

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Факультет естественных наук

В. А. РЕЗНИКОВ

**ХИМИЯ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ**

Учебное пособие для студентов специальности “Химия” и “Биология”

Новосибирск
2006

ББК Г23я73-1

УДК 547

Р344

Резников В. А. Химия азотсодержащих органических соединений: Учеб. пособие / Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск, 2006. 130 с.

Учебное пособие содержит материал по химии основных классов азотсодержащих органических соединений, изучаемых в курсах “Органическая химия”, читаемых студентам 2-го курса специальностей “Химия” и “Биология”, за исключением химии гетероциклических соединений и аминокислот. Последние две темы освещены в отдельных пособиях. Изложение материала как по последовательности, так и по объему несколько отличается от программ по упомянутым курсам, в связи с чем пособие предназначено в качестве дополнительного и рекомендуется студентам, изучающим органическую химию. Пособие может оказаться также полезным при подготовке к вступительному экзамену в аспирантуру и сдаче кандидатского минимума по специальности “Органическая химия”.

Рецензент

д-р. хим. наук. А. Я. Тихонов

© Новосибирский государственный университет, 2006

© В. А. Резников, 2006

ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	Амины	5
1.1.	Алифатические амины	5
1.1.1.	Методы синтеза	6
1.1.1.1.	Реакции алкилирования	6
1.1.1.2.	Реакции восстановления	9
1.1.1.3.	Восстановительное аминирование	11
1.1.1.4.	Перегруппировки	14
1.1.2.	Свойства аминов	16
1.1.2.1.	Кислотно-основные свойства	16
1.1.2.2.	Взаимодействие с электрофильными реагентами	21
1.1.2.2.1.	Ацилирование	21
1.1.2.2.2.	Нитрозирование	23
1.1.2.2.3.	Окисление	27
1.1.3.	Некоторые практически важные алифатические амины	29
1.2.	Ароматические амины	32
1.2.1.	Методы синтеза	32
1.2.2.	Свойства ароматических аминов	34
1.2.2.1.	Основные свойства	34
1.2.2.2.	Реакции с электрофильными реагентами	35
1.2.2.3.	Соли арилдиазония	44
1.2.2.3.1.	Получение солей диазония	44
1.2.2.3.2.	Реакции солей диазония с выделением азота	46
1.2.2.3.3.	Реакция азосочетания	49
1.2.2.3.4.	Реакции окисления ароматических аминов	56
1.3.	Енамины	58
2.	Нитросоединения	62
2.1.	Алифатические нитросоединения	62
2.1.1.	Методы получения	62
2.1.2.	Свойства алифатических нитросоединений	67
2.2.	Ароматические нитросоединения	74
2.2.1.	Свойства ароматических нитросоединений	74

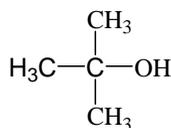
2.3.	Некоторые свойства продуктов восстановления ароматических нитросоединений	79
2.3.1.	Нитрозосоединения	79
2.3.2.	Перегруппировки азотсодержащих ароматических соединений	88
3.	Краткий экскурс в химию иных азотсодержащих органических соединений	92
3.1.	Производные аммиака, аминов	92
3.1.1.	Имины	92
3.1.1.1.	Методы получения	92
3.1.1.2.	Реакции иминов	95
3.1.2.	Производные карбоновых кислот	99
3.1.3.	Производные угольной кислоты	101
3.1.3.1.	Изоцианаты, изотиоцианаты	106
3.2.	Производные гидразина, гидроксилamina	107
3.2.1.	Гидразоны, диазоалканы	110
3.2.2.	Оксимы	115
3.2.3.	Нитроны	120
3.2.4.	Производные карбоновых кислот	125
3.3.	Эфиры азотистой и азотной кислоты	127

1. АМИНЫ

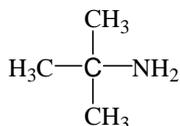
1.1. Алифатические амины

Амины – соединения, являющиеся производными аммиака, отличающиеся от него тем, что один, два или все три атома водорода заменяются алкильными или арильными заместителями, что соответствует первичным, вторичным или третичным аминам. Простейшие амины – газы, хорошо растворимые в воде и обладающие специфическим запахом, похожим на запах рыбы.

Особенностью номенклатуры аминов являются термины «первичный», «вторичный» и «третичный», которые, в отличие от номенклатуры спиртов, указывают не на замещенность атома углерода, связанного с аминогруппой, а на количество заместителей (алкильных или арильных), связанных с атомом азота. Например, *трет*-бутиламин, в молекуле которого аминогруппа связана с третичным атомом углерода, относится к первичным аминам, а триметиламин – к третичным аминам.



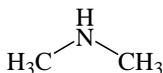
трет-бутанол -
третичный спирт



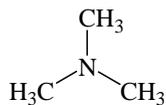
трет-бутиламин
первичный амин



метиламин -
первичный



диметиламин -
вторичный



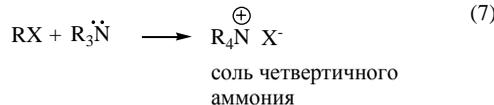
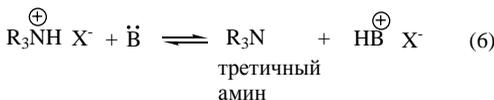
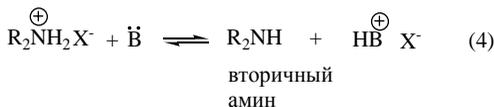
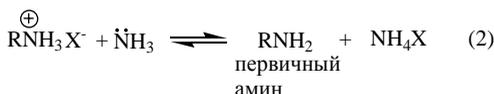
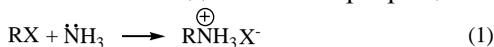
триметиламин -
третичный

Согласно системе IUPAC, название аминов составляется точно так же, как и для других классов соединений с указанием места присоединения аминогруппы, например, 2-аминобутан или 3-метиламинопентан и т. п.

1.1.1. Методы синтеза

1.1.1.1. Реакции алкилирования

Наиболее простым, но далеко не всегда оптимальным методом синтеза алифатических аминов является взаимодействие аммиака с алкилгалогенидами. Это превращение является примером реакции

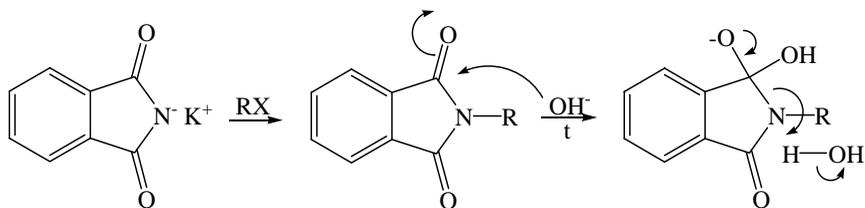


нуклеофильного замещения, в которой аммиак выступает в роли нуклеофила. Соответственно алкилгалогенид можно рассматривать в качестве субстрата реакции и его активность в этой реакции подчиняется обычным закономерностям. Аммиак является нуклеофилом, поскольку на атоме азота находится неподеленная пара электронов; по этой же причине он является основанием, в результате чего на первой стадии реакции образуется соль первичного амина (уравнение 1), которая при взаимодействии с еще одним эквивалентом аммиака превращается в первичный амин (уравнение 2). Проблема заключается в том, что продукт этой реакции – первичный амин – также является нуклеофилом, причем в том случае, когда R – алкильная группа (донор электронов), амин является даже более сильным нуклеофилом, чем аммиак. Вследствие этого возможно протекание конкурирующей реакции (3) – взаимодействие первичного амина с исходным алкилгалогенидом, приводящее в итоге к образованию вторичного амина. На схеме \ddot{B} – это основание, функцию которого может выполнять как аммиак, так и продукты этой реакции – амины. Вторичный амин, как правило, еще более сильный нуклеофил, и, следовательно

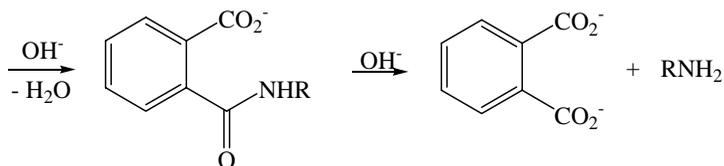
но, он также может вступать в реакцию с алкилгалогенидом с образованием третичного амина (уравнения 5,6). Но и третичный амин является нуклеофилом и его взаимодействие с исходным алкилгалогенидом завершается образованием четвертичной аммонийной соли, которая нуклеофилом уже не является по причине отсутствия неподеленной пары электронов на атоме азота. Таким образом, в результате такой на первый взгляд простой реакции, как правило, образуется смесь различных аминов, их солей и четвертичной аммонийной соли, что делает ее применимость, по крайней мере, в лабораторной практике, весьма ограниченной. Однако этот метод может использоваться в промышленных масштабах при производстве простейших алифатических аминов.

Учитывая, что аммиак и амины являются основаниями, какие еще побочные продукты могут образовываться в этой реакции?

В лабораторной практике для селективного получения первичных аминов существуют другие методы, одним из которых является синтез *Габриэля*, заключающийся во взаимодействии алкилгалогенидов с другим азотсодержащим нуклеофилом – фталимидом калия. Реакция происходит, как правило, по бимолекулярному механизму с образованием так называемого фталимидного производного.



фталимид калия



Образующееся фталимидное производное – очень слабый нуклеофил и потому является единственным органическим продуктом этой реакции.

Объясните, почему N-алкилированный фталимид практически не является нуклеофилом.

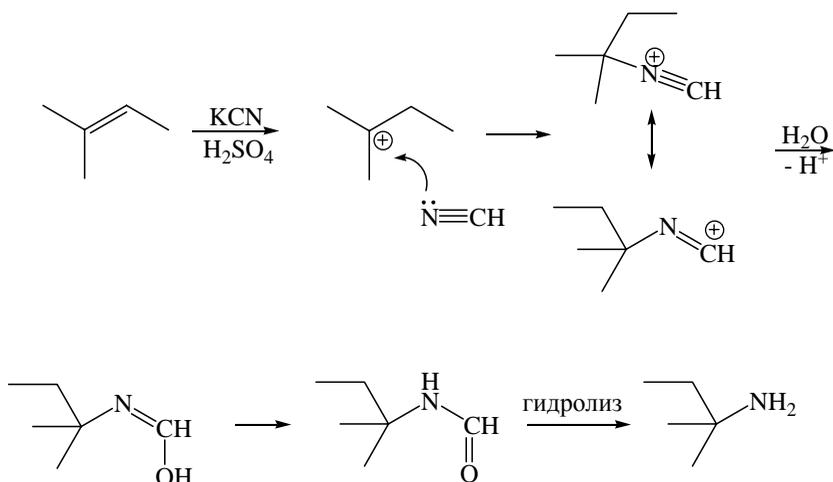
Вторая стадия синтеза – щелочной гидролиз фталимидного производного, протекает в достаточно жестких условиях (температура до 200 °С) и приводит к образованию первичного амина, который легко можно отделить от второго продукта реакции – соли фталевой кислоты.

Предложите метод разделения смеси вторичного амина и фталевой кислоты.

Расщепление фталимидного производного можно провести и в более мягких условиях действием гидразина.

Объясните, почему в данном случае реакция происходит в более мягких условиях, и укажите структуру второго органического продукта реакции.

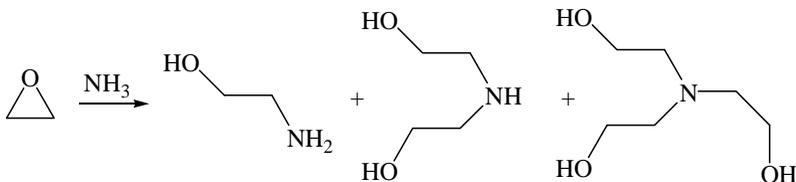
Для синтеза первичных аминов может быть использована реакция *Риттера* – алкилирование синильной кислоты карбокатионом, образующимся при протонировании алкена.



В сильноокислой среде синильная кислота находится в недиссоциированной форме и в качестве нуклеофила в составе ее молекулы

может выступать только атом азота. Образующийся при этом катион подвергается гидролизу в амин через стадию образования N-замещенного формамида – амида муравьиной кислоты.

При взаимодействии аммиака с окисью этилена образуется смесь моно-, ди- и триэтаноламинов, т. е. окись этилена выступает в качестве алкилирующего реагента.

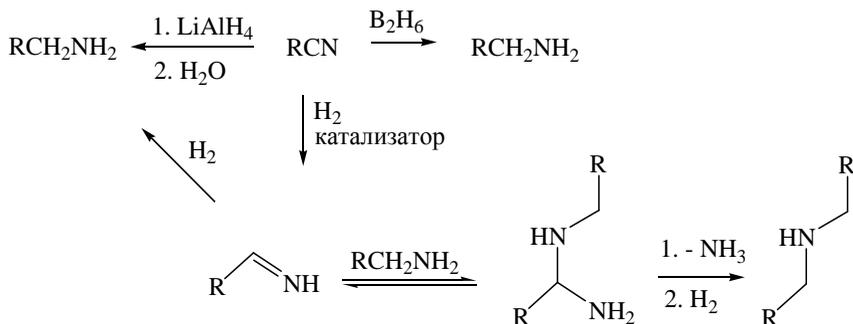


Соотношение продуктов зависит от соотношения реагентов. Окись этилена и другие эпоксида могут быть использованы в качестве алкилирующих реагентов аминов.

Укажите пространственное строение продукта реакции эпоксида, полученного из циклогексена, с метиламином.

1.1.1.2. Реакции восстановления

Первичные амины могут быть селективно получены восстановлением нитрилов при действии либо избытка алюмогидрида лития, либо диборана. Последний метод представляет интерес тем, что нитрогруппы и сложноэфирные группы, находящиеся в составе молекулы, не затрагиваются в процессе реакции.



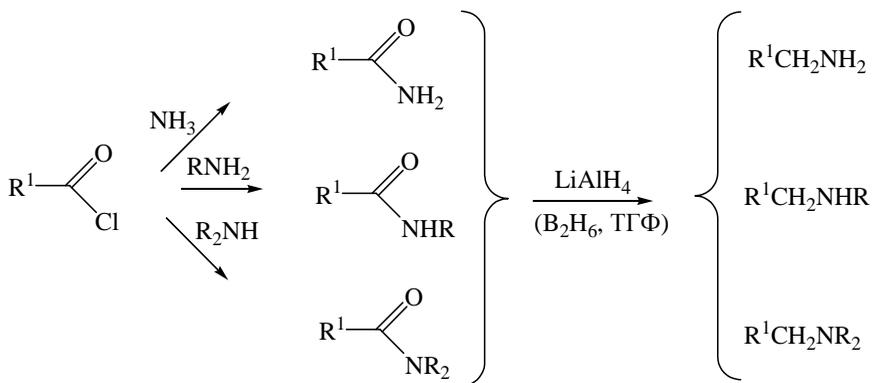
Нитрилы превращаются в первичные амины и в условиях каталитического гидрирования, однако в этом случае в качестве побоч-

ных продуктов образуются вторичные и третичные амины. На первой стадии происходит присоединение одной молекулы водорода по тройной связи цианогруппы с образованием имина. Последующее присоединение второй молекулы водорода приводит к первичному амину. Вторичный амин образуется в результате нуклеофильного присоединения первичного амина по $C = N$ связи имина, отщепления молекулы аммиака и последующего гидрирования.

Предложите последовательность превращений, приводящих к образованию третичного амина при гидрировании нитрила.

Образования вторичных и третичных аминов при гидрировании нитрилов можно избежать, проводя реакцию в укзусном ангидриде в качестве растворителя. При этом образующийся первичный амин быстро реагирует с укзусным ангидридом с образованием амида укзусной кислоты – ацетамида, который является очень слабым нуклеофилом и не участвует в дальнейших превращениях. Целевой амин получают гидролизом этого ацетамидного производного при обработке реакционной смеси водным раствором щелочи.

Еще один подход, позволяющий поэтапно переходить от аммиака к первичным, вторичным или третичным аминам, базируется на восстановлении амидов, которое можно осуществить действием алюмогидрида лития или дибораном.

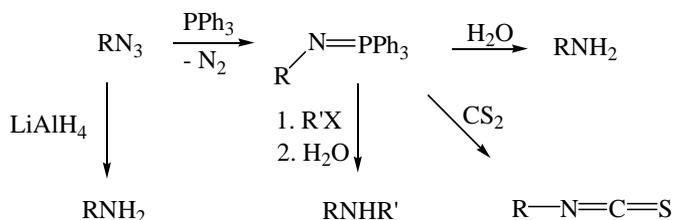


Следует упомянуть также, что первичные амины могут быть получены восстановлением нитросоединений, что является одним из основных методов синтеза ароматических аминов, но достаточно редко используется для получения алифатических аминов, поскольку

ку алифатические нитросоединения являются, как правило, менее доступными соединениями по сравнению с соответствующими аминами. Общим методом превращения алифатических нитросоединений в амины является каталитическое гидрирование; для первичных и вторичных нитросоединений в качестве восстановителя может быть использован алюмогидрид лития.

Первичные амины образуются при восстановлении легкодоступных органических азидов (как алифатических, так и ароматических) алюмогидридом лития.

Как можно синтезировать алифатические азиды из алкилгалогенидов?



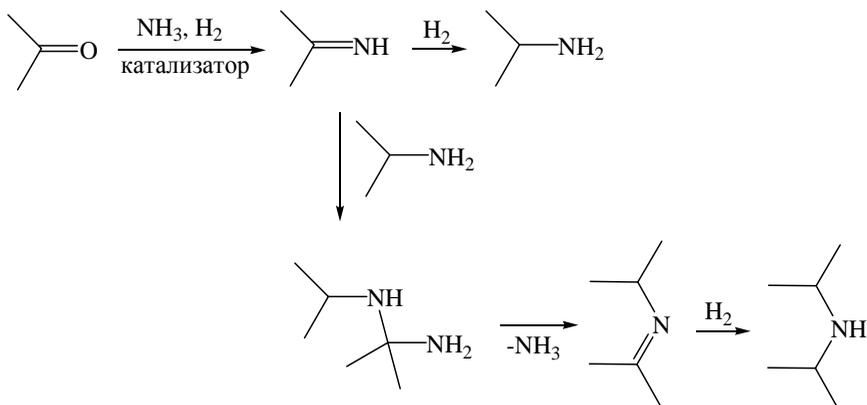
Интересные синтетические возможности предоставляют продукты взаимодействия органических азидов с трифенилфосфином – фосфазены. Гидролиз этих соединений приводит к первичным аминам. При алкилировании фосфазенов и последующем гидролизе селективно образуются вторичные амины. Реакция фосфазенов с сероуглеродом приводит к изотиоцианатам.

1.1.1.3. Восстановительное аминирование

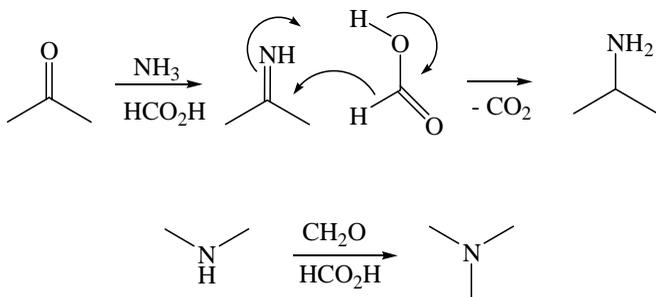
Ряд методов синтеза аминов базируется на реакциях восстановительного аминирования карбонильных соединений. Следует отметить, что эти реакции используются как в промышленности, так и в лабораторной практике.

Одним из вариантов проведения восстановительного аминирования является каталитическое гидрирование карбонильных соединений (альдегидов и кетонов) в присутствии аммиака. В качестве катализатора используют никель Ренея или медно-хромовый оксидный катализатор. На первой стадии в результате взаимодействия карбонильного соединения с аммиаком образуется имин, который

гидрируется легче, чем исходное соединение с образованием первичного амина. В том случае, когда аммиак берется в недостатке, происходит взаимодействие амина с промежуточно образующимся имином с образованием аминаля, который в условиях реакции отщепляет молекулу аммиака, давая другой имин, последующее гидрирование которого завершается образованием вторичного амина. Таким образом, варьируя соотношение реагентов, реакцию можно направлять либо в сторону образования первичного амина, либо, преимущественно, вторичного амина.



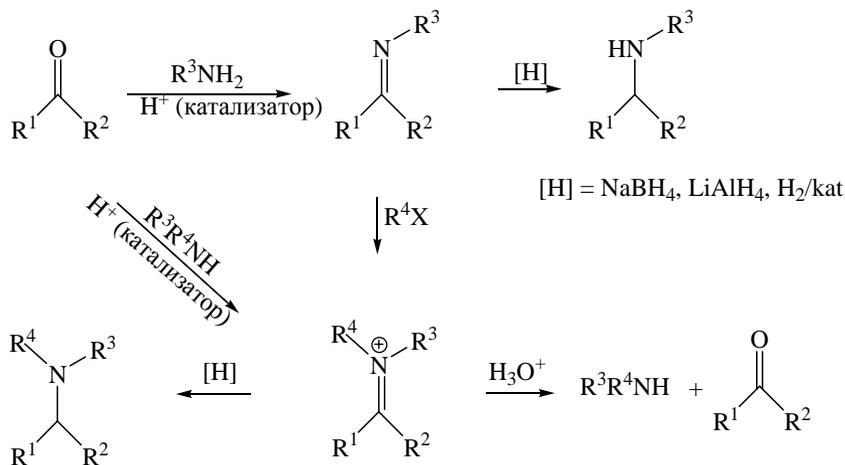
Химическим (не каталитическим) вариантом восстановительно-го аминирования является реакция *Лейкарта*, заключающаяся во взаимодействии карбонильного соединения с аммиаком и муравьиной кислотой, которая выступает в качестве восстановителя. Можно полагать, что и в этом случае на первой стадии образуется имин.



Следует отметить, что в реакцию восстановительного аминирования можно вводить не только аммиак, но и первичные амины. При этом удастся с высоким выходом получать вторичные амины.

Интересной модификацией реакции *Лейкарта* является реакция *Эшвайлера–Кларка*, позволяющая превращать вторичные амины в третичные метилзамещенные аналоги. В реакцию вводят вторичный амин, формальдегид (в качестве карбонильного соединения) и муравьиную кислоту (восстановитель).

Еще один восстановитель, используемый в лабораторной практике для проведения реакции восстановительного аминирования – бороциангидрид натрия. Этот реагент в кислой среде легко восстанавливает связь $C=N$ и более медленно – связь $C=O$. Отличительной и уникальной особенностью этого реагента является его относительная устойчивость в кислой среде (до pH 3), что имеет большое значение именно применительно к реакции восстановительного аминирования. Дело в том, что образование имина при взаимодействии карбонильного соединения с аммиаком или амином катализируется кислотами, поэтому эта стадия реакция легче и быстрее происходит в кислой среде (pH ~ 4) и из всех комплексных гидридов только бороциангидрид натрия способен выступать в качестве восстановителя в этих условиях.



Объясните, почему в кислой среде иминогруппа восстанавливается комплексными гидридами легче, чем карбонильная группа.

Реакцию восстановительного аминирования можно проводить и не в одну стадию, разделяя стадии получения имиона, его выделения и последующего восстановления, что на практике используется для получения вторичных и третичных аминов. Первичные амины таким образом получать затруднительно, поскольку имины, содержащие атом водорода у атома азота, как правило, гидролитически очень лабильны.

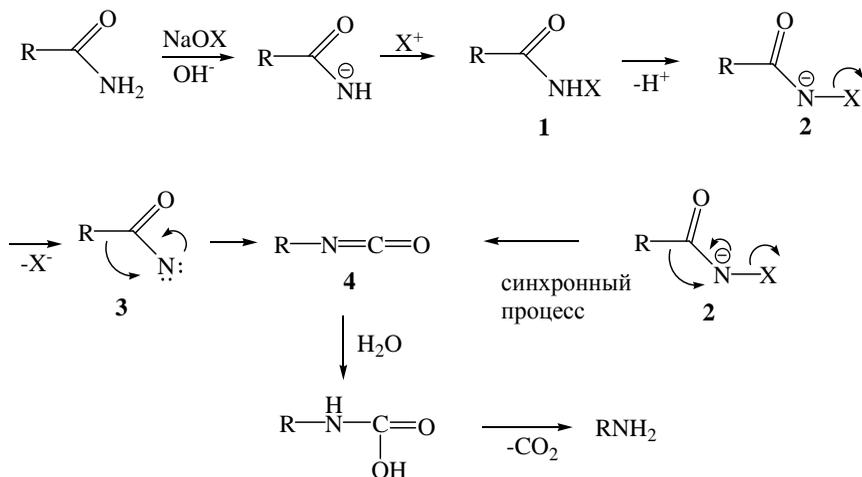
Образующийся в результате взаимодействия карбонильного соединения с первичным амином имин может быть восстановлен после выделения борогидридом натрия, алюмогидридом лития или водородом на катализаторе во вторичный амин. Кроме того, поскольку на атоме азота иминогруппы имеется неподеленная пара электронов, он может выступать в качестве нуклеофила, вследствие чего он способен взаимодействовать с алкилгалогенидами с образованием иминиевых солей. Необходимо отметить, что последующее алкилирование невозможно. Гидролиз этих иминиевых солей приводит к вторичным аминам и карбонильным соединениям, т. е. таким образом можно селективно осуществить переход от первичного амина к вторичному. Следует отметить, что иминиевые соли могут быть также получены взаимодействием карбонильных соединений с вторичными аминами, а их последующее восстановление одним из указанных выше восстановителей селективно приводит к третичным аминам. Таким образом, приведенная выше совокупность реакций позволяет осуществлять переход от первичных аминов к вторичным или третичным.

1.1.1.4. Перегруппировки

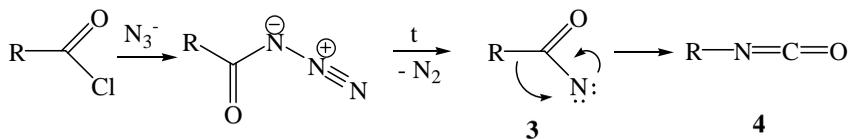
Последняя группа методов, которая может быть использована для получения первичных аминов, объединяет секстетные перегруппировки – *Гофмана* и *Курциуса*.

Перегруппировка *Гофмана* происходит при действии на амиды гипогалогенидами – гипохлоритом или гипобромитом. Реакция происходит в щелочной среде и на первой стадии происходит электрофильная атака галогена по депротонированному атому азота амидной группы, в результате чего образуется N-галогенамид **1**.

Далее под действием основания происходит депротонирование **1**, приводящее к аниону **2**. Ранее полагали, что затем происходит отщепление галогенид-аниона с образованием нитрена **3**, который подвергается перегруппировке с миграцией заместителя R с парой электронов, образующих связь C-R к электронодефицитному секстетному атому азота, приводящей к образованию изоцианата **4**. В настоящее время полагают, что миграция заместителя R и отщепление галогенид-аниона происходит синхронно, что позволяет избежать образования такой малоустойчивой и, следовательно, энергетически невыгодной частицы, как нитрен.



Поскольку реакция проводится в водной среде, далее происходит присоединение воды по связи C = N молекулы изоцианата с образованием карбаминной кислоты, которая неустойчива и декарбоксилируется в условиях реакции с образованием первичного амина, в молекуле которого содержится на один атом углерода меньше, чем в молекуле исходного амида.



С промежуточным образованием нитрена **3** или, во всяком случае, частицы типа **2**, способной выступать в качестве аналога нитрена, происходит перегруппировка *Курциуса*. В эту перегруппировку вступают ацилазиды – соединения, образующиеся при взаимодействии хлорангидридов карбоновых кислот с неорганическими азидами. Перегруппировка происходит при нагревании раствора ацилазида в среде органического растворителя, например бензола. В связи с тем что реакция проводится в неводной среде, образующийся изоцианат **4** может быть выделен в свободном виде или, при необходимости, гидролизован в амин, хотя изоцианаты сами по себе – весьма ценные реагенты, часто используемые в синтезе (разд. 3.3).

1.1.2. Свойства аминов

1.1.2.1. Кислотно-основные свойства

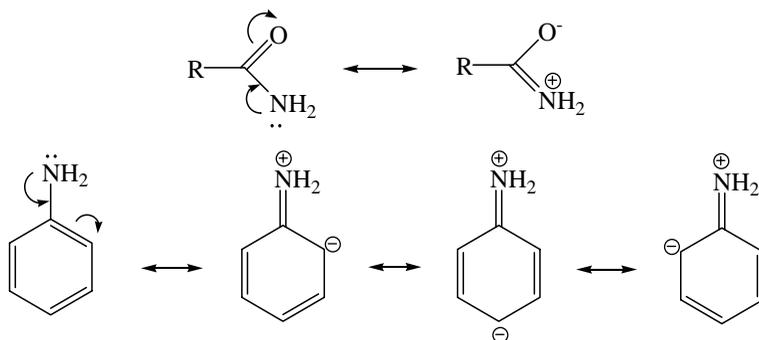
Амины являются основаниями, образующими при взаимодействии с протонными кислотами аммонийные соли. Основность аминов можно охарактеризовать величиной константы диссоциации сопряженной кислоты – аммонийной соли K_a или ее отрицательным логарифмом pK_a , при этом, чем больше значение pK_a , тем выше основность. Ниже приведены значения pK_a для аммиака и некоторых наиболее распространенных аминов.

Основание	pK_a
Аммиак	9.25
Метиламин	10.66
Диметиламин	10.73
Диизопропиламин	11.13
Триметиламин	9.81
Анилин	4.63
N-Метиланилин	4.85
1,8-бис(Диметиламино)нафталин	12.37

Рассмотрим, как меняется основность аминов в зависимости от характера и числа заместителей у атома азота. Сравним основность аммиака, метиламина, диметиламина и триметиламина. Поскольку метильная группа является донором электронов по индуктивному

эффекту, с одной стороны, ее влияние сводится к тому, что неподеленная пара электронов азота становится более «диффузной», т. е. располагается дальше от ядра атома азота и, следовательно, более доступна для атаки электрофилом, в том числе и протоном. С другой стороны, индуктивный эффект алкильного заместителя стабилизирует протонированную форму амина, уменьшая эффективный заряд на атоме азота. Отсюда можно сделать вывод о том, что с ростом числа алкильных заместителей у атома азота основность амина должна возрастать, что и наблюдается в действительности для газовой фазы и с некоторыми оговорками для растворов. Дело в том, что увеличения количества заместителей у атома азота приводит к заметному изменению (снижению) эффективности сольватации протонированной формы амина. В связи с этим третичные амины в растворе являются несколько более слабыми основаниями, чем вторичные.

Акцепторные заместители, связанные с атомом азота, напротив, снижают основность амина. Наиболее ярко это явление проявляется в том случае, когда заместитель является акцептором и по мезомерному эффекту. Так, амиды, которые можно рассматривать как ацильные производные аминов, вообще не обладают сколько-нибудь выраженной основностью. Причиной этого является сопряжение неподеленной пары электронов атома азота с π -системой карбонильной группы, что можно представить следующими резонансными структурами:



По той же причине ароматические амины являются более слабыми основаниями, чем алифатические. Следует отметить, что за-

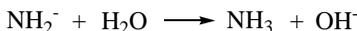
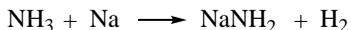
ряд в катионе анилина, образующемся в результате протонирования анилина локализован исключительно на атоме азота и, следовательно, в этом катионе отсутствует резонансная стабилизация.

N,N-Диметиланилин является несколько более сильным основанием, чем анилин. Объясните причину этого явления.

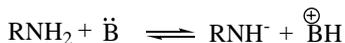
1,8-Бис(диметиламино)нафталин является очень сильным органическим основанием (см. таблицу на стр. 16). Подобные соединения называют «протонными губками». Объясните причину повышенной основности этого соединения.

Предскажите характер влияния заместителей в ароматической кольце молекулы анилина на его основность. Рассмотрите донорные и акцепторные заместители в различных положениях. Чем, кроме электронных эффектов, можно объяснить влияние объемных заместителей, расположенных в орто-положениях аминогруппы?

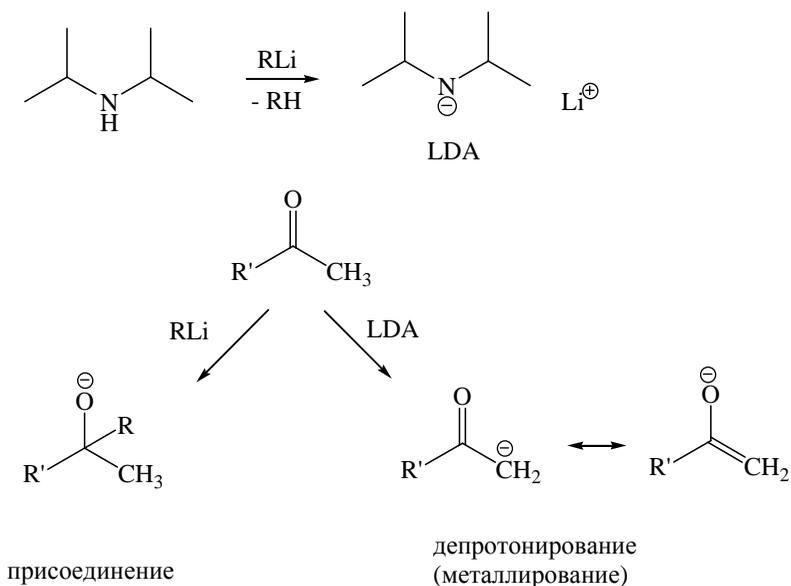
Амины, имеющие, по крайней мере, один протон у атома азота, обладают слабыми кислотными свойствами. Как вы помните, кислотность водородных соединений элементов внутри одного периода увеличивается слева направо, следовательно, связь N–H диссоциирует на протон и анион легче, чем связь C–H, но труднее, чем связь O–H, т. е. амины являются более слабыми кислотами, чем спирты, но более сильными, чем углеводороды. Аммиак, например, способен реагировать в некоторых условиях с металлическим натрием с образованием соли – амида натрия. Амид-анион является очень сильным основанием и количественно гидролизуется (протонируется) водой и спиртами.



Рассмотрим, как влияют заместители на кислотность связи N–H. Для адекватной оценки кислотности различных соединений необходимо сравнивать устойчивости соответствующих анионов. При этом заместители, стабилизирующие отрицательный заряд, повышают устойчивость и соответственно кислотность рассматриваемой молекулы, доноры проявляют обратный эффект.



