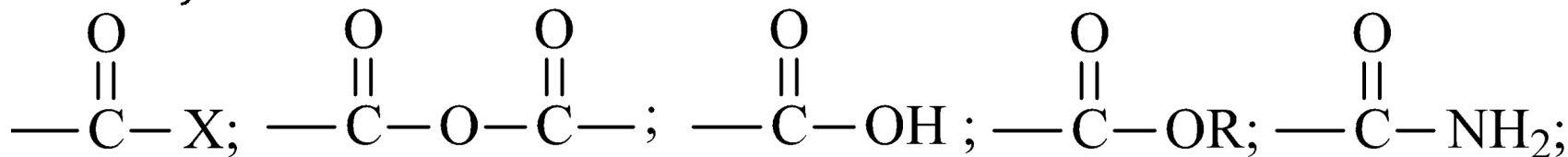
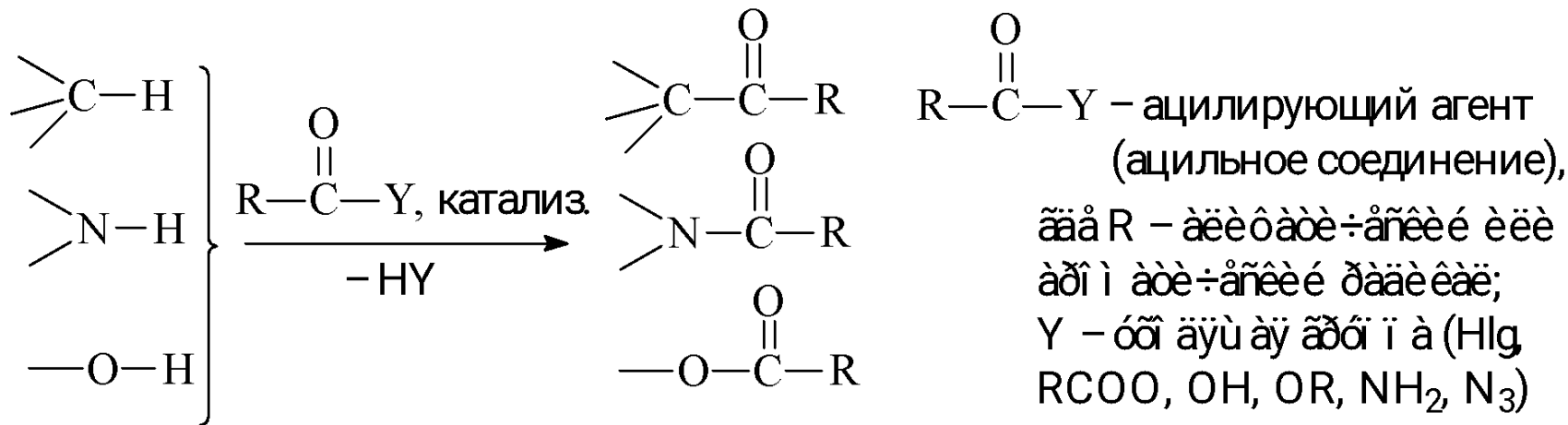


ПРОЦЕССЫ АЦИЛИРОВАНИЯ

- замещение атома водорода или металла в молекуле органического соединения на ацильную группу (R-C=O);
- различают **C-, N- и O-ацилирование**:

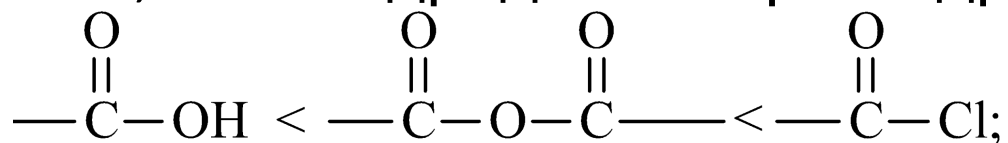


- **ацилирующие агенты:** карбоновые кислоты, их галогенангидриды, ангидриды, эфиры, амиды, а также азиды;
- **используют** для защиты лабильных групп (чаще всего —NH₂) и изменения углеродного скелета молекулы и придания веществу новых свойств.

С-ацилирование аренов по Фриделю-Крафтсу (синтез ароматических кетонов)



- **Ацилирующие агенты:** в основном, карбоновые кислоты, их ангидриды и хлорангидриды.

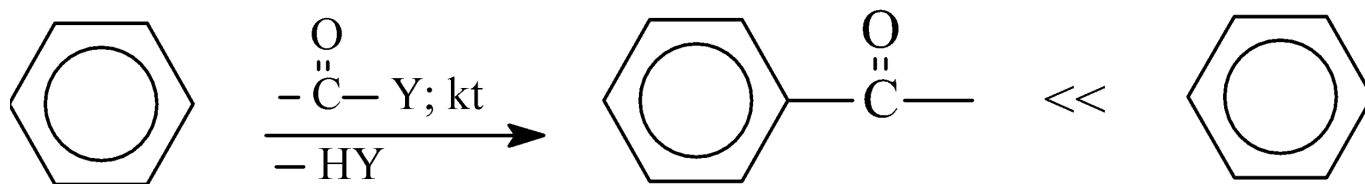


- Реакция родственна алкилированию по Фриделю-Крафтсу.
- **Субстраты** – активированные арены.
- **Механизм S_E** , но в отличие от алкилирования реакция ацилирования необратимая;
- **Катализаторы** — те же вещества, что и при алкилировании: *протонные и апротонные кислоты, оксид алюминия, силикагель и др.*;

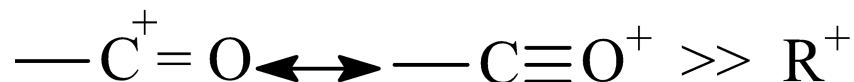
Отличие реакций ацилирования и алкилирования аренов по Фриделю-Крафтсу

В отличие от алкилирования, процессы ацилирования аренов:

а) не сопровождаются полиацилированием, т.к. кетон менее активен, чем субстрат;



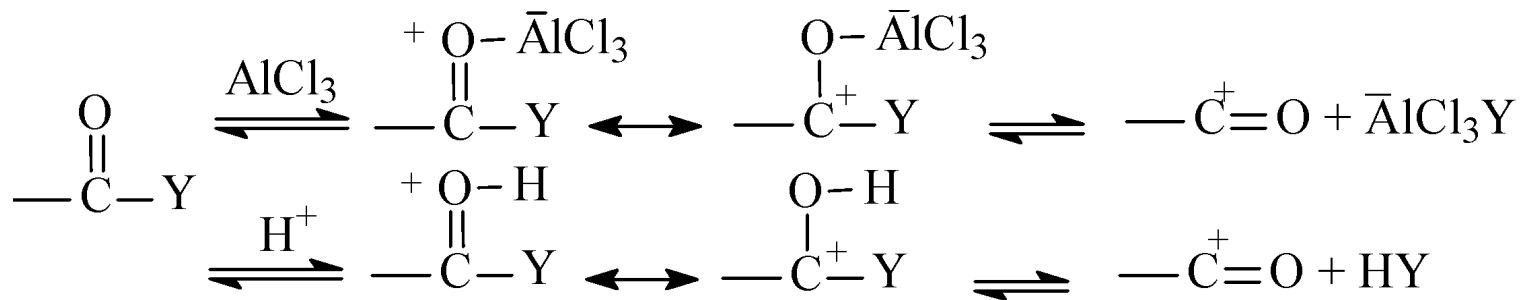
б) не сопровождаются изомеризацией реагентов - ацилий катион более стабилен, чем алкил катион;



в) не сопровождаются изомеризацией и диспропорционированием продуктов реакции – реакция необратимая;

г) идут с соблюдением правил ориентации.

