

А.П. Кривенько, Н.О. Василькова

**Реакции конденсации
ароматических альдегидов и кетонов**

**Саратовский национальный исследовательский государственный
университет имени Н.Г. Чернышевского**

Посвящается 100-летию со дня рождения

Харченко Валентины Григорьевны

А.П. КРИВЕНЬКО, Н.О. ВАСИЛЬКОВА

Реакции конденсации ароматических альдегидов и кетонов

*Учебно-методическое пособие
по общему курсу органической химии
для студентов химических специальностей*

**Саратов
Издательство Саратовского университета
2021**

УДК 547.571
ББК Г235.235

А.П. Кривенько, Н.О. Василькова

Реакции конденсации ароматических альдегидов и кетонов: учебно-методическое пособие по общему курсу органической химии для химических специальностей / А.П. Кривенько, Н.О. Василькова. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 2021. - 65 с.: ил.

ISBN

В пособии систематизирован материал по реакциям конденсации ароматических альдегидов и кетонов, необходимый для изучения общего курса органической химии. Рассмотрены реакции с образованием новых углерод-углеродных связей, их механизмы. Приведены примеры синтезов, вопросы и задания для самоконтроля, краткая инструкция по технике безопасности. Для студентов химических специальностей по дисциплине «Органическая химия» и направления подготовки 04.03.01, 04.04.01 – «Химия» квалификации бакалавр, магистр, аспирантов по направлению подготовки 04.06.01 – «Химические науки».

Рекомендуют к печати:

Кафедра органической и биоорганической химии Института химии Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского.

Доктор химических наук, профессор П.В. Решетов

Работа издана по тематическому плану 2021 года (утвержден Ученым Советом Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, протокол № 3 от 29 октября 2020)

УДК 547.571
ББК Г235.235

ISBN

© А.П. Кривенько, Н.О. Василькова. 2021
© Саратовский университет. 2021

ВВЕДЕНИЕ

Реакции конденсации ароматических альдегидов и кетонов (также как и алифатических) включают многочисленные реакции, связанные с увеличением углеродного скелета за счет образования новых углерод-углеродных (углерод-элемент) связей с выделением простых молекул. Неослабевающее внимание исследователей к реакциям конденсации оксосоединений ароматического ряда обусловлено их доступностью, высокой реакционной способностью и широкими возможностями в синтезе практически значимых соединений (красителей, душистых веществ, лекарственных препаратов, пестицидов).

Эти реакции широко используются в синтетической органической химии для получения α,β – непредельных альдегидов, кетонов, кислот, их эфиров, спиртов, кетоспиртов.

Механизмы этих реакций имеют много общего. Так, альдольно-кетоновая конденсация является прототипом многих других карбонил-метиленовых превращений.

Реакции конденсации ароматических альдегидов и кетонов к настоящему времени хорошо изучены. Среди них много именных реакций. В последние годы развитие получили мультикомпонентные конденсации, проводимые в условиях термической, ультразвуковой, микроволновой активации.

В настоящем пособии рассмотрены реакции конденсации ароматических альдегидов и кетонов с образованием новых связей углерод-углерод. Особое внимание уделено реакциям с участием ароматических альдегидов и их первого представителя бензальдегида.

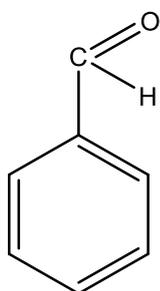
1. РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Реакции конденсации альдегидов и кетонов ароматического ряда подобны реакциям алифатических карбонильных соединений. Однако, имеются существенные отличия, обусловленные рядом факторов:

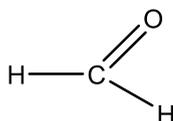
1. Электроноакцепторные эффекты карбонильной группы (-I, -M), образование сопряженной системы (π - π сопряжение) приводит к уменьшению частичного положительного заряда на углеродном атоме карбонильной группы и, следовательно, изменению реакционной способности по отношению к нуклеофильным реагентам.

В ИК-спектрах валентные колебания карбонильной группы из-за сопряжения подобны α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям ($\nu_{C=O}$ 1640 cm^{-1}).

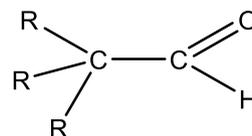
2. Ароматические альдегиды не способны к енолизации из-за отсутствия α -водородного атома (как и формальдегид, триалкилуксусные альдегиды, гетероароматические альдегиды - фурфурол, тиофенкарбальдегид) и в реакциях типа альдольно-кетоновой конденсации выступают **ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО** в роли карбонильной компоненты.



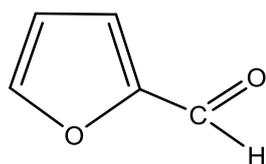
Бензальдегид



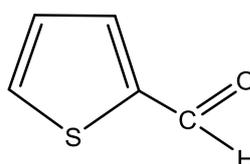
Формальдегид



Триалкилуксусные альдегиды

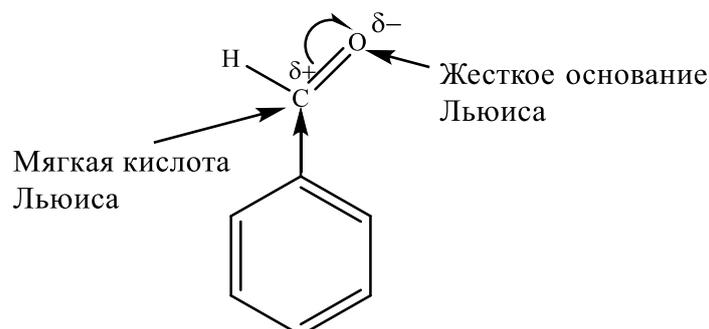


Фурфурол



Тиофенкарбальдегид

3. Пространственный эффект (особенно для арилкетонов) уменьшает их реакционную способность по отношению к нуклеофилам.
4. Электроноакцепторные заместители в бензольном кольце увеличивают активность карбонильной группы, электронодонорные – резко понижают.
5. Неподеленные пары электронов карбонильного кислорода придают ему свойства жесткого основания Льюиса, а атома углерода – мягкой кислоты Льюиса, что и предопределяет его способность принимать атаки нуклеофильных реагентов.

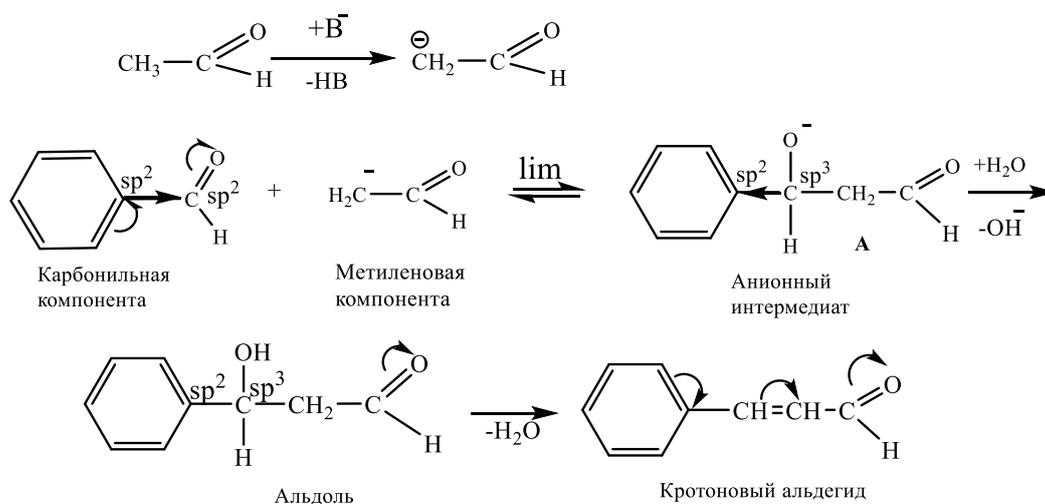


Основные свойства атома кислорода играют исключительно важную роль в реакциях конденсации. Ключевой стадией этих реакций является обратимое присоединение нуклеофила к электронодефицитному атому углерода (перпендикулярно плоскости двойной связи из-за плоскостного расположения бензольного кольца и карбонильной группы), который изменяет свою гибридизацию с sp^2 до sp^3 в тетраэдрическом анионе интермедиате А, стабилизированном за счет электроноакцепторного влияния бензольного кольца. Движущей силой следующей стадии является образование продукта с более термодинамически устойчивой сопряженной

системой связей ($sp^2 - sp^2$). Большая устойчивость интермедиата **A** по сравнению с алифатическими аналогами определяет большую активность в этих реакциях ароматических альдегидов по сравнению с алифатическими.

Реакции протекают в сторону наиболее устойчивого анионного интермедиата.

Примером является конденсация бензальдегида с уксусным альдегидом (альдольно-кетоновая конденсация) в условиях основного катализа.



Часто по первой стадии образования альдоля, предшествующей образованию продукта кротоновой конденсации, эту реакцию называют альдольной конденсацией. Альдоль – тривиальное название – аль – альдегид, ол – спирт.

1.1. Альдольная и кротоновая конденсации

Ароматические альдегиды легко вступают в реакции конденсации с содержащими подвижные α -водородные атомы алифатическими альдегидами и кетонами, арилалкилкетонами в условиях основного и кислотного катализа с образованием α,β -непредельных оксосоединений.

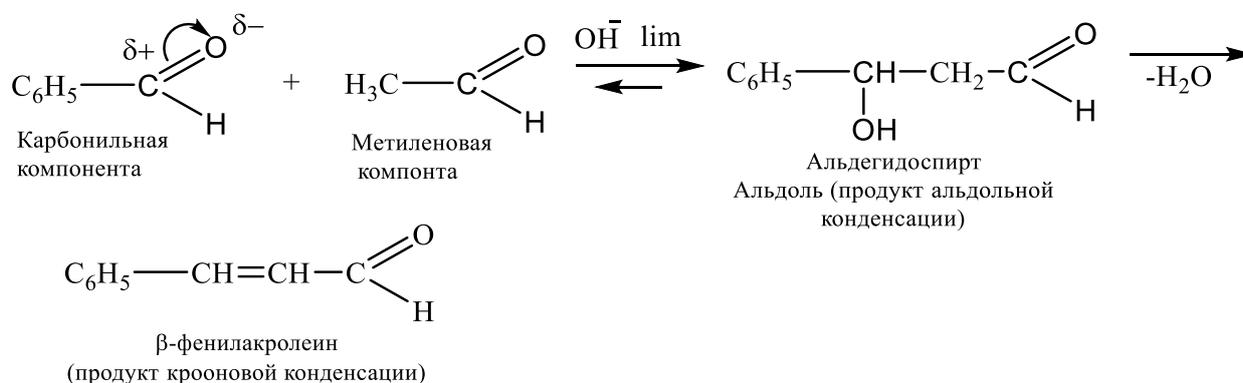
Эти реакции являются одним из наиболее эффективных подходов к усложнению углеродного скелета.

Суть реакции заключается во взаимодействии двух карбонильных соединений, одно из которых является субстратом (карбонильная компонента), а другое реагентом (метиленовая компонента), C-нуклеофилом за счет наличия атома водорода в α -положении к карбонильной группе. Если реакция останавливается на стадии присоединения (образование гидроксикарбонильного соединения) она называется **альдольной конденсацией**, а если протекает дальнейшая дегидратация – **кетоновой конденсацией**.

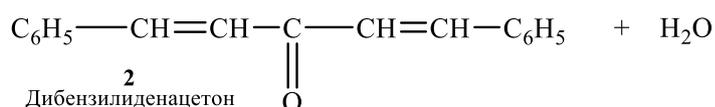
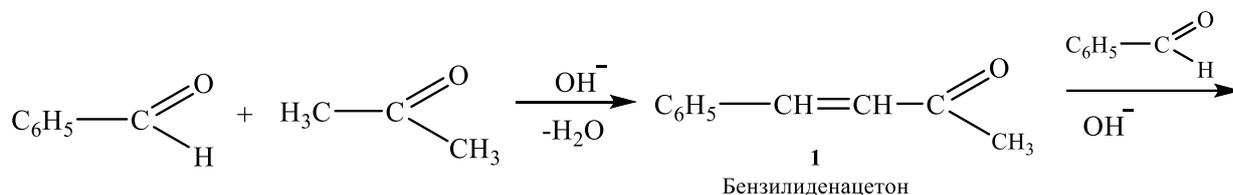
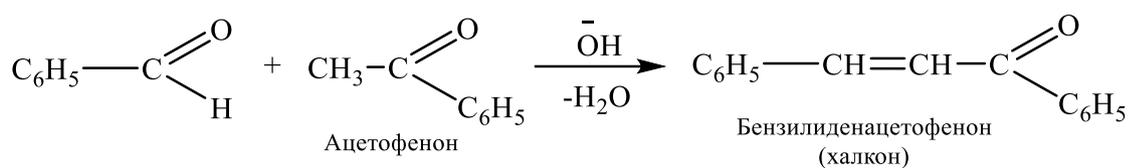


Механизм реакции с основным катализом включает генерацию C-нуклеофила (отрыв протона от атома углерода в α -положении метиленовой компоненты), его атаку на атом углерода карбонильной группы карбонильной компоненты (скоростьопределяющая стадия), стабилизацию образовавшегося алколят-аниона с образованием β -гидроксикарбонильного соединения и его дегидратацию.

Бензальдегид при конденсации с уксусным альдегидом в слабощелочной среде образует β - фенилакролеин.

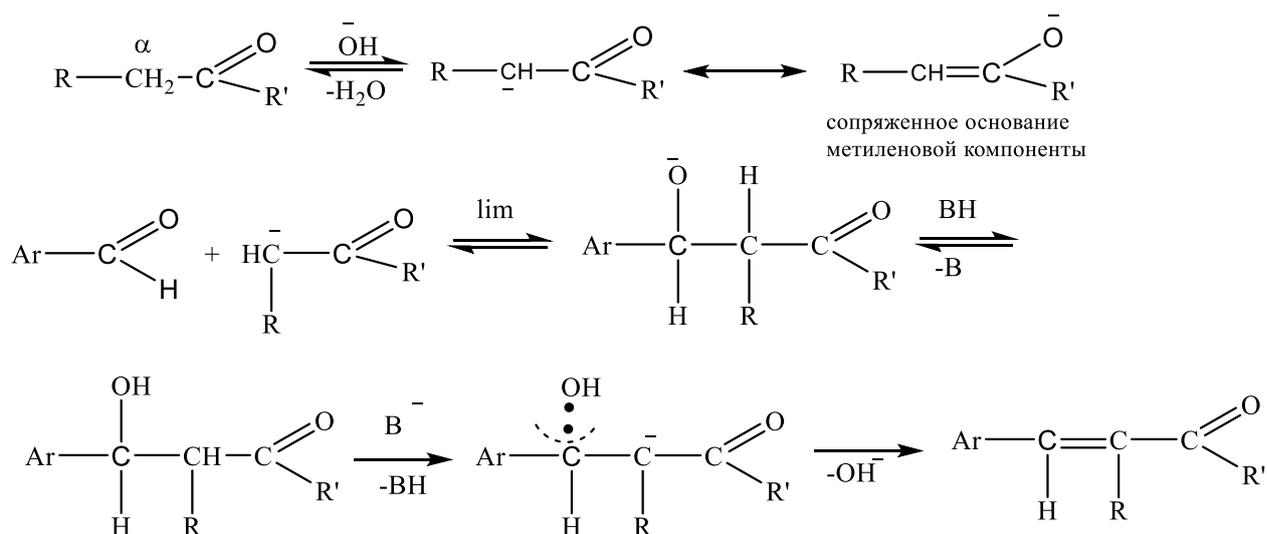


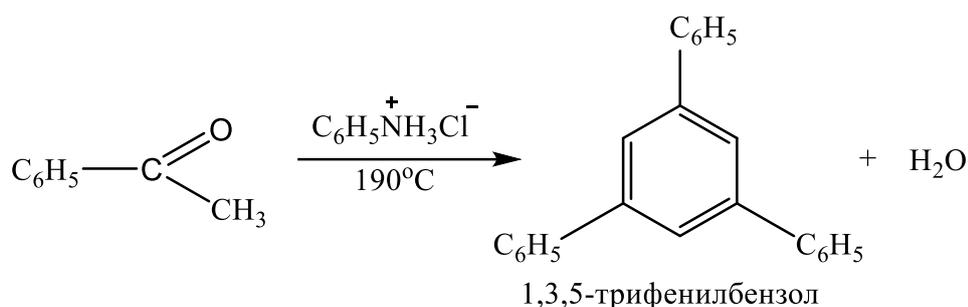
Аналогично протекают реакции с кетонами, приводящие к образованию α,β -ненасыщенных кетонов (реакции Кляйзена – Шмидта):



При варьировании соотношения реагентов, реакцию можно остановить на стадии образования моноенона 1 (при эквимолекулярном соотношении реагентов), либо диенона 2 (при избытке бензальдегида).

Ароматические альдегиды в этих реакциях являются **ТОЛЬКО КАРБОНИЛЬНОЙ КОМПОНЕНТОЙ** из-за отсутствия α -водородного атома. Роль основного катализатора заключается в активации метиленовой компоненты, преобразующейся в карбанион за счет отрыва протона от α -углеродного атома.

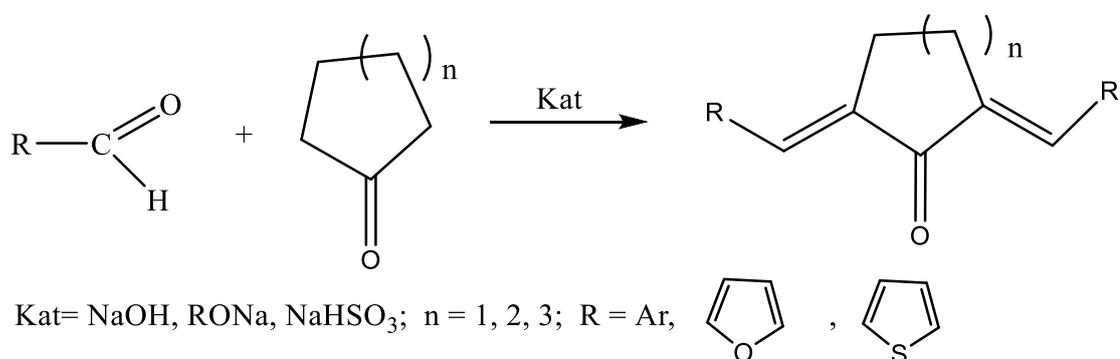




По типу альдольной протекают и другие реакции конденсации аренальдегидов и аренкетонов.

1.1.1. Конденсация ароматических альдегидов с алициклическими кетонами

Кросс-сопряженные (перекрестносопряженные) α,β -непредельные кетоны алициклического ряда (диеноны) подразделяются на симметричные и несимметричные в зависимости от того, одинаковые или разные заместители находятся в α -положении к карбонильной группе. Наиболее изучены диеноны циклопентанового и циклогексанового ряда симметричного строения в силу большей доступности. Последние обычно получают при конденсации циклического кетона с двумя эквивалентами ароматического или гетероароматического альдегида в спиртовой или водной среде в условиях основного катализа (щелочь, алкоголяты щелочных металлов, гидросульфит натрия).



