

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Самарский государственный технический университет»

М. Ю. СКОМОРОХОВ, А. К. ШИРЯЕВ, Ю. Н. КЛИМОЧКИН

АЦИЛИРОВАНИЕ

Методическое пособие

Самара 2005

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1. Методы получения сложных эфиров карбоновых кислот (О-ацилирование) ...	5
1.1. Реакции этерификации карбоновых кислот.....	6
1.2. Ацилирование спиртов и фенолов хлорангидридами кислот.....	13
1.3. Ацилирование спиртов и фенолов ангидридами кислот.....	15
1.4. Реакция переэтерификации (алкоголиз сложных эфиров).....	16
2. Методы получения амидов карбоновых кислот (N-ацилирование)	17
2.1. Ацилирование аммиака и аминов галогенангидридами и ангидридами карбоновых кислот.....	17
2.2. Аммонолиз сложных эфиров.....	21
3. С-Ацилирование	24
3.1. Ацилирование ароматических соединений (реакция Фриделя-Крафтса).....	24
3.2. Синтез карбоциклических систем внутримолекулярным ацилированием по реакции Фриделя-Крафтса.....	32
3.3. Ацилирование непредельных соединений.....	33
3.4. Ацилирование β -дикарбонильных соединений.....	34
4. Экспериментальная часть	35
Библиографический список	44

ВВЕДЕНИЕ

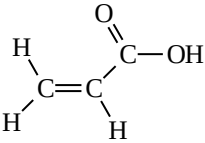
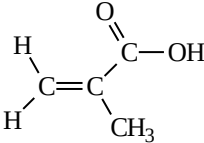
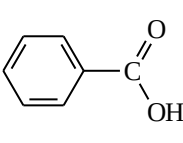
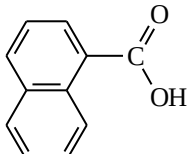
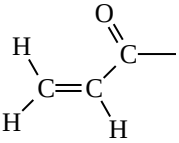
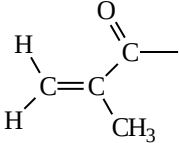
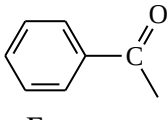
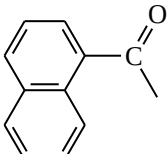
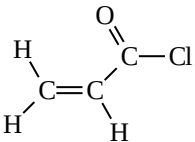
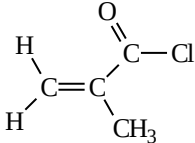
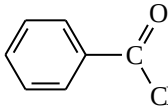
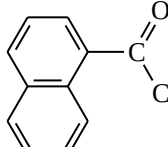
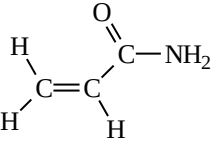
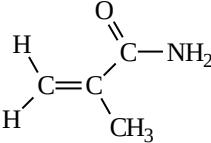
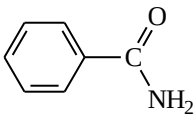
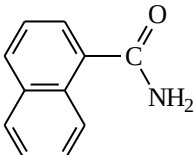
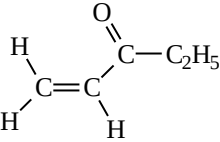
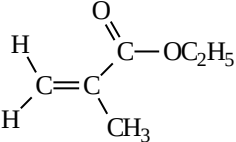
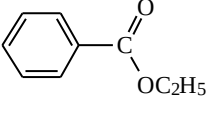
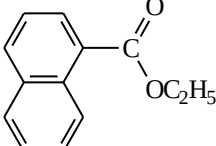
Реакции ацилирования органических соединений являются важнейшими методами современной синтетической органической химии. При помощи этих реакций могут быть синтезированы различные типы органических соединений, например, сложные эфиры, первичные, вторичные и третичные амиды карбоновых кислот, алифатические и ароматические кетоны, карбоциклические системы и многие другие органические соединения.

Ацилированием в органическом синтезе называют реакции введения ацильной группы (RCO-) в молекулы органических соединений путем замещения атома водорода. В более широком смысле ацилированием называют замещение любого атома или группы атомов на ацильную группу. В зависимости от типа атома, к которому присоединяется ацильная группа, различают С-ацилирование, N-ацилирование, O-ацилирование. Реакции, при которых вводится ацетильная группа ($\text{CH}_3\text{CO-}$), называются ацетилизацией, бензоильная группа ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO-}$) – бензоилированием и т.д. Наиболее распространенные ацилирующие агенты – хлорангидриды и ангидриды карбоновых кислот (табл. 1, 2).

Таблица 1. Основные производные насыщенных карбоновых кислот

Карбоновая кислота	HCOOH Муравьиная	CH_3COOH Уксусная	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ Пропионовая	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ Масляная
Ацильный остаток	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}- \\ \end{array}$ Формил	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \diagup \end{array}$ Ацетил	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \end{array}$ Пропионил	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \end{array}$ Бутирил
Хлорангидрид кислоты	-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Cl}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \diagup \end{array}$ Ацетилхлорид	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Cl}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \end{array}$ Пропионилхлорид	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Cl}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \end{array}$ Бутирилхлорид
Ангидрид кислоты	-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ Уксусный ангидрид	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ Пропионовый ангидрид	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ Масляный ангидрид
Первичный амид кислоты	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \end{array}$ Формаид	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \diagup \end{array}$ Ацетаид	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \end{array}$ Пропиоамид	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \end{array}$ Бутираид
Этиловый эфир кислоты	HCOOC_2H_5 Этилформиат	$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ Этилацетат	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ Этилпропионат	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ Этилбутират

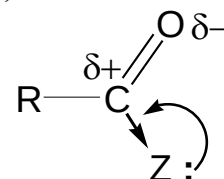
Таблица 2. Основные производные ненасыщенных и ароматических карбоновых кислот

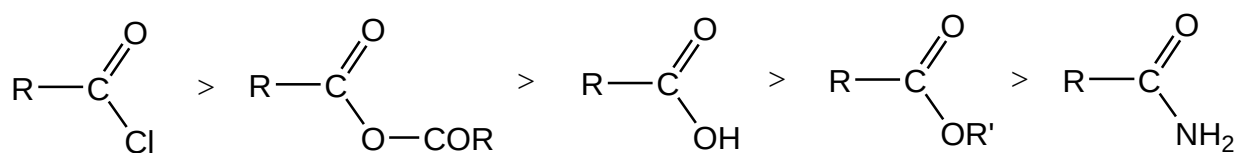
Карбоновая кислота				
	Акриловая	Метакриловая	Бензойная	1-Нафтойная
Ацильный остаток				
	Акрилоил	Метакрилоил	Бензоил	1-Нафтоил
Хлор-ангидрид кислоты				
	Акрилоилхлорид	Метакрилоилхлорид	Бензоилхлорид	1-Нафтоилхлорид
Первичный амид кислоты				
	Акриламид	Метакриламид	Бензамид	1-Нафтамид
Этиловый эфир кислоты				
	Этилакрилат	Этилметакрилат	Этилбензоат	Этил-1-нафтоат

1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (О-АЦИЛИРОВАНИЕ)

Спирты могут реагировать с образованием сложных эфиров не только с карбоновыми кислотами, но и с некоторыми функциональными производными кислот: хлорангидридами, ангидридами, сложными эфирами (RCOZ).

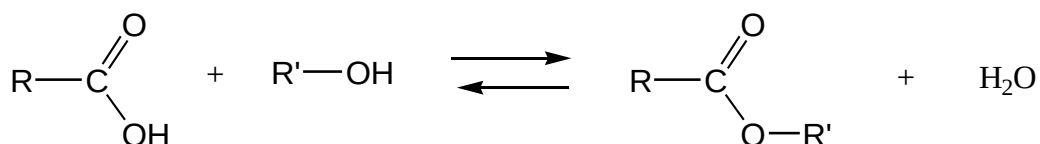
Чем больше отрицательный индукционный эффект (-I-эффект) и чем меньше положительный мезомерный эффект (+M-эффект) группы Z, тем больше будет частичный положительный заряд (δ^+) на атоме углерода карбонильной группы и тем с большей скоростью протекает реакция ацилирования спиртов. По способности ацилировать спирты и фенолы производные кислот можно расположить в следующий ряд:





1.1. Реакции этерификации карбоновых кислот

Реакцией этерификации называется взаимодействие спиртов с карбоновыми кислотами, приводящее к образованию сложных эфиров (алкоголиз карбоновых кислот). В этой реакции молекула спирта выступает в роли нуклеофильного агента, атакующего электронодефицитный атом углерода карбонильной группы.

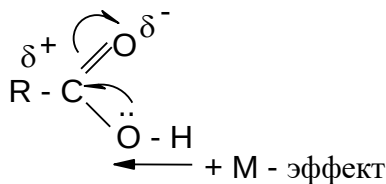


R = алкил, арил, гетерил; R' = алкил

Реакция этерификации обратима и, следовательно, ограничена состоянием равновесия (обратная реакция называется гидролизом сложного эфира). Превращение эквимольных количеств кислоты и спирта в теоретически вычисленное количество сложного эфира невозможно. В результате реакции образуется некоторое максимальное количество сложного эфира (которое всегда ниже теоретически вычисленного), и остаются не вступившие в реакцию кислота и спирт.

По мере того, как кислота и спирт реагируют друг с другом и происходит накопление продуктов их взаимодействия (сложного эфира и воды), скорость обратной реакции, вначале незначительная, возрастает; при этом скорость прямой реакции постепенно уменьшается. Наконец, наступает динамическое равновесие, когда в единицу времени в сложный эфир превращается столько молекул кислоты и спирта, сколько молекул сложного эфира распадается на кислоту и спирт. Постоянный состав смеси обусловлен одинаковыми скоростями этих двух противоположных процессов.

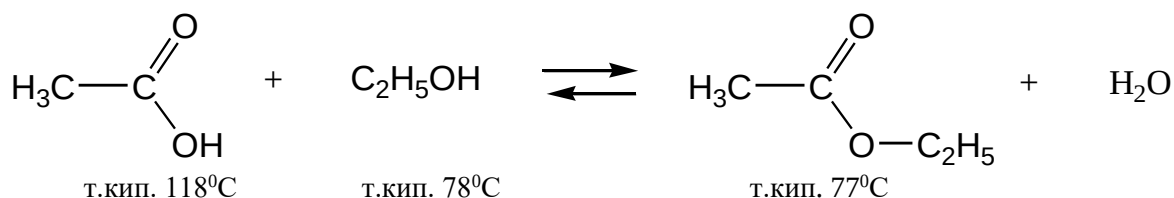
Реакция этерификации протекает очень медленно. Основная причина заключается в том, что на атакуемом атоме углерода карбоксильной группы происходит уменьшение частичного положительного заряда вследствие влияния положительного мезомерного эффекта гидроксильной группы.



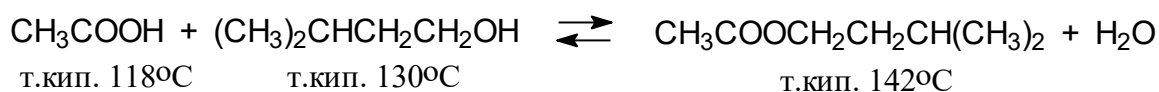
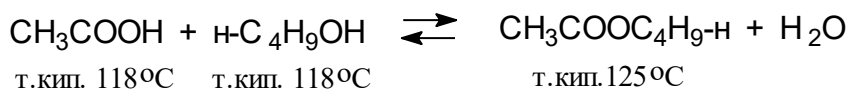
Для быстрой достижения равновесия реакцию этерификации проводят в присутствии катализаторов: минеральных кислот (серной или фосфорной кислот), сухого газообразного хлористого водорода, арилсульфокислот (например, *n*-толуолсульфокислоты, 4-CH₃C₆H₄SO₃H), которые протонируют атом кислорода карбоксильной группы и тем самым увеличивают частичный положительный заряд (δ^+) на атакующем атоме углерода. Если при проведении реакции нежелательно присутствие кислот в реакционной смеси, то в качестве катализаторов используют ионообменные смолы (катиониты КУ-2, КУ-23). Следует иметь в виду, что катализаторы повышают скорость реакции этерификации, но не влияют на равновесие.

Для изменения состояния равновесия и повышения выхода сложных эфиров (т.е. смещения равновесия вправо) применяют следующие способы:

- использование значительного избытка по сравнению со стехиометрическим количеством одного из исходных веществ. Обычно увеличивают концентрацию более доступного реагента (как правило, таким реагентом является спирт);
- удаление из реакционной смеси одного из образующихся веществ - сложного эфира или воды. Так, при получении низкокипящих сложных эфиров в ходе реакции отгоняют эфир из реакционной смеси (т.е. температура кипения сложного эфира должна быть ниже, чем у исходных веществ).



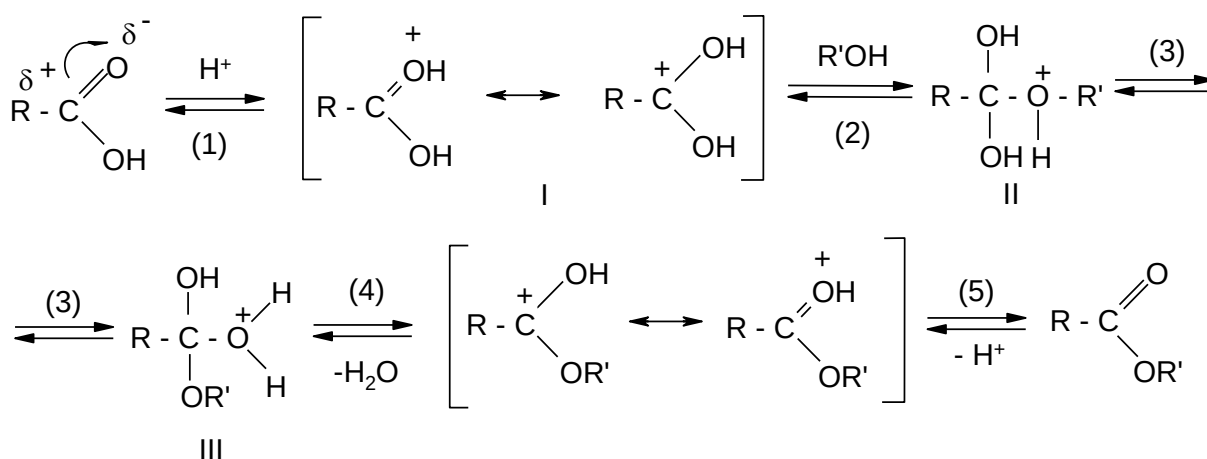
При получении высококипящих сложных эфиров удобнее отгонять воду в процессе реакции. Вода в этом случае отгоняется в виде азеотропной смеси с парами соответствующего спирта.



В большинстве случаев температуры кипения реагентов и продукта близки, что затрудняет удаление воды в виде азеотропной смеси с одним из компонентов реакции, поэтому для удаления воды в реакционную смесь добавляют инертный растворитель, который образует с водой низкокипящую азеотропную смесь (бензол, толуол, тетрахлорметан, хлороформ и др.). При конденсации азеотропной смеси образуется два слоя – водный и органический, так как в жидкой фазе растворитель с водой не смешивается. При этом растворитель возвращается в реакционную смесь, а вода накапливается в водоотделителе. В случае растворителей, имеющих плотность меньше, чем у воды, в качестве водоотделителя используется насадка Дина-Старка (см. рисунок).

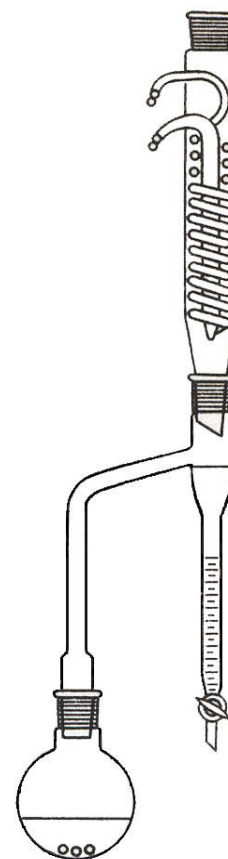
Минеральные кислоты (H_2SO_4 , H_3PO_4) действуют не только каталитически в реакциях этерификации, но и как водоотнимающие средства, поэтому иногда их применяют в количествах, превышающих каталитические (обычно используют 5-10% минеральной кислоты от массы карбоновой кислоты).

В настоящее время для реакции этерификации принят следующий механизм:



1. На первой стадии происходит электрофильное присоединение протона (от катализатора) по кратной С-О связи с образованием резонансно-стабилизированного карбениевого иона (I).

2. Далее катион (I) взаимодействует с молекулой спирта по неподеленной электронной паре атома кислорода, образуя интермедиат (II) (оксониевый ион).

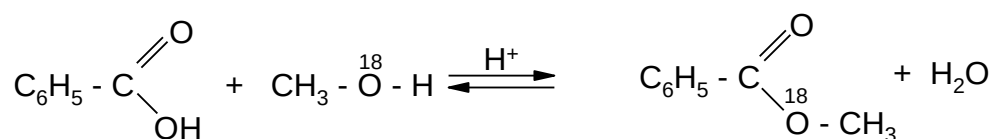


Прибор для азеотропного отделения воды с использованием насадки Дина-Старка.

3. Затем происходит перегруппировка оксониевого иона (II) в оксониевый ион (III).

