

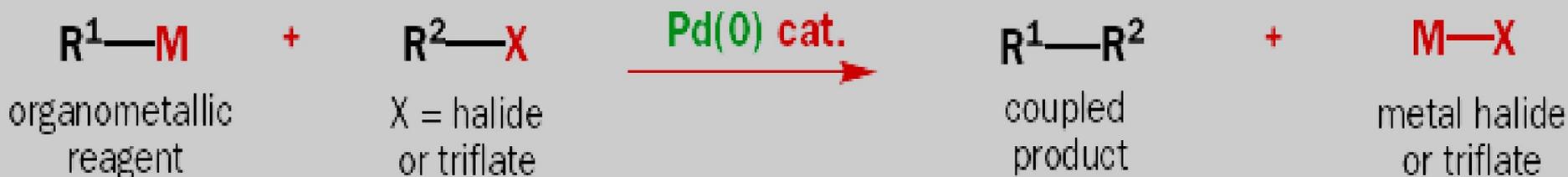
Функциональные производные с простой связью С-“Э”

Часть 4

...**ОКСИ**-производные

**Thus is his cheek the map of days outworn,
When beauty lived and died as flowers do now,
Before the bastard signs of fair were born,
Or durst inhabit on a living brow;
Before the golden tresses of the dead,
The right of sepulchres, were shorn away,
To live a second life on second head;
Ere beauty's dead fleece made another gay:
In him those holy antique hours are seen,
Without all ornament, itself and true,
Making no summer of another's green,
Robbing no old to dress his beauty new;
And him as for a map doth Nature store,
To show false Art what beauty was of yore.**

МКК



• Кросс-сочетание

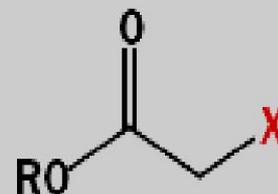
$\text{R}^1\text{—M}$ $\text{R}^1 =$ almost anything including examples with |

$\text{M} = \text{MgX, ZnX, Cu, SnR}_3, \text{SiR}_3/\text{TASF, ZrCp}_2\text{Cl, AlMe}_2, \text{B(OR)}_2$

$\text{R}^2\text{—X}$ R^2 must not have β Hs that can eliminate

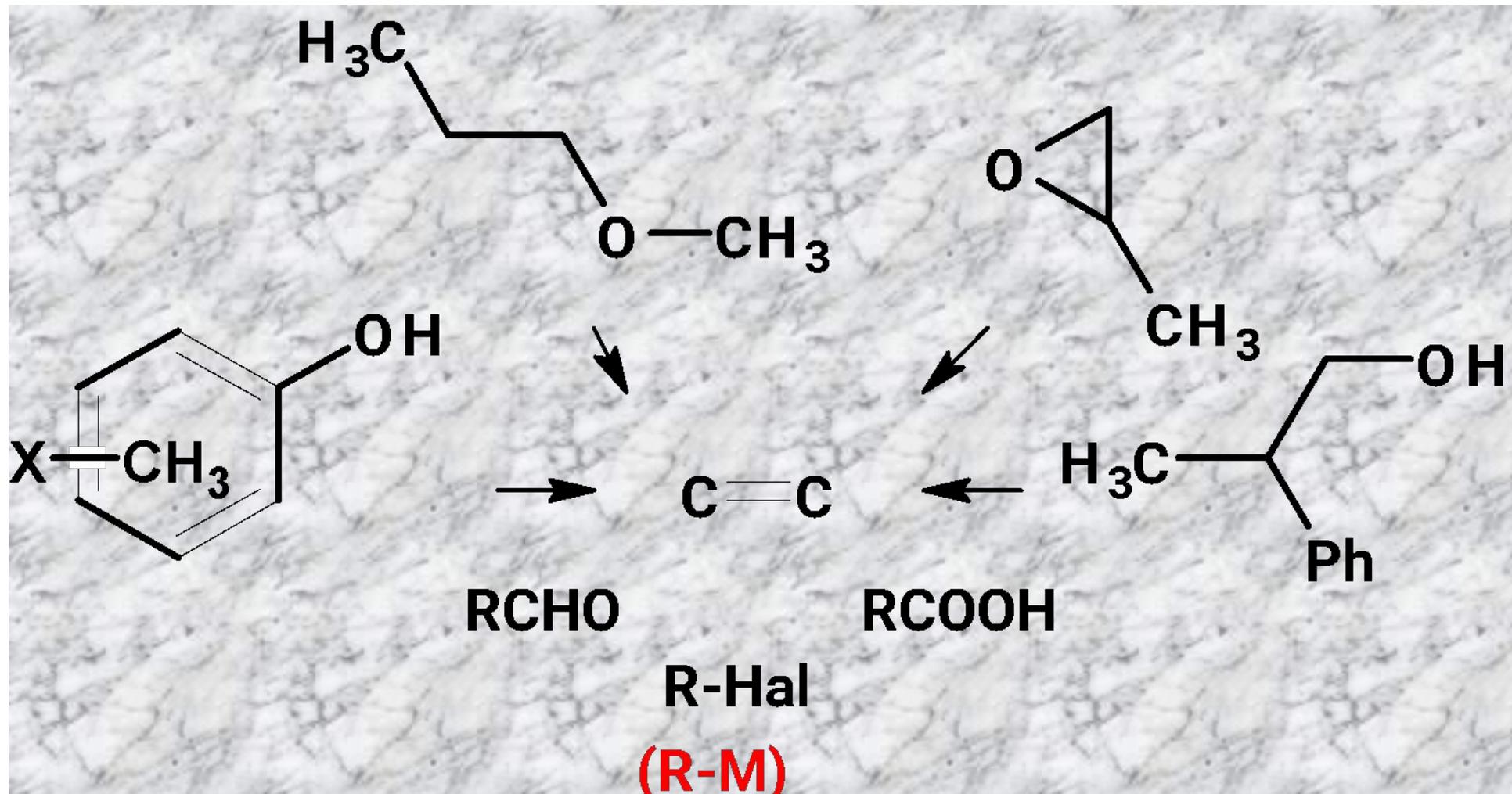
$\text{X} = \text{I, Br, (Cl), OTf, OPO(OR)}_2$

Ar—X

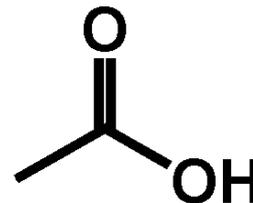
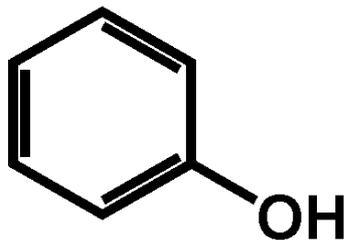
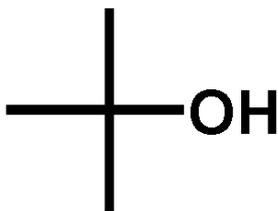
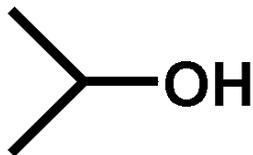
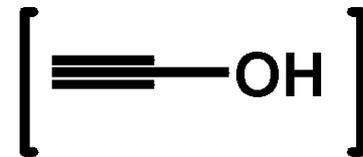
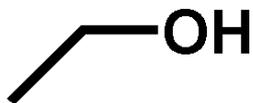


$\text{R}_F =$ per-fluoroalkyl

Оксипроизводные



Спирты и Фенолы (R=H)



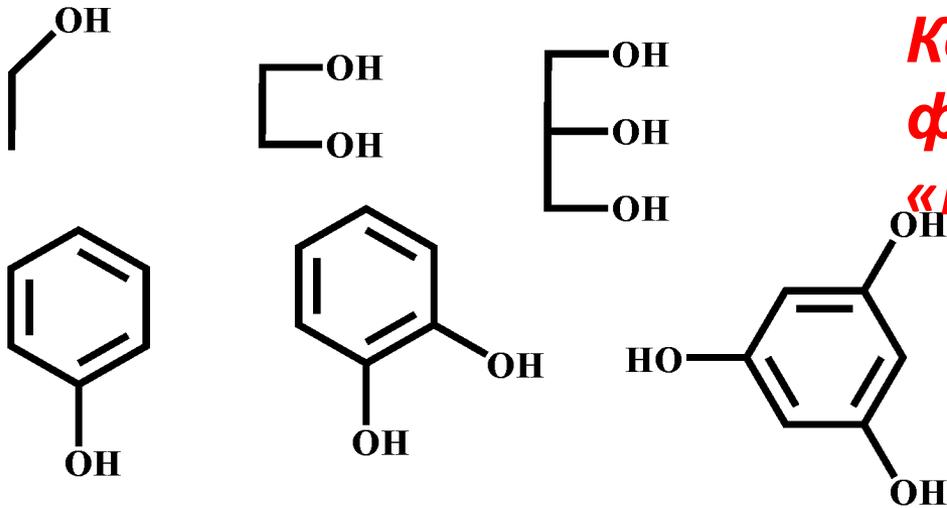
Полярность
(кислотность)

Полярность

Связи

Поляризуемость
Связи (нуклеофильность)

Спирты и Фенолы (R=H)



Количество функциональных групп - «многоатомность»

Длина связи, Å

C—H, 1,10

O—H, 0,96

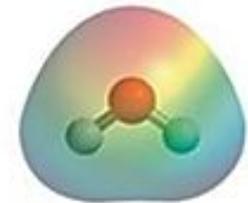
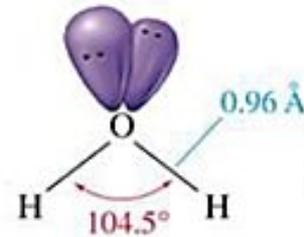
C—O, 1,43

Валентный угол

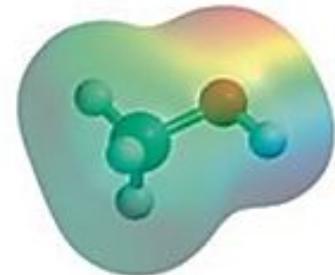
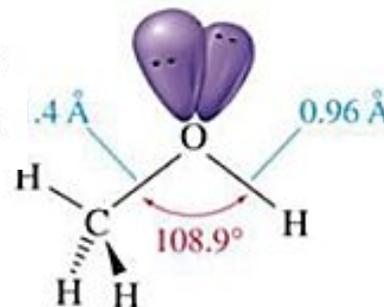
H—C—H, 109°

H—C—O, 110°

C—O—H, 109°



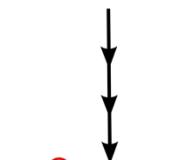
вода



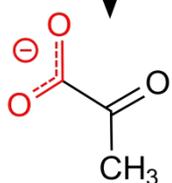
метанол

Низшие спирты (биосинтез и катаболизм E1510)

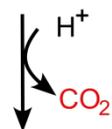
D-Glucose



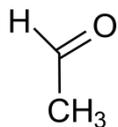
Glykolyse



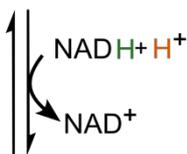
Pyruvat



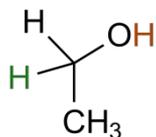
Pyruvat-decarboxylase



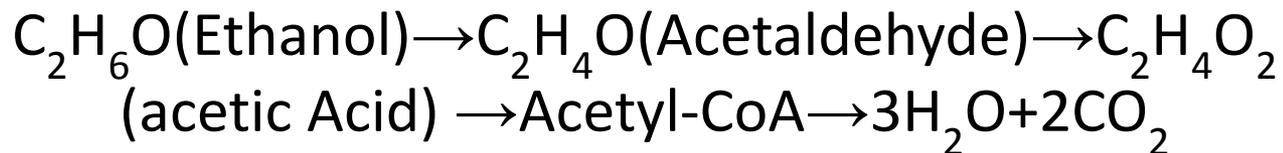
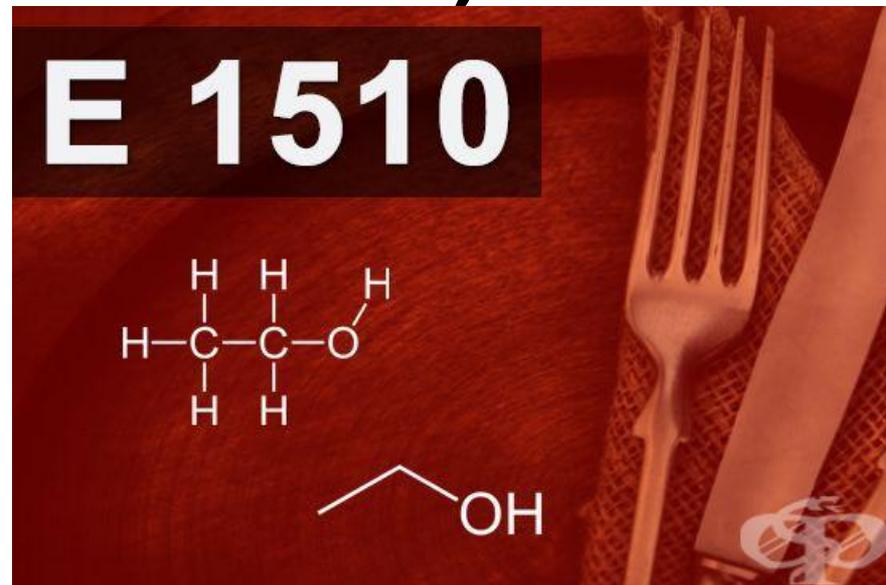
Acetaldehyd



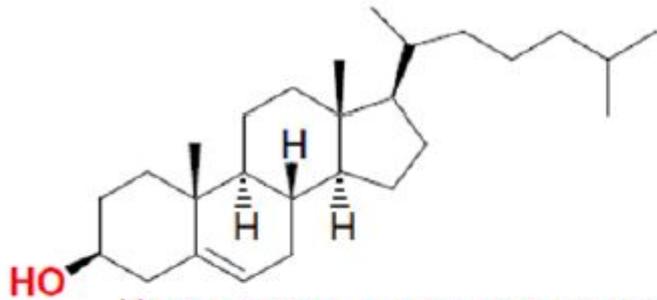
Alkohol-dehydrogenase



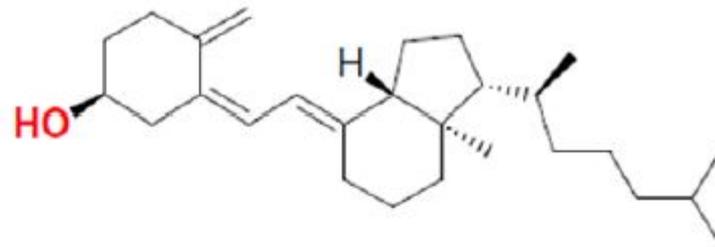
Ethanol



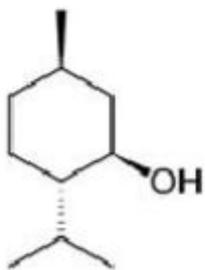
Спирты в биоценозе



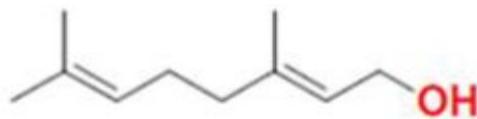
Холестерол - предшественник многих стероидов



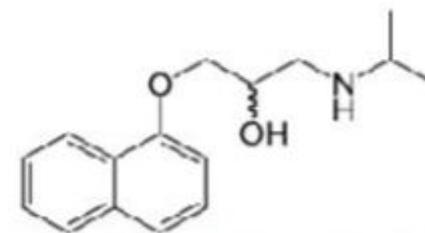
Холекальциферол (Витамин D₃) - регулятор кальциевого обмена
15 мкг - суточная норма для взрослого человека



Ментол - запах мяты



гераниол - запах герани и розы

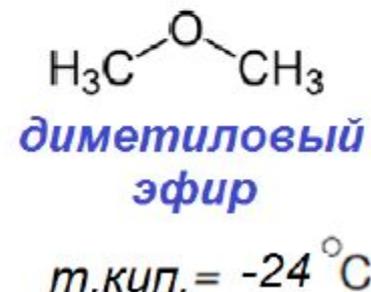
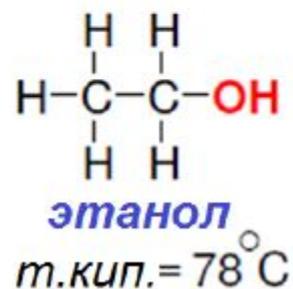
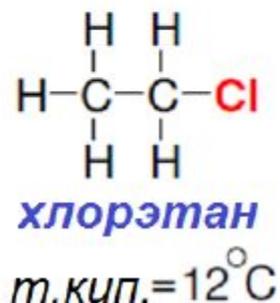
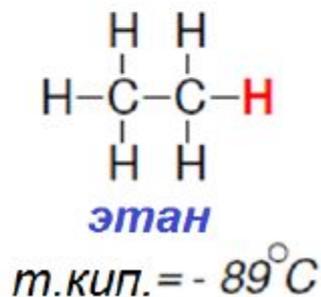


Пропранолол
β-блокатор

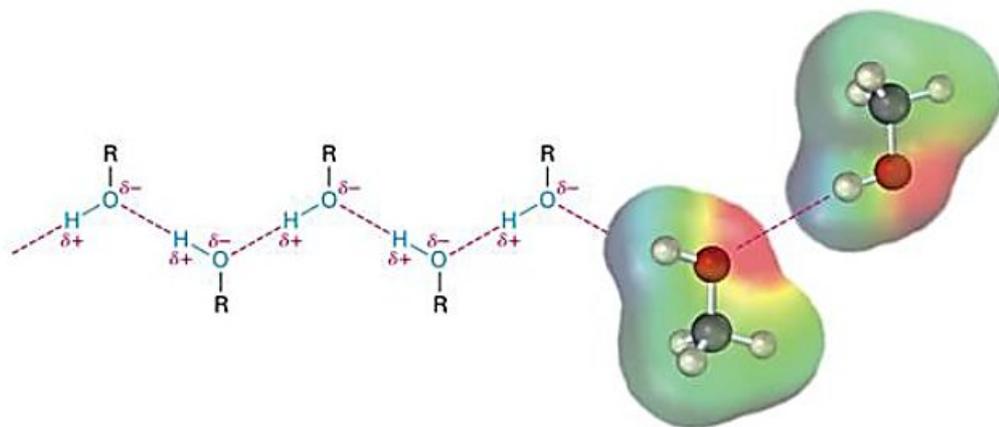
Спирты

Физические свойства спиртов

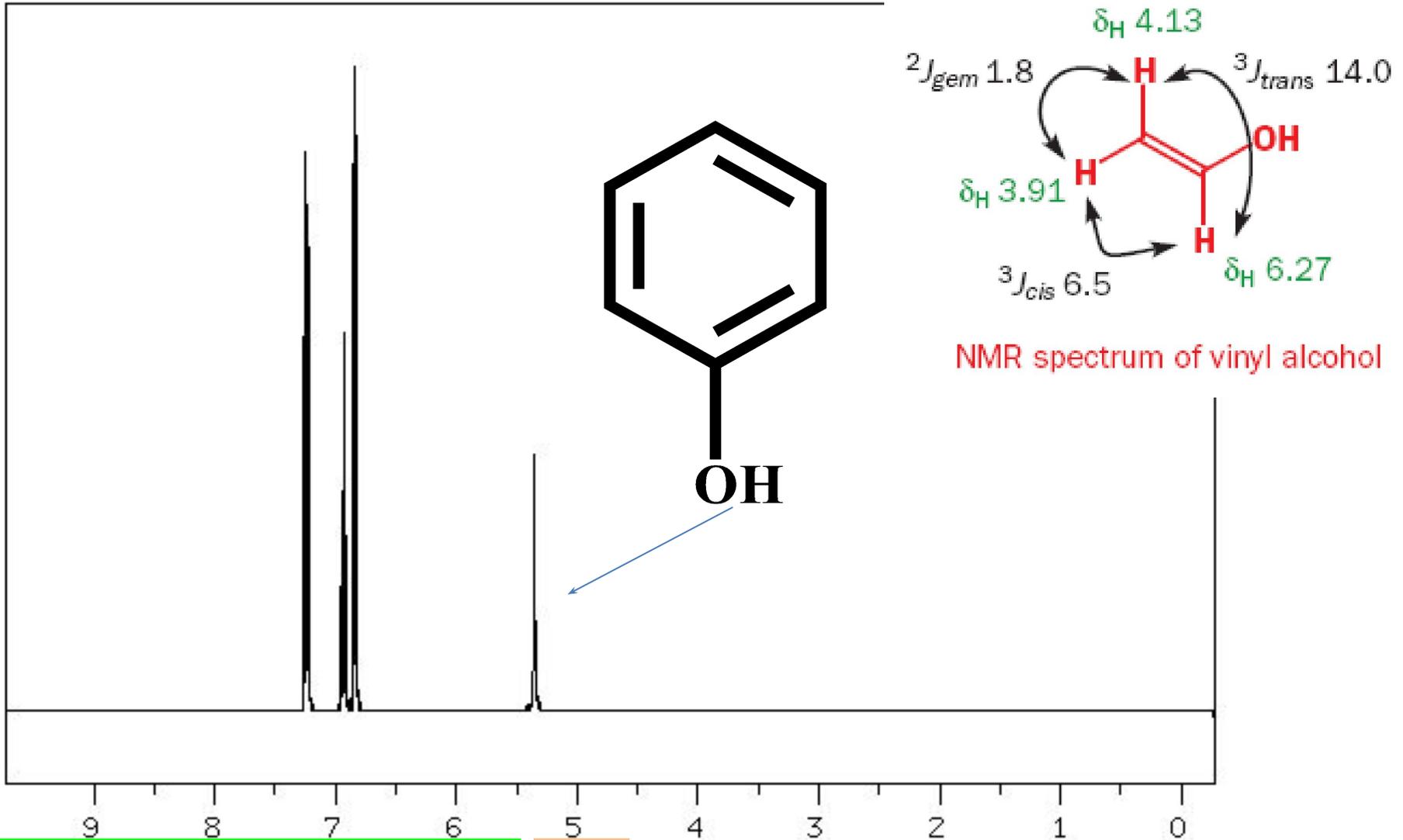
Аномально высокие температуры кипения.



