

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

Эмиль Золя

Лекция №2

Факторы, определяющие оптимальный синтез

Многостадийный синтез

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

Многостадийный синтез

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

Синтетический метод

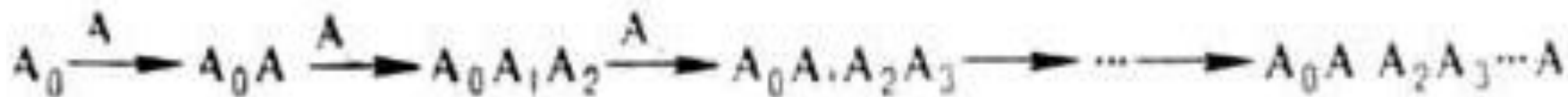
- Важные *характеристики* эффективного синтетического метода - **общность** (слабая зависимость результата от конкретных особенностей структуры исходных соединений), **селективность** (участие в реакции лишь определенных функциональных групп) и **высокие выходы** продуктов

Многостадийный синтез

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

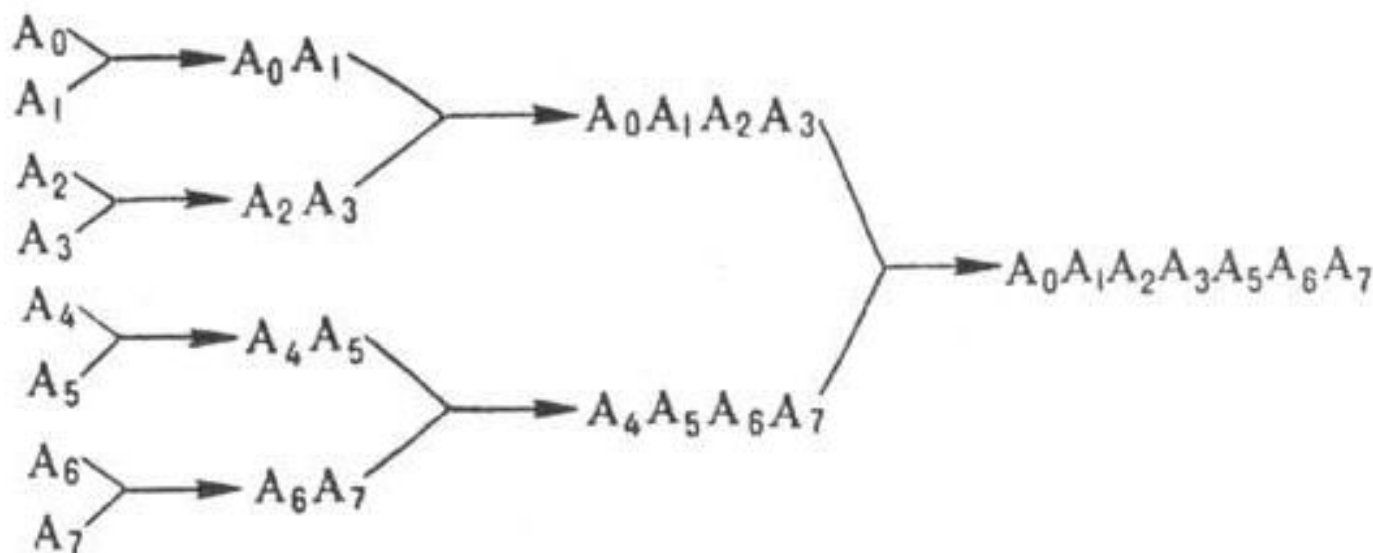
Многостадийный синтез

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



Многостадийный синтез

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



Многостадийный синтез

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

Схема синтеза	Число стадий
---------------	--------------

8	1632	64	80
---	------	----	----

Линейная

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

Конвергентная

Выход, %	514133	26	24
----------	--------	----	----

Многостадийный синтез

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

Многостадийный синтез

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

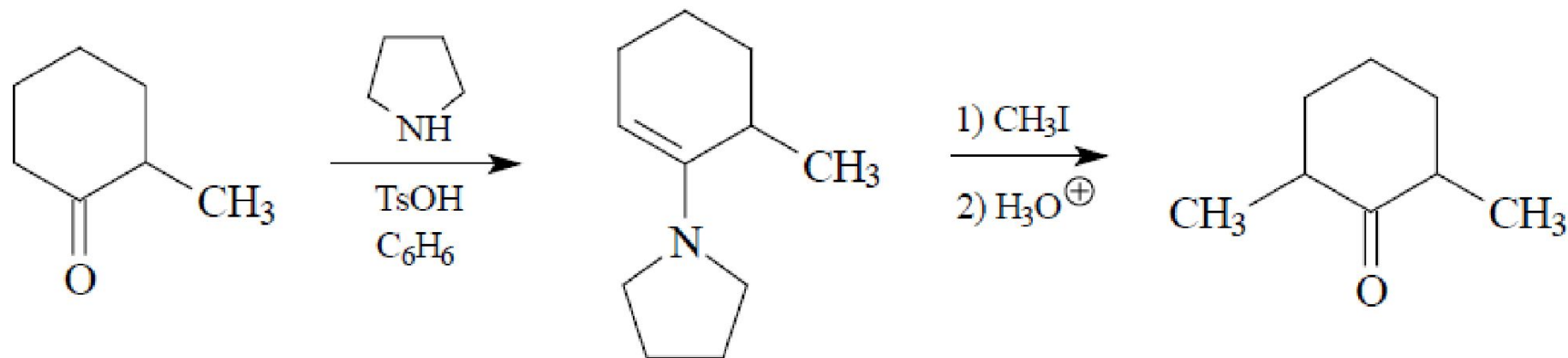
Органический синтез

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

Исходные соединения

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

Исходные соединения



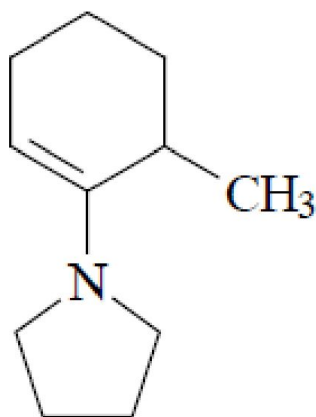
метилциклогексанон является
субстратом, а **пирролидин** и **иодистый метил** – **реагентами**

Условия реакций

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

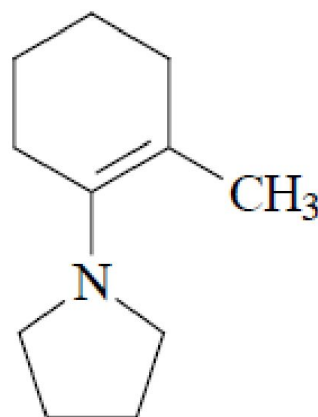
Региоселективность реакции

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



(1), 85%

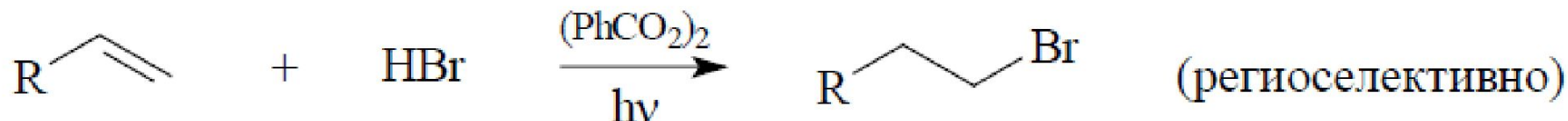
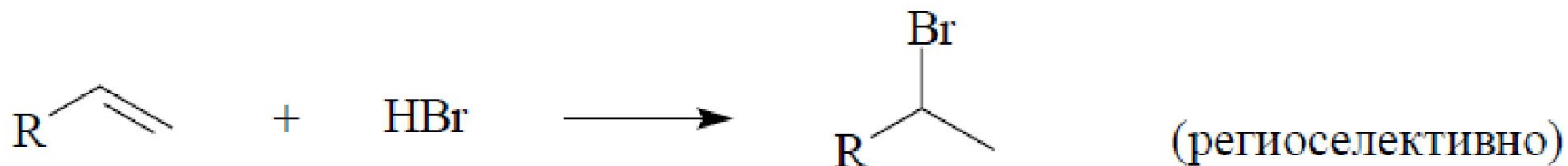
+



