пропускать постоянный электрический ток, то в зависимости от pH среды молекулы аминокислоты будут двигаться либо к аноду, либо к катоду в соответствии со степенью их протонирования-депротонирования. Если величина pH такова, что аминокислота существует преимущественно в виде цвиттер-иона, а концентрации протонированной и депротонированной форм равны, то она не будет перемещаться ни к аноду, ни к катоду. Это, разумеется, не обязательно должно происходить при pH = 7, поскольку константа диссоциации карбоксильной группы (константа кислотности) чаще всего не совпадает с константой основности аминогруппы (или константой диссоциации аммониевой группы). Такое значение pH среды является характеристичным для каждой аминокислоты и называется ее изоэлектрической точкой (pI).

2. Химические свойства α -аминокислот определяются наличием в составе их молекулы двух функциональных групп – аминогруппы и карбоксильной группы. Поэтому для них характерны свойства карбоновых кислот и аминов. Например, при взаимодействии со спиртами в кислой среде образуются сложные эфиры. При этом образуется соль эфира аминокислоты в результате протонирования аминогруппы.

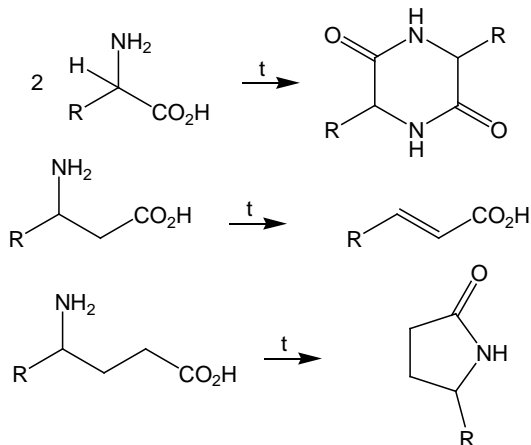


3. Реакция алкилирования.

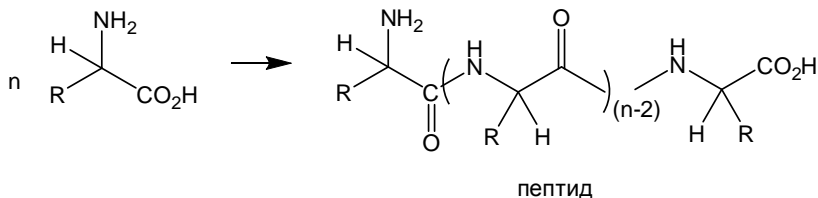


При действии избытка иодистого метила образуется четвертичная аммонийная соль, анионом в составе которой является карбоксилат-анион, находящийся в той же молекуле (бетаин).

4. Нагревание α -аминокислот приводит к образованию дикетопиперазинов – соединений, похожих по структуре на лактиды, образующиеся при нагревании α -гидроксикислот. Эта аналогия имеет продолжение: при нагревании β -аминокислот образуются α,β -ненасыщенные карбоновые кислоты, а при нагревании γ -аминокислот – циклические амиды, называемые лактамами.



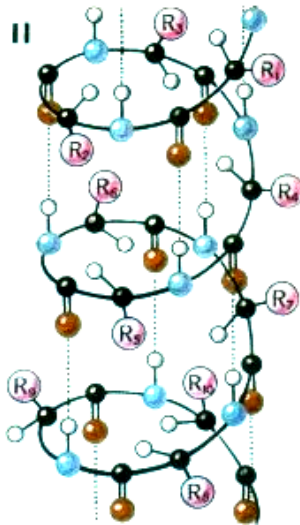
5. Пептиды и белки. Наличие двух функциональных групп в составе молекулы аминокислоты – аминогруппы и карбоксильной группы – обуславливает возможность их межмолекулярного взаимодействия с образованием амида. Формирующаяся при этом амидная связь называется пептидной, а образующиеся по этому принципу амиды называют пептидами или полипептидами. Соответственно пептид, образованный из двух молекул аминокислоты, называется дипептидом, из трех молекул – трипептидом, и т.д. Разумеется, цепь полипептида может образовываться как из одинаковых, так и различных аминокислот.



Природные биологически активные полипептиды – это сложные гетерополимеры, различающиеся последовательностью аминокислотных фрагментов, и даже небольшие изменения этой последовательности приводят к изменению их биологической активности. Белки – тоже полипептиды, молекулярная масса которых не ниже определенной величины, например 5000, т.е. граница между понятиями «полипептид» и «белок» достаточно условна. Различия между белками и иными полипептидами заключены не только в химическом, но и в пространственном строении молекулы.

Выделяют различные уровни организации белковой молекулы, определяемой, в конечном счете, ее первичной структурой. Так, под вторичной и

третичной структурами белковой молекулы понимают ее пространственное строение. Благодаря наличию большого числа связей N-H в молекуле полипептида образуются многочисленные водородные связи, в которых в качестве донорных центров выступают атомы кислорода карбонильных групп. При этом по пространственным соображениям энергетически выгодным оказывается образование водородных связей между атомами кислорода и водорода амидных групп, разделенных тремя аминокислотными остатками. Это приводит к тому, что молекула полипептида принимает форму правовращающей спирали.



Вторичная структура белка



1,5 Å. Один виток спирали включает в среднем 3,6 аминокислотных остатка, что соответствует линейному расстоянию между соседними витками вдоль оси спирали (шагу), равному 5,4 Å.

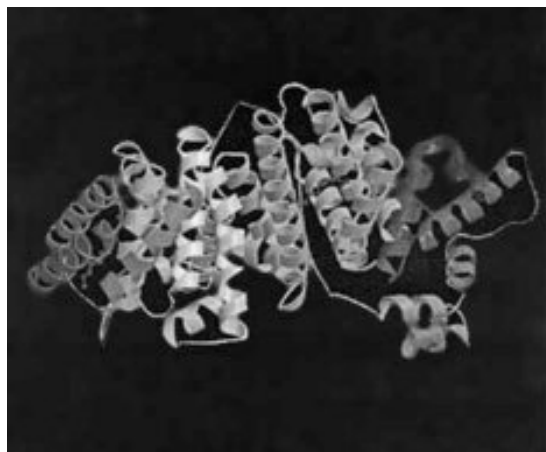
Если бы все белки были устроены таким образом, то они были бы жесткими цилиндрическими структурами, однако на практике это не так. Причин этого явления довольно много, и одна из них наличие в пептидной цепи фрагментов таких аминокислот, в молекуле которых атом азота является вторичным, и после образования пептидной связи при таком атоме азота не остается атома водорода. Следовательно, этот атом азота не может участвовать в формировании спирали.

Другим типом организации вторичной структуры является так называемая складчатая β-структура. При этом пептидные цепи располагаются параллельно (параллельная складчатая β-структура) или антипараллельно (антипараллельная складчатая β-структура).

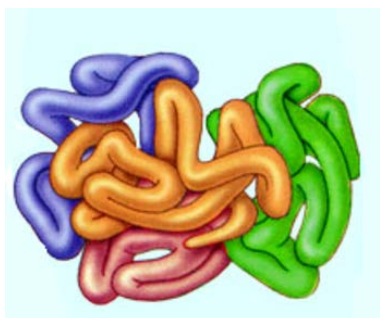
Таким образом, для каждого белка гибкая цепь полипептида имеет характерную трехмерную пространственную структуру, например в виде клубка с определенным образом устроенной поверхностью, на которой имеются выступы или впадины. Причем функции белков в организме обуславливаются в значительной степени именно этой трехмерной структурой. Последовательность аминокислотных фрагментов в пептидной цепи белка называется его первичной структурой. Этим не заканчивается описание структуры белковой

молекулы, поскольку белок обладает сложной макроструктурой, которая и обеспечивает его функционирование в живом организме.

Для удобства описания структур белковых молекул их делят на две группы – фибриллярные и глобулярные. Любая молекула занимает в пространстве некоторый объем, и если отношение длины к ширине белковой молекулы больше 10, то ее считают фибриллярной, в противоположном случае – глобулярной. Эти термины относятся к третичной структуре белков. Фиброин шелка и β -форма (развернутая форма) кератина относятся к группе фибриллярных белков, у которых полипептидные цепи организованы в складчатую структуру. В состав коллагена – другого фибриллярного белка – входит много фрагментов глицина и пролина, вследствие чего он не способен образовывать ни спираль, ни складчатую β -структуру. Этот белок построен из трех спиралей, каждая из которых левовращающая, навитых друг на друга в правовращающую спираль. Две из трех полипептидных цепей коллагена имеют одинаковую первичную структуру. Коллаген – наиболее распространенный



Третичная структура сывороточного альбумина, состоящего из 607 аминокислотных остатков



четвертичная структура белка

белок позвоночных животных, на его долю приходится около половины сухого веса хрящей и около 30 % твердого вещества кости. В биологических системах коллаген встречается обычно в виде пучков линейных волокон исключительно высокой прочности.