Реакция протекает достаточно быстро с хорошим выходом, продукт легко выделяется.

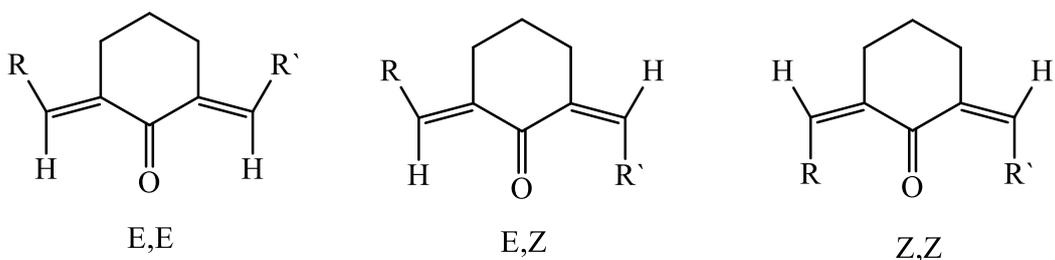
При синтезе гидроксифенил (5-нитрофурил, 5-нитротииенил) содержащих диенонов используют кислотный катализ. В последнее время применяются катализаторы на основе переходных металлов, микроволновая, ультразвуковая активации.

Синтез несимметричных диенонов осуществляется посредством кротоновой конденсации моноенонов (полученных при взаимодействии кетона с альдегидом в соотношении 1:1) с ароматическими или гетероароматическими альдегидами в условиях кислотного (H_2SO_4) или основного (5-20% раствор NaOH) катализа при комнатной температуре.

Выходы диенонов определяются размером циклического кетона и строением альдегидной компоненты. Высокие выходы (до 90%) наблюдаются при использовании в качестве метиленовой компоненты циклопентанона и циклогексанона, низкие выходы (до 30%) – при использовании циклогептанона, что объясняется понижением метиленовой активности в ряду циклопентанон > циклогексанон > циклогептанон из-за углового и торсионного напряжения.

Электроноакцепторные заместители в бензольном кольце альдегидной компоненты повышают, а электронодонорные понижают выходы целевых продуктов.

Из возможных конфигураций диенонов (E,E; Z,Z; Z,E) в процессе конденсации реализуется наиболее выгодная E,E конфигурация (по данным расчетов *ab initio* – метод Хартри-Фока, программа Gaussian, рентгеноструктурный анализ).



В ИК-спектрах диенонов ключевыми являются валентные колебания сопряженной карбонильной группы ($1695-1650\text{ см}^{-1}$), связи $\text{C}=\text{C}$ ($1610-1525\text{ см}^{-1}$). Наличие внеплоскостных деформационных колебаний связи $=\text{CH}$ ($968-964\text{ см}^{-1}$) является аналитическим признаком E,E-конфигурации. В спектре присутствуют также полосы валентных колебаний CH_2 – групп алицикла ($2916-2960\text{ см}^{-1}$; $2855-2885\text{ см}^{-1}$) и CH - связей ароматических колец ($3082-3024\text{ см}^{-1}$).

В УФ-спектрах имеется полоса $n-\pi^*$ перехода ($\lambda_{\text{max}} 406-320\text{ нм}$), характеризующая степень сопряжения. Наибольшее сопряжение наблюдается для диенонов, содержащих циклопентаноновый фрагмент ($\lambda_{\text{max}} 352-402\text{ нм}$), меньше - для замещенных циклогексанонов ($\lambda_{\text{max}} 320-380\text{ нм}$).

Для кетонов с арильным заместителем сопряжение наименьшее, с гетарильным - максимальное.

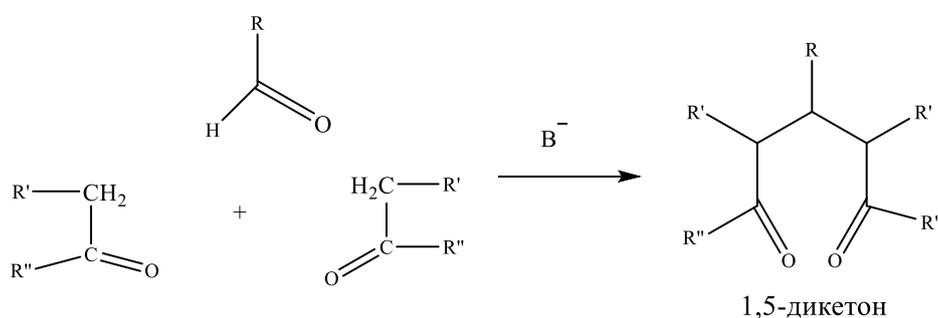
В ЯМР ^1H спектре винильные протоны ($=\text{CH}-\text{Ar}$) проявляются в области слабых полей при $7.35 - 7.85$ м.д. для диенонов (7.00 м.д.- для моноенонов); протоны алицикла при $1.61- 3.25$ м.д.

Доступность, высокая реакционная способность с участием различных групп $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, алицикла, ароматического ядра делают диеноны ценными исходными соединениями для направленного органического синтеза, в том числе практически значимых веществ (в медицине, оптике, ракетной технике, полимерных материалов).

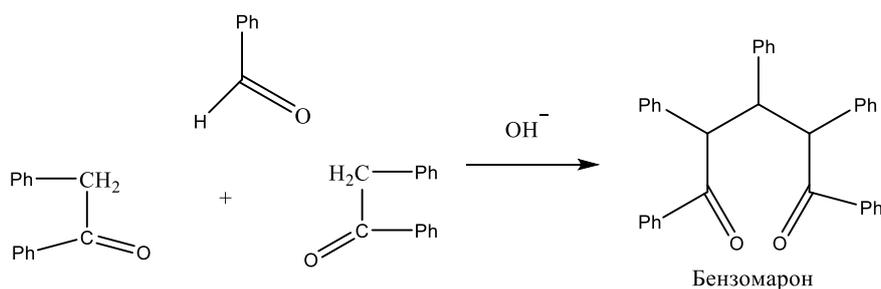
1.1.2. Дикетонная конденсация

Дикетонная конденсация включает сшивание двух молекул кетона с одной молекулой альдегида и является препаративным способом синтеза широкого круга 1,5-дикетонов различных рядов и трициклических β -циклокетолов.

Реакции проводят при соотношении кетон : альдегид = 2:1 (чаще используется больший избыток кетона) в условиях основного катализа (гидроксиды щелочных металлов, алкоголяты, амины):



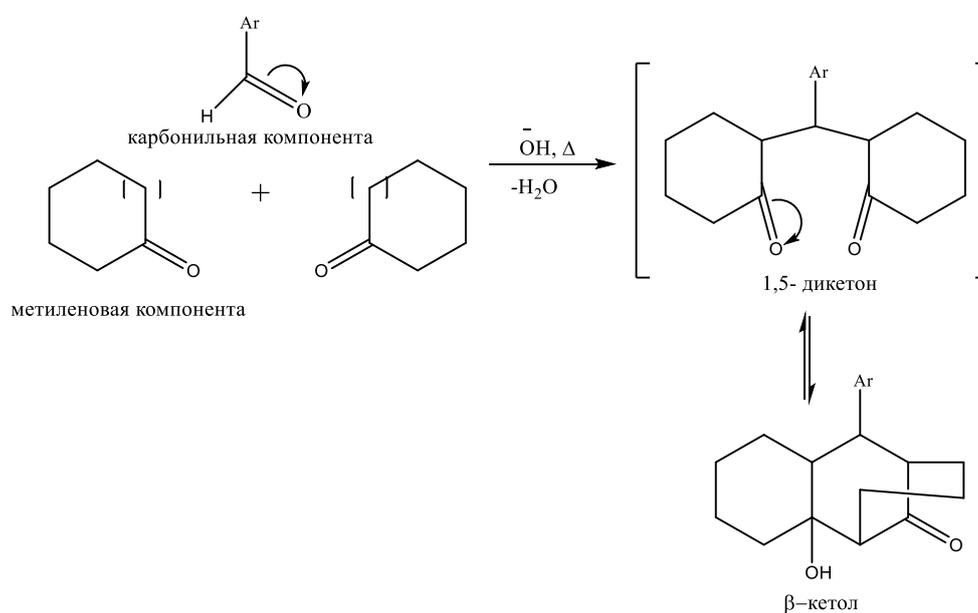
Первый 1,5-дикетон "бензомарон" был получен Н.Н. Зининым при кипячении бензальдегида (карбонильная компонента) и бензилфенилкетона (метиленовая компонента) в спиртовом растворе щелочи.



Аналогично были получены 1,5-дикетоны при использовании анисового, толуилового, пара-нитробензальдегидов.

Образование 1,5- дикетонов протекает как двухстадийный процесс, включающий кротоновую конденсацию и дальнейшее уплотнение по Михаэлю.

М.Н. Тиличенко и J. Colonge распространили дикетонную конденсацию на кетоны алициклического ряда, используя ароматические и алифатические альдегиды. Особенностью щелочной конденсации циклогексанона с ароматическими альдегидами (при 5-10 кратном избытке кетона и нагревании при 80°C) является образование трициклических β-кетолов - продуктов внутримолекулярной альдолизации промежуточно возникающих 1,5-дикетонов:



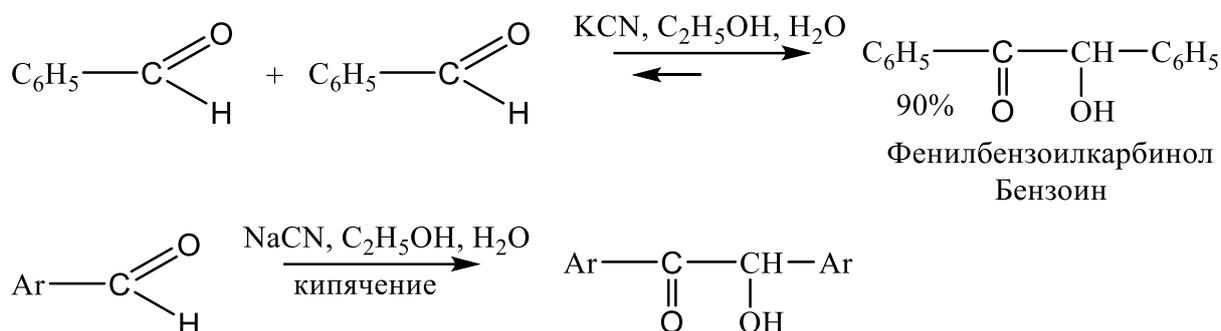
Трициклические β-кетолы оказались более доступными, чем соответствующие 1,5-дикетоны. В реакциях с нуклеофильными реагентами и при нагревании они легко дециклизуются, что делает их эквивалентами 1,5-дикетонов.

Большой вклад в химию 1,5-дикетонов внесен В.Г. Харченко. Ею изучены электрофильные и нуклеофильные реакции 1,5-дикетонов различных рядов – нециклического, бициклического, семициклического строения, β-циклокетолов и на их основе синтезированы серии S, O, Se-

содержащих гетероциклов – пиранов, тио-, селено-пиранов, солей пирилия, тио(селено)пирилия и родственнопостроенных веществ.

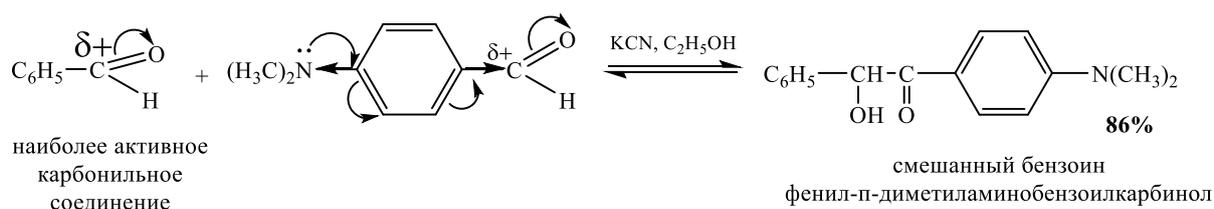
1.2. Бензоиновая конденсация

Бензиновая конденсация (Ю. Либих, Ф.Велер, 1832г.) получила свое название от продукта бимолекулярной конденсации бензальдегида при обработке водно-спиртовым раствором цианида щелочного металла, названного бензоином (α -гидроксикетон):



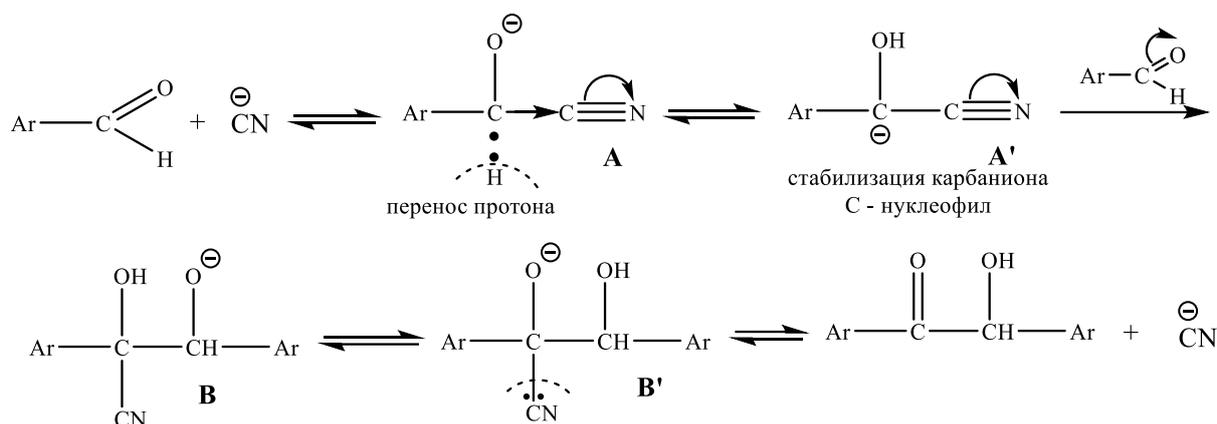
Эта реакция редко используется в алифатическом ряду, так как основной катализатор вызывает более быструю альдольно - кротоновую конденсацию. Однако некоторые ферменты (например ферменты дрожжей) способны катализировать эту реакцию с образованием ацилоинов (ацилоиновая конденсация).

Ароматические альдегиды, содержащие сильные электронодонорные заместители (например диметиламинбензальдегид, 2,4-диметоксибензальдегид и др.) сами по себе не вступают в бензоиновую конденсацию, но принимают участие в перекрёстной конденсации с другими более активными ароматическими альдегидами, образуя при этом смешанный бензоин, что используется в практике органического синтеза:



Бензоиновая конденсация обратима и начинается с присоединения

анионного С-нуклеофила (CN⁻) к карбонильной группе (наиболее активной). Далее следует ключевая стадия миграции протона от атома углерода к атому кислорода в анионе А, атака С-нуклеофилом А' исходного альдегида, возникновение промежуточного аниона В, находящегося в равновесии с анионом В', его стабилизацию путем анионоидного отрыва цианид-иона (каталитический цикл замыкается).

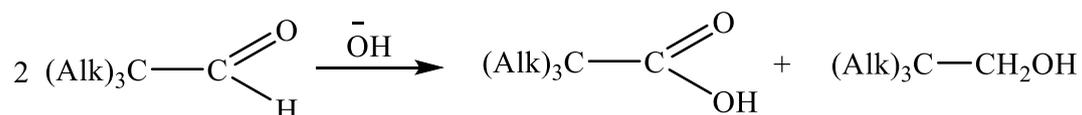
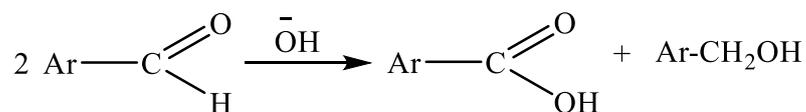


Механизм реакции объясняет роль специфического катализатора (цианид-аниона), который является хорошим нуклеофилом по отношению к карбонильной группе, катализирует перенос протона от углерода к кислороду, стабилизирует карбанион (электроноакцепторная цианогруппа участвует в делокализации заряда), является хорошо уходящей группой.

1.3. Конденсация Канницаро (самоокисление- самовосстановление, диспропорционирование)

Реакция, названная по имени итальянского ученого Канницаро (1853 г.), нашла широкое применение в ряду ароматических альдегидов. В аналогичную реакцию вступает и узкий круг не енолизирующихся алифатических альдегидов. При нагревании в **концентрированном водном растворе щелочи** (~50%) альдегиды претерпевают диспропорционирование (перераспределение водорода, сбалансированное

окисление и восстановление) с образованием равных количеств карбоновой кислоты и первичного спирта:

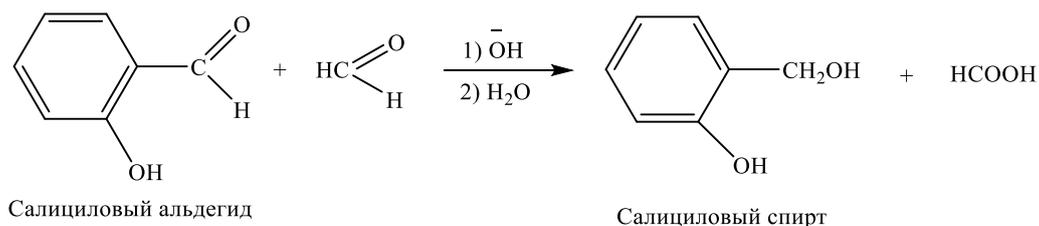


Если, наряду с ароматическим альдегидом, взять другой альдегид с большей карбонильной активностью, то именно он будет окисляться и являться восстановителем (перекрестная реакция Канниццаро). Таким альдегидом активным и дешевым является формальдегид, что позволяет использовать его в качестве восстановителя.

