



Уральский  
федеральный  
университет

имени первого Президента  
России Б. Н. Ельцина

Химико-  
технологический  
институт

# ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Практикум



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б. Н. ЕЛЬЦИНА

# ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Практикум

Рекомендовано методическим советом  
Уральского федерального университета для студентов вуза,  
обучающихся по направлениям подготовки  
18.03.01, 18.04.01 «Химическая технология», 04.04.01 «Химия»

Екатеринбург  
Издательство Уральского университета  
2020

УДК 547(075.8)  
ББК 35.61я73  
О-64

А в т о р ы:

Е. Н. Уломский, Э. В. Носова, И. А. Утепова,  
С. Л. Деев, О. Н. Чупахин, В. Л. Русинов

П о д о б щ е й р е д а к ц и е й  
И. А. Утеповой

Р е ц е н з е н т ы:

кафедра «Теоретическая и прикладная химия»  
Южно-Уральского государственного университета  
(заведующий кафедрой доктор химических наук, профессор *О. К. Шарутина*);  
*А. В. Щепочкин*, кандидат химических наук, младший научный сотрудник  
Института органического синтеза УрО РАН

Органический синтез : практикум / Е. Н. Уломский, Э. В. Носова, И. А. Утепова [и др.] ; под общ. ред. И. А. Утеповой ; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Уральский федеральный университет. — Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2020. — 114 с. : ил. — Библиогр.: с. 111—112. — 100 экз. — ISBN 978-5-7996-3117-8. — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-7996-3117-8

В практикуме дано описание методов получения, очистки и первичной идентификации органических соединений, приведен список контрольных вопросов по теории и эксперименту в органическом синтезе, собран материал по общему и специальному лабораторному практикуму для дисциплин «Органическая химия», «Химия гетероциклических соединений», «Химия биологически активных веществ», «Тонкий органический синтез», «Основы химии элементарных соединений».

Рекомендуется студентам вуза при изучении различных разделов органической химии и смежных дисциплин.

УДК 547(075.8)  
ББК 35.61я73

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	5
Введение .....	6
1. СИНТЕЗ .....	7
1.1. Реакционный сосуд .....	7
1.2. Перемешивание .....	8
1.3. Теплообмен (нагревание, охлаждение и конденсация) .....	10
1.4. Измерение и регулирование температуры .....	16
1.5. Прибор для органического синтеза .....	17
1.6. Реакции в безводной среде и инертной атмосфере .....	18
2. ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ .....	22
2.1. Выделение твердых веществ из реакционной массы .....	22
2.2. Выделение жидких веществ из реакционной массы .....	27
2.3. Очистка твердых органических соединений. Перекристаллизация .....	32
2.4. Хроматография .....	33
3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ .....	47
3.1. Определение температуры плавления .....	47
3.2. Определение температуры кипения .....	48
4. ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПРОТИВОПОЖАРНЫЕ МЕРЫ .....	49
5. ПРЕПАРАТИВНАЯ ЧАСТЬ .....	52
6. ОБЩИЙ ПРАКТИКУМ ПО КУРСУ «ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» .....	54
6.1. Реакции нуклеофильного замещения .....	54
6.2. Реакции, протекающие с участием альдегидов и кетонов .....	58
6.3. Синтезы с помощью магнийорганических соединений .....	62
6.4. Реакции электрофильного ароматического замещения .....	64
6.5. Реакции восстановления нитросоединений до аминов .....	66
6.6. Синтез и реакции ароматических солей диазония .....	67
7. ОБЩИЙ ПРАКТИКУМ ПО КУРСУ «ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ» .....	72
7.1. Синтез пиррола по Кнорру (3,5-бис(этоксикарбонил)-2,4-диметилпиррол) ...	72
7.2. Синтез пиррола .....	74
7.3. Синтез 5,6-дифторизатина .....	75
7.4. Синтез 6,7-дифтор-2-метилхинолин-4-карбоновой кислоты .....	76
7.5. Синтез 2,3-диметилиндола .....	77
7.6. Синтез индола .....	79

7.7. Синтез 3,5-диметилпиразола .....	80
7.8. Синтез диэтилового эфира 2,6-диметил-4-фенилпиридин- 2,6-дикарбоновой кислоты .....	81
7.9. Синтез хиноксалина .....	83
7.10. Синтез пиазин-2,3-дикарбоновой кислоты .....	84
7.11. Синтез 2-бромпиридина .....	85
7.12. Синтез мезо-тетрафенилпорфирина .....	86
7.13. Синтез хинолина .....	88
<b>8. ОБЩИЙ ПРАКТИКУМ ПО КУРСУ</b> <b>«ХИМИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ» .....</b>	<b>90</b>
8.1. Синтез стрептоцида .....	90
8.2. Синтез изониазида .....	92
8.3. Синтез фтивазида [(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)- изоникотиновой кислоты гидразида] .....	93
8.4. Синтез барбитала .....	94
8.5. Синтез фурацилина .....	95
8.6. Синтез дибазола .....	96
8.7. Синтез меркаптопурина .....	97
<b>9. ОБЩИЙ ПРАКТИКУМ ПО КУРСУ</b> <b>«ТОНКИЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ» .....</b>	<b>99</b>
9.1. Синтез йодбензола .....	99
9.2. Синтез изонитрозоацетоуксусного эфира/изопропил нитрита .....	100
9.3. Синтез этил-2-циано-3,3-диметилтиоакрилата .....	102
9.4. 1-Морфолино-2-цианоэтилен .....	103
<b>10. ОБЩИЙ ПРАКТИКУМ ПО КУРСУ</b> <b>«ОСНОВЫ ХИМИИ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ» .....</b>	<b>104</b>
10.1. 2-Фенилбутанол-2 (метилэтилфенилкарбинол) .....	104
10.2. Синтез трифенилметанола (трифенилкарбинола) .....	105
10.3. Ацетилферроцен .....	107
10.4. (R,S)-2,2'-Дигидрокси-1,1'-бинафтил (BINOL) .....	109
Библиографический список .....	111

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Практикум предназначен для студентов бакалавриата и магистратуры химико-технологического, физико-технологического институтов, института новых материалов и технологий, института радиоэлектроники и информационных технологий — РтФ для проведения лабораторно-практических занятий по дисциплинам «Органическая химия», «Химия гетероциклических соединений», «Химия биологически активных веществ», «Тонкий органический синтез», «Основы химии элементоорганических соединений».

Целью является формирование у студентов навыков научно-исследовательской деятельности в ходе экспериментального раскрытия теоретических положений органического синтеза.

Для того чтобы студенты могли успешно овладеть основными способами организации самостоятельной работы, в первых разделах приводятся теоретическое описание методов проведения органического синтеза, выделения и очистки органических соединений, идентификации продуктов реакции, а также данные по мерам предосторожности при работе в лаборатории. Кроме того, в разделе «Препаративная часть» представлен план оформления отчета.

По каждой теме лабораторных занятий сформулированы теоретические вопросы, которые студенты могут использовать при подготовке к работе. Вопросы аналогичны тем, что предлагаются студентам на занятии для оценки степени их готовности к работе. Более того, в каждой работе сформулированы вопросы по методике синтеза, которые способствуют более осмысленному выполнению экспериментов в лаборатории.

## ВВЕДЕНИЕ

Работа под названием «Органический синтез» предполагает последовательность действий, приводящих к образованию необходимого продукта из реагентов, посредством операций, характерных для органического синтеза. Получение органических соединений включает следующие основные стадии:

а) собственно *синтез* — порядок и скорость сочетания реагентов, создание условий для их взаимодействия, температурный режим протекания реакции и проч. В результате процесса образуется так называемая *реакционная масса*;

б) *выделение продукта* — отделение целевого вещества от побочных продуктов, оставшихся реагентов, растворителя, удаление основных примесей и получение продукта в виде сырья для очистки. Полученный в результате выделения продукт называют сырым (но не мокрым!);

в) *очистку продукта* — получение целевого продукта в чистом виде. Операции очистки определяются агрегатным состоянием получаемого вещества, а также его химическими и физическими свойствами;

г) *идентификацию* (анализ) полученного вещества — установление структуры вещества аналитическими методами и определение его характеристических констант (температуры кипения, плавления; плотность; показатель преломления и проч.). Для ранее синтезированного соединения обычно бывает достаточно сравнения некоторых физико-химических свойств полученного продукта со справочными данными.

# 1. СИНТЕЗ

Основными операциями синтеза являются нагревание, охлаждение, перемешивание, встряхивание, растворение и проч. Обычно считается целесообразным проводить синтез в некотором сосуде хотя бы потому, что в нем удобно регулировать условия протекания синтеза. Кроме того, из этого сосуда можно легко обработать реакционную массу на стадии выделения сырого продукта. Поэтому необходимо ознакомиться с основными видами реакционных сосудов, применяемых в органическом синтезе.

## 1.1. Реакционный сосуд

Для проведения реакции используют обычно сосуд, в который можно поместить исходные соединения и осуществить синтез. Для этого необходимо соблюдение следующих условий:

а) объем сосуда должен быть больше общего объема загружаемых ингредиентов. Обычно коэффициент заполнения ( $\varphi$ ) реакционного сосуда составляет 0,5—0,7, а при проведении реакции с перемешиванием значение  $\varphi$  составляет 0,4—0,5;

б) материал, из которого сделан реакционный сосуд, должен соответствовать требованиям, предъявляемым к температурным режимам реакции, и не должен реагировать с исходными веществами и реакционной массой;

в) сосуд должен легко соединяться с дополнительными приборами, необходимыми для проведения синтеза.

Наиболее простыми и удобными в пользовании реакционными сосудами являются химические стаканы, которые могут быть изготовлены из фарфора (рис. 1, а) или термостойкого стекла (рис. 1, б). Стекланные стаканы менее прочны, чем фарфоровые, однако стекло лучше проводит тепло, а кроме того, позволяет наблюдать протекание реакции.

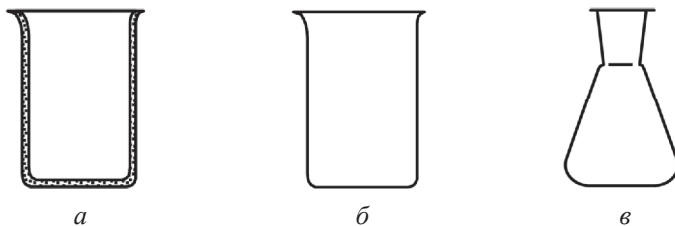


Рис. 1. Реакционные сосуды:

а — из фарфора; б — термостойкого стекла; в — колба Эрленмейера

Исключительная простота конструкции, отличающая стаканы, устанавливает жесткий предел их функциям, оставляя лишь простые синтезы. Так, стаканы нельзя использовать при нагревании низкокипящих и легко воспламеняющихся растворителей. В этом случае часто применяют плоскодонную колбу Эрленмейера (рис. 1, *в*), к тубусу которой можно присоединить дополнительные приборы, колбу можно закрыть пробкой.

При всех удобствах колбы Эрленмейера ее нельзя использовать при работе с вакуумом во избежание взрыва. Кроме того, при перемешивании и кипячении суспензий осадок скапливается у стенок колбы, что мешает нормальному протеканию реакции.

Универсальной формой реакционного сосуда, позволяющей совершать наибольшее количество операций, оказывается сферическая или близкая к ней посуда, чаще всего применяемая в синтезе, — круглодонные (рис. 2, *а*), а также грушевидные (рис. 2, *б*) и остродонные (рис. 2, *в*) колбы.

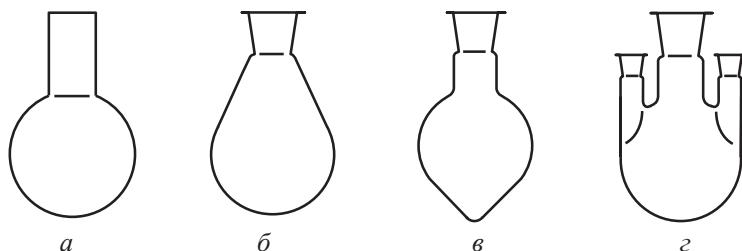


Рис. 2. Виды колб:

*а* — круглодонная; *б* — грушевидная; *в* — остродонная; *г* — трехгорлая

Колбы чаще всего изготавливают из термостойкого стекла, однако известны случаи использования стальных, медных и даже полиэтиленовых колб. Материал для колбы выбирают в соответствии с условиями реакции.

Сложные синтезы, в ходе которых необходимо осуществление нескольких операций (прибавление реагентов, перемешивание, пропускание газов, температурный контроль и проч.), требуют специальных колб с несколькими горлами (рис. 2, *г*), число которых обычно не превышает четырех. Если по каким-либо причинам возникает необходимость в большем числе горл, используют специальные многогорлые насадки.

## 1.2. Перемешивание

Перемешивание в органическом синтезе очень часто используется для обеспечения фазовой и термической однородности реакционной массы. Перенос реагентов через поверхность раздела фаз в гетерогенных системах (твердое вещество — жидкость, жидкость — жидкость или жидкость — газ) замедлен, следовательно, уменьшена скорость протекания реакции.

В этом случае перемешиванием достигают увеличения поверхности межфазного контакта, таким образом ускоряя реакцию. Часто бывает необходимо добавление реагентов к реакционной массе в ходе процесса, возникающие при этом локальные увеличения концентрации прибавляемого вещества могут привести к изменению результата взаимодействия. Перемешивание позволяет быстро и равномерно распределять реагент в реакционной массе.

В органическом синтезе обычно используют локальное нагревание (или охлаждение), способное привести к нежелательным местным температурным скачкам. Перемешиванием при этом достигают термической однородности по всему объему смеси.