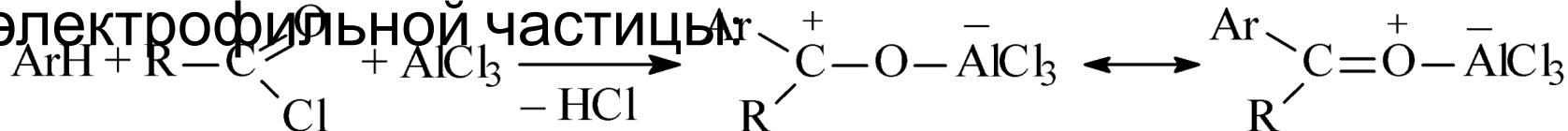
Механизм образования электрофильных частиц



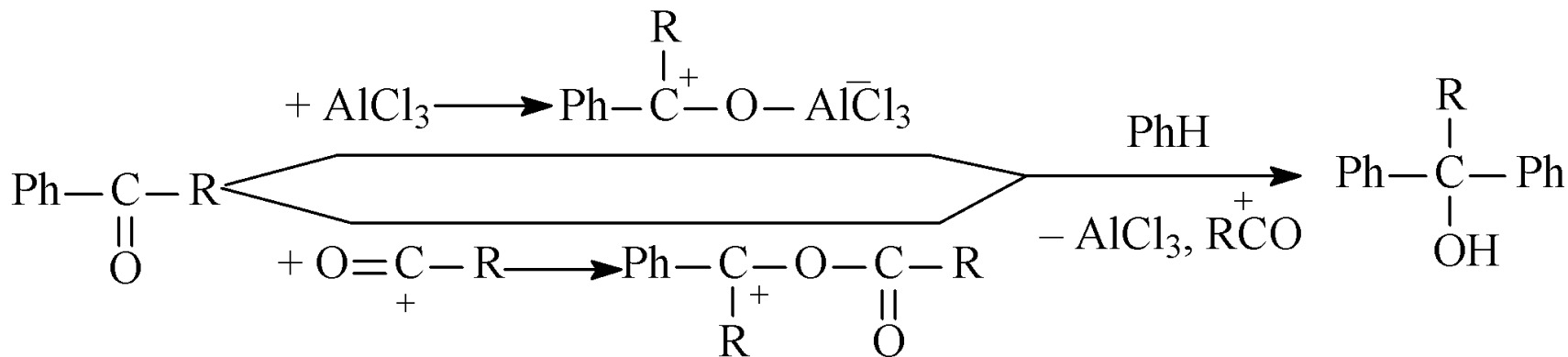
- В результате взаимодействия ацилирующих агентов с катализатором образуются **электрофильные частицы**:
 - во-первых, **биполярный ион**, который является более слабым, но более вероятным реагентом, чем свободный ацилий-катион;
 - во-вторых, **катионы ацилия** $[\text{RC}^+ = \text{O} \leftrightarrow \text{RC} \equiv \text{O}^+]$, которые значительно активнее комплекса и стабильнее, чем алкилкатионы (за счет более равномерного распределения электронного облака по частице и образования оксониевого катиона). Чаще всего ацилий катионы образуются при использовании ацилхлорида.

Количество кислоты Льюиса

• должно быть **не менее 1 моль на моль субстрата**, так как катализатор взаимодействует с образовавшимся кетоном и *выводится из сферы реакции* вместе с продуктом в виде вторичной электрофильной частицы:



• если кетон остается в сфере реакции, то **вторичная электрофильная частица**, образованная им с катализатором или ацилий катионом, способна реагировать с субстратом, что приводит к синтезу побочных продуктов реакции - спиртов:



С-ацилирование аренов хлорангидридами кислот

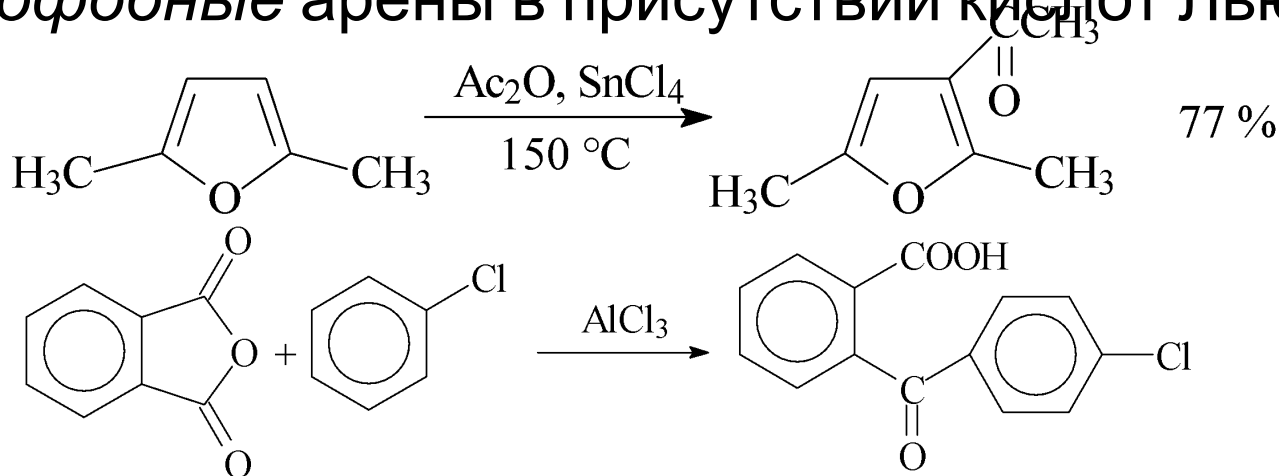
- **Хлорангидриды кислот** — самые активные ацилирующие агенты, но малодоступные, нестабильные, дорогие (легко разлагаются влагой воздуха, трудно сохранить, поэтому их синтезируют перед использованием) и самые токсичные и агрессивные (выделяется HCl).
- **Условия реакции** (температура, время, катализатор) зависят от активности субстрата и хлорангидрида.
- Чаще всего синтез кетонов осуществляют в присутствии активного катализатора **хлорида алюминия** при низких температурах. При использовании *хлорида цинка* реакция идет в более жестких условиях.
- **Мало активированные арены**, содержащие карбонильные, нитро-, циано-, сульфо-, карбоксильные и другие электроноакцепторные группы, а также пиридины и аналогичные циклы в⁶

C-ацилирование аренов ангидридами КИСЛОТ

• встречается значительно реже, хотя активные, устойчивые, мало токсичные и агрессивные ;

• **недостаток метода:** используется только половина молекулы реагента, поэтому в промышленности применяют, в основном, *уксусный и фталевый* ангидриды, как наиболее дешевые и доступные.

• **Уксусным ангидридом** можно ацилировать и *ацидофобные* арены в присутствии кислот Льюиса:

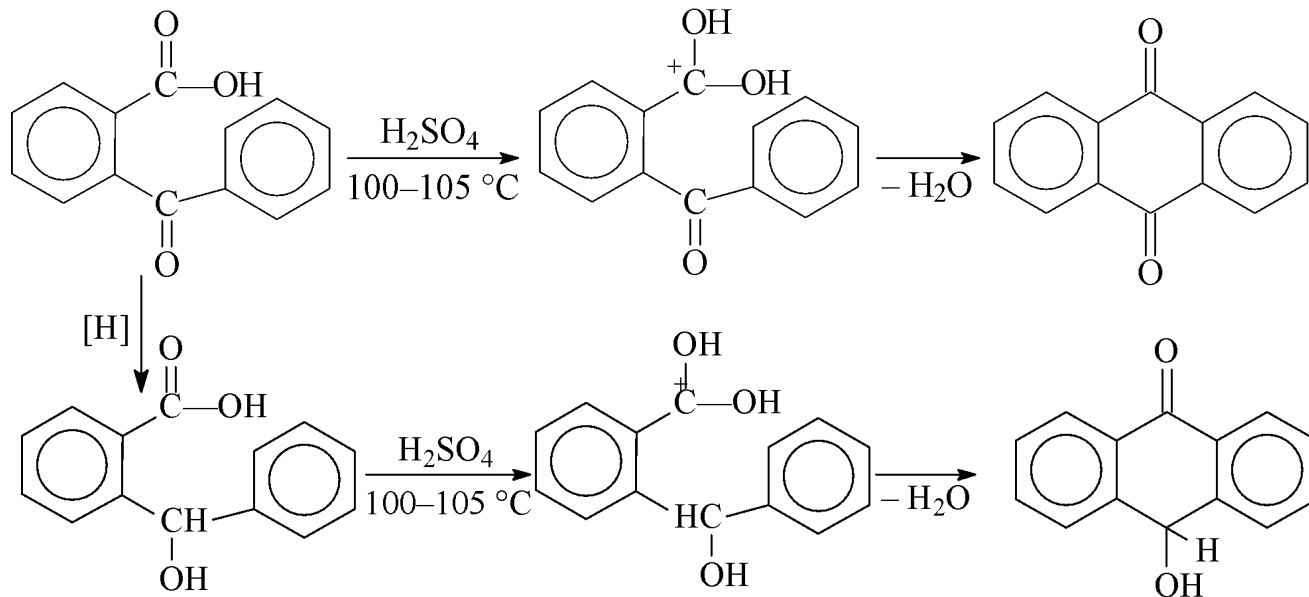


с активными аренами используют хлорид цинка, с малоактивными – хлорид алюминия.