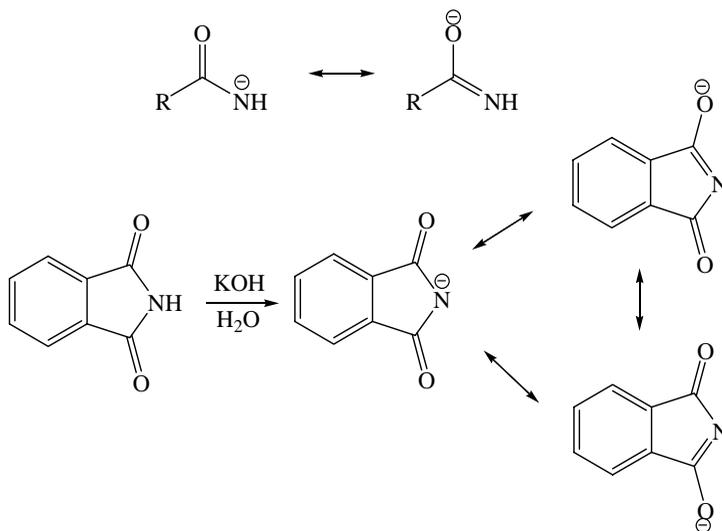
Таким образом, метиламин (метильная группа – донор электронов по индуктивному эффекту) является более слабой кислотой, чем аммиак, а диметиламин – более слабой кислотой, чем метиламин. Соответственно основность анионов изменяется в обратном порядке: $(\text{CH}_3)_2\text{N}^- > (\text{CH}_3)\text{HN}^- > \text{NH}_2^-$. Одним из самых сильных органических оснований, часто используемых в органическом синтезе, является диизопропиламид лития (LDA), который получают взаимодействием диизопропиламина с литийорганическими соединениями, например с фениллитием.



Изопропильные группы, с одной стороны, повышают основность аниона, будучи донорными заместителями, а с другой стороны, обеспечивают значительное пространственное экранирование анионного центра. Вследствие этого LDA является сильным основанием, но весьма слабым нуклеофилом, обеспечивающим возможность количественного превращения СН-кислот (например, карбонильных соединений, содержащих атомы водорода у α -углеродного атома) в анионы. При этом нуклеофильное присоединение этого основания по кратным связям не происходит.

НН-Кислотность аминогруппы всегда следует учитывать при планировании металлоорганического синтеза, поскольку невозможно синтезировать металлоорганическое соединение взаимодействием галогенпроизводного, в молекуле которого присутствует связь N–H, с металлом – магнием или литием. Реакцию присоединения металлоорганического соединения, например к карбонильному соединению, содержащему в составе молекулы связь N–H, осуществить можно, но следует помнить, что в первую очередь в этом случае будет происходить депротонирование аминогруппы, что потребует для завершения реакции присоединения использования соответствующего избытка металлоорганического соединения.

Акцепторные группы, присоединенные к атому азота, напротив, повышают НН-кислотность, поскольку способны стабилизировать образующийся при депротонировании анионный центр. Так, амиды, как отмечено выше, практически не обладают основными свойствами, но являются достаточно сильными НН-кислотами, что связано с резонансной стабилизацией соответствующего аниона (делокализацией отрицательного заряда).



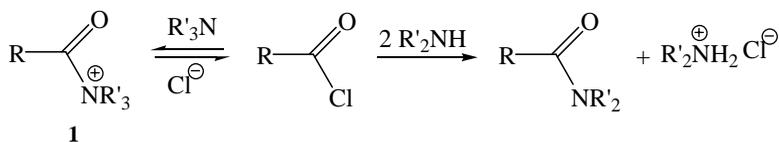
Две карбонильные группы в молекуле фталимида в еще большей степени стабилизируют отрицательный заряд, вследствие чего

это соединение является более сильной кислотой, чем вода, и получение фталимида калия, используемого в синтезе аминов по *Габриэлю*, можно проводить взаимодействием фталимида с едким кали в водном растворе.

1.1.2.2. Взаимодействие с электрофильными реагентами

1.1.2.2.1. Ацилирование

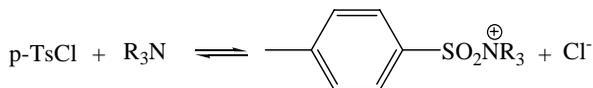
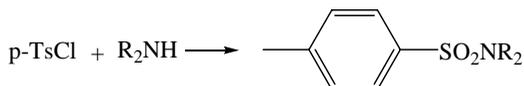
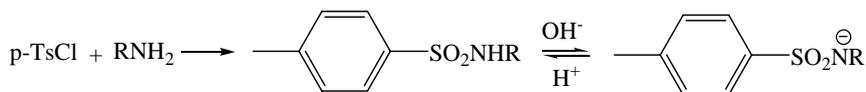
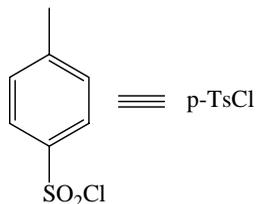
Первичные и вторичные амины реагируют с хлорангидридами карбоновых кислот с образованием амидов. Для полного расходования ангидрида (если он менее доступен) необходимо применять двукратный избыток амина, так как один эквивалент последнего превращается в гидрохлорид, не являющийся нуклеофилом. Ацилирование хлорангидридами ароматических карбоновых кислот, например хлористым бензоилом, часто проводят в водном растворе в присутствии щелочи (ацилирование по *Шоттен–Бауману*). Если амин является менее доступным, чем хлорангидрид, реакцию ацилирования проводят в присутствии органического основания, например третичного амина или пиридина, который связывает выделяющийся хлороводород в виде соли. Кроме того, третичный амин выполняет в этой реакции и функцию катализатора. Дело в том, что, будучи нуклеофилом, третичный амин также способен реагировать с хлорангидридом карбоновой кислоты, но эта реакция является обратимой, поскольку в образующейся при этом молекуле **1** находится еще более хорошая уходящая группа, чем хлор – аммонийная группа. Таким образом, **1** является более эффективным ацилирующим агентом, чем исходный хлорангидрид.



Амиды также легко образуются при взаимодействии первичных и вторичных аминов с ангидридами карбоновых кислот и несколько более медленно, но также в достаточно мягких условиях, при взаимодействии со сложными эфирами.

Сколько молей амида может быть получено в мягких условиях из одного моля уксусного ангидрида? Сколько молей амина следует использовать для полного расходования одного моля ангидрида?

Реакция с другим хлорангидридом – *пара*-толуолсульфохлоридом – служит методом разделения смесей первичных, вторичных и третичных аминов. Этот метод имеет определенную препаративную значимость, так как в синтезе аминов довольно часто образуются именно такие смеси.



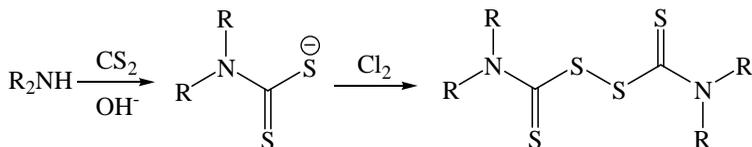
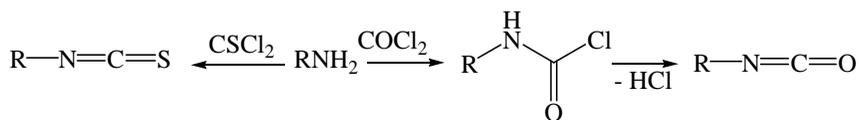
Первичный и вторичный амины при взаимодействии с *пара*-толуолсульфохлоридом образуют сульфамиды, третичные амины амидов не образуют и, следовательно, могут быть отделены.

Как можно выделить амин из смеси органических соединений?

Сульфамид, образующийся из первичного амина, содержит у атома азота протон, и, поскольку сульфогруппа является еще более сильным акцептором, чем карбонильная группа, сульфамид является достаточно сильной NH-кислотой, чтобы растворяться в водных растворах щелочей. Таким образом удастся разделить смесь сульфамидов, из которых исходные амины выделяют щелочным гидролизом.

Реакция ацилирования первичных аминов фосгеном – хлорангидридом угольной кислоты происходит несколько иначе. На пер-

вой стадии образуется продукт ацилирования – карбамоилхлорид – хлорангидрид карбаминовой кислоты, который при нагревании отщепляет молекулу хлороводорода с образованием изоцианата.



При взаимодействии сероуглерода с первичными и вторичными аминами образуются дитиокарбаматы, окисление которых хлором (в случае N,N-дизамещенных производных) приводит к тетраалкилтиурамдисульфидам. Тетраметилтиурамдисульфид (ТМТД, тиурам Д) используется при вулканизации резины, он очень токсичен для насекомых, в особенности для тараканов, но и для теплокровных это довольно сильный яд (канцероген).

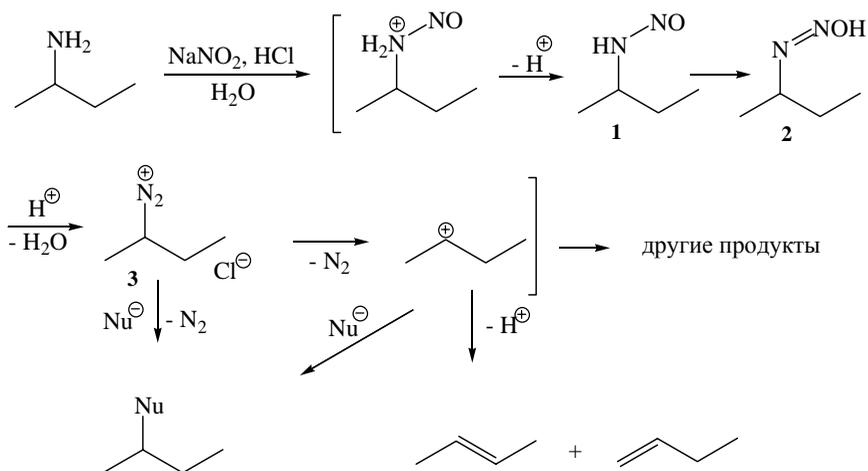
В 1946 г. в Англии было замечено, что в цехе по вулканизации резины рабочие плохо переносят спиртное. Было проведено исследование и найдено, что таким действием обладает тетраэтилтиурамдисульфид (тиурам Е). С тех пор тиурам Е используют в качестве препарата для борьбы с алкоголизмом («торпедо», «эспераль»). Прием этого препарата совместно с алкоголем вызывает очень сильную реакцию организма вплоть до смертельного исхода. Следует отметить, что соединения подобного строения содержатся в некоторых съедобных грибах, употребление которых в пищу совместно с алкоголем также может закончиться очень тяжелым отравлением.

Реакция первичных аминов с тиофосгеном приводит к изотиоцианатам.

1.1.2.2.2. Н и т р о з и р о в а н и е

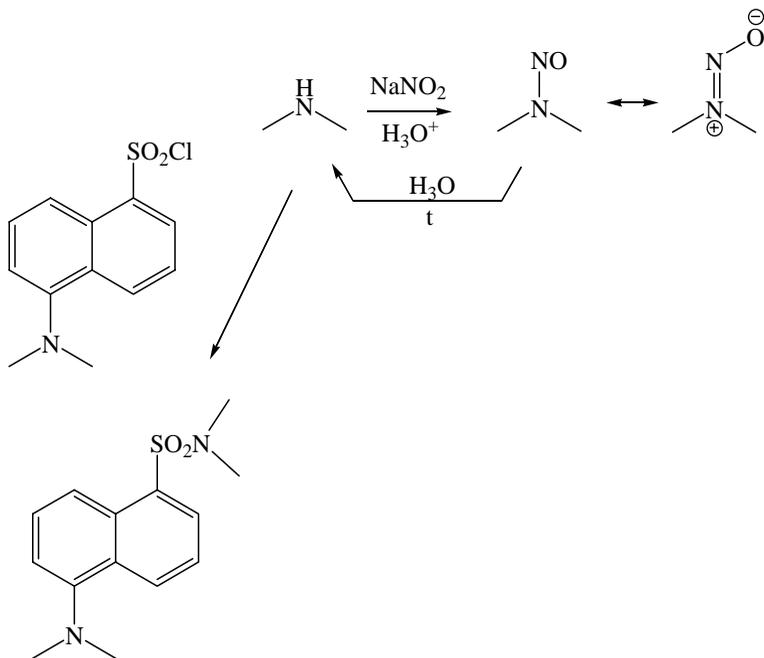
Строение продуктов реакции аминов с азотистой кислотой зависит от степени замещения атома азота. Так, при взаимодействии первичных аминов с азотистой кислотой образуются крайне неус-

тойчивые алифатические соли диазония. На первой стадии электрофил – нитрозоний-катион, атакует неподеленную пару электронов атома азота, и после отщепления протона образуется N-нитрозопроизводное **1**. Далее происходит перенос протона от атома азота к атому кислорода с образованием диазогидрата **2**. После протонирования атома кислорода в молекуле **2** происходит отщепление воды, приводящее к образованию крайне неустойчивого алифатического диазониевого катиона **3**. Катион **3** тут же разлагается либо при взаимодействии с растворителем (бимолекулярный процесс), либо мономолекулярно с выделением азота и образованием карбокатиона, который далее либо выбрасывает протон, давая алкен, либо реагирует с имеющимися в среде нуклеофилами, например с растворителем.



Предложите максимальное число продуктов, которые реально могут образоваться при взаимодействии бутиламина-1 с нитритом натрия и хлороводородом в водно-спиртовой среде (не менее 10).

При взаимодействии вторичных аминов с азотистой кислотой образуются N-нитрозоамины, например из диметиламина образуется N-нитрозодиметиламин.

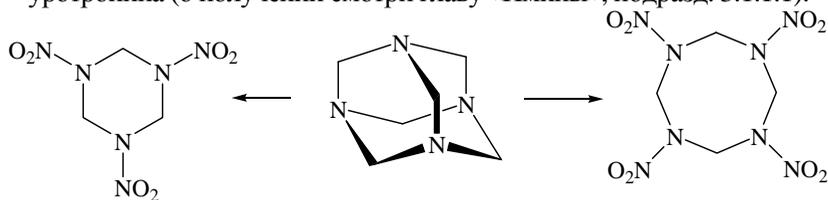


Необходимо отметить, что это соединение обладает очень высоким дипольным моментом вследствие заметного вклада резонансной структуры с разделенными зарядами. В результате этого N-нитрозодиметиламин обладает сравнительно высокой температурой кипения, хорошо растворим в воде, а метильные группы в его молекуле неэквивалентны (порядок связи азот-азот больше 1 и вращение вокруг нее затруднено). Физические свойства этого вещества таковы, что его весьма удобно использовать в качестве апротонного диполярного растворителя подобного диметилформамиду для проведения, например, реакций бимолекулярного нуклеофильного замещения, что в свое время и делали. До тех пор, пока не обнаружили, что все N-нитрозоамины, содержащие хотя бы один атом водорода у α -углеродного атома, включая N-нитрозодиметиламин, являются очень мощными канцерогенами – веществами вызывающими злокачественные новообразования. Сам N-нитрозодиметиламин сейчас используют в качестве эталона для оценки канцерогенности других веществ. Понятно, что это свойство N-нитрозоаминов делает их широкое использование не слишком привлекательным.

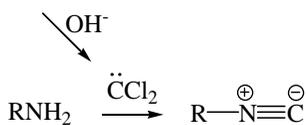
N-Нитрозамины могут образовываться в продуктах питания (рыба, мясо, птица) при копчении, в связи с чем их концентрация в продуктах строго контролируется. Одним из методов анализа является отделение суммы нитрозаминов и превращение их в соответствующие амины, что можно сделать благодаря обратимости реакции нитрозирования. Количества самих аминов в очень низких концентрациях (допустимых для примесного содержания нитрозаминов) определяется физическими методами с трудом. Поэтому взаимодействием смеси аминов с так называемым дансилхлоридом их превращают в соответствующие сульфамиды, которые обладают очень яркой и легко детектируемой флуоресценцией. О получении дансилхлорида смотри ниже (подразд. 1.2.2.2.).

Алифатические третичные амины также реагируют с азотистой кислотой, однако в этом случае образуется сложная смесь продуктов, включающая продукты распада связи C–N. Реакция нитрозирования третичных ароматических аминов описана в главе «Ароматические амины», подразд. 1.2.2.2.

Нитрование аминов в силу лабильности последних к окислению часто происходит с разрывом связей азот-углерод, хотя в некоторых случаях при этом образуются N-нитроамины. Эти соединения представляют интерес тем, что являются взрывчатыми и иногда находят применение в этом качестве. Примерами таких соединений являются тетрил (подразд. 1.2.2.2), гексоген и октаген. Последние два соединения образуются в различных условиях при нитровании одного и того же исходного соединения – уротропина (о получении смотри главу «Имины», подразд. 3.1.1.1).



В качестве электрофила по отношению к первичным аминам может выступать дихлоркарбен, который генерируют взаимодействием хлороформа со щелочью (*напишите механизм реакции образования дихлоркарбена*).

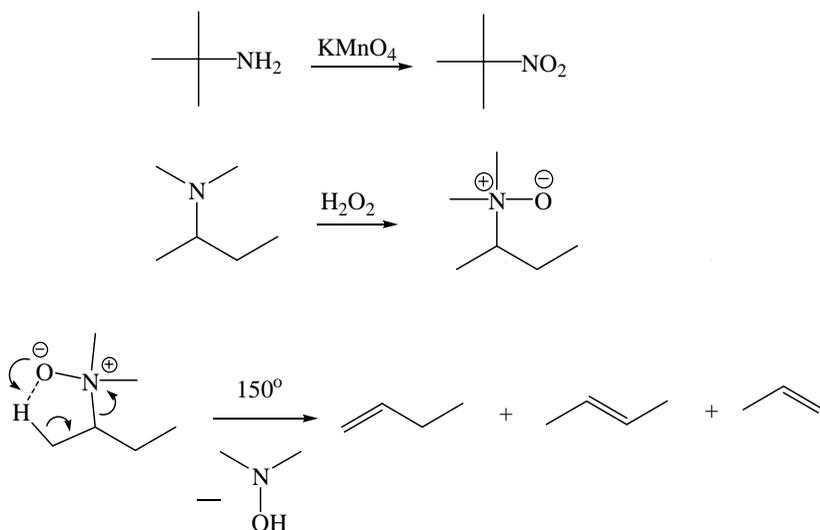


Образующиеся в этой реакции соединения называются изонитрилами,

они обладают очень сильным неприятным запахом, очень ядовиты. В свое время эту реакцию использовали как качественную для определения аминов (и хлороформа). При нагревании изонитрилы изомеризуются в нитрилы.

1.1.2.2.3. Окисление

Как алифатические, так и ароматические амины весьма лабильны по отношению к окислителям. Направление реакции существенным образом зависит как от структуры исходного амина, так и от природы окислителя. Перманганат калия окисляет первичные амины в нитросоединения. Эта реакция идет с высоким выходом только в том случае, когда аминогруппа находится у третичного атома углерода.

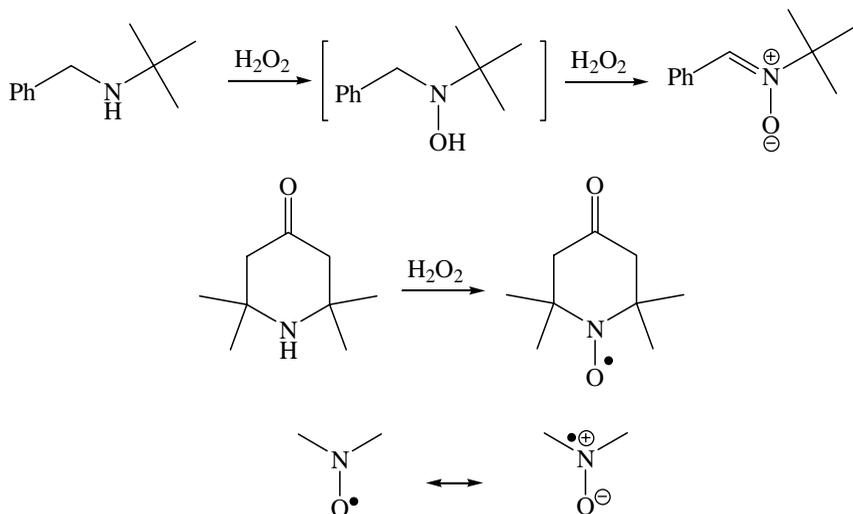


При окислении третичных аминов пероксидом водорода образуются N-окиси аминов. Эти соединения представляют интерес тем, что легко претерпевают термическое элиминирование по Коуну. Реакция происходит как синхронный процесс через циклическое переходное состояние, что исключает возможность скелетных перегруппировок, характерных для реакций элиминирования E_1 типа. Соотношение продуктов – статистическое: пропорционально коли-

честву атомов водорода у β -углеродного атома; *транс*-изомера образуется больше, чем *цис*-.

Какие еще реакции элиминирования происходят по сходному механизму?

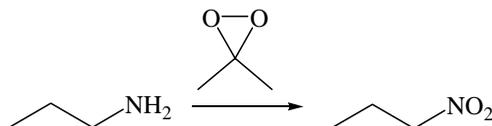
Глубина реакции окисление вторичных аминов в аналогичных условиях зависит от строения субстрата. При наличии хотя бы одного атома водорода у α -углеродного атома продуктом реакции окисления являются *нитроны* (разд. 3.2.3.). Реакция происходит через стадию образования N,N-дизамещенного гидроксилamina, выделить который в этих условиях, как правило, не удастся.



При отсутствии атомов водорода у α -углеродных атомов вторичного амина, в условиях реакции окисления пероксидом водорода образуются стабильные нитроксильные радикалы. На схеме приведено превращение 4-оксо-2,2,6,6-тетраметилпиперидина, известного под названием триацетонамин, в соответствующий стабильный радикал. Вообще радикалы, как вы знаете, очень реакционно-способные частицы, которые не только невозможно выделить, но зачастую даже зарегистрировать их образование. Радикал же, образующийся в обсуждаемой реакции, может быть выделен в свободном состоянии и храниться сколько угодно долго при комнатной температуре. Устойчивость подобных радикалов, называемых нит-

роксильными, связана с делокализацией неспаренного электрона по двум центрам – атому кислорода и азота. По сути, в этих молекулах реализуется трехэлектронная двухцентровая связь. Благодаря присутствию молекулам нитроксильных радикалов устойчивому парамагнетизму, эти вещества находят широкое применение в качестве, так называемых, спиновых меток и зондов (разд. 2.3.1, 3.2.3).

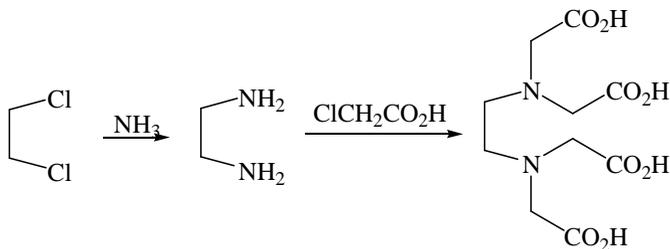
Триацетонамин образуется в некоторых условиях при взаимодействии ацетона с аммиаком и поэтому является весьма доступным соединением. Предложите схему образования этого соединения.



Первичные амины с аминогруппой у первичного и вторичного атома углерода могут быть окислены в нитросоединения действием диоксирана – соединения образующегося в некоторых условиях при взаимодействии ацетона с пероксидом водорода.

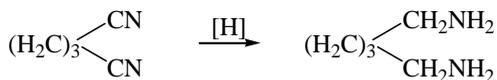
1.1.3. Некоторые практически важные алифатические амины

Этилендиамин получают в промышленном масштабе взаимодействием аммиака с дихлорэтаном, применяют в производстве фунгицидов, красителей, стабилизаторов латексов, эмульгаторов, пластификаторов и др., как отвердитель эпоксидных смол. При взаимодействии этилендиамина с хлоруксусной кислотой образуется этилендиаминтетрауксусная кислота, которую используют в качестве комплексона.



Эпоксидные клеи состоят из двух компонентов, которые смешивают перед употреблением. Один из компонентов – алифатический ди- или триамин, а второй содержит вещества с эпоксидными группами в составе молекулы. Укажите на примере этилендиамина и диэпоксидида гексадиена-1,5, каким образом при взаимодействии этих компонентов образуется полимер.

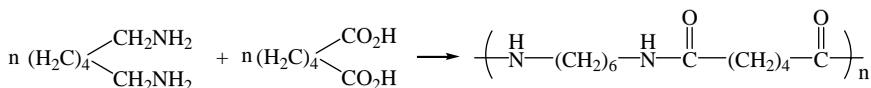
Кадаверин (от лат. *cadaver* – труп), 1,5-диаминопентан содержится в продуктах гнилостного распада белков. Ранее кадаверин относили к так называемым трупным ядам (птомаинам), однако ядовитость этого соединения относительно невелика. Кадаверин может быть синтезирован восстановлением динитрила глутаровой кислоты.



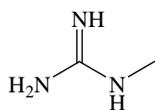
Путресцин (от лат. – разлагающийся) – 1,4-диаминобутан впервые обнаружен в продуктах гнилостного распада белков. Образуется при декарбоксилировании бактериями орнитина – аминокислоты. В тканях организма путресцин – исходное соединение в синтезе двух физиологически активных полиаминов – спермидина и спермина. Эти вещества наряду с путресцином, кадаверином и другими диаминами входят в состав рибосом, участвуя в поддержании их структуры.

Предложите метод синтеза путресцина из а) адипиновой кислоты; б) этилового спирта.

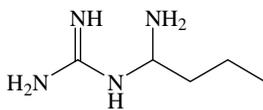
Гексаметилендиамин (1,6-диаминогексан) важнейший полупродукт в производстве полиамидного волокна, используется также как отвердитель эпоксидных смол. Мировое производство гексаметилендиамина достигает нескольких сотен тысяч тонн в год. Распространённый промышленный метод получения этого соединения – восстановление динитрила адипиновой кислоты водородом на катализаторах, чаще медно-кобальтовых. Поликонденсация гексаметилендиамина с адипиновой кислотой приводит к полиамиду, который называется нейлон-6,6 и широко используется в производстве синтетических волокон.



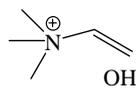
Птомаины (от греч. ptoma – труп) – группа азотсодержащих химических соединений, образующихся при гнилостном разложении (с участием микроорганизмов) белков мяса, рыбы, дрожжей. К птомаинам относят, главным образом, биогенные амины – путресцин, кадаверин, метилгуанидин, агматин (α -аминобутилгуанидин), неврин (гидроксид триметилвиниламмония), а также гистамин, тирамин, триптамин, образующиеся в организме в результате ферментативного декарбоксилирования соответствующих аминокислот.



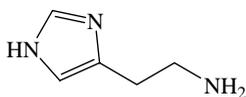
метилгуанидин



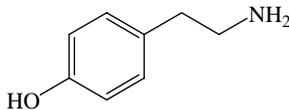
α -аминобутилгуанидин



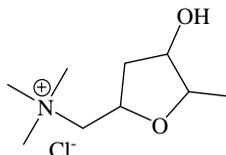
неврин



гистами



тирамин



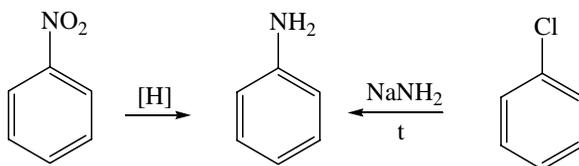
мускарин
хлорид

Ранее полагали, что птомаины являются действующим началом трупного яда, однако позже было показано, что токсичность большинства этих аминов невелика за исключением неврина, который близок по действию на организм человека к мукарину (один из основных алкалоидов красного мухомора). Ядовитость же продуктов гниения белков обусловлена наличием в них, помимо птомаинов сильных бактериальных токсинов. Почти все птомаины – нормальные продукты жизнедеятельности животных и человека, некоторые из них найдены в свободном состоянии в грибах, пивных дрожжах, высших растениях, продуктах питания (сыр).

1.2. Ароматические амины

1.2.1. Методы синтеза

Основным методом синтеза ароматических аминов (анилинов) является восстановление соответствующих нитропроизводных – доступных благодаря возможности прямого введения нитрогруппы в ароматическое кольцо (реакция электрофильного нитрования). Так, нитробензол можно превратить в анилин восстановлением некоторыми металлами (железо, олово) в кислой среде, водородом на катализаторе (никель Ренея, палладий, платина). Следует отметить, что нитрогруппа одна из наиболее легко восстанавливаемых функциональных групп в условиях каталитического гидрирования. Так, гидрирование нитробензола в анилин происходит в присутствии палладия на угле при нормальном давлении и комнатной температуре.

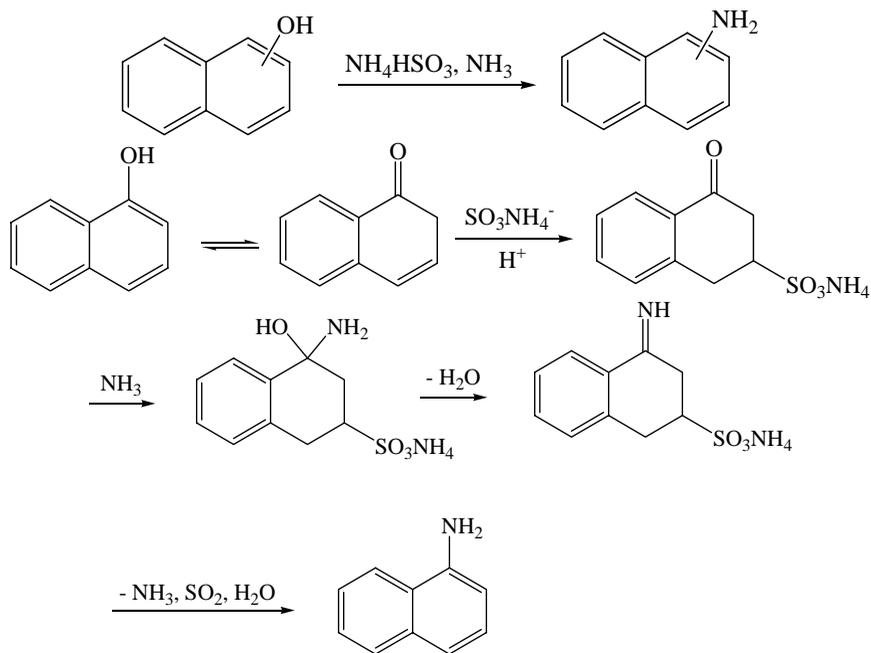


В настоящее время не столько препаративное, сколько историческое значение имеет восстановление нитрогруппы в аминогруппу сульфидом аммония по *Зинину* – в свое время это был первый приемлемый промышленный способ синтеза анилина. Восстановление нитробензолов можно проводить гидразином в присутствии никеля Ренея.

мета-Динитробензол восстанавливается гидросульфидом натрия в *мета*-нитроанилин.

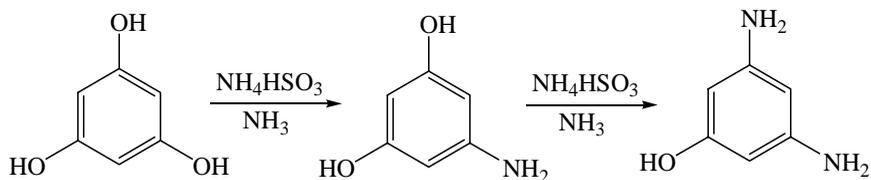
Альтернативным методом синтеза анилина является взаимодействие хлорбензола с амидом натрия. Реакция происходит в весьма жестких условиях и применима только для простейших арилгалогенидов. Кроме того, следует учитывать, что эта реакция протекает по аринному механизму через промежуточное образование дегидробензола и, следовательно, аминогруппа в продукте реакции может оказаться не у того атома углерода, у которого находился атом хлора.

Для синтеза нафтиламинов может быть использована реакция *Бухерера*, заключающаяся во взаимодействии нафтолов с водным раствором сульфита или гидросульфита аммония при 130–150 °С.



Возможность протекания реакции связана с тем, что нафтолы существуют в виде keto-енольной таутомерной смеси и ключевая стадия реакции – нуклеофильное присоединение аммиака по кратной связи карбонильной группы в кетонной таутомерной форме.

Следует отметить, что многоатомные фенолы, для которых также характерно keto-енольное таутомерное равновесие, способны вступать в реакцию *Бухерера*, что приводит к формальному замещению гидроксигрупп на аминогруппы.

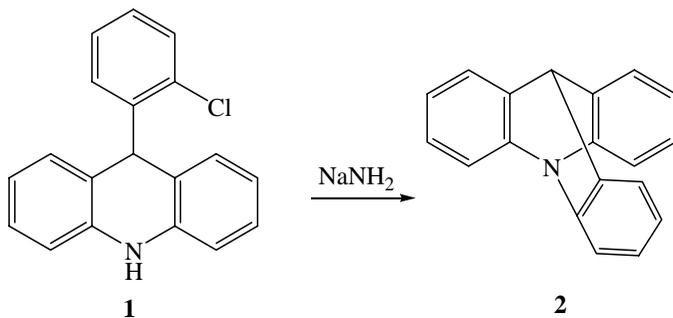
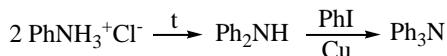


В заключение отметим, что существуют методы прямого введения аминогруппы в ароматическое кольцо – реакции электрофильного аминирования, которые протекают при действии на полиалкилбензолы гидросиламино-О-сульфо кислоты, а также неорганических азидов в присутствии хлороводорода и кислот Льюиса.

1.2.2. Свойства ароматических аминов

1.2.2.1. Основные свойства

Как отмечено выше в подразд. 1.1.2.1, основность ароматических аминов понижена в результате сопряжения неподеленной пары электронов атома азота с ароматическим кольцом и отсутствием резонансной стабилизации протонированной формы амина. В том случае, когда эта пара электронов выведена из сопряжения, как, например, в молекуле 2,6-диметил-N,N-диметиланилина, основность заметно возрастает.



Дифениламин, который образуется при нагревании гидрохлорида анилина, и в еще большей степени, трифениламин, который синтезируют взаимодействием дифениламина с йодбензолом в присутствии меди, являются очень слабыми основаниями.

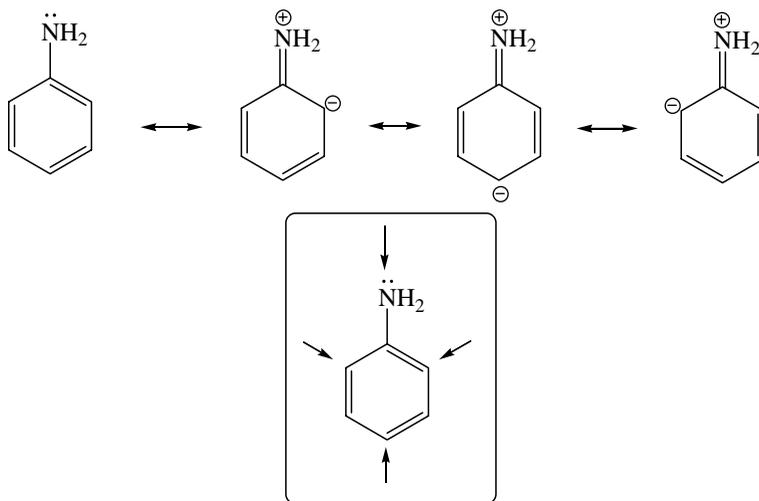
Предложите механизм термической реакции гидрохлорида анилина, приводящей к дифениламину.

