

ПРОГРАММА КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА по специальности 1.4.3. «Органическая химия»

Часть 1.

Введение

Настоящая программа базируется на основополагающих разделах органической химии, включая теоретические проблемы строения и реакционной способности органических соединений, методы синтеза основных классов органических веществ, аналитические методы контроля и идентификации химических соединений, информационно-поисковые системы в органической химии, технику экспериментальных исследований и экологические аспекты органического синтеза.

I. Закономерности строения и реакционного поведения органических соединений

1. Химическая связь и строение органических соединений

1.1. Современные представления о природе химической связи

Электронные представления о природе связей. Типы связей в органической химии. Гибридизация атомов углерода и азота. Электронные эффекты. Электроотрицательность атомов и групп.

Основные положения квантовой химии. Атомные и молекулярные орбитали. Приближение МО-ЛКАО. Метод МО Хюккеля и более строгие квантово-химические методы расчета. Понятие о полуэмпирических методах, основанных на приближении Хартри—Фока (MNDO, AM1, PM3 и др.). Методы *ab initio*. Метод функционала плотности (DFT). Компромиссные подходы (локализованные связи, гибридизация, частичный учет делокализации электронов на примере σ - π -приближения). Теория возмущений МО. Возмущения первого и второго порядков. Индексы реакционной способности. Метод граничных орбиталей. Зарядовый и орбитальный контроль органических реакций.

Понятие о резонансе (сопряжении) в классической и квантовой химии. Сопряжение в методе МО Хюккеля. Концепция ароматичности. Правило Хюккеля. Мезоионные соединения. Антиароматичность.

1.2. Стереохимия

Пространственное строение органических молекул. Пространственное взаимодействие несвязанных атомов и групп, ван-дер-ваальсовы радиусы. Понятие о конформации молекулы. Вращение вокруг связей: величины и симметрия потенциальных барьеров. Факторы, определяющие энергию конформеров. Влияние эффектов сопряжения на стабильность конформеров. Номенклатура конформеров. Угловое напряжение и другие типы напряжения в циклических системах. Средние циклы и трансаннулярные взаимодействия. Инверсия циклов и азотсодержащих соединений. Связь конформации и реакционной способности. Принцип Керттина—Гаммета. Стерический и стереоэлектронный контроль реакций. Стереоселективность и стереоспецифичность.

Пространственное строение этиленовых и диеновых систем. Номенклатура геометрических изомеров. Конформация диенов и триенов. Атропоизомерия. Энантиомерия. Асимметрия и хиральность. Эквивалентные, энантиотопные и диастереотопные группы, их проявление в химическом поведении молекул в хиральных и ахиральных средах и спектрах ЯМР. Номенклатура оптических антиподов. Неуглеродные атомы как центры хиральности.

Способы получения и разделения энантиомеров. Оптическая чистота и методы ее определения. Определение абсолютной и относительной конфигурации. Понятие о дисперсии оптического вращения и круговом дихроизме.

2. Общие принципы реакционной способности

2.1. Классификация реакций

Классификация реакций по типу образования и разрыва связей в лимитирующей стадии, по типу реагента и по соотношению числа молекул реагентов и продуктов. Теория переходного состояния. Гиперповерхность потенциальной энергии, координата и энергетический профиль реакции. Термодинамические параметры активации. Кинетические уравнения основных типов реакций. Методы экспериментального изучения кинетики и механизмов реакций. Метод стационарного состояния (принцип Боденштейна). Постулат Хэммонда.

Эмпирический (экстратермодинамический) подход к реакционной способности. Корреляционные уравнения, принцип линейности свободных энергий Гиббса. Уравнения Гаммета и Тафта. Связь параметров корреляционных уравнений с механизмом реакций. Принцип ЖМКО, его обоснование на основе теории возмущений МО.

2.2. Количественная теория кислот и оснований

Кислоты Бренстеда и Льюиса. Кислотно-основное равновесие. Понятие рН. Кинетическая и термодинамическая кислотность. Уравнение Бренстеда. Общий и специфический кислотно-основной катализ. Суперкислоты. Функции кислотности. Постулат Гаммета.

2.3. Влияние среды на скорости и равновесие органических реакций

Специфическая и неспецифическая (универсальная) сольватация. Клеточный эффект. Водородная связь. Классификация и шкалы параметров растворителей. Влияние сольватации на скорость и равновесие органических реакций. Уравнения Уинштейна и Грюнвальда, Коппеля-Пальма. Кислотность и основность в газовой фазе.

Ассоциация ионов. Типы ионных пар и доказательства их существования. Влияние ассоциации ионов на их реакционную способность. Уравнение Акри.

Межфазный катализ. Краун-эфиры, криптанды, поданды, катализаторы межфазного переноса. Понятие о супрамолекулярной химии.

2.4. Основные типы интермедиатов

Карбениевые ионы (карбокатионы). Генерация карбокатионов в растворах и в газовой фазе. Влияние структурных и сольватационных факторов на стабильность карбокатионов. Строение карбокатионов. Понятие о неклассических ионах. Основные типы реакций карбокатионов и области их синтетического использования. Скелетные перегруппировки и гидридные сдвиги в карбокатионах.

Карбанионы и СН-кислоты. Влияние структурных и эффектов среды на стабилизацию карбанионов. Основные реакции карбанионов, анионные перегруппировки. Амбидентные и полиидентные анионы. Карбены. Электронная структура, синглетное и триплетное состояние карбенов. Методы генерации карбенов и использование их в органическом синтезе. Нитрены, их генерация, строение и свойства.