Практически все превращения органических молекул в живом организме происходят при участии биологических катализаторов – ферментов, которые представляют собой глобулярные белки. Высокая селективность химических превращений, катализируемых ферментами,

связана с их уникальной и очень сложной макроструктурой. Архитектура молекулы фермента определяется не только наличием водородных связей, но и дополнительных химических связей – например дисульфидных связей между фрагментами цистина из разных пептидных цепей, электростатических взаимодействий между протонированными аминогруппами и карбоксилат-анионами. Кроме того, на геометрию столь сложной и большой молекулы, которую она

принимает в биологической среде, влияет гидрофобность или гидрофильность ее отдельных фрагментов.

И, наконец, для того чтобы фермент мог выполнять свои функции в качестве катализатора, часто требуется не один, а несколько белков, образующих комплекс. В этом случае любой из входящих в него белков (белковых субъединиц) можно рассматривать как мономер, а способ организации этих “мономеров” в биологически активный комплекс называется четвертичной структурой белка.

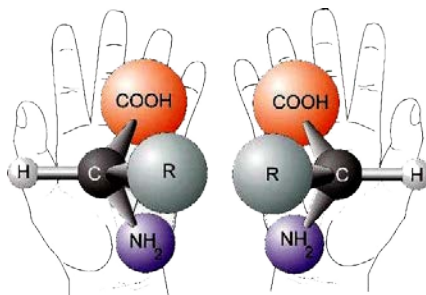
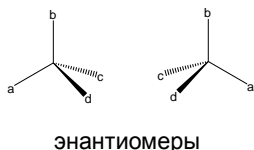
Учитывая сложность четвертичной структуры белка, многочисленность формирующих ее довольно слабых взаимодействий, таких, например, как сольватационные эффекты (взаимодействие с молекулами растворителя), можно сделать вывод, что полная структура белка, включая все уровни организации, за исключением первичной структуры, жестко определяется условиями, в которых она формируется. При малейшем изменении условий все уровни организации, кроме первичной структуры, изменяются или полностью разрушаются. Полное разрушение называется денатурацией. Например, при варке яиц происходит тепловая денатурация яичного белка – альбумина. Вообще денатурация может происходить под влиянием различных факторов: повышения температуры, изменения рН среды, действия окислителей или восстановителей, разрушающих дисульфидные связи, детергентов (поверхностно-активных веществ), которые изменяют величину поверхностного натяжения и могут нарушить гидрофильные и гидрофобные взаимодействия между отдельными фрагментами молекулы белка или взаимодействие молекулы в целом с окружающей водной средой. Денатурация происходит также при действии веществ, способных к образованию сильных водородных связей (например, мочевины), и даже в результате механического воздействия (ультразвук). Таким образом, чтобы установить полную структуру белка (а не первичную структуру одной из его субъединиц), с молекулой белка приходится работать в исключительно мягких условиях, близких к биологическим и естественным для данного белка.

Углеводы

Углеводы (сахариды) – природные соединения, состав которых чаще всего отвечает общей формуле $C_m(H_2O)_n$. Различают два типа углеводов – моносахариды и полисахариды. Моносахаридами являются соединения с $m = n$, а полисахаридам отвечает соотношение $m > n$, поскольку их молекулы построены из фрагментов моносахаридов, сочлененных по принципу образования простого эфира. В свою очередь, полисахариды могут быть условно разделены на две группы. К первой относятся олигосахариды, молекулы которых состоят из небольшого числа фрагментов моносахаридов. Их простейшие представители – дисахариды ($n = m - 1$), наиболее важными из которых являются мальтоза, целлобиоза, лактоза, сахароза. Вторую группу составляют высокомолекулярные полисахариды, состав которых приближается к общей

формуле $(C_6H_{10}O_5)_x$, например, такие важнейшие природные полисахариды, как крахмал и целлюлоза.

Оптическая изомерия



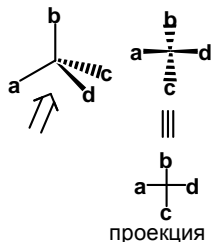
Прежде чем приступить к описанию углеводов, необходимо ознакомиться с одним очень важным понятием, касающимся строения органических

молекул вообще – оптической изомерией. Представим себе молекулу типа $Caabcd$ – в которой центральный атом углерода, находящийся в состоянии гибридизации sp^3 , связан с четырьмя различными заместителями. Мы помним, что эта молекула представляет собой тетраэдр, в вершинах которых размещаются заместители, и в этой молекуле отсутствуют плоскости симметрии. Вследствие этого молекула и ее зеркальное изображение не совпадают друг с другом, как, например, правая рука не совпадает с левой. Такие молекулы являются оптическими антиподами, называемыми **энантиомерами**. О соединении, которое может быть разделено на энантиомеры, говорят, что оно является **хиральным**. Атом углерода, который обеспечивает хиральность молекулы, называют асимметрическим центром.

Поскольку молекулы энантиомеров не отличаются друг от друга ничем, кроме пространственного расположения заместителей, они обладают совершенно одинаковыми физическими и химическими свойствами, когда речь не идет о взаимодействии с другими хиральными молекулами. То есть у энантиомеров одинаковы теплоты образования, температуры плавления, кипения, плотность, растворимость в нехиральных растворителях и т.д. Единственное различие в физических свойствах связано с тем, что при пропускании плоскополяризованного света через раствор одного энантиомера происходит вращение плоскости поляризации, причем различные энантиомеры вращают плоскость света в различные стороны и на одну и ту же величину. Обычно хиральные молекулы в органическом синтезе образуются в виде смеси обоих энантиомеров в соотношении 1:1 (у них одинаковые теплоты образования!) и такая смесь энантиомеров называется рацематом (рацемической смесью). Рацемат не способен вращать плоскость поляризованного света, поскольку каждый из энантиомеров «норовит» сделать это в противоположном направлении и на одинаковый же угол.

Для того чтобы не рисовать хиральные молекулы в виде пирамидок, используются, так называемые, проекции Фишера. Для того чтобы построить

проекцию Фишера, необходимо посмотреть на молекулу со стороны одной из граней тетраэдра таким образом, чтобы ближайшая к вам грань (на рисунке это *a-d*) располагалась горизонтально. Тогда дальняя грань (*b-c*) будет располагаться вертикально, а атом углерода, образующий этот тетраэдр – в центре, дальше от ближайшей грани и ближе дальней.



таких изображений возможно 12 для одного энантиомера!
 перестановка двух заместителей = переход к другому энантиомеру
 поворот на 90° = переход к другому энантиомеру
 поворот на 180° = тот же самый энантиомер

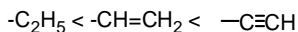
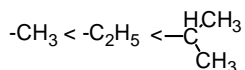
проекция Фишера

Рисуем полученную проекцию в виде креста, имея в виду, что заместители *a, d* «смотрят на нас», *a, b, c* – «от нас». Это и есть одна из 12 возможных проекций Фишера для рассматриваемого соединения.

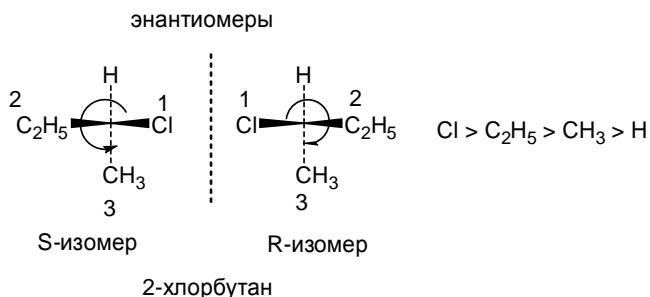
Для того чтобы различить энантиомеры, существует номенклатура Кана–Ингольда–Прелога, или, иначе, *R,S*-номенклатура. Для любого соединения с одним асимметрическим центром есть всего два энантиомера – «он сам и его зеркальное отражение», поэтому каждый из энантиомеров относят либо к ряду *R*, либо *S*. Для того чтобы это сделать, определяют старшинство заместителей, руководствуясь простыми правилами – заместитель тем старше, чем у первого атома, связанного с асимметрическим центром:

- больше атомный номер;
- больше атомная масса;
- в случае если первые два пункта одинаковы для первого атома, рассматриваем следующий атом.