Простейший случай перемешивания наблюдается при кипячении реакционной массы. В тех случаях когда вязкость среды не слишком велика, интенсивное кипячение позволяет добиться вполне удовлетворительного перемешивания. Необходимо помнить о необходимости внесения перед кипячением центров парообразования — так называемых кипелок (кусочки пористого кирпича, фарфора или запаянных с одной стороны стеклянных капилляров).

При проведении реакций жидкости с газами хорошее перемешивание обеспечивается сильным током проходящего газа. Этим способом иногда пользуются, пропуская через реакционную массу ток воздуха или инертного газа. Метод очень прост в аппаратурном оформлении и особенно часто используется в тех случаях, когда в реакционную массу добавляют газообразный реагент (аммиак, углекислый газ и проч.) или избавляются от ненужного газообразного продукта продуванием воздуха. Универсальным средством перемешивания в лабораторной практике являются стеклянные мешалки, однако возможно применение и полиэтиленовых, тефлоновых, металлических мешалок. Формы мешалок бывают самыми разнообразными в зависимости от требуемой эффективности перемешивания и конструктивных особенностей реакционного сосуда.

Простейшие мешалки представляют собой изогнутые стеклянные палочки (рис. 3, *а*), но эффективность их невелика. Наиболее эффективны пропеллерные мешалки (рис. 3, *б*), они же часто используются при работе с широкогорлыми сосудами.

Для узкогорлых сосудов используют лопастные (рис. 3, *в*) или проволочные мешалки, однако их эффективность мала. Очень мощными и удобными в работе являются мешалки, изготовленные из тефлоновой трубки.

Магнитные мешалки (рис. 3, *г*) часто используют в лабораторных синтезах, особенно при необходимости перемешивания в закрытом сосуде. Якорь из металла, заключенный в стеклянную, полиэтиленовую или тефлоновую оболочку, приводится в движение вращением сильного постоянного магнита. Мешалки такого рода очень удобны, однако их мощность невелика и в вязких реакционных массах они часто останавливаются.

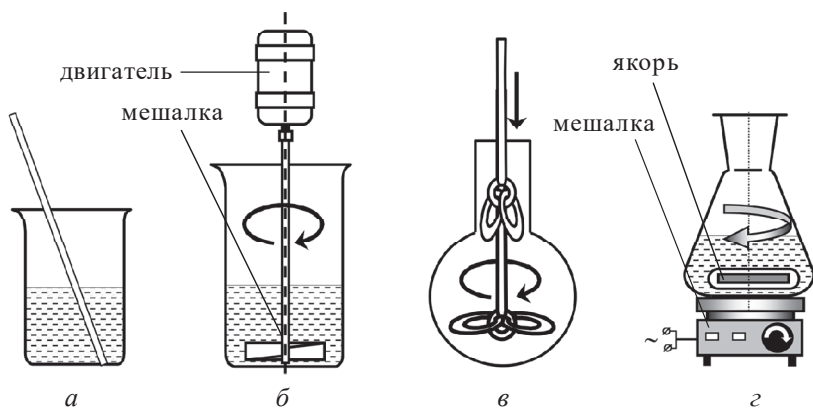


Рис. 3. Виды мешалок:

*a* — простейшая; *б* — пропеллерная; *в* — лопастная; *г* — магнитная

Перемешивание в самом простом случае осуществляется вручную при помощи палочки, однако для продолжительных реакций используют электрические двигатели с мешалками. Частоту вращения при этом обычно регулируют при помощи лабораторных автотрансформаторов.

При всех преимуществах электродвигателей они обычно не заземлены, поэтому возможно искрение (например, при работе с легковоспламеняющимися жидкостями), в качестве двигателя используют турбинки, приводимые в движение напором воды или газа.

### 1.3. Теплообмен (нагревание, охлаждение и конденсация)

Нагревание и охлаждение относятся к операциям, наиболее часто используемым в органическом синтезе. Температура влияет на скорость химической реакции и даже на ее результаты. Подводом и отводом тепла также достигают изменения агрегатного состояния вещества (плавление, испарение, возгонка, конденсация и проч.).

Теплопередача осуществляется посредством теплопроводности, конвекции и излучения.

Принято считать, что теплопроводность представляет собой обмен тепловой энергией между неподвижными частицами, например, в стеклянной стенке колбы или в неподвижном слое газа.

Конвекция представляет собой передачу тепла посредством движения и перемешивания потоков жидкостей или газов, а также обмен энергией между потоками и неподвижной поверхностью.

Излучением называют передачу тепла лучами с длиной волны в диапазоне 1—300 мкм.

Количество тепла ( $Q$ ), передаваемого по механизму теплопроводности, зависит от ряда факторов:

$$Q = \lambda \cdot F \cdot (\Delta t / \delta),$$

где  $\lambda$  — коэффициент теплопроводности материала;  $F$  — площадь поверхности теплообмена;  $\Delta t$  — разность температур;  $\delta$  — толщина слоя (или стенки), через который проводится тепло.

Таким образом, движущей силой теплообмена является разность температур, т. е. эффективность теплопередачи тем выше, чем больше  $\Delta t$ .

Из представленного соотношения также очевидно, что количество передаваемого тепла ( $Q$ ) возрастает с увеличением коэффициента теплопроводности  $\lambda$ , зависящего от природы теплопроводящего материала. Так, для воздуха  $\lambda = 5,8 \cdot 10^{-5}$ , для воды —  $1,4 \cdot 10^{-3}$ , для стекла —  $2,0 \cdot 10^{-3}$ , для меди —  $0,92$  кал/с · см · град.

Теплообмен между неподвижной твердой поверхностью и потоками жидкости или газа может осуществляться как естественным движением потоков (естественная конвекция), так и путем механического перемешивания (принудительная конвекция).

Для конвективной теплопередачи справедливо следующее соотношение:

$$Q = \alpha \cdot F \cdot \Delta t.$$

Коэффициент теплопередачи ( $\alpha$ ) зависит от многих факторов: плотности подвижной фазы, скорости потоков, их теплопроводности и теплоемкости. Так, при естественной конвекции в воде  $\alpha = 2,0 \cdot 10^{-2}$ , а при принудительной —  $1,5 \cdot 10^{-1}$  кал/с · см<sup>2</sup> · град.

Обычно теплопередача в процессе теплообмена осуществляется обоими способами. Так, даже при очень интенсивном движении жидкости или газа к твердой стенке «прилипает» тонкий неподвижный слой среды (называемый ламинарным), в котором теплопередача осуществляется исключительно за счет теплопроводности. Поскольку теплопроводность газов и большинства жидкостей очень мала, ламинарный слой создает наибольшее сопротивление теплопередаче между фазами, обменивающимися теплом.

Таким образом, на передачу тепла при нагревании, охлаждении, а также конденсации паров оказывает влияние множество факторов, и успешное осуществление этих операций зависит от правильности выбора режима теплообмена, природы теплоносителя, скорости его потоков, конструкции прибора и проч.

Экономия энергии и материалов, представляющаяся важной в промышленных процессах, не играет большой роли в лабораторных синтезах, где определяющим фактором является эффективность (быстрота и точность) достижения необходимой температуры.

### 1.3.1. Нагревание

Прямой нагрев на пламени спиртовки или газовой горелки возможен только при использовании сосудов, изготовленных из термостойких материалов (металл, термостойкое или кварцевое стекло). Нагрев осуществляется при непрерывном движении горелкой для равномерного обогрева всей поверхности сосуда.

Использование электрических плиток (особенно с закрытым элементом) является более безопасным вариантом прямого нагрева. Однако и он неприемлем для нагревания легковоспламеняющихся жидкостей. Удобство прямого способа нагревания состоит в возможности быстрого удаления источника тепла.

Во избежание местных перегревов, а также для более точной регулировки температурного режима используют различные бани. Наиболее простым их видом является баня воздушная (рис. 4, а).

Но воздух — плохой и ненадежный проводник тепла (возможны местные перегревы реакционной массы в колбе), поэтому регулировать температуру воздушной бани и реакционной массы трудно. Частым вариантом воздушной бани является баня паровая, позволяющая нагревать реакционную массу при температуре 100 °С. При применении песчаных бань — металлических чашек, заполненных мелким песком, — оказывается возможным нагрев практически во всем диапазоне температур, чаще всего применяемых в органическом синтезе. Однако и здесь терморегуляция является непростой проблемой; также возможны местные перегревы, приводящие зачастую к последствиям неожиданным и нежелательным.

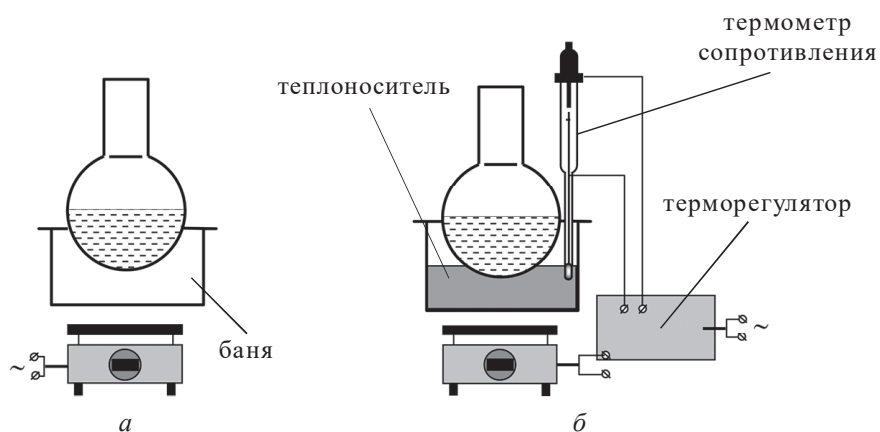


Рис. 4. Бани:  
а — воздушная; б — водяная

Избежать локальных перегревов можно при использовании жидкостных бань. Наиболее распространенный вариант — водяная баня, позволяющая осуществлять мягкий нагрев в диапазоне температур 20—100 °С. Регулиро-

вание температуры осуществляют обычно посредством контактных термометров, соединенных с терморегулятором (рис. 4, б). Необходимо отметить, что при пользовании водяной и паровой банями трудно обеспечить безводные условия для реакционной массы. Поэтому эти бани опасны при работе со щелочными металлами.

Бани, в которых в качестве теплоносителя используются масло, парафин или глицерин (называющиеся соответственно масляными, парафиновыми или глицериновыми), позволяют нагревать реакционную массу до температуры 200—250 °С. Однако при высоких температурах они сильно дымят и становятся пожароопасными, а попадание воды приводит к разбрызгиванию содержимого, что чревато ожогами.

Прекрасным средством, позволяющим осуществить нагрев выше 80—100 °С, являются эвтектические сплавы. Чаще всего применяются сплав Вуда ( $T_{\text{пл}}$  81 °С; Bi — 50, Pb — 25, Sn — 12,5, Cd — 12,5 %) и сплав Розе ( $T_{\text{пл}}$  98 °С; Bi — 50, Pb — 25, Sn — 25 %). Такие бани отлично проводят тепло, подчиняются терморегуляции и непожароопасны. Правда, при охлаждении в них нельзя оставлять колбы и термометры, поскольку сплав, кристаллизуясь, разрушает стеклянную посуду.

### 1.3.2. Охлаждение

Способ охлаждения реакционного сосуда, как и способ нагрева, зависит от требуемой температуры.

Охлаждения до комнатной температуры достигают обычно, погружая колбу или стакан в баню с проточной холодной водой. Толстостенные и нетермостойкие сосуды во избежание их разрушения охлаждают постепенно: сначала теплой водой, затем более холодной ( $\Delta t$  хладагента и стенки сосуда не должна превышать 60—80 °С). При необходимости отвода большего количества тепла пользуются ледяными банями – сосудами, наполненными мелко накрошенным льдом с водой. С помощью ледяных бань можно достичь охлаждения до +5 °С. Если допустимо разбавление реакционной массы водой, то быстрого охлаждения можно достичь, внося лед непосредственно в реакционную массу.

Для охлаждения смесей ниже 0 °С чаще всего применяют смеси льда с различными солями. Так, смесь льда с NaCl позволяет достичь –21 °С (в бане); с NaNO<sub>3</sub> –18 °С; с CaCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O –55 °С. Однако температура бани сильно зависит от соотношения лед — соль, а также от степени измельчения льда.

Достижение более низких температур возможно при использовании растворов сухого льда (твердого CO<sub>2</sub>) в ацетоне (–80 °С), этаноле (–75 °С), эфире (–99 °С) и т. д. Для таких охлаждающих бань применяют специальные сосуды, обеспечивающие теплоизоляцию бани, с двойным дном и теплоизоляцией (рис. 5, а) или вакуумированные сосуды Дьюара (рис. 5, б).

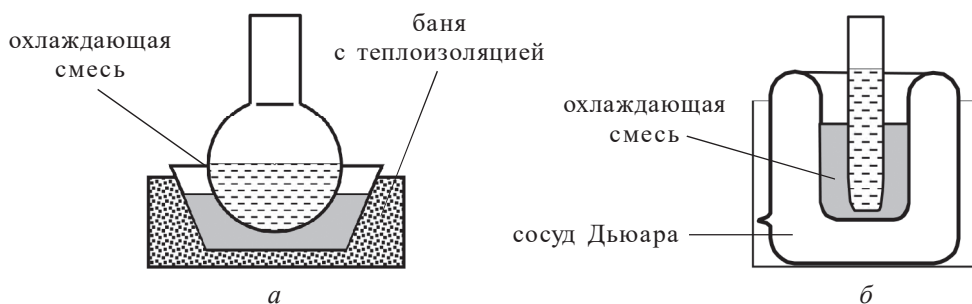


Рис. 5. Охлаждающие бани:

*а* — с двойным дном и теплоизоляцией; *б* — вакуумированный сосуд Дьюара

Растворы жидкого азота также позволяют получить хорошие охлаждающие бани. Сам жидкий азот ( $T_{\text{кип}} = -196 \text{ }^\circ\text{C}$ ) применяется лишь в особых условиях.