Свободные радикалы и ион-радикалы. Методы генерирования радикалов. Электронное строение и факторы стабилизации свободных радикалов. Типы стабильных свободных радикалов. Основы методов ЭПР и ХПЯ. Катион- и анион-радикалы. Методы генерирования и свойства. Основные реакции ион-радикалов. Комплексы с переносом заряда.

3. Основные типы органических реакций и их механизмы

3.1. Нуклеофильное замещение в алифатическом ряду

Механизмы S_N1 и S_N2 , смешанный ионно-парный механизм. Влияние структуры субстрата и полярности растворителя на скорости и механизм реакции. Анхимерное

содействие и синергетическое ускорение, участие соседних групп, перегруппировки в ходе нуклеофильного замещения. Корреляционные уравнения Суэйна—Скотта и Эдвардса.

3.2. Нуклеофильное замещение при кратной углерод-углеродной связи и в ароматическом ядре

Типичные механизмы нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридного атома углерода. Винильный катион. Моно- и бимолекулярные процессы нуклеофильного замещения в ароматическом ряду. Катализ переходными металлами. Нуклеофильное замещение в нитропроизводных бензола. Нуклеофильное замещение водорода (викариозное замещение). Комплексы Мейзенхеймера. Нуклеофильное замещение в ароматических гетероциклах. Кине-замещение.

3.3. Электрофильное замещение у атома углерода

Механизмы замещения S_E1 , S_E2 , S_Ei . Нуклеофильный катализ электрофильного замещения. Влияние структуры субстрата и эффектов среды на скорость и направление реакций. Замещение у олефинового атома углерода и в ароматическом кольце. Генерирование электрофильных реагентов. Правила ориентации и их молекулярно-орбитальная интерпретация. Электрофильное замещение других групп, кроме водорода. Ипсо-замещение. Кинетические изотопные эффекты.

3.4. Реакции элиминирования (отщепления)

Механизмы гетеролитического элиминирования $E1$ и $E2$. Стереoeлектронные требования и стереоспецифичность при $E2$ -элиминировании. Термическое син-элиминирование.

3.5. Присоединение по кратным углерод-углеродным связям

Электрофильное присоединение. Сильные и слабые электрофилы, механизм и стереохимия присоединения, регио- и стереоселективность реакций. Присоединение к сопряженным системам. Катионная полимеризация олефинов. Нуклеофильное присоединение по кратным связям $C=C$. Механизм процесса. Влияние структуры нуклеофила и субстрата и эффектов среды на скорость и направление реакции. Реакция Михаэля. Анионная полимеризация олефинов.

3.6. Нуклеофильное присоединение к карбонильной группе

Нуклеофильное присоединение к карбонильной группе: присоединение оснований, включая карбанионы, металлоорганических соединений. Реакция Анри. Кислотный и основной катализ присоединения. Енолизация альдегидов и кетонов. Механизм этерификации кислот и получение ацеталей. Конденсации карбонильных соединений, карбоновых кислот и их производных. Нуклеофильное присоединение к альд- и кетиминам и карбоний-иммониевым ионам (реакция Манниха).

3.7. Перегруппировки в карбокатионных интермедиатах

Классификация перегруппировок: пинаколиновая и ретропинаколиновая, перегруппировка Демьянова. Перегруппировка Вагнера—Мейервейна. Перегруппировки с миграцией к атому азота (Гофмана, Курциуса, Бекмана). Реакция Байера—Виллигера.

3.8. Радикальные и ион-радикальные реакции

Радикальные и ион-радикальные реакции присоединения, замещения и элиминирования. Цепные радикальные реакции. Полимеризация, теломеризация, реакции автоокисления. Ингибиторы, инициаторы и промоторы цепных реакций. Редокс-реакции. Электросинтез органических соединений.

3.9. Молекулярные реакции

Молекулярные реакции (*цис-транс*-изомеризация, распад молекул, размыкание циклов). Коарктатные реакции.

3.10. Согласованные реакции

Концепция сохранения орбитальной симметрии и правила Вудворда—Гофмана. Электроциклические реакции, сигматропные перегруппировки. Перициклические реакции (2+2) и (2+4)-циклоприсоединения. 1,3-диполярное циклоприсоединение.

3.11. Двойственная реакционная способность и таутомерия органических соединений

Двойственная реакционная способность и таутомерия органических соединений. Прототропные и сигматропные перегруппировки. Правило Корнблума. Кето-енольное равновесие. Нитросоединения и нитроновые кислоты, нитрозосоединения и оксимы. Металлотропия.

3.12. Основы фотохимии органических соединений

Синглетные и триплетные состояния, флуоресценция и фосфоресценция, интеркомбинационная конверсия. Основные типы фотохимических реакций. Явление фотохромизма.

4. Принципы современного органического синтеза органического синтеза и установления строения органических соединений

Выбор оптимального пути синтеза. Принцип ретросинтетического анализа. Линейные и конвергентные схемы синтеза. Синтоны и синтетические эквиваленты. Защита функциональных групп. Методы введения и удаления защитных групп. Основные пути построения углеродного скелета. Методы введения важнейших функциональных групп и пути перехода от одних функций к другим.

Элементоорганические соединения (производные фосфора, бора, кремния, меди, лития, магния, олова) в органическом синтезе. Металлокомплексный катализ.

Использование химических и физико-химических методов для установления структуры органических соединений. Спектроскопия ЯМР, ЭПР, колебательная и электронная спектроскопия, масс- и хромато-масс-спектрометрия. Газожидкостная и жидкостная хроматография, ионообменная и гельпроникающая хроматография, электрофорез. Рентгеноструктурный анализ и электронография. Рефрактометрия.

