

# **ПРОГРАММА КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА по специальности 1.4.3. «Органическая химия»**

## **Часть 1. ПРОГРАММА-МИНИМУМ кандидатского экзамена по специальности 1.4.3. «Органическая химия»**

### **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 MO-ЛКАО. Метод MO Хюккеля и более строгие кванто-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  $\sigma$ - $\pi$ -приближения). Теория возмущений MO. 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 MO 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 Кертинга—Гамметта. 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 (экстрапараметрический) подход к реакционной способности. Корреляционные уравнения, принцип линейности свободных энергий Гиббса. Уравнения Гамметта и Тафта. Связь параметров корреляционных уравнений с механизмом реакций.

Принцип ЖМКО, его обоснование на основе теории возмущений МО.

## **2.2. Качественная теория кислот и оснований**

Кислоты Бренстеда и Льюиса. Кислотно-основное равновесие. Понятие pH. Кинетическая и термодинамическая кислотность. Уравнение Бренстеда. Общий и специфический кислотно-основный катализ. Суперкислоты. Функции кислотности. Постулат Гамметта.

## **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 Уинстейна 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 CH-кислоты. Влияние структурных и эффектов среды на стабилизацию карбанионов. Основные реакции карбанионов, анионные перегруппировки. Амбидентные и полидентные 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<sub>N</sub>1 и S<sub>N</sub>2, смешанный ионно-парный механизм. Влияние структуры субстрата и полярности растворителя на скорости и механизм реакции. Анхимерное содействие и синархетическое 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<sup>2</sup>-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 Мейзенхаймера. Нуклеофильное замещение в ароматических гетероциклах. Кине-замещение.

### **3.3. Электрофильное замещение у атома углерода**

Механизмы замещения S<sub>E</sub>1, S<sub>E</sub>2, S<sub>Ei</sub>. 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. Стереоэлектронные 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, металлогорганических 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 (*цикло-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 Корнблюма. 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 (дейтероводородный обмен и галогенирование).

### **1.3. Циклоалканы**

Методы синтеза и строение циклопропанов, циклобутанов, цикlopентанов и циклогексанов. Синтез соединений со средним размером цикла (ацилоновая конденсация). Типы напряжения 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 (Демьянин). Сужение цикла в реакции Фаворского ( $\alpha$ -галогенциклоалканоны).

## **2. Алкены**

### **2.1. Методы синтеза**

Эlimинирование 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  $\text{Ad}_\text{E}$ -реакциям: сопряженное присоединение, гидридные и алкильные миграции. Гидрокси- и алкохимеркурирование. Регио- и стереоселективное присоединение гидридов бора. Региоспецифические гидроборирующие агенты. Превращение бороганических соединений в алканы, спирты, алкилгалогениды. Окисление алкенов до оксиранов (Прилежаев). Понятие об энантиомерном эпоксидировании алкенов по Шарплесу (в присутствии изопропилата титана и эфира L-(+)-винной кислоты). *Цис*-гидроксилирование алкенов по Вагнеру ( $\text{KMnO}_4$ ) и Криге ( $\text{OsO}_4$ ). 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 6-галогеналканов при действии трибутилоловогидрида. 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, магнийорганических 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 силоксидиенов в синтезе алициклических и гетероциклических соединений.

## **5. Спирты и простые эфиры**

### **5.1. Методы синтеза**

Методы синтеза одноатомных спиртов: из алkenов, 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-диолов (иодная кислота, тетраацетат свинца). Пинаколиновая перегруппировка.

### **5.4. Методы синтеза простых эфиров**

Методы синтеза простых эфиров: реакция Вильямсона, алкооксимеркурирование 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, алkenов (озонолиз), алкинов (гидроборирование), на основе металлорганических 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 металлорганическими 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). Аминометилирование 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. $\alpha, \beta$ -Непредельные альдегиды и кетоны**

$\alpha, \beta$ -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  $\alpha, \beta$ -непредельных кетонов. Сопряженное присоединение енолятов и енаминов к  $\alpha, \beta$ -непредельным альдегидам и кетонам (Михаэль). Доноры и акцепторы Михаэля. Катализаторы реакции, ее обратимость. Ретро-реакция. Реакции анелирования. Вариант Робинсона. Использование  $\beta$ -хлоркетонов и производных оснований Манниха.  $\alpha$ -силированные винилкетоны (Сторк) и енамины в реакциях анелирования.