При работе с сухим льдом, жидким азотом и банями на их основе необходимо соблюдать осторожность, чтобы не получить обморожение.

### 1.3.3. Конденсация

При нагревании реакционных смесей происходит испарение летучих веществ, которые необходимо либо возвращать в зону протекания реакции, либо, наоборот, удалять из нее. Для осуществления используют холодильники, предназначенные для конденсации испарившихся жидкостей.

Простейшим холодильником является прямой воздушный, представляющий собой обычную трубку из термостойкого стекла. Он может служить для возврата конденсата в реакционную массу, называясь при этом *обратным холодильником* (рис. 6, *а*), либо для отвода паров, приобретая название *нисходящего* (рис. 6, *б*).

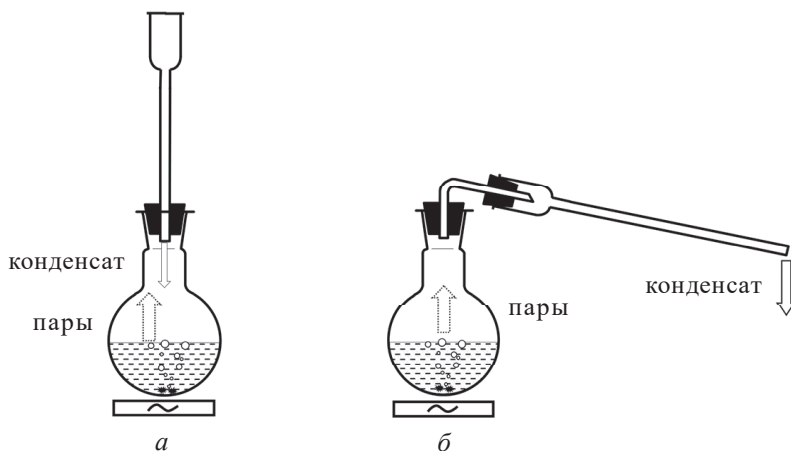


Рис. 6. Воздушный холодильник:  
*а* — обратный; *б* — нисходящий

Потоки паров и конденсата в такой прямой трубке ламинарны (параллельны поверхности), теплообмен осуществляется только по механизму теплопроводности и, следовательно, малоэффективен. Поэтому прямой холодильник используют в качестве обратного режее, чем шариковый (рис. 7, а), который, в свою очередь, невозможно применять в качестве нисходящего. В шаровидных расширениях потоки паров и конденсата становятся турбулентными (хаотичными), вследствие чего механизм теплопередачи сменяется на более действенный — конвективный. Поскольку воздух — сухой охлаждающий агент, воздушные холодильники используют только при работе с высококипящими жидкостями ( $T_{\text{кип}} > 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

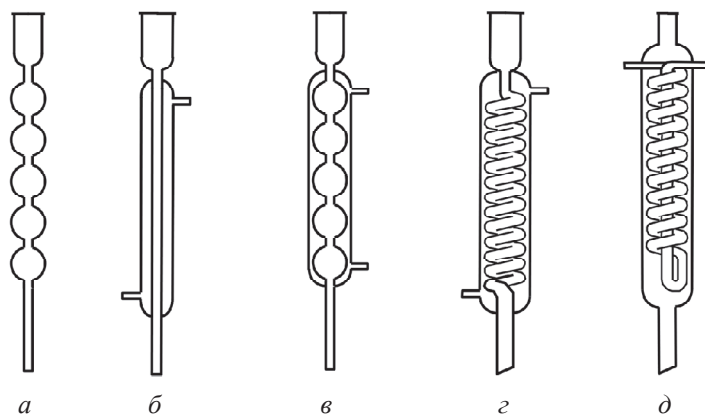


Рис. 7. Виды холодильников:

а — шариковый; б — холодильник Либиха; в — шариковый водяной; г — змеевиковый; д — холодильник Димрота

Вариантом прямого холодильника является холодильник с рубашкой (рис. 7, б), называемый *холодильником Либиха*. В качестве хладагента для веществ с температурой кипения ниже  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  используется проточная вода, а в интервале температур  $120\text{—}180\text{ }^{\circ}\text{C}$  — непроточная. Этот холодильник часто используется как нисходящий, но в качестве обратного он не особо эффективен (по тем же причинам, что и прямой воздушный) и с этой целью применяется только для жидкостей, кипящих выше  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Наилучшим нисходящим холодильником считается змеевиковый (рис. 7, г), установленный вертикально. Его не следует использовать как нисходящий, поскольку конденсат может быть «выплюнут» из змеевика, что нежелательно или даже опасно. Обратным холодильником, лучшим, чем холодильник Либиха, является шариковый водяной холодильник (рис. 7, в). Еще один вариант обратного холодильника — холодильник Димрота (рис. 7, д). Здесь предложена оригинальная конструкция внутреннего охлаждения: охлаждающий змеевик расположен внутри холодильника.

Достижение наиболее полной конденсации паров представляет непростую проблему, и для ее решения созданы разнообразные конструкции холодильников, формы которых бывают весьма необычны и прихотливы. Существует правило, согласно которому чем холодильник эффективнее, тем он сложнее в изготовлении и, следовательно, дороже. Поэтому для большинства целей используют наиболее простые прямоточные и шариковые холодильники.

При использовании холодильников с водяным охлаждением следует помнить о том, что на наружной поверхности рубашки конденсируется атмосферная влага, которая может попасть внутрь колбы. Поэтому на холодильник ниже рубашки часто надевают манжету из фильтровальной бумаги.

#### 1.4. Измерение и регулирование температуры

Как уже было отмечено, при проведении синтеза бывает необходимо регулирование термического режима процесса. Для наблюдения за температурой реакционной массы обычно применяют термометры. В лабораторных условиях чаще всего используются ртутные термометры, предназначенные для измерения температуры не ниже  $-39\text{ }^{\circ}\text{C}$  (температура кристаллизации ртути) и не выше  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $T_{\text{кип}} = 357\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). В диапазоне температур от  $-70$  до  $+70\text{ }^{\circ}\text{C}$  применяют термометры, заполненные этанолом. Поскольку спирт имеет тот же показатель преломления, что и стекло, жидкость подкрашивают в красный или синий цвет. Глицериновые термометры позволяют определять температуру до  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Для измерения температур выше  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$  обычно используют термометры сопротивления или биметаллические, однако столь сильное нагревание является большой редкостью в органическом синтезе, поэтому мы не станем подробно рассматривать принципы определения высоких температур.

В современных лабораториях для нагревания круглодонных колб используются электрические колбонагреватели, обеспечивающие эффективный и безопасный способ нагревания. С помощью встроенного в колбонагреватель регулятора мощности нагрева возможно точное поддержание заданной температуры внутри нагреваемой колбы. Для повышения эффективности нагревания необходимо использовать колбонагреватель подходящего размера в соответствии с его маркировкой.

Довольно часто нужно выдерживать реакционную массу при постоянной температуре длительное время. Необходимый режим можно поддерживать, ограничивая подвод тепла к нагревательной бане, включив нагреватель через реостат или трансформатор. Однако регулирование температуры значительно облегчается при использовании специальных *контактных термо-*

метров. Нагреватель и контактный термометр подключают к терморегулятору (см. рис. 4, б). По достижении требуемой температуры в бане реле выключает нагрев, после охлаждения нагреватель включается вновь.

Регулирование низких температур обычно представляется сложной проблемой, и лишь при проведении экзотермических реакций его возможно осуществить скоростью прибавления реагентов. В этом случае роль нагревателя играет сама химическая реакция.

## 1.5. Прибор для органического синтеза

Конструкция прибора, в котором осуществляют синтез органических соединений, зависит от характера и последовательности операций, приводящих к получению продукта реакции.

Поскольку для осуществления каждой операции служит определенный вид оборудования, к реакционному сосуду присоединяют различные детали: холодильники, термометры, мешалки и проч. Для присоединения деталей прибора друг к другу используют либо пробки, обычно корковые или резиновые, либо шлифы.

Корковые пробки изготавливают из коры деревьев или прессуют из пробковой крошки. Пробка обладает упругостью, плотностью, значительной термостойкостью. С точки зрения химической устойчивости корковые пробки неплохи, однако разрушаются при действии галогенов, щелочей, серной и азотной кислот. К тому же пористая пробка хорошо пропускает газообразные соединения.

Для повышения химической стойкости и герметичности пробку покрывают парафином или химически инертным лаком. Резина менее устойчива к действию химических реагентов, чем корковые пробки. Каучук разрушается кислотами, быстро разбухает при действии галогенуглеводородов и углеводородов, однако очень устойчив к действию щелочей. Каучук газонепроницаем, и приборы, собранные на резиновых пробках, более подходят для работы с легколетучими веществами.

В современных лабораториях сравнительно редко пользуются резиновыми и корковыми пробками. Вместо них используют так называемые *шлифы*. Две притертые друг к другу отшлифованные поверхности представляют собой *соединение на шлифах* (рис. 8). Шлифы имеют чаще всего форму усеченного конуса и называются *коническими*.

Размеры шлифов обычно стандартные, поэтому различные элементы оборудования хорошо подходят друг к другу. Такого рода соединения вполне герметичны, термически и химически устойчивы, чем и объясняется их широкое использование. К недостаткам соединений на шлифах смело отнесем их дороговизну, а также чрезвычайную хрупкость. Соединение на шлифах является более жестким.

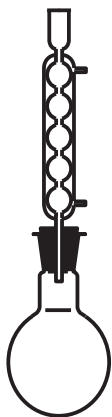


Рис. 8. Прибор для органического синтеза

Сборку прибора для синтеза осуществляют, как правило, на штативе с помощью зажимов, называемых *лапками*. Лапки к штативу присоединяются посредством *муфт*. Муфты нужно закреплять открытой частью вверх. Захваты лапок должны быть снабжены каучуковыми прокладками во избежание поломки стеклянной посуды.

При сборке прибора необходимо следить за тем, чтобы не возникали напряжения и деформации, способные привести к поломкам. Поэтому приборы обычно не крепят жестко, а затягивают лапки так, чтобы колба поворачивалась в зажиме, не выпадая из него.

На рис. 8 изображен стандартный прибор, используемый в органическом синтезе.

## 1.6. Реакции в безводной среде и инертной атмосфере

Многие органические реагенты, промежуточные соединения и растворители легко взаимодействуют с водой и (или) кислородом воздуха или углекислым газом. Это часто требует проведения ряда препаративных синтезов в абсолютно безводных условиях без доступа воздуха. Ниже рассмотрены основные методы проведения реакций, протекающих только в том случае, если реагенты, растворитель и аппаратура будут сухими (например, реакции Гриньяра, синтезы на основе малонового эфира и т. д.), а сама реакция будет осуществлена без доступа воздуха и влаги.

### 1.6.1. Сушка жидкостей

Обычно высушивание жидкостей производится перед перегонкой, поскольку во многих случаях отделить воду обычной перегонкой не удастся, а наличие воды в органических жидкостях к тому же может существенно снизить эффективность этого метода очистки. Высушивание органических жидкостей обычно осуществляют прибавлением твердых неорганических осушителей, которые связывают воду в результате химического взаимодействия или путем образования кристаллогидратов. Осушитель должен удовлетворять следующим основным требованиям:

- 1) не должен химически взаимодействовать с высушиваемым органическим соединением;
- 2) не должен каталитически способствовать самоокислению, полимеризации и конденсации высушиваемых органических соединений;
- 3) не должен заметно растворяться в органической жидкости;
- 4) должен высушивать быстро и эффективно.

В табл. 1 приведены наиболее часто употребляемые осушители.

Осушители, образующие кристаллогидраты, обычно применяют в виде плавленных или прокаленных гранул диаметром 5—10 мм. Так как на поверхности твердого высушивающего вещества задерживается некоторое количество высушиваемой жидкости, следует брать небольшое количество осушителя (до 3 % от массы высушиваемой жидкости), чтобы снизить потери от адсорбции вещества осушителем.

Т а б л и ц а 1

### Наиболее распространенные осушители

Класс соединений	Осушители
Алифатические, алициклические и ароматические углеводороды, простые эфиры	Хлорид кальция, сульфаты натрия и магния, металлический натрий, оксид фосфора(V), ацетат натрия
Галогенопроизводные алифатического и ароматического рядов	Хлорид кальция, сульфаты натрия и магния, оксид фосфора(V)
Спирты	Карбонат калия, сульфаты натрия и магния, оксид кальция и сульфат меди, ацетат натрия
Альдегиды и кетоны	Сульфаты натрия и магния
Амины и аммиак	Гидроксиды калия и натрия, оксиды кальция и бария, карбонат калия
Органические кислоты и сложные эфиры	Сульфаты натрия и магния

Высушиваемую жидкость наливают в плоскодонную колбу, добавляют осушающее вещество, закрывают пробкой и периодически встряхивают в течение получаса. Если при этом выделяется слой водного раствора осушителя, органическую жидкость декантируют в чистую сухую колбу и добавляют свежий осушитель. Иногда эту операцию повторяют до тех пор, пока осушитель не перестанет расплываться в течение 30—40 мин. Жидкость с последней порцией осушителя рекомендуется оставлять на ночь. Быстрота высушивания в значительно большей степени зависит от числа смен осушителя, чем от количества осушителя, взятого на один раз.

Перед перегонкой высушенную жидкость фильтруют через складчатый фильтр или воронку с пористой перегородкой (фильтр Шотта) в сухую перегонную колбу. Это особенно необходимо в тех случаях, когда применялись осушители, действие которых основано на способности к образованию кристаллогидратов (безводные сульфаты натрия и магния, хлорид кальция). При повышенных температурах давление пара над солью увеличивается, и,

если соль не была отфильтрована, большая часть воды может снова оказаться в полученном при перегонке дистилляте. В тех случаях когда растворитель образует азеотропные смеси с водой (например, бензол, толуол, четыреххлористый углерод), тщательное предварительное досушивание растворов производить не следует, так как остаточная вода отгонится с первыми порциями растворителя в виде азеотропной смеси.