(2), 15%

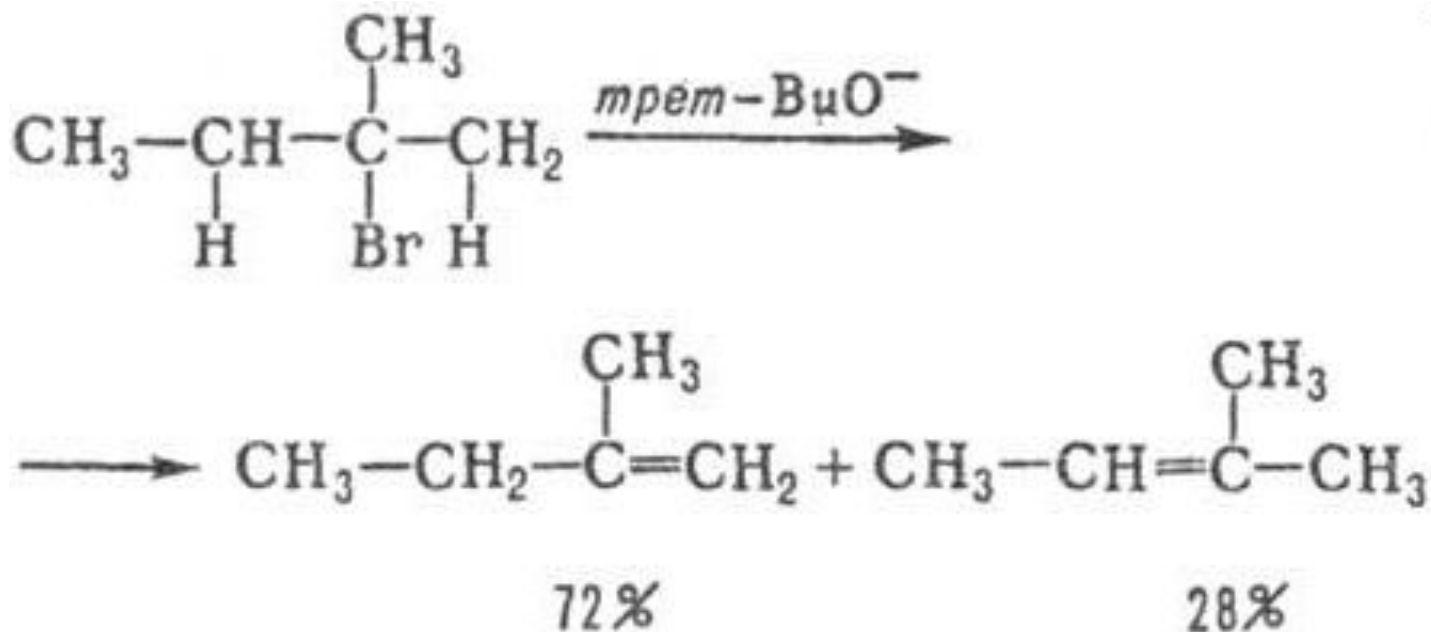
Региоселективность реакции

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



Региоселективность реакции

- Примеры



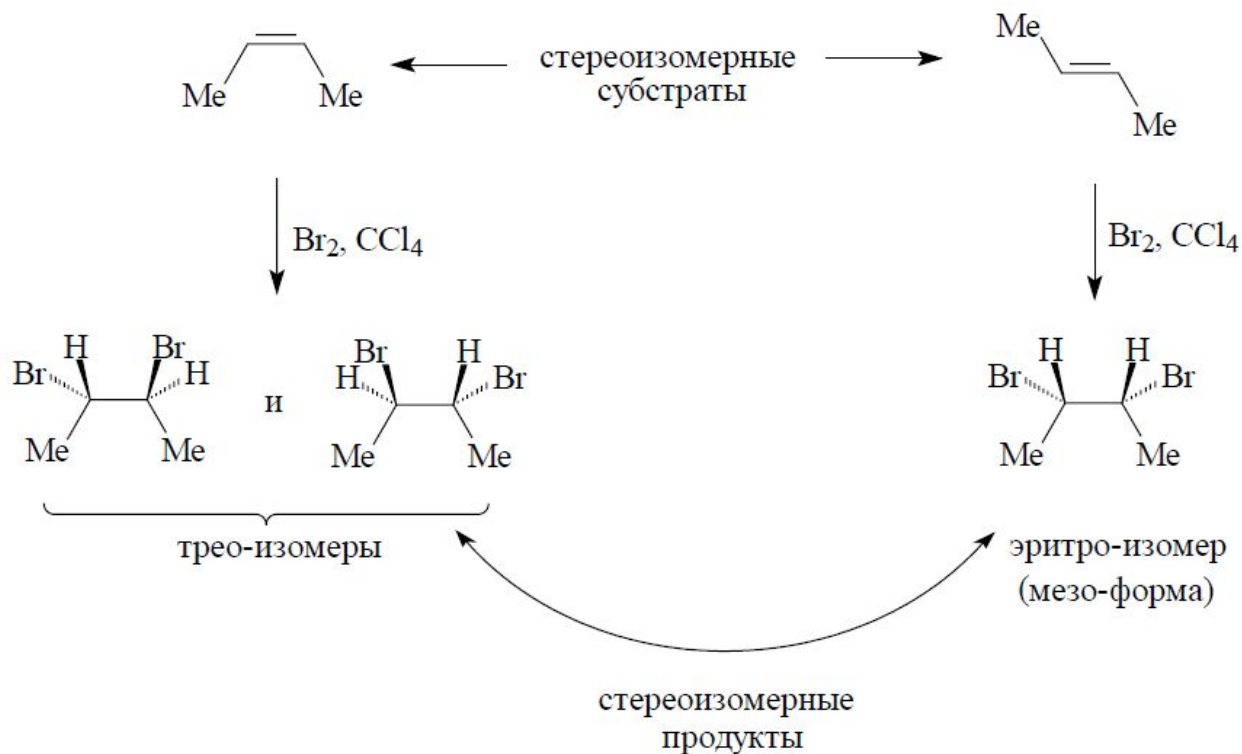
Региоспецифичность реакции

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



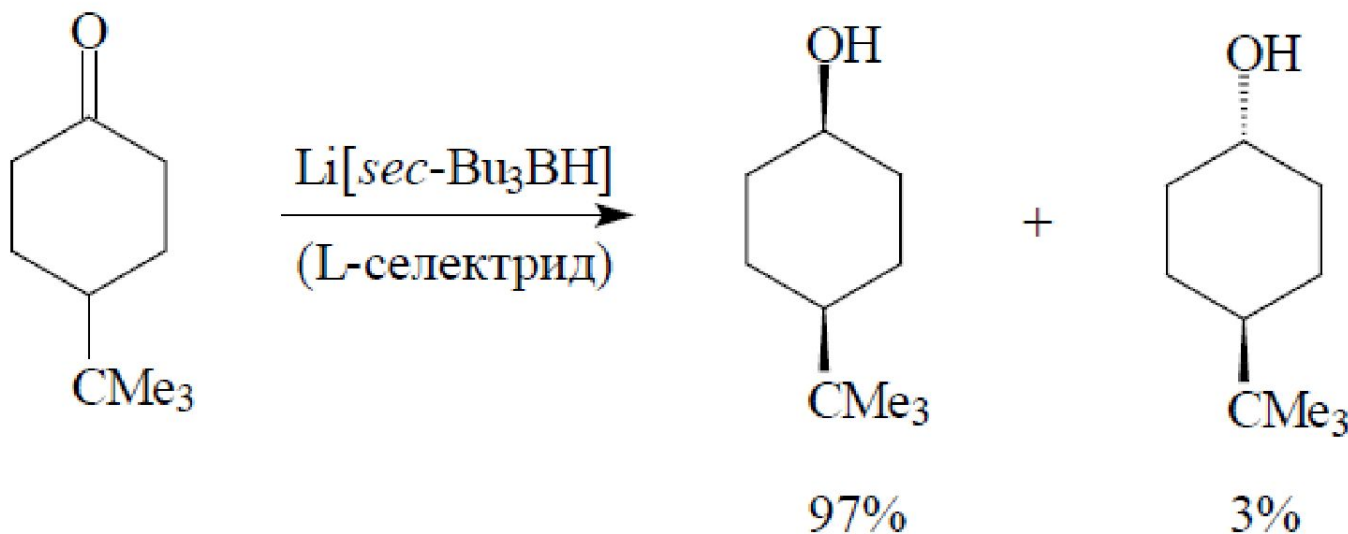
Стереохимия реакции

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



Стереоселективность реакции

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



Стереоселективность реакции

- Количественная оценка

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

- Высочайшая стереоселективность наблюдается в реакциях, *катализируемых ферментами*