Какова роль меди в синтезе трифениламина из дифениламина и йодбензола?

При взаимодействии вещества **1** (смотри схему выше) с амидом натрия образуется соединение **2**. Что вы можете сказать о его основности? Свой ответ поясните.

1.2.2.2. Реакции с электрофильными реагентами

Атака электрофила по молекуле анилина может происходить по нескольким положениям. Во-первых, это неподеленная пара электронов, находящаяся на атоме азота. Кроме того, поскольку эта пара электронов находится в сопряжении с бензольным кольцом, электронная плотность с атома азота в определенной степени делокализована и в бензольном кольце (соответственно она уменьшается на атоме азота), то есть в *орто*- и *пара*-положениях бензольного кольца анилина электронная плотность повышена.

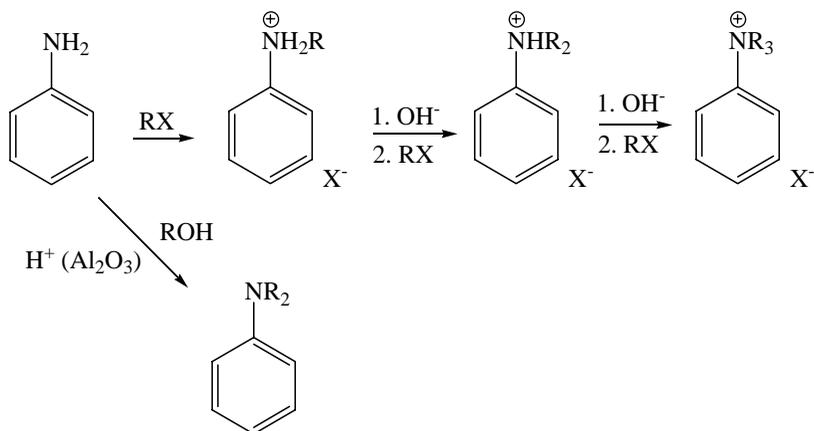


Возможные направления электрофильной атаки

В условиях кинетического контроля электрофильная атака, например протонирование, происходит по положению с максимальной электронной плотностью – по атому азота. Процесс, идущий по π -системе кольца, происходит, очевидно, с большим трудом (имеет большую энергию активации) по той причине, что в этом случае происходит нарушение ароматичности системы при образовании σ -

комплекса. Таким образом, в реакциях анилина с электрофильными реагентами во всех случаях следует в первую очередь ожидать образования продуктов электрофильной атаки по атому азота, и только в том случае, если эти продукты оказываются неустойчивыми в условиях проведения реакции, выделяются продукты, являющиеся результатом электрофильной атаки в кольцо.

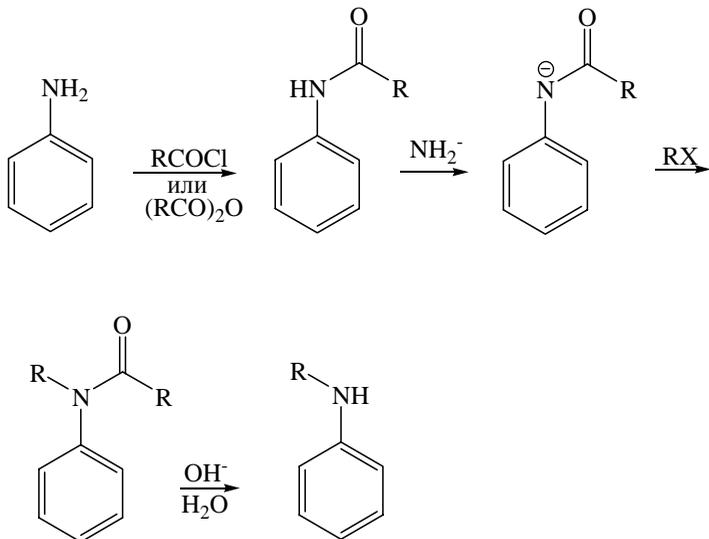
Так, алкилирование анилина и его производных алкилгалогенидами происходит исключительно по атому азота с образованием преимущественно моно-*N*-алкилированных анилинов. Тот факт, что алкилирование ароматических аминов происходит более селективно, чем алифатических, связан с более низкой нуклеофильностью этих соединений, вызванной сопряжением неподеленной пары атома азота с π -системой ароматического кольца. Применение избытка алкилгалогенида в присутствии основания, например карбоната кальция, позволяет получать ди- и триалкилированные производные.



Для алкилирования анилина с образованием *N,N*-диалкиланилинов может быть использована кислотнo-катализируемая реакция с низшими спиртами. Предложите механизм этой реакции.

Попытки алкилирования анилина алкилгалогенидами в присутствии избытка кислот Льюиса в условиях реакции Фриделя-Крафтса не приводят к образованию продуктов *C*- или *N*-алкилирования. Объясните, в чем причина этого явления.

Ацилирование производных анилина галогенангидридами или ангидридами карбоновых кислот при наличии хотя бы одного протона у атома азота также происходит по атому азота. Реакция происходит без катализатора – кислоты Льюиса, и приводит исключительно к продукту моно-N-ацилирования.



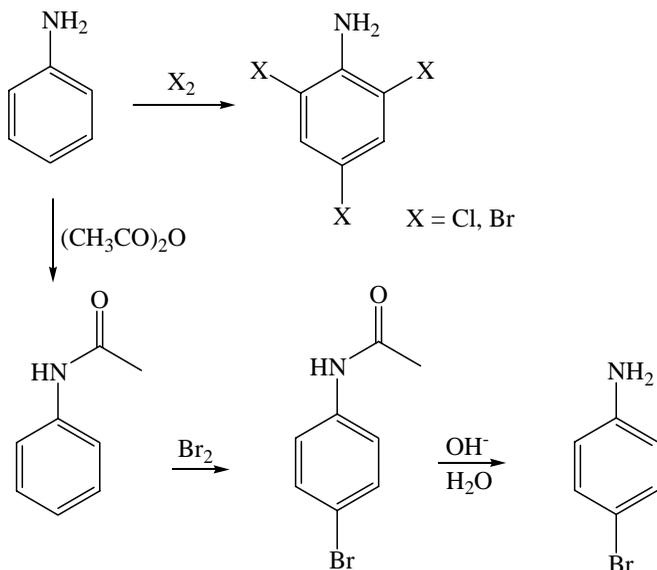
Объясните, почему в этих условиях не происходит повторное ацилирование образующегося ацетамидного производного действием избытка ацилирующего реагента.

Полученное ацетамидное производное при наличии протона у атома азота обладает повышенной NH-кислотностью (подразд. 1.1.2.1.) и под действием сильных оснований, например амида натрия, превращается в анион. Последний способен реагировать только с одним молем алкилгалогенида с образованием N-алкилированного ацетамидного производного, которое, будучи по сути амидом, гидролизуется, например, в щелочной среде, давая исключительно продукт моноалкилирования исходного анилина без примеси продуктов полиалкилирования.

Галоидирование анилина и его производных происходит при действии галогенов (хлора, брома) и не требует катализатора. Более того, поскольку аминогруппа является исключительно сильным до-

норным заместителем, даже в очень мягких условиях удастся получить только 2,4,6-тригалогенанилины. Для получения моногалогенпроизводного необходимо понизить донорные свойства аминогруппы в молекуле ароматического амина превращением его в ацетамидное производное (использовать *ацильную защиту*).

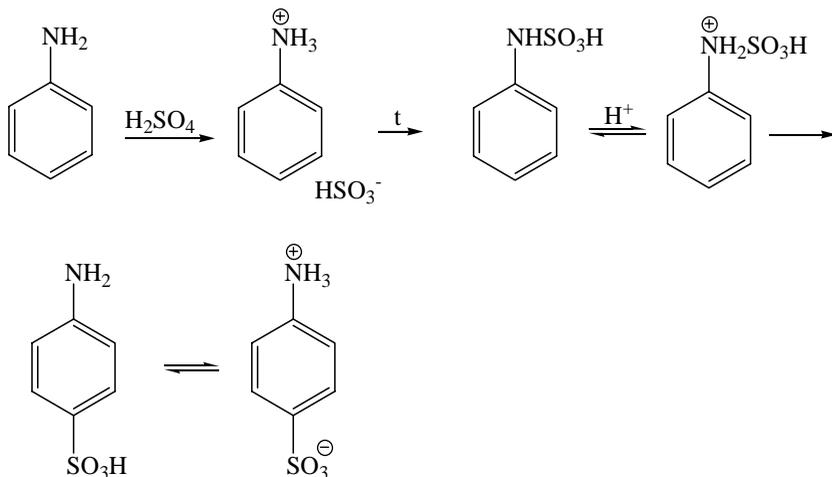
Охарактеризуйте ацетамидную группу с точки зрения ее электронного влияния на π -систему ароматического кольца в сравнении с аминогруппой.



Таким образом, для получения 4-броманилина анилин превращают в ацетанилид взаимодействием с уксусным ангидридом, далее ацетанилид бромруют бромом без катализатора и на последней стадии проводят гидролиз ацетамидной группы – «снимают защиту с аминогруппы».

Реакция сульфирования анилина происходит при действии концентрированной серной кислоты в достаточно жестких условиях. При смешении реагентов в первую очередь происходит протонирование аминогруппы и образуется соль – кислый сульфат анилина. Эту соль нагревают при высокой температуре (порядка 200 °С). Полагают, что при этом первоначально происхо-

дит образование продукта сульфирования по атому азота – образуется продукт кинетического контроля. Очевидно, реакция вообще происходит потому, что в смеси присутствует хотя бы незначительное количество непротонированной формы анилина, поскольку только она может выступать в роли нуклеофила. Далее происходит кислотнo–катализируемая перегруппировка, приводящая к миграции сульфогруппы в кольцо с образованием *сульфаниловой кислоты*.

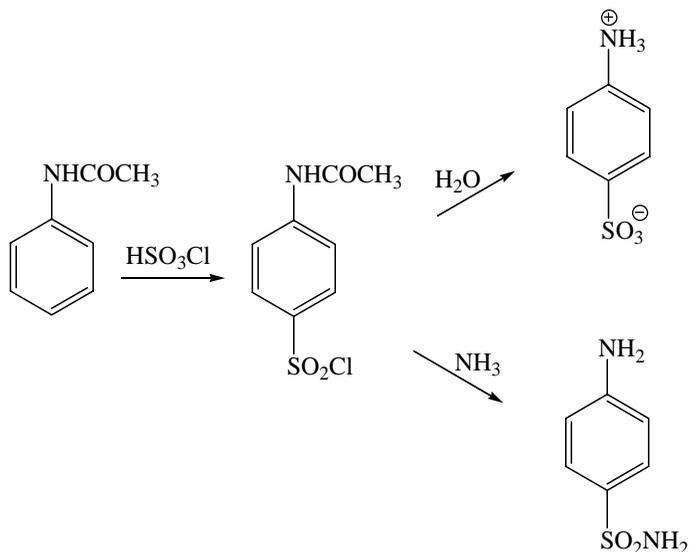


Иной способ получения сульфаниловой кислоты заключается во взаимодействии ацетанилида с хлорсульфоновой кислотой, которое происходит в мягких условиях с образованием соответствующего сульфохлорида. Последующий гидролиз приводит к сульфаниловой кислоте. При взаимодействии этого сульфохлорида с аммиаком происходит образование амида сульфаниловой кислоты, известного под названием «белый стрептоцид» – одного из первых синтетических антимикробных препаратов.

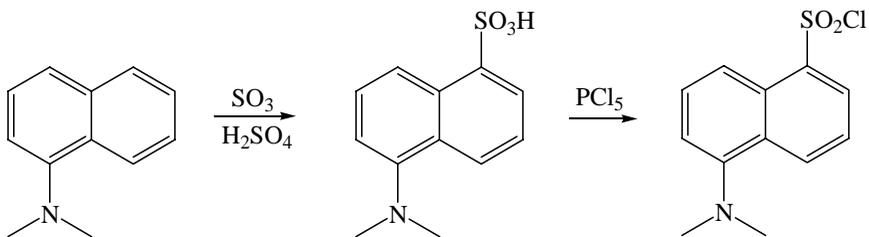
Укажите механизм реакции, приводящей к превращению ацетамидной группы в аминогруппу под действием аммиака.

Биологическая активность сульфаниламида обуславливается близостью его структуры к структуре *para*-аминобензойной кислоты – необходимому фактору роста микроорганизмов, при отсутствии которого они не могут размножаться. Основной меха-

низ действия сульфаниламида и родственных ему сульфамидных препаратов – конкуренция с *para*-аминобензойной кислотой за связывание с определёнными ферментами в микробной клетке. В результате взаимодействия сульфаниламида с ферментами бактерии теряют способность синтезировать необходимый им витамин – фолиевую кислоту и осуществлять другие превращения веществ, которые протекают с участием *para*-аминобензойной кислоты.

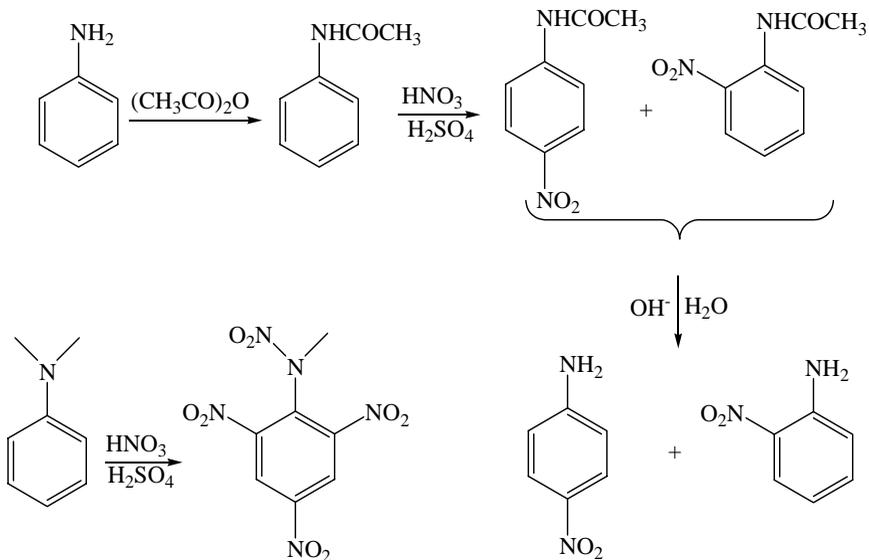


При взаимодействии α -диметиламинонафталина с олеумом происходит реакция сульфирования по положению 5. Последующее взаимодействие полученной сульфокислоты с пятихлористым фосфором приводит к соответствующему сульфохлориду, известному под названием дансилхлорид, который используется для превращения аминов во флуоресцирующие производные (подразд. 1.1.2.2.2).



Предложите метод получения α -диметиламинонафталина из нафталина и объясните направление реакции его сульфирования.

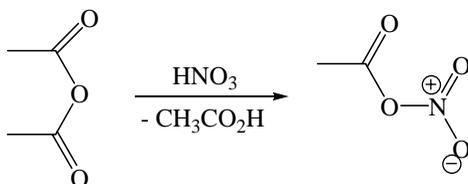
Амины, в том числе и ароматические, весьма чувствительны к окислению, а азотная кислота является сильным окислителем, поэтому нитрование анилина осуществить невозможно. В данном случае также необходимо использование защитной ацильной группы. Нитрование ацетанилида происходит при действии нитрующей смеси и приводит к смеси *орто*-изомера (10 %) и *пара*-изомера (90 %).



Следует отметить, что нитрование ацетанилида смесью азотной кислоты с уксусным ангидридом приводит к обратному соотноше-

нию изомеров – *орто*-изомера образуется 70 %. Последующий щелочной гидролиз приводит к смеси *орто*- и *пара*-анилинов.

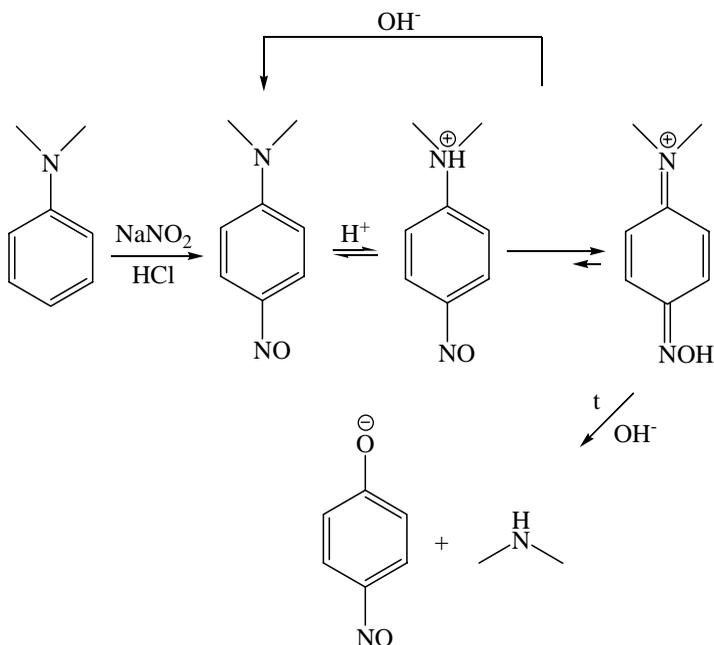
Вообще при нитровании смесью азотной кислоты и уксусного ангидрида последний выступает не просто как растворитель – происходит его взаимодействие с азотной кислотой с образованием ацетилнитрата – смешанного ангидрида уксусной и азотной кислот. Такие условия нитрования используются для активных аренов (содержащих сильные донорные заместители) и гетероаренов, таких как π -избыточные гетероциклы (Резников В.А., Штейнгарц В.Д., методическое пособие Гетероциклические соединения. Новосибирск: НГУ, 2000). Преимущество этой нитрующей системы заключается в том, что при взаимодействии уксусного ангидрида с азотной кислотой образуется нитрующий реагент – ацетилнитрат и слабая уксусная кислота, что позволяет использовать эту смесь для нитрования соединений, чувствительных к кислотам.



При нитровании N,N-диметиланилина в ароматическое кольцо входит три нитрогруппы, а диметиламиногруппа превращается в N-нитрометиламиногруппу. Образующееся соединение называется тетрил и является сильным взрывчатым веществом.

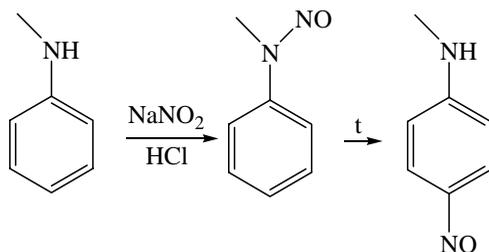
Нитрозоний-катион является слабым электрофилом, но поскольку диалкиламиногруппа является сильным донором электронов, при взаимодействии, например, диметиланилина с азотистой кислотой происходит нитрозирование, которое идет в *пара*-положение с образованием нитрозопроизводного. Поскольку реакция происходит в кислой среде, то продукт образуется в виде соли, которая существует в хиноидной таутомерной форме.

Объясните, почему реакция нитроирования в кислой среде происходит именно в пара- а не в мета-положение, ведь протонированная аминогруппа является мета-ориентантом.



Нейтрализация этой соли приводит к свободному основанию – 4-нитрозо N,N-диметиланилину. Следует отметить, что при нагревании этой соли в водном растворе происходит образование диметиламина и *para*-нитрозофенола. Это превращение можно рассматривать как способ получения диметиламина без примесей других аминов.

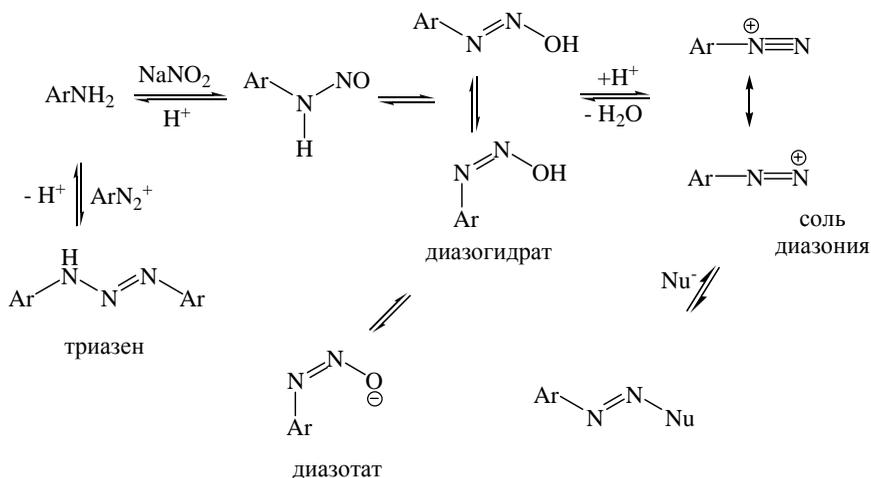
Нитрозирование моно-N-замещенных анилинов азотистой кислотой приводит к образованию N-нитрозопроизводного – продукта кинетического контроля, который при нагревании изомеризуется в *para*-замещенный изомер.



1.2.2.3. Соли арилдiazония

1.2.2.3.1. Получение солей diaзония

При нитрозировании первичных ароматических аминов происходит образование ароматических солей diaзония.



В действительности образование солей diaзония в этой реакции включает довольно большую систему равновесных процессов, зависящих от условий проведения реакции. Первая стадия реакции – обратимое образование малоустойчивого N-нитрозопроизводного в результате электрофильной атаки нитрозоний-катиона по атому азота и последующего отщепления протона. Скорость реакции, очевидно, пропорциональна концентрации нитрозоний-катиона и свободного (непротонированного) амина. При этом чем выше кислотность среды, тем выше концентрация нитрозоний-катиона и ниже концентрация непротонированного амина. Следовательно, оптимальная величина кислотности среды для проведения реакции зависит от основности исходного амина – чем она ниже, тем более кислую среду целесообразно использовать. Но эта стадия является обратимой и при повышении температуры реакционной смеси равновесие сдвигается в сторону исходных веществ. В ту же сторону смещается равновесие в очень кислых средах. Далее происходит изомеризация нитрозосоединения в диазогидрат. Необходимо отме-

тять, что эти соединения существуют в растворе в виде смеси двух изомеров, отличающихся положением заместителей относительно связи $N = N$. В недостаточно кислой среде диазогидраты могут диссоциировать на протон и соответствующий анион – диазотат. В более кислой среде происходит протонирование атома кислорода и отщепление молекулы воды с образованием резонансно-стабилизированного диазониевого катиона. Эта реакция также обратима – в недостаточно кислой среде возможен обратный процесс. В присутствии некоторых анионов, например ацетат-аниона, соли диазония могут образовывать ковалентные диазотаты – соединения с ковалентной связью азот–анион. И наконец, катион диазония, будучи по своей природе электрофильной частицей, способен реагировать с исходным непротонированным амином с образованием триазена. Эта реакция также является обратимой и в сильнокислой среде происходит распад триазена на исходные компоненты – соль диазония и амин. Подводя итог сказанному выше, следует сделать вывод, что оптимальными условиями для проведения реакции является кислая среда (рН среды тем меньше, чем ниже основность исходного амина) и при пониженной температуре (обычно 0–5 °С). Обычно реакцию проводят в воде, используя в качестве среды ~ 10 % соляную, реже серную кислоту.

Альтернативным методом получения солей диазония в неводной среде является взаимодействие солей ароматических аминов, обычно гидрохлоридов, с эфирами азотистой кислоты, например амилнитритом; реакцию проводят в растворе спирта.

Соли диазония, как правило, являются неустойчивыми соединениями, существующими в растворе при пониженной температуре. Несколько более устойчивыми являются борфториды солей диазония, как правило, малорастворимые в воде, которые выделяют добавлением к реакционной смеси борфтористоводородной кислоты. Однако при нагревании кристаллических борфторидов диазония они разлагаются со взрывом. Относительно устойчивой в кристаллическом состоянии является соль диазония, получаемая из сульфаниловой кислоты. Это соединение представляет собой внутреннюю соль.

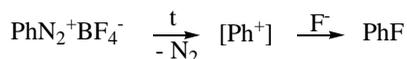
Как вы думаете, с чем связана большая устойчивость ароматических солей диазония по сравнению с алифатическими производными?

1.2.2.3.2. Реакции солей диазония с выделением азота

Хотя соли арилдиазония и малоустойчивы, они часто применяются в качестве интермедиатов в органическом синтезе. Прежде, чем использовать раствор соли диазония в синтетических целях, обычно избавляются от возможного избытка азотистой кислоты. С этой целью в реакционную смесь прибавляют мочевину.

Продуктами реакции мочевины с азотистой кислотой являются азот, вода и диоксид углерода. Предложите схему, по которой протекает эта реакция.

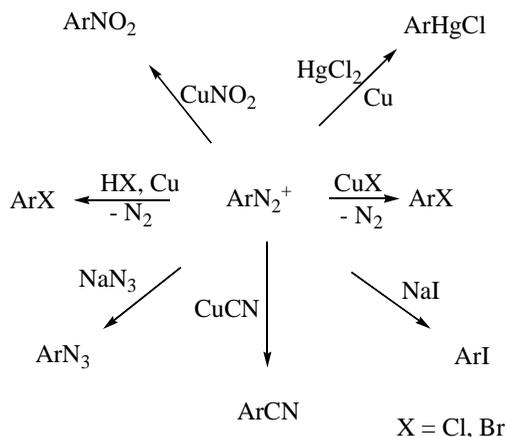
Реакция Шимана заключается в термоллизе борфторидов диазония, приводящем к образованию арилфторидов. Поскольку, как указано выше, соли диазония при нагревании взрываются, нагревают не чистый борфторид, а его смесь с песком. Условия реакции достаточно жесткие и поэтому в нее можно вводить только соли диазония, не содержащие в молекуле лабильных функциональных групп. Полагают, что реакция протекает через стадию образования фенильного катиона, который далее захватывает фторид-анион с образованием продукта.



Является ли фенильный катион ароматическим соединением? Что вы можете сказать о его устойчивости?

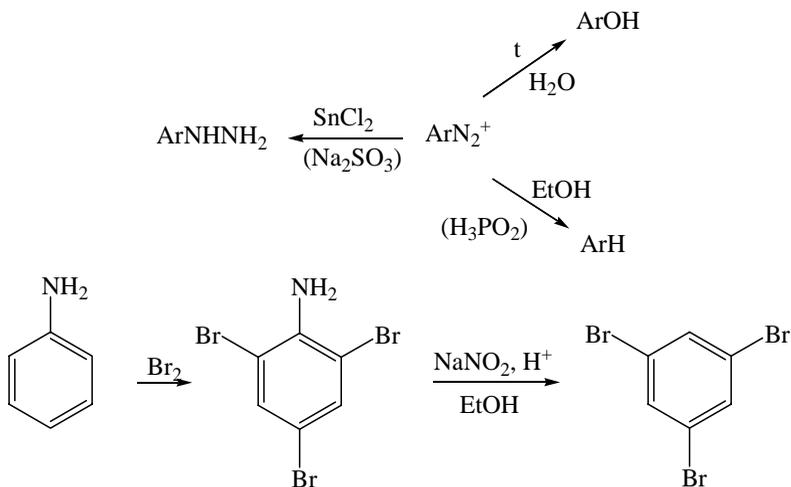
Для замены диазониевой группы на хлор или бром используют реакцию Зандмейера или Гаттермана. В реакции Зандмейера соль диазония (водный раствор) реагирует с соответствующим галогенидом одновалентной меди, а при проведении реакции Гаттермана к раствору соли диазония в соответствующей кислоте – соляной или бромоводородной прибавляют восстановленную медь, выступающую в качестве катализатора. По какому именно механизму происходит реакция в каждом случае сказать затруднительно – возможен

как гетеролитический (с образованием фенильного катиона), так и гомолитический (радикальный) путь реакции.



Для получения иодбензолов и азидобензолов катализатор не требуется, соответствующие продукты образуются при взаимодействии соли диазония с неорганическими йодидами или азидами. При взаимодействии солей диазония с нитритом меди (I) или с цианидом меди (I) образуются нитропроизводные и нитрилы соответственно. Реакция с хлоридом ртути (II) происходит в присутствии меди и приводит к ртутьорганическим соединениям.

Соли арилдиазония восстанавливаются под действием этилового спирта или H_3PO_2 , что позволяет удалить диазониевую группу из ароматического кольца, заменив ее атомом водорода. Это обстоятельство позволяет использовать в синтезе производных бензола активирующее действие аминогруппы, а потом ее удалять. Например, 1,3,5-трибромбензол можно синтезировать исходя из анилина – на первой стадии проводят реакцию бромирования, приводящую к триброманилину, который далее вводят во взаимодействие с водно-спиртовым раствором нитрита натрия в кислой среде. При этом вначале происходит образование соли диазония, которая восстанавливается в условиях реакции с образованием целевого продукта с высоким выходом.

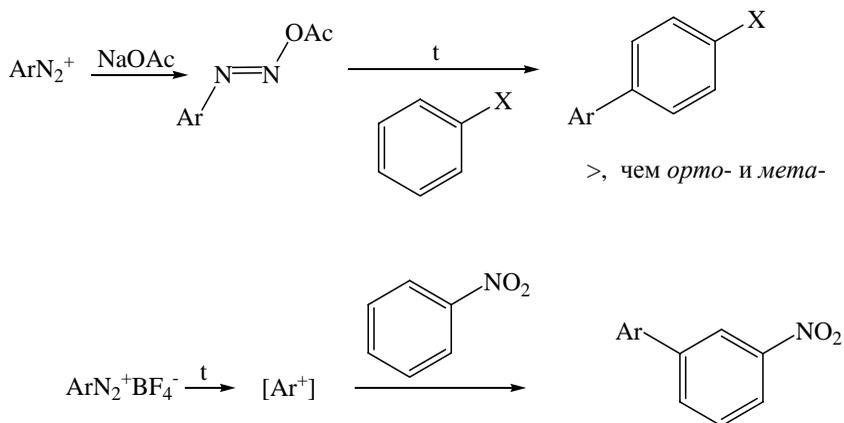


Взаимодействие солей арилдиазония с двухлористым оловом или сульфитом натрия приводит к арилгидразинам.

При нагревании водного раствора соли диазония происходит образования фенола, что также позволяет синтезировать полизамещенные производные бензола с «неудобным» для синтеза расположением заместителя.

Предложите метод синтеза мета-хлорфенола исходя из бензола и неорганических реагентов.

Соли диазония могут быть использованы в синтезе несимметричных бифенилов. Как отмечено выше, ацетат-ион способен образовывать при взаимодействии с солями диазония ковалентные диазоацетаты, при нагревании которых происходит их гомолитический распад с образованием арильных радикалов. Если этот процесс проводить в присутствии замещенных бензолов, то образуется смесь несимметричных бифенилов, причем независимо от характера заместителя в бензольном кольце *пара*-изомер является преобладающим, что указывает именно на гомолитический характер процесса (реакция Гомберга).

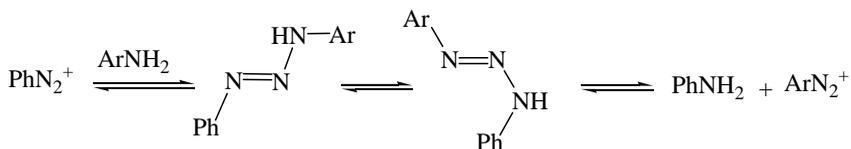


В отличие от этого, термолиз борфторидов арилдиазония, как отмечалось ранее, приводит к гетеролитическому распаду с образованием арильных катионов. При проведении этой реакции в присутствии нитробензола происходит образование почти исключительно *мета*-изомера.

1.2.2.3.3. Реакция азосочетания

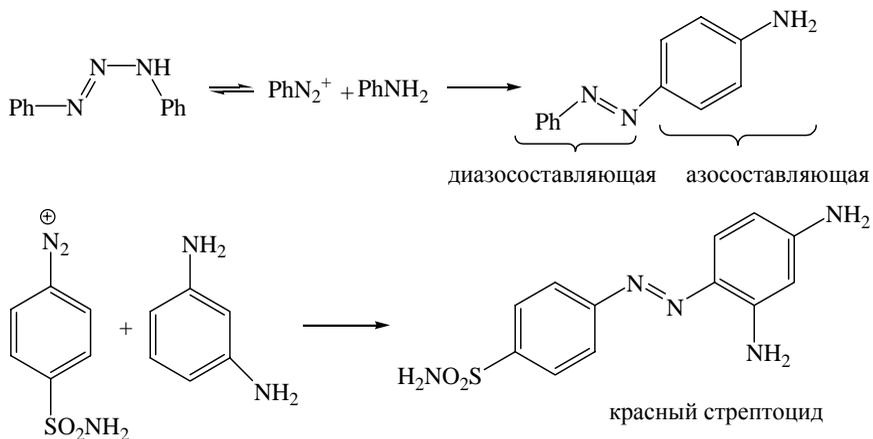
Соли арилдиазония являются слабыми электрофильными реагентами и вступают в реакцию электрофильного замещения только с активными аренами с образованием азосоединений. Соли фенилдиазония способны реагировать только с аренами, содержащими в кольце гидрокси- или аминогруппы. Образующиеся азосоединения обладают интенсивной окраской, зависящей от характера заместителя, и используются в качестве красителей (азокрасители).

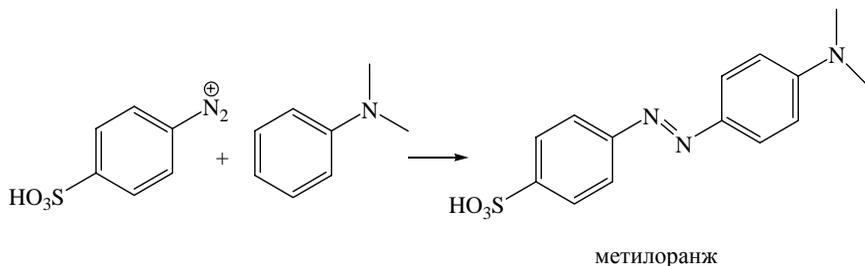
В случае взаимодействия соли диазония с незамещенным по атому азота производным анилина, более быстро происходит реакция по атому азота с образованием триазена (продукт кинетического контроля). Но поскольку в кислой среде (в которой и проводится превращение) эта реакция обратима, начинает образовываться азосоединение – продукт электрофильной атаки по ароматическому кольцу (продукт термодинамического контроля). Процесс образования азосоединения является необратимым, поэтому в подходящих условиях триазен не выделяется вовсе, а азосоединение образуется с высоким выходом.