Особенности оборудования и методики проведения реакций в гетерофазных и гетерогенных системах. Современные методы обработки реакционных масс, очистки и выделения продуктов. Проведение реакций на твердых носителях. Принципы комбинаторной химии.

Техника безопасности и экологические проблемы органического синтеза. «Зеленая химия». Термохимия органических реакций. Тепловой взрыв.

5. Использование ЭВМ в органической химии и информатика

Основные представления о применении неэмпирических и полуэмпирических методов квантово-химических вычислений и расчетов методами молекулярной механики для определения электронного и пространственного строения, конформационного состава, теплот образования, энергий напряжения и активации химических реакций, колебательных и электронных спектров, реакционной способности органических соединений.

Традиционные средства химической информации и методы их использования. Автоматизированные информационно-поисковые системы.

Понятие об эмпирических корреляциях структура-свойство (QSAR, QSPR). Спектроструктурные корреляции. Машинное планирование и поиск путей синтеза органических соединений. Метод расчленения, выбор трансформов, ретронов и синтонов, способов связывания синтонов друг с другом.

II. Синтетические методы в органической химии и химические свойства соединений

1. Алканы

1.1. Методы синтеза

Методы синтеза: гидрирование непредельных углеводородов, синтез через литийдиалкилкупраты, электролиз солей карбоновых кислот (Кольбе), восстановление карбонильных соединений.

1.2. Реакции алканов

Реакции алканов: галогенирование, сульфохлорирование. Селективность радикальных реакций и относительная стабильность алкильных радикалов. Термический и каталитический крекинг. Ионные реакции алканов в суперкислых средах (дейтериевый обмен и галогенирование).

1.3. Циклоалканы

Методы синтеза и строение циклопропанов, циклобутанов, циклопентанов и циклогексанов. Синтез соединений со средним размером цикла (ацилоиновая конденсация). Типы напряжений в циклоалканах и их подразделение на малые, средние и макроциклы. Конформационный анализ циклогексана, моно- и дизамещенных циклогексанов; аксиальные и экваториальные связи. Влияние конформационного положения функциональных групп на их реакционную способность в ряду производных циклогексана на примере реакций замещения, отщепления и окисления. Реакции расширения и сужения циклов при дезаминировании первичных аминов (Демьянов). Сужение цикла в реакции Фаворского (α -галогенциклоалканы).

2. Алкены

2.1. Методы синтеза

Элиминирование галогеноводородов из алкилгалогенидов, воды из спиртов. Синтез алкенов из четвертичных аммониевых солей (Гофман), *N*-окисей третичных аминов (Коуп). Стереоселективное восстановление алкинов. Стереоселективный синтез *цис*- и *транс*-алкенов из 1,2-диолов (Кори, Уинтер). Региоселективный синтез алкенов из тозилгидразонов (Шапиро). Реакция Виттига как региоспецифический метод синтеза алкенов. Основания, используемые в реакции. Стабилизированные и нестабилизированные илиды. Стереохимия реакции. Хемоселективность реакции Виттига. Получение эфиров алкилфосфоновых кислот (Михаэль—Арбузов) и их использование в синтезе алкенов (вариант Виттига—Хорнера—Эммонса). Область применения реакции.

2.2. Реакции алкенов

Реакции алкенов: электрофильное присоединение галогенов, галогеноводородов, воды. Процессы, сопутствующие Ad_E -реакциям: сопряженное присоединение, гидридные и алкильные миграции. Гидрокси- и алкоксимеркурирование. Регио- и стереоселективное присоединение гидридов бора. Региоспецифические гидроборирующие агенты. Превращение борорганических соединений в алканы, спирты, алкилгалогениды. Окисление алкенов до оксиранов (Прилежаев). Понятие об энантиомерном эпоксилировании алкенов по Шарплесу (в присутствии изопропилата титана и эфира *L*-(+)-винной кислоты). *Цис*-гидроксилирование алкенов по Вагнеру ($KMnO_4$) и Криге (OsO_4). Окисление алкенов галогеном в присутствии солей серебра: *цис*-(Вудворт) и *транс*-(Прево) гидроксилирование. Радикальные реакции алкенов: присоединение бромистого водорода по Харашу, сероводорода и тиолов. Аллильное галогенирование по Циглеру. Внутримолекулярная радикальная циклизация β -галогеналканов при действии трибутилловогидрида. Гетерогенное гидрирование: катализаторы, каталитические яды. Гидрогенолиз связей углерод-гетероатом. Гомогенное гидрирование: катализаторы, механизм. Региоселективность гомогенного гидрирования. Присоединение синглетных и триплетных карбенов к алкенам. Карбеноиды, их взаимодействие с алкенами.

3. Алкины

3.1. Методы синтеза

Методы синтеза: отщепление галогеноводородов из дигалогенидов, реакция 1,2-дигидразонов с оксидом ртути (II) и тетраацетатом свинца. Усложнение углеродного

скелета алкинов: реакции ацетиленидов натрия и меди, магниорганических производных алкинов. Конденсация алкинов-1 с кетонами и альдегидами (Фаворский, Реппе).

3.2. Реакции алкинов

Реакции алкинов: галогенирование, гидрогалогенирование, гидратация (Кучеров). Ацетилен-алленовая изомеризация. Смещение тройной связи в терминальное положение. Окислительная конденсация терминальных алкинов в присутствии солей меди.

4. Алкадиены

4.1. Методы синтеза

Методы синтеза 1,3-диенов: дегидрирование алканов, синтез Фаворского—Реппе, кросс-сочетание на металлокомплексных катализаторах.