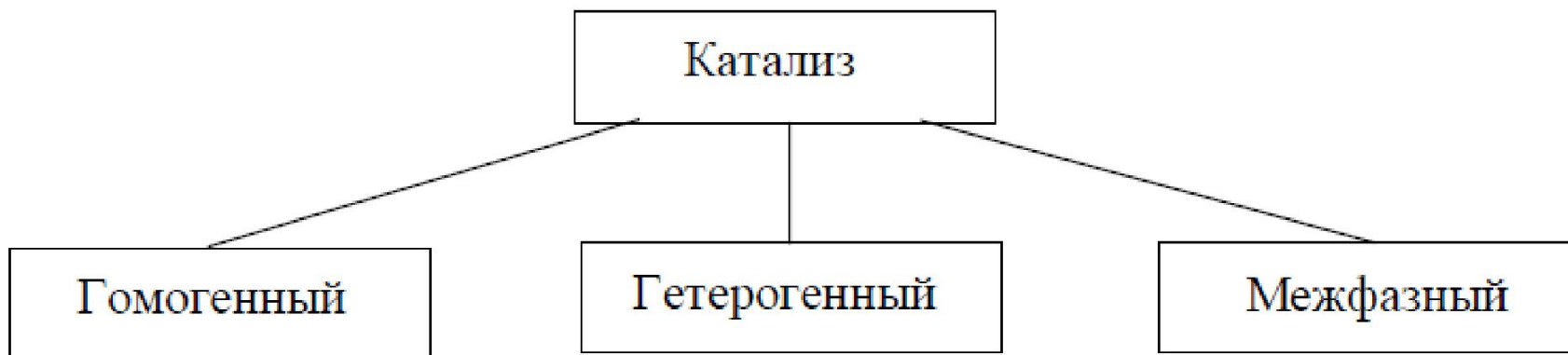
Стереоспецифичность реакции

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

Направление реакции

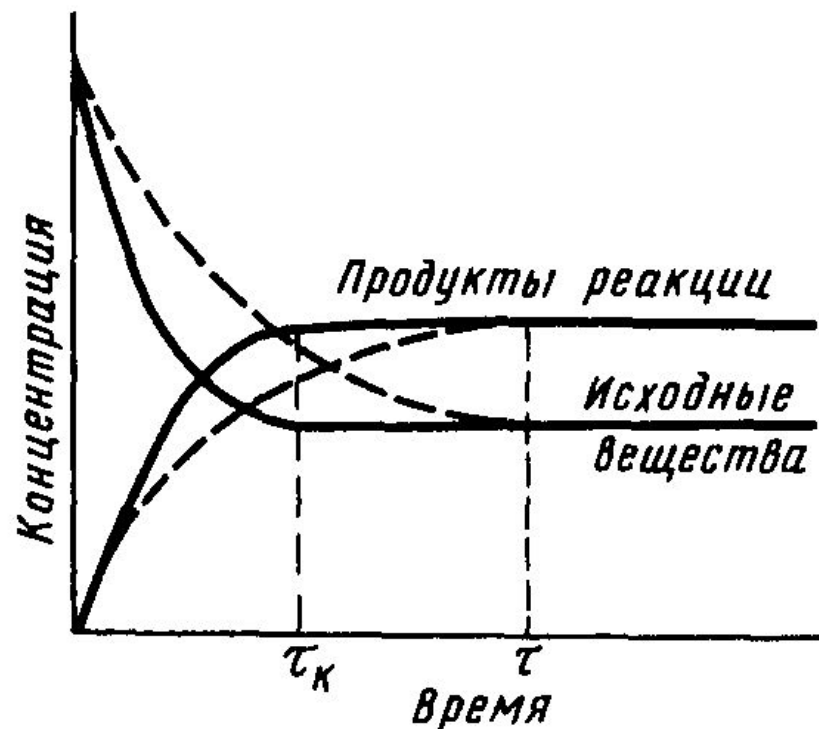
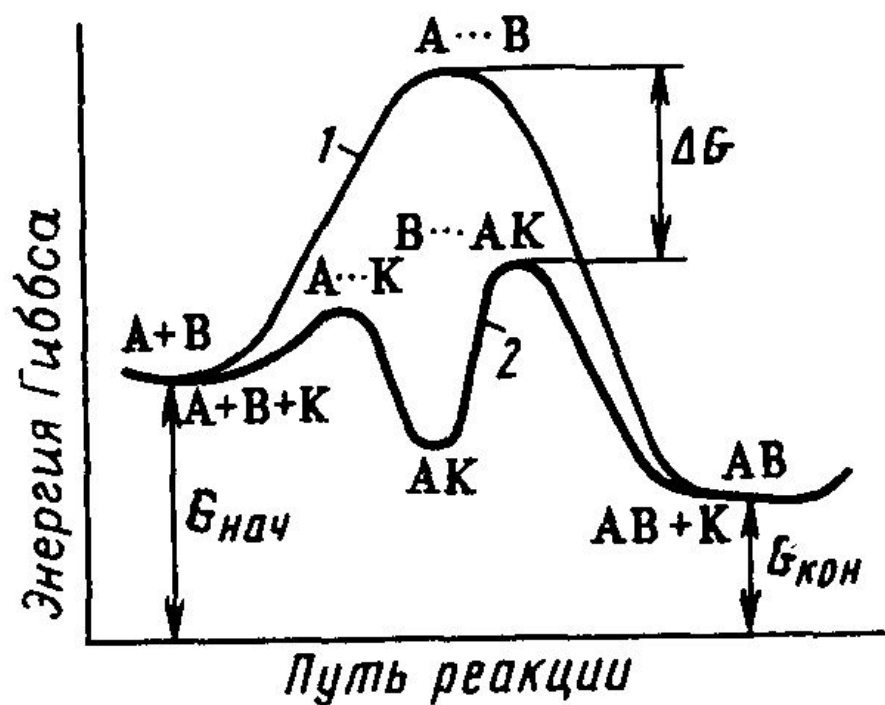
- Определяется наибольшей ***энергетической выгодностью*** и принципом наименьшего движения (минимумом изменений положений атомов и исходной электронной конфигурации, включая сохранение орбитальной симметрии) - ***правила Вудворда-Хофмана***

Участие катализатора

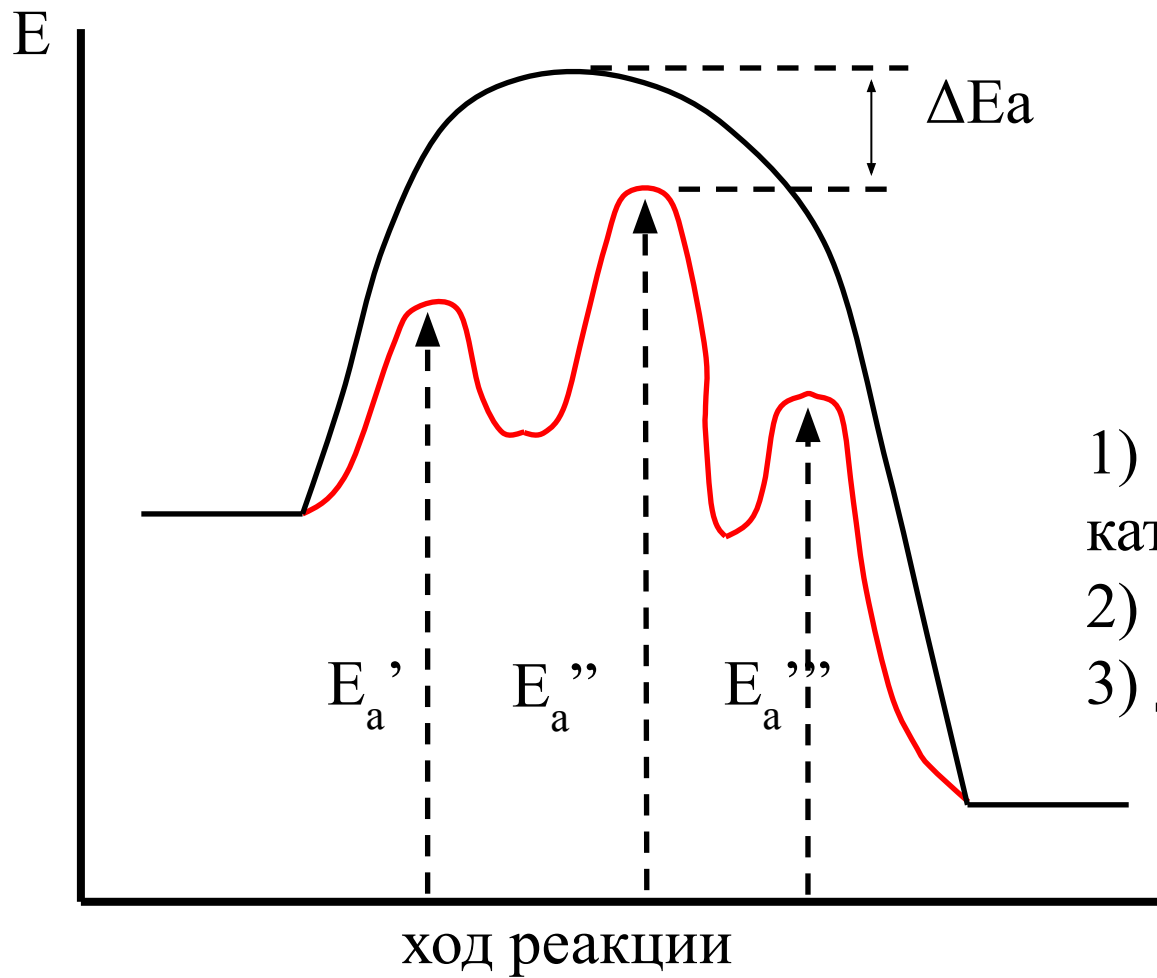


- **Гомогенные** катализаторы - кислоты или основания, комплексы переходных металлов
- Гетерогенные** катализаторы - металлы и оксиды металлов
- Межфазный** катализатор выполняет функцию переноса иона из одной фазы в другую