C-ацилирование карбоновыми

кислотами

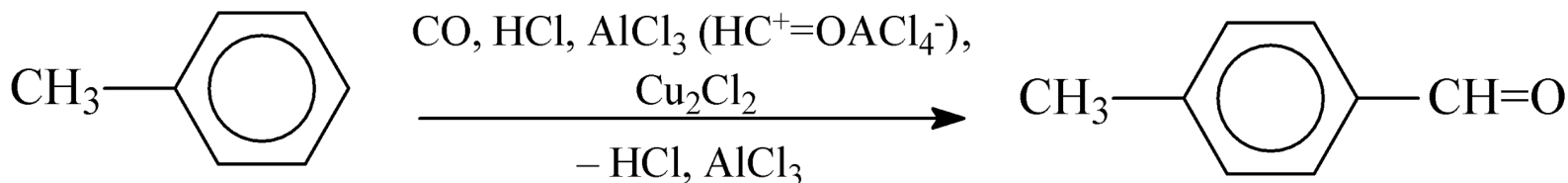
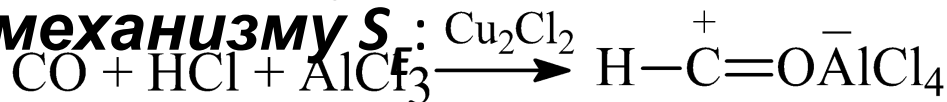
- встречается **редко** из-за малой активности реагента, который наиболее доступен, стабилен, дешев, наименее токсичный и агрессивный.
- катализаторы - **серная кислота или кислоты Льюиса**. Иногда предварительно уменьшают электроноакцепторные свойства заместителя в субстрате:



Далее рассмотрим реакции в которых реагент не является хлорангидридом

Ацилирование аренов по Гаттерману-Коху (синтез альдегидов)

• Хлорангидрид муравьиной кислоты — нестабильное соединение и в реакциях Фриделя-Крафтса не применяется. Однако при пропускании безводных оксида углерода (II) и хлороводорода в смесь арена, хлоридов алюминия и меди (I) образуется соответствующий ему **ацилий ион** и реагирует с ареном по **механизму S_E**:

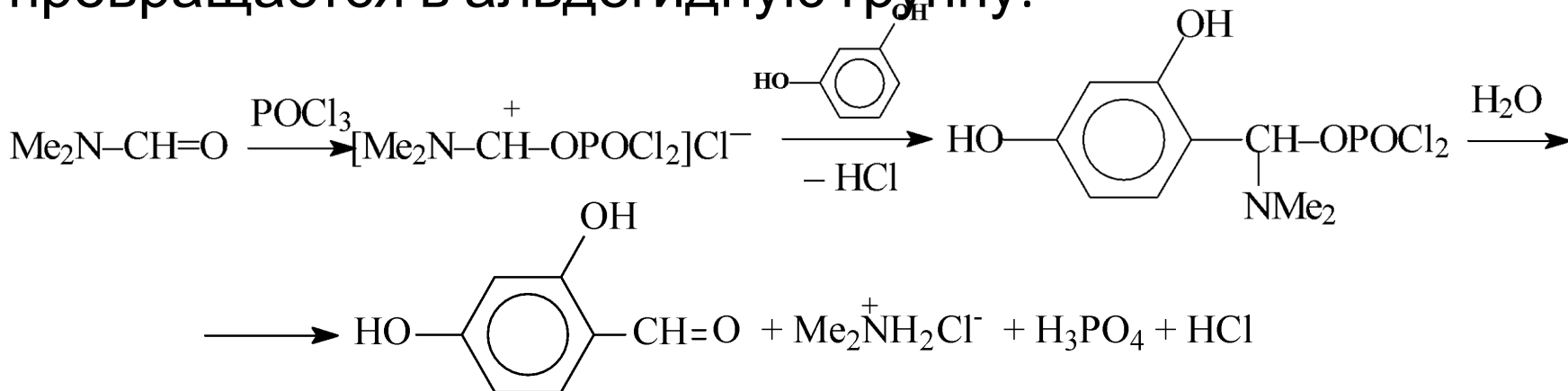


- Реагируют **арены** с активностью не ниже галогенбензолов. Фенолы не реагируют. В арен вступает лишь одна формильная группа, почти исключительно в *п*-положение к имеющемуся заместителю.
- **Выход** альдегидов при 25—60 °С обычно около 50—60 %, но с увеличением давления он повышается до 90 %.

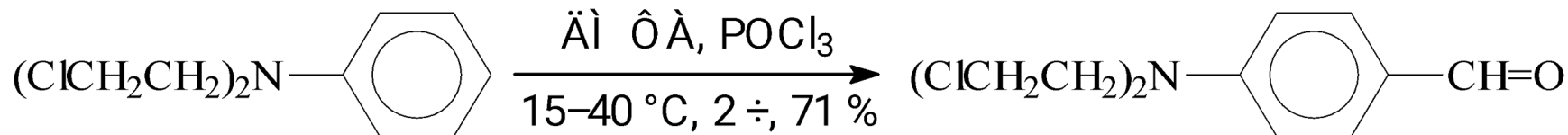
Реакция Вильсмайера (синтез ароматических альдегидов)

• **Реагент** обычно **диметилформаид** (ацильное соединение). **Катализатор** - **хлорокись фосфора**.

• **Электрофильная частица** замещает атом водорода в арене по **механизму S_E** и после гидролиза превращается в альдегидную группу:

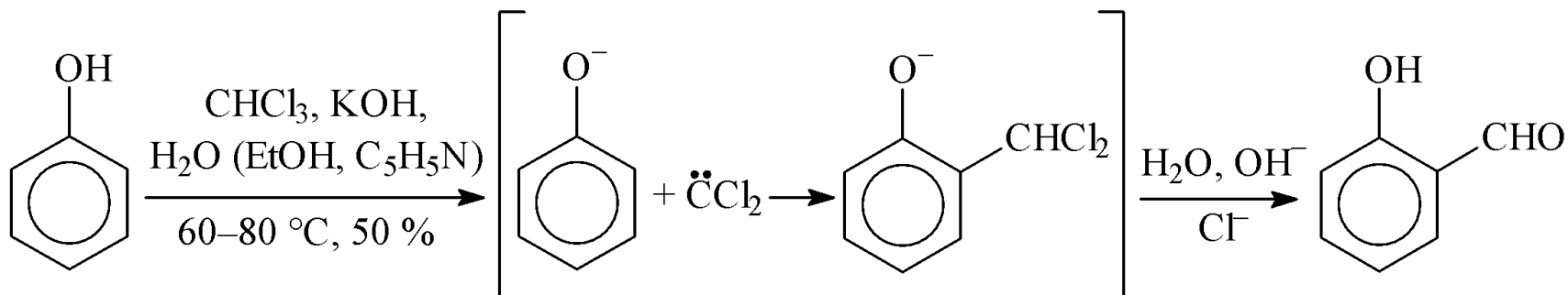


Субстраты: активированные арены (амины, фенолы, фуран, индол и др.):