4.2. Реакции 1,3-диенов

Реакции 1,3-диенов: галогенирование и гидрогалогенирование, 1,2- и 1,4-присоединение. Реакция Дильса—Альдера с алкенами и алкинами, ее типы: карбо-реакция, гетеро-реакция. Диены и диенофилы. *o*-хинодиметаны в качестве диенов. Катализ в реакции Дильса—Альдера. Стереохимия реакции. Региоселективность [4+2]-циклоприсоединения в случае несимметричных диенов и диенофилов. Ретро-реакция Дильса—Альдера. Применение силосидиенов в синтезе алициклов и гетероциклов.

5. Спирты и простые эфиры

5.1. Методы синтеза

Методы синтеза одноатомных спиртов: из алкенов, карбонильных соединений, сложных эфиров и карбоновых кислот.

5.2. Реакции одноатомных спиртов

Реакции одноатомных спиртов: замещение гидроксильной группы в спиртах на галоген (под действием галогеноводородов, галогенидов фосфора и хлористого тионила). Реагенты регио- и стереоселективного замещения (комплексы трифенилфосфина с галогенами и четыреххлористым углеродом). Дегидратация спиртов. Окисление первичных и вторичных спиртов. Реагенты окисления на основе соединений хрома (VI), диоксида марганца и диметилсульфоксида (методы Моффета и Сверна).

5.3. Методы синтеза и реакции двухатомных спиртов

Методы синтеза и реакции двухатомных спиртов. Окислительное расщепление 1,2-диолюв (иодная кислота, тетраацетат свинца). Пинаколиновая перегруппировка.

5.4. Методы синтеза простых эфиров

Методы синтеза простых эфиров: реакция Вильямсона, алкоксимеркурирование спиртов.

5.5. Реакции простых эфиров

Реакции простых эфиров: образование оксониевых солей, расщепление кислотами.

5.6. Гидропероксиды

Гидропероксиды. Краун-эфиры, их получение и применение в синтезе.

5.7. Оксираны

Оксираны. Способы получения. Раскрытие оксиранового цикла под действием электрофильных и нуклеофильных агентов.

6. Альдегиды и кетоны

6.1. Методы получения

Методы получения альдегидов и кетонов: из спиртов, производных карбоновых кислот, алкенов (озонолиз), алкинов (гидроборирование), на основе металлоорганических соединений. Ацилирование и формилирование аренов.

6.2. Реакции альдегидов и кетонов

Реакции альдегидов и кетонов: присоединение воды, спиртов, тиолов. 1,3-Дитианы и их использование в органическом синтезе. Обращение полярности C=O-группы.

Получение бисульфитных производных и циангидринов. Взаимодействие альдегидов и кетонов с илидами фосфора (Виттиг) и серы. Взаимодействие альдегидов и кетонов с азотистыми основаниями. Перегруппировка Бекмана. Взаимодействие альдегидов и кетонов с металлоорганическими соединениями. Енамины, их алкилирование и ацилирование. Альдольно-кетоновая конденсация альдегидов и кетонов как метод усложнения углеродного скелета. Направленная альдольная конденсация разноименных альдегидов с использованием литиевых и кремниевых эфиров енолов. Конденсация альдегидов и кетонов с малоновым эфиром и другими соединениями с активной метиленовой группой (Кневенагель). Аминометиление альдегидов и кетонов (Манних). Бензоиновая конденсация. Конденсация с нитроалканами (Анри). Восстановление альдегидов и кетонов до спиртов, реагенты восстановления. Дезоксигенирование альдегидов и кетонов: реакции Клемменсена и Кижнера—Вольфа. Окисление альдегидов, реагенты окисления. Окисление кетонов надкислотами по Байеру—Виллигеру.

6.3. α,β -Непредельные альдегиды и кетоны

α,β -непредельные альдегиды и кетоны. Методы получения: конденсации, окисление аллиловых спиртов. Реакция 1,2- и 1,4-присоединения литийорганических соединений, триалкилборанов, диалкил- и диарилкупратов, цианистого водорода, галогеноводородов. Эпоксидирование α,β -непредельных кетонов. Сопряженное присоединение енолятов и енаминов к α,β -непредельным альдегидам и кетонам (Михаэль). Доноры и акцепторы Михаэля. Катализаторы реакции, ее обратимость. Ретро-реакция. Реакции анелирования. Вариант Робинсона. Использование β -хлоркетонов и производных оснований Манниха. α -силилированные винилкетены (Сторк) и енамины в реакциях анелирования.

7. Карбоновые кислоты и их производные

7.1. Методы синтеза

Методы синтеза кислот: окисление первичных спиртов и альдегидов, алкенов, алкинов, алкилбензолов, гидролиз нитрилов и других производных карбоновых кислот, синтез на основе металлоорганических соединений, синтеза на основе малонового эфира.

7.2. Реакции карбоновых кислот

Реакции карбоновых кислот: галогенирование по Гелю-Фольгардту-Зелинскому, пиролизная кетонизация, электролиз по Кольбе, декарбоксилирование по Хундликкеру.

7.3. Методы получения производных карбоновых кислот

Методы получения производных карбоновых кислот: галогенангидридов, ангидридов, сложных эфиров, нитрилов, амидов. Кетены, их получение и свойства.