$H < D < C < N < O$ и т.д.



Далее, пронумеровав заместители по старшинству (1 – старший, 4 – младший), мысленно смотрим на молекулу вдоль связи асимметрический центр – младший заместитель таким образом, чтобы младший заместитель находился дальше от нас. Смотрим, как уменьшается старшинство оставшихся заместителей. В случае если оно уменьшается по часовой стрелке, то энантиомер относится к ряду *R*, в противоположном случае – *S*.



В том случае, если в молекуле больше одного асимметрического центра, у нее большее число оптических изомеров. Рассмотрим случай, когда таких центра два, причем заместители у этих двух центров попарно одинаковы, как, например, в молекуле винной кислоты.



Тогда возможны следующие комбинации конфигураций асимметрических центров:

R	R	S	S	первый центр
⋮	⋮	⋮	⋮	
R	S	R	S	второй центр
A	B	C	D	

R	S	
⋮	≡	⋮
S	R	в случае одинаковых центров, то есть эта молекула совпадает со своим зеркальным отображением

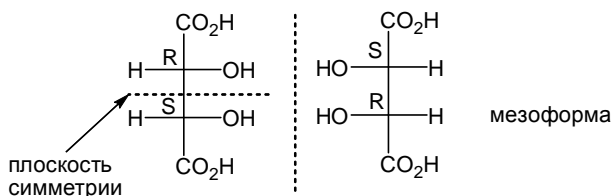
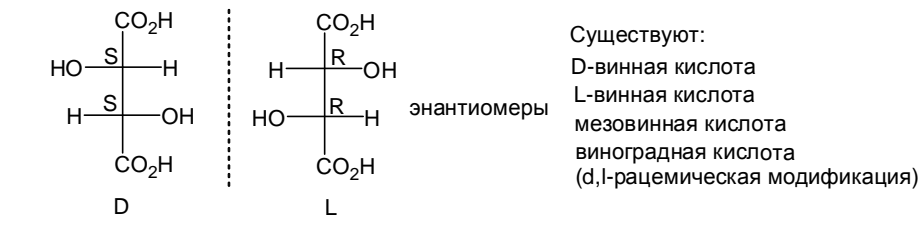
мезоформа

Молекулы **B** и **C** одинаковы, поскольку природа каждого из асимметрических центров одинакова. Такая молекула совпадает со своим зеркальным изображением и, следовательно, она не является оптически активной. Молекулы, в которых более одного асимметрического центра и при этом они оптически неактивны (совпадают со своим изображением), называются *мезоформой*.

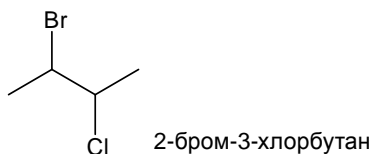
Молекулы **A** и **D** являются зеркальным изображением друг друга и, следовательно – энантиомерны (**A** – энантиомер **D** и наоборот).

Пары **A, C** и **B, D** – являются оптическими изомерами, но не являются зеркальными изображениями друг друга. Такие «взаимоотношения» называются *диастереомерией*, а молекулы в этих парах – *диастереомерами*. В отличие от энантиомеров диастереомеры – соединения с отличающимися физи-

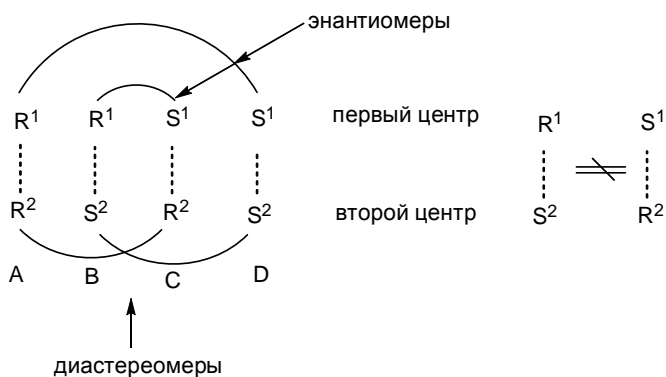
ко-химическими свойствами. Их оптическое вращение также отлично, причем оно может отличаться и величиной, и направлением.



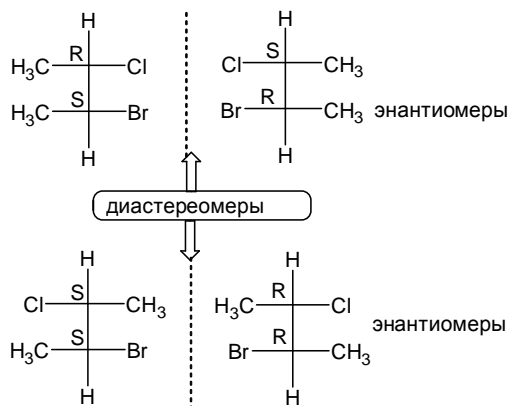
Теперь рассмотрим случай, когда в молекуле есть два асимметрических центра, заместители при которых попарно различны, например 2-бром-3-хлорбутан.



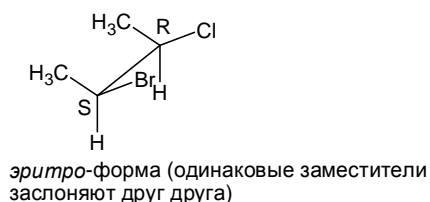
В этом случае возможны следующие конфигурации асимметрических центров:



Как видно из рисунка, в данном случае возможно существование четырех оптических изомеров, причем «взаимоотношения» у них различны с точки зрения оптической изомерии. Пары **A, D** и **B, C** являются энантиомерами (зеркальными отражениями друг друга), а пары **A, C** и **B, D** – диастереомерами. Ниже представлены проекции Фишера рассматриваемого соединения.



Проекция типа "козлы"



Из пар диастереомеров выделяют *трео*-форму и *эритро*-форму. В первой из них одинаковые заместители не заслоняют друг друга, а во второй – заслоняют. Ясно, что и *трео*- и *эритро*-формы представлены двумя энантиомерами (на рисунке справа изображено только по одному энантиомеру).

В общем случае при наличии n асимметрических центров молекула может существовать в виде 2^n оптических изомеров, хотя некоторые из них могут быть мезоформами.

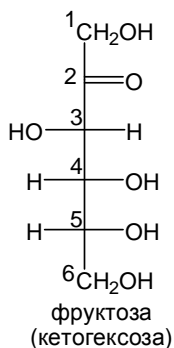
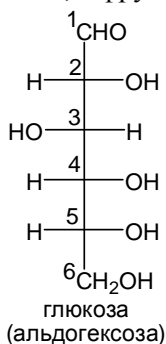
Явление оптической изомерии имеет очень большое значение для процессов, протекающих в живой природе. Хиральные молекулы, встречающиеся в живой природе, проявляют активность (участвуют в метаболизме) только в виде одного определенного энантиомера. Причина этого явления в том, что так сложилось, что ферменты – катализаторы, на которых происходит подавляющее большинство биохимических реакций в организме, хиральны, и представлены только одним энантиомером. В связи с этим, если в организм попадает рацемическая смесь соединения, которое является субстратом фермента (претерпевает превращения с участием фермента), то при взаимодействии его с ферментом должно образовываться два активированных комплекса, являющихся диастереомерами (не энантиомерами!). Конфигурация этих активированных комплексов отличается конфигурацией асимметрического центра молекулы – субстрата. А как мы знаем, диастереомеры отличаются по физико-химическим свойствам. Вследствие этого активированные комплексы для различных энантиомеров субстрата имеют разную энергетику и образуются с различными скоростями. А поскольку селективность фермента очень высока, то и скорость его взаимодействия с одним из энантиомеров несравненно выше, чем с другим. «Несъедобный» для фермента энантиомер практически не участвует в биохимических превращениях. Так в организме постоянно поддерживается хиральность, и причина этого – чисто термодинамическая.

Подводя итог обсуждения понятия «оптическая изомерия», поясним, почему оно было предпослано именно разделу по углеводам. Все дело в том, что углеводы имеют биологическое происхождение. К тому же в молекуле этих соединений присутствует некоторое количество асимметрических центров, и различные углеводы зачастую являются диастереомерами.

Моносахариды Классификация и номенклатура

Поскольку углеводы известны давно как соединения природного происхождения, многие из них имеют тривиальные названия. Они, хотя и не отражают строение молекулы, существенно более компактны и соответственно более удобны для употребления, чем систематические названия.