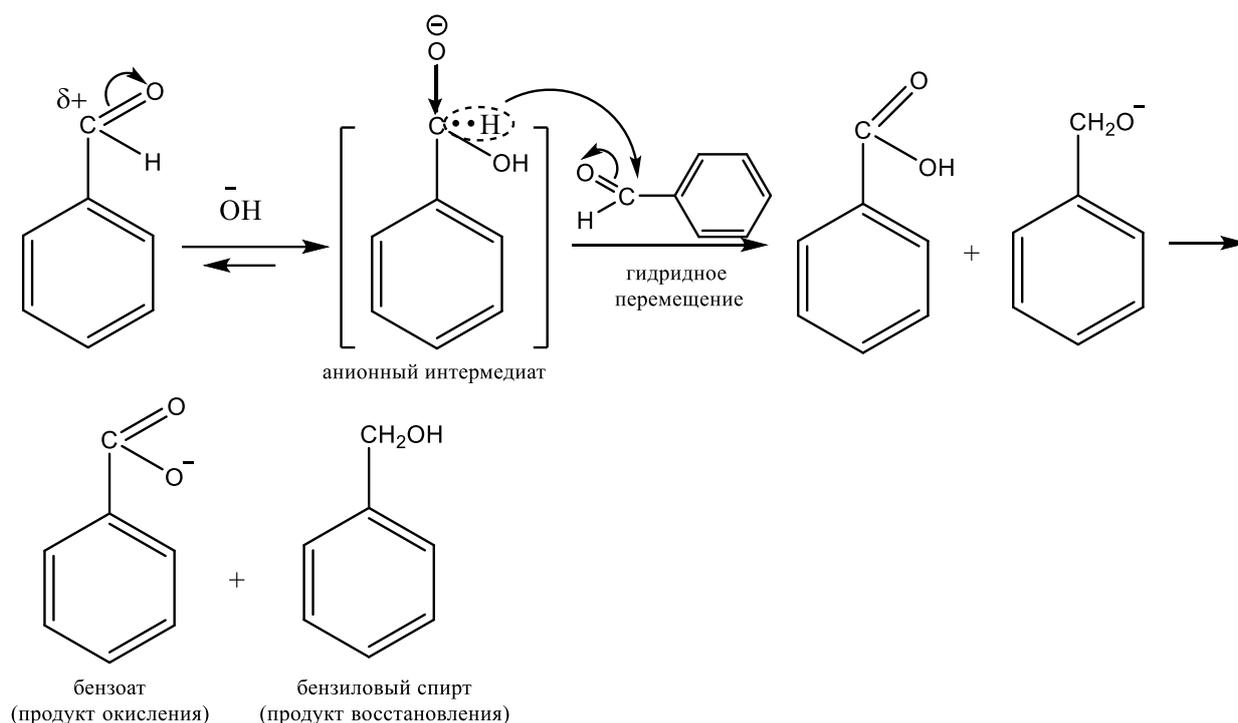
При нагревании со щелочью смеси ароматического альдегида и формальдегида последний окисляется до муравьиной кислоты, а ароматический альдегид восстанавливается до первичного спирта.



При этом практически весь исходный ароматический альдегид превращается в спирт и не расходуется на образование кислоты. Примером использования перекрестной реакции Канниццаро для восстановления ароматического альдегида является получение салицилового спирта.



Механизм реакции Канниццаро включает **перенос гидрид-иона**, источником которого является тетраэдрический анионный интермедиат, возникающий при присоединении гидроксид-аниона к атому углерода карбонильной группы. Акцептором гидрид-иона служит вторая молекула альдегида, которая восстанавливается. Образуется карбоновая кислота и алколят-анион. Далее происходит перенос протона от кислоты к алколят-аниону с образованием более слабой кислоты (спирта).

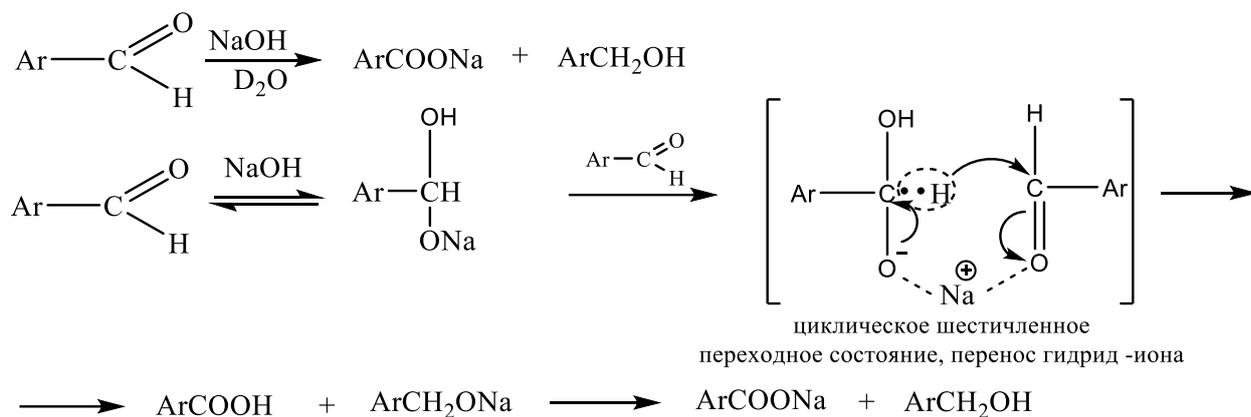


При перекрестной реакции Канниццаро донором гидрид-иона является формальдегид.

Кинетическими исследованиями показано, что скорость реакции пропорциональна концентрации гидроксид-иона и квадрату концентрации альдегида $v = k[\text{ArCHO}]^2 [\text{OH}^-]$

При проведении реакции в тяжелой воде D_2O оба продукта не содержат дейтерия (не происходит обмена гидрид-иона со средой), что подтверждает механизм переноса гидрид-иона **ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНО**

в циклическом переходном состоянии, где катион металла связывает оба альдегида:

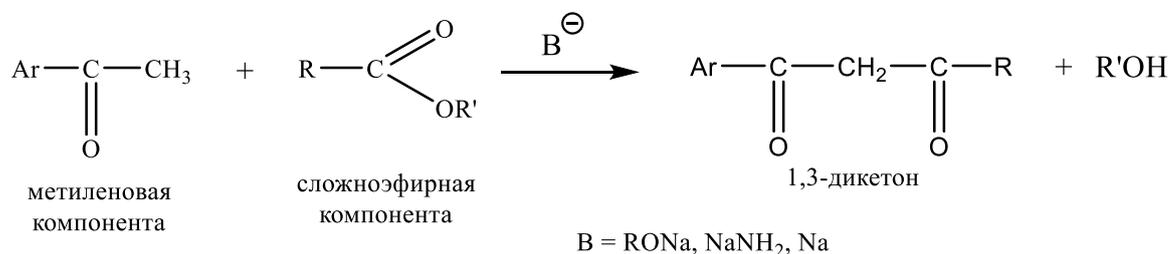


1.4. Конденсации с участием жирноароматических кетонов

Жирноароматические кетоны выступают в качестве МЕТИЛЕНОВОЙ КОМПОНЕНТЫ не только в конденсации альдольно-кетонового типа, но и в реакциях сложно-эфирной конденсации, Манниха, Михаэля, которые широко используются в синтезе 1,3-диоксосоединений, β-аминокетонов, 1,5-дикетонов.

1.4.1. Конденсация кетонов со сложными эфирами

Конденсация жирноароматических кетонов со сложными эфирами в присутствии **сильного основания** (алкоголята или амида щелочного металла) приводит к образованию 1,3-дикетона:



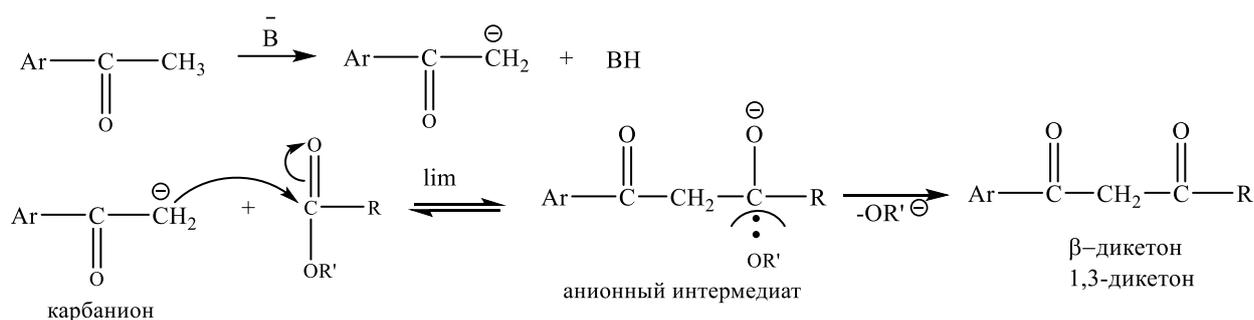
Роль метиленовой компоненты выполняет кетон, а карбонильной – сложный эфир, несмотря на то, что карбонильная группа сложного эфира **менее активна**, чем карбонильная группа кетона.



Определяющее значение оказывает **большая СН-кислотность кетона** по сравнению со сложным эфиром, поэтому карбанион генерируется исключительно из кетона. СН-Кислотность кетона в 10^5 превышает кислотность сложного эфира.

В качестве метиленовой компоненты используются сложные эфиры моно-, дикарбоновых кислот жирного и ароматического ряда (диэтилоксалат, этилбензоат, этилацетат, диэтилмалонат и другие).

Механизм реакции аналогичен механизму альдольной конденсации:

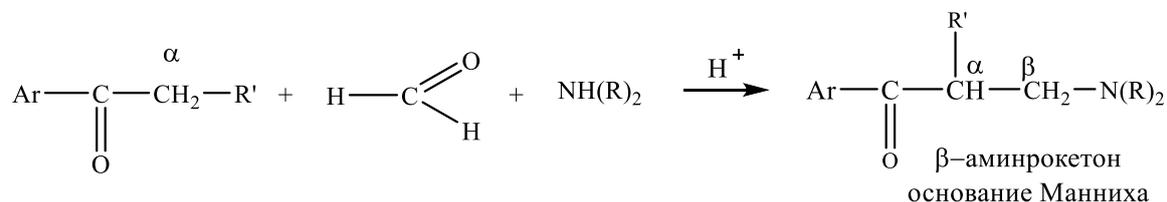


Из кетона под действием основания генерируется анион, который далее присоединяется к атому углерода карбонильной группы сложного эфира; образующийся анионный интермедиат стабилизируется выбросом алкокси-аниона (катализатор регенерируется). 1,3-Дикетоны находят широкое применение в органическом синтезе.

1.4.2. Реакция Манниха (аминометилирование)

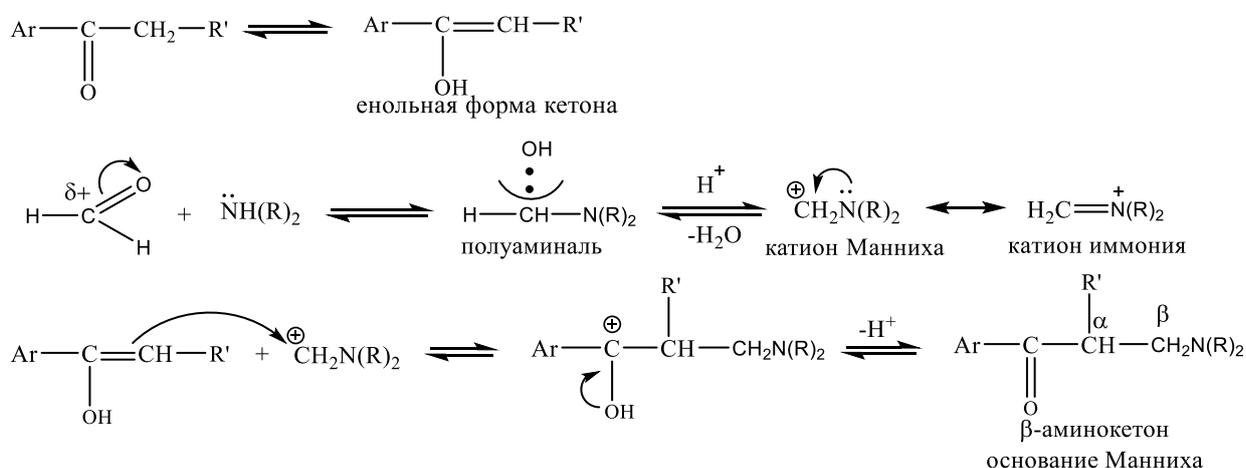
Реакция Манниха (1912 г.) получила название по имени известного немецкого химика К. Манниха.

Реакция заключается во взаимодействии карбонильного соединения, способного к енолизации (содержавшего атом водорода в α -положении) с формальдегидом и **вторичным амином** в условиях кислотного катализа с образованием β -аминокетона (основание Манниха).



В качестве вторичного амина чаще всего используется диметиламин, пиперидин, морфолин. В результате реакции α -атом водорода в карбонильном соединении замещается на аминотетильную группу $\text{CH}_2\text{N}(\text{R})_2$, поэтому реакция называется **аминометилированием**. Первичные амины не используют из-за взаимодействия с продуктом реакции.

Механизм реакции аналогичен механизму кислотнo-катализируемой альдольной конденсации:



Карбонильное соединение в енольной форме взаимодействует с так называемым катионом Манниха (электрофил) – продуктом присоединения вторичного амина к формальдегиду в кислой среде. Катион стабилизирован делокализацией заряда, поэтому образуется легко.

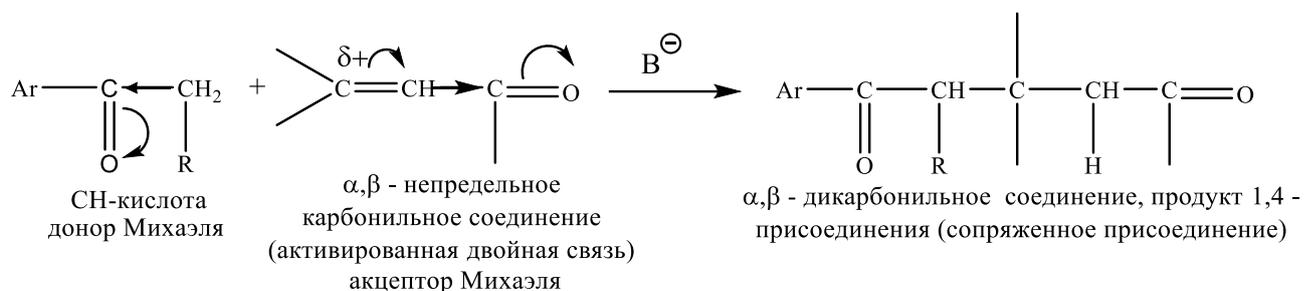
Основания Манниха широко используются в органическом синтезе из-за способности к дезаминированию (отщеплению вторичного амина), что является общим способом получения α -метилкарбонильных соединений.



Реакция идет при нагревании, ее часто проводят в присутствии реагента, взаимодействующего с образовавшимся непредельным карбонильным соединением, которое не выделяют.

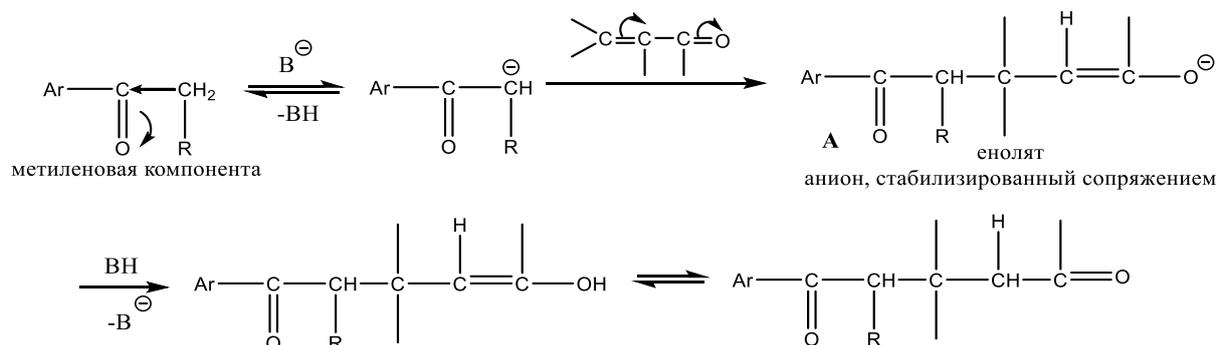
1.4.3. Конденсация Михаэля

Реакция Михаэля (по имени немецкого исследователя Михаэля) является одним из широко используемых в органическом синтезе методом наращивания углеродного скелета - присоединение СН-кислоты к активированной связи $\text{C}=\text{C}$ за счет наличия сильных электроноакцепторных групп. В качестве СН-кислот часто используют жирноароматические кетоны (доноры Михаэля. Примером являются реакции последних с α,β -непредельными карбонильными соединениями (акцепторы Михаэля):



В результате такой реакции, проводимой в условиях основного катализа, получают 1,5- дикарбонильные соединения.

Рассматривая механизм реакции, следует отметить аналогию с альдольной конденсацией. Жирноароматический кетон является метиленовой компонентой, а α,β -непредельное карбонильное соединение – аналогом карбонильной компоненты, с той разницей, что карбанион, генерируемый из метиленовой компоненты, атакует не карбонильную группу, а сопряженную с ней двойную связь $\text{C}=\text{C}$:



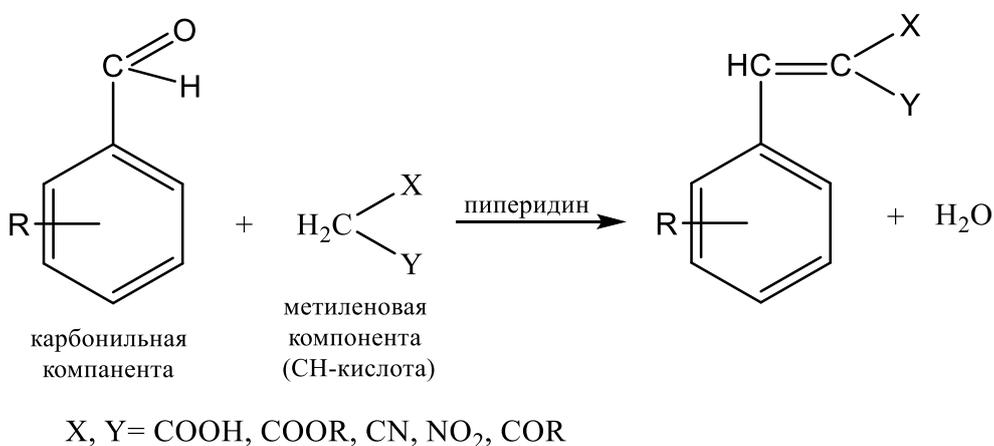
В соответствии с принципом ЖМКО мягкие енолят-анионы 1,3-диоксосоединений (малоновый эфир, 1,3-кетоефир, 1,3-дикетон) как доноры Михаэля присоединяются к α,β -енонам в 1,4-положение.

Образующийся енолят-анион А стабилизирован за счет делокализации заряда по кратной связи, тогда как возможный продукт 1,2-присоединения менее термодинамически стабилен (сопряжение отсутствует).

1.5. Конденсация с участием метиленактивных соединений в ряду карбоновых кислот и их производных

1.5.1. Конденсация Кневенагеля

Под общим названием конденсация Кневенагеля (1896 г.) объединяется обширная группа реакций ароматических (алифатических) альдегидов и кетонов с соединениями, с большей чем у альдегидов и кетонов кислотностью, содержащих активную метиленовую группу - две акцепторные группы у одного атома углерода (COOH, COOR, CN, NO₂).

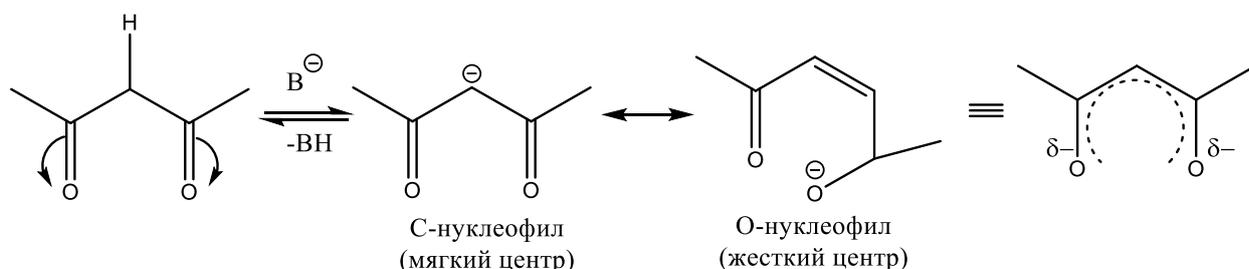


Последние за счет -I- и -M-эффектов заместителей обладают высокой СН-кислотностью и при действии оснований легко образуют карбанионы (С-нуклеофилы) и, благодаря этому, широко используются в органическом синтезе для образования С-С связей.