Однако в том случае, когда среда недостаточно кислая, триазен может накапливаться в заметной концентрации, а это соединение способно существовать в виде двух таутомерных форм, отличающихся положением кратной связи. Следовательно, наряду с исходной солью диазония в реакционной смеси может появиться и иная соль диазония из ариламина, который планировалось использовать в качестве субстрата, что в итоге приведет к смеси продуктов – изомерных азосоединений. Это обстоятельство диктует строгое соблюдение оптимальных условий (рН среды) проведения реакции.

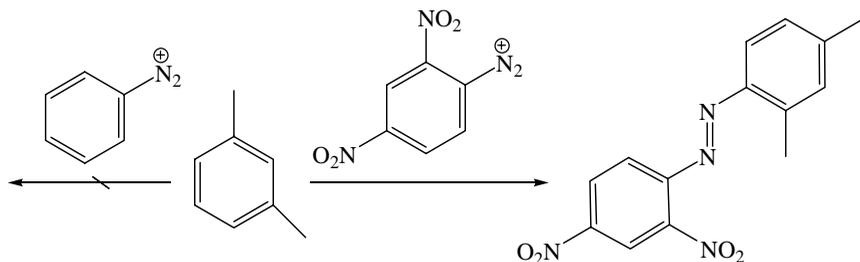
При планировании синтеза азосоединения следует помнить о том, что соли диазония реагируют только с активированными аренами и потому *диазосоставляющая* – фрагмент молекулы азосоединения, происходящий из соли диазония соединяется с *азосоставляющей* – фрагментом, имеющим свое происхождение из более активного арена. Диазониевый катион имеет довольно значительный объем, вследствие чего *пара*-изомера (если *пара*-положение не занято), всегда образуется значительно больше, чем *орто*-изомера.



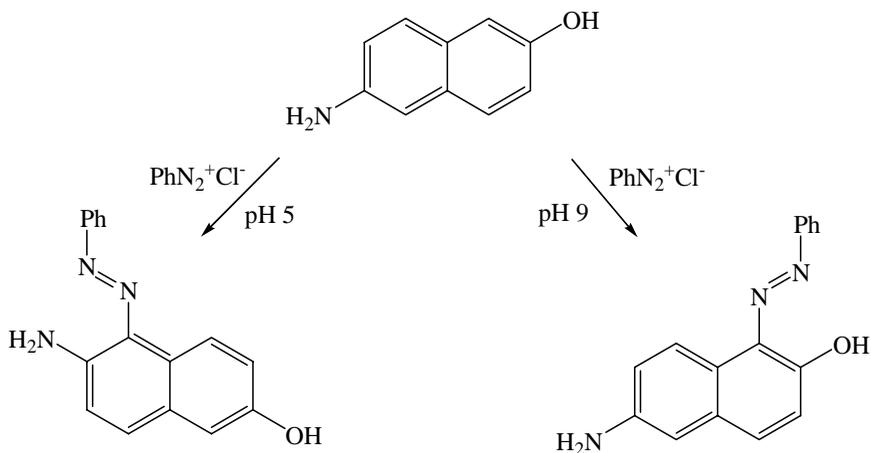


Могут ли приведенные на схеме выше азосоединения – красный стрептоцид (пронтозил) и метилоранж (гелиантин) быть получены из других азо- и диазосоставляющих, почему?

Следует отметить, что активность соли диазония как электрофила зависит от характера заместителей в бензольном кольце – донорные заместители снижают, а акцепторные, особенно расположенные в *орто*- и *пара*-положениях, увеличивают реакционную способность. Так, 2,4-динитрофенилдиазонийхлорид, в отличие от фенолдиазонийхлорида, вступает во взаимодействие с *мета*-ксилолом с образованием азосоединения.

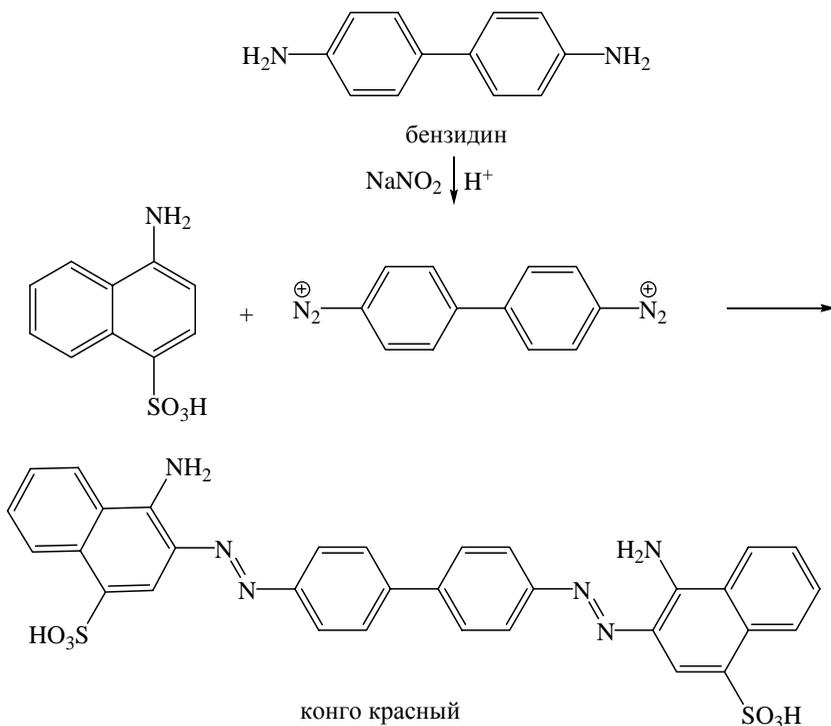


В синтезе азокрасителей можно управлять не только реакционной способностью диазосоставляющей, вводя акцепторные заместители в ароматический остов соли диазония, но и активностью субстрата. Для примера рассмотрим реакцию 6-амино-2-нафтола с фенолдиазонийхлоридом.

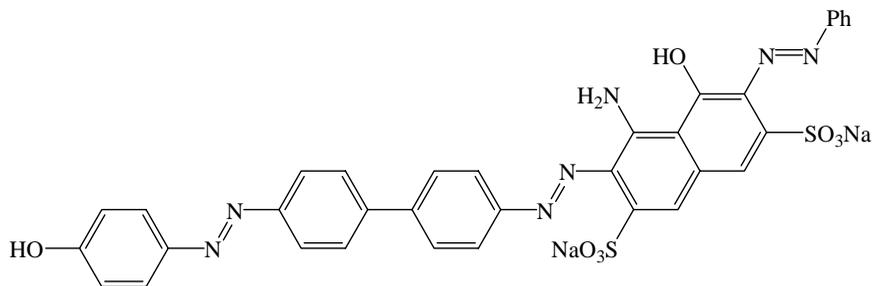


Аминогруппа является более сильным донором электронов, чем гидроксигруппа, поэтому в том случае, когда величина рН реакционной смеси такова, что аминогруппа находится преимущественно в непротонированной форме, именно она и направляет реакцию в то кольцо, в котором она находится. С другой стороны, депротонированная гидроксигруппа заметно более сильный донор электронов, чем аминогруппа и, если проводить реакцию в условиях, когда в растворе присутствует заметная концентрация депротонированной формы 6-амино-2-нафтола, реакция идет в другом направлении – в *орто*-положение к гидроксигруппе. Понятно, что превращение нафтола в анион может происходить только при достаточно высоких значениях рН, в которых соли диазония разлагаются (смотри выше). Поэтому для проведения рассматриваемой реакции применяют обратный порядок смешения реагентов – к щелочному раствору исходного нафтола прибавляют кислый раствор соли диазония.

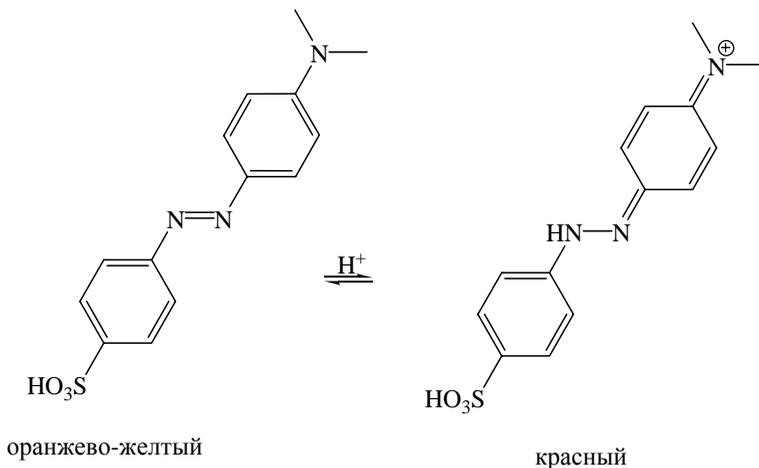
По количеству азогрупп в составе молекулы эти соединения подразделяют на *моно-* *бис-*, *трис-*азокрасители и т. д. Приведенные выше азосоединения относятся к моноазокрасителям. Примером бисазокрасителя является известный кислотно-основной индикатор Конго красный, в синтезе которого используется бис-соль диазония, синтезируемая из 4,4'-диаминодифенила (бензидина), о синтезе которого смотри разд. 2.3.2.



Примером трис-азокрасителя является, так называемый, прямой зеленый 1, структура которого приведена ниже. Предложите «схему сборки» (и условия каждой из стадий, качественно) этого соединения из необходимых блоков.



Простейшие моноазокрасители обычно окрашены в желтый, оранжевый или красный цвет. Увеличение числа азогрупп, замена фенильных групп нафтильными и увеличение числа гидроксильных и аминогрупп приводят к углублению цвета. По строению и характеру взаимодействия с текстильными материалами азокрасители разделяют на основные, кислотные, прямые, протравные, холодного крашения, активные и др. В молекуле основных азокрасителей присутствует аминогруппа, кислотных – одна или несколько сульфогрупп; последние применяют для крашения шёлка и шерсти. В больших количествах производят прямые азокрасители, используемые для окрашивания хлопчатобумажных материалов. Обычно это полиазокрасители на основе бензидина, α -нафтиламина и его сульфокислот. К протравным красителям относят азокрасители, которые с ионами Fe^{3+} , Cr^{3+} и др. образуют на волокне нерастворимые, прочно удерживаемые волокнами комплексы. Для активных азокрасителей характерно образование химической связи с волокном. Такие азокрасители отличаются высокой прочностью к водным и другим обработкам. Некоторые азокрасители в тонкодисперсном состоянии используют в качестве пигментов в полиграфии, но главным образом азокрасители применяют для крашения текстильных материалов, кожи, бумаги, резины и некоторых полимерных материалов.



Азокрасители, содержащие в составе молекулы amino- или гидроксигруппы, например метилоранж и Конго красный (см. выше), часто обладают свойствами кислотно-основных индикаторов.

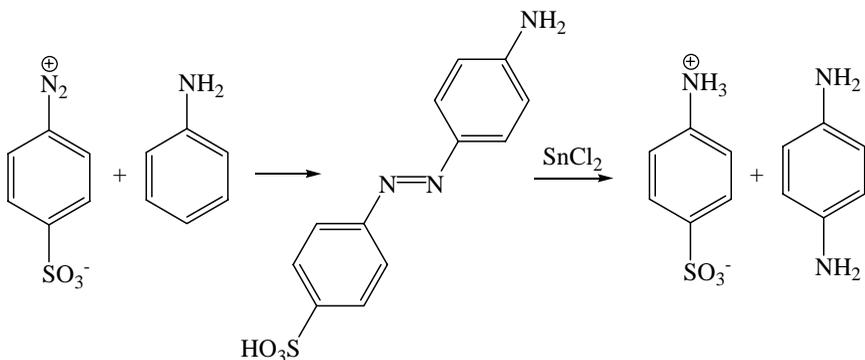
Нейтральные молекулы метилоранжа придают раствору оранжево-желтый цвет, который в результате протонирования переходит в красный, соответствующий хиноидной структуре. Этот переход наблюдается в интервале рН 4.4–3.1.

Изобразите структуру протонированной формы красителя Конго красный, отвечающую за изменение его окраски с красной на синюю.

Красный стрептоцид (пронтозил) был одним из первых противомикробных препаратов. Экспериментируя, немецкий врач Герхард Домагк вводил мышам, зараженным стрептококком, различные вещества и наблюдал за реакцией. Несмотря на все его усилия, грызуны погибали через несколько часов после заражения. Успехов не удавалось добиться в течение пяти лет. Затем вдруг мыши, которым был введен пронтозил, остались живы, в то время как все остальные животные контрольной группы погибли. Так были открыты сульфаниламидные препараты. Домагк за свои исследования получил Нобелевскую премию.

Как выяснилось позже, пронтозил сам по себе не обладает антибактериальной активностью. В результате преобразований в организме он превращается в сульфаниламид, который и воздействует на микробные клетки. Собственно сульфаниламид был синтезирован еще в 1908 г. как предшественник устойчивых азокрасителей, и в течение долгого времени никто не догадывался о его антимикробном действии.

В заключение отметим, что реакцию азосочетания в некоторых случаях удобно использовать для введения аминогруппы в ароматическое кольцо, поскольку при восстановлении азосоединений различными восстановителями, например двуххлористым оловом, образуется смесь аминов. Далее приведена одна из возможных схем синтеза *para*-фенилендиамина, который ранее применяли в качестве цветного проявляющего вещества в фотографии.



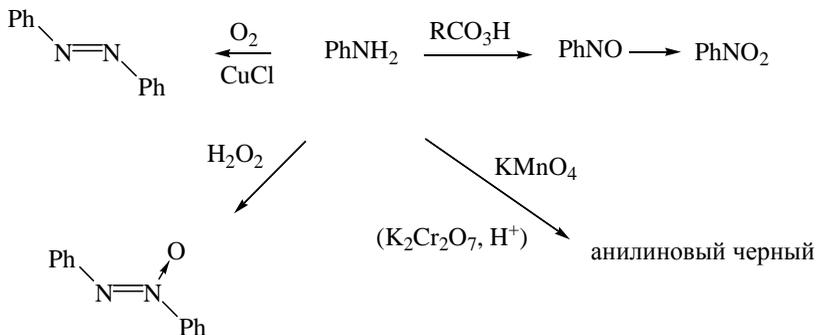
Предложите метод разделения сульфаниловой кислоты и парафенилендиамина.

Предложите метод синтеза α -амино- β -нафтола из нафталина и необходимых реагентов.

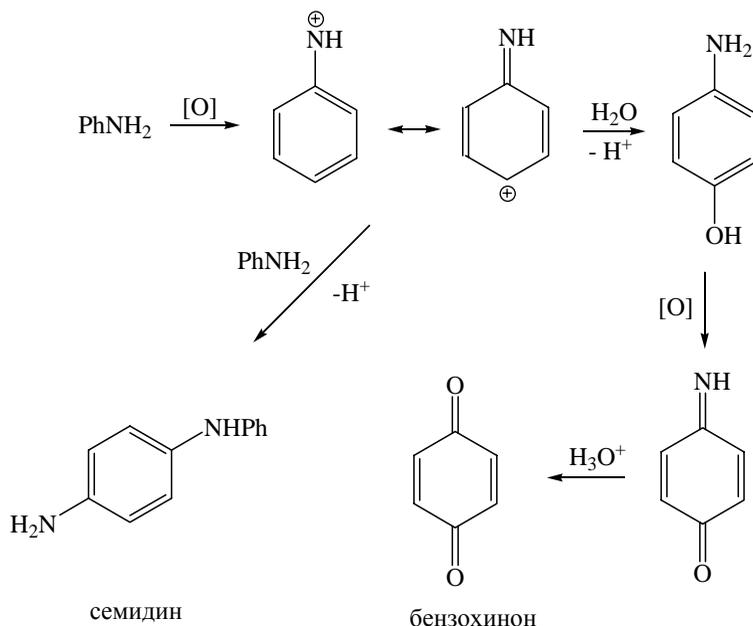
1.2.2.3.4. Реакции окисления ароматических аминов

Как отмечено выше, амины достаточно лабильны по отношению к окислителям. Строение продуктов окисления существенным образом зависит от структуры субстрата и природы окислителя. Так, при окислении анилина карбоновыми надкислотами может быть получен нитрозобензол и далее – нитробензол. Окисление анилина кислородом воздуха в присутствии однохлористой меди приводит к азобензолу, а при окислении пероксидом водорода образуется азоксибензол.

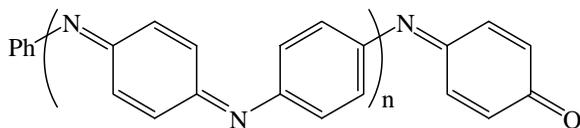
Может ли азобензол быть синтезирован с использованием реакции азосочетания?



Окисление анилина перманганатом или бихроматом калия в кислой среде приводит к сложной смеси продуктов, из которой в некоторых условиях с небольшим выходом могут быть выделены бензохинон и семидин.



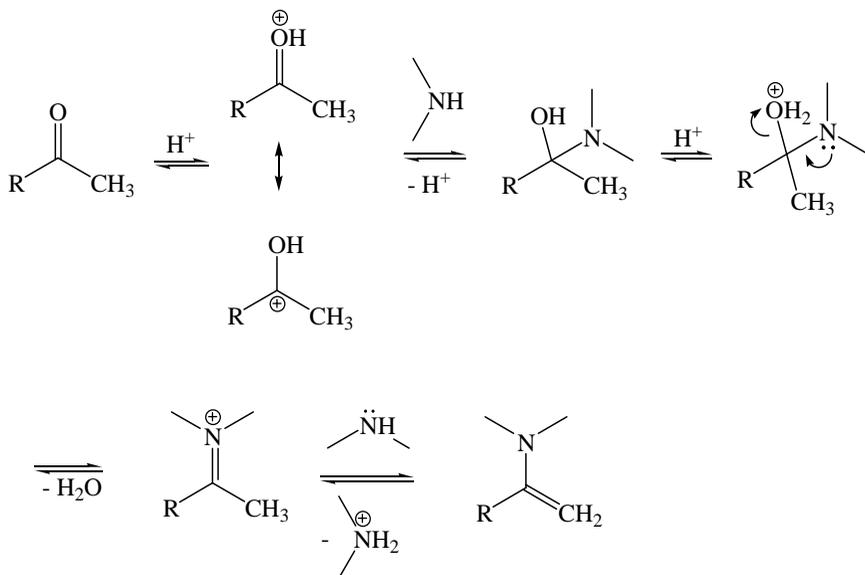
Однако главным образом в этих условиях образуется краситель, так называемый анилиновый черный, представляющий собой смесь полимерных продуктов, не установленной до конца структуры. Один из способов окрашивания лабораторной мебели в черный цвет, очень устойчивый к действию различных химических реагентов, включал пропитку дерева вначале гидрохлоридом анилина, а затем раствором бихромата калия, хлората калия или хлорного железа.



Выше приведена одна из возможных полимерных структур, входящих в состав красителя анилинового черного. Предложите схему образования этого полимера.

1.3. Енамины

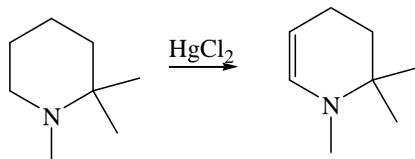
Енамины – соединения, в которых аминогруппа присоединена непосредственно к кратной связи $C = C$. Их можно рассматривать как азотистые аналоги эфиров енолов. Эти соединения синтезируют взаимодействием карбонильных соединений с вторичными аминами в присутствии каталитических количеств кислоты.



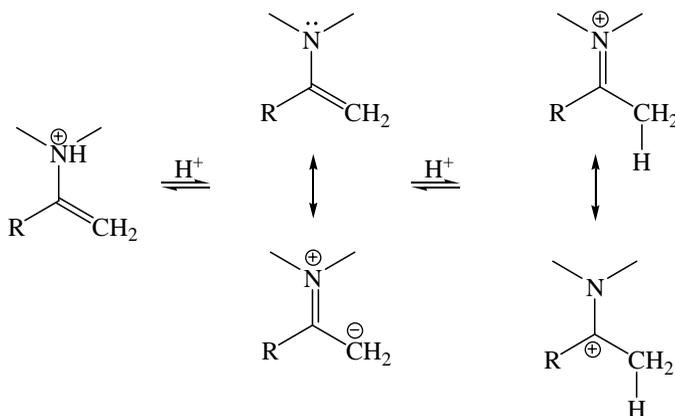
На первой стадии происходит протонирование атома кислорода карбонильного соединения, приводящее к повышению нуклеофильности атома углерода, связанного с атомом кислорода. Далее следует присоединение амина с образованием геминального аминокарбинола, протонирование атома кислорода и отщепление молекулы воды. На последней стадии происходит отрыв протона от α -углеродного атома иминиевой соли под действием исходного амина, приводящее к енамину. Следует отметить, что все стадии процесса

являются обратимыми, поэтому для завершения реакции необходимо удаление воды из реакционной смеси.

Еще одним способом получения енаминов является окисление третичных аминов двухлористой ртутью.

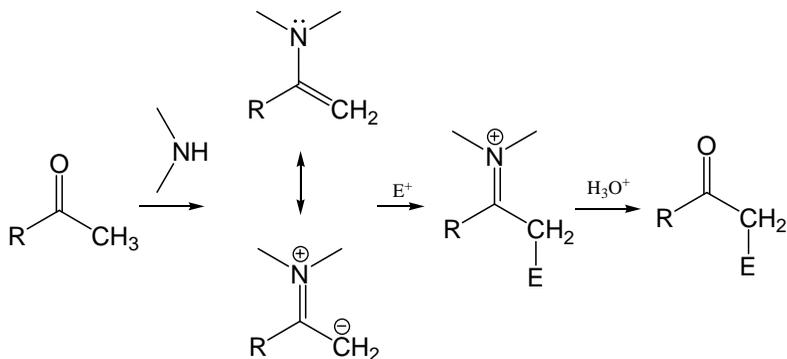


Енамины устойчивы в щелочной среде, а в кислой легко гидролизуются с образованием карбонильного соединения и амина. Енамины являются более сильными основаниями, чем алифатические амины. Кинетически протонирование происходит по атому азота, на котором локализована большая электронная плотность, однако термодинамически этот процесс является невыгодным, поскольку приводит к тому, что пара электронов на атоме азота выводится из сопряжения с кратной связью $C = C$. Более энергетически выгодным является протонирование по β -атому углерода, на котором также локализован частичный отрицательный заряд. Предпочтительность этого направления протонирования объясняется делокализацией заряда в образующемся катионе по двум центрам – атомам азота и углерода, образующим связь $C = N$. Эффективная стабилизация катиона и есть причина, по которой енамины обладают повышенной основностью по сравнению с алифатическими аминами.



Енамины гидролизуются по схеме, аналогичной схеме гидролиза эфиров енолов в мягких условиях. На основании представлений о механизме этих реакций дайте объяснение легкости ее протекания.

Интерес к енаминам продиктован в первую очередь тем, что они обладают высокой реакционной способностью по отношению к электрофилам, причем, как и в случае протонирования, продуктами термодинамического контроля (которые обычно и являются продуктами реакции) являются соединения, образующиеся в результате электрофильной атаки по β -углеродному (енаминовому) атому. Как отмечено выше, енамины легко гидролизуются в кислой среде, в связи с чем для синтеза α -замещенных производных карбонильных соединений удобно использовать енамины в качестве интермедиатов. Общая схема синтеза включает получение енамина (по сути – активирование исходного карбонильного соединения и, в каком-то смысле защита карбонильной группы, смотри ниже), проведение модификации и гидролиз.

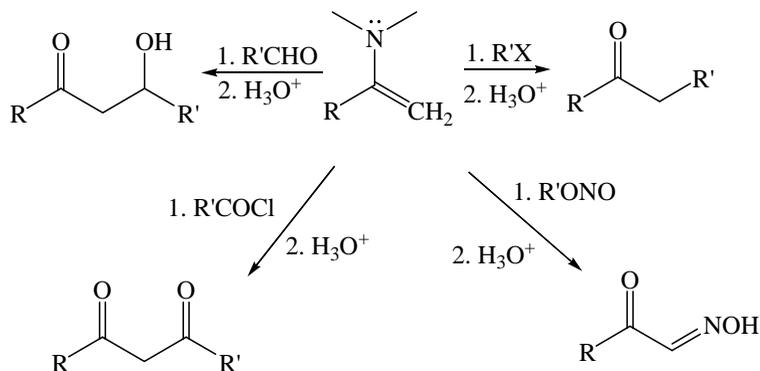


Ниже приведены некоторые примеры синтеза карбонильных соединений с использованием енаминов.

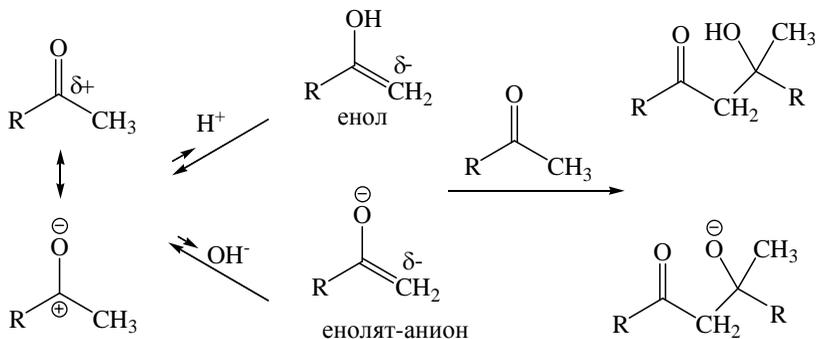
При нитровании енаминов и последующем гидролизе в кислой среде енаминная группа гидролизуетс значительно быстрее оксимной группы. Объясните причину такого различия в реакционной способности.

В принципе, указанные на схеме превращения, хотя и в несколько иных условиях, можно проводить с использованием и непосредственно карбонильных соединений. Преимущество исполь-

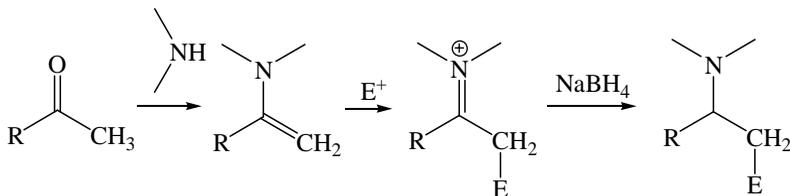
зования енаминов заключается в том, что как алкилирование, так и реакции конденсации и многие другие превращения карбонильных соединений проводят в условиях, способствующих реакциям конденсации карбонильных соединений самих с собой, и эти продукты самоконденсации часто выступают в качестве побочных, а иногда и основных продуктов реакции.



Дело в том, что, для того чтобы могла произойти электрофильная атака по α -углеродному атому в карбонильном соединении, необходимо превращение последнего в енольную форму, которая и выступает в роли нуклеофила. Как правило, полностью превратить карбонильное соединение в енол (или енолят-анион) не удастся, вследствие чего в реакционной среде присутствует небольшое количество нуклеофила (енола или енолят-аниона) наряду с высокой концентрацией исходного карбонильного соединения, способного выступать в роли электрофила.



Описываемые превращения относятся к реакциям конденсации альдольного типа, и они являются весьма важным инструментом для построения углерод-углеродных связей, однако они в значительной мере затрудняют проведение перекрестных реакций с иными электрофилами. В отличие от этого, в случае енаминов в реакционной среде отсутствуют какие-либо иные электрофилы кроме тех, которые планируется вовлечь в превращение. В этом и заключается преимущество использования енаминов.



Протонированная форма енамина – иминиевая соль, содержит очень полярную связь C = N, к которой легко происходит нуклеофильное присоединение, например гидрид-аниона. Поэтому иминиевые соли очень легко восстанавливаются комплексными гидридами металлов, например борогидридом натрия, что позволяет получать β -замещенные амины.

2. НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

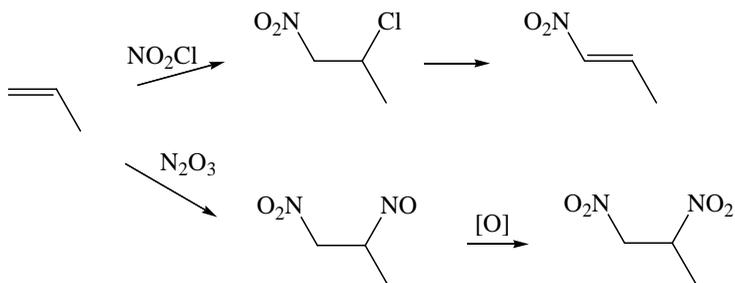
2.1. Алифатические нитросоединения

2.1.1. Методы получения

Промышленным методом получения нитросоединений является парофазное нитрование алканов действием 50–70 % HNO_3 при 400–700 °С в реакторе проточного типа, обеспечивающем время контакта реагентов ~ 2 с, либо действием N_2O_4 при 250–600 °С. Эти реакции происходят по свободно-радикальному механизму аналогично радикальному галоидированию. Активным радикалом в этом процессе является NO_2^\bullet . Это означает, что таким методом можно получать только простейшие нитроалканы и обычно образуется смесь изомеров.

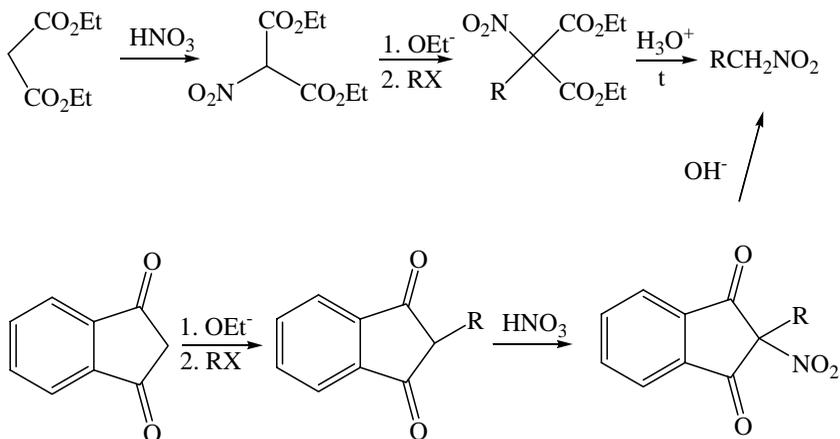
При взаимодействии алкенов с нитрилхлоридом образуются винциальные нитрохлорпроизводные, которые можно превратить в

α,β -ненасыщенные нитросоединения действием оснований. *Объясните региоселективность присоединения нитрилхлорида к несимметричному алкену.*



Реакция алкенов с оксидом азота (III) приводит к нитронитро-соединениям, которые могут быть окислены в вицинальные динитропроизводные. Эту реакцию можно осуществить и в одну стадию, используя в качестве реагента смесь оксида азота (IV) с кислородом. Таким способом получают, в частности, 1,2-динитроэтан из этилена.

Лабораторным методом синтеза нитроалканов является использование нитромалонового эфира, который образуется при действии безводной азотной кислоты на малоновый эфир при комнатной температуре в среде органического растворителя, например хлороформа.

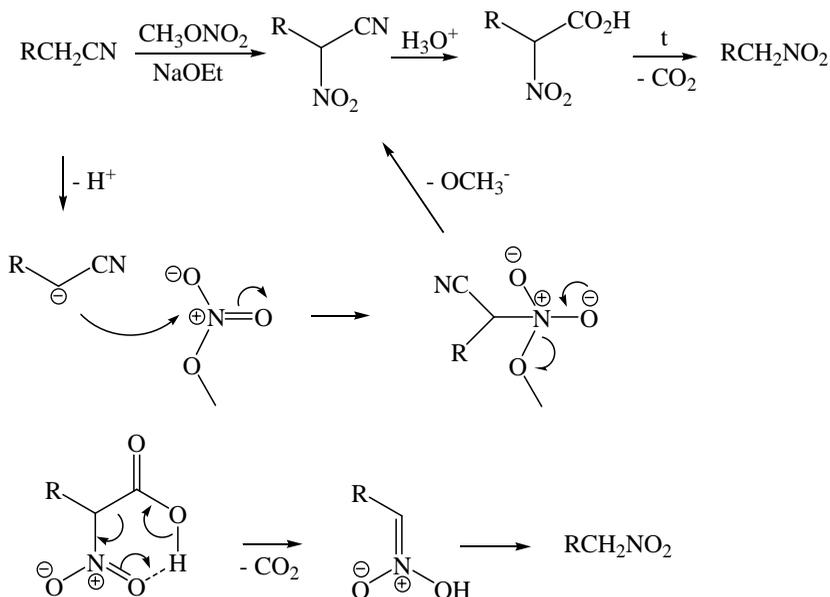


Нитромалоновый эфир является сильной СН-кислотой (*сравните СН-кислотность малонового и нитромалонового эфиров*) и при действии оснований, например, алкоголятов металлов превращается в анион, который способен вступать во взаимодействие с алкилгалогенидами с образованием алкилированных производных нитромалонового эфира. Последующий кислотный гидролиз и декарбок-силирование (*химия малонового эфира!*) приводит к нитроалканам.

Аналогичный селективный лабораторный метод синтеза нитроалканов базируется на использовании в качестве исходного соединения индандиона-1,3.

Предложите метод синтеза индандиона-1,3 (необходимо знание реакции сложноэфирной конденсации!). Объясните механизм превращения замещенного нитроалкилиндандиона-1,3 в нитроалкан в щелочной среде. Какое еще органическое вещество образуется в этой реакции?

Укажите, какие продукты образуются из 1-нитроциклогексана (1,6-динитроциклогексанона) при нагревании в щелочной среде. Приведите механизмы реакций.



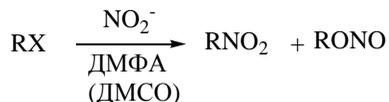
Нитрилы карбоновых кислот, имеющие по крайней мере один атом водорода у α -углеродного атома, реагируют с органическими эфирами азотной кислоты (алкилнитратами) в присутствии алкоголятов щелочных металлов с образованием нитропроизводных. Реакция происходит по механизму, аналогичному механизму сложноэфирной конденсации *Клайзена*, причем нитрил выступает в качестве метиленовой компоненты.