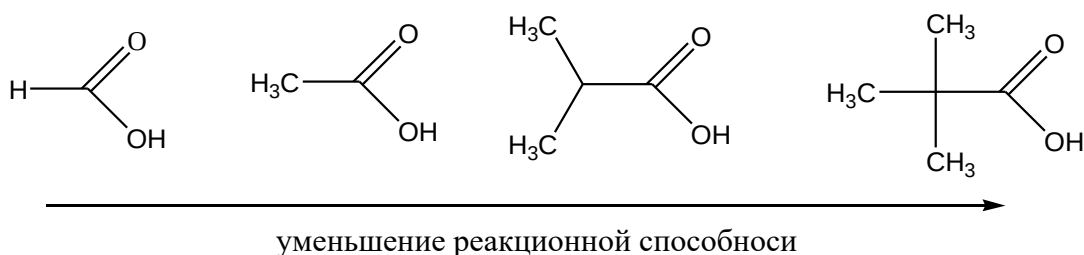
4. Оксониевый ион (III) последовательно выделяет молекулу воды и протон, давая сложный эфир.

Использование метода «меченых атомов» дало возможность решить вопрос о месте разрыва связей при реакции этерификации. Оказалось, что обычно молекула воды образуется из HO-группы кислоты и атома водорода спирта. Следовательно, в молекуле кислоты разрывается связь C-O между ацильной группой и гидроксилем, а в молекуле спирта - связь H-O в гидроксильной группе. Именно такой вывод следует из взаимодействия бензойной кислоты с метанолом, содержащим тяжелый изотоп кислорода ^{18}O . Получаемый сложный эфир содержал в своём составе указанный изотоп кислорода.



Наиболее медленная стадия всего процесса - бимолекулярное взаимодействие протонированной кислоты с молекулой спирта (стадия 2), поэтому скорость реакции в первую очередь определяется величиной частичного положительного заряда на атакуемом атоме углерода карбонильной группы. Величина δ^+ на углероде этой группы зависит от характера радикала R в молекуле карбоновой кислоты. Более сильные карбоновые кислоты проявляют большую реакционную способность:

электронодонорные группы, связанные с карбоксильным атомом углерода, понижают частичный положительный заряд (по сравнению с зарядом в муравьиной кислоте) и тем самым препятствуют взаимодействию кислоты с нуклеофилом - молекулой спирта:



электроноакцепторные заместители, напротив, делают кислоту более реакционноспособной:

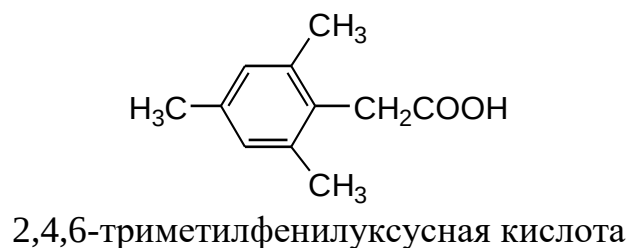
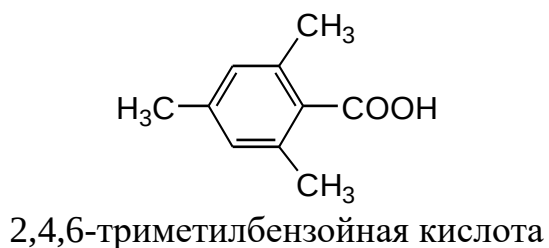


Достаточно сильные кислоты, такие, как муравьиная, трифторуксусная и щавелевая, быстро реагируют со спиртами даже без добавок минеральной кислоты в качестве катализатора.

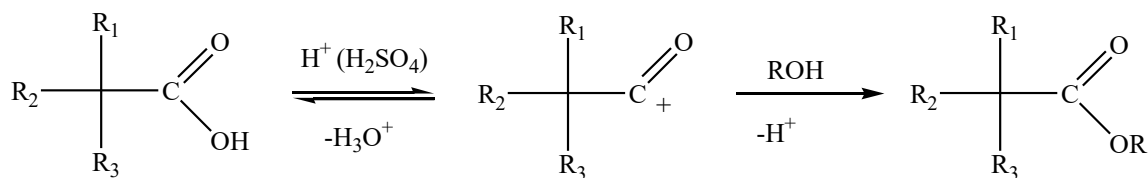
Ароматические кислоты, особенно содержащие в ароматическом кольце электронодонорные заместители, взаимодействуют со спиртами значительно труднее и требуют больших количеств катализатора.

Существенную роль в реакции этерификации играют стерические (пространственные) эффекты, так как атом углерода карбонильной группы кислоты в интермедиате II переходит из плоской тригональной структуры (sp^2 - гибридизация) в тетраэдрическую структуру (sp^3 - гибридизация). С увеличением объёма связанных с карбоксилем углеводородных радикалов (R) и с повышением объёма радикала в спирте (R'') скорость этерификации уменьшается. Например, пивалевая кислота (2,2-диметилпропановая кислота) образует сложные эфиры с большим трудом вследствие того, что метильные группы затрудняют нуклеофильную атаку спирта на атом углерода карбонильной группы.

По этим же причинам 2,4,6-триметилбензойная кислота (β -изодуриловая кислота) в обычных условиях с трудом образует сложные эфиры, в то время как 2,4,6-триметилфенилуксусная кислота (мезитилуксусная кислота) даёт сложные эфиры с хорошим выходом:

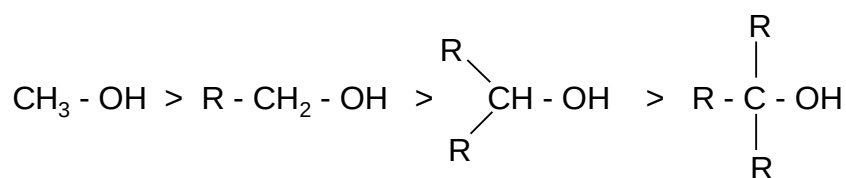


Для прямой этерификации пространственно-затрудненных кислот используют метод, заключающийся в растворении карбоновой кислоты в 100%-ной серной кислоте с последующей обработкой раствора спиртом. При растворении кислот такого типа в безводной серной кислоте образуется ацилий-катион, который и участвует в реакции:

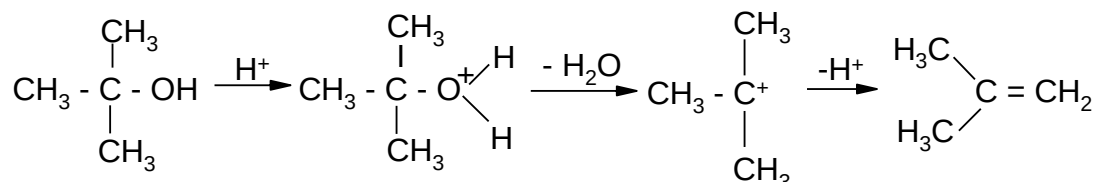


где R, R₁, R₂, R₃ - алкил, арил

Аналогичные пространственные затруднения оказывают и алкильные группы, находящиеся рядом с гидроксильной группой в спиртах. По этой причине первичные спирты при прочих равных условиях образуют сложные эфиры легче, чем вторичные и, тем более, чем третичные спирты, и по реакционной способности спирты можно расположить в следующий ряд:



При проведении этерификации третичными спиртами следует также учитывать возможность изменения механизма реакции и протекания конкурирующей реакции элиминирования с образованием алкенов:

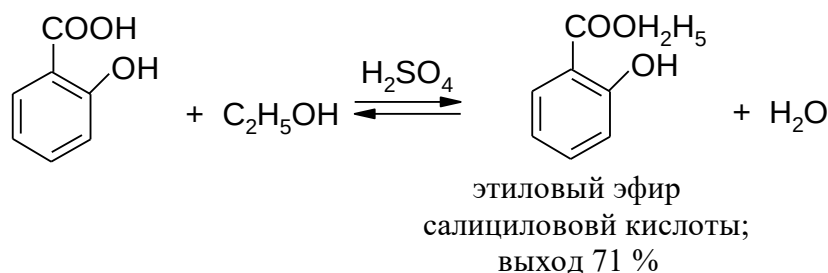


В лабораторной практике для получения сложных эфиров реакцией прямой этерификации используют следующие методики.

1.1.1. Связывание воды водоотнимающими средствами

Смешивают 1 моль карбоновой кислоты, 5 молей соответствующего абсолютного (безводного) спирта на каждую карбоксильную группу и 0,2 моля концентрированной серной кислоты и кипятят при перемешивании без доступа влаги 5 ч с обратным холодильником.

В случае вторичных спиртов реакцию смесь насыщают газообразным HCl и увеличивают продолжительность кипячения до 10 ч. Газообразный хлористый водород обычно пропускают в спиртовой раствор карбоновой кислоты до его насыщения. В некоторых случаях этот способ позволяет проводить этерификацию нестойких соединений в мягких условиях при комнатной температуре, а иногда даже при охлаждении:



1.1.2. Азеотропная этерификация

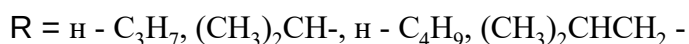
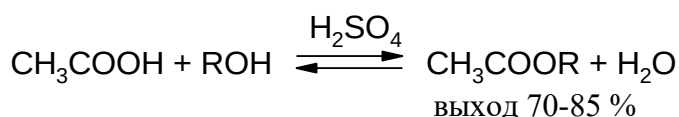
Смешивают 1 моль карбоновой кислоты, 1,75 моля абсолютного спирта на каждую карбоксильную группу кислоты, 0,05 моля концентрированной серной кислоты (или *n*-толуолсульфокислоты, нафталинсульфокислоты) и 100 мл растворителя – бензола, толуола, хлороформа или тетрахлорметана.

Реакционную смесь кипятят при перемешивании с обратным холодильником и насадкой Дина-Старка (см. рисунок), до прекращения

выделения воды.

При этерификации оксикислот, α,β -непредельных кислот, а также при этерификации вторичными спиртами применение в качестве катализатора концентрированной серной кислоты нежелательно вследствие возможных побочных реакций.

Азеотропный метод этерификации с кислотными катализаторами позволяет значительно снизить количество добавляемых минеральных кислот. При этом их часто заменяют алкил- или арилсульфокислотами (например *n*-толуолсульфокислотой), вследствие чего уменьшаются побочные процессы. Однако третичные спирты не этерифицируются и таким методом.

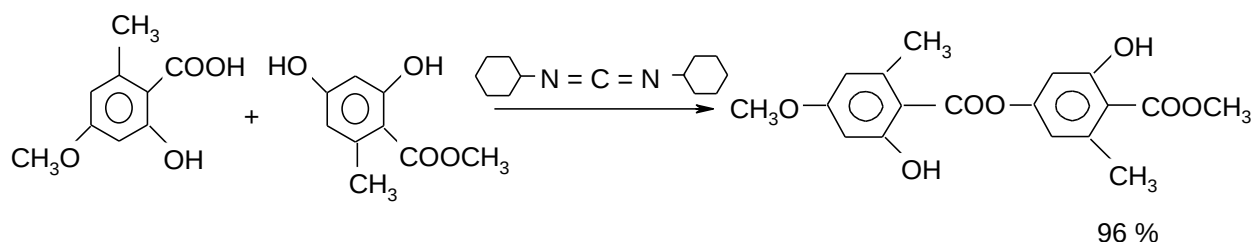


Аминокислоты образуют сложные эфиры только при взаимодействии со спиртами в присутствии сухого газообразного хлористого водорода. Роль хлористого водорода здесь не ограничивается катализом реакции или сдвигом равновесия за счет связывания воды. В присутствии HCl аминокислоты, находящиеся в форме внутренней соли, превращаются в хлористоводородные соли аминокислот, причем карбоксильная группа из неактивной формы аниона переходит в реакционную форму – COOH:



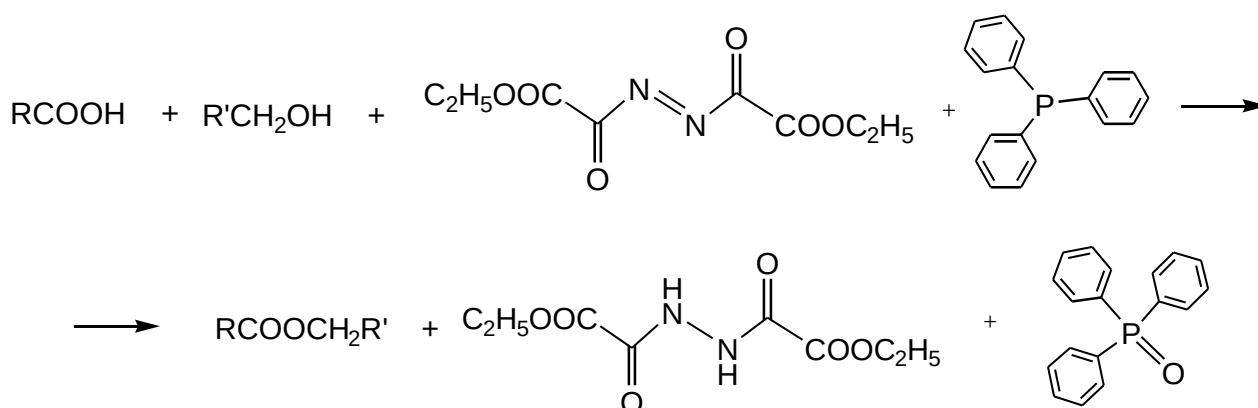
В результате этерификации в этих условиях эфиры аминокислот образуются в виде солей.

В последнее время для проведения реакции этерификации используют дициклогексилкарбодиимид (ДЦК). При взаимодействии эквимольных количеств карбоновой кислоты, спирта и ДЦК в подходящем растворителе при комнатной температуре образуется сложный эфир с практически количественным выходом $\approx 95-99\%$. ДЦК связывает выделяющуюся воду с образованием *N,N'*-дициклогексилмочевины, что позволяет достичь высоких степеней конверсии:



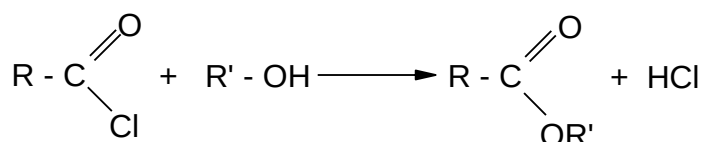
Одним из эффективных методов, позволяющих получать сложные эфиры в мягких условиях, является реакция Мицунобу, заключающаяся во взаимодействии карбоновой кислоты и спирта с трифенилфосфином и

диэтилазодикарбоксилатом (DEAD):



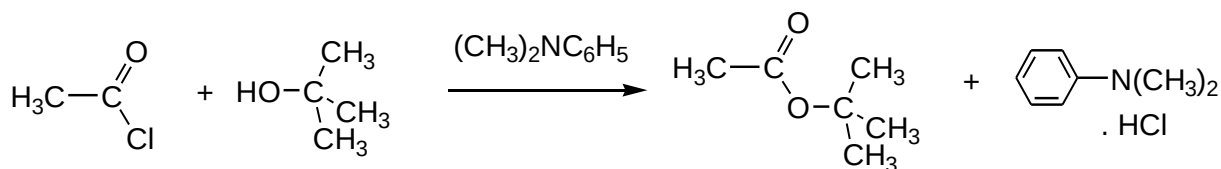
1.2. Ацилирование спиртов и фенолов хлорангидридами кислот

Этот метод синтеза сложных эфиров находит широкое применение, так как данная реакция необратима в отличие от реакции этерификации.

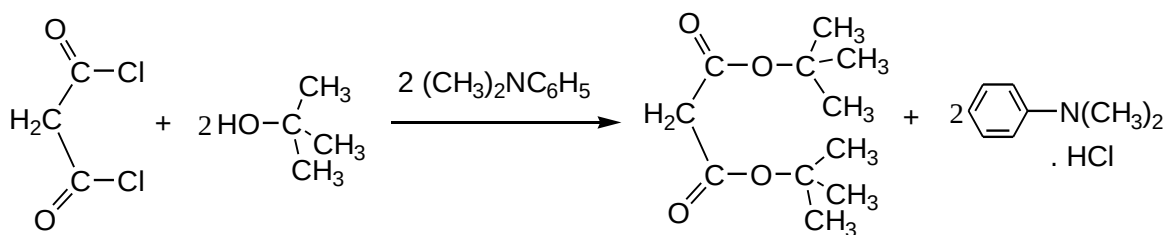


Выделяющийся в реакции хлористый водород либо выводят из сферы реакции, либо связывают его основанием (NaOH, *N,N*-диметиланилином, триэтиламином, пиридином).

Применение хлорангидридов в качестве ацилирующих агентов особенно важно в тех случаях, когда проводят ацилирование малореакционноспособных третичных спиртов и фенолов. При получении сложных эфиров из хлорангидридов и третичных спиртов применяют *N,N*-диметиланилин, который катализирует реакцию и связывает выделяющийся хлористый водород.