7.4. Реакции производных карбоновых кислот

Реакции производных карбоновых кислот: взаимодействие с нуклеофильными реагентами (вода, спирты, аммиак, амины, металлоорганические соединения). Восстановление галогенангидридов до альдегидов по Розенмунду и комплексными гидридами металлов. Взаимодействие галогенангидридов с диазометаном (реакция Арндта-Эйстера). Восстановление сложных эфиров до спиртов и альдегидов, нитрилов – до аминов и альдегидов комплексными гидридами металлов. Малоновая кислота: синтезы с малоновым эфиром, реакция Михаэля, конденсации с альдегидами (Кневенагель). Сложноэфирная и ацилоиновая конденсации. Особенности эфиров двухосновных кислот (образование карбоциклов) в этих реакциях. Сложные эфиры α -галогенокислот в реакциях Реформатского. Ацетоуксусный эфир и его использование в синтезе.

7.5. Методы синтеза α,β -непредельных карбоновых кислот

Методы синтеза α,β -непредельных карбоновых кислот: дегидратация гидроксикислот, реакции Кневенагеля, Виттига, Перкина (синтез коричных кислот). Реакции присоединения по двойной связи. Бром- и йодо-лактонизация α,β -непредельных карбоновых кислот.

8. Синтетическое использование реакций электрофильного замещения в ароматическом ряду

8.1. Классификация реакций

Классификация реакций ароматического электрофильного замещения. Влияние заместителей в бензольном кольце на скорость и направление электрофильного замещения. Согласованная и несогласованная ориентация.

8.2. Нитрование

Нитрование. Нитрующие агенты. Механизм реакции нитрования. Нитрование бензола и его замещенных. Нитрование бифенила, нафталина, ароматических аминов и фенола. Получение полинитросоединений. Ипсо-атака и ипсо-замещение в реакциях нитрования. Восстановление нитро-группы в различных условиях.

8.2. Галогенирование

Галогенирование. Галогенирующие агенты. Механизм галогенирования аренов и их производных.

8.3. Сульфирование

Сульфирование. Сульфлирующие агенты. Кинетический и термодинамический контроль реакции (сульфирование фенола и нафталина). Превращение сульфогруппы.

8.4. Алкилирование аренов

Алкилирование аренов по Фриделю-Крафтсу. Алкилирующие агенты. Механизм реакции. Полиалкилирование. Побочные процессы: изомеризация алкилирующего агента и конечных продуктов. Синтез диарил- и триарилметанов.

8.5. Ацилирование аренов

Ацилирование аренов. Ацилирующие агенты. Механизм реакции. Региоселективность ацилирования. Особенности ацилирования фенолов, перегруппировка Фриса. Формилирование по Гаттерману-Коху, Гаттерману и Вильсмейеру. Область применения этих реакций.

9. Нитросоединения и амины

9.1. Нитроалканы

Синтез из алкилгалогенидов. Кислотность и таутомерия нитроалканов. Конденсация с карбонильными соединениями (Анри). Восстановление в амины. Превращение вторичных нитроалканов в кетоны (Мак-Марри).

9.2. Методы получения аминов

Методы получения аминов: алкилирование аммиака и аминов по Гофману, фталимида калия (Габриэль), восстановление азотсодержащих производных карбонильных соединений и карбоновых кислот, нитросоединений, алкилазидов. Перегруппировки Гофмана и Курциуса. Синтез аминов с третичным алкильным радикалом (Риттер), взаимодействие альдегидов и кетонов с формиатом аммония (Лейкарт).

9.3. Реакции аминов

Реакции аминов. Алкилирование и ацилирование. Термическое разложение гидроксидов тетраалкиламмония по Гофману. Окисление третичных аминов до *N*-оксидов, их термолит (Коуп). Получение нитронов из *N,N*-диалкилгидроксиаминов. Реакции [3+2]-циклоприсоединения нитронов (образование пятичленных азотистых гетероциклов).

10. Методы синтеза и реакции ароматических гетероциклических соединений

10.1. Пятичленные гетероциклы

Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Фуран, пиррол, тиофен. Синтез из 1,4-дикарбонильных соединений (Пааль—Кнорр). Синтез пирролов по Кнорру и по Ганчу. Синтез 3,4-дизамещенных тиофенов по Хинсбергу. Реакции электрофильного замещения в пятичленных ароматических гетероциклах: нитрование, сульфирование,

галогенирование, формилирование, ацилирование. Индолл. Синтез производных индола из фенилгидразина и кетонов (Фишер). Синтез индола и его производных из 2-ациламинотолуолов (Маделунг). Реакции электрофильного замещения в пиррольном кольце индола: нитрование, формилирование, галогенирование.

10.2. Шестичленные гетероциклы

Шестичленные ароматические гетероциклы с одним гетероатомом. Пиридин и хинолин. Синтез производных пиридина по Ганчу. Синтез частично гидрированных производных пиридина путем [4+2]-циклоприсоединения (гетеро-реакция Дильса—Альдера). Синтез хинолина и замещенных хинолинов из анилинов по Скраупу и Дебнеру—Миллеру. Реакции пиридина и хинолина с алкилгалогенидами. Окисление и восстановление пиридина и хинолина. Реакции электрофильного замещения в пиридине и хинолине: нитрование, сульфирование, галогенирование. N-окиси пиридина и хинолина и их использование в реакции нитрования. Нуклеофильное замещение атомов водорода в пиридине и хинолине в реакциях с амидом натрия (Чичибабин) и фениллитием. 2- и 4-метилпиридины и хинолины как метиленовые компоненты в конденсациях с альдегидами.

Часть 2.

Дополнительная программа кандидатского экзамена по научной специальности 1.4.3 «Органическая химия» для аспирантов ИФАН РАН

Настоящая программа к кандидатскому экзамену по научной специальности 1.4.3. Органическая химия представляет собой дополнение типовой программе-минимум по научной специальности и разработана в соответствии с тематикой исследований сложившейся в ИФАН РАН научной школы.