Гомогенный катализ



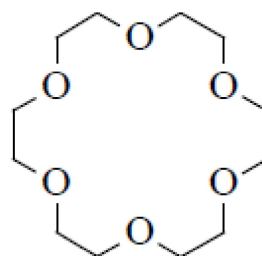
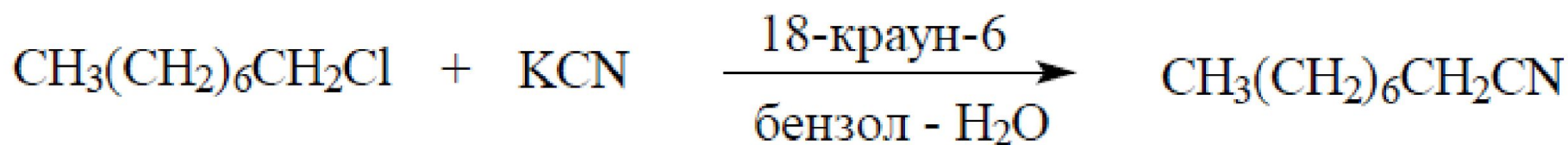
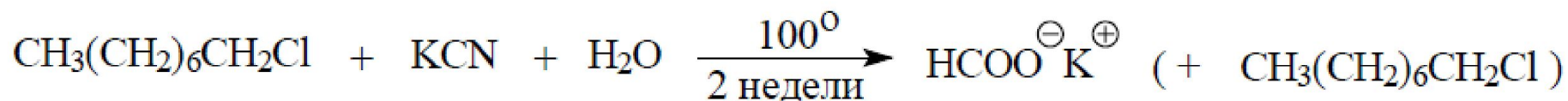
Гетерогенный катализ



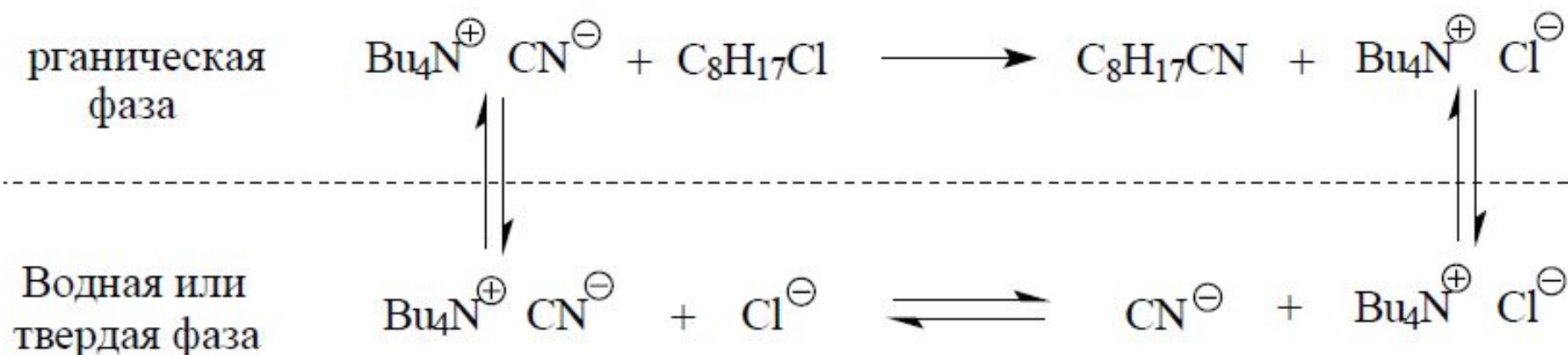
- 1) адсорбция А и В на катализаторе
- 2) "А" + "В" = "АВ"
- 3) десорбция "АВ" = АВ

Межфазный катализ

- Нуклеофильное замещение хлора



Межфазный катализ



Растворители

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

Растворители

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

Растворители

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

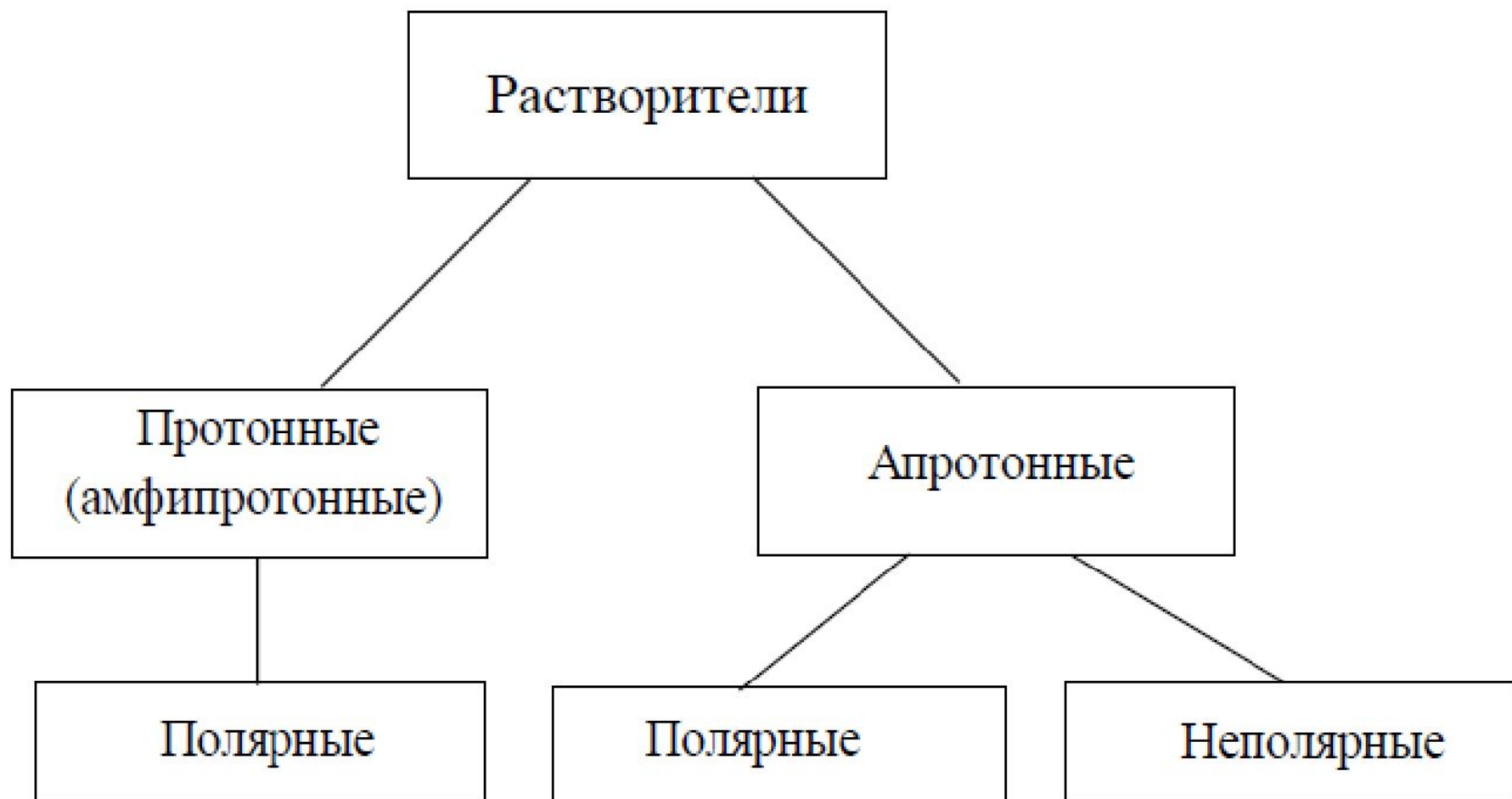
Растворители

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



Sol = растворитель

Растворители



Полярность растворителя

- Количественные характеристики - значения диэлектрической проницаемости (ϵ) и дипольного момента (μ)

Полярность растворителя

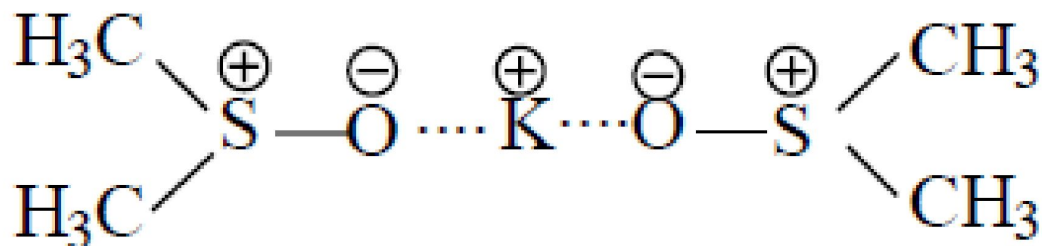
- Апротонные растворители называют **неполярными**, если они имеют величину ϵ меньше 15, а μ – меньше 2D (**углеводороды, галогенопроизводные, простые эфиры, третичные амины**)
- Взаимодействие неполярных апротонных растворителей с веществом обусловлено слабыми **силами Ван-дер-Ваальса**