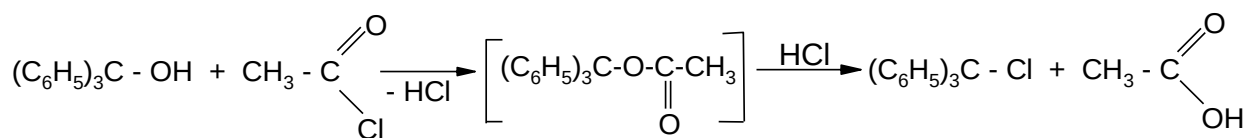


трет-бутилацетат, выход 68%



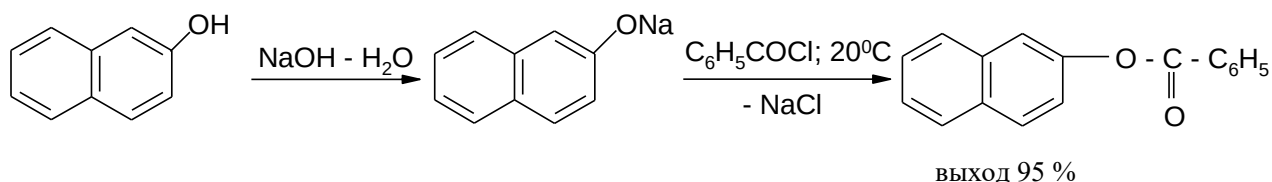
ди-трет-бутилмалонат, выход 84%

Следует особо отметить, что взаимодействие хлорангидридов с третичными спиртами может приводить к соответствующим третичным алкилхлоридам. Например, из трифенилкарбинола и ацетилхлорида получают с выходом 95% трифенилхлорметан. Считают, что на промежуточной стадии реакции образуется ацетат трифенилкарбинола, который затем расщепляется выделяющимся хлористым водородом:



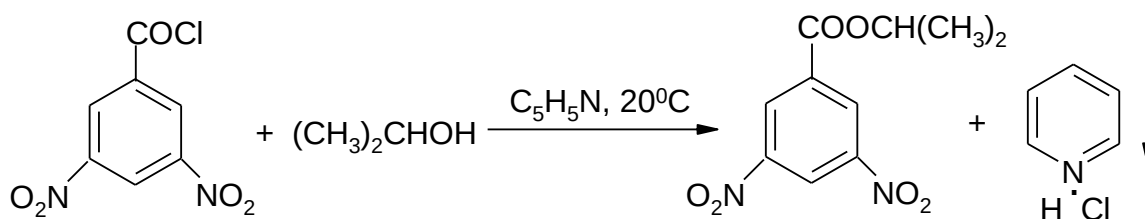
Однако в присутствии амина, связывающего HCl, протекает нормальное ацилирование. Например, выше было показано, что *трет*-бутилацетат (*трет*-бутиловый эфир уксусной кислоты) получают с выходом 63-68% при обработке *трет*-бутилового спирта ацетилхлоридом в присутствии *N, N*-диметиланилина.

Наиболее простым случаем ацилирования является получение эфиров из хлорангидридов ароматических кислот и спиртов или фенолов. В этом случае гидроксипроизводные встряхивают или перемешивают с хлорангидридом ароматической кислоты при комнатной температуре или при умеренном нагревании (30-45°C) в присутствии 10%-ного раствора NaOH (метод Шоттена-Баумана). Самые высокие выходы эфиров получаются тогда, когда хлорангидрид кислоты и образующийся сложный эфир нерастворимы в воде, так что реакция протекает на границе раздела между органическим и водным слоем:

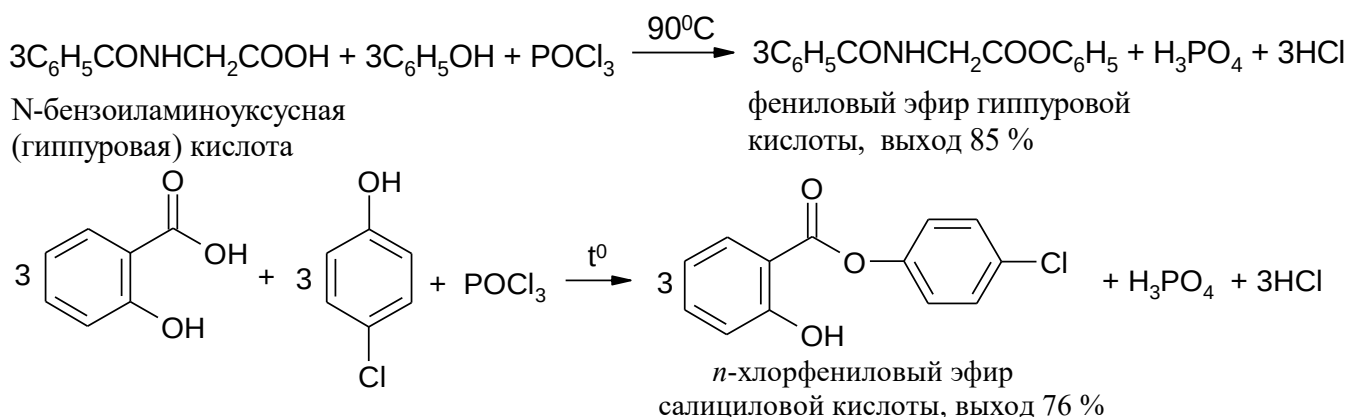


Более реакционноспособные хлорангидриды типа ацетилхлорида бурно реагируют с водным раствором щелочи при комнатной температуре с образованием соли уксусной кислоты, вследствие чего такие хлорангидриды в методе Шоттена-Баумана не используются.

Наиболее общим методом ацилирования спиртов и фенолов является использование пиридина в качестве акцептора HCl, при этом реакцию можно проводить в избытке пиридина или в растворителях в бензоле или хлороформе:

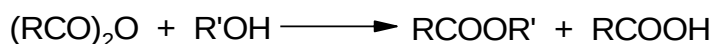


При получении сложных эфиров из фенолов вместо хлорангидридов можно применять смесь фенола, карбоновой кислоты и галогенирующего агента (PCl_5 , POCl_3 , PCl_3 , SOCl_2). Этот способ имеет особенно большое значение, когда хлорангидрид кислоты труднодоступен:



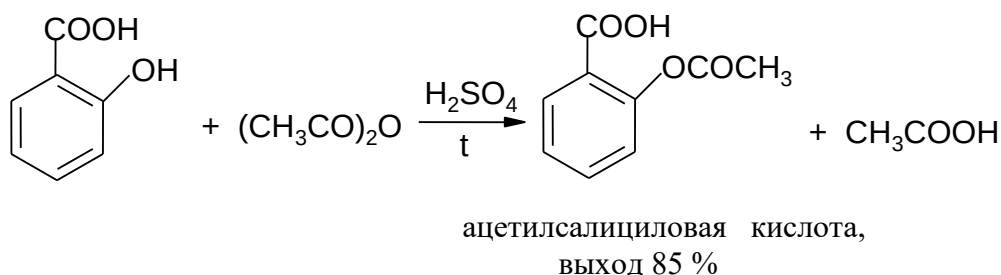
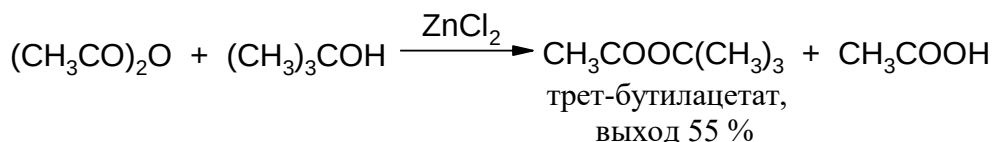
1.3. Ацилирование спиртов и фенолов ангидридами кислот

Ацилирование спиртов и фенолов ангидридами кислот выражается схемой



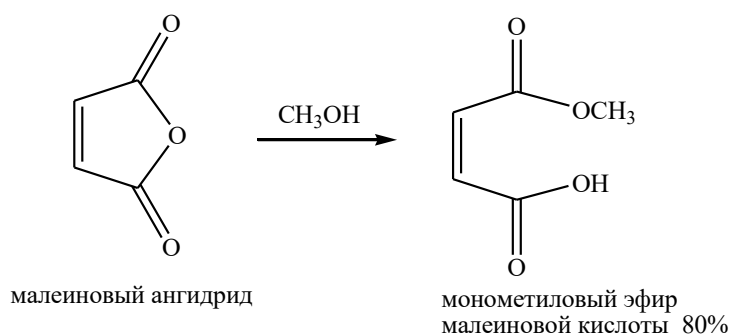
Эти реакции проводят как в отсутствие катализаторов, так и с применением таких катализаторов, как серная кислота, безводный хлорид цинка, *n*-толуол-сульфокислота.

Механизм реакции такой же, как и при реакциях с хлорангидридами кислот, только при этом происходит отрыв карбоксилат-аниона, а не аниона хлора. Поскольку карбоксилат-анион в растворе менее термодинамически стабилен, чем анион галогена, то реакция ангидрида кислоты со спиртами несколько менее экзотермична, чем реакция соответствующего хлорангидрида:



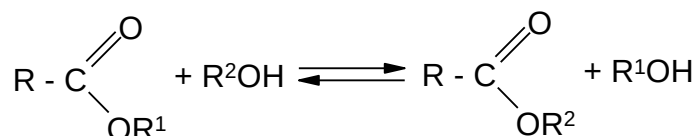
Циклические ангидриды дикарбоновых кислот раскрываются спиртом с

образованием кислых эфиров:



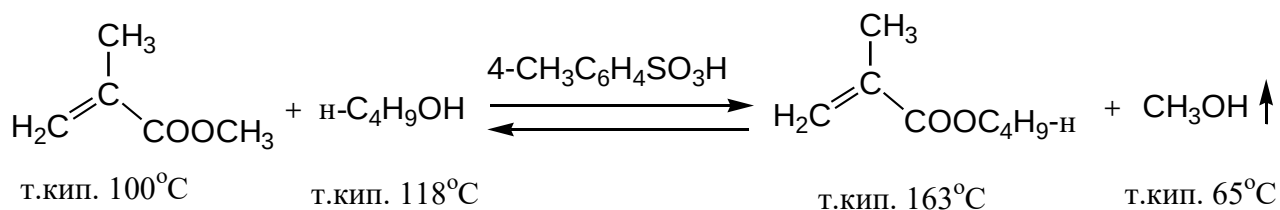
1.4. Реакция перееэтерификации (алкоголиз сложных эфиров)

При нагревании сложных эфиров со спиртами протекает реакция двойного обмена, именуемая перееэтерификацией. На эту реакцию оказывают каталитическое действие как кислоты, так и основания:



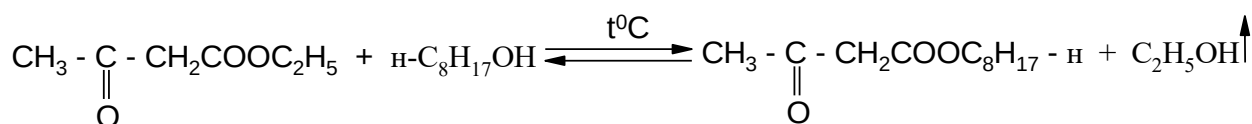
Для смещения равновесия в желаемом направлении применяют большой избыток спирта.

Бутиловый эфир метакриловой кислоты (бутилметакрилат) может быть получен с выходом 94% при нагревании метилметакрилата с *n*-бутанолом при непрерывном удалении метанола по мере его образования:

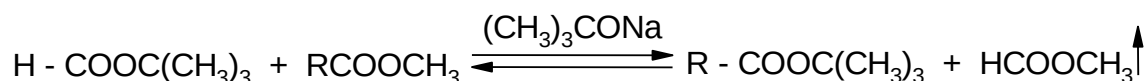


Алкоголиз сложных эфиров карбоновых кислот под влиянием щелочных катализаторов имеет особенно большое препаративное значение для синтеза эфиров термически нестабильных карбоновых кислот с длинной боковой цепью (например эфиров β -кетокислот) и эфиров спиртов, неустойчивых в кислых средах, которые нельзя получать обычными методами этерификации. В качестве катализаторов таких реакций применяют алкоголяты натрия, гидроксид натрия и карбонат калия.

Алкоголиз эфиров β -кетокислот легко осуществляется при 90-100°C без катализатора. Например, таким методом из ацетоуксусного эфира синтезирован октиловый эфир ацетоуксусной кислоты:



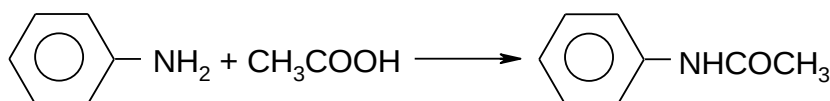
Так удастся провести обменное замещение первичного спирта другим первичным или вторичным спиртом с более высокой температурой кипения, однако для получения сложных эфиров из третичных спиртов этот способ не пригоден. Эфиры третичных спиртов получают другим способом - взаимной переэтерификацией двух различных эфиров карбоновых кислот, например эфира муравьиной кислоты и какой-либо другой кислоты:



Реакцию проводят в присутствии каталитических количеств *трет*-бутилата натрия при 100-120°C. При этом медленно отгоняется наиболее низкокипящий компонент равновесной смеси, в данном случае – метиловый эфир муравьиной кислоты (метилформиат, т. кип. 34°C).

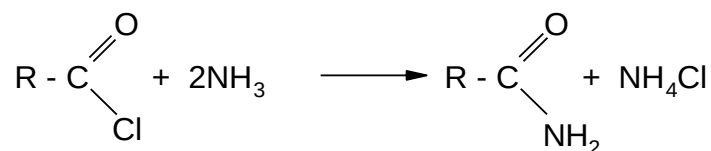
2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АМИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (N-АЦИЛИРОВАНИЕ)

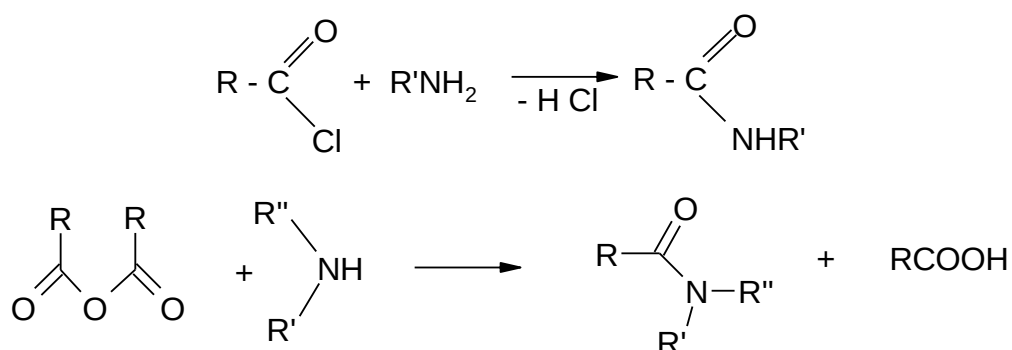
Взаимодействие карбоновых кислот с аминами также приводит к образованию амидов с умеренным выходом (50-80%). Реакцию проводят при продолжительном нагревании эквимольных количеств кислоты и амина. При этом происходит выделение воды из первоначально образующейся соли амина. Анилин ацетируется уксусной кислотой при температуре 120-140°C с образованием ацетанилида с выходом до 80%:



2.1. Ацилирование аммиака и аминов галогенангидридами и ангидридами карбоновых кислот

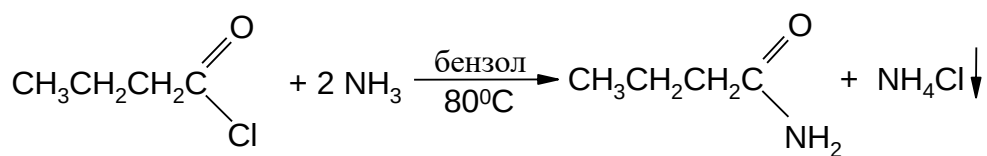
Ацилирование аммиака, первичных или вторичных аминов хлорангидридами или ангидридами карбоновых кислот приводит соответственно к первичным, вторичным и третичным амидам карбоновых кислот:



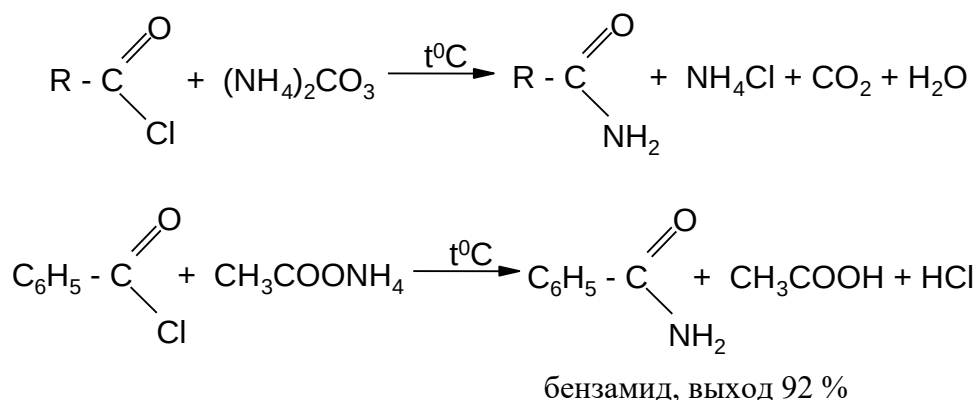


При получении амидов кислот из хлорангидридов и газообразного аммиака реакцию обычно проводят в растворителе (бензол, петролейный эфир, хлороформ, эфир). В данном случае газообразный аммиак можно вводить в раствор хлорангидрида кислоты или прибавлять хлорангидрид кислоты к раствору аммиака в растворителе при температуре $-10-0^\circ\text{C}$.

Например, при прибавлении хлорангидрида масляной кислоты к бензольному раствору аммиака был получен бутирамид с выходом 78-80 %:



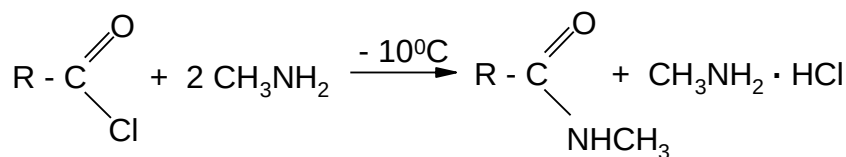
Для ацилирования аммиака удобнее всего нагревать хлорангидрид кислоты с карбонатом аммония или проводить взаимодействие хлорангидрида кислоты с ацетатом аммония в ацетоне при комнатной температуре:



Ацилирование первичных и вторичных аминов хлорангидридами кислот можно проводить аналогично ацилированию аммиака, при этом одна молекула амина расходуется на связывание выделяющегося хлористого водорода. В этом случае в зависимости от растворимости аминов реакцию можно вести как в водной, так и в безводной среде – в диэтиловом эфире, бензоле, хлороформе.

