

Программа курса лекций по органической химии для студентов 312 группы (проф. В.Г. Ненайденко)

1. Введение

Предмет органической химии и основные этапы ее развития. Способы изображения молекул органических соединений, структурные и электронные формулы. Органическая химия на современном этапе, наша жизнь и органическая химия. Типы углеродного скелета, ациклические, циклические и гетероциклические соединения. Молекулярные модели. Изомерия и ее виды. Гомология. Основные функциональные группы. Классификация органических соединений. Степень окисления и окислительный уровень.

Основы номенклатуры органических соединений

Заместительная номенклатура, ИЮПАК. Понятия родоначальной структуры, характеристических групп. Названия нефункциональных заместителей, функциональных групп, предельных, непредельных, ароматических заместителей. Старшинство функциональных групп. Основные правила составления заместительных названий органических соединений, тривиальные и рациональные названия

Классификация реагентов и реакций. Электронные эффекты заместителей.

Основные положения теории строения органических соединений (А.М. Бутлеров), электронной теории, основные принципы квантовой органической химии. Валентность атомов. Типы гибридизации атома углерода в органических соединениях, теория взаимного отталкивания электронных орбиталей. σ - и π -Связи атомов углерода, физические характеристики связей: длина, валентные углы, энергия, полярность, поляризуемость, дипольный момент, потенциал ионизации. Гомолитический и гетеролитический разрыв связи.

Классификация реагентов и реакций. Промежуточные частицы (интермедиаты): радикалы, карбокатионы, карбанионы, карбены, нитрены, арины и др. Электронное и пространственное строение промежуточных частиц. Электронные эффекты заместителей. Взаимодействие между атомами и группами атомов через связи (эффекты индуктивный, сопряжения и сверхсопряжения) и через пространство (эффект поля). Индуктивный и мезомерный эффекты и способы изображения этих эффектов. Примеры групп с +I, -I, +M и -M-эффектами. Эффект гиперконъюгации (сверхсопряжения). Влияние электронных эффектов заместителей на стабильность и реакционную способность органических соединений и промежуточных частиц. Резонансные структуры, правила их построения. Кислоты и основания (Й. Бренстед, Г. Льюис). Сопряженные кислоты и сопряженные основания. Кислотно-основные равновесия на примере спиртов, простых эфиров, карбоновых кислот, кетонов и аминов. Константа кислотности pK_a , константа основности pK_b . Влияние заместителей в молекуле на кислотность и основность органических соединений. Теория жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО).

Основы стереохимии

Способы изображения пространственного строения молекул с sp^3 -гибридизованным углеродом: клиновидные проекции, "лесопильные козлы", проекции Ньюмена

Асимметрический атом углерода. Хиральность, условия, необходимые для возникновения хиральности. Конфигурация, отличие от конформации. Оптическая изомерия, оптическая активность. Природные источники хиральности: аминокислоты, углеводы, терпены, алкалоиды. Энантиомеры. Принцип R,S-номенклатуры для соединений с оптическим центром. Определение порядка старшинства заместителей у хирального центра (правила Кана-Ингольда-Прелога). Виды энантиомерии: центровая, планарная, аксиальная, спиральная. Рацематы. Абсолютная и относительная конфигурации. Проекционные формулы (Э. Фишер). Их построение, правила пользования ими (для соединений с одним асимметрическим атомом углерода). Построение проекций Фишера. Способы разделения рацематов. Соединения с двумя хиральными центрами. Диастереомеры. Мезо-формы. Эритро- и трео-номенклатура. Изображение молекулы данного соединения с помощью различных проекционных формул. Переход от одной проекционной формулы молекулы к другой.

Динамические аспекты стереохимии. Конформации, конформеры. Заслоненная (*син*-перипланарная), заторможенная (*анти*-перипланарная) скошенная (*гош*-) конформации. Барьеры вращения и кривые потенциальной энергии для соединений с открытой цепью.

2. Алканы

Гомологический ряд, изомерия и номенклатура. Природные источники алканов - нефть и газ. Метаногенез в природе. Процесс Фишера-Тропша

Методы синтеза: гидрирование непредельных углеводородов, синтез через литий-диалкилкупраты, электролиз солей карбоновых кислот (реакция Кольбе), восстановление карбонильных соединений, из галогеналканов (реакция Вюрца, протолиз реактивов Гриньяра). Природа С-С и С-Н связей в алканах. Конформации этана, пропана, бутана и высших алканов. Энергетическая диаграмма конформационного состояния молекулы алкана.

Химические свойства алканов: реакции галогенирования (хлорирование, бромирование, иодирование, фторирование). Энергетика цепных свободнорадикальных реакций галогенирования. Алкильные радикалы и факторы, определяющие их относительную устойчивость и реакционную способность, селективность радикальных реакций. Нитрование (М.И. Коновалов), сульфохлорирование и окисление. Термический и каталитический крекинг.

Ионные реакции алканов (суперкислоты, ониевые ионы, дейтерообмен, галогенирование).