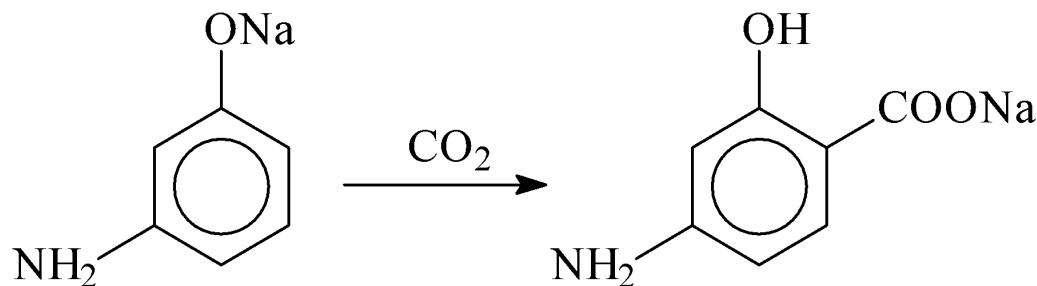
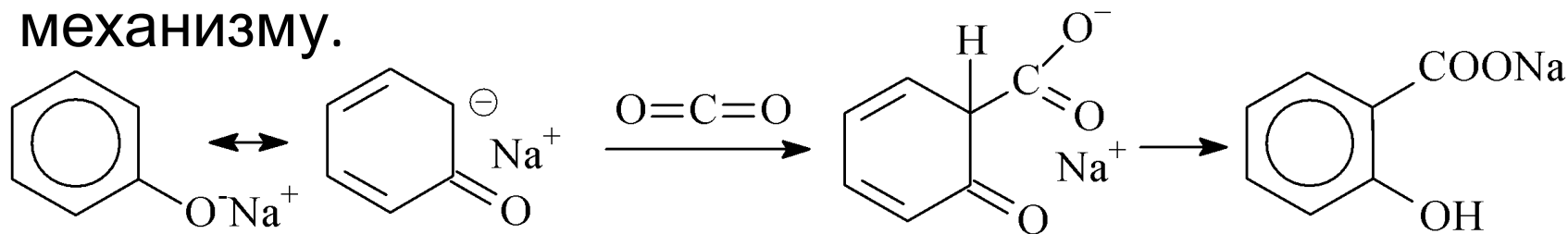
Реакция Реймера-Тимана (синтез ароматических гидроксальдегидов)

- **Субстратом** являются фенолы с заместителями первого рода, нафтолы и другие активные арены.
- **Реагент** - хлороформ в щелочном растворе (нет ацильного соединения), поэтому реакция относится к процессам ацилирования лишь по формальному признаку (по результату процесса).
- Хлороформ со щелочью образует **дихлоркарбен (электрофил)**, который с фенолом по S_E -механизму образует геминальный дихлорид. После гидролиза галогенида образуется альдегид.

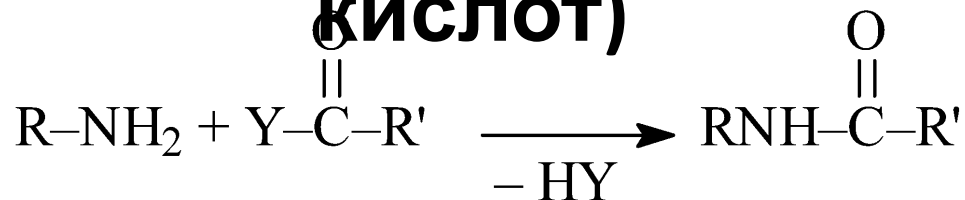


Реакция Кольбе-Шмидта (синтез ароматических гидроксикислот)

- Субстратом являются фенолы и аминифенолы.
- Ацилирующий агент – ангидрид угольной кислоты.
- Синтез ароматических гидроксикислот ведут в автоклаве при 180°C.
- В настоящее время считают, что реакция проходит через стадию образования σ -комплекса по S_E -механизму.



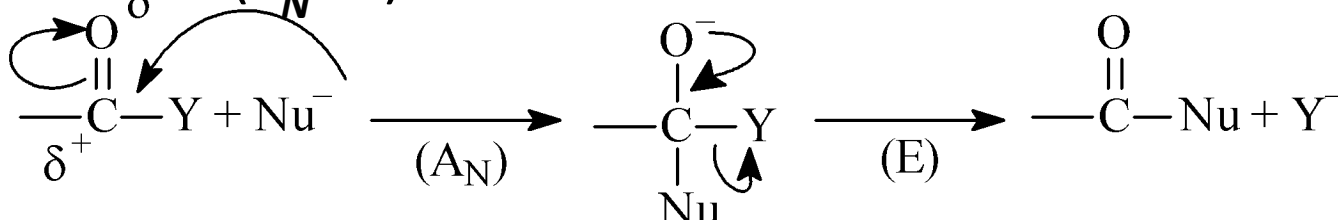
N-ацилирование (синтез амидов кислот)



• **применяется** как для получения нового соединения, так и для защиты аминогруппы;

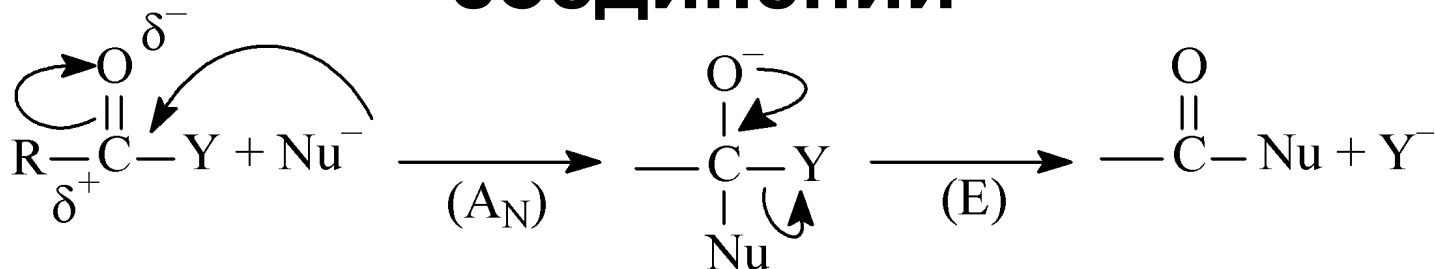
• **ацилирующие агенты:** все ацильные производные карбоновых кислот;

• обычно реакцию рассматривают как **нуклеофильное замещение** уходящей группы в ацильных соединениях в два этапа: присоединение — отщепление (S_NAE):



• скорость реакции ацилирования и условия ее проведения в значительной мере зависят от строения ацилирующего агента и субстрата.

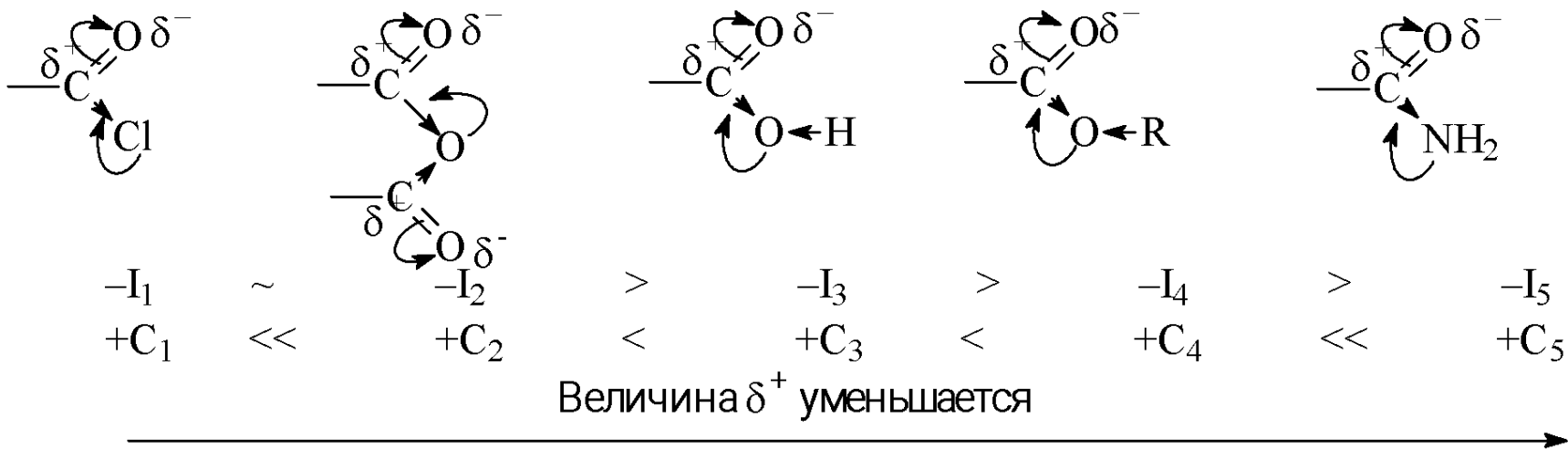
Реакционная способность ацильных соединений