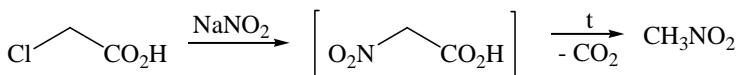
На первой стадии происходит депротонирование исходного нитрила с образованием резонансно-стабилизированного аниона (*изобразите резонансные структуры образующегося аниона, демонстрирующие делокализацию заряда*). Далее следует нуклеофильной присоединение этого аниона по связи $O = N$ эфира азотной кислоты. Отщепление метоксид-аниона завершает образование нитропроизводного. На следующей стадии проводят гидролиз нитрильной группы в кислой среде в карбоксильную группу; образующаяся при этом нитрокарбоновая кислота легко декарбоксилируется при нагревании. Следует иметь в виду, что реакция декарбоксилирования происходит очень легко по той же причине, по которой легко декарбоксилируются малоновые и ацетоуксусные кислоты. Реакция происходит как синхронный процесс через шестичленное переходное состояние.

β, γ -Ненасыщенные карбоновые кислоты декарбоксилируются в значительно более мягких условиях, чем кислоты с другим относительным расположением карбоксильной группы и кратной связи $C = C$. Объясните это явление.

Нитропроизводные образуются наряду с нитритами при взаимодействии алкилгалогенидов, преимущественно бромидов и иодидов, с неорганическими нитритами. Реакция происходит по бимолекулярному механизму, в связи с чем наилучшими растворителями для ее проведения являются апротонные диполярные растворители типа диметилформамида и диметилсульфоксида.

Объясните, в чем причина побочного образования в этой реакции органических нитритов – эфиров азотистой кислоты.

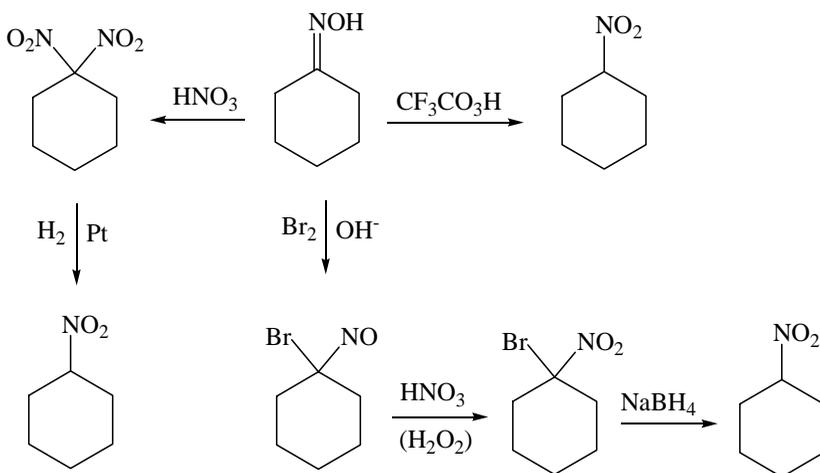




Для получения нитрометана в лабораторной практике используют реакцию хлоруксусной кислоты с нитритом натрия. Промежуточно образующаяся нитроуксусная кислота декарбоксилируется в условиях реакции (смотри выше).

Нитросоединения могут быть получены окислением оксимов кетонов (как синтезируют эти соединения?). Ниже приведены примеры превращения оксима циклогексанона в нитроциклогексан. Оксимная группа в одну стадию может быть окислена в нитрогруппу действием органических надкислот. При взаимодействии брома с оксимами в щелочной среде образуются геминальные бромнитрозосоединения, которые могут быть окислены в бромнитросоединения действием азотной кислоты или пероксида водорода. На последней стадии синтеза проводят восстановление бромнитросоединения борогидридом натрия. Отметим, что нитрогруппа в этих условиях не затрагивается.

Объясните направление реакции оксимов с бромом в щелочной среде. Указание: бром в данном процессе выступает в качестве электрофила, а оксимная группа в условиях реакции существует в депротонированной форме (в виде аниона).



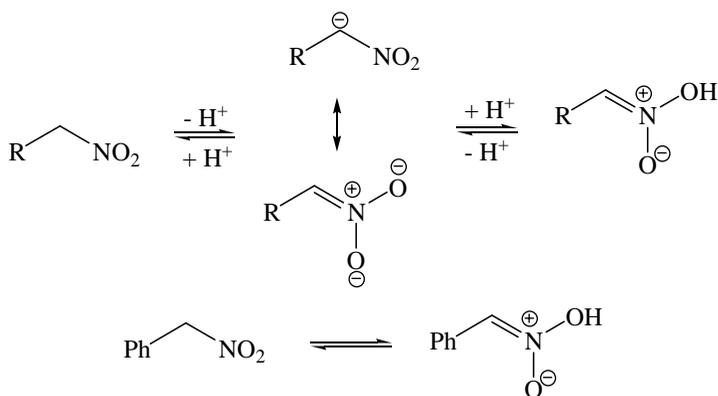
Еще одним методом превращения оксимной группы в нитрогруппу является ее окисление концентрированной азотной кислотой, которое приводит к геминальному динитросоединению. Последнее может быть превращено гидрированием в каталитических условиях (платина) в мононитросоединение. Следует иметь в виду, что нитрогруппа в этих условиях также подвергается гидрированию, поэтому реакцию проводят с контролем расхода водорода.

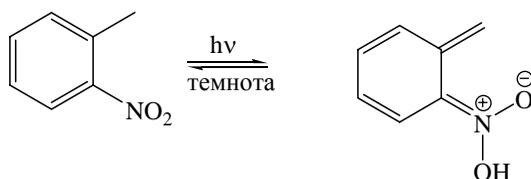
В главе «Амины» (подразд. 1.1.2.2.3) было упомянуто, что первичная аминогруппа у третичного атома углерода, может быть окислена в нитрогруппу действием перманганата калия, что является удобным методом синтеза таких нитросоединений. В том случае, когда первичная аминогруппа расположена у первичного или вторичного атома углерода, для ее окисления в нитрогруппу могут быть использованы органические надкислоты или озон.

Для превращения первичной ароматической аминогруппы в нитрогруппу может быть использовано либо окисление трифторнадукусной кислотой, либо двухстадийный синтез, включающий получение соответствующей соли диазония и ее последующее взаимодействие с нитритом меди (I).

2.1.2. Свойства алифатических нитросоединений

При наличии в молекуле нитросоединения протонов у α -углеродного атома они являются сильными СН-кислотами. Причиной этого является очень эффективная мезомерная стабилизация заряда расположенной рядом нитрогруппой.





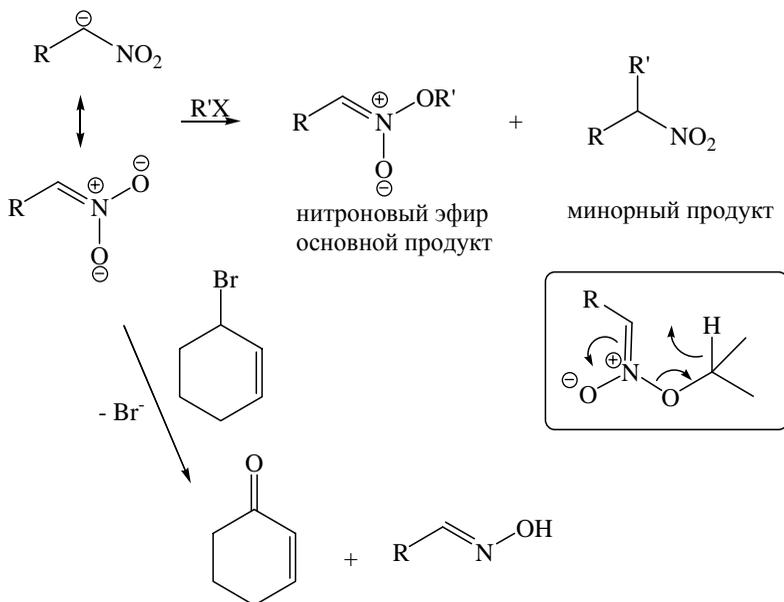
Вследствие этого нитросоединения, содержащие атом водорода у α -углеродного атома, растворяются в водной щелочи, хотя в нейтральной водной среде они не растворимы (за исключением низших гомологов). Таким образом, первичные и вторичные нитросоединения можно отличить от третичных, поскольку последние не растворяются в водных растворах щелочей. Протонирование аниона нитросоединения может происходить по двум центрам – α -атому углерода и атому кислорода нитрогруппы. Поскольку кинетически протонирование происходит по атому, на котором отрицательный заряд максимален, то при протонировании аниона образуется не само нитросоединение, а его таутомер, называемый ациформой или нитроновой кислотой. Следует отметить, что анион нитросоединения и его ациформа обладают электронным строением соответственно карбоксилат-аниона и карбоксильной группы.

Вообще, нитроформа для подавляющего большинства нитросоединений является более устойчивой, чем ациформа, однако в растворе нитросоединение часто находится в таутомерном равновесии со своей ациформой, причем относительная концентрация последней заметно выше, чем концентрация енольной формы в растворе карбонильного соединения. В ряде случаев нитросоединение удается выделить в виде метастабильной ациформы. Например, при аккуратном подкислении щелочного водного раствора фенолнитрометана выпадает кристаллический осадок ациформы последнего. При стоянии это кристаллическое вещество становится жидкостью вследствие его превращения в смесь нитроформы, которая является преобладающей, и ациформы.

Следует упомянуть обратимое фотохимическое превращение *орто*-нитротолуола в его своеобразную (хиноидную) ациформу. При этом цвет вещества меняется с желтого на синий. В темноте (при отсутствии облучения) происходит обратное превращение. Таким образом, подобные вещества могут быть использованы в каче-

стве фотохромных красителей, например в производстве фотохромных стекол для солнцезащитных очков.

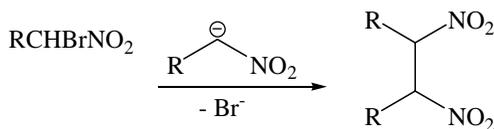
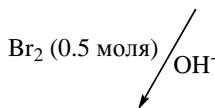
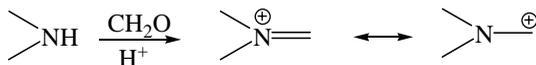
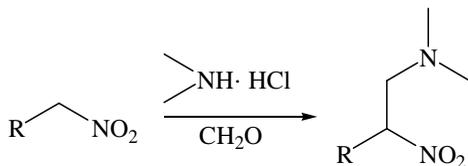
Направление реакции аниона нитросоединения с алкилгалогенидами существенным образом зависит от природы последнего. При взаимодействии с не очень активными галогенидами – вторичными и первичными хлоридами, а иногда и бромидами, основным направлением атаки нуклеофила является атом кислорода нитрогруппы, в результате чего образуются соединения, которые можно рассматривать как эфиры нитроновых кислот (нитроновые эфиры). Реакция с алкилдидами приводит наряду с нитроновыми эфирами к небольшому количеству продукта С-алкилирования.



При взаимодействии аниона нитросоединения с активными галогенидами, например аллилгалогенидами, на первой стадии также образуются нитроновые эфиры, однако реакция на этом не завершается, а следует внутримолекулярный перенос гидрид-иона с расщеплением связи азот-кислород в молекуле эфира, приводящий к образованию карбонильного соединения и оксима. Таким образом, простейшие нитросоединения могут быть использованы в качестве

окислителя аллилгалогенидов в α,β -ненасыщенные карбонильные соединения; нитросоединение при этом восстанавливается в оксим.

Нитросоединения легко вступают в реакцию *Манниха* – аминометилирования при взаимодействии с формальдегидом и гидрохлоридами вторичных аминов с образованием вицинальных нитроаминов. Электрофильная частица – катион иминия, в этой реакции образуется при взаимодействии исходного амина с формальдегидом.



При бромировании аниона нитросоединения могут быть выделены только продукты термодинамического контроля, образующиеся в результате электрофильной реакции по атому углерода. Так, при взаимодействии нитропроизводных с бромом в щелочной среде в зависимости от соотношения реагентов могут быть получены моно- или дибромпроизводные.

При взаимодействии же нитроалкана с 0.5 эквивалентом брома половина исходного нитросоединения превращается в монобром-

производное, которое далее реагирует с анионом исходного нитросоединения с образованием вицинального динитросоединения (сравните с окислительной димеризацией малоновых и ацетоуксусных эфиров!). Следует отметить, что хотя последняя стадия реакции, по-видимому, происходит по бимолекулярному механизму, в эту реакцию могут вступать и вторичные нитросоединения.

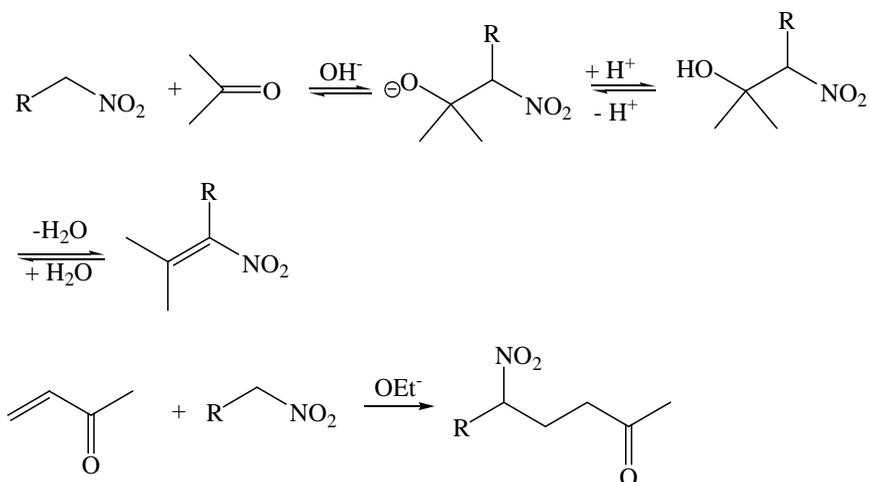


Вторичные и первичные нитросоединения можно различить между собой по реакции с азотистой кислотой. Нитросоединение растворяют в водном растворе щелочи, добавляют нитрит натрия и осторожно подкисляют полученный раствор. В случае первичных нитросоединений будет образовываться осадок так называемой нитроловой кислоты – геминального нитрооксима, растворимый в водной щелочи с образованием раствора красного цвета, окраска которого обусловлена анионом нитроловой кислоты. Вторичные нитросоединения также реагируют с азотистой кислотой, однако образующийся *псевдонитрол* (вещество сине-зеленого цвета) не обладает кислыми протонами и в водных растворах щелочей не растворяется. Третичные нитросоединения с азотистой кислотой не реагируют.

Следует отметить, что при нагревании нитроловые кислоты превращаются в малоустойчивые нитрилоксиды (разд. 3.2.2).

Поскольку, как отмечено выше, при наличии протонов у α -углеродного атома нитросоединения легко образуют анионы в щелоч-

ной среде, они могут выступать в качестве активных метиленовых компонент в реакциях конденсации. Так, нитросоединения легко реагируют в щелочной среде с карбонильными соединениями, выступая в качестве метиленовой компоненты (*объясните предпочтительность нитросоединений в качестве предшественника метиленовой компоненты по сравнению с карбонильными соединениями*). Реакция происходит через промежуточное образование продукта конденсации альдольного типа, который в условиях реакции подвергается дегидратации, давая продукт кротонового типа – нитроолефин (реакция *Генри*). Все стадии реакции являются обратимыми.

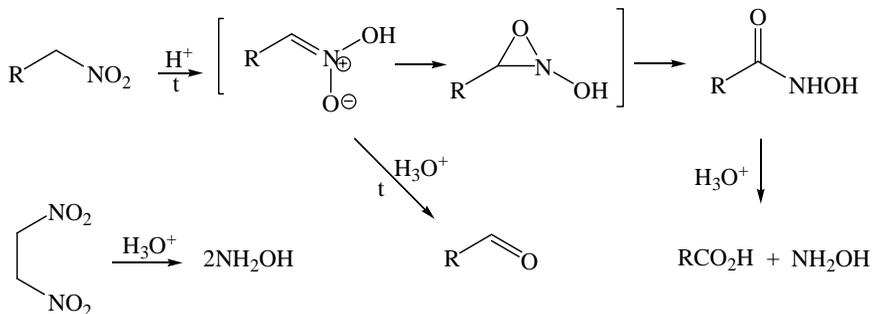


Анионы, генерированные из нитроалканов, способны выступать в качестве нуклеофилов в реакции *Михаэля*, присоединяясь по активированным кратным связям C = C. Высокая СН-кислотность нитросоединений позволяет превращать их количественно в соответствующие анионы, поэтому возможность протекания реакции самоконденсации α,β-ненасыщенных карбонильных соединений в присутствии аниона нитросоединения сводится к минимуму.

В сильноокислой среде при нагревании нитросоединения перегруппировываются в гидроксамовые кислоты. Полагают, что реакция происходит через ациформу. Гидроксамовые кислоты – производные карбоновых кислот гидролизуются в кислой среде с образо-

ванием карбоновых кислот и гидросиламина. Один из промышленных методов получения гидросиламина базируется на этой реакции с использованием динитроэтана-1,2 в качестве исходного соединения.

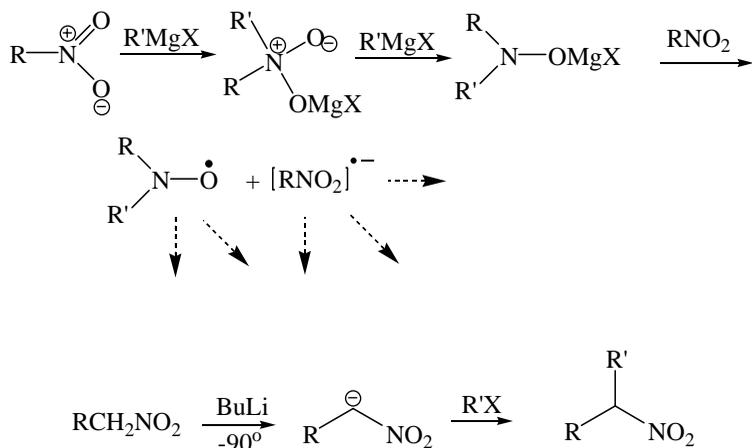
В какие продукты превращается «органическая часть» молекулы при производстве гидросиламина из динитроэтана?



В отличие от этого, при подкислении щелочного раствора ацинитросоединения без охлаждения происходит гидролиз связи C = N в составе молекулы ациформы, приводящий к образованию карбонильного соединения. Это превращение известно под названием реакции *Нефа*.

Нитрогруппа в составе молекулы нитроалкана может быть восстановлена до аминогруппы действием алюмогидрида лития, борогидрида натрия в присутствии платины, металлами (железо, олово) в кислой среде. Двухлористое олово восстанавливает вторичные нитросоединения в смесь оксима и N-замещенного гидросиламина. Металлический цинк в водном растворе хлорида аммония восстанавливает как алифатические, так и ароматические нитросоединения преимущественно в N-замещенные производные гидросиламина.

Нитрогруппа претерпевает различные превращения при действии магнийорганических реагентов, что следует иметь в виду при планировании металлорганического синтеза. Ниже представлены некоторые из продуктов, которые образуются при взаимодействии нитросоединений с магнийорганическим реагентом. Отметим, что на первой стадии происходит нуклеофильное присоединение по полярной кратной связи N = O.



Следует отметить, что при температуре -90°C бутиллитий присоединяется к нитрогруппе, а отрывает протон от α -углеродного атома с образованием аниона, который в этих условиях алкилируется алкилгалогенидами по атому углерода.

2.2. Ароматические нитросоединения

Основными методами синтеза ароматических нитросоединений являются реакция нитрования аренов и замена уже имеющейся в ароматическом кольце аминогруппы на нитрогруппу либо через соль диазония, либо ее окислением.

2.2.1. Свойства ароматических нитросоединений

Нитрогруппа, являясь сильным акцептором электронов как по индуктивному, так и по мезомерному эффектам, сильно дезактивирует ароматическое кольцо по отношению к реакциям ароматического электрофильного замещения. Так, нитробензол не вступает в реакции алкилирования и ацилирования по *Фриделю–Крафтсу*, и часто используется как растворитель для проведения этих реакций. Естественно, нитроарены не реагируют с солями арилдиазония, азотистой кислотой. В том случае, если реакция электрофильного замещения происходит (бромирование, хлорирование в присутствии кислот *Льюиса*; нитрование с использованием жестких условий – смеси «дымящей» азотной кислоты и олеума, нитратов с концен-

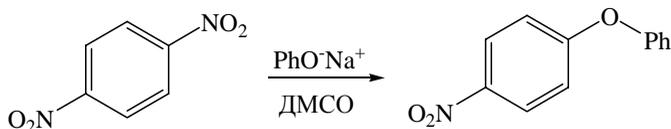
трированной серной кислотой; сульфирование олеумом при высокой температуре), то она идет в *мета*-положение.

Изобразите структуры σ -комплексов, которые могли бы образоваться в результате атаки электрофилом в орто-, мета- и пара-положения нитробензола и сравните их устойчивость. Сделайте вывод о предпочтительном направлении реакции.

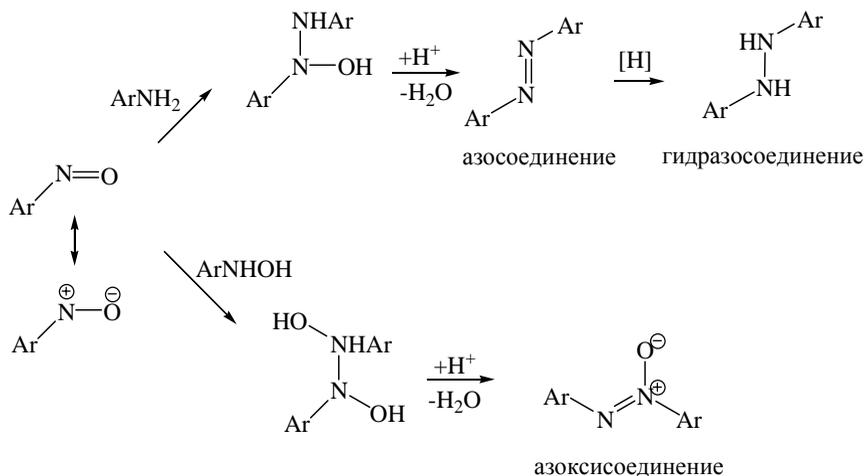
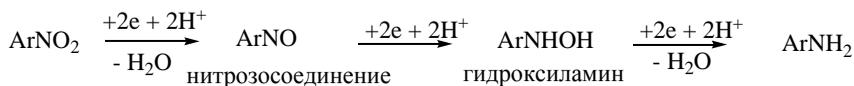
Напротив, нитрогруппа, расположенная в бензольном кольце, особенно в *орто*- и *пара*-положениях к уходящей группе, облегчает протекание ароматического нуклеофильного замещения. Так, хлорбензол превращается в фенол при взаимодействии с водной щелочью при температуре порядка 300 °С, а 2,4,6-тринитрохлорбензол (пикрилхлорид) реагирует с горячей водой; реакция со щелочью происходит при комнатной температуре, приводя к пикриновой кислоте. Легкость протекания реакции нуклеофильного замещения объясняется стабилизацией анионного σ -комплекса (комплекса *Мейзенгеймера*) нитрогруппой.

С помощью резонансных структур продемонстрируйте способность нитрогруппы к делокализации отрицательного заряда в составе анионного σ -комплекса.

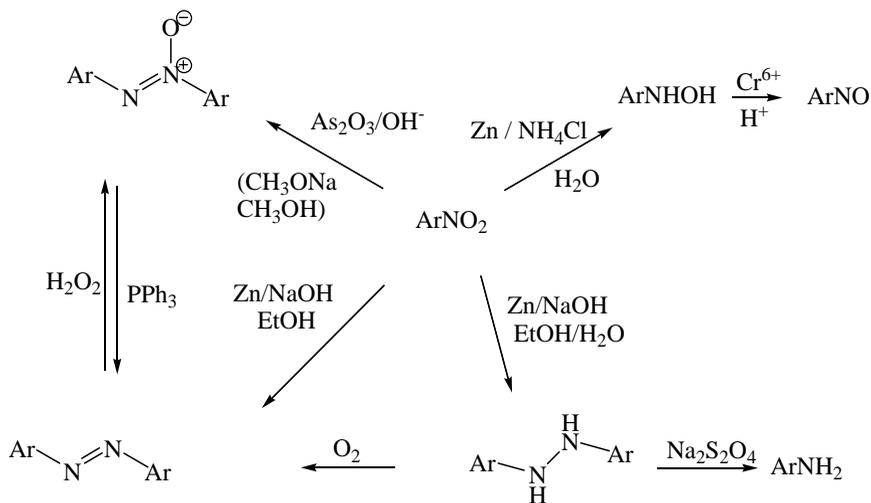
Следует отметить, что при взаимодействии полинитробензолов с *O*-центрированными нуклеофилами нитрогруппа способна выступать и в качестве уходящей группы.



Ароматические нитросоединения могут быть восстановлены в соответствующие амины различными восстановителями – железом или оловом в кислой среде, водородом на различных катализаторах (платина, палладий, никель Ренея), гидразингидратом в присутствии никеля Ренея, сульфидом аммония. В процессе восстановления атом азота последовательно меняет свою степень окисления, проходя через ряд промежуточных соединений, что можно представить следующей схемой:



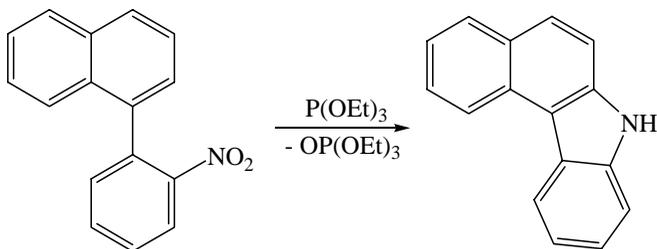
Следует отметить, что в целом глубина протекания процесса восстановления металлами зависит от кислотности среды – в более кислой среде при прочих равных условиях восстановление протекает более глубоко. Помимо продуктов прямого восстановления нитросоединений, могут образовываться и продукты взаимодействия промежуточных соединений между собой. Так, промежуточно образующееся нитрозосоединение может реагировать с конечным продуктом – амином с образованием азосоединения. Реакция нитрозосоединения с другим интермедиатом – арилгидроксиламином – приводит к азоксисоединению. Восстановление азосоединения может происходить в условиях реакции с образованием гидразосоединения. К счастью, выбор условий реакции (восстановителя, pH среды) позволяет получать не весь набор возможных продуктов восстановления одновременно, а почти исключительно только один из них.



Так, цинк в присутствии хлорида аммония восстанавливает нитросоединения в производные гидросиламина. Получить нитрозосоединение восстановлением нитросоединения затруднительно – для этого применяют реакцию окисления гидросиламинопроизводных солями хрома (VI) в кислой среде. При взаимодействии ароматических нитросоединений с оксидом мышьяка (III) в щелочной среде или с метилатом натрия в метанольном растворе образуются азоксисоединения. Восстановление цинком в щелочной среде в растворе этилового спирта приводит к азосоединениям. Следует отметить, что азосоединения могут быть окислены в азоксисоединения действием пероксида водорода и, наоборот, азоксисоединения восстанавливаются в азосоединения трифенилфосфином. Восстановление цинком в водно-спиртовом растворе гидроксида натрия приводит к гидразосоединениям, которые очень легко окисляются кислородом воздуха в азосоединения. Дитионитом натрия азосоединения восстанавливаются в амины. Важно иметь в виду, что поскольку описанные выше превращения относятся к окислительно–восстановительным процессам, глубина протекания процесса восстановления может и существенным образом зависит от природы заместителя в ароматическом кольце: донорные заместители снижают восстановительный потенциал исходного нитросоединения и промежуточных продуктов, акцепторные – наоборот. Это оз-

начает, что в приведенных условиях указанные продукты образуются, главным образом, только в том случае, когда электронные свойства арильной группы близки к таковым для фенильной группы. В противном случае в тех же условиях можно ожидать образования и иных продуктов. В качестве примера такого влияния заместителя можно привести упомянутую выше реакцию восстановления *мета*-динитробензола в *мета*-нитроанилин действием гидросульфида натрия. Реакция завершается восстановлением только одной нитрогруппы независимо от избытка восстановителя по той причине, что переход от акцепторной нитрогруппы как заместителя, снижающего восстановительный потенциал к донорной аминогруппе – повышающий потенциал восстановления полностью исключает восстановление второй нитрогруппы в этих условиях.

Еще одним своеобразным восстановителем ароматических нитросоединений являются эфиры фосфористой кислоты – триалкилфосфиты. Их действие сводится к тому, что они отщепляют по одному атому кислорода из нитрогруппы, приводя последовательно к нитрозосоединениям, а затем к нитренам.

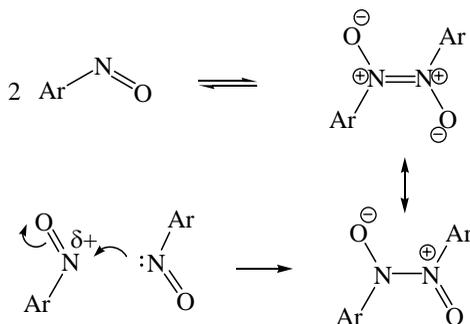


Нитрен, будучи электронодефицитной частицей, может выступать в роли электрофила, и в том случае, если в составе той же молекулы существует центр, подходящий для электрофильной атаки, замыкается азотсодержащий гетероцикл, как это показано выше для получения 7Н-бензо[с]карбазола. (Вспомните свойства карбенов!)

2.3. Некоторые свойства продуктов восстановления ароматических нитросоединений

2.3.1. Нитрозосоединения

Интересной особенностью нитрозосоединений является их способность к обратимой димеризации. Так, нитрозобензол представляет собой бесцветное кристаллическое соединение, растворы которого имеют зеленый цвет. Причина этого явления заключается в том, что в кристаллическом состоянии нитрозобензол существует в виде димера, а в растворе присутствует как димерная, так и мономерная формы. Вообще, нитрозогруппа придает органическому веществу сине-зеленую окраску (в зависимости от строения молекулы).



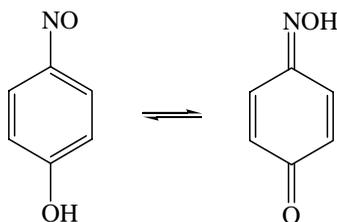
Положение равновесия димер–мономер зависит от характера заместителя в ароматическом ядре – донорные заместители препятствуют димеризации, в связи с чем, *пара*-нитрозо-N,N-диметиланилин (вещество зеленого цвета) и в растворе и в кристаллическом состоянии существует в виде мономера.

Объясните, каким образом электронный эффект заместителя в ароматическом кольце молекулы нитрозосоединения оказывает влияние на положение равновесия димер – мономер.

Как же происходит димеризация нитрозосоединений? Дело в том, что связь азот–кислород в молекуле нитрозосоединения поляризована таким образом, что на атоме азота присутствует частичный положительный заряд благодаря большей электроотрицательности атома кислорода по сравнению с атомом азота. Следовательно-

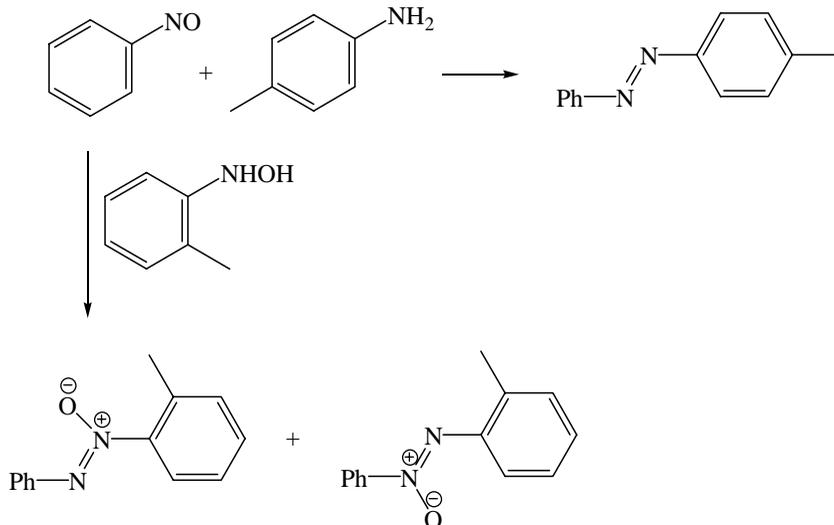
Нагревание димерных нитрозохлоридов с гидроксиламином приводит к замещению атома хлора на гидроксиламиногруппу и сопровождается изомеризацией нитрозогруппы в оксимную группу с образованием α -гидроксиламинооксимов. Тенденция к димеризации нитрозосоединений ярко проявляется на примере взаимодействия α -гидроксиламинооксимов с гипобромитом натрия. При этом гидроксиламиногруппа окисляется в нитрозогруппу, а оксимная группа превращается в бромнитрозогруппу и образующееся промежуточно динитрозосоединение претерпевает внутримолекулярную «димеризацию», приводящую к замыканию довольно напряженного четырехчленного цикла.

Казалось бы, что ароматические нитрозосоединения не могут изомеризоваться в оксимы по причине отсутствия атомов водорода у углеродного атома, связанного с нитрозогруппой. Однако в том случае, когда в *para*- или *ortho*-положении к нитрозогруппе находится гетероатомный заместитель, содержащий протон, нитрозосоединение способно существовать в виде равновесной таутомерной смеси с хиноидной структурой, как в случае, например, *para*-нитрозофенола.



Нитрозогруппа является гетероаналогом карбонильной группы и связь $N = O$, как отмечено выше, поляризована таким образом, что на атоме азота локализован частичный положительный заряд. Вследствие этого возможно взаимодействие нитрозосоединений с различными нуклеофильными реагентами. Эта реакция происходит по типу присоединения-отщепления и полностью аналогична взаимодействию карбонильных соединений с нуклеофилами. Примерами протекания такой реакции является образование азо- и азоксибензолов при восстановлении нитроаренов в результате взаимодействия нитрозосоединений с ариламином или арилгидроксиламином

соответственно, упомянутое выше. Эту реакцию можно провести и между выделенными нитрозосоединениями и ароматическими аминами или гидроксиламинами. Таким способом удастся получать азо- и азоксисоединения с разными ароматическими заместителями. Например, при взаимодействии нитрозобензола с *para*-толуидином образуется азосоединение, которое невозможно получить реакцией азосочетания (*объясните почему*).