3. Алициклические соединения

Циклоалканы и их производные. Классификация алициклов. Энергия напряжения циклоалканов и ее количественная оценка на основании сравнения теплот образования и теплот сгорания циклоалканов и соответствующих алканов. Типы напряжения в циклоалканах и подразделение циклов на малые, средние циклы и макроциклы. Строение циклопропана, циклобутана, циклопентана, циклогексана. Конформационный анализ циклогексана. Аксиальные и экваториальные связи в конформации "кресло" циклогексана. Бициклические и полициклические соединения, конденсированные, мостиковые, спиросоединения. Декалин (цис, транс), норборнан. Представление о природных полициклических системах терпенов и стероидов. Каркасные соединения: адамантан, кубан, призман, тетраэдран. Катенаны и ротаксаны

Методы синтеза циклопропана, циклобутана и их производных. Особенности химических свойств соединений с трехчленным циклом. Синтез соединений ряда циклопентана и циклогексана. Синтез соединений со средним и большим размером цикла (сложноэфирная и ацилоиновая конденсации). Трансанулярные реакции в средних циклах. (второй семестр)

4. Алкены

Гомологический ряд, изомерия и номенклатура. Геометрическая изомерия (*цис*-, *транс*- и *Z*-, *E*-номенклатура). Природа двойной связи. Молекулярные π -орбитали этилена. Методы синтеза: элиминирование галогеноводорода из алкилгалогенидов, воды из спиртов, дегалогенирование *вици*-дигалогеналканов, аммониевых солей (Реакции Гофмана). Реакция Виттига, стереоселективное восстановление алкинов. Реакция МакМурри. Реакция Хека

Химические свойства алкенов. Ряд стабильности алкенов, выведенный на основе теплот гидрирования. Гетерогенное и гомогенное гидрирование алкенов. Электрофильное присоединение (Ad_E). Общее представление о механизме реакций, π - и σ -комплексы, ониевые ионы. Стерео- и региоселективность. Правило В.В. Марковникова, индуктивный и мезомерный эффекты. Галогенирование: механизм, стереохимия. Процессы, сопутствующие Ad_E -реакциям: сопряженное присоединение, гидридные и алкильные миграции. Гидрогалогенирование, гидратация. Промышленный метод синтеза этанола и пропанола-2. Гидроксимеркурирование.

Гидроборирование, регио- и стереоселективность. Региоспецифические гидроборирующие реагенты. Превращение борорганических соединений в алканы, спирты.

Окисление алкенов до оксиранов (Н.А. Прилежаев) и до диолов по Вагнеру ($KMnO_4$) и Криге (OsO_4). Стереохимия гидроксирования алкенов. Озонолиз алкенов, окислительное и восстановительное расщепление озонидов. Исчерпывающее окисление алкенов с помощью $KMnO_4$ или $Na_2Cr_2O_7$ в условиях межфазного катализа. Радикальные реакции: присоединение бромистого водорода по Харашу (механизм) к алкенам и аллильное галогенирование по Циглеру.

Карбены – частицы с двухкоординированным атомом углерода. Методы генерирования карбенов и дигалокарбенов. Карбеноиды. Реакция Симмонса-Смита. Присоединение синглетных и триплетных карбенов к алкенам. Метатезис алкенов, катализаторы Граббса.

π -Комплексы алкенов с переходными металлами. Вакер-процесс. Карбонилирование алкенов. Радикальная и ионная полимеризация и теломеризация алкенов. Стереоселективная полимеризация на металлокомплексных катализаторах Циглера-Натта.

5. Алкины

Гомологический ряд, номенклатура и изомерия. Природа тройной связи. Тройная связь в малом цикле. Методы синтеза алкинов с помощью реакций отщепления, алкилирования терминальных ацетиленов. Получение ацетилена пиролизом метана.

Химические свойства алкинов. Электрофильное присоединение к алкинам. Сравнение реакционной способности алкинов и алкенов. Галогенирование, гидрогалогенирование, гидратация алкинов (М.Г. Кучеров), присоединение карбоновых кислот. Восстановление алкинов до *цис*- и *транс*-алкенов. Гидроборирование алкинов, синтез альдегидов и кетонов. Регио- и стереоселективность в реакциях гидрирования, галогенирования, гидрогалогенирования, гидроборирования, гидратации, присоединения спиртов и тиолов.

CN-кислотность ацетилена и терминальных ацетиленов. Ацетилениды натрия и меди. Магнийорганические производные алкинов (Ж.И. Иоцич): их получение и использование в органическом синтезе. Ацетилен-алленовая изомеризация. Смещение тройной связи в терминальное положение. Конденсация терминальных алкинов с кетонами и альдегидами (А.Е. Фаворский, В. Реппе). Ди-, три- и тетрамеризация ацетиленов. Комплексы алкинов с переходными металлами. Окислительная конденсация терминальных алкинов под действием солей меди, синтез Глайзера. Сочетание терминальных алкинов с арил- и винилгалогенидами, катализируемое Pd(0) (реакция Соногашира).