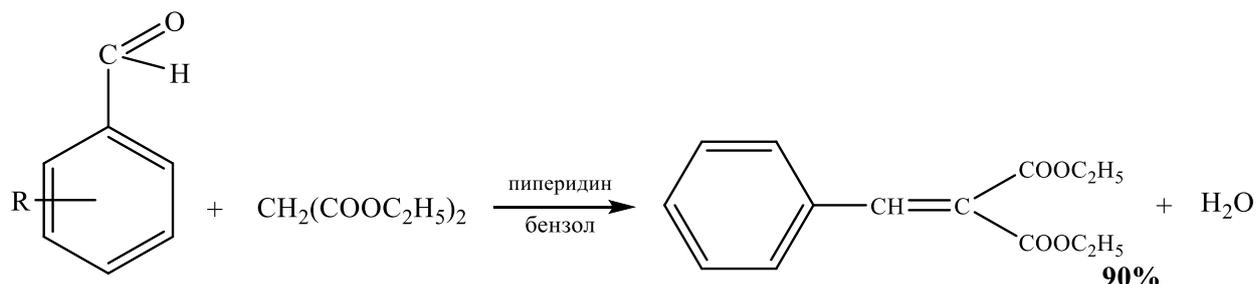
В качестве таких метиленактивных соединений выступают карбоновые кислоты, их производные, 1,3-диоксо соединения. К наиболее известным соединениям этого типа относятся малоновая кислота, малоновый эфир, малондинитрил, ацетоуксусный эфир, ацетилацетон.

Анионы, образованные из метиленактивных соединений, являются амбидентными (С-нуклеофил, О-нуклеофил), так как отрицательный заряд делокализован. В большинстве случаев доминирует атака более

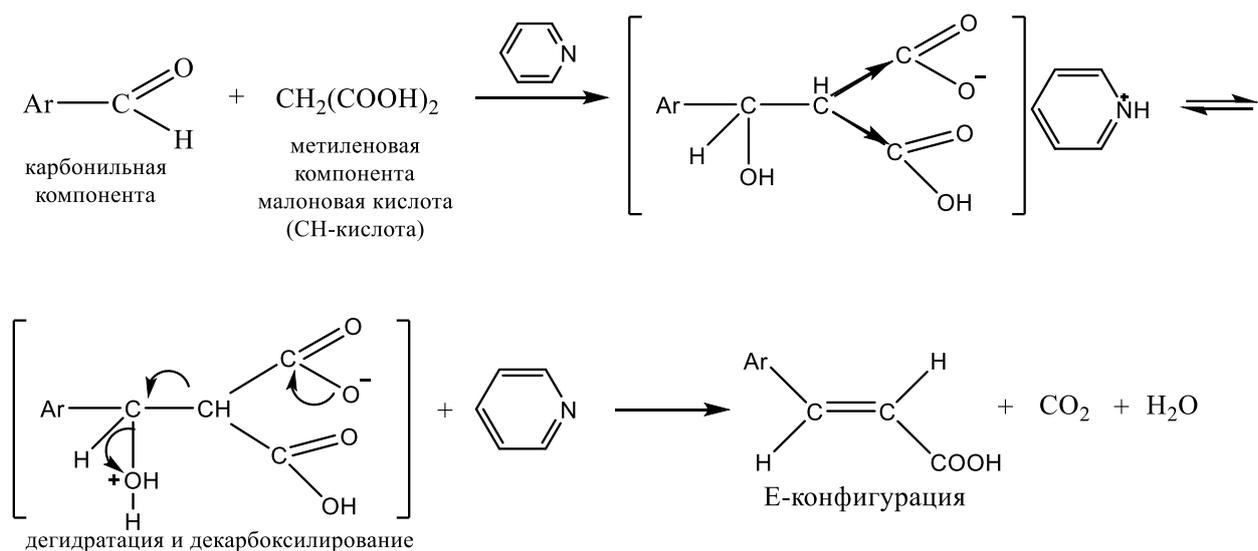
нуклеофильным углеродным центром с образованием С-С связи. Например, анионы, генерируемые из 1,3-дикарбонильных соединений (ацетилацетон, ацетоуксусный эфир), являясь амбидентными, могут реагировать жестким О-центром или мягким С-центром (более электроотрицательным или более нуклеофильным). При образовании новой С-С связи реализуется второй вариант.



Эти реакции являются универсальными, одними из лучших методов синтеза α,β - ненасыщенных кислот, сложных эфиров, нитрилов, родственных соединений и прототипом альдольной конденсации.

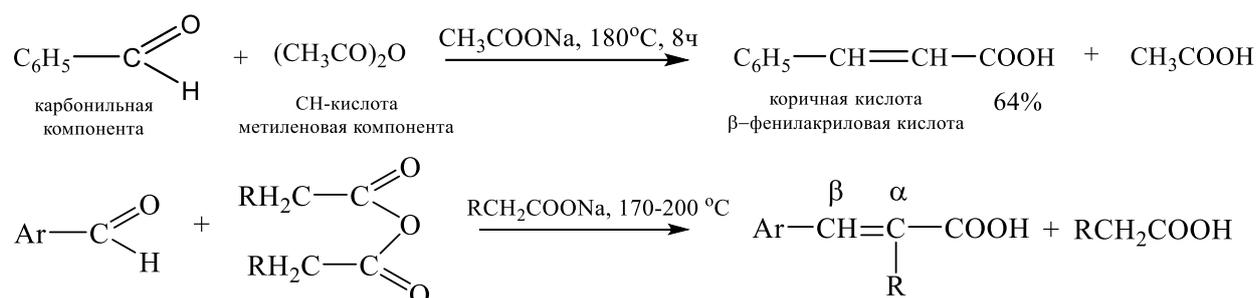


В качестве катализаторов в этих реакциях (в отличие от альдольной конденсации) используются гетероциклические амины (пиперидин, пиридин), способные активировать метиленовую компоненту и свести к минимуму самоконденсацию исходных соединений. Общая схема реакции на примере ароматического альдегида и малоновой кислоты включает промежуточное образование гидроксидикарбоновой кислоты, ее дегидратацию (транс-элиминирование) и декарбоксилирование.



1.5.2. Конденсация Перкина

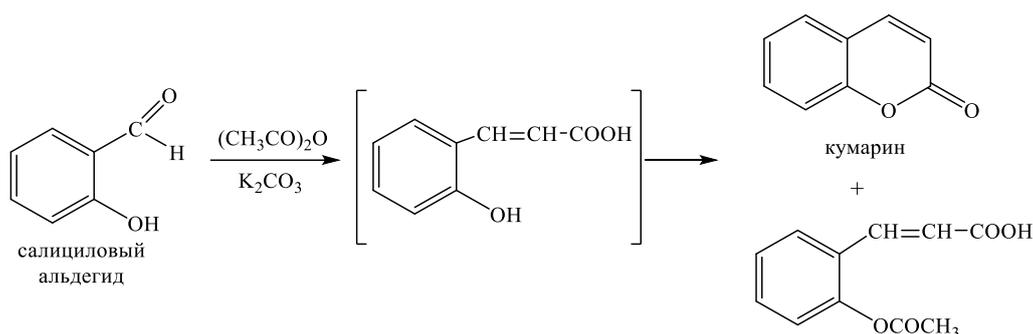
Конденсация Перкина (1868 г.) является разновидностью альдольно-кетоновой конденсации, в которой ароматические альдегиды выступают как активные карбонильные компоненты, а роль метиленовой компоненты (нуклеофила) выполняют ангидриды карбоновых кислот. Реакция протекает под действием ацетатов или карбонатов щелочных металлов в жестких условиях (80-180°C) и приводит к образованию α,β-непредельных кислот. Простейшим примером является синтез коричной кислоты:



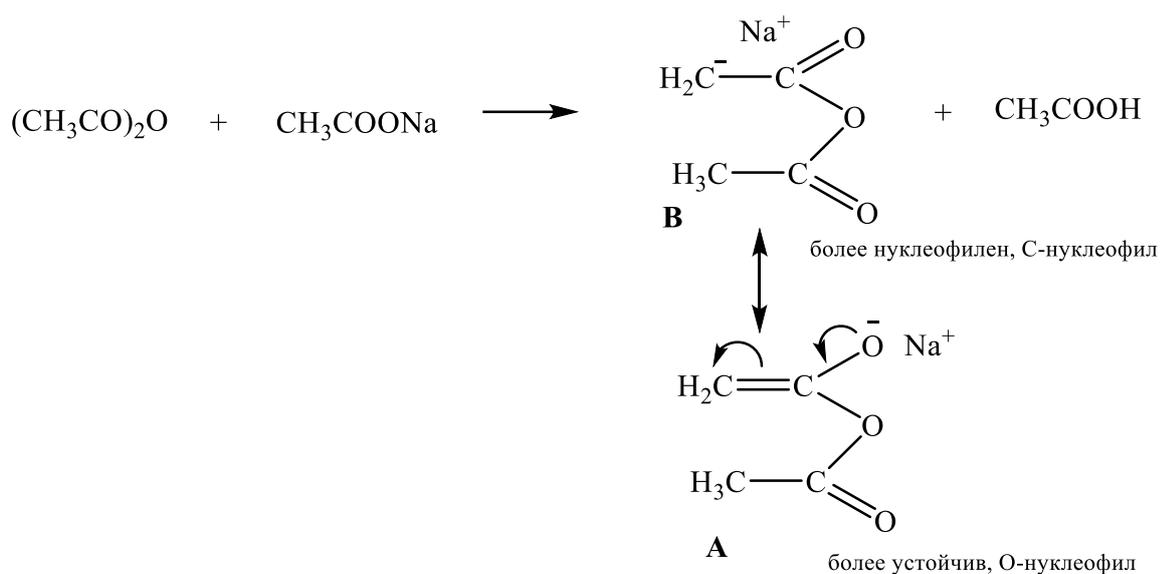
Типичные алифатические альдегиды в обычных условиях реакции Перкина дают очень низкие выходы и практически не используются, так как высокая температура и основной катализ приводят к осмолению и самоконденсации. Наличие в бензольном кольце электроноакцепторных

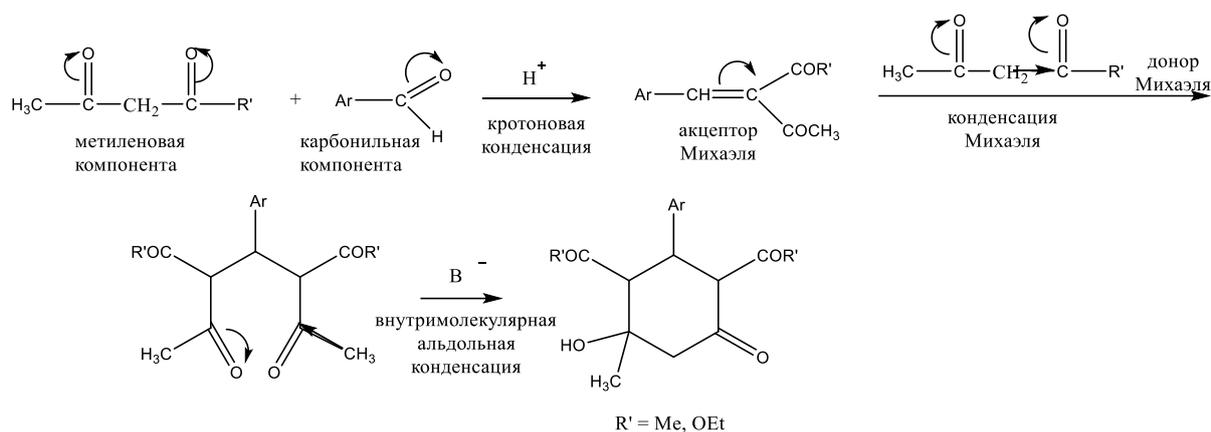
заместителей (NO₂, CN, Cl, Br и др.) активирует карбонильную группу альдегида и способствует повышению выходов конечных продуктов. Электронодонорные заместители замедляют реакцию, а при наличии N(R)₂- групп реакция вообще не идет.

Частый случай реакции – синтез из салицилового альдегида душистого вещества кумарина (запах свежего сена), применяемого в парфюмерии:



Механизм реакции аналогичен механизму альдольно-кратоновой конденсации. Роль катализатора заключается в активации метиленовой компоненты. Образующийся енолят-анион ангидрида **A** в резонансной форме **B** (С-нуклеофил) атакует электронодефицитный атом углерода альдегидной группы; далее следуют стадии дегидратации и гидролиза:

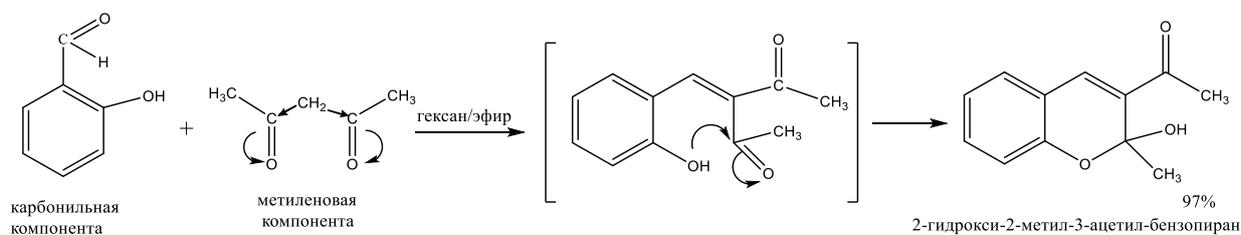




Первая стадия (кетоновая конденсация) – взаимодействие альдегида с дикарбонильным соединением (в условиях кислотного катализа) приводит к α,β - непредельному оксосоединению. Вторая стадия (конденсация Михаэля) – присоединение исходного диоксосоединения (СН-кислота, донор Михаэля) к активированной двойной связи непредельного оксосоединения (акцептор Михаэля) с образованием 1,5-дикетона. Заключительная стадия – внутримолекулярная альдольная конденсация 1,5-дикетона, сочетающего в молекуле метильную группу в α -положении карбонильной функции (метиленовая компонента) и карбонильную группу (карбонильная компонента).

Варьируя строение исходных веществ и условия (растворитель, температура, природа катализатора) можно останавливать реакцию на разных стадиях и даже изменять ее направление.

Так, при использовании в качестве карбонильной компоненты салицилового альдегида, промежуточно возникающее непредельное диоксосоединение из-за пространственно сближенного фенильного гидроксила и карбонильной группы, претерпевает внутримолекулярную О-циклизацию с образованием с высоким выходом замещенного бензопирана:

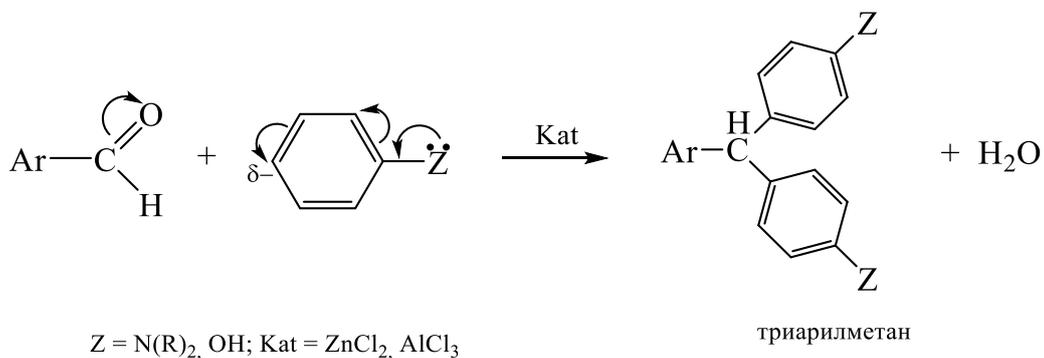


Существенно влияет на глубину превращений растворитель. При использовании метанола (без катализатора) реакция останавливается на стадии образования 1,5-дикетона. При конденсации *p*-нитробензальдегида с ацетилацетоном в сухом бензоле образуется непредельный дикетон, а в растворе этанола – β -циклокетол. Этанол - наиболее часто применяемый растворитель для синтеза β -циклокетолов, а пиперидин- наиболее широко используемый катализатор. В присутствии следовых количеств пиперидина при комнатной температуре образуется 1,5-дикетон, а при увеличении концентрации пиперидина и времени реакции - β -циклокетол.

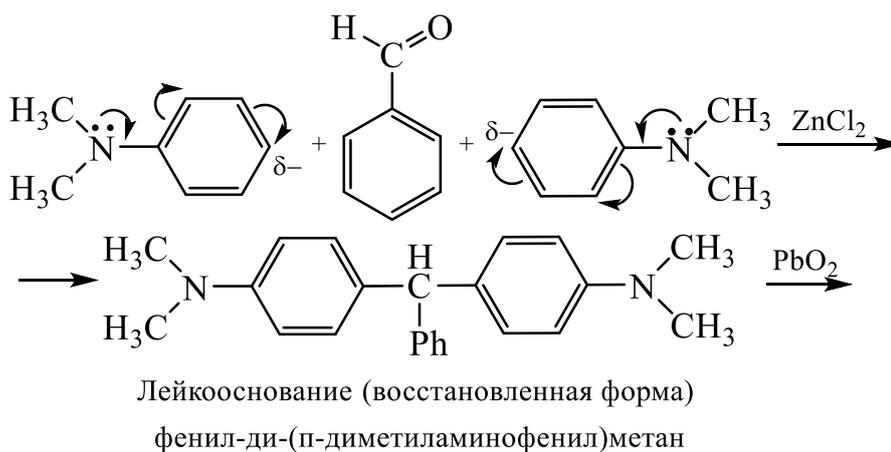
Наличие обширной и доступной сырьевой базы (1,3-дикетоны, кетозфиры), высокий химический потенциал, обусловленный наличием оксогрупп различного типа и их взаимное расположение, делает β -циклокетолы ценными синтонами в органическом синтезе.