## **7. Карбоновые кислоты и их производные**

### **7.1. Методы синтеза**

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

### **7.2. Реакции карбоновых кислот**

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

### **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, металлорганические соединения). Восстановление галогенангидридов до альдегидов по Розенмунду и комплексными гидридами металлов. Взаимодействие галогенангидридов с диазометаном (реакция Арндта-Эйстерта). 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  $\alpha$ -галогенокислот в реакциях Реформатского. Ацетоуксусный эфир и его использование в синтезе.

### **7.5. Методы синтеза $\alpha$ , $\beta$ -непредельных карбоновых кислот**

Методы синтеза  $\alpha$ ,  $\beta$ -непредельных карбоновых кислот: дегидратация гидроксикислот, реакции Кневенагеля, Виттига, Перкина (синтез коричных кислот). Реакции присоединения по двойной связи. Бромо- и иодо-лактонизация  $\alpha$ ,  $\beta$ -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. Сульфирующие 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 термолиз (Коуп). Получение нитронов из N,N-диалкилгидроксиаминов. Реакции [3+2]-цикlopрисоединения 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]-цикlopрисоединения (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 ИФАВ РАН**

Настоящая программа к кандидатскому экзамену по научной специальности 1.4.3. Органическая химия представляет собой дополнение к типовой программе-минимум по научной специальности и разработана в соответствии с тематикой исследований сложившейся в ИФАВ 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. Бутиrolактон - получение, свойства, применение. Макроциклические лактоны как душистые вещества

*Тираны и азириидины* - 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. (3-Лактам - образование и свойства. Бутиrolактам (2-пирролидон) и N-винилпирролидон - получение, свойства, применение. 8-Валеролактам (α-пиперидон) - получение, свойства (гидролиз, восстановление, отличие от γ-пиперидона). Капролактам - 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 наблюдавших здесь особенностей. Синтезы пиррольного кольца. Реакции пиррола - отношение к щелочам, кислотам, реакции с магнийорганическими и диазосоединениями, ароматичность, алкилирование, взаимодействие с п-диметиламинонбензальдегидом (реакция Эрлиха) и др. Реакции с алкоголями, синтезы с пиррол-калием. Бромирование пирролов. Дипирриметаны. 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 о-замещенных анилинов, из N-ацил-о-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. Оксазолоны. Раскрытие изоксазольного цикла.

*Пиразолы.* Сопоставление свойств тиазола и пиридина. 2-Аминотиазол, его таутомерные формы и химические свойства. Сульфазол, норсульфазол. Витамин В<sub>1</sub>. 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 Паалля-Кнорра) и дикарбоновых кислот, синтезы Хинсберга и Джевальда, из углеводородов C<sub>4</sub> и C<sub>5</sub> 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. Галоидонитротиофены и их реакции (нуклеофильное замещение). Окситиофиены 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 тетрагидротиофены. 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 Паалля-Кнорра), из 1,4-дигликолов, из а-галогенкетонов (синтез Фейста-Бенари), из окиси мезитила, из производных а-пирона, из функциональных замещенных фурана, из пентоз. Химические свойства фуранов в реакциях электрофильного замещения, правила ориентации второго заместителя в а- и Р-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, сelenоферен.

*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 Р-кетоэфиров и альдегидаммиаков (синтез Ганча), из 1,5-дикарбонильных соединений (синтез Крёнке), из 1,3-дикарбонильных соединений (синтез Гуарески-Тропа), из пиронов, 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, пиридиневые соли как синтетические агенты. Аминирование (реакция Чичибабина) и гидроксилирование, действие металлоорганических соединений. Нитропиридины. Галоидпиридины. Замещение галоида амино-, алcoxи-, 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 В<sub>6</sub> (пиридоксин, адермин). Аминопиридины. Вопросы тautомерии аминопиридинов, действие галоидных алкилов на 2-аминопиридин. Относительная основность атомов азота в основаниях типа а-аминопиридина и N-алкил-а-пиридиниминов и методы ее индикации - образование из а-аминопиридина пиrimидазолов. 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 антраниловой кислоты, из производных индола. Строение хинолина, его свойства (электрофильное и нуклеофильное замещение). Четвертичные основания хинолина (псевдооснования), окисление их в хинолоны; соединения Рейссерта 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 Р-фенилэтиламинов (по Бишлеру-Напиральскому, Пикте-Гамсу, Пикте-Шпенглеру), из шиффовых оснований бензальдегида и а-аминоацетала (синтез Померанца-Фрича). Строение и свойства изохинолина. Изохинолиневые соединения и их тautомерные превращения. Галоидирование, нитрование и сульфирование изохинолина. Изокарбостирил. Аминоизохинолины. Гидрированные изохинолины. Важнейшие алкалоиды ряда изохинолина.