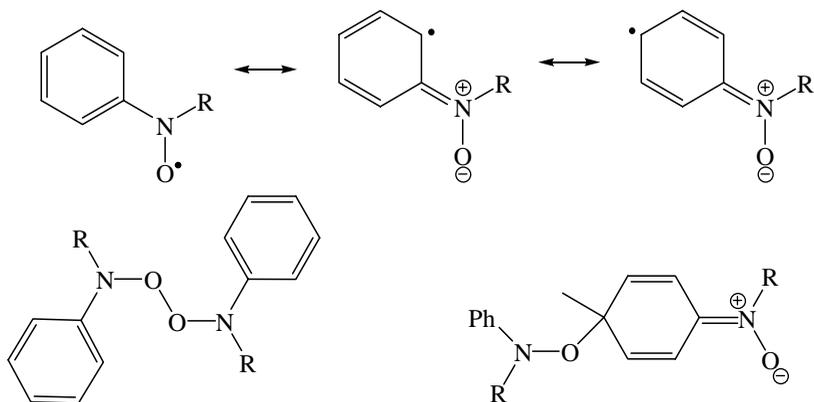
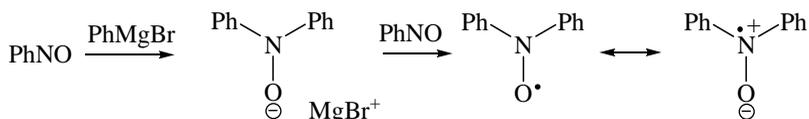


Взаимодействие нитрозосоединения с ароматическим гидроксиламинопроизводным приводит к смеси несимметричных азоксисоединений.

Имея в виду аналогию между нитрозо и карбонильной группами, приведите подробную схему этой реакции.

Еще одна реакция нуклеофильного присоединения, характерная для карбонильных соединений – взаимодействие с реагентами Гриньяра, аналогичным образом происходит и с нитрозосоединениями. Так, на первой стадии реакции нитрозобензола с фенилмагниибромидом образуется продукт нуклеофильного присоединения – анион N,N-дизамещенного гидроксиламина, который далее окисляется избытком нитрозобензола в сравнительно устойчивый нитро-

ксильный радикал. (О причинах устойчивости таких радикалов смотри выше, глава «Амины», подразд. 1.1.2.2.3.)

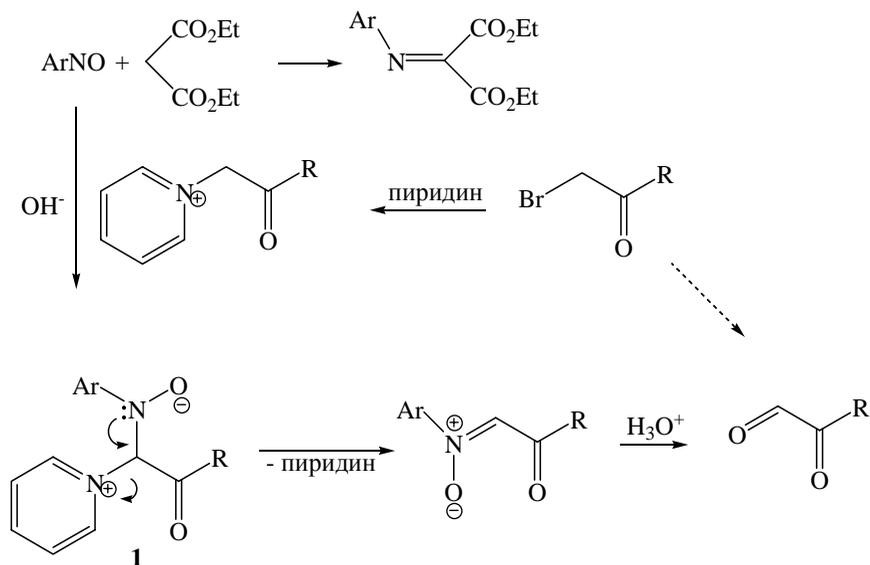


не образуется

Можно полагать, что делокализация спиновой плотности в ароматической системе должна дополнительно стабилизировать эти радикалы, однако в действительности дело обстоит не так. Выделенные в индивидуальном виде радикалы подобного строения медленно рекомбинируют с образованием связей С–О, что является именно следствием делокализации неспаренного электрона в фенильном кольце. Рекомбинация с образованием связи О–О для нитроксильных радикалов нехарактерна – образующийся диамагнитный продукт, содержащий цепочку из четырех гетероатомов, оказывается термодинамически менее выгодным, чем исходные радикалы.

Проводя дальнейшую аналогию между карбонильной группой и нитрогруппой, следует упомянуть реакции конденсации, в которых функцию С-нуклеофила выполняет карбанион. Нитрозосоединения реагируют с соединениями, содержащими активные метиленовые группы, например с малоновым эфиром. Реакция происходит

в присутствии основания и приводит к продуктам конденсации аналогично реакции *Кневенагеля*.



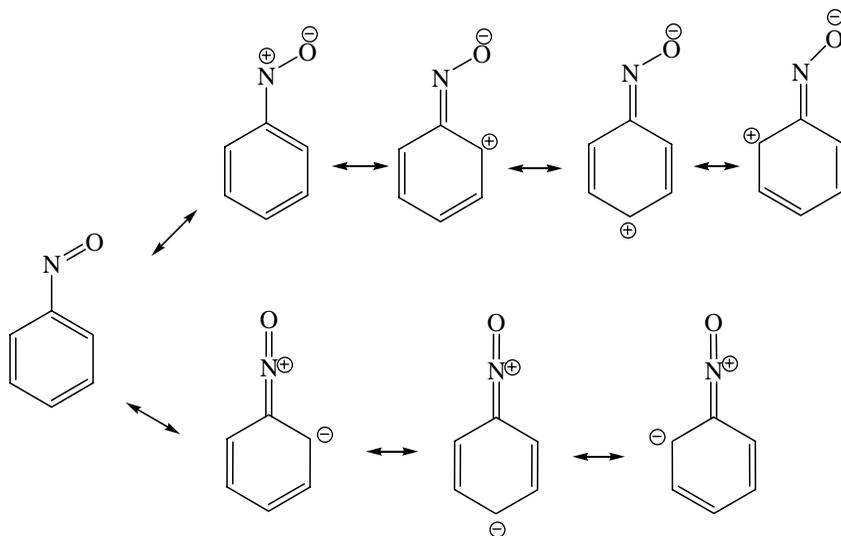
Предложите строение продуктов реакции кислотного (и щелочного) гидролиза продукта конденсации малонового эфира с нитрозобензолом. Какие соединения образуются из этого продукта конденсации при нагревании его в кислой среде?

Еще одно превращение с участием ароматических нитрозосоединений и карбанионов, являющихся илидами, носит название реакции *Кренке*. В реакцию вводят пиридиновую соль, у атома углерода, присоединенного к атому азота пиридинового кольца которого находится группа, способная стабилизировать отрицательный заряд на этом атоме, например карбонильная группа. В щелочной среде эта пиридиновая соль депротонируется с образованием устойчивого илида, который и реагирует с нитрозосоединением. Кислотный гидролиз продукта реакции приводит к возникновению альдегидной группы. А поскольку исходные пиридиновые соли получают взаимодействием соответствующих галогенпроизводных с пиридином, реакция *Кренке*, по сути, есть способ окисления галогидметильной группы в альдегидную.

К какому типу реакций относится стадия отщепления молекулы пиридина от интермедиата **1**? Определите, что в реакции Кренке выполняет функцию восстановителя.

Еще одно превращение нитрозосоединений, в какой-то мере имеющее аналогию в ряду карбонильных соединений, это реакция типа Дильса–Альдера, в которой нитрогруппа выступает в качестве гетеродиенофила в реакции с диенами. Следует отметить, что нитрозосоединения являются более активными диенофилами, чем карбонильные соединения.

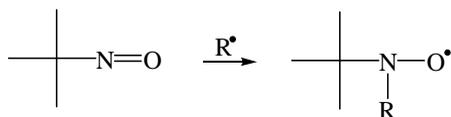
Представляет интерес рассмотреть влияние нитрогруппы как заместителя в ароматическом кольце на протекание реакций ароматического электрофильного и нуклеофильного замещения. С этой целью изобразим резонансные структуры нитрозобензола.



Верхняя строка резонансных структур демонстрирует акцепторные свойства нитрогруппы, аналогичные таковым у карбонильной группы, а нижняя – донорные возможности, связанные с наличием на атоме азота неподеленной пары электронов. Так каким же электронным эффектом в действительности обладает нитрогруппа? Обои, что можно продемонстрировать, изобразив как катонные, так и анионные σ -комплексы (сделайте это самостоя-

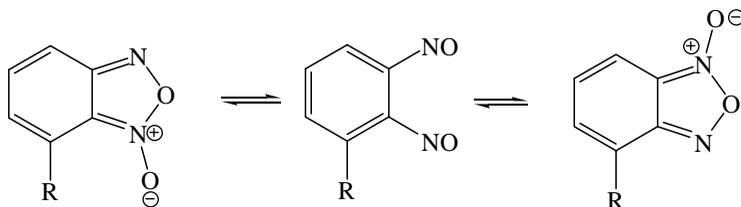
тельно!), и убедившись, что нитрозогруппа стабилизирует их в том случае, когда она расположена в *орто*- и *пара*-положениях к месту электрофильной или нуклеофильной атаки. Таким образом, нитрозогруппа является *орто*- и *пара*-ориентантом в реакциях электрофильного замещения, активирующим бензольное кольцо, и в то же время, *орто*- и *пара*-расположенная нитрозогруппа облегчает протекание реакции ароматического нуклеофильного замещения.

Мономерные нитрозосоединения способны реагировать с активными, например алкильными, радикалами. На этой реакции базируется использование нитрозосоединений в качестве ловушек короткоживущих радикалов. Как известно, активные радикалы имеют большое деструктивное значение в живых биологических системах, поэтому изучение влияния различных факторов на протекание радикальных процессов в живых организмах является очень важной задачей. Для детектирования радикалов существует достаточно чувствительный метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), однако он не вполне пригоден для определения очень активных радикалов, поскольку они имеют очень малое время жизни и, следовательно, функционируют в очень малых концентрациях. Для решения этой научной задачи и разработан метод спиновых ловушек, основанный на том, что некоторые соединения, например нитрозосоединения, способны эффективно улавливать короткоживущие радикалы с образованием сравнительно устойчивых радикалов иного типа, которые могут существовать заметное время, накапливаться в результате взаимодействия активных радикалов с ловушкой и детектироваться методом ЭПР. В ряде случаев этот метод не только позволяет констатировать факт протекания радикальных процессов, но и делать заключение о природе возникающих активных радикалов.

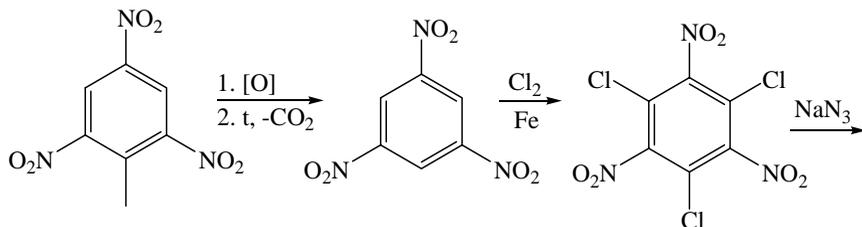


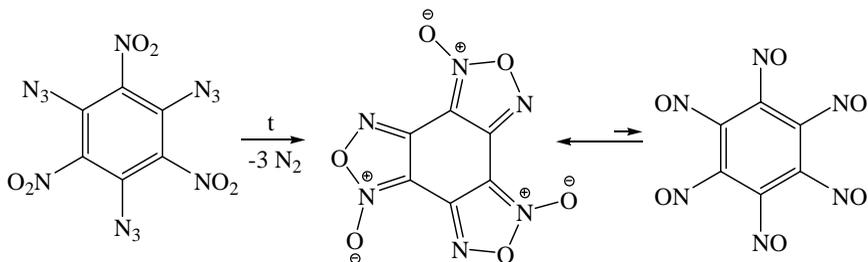
Как видно из представленной выше схемы, реакция нитрозосоединения с радикалом приводит к образованию сравнительно устойчивого нитроксильного радикала, обладающего простым и достаточно информативным спектром ЭПР.

Еще одно любопытное свойство нитрозогруппы заключается в том, что по мере накопления этих групп в молекуле вещества оно становится взрывчатым даже в большей мере, чем это характерно для полинитросоединений. Одним из наиболее сильных взрывчатых веществ является гексанитрозобензол, который по мощности существенно превосходит хорошо известную взрывчатку – тринитротолуол. Как отмечено выше, нитрозогруппы способны взаимодействовать между собой с образованием димеров благодаря наличию электронодефицитного атома азота, с одной стороны, и неподеленной пары электронов на этом атоме – с другой. Но в нитрозогруппе имеется и другой нуклеофильный центр – атом кислорода, вследствие чего возможно и иное взаимодействие двух нитрозогрупп, которое реализуется, например в ароматических *орто*-динитросоединениях, приводящее к замыканию пятичленного гетероцикла – 1,2,5-оксадиазол-2-оксида, известного под названием фуроксан. Эта реакция является обратимой, что можно проследить на примере бензофуроксана, содержащего заместитель в бензольной части молекулы.



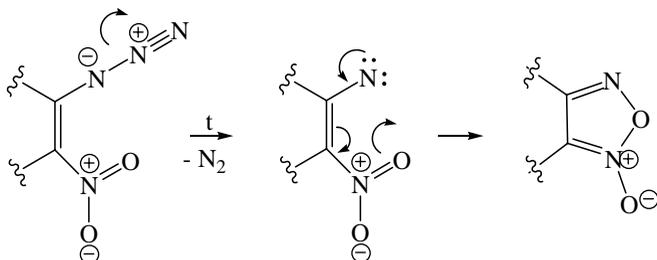
Аналогично гексанитрозобензол существует в равновесии со своей циклической формой, поэтому это соединение называют бензотрифуроксаном. Одним из методов синтеза этого соединения является термическое разложение тринитротриазидобензола – крайне взрывчатого и чувствительного к механическим воздействиям вещества. В свою очередь, тринитротриазидобензол получают из тринитротолуола.





Необходимо отметить, что при взрыве бензотрифуроксана образуется в основном только два вещества – оксид азота (II) и углерод, и если проводить взрыв в очень прочном замкнутом реакторе, то развивающейся температуры и давления достаточно для того, чтобы определенная часть углерода выделялась в виде алмазного порошка.

Укажите причину, по которой 1,3,5-тринитробензол предпочтительно получать трехстадийным синтезом исходя из толуола, а не прямым нитрованием бензола.

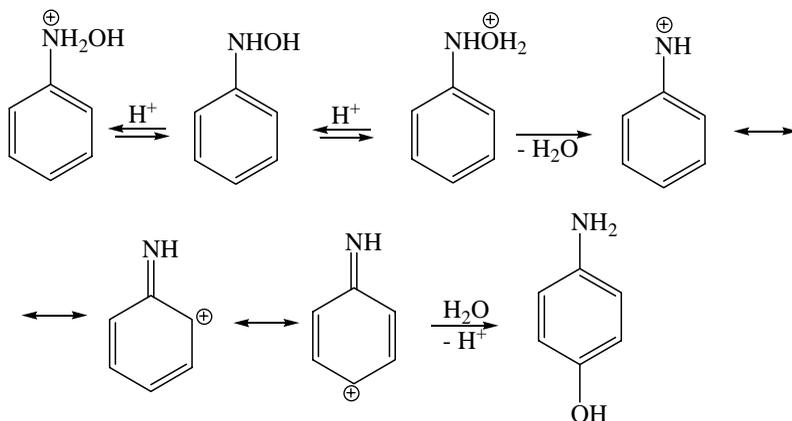


Замыкание фуросанового кольца при термолизе нитроазидов происходит следующим образом: на первой стадии происходит распад азидогруппы с отщеплением молекулы азота и образованием нитрена. Электронодефицитный нитреновый атом азота выступает в роли электрофила по отношению к одному из атомов кислорода нитрогруппы.

2.3.2. Перегруппировки азотсодержащих ароматических соединений

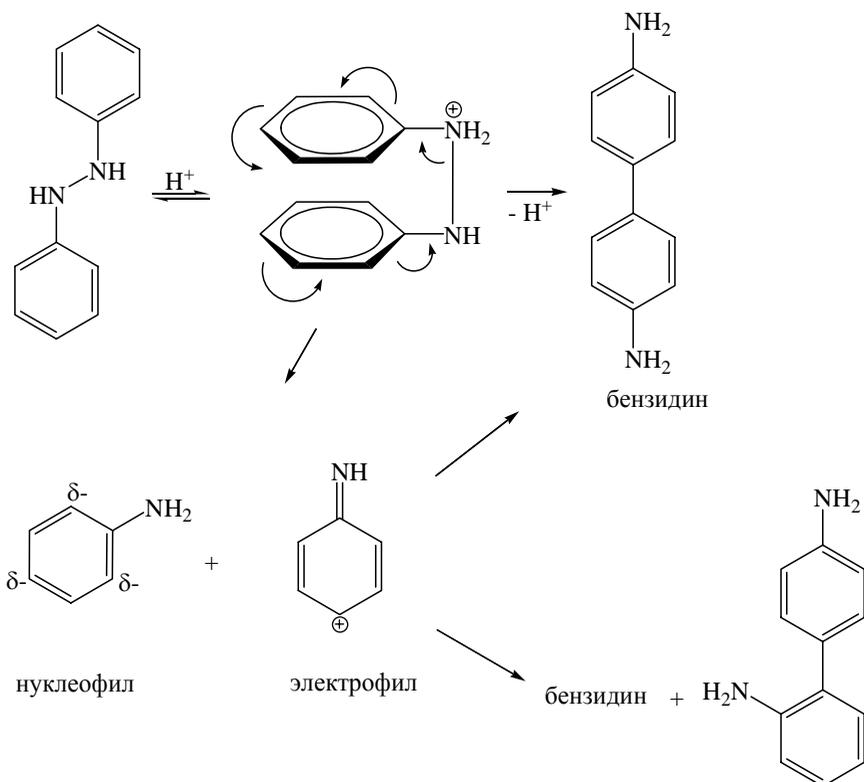
Для ароматических соединений, содержащих заместитель, в состав которого входит цепочка из двух гетероатомов, одним из кото-

рых является атом азота, присоединенный к ароматическому кольцу, происходят кислотно-катализируемые перегруппировки. Общей чертой этих перегруппировок является миграция группы, связанной с атомом азота в ароматическое ядро. В частности, подобная перегруппировка, носящая название перегруппировки *Бамбергера*, происходит в кислой среде с фенилгидроксиламинами.



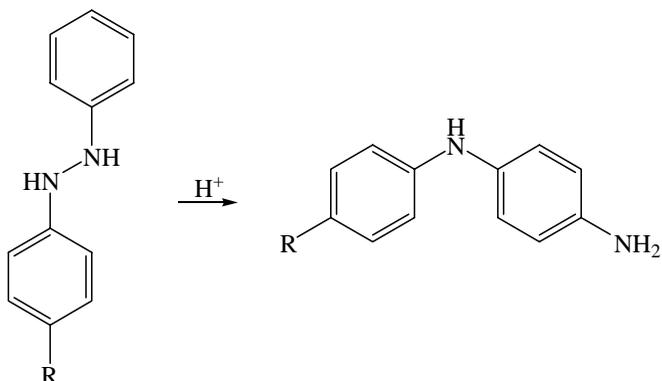
Протонирование гидроксилламиногруппы, кинетически происходит по более основному центру – атому азота и является обратимым. Однако возможно также протонирование и атома кислорода, после чего происходит отщепление молекулы воды и образуется резонансно-стабилизированный нитрениевый катион. Положительный заряд делокализован на атоме азота и в *орто*- и *пара*-положениях фенильной группы. Далее следует нуклеофильная атака молекулой воды, которая кинетически происходит по атому азота с образованием исходного протонированного гидроксилламина (обратимая стадия), а термодинамически более выгодным является продукт нуклеофильного присоединения по *пара*-положению – *пара*-аминофенол.

Подобную перегруппировку, которая называется *бензидиновой*, в кислой среде претерпевает гидразобензол (1,2-дифенилгидразин).



Основным продуктом этой перегруппировки является 4,4'-диаминодифенил (бензидин), в качестве побочного продукта образуется другой изомер – 2,4'-диаминодифенил. Полагают, что реакция происходит с протонированной формой гидразобензола, главным образом, как синхронный процесс, что и объясняет ее высокую региоселективность, хотя образование побочного продукта свидетельствует о том, что в какой-то степени реализуется и двухступенчатый механизм полностью аналогичный перегруппировке *Бамберге-ра*. Иначе говоря, вначале происходит гетеролитический распад связи азот–азот с образованием анилина и фенилнитрениевого катиона, выступающего в качестве электрофила. Электрофильная атака может происходить как в *para*-положение, что является термодинамически предпочтительным, с образованием бензидина, так и в

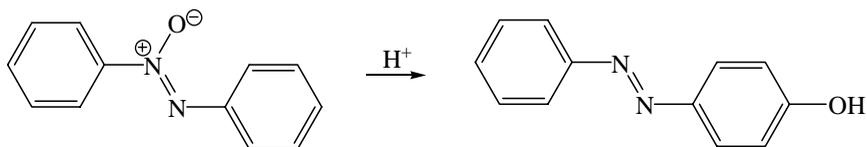
орто-положение. В пользу сходства механизма бензидиновой перегруппировки и перегруппировки *Бамбергера* свидетельствует тот факт, что при наличии заместителя в *пара*-положении одного из фенильных колец гидразобензола в аналогичных условиях происходит, так называемая, семидиновая перегруппировка, приводящая к образованию аминодифениламинов.



Как влияет характер заместителя на протекание семидиновой перегруппировки? Изобразите схему реакции для случаев донорного и акцепторного заместителя, имея в виду, что реакция идет в направлении наиболее устойчивых интермедиатов.

Бензидиновая перегруппировка имеет большое значение в синтезе полупродуктов азокрасителей – ароматических диаминов и, в особенности, самого бензидина.

В заключение этого раздела упомянем еще одну перегруппировку с аналогичной топологией и, возможно, протекающую по сходному механизму – превращение азоксибензолов в *пара*-гидроксиазобензолы.



Предложите механизм этой перегруппировки. Подумайте, образование каких продуктов можно ожидать при наличии заместителя в *пара*-положении бензольного кольца (колец).

3. КРАТКИЙ ЭКСКУРС В ХИМИЮ ИНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

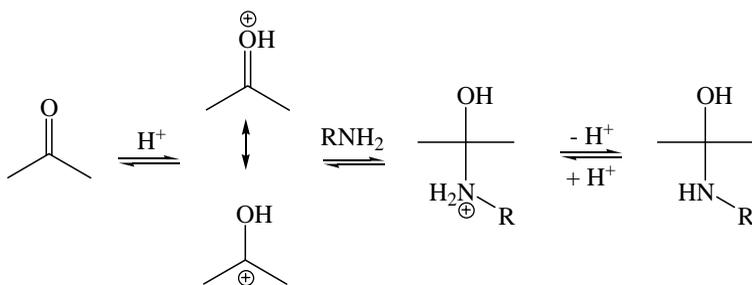
В данной главе азотсодержащие соединения будут классифицироваться по степени окисления, входящего в их состав атома азота с одной стороны, и атома углерода, связанного с этим атомом азота – с другой.

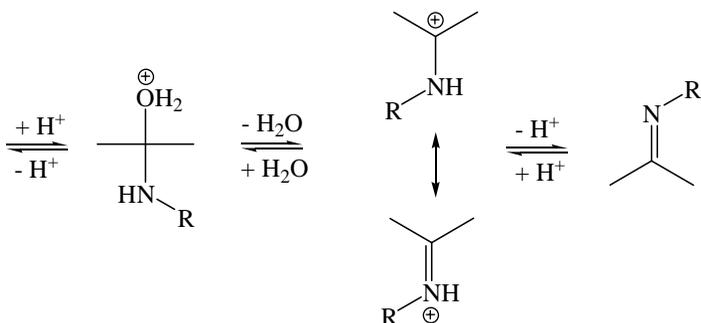
3.1. Производные аммиака, аминов

3.1.1. Имины

3.1.1.1. Методы получения

Амины по степени окисления являются азотистыми аналогами спиртов и о них сказано выше в соответствующей главе. Следующая степень окисления атома углерода – карбонильные соединения и их азотистые производные, в состав которых входит атом азота, эквивалентный по степени окисления аммиаку, – *имины (азометины, основания Шиффа)*. Имины, как вы знаете из химии карбонильных соединений, образуются при взаимодействии последних с первичными аминами. Реакция катализируется кислотами, протекает по механизму присоединения-отщепления и является обратимой. Для того чтобы реакция происходила до конца, необходимо удаление из реакционной среды образующейся воды. Напротив, в водных растворах кислот имины легко гидролизуются с образованием исходных соединений.

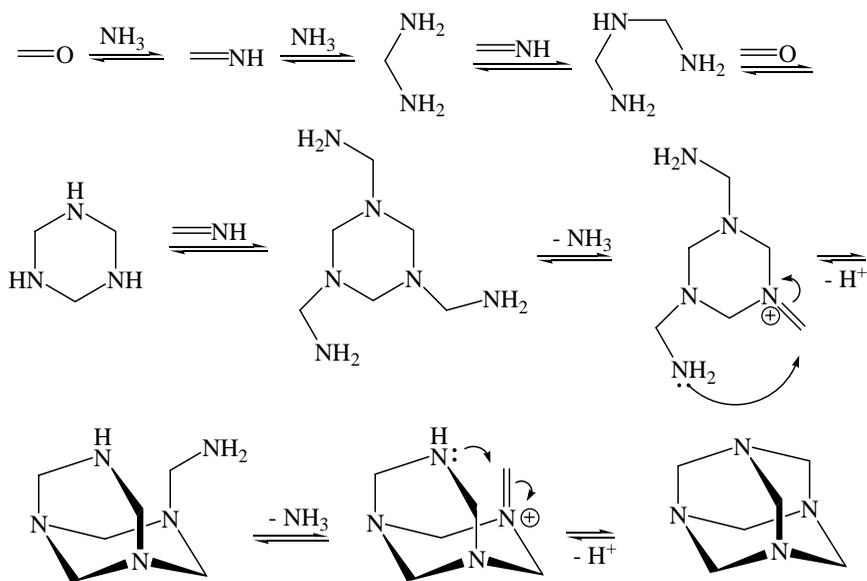




На первой стадии происходит протонирование карбонильной группы, что повышает электрофильность карбонильного атома углерода (электрофильный катализ нуклеофильного присоединения). Далее следует нуклеофильная атака неподделенной парой электронов атома азота электрофильного углеродного атома с образованием протонированного аминокарбинола. Очевидно, что в случае третичных аминов реакция дальше происходить не может, так как отсутствуют пути стабилизации этого интермедиата, кроме превращения его в исходные соединения. Далее происходит обратимый перенос протона с атома азота на атом кислорода. Понятно, что основность аминного атома азота существенно выше, нежели гидроксильного атома кислорода, однако небольшое количество протонированного по кислороду аминокарбинола в смеси может присутствовать, после чего быстро происходит отщепление молекулы воды с образованием резонансно-стабилизированного катиона. Последняя стадия реакции – отщепление протона от атома азота, приводящее к образованию продукта реакции – имина. В случае вторичных аминов происходит отщепление протона от α -углеродного атома, что приводит к образованию енаминов (разд. 1.3). Из приведенной схемы не видно, почему для синтеза N-незамещенных иминов нельзя использовать аммиак. В действительности с аммиаком реакция происходит точно таким же образом, просто имины с атомом водорода у атома азота очень легко гидролизуются и выделить их препаративно затруднительно.

Обязательно повторите этот материал в разделе «химия карбонильных соединений»!

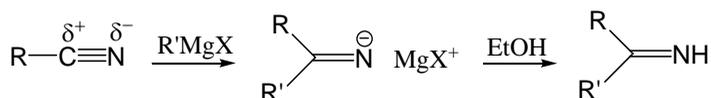
Схема реакции аммиака с простейшим карбонильным соединением – формальдегидом, по крайней мере на первой стадии, ничем не отличается от обычной, однако процесс не заканчивается образованием имина формальдегида. Аммиак (как, впрочем, и первичные и вторичные амины) способен присоединяться не только по связи $C=O$, но и по связи $C=N$ с образованием аминалей – геминальных диаминов. Эти соединения неустойчивы, и легко отщепляют аммиак (или молекулу амина) с образованием исходного имина. В случае формальдегида и его имина процесс нуклеофильного присоединения происходит особенно легко вследствие пространственной доступности атома углерода для нуклеофильной атаки и акцепторного характера заместителей – протонов по сравнению с алкильными заместителями. Кроме того, промежуточный аминаль также способен выступать в качестве нуклеофила, реагировать либо с молекулой формальдегида, либо его имина.



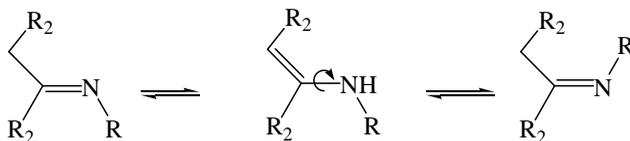
Совокупность этих факторов приводит к тому, что при взаимодействии формальдегида с аммиаком с высоким выходом образуется соединение, имеющее довольно сложное системное название -1,3,5,7-тетраазатрицикло[3.3.1.1.3,7]декан, больше известное под

названием гексаметилентетрамин или уротропин. Вызывает удивление тот факт, что, несмотря на многочисленность возможных путей превращения этой пары реагентов – аммиака и формальдегида, в результате реакции образуется не смесь различных полимерных молекул, а практически единственное соединение – уротропин.

N-Незамещенные имины могут быть получены из нитрилов при действии металлоорганическими соединениями. Необходимо отметить, что в этом случае происходит присоединение только одного эквивалента реагента Гриньяра, поскольку образующийся на первой стадии интермедиат несет отрицательный заряд на атоме азота, препятствующий дальнейшему присоединению нуклеофила. Во избежание гидролиза продукта реакцию смесь разлагают не водой, а спиртом.



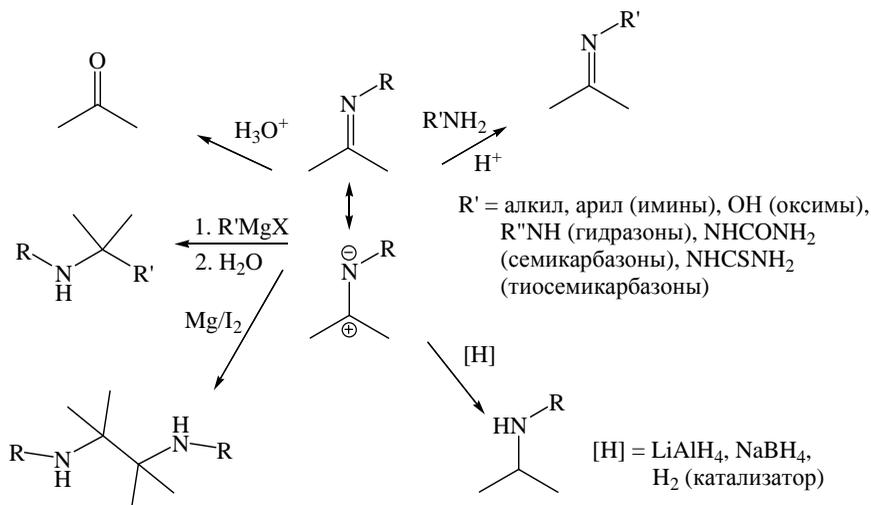
Теоретически имины, содержащие два разных заместителя при атоме углерода и заместитель при атоме азота, должны существовать в виде двух изомеров – E и Z, подобно алкенам, однако в действительности разделить эти изомеры практически невозможно – они находятся в подвижном равновесии, что связано с иминенаминным таутомерным равновесием, аналогичным кетоенольному таутомерному равновесию. Как и в случае карбонильных соединений, для иминов это равновесие практически нацело смещено в таутомерную форму с кратной связью углерод-гетероатом.



3.1.1.2. Реакции иминов

Имины, будучи азотистыми аналогами карбонильных соединений по электронному строению, обладают аналогичными химическими свойствами. Хотя электроотрицательность атома азота ниже, чем у атома кислорода, связь C = N поляризована таким образом, что на атоме углерода находится частичный положительный заряд,

а на атоме азота – частичный отрицательный, хотя степень поляризации и меньше, чем в случае связи $C = O$.



В связи с этим для иминов характерны реакции с нуклеофильными реагентами, которые протекают по типу присоединения-отщепления. Реакция гидролиза является примером взаимодействия иминов с O-центрированным нуклеофилом. При взаимодействии иминов с первичными аминами в присутствии каталитических количеств кислоты, происходит обмен азотистой части молекулы. Реакция с гидросиламином, гидразином, семикарбазидом и тиосемикарбазидом приводит к оксима, гидразонам, семикарбазонам и тиосемикарбазонам.

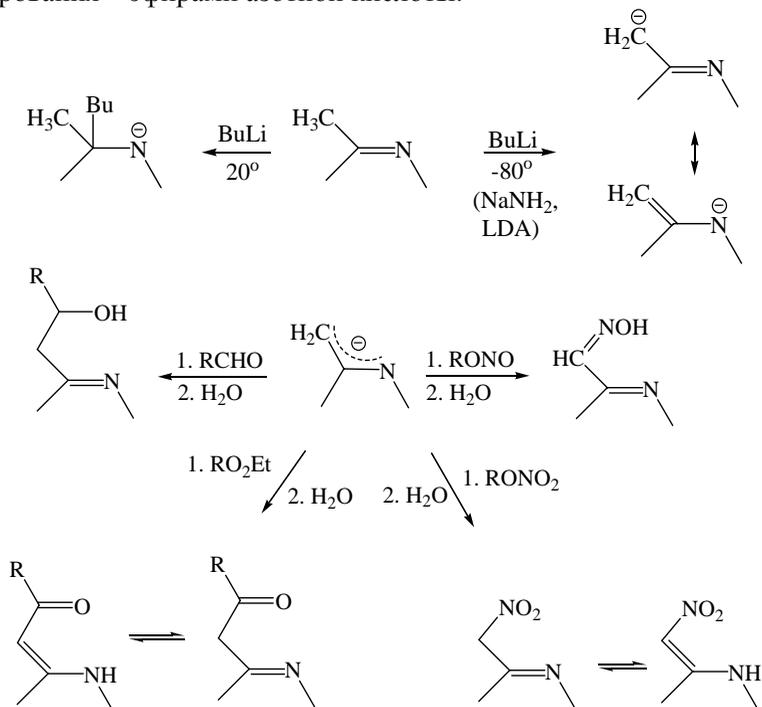
При взаимодействии иминов с реагентами Гриньяра происходит нуклеофильное присоединение с образованием вторичных аминов.

Поскольку связь $C = N$ менее полярна, чем связь $C = O$, она легче гидрируется каталитически, но несколько труднее восстанавливается комплексными гидридами металлов.