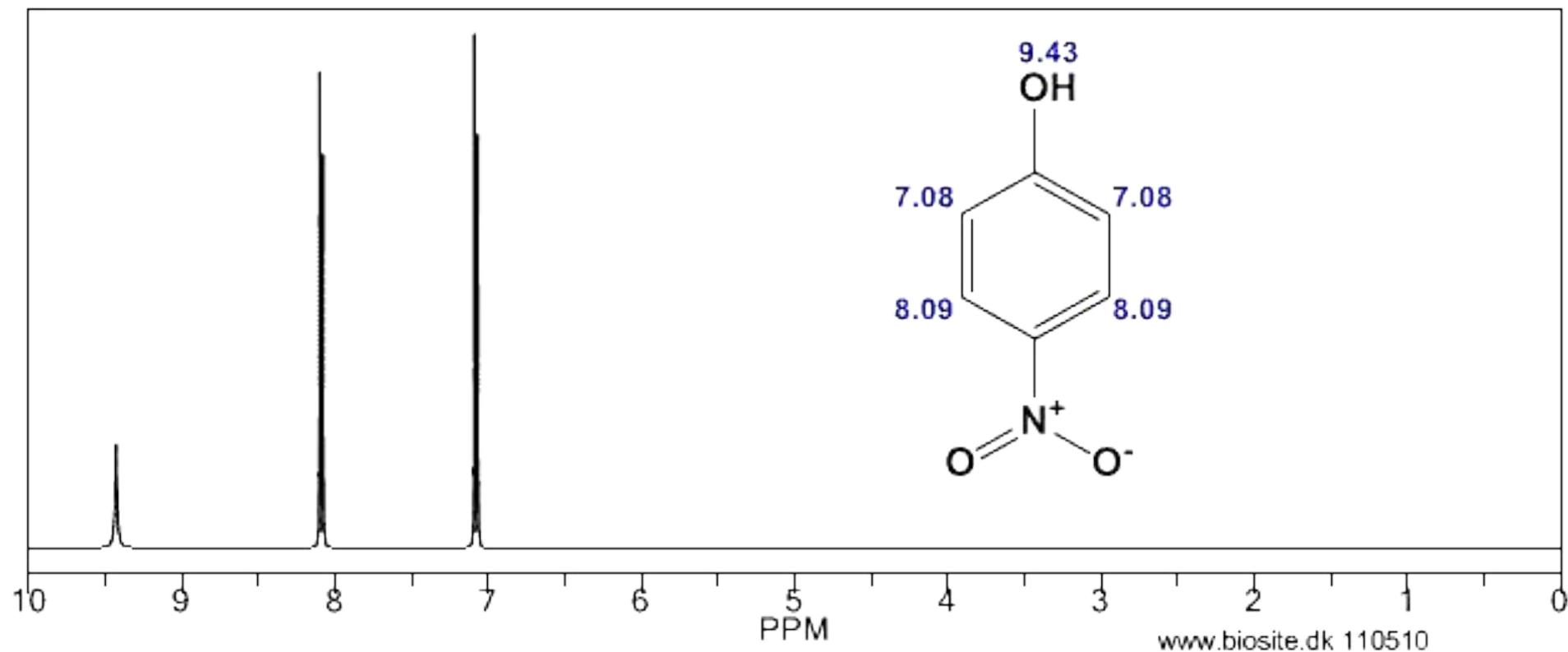
Водородные связи!



Спирты и Фенолы (R=H)

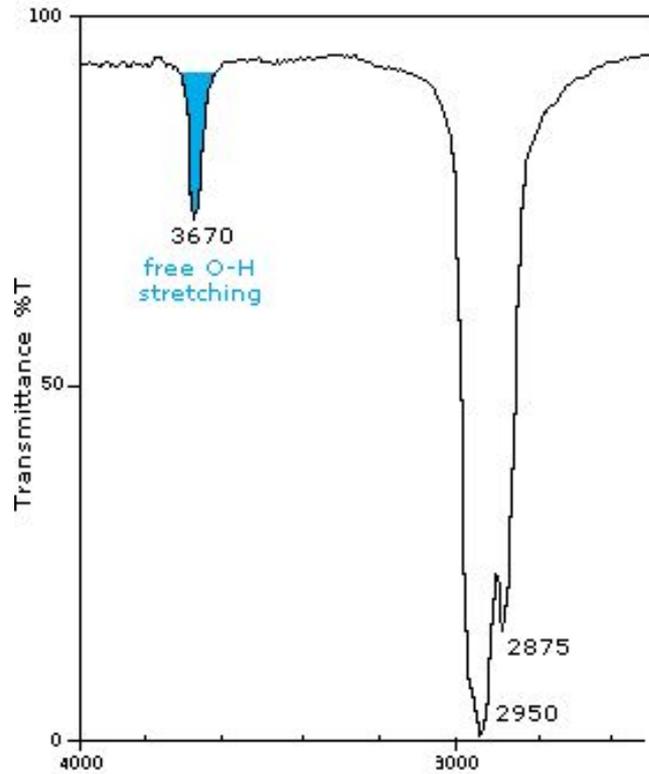


Спирты и Фенолы (R=H)

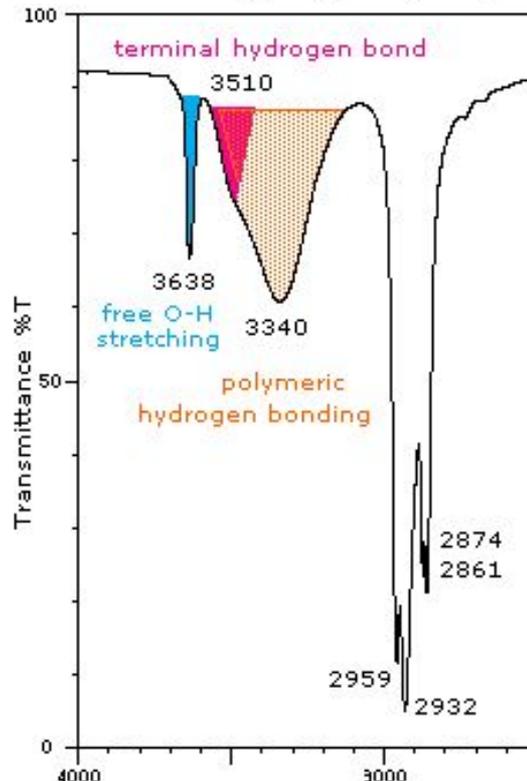


Спирты и Фенолы (R=H)

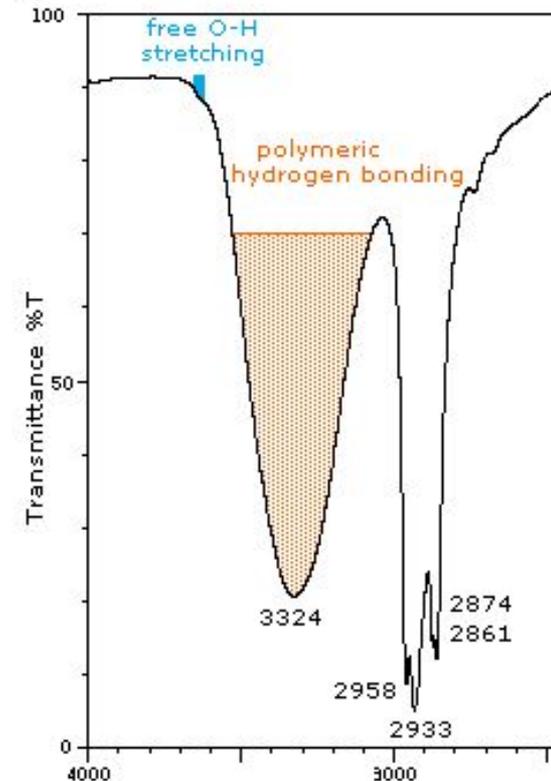
1-hexanol $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$



gas phase



CCl_4 solution (0.25 M)



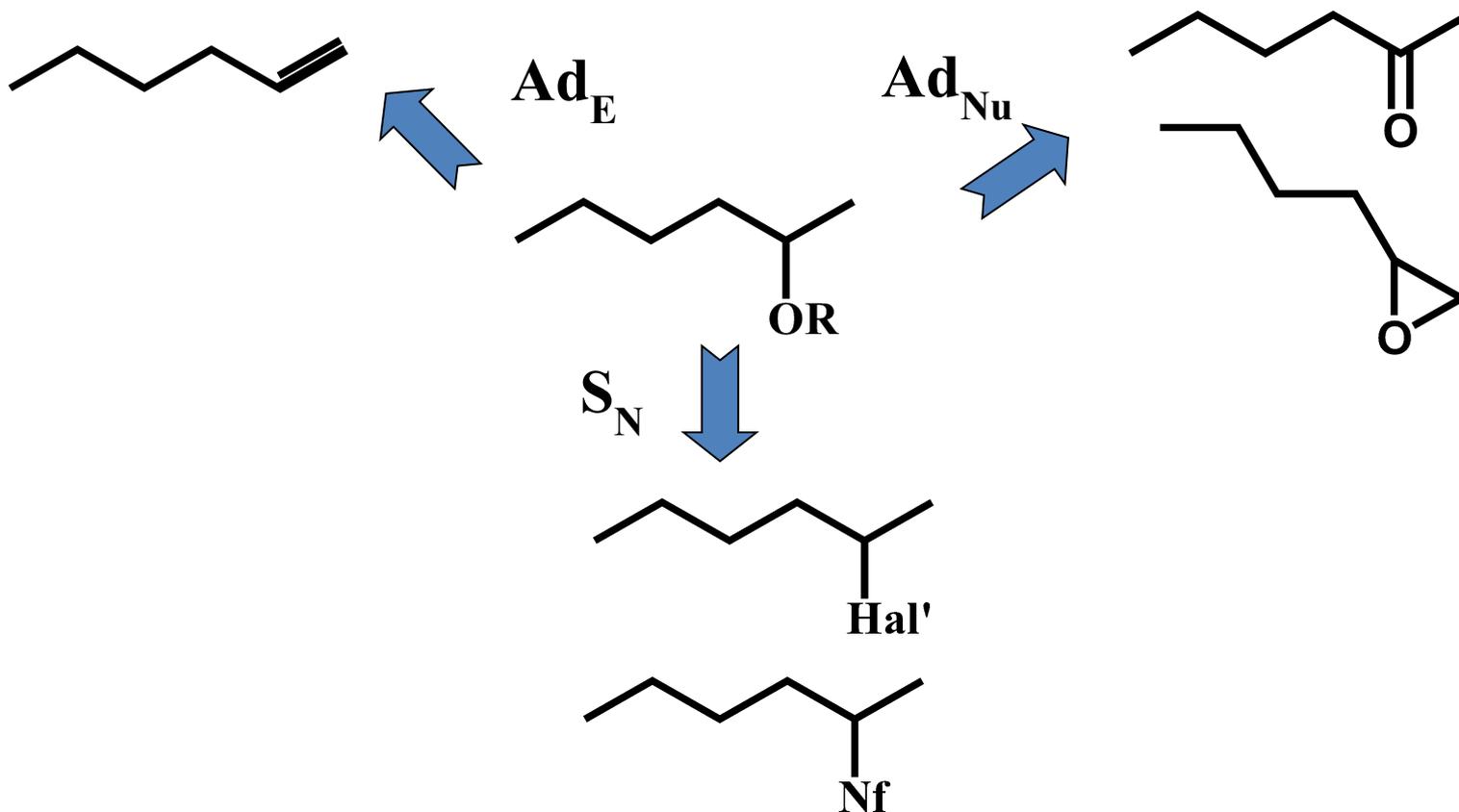
liquid film

$$\tilde{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{f(m_1+m_2)}{m_1 \cdot m_2}}$$

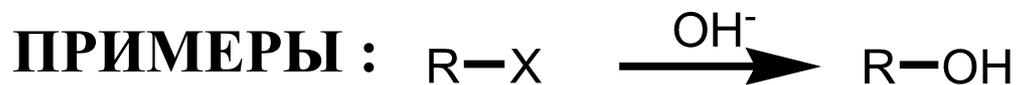
$\tilde{\nu}$ = frequency in cm^{-1}
 f = the force constant
 c = the velocity of light

Оксипроизводные ПЛ

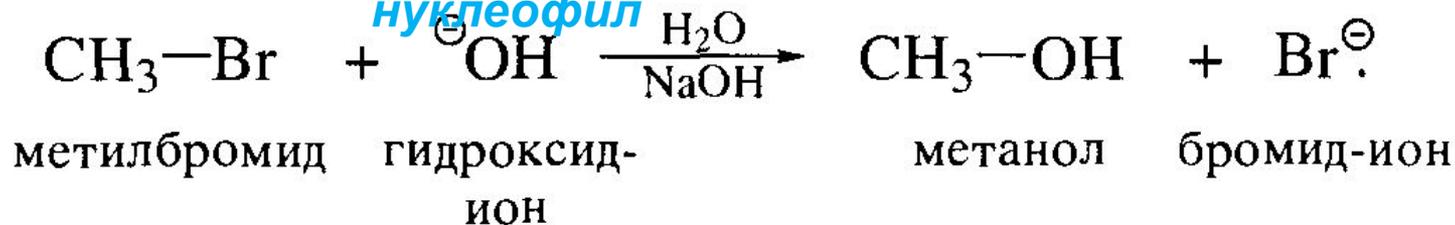
Подходы к синтезу



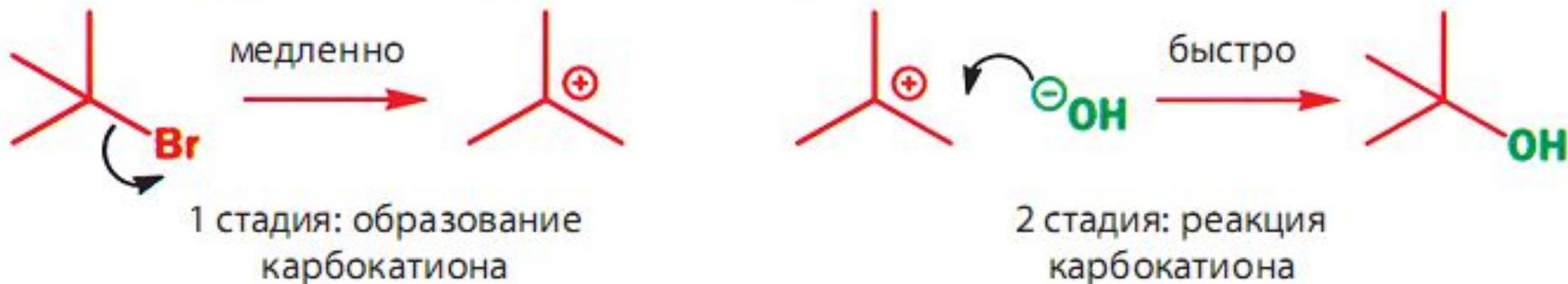
Спирты ПЛ



Механизм S_N2 **сильный нуклеофил**

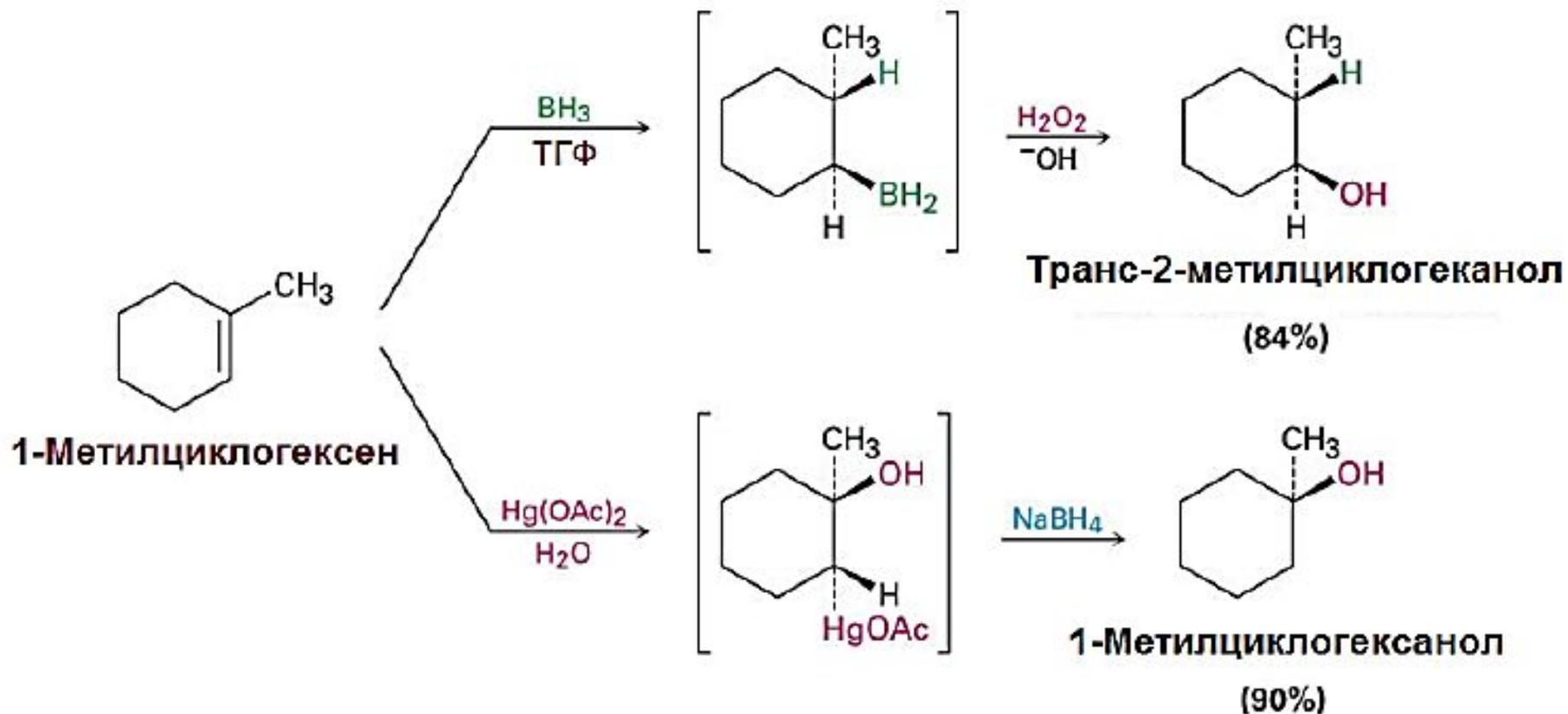


Механизм S_N1 : реакция $t-BuBr$ с гидроксид-ионом



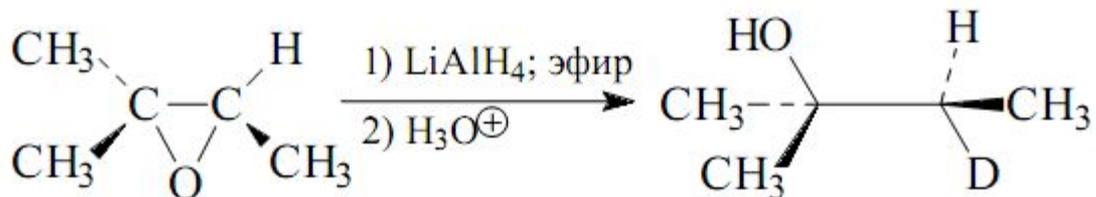
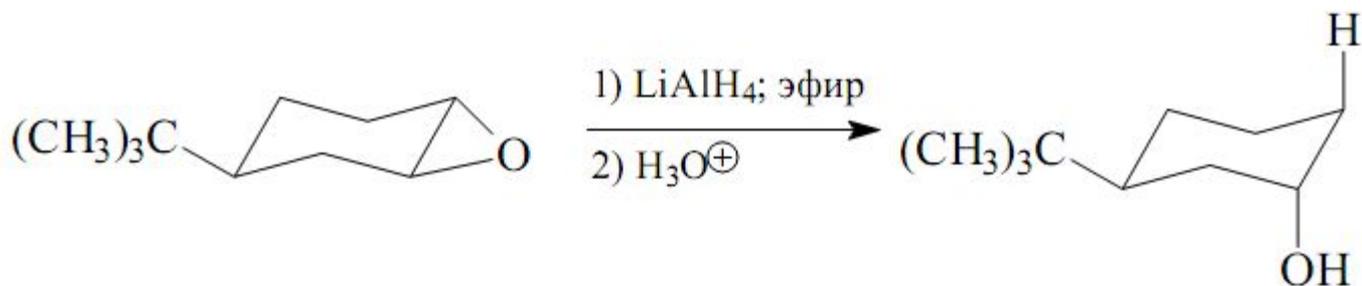
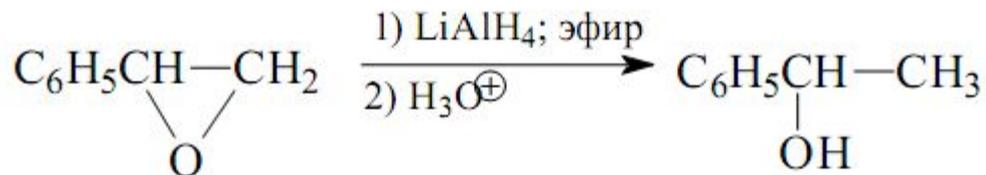
Спирты ПЛ