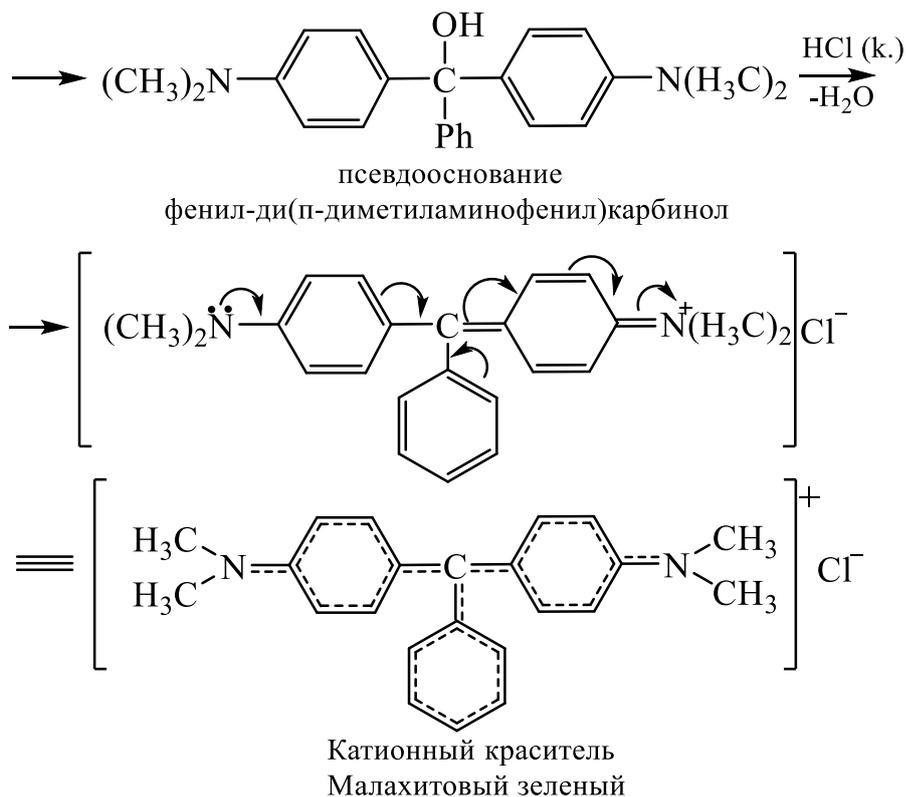
1.5.4. Ароматические альдегиды в реакции с аренами и активированными аренами

Конденсация ароматических альдегидов с аренами используется в синтезе соединений трифенилметанового ряда. Однако реакция с ароматическими углеводородами протекает лишь в жестких условиях (конц. H_2SO_4). Активированные арены (амины, фенолы), являющиеся хорошими *S*-нуклеофилами, требуют более мягких условий и вступают в реакцию в присутствии кислот Льюиса.

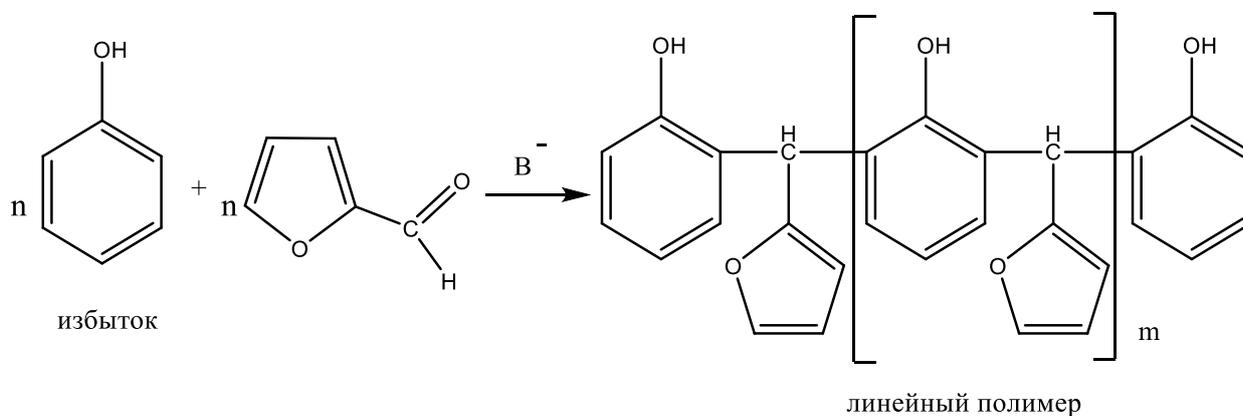


Эти реакции лежат в основе синтеза красителей трифенилметанового ряда. Примером является синтез красителя малахитового зеленого, который получают на основе бензальдегида и *N,N*-диметиланилина. Образующийся первоначально при конденсации реагентов в присутствии хлорида цинка фенил-ди(*p*-диметиламинофенил)метан окисляется до соответствующего карбинола, который при обработке соляной кислотой переводится в краситель.

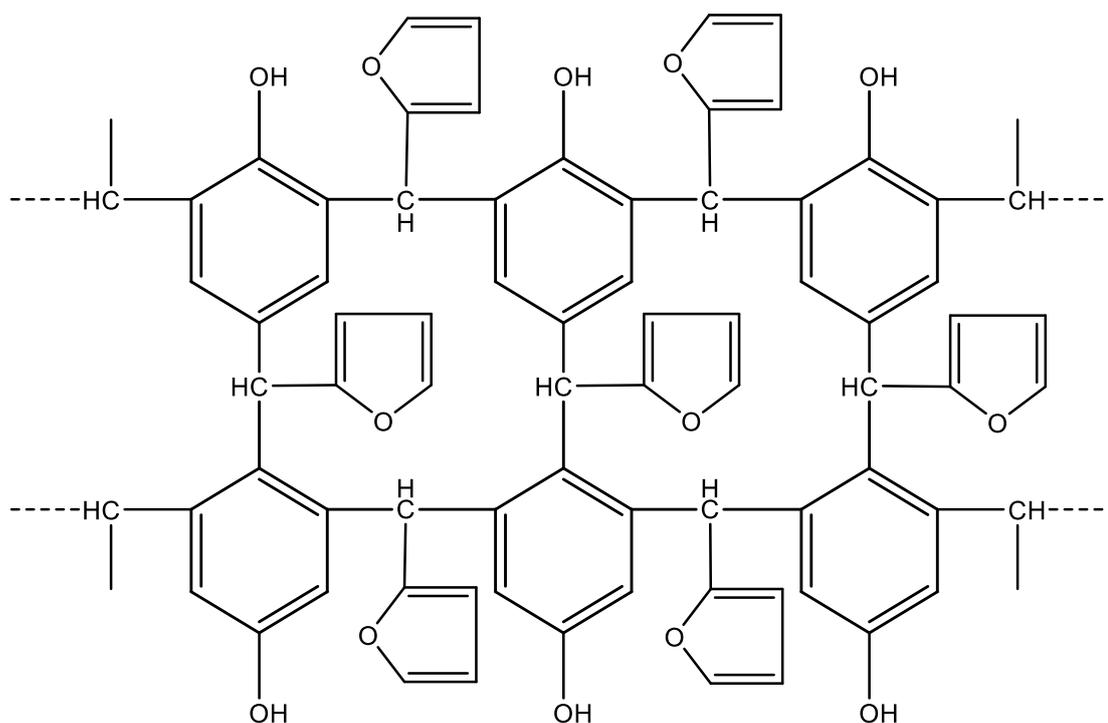




Применение в производстве пластмасс находят фенолофурфурольные смолы, получаемые при конденсации гетероароматического альдегида фурфура с фенолом:



Линейный полимер – плавкая растворимая смола. При избытке фурфура происходит сшивание линейного полимера в неплавкую нерастворимую смолу, имеющую сетчатое трехмерное строение.



1.6. Трехкомпонентная конденсация

Ароматические альдегиды используются в реакциях конденсации с применением современной методологии мультикомпонентных реакций (МКР).

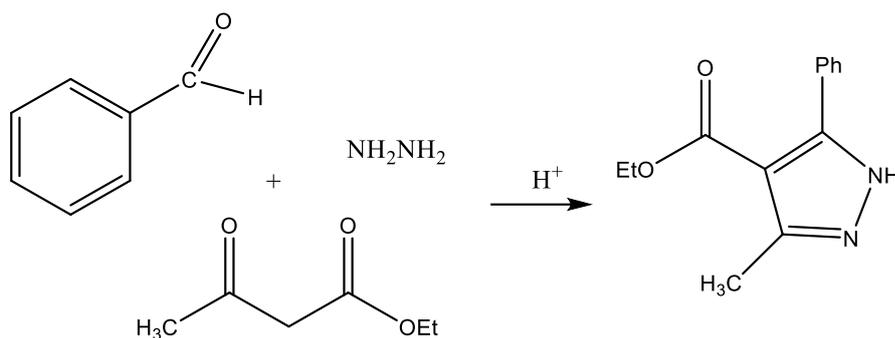
Многокомпонентные реакции протекают с участием трех и более компонентов и приводят к получению продукта, включающего фрагменты всех исходных соединений. Эти реакции состоят из последовательно протекающих элементарных стадий в определенном порядке, позволяют проводить процессы одnoreакторно, в отсутствии растворителей (либо с минимизацией количества растворителя), катализаторов, селективно, с высокими выходами и соответствуют принципам «зеленой химии» - экономичность, экологичность, эффективность.

Трехкомпонентные реакции нашли применение в построении гетероциклических систем.

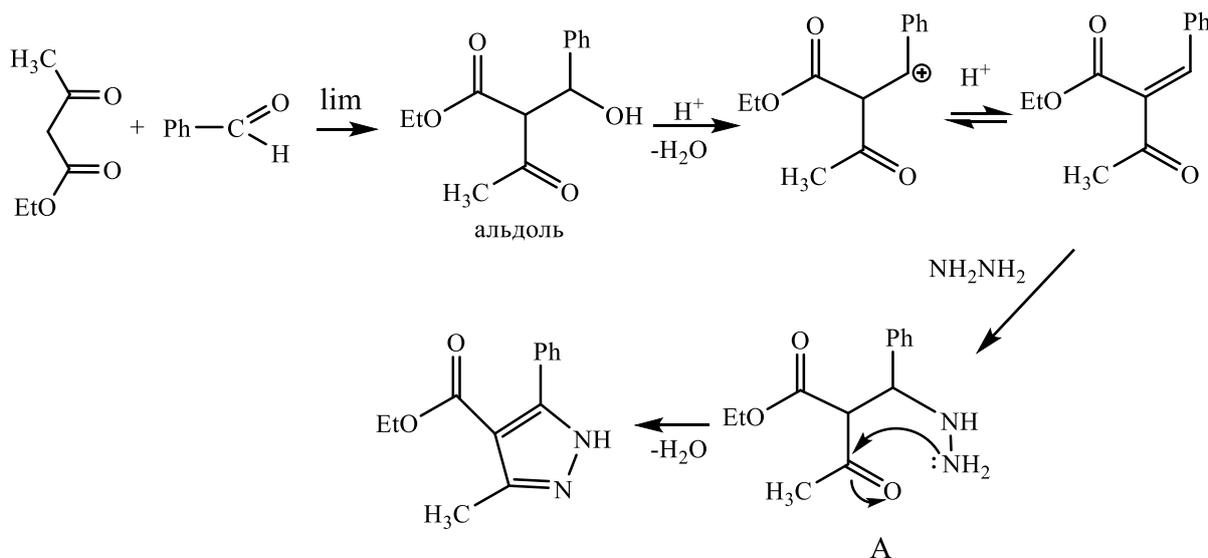
1.6.1. Реакция Биджинелли

Реакция Биджинелли (итальянский химик, 1891 г.) широко используется для синтеза пяти-, шестичленных гетероциклов, в том числе и с участием ароматических и гетероароматических альдегидов.

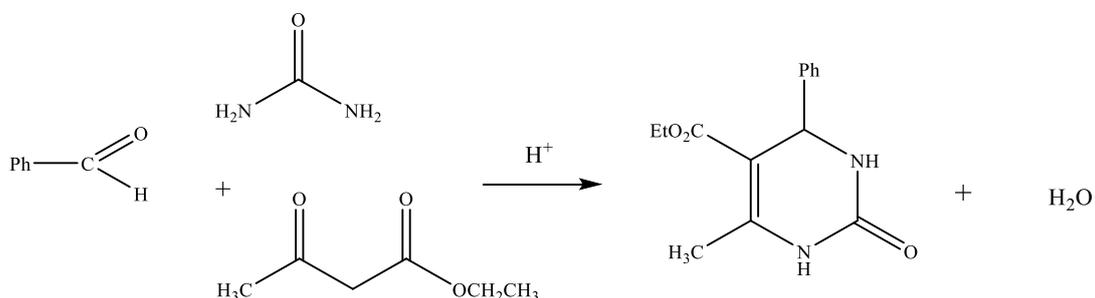
Примером является построение замещенного пиразола конденсацией бензальдегида, ацетоуксусного эфира и гидразина в условиях кислотного катализа.



Предложенная схема реакции включает катализируемую кислотой альдольно-кетоновую конденсацию, взаимодействие образующегося α,β -непредельного оксосоединения с гидразином и азицилизацию интермедиата А.



Следует отметить, что классический вариант реакций Биджинелли включает конденсацию β -дикарбонильного соединения, альдегида и мочевины.



1.6.2. Реакция Ганча

Трехкомпонентная конденсация ароматического альдегида, 1,3-дикарбонильного соединения и аммиака, является примером построения шестичленных гетероциклов (реакция Ганча, немецкий химик, 1882 г.).

Так, при взаимодействии бензальдегида, ацетилацетона и аммиака образуется замещенный 1,4-дигидропиридин.

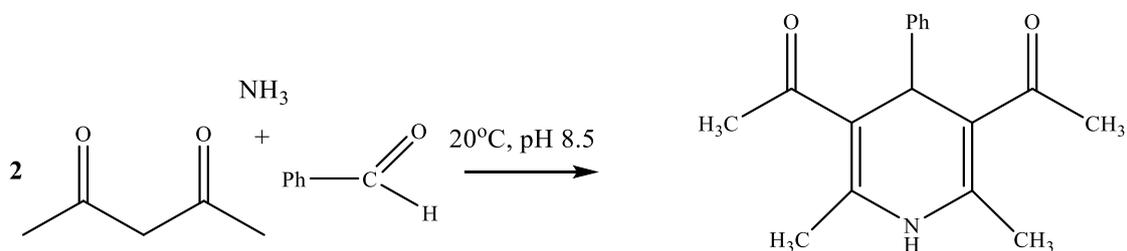
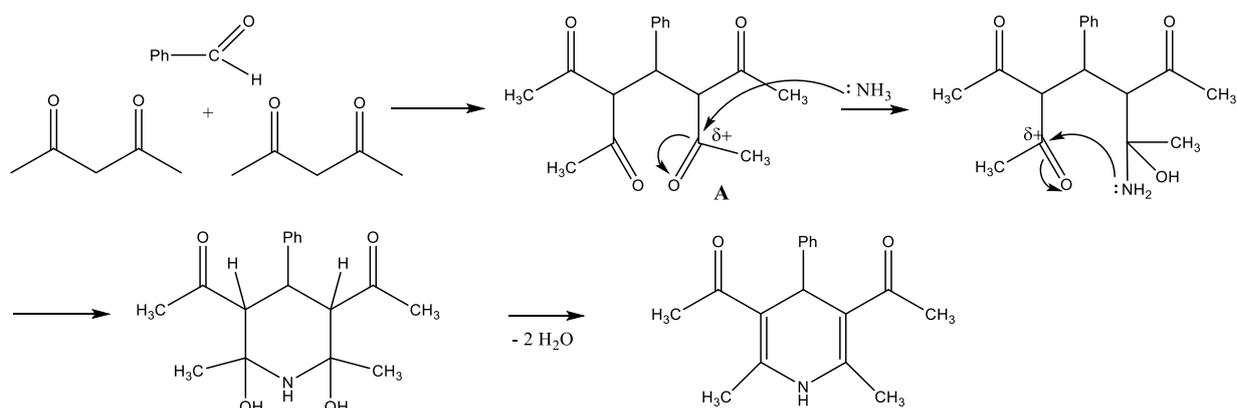


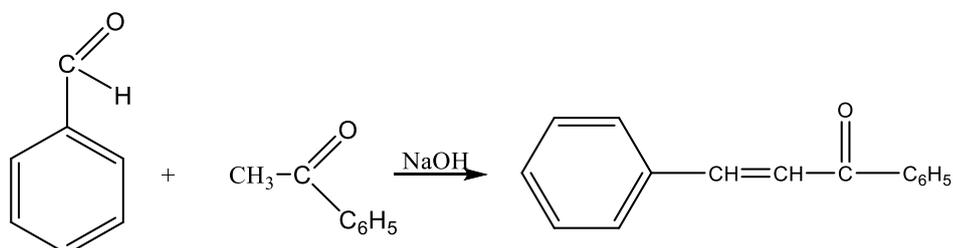
Схема образования последнего включает конденсацию альдегида с ацетилацетоном, приводящую к 1,5-дикетонному интермедиату **A**, нуклеофильное присоединение аммиака к одной из карбонильных групп, последующую азоциклизацию и дегидратацию.



1,4-Дигидропиридины, полученные по реакции Ганча, за счет сопряжения карбонильной группы в β -положении и кратной связи в гетероцикле, являются стабильными соединениями, что предотвращает их окислительную ароматизацию с образованием пиридинового кольца.

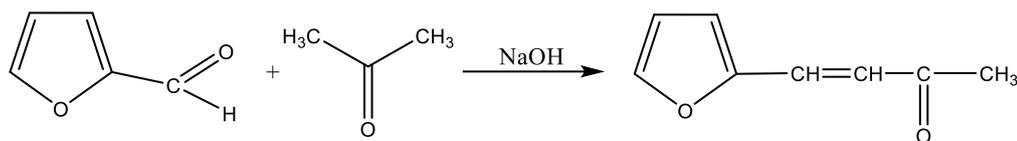
2. ПРИМЕРЫ СИНТЕЗОВ

2.1. Бензилиденацетофенон



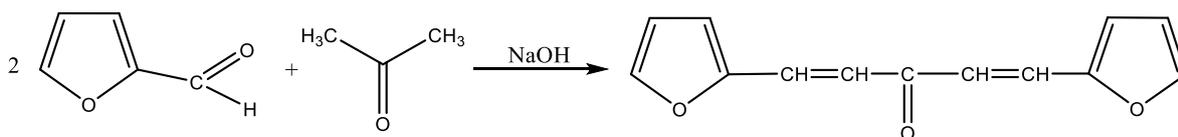
В толстостенном стакане объемом 500 мл, снабженном мешалкой, помещенном в баню со льдом, растворяют 12 г (0,3 моль) гидроксида натрия в 100 мл воды, 65 мл этилового спирта и при энергичном перемешивании прибавляют 36 г (0,3 моль) ацетофенона и 127 г (0,6 моль) свежеперегнанного бензальдегида. Перемешивание продолжают 2-3 часа, поддерживая температуру 20-30°C, и оставляют реакционную смесь на 10-12 часов. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и 10 мл охлажденного до 0°C этиловым спиртом, сушат на воздухе. Выход 51 г (84% от теоретического), т.пл. 54-57° (из этанола).

2.2. Фурфурилиденацетон



В колбу объемом 1 л, снабженную механической мешалкой, помещают 64 г (0,63 моль) свежеперегнанного фурфурола, 0,5 л воды, 83 г (1,43 моль) ацетона, перемешивают, охлаждают до 10°C и небольшими порциями прибавляют 12,6 мл 33%-ного раствора гидроксида натрия, не допуская сильного разогрева. Продолжают перемешивание при 10°C еще 4 часа и нейтрализуют 10%-ной серной кислотой (до кислой реакции на лакмус). Образующийся при расслоении маслянистый нижний слой отделяют на делительной воронке, растворяют в 50 мл диэтилового эфира. Эфирный раствор промывают водой (3 порциями по 50 мл), сушат прокаленным сульфатом натрия. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию при 135-145°/50 мм, застывающую в желтую кристаллическую массу. Выход 50-57 г (60-65% от теоретического), т.пл. 39-40°C (из этанола).