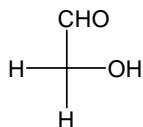
В функциональном отношении моносахариды разделяются на два типа: полигидроксиальдегиды, или *альдозы*, и полигидроксикетоны, или *кетозы*. Кроме того, моносахариды классифицируют по количеству атомов углерода в молекуле. Например, в том случае, когда их шесть, моносахарид называется гексозой, если пять – пентозой, четыре – тетрозой, три – триозой. Часто используют названия, определяющие углевод по обоим признакам – типу карбонильной функции и числу углеродных атомов. Так, глюкоза, в молекуле которой шесть углеродных атомов и альдегидная группа, относится к альдогексозам, а фруктоза – к кетогексозам.



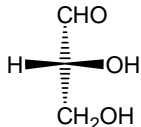
На рисунке представлены фишеровские проекции глюкозы и фруктозы, как их принято изображать, т. е. атом углерода с номером 1 располагается вверху.

Обычно родоначальником ряда альдоз считают альдотриозу – глицериновый альдегид, поскольку в составе его молекулы присутствует асимметрический атом углерода, конфигурация которого используется

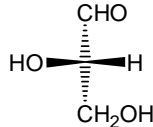
как стандарт для классификации углеводов по стереохимическому признаку. Простейшей кетозой является дигидроксиацетон (кетотриоза), который оптически неактивен.



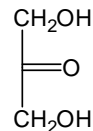
гидроксиуксусный альдегид



(+)-D-глицериновый альдегид
(R)-глицериновый альдегид

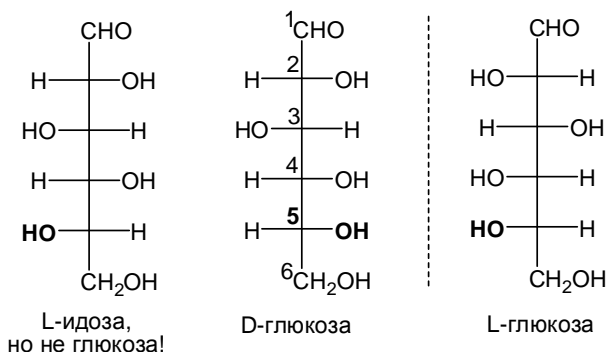


(-)-L-глицериновый альдегид
(S)-глицериновый альдегид

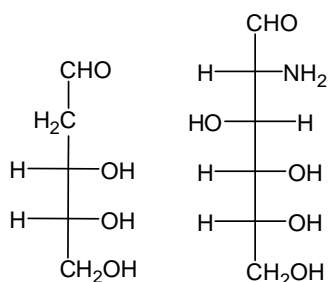


дигидроксиацетон

Принадлежность к D- или L-ряду определяется конфигурацией нижнего асимметрического атома углерода: если гидроксигруппа у этого атома (на рисунке она выделена жирным шрифтом) находится в проекции Фишера слева, то моносахарид относят к L-ряду, если справа, то к D-ряду. Природные моносахариды, например глюкоза и фруктоза, обычно относятся к D-ряду. Важно иметь в виду, что альдогексоза, отличающаяся от D-глюкозы противоположной конфигурацией только этого атома углерода (C-5), хотя и принадлежит к L-ряду, не является L-глюкозой. Последняя – энантиомер D-глюкозы, а это означает, что все асимметрические атомы углерода в молекулах L- и D-глюкозы имеют противоположные конфигурации.



К сахарам обычно относят также полигидроксиальдегиды и полигидроксикетоны, отличающиеся от соединений с общей формулой $C_m(H_2O)_n$ тем,



2-дезоксид-рибоза

D-глюкозамин
(2-амино-2-дезоксид-
D-глюкоза)

что в их молекулах вместо одного из фрагментов $-\text{CHOH}-$ присутствует фрагмент $-\text{CH}_2-$. Такие соединения называют дезоксисахарами. Примером является 2-дезоксид-рибоза, фрагмент которой входит в состав дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

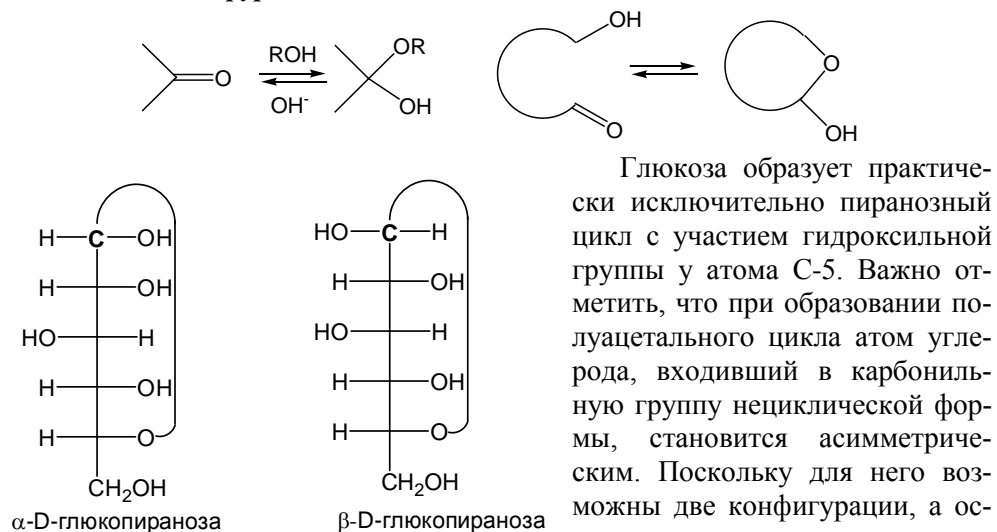
В том случае, когда одна из гидроксильных групп в молекуле сахара замещена аминогруппой, подобные соединения называют аминосахарами. Примером аминосахара является D-глюкозамин или 2-амино-2-дезоксид-D-глюкоза.

Мутаротация. Циклические формы моносахаридов

В соответствии с приведенными выше данными природные моносахариды являются оптически активными соединениями. Однако было обнаружено, что даже при фиксированных условиях они могут не иметь определенных значений величин удельного вращения. Так, при кристаллизации D-глюкозы

из воды или метанола получают образец вещества, свежеприготовленный раствор которого в воде имеет удельное оптическое вращение $+112,2^\circ$. В то же время при кристаллизации из уксусной кислоты или пиридина получают D-глюкозу с величиной удельного вращения свежеприготовленного раствора в воде $+18,7^\circ$. Эти два образца D-глюкозы были названы α - и β -формами соответственно. Однако при выдерживании водных растворов каждой из форм величина удельного вращения изменяется до достижения в обоих случаях одной и той же величины $+52,7^\circ$. Это явление было названо *мутаротацией*, которая является общим свойством альдоз и кетоз. Логично предположить, что суть его заключается в установлении равновесия между α - и β -формами.

Природа мутаротации может быть понята, если учесть, что карбонильные соединения при обратимом взаимодействии со спиртами в присутствии щелочного катализатора образуют полуацетали. Если гидроксильная и карбонильная группы входят в состав одной молекулы, как это имеет место в случае моносахаридов, эта реакция может осуществляться внутримолекулярно с формированием пяти- или шестичленного цикла, а потому происходит особенно легко и не требует катализатора. Подвижное равновесие между нециклической (карбонильной) и циклической (полуацетальной) формами и называется мутаротацией. Поскольку в молекуле моносахарида присутствуют карбонильная и несколько гидроксильных групп, возможно образование различных по размеру цикла полуацеталей. Если образуется шестичленный цикл, такая форма называется *пиранозной*, а пятичленный полуацетальный цикл называется *фуранозным*.