ПРИМЕРЫ Ad_E 2 :



Спирты ПЛ

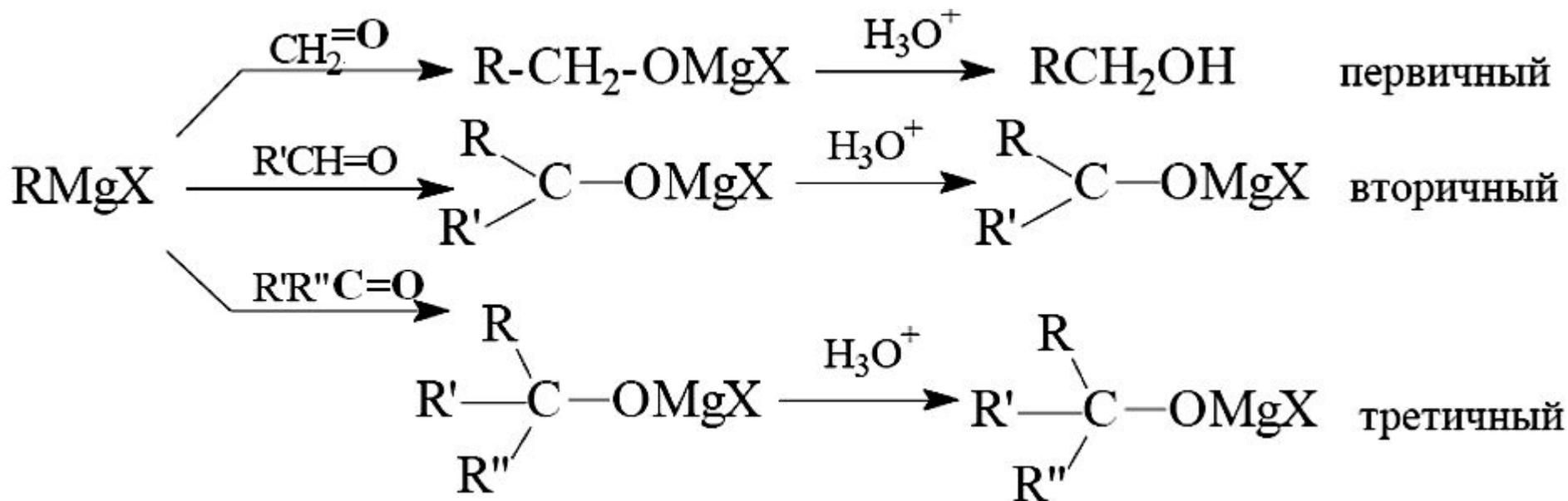
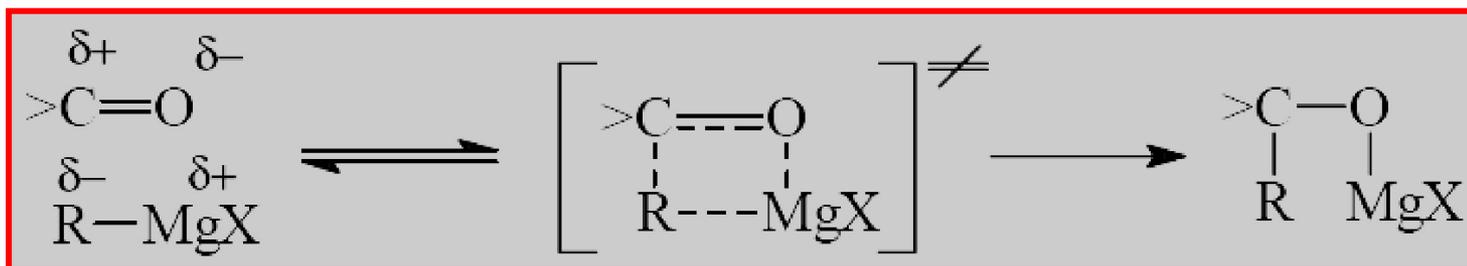
ПРИМЕРЫ S_N :



Спирты ПЛ

ПРИМЕРЫ Ad_{Nu} :

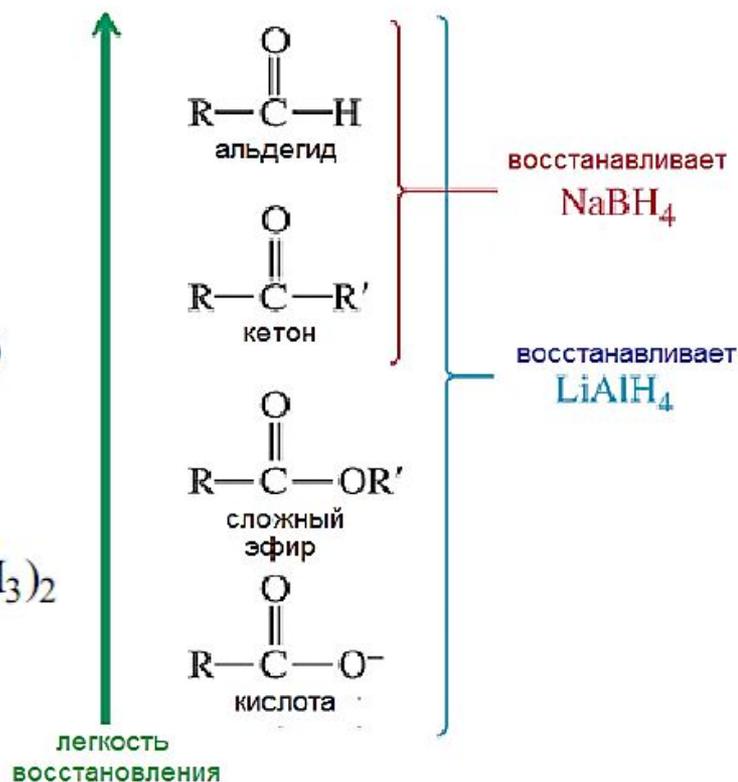
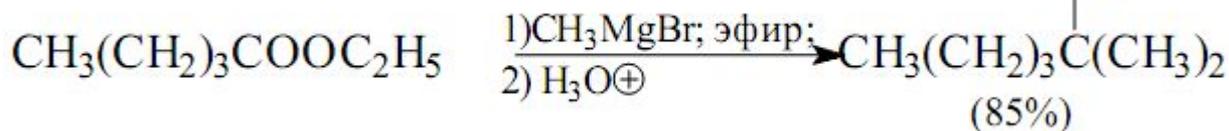
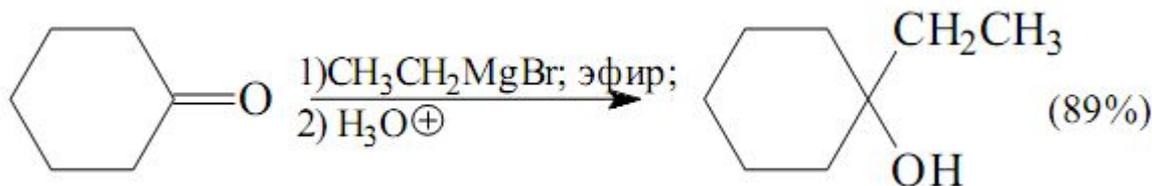
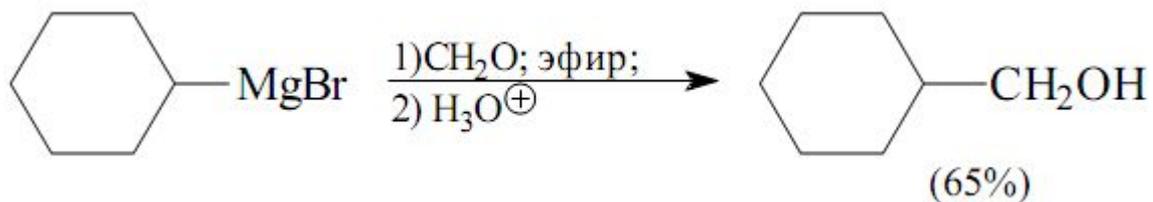
Реакция с карбонильными соединениями



Спирты ПЛ

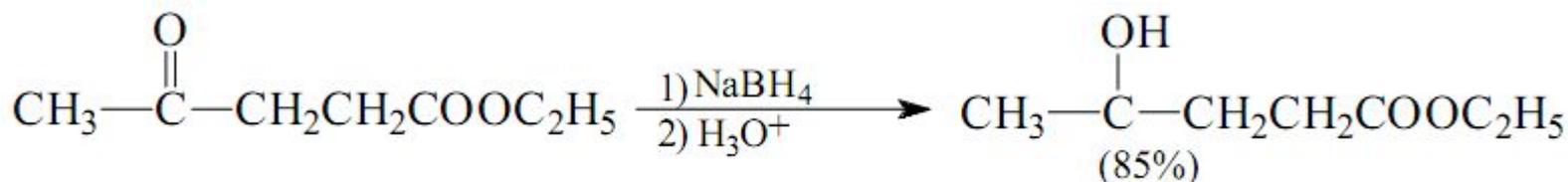
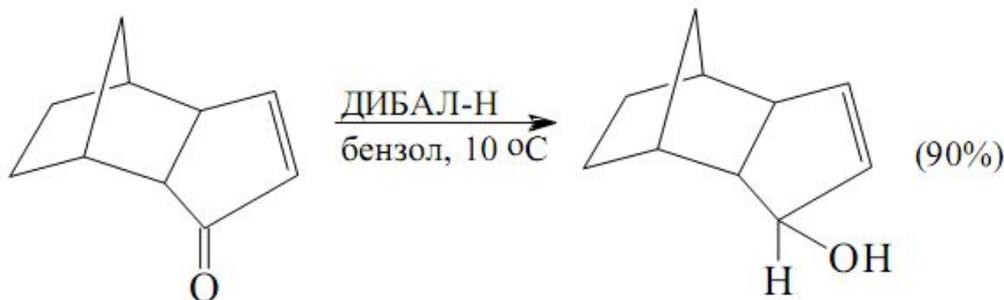
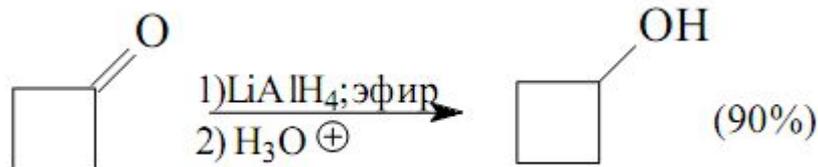
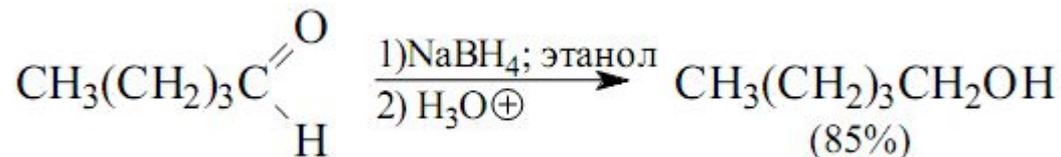
ПРИМЕРЫ Ad_{Nu} :

Реакция с карбонильными соединениями



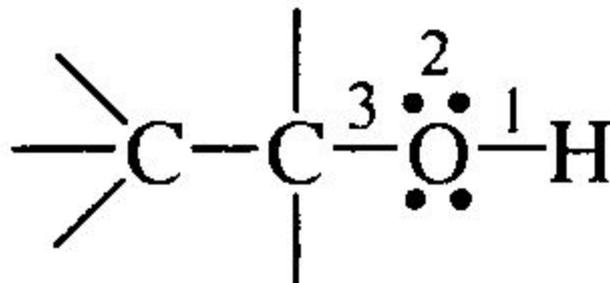
Спирты ПЛ

ПРИМЕРЫ Ad_{Nu} :



этиловый эфир γ -окси-
валериановой кислоты

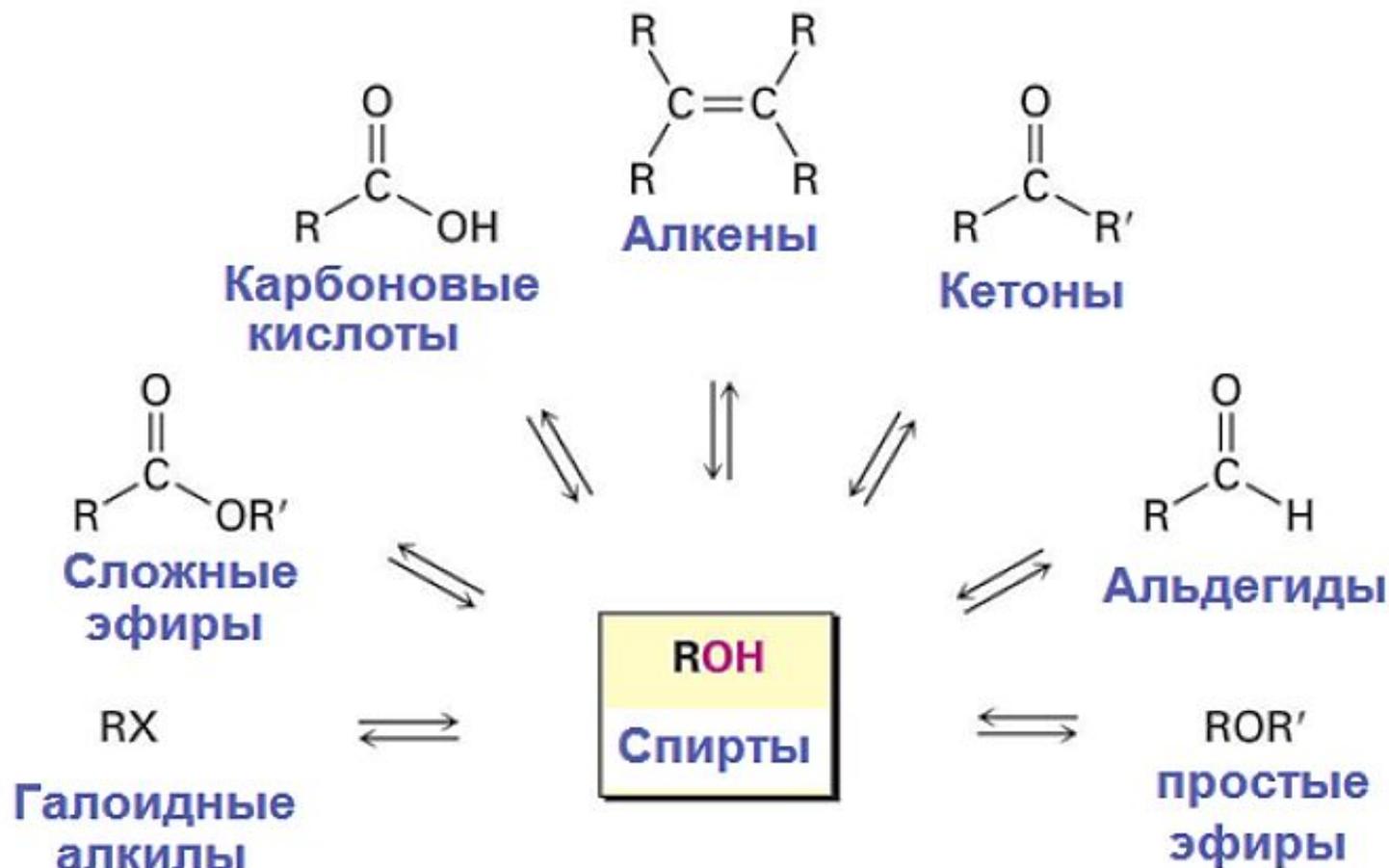
Спирты и Фенолы (R=H), ХС



- 1) O–H-связь: реакции с разрывом O–H-связи определяют кислотность спирта;
- 2) НЭП атома кислорода определяет основность и нуклеофильность молекулы спирта;
- 3) C–O-связь: разрыв C–O-связи характерен для реакций нуклеофильного замещения и β -элиминирования.

Спирты ХС

Взаимопревращения функциональных групп с участием спиртов:

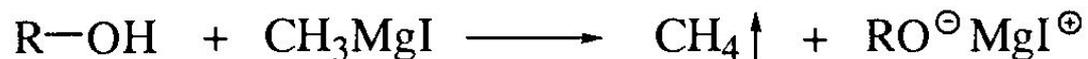
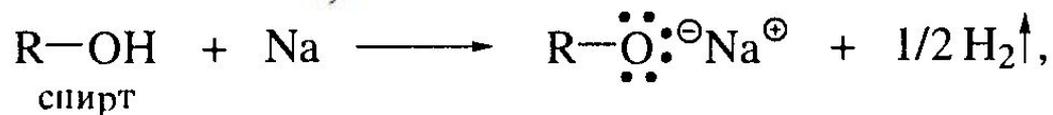


Спирты ХС

Кислотность спиртов в водном растворе

22

ROH	pK _a .
(CH ₃) ₃ C-OH	18,0
(CH ₃) ₂ CHOH	17,1
CH ₃ CH ₂ OH	15,9
CH ₃ OH	15,5
HOH	15,7
ClCH ₂ CH ₂ OH	14,3
FCH ₂ CH ₂ OH	13,9
CF ₃ CH ₂ OH	12,4
CF ₃ CH ₂ CH ₂ OH	14,6
CF ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	15,4
(CF ₃) ₃ COH	5,4

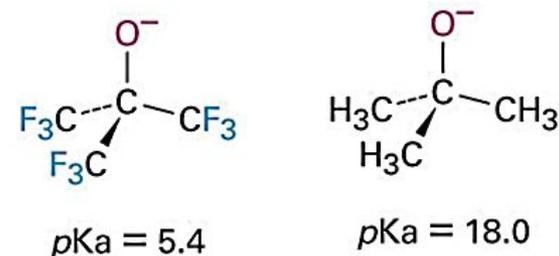


Спирты, Фенолы ХС

Спирты – слабые кислоты

Соединение	pK _a
(CH ₃) ₃ COH	18.00
CH ₃ CH ₂ OH	16.00
H ₂ O	15.74
CH ₃ OH	15.54
CF ₃ CH ₂ OH	12.43
<i>п</i> -аминофенол	10.46
CH ₃ SH	10.3
<i>п</i> -метилфенол	10.17
фенол	9.89
<i>п</i> -хлорфенол	9.38
<i>п</i> -нитрофенол	7.15