6. Алкадиены

Типы диенов. Изолированные, кумулированные и сопряженные диены. Изомерия и номенклатура. Стереохимия 1,3-дизамещенных алленов. Относительная стабильность изомерных диенов. Методы синтеза кумуленов и 1,3-диенов: раскрытие дибромциклопропанов, дегидрирование алканов, синтез Фаворского-Реппе, реакции гомо-сочетания и кросс-сочетания на металлокомплексных катализаторах. Бутадиен-1,3, особенности строения. Молекулярные орбитали 1,3-диенов. Химические свойства 1,3-диенов. Галогенирование и гидрогалогенирование 1,3-диенов. Аллилный катион. 1,2- и 1,4-присоединение, термодинамический и кинетический контроль. Эпоксидирование, циклопропанирование, гидробоирование. Реакция Дильса-Альдера с алкенами и алкинами, стереохимия реакции и ее применение в органическом синтезе, диены и диенофилы. структурные и электронные требования для участия в реакции Дильса-Альдера. Специфические свойства 1,4- и 1,5-диенов. Циклизация бутадиена на металло-комплексных катализаторах. Полимеризация диенов-1,3. Строение каучуков и современные проблемы химии эластомеров.

7. Арены

Концепция ароматичности. Ароматичность. Строение бензола. Формула Кекуле. Молекулярные орбитали бензола. Аннулены. Аннулены ароматические и неароматические. Круг Фроста. Концепция ароматичности. Правило Хюккеля. Ароматические катионы и анионы. Небензоидные ароматические системы - циклопропенильный катион, циклопентаденильный анион, катион тропиля, дианион циклооктатетраена. Конденсированные ароматические углеводороды: нафталин, фенантрен, антрацен, азулен и др. Гетероциклические пяти- и шестичленные ароматические соединения (пиррол, фуран, тиофен, пиридин). Антиароматичность на примере циклобутадиена, циклопропенил-аниона, катиона циклопентадениля. Критерии ароматичности (магнитный, структурный, энергетические).

Получение ароматических углеводородов в промышленности - каталитический риформинг нефти, переработка коксового газа и каменноугольной смолы. Лабораторные методы синтеза: реакция Вюрца-Фиттига и другие реакции *кросс*-сочетания, алкилирование аренов по Фриделю-Крафтсу, восстановление жирноароматических кетонов (реакция Кижнера-Вольфа, реакция Клемменсена), протолиз арилмагнийгалогенидов, примеры синтеза ядра нафталина, антрацена, фенантрена.

Свойства аренов. Реакции бензола, нафталина, антрацена и фенантрена, сопровождающиеся нарушением ароматической системы: гидрирование, хлорирование, окисление, озонлиз. Реакции циклоприсоединения. Восстановление аренов по Берчу. Реакции замещения водорода в боковой цепи алкилбензолов на галоген. Окисление алкилбензолов до альдегидов и карбоновых кислот. Канцерогенность полиароматических соединений.

8. Реакции электрофильного замещения в ароматическом ряду. Классификация реакций ароматического электрофильного замещения. Общие представления о механизме реакций, кинетический изотопный эффект в реакциях электрофильного замещения водорода в бензольном кольце. Представление о π - и σ -комплексах. Арениевые ионы в реакциях электрофильного замещения. Влияние природы заместителя на ориентацию и скорость реакции электрофильного замещения. Электронодонорные и электроноакцепторные заместители. Согласованная и несогласованная ориентация двух или нескольких заместителей в бензольном и нафталиновом рядах. Ориентанты первого и второго рода.

Электрофильное замещение в ароматическом ряду. Обобщенный механизм реакции. π - и σ -Комплексы. Методы установления механизма. Кинетические изотопные эффекты. Протонирование аренов и H/D-изотопный обмен в них. Арениевые ионы и их перегруппировки.

Нитрование. Нитрующие агенты. Механизм реакции нитрования. Нитрование бензола и его производных. Нитрование нафталина, бифенила, анилинов и других аренов. Получение полинитросоединений.

Понятие о реакции нитрозирования, нитрозирование фенолов и замещенных анилинов.

Галогенирование. Галогенирующие агенты. Механизм реакции галогенирования аренов и их производных. Хлорирование, бромирование и иодирование аренов, содержащих донорные (фенолы и анилины) и акцепторные заместители.

Сульфирование. Сульфирующие агенты. Механизм реакции. Кинетический и термодинамический контроль в реакции сульфирования на примере фенола и нафталина. Обратимость реакции сульфирования и использование в качестве защитной группы. Превращения сульфогруппы.

Другие S-электрофилы, синтез дибензотиофена и аминокбензотиазолов (роданирование). Электрофильное гидроксילирование пероксидом водорода.

Алкилирование аренов по Фриделю-Крафтсу. Алкилирующие агенты. Механизм реакции. Побочные процессы - изомеризация алкилирующего агента и конечных продуктов. Синтез диарил- и триарилметанов. Гидроксиалкилирование, синтез бакелита и каликс-аренов, реакция хлорметилирования.

Ацилирование аренов по Фриделю-Крафтсу. Ацилирующие агенты. Механизм реакции. Региоселективность ацилирования. Синтез нафталинов, антраценов и фенантронов. Перегруппировка Фриса. Формилирование по Гаттерману-Коху (использование окиси углерода), формилирование по Гаттерману (синильная кислота, цианиды) и другие родственные реакции. Формилирование по Вильсмейеру-Хааку.

Карбоксилирование фенолов. Реакция Кольбе, региохимия.

9. Реакции нуклеофильного замещения в ароматическом ряду.

Бимолекулярный механизм S_NAr замещение в ряду галогенаренов, замещение нитро-группы.