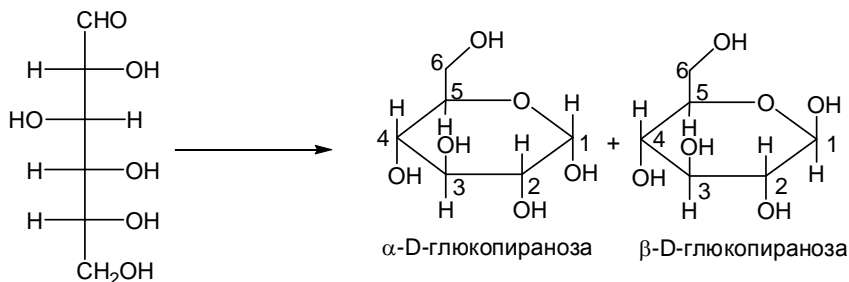


Глюкоза образует практически исключительно пиранозный цикл с участием гидроксильной группы у атома C-5. Важно отметить, что при образовании полуацетального цикла атом углерода, входивший в карбонильную группу нециклической формы, становится асимметрическим. Поскольку для него возможны две конфигурации, а остальные асимметрические атомы

при образовании полуацетала сохраняют свою конфигурацию, образуется два *эпимера* – диастереомера, отличающихся конфигурацией только одного асимметрического центра. В ряду моносахаридов они называются *аномерами*, а вновь возникший асимметрический атом углерода – *аномерным* (на рисунке он выделен жирным шрифтом). Это и есть упомянутые выше α - и β -

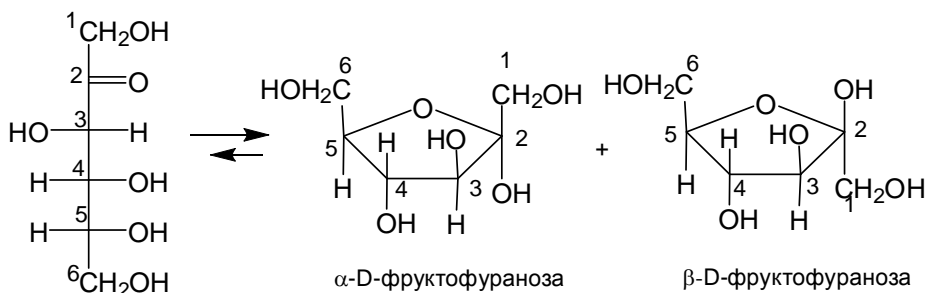
формы. Для сахаров D-ряда в проекции Фишера α -формы гидроксильная группа при аномерном атоме углерода находится справа, а в случае ее аномера – β -формы – слева.

Поскольку изображение циклических структур в виде проекций Фишера не очень наглядно, используют структуры *Хеурса*, в которых полуацетальные формы моносахаридов выглядят как плоские шестиугольники (для пираноз) или пятиугольники (фуранозы). При этом аномерный атом углерода (С-1) размещают в углу справа, а атом кислорода в составе цикла – в верхнем правом углу для пираноз или в верхнем углу в случае фураноз. У D-сахаров атом углерода С-6 располагается над плоскостью кольца, аномерная гидроксильная группа α -формы находится снизу, β -формы – сверху.



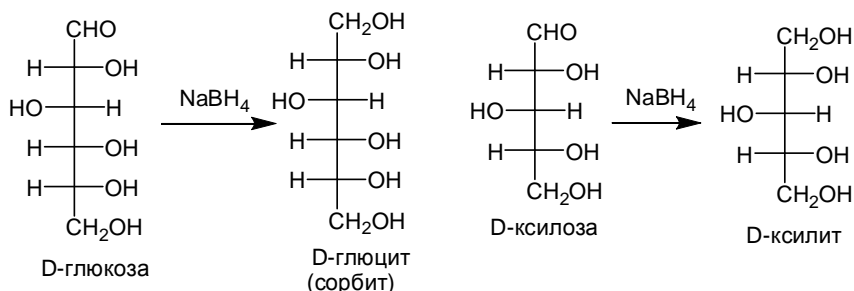
Следует отметить, что в соответствии с предложенным способом заместители, которые находились в проекции Фишера слева, в проекции Хеурса будут располагаться сверху.

Подобно альдогексозам, кетозы также могут существовать в циклической полуацетальной форме. Так, D-фруктоза существует в виде смеси двух фуранозных форм:

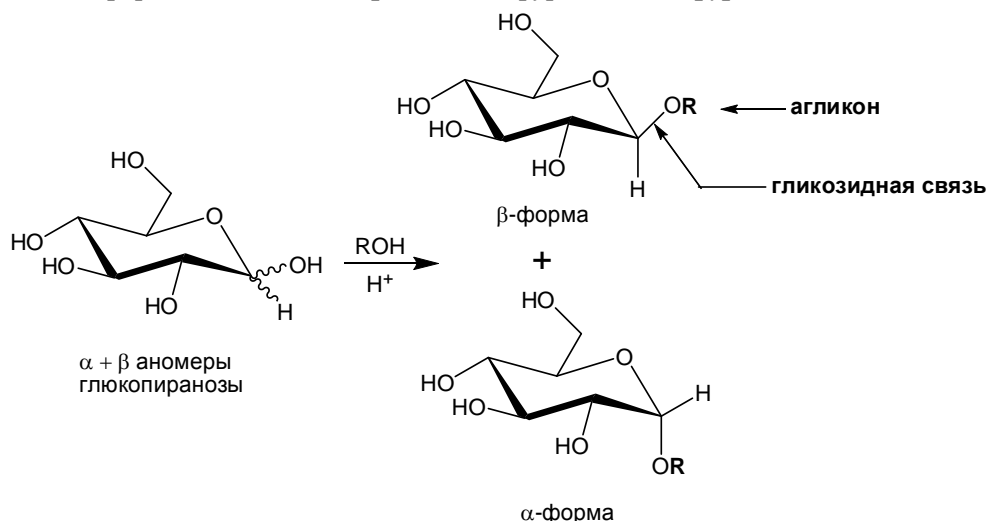


Некоторые реакции моносахаридов

Карбонильная группа в составе молекулы моносахарида восстанавливается в спиртовую при действии боргидрида натрия с образованием полигидроксисоединений, которые называются *глицитами*.



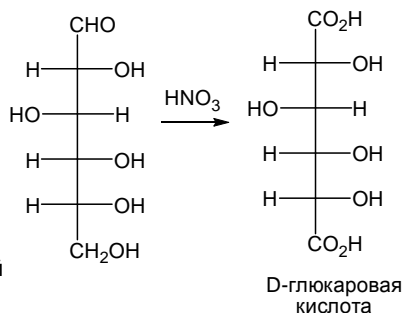
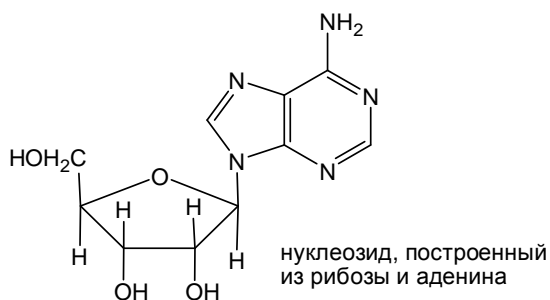
Наглядно циклическое полуацетальное строение моносахаридов проявляется в различии условий образования простых эфиров по спиртовым и полуацетальному гидроксилам, а также в различии свойств обычных простых эфиров и образующихся в последнем случае ацеталей. Известно, что при взаимодействии карбонильных соединений со спиртами в присутствии кислотного катализатора возможно образование ацеталей (см. выше), которое происходит через стадию полуацеталей. Поскольку циклические формы сахаров являются полуацетальными, они также реагируют со спиртами в кислой среде с образованием ацеталей, которые в химии углеводов называются **гликозидами**. В общем случае к гликозидам относят не только ацетали, но и любые производные, отвечающие замещению водорода в аномерной гидроксильной группе. Заместитель у атома кислорода называется **агликоном** (не содержащий сахара), а соответствующая эфирная связь, образуемая аномерным атомом углерода, – **гликозидной** связью. Соответственно ацеталь пиранозной формы называется **пиранозид**, а фуранозной – **фуранозид**.



Процесс образования гликозида обратим, и в кислой среде происходит гидролиз в исходный сахар.

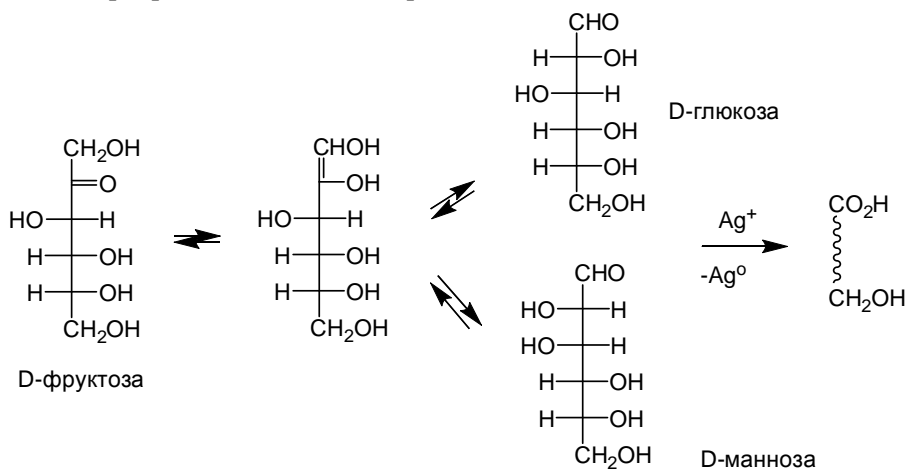
Гликозиды широко распространены в природе. Вспомним хотя бы нуклеиновые кислоты, в состав которых входят остатки рибозы, соединенные

гликозидной связью с азотистым основанием в качестве агликона, например с аденином. Такие соединения называются нуклеозидами.