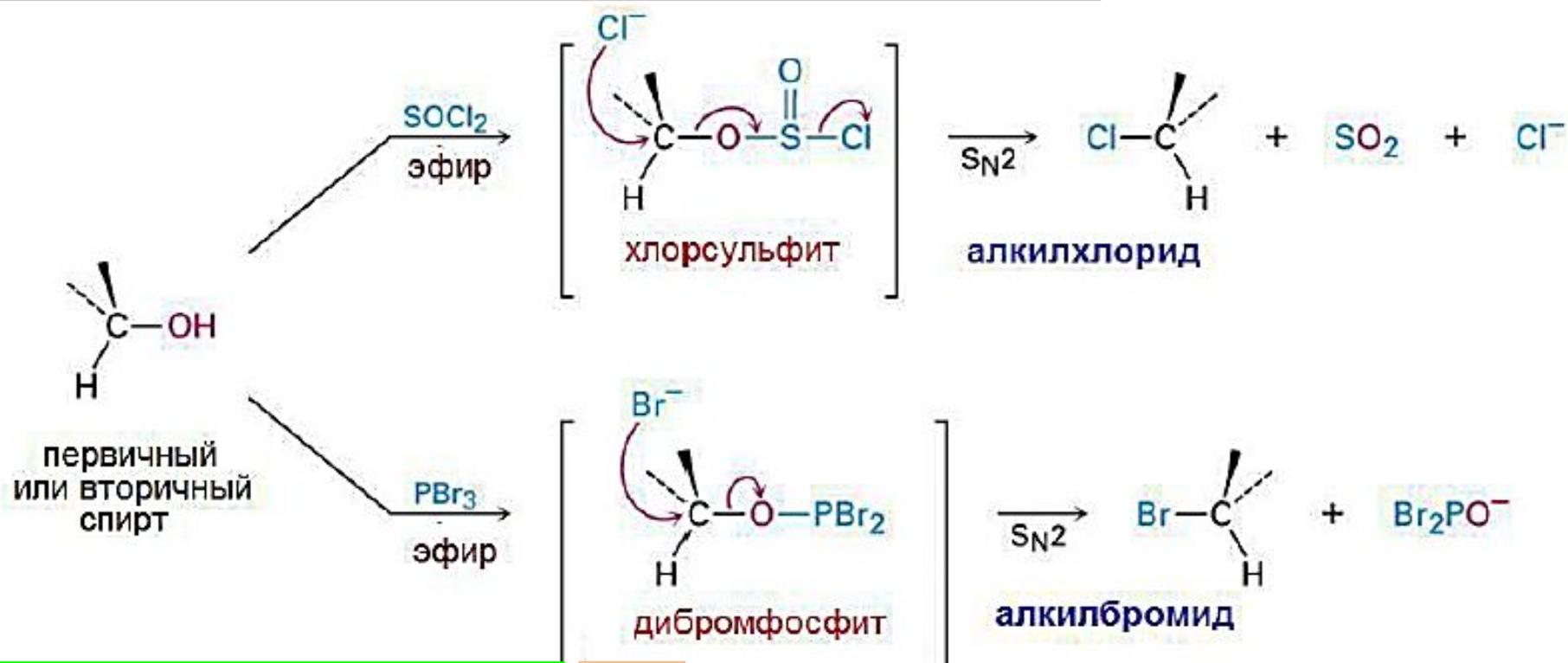
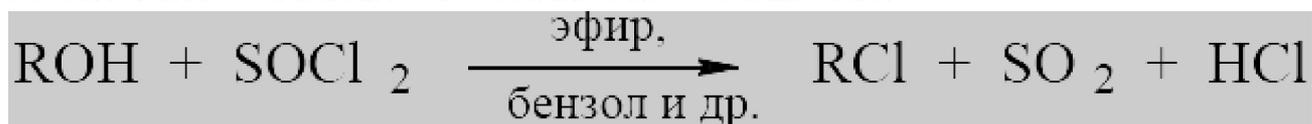
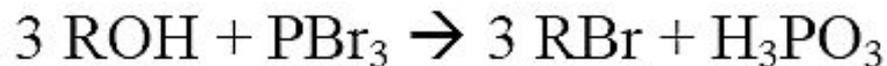
↑ **Более слабые кислоты**
↓ **Более сильные кислоты**



Электроноакцепторы
стабилизируют
алкоксид-ион и понижают pK_a

Спирты ХС

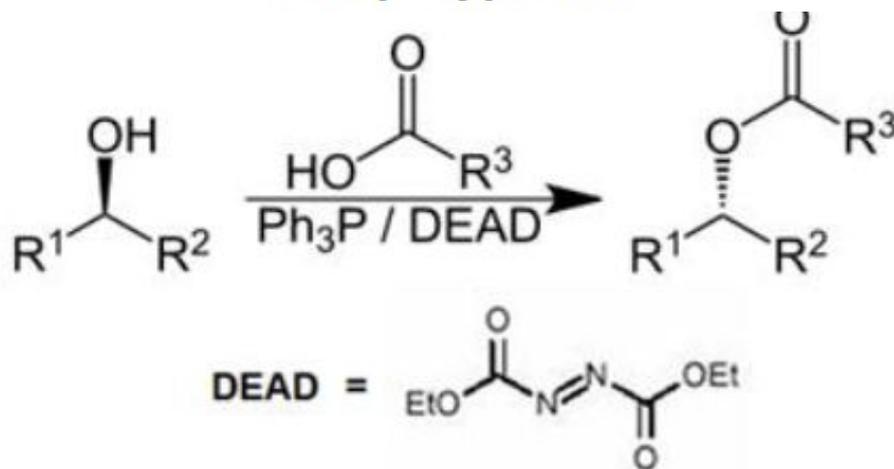
Замена ОН группы на галоген – реакции нуклеофильного замещения



Спирты ХС

Реакция Мицунобу

Превращение первичных и вторичных спиртов в сложные эфиры с полным обращением конфигурации

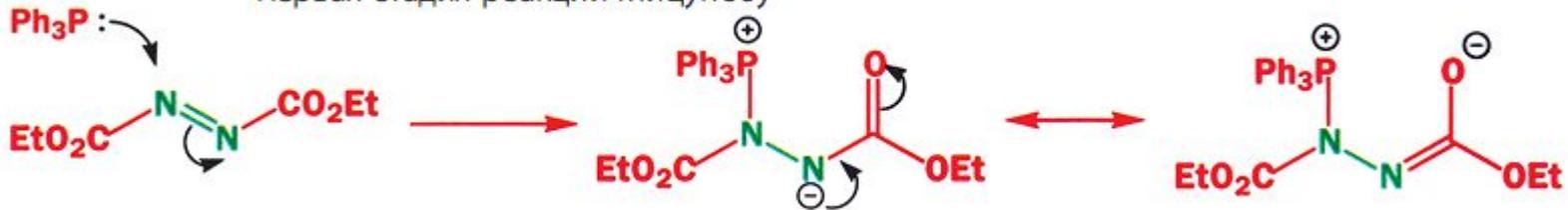


\oplus
 $ROP(C_6H_5)_3$ - ключевой интермедиат

Спирты ХС

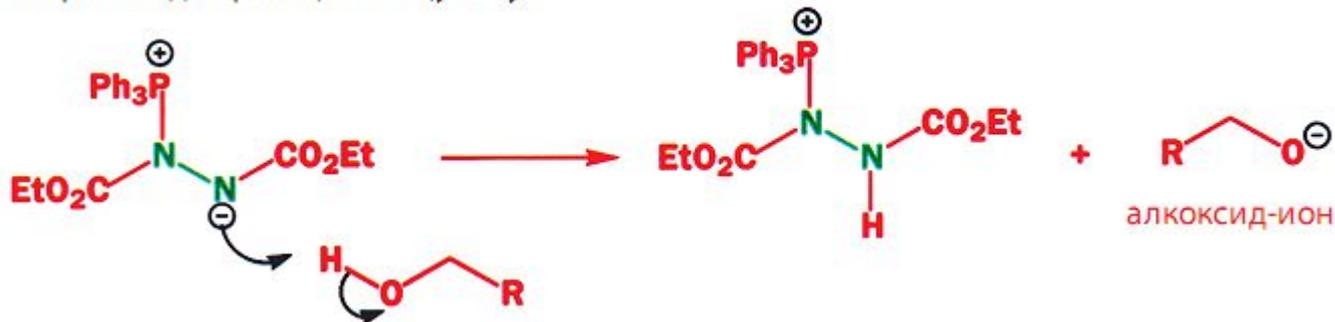
Реакция Мицунобу

Первая стадия реакции Мицунобу



стабилизация анионного центра на атоме азота сложноэфирной группой

Вторая стадия реакции Мицунобу

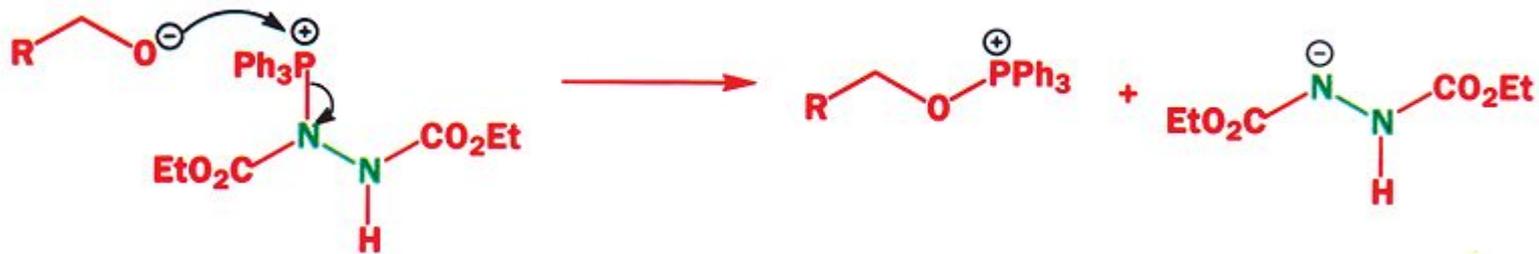


алкоксид-ион

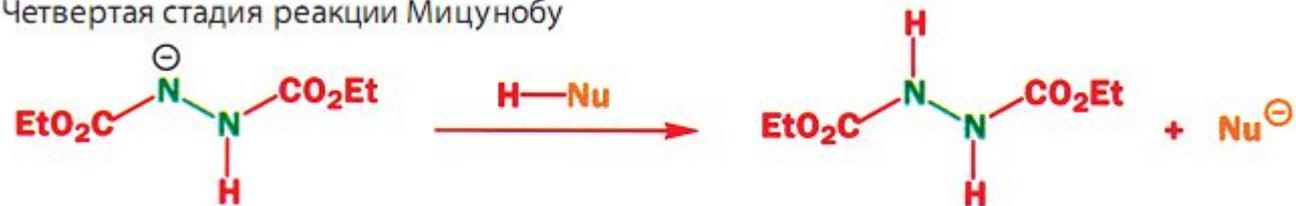
Спирты ХС

Реакция Мицунобу

Третья стадия реакции Мицунобу



Четвертая стадия реакции Мицунобу



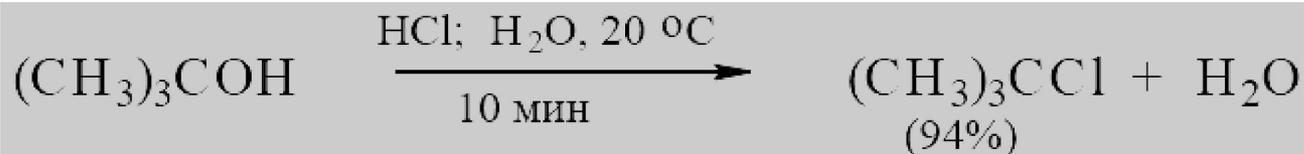
Спирты ХС

Реакция Мицунобу

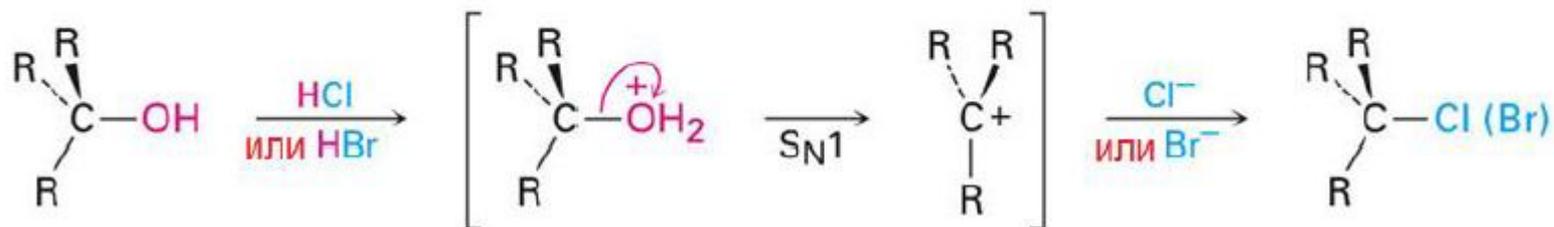
Пятая стадия реакции Мицунобу



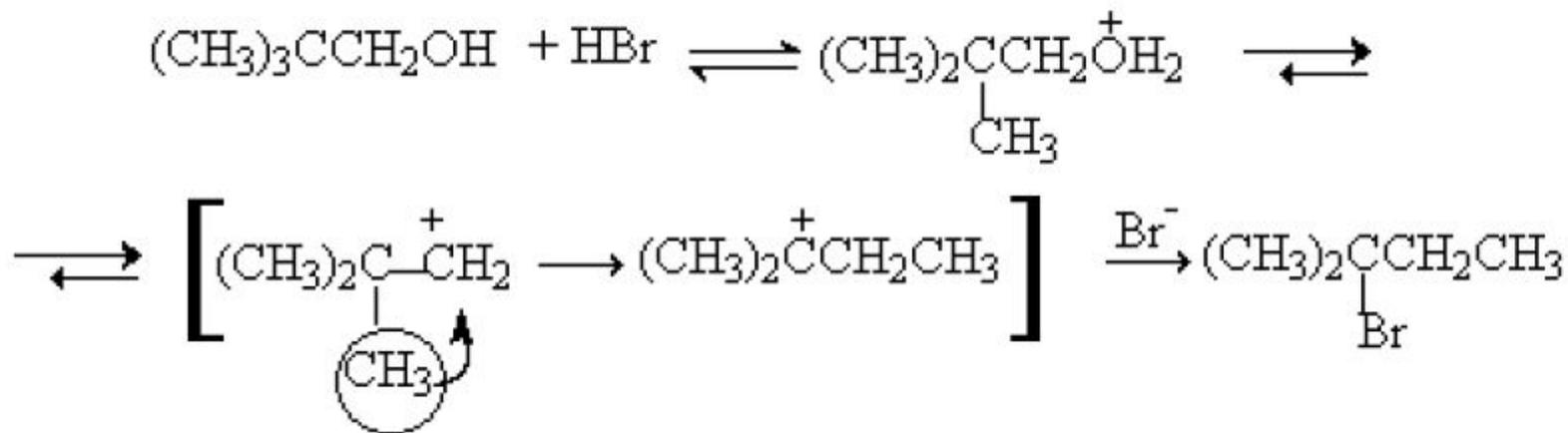
Спирты ХС



Третичные спирты реагируют по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$:



Внимание! Возможны скелетные перегруппировки!



Спирты ХС

Замещение гидроксильной группы в спиртах на галоген

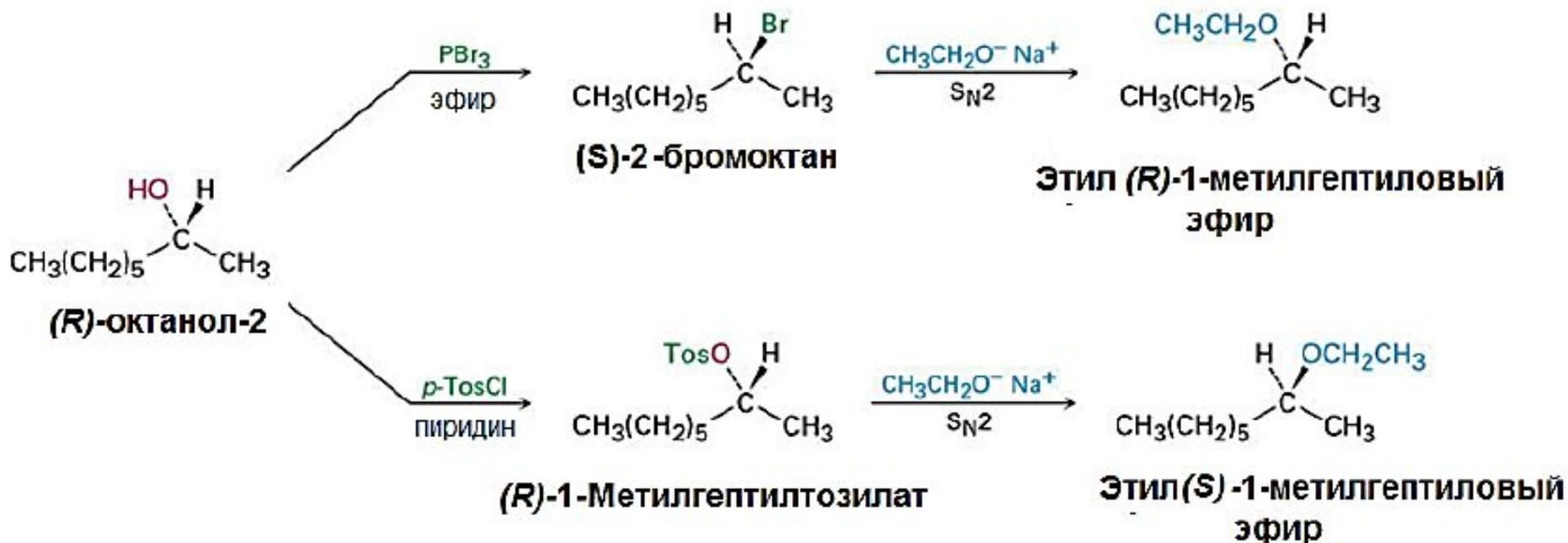
Реагенты	Спирты		
	первичные	вторичные	третичные
HCl (конц.)	—	—	+
HCl (конц.) + HCl(г.); $t, ^\circ\text{C}$	—	+	+
1) $\text{ZnCl}_2(\text{BF}_3)$; 2) HCl; $t, ^\circ\text{C}$	+	**	**
PCl_3	*	**	+
PCl_5 или POCl_3	+	+	+
SOCl_2	*	*	+
SOCl_2 + пиридин	+	+	+
HBr (конц.) или HBr(г.); $t, ^\circ\text{C}$	+	+	+
1) H_2SO_4 (конц.); 2) KBr	+	**	**
PBr_3 или PBr_2	+	+	+
$\text{P} + \text{Br}_2$	+	+	+
1) SO_2Cl_2 ; 2) KI	+	+	**
$\text{P} + \text{I}_2$	+	+	+

Примечание: «—» означает, что реакция не идет; «+» — реакция имеет место; * — образование соответствующего эфира минеральной кислоты; ** — преобладает дегидратация спирта с образованием соответствующего алкена

Спирты ХС

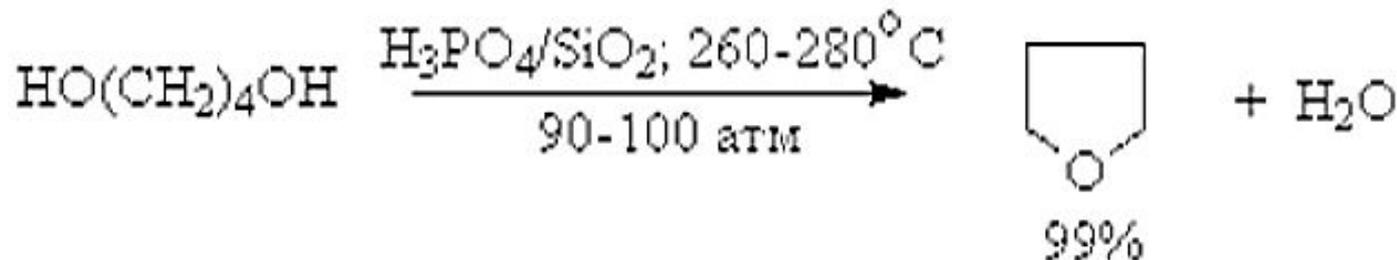
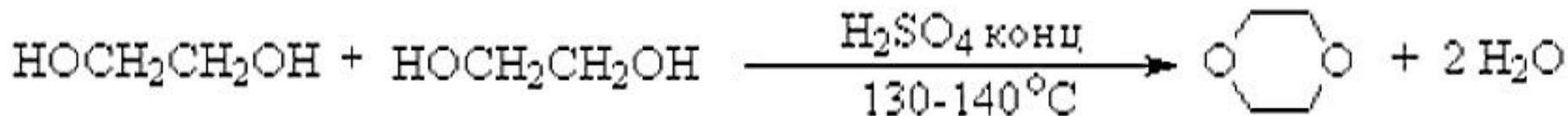
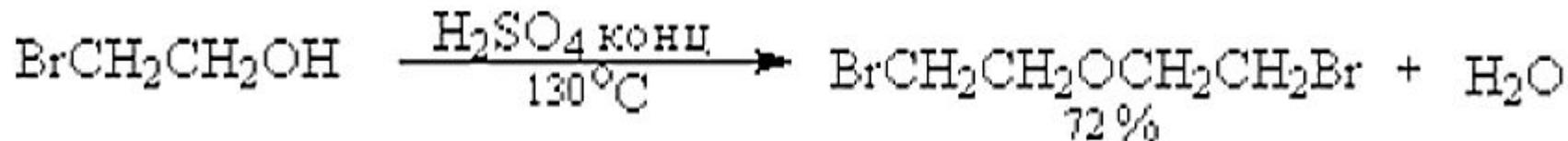
Получение простых эфиров (реакция Вильямсона).

Взаимодействие алкоголятов спиртов с алкилгалогенидами или их эквивалентами:



Спирты ХС

Получение простых эфиров в условиях катализа кислотами.