Полярность растворителя

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

Полярность растворителя

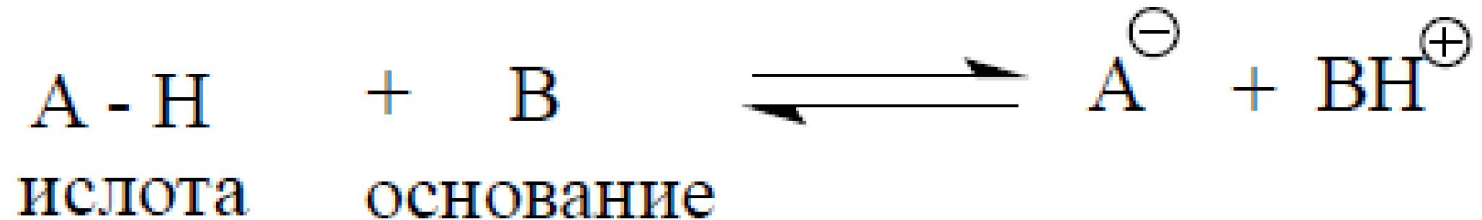
- **Полярные апротонные** растворители обладают значительной основностью (по Льюису)
- Они довольно **хорошо сольватируют катионы**, но плохо сольватируют анионы



Полярность растворителя

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

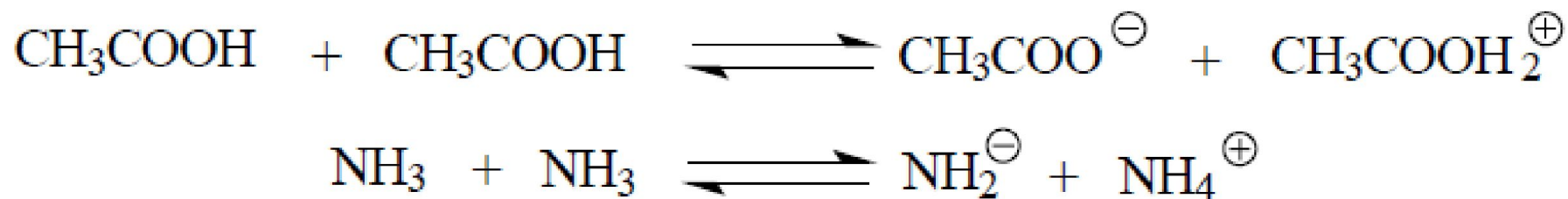
Кислотные или основные свойства растворителя



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

Кислотные или основные свойства растворителя

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

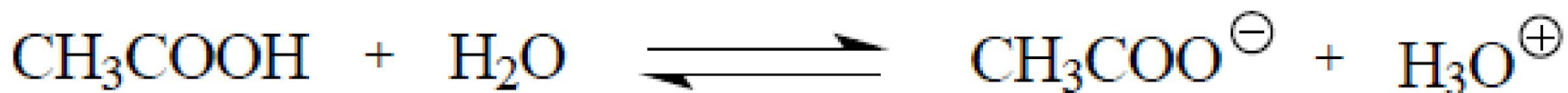


Кислотные или основные свойства растворителя

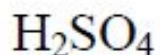
- Чтобы выяснить, какая кислота является более сильной, надо использовать растворитель, у которого основность мала (*дифференцирующий*)
- В *метаноле* HNO_3 диссоциирует частично, а HCl нацело
В *уксусной кислоте* HCl диссоциирует частично, а H_2SO_4 полностью
В *ацетоне* все кислоты, кроме HClO_4 , являются слабыми электролитами

Кислотные или основные свойства растворителя

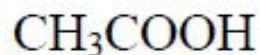
- Кислоты характеризуются величиной pK
Для диссоциации уксусной кислоты в воде $pK = 4.75$



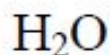
- Константы автопротолиза



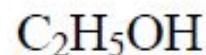
3,85



14,5



15,7*



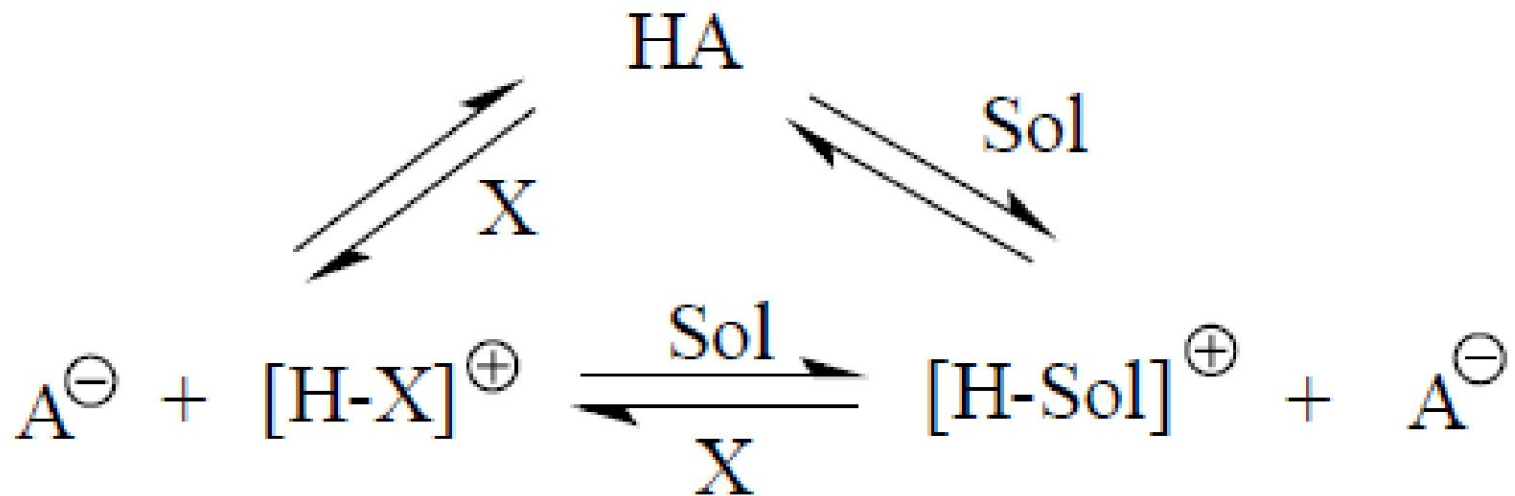
19,1



33,0

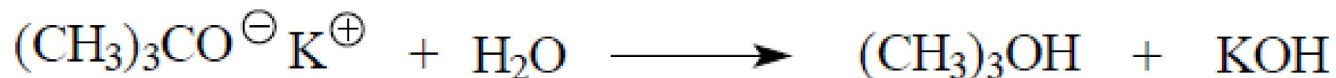
Кислотные или основные свойства растворителя