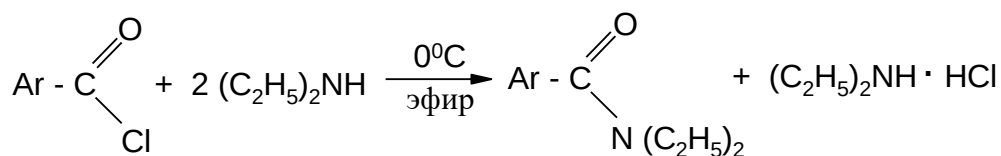
Например, при получении N-метиламидов низших алифатических кислот

соответствующие хлорангидриды прибавляют по каплям к избытку водного раствора метиламина при $-10-0^{\circ}\text{C}$:

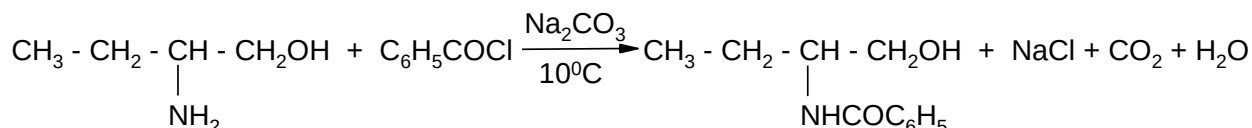


R = алкил $\text{C}_1 - \text{C}_4$

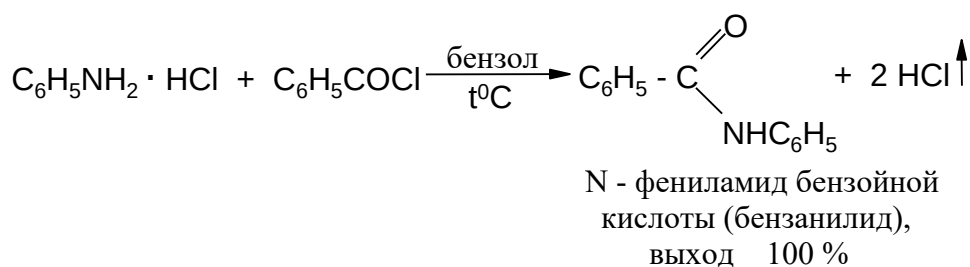
В то же время при получении *N,N*-диэтиламидов ароматических кислот к раствору диэтиламина в эфире при охлаждении прибавляют соответствующий хлорангидрид:



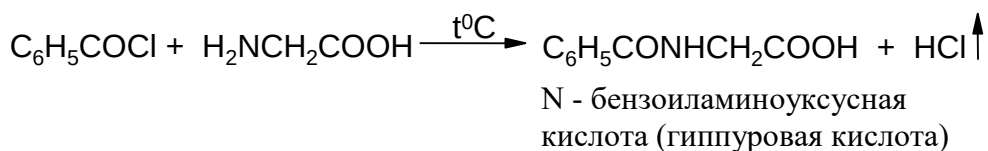
При ацилировании труднодоступных аминов выделяющийся хлористый водород связывают не самим амином, а более дешёвым основанием. Например, при проведении синтеза в органическом растворителе для этой цели применяют безводные карбонаты щелочных металлов. Так, при взаимодействии 2-аминобутанола-1 с бензоилхлоридом и карбонатом натрия в бензоле с выходом 90% получают 2-бензоиламинобутанол-1:



Иногда ацилирование алифатических и ароматических аминов проводят в отсутствие агентов, связывающих выделяющийся HCl, при длительном (10-20 ч) кипячении гидрохлоридов аминов с хлорангидридами кислот в инертном растворителе до прекращения выделения хлористого водорода:

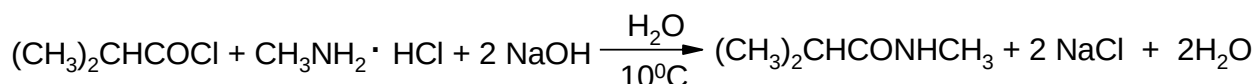


Таким же способом можно ацилировать аминокислоты, представляющие собой внутренние соли:



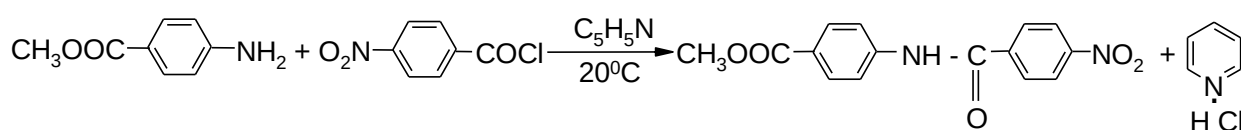
Для ацилирования аминов трудногидролизуемыми хлорангидридами ароматических кислот обычно используют метод Шоттена-Баумана - реакцию амина с хлорангидридом карбоновой кислоты в присутствии водной щелочи при комнатной температуре.

Ацилирование аминов алифатическими или другими реакционноспособными хлорангидридами данным методом проводят при охлаждении (0-10°C). Например, при взаимодействии хлорангидрида изомасляной кислоты с гидрохлоридом метиламина и гидроксидом натрия (молярное соотношение 1 : 1 : 2) в воде при 10°C с выходом 75% синтезируют N-метиламид изомасляной кислоты (N-метилизобутирамид):



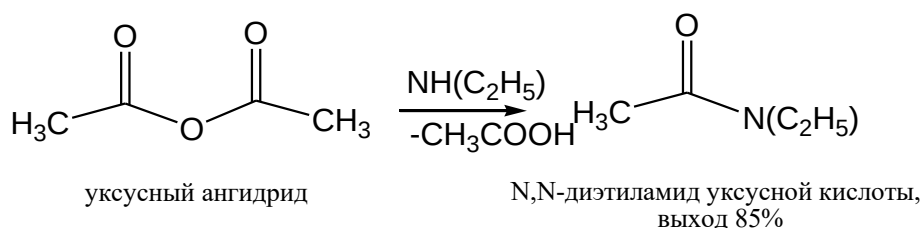
Для связывания образующегося по реакции Шоттена-Баумана галогеноводорода вместо гидроксида натрия или калия применяют также гидроксиды магния, кальция или бария, бикарбонат натрия или ацетат натрия.

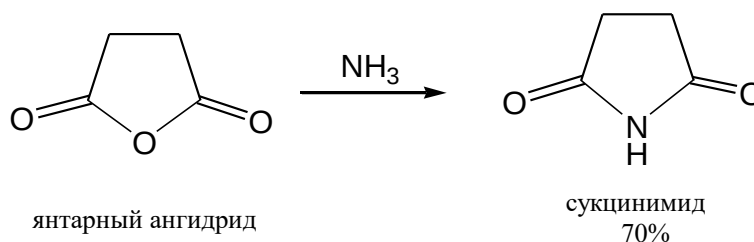
Во многих случаях хорошие результаты получают при использовании безводного пиридина, который одновременно служит растворителем. Например, при ацилировании метилового эфира *n*-аминобензойной кислоты хлорангидридом *n*-нитробензойной кислоты в пиридине выходом 98 % получен метиловый эфир 4-(4-нитробензоиламино)бензойной кислоты:



Иногда вместо пиридина используют третичные амины, например триэтиламин или *N,N*-диметиламин.

При получении амидов кислот из аммиака и аминов в качестве ацилирующих агентов могут использоваться и ангидриды кислот; при этом из ациклических ангидридов образуются амиды, тогда как циклические ангидриды дают, как правило, имиды кислот:

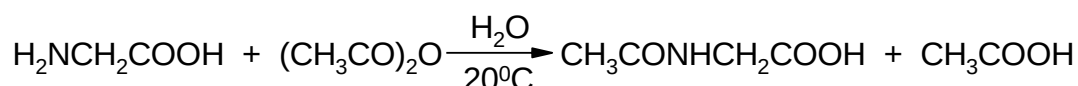




В отличие от условий ацилирования хлорангидридами кислот выделяющуюся при реакции карбоновую кислоту обычно не обязательно связывать избытком амина или другим основанием.

В большинстве случаев реакцию ацилирования аминов целесообразно проводить в растворителях. Таким растворителем при ацетилировании может служить избыток уксусного ангидрида или ледяная уксусная кислота. Во всех случаях можно применять инертные растворители - диэтиловый эфир, бензол, толуол.

Поскольку гидролиз ангидридов карбоновых кислот на холоду протекает медленно, то во многих случаях реакцию можно проводить и в водной среде. Например, при ацетилировании глицина (аминоуксусной кислоты) уксусным ангидридом в воде с выходом 92% получают *N*-ацетилглицин:



Циклические ангидриды дикарбоновых кислот легко реагируют с аммиаком, первичными и вторичными аминами с раскрытием цикла, образуя моноамиды дикарбоновых кислот. При нагревании этих моноамидов при более высокой температуре или в присутствии водоотнимающих средств они снова претерпевают циклизацию, т. е. переходят в циклические имиды кислот. При проведении реакции с самого начала в достаточно жестких условиях сразу получают циклические имиды:



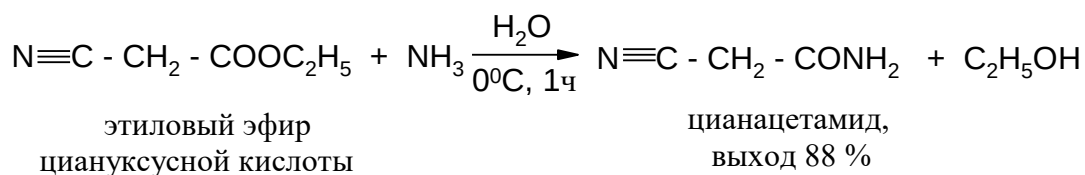
2.2. Аммонолиз сложных эфиров

Действие аммиака, первичных или вторичных аминов на сложные эфиры карбоновых кислот приводит, обычно в довольно мягких условиях, к образованию амидов карбоновых кислот.

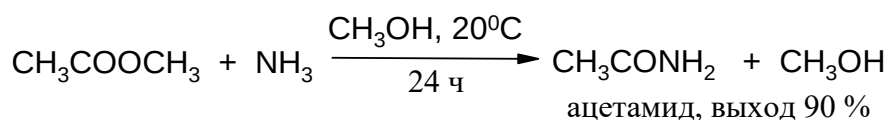
В реакции аммонолиза сложных эфиров наблюдаются следующие основные закономерности:

- метиловые эфиры легче подвергаются аммонолизу, чем этиловые; эфиры первичных спиртов реагируют легче, чем эфиры вторичных спиртов;
- первичные амины реагируют с большей скоростью, чем аммиак; вторичные амины в большинстве случаев реагируют значительно медленнее аммиака;
- реакция катализируется небольшими количествами воды; более эффективными катализаторами являются алкоголяты щелочных металлов (особенно при ацилировании ароматических аминов).

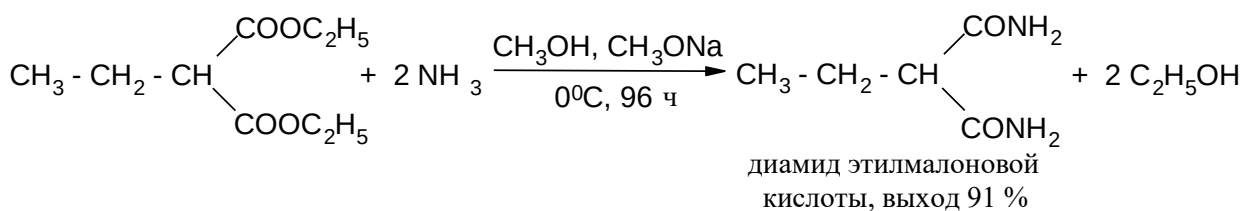
Для получения незамещенных амидов часто бывает достаточно перемешивания сложных эфиров с концентрированным водным раствором аммиака:



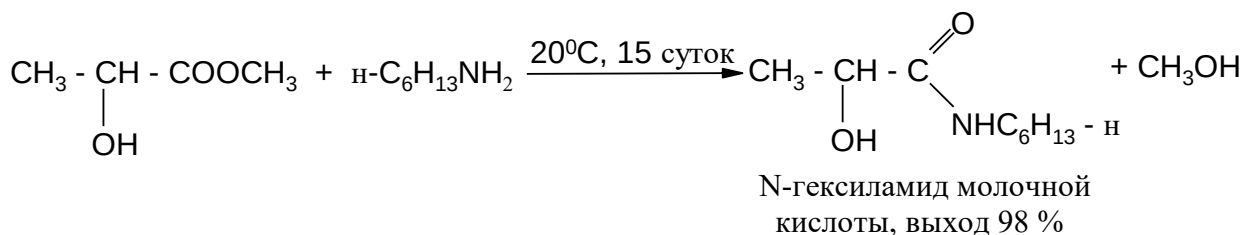
Вместо водного раствора аммиака часто используют раствор аммиака в метаноле или этаноле:



Диэтиловые эфиры алкилмалоновых кислот легко реагируют с аммиаком в метаноле в присутствии каталитических количеств метилата натрия; в то же время диэтиловые эфиры диалкилмалоновых кислот в эту реакцию не вступают:

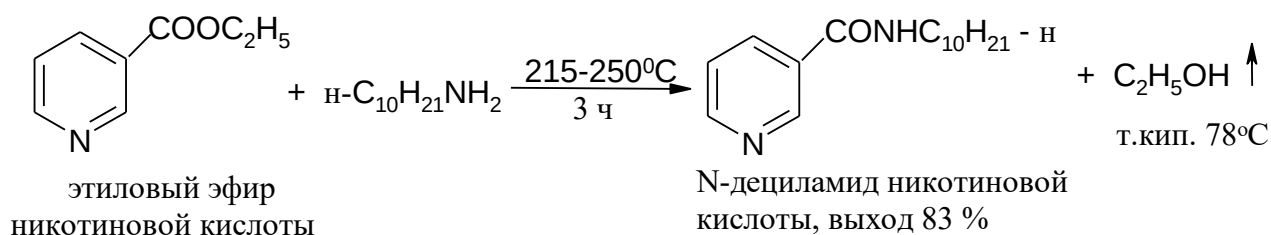


Взаимодействие эфиров с первичными и вторичными аминами, если оба компонента жидкие, можно проводить без растворителей:

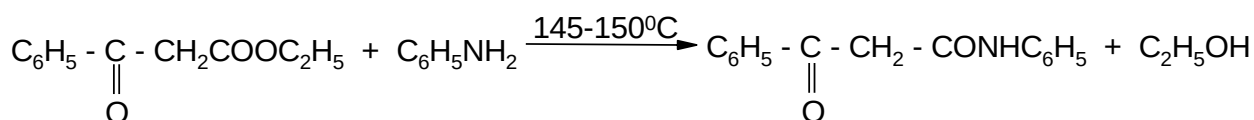


Если термическая стабильность и летучесть компонентов позволяют проводить реакцию при повышенных температурах, то продолжительность

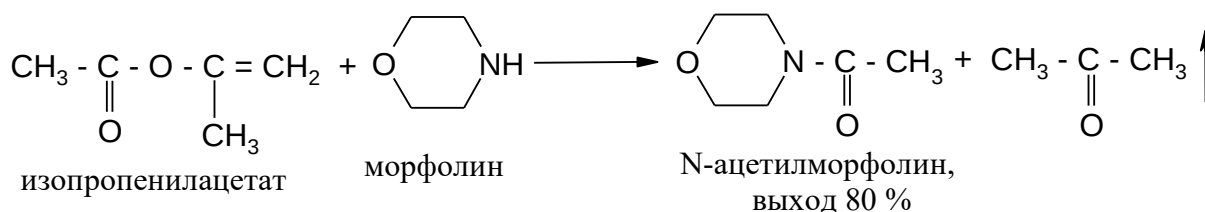
реакции значительно сокращается:



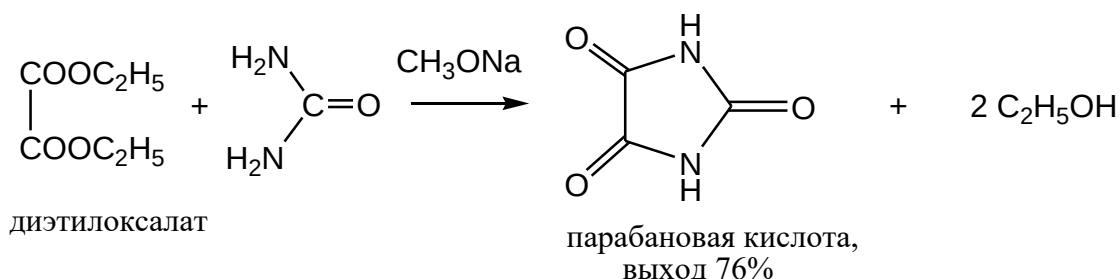
Важное значение аммонолиз сложных эфиров имеет в синтезе β-кетокислот, так как сами кислоты и их хлорангидриды неустойчивы. Например, при кипячении (145-150°C) этилового эфира бензоилуксусной кислоты с анилином в ксилоле с выходом 84 % получают бензоилацетанилид (N-фениламид бензоилуксусной кислоты):

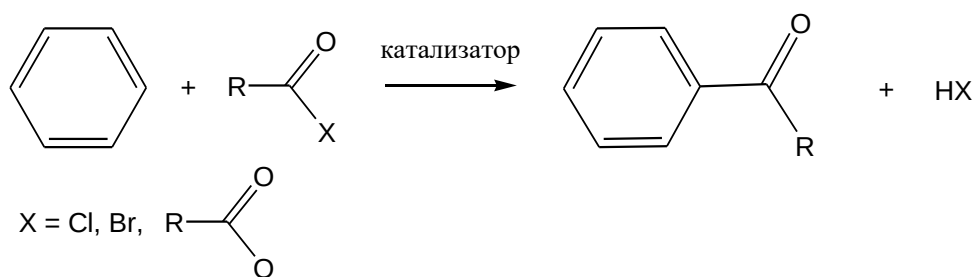


Скорость реакции взаимодействия сложных эфиров с аминами во многих случаях повышается при применении в качестве ацилирующих агентов таких сложных эфиров, спиртовые остатки которых легко поддаются замещению. Такими наиболее легко уходящими группами в сложных эфирах являются цианометильная (NCCH₂), n-нитрофенильная (4-O₂NC₆H₄) и изопрпенильная [CH₂=C(CH₃)-]. Например, изопрпенилацетат бурно реагирует с аминами уже при комнатной температуре, при этом из реакционной смеси отгоняется образующийся ацетон:

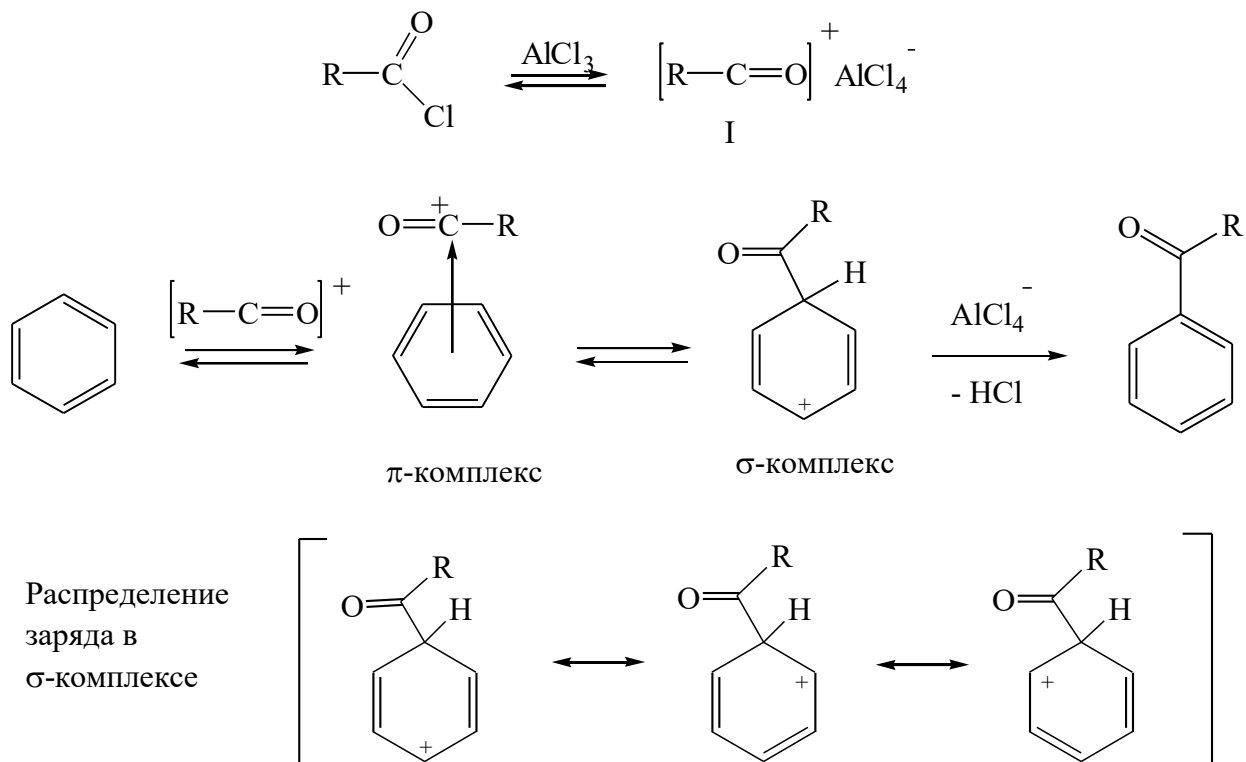


Из многочисленных реакций сложных эфиров карбоновых кислот с амидами наибольшее значение имеют реакции циклизации, протекающие при взаимодействии диэфиров дикарбоновых кислот с мочевиной в присутствии эквивалентных количеств алкоголята щелочного металла:





Ацилирование по Фриделю-Крафтсу относится к реакциям электрофильного замещения в ароматическом ядре:

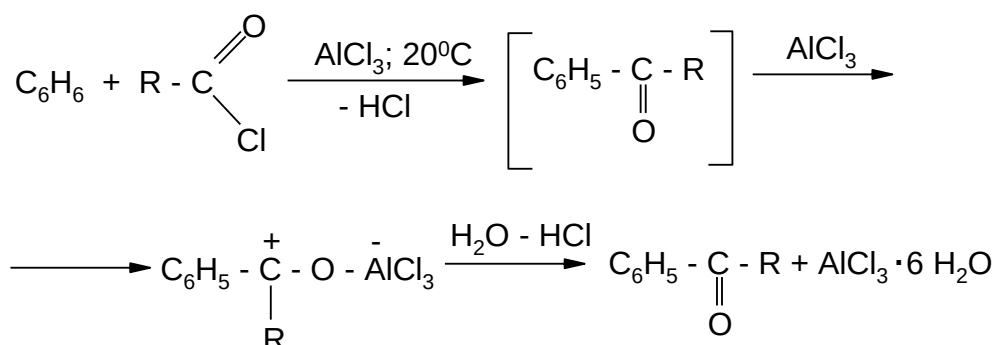


- Первой стадией в схеме механизма является образование электрофильной частицы – ацилий катиона (I).
- Далее ацилий-ион взаимодействует с ареном по стандартной схеме реакций электрофильного замещения через промежуточно образующиеся π - и σ -комплексы.
- Депротонирование σ -комплекса приводит к образованию кетона.

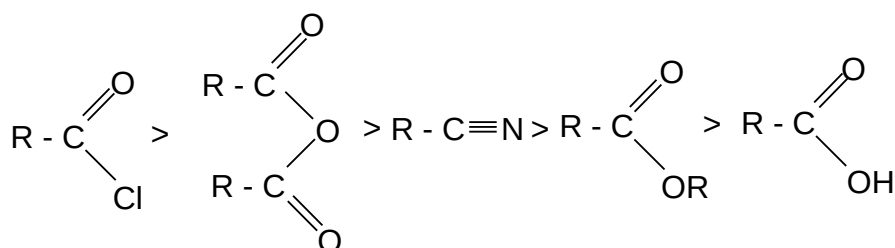
Для реакций ацилирования по Фриделю-Крафтсу наблюдаются следующие основные закономерности.

- Если для алкилирования ароматических соединений достаточно каталитических количеств безводного хлорида алюминия, то для ацилирования хлорангидридами кислот требуется более чем эквимольное количество AlCl_3 и более чем двойное - при ацилировании ангидридами кислот.

Причина – образование комплекса продукта реакции (ароматического кетона) с хлоридом алюминия, т.е. хлорид алюминия выводится из сферы реакции. После завершения реакции образовавшийся комплекс разлагают разбавленным раствором соляной кислоты:

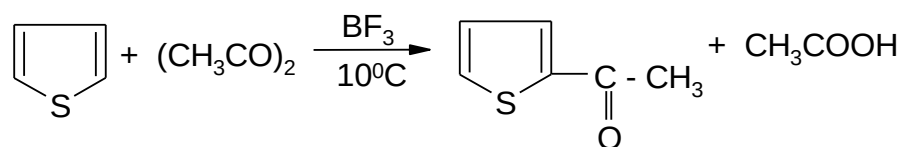


- По реакционной способности в реакции ацилирования функциональные производные кислот располагаются в следующий ряд:

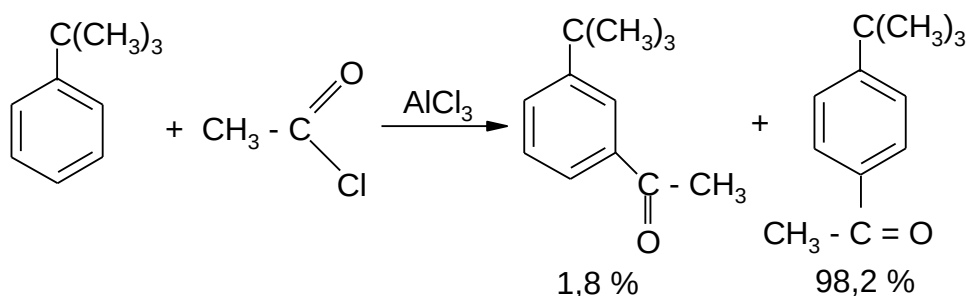


В условиях реакции Фриделя-Крафтса можно ацилировать бензол и его гомологи, нафталин, антрацен, фенолы, простые эфиры фенолов, ароматические галогенпроизводные, а также реакционноспособные гетероароматические соединения (фуран, тиофен, бензофуран и т.п.).

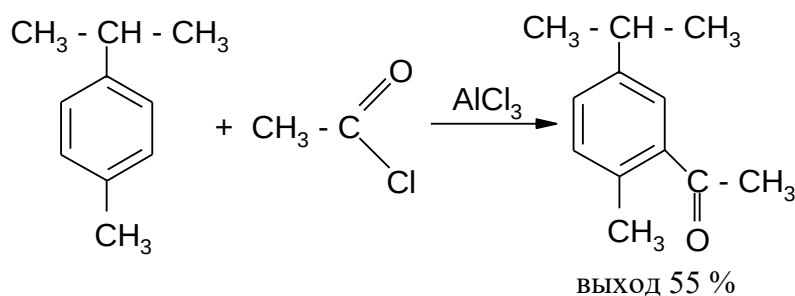
Например, при ацилировании тиофена уксусным ангидридом в присутствии трифторида бора при 10°C с выходом 70% синтезирован 2-ацетилтиофен:



Ацилий-катион (I) является объёмным, слабоэлектрофильным, и поэтому ацилирование протекает региоселективно, т. е. идет почти исключительно в *пара*-положение к имеющемуся заместителю. Например, при ацетилировании *трет*-бутилбензола *орто*-, *мета*- и *пара*-ацетилпроизводные образуются с выходами 0; 1,8 и 98,2% соответственно:



Однако в случае, когда *пара*-положение занято, образуются *орто*-производные. Например, при ацетилировании *n*-цимола ацетильная группа вступает в положение, соседнее с метильной группой:

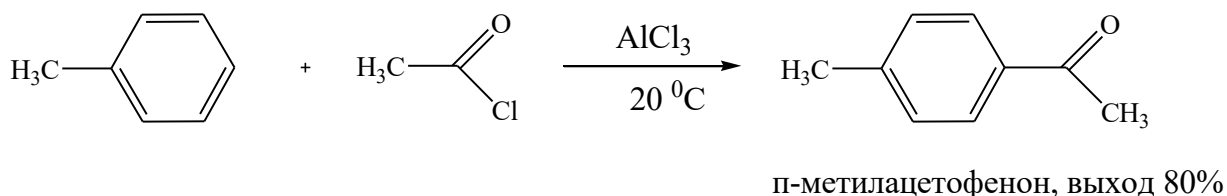


Таким образом, предпочтительным направлением замещения является замещение в *пара*-положение.

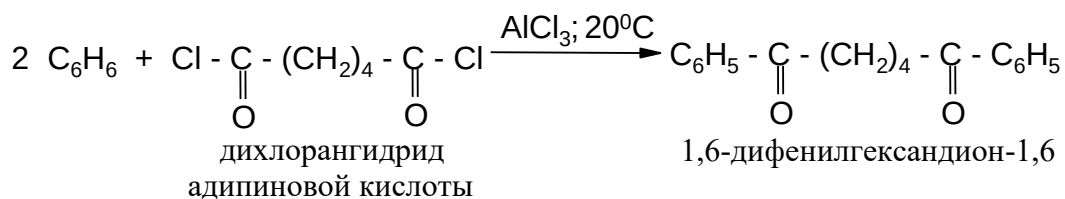
Ароматические соединения, содержащие электроноакцепторные группы (NO₂, CF₃, CN, COOR, COR, SO₂OR и др.), в реакцию ацилирования по Фриделю-Крафтсу не вступают.

Ацилирование по Фриделю-Крафтсу находит широкое применение в лабораторной синтетической практике. Это обусловлено следующими причинами.

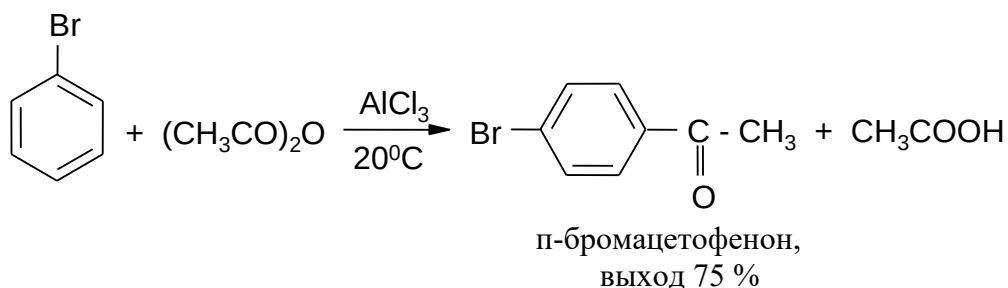
- Ацилирование ароматических соединений, подобно реакции нитрования, в подавляющем большинстве случаев идет необратимо.
- Ацилирование по Фриделю-Крафтсу является простым и эффективным методом получения алкилароматических кетонов:



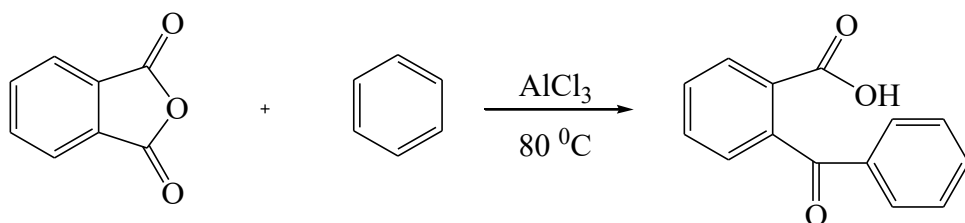
- Использование в качестве ацилирующих агентов дихлорангидридов двухосновных кислот позволяет получать дикетоны:



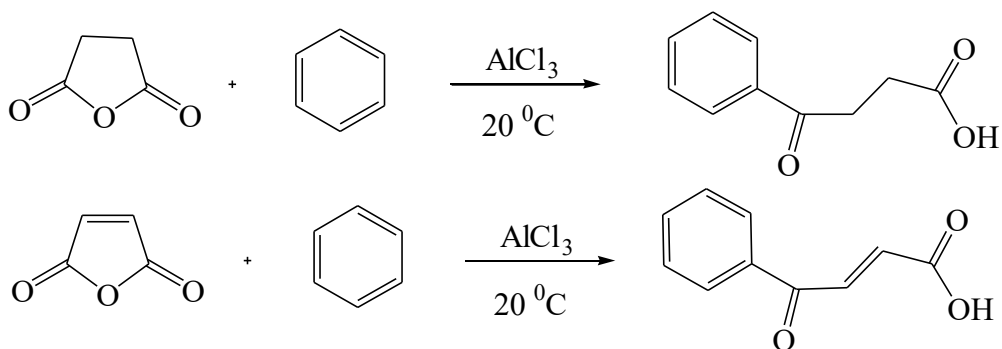
- При действии галогенангидридов и ангидридов кислот в условиях реакции Фриделя-Крафтса галогенбензолы могут ацилироваться в *para*-положение:



- Ацилирование ароматических углеводородов ангидридами двухосновных кислот приводит к образованию кетокислот. Например, взаимодействие бензола с фталевым ангидридом в присутствии хлорида алюминия (молярное соотношение 6,7 : 1 : 2,3) приводит с выходом 91% к *o*-бензоилбензойной кислоте:



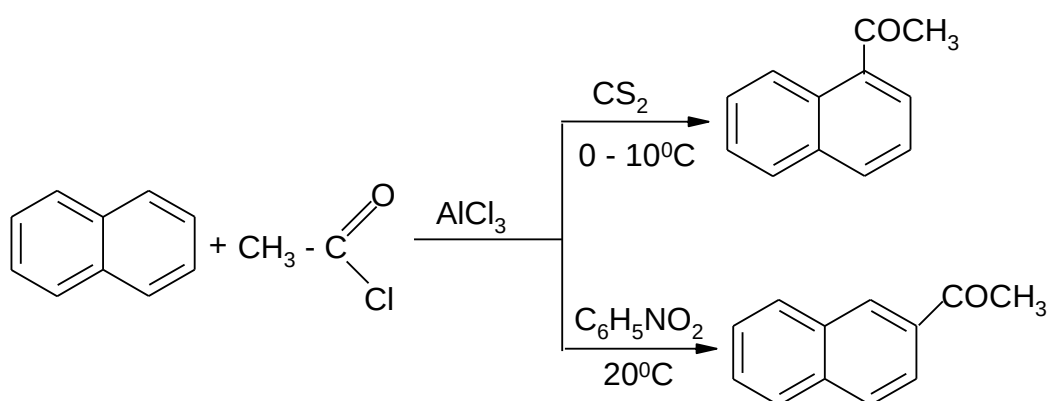
В аналогичных условиях из янтарного ангидрида (ангидрида бутандионовой кислоты) с выходом 82 % синтезирована β -бензоилпропионовая кислота, а из малеинового ангидрида - β -бензоилакриловая кислота (выход 85 %):



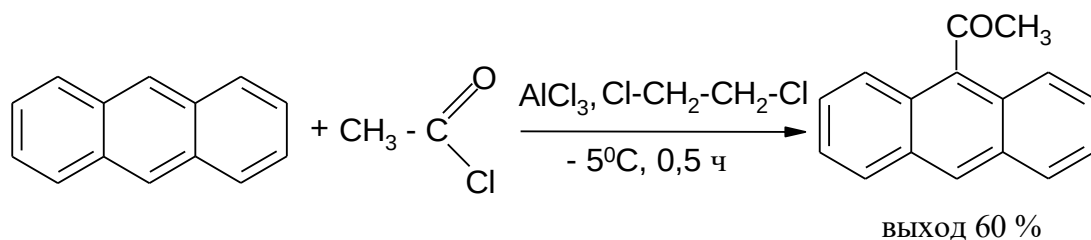
Ацилирование по Фриделю-Крафтсу часто проводят в растворе сероуглерода. Использование растворителей становится необходимым в тех

случаях, когда нецелесообразно или невозможно проводить реакцию в ацилируемом соединении, взяв избыточное его количество. Если ароматическое соединение жидкое, как, например, бензол, толуол, этилбензол, *n*-цимол и т. д., то оно само может служить растворителем. В качестве растворителей в рассматриваемой реакции применяют тетрахлорэтилен, нитробензол, а при температурах не выше 5°C – тетрахлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и хлорбензол.