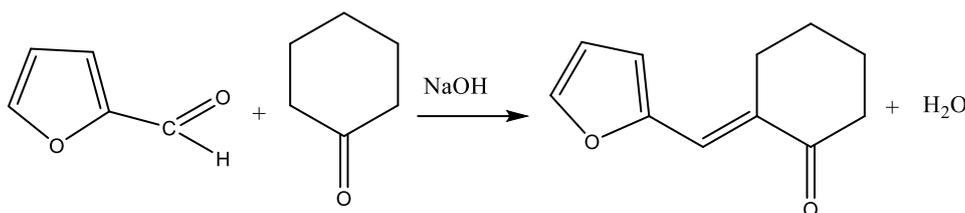
2.3. Дифурфурилиденацетон



В круглодонную колбу объемом 200 мл, снабженную механической мешалкой, помещают 32,6 г (0,34 моль) свежеперегнанного фурфурола, 10 г (0,17 моль) ацетона, 80 мл воды, охлаждают до 10°C и при перемешивании добавляют 15 мл 35%-ного раствора гидроксида натрия, не допуская сильного разогрева. Продолжают перемешивание ~2 часа. При нейтрализации реакционной смеси серной кислотой (до кислой реакции на лакмус) наблюдают расслоение. Нижний слой (масло) отделяют на

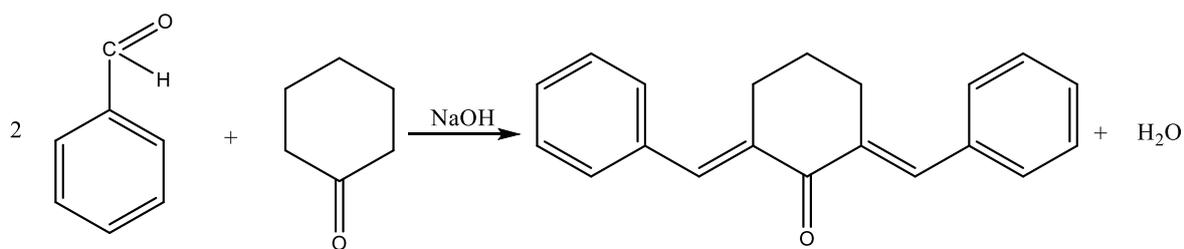
делительной воронке, растворяют в 150 мл эфира. Эфирный раствор промывают водой (3 порциями по 150 мл), сушат прокаленным сульфатом натрия. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию при 114-118°/10 мм. Выход 35 г (97% от теоретического), т.пл. 60-61 °С (из этанола).

2.4. Фурфуриденциклогексанон



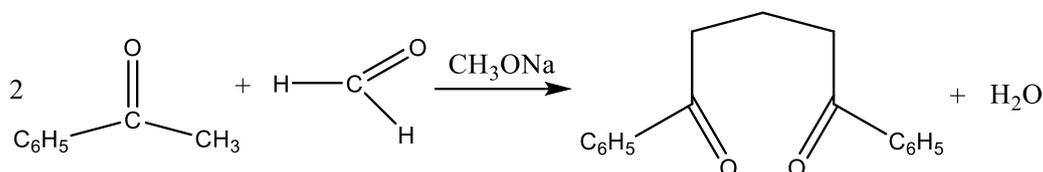
В плоскодонную колбу объемом 1 л, снабженную механической мешалкой, помещают 64 г (0,6 моль) циклогексанона, 32 г (0,3 моль) свежеперегнанного фурфура и при перемешивании добавляют 350 мл 1%-ного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь выдерживают 2-3 часа при комнатной температуре, нейтрализуют 17%-ным раствором соляной кислоты. Образовавшийся маслянистый слой отделяют на делительной воронке, а маточный раствор обрабатывают тремя порциями бензола (по 50 мл). Бензольную вытяжку соединяют с маслом, промывают водой, сушат прокаленным сульфатом натрия. Бензол и избыточный циклогексанон отгоняют на водяной бане при пониженном давлении, а остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию при 133-134°/2 мм. Выход 50 г (85% от теоретического), т.пл. 47-48°С (из бензина).

2.5. 2,6-Дибензилиденциклогексанон



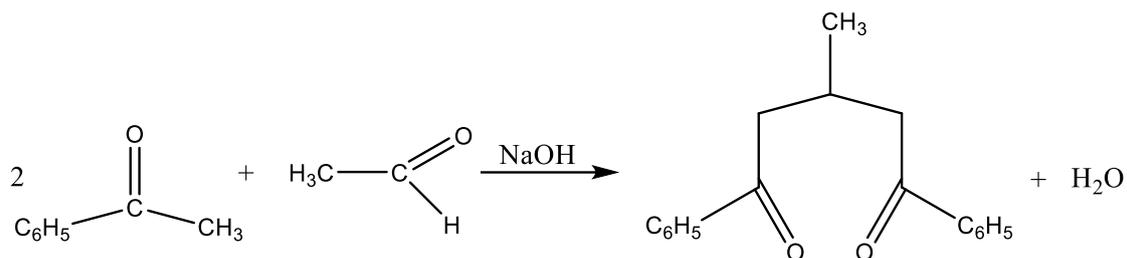
В плоскодонную колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, помещают 64 г (0,6 моль) циклогексанона, 127 г (1,2 моль) свежеперегнанного бензальдегида, 200 мл этанола, при перемешивании добавляют 50 мл 10 %-ного раствора гидроксида натрия, выдерживают 2-3 часа при комнатной температуре, нейтрализуют 17%-ным раствором соляной кислоты и оставляют при комнатной температуре на 2 часа до выпадения кристаллов. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, сушат на воздухе. Выход 114 г (75% от теоретического), т.пл. 120°C (из этанола).

2.6. 1,5-Дифенилпентан-1,5-дион



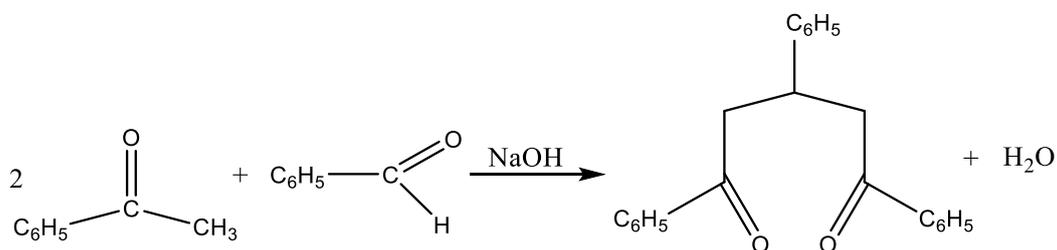
В трехгорлую колбу объемом 1 л, снабженную обратным холодильником, капельной воронкой, механической мешалкой, помещают 410 г (3,3 моль) свежеперегнанного ацетофенона, 16 мл 2N-ного раствора метилата натрия (полученного из 0,58 г металлического натрия и 16 мл абс. метанола) и в течение 2 часов при 70°C прибавляют 15 г (0,5 моль) параформа, нагревают 30 минут и оставляют при комнатной температуре на 12-15 часов. Выделившееся при нейтрализации соляной кислотой масло отделяют, сушат прокаленным сульфатом натрия и перегоняют в вакууме, собирая фракцию при 195-200°/1мм. Выход 73 г (60% от теоретического), т.пл. 65 °С (из этанола).

2.7. 3-Метил-1,5-дифенилпентан-1,5-дион



В трехгорлую колбу объемом 700 мл, снабженную обратным холодильником, капельной воронкой и механической мешалкой, помещают 252 г (2,1 моль) ацетофенона, 0,3N-ный спиртовый раствор гидроксида натрия (приготовленный из 2,8 г (0,07 моль) гидроксида натрия и 233 мл этанола), нагревают до 70°C и при перемешивании прикапывают 39 г (0,7 моль) уксусного альдегида, растворенного в 100 мл этанола, выливают на лед, нейтрализуют концентрированной серной кислотой. Выделившееся масло отделяют, растворяют в 150 мл диэтилового эфира, промывают водой (3 порциями по 150 мл), сушат прокаленным сульфатом натрия. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию при 203-208°/1мм. Выход 15 г (60 % от теоретического), т.пл. 72-73 °С (из этанола).

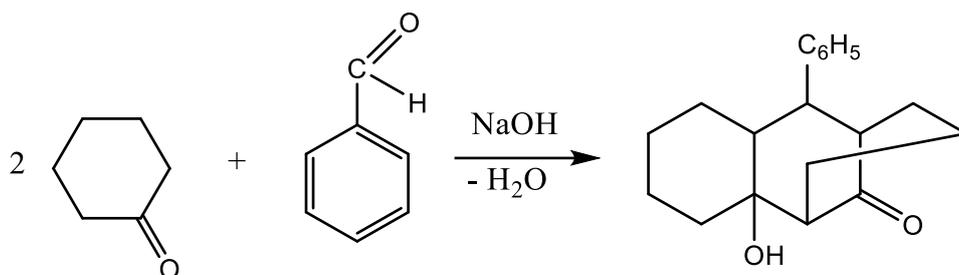
2.8. 1,3,5- Трифенилпентан-1,5-дион



В круглодонную колбу объемом 700 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 200 мл этанола, 60 г (0,5 моль) свежеперегнанного ацетофенона, 20 г (0,19 моль) свежеперегнанного бензальдегида, 100 г 40 % - ного водного раствора гидроксида натрия и

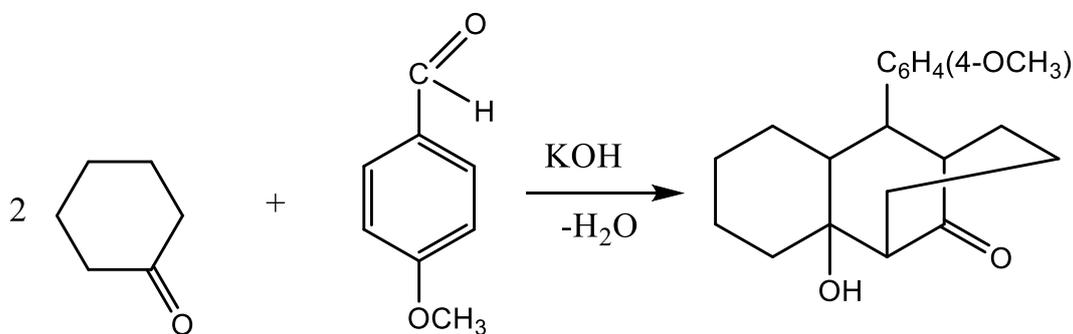
нагревают на кипящей водяной бане 1 час, выдерживают при комнатной температуре 2-3 дня. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции, этанолом (3 порциями по 50 мл). Сушат на воздухе. Выход 50г (80% от теоретического), т.пл. 85°C (из этанола).

2.9. 8-Фенилтрицикло [7.3.1.0^{2,7}] тридеканол -2-он -13



В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой, капельной воронкой, помещают 147 г (1,5 моль) свежеперегнанного циклогексанона, 100 мл 1N-ного спиртового раствора гидроксида натрия, нагревают на кипящей водяной бане и при постоянном перемешивании прикапывают в течение 80 мин 52,5 г (0,5 моль) свежеперегнанного бензальдегида. Образовавшиеся кристаллы отделяют, промывают холодным этанолом, сушат на воздухе. Выход 51 г (34 % от теоретического), т.пл. 207-209°C (из бензола).

2.10. 8-(п-Метоксифенил)трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеканол-2-он-13



В трехгорлую колбу объемом 1 л, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой и термометром помещают 490 г

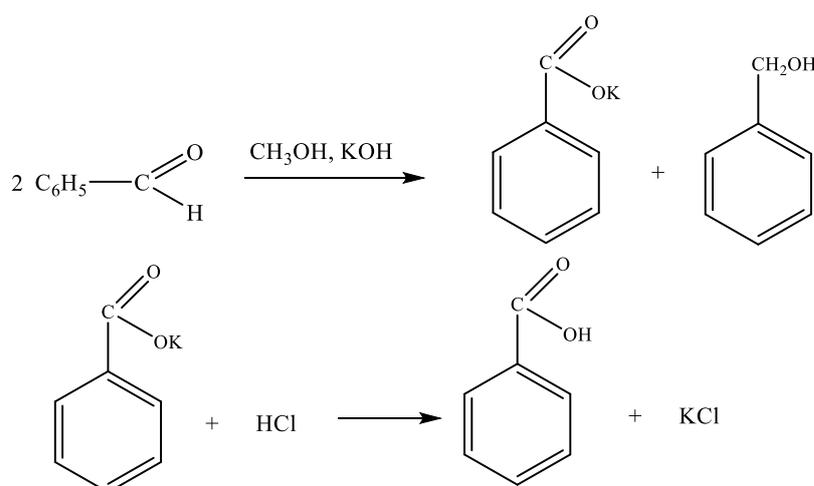
(5 моль) циклогексанона, нагревают до 80°C и прибавляют 40 мл 1 N-ного спиртового раствора гидроксида калия. При постоянном перемешивании (2,5 часа) приливают раствор 68 г (0,5 моль) п-метоксибензальдегида в 50 мл этанола, нагревают 4 часа. Кристаллы, выпавшие при охлаждении, отфильтровывают, сушат на воздухе. Выход 113 г (72% от теоретического), т.пл. 229-230°C (из диоксана).

2.11. Бензоин



В круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную обратным холодильником, помещают 625 мл 95%-ного этанола, 0,5 л воды, 500 г (4,7 моль) свежеперегнанного бензальдегида, 50 г 96-98%-ного цианида калия, кипятят 30 мин и охлаждают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды, сушат на воздухе. Выход 450-460 г (92% от теоретического), т.пл. 129°C (из этанола).

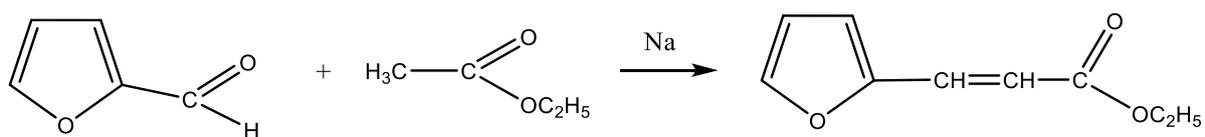
2.12. Бензиловый спирт и бензойная кислота



В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 39,3 г (0,37 моль) свежеперегнанного бензальдегида, 75 мл метанола и нагревают до 65°C. Нагревание убирают, прибавляют по каплям раствор 22,4 г (0,4 моля) гидроксида калия в 30 мл воды с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 75°C (колбу охлаждают ледяной водой). После добавления щелочи реакционную смесь 1 час нагревают при 70-75°C. При охлаждении ледяной водой выпадают кристаллы бензоата калия, которые отфильтровывают, растворяют в воде, подкисляют разбавленной соляной кислотой. Выпавшую бензойную кислоту отфильтровывают, промывают несколькими порциями холодной воды, сушат на воздухе. Выход 9 г (45 % от теоретического), т.пл. 122°C (из воды).

К маточному раствору прибавляют 150 мл ледяной воды, экстрагируют эфиром (2 порции по 50 мл). Эфирные вытяжки сушат прокаленным сульфатом магния. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию при 88°/13мм. Выход бензилового спирта 16 г (71 % от теоретического), т.кип. 98°C.

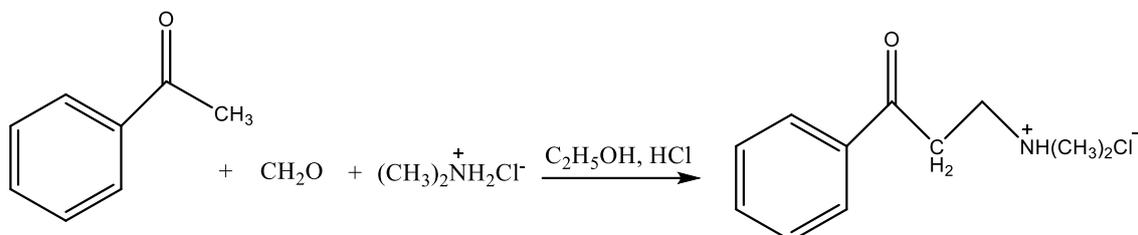
2.13. Этиловый эфир фурилакриловой кислоты



В трехгорлую колбу объем 1 л, снабженную механической мешалкой и капельной воронкой, помещают 240 г (2,7 моль) этилацетата, охлаждают (ледяная баня) и медленно прибавляют 9,6 г металлического натрия при постоянном перемешивании. Не прекращая перемешивания и охлаждения, медленно прикапывают 40 г (0,42 моль) свежеперегнанного фурфурола, оставляют на несколько часов при комнатной температуре, нейтрализуют уксусной кислотой, разбавляют 200 мл воды и экстрагируют эфиром.

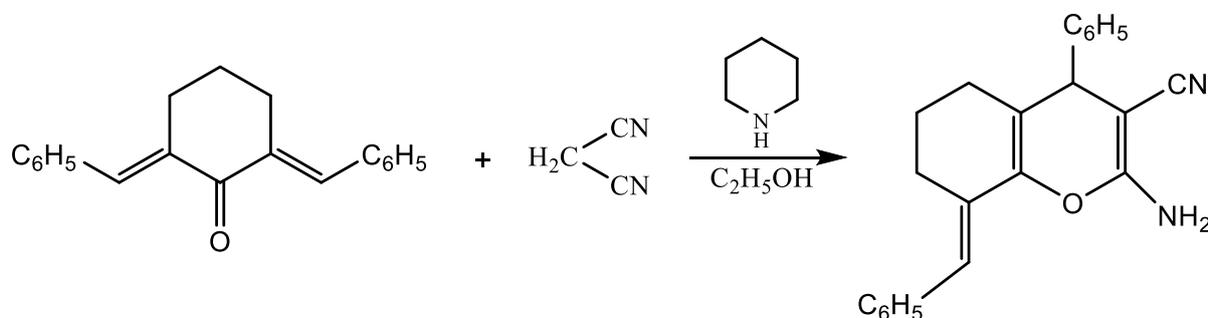
Эфирный слой отделяют, промывают раствором соды и сушат прокаленным хлоридом кальция. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию при 120-121°/12мм. Выход 22-26 г (35-40% от теоретического), т.кип. 233-235°.