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



Кислотные или основные свойства растворителя

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

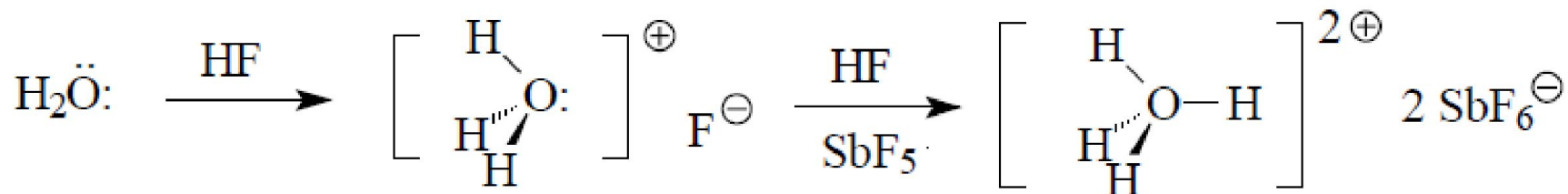


Суперкислоты

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

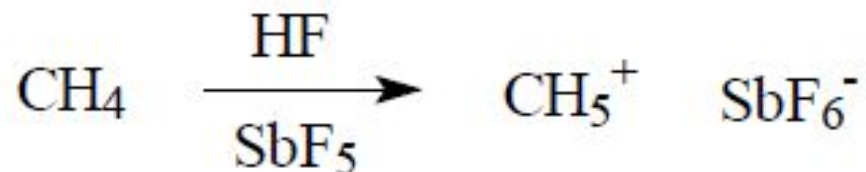
Суперкислоты

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

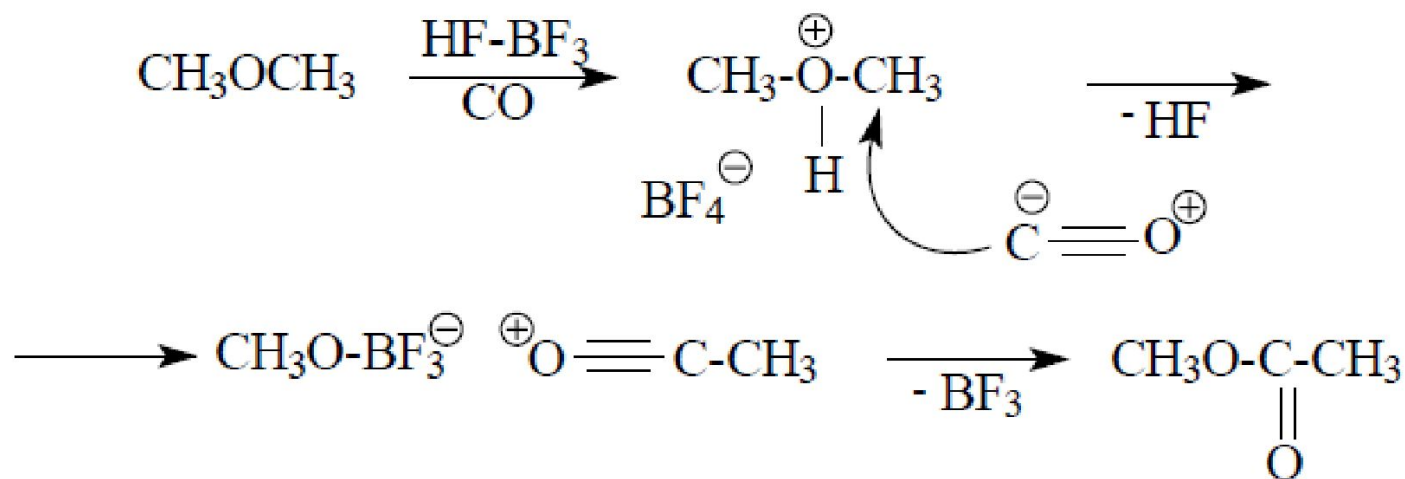


Суперкислоты

- Образуется катион метония

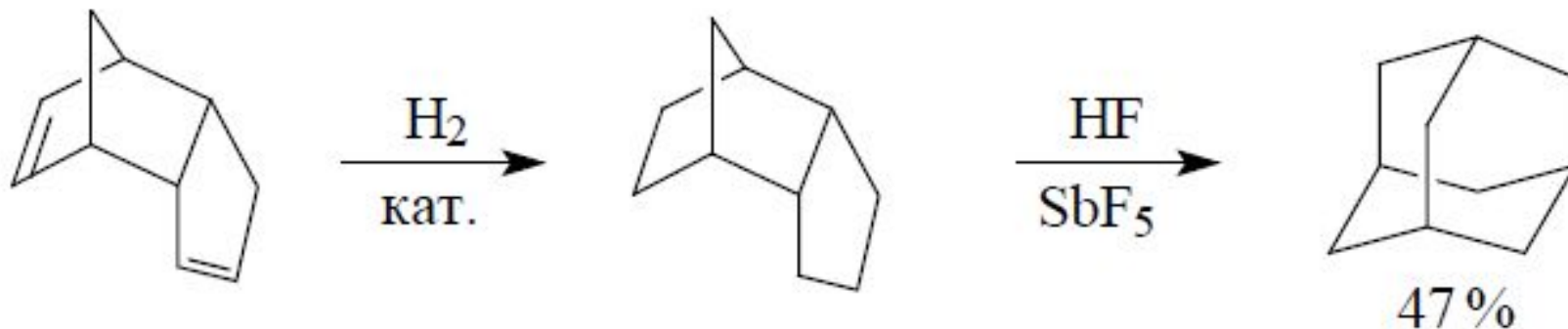


- Превращение простых эфиров в сложные



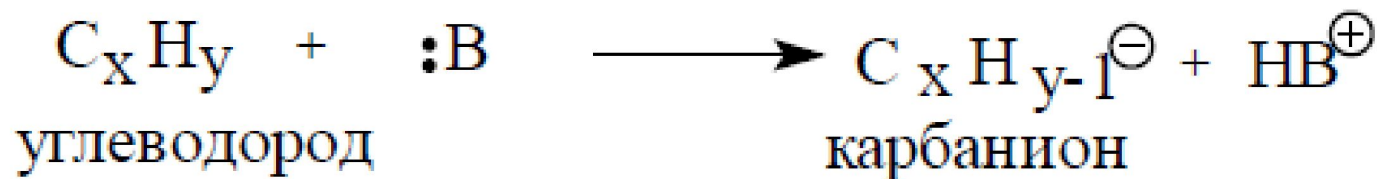
Суперкислоты

- Могут выступать в роли катализатора



Сильные основания

- Депротонирование углеводорода

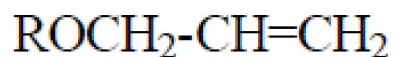


- Сильные основания

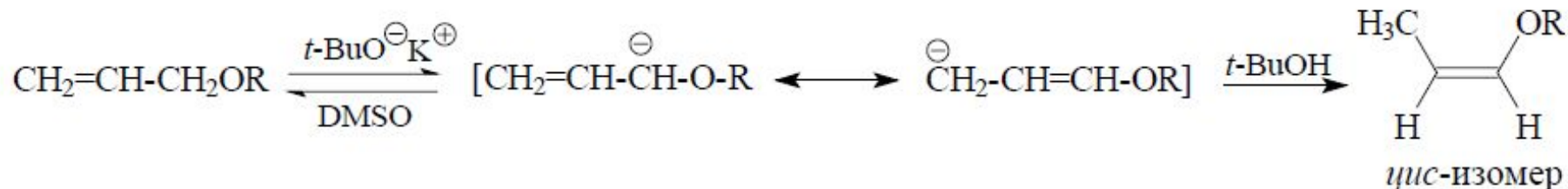
NaNH_2 , $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{Li}$, $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NLi}$ (ЛДА), $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NNa}$

Сильные основания

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

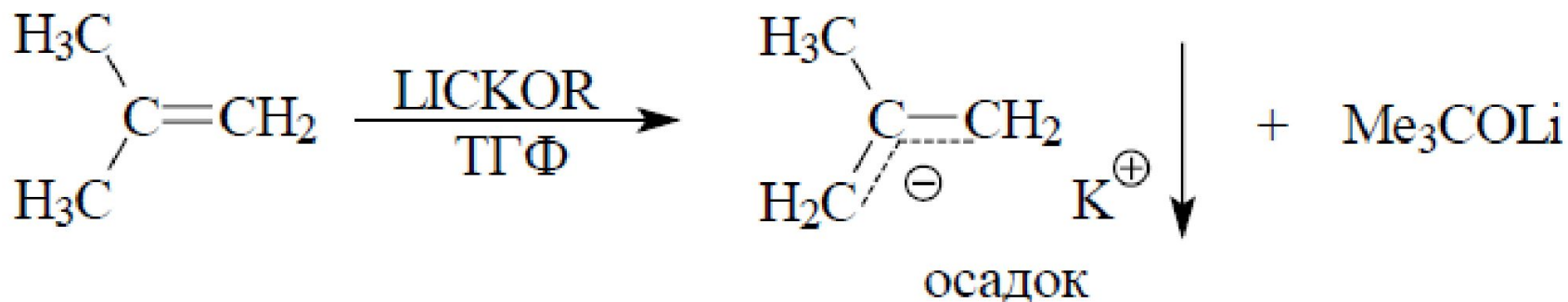


устойчив к действию
кислот и оснований



Сильные основания

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



Флюиды как растворители

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

Флюиды как растворители

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

Флюиды как растворители

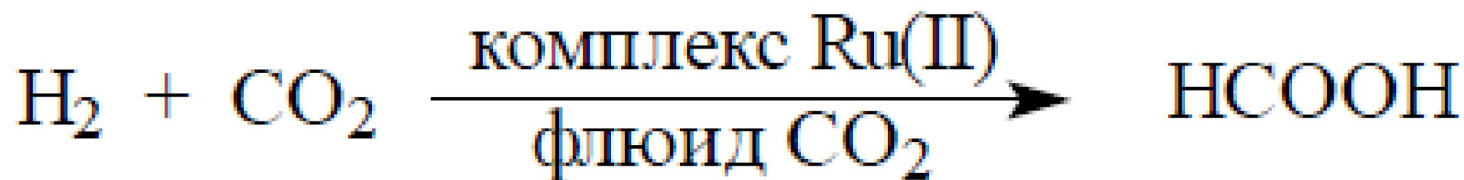
- ***Растворимость*** органических и неорганических веществ во флюидах намного повышается
- **CO₂** ($t_{\text{крит}} = 31^{\circ}\text{C}$, $P_{\text{крит}} = 74 \text{ атм}$) способен растворять многие полярные органические вещества
- **Вода** ($t_{\text{крит}} = 374^{\circ}\text{C}$ и $P_{\text{крит}} = 220 \text{ атм}$) становится менее полярной и способна растворять большое число неполярных соединений