*Акридин*. Акридин, его получение и главные свойства. Индолизин и соли хинолизиния. Общие представления о пиразине, пиридине и пиридазине. Изменение силы основности в ряду диазинов. Протонирование диазинов. Взаимодействие их с нуклеофильными и электрофильными агентами.

*Пиримидин*. Синтез пиримидинового кольца. Реакции пиримидина со щелочами. Реакции галоидзамещенных пиримидинов с аммиаком, аминами, литийорганическими соединениями. Роль пиримидинов в биологических процессах. Барбитуровая кислота. Производные пиримидина как фрагменты нуклеотидов, пуринов, птеридины - нахождение в природе, важнейшие физические и химические свойства.

## Литература

### Часть 1

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. Юрковская 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. Препартивная 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 – 704с.

13. Устынюк Ю.А.» Лекции по спектроскопии ядерного магнитного резонанса» Часть1, вводный курс, М.: Техносфера, 2016, -288с.
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.-172с.
15. Пентин Ю. А., Вилков Л. В. Физические методы исследования в химии. М.: Мир, 2006с.
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.- 352 с.
23. Лисовенко Н.Ю. «Современные представления о механизме действия физиологически активных соединений» учеб. пособие – Перм. Гос.нац.исслед.ун-т.-Пермь, 2016.- 404 с.
24. «Химия растворов биологически активных веществ» - Иваново, 2016.-528
25. Лебедев А.Т. «Масс-спектрометрия в органической химии» М.: Техносфера, 2015 – 704с.
26. Устынюк Ю.А.» Лекции по спектроскопии ядерного магнитного резонанса» Часть1, вводный курс, М.: Техносфера, 2016, -288с.
27. Филимонов С.И., Чиркова Ж.В. «Спектроскопия ЯМР. Программный комплекс ACDLabs ChemSketch и NMR Processor Academic Edition» Учебн. Пос. = Ярославль: Изд-во ЯГТУ, 2014.-172с.
28. Панюшкин В.Т. и др. «Ядерный магнитный резонанс в структурных исследованиях» М: КРАСАНД, 2016.- 352 с
29. Белянин А.Е. Коплак О.В. «Определение качественного состава методом возбуждения флуоресценции химических элементов в анализируемом образце» Черноголовка ИПХФ РАН 2021. - 103с.
30. Абдрахманов И.Б. «Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения орто-алкенилариламинов» М.: Наука, 2020. -255 с.
- 31.«Основы аналитической химии: практическое руководство» под ред. акад. Золотого Ю.А.- М.: Лаборатория знаний,2018.-462 с.
32. Майер Вероника Р. «Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография» М.: ТЕХНОСФЕРА, 2017.- 408с.
33. «Препаративная химия терпеноидов: в 5 частях: Часть 1 «Бициклические монотерпеноид Волчо К.П. и др.-Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2005.-265 с.

## Часть 2

1. Джоуль Д., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. М.: Мир, 1975
2. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия. Ч. 1-4. М.: Изд-во МГУ, 2007.
3. Джилкрист Т.Л. Химия гетероциклических соединений. М.: Мир, 1996.
4. Юровская М.А., Куркин А.В., Лукашев Н.В. Химия гетероциклических соединений. М.: МГУ, 2007.
5. Самылина И.А. «Атлас лекарственных растений и сырья» Москва: ГЭОТАР-Медиа,2020.-208 с.
6. Головкин Б.Н. « Медицинская ботаника» М.ГЕОС,2019. 326 с.
7. «Антидиабетогенный потенциал бензимидаэлов: химия, фармакология, клиника» под редакцией академика РАН А.А. Спасова, академика РАН В.И. Петрова, академика РАН В.И. Минкина.

Составитель программы д.х.н., проф.

Лермонтов С.А.