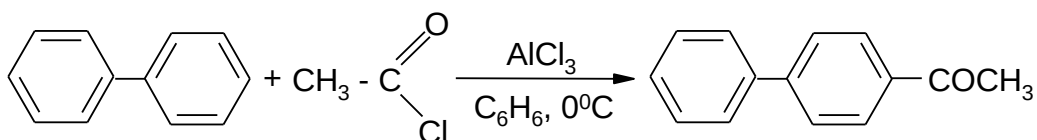
Во многих случаях растворитель оказывает сильное влияние на течение реакции Фриделя-Крафтса. Например, ацетилирование нафталина ацетилхлоридом в 1,2-дихлорэтаноле или сероуглероде дает главным образом 1-ацетилнафталин, в то время как в нитробензоле основным продуктом реакции является 2-ацетилнафталин:



Антрацен ацетируется очень легко в растворе 1,2-дихлорэтана при -5°C, давая с выходом 60% 9-ацетильное производное:

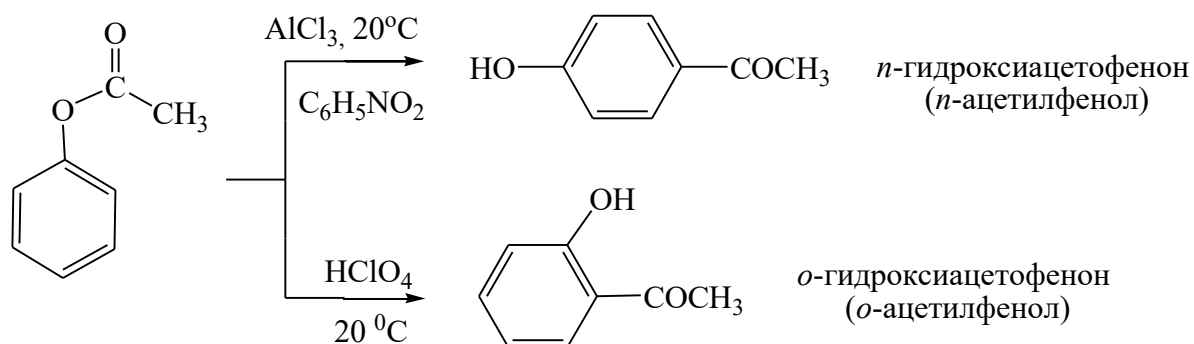


В реакции ацилирования дифенил значительно активнее бензола, поэтому в данном случае бензол используют в качестве растворителя:



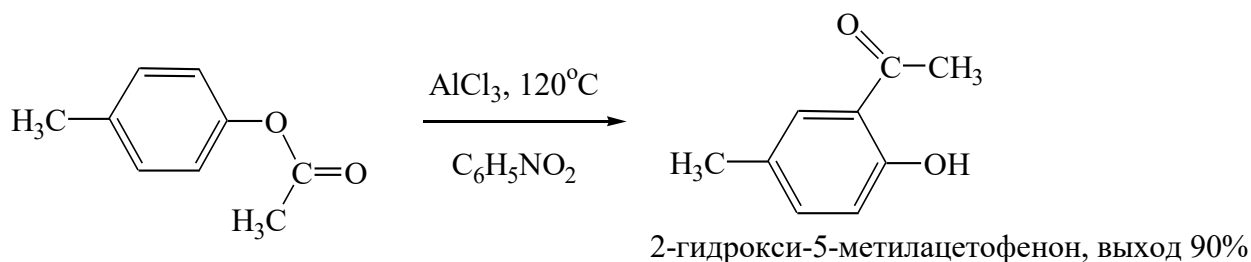
Ацилирование фенолов по реакции Фриделя-Крафтса сопровождается многими осложнениями. В связи с этим для получения 4-гидроксифенилкетонов применяют специальные методы. Один из них – перегруппировка сложных эфиров фенолов в присутствии эквимольных количеств хлорида алюминия (перегруппировка Фриса). Реакцию обычно проводят в растворе нитробензола

при комнатной температуре, реже - при нагревании:

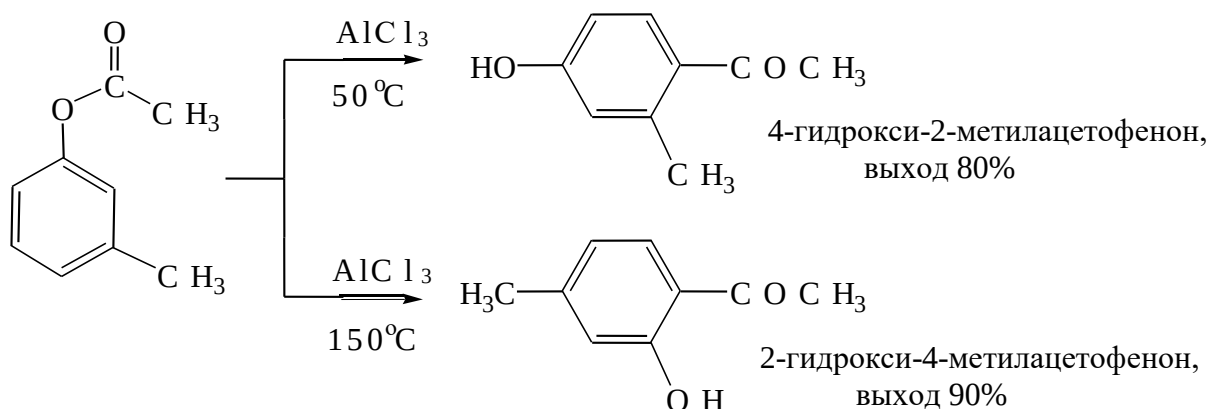


Применение в качестве катализатора 70%-ной хлорной кислоты или проведение реакции без растворителя позволяют получать *орто*-ацелированные продукты в качестве основных, а иногда и единственных продуктов реакции.

При перегруппировке сложных эфиров *пара*-замещенных фенолов *орто*-ацелирование протекает гладко и с высокими выходами, но при более высокой температуре. По существу рассматриваемая реакция является внутримолекулярным ацилированием сложным эфиром:

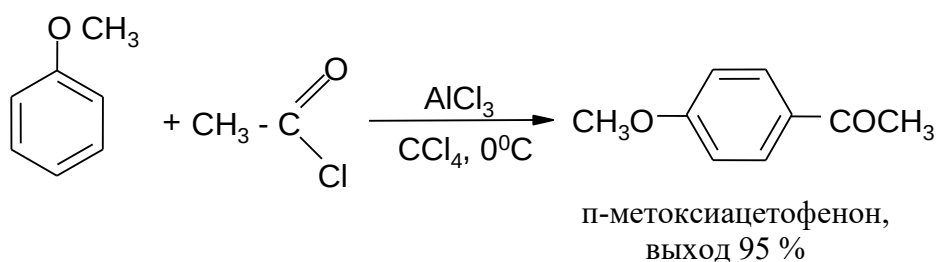


Перемещение ацильного остатка в сложных эфирах фенолов может происходить в *орто*- и *пара*-положение по отношению к гидроксильной группе. Соотношение *орто*- и *пара*-изомеров зависит от структуры применяемых эфиров фенола и, главным образом, от температуры, растворителя, вида и количества катализатора. Низкие температуры (ниже 60°C) способствуют перегруппировке в *пара*-положение, более высокие – в *орто*-положение:

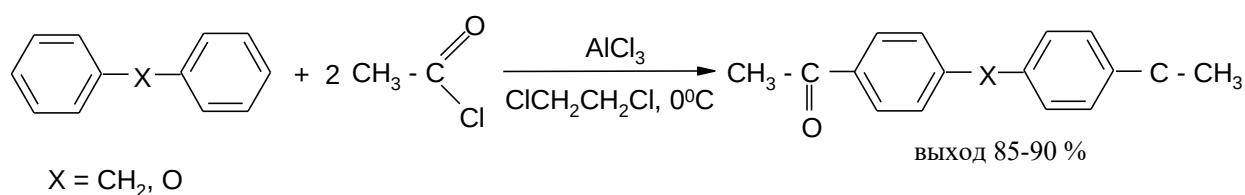


Простые эфиры фенолов ацилируются в очень мягких условиях без каких-

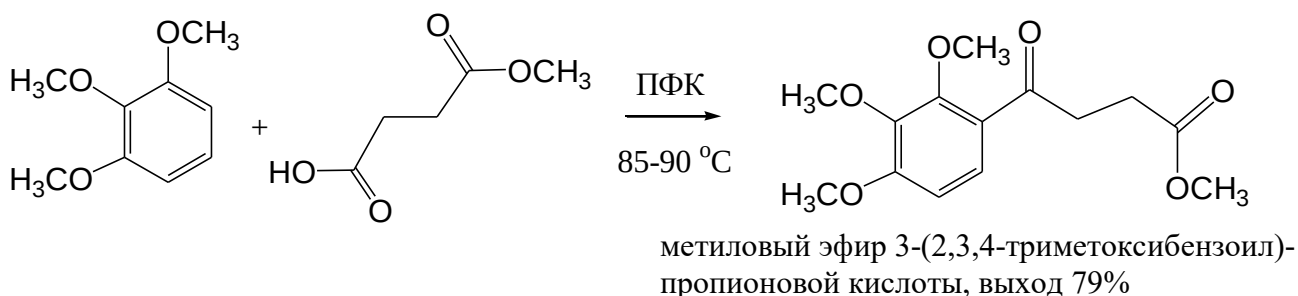
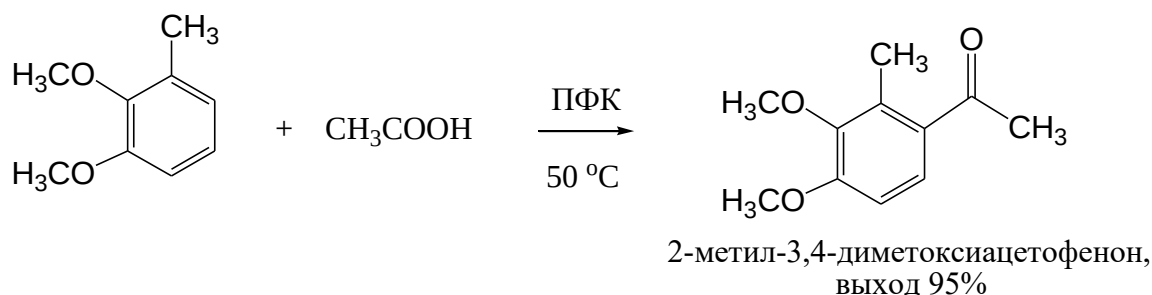
либо осложнений:



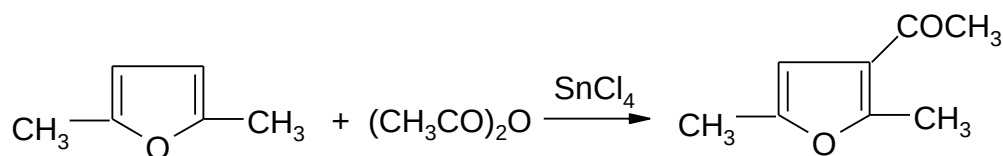
В дифенилметане, как и в дифениловом эфире, легко ацилируются оба бензольных кольца:



Кроме безводного хлорида алюминия, при ацилировании по Фриделю-Крафту используются и другие катализаторы – бромистый алюминий, трехфтористый бор, хлорное железо и др. Например, ацилирование активированных ароматических систем часто проводят в полифосфорной кислоте (ПФК):



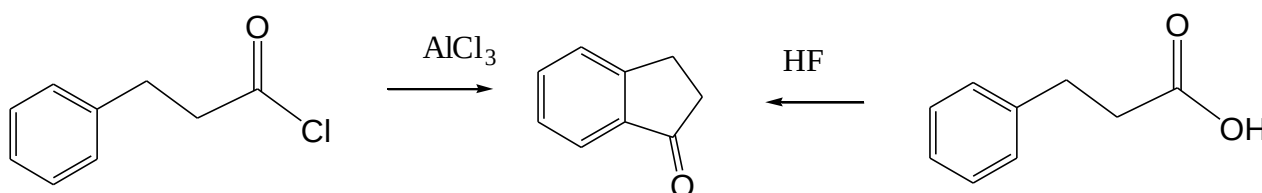
3-Ацетил-2,5-диметилфуран синтезирован с выходом 87% при ацелировании 2,5-диметилфурана уксусным ангидридом в присутствии хлорида олова:



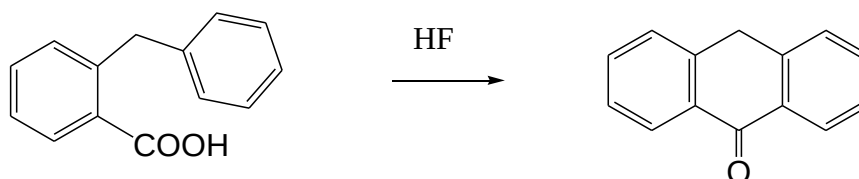
3.2. Синтез карбоциклических систем внутримолекулярным ацилированием по реакции Фриделя-Крафтса

Если ацилирующая группа находится в боковой цепи, то становится возможным внутримолекулярное ацилирование с образованием циклических кетонов. Замыкание кольца в *орто*-положение происходит легко и часто с высокими выходами, если при этом может образоваться пяти- или шестичленный цикл.

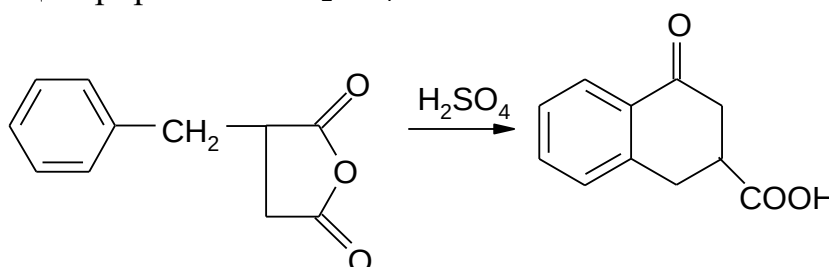
Обычный метод циклизации такого типа состоит в добавлении хлорангидрида кислоты к катализатору (т. е. при использовании обратного метода проведения реакций Фриделя-Крафтса). Таким путем, например, из хлорангидрида β -фенилпропионовой кислоты с количественным выходом получен инданон-1. Этот же кетон может быть синтезирован с выходом 73% из самой кислоты в присутствии фтористоводородной кислоты:



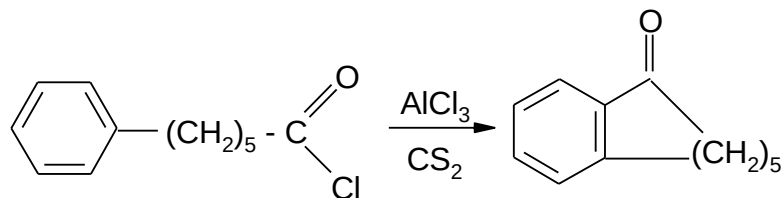
Под влиянием безводной фтористоводородной кислоты бензилбензойная кислота превращается в антрон:



В реакцию внутримолекулярного замыкания цикла вступают также и ангидриды кислот. Примером может служить получение шестичленного кетона – 1-кетотетралин-3-карбоновой кислоты из ангидрида бензилянтарной кислоты в присутствии концентрированной H_2SO_4 :

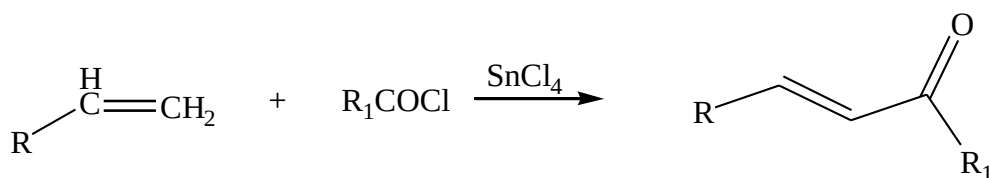


Проводя реакцию в разбавленных растворах, можно получать циклические кетоны с ещё большими размерами кольца. Примером может служить внутримолекулярная циклизация хлорангидрида 6-фенилкапроновой кислоты, в результате которой с выходом 67% получают соответствующий восьмичленный кетон:

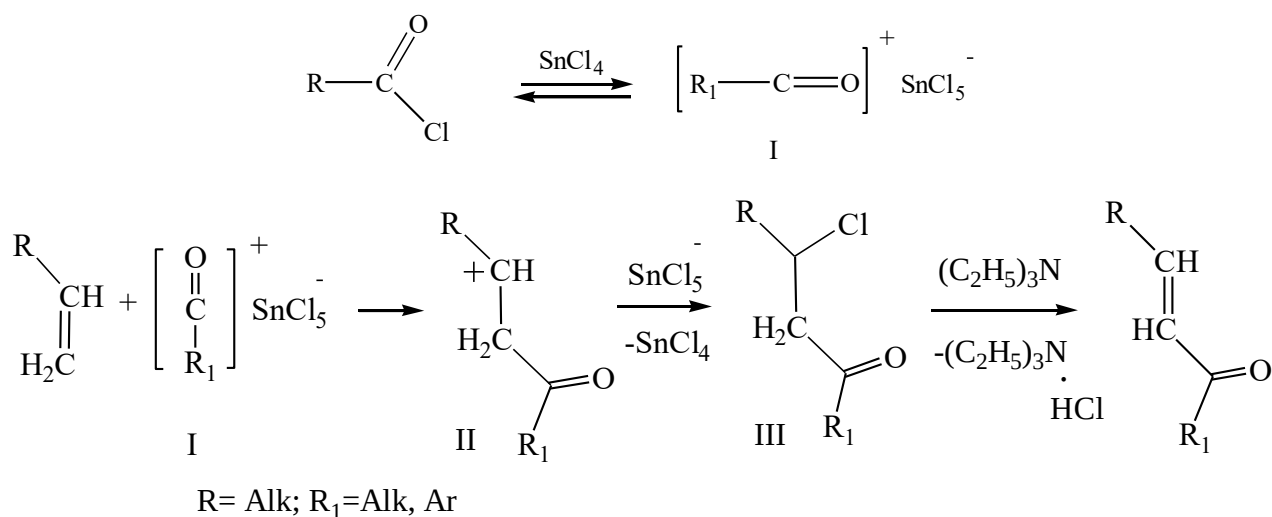


3.3.Ацилирование непредельных соединений

Ацилирование непредельных соединений хлорангидридами карбоновых кислот с образованием α,β -непредельных кетонов называется реакцией Кондакова:



Механизм этой реакции аналогичен реакциям электрофильного присоединения к непредельным соединениям:



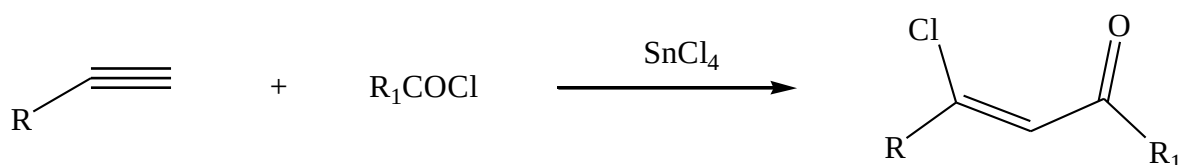
- Первой стадией в схеме механизма является образование электрофильной частицы – ацилий катиона (I).
- Далее ацилий-ион присоединяется к олефину с образованием карбокатиона (II).
- После этого к катиону (II) присоединяется хлорид-анион и получается β -

хлоркетон (III).