Флюиды как растворители

- Растворы многих органических веществ в суперкритической воде легко реагируют с кислородом, давая продукты полного окисления: CO_2 , H_2O , N_2 и т.д. (**можно утилизировать многие ядовитые отходы,** превращая их в безопасные продукты)

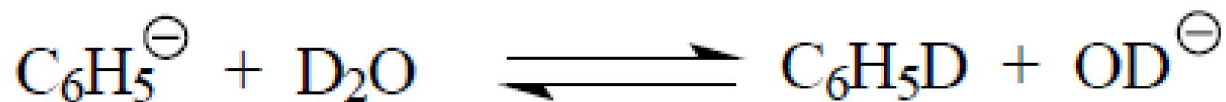
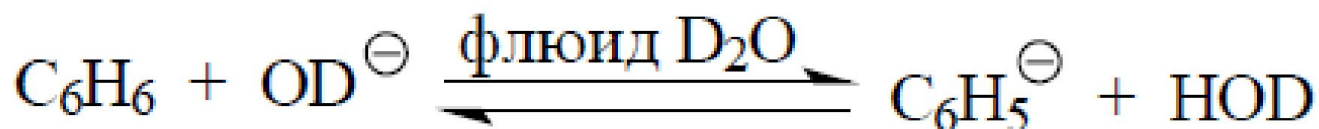
Флюиды как растворители

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



Флюиды как растворители

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



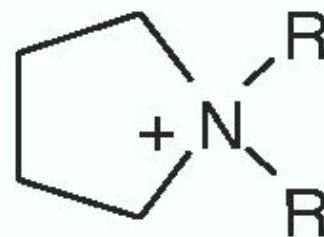
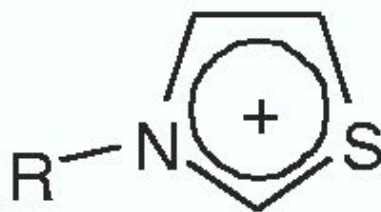
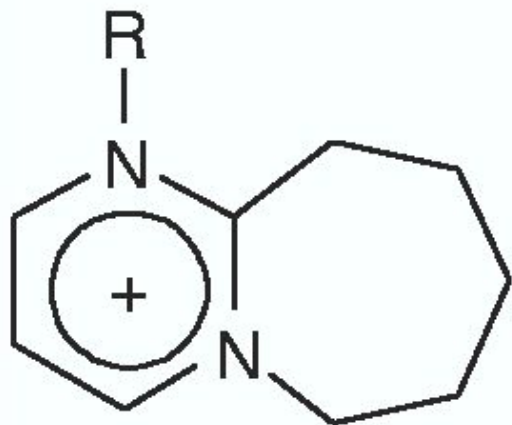
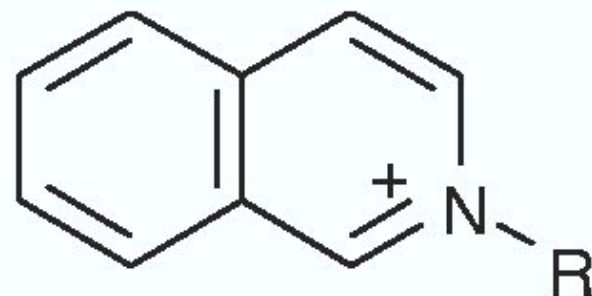
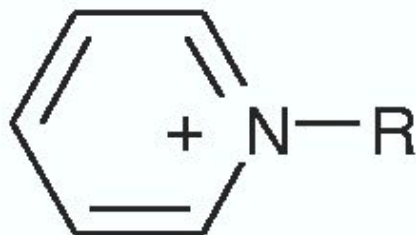
Флюиды как растворители

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

Ионные жидкости

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

Катионы ионных жидкостей



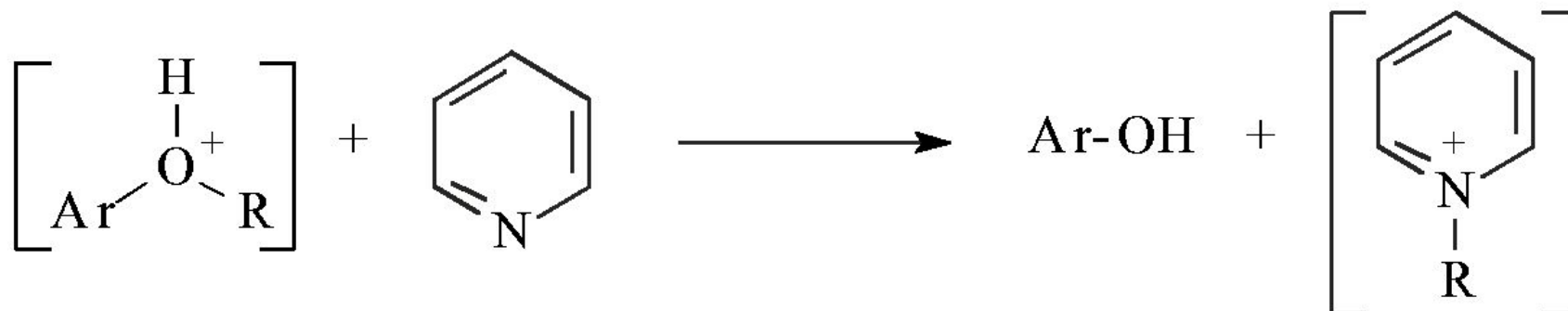
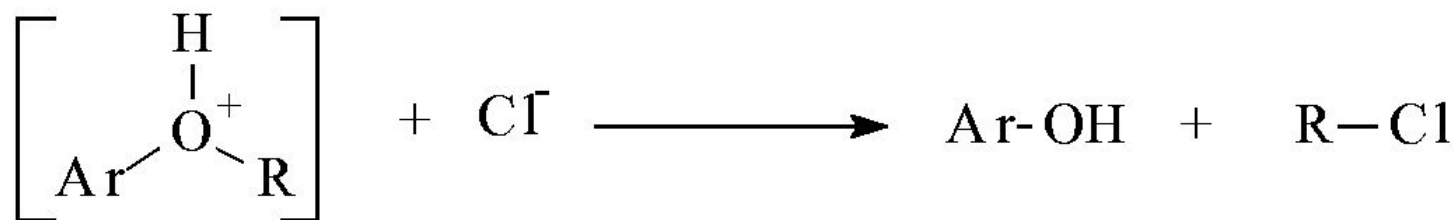
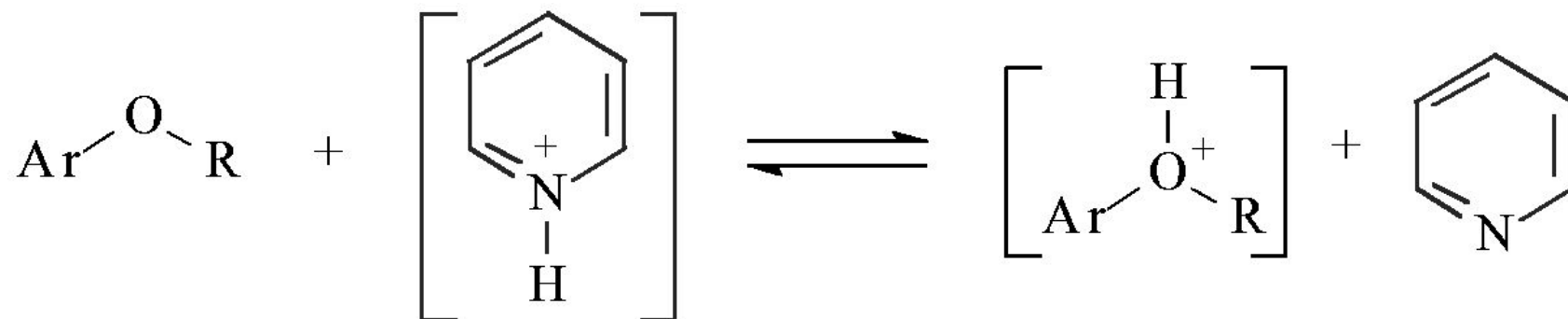
Свойства ионных жидкостей