Активирующие группы и ориентация. Комплексы Мейзенгеймера. Понятие о фторхинолоновых антибиотиках. Замещение гидрид-иона с последующим окислением (NASH). Викариозное нуклеофильное замещение, примеры реакций с нитробензолом, аминирование с использованием гидроксилamina. Ариновый механизм, строение и реакционная способность дегидробензола (региохимия присоединения нуклеофилов, реакции с диенами, синтез триптицена), методы синтеза из галогенбензолов, о-аминобензойной кислоты, понятие и гетероароматических и полиароматических производных дегидробензола. Анион-радикальный механизм SRN синтетические возможности, механизм. Мономолекулярный механизм для солей диазония S_N1 . Катализ комплексами Pd и Ni.

Другие (ANRORC)

10. Галогенпроизводные углеводородов

Изомерия, номенклатура. Способы получения из спиртов, алканов, алкенов; замещением атома одного галогена атомом другого, хлорметилирование аренов.

Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода в алкилгалогенидах, как метод создания связи углерод-углерод, углерод-азот, углерод-кислород, углерод-сера, углерод-фосфор (получение алкилгалогенидов, спиртов, тиолов, простых эфиров, нитросоединений, аминов, нитрилов, сложных эфиров и др.). Классификация механизмов реакций нуклеофильного замещения. Основные характеристики S_N1 , S_N2 реакций. Энергетический профиль реакций.

Реакции S_N2 -типа. Кинетика, стереохимия, вальденовское обращение. Понятие о нуклеофильности. Влияние природы радикала и уходящей группы субстрата, природы нуклеофильного агента на скорость S_N2 реакций. Принцип ЖМКО. Метод межфазного переноса и его использование в органическом синтезе.

Реакции S_N1 -типа. Кинетика, стереохимия, зависимость S_N1 процесса от природы радикала, уходящей группы, растворителя. Карбокатионы, факторы, определяющие их устойчивость.

11. Реакции элиминирования

Реакции элиминирования. α - и β -элиминирование. Классификация механизмов β -элиминирования: E1, E2 и E1cb. Направление элиминирования. Правила Зайцева и Гофмана. Стереохимия элиминирования: *анти*-элиминирование. Влияние природы основания и уходящей группы на направление отщепления. Конкуренция процессов E2 и S_N2 , E1 и S_N1 . Факторы влияющие на эту конкуренцию. Использование реакций β -элиминирования в галогеналканах для синтеза алкенов, диенов и алкинов. Влияние конформационного положения функциональных групп в циклоалканах на их реакционную способность на примере реакций замещения, отщепления. Механизм E1cb, примеры использования, Fmoc-защитная группа, как пример участия в процессе элиминирования E1cb. Примеры син-элиминирования. Термолиз сложных эфиров, ксантогенатов (Чугаев), N-оксидов (Коуп).

12. Металлоорганические соединения

Магнийорганические соединения. Методы синтеза: взаимодействие металла с алкил- или арилгалогенидами. Строение реактивов Гриньяра, равновесие с диалкилмагнием. Магнийорганические соединения в синтезе углеводородов, спиртов, альдегидов, кетонов, карбоновых кислот.

Литийорганические соединения. Строение, основность. Методы синтеза: взаимодействие лития с алкил- или арилгалогенидами, реакция металлизации (применение литийорганических соединений и амидов лития в качестве оснований, примеры орто-металлирования), реакция переметаллирования (обмен литий-галоген), переметаллирование с использованием бутиллития и трет-бутиллития. Литийорганические соединения в синтезе углеводородов, спиртов (первичные, вторичные, третичные), альдегидов, кетонов, карбоновых кислот, введение гетероатомного фрагмента с использованием литийорганических соединений.

Диалкил- и диарилкупраты. Получение и применение этих комплексных соединений для синтеза предельных углеводородов, диенов, несимметричных кетонов и в реакциях сопряженного присоединения к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям.

Взаимодействие альдегидов и кетонов с илидами фосфора (Виттиг), как метод синтеза алкенов, получение илидов, механизм реакции. Фосфонатная модификация - реакция Хорнера-Эммонса-Уодсворда, получение фосфонатов в результате реакции Арбузова. Илиды серы, получение эпоксидов на их основе.

13. Гидроксипроизводные углеводородов

Одноатомные спирты. Гомологический ряд, классификация, изомерия и номенклатура. Методы получения: из алкенов, карбонильных соединений, галогеналканов, сложных эфиров и карбоновых кислот.

Свойства спиртов. Спирты, как слабые OH-кислоты. Спирты, как основания Льюиса. Замещение гидроксильной группы в спиртах на галоген (под действием галогеноводородов, галогенидов фосфора, хлористого тионила). Механизмы S_N1 , S_N2 , и стереохимия замещения. Дегидратация

спиртов. Реакции с алкилгалогенидами, сульфонатами, синтез простых эфиров, получение третбутиловых эфиров.

Окисление первичных спиртов до альдегидов и карбоновых кислот, вторичных спиртов до кетонов. Современные реагенты окисления на основе хромового ангидрида, марганца, рутения, солей сульфония (примеры и механизм), TEMPO.

Двухатомные спирты. Методы синтеза. Свойства: окисление, ацилирование, дегидратация. Окислительное расщепление 1,2-диолов (йодная кислота, тетраацетат свинца). Пинаколиновая перегруппировка.