При действии на моносахариды – альдозы и кетозы – азотной кислотой затрагиваются обе концевые группы, в результате чего образуются дикарбоновые кислоты, которые называются **глицаровыми (сахарными)**. Так, при окислении D-глюкозы азотной кислотой образуется D-глюкарная кислота.

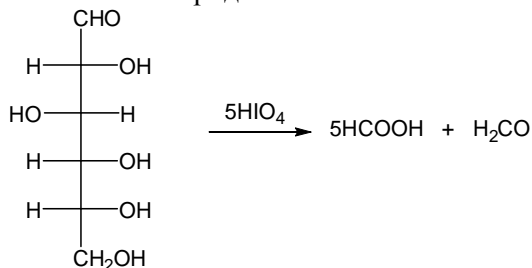
По своему отношению к окислителям сахара делят на два типа – **восстанавливающие** и **невосстанавливающие**. При действии реактива Толленса восстанавливающие сахара окисляются в соответствующие им гликоновые (альдоновые) кислоты. При его взаимодействии с альдозой альдегидная группа окисляется в карбоксильную, а катион серебра восстанавливается до металлического серебра (реакция серебряного зеркала). Кстати, лучшие зеркала получают именно с использованием этой реакции, проводя восстановление соли серебра глюкозой на поверхности стекла.



Как известно, кетоны, в отличие от альдегидов, не окисляются ионами одновалентного серебра. Тем не менее, кетозы, например фруктоза, также являются восстанавливающими сахарами. Дело в том, что в щелочной среде реализуется равновесие между фруктозой, глюкозой и маннозой.

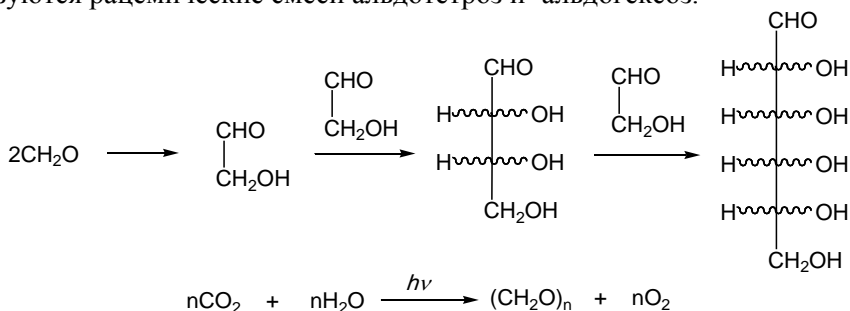
Альдозы, кетозы, а также их разнообразные производные окисляются периодат-ионом с расщеплением связи C–C. Расход окислителя и состав про-

дуктов этой окислительной фрагментации характеристичны в отношении строения исходного соединения, благодаря чему она нашла применение для установления строения моносахаридов.



Так, на окисление глюкозы расходуется 5 молей периодата, и образуется 5 молей муравьиной кислоты и 1 моль формальдегида.

А. М. Бутлеров показал, что в слабощелочном растворе формальдегида образуются рацемические смеси альдотетроз и -альдогексоз.

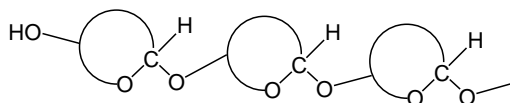


В природе моносахариды образуются при ассимиляции углекислоты в сложном процессе фотосинтеза, протекающем с участием хлорофилла и ферментов.

Большое значение имеют превращения, претерпеваемые моносахаридами в ходе биохимических процессов. При этом моносахариды образуются, как правило, в результате ферментативного гидролиза полисахаридов, проходящего через стадию образования дисахаридов (см. ниже). Эти превращения могут происходить двояким образом: в отсутствие кислорода (*анаэробные процессы*) и в его присутствии (*аэробные процессы*). Типичным анаэробным процессом является спиртовое брожение.

Ди- и полисахариды

В природе углеводы встречаются обычно в виде олиго- и полисахаридов – полиэфиров, образованных моносахаридами. По крайней мере, со стороны одного из двух фрагментов моносахарида, образующих эфирную связь, она формируется с участием аномерной гидроксильной группы, стоящей у атома С-1, а со стороны другого, как правило, с участием гидроксильной группы, стоящей у атома С-4, реже какой-либо иной, в том числе и аномерной.



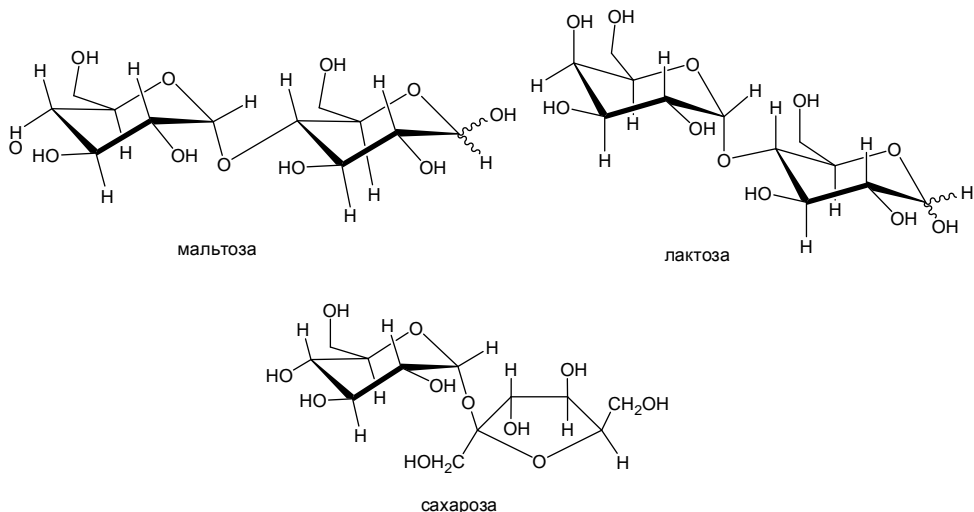
Растения и животные обычно запасают углеводы в виде полисахаридов.

Дисахариды

Мальтоза представляет собой дисахарид, молекула которого состоит из двух одинаковых фрагментов – остатков глюкозы.

Лактоза, или молочный сахар, – дисахарид, содержащийся в молоке млекопитающих. В состав молекулы лактозы входят остатки двух различных гексоз – галактозы и глюкозы.

Сахароза, О- α -D-глюкопиранозил-(1,2)- β -D-фруктофураноза, она же свекловичный или тростниковый сахар – дисахарид, в состав молекулы которого входят фрагменты двух разных моносахаридов – глюкозы и фруктозы.



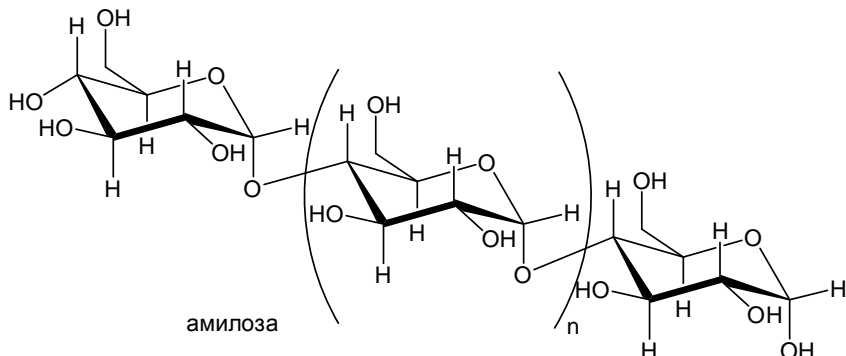
Особенностью сахарозы, отличающей ее от рассмотренных выше дисахаридов, является то, что фрагменты моносахаридов соединены гликозидной связью, сформированной двумя аномерными гидроксильными группами, т. е. оба остатка моносахарида – и фруктофураноза, являются *гликозидами*. Отсюда ясно, что не может существовать α - и β -форм сахарозы – есть только одна форма, не подверженная мутаротации, и, следовательно, сахароза не относится к восстанавливающим сахарам, т. е. не окисляется реактивом Толленса.