- Определяется **величиной положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы и способностью уходящей группы уходить.**
- Величина положительного заряда $\text{C}^{\delta+}=\text{O}^{\delta-}$ группы и, следовательно, активность реагента увеличивается с повышением электроноакцепторных свойств радикала (R). От этого фактора зависит и сила кислоты, поэтому сравнивая константы диссоциации кислот можно оценить и их ацилирующую активность. Так, сила кислот и ацилирующая активность увеличивается в ряду:
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH} < \text{CH}_3\text{COOH} < \text{HCOOH} < \text{ClCH}_2\text{COOH}$
 $pK_a = 4,88 \qquad 4,76 \qquad 3,77 \qquad 2,86$

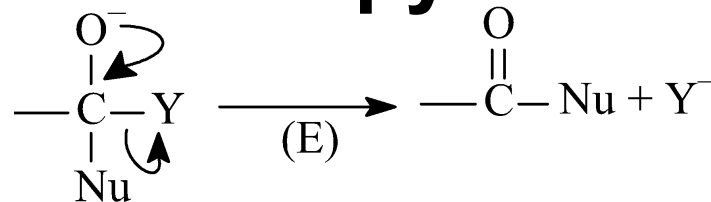
Влияние уходящей группы на δ^+ ацильной группы

• В ацильных соединениях одной и той же кислоты, величина δ^+ - результат взаимодействия электронных облаков карбонильной и уходящей групп:



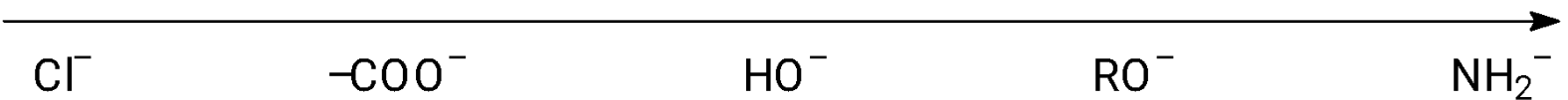
• Величина δ^+ увеличивается при возрастании отрицательного индукционного эффекта и уменьшении положительного эффекта сопряжения.

Способность группы Y уходить

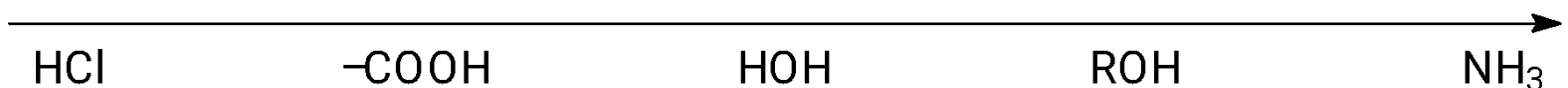


• чем более сильным основанием является Y, тем хуже уходит. При определении силы основания обычно используют константу диссоциации сопряженной с ним кислоты: чем сильнее кислота, тем слабее сопряженное с ней основание:

Ñèèà î ñí î àáí èé âí çðàñòààò, ñí î ñí áí î ñòù óñ äýð ù èõ äðí î óñ àèòù òí áí üø ààòñý



Ñèèà èèñèî ò òí áí üø ààòñý (äëý ñðàáí áí èýí ðèâââáí ù î ðèì äðí ù á ââèè÷èí ù èí í èçàèèè)



~ 1	10^{-5}	10^{-14}	10^{-16}	ì áí àà 10^{-25}
-----	-----------	------------	------------	--------------------

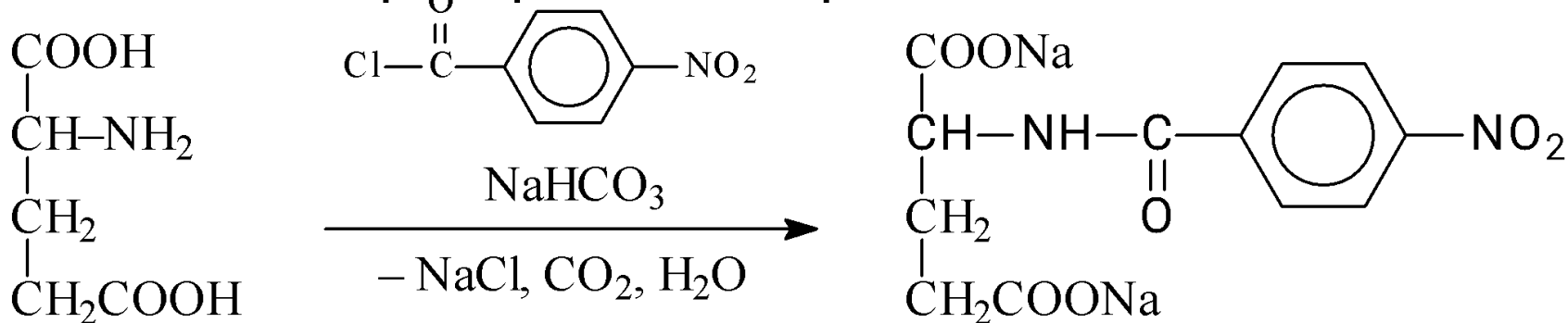
• В связи с величиной заряда и способности группы Y уходить *ацилирующая активность уменьшается от хлорангидрида кислоты к амиду.*

Хлорангидриды карбоновых кислот

• **(+)** *самые активные* ацилирующие агенты; реакции **необратимые**; реагенты можно брать в стехиометрических соотношениях.

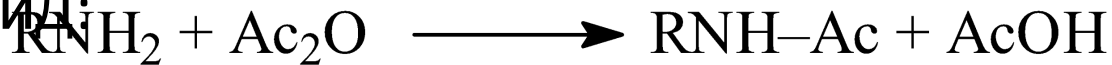
• **(-)** *наиболее дорогие, малоустойчивые, токсичные и агрессивные агенты*, что **усложняет технологический процесс**; как правило, используют только тогда, когда другие агенты не дают хороших результатов.

• Выделяющийся **хлороводород образует соли** с аминами что препятствует реакции ацилирования. Для его связывания обычно используют основания (карбонаты, щелочь), например в синтезе фолиевой кислоты – гидрокарбонат натрия:

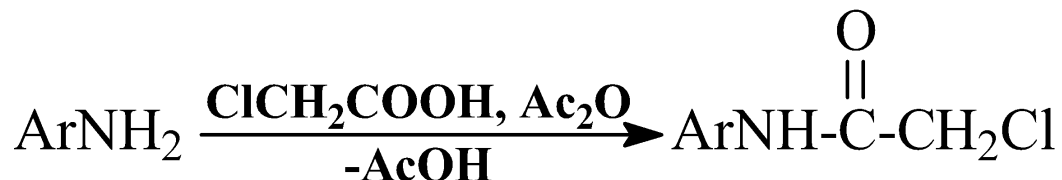
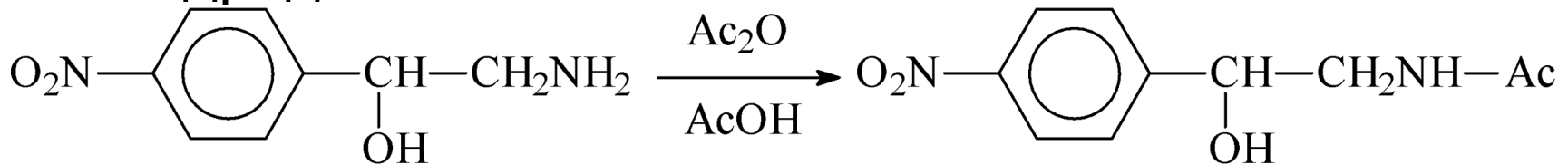