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

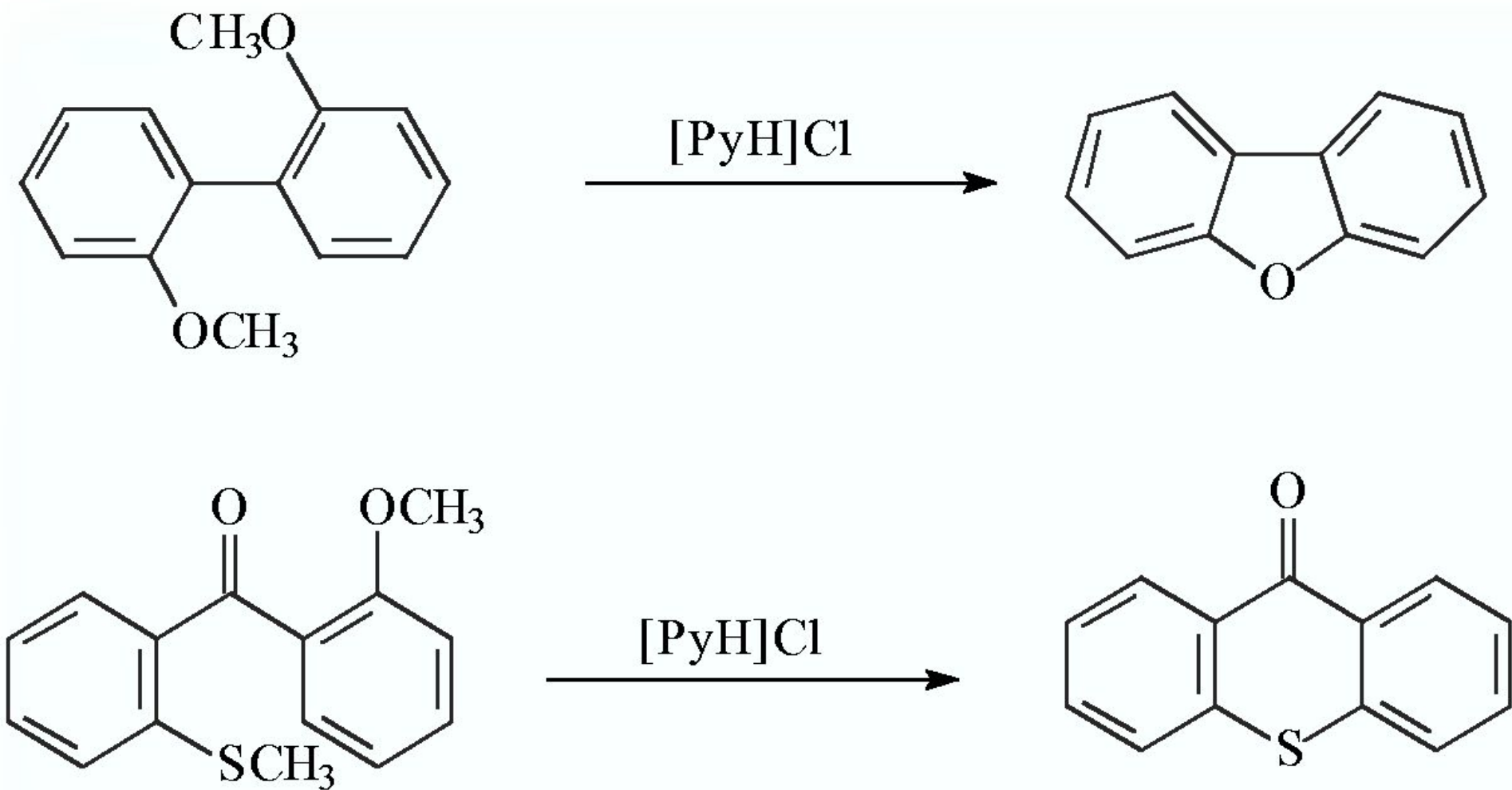
Свойства ионных жидкостей

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

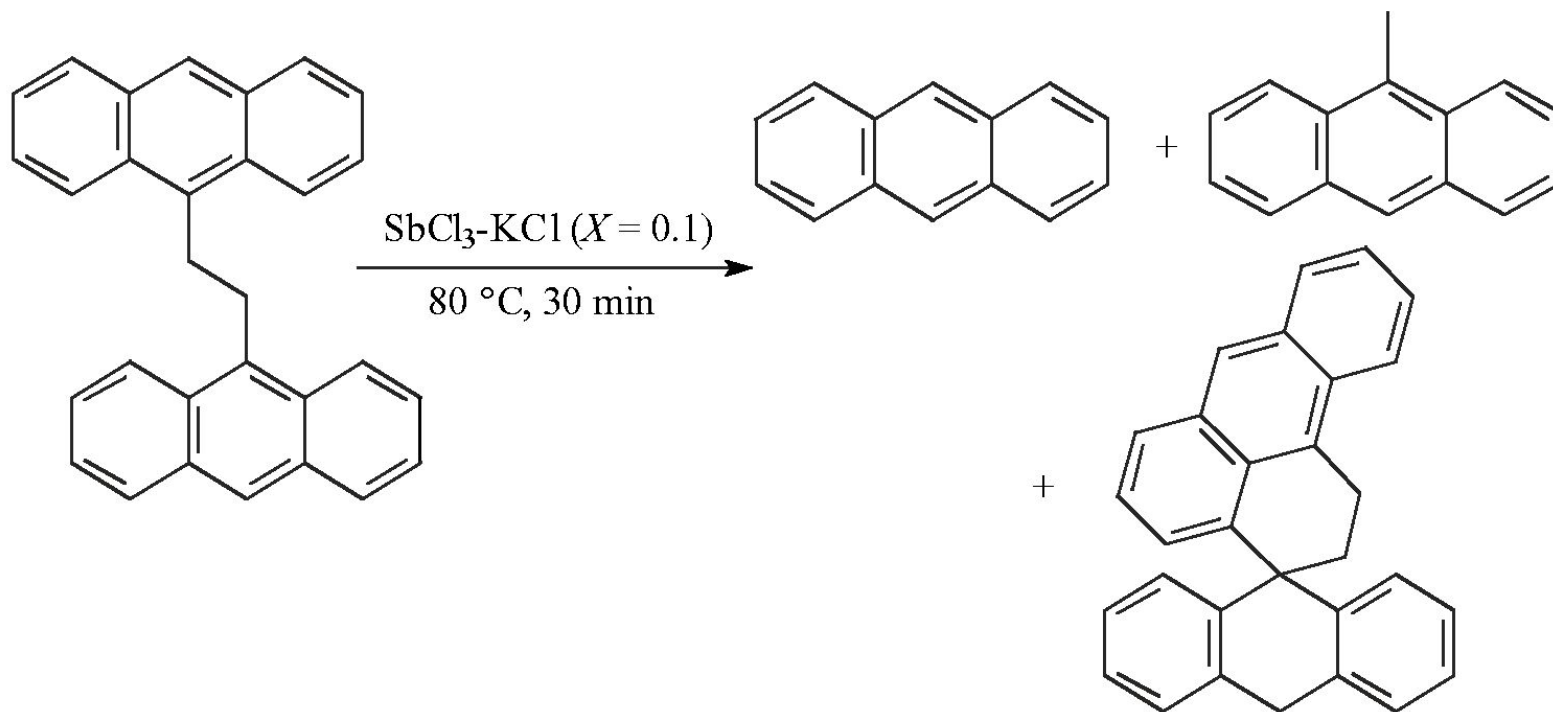
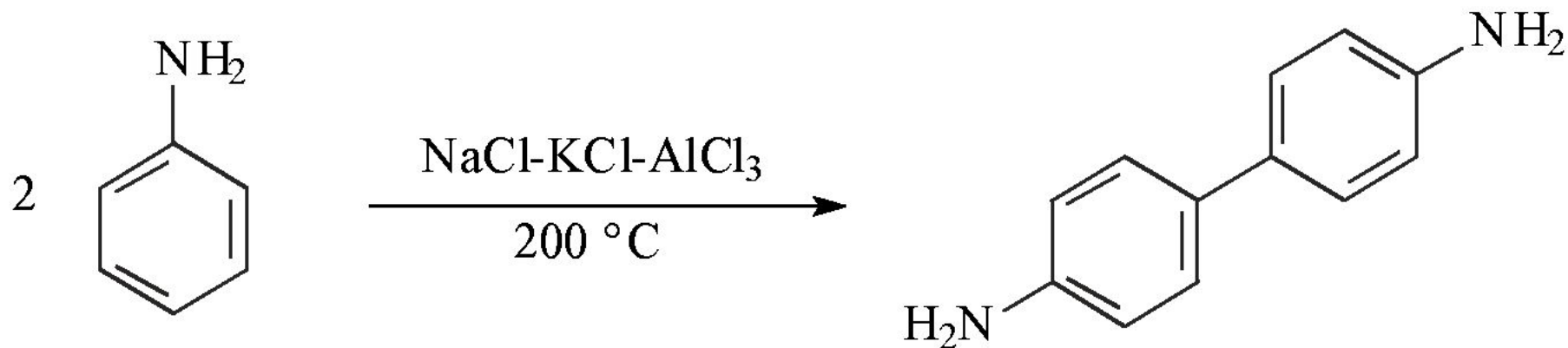
Реакции в ИЖ



Реакции циклизации



Реакции в ИЖ



Микроволновая активация

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

Микроволновая активация

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

Контрольное задание №2

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