2.14. 2-Диметиламинопропиофенон гидрохлорид



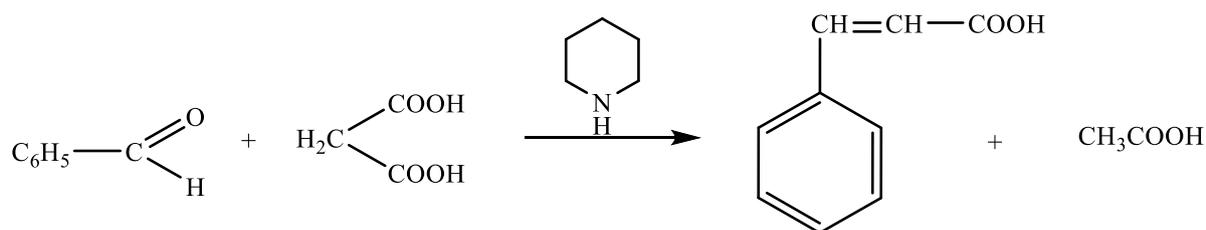
В трехгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой, помещают 2 г (17 ммоль) ацетофенона, 0,65 г (8 ммоль) гидрохлорида диметиламина, 1,76 г (58 ммоль) параформа, добавляют 4 мл 95%-ного этанола и 0,04 мл концентрированной соляной кислоты, нагревают 2 ч на песчаной бане при 120°С, добавляют 16 мл ацетона, перемешивают и охлаждают до комнатной температуры. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают 4 мл ацетона, сушат в вакууме. Выход 1,19 г (70% от теоретического), т.пл. 179-184°С (из ацетона).

2.15. 2-Амино-4-фенил-8-фенилметилен-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил



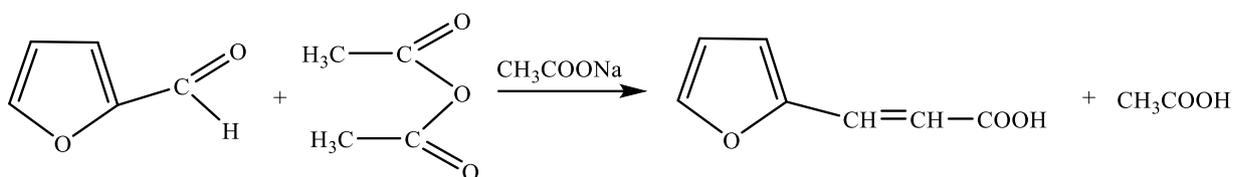
В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 0,62 г (2,27 ммоль) 2,6-дибензилиденциклогексанона, 0,15 г (2,27 ммоль) динитрила малоновой кислоты, 40 мл этилового спирта, 3 капли пиперидина, нагревают на колбонагревателе 2-3 часа. Контроль за ходом реакции осуществляют методом тонкослойной хроматографии (пластины Silufol UV-254, УФ-свет и пары йода, элюент – бензол:этилацетат=9:1). Окончание реакции определяют по отсутствию на хроматограмме исходных веществ и появлению продукта. По окончании реакции содержимое колбы заливают 15-20 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат на воздухе. Выход 0,54 г (70% от теоретического), т.пл. 228-230°C (из этанола).

2.16. Коричная кислота



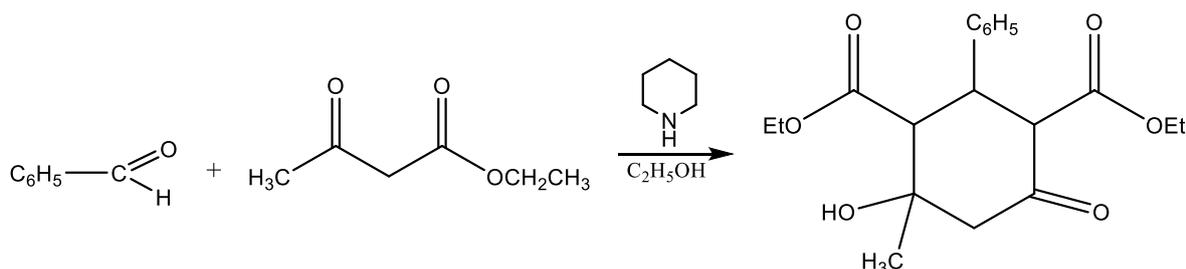
В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 9,4 г (0,09 моль) малоновой кислоты, 8 г (0,075 моль) свежеперегнанного бензальдегида, 0,65 г пиперидина и нагревают 1-2 часа на водяной бане до прекращения выделения CO_2 , охлаждают, переносят в стакан с 30 г льда и 20 мл концентрированной соляной кислоты (для связывания пиперидина). Выпавший осадок отделяют, сушат на воздухе. Выход 9,5 г (85% от теоретического), т.пл. 135-136°C (из этанол-вода = 3:1).

2.17. 3-(2-Фурил)акриловая кислота



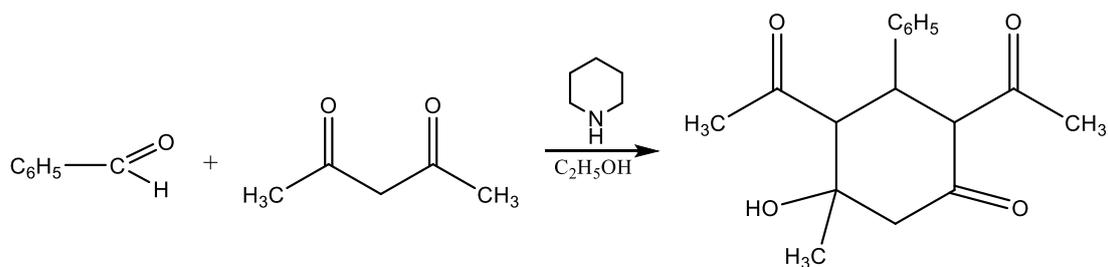
В круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную обратным холодильником, помещают 100 г (1 моль) свежеперегнанного фурфурола, 200 г (2 моль) уксусного ангидрида, 200 г прокаленного ацетата натрия и нагревают на масляной бане при 170°C 11 часов. Переносят в стакан с 300 мл горячей водой, горячий раствор фильтруют для освобождения от смолы. Выпавшие при охлаждении кристаллы отделяют, сушат на воздухе. Выход 125 г (87% от теоретического), т. пл. 139-140°C (из воды).

2.18. Диэтил 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилциклогексан-1,3-дикарбоксилат



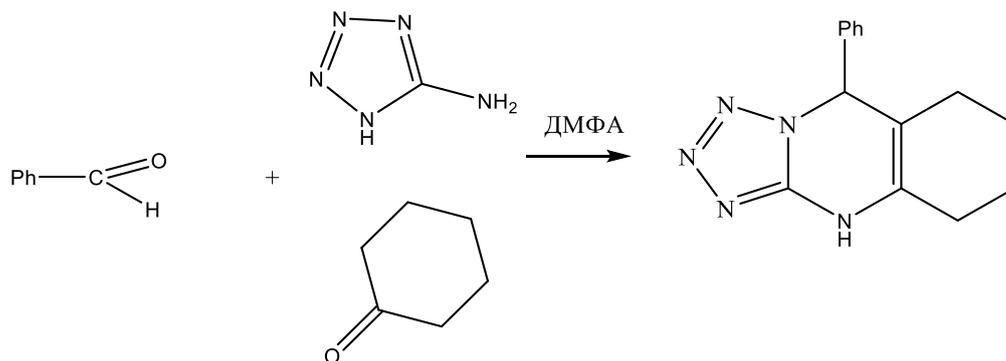
В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную капельной воронкой и мешалкой помещают 127 г (1 моль) свежеперегнанного ацетоуксусного эфира, 51 г (0,5 моль) свежеперегнанного бензальдегида, 50 мл спирта, охлаждают до 10-15°C и при перемешивании добавляют по каплям 2 г пиперидина, растворенного в 20 мл спирта. Выдерживают при комнатной температуре 5-10 дней, выпавшие кристаллы отделяют, сушат на воздухе. Выход 110 г (80% от теоретического), т.пл. 155-157°C (из этанола).

2.19. 2,4-Диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенилциклогексанон



В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную капельной воронкой и мешалкой помещают 95 г (1 моль) свежеперегнанного ацетилаcetона, 51 г (0,5 моль) свежеперегнанного бензальдегида, 50 мл этанола, охлаждают до 10-15°C, при перемешивании добавляют по каплям 2 г пиперидина, растворенного в 20 мл спирта. Выдерживают при комнатной температуре 5-7 дней, выпавшие кристаллы отделяют, сушат на воздухе. Выход 70 г (64% от теоретического), т.пл. 167-168°C (из этанола).

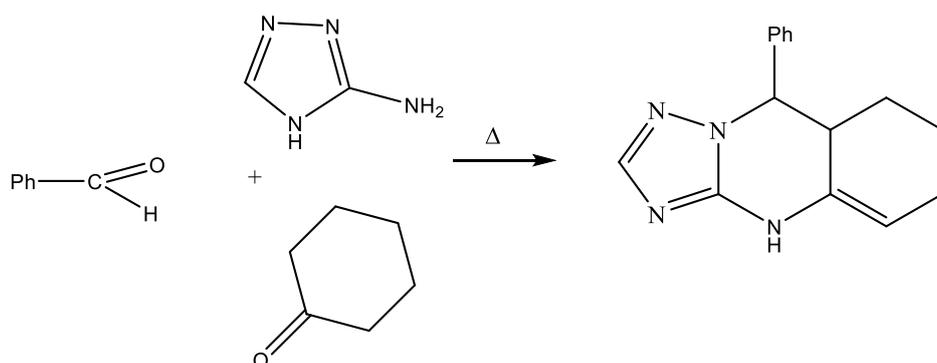
2.20. 9-Фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-b]хиназолин



В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 0,62 г (5,88 ммоль) свежеперегнанного бензальдегида, 0,57 г (5,88 ммоль) свежеперегнанного циклогексанона, 0,5 г (5,88 ммоль) S-аминотетразола, 1 мл диметилформамида, нагревают на колбонагревателе 1-2 часа. Контроль за ходом реакции осуществляют методом тонкослойной хроматографии (пластины Silufol UV-254, УФ-свет и пары йода, элюент – гексан:этилацетат:хлороформ = 2:2:1). Окончание реакции определяют по отсутствию на хроматограмме исходных веществ и появлению продукта. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают,

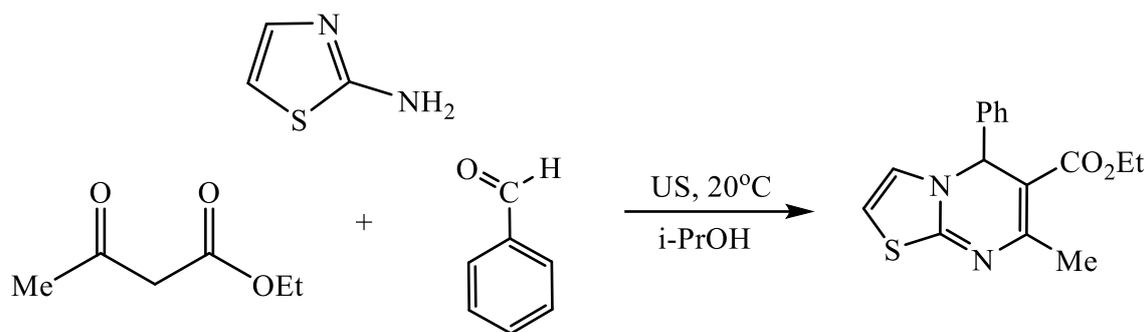
промывают 60 мл изопропилового спирта, сушат на воздухе. Выход 0,60 г (40% от теоретического), т.пл. 226-227°C (из изопропилового спирта).

2.21. 9-Фенил-4,6,7,8,8a,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолин



В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 0,62 г (5,88 ммоль) свежеперегнанного бензальдегида, 0,57 г (5,88 ммоль) свежеперегнанного циклогексанона, 0,5 г (5,88 ммоль) 1,2,4-триазол-3-амина и нагревают на колбонагревателе 1,5-2 часа. Контроль за ходом реакции осуществляют методом тонкослойной хроматографии (пластины Silufol UV-254, УФ-свет и пары йода, элюент – гексан:этилацетат:хлороформ = 2:2:1). Окончание реакции определяют по отсутствию на хроматограмме исходных веществ и появлению продукта. Охлаждают до комнатной температуры, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают диметилформамидом и изопропиловым спиртом в соотношении 1:3, сушат на воздухе. Выход 0,60 г (40% от теоретического), т.пл. 225-227°C (из ДМФА- изопропиловый спирт = 1:3).

2.22. Этил 7-метил-5-фенил-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную воздушным холодильником, помещают 0,16 г (1,5 ммоль) свежеперегнанного бензальдегида, 0,39 г (3 ммоль) этилацетоацетата, 0,15 г (1,5 ммоль) 1,3-тиазол-2-амина, 0,2 мл изопропилового спирта и выдерживают при 20 °С в УЗ-ванне (УЗВ-2.8 с ультразвуковой мощностью 230 Вт, мощностью нагрева 130 Вт, частотой ультразвукового сигнала 35кГц). Контроль за ходом реакции осуществляют методом тонкослойной хроматографии (пластины Silufol UV-254, УФ-свет и пары йода, элюент – гексан:этилацетат:хлороформ = 2:2:1). Окончание реакции определяют по отсутствию на хроматограмме исходных веществ и появлению продукта. Выпавшие кристаллы промывают изопропиловым спиртом, сушат на воздухе. Выход 0,15 г (34% от теоретического), т.пл. 98-100 °С (из изопропилового спирта).

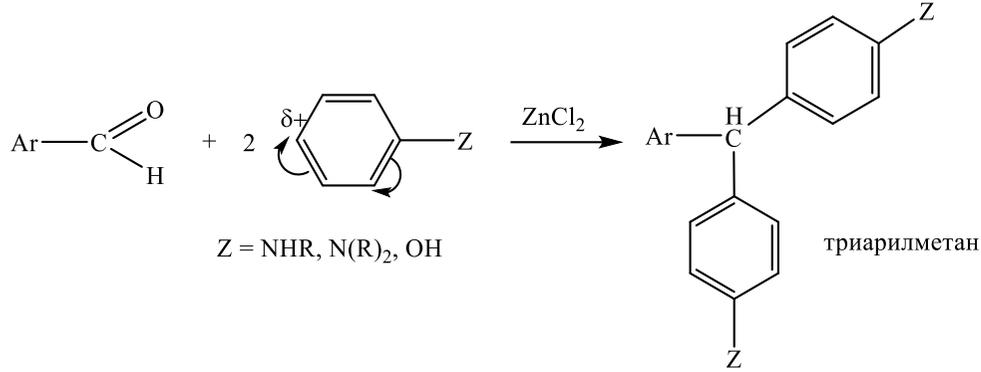
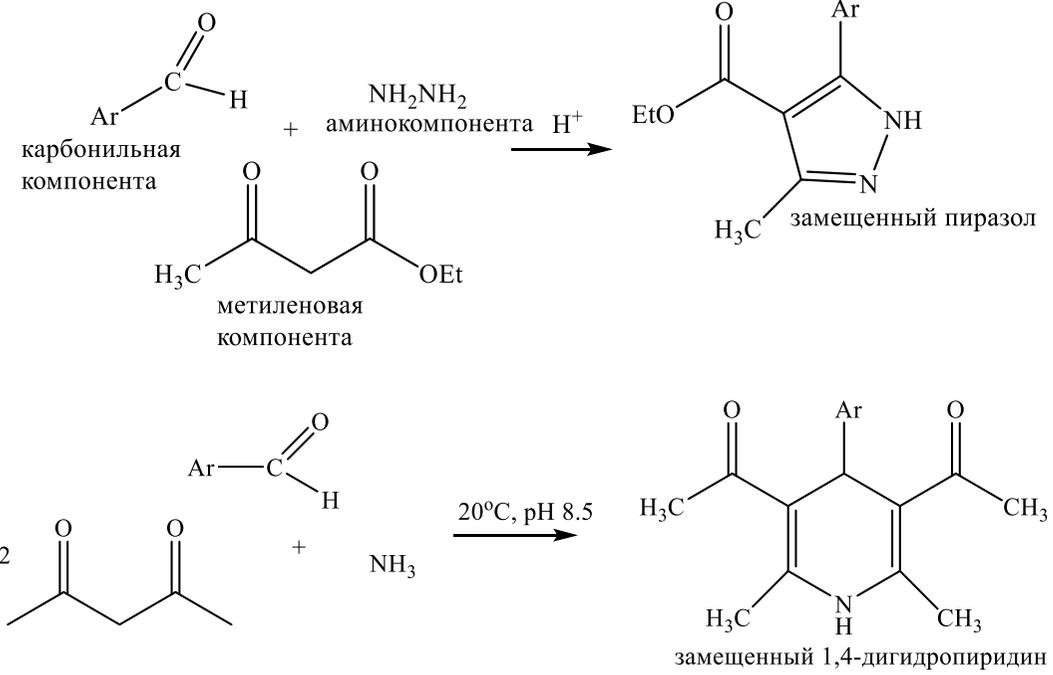
3. СВОДНАЯ ТАБЛИЦА РЕАКЦИЙ КОНДЕНСАЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

№	Название конденсации	Реакция
1	Альдольная конденсация	$\text{Ar}-\text{C}\begin{matrix} \text{=O} \\ \text{H} \end{matrix} + \text{H}_2\text{C}-\text{C}\begin{matrix} \text{=O} \\ \text{R}' \end{matrix} \xrightleftharpoons{\text{OH}^\ominus} \text{Ar}-\text{CH}\begin{matrix} \text{OH} \\ \end{matrix}-\text{CH}\begin{matrix} \\ \text{R} \end{matrix}-\text{C}\begin{matrix} \text{=O} \\ \text{R}' \end{matrix}$ <p style="text-align: center;"> карбонильная компонента метиленовая компонента альдоль </p> <p style="text-align: center;">R, R' = H, Alk, Ar</p>
2	Кротоновая конденсация	$\text{Ar}-\text{C}\begin{matrix} \text{=O} \\ \text{H} \end{matrix} + \text{H}_2\text{C}-\text{C}\begin{matrix} \text{=O} \\ \text{R}' \end{matrix} \xrightarrow{\text{OH}^\ominus} \left[\text{Ar}-\text{CH}\begin{matrix} \text{OH} \\ \end{matrix}-\text{CH}\begin{matrix} \\ \text{R} \end{matrix}-\text{C}\begin{matrix} \text{=O} \\ \text{R}' \end{matrix} \right] \xrightarrow[\text{-H}_2\text{O}]{\text{OH}^\ominus} \text{Ar}-\text{CH}=\text{C}\begin{matrix} \\ \text{R} \end{matrix}-\text{C}\begin{matrix} \text{=O} \\ \text{R}' \end{matrix}$ <p style="text-align: center;"> карбонильная компонента метиленовая компонента R, R' = H, Alk, Ar α,β-непредельное карбонильное соединение </p> $2 \text{R}-\text{C}\begin{matrix} \text{=O} \\ \text{H} \end{matrix} + \text{C}_n\text{H}_{2n-2}\text{O} \xrightarrow{\text{Kat}} \text{R}-\text{CH}=\text{C}(\text{R})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R})=\text{CH}-\text{R}$ <p style="text-align: center;"> карбонильная компонента метиленовая компонента кросс-сопряженные α,β-непредельные кетоны (диеноны) </p> <p style="text-align: center;"> Кат= NaOH, RONa, NaHSO₃; n = 1, 2, 3; R = Ar, , </p>