14. Простые эфиры

Простые эфиры. Методы получения: реакция Вильямсона, алкоксимеркурирование алкенов, межмолекулярная дегидратация спиртов. Свойства простых эфиров: образование оксониевых солей, расщепление кислотами. Гидропероксиды. Получение и свойства α -галогенэфиров. Краун-эфиры. Получение и применение в синтетической практике.

Оксираны. Способы получения. Асимметрическое эпоксирирование аллиловых спиртов по Шарплессу. Раскрытие цикла под действием нуклеофильных агентов в кислых и основных условиях. Дезоксигенирование под действием трифенилфосфина.

15. Альдегиды и кетоны

Изомерия и номенклатура. Методы получения альдегидов и кетонов из спиртов, производных карбоновых кислот, алкенов (озонолиз), на основе металлорганических соединений. Ацилирование и формилирование ароматических соединений. Промышленное получение формальдегида, ацетальдегида (Вакер-процесс) и высших альдегидов (гидроформилирование).

Строение карбонильной группы, ее полярность и поляризуемость. Общие представления о механизме нуклеофильного присоединения по карбонильной группе альдегидов и кетонов. Траектория подхода нуклеофила. Кислотный и основной катализ. Присоединение воды, спиртов, тиолов. Ацетальная и дитиоацетальная защита карбонильной группы. Восстановление карбонильных соединений в алканы через дитиоацетали, алкилирование анионов дитиоацеталей, как метод синтеза кетонов. Получение бисульфитных производных и циангидринов. Взаимодействие альдегидов и кетонов с илидами фосфора (Виттиг), как метод синтеза алкенов. Реакция Анри, взаимодействие альдегидов и кетонов с алифатическими нитро-соединениями.

Взаимодействие альдегидов и кетонов с азотистыми основаниями. Получение иминов и енаминов. Алкилирование и ацилирование енаминов. С- и N- алкилирование. Получение 1,3- и 1,4- дикарбонильных соединений. Оксимы, гидразоны, фенилгидразоны. Реакция Кижнера-Вольфа. Реакции альдегидов и кетонов с металлоорганическими соединениями. Синтез спиртов, реакция восстановления алюмогидридами, боргидридами, стерео- и энантиоселективное восстановление кетонов.

Кето-енольная таутомерия. Енолизация альдегидов и кетонов в реакциях галогенирования, изотопного обмена водорода и рацемизации оптически активных кетонов. Кислотный и основной катализ этих реакций. Кето-енольная таутомерия кетонов, 1,3-дикетонов и 1,3-кетозэфиров. Двойственная реакционная способность енолят-ионов. Интерпретация данных в рамках принципа ЖМКО. Региоселективное получение енолятов. Алкилирование 1,3-дикарбонильных соединений, получение и алкилирование моно- и дианионов. Силовые эфиры енолов, использование для получения литиевых енолятов и в реакции с трет-алкилгалогенидами. Азаеноляты, получение и свойства.

Альдольно-кетоновая конденсация альдегидов и кетонов в кислой и щелочной среде, механизм реакций. Направленная альдольная конденсация разноименных альдегидов с использованием литиевых енолятов и кремниевых эфиров енолов. Синтезы циклических производных на основе внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсации. Конденсация альдегидов и кетонов с малоновым эфиром и другими соединениями с активной метиленовой группой. Аминометилирование альдегидов и кетонов (Манних). Бензоиновая конденсация. Реакция Реформатского.

Ацилирование енолятов и енолов. Конденсация Кляйзена, как метод получения 1,3-дикарбонильных соединений. Конденсация Дарзана, получение глицидных эфиров. Реакция Байера-Вилигера. Окисление альдегидов и кетонов

Восстановление альдегидов и кетонов до спиртов, реагенты восстановления; восстановление С=О группы до СН₂-группы: реакции Кижнера-Вольфа, Клемменсена, обессеривание 1,3-дитианов. Ион-радикальная димеризация альдегидов и кетонов (пинаколиновая конденсация). Диспропорционирование альдегидов по Канниццаро (прямая и перекрестная реакции). Синтез пентаэритрита.

α,β-Непредельные альдегиды и кетоны. Методы получения: конденсации, окисление аллиловых спиртов. Сопряжение карбонильной группы с двойной углерод-углеродной связью. Реакции 1,2- и 1,4-присоединения аминов, цианистого водорода, галогеноводородов. Сопряженное присоединение енолятов и енаминов (Михаэль). Реакции 1,2- и 1,4-присоединения литийорганических соединений, диалкил- и диарилкупратов. Восстановление непредельных карбонильных соединений. Восстановление растворяющимися металлами в жидком амиаке, региоселективное получение енолятов. Сопряженное присоединение енолятов и енаминов (Михаэль) к непредельным карбонильным соединениям. Использование оснований Манниха в качестве предшественников акцепторов Михаэля. Аннелирование Робинсона – метод получения циклогексенонов.

2 семестр

16. Физические и физико-химические методы исследования в органической химии.