Карбонильные соединения способны восстанавливаться в спирты активными металлами в кислой среде – эти условия неприемлемы для иминов – в этих условиях происходит быстрый гидролиз связи $C = N$. Тем не менее при действии металлического магния, активированного парами иода, имины превращаются в диамины.

Эта реакция аналогична превращению карбонильных соединений в пинаконы и протекает по сходному механизму. *Изобразите механизм этой реакции.*

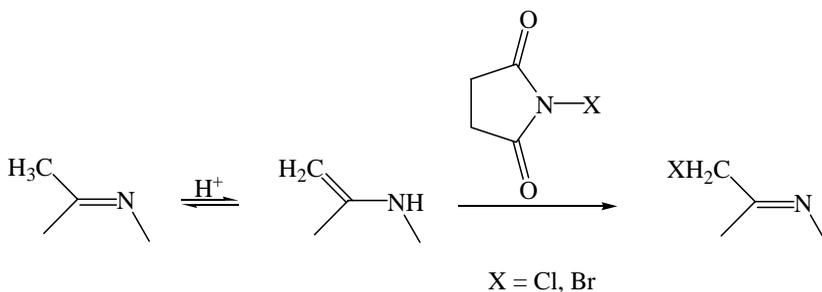
Более низкая электроотрицательность атома азота по сравнению с атомом кислорода является причиной более низкой СН-кислотности этих соединений. Поэтому для проведения реакций электрофильного замещения по α -углеродному атому, катализируемых основаниями, требуются более сильные основания для генерирования резонансно-стабилизированного аниона, выступающего в роли нуклеофила. В качестве оснований могут быть использованы литийорганические соединения при низкой температуре (для того, чтобы избежать нуклеофильного присоединения), амид натрия или, что лучше, – диизопропиламид лития (LDA). В этих условиях могут быть проведены реакции типа альдольной конденсации, конденсации Кляйзена, нитрозирования эфирами азотистой кислоты или нитрования – эфирами азотной кислоты.



Механизм реакции депротонированных по α -углеродному атому имино с эфирами азотистой и азотной кислоты полностью аналогичен механизму сложноэфирной конденсации Кляйзена. Напишите его.

Следует отметить, что β -иминокетоны существуют практически нацело в енаминокетонной сопряженной таутомерной форме (сравните со свойствами β -дикарбонильных соединений), а нитроимины – в сопряженной нитроенаминной таутомерной форме. Очевидно, такое поведение этих соединений, главным образом, определяется выгодностью сопряжения, хотя определенную роль играет и возникающая при этом внутримолекулярная водородная связь.

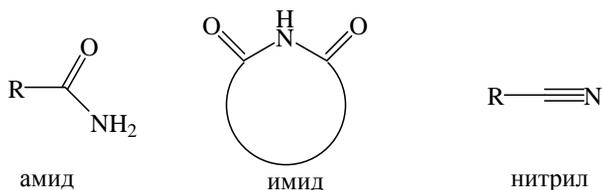
Для карбонильных соединений характерны кислотнo-катализируемые реакции по α -углеродному атому с электрофильными реагентами, протекающие через енольную форму. Подобные условия в меньшей степени приемлемы для иминов вследствие их гидролитической лабильности. Среди немногих реакций электрофильного замещения, катализируемых кислотами отметим реакцию галогенирования, катализируемую кислотами и проходящую в условиях, исключающих гидролиз под действием N-хлор- или N-бромсукцинимидов.



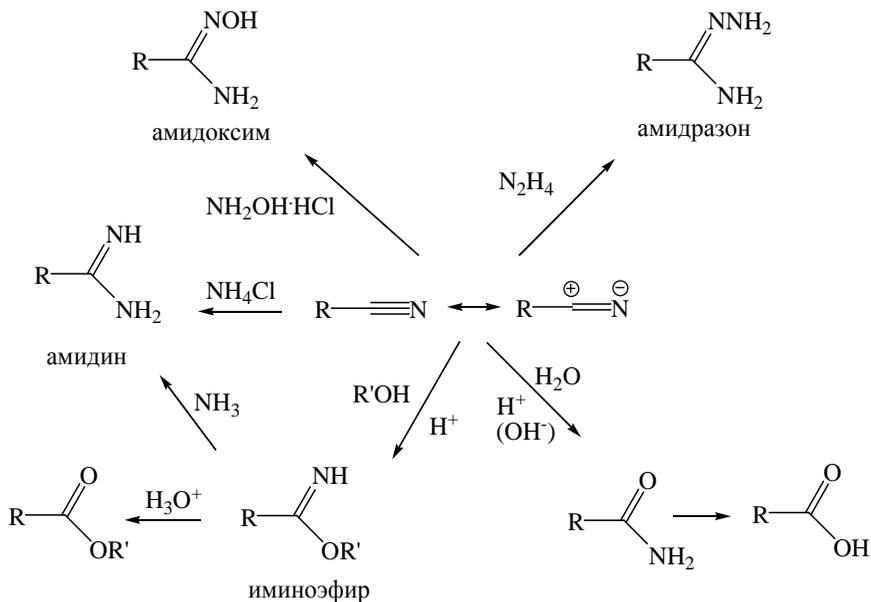
Предложите механизм, по которому происходит превращение имина в енамин. N-Галогенсукцинимиды известны, главным образом, как реагенты радикального галогенирования, но в данном случае реакция происходит по гетеролитическому механизму. Что может выступать в качестве электрофильной галогидирующей частицы в данном случае?

3.1.2. Производные карбоновых кислот

Среди азотистых производных карбоновых кислот, содержащих атом азота в степени окисления эквивалентной аммиаку, следует упомянуть амиды, имиды и нитрилы карбоновых кислот, со свойствами которых вы уже ознакомились в разделе «Карбоновые кислоты». Здесь будут рассмотрены еще некоторые, реже встречающиеся производные карбоновых кислот.



Кратная связь углерод–азот нитрильной группы является весьма полярной вследствие большей электроотрицательности атома азота, что обуславливает возможность протекания реакций нуклеофильного присоединения по этой связи.

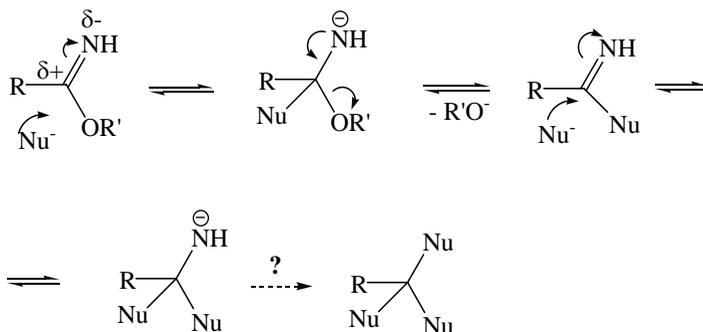


Примером реакции нуклеофильного присоединения является гидролиз нитрильной группы, протекающий как в кислой, так и в щелочной среде и приводящий к карбоновым кислотам через стадию промежуточного образования амидов.

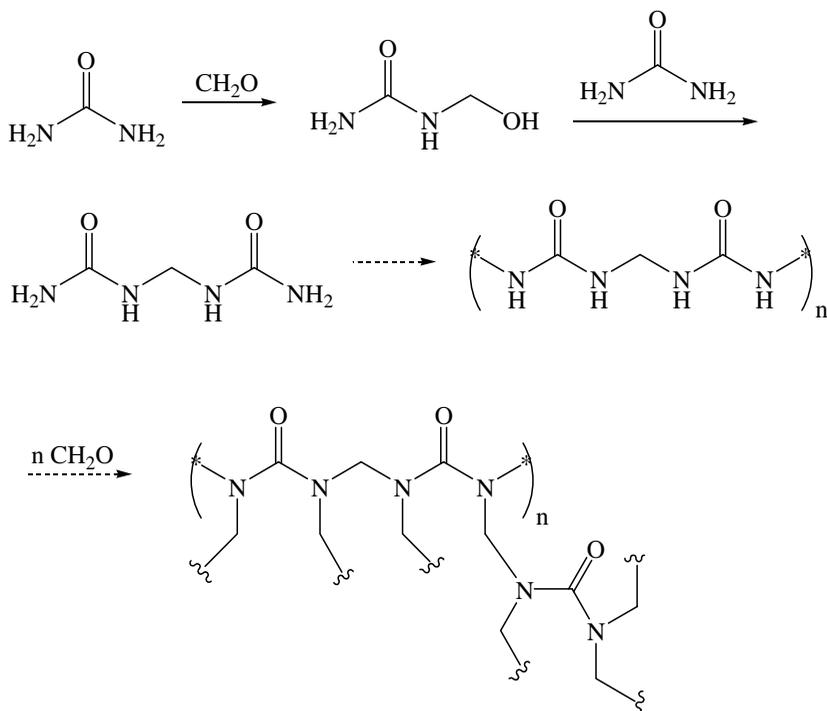
Другими нуклеофилами, способными присоединяться в кислотно-катализируемых (безводных) условиях, являются спирты. Продуктами реакции являются азотистые аналоги сложных эфиров – иминоэфиры. Реакция присоединения спиртов к нитрильной группе происходит в более мягких условиях, чем присоединение воды (*объясните почему!*) и является удобным методом синтеза сложных эфиров из нитрилов, поскольку иминоэфиры также гидролизуются в исключительно мягких условиях (*реакция Пиннера*).

В кислотно-катализируемых условиях происходит присоединение к нитрилам и других азотистых нуклеофилов – аммиака, гидроксилamina и гидразина с образованием соответственно, амидинов, амидоксимов и амидразонов – азотсодержащих производных карбоновых кислот.

Амидины, амидоксимы и амидразоны могут быть получены при взаимодействии иминоэфиров с соответствующими нуклеофилами – аммиаком или аминами, гидроксилaminом, гидразином – в мягких условиях. Реакцию, происходящую по типу присоединения-отщепления, аналогично реакциям других производных карбоновых кислот, можно представить следующей схемой:



При взаимодействии нитрилов со спиртами в кислой среде при нагревании возможно получение ортоэфиров (смотри схему выше, NuH = ROH). Реакция происходит через стадию иминоэфира.



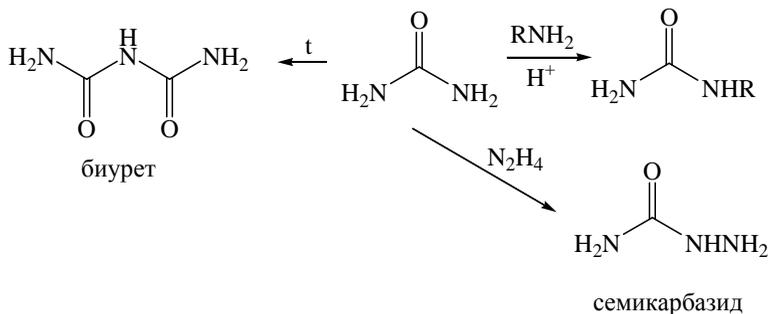
Атомы азота в молекуле мочевины обладают низкой основностью и нуклеофильностью аналогично тому, как это наблюдается в амидах карбоновых кислот. Но тем не менее в реакции с формальдегидом эти атомы азота выступают в качестве нуклеофила.

Учитывая низкую реакционную способность мочевины как нуклеофила, предложите условия, облегчающие протекание ее реакции с формальдегидом.

Мочевина с большим трудом реагирует с алкилгалогенидами, в связи с чем для получения симметричных диалкилмочевин может быть использована реакция первичных или вторичных аминов с фосгеном. Моноалкилмочевины образуются при взаимодействии мочевины с солями алкиламинов. Например, метилмочевина образуется при взаимодействии мочевины с гидрохлоридом метиламина. В данном случае происходит не реакция алкилирования а нуклеофильное замещение аминогруппы на алкиламиногруппу, проте-

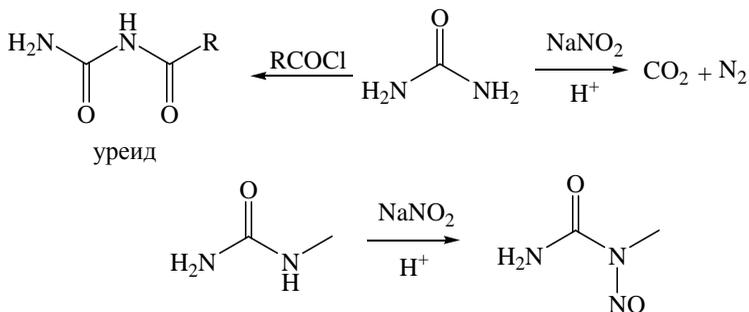
кающее по типу присоединения-отщепления в условиях кислого катализа.

Напишите механизм реакции мочевины с гидроклоридом метиламина.



Аналогично при взаимодействии мочевины с гидразином образуется семикарбазид, а при нагревании мочевины превращается в биурет.

В жестких условиях мочевины реагирует с хлорангидридами карбоновых кислот с образованием так называемых уреидов. Реакция с азотистой кислотой происходит очень легко и приводит к образованию азота и диоксида углерода. Последняя реакция часто используется в лабораторной практике для удаления избытка азотистой кислоты в синтезе солей диазония.



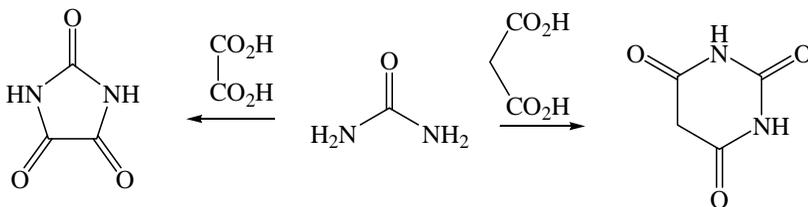
В отличие от этого, при нитровании N-замещенной мочевины, например метилмочевины, образуются N-нитрозоалкилмочевины. N-Нитрозометилмочевина используется в качестве исходного соединения в синтезе диазометана (разд. 3.2.1).

Объясните, почему реакция нитрозирования метилмочевина происходит по метиламиногруппе, а не по аминогруппе.

Следует отметить, что N-нитрозометилмочевина является канцерогеном, как и все N-нитрозоамиды – продукты нитрозирования N-монозамещенных амидов.

Какой органический продукт образуется при нитрозировании незамещенного по атому азота амида карбоновой кислоты?

В жестких условиях мочевины реагирует с дикарбоновыми кислотами с образованием циклических уреидов. Так, при взаимодействии мочевины со щавелевой кислотой образуется так называемая парабановая кислота; реакция с малоновой кислотой приводит к барбитуровой кислоте.

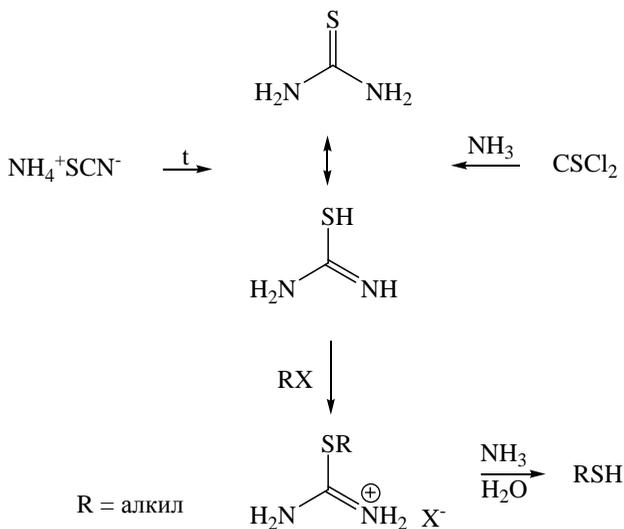


В названиях обсуждаемых циклических уреидов содержится определение «кислота». Объясните, с чем связано наличие у этих соединений кислотных свойств.

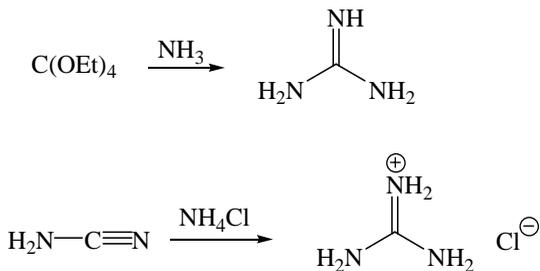
При нагревании роданистого аммония образуется тиомочевина – диамид тиоугольной кислоты. Тиомочевина образуется также при взаимодействии тиофосгена с аммиаком. Интересной особенностью этого соединения является то, что оно существует в виде смеси двух таутомеров. Высокая нуклеофильность атома серы в молекуле тиомочевины приводит к тому, что она очень легко реагирует с алкилгалогенидами с образованием изотиуруниевых солей. Эти соли используются как исходные соединения в синтезе меркаптанов, которые образуются при взаимодействии изотиуруниевых солей с водным аммиаком.

Предложите механизм реакции изотиуруниевых солей с аммиаком. Какой еще органический продукт образуется в этой реакции.

Изотиуруниевые соли превращаются в меркаптаны и при действии водной щелочи, но реакция происходит в заметно более жестких условиях. Дайте объяснение этому факту.



Реакция ортоугольного эфира с аммиаком приводит к *гуанидину*. Гидрохлорид гуанидина образуется при взаимодействии цианмида с хлоридом аммония.

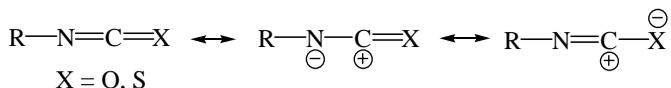


Гуанидин является очень сильным органическим основанием, поскольку катион гуанидиния, образующийся при протонировании гуанидина, обладает высокой устойчивостью вследствие эффективной делокализации положительного заряда по трем центрам – атомам азота. Высокая основность гуанидина приводит к тому, что это вещество поглощает диоксид углерода из воздуха, образуя с ним устойчивый карбонат.

Изобразите резонансные структуры катиона гуанидиния, демонстрирующие делокализацию заряда в этой молекуле.

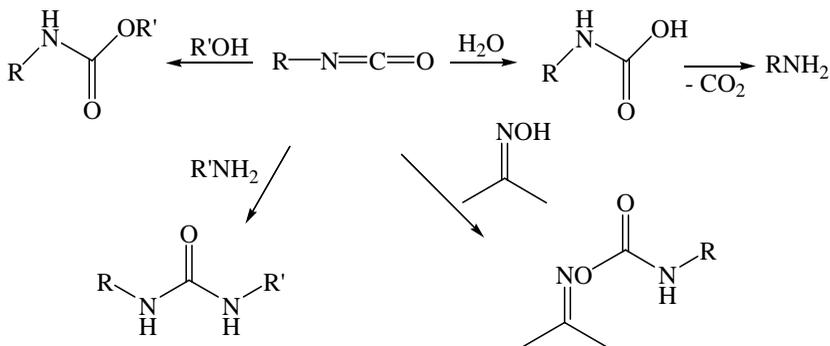
3.1.3.1. Изоцианаты, изотиоцианаты

Изоцианаты и изотиоцианаты можно рассматривать как производные аминов и соответственно угольной и тиоугольной кислот, поскольку полный гидролиз приводит к образованию именно этих соединений. Изоцианаты и изотиоцианаты относятся к гетерокумуленам, диенами, содержащим кумулированные кратные связи. Рассмотрение электронного строения этих соединений показывает, что атом углерода, расположенный между двумя гетероатомами, является электрофильным центром, причем изоцианаты являются более сильными электрофилами, чем изотиоцианаты.



Объясните, что является причиной более высокой реакционной способности изоцианатов по сравнению с изотиоцианатами.

О методах получения этих соединений было сообщено выше, здесь напомним только, что изоцианаты синтезируют из ацилазидов с использованием перегруппировки *Курциуса*, из гидроксамовых кислот (перегруппировка *Лоссена*) либо взаимодействием первичных аминов с фосгеном при нагревании. Изотиоцианаты получают взаимодействием первичных аминов с тиофосгеном либо взаимодействием фосфазенов (сравни подразд. 1.1.1.2) с сероуглеродом.



Изоцианаты являются гидролитически очень лабильными соединениями и легко разлагаются даже при взаимодействии с влагой воздуха. Очень легко изоцианаты реагируют со спиртами с образо-

ванием карбаматов (или уретанов) – эфиров карбаминовой кислоты, с аминами – давая мочевины.

При хранении в неплотно упакованной склянке жидкий фенилизоцианат превращается в бесцветное кристаллическое вещество, предложите его строение.

Изоцианаты производятся в промышленных масштабах как ценные промежуточные соединения в органическом синтезе. Так, при взаимодействии оксимов с изоцианатами образуются эфиры, проявляющие инсектицидную активность. Некоторые ди- и полиизоцианаты, в особенности гексаметилендиизоцианат, 2,4- и 2,6-диизоцианатотолуолы, используют как мономеры для полимеров в реакциях с многоатомными спиртами – гликолями, глицерином и др. В зависимости от строения мономеров и условий проведения реакции полимеризации получают либо полиуретановые каучуки, либо пенопласты – газонаполненные пластические массы ячеистой структуры. Пенопласты имеют строение отвердевших пен. Они содержат преимущественно замкнутые, не сообщающиеся между собой полости, разделённые прослойками полимера, отличаются низкими теплопроводностью и удельным весом (от 50 кг / м³).

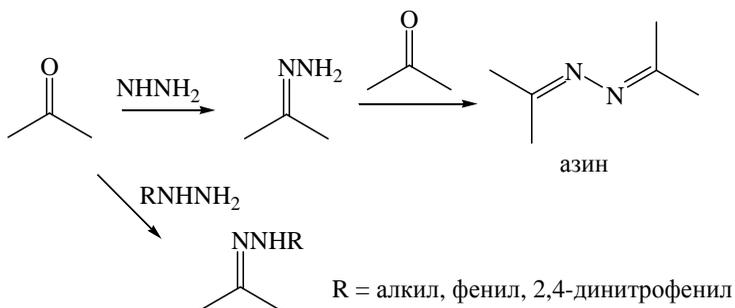
Изоцианаты являются высокотоксичными веществами. Техногенная катастрофа, повлекшая за собой, по-видимому, наибольшие человеческие жертвы (более 6300 погибших), произошла в г. Бхопал, Индия в 1984 г. на заводе фирмы «Юнион Карбайд», производящем метилизоцианат.

В отличие от изоцианатов, изотиоцианаты очень медленно реагируют с водой, спиртами, однако легко вступают во взаимодействие с аминами (первичными, вторичными) с образованием тиомочевин, и меркаптанами, давая дитиоуретаны.

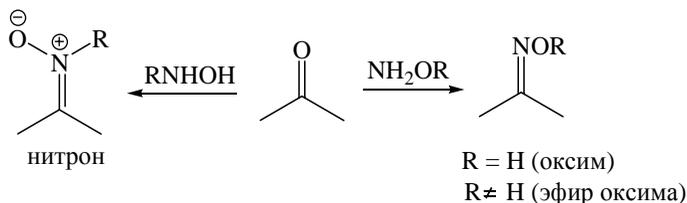
Напишите уравнения реакций фенилизотиоцианата с анилином, тиофенолом, этиловым эфиром фенилаланина. Указание: в последнем случае продукт имеет циклическое строение (производное тиогидантоина).

3.2. Производные гидразина, гидроксилamina

Общим методом получения арилгидразинов является восстановление солей арилдиазония сульфитом натрия; N-замещенных



Реакция карбонильных соединений с недостатком гидразина приводит к *азинам*. Монозамещенные гидразины также образуют гидразоны при взаимодействии с карбонильными соединениями. В качестве нуклеофильного центра независимо от характера заместителя (донор, акцептор) выступает незамещенный атом азота (*объясните почему*). Следует отметить, что 2,4-динитрофенилгидразоны, образующиеся при взаимодействии карбонильных соединений с 2,4-динитрофенилгидразином, часто используются для идентификации карбонильных соединений, поскольку все они – кристаллические вещества, имеющие четкую температуру плавления. Реакция происходит по тому же механизму, что и взаимодействие карбонильных соединений с аминами и, как правило, катализируется кислотами.



Преложите способ получения 2,4-динитрофенилгидразина из бензола и неорганических реагентов.

Для получения незамещенных гидразонов и алкилгидразонов кислотный катализ не используют. Фенилгидразоны получают, используя в качестве растворителя (и катализатора) уксусную кислоту, а 2,4-динитрофенилгидразоны получают в сильно кислой среде. Дайте теоретическое обоснование этим эксперименталь-

ным условиям. Указание: рассмотрите влияние природы заместителя на основность замещенного гидразина.

При взаимодействии карбонильных соединений с гидроксилами или O-замещенными производными гидроксилamina образуются оксимы или эфиры оксимов, соответственно. Реакция с N-замещенными гидроксилaminaми приводит к нитронам. Упомянутая реакция происходит по типу присоединения-отщепления и катализируется кислотами.

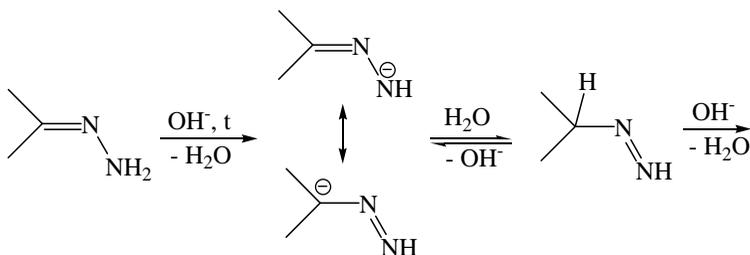
Напишите механизм реакции бензальдегида с N-трет-бутилгидроксилaminом.

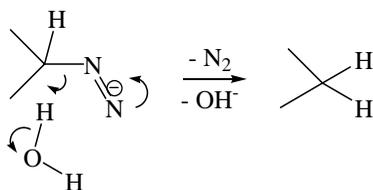
Гидразоны и оксимы в том случае, когда заместители у атома углерода различны, существуют в виде двух изомеров, отличающихся положением заместителей относительно связи C=N. В ряде случаев эти изомеры могут быть выделены, хотя в растворе они способны превращаться друг в друга.

Процесс превращения различных конформеров оксимов и гидразонов может катализироваться как кислотами, так и основаниями (в случае оксимов), предложите его механизм.

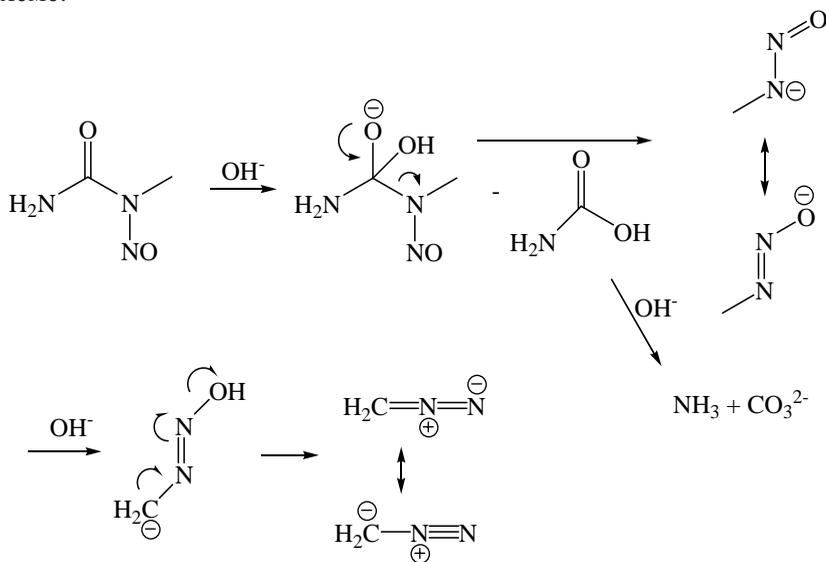
3.2.1. Гидразоны, диазоалканы

Наиболее известное и часто применяемое свойство незамещенных гидразонов – их распад при нагревании в щелочной среде с выделением азота и образованием углеводорода (реакция Кижнера–Вольфа). Реакция происходит в очень жестких условиях и пригодна, главным образом, для получения углеводородов.

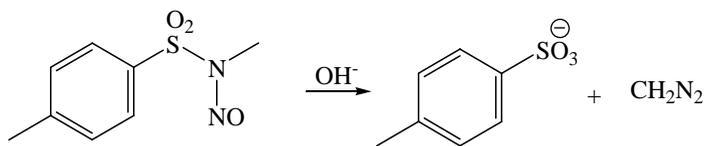




При окислении гидразонов образуются диазосоединения, простейшим представителем которых, является известный вам диазо-метан, который обычно получают взаимодействием N-нитрозо-метилмочевины со щелочью. Реакция происходит по следующей схеме:

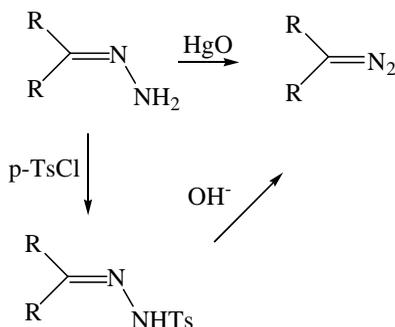


Реакция идет при взаимодействии N-нитрозометилмочевины с концентрированной водной щелочью при 0 °С в смеси эфир–вода. Образующийся диазометан (газ при нормальных условиях) переходит в эфир и используется в дальнейшем в виде эфирного раствора. В аналогичных условиях диазометан синтезируют из N-нитрозо-N-метилтолуолсульфида.



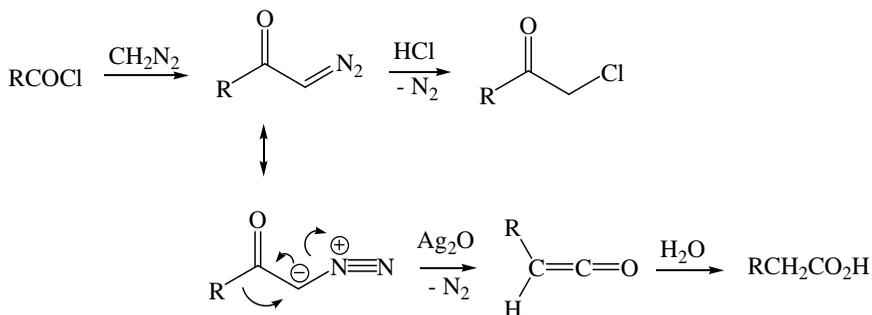
Простейшие диазоалканы обычно неустойчивы и легко разлагаются, часто с взрывом. Однако дифенилдиазометан, например, является относительно устойчивым соединением. Устойчивыми являются также α -диазокетоны, одним из способов получения которых является взаимодействие хлорангидридов карбоновых кислот с диазометаном.

Еще одним способом получения диазосоединений является реакция ацил- или тозилгидразонов, образующихся при взаимодействии гидразонов с соответствующими хлорангидридами, со щелочью.



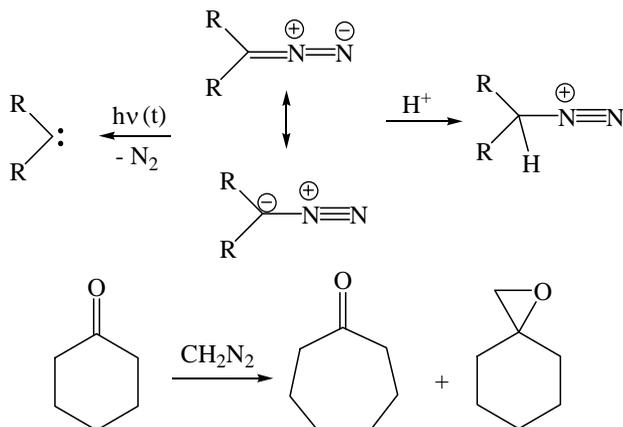
Диазоуксусный эфир является устойчивым диазосоединением. Предложите метод синтеза этого соединения из глицина.

При фотолизе или при нагревании диазоалканы превращаются в карбены, что обуславливает их синтетическое применение, например, в синтезе производных циклопропана. Диазоалканы являются слабыми нуклеофилами и основаниями, поскольку на атоме углерода, связанном с атомом азота, локализован частичный отрицательный заряд. Последнее обстоятельство, в частности, обуславливает возможность взаимодействия диазоалканов с хлорангидридами карбоновых кислот, приводящее к диазокетонам.



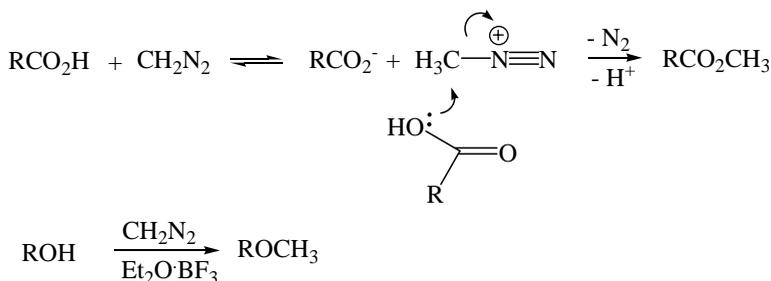
Напишите механизм реакции хлорангирида карбоновой кислоты с диазометаном, приводящей к диазокетону.

При взаимодействии диазокетонов с хлороводородом образуются α -хлоркетоны, что позволяет синтезировать эти соединения, стартуя с хлорангидридов карбоновых кислот. Кроме того, α -диазокетоны под действием оксида серебра (катализатор) претерпевают перегруппировку *Вольфа*, приводящую к кетену. В том случае, если реакция происходит в воде, происходит присоединение воды к кетену с образованием карбоновой кислоты, отличающейся от исходной кислоты, хлорангидрид которой был использован в качестве исходного соединения на одну метиленовую группу. Этот метод, позволяющий переходить к следующему гомологу карбоновой кислоты, через стадию диазокетона называется реакцией *Арндта-Айстера*.



Диазометан взаимодействует с циклогексаноном главным образом с образованием циклогептанона (суберона). В качестве побочного продукта образуется эпоксид. *Учитывая, что в данном случае диазометан выступает в качестве нуклеофила, предложите механизм этой реакции.*

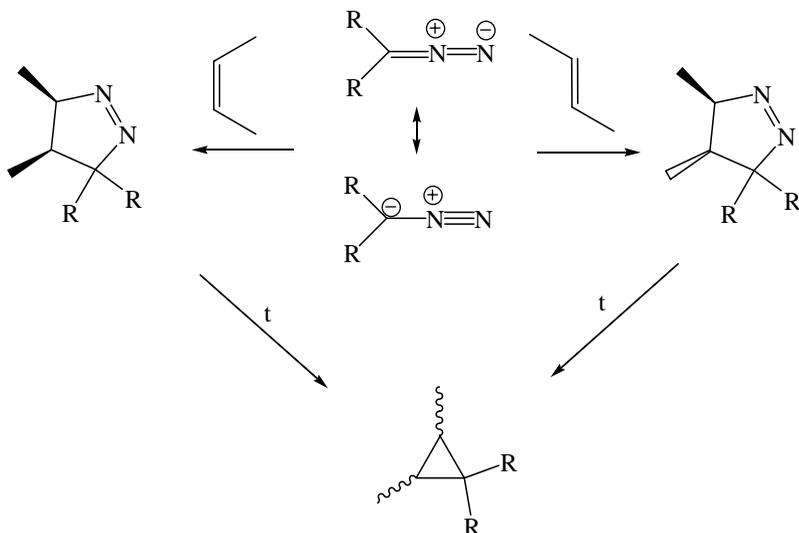
Учитывая, что диазоалканы являются слабыми основаниями, они могут протонироваться, например карбоновыми кислотами. Образующиеся катионы являются эффективными алкилирующими агентами, поскольку в состав их молекулы входит очень хорошая уходящая группа – N₂. Так, карбоновые кислоты при взаимодействии с диазометаном образуют метиловые эфиры с высоким выходом в мягких условиях, что является лучшим способом получения этих соединений. Реакция происходит как бимолекулярное нуклеофильное замещение, в котором роль электрофила выполняет протонированная молекула диазометана.