Ангидриды карбоновых кислот

- (+) активные ацилирующие агенты, реакции необратимы, используют стехиометрические соотношения реагентов.
- (-) дороже и токсичнее кислот и в реакциях N-ацилирования используется **только половина молекулы**, поэтому в синтезах, в основном, встречается наиболее доступный и дешевый уксусный ангидрид:

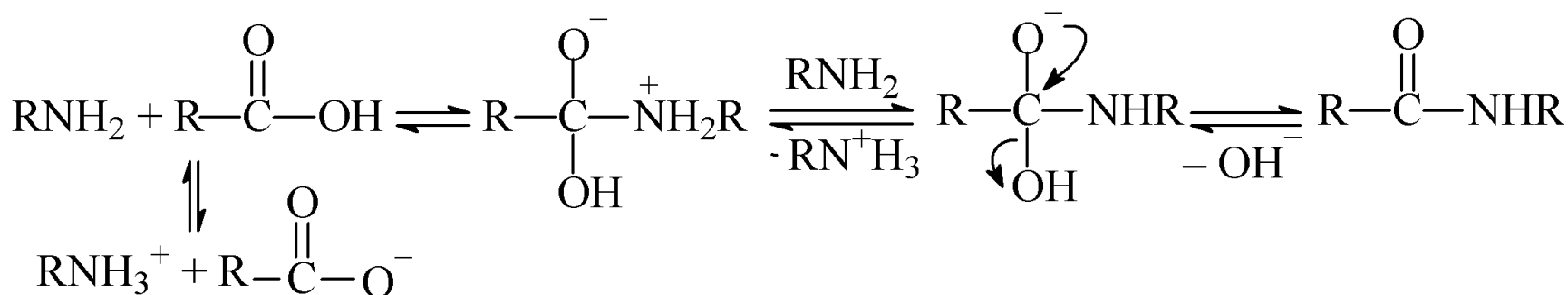


- Условия реакции (температура, время, катализатор и т.д.) зависят от активности субстрата. Иногда ангидрид используют для синтеза других ангидридов:



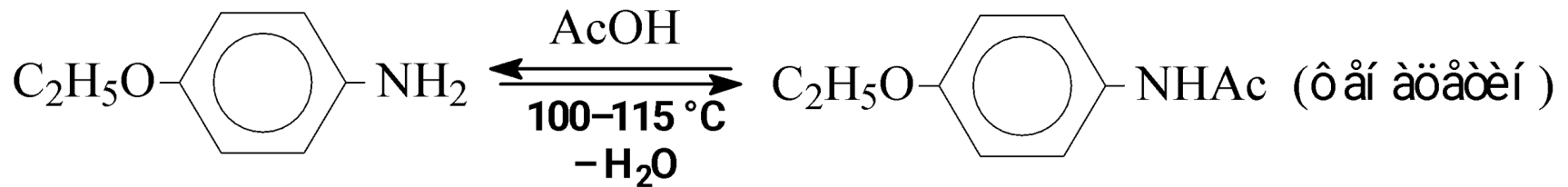
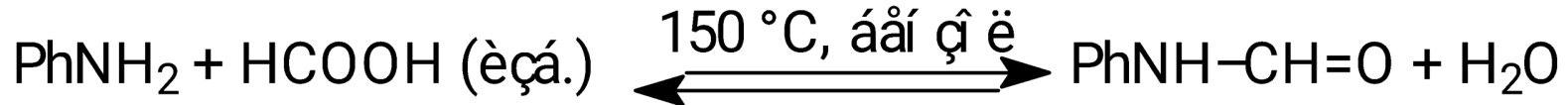
Карбоновые кислоты

- (+) наиболее дешевые и доступные;
- (-) значительно **менее активные** реагенты, чем их ангидриды, **образуют с аминами соли**, которые не ацилируются, **реакция обратимая**.
- Для разрушения солей реакцию до исходного амина и кислоты:



- Для смещения равновесия в сторону целевого продукта применяют избыток наиболее дешевого реагента (кислоты или амина) и/или выводят образующуюся воду из сферы реакции (отгоняют или связывают средствами, поглощающими воду). Для ускорения реакции используют минеральную кислоту в качестве **катализатора**.

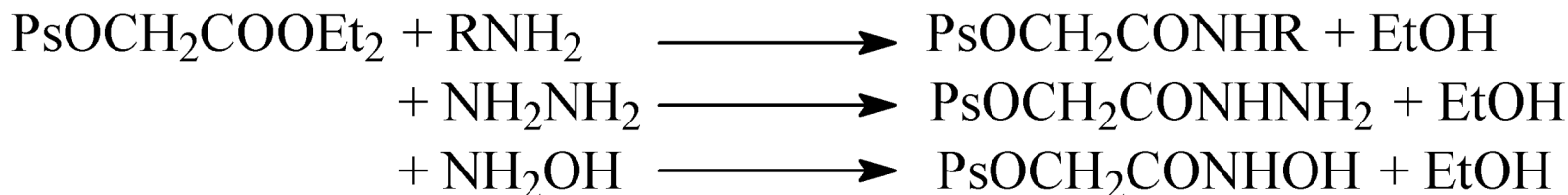
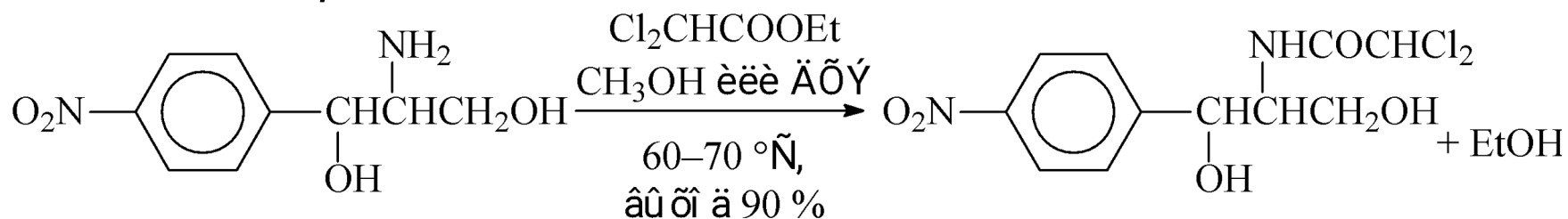
Формилирование и ацетилирование аминов



- проводят в *избытке* кислоты (с муравьиной кислотой при **150 °C**, с уксусной — при **110–115 °C**);
- используют не только 100 %-ные кислоты, но и кислоты с меньшей концентрацией (например, 80 %-ную уксусную кислоту);
- нередко реакцию проводят с *добавлением бензола*. Образующаяся вода отгоняется с избытком кислоты в виде азеотропной смеси с бензолом. Это позволяет проводить реакцию с почти количественным выходом.