Спектральные методы определения структуры. Рентгеноструктурный анализ. Инфракрасная спектроскопия. Природа ИК спектров, способы их изображения, характеристические частоты поглощения. Масс-спектрометрия. Основные принципы, электронный удар, химическая ионизация, молекулярный ион, азотное правило, число ненасыщенности, изотопный состав ионов, основные пути фрагментации важнейших классов органических соединений.

Спектры ядерного магнитного резонанса. Магнитные ядра, ЯМР спектроскопия протонного и углеродного резонанса. Природа, основные характеристики: химический сдвиг и его связь с электроотрицательностью и электронными свойствами заместителей, интегральная интенсивность, мультиплетность сигналов; спин-спиновое взаимодействие.

17. Карбоновые кислоты и их производные

Классификация, номенклатура, изомерия. Методы синтеза: окисление первичных спиртов и альдегидов, алкенов, алкилбензолов; гидролиз нитрилов и других производных карбоновых кислот; синтез на основе металлоорганических соединений; синтезы на основе малонового и ацетоуксусного эфиров. Получение муравьиной и уксусной кислот. Карбонилирование карбокатионов, синтез адамантанкарбоновой кислоты из адамантана.

Строение карбоксильной группы и карбоксилат-иона. Физико-химические свойства кислот: ассоциация, диссоциация. Кислотность, ее зависимость от индуктивных эффектов заместителей, от характера и положения заместителей в алкильной цепи и бензольном ядре.

Декарбоксилирование карбоновых кислот. Галогенирование кислот по Гелю-Фольгарду-Зелинскому. Реакция Бородина-Хунсдиккера. Пиролитическая кетонизация, электролиз солей карбоновых кислот по Кольбе.

Тетраэдрический механизм взаимодействия нуклеофилов с карбоновыми кислотами и их производными. Реакция карбоксилатов с литийорганическими соединениями.

Галогенангидриды. Получение с помощью галогенидов фосфора, тионилхлорида. Свойства: взаимодействие с нуклеофильными реагентами (вода, спирты, аммиак, амины, гидразин, металлоорганические соединения). Ангидриды. Методы получения: дегидратация кислот с помощью Р₂О₅ и фталевого ангидрида; ацилирование солей карбоновых кислот хлорангидридами. Смешанные ангидриды, факторы определяющие хемоселективность. Реакции ангидридов кислот с нуклеофилами. Реакция Перкина.

Ангидриды. Методы получения: дегидратация кислот с помощью P_2O_5 и фталевого ангидрида; ацилирование солей карбоновых кислот хлорангидридами. Реакции ангидридов кислот с нуклеофилами. Реакция Перкина. Синтез и свойства смешанных ангидридов.

Кетены. Получение и свойства.

Сложные эфиры. Методы получения: этерификация карбоновых кислот (механизм), ацилирование спиртов и их алкоголятов ацилгалогенидами и ангидридами, алкилирование карбоксилат-ионов, реакции кислот с диазометаном. Методы синтеза циклических сложных эфиров - лактонов. Реакции сложных эфиров: гидролиз (механизм кислотного и основного катализа), аммонолиз, переэтерификация; взаимодействие с магнием- и литийорганическими соединениями, восстановление до спиртов комплексными гидридами металлов; сложноэфирная (Л. Кляйзен) и ацилоиновая конденсации.

Ацетоуксусный эфир и его использование в синтезе. Кето-енольная таутомерия эфиров 1,3-кетокислот и 1,3-дикетонов, амбидентный характер енолят-иона.

Амиды. Строение карбамоильной группы. Методы получения: ацилирование аммиака и аминов, пиролиз карбоксилатов аммония, перегруппировка оксимов по Бекману. Синтез циклических амидов - лактамов. Свойства: гидролиз, восстановление до аминов, дегидратация амидов. Понятие о секстетных перегруппировках. Перегруппировки А. Гофмана, Т. Курциуса, Лоссена, реакция Шмидта, Реакция Вильгельмодта. Взаимодействие амидов с азотистой кислотой.

Нитрилы. Методы получения: дегидратация амидов кислот (с помощью P_2O_5 , $SOCl_2$, $POCl_3$), алкилирование цианид-иона. Свойства: гидролиз, аммонолиз, восстановление до аминов, взаимодействие с магнием- и литийорганическими соединениями.

Производные угольной кислоты: фосген, мочевины и ее производные, эфиры угольной кислоты, изоцианаты, уретаны, семикарбазид, ксантогенаты. Получение и основные свойства.

Двухосновные кислоты. Методы синтеза: окислительное расщепление циклоолефинов и циклических кетонов, окисление полиалкилбензолов. Главные представители: щавелевая кислота. Малоновая кислота: синтезы с малоновым эфиром, реакция Михаэля, конденсации с альдегидами. Янтарная кислота, ее ангидрид, имид, N-бромсукцинимид. Адипиновая кислота. Конденсация Дикмана. Ацилоиновая конденсация эфиров дикарбоновых кислот как метод синтеза средних и макроциклов. Фталевая и терефталевая кислоты, промышленные методы получения. Фталевый ангидрид, фталид и его использование в синтезе. Непредельные кислоты. Методы синтеза: дегидратация -оксикислот, реакция Кнёвенагеля, реакция Виттига, реакция Перкина, синтез коричных кислот. Реакции присоединения по двойной $C=C$ связи. Стереохимия присоединения галогена и гидроксирования по Вагнеру ($KMnO_4$). Фумаровая и малеиновая кислоты. Ацетилендикарбоновая кислота.