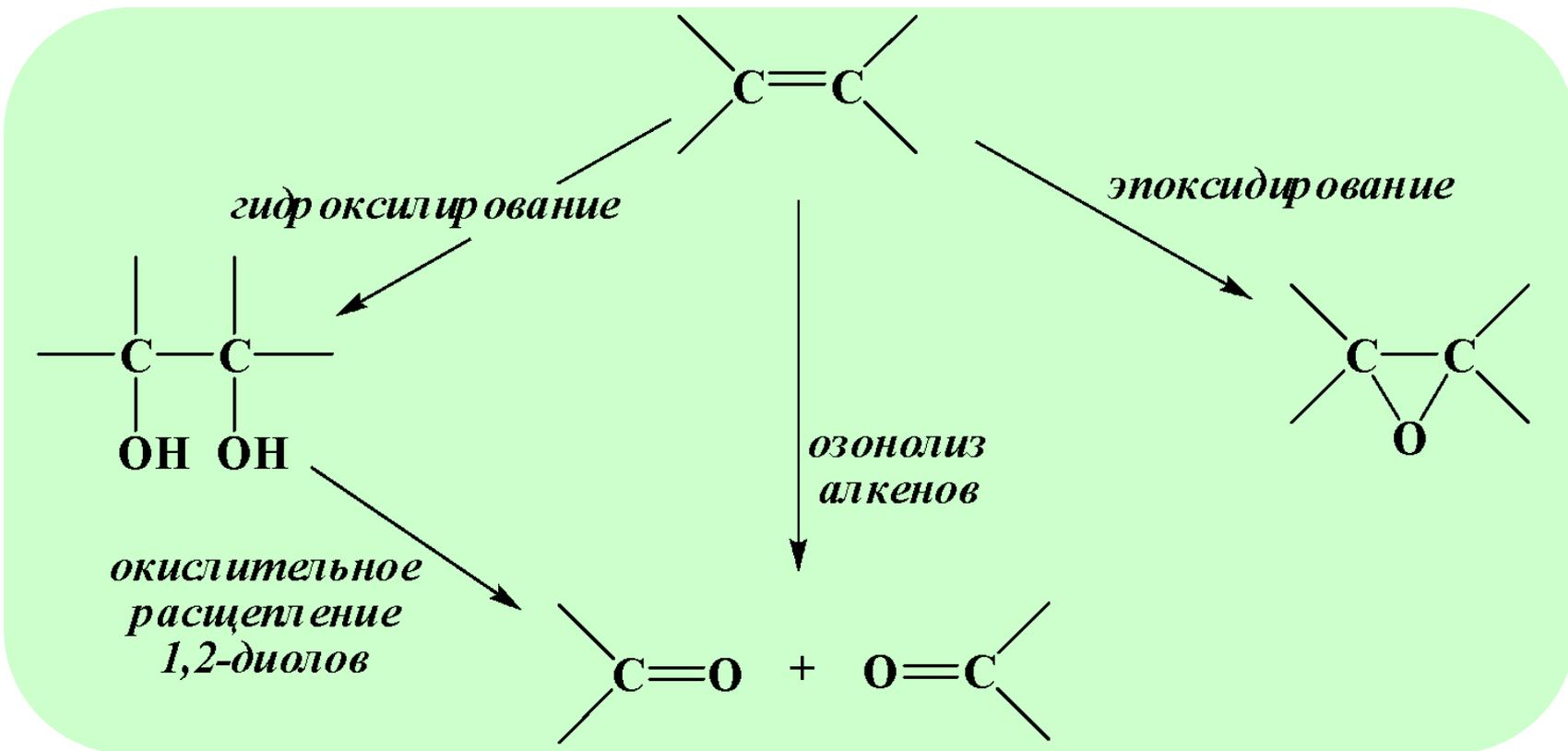
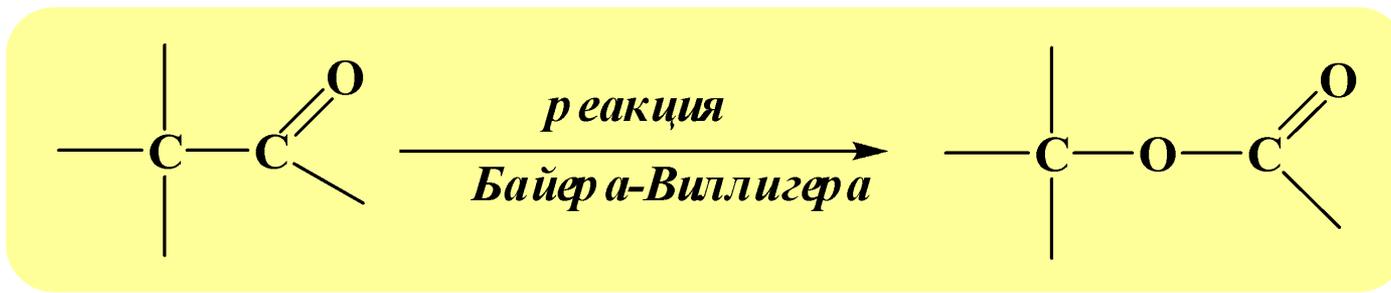


Третичные спирты дегидратируются очень легко.



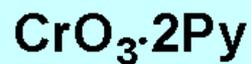
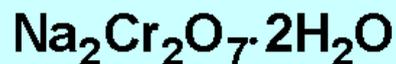
основной продукт

Реакции окисления, в которых происходит разрыв связей C-C



Окислители

Соединения Cr(VI):



реагенты Саретта
и Коллинза

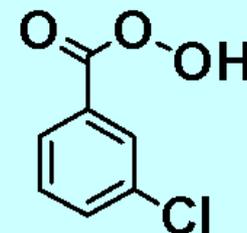
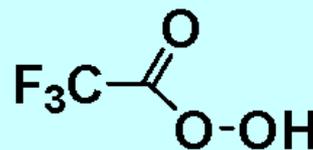
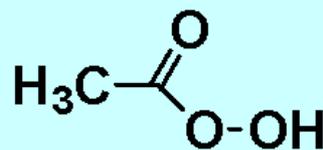


хлорохромат пиридиния,
реагент Кори (**PCC**)

Другие неорганические окислители:

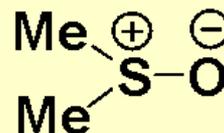
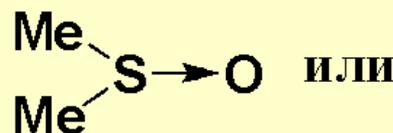


Перокси-соединения:



m-хлорнадбензойная
кислота (**MCPBA**)

Диметилсульфоксид:



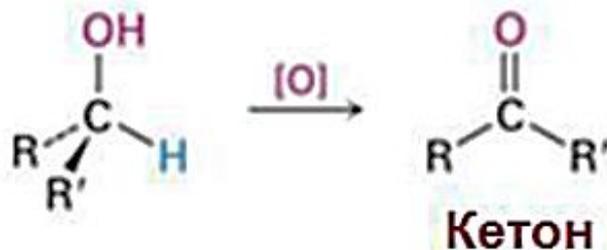
Спирты ХС

Окисление спиртов.

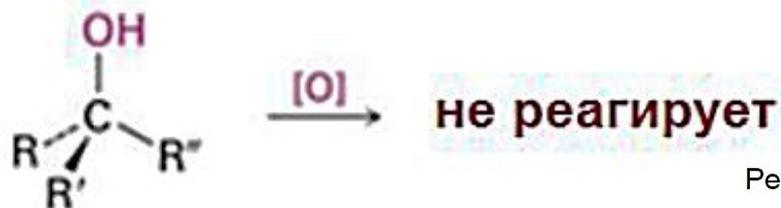
Первичный спирт



Вторичный спирт



Третичный спирт

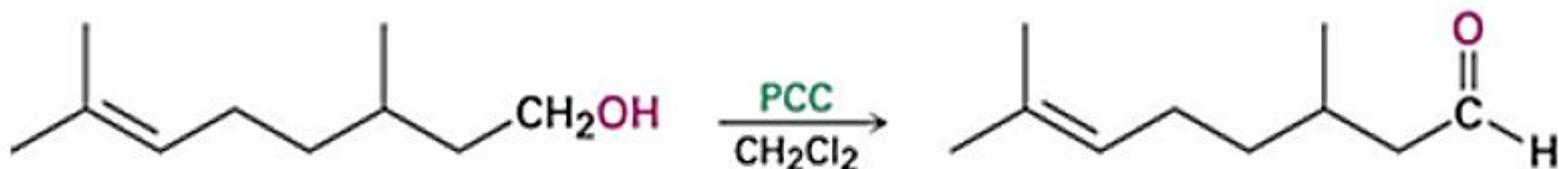


Реагент Саррета-Коллинза - $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$

Реагент Кори (PPC) - $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+\text{H}^-\text{CrO}_3\text{Cl}^-$ (при $25^\circ - 30^\circ\text{C}$)

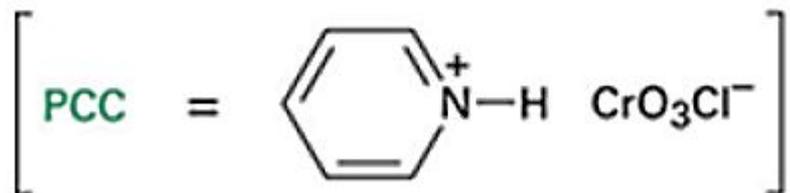
Растворитель - CH_2Cl_2

Спирты ХС



Цитронеллол
(розовое масло)

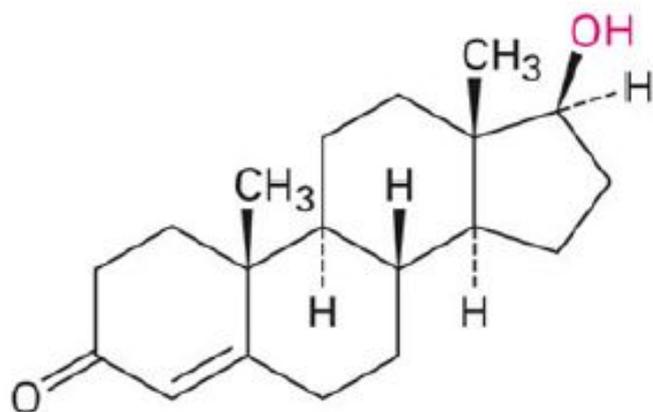
Цитронеллаль (82%)



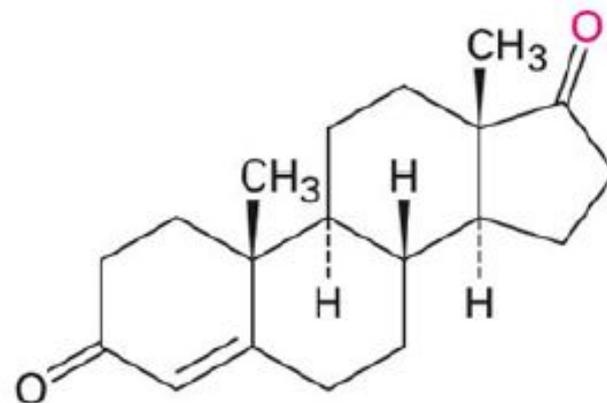
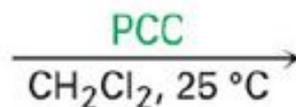
Реактив Джонса ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ в ацетоне)- окисление первичных спиртов до карбоновых кислот и вторичных спиртов до кетонов.

Спирты ХС

Для окисления вторичных спиртов в кетоны можно использовать раствор $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в уксусной кислоте, но для «чувствительных» субстратов применяют PCC.



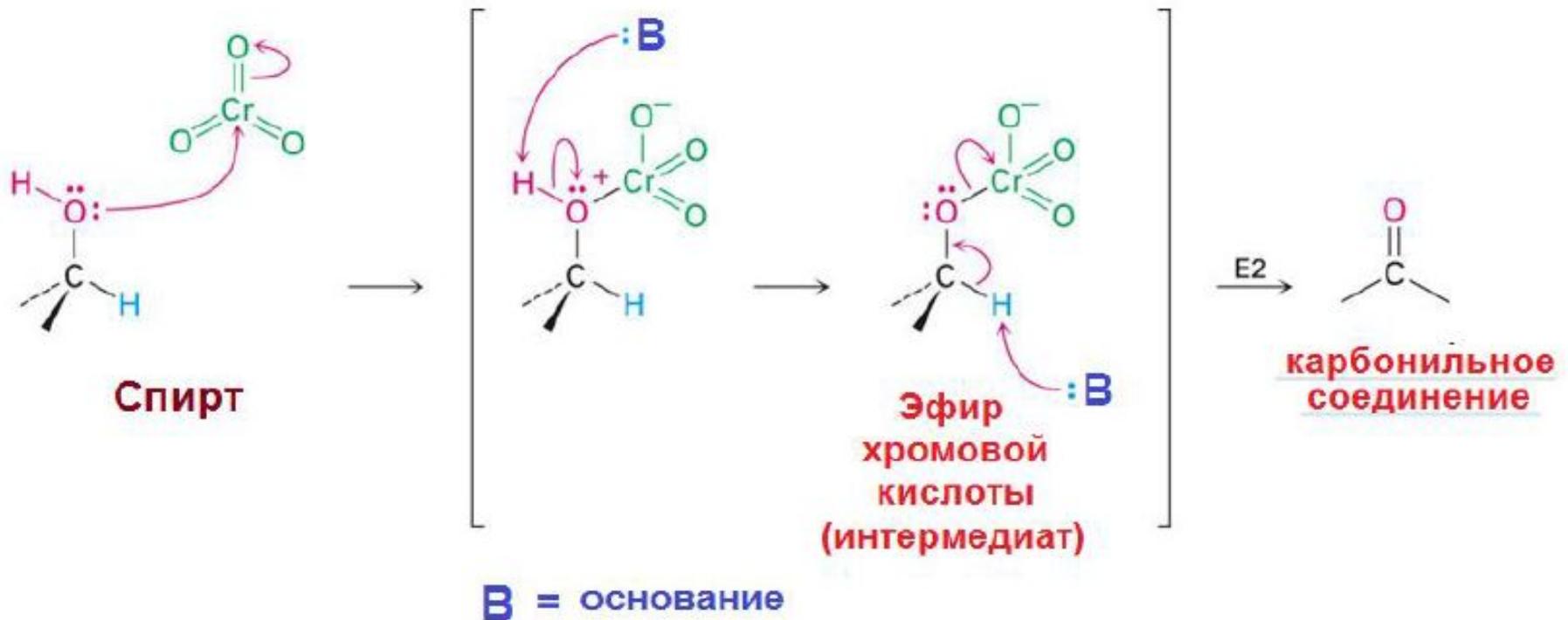
Тестостерон
мужской половой
гормон



Андростен-4-дион-3,17 (82%)

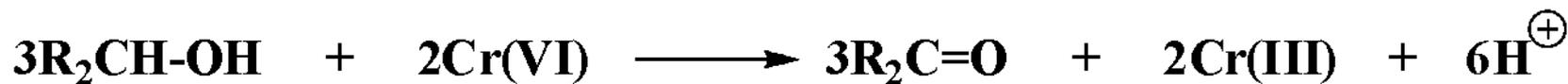
Спирты ХС

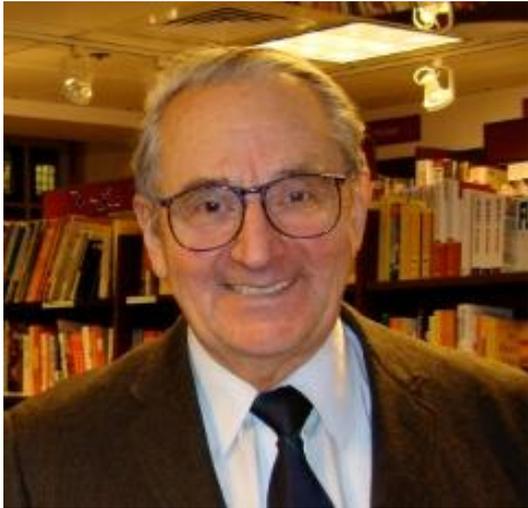
Механизм:



Стадии восстановления Cr(VI) в реакции со вторичным спиртом

K.Wiberg, S.K.Mukerjee, *J.Am.Chem.Soc.*, 1974, v.96, p.1884

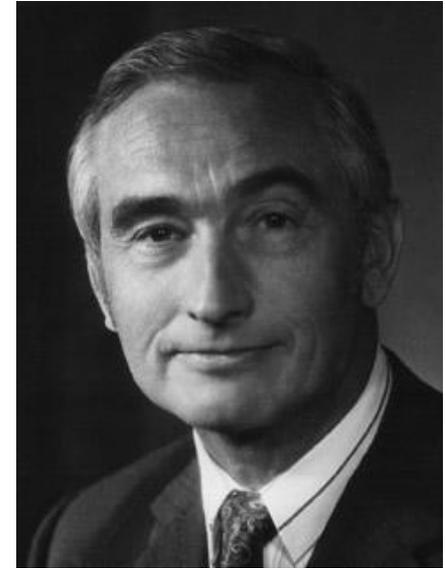




Elias James Corey (1928)



**Sir Ewart Ray Herbert Jones
(1911-2002)**



**Lewis Hastings Sarett
(1917-1999)**



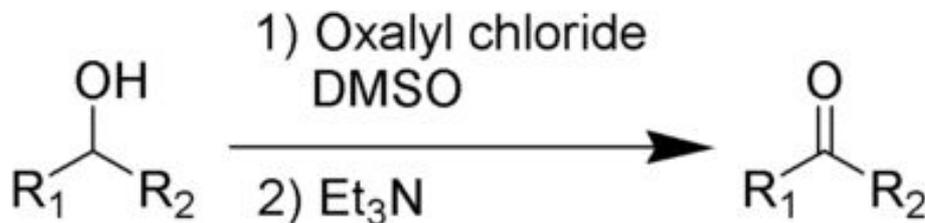
Sir John Cornforth (1917-2013)



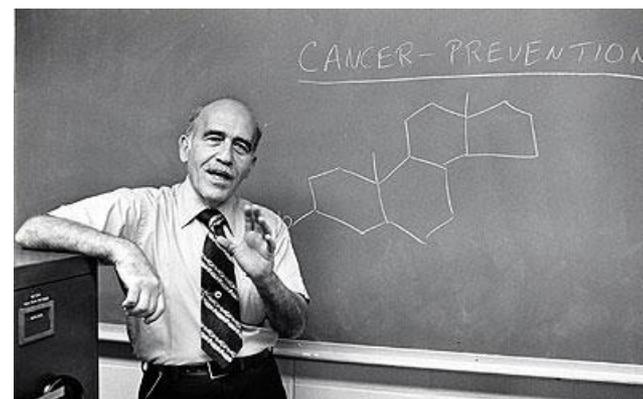
Joseph Charles Collins (1931-)

Спирты ХС

Окисление первичных и вторичных спиртов комплексами ДМСО с электрофильными агентами.