При абсолютировании (обезвоживании) растворителей для ускорения досушивания жидкость кипятят с осушителем в круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, после чего его быстро заменяют на прямой холодильник и перегоняют растворитель над осушителем. Для более эффективного абсолютирования растворителей применяют осушители, химически взаимодействующие с водой, такие как металлический натрий, гидрид кальция или алюмогидрид лития. При абсолютировании апротонных растворителей металлическим натрием его небольшие куски для увеличения поверхности реакции осторожно раскатывают между двумя листами фильтровальной бумаги и кипятят растворитель в инертной среде (ток аргона или азота), периодически добавляя небольшое количество бензофенона (на кончике шпателя) до появления интенсивной синей окраски. Синяя окраска, обусловленная образованием из бензофенона анион-радикала (кетила), свидетельствует об отсутствии следов влаги, поэтому после ее появления растворитель перегоняют и хранят в хорошо закрытой посуде. Диэтиловый эфир, ТГФ, диоксан, абсолютированные этим методом, используют для проведения синтезов с применением элементоорганических соединений.

### **1.6.2. Сушка твердых веществ**

Сушку твердых органических веществ обычно проводят выдерживанием их на воздухе в течение нескольких суток. В случаях когда нужно быстро высушить небольшое количество твердого вещества (например, для определения температуры плавления), его можно посушить, отжав несколько раз между листами фильтровальной бумаги или на плитке из пористого неглазурованного фарфора. Если вещество способно образовывать кристаллогидраты или его нельзя длительно хранить на воздухе (например, для некоторых летучих и легковозгоняющихся веществ), то для сушки и хранения применяют эксикаторы — толстостенные стеклянные сосуды с плотной крышкой. В качестве осушителя, который обычно помещают в специальную чашку на дне эксикатора, используют минеральное соединение, способное связывать воду (наиболее часто применяют  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  или специальные сорта силикагеля).

Еще быстрее и эффективнее сушку можно проводить в вакуумном эксикаторе (рис. 9), в котором вещество сушится в вакууме при комнатной температуре над осушителем, например,  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

Перед сушкой вещество следует по возможности измельчить и насыпать тонким слоем в чашку или бумажную коробочку. При использовании вакуумного эксикатора вещество необходимо прикрыть часовым стеклом или фильтровальной бумагой, закрепленной резинкой, после чего его вносят в эксикатор, давление в котором с помощью водоструйного или мембранного насоса понижают до 5—20 мм рт. ст. В целях безопасности эксикатор при вакуумировании помещают в специальную защитную металлическую оплетку или оборачивают полотенцем.

Во избежание распыления осушаемого вещества и осушителя стравливание вакуума в эксикаторе следует проводить максимально осторожно, для чего впускное отверстие крана закрывают куском фильтровальной бумаги, затем открывают кран. Не следует сушить органические вещества (если это специально не оговорено в методике) в обычном лабораторном сушильном шкафу. Для сушки при повышенных температурах используют специальный сушильный пистолет, а сушку больших количеств веществ проводят в вакуумном сушильном шкафу.

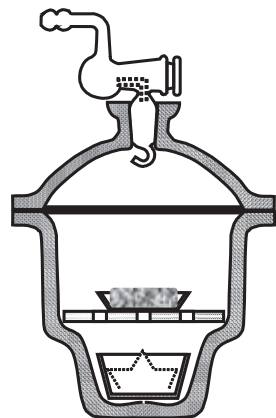


Рис. 9. Вакуумный эксикатор

## 2. ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

По окончании синтеза продукты реакции необходимо отделить от растворителя, непрореагировавших реагентов и побочных веществ. Способы очистки химических соединений весьма разнообразны, и правильное их применение сильно влияет на степень чистоты получаемого продукта.

Выбор метода зависит от многих факторов: агрегатного состояния вещества, его растворимости в различных растворителях, химических свойств и проч. Газообразные продукты в органическом синтезе встречаются сравнительно редко, поэтому мы рассмотрим способы, применяемые только для жидких и твердых веществ.

### 2.1. Выделение твердых веществ из реакционной массы

При выделении твердых веществ из реакционной смеси имеет место один из двух случаев:

1. Продукт нерастворим или малорастворим в жидкой фазе.
2. Продукт растворим в жидкости.

Первый случай представляется наиболее простым, поскольку вещество отделяют простым фильтрованием. Однако в осадке могут присутствовать такие примеси, от которых приходится избавляться экстракцией в системе «твердое вещество — жидкость» переосаждением и проч.

В том случае когда реакционная масса представляет собой раствор, твердое вещество извлекают одним из следующих методов: упариванием, экстракцией, переосаждением. Главной целью всех используемых методов является выделение целевого продукта в твердом виде. Поэтому реакционную смесь обрабатывают таким образом, чтобы целевой продукт выпал в осадок с наименьшими потерями, после чего его отделяют фильтрованием.

#### 2.1.1. Фильтрование

Если кристаллический продукт реакции нерастворим в реакционной массе или, наоборот, ценный раствор необходимо отделить от нерастворимых примесей, используют метод фильтрования. В самом простом случае фильтрование проводят через воронку, в которую вложен складчатый бумажный фильтр (рис. 10, а). Протекание жидкости здесь осуществляется только

под действием собственного веса фильтруемой смеси, поэтому скорость фильтрования мала, к тому же осадок практически невозможно полностью отделить от остатков растворителя. Обычное фильтрование применяют лишь в том случае, когда ценность имеет раствор, а масса осадка сравнительно невелика. Отделение кристаллических продуктов реакции обычно осуществляется способом отсасывания через бумажный фильтр с помощью вакуумной системы. Для проведения этой операции используют прибор, состоящий из воронки Бюхнера и колбы Бунзена (рис. 10, б).

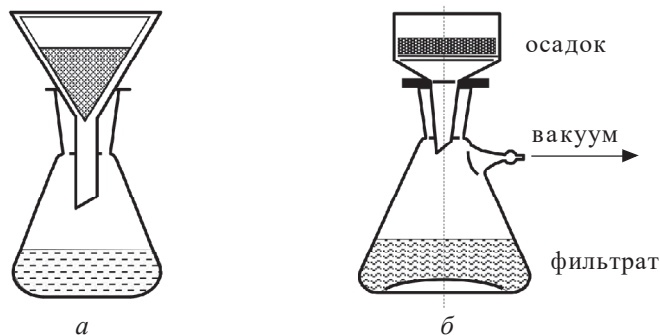


Рис. 10. Приборы для фильтрования:  
*а* — без вакуума; *б* — под вакуумом

Фильтрование в этом случае осуществляют следующим образом. Хорошо подходящий по размеру бумажный фильтр укладывают на дырчатую поверхность воронки Бюхнера, смачивают растворителем и отсасывают его, подключая колбу Бунзена к вакуумной системе. Фильтр при этом плотно прилегает к воронке. После этого на фильтр выливают фильтруемую смесь, собирая фильтрат в колбу.

Для удаления избытка растворителя осадок отжимают плоской стеклянной пробкой и при необходимости кристаллы промывают растворителем, в котором вещество малорастворимо. Размеры воронки Бюхнера выбирают в зависимости от количества осадка. Твердая фаза должна полностью и равномерно покрывать поверхность фильтра не слишком толстым слоем. Отношение толщины слоя осадка к высоте воронки обычно не превышает 0,5. Увеличение толщины слоя осадка замедляет процесс и затрудняет промывку; использование чрезмерно широких воронок приводит к «размазыванию» осадка по фильтру, и собирать его без потерь бывает трудно.

Для ускорения процесса используют широкопористую фильтровальную бумагу. Ширина пор, однако, должна быть меньше величины частиц осадка, в противном случае фильтрат получается мутный из-за проникших частиц, а сама операция протекает медленно, поскольку мелкий осадок забивает поры.

Колба Бунзена выбирается таким образом, чтобы ее объем был больше объема фильтруемой жидкости. Следует помнить, что толстостенные колбы для фильтрации не термостойки и их нагревание или охлаждение может привести к разрушению сосуда.

### 2.1.2. Экстракция

Экстракцией называется метод извлечения целевого продукта из твердого вещества или жидкости другой жидкостью за счет различного распределения соединений между несмешивающимися фазами.

Распределение вещества между двумя фазами характеризуется соотношением равновесных концентраций ( $C$ ) вещества в каждой из фаз и носит название коэффициента распределения ( $KK$ ):

$$K = C_A / C_B.$$

Из уравнения видно, что экстракция осуществима, когда растворимость соединения в экстрагирующем растворителе (экстрагенте,  $C_A$ ) выше, чем в экстрагируемой исходной фазе ( $C_B$ ). Экстрагент подбирают таким образом, чтобы основное вещество растворялось лучше, чем примеси (обратный случай называют промывкой).

При выборе экстрагента руководствуются основными принципами:

- а) экстрагент не должен смешиваться с экстрагируемым раствором;
- б) коэффициент  $K$  не должен быть максимальным;
- в) экстрагент не должен вступать в химическое взаимодействие с экстрагируемой смесью;
- г) при прочих равных условиях выбирают более низкокипящий растворитель.

**Экстракция из твердой фазы.** Простейший случай экстракции состоит в перемешивании твердой фазы с растворителем и последующем фильтровании с отсасыванием. Естественно, что степень извлечения вещества зависит от величины поверхности межфазного контакта, поэтому для повышения эффективности процесса тщательно измельченную смесь обрабатывают избытком растворителя при перемешивании. Обычно процесс проводят в стакане, однако экстракцию легколетучими жидкостями при нагревании осуществляют в колбе с обратным холодильником (см. рис. 8). Однократной экстракции бывает достаточно при  $K = 100$ . При меньших значениях коэффициента распределения необходимо повторение операции со свежими порциями растворителя.

**Экстракция из жидкостей.** Дискретная экстракция соединений из растворов, как правило водных, обычно осуществляется в делительной воронке (рис. 11) и называется *встряхиванием*. Экстрагируемый раствор смешивают в аппарате с экстрагентом, объем которого равен 0,2—0,3 объема раствора. Коэффициент заполнения воронки  $\phi$  не должен превышать 0,4. Делительную

воронку закрывают пробкой, правой (для левой — левой) рукой берутся за горло, поддерживая ладонью пробку, а левой — за кран так, чтобы его можно было свободно поворачивать.

Воронку переворачивают сливной трубкой вверх и осторожно открывают кран. Затем кран закрывают, несколько раз встряхивают воронку и снова открывают кран для выравнивания давления. Укрепляют воронку на штативе и, дождавшись разделения фаз, снимают пробку. Нижнюю фазу сливают (в колбу) через кран, а верхнюю — через горлышко воронки. Операцию обычно повторяют несколько раз, чтобы как можно более полно извлечь продукт. При проведении экстракции в системе «жидкость — жидкость» необходимо всегда хорошо помнить, какой из слоев представляет собой экстрагент, а какой — экстрагируемую фазу.

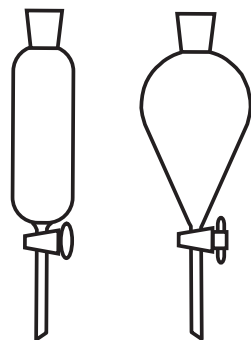


Рис. 11.  
Делительные  
воронки

### 2.1.3. Высаливание

Если целевой продукт растворим в воде, иногда не бывает возможности понизить его растворимость путем добавления другого, более растворимого соединения. Обычно для этого используют неорганические соли (сульфаты, хлориды и фосфаты калия, натрия, аммония). Сущность метода состоит в том, что более растворимая в воде соль при насыщении будет вытеснять из растворителя менее растворимое вещество, отбирая у него сольватную оболочку. Для высаливания соль прибавляют к раствору вещества в порошкообразном виде и перемешивают до образования насыщенного раствора (прекращение растворения соли).

### 2.1.4. Осаждение путем изменения рН (пересаживание)

Органические кислоты и основания, малорастворимые в воде, часто образуют хорошо растворимые в воде соли. Растворы этих солей можно очистить фильтрованием, обесцветить адсорбентом и проч. При подкислении растворов солей кислот (растворы оснований подщелачивают) соединения выделяются из раствора и их можно выделить фильтрованием или экстракцией.

### 2.1.5. Упаривание

Если твердый продукт реакции растворим в достаточно летучем растворителе ( $T_{\text{кип}}$  до 150 °С) и метод экстрагирования неэффективен, часто применяют способ упаривания растворителя для концентрации раствора. Наиболее простой вариант метода, используемый в случае водных растворов, — упаривание при кипячении, которое проводят в чашке или, реже, в стакане. Процесс ведут до начала кристаллизации продукта при кипячении. В том случае когда необходимо упаривание легколетучих или легковоспламеняющихся растворителей, например эфира, используют прибор для перегонки.

Описание процесса дано в 2.2.1 «Перегонка». Обычно растворитель удаляют не полностью, а до образования кашицеобразной массы, после чего суспензию охлаждают и продукт отделяют фильтрованием. Если же смесь упаривают досуха, то полученный остаток, как правило, дополнительно обрабатывают растворителем, экстрагирующим примеси и не растворяющим основное вещество.

### 2.1.6. Отгонка растворителей

подавляющую часть органических реакций проводят в растворителях. Кроме того, растворители широко применяют на этапах обработки реакционных смесей и очистки органических веществ. Поэтому при выделении целевых веществ возникает необходимость концентрирования их растворов, для чего применяют различные методы отгонки растворителей.

При любых операциях, проводимых с растворами веществ в низкокипящих растворителях (диэтиловый эфир, сероуглерод, петролейный эфир), следует помнить, что работа с ними требует чрезвычайной осторожности, так как эти растворители имеют очень низкую температуру вспышки и воспламеняются от соприкосновения не только с открытым пламенем, но даже с поверхностью, нагретой до 150—160 °С.