Изонитрилы. Методы получения, строение и реакционная способность.

18. Амины

Классификация, изомерия, номенклатура аминов. Методы получения: алкилирование аммиака и аминов по Гофману, фталимида калия (Габриэль), восстановление азотсодержащих производных карбонильных соединений и карбоновых кислот, нитросоединений, алкилазидов. Перегруппировки Гофмана и Курциуса. Восстановительное аминирование карбонильных соединений. Строение аминов, химические свойства. Амины как основания. Сравнение основных свойств первичных, вторичных, третичных алифатических и ароматических аминов. Влияние на основность аминов заместителей в ароматическом ядре. Алкилирование и ацилирование аминов. Термическое разложение гидроксидов тетраалкиламмония по Гофману. Идентификация и разделение первичных, вторичных и третичных аминов с помощью бензолсульфохлорида (проба Хинсберга). Взаимодействие первичных, вторичных и третичных алифатических и ароматических аминов с азотистой кислотой. Окисление третичных аминов. Реакции электрофильного замещения в бензольном ядре ароматических аминов, защита аминогруппы.

19. Диазосоединения

Общие представления об алифатических диазосоединениях. Диазометан, диазоуксусный эфир, α -дiazокарбонильные соединения. Реакции диазометана с кислотами, спиртами и фенолами.

Диазоалканы как предшественники карбенов. Диазотирование алифатических аминов, перегруппировка Тиффено-Демьянова

Ароматические диазосоединения. Реакции диазотирования первичных ароматических аминов. Условия диазотирования в зависимости от строения амина. Механизм, природа нитрозирующего агента. Строение и устойчивость солей диазония. Реакции диазосоединений с выделением азота: замена диазогруппы на гидроксил-, галоген-, циан-, нитрогруппу и водород. Реакции диазосоединений без выделения азота: восстановление до арилгидразинов, азосочетание, взаимодействие с СН-кислотами, синтез бензотриазола. Азосочетание как реакция электрофильного замещения. Азо- и диазосоставляющие, условие сочетания с аминами и фенолами. Азокрасители.

20. Нитросоединения

Нитросоединения. Методы получения: нитрование аренов, окисление аминов и оксимов, нитрование алканов и карбанионов, нуклеофильное замещение галогенидов, конкуренция О- и N-алкилирования (амбидентный характер нитрит-иона).

Ароматические нитросоединения. Восстановление нитроаренов в кислой и щелочной среде. Промежуточные продукты восстановления нитрогруппы (нитрозосоединения, арилгидроксиламины, азокси-, азо- и гидразосоединения). Бензидиновая перегруппировка. Нитроалканы. Строение нитрогруппы. Свойства нитроалканов: кислотность и таутомерия нитроалканов, галогенами, конденсация с карбонильными соединениями (реакция Анри), нитроалканы как доноры Михаэля, восстановление в амины, превращение в нитрилы.

21. Фенолы и хиноны.

Методы получения: щелочное плавление аренсульфонатов, замещение галогена на гидроксил, гидролиз солей арендиазония перегруппировка Байера-Виллигера, гидрокселирование аренов (радикальное и электрофильное), получение фенолов на основе металорганических соединений. Кумольный способ получения фенола в промышленности. Свойства фенолов. Фенолы как ОН-кислоты. Сравнение кислотного характера фенолов и спиртов, влияние заместителей на кислотность фенолов. Образование простых и сложных эфиров фенолов. Реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре фенолов: галогенирование, сульфирование, нитрование, нитрозирование, сочетание с солями диазония, алкилирование и ацилирование перегруппировка Фриса. Карбоксилирование фенолятов щелочных металлов по Кольбе. Формилирование фенолов по Реймеру-Тиману, механизм образования салицилового альдегида. Формилирование фенолов по Вильсмайеру. Каликсарены, фенолформальдегидные смолы, эпоксидные смолы. Аминирование фенолов, реакция Бухерера. Перегруппировка аллиловых эфиров фенолов (Л. Кляйзен). Окисление фенолов, в том числе пространственно затрудненных. Понятие об ароксильных радикалах.

Получение *o*- и *p*-бензо- и нафтохинонов. Свойства хинонов: получение моно- и диоксимов, присоединение хлористого водорода, анилина, уксусного ангидрида, спиртов, реакция с диенами.

22. Гетероциклические соединения

Классификация гетероциклов, номенклатура.

Пятичленные ароматические гетероциклы с одним гетероатомом. Фуран, тиофен, пиррол. Взаимопревращения пятичленных гетероциклов – реакция Юрьева. Синтез из 1,4-дикарбонильных соединений (Пааль-Кнопп), синтез пирролов по Кноппу. Синтез Ганча. Реакция Трофимова. Синтез тиофенов на основе C-4 блоков. Синтез Хинсберга.