1. Введение в химию гетероциклических соединений

Принципы классификации гетероциклических соединений. Формальная классификация и классификация, основанная на характере химической природы гетероциклических соединений. Рациональная номенклатура и общие правила нумерации атомов гетероциклических систем. Стабильность гетероциклических соединений и ее зависимость от числа звеньев в цикле. Трансаннулярный эффект в гетероциклических соединениях. Некоторые особенности физических свойств гетероциклических соединений. Спектральные свойства и растворимость гетероциклических соединений.

2. Насыщенные гетероциклические соединения

Оксид этилена - промышленные способы получения, свойства и применение. Реакции оксирана с нуклеофильными агентами. Диоксан - получение и применение. Действие галоидангидридов кислот на диоксан. Триоксан и паральдегид - получение и свойства. Лактоны - легкость образования из оксикислот и ее зависимость от числа звеньев. Скорость гидролиза лактонов и ее связь с дипольными моментами оксикислот.

Бутиролактон - получение, свойства, применение. Макроциклические лактоны как душистые вещества

Тираны и азиридины - сравнение с оксидом этилена, получение и химические свойства. Сила основности этиленимина, сопоставление с таковой пирролидина и пиперидина, объяснение имеющихся здесь отличий. Токсичность этиленимина. Применение азиридина для синтеза лекарственных препаратов.

Гексаметилентетрамин - образование, свойства, пространственное строение. Применение гексаметилентетрамина в органическом синтезе. Лактамы. β -Лактам - образование и свойства. Бутиролактан (2-пирролидон) и N-винилпирролидон - получение,

свойства, применение. δ -Валеролактамы (2-пиперидон) - получение, свойства (гидролиз, восстановление, отличие от γ -пиперидона). Капролактамы - получение, применение. Образование лактамов с восьмичленным циклом. Стабильность лактамов с 7, 8 и 9 звеньями в цикле. Дипольные моменты лактамов.

3. Пятичленные гетероциклы с одним и двумя атомами азота

Пиррол. Геометрия пиррольного кольца и возможная таутомерия. Спектральные свойства пирролов и сравнение их со спектрами других ароматических систем. Растворимость в воде в сопоставлении с растворимостью имидазола и пиразола и объяснение наблюдаемых здесь особенностей. Синтезы пиррольного кольца. Реакции пиррола - отношение к щелочам, кислотам, реакции с магниорганическими и диазосоединениями, ароматичность, алкилирование, взаимодействие с п-диметиламинобензальдегидом (реакция Эрлиха) и др. Реакции с алкохолями, синтезы с пиррол-калием. Бромирование пирролов. Дипиррилметаны. Пирролальдегид. Пирролкарбоновые кислоты. Реакции, приводящие от пиррола к пиридину.

Пирролидин. Его синтезы из ациклических соединений и пиррола. Сравнение основности пиррола и его гомологов, пирролина, пирролидина и алициклических аминов. Пирролидинкарбоновые кислоты (пролин, гигриновая кислота, тропиновая кислота). Расщепление пирролидина по Гофману и Брауну.

Порфирины и фталоцианины, хлорофилл - строение и синтез, коррины.

Индол. Синтезы индола - из фенилгидразинов по Фишеру, из анилина и ацетилена по Чичибабину, из *o*-замещенных анилинов, из *N*-ацил-*o*-толуидинов (синтез Маделунга), из ацетонилацетона и пиррола, синтезы Бишлера и Неницеску и др. Свойства индола. Таутомерные формы. Сравнение химических свойств индола и пиррола. Триптофан, грамин, гетероауксин. Кислородсодержащие производные индола (индоксил, оксиндол, изатин). Индиго - методы синтеза и применение. Индогенины.

Общая характеристика 1,3-азолов (имидазола, оксазола, тиазола) и 1,2-азолов (пиразола, изоксазола, изотиазола). Основность атома азота в этих соединениях и влияние второго гетероатома на основность. Растворимость азолов. Сравнение реакционной способности этих гетероциклов между собой и таковой пиррола, фурана или тиофена, направленность электрофильного замещения в 1,2- и 1,3-азолах.

Реакции имидазолов, пиразолов, изоксазолов и тиазолов с электрофильными и нуклеофильными агентами. Протонирование и депротонирование азолов. Реакция оксазола с диенофилами и ее практическое значение. Оксазолон. Раскрытие изоксазольного цикла.

Пиразолы. Сопоставление свойств тиазола и пиридина. 2-Аминотиазол, его таутомерные формы и химические свойства. Сульфазол, норсульфазол. Витамин В. Тиазолидины. Общие представления о пенициллинах.

4. Пятичленные серосодержащие гетероциклы и их производные

Тиофен. Геометрия тиофенового кольца. Физические свойства тиофена — растворимость, температура кипения, плавления, сопоставление с константами бензола, спектры УФ, ИК, ЯМР. История открытия тиофена. Природные источники соединений ряда тиофена. Промышленные и лабораторные синтезы тиофенов: из 1,4-дикарбонильных соединений (синтез Пааля-Кнорра) и дикарбоновых кислот, синтезы Хинсберга и Джевальда, из углеводородов C_4 и C_5 и серы, из ацетилена и др. Качественное и количественное определение тиофена. Свойства атома серы в тиофене. Общий обзор реакционной способности тиофена.