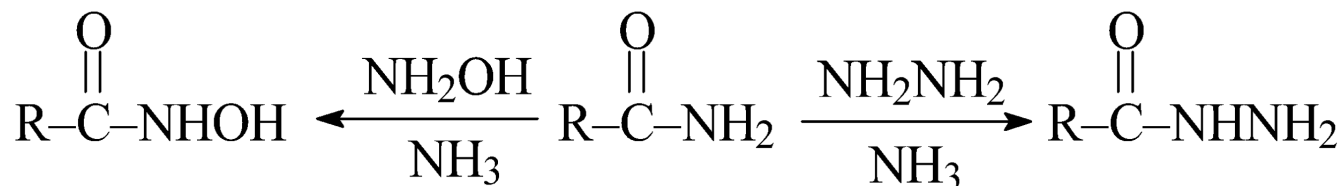
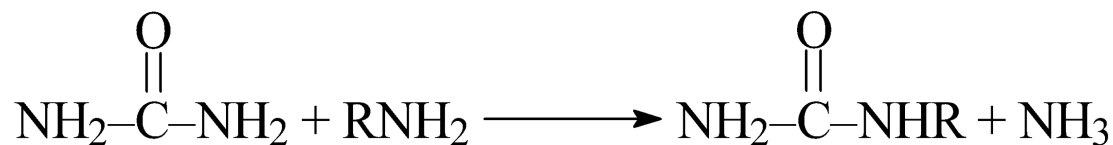
Сложные эфиры карбоновых кислот

- в большинстве своем малоактивны, но не образуют солей с аминами и реагируют при **более низких температурах**, чем сами кислоты.
- Этот метод используется в реакциях с сильными нуклеофилами (гидразинами, гидроксиламином и др.) или в случае эфиров активных карбоновых кислот, имеющих электроноакцепторные заместители в α -положении (алкокси-, хлор-, дихлоруксусных кислот и др.), например, в синтезе *левомицетина*:

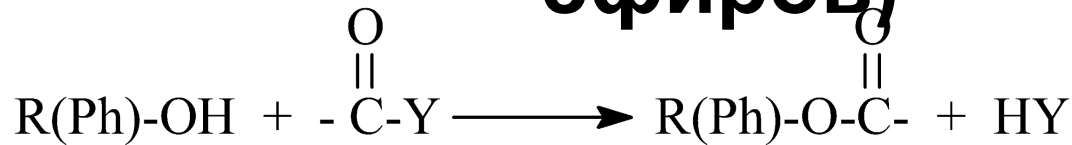


N-ацилирование амидами карбоновых кислот

- применяют очень редко из-за малой активности реагента. Тем не менее, известны реакции, где применение амидов в качестве ацилирующих агентов технологически и экономически оправдано.
- **Амид муравьиной кислоты**, который получают из окиси углерода и аммиака, применяется для формилирования аминов:

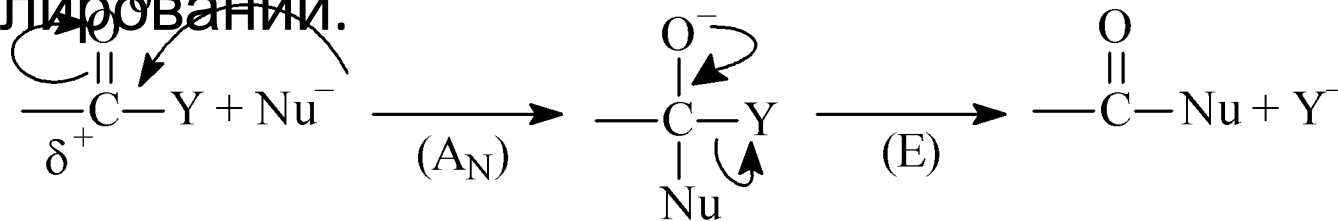


O-Ацилирование (синтез сложных эфиров)

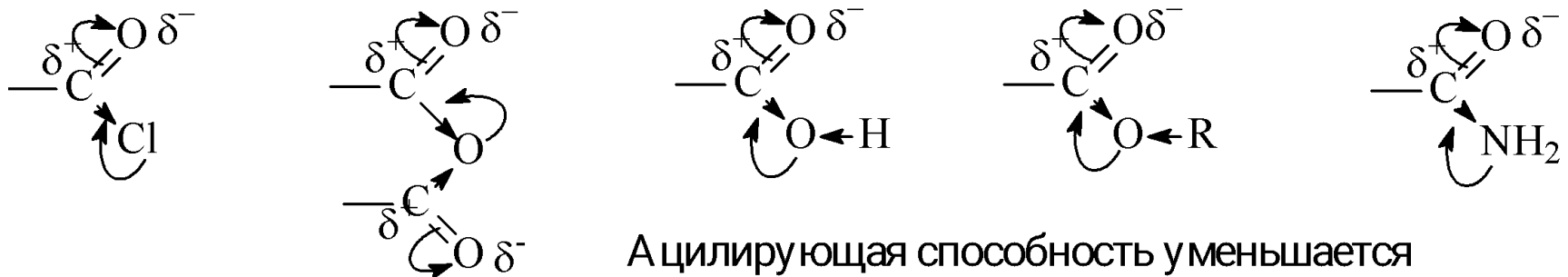


• проводится **реже**, чем аминирование и идет **менее энергично**.

• **Механизмы** O- и N-ацилирования, обычно, одинаковые **S_NAE**, поэтому активность ацильных соединений изменяется также, как при N-ацилировании.

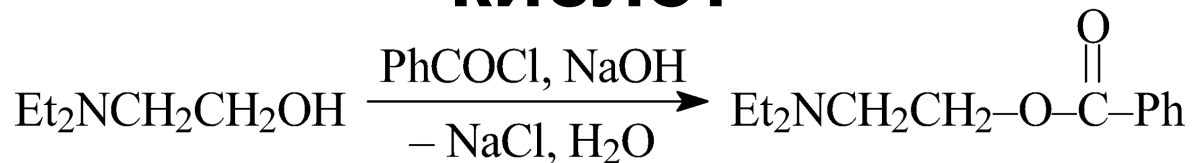


• **Условия реакции** зависят от строения субстрата и реагента.



О-Ацилирование хлорангидами

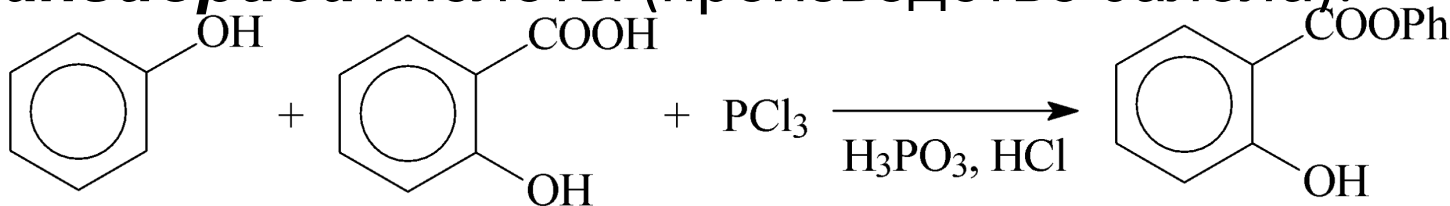
КИСЛОТ



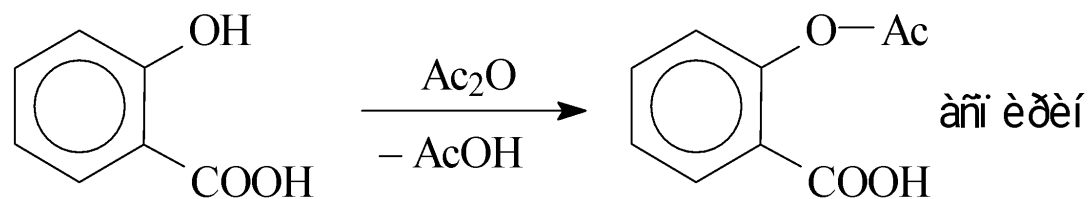
• Для связывания выделяющегося **хлористого водорода** применяют основания или ведут реакцию в таких условиях (среда, температура), когда хлористый водород удаляется из реакционной массы.