Omura, K.; [Swern, D.](#) (1978). "Oxidation of alcohols by "activated" dimethyl sulfoxide. A preparative, steric and mechanistic study". [Tetrahedron](#) **34** (11): 1651

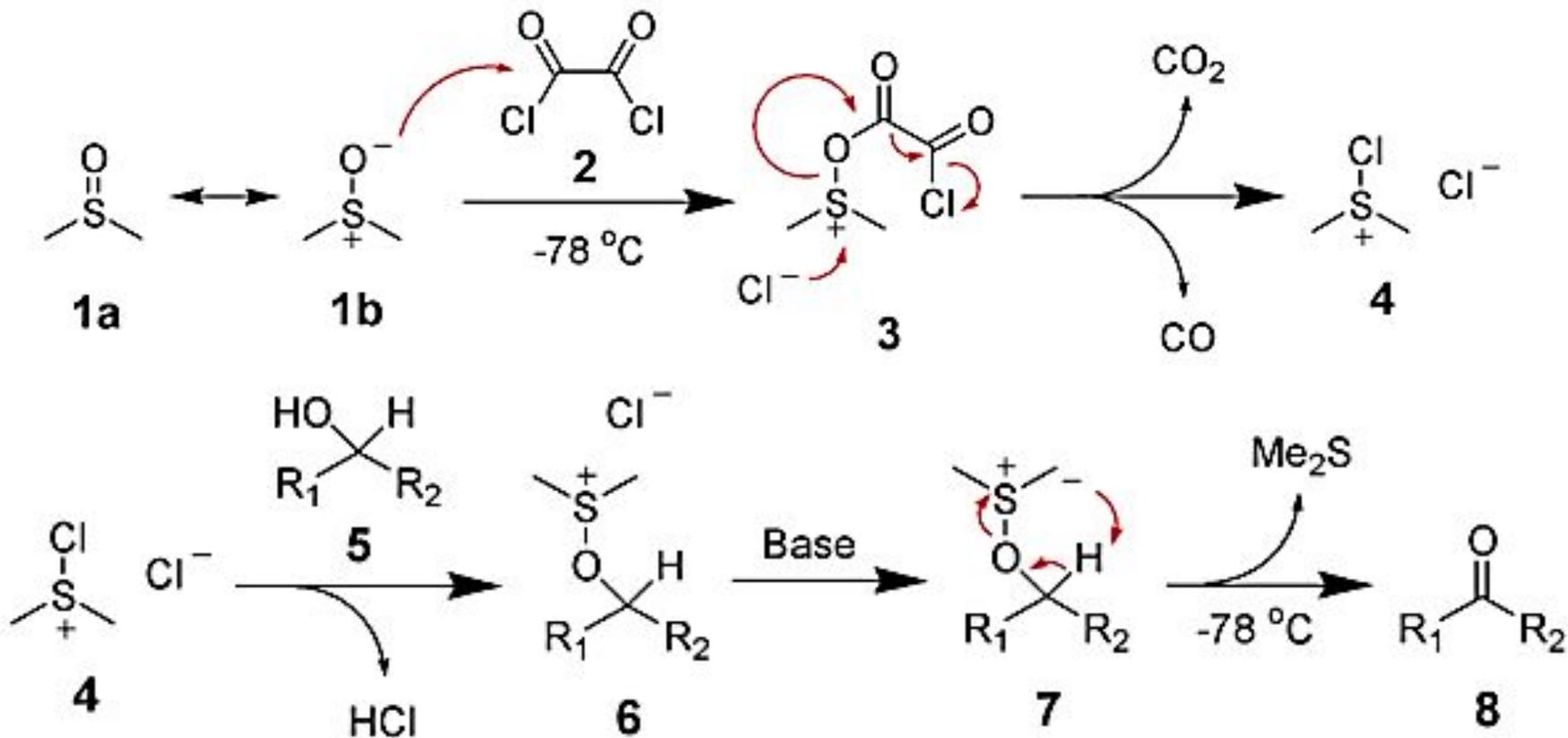


Prof. Daniel Swern (1916 –1982)

Окисление по Сверну

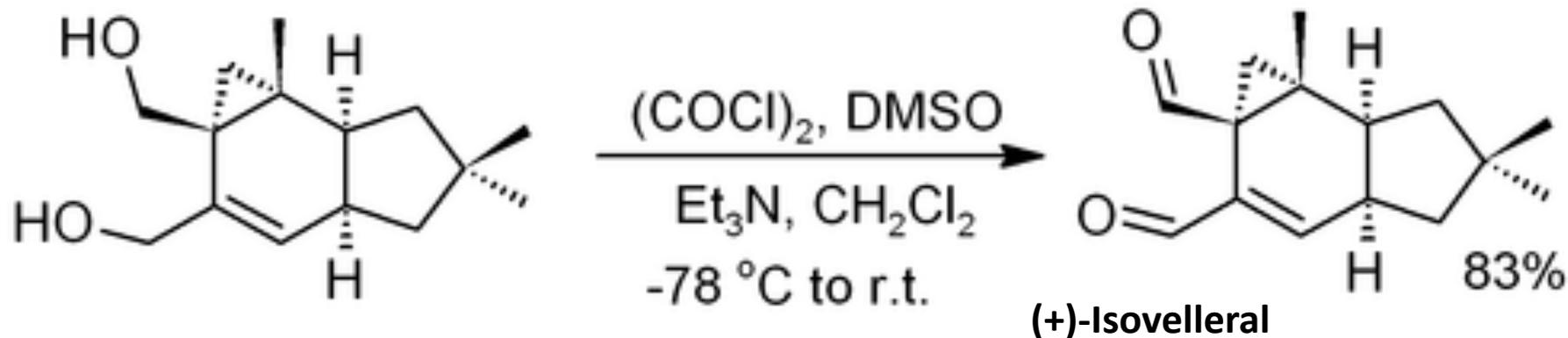
Спирты ХС

Окисление по Сверну



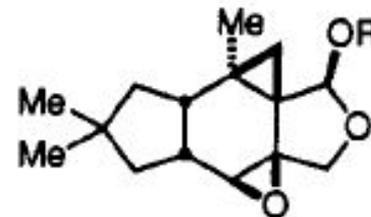
Спирты ХС

Окисление по Сверну



Thompson, S. K.; Heathcock, C. H. (1992).
"Total synthesis of some marasmane and
lactarane sesquiterpenes". [*J. Org. Chem.* 57](#)
(22): 5979–5989

Marasmane Sesquiterpenes



R=H: **1a**
R=stearoyl: **1b**
R=6-ketostearoyl: **1c**

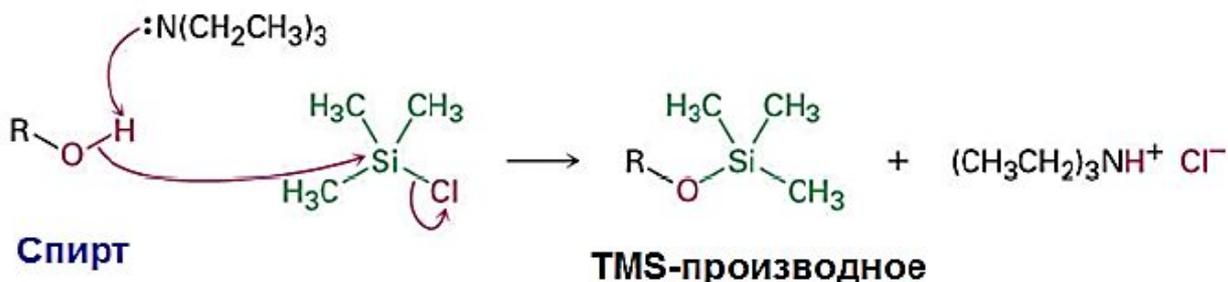
Marasmius



Спирты ХС

Защитные группы для гидроксила.

1. Триметилсилильная защита.

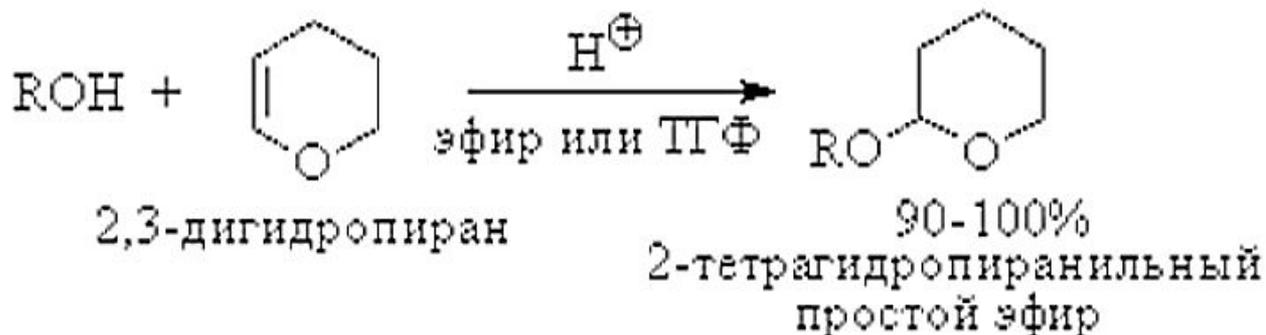


TMS-защита легко снимается фторид-ионом:

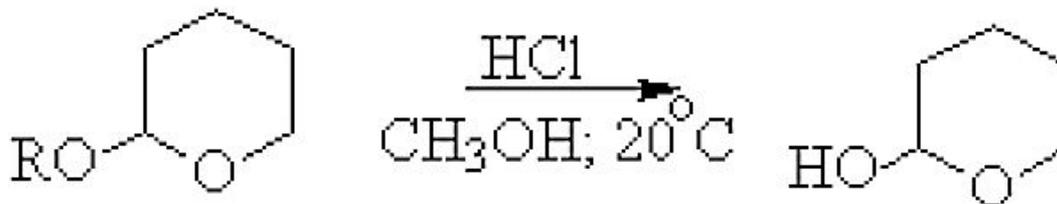


Спирты ХС

2. Тетрагидропиранильная защита.

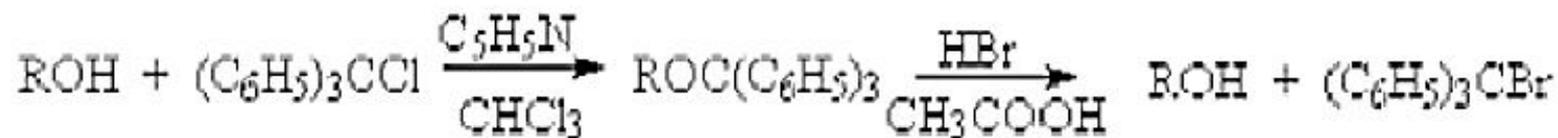
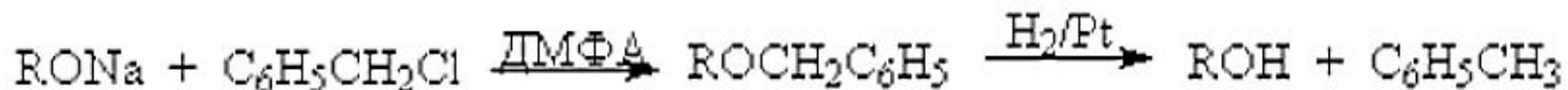


ТПП-защита устойчива к действию нуклеофилов и сильных оснований, но легко снимается в кислой среде:



Спирты ХС

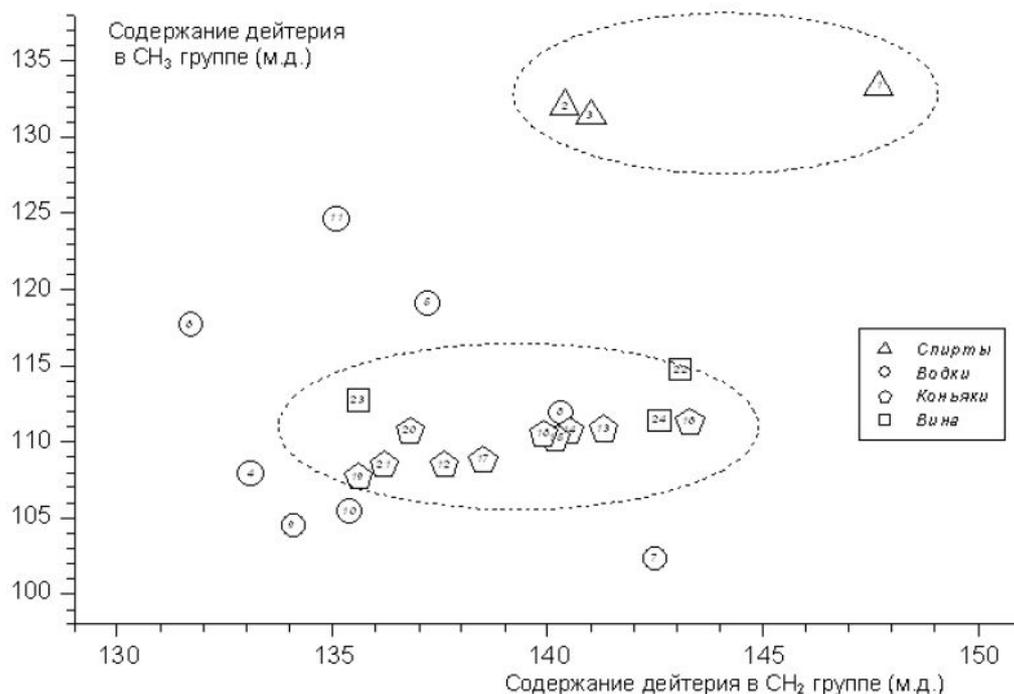
3. Бензильная и трифенилметильная защиты.



Снимается **гидрогенолизом** на платине или палладии

Спирты ХС

Природное содержание дейтерия в CH_3 и CH_2 -группах этанолов разного происхождения.



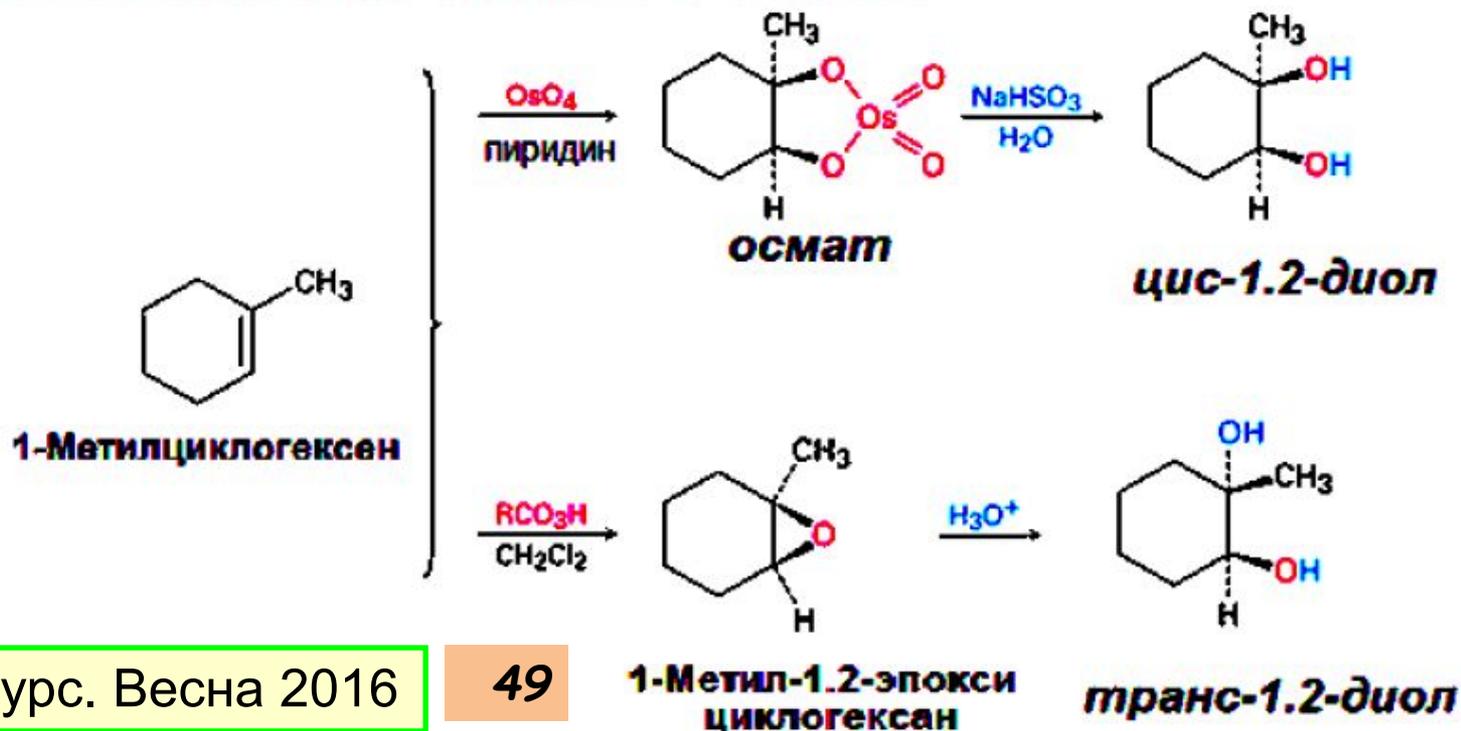
- Хорошо выделяется группа синтетических спиртов
- Также выделяется группа спиртов из растительного сырья.
- Содержание дейтерия в этанолах из растительного сырья позволяет надежно определить его тип (пшеница, рис, свекла, кукуруза, виноград и т.д.)
- Содержание дейтерия зависит от места произрастания растения и от года созревания.
- Метод позволяет легко обнаружить фальсификаты вин, при производстве которых в виноградное сусло добавлялся виноградный сахар (шапталлизация).

Диолы ПЛ

*Восстановительная димеризация кетонов –
путь к 1,2-диолам (пинаконам).*



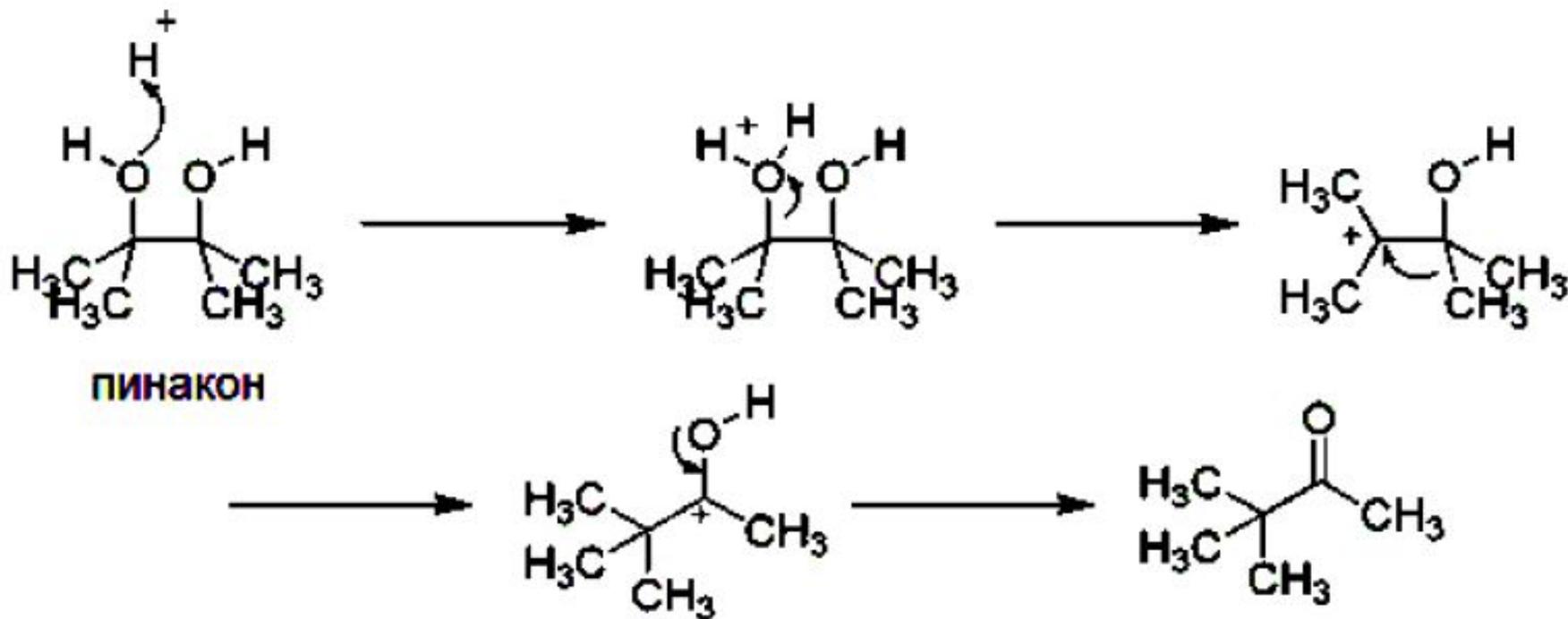
Два метода окисления алкенов в диолы.



Диолы ХС

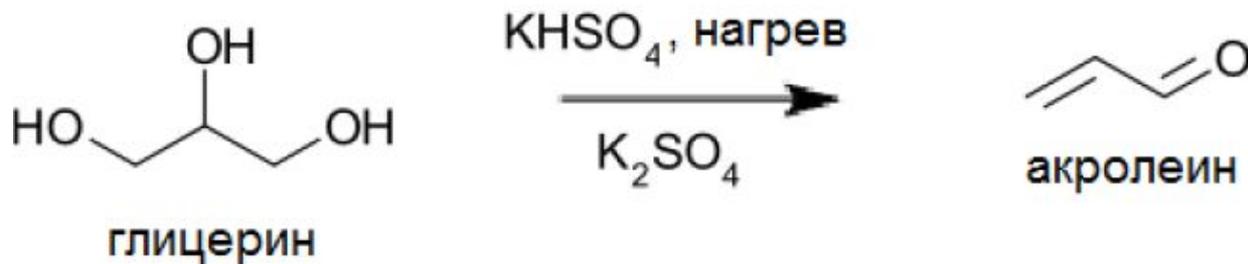
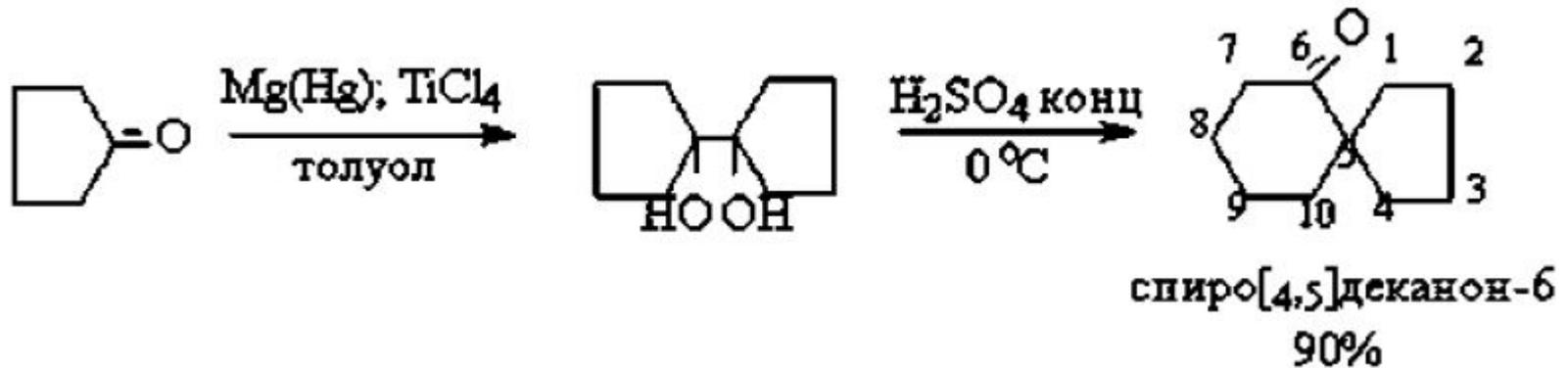
Особые свойства 1,2-диолов.