Гомологи тиофена. Гомологи тиофена, их синтезы замыканием кольца и из производных тиофена (действием олефинов и др.). Галоидотиофены, нитро- и

аминотиофены. Галоидонитроотиофены и их реакции (нуклеофильное замещение). Оксотиофены и тиофеновые спирты, альдегиды, кетоны, моно- и поликарбоновые кислоты. Сульфокислоты. Меркаптаны, сульфиды, дисульфиды, сульфоны. Металлоорганические соединения тиофенового ряда (Li, Na, K), их синтетическое значение. Реакция восстановительной десульфуризации (обессеривания) и ее синтетическое применение. Дигидро- и тетрагидроотиофены. Понятие о ди- и политиенилах. 2,2-Дитиенилметан, его реакции.

Бензо- и тиенотиофены. Бензо- и тиенотиофены - способы получения и важнейшие свойства.

5. Пятичленные кислородсодержащие гетероциклы и их производные

Фуран. Геометрия фуранового кольца. Источники фурановых соединений и их получение в промышленности. Синтезы фуранов - из 1,4-дикетонов (синтез Пааля-Кнорра), из 1,4-дигликолей, из α -галогенкетонных (синтез Фейста--Бенари), из окиси мезитила, из производных α -пирона, из функциональных замещенных фурана, из пентоз. Химические свойства фуранов в реакциях электрофильного замещения, правила ориентации второго заместителя в α - и β -замещенных фуранах. Физические свойства - растворимость в воде, органических растворителях, спектры ЯМР, ИК, УФ.

Металлоорганические соединения фуранового ряда и их синтетическое значение. Нуклеофильное замещение в активированных фуранах. Реакции циклоприсоединения. Реакции приводящие к раскрытию фуранового кольца. Превращение фурана в тиофен, пиррол, селенофен.

Фурфурол. Источники его получения в промышленности, применение. Восстановление фуранов, фурфуриловый и тетрагидрофурфуриловый спирты. Превращение тетрагидро-фурфурилового спирта в соединения ряда пирана и пиридина. Синтезы на основе производных 2,5-дигидрофурана. Тетрагидрофуран, его получение и применение. Действие галогенангидридов кислот на тетрагидрофуран. 2-Фуранкарбоновая кислота.

Бензофуран (кумарон). Способы получения. Общий обзор химических свойств и применение.

6. Шестичленные азотсодержащие гетероциклы и их производные

Пиридин. Общая характеристика - растворимость, сила основности и объяснение наблюдаемых здесь особенностей. Спектры поглощения. Промышленное получение и основные пути применения пиридиновых оснований. Синтезы пиридина и его гомологов - из ацетилена и синильной кислоты, из ацетилена и аммиака, из β -кетозэфиров и альдегидаммиаков (синтез Ганча), из 1,5-дикарбонильных соединений (синтез Крэнке), из 1,3-дикарбонильных соединений (синтез Гуарески-Тропа), из пиранов, из производных пиррола, из диазинов и 1,2,4-триазина и др.

Реакции пиридина. Реакции присоединения по атому азота, реакции размыкания пиридинового кольца и рециклизации, пиридиновые соли как синтетические агенты. Аминирование (реакция Чичибабина) и гидроксילирование, действие металлоорганических соединений. Нитропиридины. Галоидпиридины. Замещение галоида амино-, алкокси-, фенокси-, меркапто-группами. Пиридинсульфокислоты. Реакции боковой цепи гомологов пиридина.

Оксипиридины. Химические свойства, растворимость в воде в сопоставлении с растворимостью фенолов и объяснение наблюдаемых особенностей. Витамин В₆ (пиридоксин, адермин). Аминопиридины. Вопросы таутомерии аминопиридинов, действие галоидных алкилов на 2-аминопиридин. Относительная основность атомов азота в основаниях типа α -аминопиридина и *N*-алкил- α -пиридиниминов и методы ее индикации

- образование из α -аминопиридина пиримидазолов. Пиридинкарбоновые кислоты. *N*-окиси пиридинов, *N*-имиды и *N*-илиды пиридиния и их реакции.

Хинолин. Хинолин, его нахождение в природе. Получение хинолина и его гомологов в промышленности. Синтезы хинолина по Скраупу, Дебнеру-Миллеру, Комба, Фридлендеру, из производных антрахиноновой кислоты, из производных индола. Строение хинолина, его свойства (электрофильное и нуклеофильное замещение). Четвертичные основания хинолина (псевдооснования), окисление их в хинолоны; соединения Рейссера и их использование в синтезе. Гомологи хинолина, их конденсация с альдегидами, с фталевым ангидридом. Окисление хинолина и его гомологов.

Изохинолин. Изохинолин, его нахождение в природе. Отделение изохинолина от хинолина. Синтезы изохинолина: из гомофталевой кислоты, из β -фенилэтиламина (по Бишлеру-Напиральскому, Пикте-Гамсу, Пикте-Шпенглеру), из шиффовых оснований бензальдегида и α -аминоацетата (синтез Померанца-Фрича). Строение и свойства изохинолина. Изохинолиновые соединения и их таутомерные превращения. Галогенирование, нитрование и сульфирование изохинолина. Изакарбостирин. Аминоизохинолины. Гидрированные изохинолины. Важнейшие алкалоиды ряда изохинолина.

Акридин. Акридин, его получение и главные свойства. Индолизин и соли хинолизиния.

Общие представления о пиазине, пиаимидине и пиаидазине. Изменение силы основности в ряду диазинов. Протонирование диазинов. Взаимодействие их с нуклеофильными и электрофильными агентами.

Пиаимидин. Синтез пиаимидинового кольца. Реакции пиаимидина со щелочами. Реакции галогензамещенных пиаимидинов с аммиаком, аминами, литийорганическими соединениями. Роль пиаимидинов в биологических процессах. Барбитуровая кислота. Производные пиаимидина как фрагменты нуклеотидов, пурины, птеридины - нахождение в природе, важнейшие физические и химические свойства.