• Основания используют также для активации малоактивных субстратов, например, фенолов

• В ряде случаев гидроксисоединения ацилируют смесью кислоты и треххлористого фосфора (PCl_3) или хлорокси фосфора (POCl_3). Вероятно, реакция протекает через стадию **образования хлорангидрида** кислоты (производство *салола*):



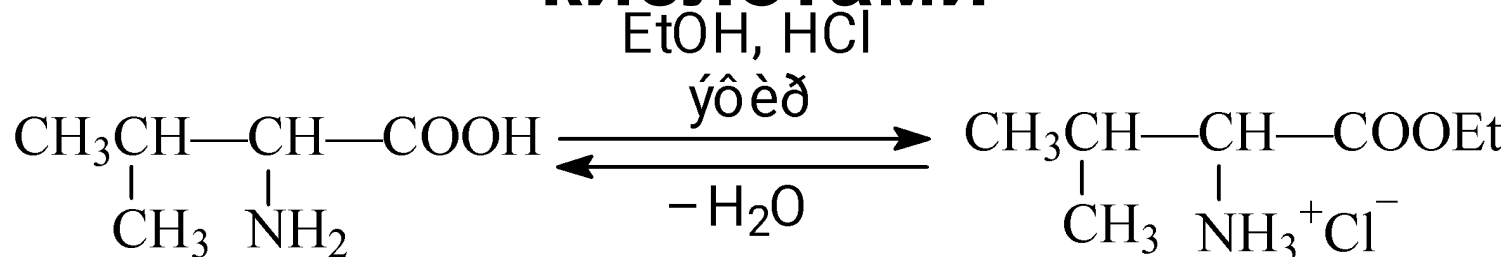
О-Ацилирование ангидридами кислот



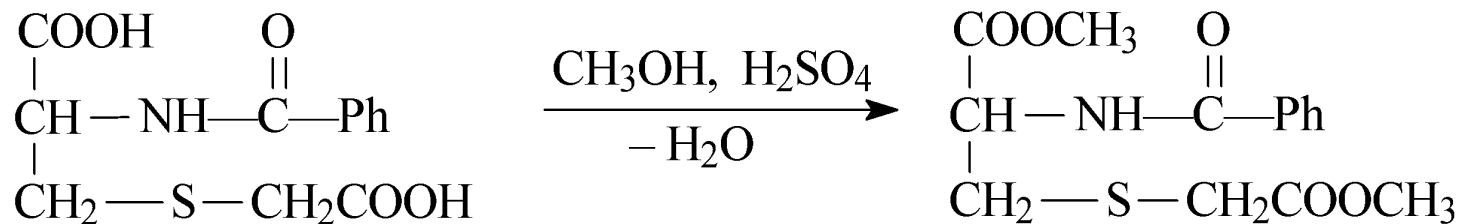
- используется только **половина молекулы**, поэтому в промышленности применяют, в основном, **уксусный и фталевый ангидриды**.
- **в водно-щелочных растворах** ацилирование уксусным ангидридом проводят при температуре до 50 °С, так как в этих условиях уксусный ангидрид реагирует с гидроксисоединениями значительно быстрее, чем с водой.
- **в неводных растворителях** ацилируют при температуре кипения реакционной массы.
- **для ускорения** реакции уксусного ангидрида с гидроксисоединениями в ряде случаев используют **кислоты** (серную, фосфорную) или **пиридин**.

О-Ацилирование карбоновыми

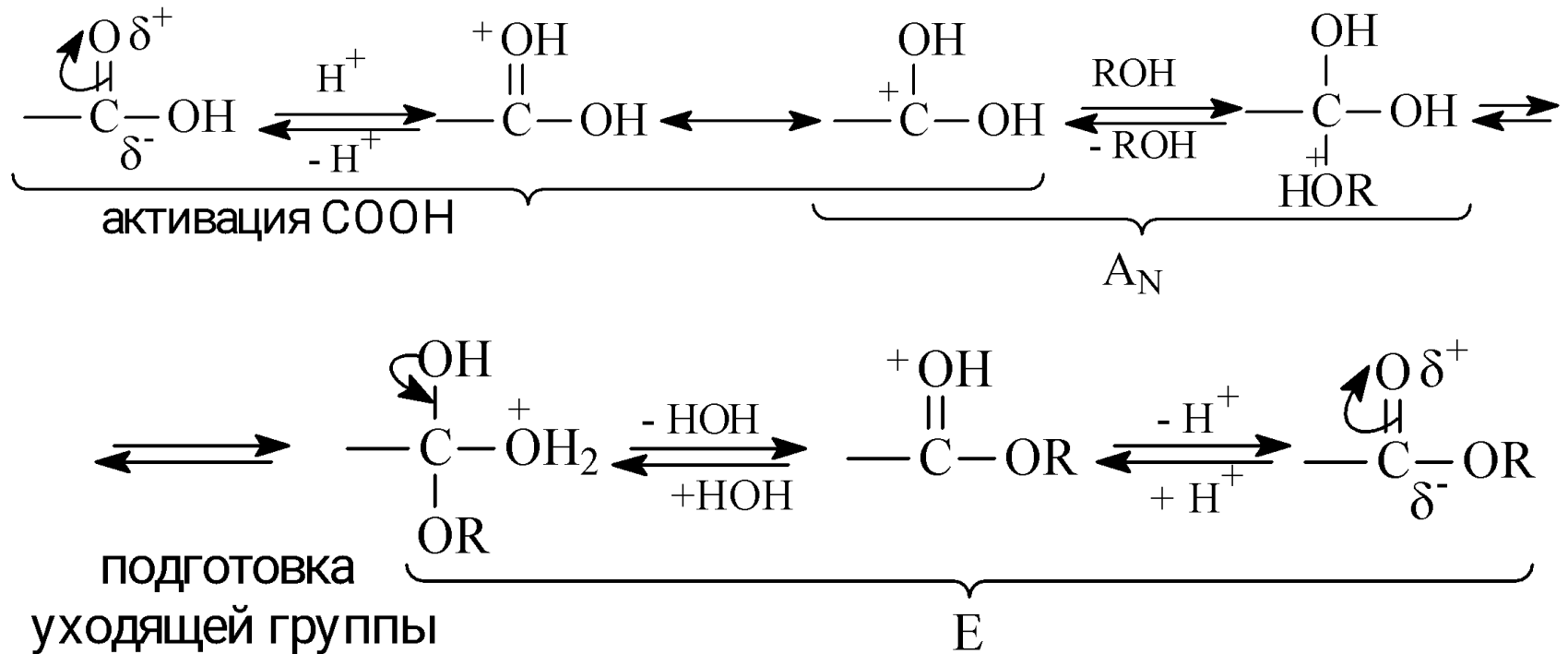
кислотами



- наиболее **дешевый и доступный** реагент
- но значительно **менее активный**, чем ангидриды, не взаимодействует с фенолами,
- реакции со спиртами **обратимые**,
- Реакцию **этерификации** обычно ведут в присутствии *минеральных кислот* (серной, соляной, фосфорной), с азеотропной отгонкой воды, в избытке одного из реагентов.

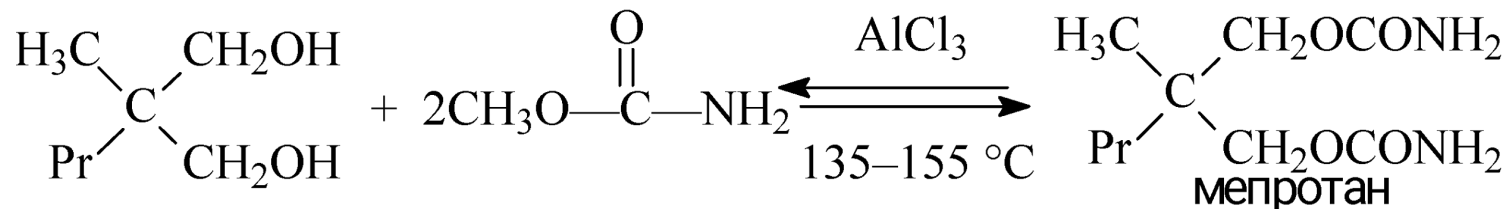


Механизм реакции этерификации S_NAE



- Схема включает: активацию COOH, A_N создания хорошо уходящей группы и E уходящей группы.
- Если схему написать в обратном порядке, то это механизм S_NAE кислотного гидролиза сложного эфира, а при замене воды на спирт – механизм переэтерификации в присутствии кислоты

О-Ацилирование эфирами карбоновых кислот (реакция переэтерификации)



- **сложные эфиры** мало активны
- **реакцию переэтерификации** проводят при повышенных температурах в присутствии катализаторов (кислот или оснований).
- Переэтерификацию анестезина β -диэтиламиноэтиловым спиртом в синтезе новокаина ведут с отгонкой азеотропной смеси этанола с аминоспиртом для смещения равновесия реакции