Удобнее всего в качестве растворителей пользоваться галогенопроизводными — хлористым метилом, хлороформом, четыреххлористым углеродом и др. Эти растворители негорючи и имеют низкие температуры кипения.

Однако по сравнению с петролейным эфиром и диэтиловым эфиром они более токсичны для человека и опасны для окружающей среды.

Наиболее быстрым, эффективным и удобным методом удаления растворителей из растворов является упаривание с помощью вакуумного роторного испарителя (рис. 12). В лабораториях органической химии широко используют роторные испарители различных конструкций и производителей, например, ВУСН-Р 200, Laborota 4000 (Heidolph) или отечественные ИР-1М2.

Колба 1 с раствором соединяется посредством специального стеклянного приспособления 2, снабженного краном 4, приемником 5 (для отгоняемого растворителя) и эффективным обратным холодильником 6 (последний через верхний кран 3 присоединяется к вакуумному насосу). Снижение давления в роторном испарителе приводит к понижению температуры кипения растворителя, что увеличивает скорость и эффективность его отгонки.

Колба 1 помещается в баню 7 с нагретой водой и приводится во вращение мотором с редуктором 8, имеющим герметичное уплотнение. Скорость вращения колбы и температура бани регулируются блоком управления 9. При вращении вакуумированной колбы на ее внутренней поверхности постоянно образуется тонкая пленка жидкости, а внешняя поверхность обогревается баней, что приводит к интенсивному испарению растворителя и снижа-

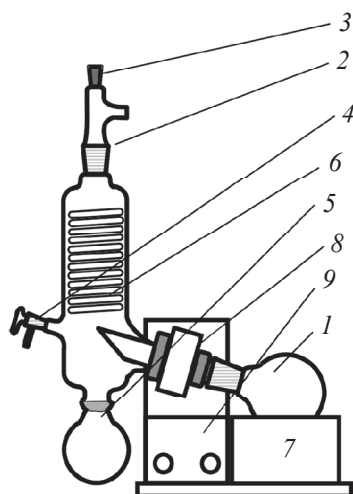


Рис. 12. Схема роторного испарителя:

- 1 — колба с раствором; 2 — стеклянный корпус прибора; 3 — вакуумный отвод;  
 4 — кран связи с атмосферой; 5 — приемник для отгоняемого растворителя;  
 6 — обратный холодильник; 7 — термостатируемая баня; 8 — мотор с редуктором;  
 9 — блок управления

ет вспенивание остающейся жидкости. Таким образом, конструкция роторного испарителя существенно увеличивает скорость отгонки растворителя, предохраняет раствор от перегрева и разложения растворенного вещества.

## 2.2. Выделение жидких веществ из реакционной массы

Выбор способа выделения жидкостей в значительной степени зависит от фазового состояния реакционной смеси. Если реакционная масса представляет собой суспензию, то жидкость сначала отделяют от осадка, который отбрасывают. Из жидких смесей продукт выделяют различными способами в зависимости от их взаимной растворимости. Различают три случая взаимной растворимости жидкостей:

1. Жидкости смешивают друг с другом в любом соотношении.
2. Жидкости ограниченно растворяют друг в друге.
3. Жидкости взаимно нерастворимы.

В первом случае продукт можно выделить только перегонкой. В двух других случаях искомое вещество отделяют либо простым разделением с помощью делительной воронки, либо экстракцией, либо перегонкой с паром. При этом широко пользуются такими дополнительными методами, как высаливание и переохлаждение.

### 2.2.1. Перегонка

Перегонку используют для жидких смесей, в которых продукт реакции хорошо растворим и его невозможно выделить экстракцией. Метод основан на различии состава и его пара. Давление пара ( $p$ ) над раствором двух жидкостей определяется их молярной концентрацией.

Эта зависимость выражается законом Рауля:

$$p = p_1 n_1 + p_2 n_2,$$

где  $p_1$  и  $p_2$  – парциальные давления компонентов;  $n_1$  и  $n_2$  – их мольные доли.

Фактором, определяющим возможность разделения смеси, является относительная летучесть жидкостей ( $p_1/p_2$ ). Пары смеси жидких веществ обогащены более легкокипящей компонентой, летучесть показывает степень обогащения газовой фазы более легколетучим компонентом.

При обычной (простой) перегонке жидкость переводят в парообразное состояние и затем конденсируют в другой части прибора. Перегонку применяют для разделения жидкостей, значительно отличающихся по летучести. Таким образом, удается хорошо разделить жидкости, разница в температурах кипения которых составляет более 100 °С.

В тех случаях когда эта разница меньше, применяют повторную перегонку или ректификацию.

Стандартный прибор для простой перегонки состоит из перегонной колбы, холодильника с отводом (алонжем) и приемника (рис. 13, а).

В качестве перегонной колбы обычно используют колбу Вюрца, снабженную боковой трубкой для отвода паров. В горловину колбы вставляют пробку с термометром для определения температуры паров.

Для перегонки можно также пользоваться обычной колбой с насадкой Вюрца (рис. 13, б). Если нет необходимости в определении температуры паров, пользуются обычным изогнутым отводом (рис. 13, в).

К отводу колбы или насадки присоединяют нисходящий (см. 1.3.3) холодильник для отходящих паров. Чаще всего для этого пользуются прямыми холодильниками (см. рис. 6; 7, а), поскольку конденсат в них не задерживается. Следует помнить о том, что холодильником Либиха можно пользоваться лишь для жидкостей, кипящих не выше 150 °С. Перегонка высококипящих жидкостей приводит к возникновению внутренних напряжений в месте спая трубки и рубашки и разрушения стекла. В этом случае применяют прямой воздушный холодильник. Шариковый и другие холодильники со сложной формой охлаждающей поверхности не применяют в качестве нисходящего, поскольку в них задерживается и смешивается большое количество конденсата.

К холодильнику для соединения его с приемником присоединяют *алонж* — изогнутую трубку, предназначенную для удобства обращения с прибором: возможности своевременного удаления фракций, точности попадания капель

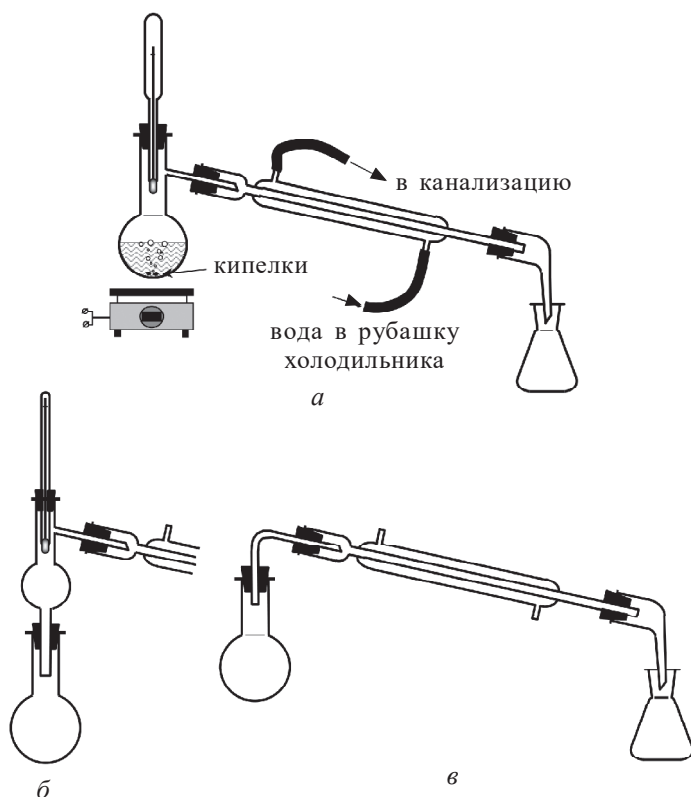


Рис. 13. Приборы для перегонки:  
*a* — стандартный прибор; *б* — насадка Вюрца;  
*в* — прибор с изогнутым отводом

конденсата в приемник и проч. В качестве приемника чаще всего используют колбу Эрленмейера, которую при перегонке летучих жидкостей иногда охлаждают водой или даже водой со льдом. При перегонке легковоспламеняющихся жидкостей приемник нужно герметично присоединить к холодильнику или алонжу (во избежание утечки паров) и обеспечить отвод паров. Для этого в качестве приемника используют колбу Вюрца, к отводной трубке которой присоединен резиновый шланг, по нему пары отводятся в безопасное место (рис. 14). Такой прибор используют, например, для отгонки диэтилового эфира.

Процесс перегонки выглядит следующим образом. В колбу Вюрца наливают жидкость ( $\varphi = 0,66$ ), добавляют несколько кипелок для обеспечения равномерного кипения и во избежание опасных перегревов. Колбу устанавливают не слишком высоко над нагревателем. В то же время колбу ни в коем случае нельзя устанавливать непосредственно на плиту, поскольку она может взорваться. Ее нагревание допустимо только при полностью собранном приборе, чтобы скорость падения капель конденсата (называемого

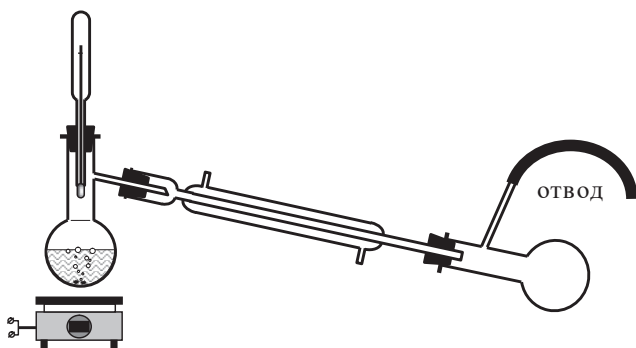


Рис. 14. Прибор для отгонки легколетучих жидкостей

*дистиллятом*) не превышала двух капель в секунду. При перегонке легко воспламеняющихся жидкостей нагревание перегонной колбы осуществляют кипятком без непосредственного участия электронагревателя во избежание взрыва паров эфира. Для отвода тяжелых паров эфира к приемной колбе присоединена трубка, спускающаяся до пола. Определение температуры отходящих паров определяют с помощью термометра, ртутный шарик которого установлен на 4—6 мм ниже отвода колбы Вюрца.

Чистое вещество перегоняется в пределах 1—2 °С (допустимо 5—8 °С), смесь веществ перегоняется в широком интервале температур.

По правилам техники безопасности недопустимо полностью перегонять жидкости. Перегонку прекращают, когда количество остатка в колбе (называемого *кубом*) составляет не менее 5 % объема колбы.

### 2.2.2. Перегонка с водяным паром

Перегонку с водяным паром применяют в тех случаях, когда жидкости нерастворимы или частично смешиваются друг с другом. В этом случае закон Рауля неприменим и действует другое соотношение:

$$p = p_1 + p_2.$$

Таким образом, общая упругость паров  $p$  смеси больше, чем упругость паров каждого компонента, взятого в чистом виде, и величина  $p_{\text{крит}}$ , при которой начинается кипение, наступает при более низкой температуре. Следовательно, смесь будет перегоняться при температуре ниже 100 °С. Поэтому метод позволяет отделять жидкости, разлагающиеся при простой перегонке.

Прибор для перегонки с водяным паром, изображенный на рис. 15, состоит из генератора пара, паропроводящей трубки, перегонной колбы, холодильника, алонжа и приемника. Прибор имеет много общего с прибором для простой перегонки (см. рис. 13, *a*), и потому мы не станем подробно комментировать конструкцию, а лишь остановимся на ее особенностях. Парогенератор (*парообразователь*) чаще всего представляет собой плоскодон-

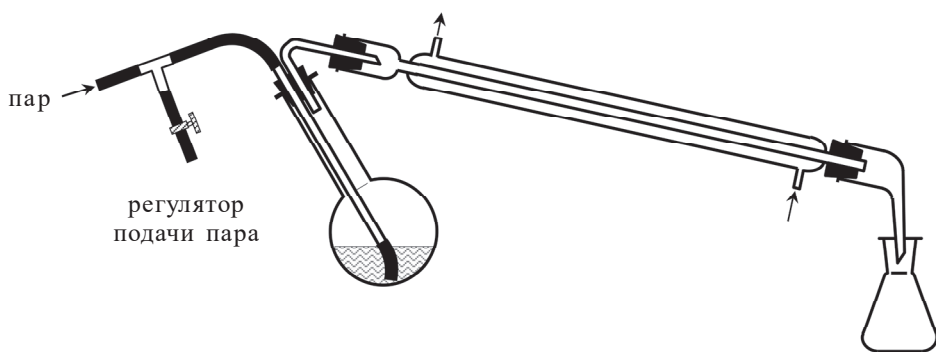


Рис. 15. Прибор для перегонки с водяным паром

ную колбу большого объема, хотя для этой цели используют также металлические колбы и парообразователи специальных конструкций. Колба должна быть снабжена отводной трубкой и предохранительной, доходящей почти до дна колбы. Предохранительная трубка предназначена для уравнивания давления в колбе. Паропроводящая трубка должна быть снабжена отводом с зажимом для регулирования подачи пара в реакционную смесь и для выравнивания давления в приборе.

Во избежание переброса перегоняемой массы в приемник перегонную колбу устанавливают наклонно. Паропроводящая трубка должна достигать почти до дна колбы для максимально равномерного распределения пара в перегоняемой жидкости. Перегонную колбу, кроме обычного крепления в лапке, подпирают снизу кольцом: перегонка с паром протекает бурно, и плохое крепление колбы может привести к ее разрушению.

При перегонке с водяным паром применяют эффективные холодильники, поскольку при конденсации большого количества пара приходится отводить большое количество тепла.