3	Дикетонная конденсация	<p>карбонильная компонента</p> <p>метиленовая компонента</p> <p>метиленовая компонента</p> <p>1,5-дикетон</p> <p>метиленовая компонента</p> <p>метиленовая компонента</p> <p>1,5- дикетон</p> <p>β-кетол</p>
4	Бензоиновая конденсация	<p>α-гидроксикетон при Ar = Ph - бензоин</p>
5	Конденсация Канницаро (самоокисление, самовосстановление, диспропорционирование)	<p>Ar-C(=O)-OH + Ar-CH₂OH</p>

	<p>Перекрестная конденсация Канницаро</p>	$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} + \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \xrightarrow{\text{KOH}} \text{ArCH}_2\text{OH} + \text{HCOOK}$ <p style="text-align: center;">восстановитель</p>
6	<p>Сложноэфирная конденсация</p>	$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 + \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}' \xrightarrow{\text{Kat}} \text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R} + \text{R}'\text{OH}$ <p style="text-align: center;">1,3-дикетон</p> <p style="text-align: center;">Kat = R₂ONa, NaNH₂, Na</p>
7	<p>Реакция Манниха (аминометилирование)</p>	$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{R}' + \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} + \text{NH}(\text{R})_2 \xrightarrow{\text{H}^+} \text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{R}'}{\underset{\alpha}{\text{C}}}-\overset{\beta}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})_2$ <p style="text-align: center;">β-аминокетон (основание Манниха)</p>
8	<p>Конденсация Михаэля</p>	$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{R} + \text{>C}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}' \xrightarrow{\text{B}^\ominus} \text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{R}}{\underset{\beta}{\text{CH}}}-\overset{\alpha}{\text{C}}-\overset{\text{R}'}{\underset{\gamma}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}''$ <p style="text-align: center;">1,5-дикетон</p>

9	Конденсация Кневенагеля	$\text{Ar}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{---} \\ \text{H} \end{array} + \text{H}_2\text{C} \begin{array}{l} \text{X} \\ \text{---} \\ \text{Y} \end{array} \xrightarrow{\text{пиперидин}} \text{Ar}-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{X} \\ \text{---} \\ \text{Y} \end{array} + \text{H}_2\text{O}$ <p>карбонильная метиленовая компонента компонента</p> <p>X, Y = COOH, COOR, CN, NO₂, COR</p>
10	Конденсация Перкина	$\text{Ar}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{---} \\ \text{H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{RH}_2\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{---} \\ \text{O} \end{array} \\ \text{RH}_2\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{---} \\ \text{O} \end{array} \end{array} \xrightarrow[170-200\text{ }^\circ\text{C}]{\text{RCH}_2\text{COONa}} \text{Ar}-\text{CH}=\overset{\beta}{\text{C}}-\overset{\alpha}{\text{C}} \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{COOH} \\ \text{R} \end{array} + \text{RCH}_2\text{COOH}$ <p>карбонильная метиленовая компонента компонента</p> <p>α, β – непредельная кислота</p>
11	Синтез β -циклокетолов (включает конденсацию Кневенагеля и конденсацию Михаэля)	$2 \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}' + \text{Ar}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{---} \\ \text{H} \end{array} \xrightarrow{\text{B}^-} \begin{array}{c} \text{Ar} \\ \\ \text{R}'\text{OC}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{COR}' \\ \quad \quad \quad \\ \text{HO} \quad \quad \quad \text{=O} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ <p>метиленовая карбонильная компонента компонента</p> <p>β – циклокетол</p>

12	<p>Конденсация ароматических альдегидов с активированными аренами</p>	 <p style="text-align: center;">$Z = \text{NHR}, \text{N}(\text{R})_2, \text{OH}$</p> <p style="text-align: right;">триарилметан</p>
13	<p>Трехкомпонентная конденсация</p> <p>Реакция Биджинелли</p> <p>Реакция Ганча</p>	 <p style="text-align: center;">карбонильная компонента</p> <p style="text-align: center;">метиленовая компонента</p> <p style="text-align: center;">замещенный пиразол</p> <p style="text-align: center;">замещенный 1,4-дигидропиридин</p>

4. ПРОГРАММА ОТЧЕТА ПО ТЕМЕ «РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ»

Строение ароматических альдегидов и ароматических кетонов.

Электронные и пространственные эффекты заместителей в бензольном кольце и их влияние на реакционную способность аренальдегидов и аренкетонов в реакциях с нуклеофильными реагентами.

Альдольная, кротоновая конденсация. Карбонильная, метиленовая компоненты. Механизм реакции в условиях основного и кислотного катализа. Реакции ароматических альдегидов с циклическими кетонами. Синтез и строение кросс-сопряженных α,β -непредельных кетонов алициклического ряда. Моноеноны, диеноны.

Дикетонная конденсация. Аренальдегиды в реакциях дикетонной конденсации. Дикетонная конденсация как кротоновая конденсация с дальнейшим уплотнением по Михаэлю. Синтез 1,5-дикетонов и трициклических β -циклокетолов.

Бензоиновая конденсация. Бимолекулярная конденсация бензальдегида с образованием бензоина. Перекрестная конденсация с образованием смешанных бензоинов. Механизм реакции и роль цианид-аниона как специфического катализатора.

Конденсация Канницаро (самоокисление-самовосстановление, диспропорционирование). Образование карбоновых кислот и первичных спиртов – продуктов самоконденсации аренальдегидов в условиях щелочного катализа. Механизм реакции с переносом гидрид-иона. Перекрестная реакция Канницаро. Формальдегид как восстановитель (донор гидрид-иона).

Сложноэфирная конденсация. Конденсация жирноароматических кетонов со сложными эфирами в присутствии сильного основания как метод синтеза 1,3-дикетонов. Метиленовая и сложноэфирная компонента. Механизм реакции.

Конденсация Манниха (аминометилирование). Конденсация жирноароматических кетонов с формальдегидом и вторичными аминами в синтезе β -аминокетонов. Механизм реакции.

Конденсация Михаэля. Жирноароматические кетоны в реакциях с α,β -непредельными карбонильными соединениями. Доноры Михаэля, акцепторы Михаэля. Синтез 1,5-дикетонов. Механизм реакции.

Конденсация Кневенагеля. Аренальдегиды в реакциях конденсации с малоновой кислотой, ее производными, 1,3-диоксосоединениями и другими СН-кислотами. Синтез α,β -непредельных кислот, сложных эфиров, нитрилов. Гетероциклические амины как катализаторы. Механизм реакций с участием амбидентных анионов.

Конденсация Перкина. Конденсация аренальдегидов с ангидридами карбоновых кислот под действием ацетатов щелочных металлов как способ получения α,β -непредельных кислот. Механизм реакции с переносом реакционного центра.

Реакции аренальдегидов с ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном. Синтез функциональнорзамещенных β -циклокетолов. Механизм и условия реакции, оказывающие определяющее влияние на ее направление- образование 1,5-дикетонов или β -циклокетолов.

Ароматические альдегиды в реакциях с активированными аренами. Синтез соединений трифенилметанового ряда посредством конденсации ароматических альдегидов с активированными аренами. Трифенилметановые красители. Условия и катализаторы реакции. Синтез красителя малахитового зеленого.

Трехкомпонентная конденсация. Особенности и возможности мультикомпонентных реакций (МКР). Синтез азогетероцилов посредством трехкомпонентной конденсации с участием ароматических альдегидов. Реакция Биджинелли. Реакция Ганча. Примеры синтезов.

4. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ТЕХНИКЕ БЕЗОПАСНОСТИ

При проведении реакций конденсации необходимо строго следовать методикам синтеза и соблюдать инструкции по охране труда и технике безопасности.

Рекомендуется проводить реакции конденсации в вытяжном шкафу и использовать средства защиты (защитные очки, резиновые перчатки), так как многие органические соединения являются токсичными.

Прежде чем приступить к работе необходимо получить инструктаж преподавателя и изучить инструкции по технике безопасности, противопожарным мероприятиям и оказанию первой помощи при несчастных случаях, большинство которых вызываются **небрежностью** и **невнимательностью** работающих.

При синтезе, экстракции, перекристаллизации применяются легковоспламеняющиеся, огнеопасные органические растворители (эфир, спирты, углеводороды, кетоны и др.). При работе с ними на рабочем и соседних лабораторных столах не должно быть открытого огня; необходимо в случае воспламенения использовать кошму, песок, асбест, огнетушитель.

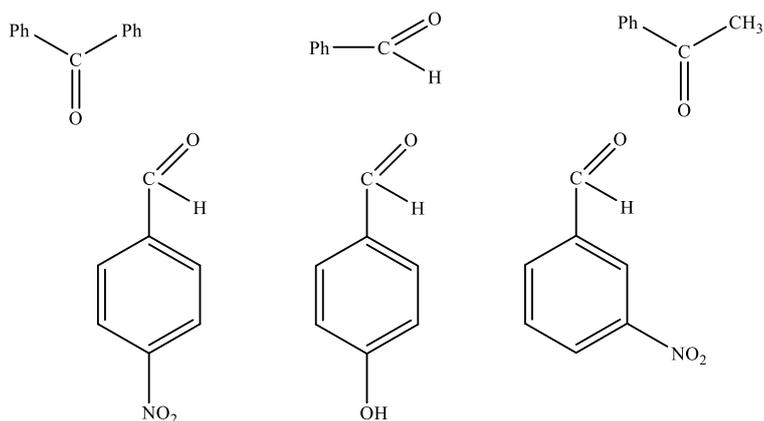
Легкокипящие органические растворители (эфир, петролейный эфир, диизопропиловый эфир, ацетон, спирт и др.) следует отгонять на водяной бане, нагревать вдали от места перегонки или на роторном испарителе. Нельзя проводить отгонку растворителя **досуха**, так как многие вещества образуют огнеопасные пероксиды.

Особенно опасны при попадании через пищевой тракт такие вещества как ацетон, формалин, амины, нитробензол и др. **Не принимать пищу в лаборатории!** При отравлении – вызвать рвоту, выпить молоко, белок куриного яйца. Кожу, пораженную органическим веществом, не растворимым в воде, чаще всего следует промыть большим количеством спирта, а затем смазать кремом (аптечка находится в лаборатории!).

В реакциях конденсации в качестве катализаторов применяются щелочи, концентрированные кислоты, при работе с которыми необходимо строго соблюдать известные меры предосторожности.

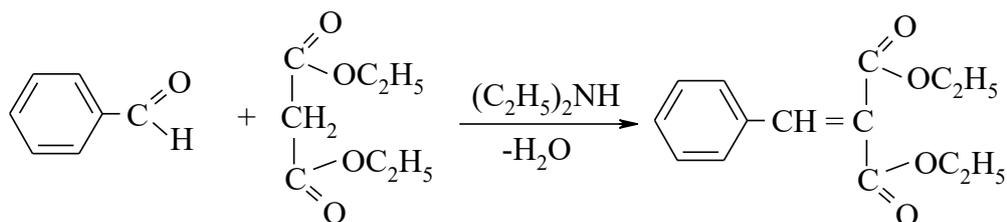
5. ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Охарактеризуйте взаимное влияние альдегидной группы и бензольного кольца в молекуле бензальдегида. Укажите электронные эффекты альдегидной группы, используя канонические структуры теории резонанса.
2. Расположите в ряд по убыванию активности в качестве карбонильной компоненты соединения:



Объясните.

3. Предложите механизм взаимодействия п-нитробензальдегида с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты в присутствии этоксида натрия. Назовите продукты реакции.
4. Приведите механизм реакции, укажите тип конденсации и назовите продукты:

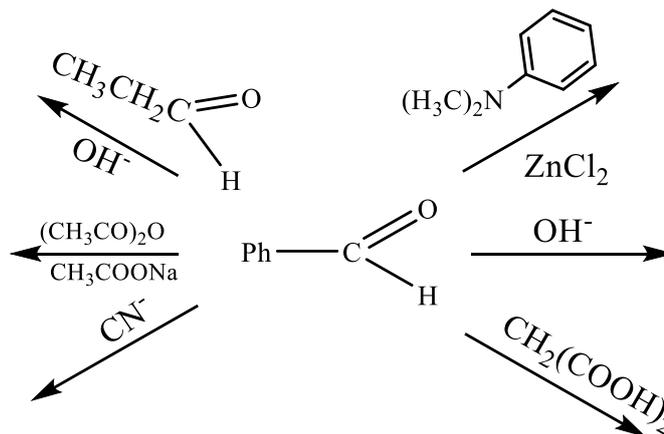


5. Какие соединения образуются при конденсации бензальдегида со следующими соединениями:

- а) динитрил малоновой кислоты;
- б) масляный альдегид;
- в) метилэтилкетон.

Назовите продукты реакции.

6. Допишите реакции, укажите тип конденсации, назовите продукты.



7. С помощью реакции конденсации синтезируйте β-аминокетон. Условия и механизм реакции.

8. Расположите в ряд по возрастанию активности в реакциях конденсации следующие альдегиды:

- а) бензальдегид;
- б) 2,4,6-тринитробензальдегид;
- в) п-диметиламинобензальдегид.

Объясните.

9. Сравните по активности в реакциях конденсации с пропионовым альдегидом бензальдегид и пара-нитробензальдегид. Объясните, напишите механизм реакции. Назовите продукт.

10. Какую конденсацию следует использовать для получения 1,5-дикетона, 1,3-дикетона. Условия и механизм реакций.

11. Приведите формулы метиленактивных производных карбоновых кислот, используемых в реакциях конденсации с ароматическими альдегидами и кетонами. Приведите примеры этих реакций и их механизмы.

12. Приведите примеры реакций конденсации бензальдегида:

- а) с циклогексаноном;
- б) с ацетоуксусным эфиром;
- в) с образованием 1,5-дикетонов;
- г) с образованием 1,3-дикетонов.

Назовите продукты реакции по ИЮПАК.

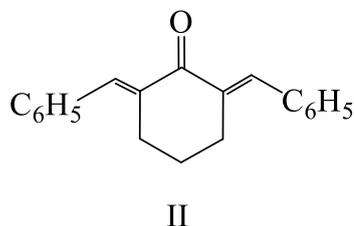
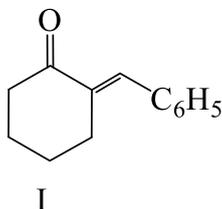
13. Приведите примеры реакций:

- а) Кневенагеля;
- б) бензоиновой конденсации;
- в) перекрестной конденсации Канниццаро;
- г) трехкомпонентной конденсации.

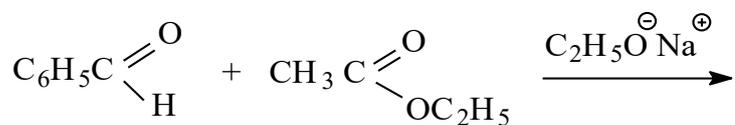
14. Какие соединения образуются при конденсации бензальдегида со следующими соединениями:

- а) уксусным альдегидом;
- б) циклопентаноном;
- в) N, N – диметиланилином.

15. Приведите реакции образования продукта (I, II) и их условия, дайте объяснение.



16. Какой продукт получится при конденсации:



Приведите механизм реакции, укажите тип конденсации, назовите продукт.

17. Предложите механизм взаимодействия м-метоксибензальдегида с ацетилацетоном в присутствии метоксида калия.

18. Укажите какие соединения получатся при конденсации ацетофенона:

а) с ацетоуксусным эфиром;

б) в реакции Манниха;

в) в реакции Михаэля.

Назовите образующие продукты по номенклатуре ИЮПАК, приведите механизмы реакций.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия в 4 ч. – 7-е изд. –М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. Т. 1-4.
2. Шабаров Ю.С. Органическая химия. Издательство: Лань, 2011, 848с.
3. Smith M.B., March J. March`s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Srtucture (7th ed.) Wiley – Interscience. 2013. 2075р.
4. А.А. Пономарев Синтезы и реакции фурановых веществ. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 1960. 243с.
5. Седавкина В.А. Конденсация ароматических соединений. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 1986. 51с.
6. Харченко В.Г., Пчелинцева Н.В. Способы получения 1,5-дикетонов. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 1997. 105с.
7. Кривенько А.П., Сорокин В.В. Замещенные циклогексанолонь. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 1999. 56с.
8. Вацадзе С.З., Голиков А.Г., Кривенько А.П., Зык Н.В. Химия кросс-сопряженных диенонов и их производных // Успехи химии. 2008. Т. 77. № 8.С. 707-727.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ	5
1.1 Альдольная и кротоновая конденсация.....	7
1.1.1 Конденсации ароматических альдегидов с алициклическими кетонами.....	11
1.1.2 Дикетонная конденсация	14
1.2 Бензоиновая конденсация	16
1.3 Реакция Канниццаро	17
1.4 Конденсация с участием жирноароматических кетонов	20
1.4.1 Конденсация кетонов со сложными эфирами	20
1.4.2 Реакция Манниха (аминометилирование)	21
1.4.3 Конденсация Михаэля	23
1.5 Конденсации с участием метиленактивных соединений в ряду карбоновых кислот и их производных	25
1.5.1 Конденсация Кневенагеля.....	25
1.5.2 Реакция Перкина	27
1.5.3 Синтез β -циклокетолов.....	29
1.5.4 Ароматические альдегиды в реакции с аренами и активированными аренами.....	31
1.6 Трехкомпонентная конденсация	34
1.6.1 Реакция Биджинелли.....	35
1.6.2 Реакция Ганча	36
2. ПРИМЕРЫ СИНТЕЗОВ	37
2.1 Бензилиденацетофенон	37
2.2 Фурфурилиденацетон.....	37
2.3 Дифурфурилиденацетон	38
2.4 Фурфурилиденциклогексанон.....	39
2.5 2,6-Дибензилиденциклогексанон.....	39

2.6 1,5-Дифенилпентан-1,5-дион.....	40
2.7 3-Метил-1,5-дифенилпентан-1,5-дион	40
2.8 1,3,5-Трифенилпентан-1,5-дион	41
2.9 8-Фенилтрицикло[7.3.1.0 ^{2,7}] тридеканол-2-он-13	41
2.10 8-(п-Метоксифенил)трицикло[7.3.1.0 ^{2,7}]тридеканол-2-он-13	42
2.11 Бензоин	43
2.12 Бензиловый спирт и бензойная кислота.....	43
2.13 Этиловый эфир фурилакриловой кислоты.....	44
2.14 2-Диметиламинопропиофенон гидрохлорид	45
2.15 2-Амино-4-фенил-8-фенилметилен-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил.....	45
2.16 Коричная кислота	46
2.17 3-(2-Фурил)акриловая кислота.....	46
2.18 Диэтил 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилциклогексан-1,3-дикарбоксилат.....	47
2.19 2,4-Диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенилциклогексанон	48
2.20 9-Фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-b]хиназолин.....	48
2.21 9-Фенил-4,6,7,8,8a,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолин	49
2.22 Этил 7-метил-5-фенил-5Н-тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксилат ..	49
3. СВОДНАЯ ТАБЛИЦА РЕАКЦИЙ КОНДЕНСАЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ.....	51
4. ПРОГРАММА ОТЧЕТА ПО ТЕМЕ «РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ»	56
5. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ТЕХНИКЕ БЕЗОПАСНОСТИ	57
6. ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	59
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	63

Учебное издание

Кривенько Адель Павловна
Василькова Наталья Олеговна

**РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ
АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ**

*Учебно-методическое пособие по общему курсу
органической химии для студентов химических специальностей*