Полисахариды

Природные полисахариды могут содержать тысячи фрагментов моносахаридных остатков. Их наиболее важными представителями являются крахмал и целлюлоза.

Крахмал представляет собой основной источник резервной энергии в растительных клетках, в которых он присутствует в виде гранул, содержащих две основные фракции – *амилозу* (около 20 %) и *амилопектин* (80 %). Кислотный гидролиз как амилозы, так и амилопектина приводит к единствен-

ному моносахариду – D-глюкозе, т. е. оба эти соединения являются гомополиэфирами, образованными фрагментами D-глюкозы.



Длина амилозной цепи составляет примерно 200 моносахаридных единиц, что соответствует молекулярной массе ~ 40 000.

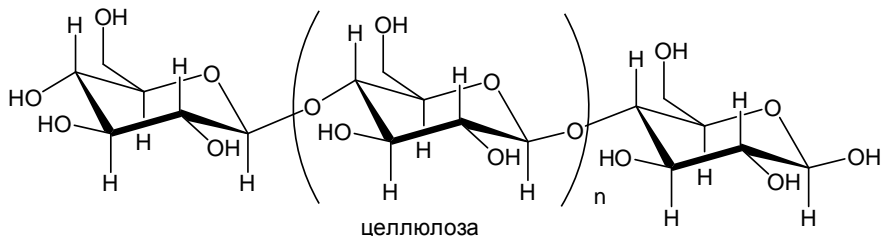
Макромолекула амилозы свернута в спираль, и хорошо известная реакция иода с крахмалом (иодкрахмальная проба) – появление интенсивно синей окраски – связана с образованием молекулярного комплекса, в котором молекула иода размещается внутри спирали амилозы.

Молекула амилопектина также построена из остатков D-глюкозы, однако, в отличие от амилозы, это не линейный, а разветвленный полимер, разветвления в котором обусловлены образованием 1,6-гликозидной связи.

Цепи в молекуле амилопектина до точек разветвления имеют достаточную длину для того, чтобы образовывать на этих участках спиральную структуру, благодаря чему амилопектин также дает цветную реакцию с иодом. При частичном гидролизе амилопектина образуется смесь олигосахаридов, которые называются **декстринами**. Одно из применений декстринов – использование их в качестве загустителей, например в типографских красках.

В организме животных вырабатывается аналог амилопектина – **гликоген**, отличающийся большей разветвленностью молекулы. Гликоген является источником резервной энергии, поскольку при физических нагрузках он превращается в глюкозу. Накапливание гликогена происходит преимущественно в печени и в мускулатуре.

Целлюлоза – линейный полимер, образованный 1,4-сочлененными фрагментами D-глюкозы и отличающийся от амилозы β -ориентацией гликозидных связей.

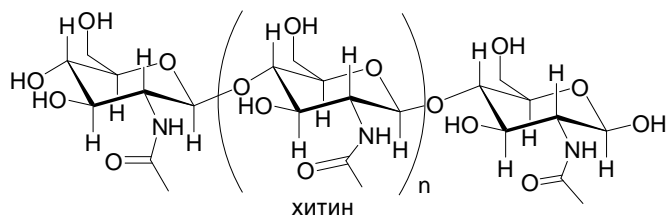


Целлюлоза содержится в большинстве растений и, в отличие от крахмала, не гидролизуется в организме большинства животных и человека. В отличие от этого, многие микроорганизмы способны расщеплять β-гликозидные связи, превращая целлюлозу в D-глюкозу. Именно благодаря этому жвачные животные способны питаться целлюлозой, а поверхность планеты очищается от остатков погибших растений. Применение ферментативного расщепления позволяет использовать целлюлозу и как доступное сырье, например, для производства технического (гидролизного) этилового спирта.

Хлопковое волокно представляет собой практически чистую целлюлозу, отличающуюся тем, что она сформирована в виде волокон, пригодных для непосредственного использования в производстве ткани. Из целлюлозы древесины невозможно изготовить волокна физическим воздействием и значительная ее часть используется после очистки в производстве бумаги.

Волокно хлопчатника используют для изготовления не только непосредственно хлопчатобумажных тканей, но также и ацетатного шелка, киноплёнки и некоторых других материалов. Для этого целлюлозу превращают в триацетат (в расчете на фрагмент глюкозы) взаимодействием с уксусным ангидридом – термопластичный полимер, из которого можно формировать пленки или волокна. При нитровании целлюлозы нитрующей смесью образуется тринитрат, который называется **пироксилином** или бездымным порошком. Твердый раствор в камфоре нитроцеллюлозы, отвечающий меньшей, чем в предыдущем случае, степени нитрования, называется **целлулоидом**. Он используется для изготовления игрушек, мячей для настольного тенниса и т. п. Недостатком целлулоида является его высокая горючесть. В свое время из него изготавливали фото- и киноплёнку, однако по указанной причине в настоящее время для этих целей используют ацетат целлюлозы.

Ракообразные и многие насекомые (например, тараканы) имеют панцирь – наружный скелет, состоящий преимущественно из **хитина** – полимера 2-ацетида-2-дезоксид-Д-глюкозы. Кроме хитина в состав материала панциря входит некоторое количество неорганических солей, которые могут быть отмыты разбавленной соляной кислотой.



Хитиновый панцирь не растет в процессе развития организма, поэтому насекомые и ракообразные время от времени по мере роста линяют – меняют панцирь. При нагревании хитина в щелочном растворе происходит гидролиз ацетида групп с сохранением полимерной углеводной цепи. Полученный при этом полимер называется хитазаном. Хитин также является доступным сырьем для получения 2-амино-2-дезоксид-Д-глюкозы, которая образуется при его кислотном гидролизе.

Гетероциклические соединения

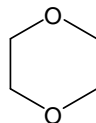
Гетероциклическими называются соединения, в которых один или несколько атомов углерода в составе цикла заменены атомом другого элемента – гетероатомом. С некоторыми такими соединениями вы уже встречались ранее. Это, например, этиленоксид или оксиран, тетрагидрофуран и диоксан (широко используемые растворители), пиридин.



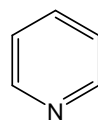
оксиран



тетрагидрофуран



диоксан

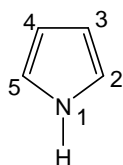


пиридин

Классификация гетероциклических соединений основана на величине цикла, числе и характере гетероатомов.

Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Пиррол, фуран и тиофен являются пятичленными гетероциклическими соединениями с одним гетероатомом.



пиррол



фуран

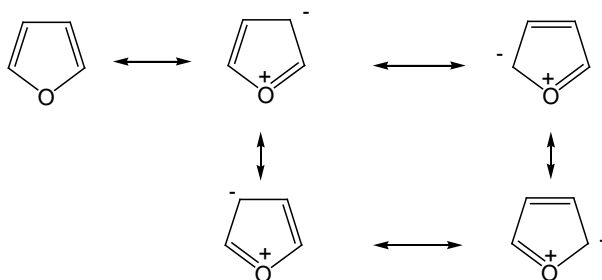


тиофен

Нумерация атомов в составе гетероцикла начинается с гетероатома и идет против часовой стрелки. Положения 2- и 5- называют α -положениями, 3- и 4- – β -положениями.

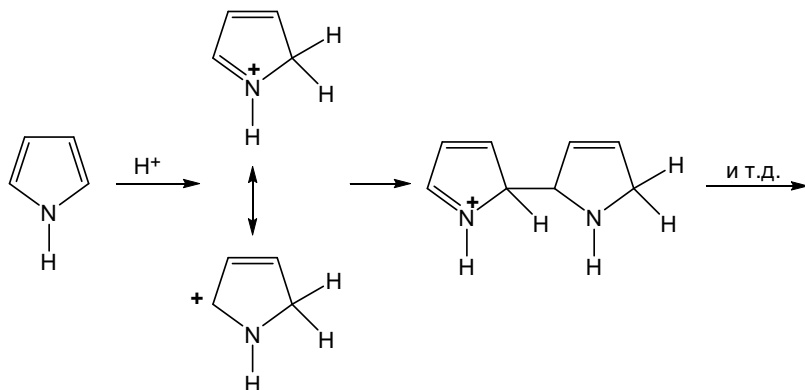
Эти соединения относятся к ароматическим, так как они представляют собой сопряженные циклические π -системы, в состав которых входит шесть π -электронов – четыре электрона диеновой системы и пара электронов гетероатома. Цикл является практически плоским, из чего следует, что состояние гибридизации гетероатома близко к sp^2 .