Перегонку обычно продолжают до тех пор, пока не прекратится отделение нерастворимого в воде продукта в виде маслянистых пятен. Если малорастворимый продукт все-таки образует разбавленный раствор, окончание перегонки приходится определять по отсутствию соединения в дистилляте какими-либо качественными реакциями.

Для прекращения перегонки сначала отсоединяют парообразователь, и только потом его отключают, чтобы избежать попадания реакционной массы в парогенератор.

Все изложенные выше методы выделения соединений не являются окончательной стадией получения вещества.

Актом, завершающим длительный процесс синтеза, является очистка вещества.

## 2.3. Очистка твердых органических соединений. Перекристаллизация

Наиболее часто применяемым методом очистки твердых веществ является перекристаллизация. Метод основан на различной растворимости соединений в растворителе при различных температурах. При кристаллизации вещество, как правило, необходимо растворить, приготовить раствор для кристаллизации (обесцветить, отделить нерастворимые примеси), отфильтровать полученные кристаллы и промыть их чистым растворителем.

Растворитель для кристаллизации выбирают, руководствуясь следующими основными принципами. Вещество должно очень ограниченно растворяться в нем при нормальных условиях (или при охлаждении) и хорошо растворяться при нагревании. Обычно растворимость веществ резко возрастает вблизи точки кипения, поэтому при перекристаллизации жидкость *всегда необходимо доводить до кипения*. Растворимость примесей при этом должна быть либо очень хорошей, либо, наоборот, очень малой. В первом случае растворившиеся загрязнения не кристаллизуются из раствора, а во втором — не растворяются и их можно удалить фильтрованием. Необходимо также помнить о том, что растворитель не должен химически взаимодействовать с продуктом.

Перекристаллизацию проводят в приборе, состоящем из колбы и обратного холодильника (см. рис. 8). К веществу, помещенному в колбу, приливают такое количество растворителя, чтобы образовалась так называемая кашицеобразная консистенция, вносят кипелки, присоединяют обратный холодильник и доводят массу до кипения.

Если после минутного кипячения осадок не растворился, через форштосс холодильника добавляют небольшое количество растворителя и снова доводят смесь до кипения. Операцию повторяют до тех пор, пока вещество полностью не растворится в *минимальном* количестве растворителя. Если примеси остаются в осадке, нет необходимости добавлять слишком много растворителя. Не надо пытаться растворять механические примеси.

При необходимости раствор обесцвечивают, добавляя адсорбенты, обычно активированный уголь, для чего надо прекратить кипячение полученного раствора, добавив немного (2—5 % от массы продукта) угля и снова довести смесь до кипения.

Полученный кипящий раствор быстро фильтруют горячим через хорошо нагретую воронку Бюхнера. Если растворителем для перекристаллизации служит вода, воронку нагревают в бане с горячей водой. Необходимо помнить о том, что колба Бунзена, в которую собирают фильтрат, нетермостойка и приливание горячего раствора в сосуд, стоящий на холодном лабораторном столе, может привести к взрыву, влекущему за собой тяжелые последст-

вия. Во избежание этого колбу термоизолируют, обматывая полотенцем. Колбу с фильтратом оставляют охлаждаться, и после охлаждения отфильтровывают полученные кристаллы.

Перекристаллизация не единственный способ очистки твердых соединений. Для получения индивидуальных кристаллических соединений используют также сублимацию, кристаллизацию из расплава и хроматографию.

## 2.4. Хроматография

Для качественного и количественного анализа смесей веществ, а также их препаративного разделения широко используют хроматографию. Хроматография является физическим методом разделения, при котором вещества, подлежащие разделению, распределены между двумя фазами. Одна из этих фаз неподвижная, а другая — подвижная — фильтруется сквозь слой неподвижной фазы.

В качестве неподвижных фаз обычно выбирают твердые тела или жидкости, а в качестве подвижных фаз — газы или жидкости. В зависимости от применяемых фаз экспериментально реализуются четыре различных вида хроматографии, приведенные в табл. 2. По характеру сил, действующих между растворенными веществами и твердой или жидкой фазами, с которыми они соприкасаются, различают следующие виды хроматографии: адсорбционную, ионообменную, распределительную.

Т а б л и ц а 2

**Основные хроматографические методы**

ПОДВИЖНАЯ ФАЗА	НЕПОДВИЖНАЯ ФАЗА	
	Твердое вещество (адсорбция)	Жидкость (распределение)
Газ (хроматография газов)	Газоадсорбционная хроматография	Газораспределительная хроматография
Жидкость	Жидкостная адсорбционная хроматография (адсорбционная хроматография)	Жидкостная распределительная хроматография (хроматография на бумаге)

Эти процессы почти никогда не протекают изолированно. Наиболее часто в лабораторных исследованиях качественный анализ осуществляется с применением тонкослойной хроматографии, которая является разновидностью адсорбционной хроматографии.

Хроматографические методы, в которых в качестве неподвижной фазы используется твердое тело, называют адсорбционной хроматографией, поскольку процессы на поверхностях твердых тел описываются уравнениями адсорбции Ленгмюра и Фрейндлиха. Если неподвижная фаза — жидкость, то говорят о распределительной хроматографии, процессы в которой подчиняются законам Генри или Нернста.

В случае газообразной подвижной фазы, в зависимости от природы неподвижной фазы, говорят о газоадсорбционной или газораспределительной хроматографии; если подвижная фаза — жидкость, то говорят о жидкостной адсорбционной или жидкостной распределительной хроматографии.

К жидкостной адсорбционной хроматографии относятся адсорбционная хроматография, тонкослойная хроматография и аналогичные методы. Российский ботаник М. С. Цвет в 1905—1906 гг. успешно использовал хроматографию в колонках, заполненных твердым адсорбентом, для разделения растительных красителей.

К жидкостной распределительной хроматографии относится, например, хроматография на бумаге.

В бумажной хроматографии носителем служит фильтровальная бумага, неподвижной фазой — вода, содержащаяся в фильтровальной бумаге, подвижной фазой — растворитель.

Объединенные под общим названием «хроматография газов» газоадсорбционная и газораспределительная виды хроматографии осуществляются так же, как и хроматография по Цвету, в разделительных колонках, заполненных твердым адсорбентом или твердым носителем, пропитанным жидкостью (рис. 16).

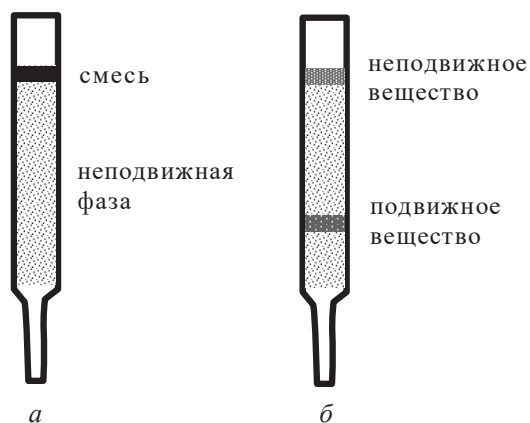


Рис. 16. Распределение адсорбционных полос при проведении адсорбционной хроматографии по методу Цвета:  
 а — компоненты смеси веществ 1—3 на колонке до проявления хроматограммы;  
 б — компоненты смеси 1—3 на колонке после проявления хроматограммы

Метод газовой хроматографии пригоден для разделения газов, а также жидких или твердых веществ, которые могут быть превращены в пар без разложения. Разделяемые вещества в виде пара перемещаются подвижной фазой (газом) через слой неподвижной фазы.

В зависимости от сродства к неподвижной фазе вещества в той или иной степени удерживаются ею и появляются на выходе из колонки в разное время.

Хроматографию можно сравнить с фракционной перегонкой в колонке с большим числом теоретических тарелок. Для каждого вещества устанавливается свое равновесие между концентрацией в подвижной и неподвижной фазе, характеризующееся коэффициентом распределения. При протекании подвижной фазы через тончайшие слои неподвижной фазы процесс установления равновесия многократно повторяется — так, что даже при незначительной разнице в положениях равновесия отдельных компонентов он приводит к заметному их разделению.

#### 2.4.1. Тонкослойная хроматография

Для решения различных аналитических задач, возникающих при проведении химических процессов, наибольшее распространение получили методы тонкослойной, газовой и жидкостной хроматографии, в которых подвижной фазой является жидкий элюент или газ-носитель с введенной в него пробой разделяемых компонентов, а неподвижной — твердая или жидкая фаза.

Тонкослойная хроматография (ТСХ) применяется для решения следующих основных задач:

- качественного контроля за протеканием химических реакций;
- качественного определения чистоты веществ;
- определения идентичности веществ сравнением хроматографических характеристик анализируемых соединений с известными веществами.

При проведении адсорбционной тонкослойной хроматографии на пластинках в качестве неподвижной фазы используют твердые адсорбенты (оксид алюминия, силикагель и др.). Подвижной фазой является растворитель.

При выборе адсорбентов учитывают их адсорбционную активность, которая убывает в следующем ряду: активированный уголь > силикагель > кислотный оксид алюминия > основной оксид алюминия > порошок целлюлозы.

Адсорбция вещества зависит от характера функциональных групп в молекуле, количества кратных связей, числа ароматических ядер и гетероциклов, дипольного момента, способности молекулы поляризоваться и т. д. На основании многих работ установлен ряд функциональных групп, увеличивающих адсорбционную способность вещества на оксиде алюминия:  $\text{Cl} < \text{H} < \text{OCH}_3 < \text{NO}_2 < \text{N}(\text{CH}_3)_2 < \text{COCH}_3 < \text{NHCOCH}_3 < \text{NH}_2 < \text{OH} < \text{CONH}_2 < \text{CO}_2\text{H}$ .

Этот функциональный ряд справедлив только для веществ, имеющих одинаковую углеводородную основу.

Выбор растворителей для хроматографии определяется по их влиянию на степень адсорбции. В случаях когда степени адсорбции вещества и растворителя близки, происходит вытеснение адсорбированного вещества молекулами растворителя и степень адсорбции вещества понижается. Поэтому растворитель, который удерживается адсорбентом прочнее, чем адсорбированное на нем вещество, может быть использован в качестве элюента.

Все применяемые для хроматографии растворители располагают в соответствии с увеличивающейся адсорбцией на полярных адсорбентах в элюотропный ряд: петролейный эфир < четыреххлористый углерод < бензол < < хлороформ < диэтиловый эфир < этилацетат < пропиловый спирт < этиловый спирт < метиловый спирт < аммиак < вода.

При выборе растворителя для ТСХ исходят из следующих положений:

1) все вещества разделяемой смеси должны растворяться в выбранном растворителе;

2) необходимо, чтобы растворитель имел адсорбционные свойства, близкие к адсорбционным свойствам разделяемых веществ, так, чтобы на выбранном адсорбенте вещества адсорбировались не слишком сильно и не слишком слабо. Если растворитель имеет степень адсорбции меньшую, чем у компонентов разделяемой смеси, вся смесь адсорбируется в нижней части пластины и ее не удастся разделить. Во втором, наоборот, растворитель вытесняет компоненты смеси с поверхности адсорбента, они не задерживаются на пластинке и, не разделяясь, движутся с фронтом растворителя. При оптимально подобранном растворителе вещества десорбируются с поверхности адсорбента со средней скоростью и при проявлении хроматограммы располагаются в ее средней части (проявлением хроматограммы называется разделение веществ на адсорбенте в процессе перемещения движущимся растворителем);

3) при разделении веществ с очень близкими адсорбционными свойствами часто употребляют смеси двух растворителей, занимающих соседние положения в элюотропном ряду. Прибавлять более полярный растворитель к менее полярному рекомендуется сначала в небольшом количестве (1—2 %), постепенно увеличивая при необходимости его количество до 50 %.

Обычно в хроматографии используют далеко не все растворители, перечисленные в элюотропном ряду, а значительно меньшее число, образующее сокращенный элюотропный ряд, например: петролейный эфир < хлороформ < < этилацетат < метанол < аммиак.

При проявлении хроматограммы растворитель движется сквозь неподвижный адсорбент, что ведет к разделению анализируемых веществ. После этого разделяемые вещества обнаруживаются при помощи соответствующих способов в виде отдельных пятен (рис. 16).

Отношение расстояния ( $a$ ), пройденного веществом от линии старта до середины пятна, к расстоянию ( $c$ ) — перемещению фронта растворителя — обозначается как величина  $R_f$  (ratio of front), характеризующая поло-

жение вещества на данной хроматограмме (рис. 17). Величина  $R_f(A) = a/c$  характерна для данного соединения на данном сорбенте и в данной системе, однако она зависит от ряда условий: адсорбционной способности самого вещества, качества и активности адсорбента, толщины его слоя, качества растворителей, количества нанесенного вещества. Для идентификации веществ при определении  $R_f$  применяют вещества-свидетели известного строения.

На пластинке вместе с разделяемой смесью веществ хроматографируют известные вещества-свидетели, при этом одинаковые вещества имеют одно и то же значение  $R_f$ . Следует, однако, иметь в виду, что иногда соединения различного состава и строения имеют одинаковые  $R_f$ . Таким образом, идентичность значений  $R_f$  в одной системе не является достаточным условием для решения вопроса об идентичности веществ.

Наибольшее распространение для проведения тонкослойной хроматографии получили готовые пластинки Silufol UV-254(366), Sorbifol, Merk UV-254. Основой пластинок служит алюминиевая фольга, сорбентом — силикагель с люминесцентным индикатором, связывающим веществом — крахмал.

Важно, чтобы анализируемое вещество, или смесь веществ, было сконцентрировано в небольшом по размеру (не более 2—3 мм) пятне на старте, так как вещества плохо разделяются, если они нанесены на адсорбент в виде пятен большого размера.

Хроматография называется восходящей, если растворитель поступает на пластинку снизу вверх под действием капиллярных сил. Проявление смеси веществ проводят в подходящем по размеру стеклянном стакане (рис. 18). Приготовленную пластинку опускают нижним краем в растворитель на 5—7 мм и закрывают стакан стеклянной крышкой, чтобы предохранить растворитель от испарения. После того как растворитель поднимется почти до верхнего края пластинки, ее вынимают и отмечают положение фронта растворителя.