Гетероциклические соединения. Тривиальные и систематические названия. Ароматичность. π -дефицитные и π -избыточные гетероциклы. Реакции электрофильного замещения в пятичленных ароматических гетероциклах: нитрование, сульфирование, галогенирование, азо-сочетание, аминоалкилирование, формилирование, ацилирование. Депротонирование пиррола, синтез натриевых, калиевых, магниевых солей, реакции с электрофилами. Синтез 3-замещенных пирролов. Реакция Реймера-Тимана, проба Эрлиха. Понятие о порфиринах. Относительная реакционная способность 5-членных гетероциклов. Ориентация электрофильного замещения. Окисление и восстановление 5-членных гетероциклов. Использование тиофена как C-4 блока. Реакции, характеризующие фуран как диен. Раскрытие фуранов в кислой среде. Реакции металлирования и переметаллирования. Синтез 3-замещенных тиофенов. Реакции по атому серы тиофенового кольца.

Индол. Синтез производных индола из фенилгидразина и кетонов (Фишер). Синтезы Рейсера, Маделунга, Хеметсбергера. Реакции электрофильного замещения в пиррольном кольце индола: нитрование, формилирование, галогенирование. Депротонирование индола, реакции с электрофилами. Реакции металлизации и переметаллирования. Синтез функциональных производных. Грамин и его использование в синтезе. Понятия о реакционной способности бензотиофена и бензофурана.

Шестиленные ароматические гетероциклы с одним гетероатомом. Пиридин, хинолин и изохиолин.
Синтез Ганча. Синтез хиолина и изохиолина и замещенных хиолинов из анилинов по Скраупу и Дебнеру-Миллеру, синтез Фридендера, синтез Комбе, синтез Пфидингера. Синтез изохиолинов по Бишлеру-Напиральскому и Пикте-Шпенглеру. Ароматичность пиридина. Пиридин и хиолин как основания. Реакции пиридина и хиолина с алкилгалогенидами. Окисление и восстановление пиридина и хиолина. Окисление боковой цепи алкилпиридинов, -хиолинов. Реакции электрофильного замещения в пиридине, хиолине и изохиолине : нитрование, сульфирование, галогенирование. Пиридин N-оксид, использование в синтезе. Алкилпиридины как СН-кислоты. Нуклеофильное замещение. Реакционная способность 2-, 3-, 4-галогенпиридинов. Пиридоны, строение и реакционная способность, получение с помощью реакции диазотирования. Замещение атомов водорода в пиридине, хиолине и изохиолине в реакциях с амидом натрия (Чичибабин). Металлорганические производные, синтез функциональных производных. Цианиновые красители. Фторхионоловые антибиотики.

Пурины и пиримидины как структурная основа нуклеиновых кислот. *Нуклеиновые кислоты.* Нуклеиновые основания, нуклеозиды и нуклеотиды. Первичная структура ДНК и РНК. Нуклеотидный состав ДНК и РНК. Вторичная структура ДНК. Биологическая функция ДНК.

23. Аминокислоты, пептиды и белки

Номенклатура аминокислот. Природные аминокислоты. Хиральность аминокислот, образующих протеины. Кислотно-основные свойства, амфотерность аминокислот. Изоэлектрическая точка. Синтезы α - и β -аминокислот и разделение рацемических форм. Свойства аминокислот: по аминогруппе, карбоксилу, окисление аминокислот. Номенклатура пептидов. Основные принципы синтеза полипептидов; защита аминогруппы и активация карбоксильной группы. Твердофазный синтез пептидов. Общие принципы определения строения пептидов и белков. Первичная, вторичная и третичная структура белков. Понятие о ферментах и ферментативном катализе.

24. Защитные группы. Основные понятия. Основные типы защищаемых функций. 12 ортогональных методов снятия защитных групп. Примеры использования в органическом синтезе.

25. Углеводы

Моносахариды и полисахариды. Классификация и стереохимия моносахаридов. Альдозы (альдотреозы, альдопентозы, альдогексозы) и кетозы. Стереохимия альдоз и кетоз в проекциях Фишера. Циклические полуацетали альдогексоз - глюкопиранозы и глюкофуранозы. α - и β -Аномеры. Формулы Хеуорса для аномерных моносахаридов. Таутомерия циклических и открытых форм в растворах моносахаридов, мутаротация глюкозы. Конформации пиранозного цикла. Реакции моносахаридов. Получение гликозидов, как особой формы циклических ацеталей. Синтез простых и сложных эфиров моносахаридов. Окисление альдоз до альдоновых кислот, лактонизация альдоновых кислот. Исчерпывающее окисление моносахаридов иодной кислотой. Образование озаонов при взаимодействии с фенилгидразином. Синтез моносахаридов по Килиани-Фишеру и деградация по Волю-Руффу. Дисахариды (биозы): мальтоза, целлобиоза, лактоза, сахароза. Полисахариды - целлюлоза и крахмал.

26. Металлокомплексный катализ.

Электронное и пространственное строение комплексов. Правила подсчета электронов. Основные типы реакций комплексов: диссоциация- ассоциация, лигандный обмен, окислительное присоединение, восстановительное элиминирование, миграция, внедрение. Каталитический цикл. Реакция Хека. Кросс-сочетание (цинк, бор, олово, магний). Арилирование ацетиленов(Соногашира). Асимметрический катализ. Хирафор, каталафор. Понятие о нелинейном эффекте. Гидрирование с применением BINAP, DIPAMP (Нойори, Ноулз). Эпоксидирование аллиловых спиртов (Шарплесс).