- При действии на β -хлоркетон (III) триэтиламина отщепляется хлористый водород и образуется α,β -непредельный кетон.

Реакция Кондакова, будучи весьма разносторонней реакцией, позволяет получать самые различные кетоны, которые трудно синтезировать другим путем. Выходы в этой реакции не очень высоки, поскольку имеется много потенциально возможных побочных реакций, затрагивающих двойную связь. Возможными продуктами являются β -хлоркетоны, изомерные ненасыщенные кетоны, алкилгалогениды и полимеры. Самым лучшим катализатором служит хлорид олова (IV), однако, как было показано, если предпринимать предосторожности для того, чтобы использовать только эквивалентные количества ацилгалогенида и хлористого алюминия, эффективными катализаторами будут также хлористый цинк и хлористый алюминий. Эти меры предосторожности можно осуществить, растворяя хлористый алюминий и ацилгалогенид в метиленхлориде и декантируя этот раствор с избытка хлористого алюминия. Олефин следует добавлять последним. Выходы при такой методике составляют от 40 до 57%.

Аналогичным образом протекает ацилирование ацетиленовых углеводородов с образованием β -галогензамещенных винилкетонов, причем выходы бывают различными, как плохими, так и удовлетворительными:

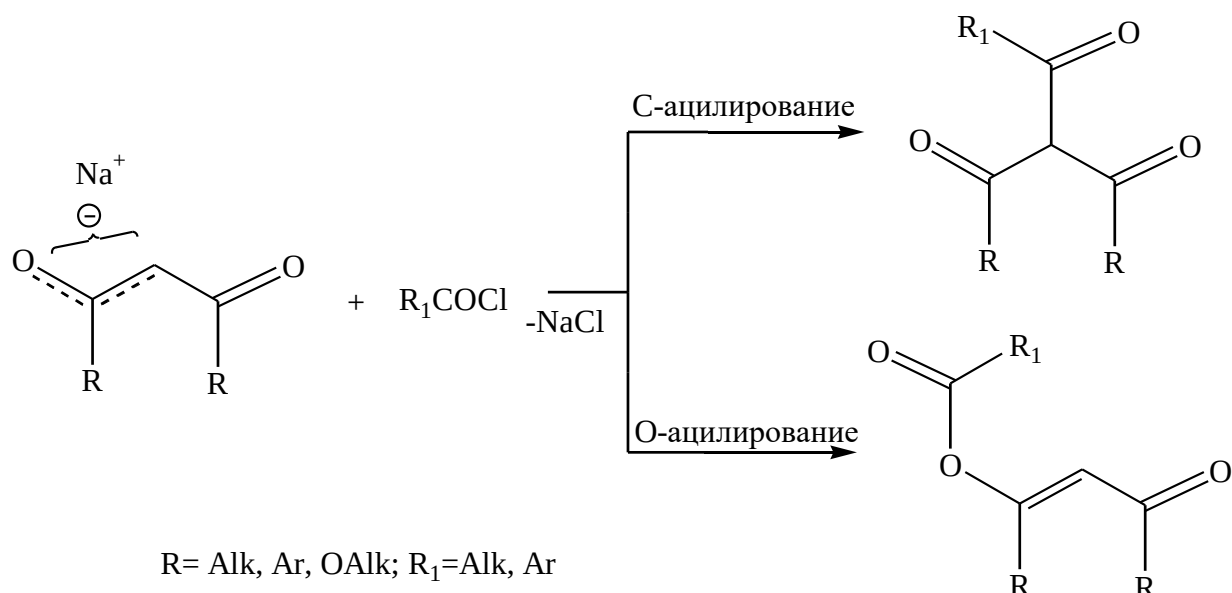


3.4. Ацилирование β -дикарбонильных соединений

Хлорангидриды и ангидриды карбоновых кислот в присутствии основных катализаторов могут реагировать с С-Н-кислотными соединениями. Реакция ацилирования β -дикарбонильных соединений очень важна в препаративном отношении. Обычно еноляты металлов (натрия или магния) вводят в реакцию с ацилгалогенидами. Амбидентный анион β -дикарбонильного соединения в определенных условиях наряду с С-ацилированием способен и к замещению у атома кислорода енольной группы (О-ацилированию).

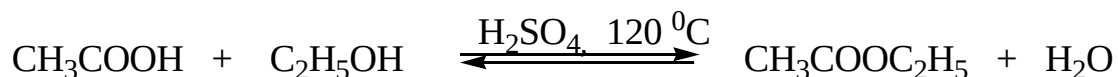
Соотношение продуктов О- и С-замещения зависит как от строения ацилирующего агента и β -дикарбонильного соединения, так и от реакционной среды. Так, при ацилировании этоксимагнилийпроизводных β -дикарбонильных соединений образуются исключительно продукты С-ацилирования.

В свою очередь ацилирование свободных β -дикарбонильных соединений ацилхлоридами в пиридине приводит исключительно к образованию О-ацилированных продуктов:



4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УКСУСНО-ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР (ЭТИЛАЦЕТАТ)



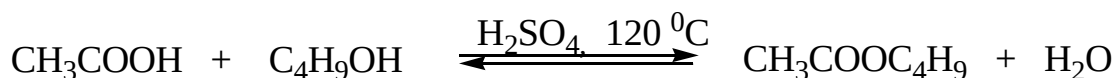
Реактивы: уксусная кислота – 29 г (28 мл, 0,3 моль);
 этиловый спирт 95%-ный – 17,75 г (23 мл, 0,37 моль);
 серная кислота (d=1.84 г/мл) – 4,6 г (2,5 мл, 0,05 моль);
 карбонат натрия водный раствор;
 сульфат натрия безводный.

Посуда: колба Вюрца на 100 мл; капельная воронка; холодильник Либиха; термометр; делительная воронка; приемники.

В колбе Вюрца емкостью 100 мл **осторожно** при охлаждении смешивают 2 мл этилового спирта и 2,5 мл концентрированной серной кислоты. В горле колбы укрепляют капельную воронку, в которую помещают смесь 28 мл уксусной кислоты и 21 мл этилового спирта. Колбу соединяют с нисходящим холодильником, подставляют приемник и нагревают на воздушной бане до 120°C в течение 5 мин. В нагретую жидкость прикапывают из капельной воронки смесь с такой скоростью, с какой отгоняется образующийся этилацетат (одна капля в секунду). Процесс отгонки должен продолжаться 1,5-2 ч. После того как будет прибавлена вся смесь из капельной воронки, колбу Вюрца продолжают нагревать еще 10-15 мин. Затем нагревание прекращают, выключают и убирают нагревательный прибор. Дистиллят, находящийся в приемнике, выливают в делительную воронку и промывают раствором карбоната натрия для удаления примеси уксусной кислоты. **Происходит вспенивание жидкости, вследствие выделения углекислого газа.** Окончание нейтрализации проверяют с помощью

универсальной индикаторной бумажки (среда должна быть щелочной). Нижний слой отделяют, а верхний эфирный слой (этилацетат) выливают в плоскодонную колбу и сушат над безводным сульфатом натрия 10-15 мин. Затем эфир отделяют от осушителя и перегоняют из колбы Вюрца с водяным холодильником на воздушной бане, собирая фракцию с температурой кипения 75-78⁰С. Выход – 20 г (70%); $n_D^{20}=1,3724$.

УКСУСНО-БУТИЛОВЫЙ ЭФИР (БУТИЛАЦЕТАТ)



Реактивы: уксусная кислота – 8,1 г (7,73 мл, 0,135 моль);
н-бутиловый спирт – 4,9 г (6,2 мл, 0,065 моль);
серная кислота ($d=1.84$ г/мл) – 0,92 г (0,5 мл, 0,0094 моль);
карбонат натрия.

Посуда: круглодонная колба на 100 мл; колба Вюрца на 100 мл; холодильник Либиха; термометр; делительная воронка; приемник.

В круглодонную колбу на 100 мл помещают 7,73 мл уксусной кислоты, 6,2 мл бутилового спирта и 0,5 мл концентрированной серной кислоты. Колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают на воздушной бане в течение 1 ч. Затем колбу охлаждают и реакцию смесь выливают в стакан с 20 мл холодной воды. После этого серную кислоту и избыток уксусной кислоты нейтрализуют раствором карбоната натрия. **Происходит вспенивание жидкости, вследствие выделения углекислого газа.** Окончание нейтрализации проверяют с помощью универсальной индикаторной бумажки (среда должна быть щелочной). Бутилацетат отделяют от воды с помощью делительной воронки. Нижний слой отделяют, а верхний эфирный слой (бутилацетат) выливают в плоскодонную колбу и сушат над безводным сульфатом натрия в течение 5-10 мин. Затем бутилацетат отделяют от осушителя и перегоняют из колбы Вюрца с водяным холодильником на воздушной бане, собирая фракцию с температурой кипения 124-126 ⁰С. Выход – 4,2 г (43%).

ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР МУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ (ЭТИЛФОРМИАТ)



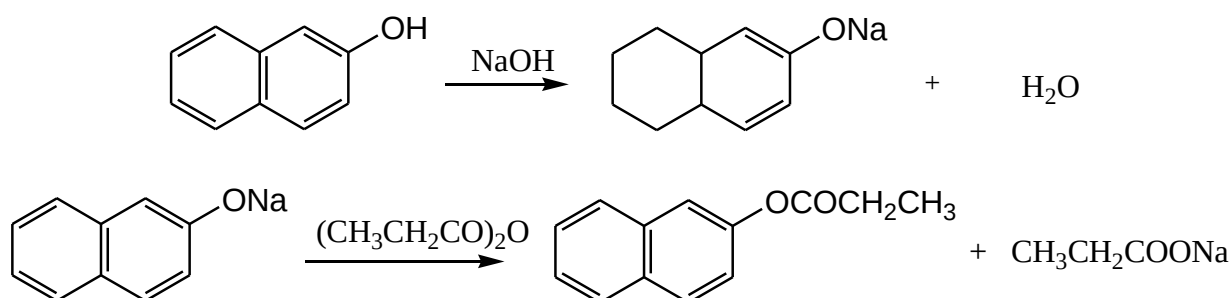
Реактивы: муравьиная кислота – 12,4 г (15 мл, 0,27 моль);
этиловый спирт 95%-ный – 10,6 г (13,5 мл, 0,23 моль);
безводный хлористый кальций – 2 г (0,018 моль);
безводный карбонат калия – 2 г.

Посуда: круглодонная колба на 100 мл; колба Вюрца на 100 мл;

холодильник Либиха; елочный дефлегматор, термометр; приемник.

В круглодонную колбу на 100 мл помещают 15 мл муравьиной кислоты, 13,5 мл этилового спирта и 2 г безводного хлористого кальция. Колбу соединяют с елочным дефлегматором, нисходящим холодильником и медленно нагревают на водяной бане. Вскоре начинает отгоняться этиловый эфир муравьиной кислоты, собирают фракцию 53-58 °С. Для дальнейшей очистки этилформиат перегоняют из колбы Вюрца над 2 г безводного карбоната калия с водяным холодильником на водяной бане, собирая фракцию с температурой кипения 53-54 °С. Выход – 11,9 г (73%).

β-НАФТИЛПРОПИОНАТ

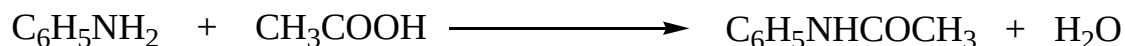


Реактивы: β-нафтол – 2 г (0,014 моль);
пропионовый ангидрид – 1,8 г (1,76 мл, 0,014 моль);
NaOH 10%-ый раствор – 6,2 мл (0,0145 моль).

Посуда: круглодонная колба; воздушный холодильник; колба Бунзена; воронка Бюхнера.

В круглодонную колбу на 100 мл помещают 2 г β-нафтола и 6,2 мл 10%-ного раствора NaOH. Колбу соединяют с обратным воздушным холодильником и перемешивают при комнатной температуре до полного растворения β-нафтола. Затем в колбу добавляют 12 г измельченного льда и при перемешивании небольшими порциями прибавляют 1,76 мл пропинового ангидрида. После этого колбу встряхивают 15 мин и образующийся β-нафтилпропионат отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают водой и сушат на воздухе. Выход – 2,7 г (97%); т. пл. 90-92 °С.

АЦЕТАНИЛИД



Реактивы: уксусная кислота – 15 г (14,3 мл, 0,25 моль);
анилин – 15,7 г (15,4 мл, 0,17 моль)

соляная кислота 5%-ная – 50 мл.

Посуда: круглодонная колба на 100 мл; елочный дефлегматор; холодильник Либиха; термометр; приемник; колба Бунзена; воронка Бюхнера; химический стакан на 250 мл.

В круглодонную колбу на 100 мл помещают 15,4 мл анилина, 14,3 мл уксусной кислоты. Колбу соединяют с елочным дефлегматором, холодильником. Колбу нагревают на воздушной бане и отгоняют смесь уксусной кислоты и воды со скоростью 5 мл в час при температуре 103-105 °С. Когда температура паров достигнет 115 °С, нагревание прекращают и **горячую реакционную смесь выливают в стакан** со смесью 50 мл холодной воды и 50 г измельченного льда. Выпавший ацетанилид отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают 50 мл 5%-ной соляной кислотой и водой 2 раза по 50 мл. Затем осадок сушат на воздухе. Выход – 15,8 г (70,2%); т.пл.=112-114 °С.

АНИЛИД ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

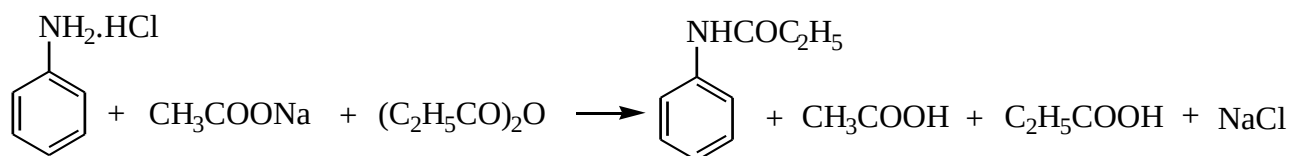


Реактивы: анилин – 4,65 г (4,55 мл, 0,05 моль);
пропионовый ангидрид – 7 г (6,8 мл, 0,054 моль).

Посуда: плоскодонная колба; колба Бунзена; воронка Бюхнера.

В плоскодонную колбу на 100 мл помещают 4,55 мл анилина и 15 мл воды и при энергичном перемешивании добавляют 6,8 мл пропионового ангидрида. Реакционная смесь разогревается и вскоре превращается в густую массу. Колбу охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход – 6,8 г (83%); т. пл. 91-93 °С.

АНИЛИД ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ



Реактивы: гидрохлорид анилина – 2,7 г (0,021 моль);
пропионовый ангидрид – 2,9 г (2,8 мл, 0,022 моль);
ацетат натрия – 3,8 г (0,046 моль).

Посуда: плоскодонная колба; термометр; колба Бунзена; воронка Бюхнера.

В плоскодонной колбе на 250 мл растворяют 2,7 г гидрохлорида анилина в

60 мл воды. Полученный раствор нагревают до 50-55 °С. Нерастворимые примеси отфильтровывают. К профильтрованному раствору при температуре 50-55 °С прибавляют 2,8 мл пропионового ангидрида и раствор 3,8 г ацетата натрия в 10 мл воды. Колбу охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход – 2,5 г (81%); т. пл. 88-90 °С.