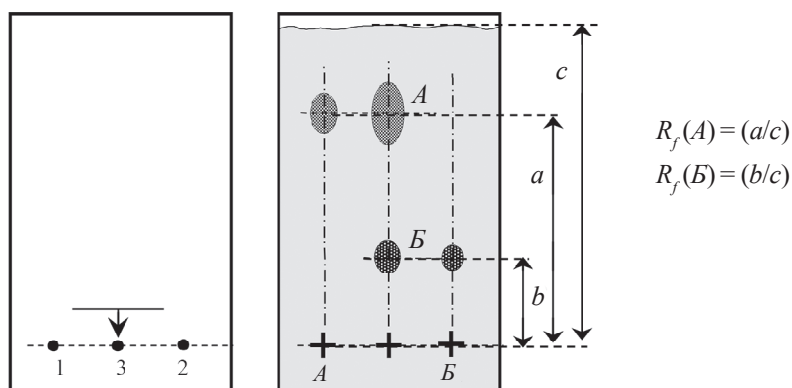


Рис. 17. Распределение смеси веществ на пластинке с тонким слоем сорбента:  
1, 2 — индивидуальные вещества; 3 — смесь веществ

Для выбора подходящего растворителя проявление начинают с использования наименее полярного растворителя — петролейного эфира. Если в нем вещества остаются на старте, переходят к четыреххлористому углероду, если в четыреххлористом углероде вещества уходят к линии фронта, следует попробовать смесь четыреххлористого углерода с петролейным эфиром. В случае недостаточной полярности четыреххлористого углерода следует перейти к более полярным растворителям элюотропного ряда — хлороформу или этилацетату либо их смесям с петролейным эфиром. Таким путем добиваются получения хроматограммы, на которой пятна всех разделенных веществ расположены в средней части пластины, т. е. со значениями  $R_f$  в интервале 0,3—0,7 (см. рис. 18).

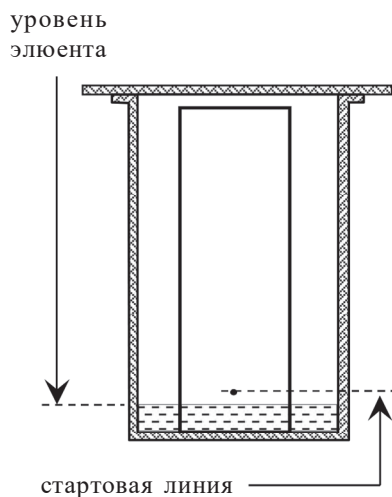


Рис. 18. Стакан для проведения тонкослойной хроматографии

На рис. 19 показаны хроматограммы разделения смеси анилина и нитробензола в присутствии веществ-свидетелей. Лучшее разделение наблюдается при проявлении хроматограммы бензолом (рис. 19, в). При проявлении эфиром вещества уходят к фронту без разделения, а при проявлении петролейным эфиром остаются на старте (рис. 19, а, б).

Для обнаружения на хроматограмме бесцветных веществ пользуются физическими (как правило, основанными на оптических свойствах веществ) и химическими методами. Вещества, поглощающие в УФ-области спектра, при облучении пластинки УФ-светом (например, лампой УФО-245) обнаруживаются в виде характерных пятен.

Многие органические вещества успешно проявляют парами йода, под действием которых образуются темные или светлые пятна в местах нахождения этих веществ. Этот метод особенно рекомендуется для определения ненасыщенных соединений. Обнаружение веществ парами йода производят следующим образом. Проявленную пластинку высушивают на возду-

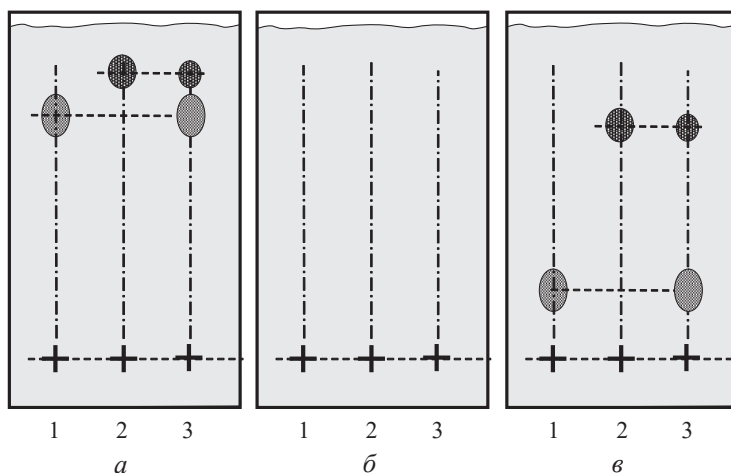


Рис. 19. Хроматограммы подбора элюента для разделения на оксиде алюминия смеси нитробензола и анилина. Для проявления использовали: эфир (*а*); петролейный эфир (*б*); бензол (*в*); 1 — анилин; 2 — нитробензол; 3 — смесь нитробензола и анилина

хе или в сушильном шкафу и помещают в эксикатор с кристаллами йода. Через 10—15 мин пластинку вынимают и оставляют на воздухе до испарения избытка йода. При этом на светлом фоне образуются окрашенные пятна веществ. Широко распространено обнаружение пятен веществ опрыскиванием пластинки из пульверизатора какими-либо реагентами, дающими цветные реакции с разделяемыми веществами. Например, 2,4-динитрофенилгидразин используют для определения альдегидов и кетонов, нингидрин — для проявления аминов, 4-диметиламинобензальдегид используется для производных индола, смесь дихромата натрия с серной кислотой или раствор перманганата калия являются универсальными реагентами.

Для количественного анализа в лаборатории применяют газовую, жидкостную и тонкослойную хроматографии. Тонкослойная хроматография в настоящее время сравнительно редко используется для количественного анализа. Более эффективны в решении подобных задач автоматические газо-жидкостные (ГЖХ) и высокоэффективные жидкостные хроматографы (ВЭЖХ), позволяющие быстро и точно проанализировать состав смесей веществ всех классов.

#### 2.4.2. Препаративная колоночная хроматография

Препаративная колоночная хроматография применяется для разделения смесей веществ в количестве от нескольких миллиграммов до нескольких десятков граммов. Все перечисленные в предыдущих разделах виды хроматографии, а также разделение в хроматографических колонках могут быть использованы для решения препаративных задач. Наибольшее распространение для препаративного разделения смесей органических веществ

получила колоночная жидкостно-адсорбционная хроматография. Этот метод, по сути, является на сегодня единственным действительно универсальным хроматографическим методом, имеющимся в арсенале химиков-синтетиков, для эффективного разделения многокомпонентных смесей. Обычно разделение смеси проводится в стеклянной колонке, заполненной пористым адсорбентом, через который под действием силы тяжести или избыточного давления (флэш-хроматография) протекает подвижная фаза (элюент).

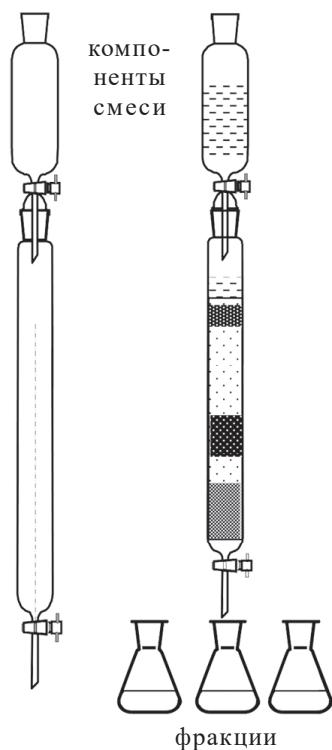


Рис. 20. Колоночная хроматография с гравитационным элюированием

Разделяемая смесь вносится в верхнюю часть колонки, где сорбируется твердой неподвижной фазой (рис. 20). Через колонку пропускается элюент, и из-за различия в сорбции веществ смесь постепенно разделяется на отдельные компоненты (полосы). Сильно адсорбирующиеся полярные вещества (например, карбоновые кислоты, амины, спирты) продвигаются по колонке медленнее, чем менее полярные (например, углеводороды или галогенопроизводные). После выхода из колонки раствор с компонентами смеси (элюат) порциями (фракциями) собирается в отдельные приемники. Фракции анализируются с помощью ТСХ. Имеющие близкий состав объединяются, и после удаления растворителя из них выделяют индивидуальные компоненты смеси.

При проведении колоночной хроматографии следует точно измерить количество смеси перед внесением в колонку и определить массу всех выделенных из фракций компонентов. Это позволит не только точно узнать отдельные соединения в разделяемой смеси, но и проконтролировать выход всех компонентов из хроматографической колонки с учетом потери веществ с высокой адсорбционной способностью, оставшихся в колонке.

Скорость движения компонентов по колонке и эффективность разделения зависят от полярности элюента, пропускаемого через слой адсорбента. Часто для оптимизации разделения смеси и выделения всех компонентов при хроматографировании используют переменный (градиентный) состав элюента с возрастающей полярностью.

Разработано несколько эффективных вариантов колоночной хроматографии, различающихся по способу элюирования и методам внесения разделяемой смеси. Простейшим вариантом хроматографического разделения явля-

ется гравитационное элюирование, показанное на рис. 20. В этом варианте хроматографии элюент, пропускаемый через колонку, течет под действием силы тяжести. Если колонка имеет высокий слой сорбента или сорбент имеет маленький размер частиц, скорость движения элюента, как правило, невысока. Разделение смеси веществ в этом случае может занять от нескольких часов до нескольких дней. В последние годы широкое распространение для препаративного разделения смесей органических веществ получили различные варианты флэш-хроматографии, в которых для увеличения скорости элюирования применяют избыточное давление или вакуумирование приемника. Эти варианты имеют сопоставимую с обычным гравитационным элюированием разделяющую способность, но превосходят по эффективности из-за существенно меньших затрат времени.

В большинстве лабораторных методик указываются тип сорбента, его количество и элюирующий растворитель, однако в исследовательской работе синтетику приходится самостоятельно подбирать условия хроматографического разделения смеси. Перед началом хроматографического разделения всегда следует проводить предварительный анализ смеси методом ТСХ в различных условиях, включая варьирование сорбента и состава элюента. Это позволяет определить число компонентов в разделяемой смеси, их хроматографическую подвижность, подобрать сорбент и элюирующий растворитель для оптимального разделения. Как правило, информацией, полученной на основе ТСХ, руководствуются при выборе условий для препаративного разделения. Важнейшей целью предварительного ТСХ-анализа является подбор подходящего элюента, поскольку это решающий фактор, обуславливающий эффективность хроматографического разделения. Элюент подбирают, выбирая подходящий чистый растворитель из элюотропного ряда или варьируя соотношение двух различных по полярности растворителей так, чтобы целевое соединение или самый подвижный компонент в смеси имел значение коэффициента удерживания  $R_f$  в диапазоне 0,15—0,25. Наиболее часто для элюирования соединений со слабой адсорбционной способностью используют смеси петролейного эфира с хлористым метиленом, хлороформом, диэтиловым эфиром или этилацетатом, для более полярных веществ применяют смесь «хлороформ—метанол», а для веществ с высокой адсорбционной способностью, например алкиламинов, применяют системы «ацетон—аммиак» или «хлороформ—метанол—аммиак».

Первоначально готовят хроматографическую колонку. В качестве колонок используют стеклянные трубки подходящего диаметра и длины, желательны снабженные в нижней части краном и стандартным шлифом в верхней части. Для удержания адсорбента колонки имеют в нижней части пористый фильтр, а при его отсутствии для этих целей используют уплотненный слой ваты. Диаметр и длину колонки выбирают в соответствии с решаемой задачей. Так, если компоненты смеси имеют близкие значения  $R_f$ , то для ее

разделения следует использовать более длинные и узкие колонки, а если целевое вещество требуется отделить от хроматографически неподвижных примесей, например смол, лучше применять более широкую и короткую колонку.

Ориентировочно для разделения 50—100 мг смеси обычно берут колонку диаметром около 1 см, для 0,5—1,0 г смеси выбирают колонку около 2,5 см, а для 2—3 г — колонку диаметром 4—5 см.

В качестве неподвижной фазы используют сорбенты с размером частиц 50—200 мкм, чаще всего силикагель (например, марки Кизельгель Мерк 60). Реже применяют различные оксиды алюминия или целлюлозу. Увеличение размера частиц сорбента позволяет ускорить движение элюента, при этом, однако, может существенно снижаться эффективность хроматографического разделения. Количество и размер частиц используемого сорбента, как правило, определяются его доступностью, сложностью решаемой задачи и массой разделяемой смеси. В среднем на 1 часть разделяемой смеси берется 20—50 массовых частей сорбента. Для разделения смеси веществ с близкой хроматографической подвижностью используют большее количество сорбента, поэтому в некоторых случаях сорбент берут в стократном избытке. Необходимое количество сорбента суспендируют в достаточном объеме подобранного по данным ТСХ элюента, и суспензию осторожно вливают в вертикально закрепленную колонку. Адсорбент должен осесть ровным слоем, желательнее без воздушных пузырьков, для чего по колонке осторожно постукивают деревянным брусочком. После того как адсорбент осел, следует дождаться, когда большая часть элюента стечет в приемник; чтобы не допустить осушки слоя адсорбента, закрывают кран колонки, когда столбик элюента над слоем сорбента достигнет 1—2 см.