Ниже представлены резонансные структуры, иллюстрирующие делокализацию электронов гетероатома по гетероциклическому кольцу на примере фурана.

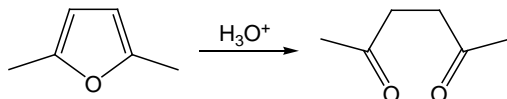


Приведенные резонансные структуры показывают, что гетероатом (в данном случае атом кислорода) в результате мезомерного взаимодействия с диеновой π -системой передает электронную плотность в кольцо, вследствие чего на атомах углерода в составе гетероцикла возникает некоторый отрицательный заряд, а на атоме кислорода, соответственно, положительный заряд. Атом кислорода, разумеется, кроме положительного мезомерного эффекта проявляет и отрицательный индуктивный эффект. Однако его проявление в свойствах рассматриваемых соединений менее выражено, в связи с чем пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом относят к π -избыточным ароматическим гетероциклическим соединениям. Резонанс приводит к некоторой выравненности длин связей в составе гетероцикла, что также говорит об определенной ароматичности системы.

Поскольку пара электронов гетероатома в большой степени делокализована по π -системе гетероцикла, пиррол является значительно более слабым N-основанием, чем обычные амины. Протонирование пиррола осуществляется преимущественно по α -углеродному атому с образованием неароматического соединения. Образующийся катион атакует другую молекулу пиррола, в результате чего происходит полимеризация.

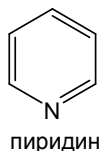


Фуран и его производные бурно реагируют с сильными кислотами, при проведении же реакции с разбавленной минеральной кислотой происходит гидролитическое расщепление цикла с образованием 1,4-дикарбонильных соединений с хорошим выходом.



Тиофен намного более устойчив в кислых средах, чем пиррол и фуран.

Пиридин



пиридин

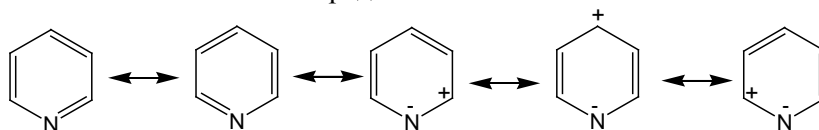
Из всех ароматических гетероциклических соединений пиридин ближе всего к бензолу. π -Система пиридина включает 6 электронов, она плоская, длины связей в значительной мере выровнены. Орбиталь, на которой находится неподеленная пара

электронов атома азота, лежит в плоскости, перпендикулярной π -системе, и не участвует в сопряжении, вследствие чего пиридин является достаточно сильным основанием. Нумерация атомов в пиридиновом кольце начинается от атома азота, положения 2- и 6- называются α -положениями, 3- и 5- – β -положениями, 4- – γ -положением.

В небольших количествах пиридин и его гомологи содержатся в каменноугольной смоле, откуда их выделяют вначале перегонкой, затем экстракцией из дистиллята кислотой, подщелачиванием экстракта и последующей дистилляцией. Именно так обычно получают пиридин и его гомологи в промышленности.

Пиридин смешивается с водой в любых соотношениях, очень устойчив к действию кислот и окислителей.

Принципиальным отличием пиридина от бензола является то, что в силу большей электроотрицательности азота по сравнению с углеродом в случае пиридина в наборе предельных структур, описывающих распределение π -электронной плотности, значителен вклад структур с разделенными отрицательным и положительным зарядами:



Из рассмотрения резонансных структур видно, что отрицательный заряд локализован на атоме азота, а положительный распределен в основном между атомами углерода в положениях 2-, 4- и 6- (α - и γ -положениях). В связи с этим пиридин относят к электронодефицитным ароматическим гетероциклам, в отличие от рассмотренных выше фурана, пиррола и тиофена. Это означает, что ядро пиридина как ароматическая система дезактивировано по отношению к электрофильной атаке по сравнению с бензолом.

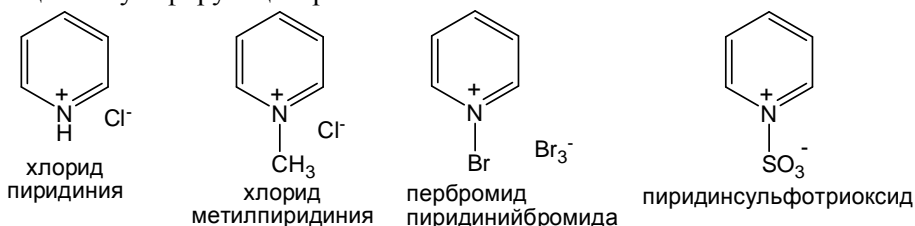
Однако наличие у атома азота неподеленной пары электронов и избыточной π -электронной плотности делает его весьма активным центром атаки электрофилом, тем более что формирование при этом σ -связи не затрагивает ароматическую систему.

Другие возможные направления реакции – электрофильная атака по атомам углерода, – крайне затруднены, и для их реализации требуются весьма жесткие условия. Помимо указанного выше электронодефицитного характера π -электронной системы это следует связать с тем, что присутствие в составе цикла азота, более электроотрицательного, чем атом углерода, дестабилизирует промежуточно образующийся катионный σ -комплекс. Как будет видно из приведенных ниже примеров, продукт, легко образующийся в результате электрофильной атаки по атому азота, часто неустойчив и его образование является хотя и кинетически предпочтительным, но обратимым процессом. В отличие от этого электрофильная атака по атомам углерода протекает намного труднее, но приводит к образованию более устойчивых продуктов замещения, термодинамически предпочтительных. Вследствие этого многие

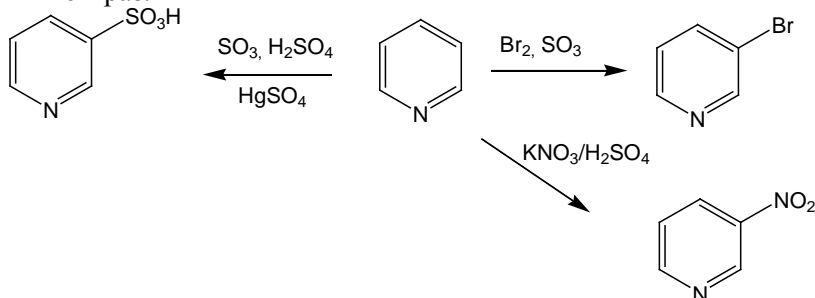
реакции производных пиридина удается проводить по гетероатому или по атомам углерода кольца.

Как уже отмечалось ранее, пиридин является основанием и протонируется с образованием устойчивых пиридиниевых солей. Аналогично происходит алкилирование пиридина галоидными алкилами, приводящее к алкилпиридиниевым солям.

Подобным образом осуществляется взаимодействие пиридина с бромом с образованием N-бромпиридиниевой соли – пербромид пиридинийбромид, и с олеумом при охлаждении с образованием пиридинсульфотриоксида. Хотя эти соединения вполне устойчивы, они являются, соответственно, бромлирующим и сульфирующим реагентами.



Для осуществления электрофильного замещения по кольцевому атому углерода требуются, как отмечалось ранее, существенно более жесткие условия. При этом электрофильная атака происходит преимущественно в β -положение. Пиридиновое кольцо в целом дезактивировано по отношению к электрофильной атаке, однако к β -положениям это относится в меньшей степени, чем к α - и γ -положениям. Это позволяет считать, что по реакционной способности, проявляемой в реакциях электрофильного замещения, пиридин сходен с нитробензолом. Поскольку реакции электрофильного замещения обычно проводят в сильноокислой среде, первоначально происходит протонирование пиридина с образованием еще менее реакционноспособного пиридиниевого катиона, что сильно затрудняет протекание реакции. Пиридиниевый катион менее активен в реакциях электрофильного замещения, чем бензол примерно в $10^{12} - 10^{18}$ раз.



Нитрование пиридина происходит при действии нитрата калия и серной кислоты при $370\text{ }^\circ\text{C}$, приводя к β -нитропиридину. Сульфирование пиридина проводят олеумом в присутствии сульфата ртути при $220\text{ }^\circ\text{C}$, бромирование можно осуществить действием раствора брома в олеуме при $300\text{ }^\circ\text{C}$. Ввести второй заместитель в кольцо таким способом не удастся.