Спирты и даже фенолы не обладают достаточной кислотностью для протонирования диазометана, в связи с чем для получения метиловых эфиров из этих соединений их реакцию с диазометаном проводят в присутствии кислоты Льюиса, например трехфтористого бора, в качестве катализатора.

Укажите строение продуктов, образующихся при взаимодействии дифенилдиазометана с хлороводородом в растворе гексана. Приведите механизм этой реакции.

Еще один тип превращений, в которые могут вступать диазоалканы – реакции дипольного циклоприсоединения. Эти реакции происходят по синхронному механизму, т. е. образование и распад всех участвующих связей происходит одновременно, и относятся, как и реакция *Дильса–Альдера*, к электроциклическим процессам.

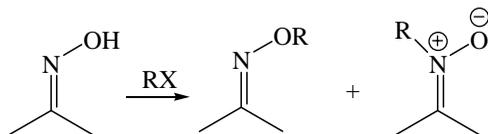


Так, при взаимодействии диазоалканов с алкенами образуются производные пиразолина, причем поскольку реакция происходит синхронно, то из *цис*- и *транс*-замещенных алкенов образуются, соответственно, *цис*- и *транс*-дизамещенные пиразолины. При нагревании пиразолинов происходит элиминирование азота, и образуются производные циклопропана.

Какие продукты образуются при взаимодействии *цис*-(*транс*-)бутенов-2 с дифенилдиазометаном при облучении?

3.2.2. Оксимы

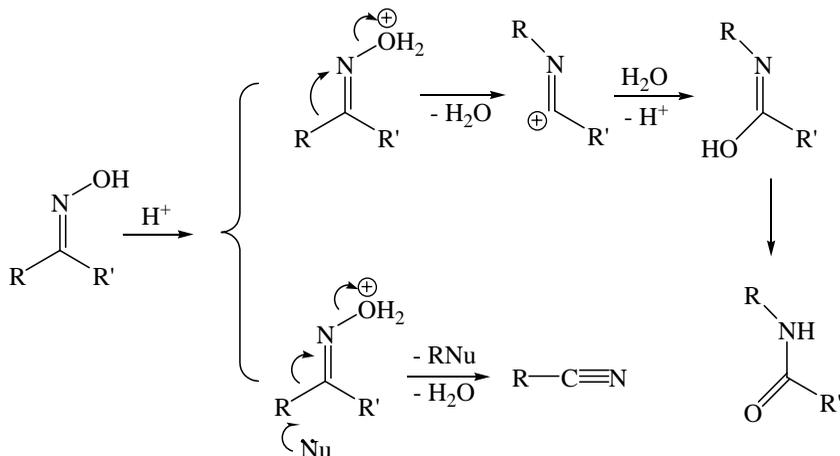
При алкилировании оксимов возможна электрофильная атака по двум центрам – атому азота и атому кислорода. При этом, главным образом, образуются эфиры оксимов (атака по атому кислорода) наряду с небольшим количеством нитронов (атака по атому азота).



Более основным атомом в оксимной группе является атом азота. Сравните основность аминов, иминов и оксимов.

В кислой среде возможно и обратимое протонирование по атому кислорода. При этом в молекуле возникает хорошая уходящая группа – молекула воды, правда ее отщепление должно приводить к образованию неустойчивого иминиевого катиона, стабилизация которого происходит путем миграции заместителя от атома углерода к образуемому катионному центру – атому азота с образованием винильного катиона. Далее следует присоединение к этому катиону молекулы воды с последующим отщеплением протона, приводящим к амиду. Это превращение носит название перегруппировки *Бекмана 1-го рода*.

Хотя катион, образующийся при отщеплении молекулы воды от протонированного оксима, и является формально винильным, он весьма устойчив. Подтвердите это утверждение с помощью резонансных структур.



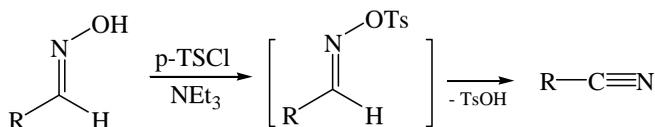
Следует отметить, что мигрирует заместитель, расположенный в *анти-* (E) конфигурации относительно протонированной гидроксильной группы. Это обстоятельство раньше использовали для установления конфигурации оксимной группы. Этот метод тем не менее не дает однозначного ответа на вопрос о конфигурации оксимной группы, поскольку в условиях реакции возможно изменение конфигурации. В то же время стереоспецифичность процесса изомеризации, указывает на то, что миграция заместителя происходит

одновременно с отщеплением молекулы воды, т. е. иминиевый катион в этой реакции не образуется даже промежуточно.

В качестве кислотного катализатора в этой реакции используется концентрированная серная кислота, безводный хлороводород в среде органического растворителя, хлорокись фосфора, пятихлористый фосфор, хлористый тионил и др. Наиболее известным и широко используемым в промышленных масштабах примером перегруппировки *Бекмана* является превращение оксима циклогексанона в капролактам. *Напишите схему этой реакции.*

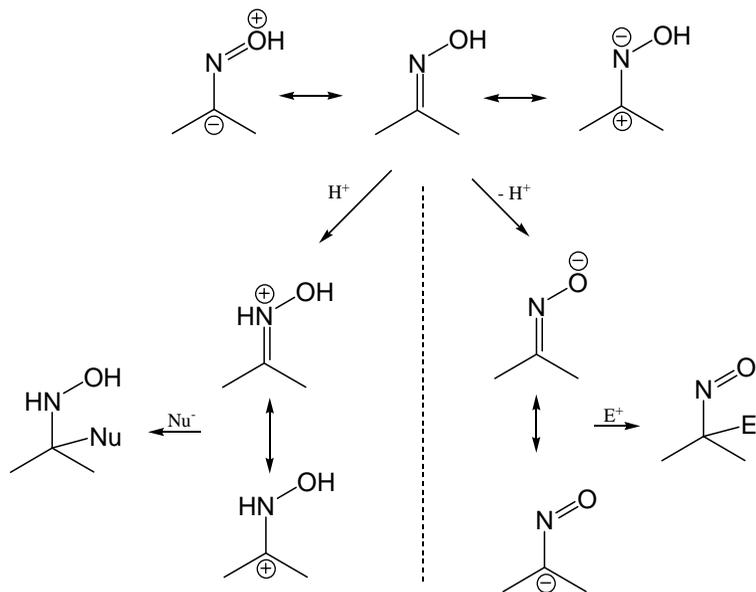
Другим возможным направлением реакции является элиминирование относительно связи $C = N$ с образованием нитрилов. Эта реакция называется перегруппировкой *Бекмана 2-го рода* или *Бекмановским расщеплением*. По этому направлению превращение происходит в том случае, когда заместитель R способен образовывать устойчивый катион. В частности, оксимы альдегидов ($R = H$) в условиях *Бекмановской перегруппировки* практически всегда превращаются в нитрилы. Аналогичным образом ведут себя оксимы, содержащие *трет*-бутильный заместитель, ацильную группу (монооксимы α -дикетоннов).

В случае соединений, лабильных в кислых средах, используют первоначальное превращение оксимов в тозилаты взаимодействием их с *пара*-толуолсульфохлоридом и последующее нагревание тозилатов в пиридине в качестве растворителя. Тозилаты альдоксимов (оксимов альдегидов) неустойчивы и немедленно превращаются в нитрилы в мягких условиях.

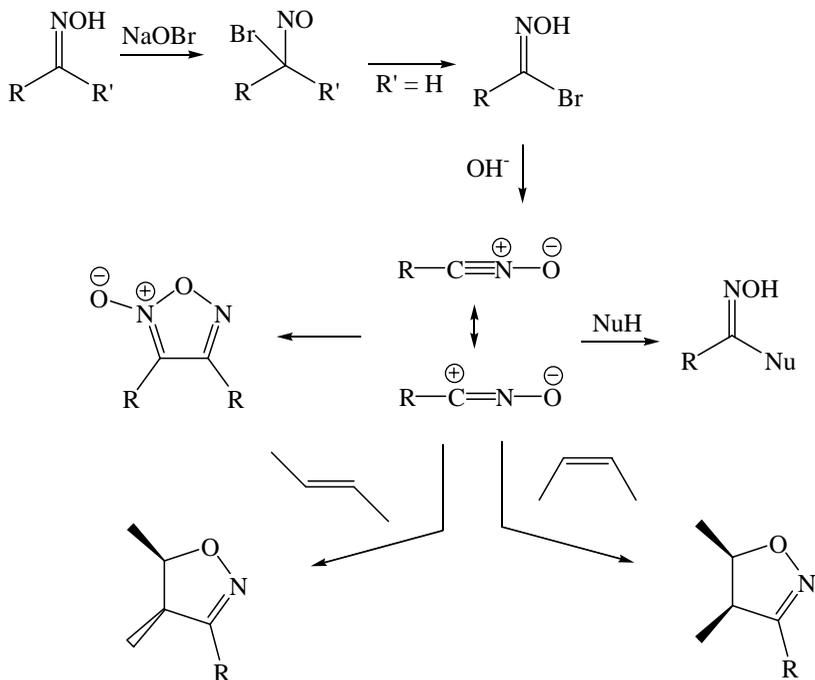


Рассматривая электронное строение оксимной группы можно прийти к противоречащим друг другу выводам о том, что на атоме углерода оксимной группы имеется частичный положительный и отрицательный заряд. Положительный – вследствие поляризации связи $C = N$, а отрицательный в результате сопряжения неподеленной пары электронов атома кислорода со связью $C = N$. В кислой среде происходит протонирование атома азота и донорная способ-

ность гидроксильной группы подавляется, вследствие чего в кислой среде возможно нуклеофильное присоединение по связи $C=N$. Так, в частности, происходит гидролиз оксимов в карбонильные соединения. Напротив, в щелочной среде оксими существуют в депротонированной форме (оксими по кислотности превосходят фенолы) и реакционная способность атома углерода обращается – на нем локализуется частичный отрицательный заряд, т. е. этот атом углерода становится нуклеофильным центром.

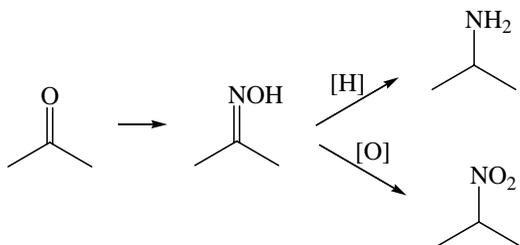


В этой связи понятно, почему при взаимодействии оксимов с бромом в щелочной среде образуются геминальные бромнитрозосоединения. В случае кетоксимов (оксимов кетонов) бромнитрозосоединения являются устойчивыми веществами зеленого цвета (нитрозогруппа), и поэтому ранее эта реакция использовалась как качественная на оксими (обычно бесцветные вещества). Альдоксими при взаимодействии с бромом или хлором в щелочной среде (гипогалогенитами) образуют галогеноксими, которые в щелочной среде превращаются в нитрилоксиды (окиси нитрилов).



Нитрилокси́ды, как правило, малоустойчивые соединения и в отсутствие подходящих реагентов димеризуются с образованием производных 1,2,5-оксадиазол-2-оксида (фуроксанов). Нитрилокси́ды легко реагируют с различными нуклеофильными реагентами, давая продукты присоединения по связи азот-углерод. И наконец, нитрилокси́ды вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкенами и алкинами. Реакция представляет собой синхронный процесс и в случае взаимодействия с алкенами происходит с высокой стереоселективностью, образуя *цис*- или *транс*-дизамещенные производные изоксазолина, в зависимости от конфигурации исходного алкена.

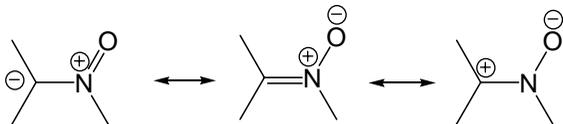
В ряде случаев оксимины могут служить исходными соединениями в синтезе аминов (реакция восстановления натрием в спирте) и нитросоединений (окисление органическими надкислотами). Заметьте, что при восстановлении оксиминов образуются исключительно первичные амины без примесей вторичных и третичных аминов.



Таким образом удается перейти от карбонильного соединения к соответствующему первичному амину или нитросоединению.

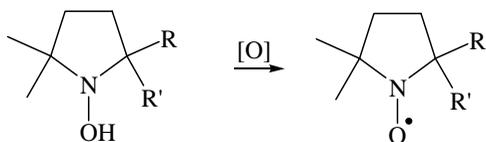
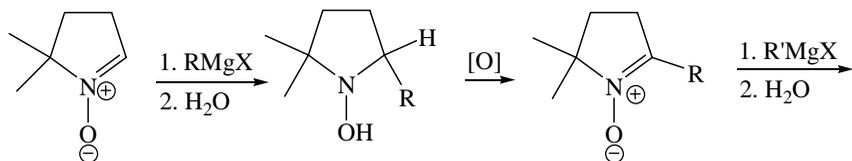
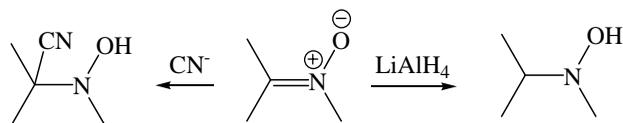
3.2.3. Нитроны

Нитроны являются еще одним азотистым аналогом карбонильных соединений. По электронному строению они близки к оксимам, в том смысле, что поляризация связи C = N, с одной стороны должна приводить к появлению частичного положительного заряда на атоме углерода, а с другой стороны, сопряжение неподеленной пары электронов атома кислорода должно приводить к возникновению отрицательного заряда на том же атоме. Таким образом, этот атом углерода в зависимости от типа реагента, вступающего во взаимодействие с нитроном, может выступать как в роли электрофила, так и нуклеофила.



Подобно оксимам и имидам, нитроны теоретически могут существовать в виде двух изомеров, отличающихся взаимным расположением заместителей, однако и в этом случае эти изомеры находятся в подвижном равновесии, как правило, исключая их разделение.

Нитроны, подобно карбонильным соединениям, легко взаимодействуют с такими нуклеофилами, как металлоорганические соединения, гидрид-ион в составе молекулы комплексного гидрида металла, цианид-ион и т. д.



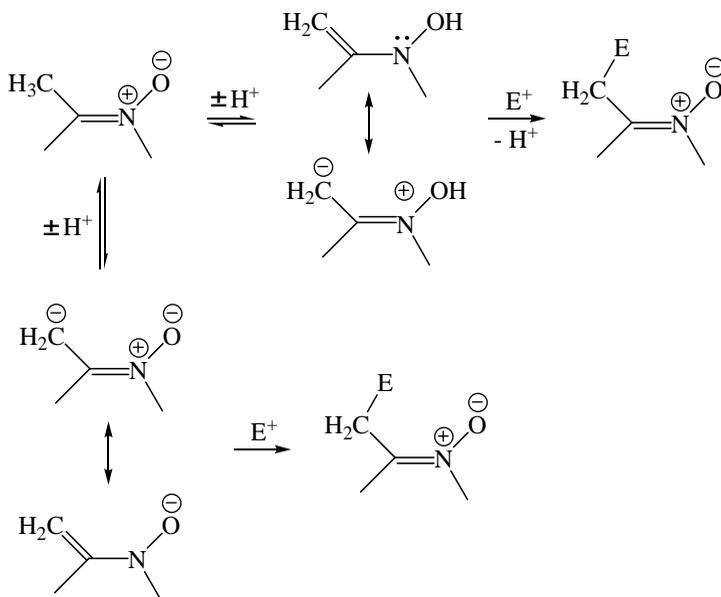
При взаимодействии нитронов с реагентами *Гриньяра* и последующем гидролизе образуются производные гидроксиламина, окисление которых диоксидами свинца, марганца или просто кислородом воздуха при наличии хотя бы одного атома водорода у α -углеродного атома приводит к более замещенному нитрону. При отсутствии атомов водорода у α -углеродных атомов гидроксиламина окисляются в этих же условиях в стабильные нитроксильные радикалы.

Следует отметить, что подобно оксима, вследствие электронного эффекта неподеленной пары электронов атома кислорода, нитроны менее активны в реакциях нуклеофильного присоединения, чем карбонильные соединения и имины. В частности, кислотно-катализируемый гидролиз нитронов происходит в достаточно жестких условиях.

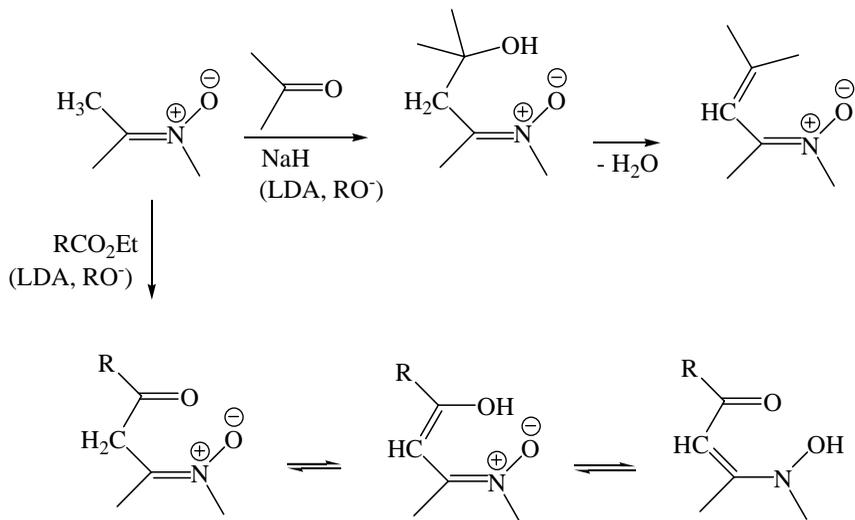
Как и для случая карбонильных соединений, нуклеофильное присоединение к нитронам может происходить в условиях электрофильного катализа, например в кислой среде. Обоснуйте это утверждение.

Подобно карбонильным соединениям, нитроны способны вступать в реакции электрофильного замещения по α -углеродному ато-

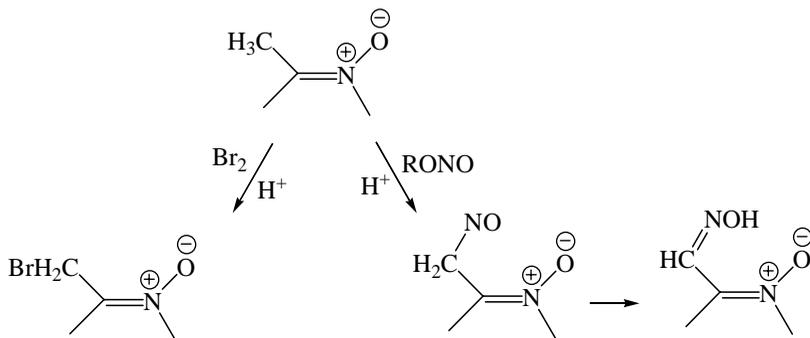
му, причем эти реакции могут катализироваться как кислотами, так и основаниями. В кислой среде реализуется таутомерное равновесие нитрон-енгидроксиламин, подобное keto-енольному таутомерному равновесию. Енгидроксиламинная таутомерная форма способна выступать в качестве нуклеофила по отношению к различным электрофильным реагентам.



В щелочной среде возможно депротонирование α -углеродного атома с образованием резонансно-стабилизированного аниона, который также способен реагировать с электрофильными реагентами. Так, нитроны реагируют в присутствии оснований с карбонильными соединениями с образованием продуктов конденсации альдольного или кротонового типа. Реакции со сложными эфирами приводят к β -кетонитронам, существующим в виде смеси енольных таутомерных форм (сравните со свойствами β -дикарбонильных соединений).



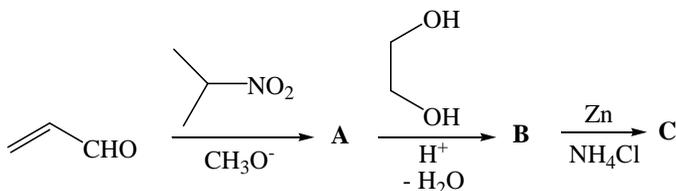
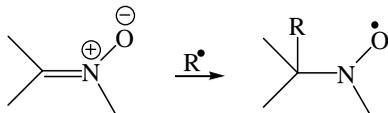
Такие реакции электрофильного замещения с нитронами, как галоидирование и нитрозирование, могут быть проведены в кислой среде.



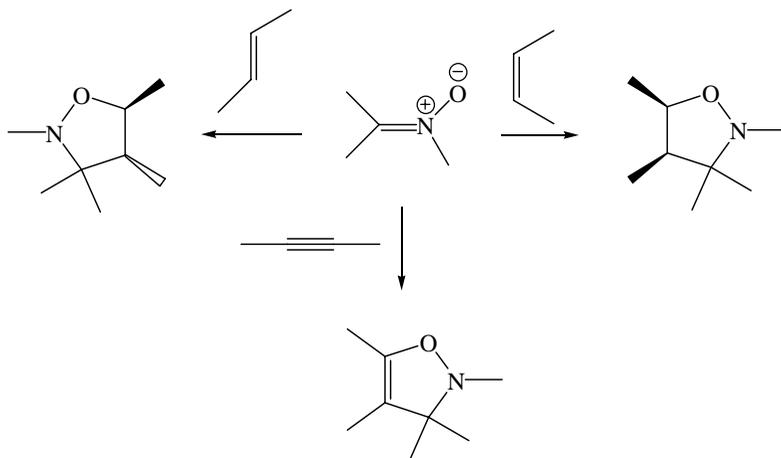
С использованием резонансных структур предскажите влияние нитронной группы как заместителя в фенильном кольце на направление реакций ароматического электрофильного замещения. Укажите, является ли нитронная группа активирующим или дезактивирующим заместителем.

Отличает нитроны от карбонильных соединений два типа реакций – реакции диполярного циклоприсоединения, в которых нитро-

ны выступают в качестве 1,3-диполей, и реакции со свободными радикалами. Реакции нитронов со свободными радикалами приводят к образованию нитрокислых радикалов, в связи с чем нитроны широко используются в качестве ловушек активных радикалов (сравните с нитрозосоединениями).



Одним из нитронов, широко используемых в качестве ловушки свободных радикалов, является вещество C на схеме, расположенной выше. Определите его структурную формулу.



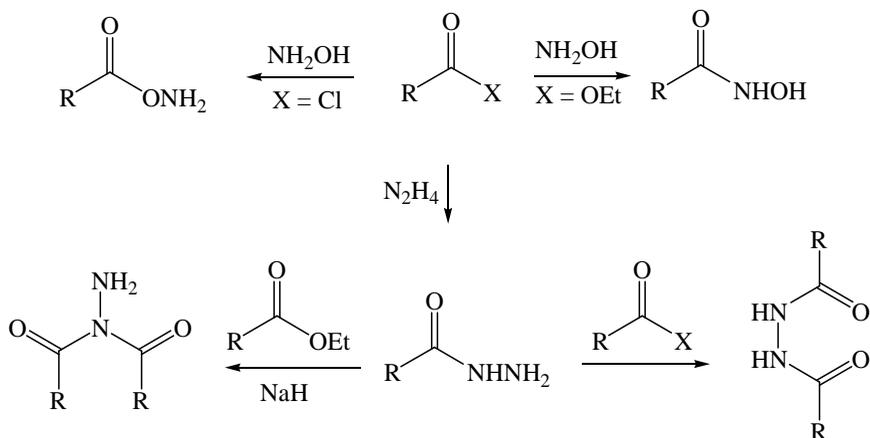
Реакция диполярного циклоприсоединения, как отмечено выше, является синхронным процессом и относится к электроциклическим реакциям. Нитроны как 1,3-диполи вступают во взаимодействие с

широким кругом соединений, содержащим кратные связи, благодаря чему эта реакция широко используется в синтезе сложных гетероциклических соединений, в том числе и природного происхождения.

Так, при взаимодействии с алкенами нитроны образуют производные изоксазолидина, а реакция с алкинами приводит к изоксазолинам. Акцепторные заместители в молекуле алкена или алкина, а также донорные заместители в молекуле нитрона облегчают протекание реакции.

3.2.4. Производные карбоновых кислот

Гидроксамовые кислоты, гидразиды карбоновых кислот являются производными карбоновых кислот, гидроксилamina и гидразина соответственно. Поскольку в молекуле гидроксилamina присутствуют два неэквивалентных нуклеофильных центра, то его реакция с активными производными карбоновых может происходить по каждому из этих центров. Реакция галогенангидридов карбоновых кислот с гидроксилaminом преимущественно происходит по атому кислорода с образованием O-ацилгидроксилaminов, сложные эфиры реагируют с гидроксилaminом, преимущественно образуя гидроксамовые кислоты.



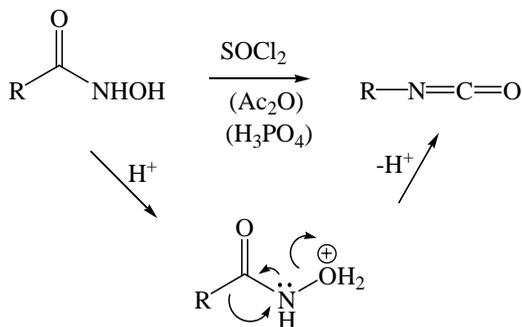
При взаимодействии хлорангидридов карбоновых кислот или их эфиров с избытком гидразина образуются гидразиды карбоновых

кислот. В том случае, когда производное карбоновой кислоты находится в избытке, происходит повторное ацилирование молекулы гидразина, протекающее по другому атому азота. В том случае, если ацилирование гидразида карбоновой кислоты проводить сложным эфиром в присутствии сильного основания, например гидрида натрия, реакция происходит по атому азота, связанному с карбонильной группой. *Объясните эти факты.*

Дайте объяснение тому факту, что гидроксамовые кислоты обладают кислотностью, несколько меньшей, чем карбоновые кислоты и значительно большей, чем незамещенный гидроксилламин.

Интересной особенностью гидроксамовых кислот является их способность образовывать окрашенные хелатные комплексы с ионами переходных металлов.

Говоря о химических превращениях гидроксамовых кислот, следует упомянуть перегруппировку *Лоссена*, приводящую к изоцианатам.



Образование изоцианата можно представить как результат миграции заместителя от карбонильной группы с парой электронов к электронодефицитному атому азота с одновременным отщеплением молекулы воды, аналогично перегруппировке *Гофмана* и *Курциуса* (смотри методы получения аминов).

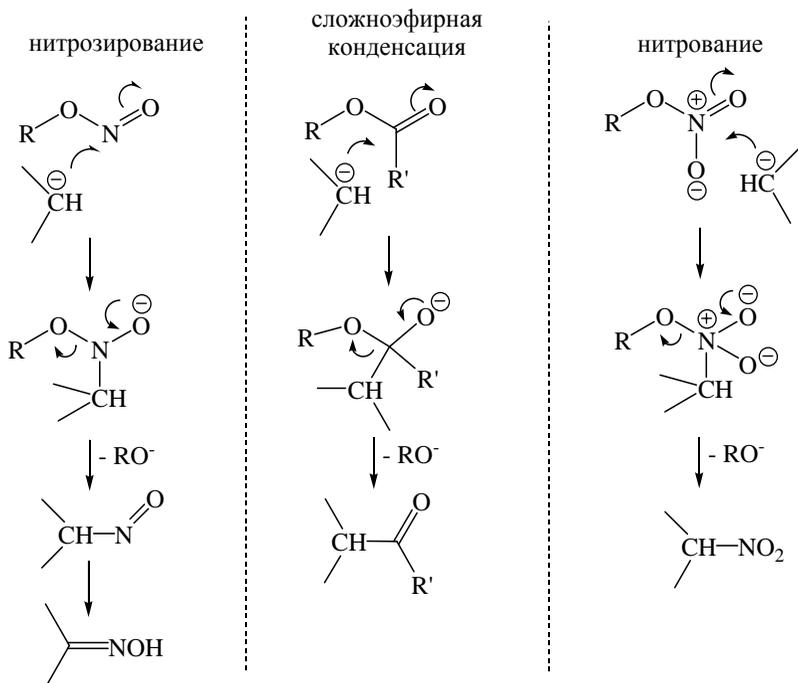
При взаимодействии гидразидов карбоновых кислот с азотистой кислотой образуются ацилазиды, которые, как отмечено выше, являются исходными соединениями в синтезе аминов с использованием перегруппировки *Курциуса* (подразд. 1.1.1.3).

3.3. Эфиры азотистой и азотной кислоты

Сложные эфиры азотистой (алкилнитриты) и азотной кислоты (алкилнитраты) образуются соответственно при нитрозировании (нитрит натрия в кислой среде) и нитровании (нитрующая смесь – смесь азотной и серной кислот) спиртов.



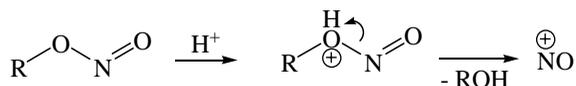
Эти эфиры широко используются в органическом синтезе в лабораторной практике, как нитрозирующие (алкилнитриты) и нитрующие (алкилнитраты) реагенты. Реакция происходит при действии этими эфирами на соединения, обладающие повышенной СН-кислотностью в присутствии соответствующей силы основания.



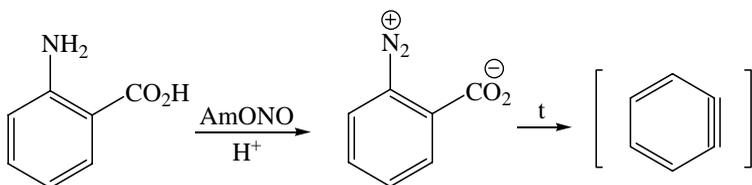
В эти реакции вступают β -дикарбонильные соединения, β -кето-эфиры, диэфиры малоновых кислот, кетоны и их азотистые аналоги – имины и нитроны. И та и другая реакция происходит по механизму полностью аналогичному сложноэфирной конденсации, с той разницей, что нуклеофильной атаке подвергается не карбонильный атом углерода сложноэфирной группы, а электронодефицитный атом азота.

Согласно распространенной методике нитрозирования кетонов, в качестве реагентов используется нитрит натрия, соляная или иная кислота. Реакцию проводят в водно-спиртовой среде, причем спирт выступает не только как растворитель, но и как реагент. Предложите механизм этой реакции.

Учитывая, что алкилнитриты хорошо растворимы в органических растворителях, их часто используют для нитрозирования различных субстратов в неводной среде, в том числе и в кислой среде. В этих условиях нитриты протонируются по атому кислорода, что приводит к отщеплению молекулы спирта и образованию нитрозоний-катиона.



Например, вторичные алифатические амины при взаимодействии с алкилнитритами в кислой среде образуют N-нитрозоамины. Эти условия могут быть использованы и для получения солей диазония из ароматических аминов в неводных средах. Так, при взаимодействии *орто*-аминобензойной кислоты с амилнитритом в метаноле, насыщенном хлороводородом, образуется соответствующая соль диазония, легко разлагающаяся при нагревании с образованием дегидробензола. Последний является неустойчивым соединением, но тем не менее может быть использован, например, в качестве диенофила в реакциях *Дильса–Альдера*, если его генерирование происходит в присутствии диена. Понятно, что органический растворитель для проведения таких превращений является предпочтительным по сравнению с водой.



Укажите строение продукта реакции (триптицена) дегидробензола с антраценом.

Алкилнитриты довольно токсичны, однако в малых концентрациях они могут быть использованы в качестве лекарственных препаратов. Так, изоамилнитрит применяют как сосудорасширяющий лекарственный препарат. Его вдыхают при приступах стенокардии, иногда – при эмболии центральной артерии сетчатой оболочки глаза. При вдыхании паров изоамилнитрита происходит быстрое, но непродолжительное расширение кровеносных сосудов, особенно венечных сосудов сердца и сосудов мозга. Изоамилнитрит используется также как противоядие при отравлении синильной кислотой и её солями.

Аналогичной биологической активностью обладают алкилнитраты. Тринитроглицерин, известный под названием «нитроглицерин» применяется при стенокардии (разбавленный раствор в масле или в виде таблеток с глюкозой). Полагают, что принцип действия лекарственных препаратов на основе органических нитритов и нитратов схож и заключается в регуляции концентрации оксида азота (NO), который является одним из наиболее важных биологических медиаторов, вовлекаемый во множество физиологических и патофизиологических процессов. Оксид азота представляет собой уникальный по своей природе и механизмам действия вторичный мессенджер в большинстве клеток организма. В частности, оксид азота участвует в реализации многих важных физиологических функций, таких как вазодилатация, нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, регуляция тонуса гладких мышц, состояние памяти и др., а также некоторых патологических процессов. Важная роль оксида азота в многочисленных биологических процессах в организме явилась основанием для того, чтобы назвать NO в 1991 г. Молекулой года.

Еще одной очень известной областью применения эфиров азотной кислоты, и в первую очередь тринитроглицерина (нитроглицерина), является использование этих соединений в качестве взрывчатых веществ. Сам нитроглицерин очень чувствителен к детонации и потому его использование слишком опасно. В связи с этим его обычно применяют в виде динамитов – прессованных пористых носителей, пропитанных нитроглицерином. Изобретение динамита было сделано в 1867 г. Альфредом Нобелем. Согласно завещанию Нобеля, оставшийся после его смерти капитал составил Нобелевский фонд (первоначально свыше 31 млн шведских крон). Эти средства были помещены в акции, облигации и займы, доход от которых ежегодно делится на пять равных частей и присуждается в форме Нобелевской премии за работы в области физики, химии, физиологии или медицины, литературы, а также за деятельность по укреплению мира. В 1968 г. государственный банк Швеции по случаю своего 300-летия учредил ежегодную премию памяти Нобеля за работы в области экономических наук.