Пинаколиновая перегруппировка.



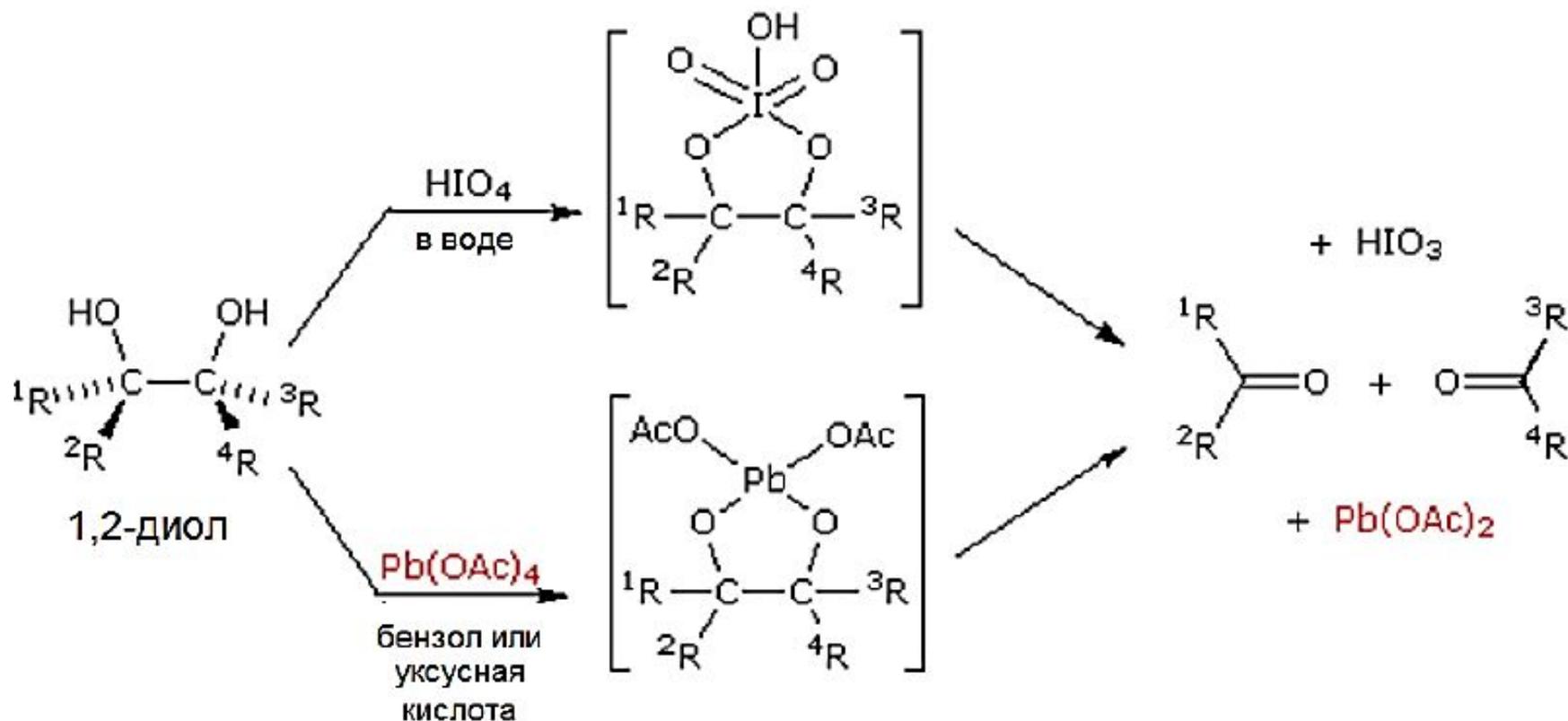
пинакон

Спирты ХС



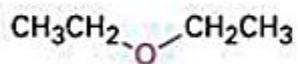
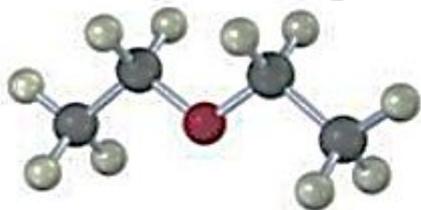
Спирты ХС

Окисление с разрывом связи С-С.

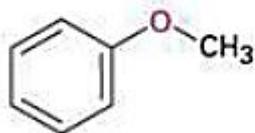
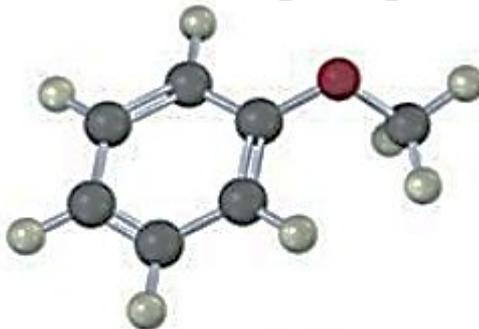


Алкоксиалканы

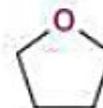
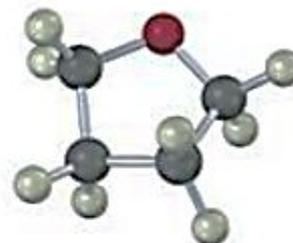
Простые эфиры ROR^1



диэтиловый эфир



анизол



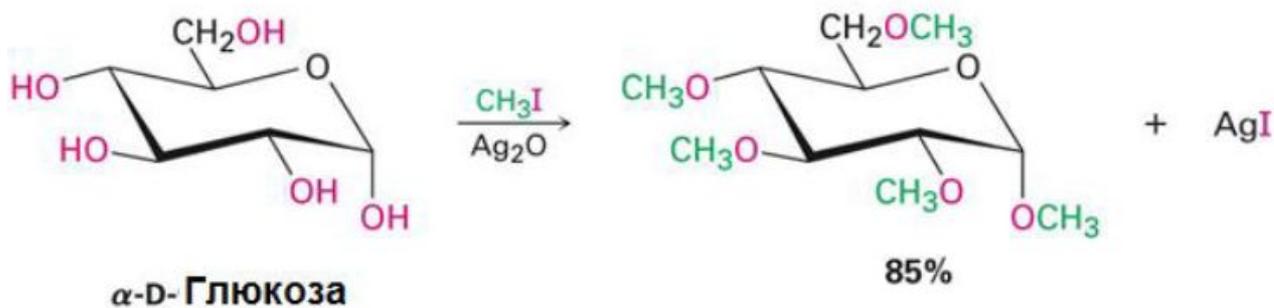
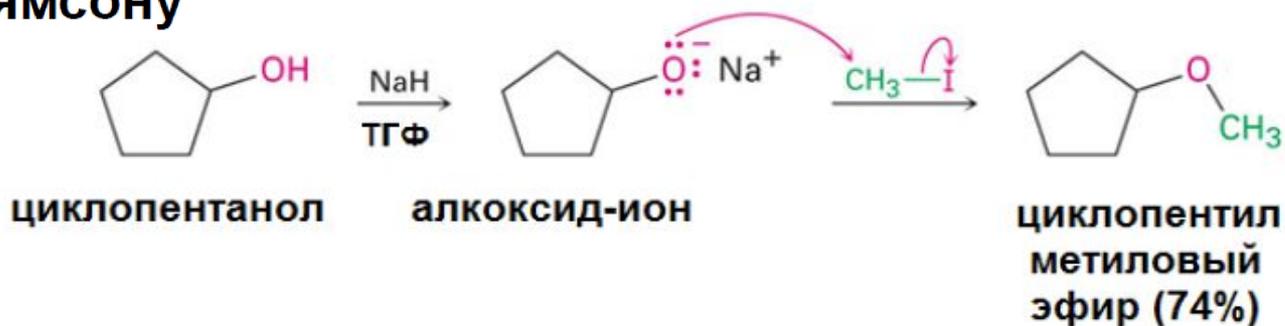
тетрагидрофуран
(ТГФ)

Бреветоксин

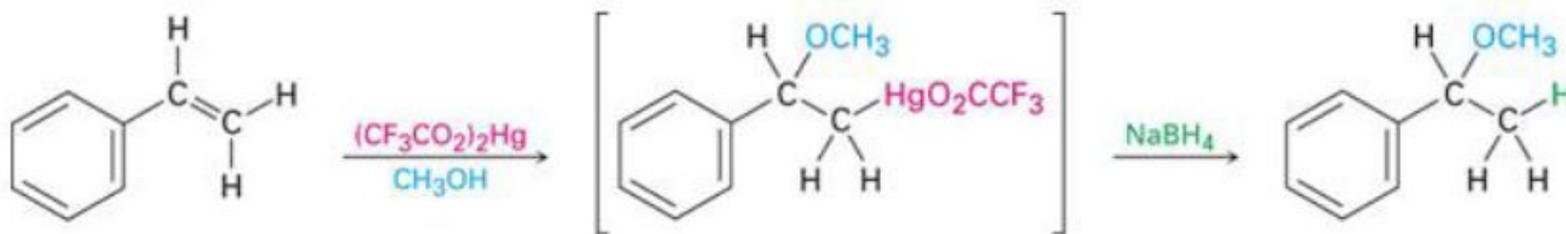


Алкоксиалканы, ПЛ

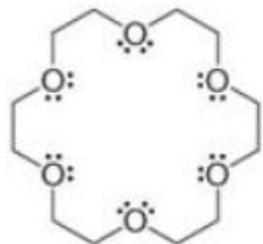
Синтез простых эфиров по Вильямсону



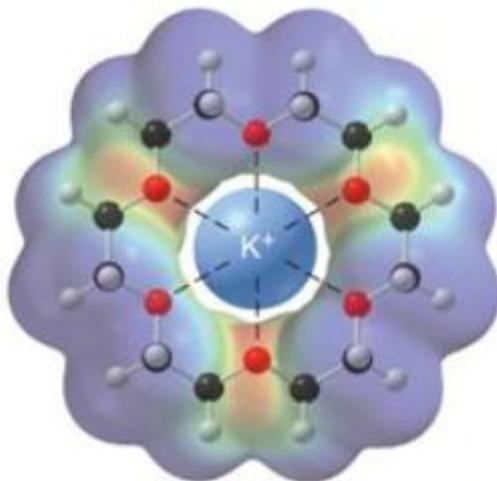
Алкоксимеркурирование



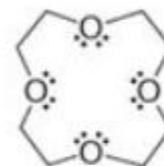
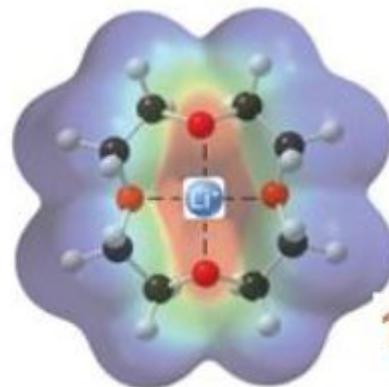
Алкоксиалканы



18-краун-6



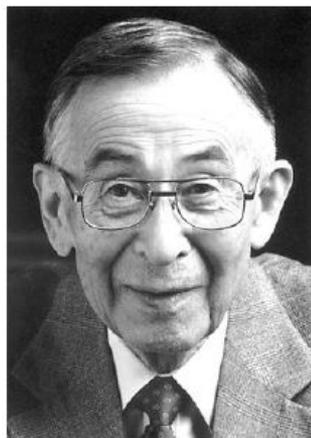
комплекс с K^+



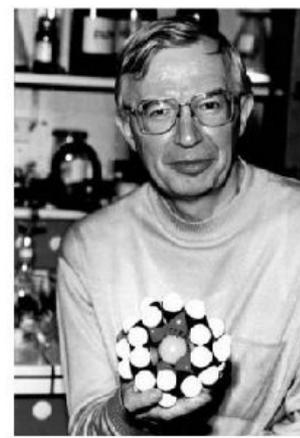
12-краун-4

комплекс с Li^+

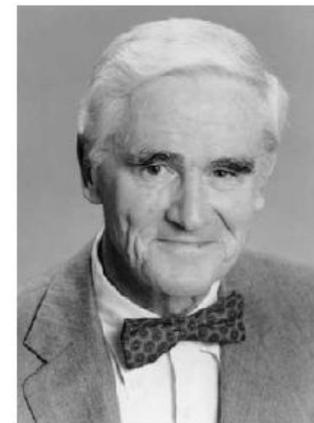
*Синтез краун-эфиров.
(Чарльз Педерсен, 1963 г)*



Чарльз Педерсен



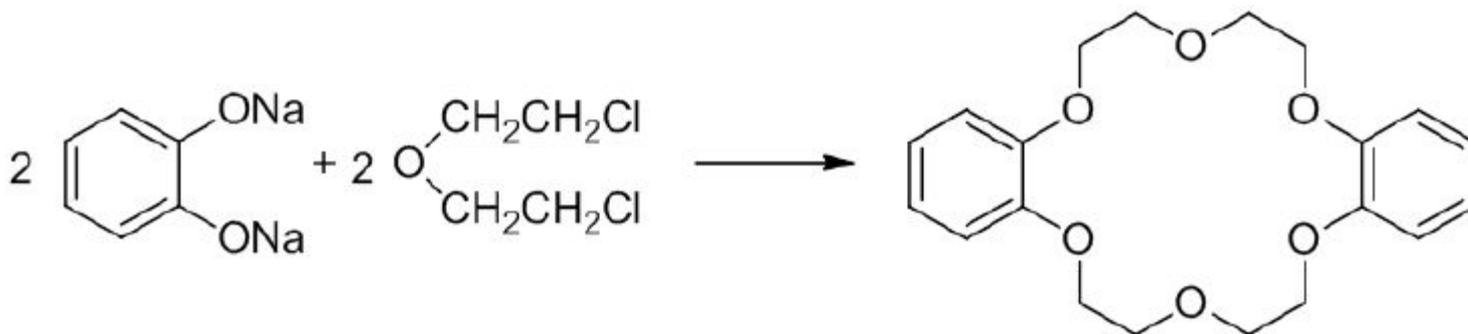
Жан-Мари Лен



Дональд Крам

Нобелевские лауреаты 1987 года

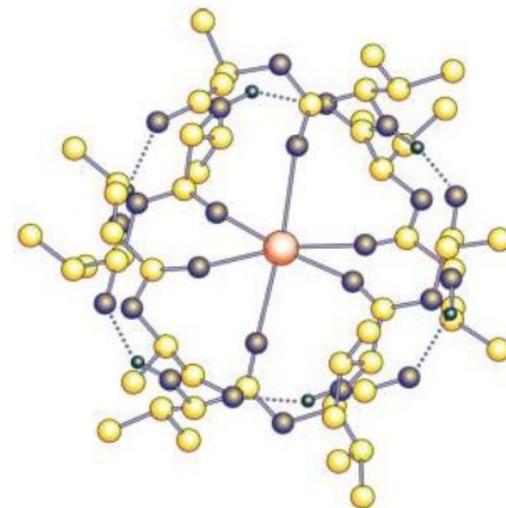
Алкоксиалканы, ПЛ



дibenзо-18-краун-6

Дибензо-18-краун-6

Кристаллическая структура K^+ -комплекса валиномицина. Этот переносчик ионов проходит сквозь мембрану клетки и на другом её конце отдаёт ион в раствор.