Литература

1. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия. Ч. 1-4. М.: Бином: Лаборатория знаний, 2009.
2. Бакстон Ш.Р. Введение в стереохимию органических соединений: от метана до макромолекул. М.: Мир, 2009.
3. Юровская М.А. Основы органической химии. М.: Бином, 2010.
4. Боровлев И.В. Органическая химия – термины и основные реакции. М.: Бином, 2010
5. Шабаров Ю. С. Органическая химия: В 2-х кн.: М.: Химия, 1994.
6. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. М.: Химия, 1991.
7. Ли Дж. Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций. М.: Бином, 2006
8. Титце Л.Ф., Айхер Т. Препаративная органическая химия: реакции и синтезы в практикуме и научно-исследовательских лабораториях. М.: Мир, 1999.
9. Денисов В.Я., Мурышкин Д.Л., Чуйкова Т.В. Органическая химия. М.: Высшая школа, 2009.
10. Илиел Э., Вайлен С., Дойл М. Основы органической стереохимии. М.: Бином, 2012.
11. Травень В.Ф. Органическая химия. В 2-х т. М.: Академкнига, 2008.
12. Лебедев А.Т. «Масс-спектрометрия в органической химии» М.: Техносфера, 2015.
13. Устынюк Ю.А.» Лекции по спектроскопии ядерного магнитного резонанса» Часть 1, вводный курс, М.: Техносфера, 2016.

14. Филимонов С.И., Чиркова Ж.В. «Спектроскопия ЯМР. Программный комплекс ACDLabs ChemSketch и NMR Processor Academic Edition» Учебн. Пос. Ярославль: Изд-во ЯГТУ, 2014.
15. Пентин Ю. А., Вилков Л. В. Физические методы исследования в химии. М.: Мир, 2006
16. Шаповалова Е.Н., Пирогов А.В. Хроматографические методы анализа. М.: МГУ, 2007.
17. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. М.: Мир, 1984.
18. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К.. Определение строения органических соединений. М.: Мир, 2006.
19. Основы молекулярной спектроскопии: учеб. пособие / Ю. А. Пентин, Г. М. Курамшина. - М. : Мир : БИНОМ. Лаб. знаний, 2008.
20. Спектроскопия: монография / Ю. Бёккер ; пер. с нем. Л. Н. Казанцевой ; под ред. А. А. Пупышева, М. В. Поляковой. - М. : Техносфера, 2009.
21. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.
22. Панюшкин В.Т. и др. «Ядерный магнитный резонанс в структурных исследованиях» М: КРАСАНД, 2016.
23. Лисовенко Н.Ю. «Современные представления о механизме действия физиологически активных соединений» учеб. пособие – Перм. Гос.нац.исслед.ун-т.-Пермь, 2016.
24. «Химия растворов биологически активных веществ» - Иваново, 2016.
25. Белянин А.Е. Коплак О.В. «Определение качественного состава методом возбуждения флуоресценции химических элементов в анализируемом образце» Черноголовка ИПХФ РАН 2021.
26. Абдрахманов И.Б. «Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения *орто*-алкенилариламинов» М.: Наука, 2020.
27. «Основы аналитической химии: практическое руководство» под ред. акад. Золотого Ю.А.- М.: Лаборатория знаний, 2018.
28. Майер В. Р. «Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография» М.:ТЕХНОСФЕРА, 2017.
29. «Препаративная химия терпеноидов: в 5 частях: Часть 1 «Бициклические монотерпеноид Волчо К.П. и др.-Новосибирск: Изд-воСО РАН, 2005.
30. Джоуль Д., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. М.: Мир, 1975.
31. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия. Ч. 1-4. М.: Изд-во МГУ, 2007.
32. Джилкрист Т.Л. Химия гетероциклических соединений. М.: Мир, 1996.
33. Юровская М.А., Куркин А.В., Лукашев Н.В. Химия гетероциклических соединений. М.: МГУ, 2007.
34. Самылина И.А. «Атлас лекарственных растений и сырья» Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
35. Головкин Б.Н. « Медицинская ботаника» М.ГЕОС, 2019.
36. Краснов Е.А. «Фармацевтическая химия в вопросах и ответах» учеб.пособие М.:Литтера, 2016.
37. Абдрахманов И.Б. «Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения *орто*-алкенилариламинов» М.: Наука, 2020.
38. Снайдер Ллойд Р., «Введение в современную жидкостную хроматографию» М.: ТЕХНОСФЕРА, 2020.
39. Щекотихин А.Е. «Антибиотики и родственные соединения». - М.: Лаборатория знаний, 2022.
40. Визель А.О. «Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора: димефосфон» - Казань, 2011.
41. б.Мокрушин В.С. «Химия гетероциклических соединений» - СПб.: Проспект Науки, 2013.
42. Гусарова Н.К. «Химия ацетилена: Новые главы» -Новосибирск: Наука, 2013.

43. «Органические и гибридные наноматериалы: получение, исследование, применение: Иваново: Иван. гос. ун-т, 2021.
44. «Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов». Кн.2 «Биологически активные вещества из растений, их химическая модификация и биоскрининг». Алматы: Гылым, 2004.
45. «Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов». Кн.3 «Лекарственные формы фитопрепаратов и их фармакологическое изучение. Технология промышленного производства отечественных фитопрепаратов». Алматы: Гылым, 2004.

Зам.директора ФИЦ ПХФ и МХ РАН
к.х.н.



А.В. Казакова