ГЛИЦИНЭТИЛОВОГО ЭФИРА ГИДРОХЛОРИД



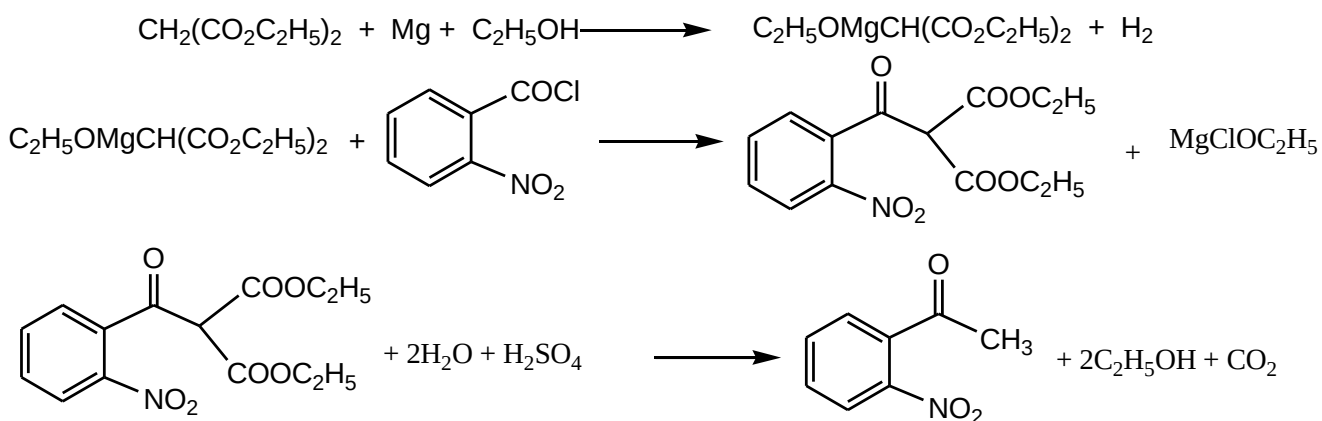
Реактивы: глицин – 15 г (0,2 моль);
 этиловый спирт – 117 г (150 мл, 2,44 моль);
 тионилхлорид – 35,7 г (21,9 мл, 0,3 моль).

Посуда: трехгорлая колба; холодильник Либиха; колба Бунзена; воронка Бюхнера.

К суспензии 15 г (0,2 моль) глицина в 150 мл 96%-ного этанола прибавляют 35,7 г (0,3 моль) тионилхлорида с такой скоростью, чтобы реакционная смесь слабо кипела. Смесь затем кипятят с обратным холодильником 2 ч.

После этого растворитель отгоняют в вакууме досуха, а остаток растворяют в 80 мл EtOH. Гидрохлорид глицинэтилового эфира высаживают прибавлением примерно 500 мл эфира и отфильтровывают. После промывания эфиром и сушки над P_4O_{10} в течение 2 дней получают 27,3 г (98%) продукта в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 133-135 °С. Перекристаллизация из смеси «этанол – эфир» дает продукт в виде бесцветных игл с т. пл. 145-146 °С.

o-НИТРОАЦЕТОФЕНОН



Реактивы: малоновый эфир – 35,2 г (0,22 моль);
 этиловый спирт (абсолютный) – 19,5 г (25 мл, 0,43 моль);

магний (стружка) – 5,4 г (0,22 моль);
хлористый *o*-нитробензоил – 37 г (0,2 моль);
диэтиловый эфир (абсолютный) – 225 мл;
уксусная кислота – 60 мл;
серная кислота (конц.) – 7,6 мл.

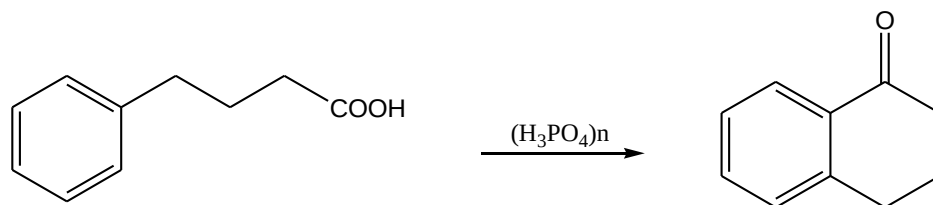
Посуда: трехгорлая колба; холодильник Либиха; термометр; механическая мешалка; делительная воронка; капельная воронка; хлоркальцевая трубка.

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную мешалкой с глицериновым затвором, капельной воронкой и обратным холодильником, защищенным хлоркальцевой трубкой, помещают 5,4 г магниевых стружек. Затем туда же прибавляют 5 мл абсолютного этилового спирта и 0,5 мл четыреххлористого углерода. Если реакция не начнется немедленно, то колбу нагревают в течение короткого времени на паровой бане. После протекания реакции в течение нескольких минут к смеси при осторожном перемешивании прибавляют 150 мл абсолютного эфира, а затем раствор 35,2 г малонового эфира в 20 мл абсолютного этилового спирта и 25 мл абсолютного эфира. Прибавление ведут со скоростью, при которой поддерживается энергичное кипение смеси; в случае необходимости применяют нагревание извне. Смесь кипятят с обратным холодильником на паровой бане в течение 3 ч; за это время большая часть магния растворяется. К жидкости, окрашенной в серый цвет, прибавляют в течение 15 мин раствор 37 г хлористого *o*-нитробензоила в 50 мл абсолютного эфира. Кипячение с обратным холодильником на паровой бане не прерывают в течение всего периода прибавления хлористого *o*-нитробензоила и продолжают его до тех пор, пока раствор, окрашенный в зеленый цвет, не станет слишком вязким для перемешивания. Затем реакционную смесь охлаждают и **медленно добавляют** 200 мл 10%-ной серной кислоты до растворения всего осадка.

После этого эфирный слой отделяют, а водный экстрагируют эфиром (75 мл). Эфирные вытяжки соединяют вместе и промывают водой, а растворитель отгоняют.

К неочищенному диэтиловому эфиру *o*-нитробензоилмалоновой кислоты прибавляют раствор 60 мл ледяной уксусной кислоты и 7,6 мл концентрированной серной кислоты в 40 мл воды и смесь кипятят в течение 4 ч или до тех пор, пока не прекратится выделение углекислого газа. Затем реакционную смесь охлаждают в бане со льдом, подщелачивают 20%-ным раствором едкого натра и экстрагируют несколькими порциями эфира. Соединенные вместе эфирные вытяжки промывают водой и сушат безводным сернокислым натрием, после чего растворитель отгоняют. Остаток подвергают фракционированной перегонке и получают 27,0-27,4 г (82 – 83%) светло-желтого *o*-нитроацетофенона с т. кип. 158 -159 °C (16 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,551.

α -ТЕТРАЛОН

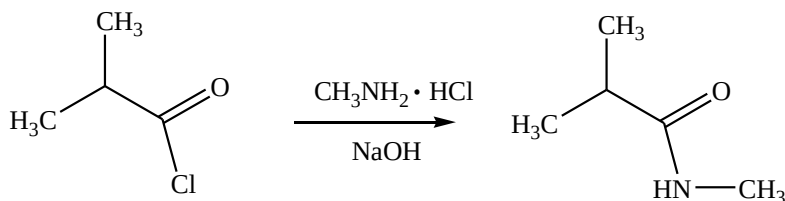


Реактивы: γ -фенилмасляная кислота – 22 г (0,13 моль);
полифосфорная кислота – 150 г.

Посуда: трехгорлая колба; термометр; механическая мешалка; делительная воронка.

В трехгорлую колбу на 500 мл, снабженную механической мешалкой и термометром, загружают 150 г полифосфорной кислоты и при температуре 90 °С прибавляют 22 г γ -фенилмасляной кислоты, перемешивают при этой температуре 0,5 ч. Смесь охлаждают до 60 °С и выливают в 1 кг льда. Выпавший продукт экстрагируют бензолом 3×50 мл, бензольный раствор сушат над сульфатом натрия и отгоняют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают перегонкой. Выход 14 г (75%); т. кип. 130 °С (12 мм. рт. ст.).

N-МЕТИЛИЗОБУТИРАМИД

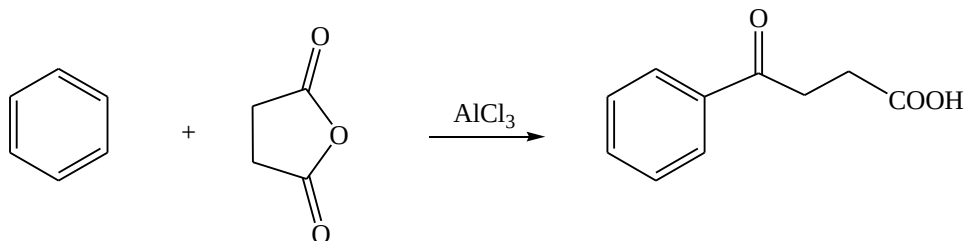


Реактивы: хлорангидрид изомасляной кислоты – 42,4 г (0,4 моль);
гидрохлорид метиламина – 27,8 г (0,4 моль);
гидроксид натрия – 32,0 г (0,8 моль).

Посуда: трехгорлая колба; термометр; механическая мешалка; делительная воронка.

Осторожно смешивают раствор 32,0 г NaOH в 100 мл воды с раствором 27,8 г гидрохлорида метиламина в 69 мл воды и охлаждают. К смеси при перемешивании прибавляют по каплям 42,4 г (0,4 моль) хлорангидрид изомасляной кислоты с такой скоростью, чтобы температура не превышала 10 °С. После этого доводят температуру до комнатной, отделяют слой амида, а из водной фазы три раза экстрагируют амид эфиром порциями по 20 мл. Слой амида и эфирные растворы объединяют, сушат над сульфатом натрия и перегоняют. Выход амида – 30,3 г (75%); т. кип. 120-121 °С (27 мм рт. ст.); n_D^{20} 1,4350.

***β*-БЕНЗОИЛПРОПИОНОВАЯ КИСЛОТА**

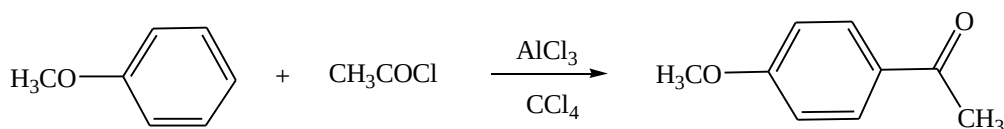


Реактивы: янтарный ангидрид – 6,8г (0,068 моль);
хлористый алюминий – 20,0 г (0,15 моль);
бензол (абсолютный) – 35,0г (43,75 мл, 0,45 моль).

Посуда: трехгорлая колба; термометр; механическая мешалка; делительная воронка; химический стакан; холодильник Либиха.

В трехгорлую круглодонную колбу на 250 мл, снабженную механической мешалкой и двумя обратными холодильниками, помещают 6,8 г ангидрида янтарной кислоты и 35,0 г сухого бензола. Мешалку пускают в ход и в колбу прибавляют за один прием 20,0 г (0,15 моль) растертого в порошок безводного хлористого алюминия. Начинается выделение хлористого водорода и смесь разогревается. При перемешивании смесь нагревают на масляной бане до кипения еще в течение получаса, затем смесь охлаждают холодной водой и через капельную воронку, вставленную в верхнюю часть одного из обратных холодильников, медленно приливают 30 мл воды. Избыток бензола отгоняют с водным паром и горячий раствор немедленно переливают в стакан. После охлаждения жидкость сливают с выделившегося осадка и подкисляют концентрированной соляной кислотой (около 2 мл); выпадает от 0,5 до 1,5 г бензоилпропионовой кислоты; ее отфильтровывают. Оставшуюся в стакане суспензию кипятят в продолжение 5 ч с 150 мл воды, содержащей 36 г карбоната натрия. Остаток отфильтровывают, промывают на фильтре горячей водой и фильтрат подкисляют концентрированной соляной кислотой (около 30 мл). Выпавшую бензоилпропионовую кислоту отфильтровывают и промывают горячей водой. Высушенная в продолжение одного дня кислота весит 9,5 – 10 г (72 – 82%); т. пл. 111-113 °С.

***n*-МЕТОКСИАЦЕТОФЕНОН**

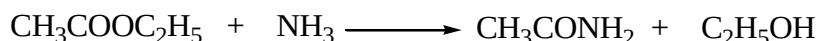


Реактивы: анизол 10 г – (9,8 мл, 0,11 моль);
хлористый алюминий – 14 г (0,11 моль);
хлористый ацетил – 8,6 г (7,9 мл, 0,11 моль);
четыреххлористый углерод (абсолютный) – 60 мл.

Посуда: трехгорлая колба; термометр; механическая мешалка; делительная воронка; капельная мешалка; холодильник Либиха.

В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают раствор 14 г безводного AlCl_3 в 60 мл сухого четыреххлористого углерода и при сильном перемешивании и охлаждении в бане со льдом медленно добавляют по каплям 8,6 г хлористого ацетила, а затем при охлаждении льдом и солью ($0 - 5^\circ\text{C}$ в реакционной смеси) из той же воронки прибавляют 10 г анизол. Смесь перемешивают при комнатной температуре до прекращения выделения HCl и выливают (постепенно) в смесь 150 мл 2 н. HCl и 100 г льда. Тяжелый органический слой отделяют, промывают (по 2 раза порциями по 25 мл) 2 н. HCl , 2 н. раствором Na_2CO_3 и водой. Четыреххлористый углерод отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме. Выход *n*-метоксиацетофенона – 12 г (85%); т. кип. 163°C (28 мм рт. ст.); т. пл. 37°C .

АЦЕТАМИД



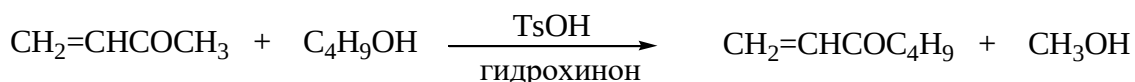
Реактивы: этилацетат 17,6 г – (19,5 мл, 0,2 моль);
аммиак 25%-ный водный раствор – 200 мл

Посуда: трехгорлая колба; термометр; механическая мешалка; холодильник Либиха.

В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную механической мешалкой и термометром, наливают 70 мл раствора аммиака, охлаждают смесью льда и соли до -10°C и насыщают газообразным аммиаком, получающимся при кипячении раствора 25%-ного аммиака (130 мл). Затем при этой температуре к смеси добавляют 19,5 мл этилацетата в течение 15 мин и продолжают перемешивать в течение 1 ч. После этого реакционную смесь выливают в плоскодонную колбу с притертой пробкой и оставляют в холодильнике при температуре -15°C на 24 ч.

Продукты реакции переливают в перегонную колбу, которую соединяют с холодильником, и без термометра под тягой отгоняют аммиак, воду и спирт до тех пор, пока в колбе не останется примерно четвертая часть первоначального объема жидкости. Остаток переливают в маленькую перегонную колбу, вставляют термометр и продолжают перегонку, пока термометр не покажет 190°C . Тогда заменяют водяной холодильник коротким воздушным и, используя в качестве приемника небольшую коническую колбу, перегоняют ацетамид при температуре $210-216^\circ\text{C}$. Застывший в приемнике ацетамид нагревают до плавления, переливают в фарфоровую чашку. Выход – 9,6 г (70%); т. пл. $78-81^\circ\text{C}$.

н-БУТИЛАКРИЛАТ



Реактивы: метилакрилат – 8,6 г (0,1 моль);
н-бутиловый спирт – 3,7 г (0,1 моль);
п-толуолсульфокислота – 0,1 г;
гидрохинон – 0,2 г

Посуда: двугорлая колба; термометр; механическая мешалка; холодильник Либиха.

В двугорлую колбу на 100 мл, в одно из горл которой вставлена стеклянная трубка с вытянутым капилляром, помещают 3,7 г н-бутилового спирта, 8,6 г метилового эфира акриловой кислоты, 0,2 г гидрохинона и 0,1 г п-толуолсульфокислоты. К колбе елочный дефлегматор, и раствор нагревают на масляной бане до кипения. Колонка работает с закрытым краном и с полным возвратом дистиллята до тех пор, пока температура паров в головке не упадет до 62 – 63 °С, т. е. до температуры кипения азеотропной смеси «метилловый спирт – метилловый эфир акриловой кислоты». Эту азеотропную смесь отгоняют с такой скоростью, с какой она образуется, причем следят за тем, чтобы температура в головке не поднималась выше 65 °С. Когда образование метилового спирта замедлится через 6-10 ч, отгоняют избыток метилового эфира акриловой кислоты, после чего перегоняют бутиловый эфир акриловой кислоты при 39 °С (10 мм рт. ст.). Выход – 5 – 6 г (78 – 94%).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шабаров Ю.С. Органическая химия. Учебник для вузов. М.: Химия, 2000.
2. Беккер Г., Бергер В. и др. Органикум: Практикум по органической химии. М.: Мир, 1992. Т.1, 453 с. Т.2, 442 с.
3. Агрономов А.Е. Избранные главы органической химии. М: Изд-во МГУ, 1975.
4. Голодников Г В., Мандельштам Т.В. Практикум по органическому синтезу. Л.: Изд-во ЛГУ, 1976. 373 с.
5. Юрьев Ю.К., Левина Р.Я., Шабаров Ю.С. Практические работы по органической химии. Вып. 4. М.: Изд-во МГУ, 1969. 253 с.
6. Днепровский А.С., Темникова Т.И. Теоретические основы органической химии. Л.: Химия, 1991.
7. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. М.: Мир, 1999. 704 с.
8. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. М.: Мир, 1973. Ч.1, 620 с. Ч.2, 591 с.
9. Вейганд - Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1968. 944 с.