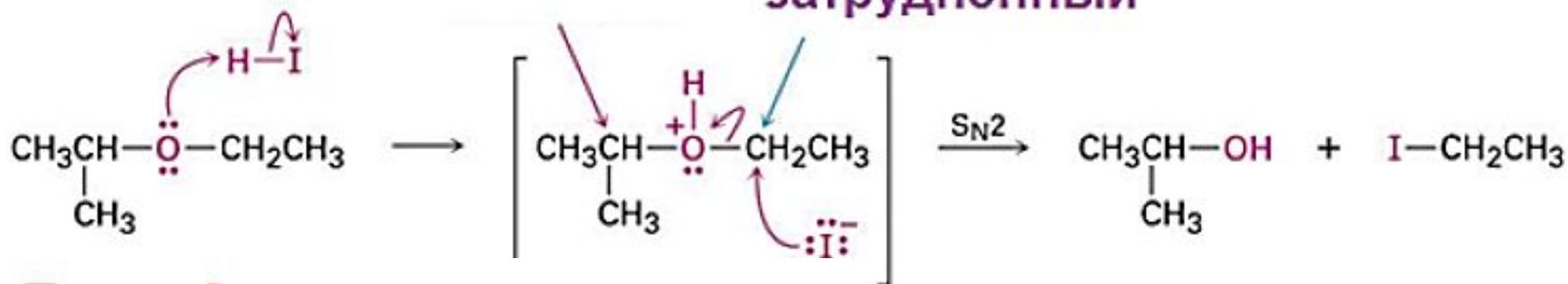


Алкоксиалканы, ХС

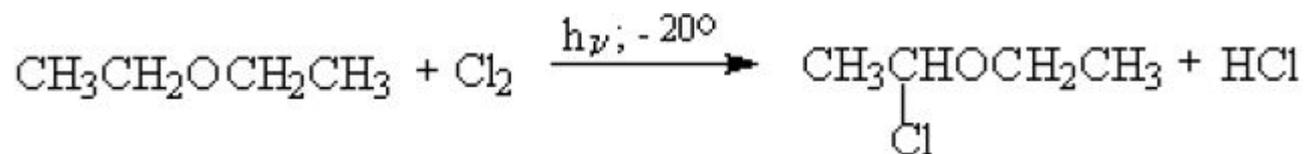
Расщепление действием кислот

более
затрудненный

менее
затрудненный

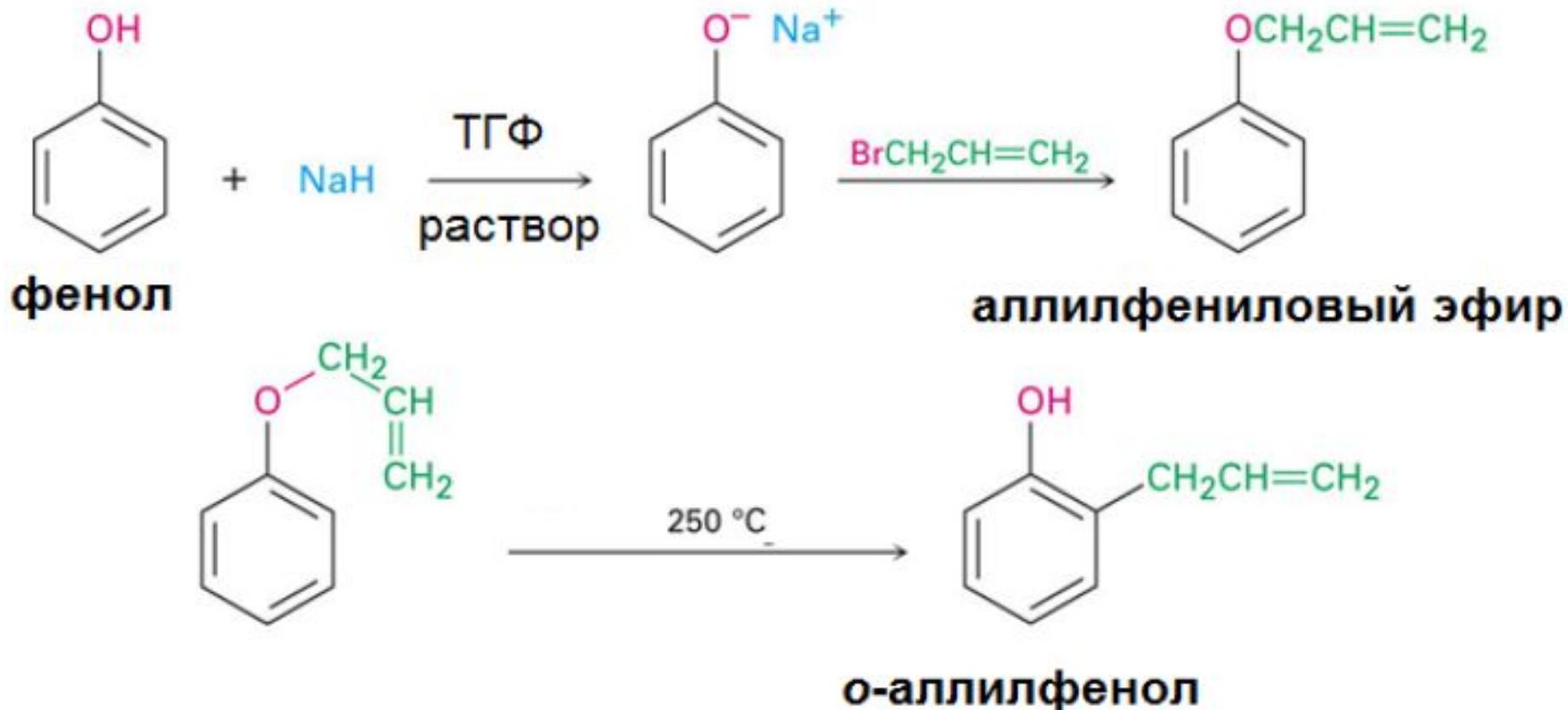


Галогидирование, окисление



Алкоксиарены, ХС

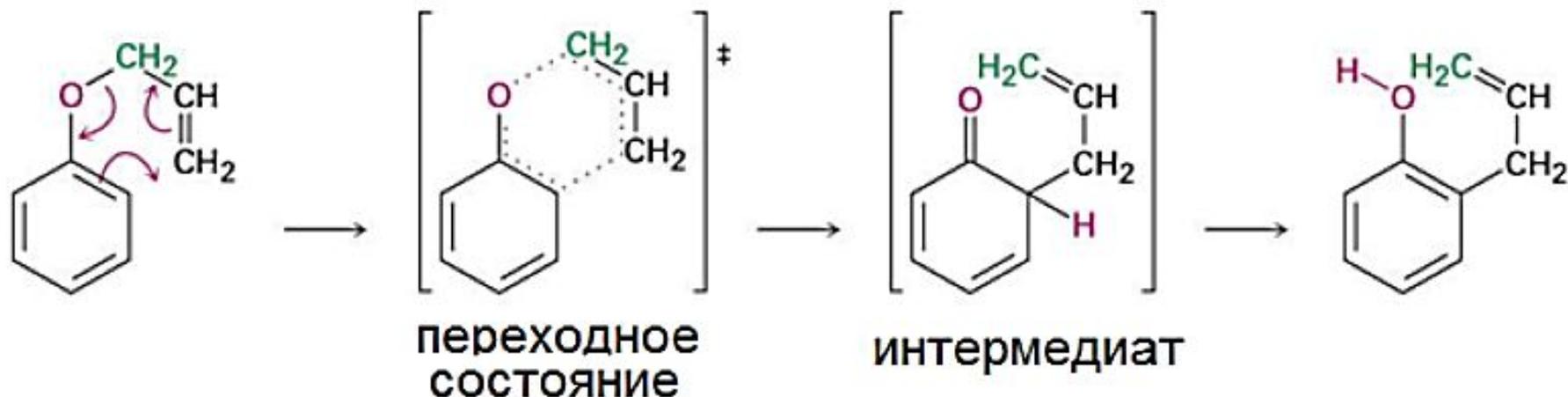
Перегруппировка Кляйзена



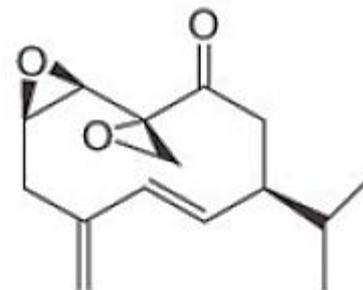
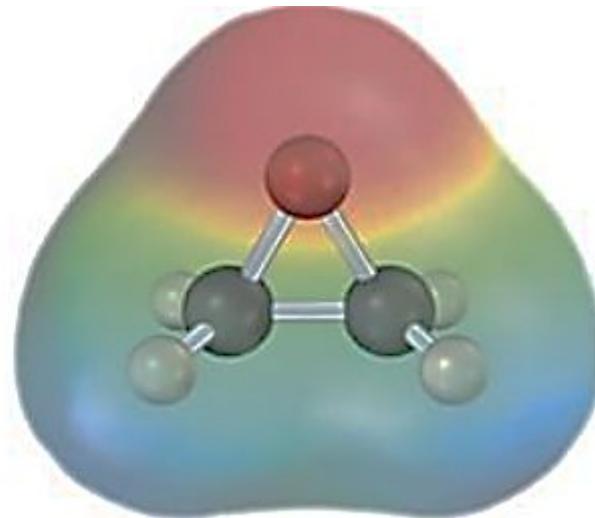
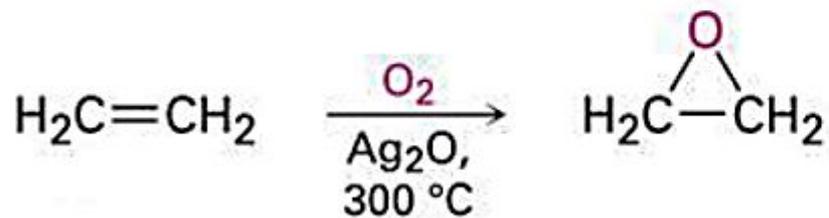
Алкоксиарены, ХС

Перегруппировка Кляйзена

Механизм

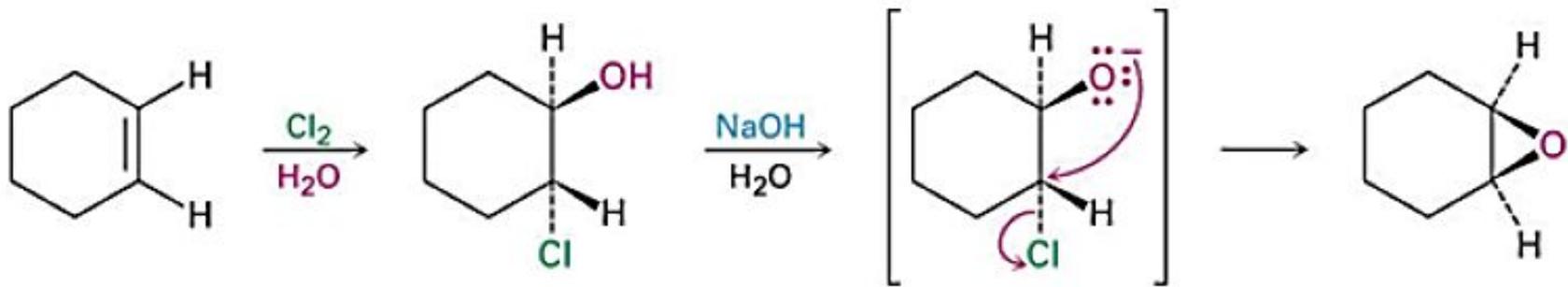


Эпоксиды



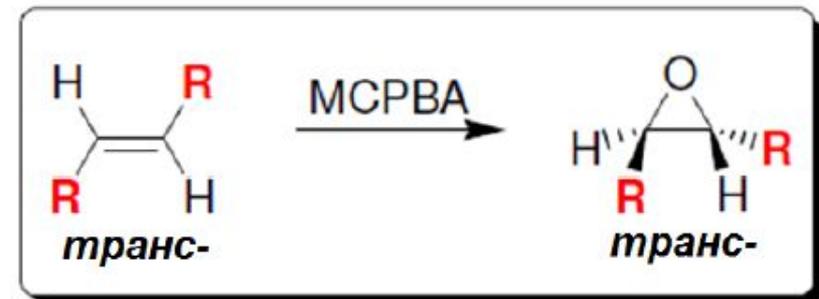
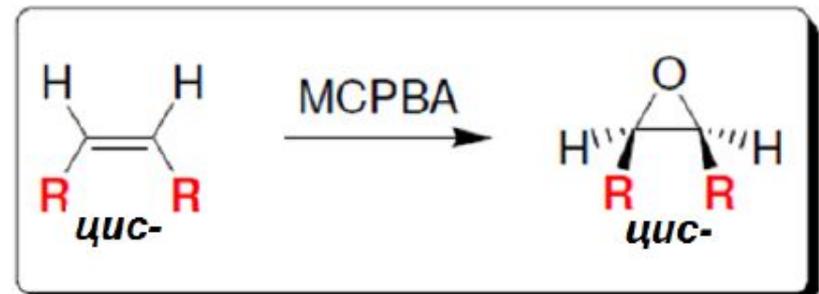
перипланон В
половой феромон таракана

Эпоксиды, ПЛ



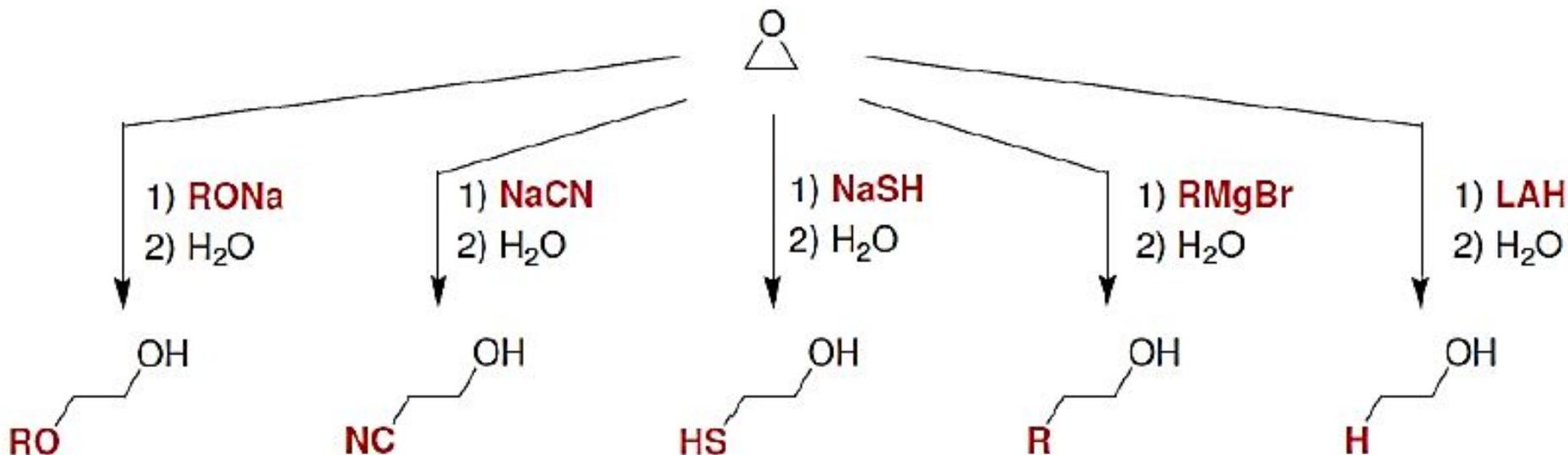
транс-изомер!

Методы получения:

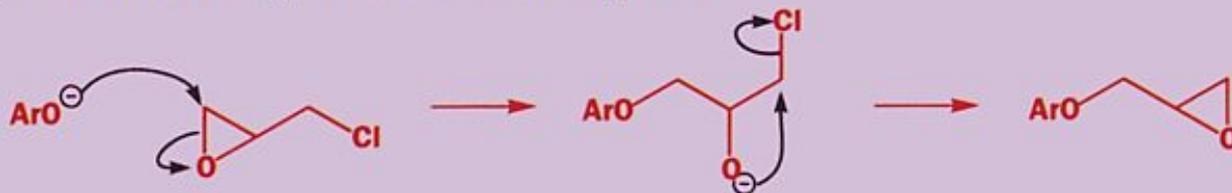


Эпоксиды, ХС

Реакции с раскрытием цикла.



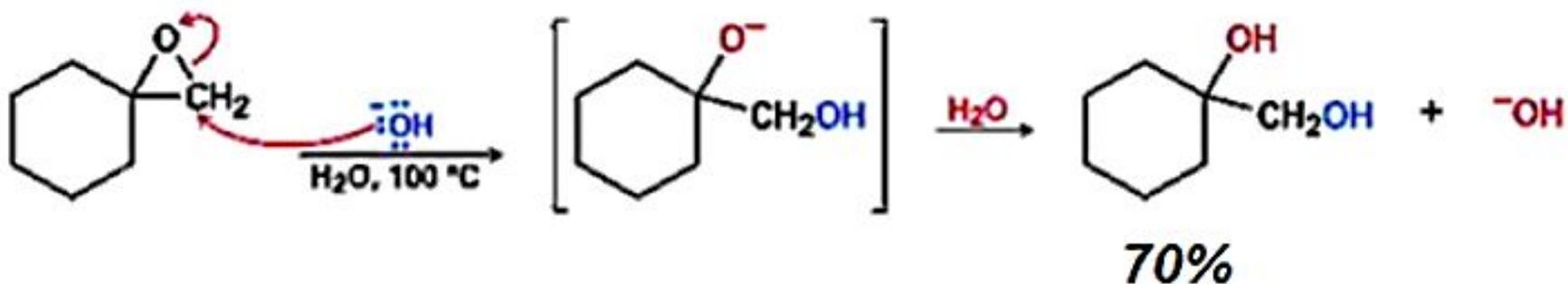
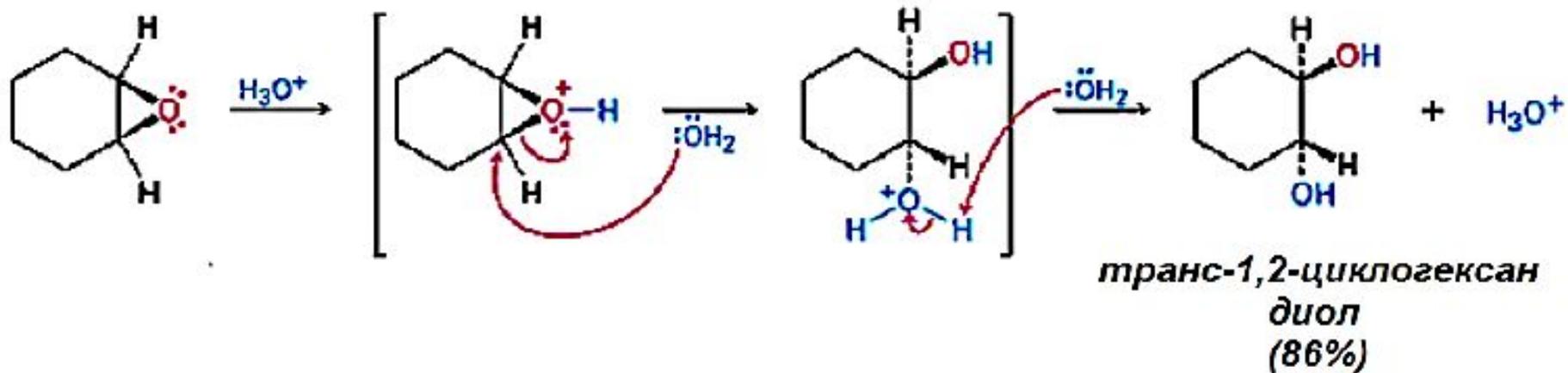
Эпихлоргидрин – распространенное исходное вещество для получения 1,2,3-замещенных соединений. Эпоксидный цикл более электрофилен, чем связь C-Cl , и механизм первой стадии синтеза выглядит несколько неожиданным.



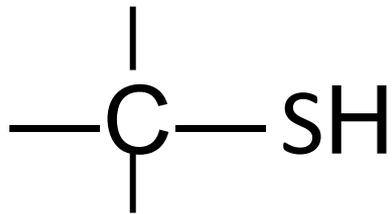
Как бы вы проверили его экспериментально? Подумайте о том, что будет происходить в случае энантимерно чистого эпихлоргидрина.

Эпоксиды, ХС

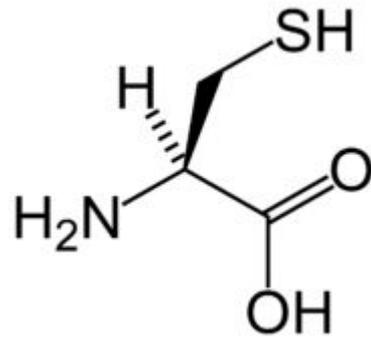
Реакции с раскрытием цикла.



Тиолы, ПЛ

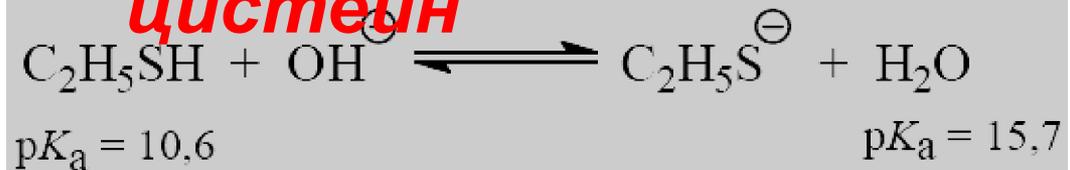


corpus mercurio captum

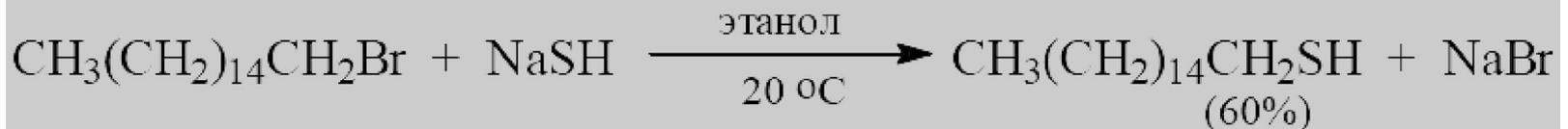
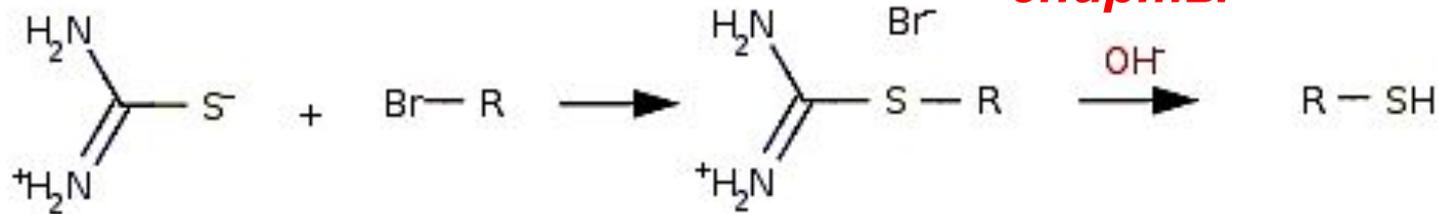


L-

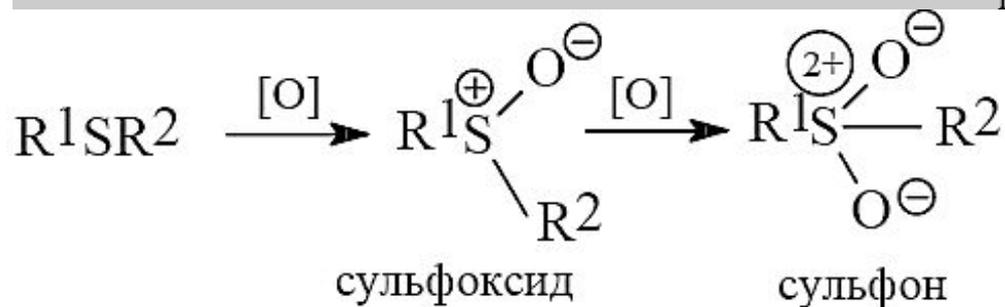
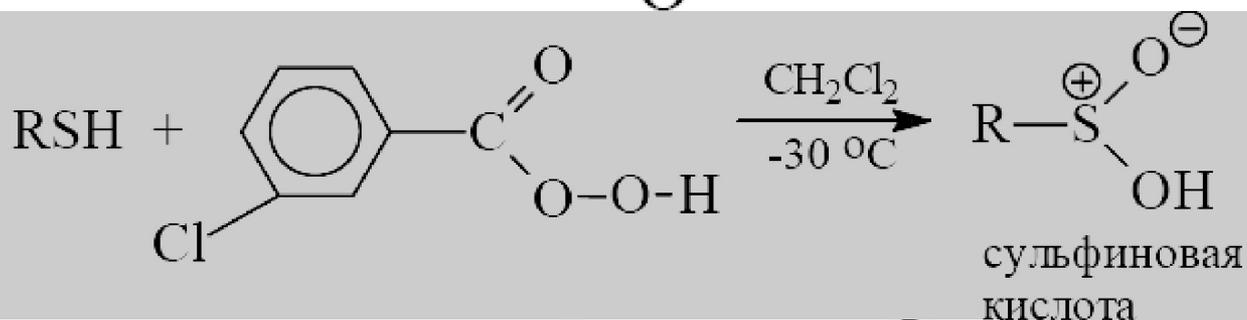
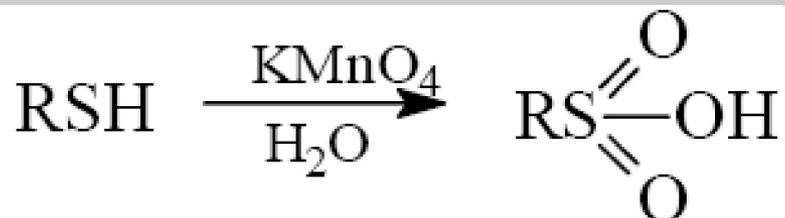
цистеин



тиолы более сильные кислоты, чем спирты



Тиолы, ХС



Коротко о главном

1. Спирты – базовый, доступный и в то же время относительно реакционноспособный класс ОС.
2. Для насыщенных полярных связей “С-О”, характерно протекание S_N -реакций, как в роли нуклеофила, так и в роли уход. группы.
3. Природа субстрата и нуклеофила задают регио- и стереоспецифичность таких превращений (S_N и E-пути).
4. Ввиду высокой подвижности протона, спирты нуждаются в использовании защитных групп.
5. Это ключевые интермедиаты при переходе к оксосоединениям посредством реакций окисления.