При работе с хроматографическими сорбентами следует соблюдать меры предосторожности, поскольку вдыхание пыли сорбентов вызывает развитие легочных болезней, например, силикоза. Все операции по пересыпанию сорбентов и наполнению ими колонок следует проводить в вытяжном шкафу, используя для защиты от пыли сорбентов респиратор или маску. Кроме того, колоночную хроматографию лучше проводить в вытяжном шкафу, поскольку растворители, используемые для элюирования, токсичны и огнеопасны. При отсутствии у хроматографической колонки крана поток элюента можно остановить, закрыв верхний шлиф колонки подходящей пробкой. Часто для предохранения верхнего слоя сорбента от взмучивания его покрывают диском из фильтровальной бумаги или засыпают небольшим слоем кварцевого песка.

После подготовки хроматографической колонки в нее, на верхний слой адсорбента, вносят разделяемую смесь. Для этого готовят концентрированный (20—30 %) раствор разделяемой смеси в элюирующем растворителе и осторожно, пипеткой, не допуская взмучивания адсорбента, вносят раствор

в колонку. Важно помнить, что введение разделяемой смеси приводит к уширению полос и снижению эффективности разделения. Затем колбу и стенки колонки необходимо тщательно ополоснуть минимальным количеством элюента, не допуская повреждения верхнего слоя адсорбента, его пересыхания и проскакивания воздушных пузырей.

В случаях когда разделяемая смесь плохо растворима в элюенте, для внесения на колонку ее лучше предварительно адсорбировать. Для этого смесь при нагревании растворяют в круглодонной колбе в минимальном количестве полярного легколетучего растворителя (например, хлороформа, тетрагидрофурана или метанола). К полученному раствору прибавляют пятикратное (от массы разделяемой смеси) количество адсорбента и осторожно упаривают при слабом вакууме на роторном испарителе, следя за тем, чтобы сухой сорбент не уносило в роторный испаритель. Полученный порошок осторожно всыпают в слой элюента (толщиной в несколько сантиметров), находящийся над сорбентом, или суспендируют в минимальном количестве элюента и полученную суспензию осторожно вносят в колонку.

После внесения разделяемой смеси колонку осторожно заполняют элюирующим растворителем, не допуская взмучивания верхнего слоя, при необходимости присоединив к верхней части колонки напорную емкость или подходящую по размеру капельную воронку со шлифом. Элюирование смеси следует проводить непрерывно, не допуская высыхания слоя адсорбента и появления в нем воздушных пузырей.

Для окрашенных веществ разделение смеси на отдельные компоненты сопровождается появлением окрашенных зон, что позволяет визуально контролировать движение веществ и проводить их сбор в отдельные фракции (рис. 21).

Если компоненты разделяемой смеси не окрашены и их движение по колонке не сопровождается появлением характерных зон, тогда сбор фракций проводят, меняя приемники через равные промежутки времени или объемы элюента.

По мере хроматографирования силу элюирующего растворителя часто приходится увеличивать, используя переменный (градиентный) состав элюента. Особенно часто это делают при разделении смеси, компоненты которой существенно различаются по хроматографической подвижности. Это достигается увели-

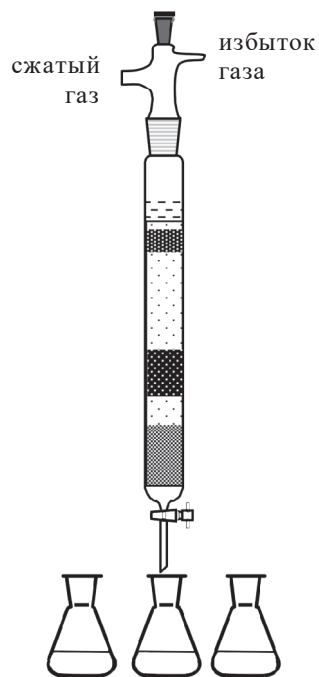


Рис. 21. Прибор для проведения хроматографии под давлением сжатого газа

чением доли полярного растворителя в смесевом элюенте или введением в элюент более полярного растворителя из элюотропного ряда. Важно помнить, что изменять состав элюента следует медленно, постепенно прибавляя небольшое количество полярного растворителя, поскольку резкое изменение полярности вызывает растрескивание слоя адсорбента и может ухудшать разрешающую способность колонки.

По завершении разделения полученные фракции анализируют методом ТСХ. Фракции, содержащие индивидуальные компоненты исходной смеси, объединяют, переливают в тарированные (предварительно взвешенные) круглодонные колбы и удаляют растворитель с помощью роторного испарителя. Взвешивание колб после удаления растворителя позволяет определить количество выделенных компонентов смеси.

Если выделенное вещество необходимо для проведения дальнейшей идентификации, установления структуры соединения и определения характеристических констант, остаток, полученный после удаления элюирующего растворителя, целесообразно дополнительно очистить, используя, например, для твердых веществ метод перекристаллизации.

В начале 80-х гг. прошлого века появились модификации методики колоночной хроматографии, направленные на сокращение временных затрат, необходимых для проведения препаративного хроматографического разделения смеси органических веществ. Ряд методик, называемых флэш-хроматографией, позволяет существенно быстрее проводить разделение смесей, поэтому в настоящее время они весьма популярны в лабораториях органической химии. Существует несколько вариантов флэш-хроматографии, и основной подход, использованный в их разработке, — увеличение скорости движения элюента через колонку.

В одном из вариантов флэш-хроматографии скорость элюирующего растворителя увеличивается за счет поддержания в верхней части колонки избыточного давления воздуха или азота. Этого легко добиться модификацией обычной колоночной хроматографии. При этом желательно использовать колонку несколько большей длины, нижняя половина которой заполняется адсорбентом, а верхняя является резервуаром для элюирующего растворителя. К верхнему шлифу колонки присоединяется переходник (обязательно закрепленный хомутами, рис. 21) для подключения к линии подачи воздуха или азота, снабженный клапаном для регулирования давления.

Газовая линия должна поддерживать избыточное давление около 0,5 атм, для создания которого можно использовать баллон со сжатым газом (снабженный редуктором), воздушный насос или компрессор. Колонку заполняют необходимым количеством сухого адсорбента, осторожно заливают в верхнюю часть колонки подобранный элюент и, присоединив переходник, подают избыточное давление, под действием которого из слоя адсорбента вы-

тесняется воздух. С помощью регулировочного клапана на переходнике устанавливают скорость потока элюента так, чтобы уровень растворителя в колонке падал со скоростью 3—5 см/мин. По мере необходимости, отсоединив переходник, в колонку осторожно добавляют дополнительную порцию элюента и возобновляют подачу сжатого воздуха. Операцию проводят до полного вытеснения пузырьков воздуха из колонки, внимательно следя за тем, чтобы колонка не пересыхала и через нее не прокачивался воздух. После подготовки в колонку вносят разделяемую смесь аналогично тому, как это делается для колоночной хроматографии, и осторожно заполняют элюирующим растворителем. Присоединив переходник, элюент продавливают через колонку (регулируя клапаном его поток), собирая фракции определенного объема, периодически меняя приемники и прибавляя свежие порции растворителя в верхнюю часть колонки. Так же как и в случае градиентной колоночной хроматографии, при необходимости следует увеличить силу элюента, добавляя в элюирующий раствор порции полярного растворителя.

Другая, не менее эффективная методика, флэш-хроматография на сухой колонке, не требует специального оборудования, необходимого для вышеописанной методики хроматографирования под давлением сжатого газа. Разделение лучше проводить на адсорбентах с меньшим размером зерен, чем обычно используют в колоночной хроматографии. Для этой методики подходит силикагель для ТСХ с размером частиц около 15 мкм. Адсорбент берут в 10—20-кратном количестве от массы разделяемой смеси, помещают в воронку с пористым фильтром (Шотта) с высокими стенками. Воронку присоединяют к колбе Бунзена (рис. 22) или к подходящей круглодонной колбе с насадкой Вюрца и, включив вакуум, осторожно с помощью пробки утрамбовывают слой адсорбента.

Для проверки качества полученного слоя адсорбента проводят предварительное элюирование колонки, присоединенной к вакууму. Для этого осторожно, не нарушая поверхности сорбента, заливают порцию растворителя, который должен двигаться по колонке ровным фронтом.

Если растворитель движется неравномерно, с образованием каналов, колонку просушивают, присоединив вакуум (до прекращения стекания капель растворителя), и адсорбент утрамбовывают вновь.

После подготовки в колонку вводят разделяемую смесь (в виде концентрированного раствора или нанесенную на сорбент) и приступают к элюированию. Элюент, подобранный по результатам



Рис. 22. Прибор для проведения флэш-хроматографии на сухой колонке

предварительной ТСХ, равными порциями (примерно соответствующими объему сорбента), заливают в колонку, подключенную к вакууму. После внесения каждой порции элюента колонку просушивают практически досуха и, после того как капли элюента перестанут стекать в приемную колбу, вакуум отключают, колонку осторожно отсоединяют, а фракцию элюата сливают в чистый приемник. Колонку вновь присоединяют к приемной колбе и заливают следующей порцией элюента. Все операции повторяют, каждый раз досуха сливая элюат с колонки и переливая его в новый приемник.

Для ускорения движения полярных компонентов смеси по мере элюирования колонки силу растворителя увеличивают добавлением в исходный элюент 5—10 % более полярного компонента смеси растворителей. Следует помнить, что методика флэш-хроматографии на сухой колонке непригодна для разделения легкоокисляющихся веществ.

Как и при проведении колоночной хроматографии, по завершении флэш-хроматографии все полученные фракции элюата анализируют методом ТСХ, и по результатам анализа из них выделяют чистые компоненты смеси.

### 3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Синтезированный и очищенный продукт необходимо идентифицировать, т. е. установить его структуру. Для этого чаще всего используют физические характеристики: температуру плавления и кипения, плотность, показатель преломления, а также способность к поглощению электромагнитного излучения: ИК-, УФ- и ЯМР-спектры. Обычно вещество считают чистым, если его физические характеристики не изменяются после повторной операции очистки.

Для ранее синтезированных соединений чаще всего достаточно сравнить полученные физические характеристики с описанными в химической литературе. Наиболее важными физическими характеристиками вещества считают температуры плавления и кипения. К тому же они наиболее просты в определении.

#### 3.1. Определение температуры плавления

Температурой плавления называют диапазон температур, в котором происходит превращение твердой фазы в жидкость. Известно, что смеси веществ плавятся при температурах более низких, чем чистые вещества, поэтому величина отклонения полученной температуры от справочной является важной характеристикой степени чистоты полученного продукта.

Для определения температуры плавления применяют прибор Тиле. Термометр помещают в теплопередающую среду, в качестве которой используют диалкилфталат, силиконовое или парафиновое масло, иногда серную кислоту. Вещество помещают в капиллярную трубку (капилляр) диаметром 1 мм.

Подготовку образца проводят следующим образом. Капилляр длиной 6—8 см запаивают с одной стороны над пламенем спиртовки до образования стеклянной капли. Затем небольшое количество вещества, при необходимости измельченного в порошок, помещают на чистую твердую поверхность. Постукивая незапаянным концом капилляра по слою вещества, вводят его внутрь. Затем капилляр переворачивают открытым концом вверх и несколько раз сбрасывают капилляр на твердую поверхность внутри стеклянной трубки. При этом вещество, набранное внутрь капилляра, утрамбовывается на его дне. Высота столбика вещества в капилляре должна быть 4—6 мм. После этого образец подготовлен для определения температуры плавления.

Подготовленный капилляр с веществом вводят в боковой отвод прибора. Тиле таким образом, чтобы проба вещества находилась на уровне шарика термометра. Прибор нагревают на пламени спиртовки так, чтобы скорость увеличения температуры не превышала 4—6 град/мин.

### **3.2. Определение температуры кипения**

Температура кипения очищенного жидкого соединения определяют в процессе перегонки. Узкий интервал температуры кипения перегоняемого вещества (не более 5 °С) является хорошим показателем степени его чистоты.

## 4. ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПРОТИВОПОЖАРНЫЕ МЕРЫ

Работа в лаборатории органической химии связана с определенными опасностями, вытекающими из постоянной необходимости использовать легковоспламеняющиеся, взрывоопасные и ядовитые вещества. Нужно постоянно помнить, что большинство несчастных случаев вызвано отсутствием внимания или небрежностью самих работающих. Поэтому опасность при работе в лаборатории можно свести к минимуму, если правильно и своевременно применять необходимые меры предосторожности.

Перед началом эксперимента необходимо во всех деталях изучить инструкцию к представленной работе и продумать ход выполнения эксперимента.

Во время работы нужно быть особенно внимательным и осторожным. На рабочем месте всегда нужно соблюдать чистоту и порядок.

Необходимо постоянно следить за тем, чтобы не создавать опасность для своих соседей по лаборатории.

В лаборатории запрещено принимать пищу, пить, курить.

Все используемые приборы необходимо собирать и устанавливать. Нельзя применять поврежденную химическую посуду.

Химические вещества не должны соприкасаться с кожей работающего. Некоторые ядовитые вещества могут проникать внутрь даже через неповрежденную, здоровую кожу.

При работе с ядовитыми, раздражающими или неприятно пахнущими веществами необходимо работать в вытяжном шкафу, не наклоняясь внутрь шкафа.

При переноске склянок с ядовитыми, едкими или горючими реактивами всегда нужно поддерживать их снизу, а не держать за горлышко.

В химии для кристаллизации или экстракции часто применяют огнеопасные растворители (эфир, спирт, ацетон и др.), что требует соблюдения особых мер безопасности. При работе с легковоспламеняющимися веществами вблизи не должно быть открытого пламени. В случае использования растворителей, кипящих ниже 100 °С, нагревание проводят на водяной бане.

Нагревание горючих жидкостей (например, перегонку) ведут только под постоянным наблюдением.

Нельзя сливать в канализацию растворители, не смешивающиеся с водой, например, диэтиловый эфир. Такие растворители необходимо сдать лаборанту в препараторскую для регенерации.

В лабораториях кроме тепловых ожогов наблюдаются и химические ожоги кислотами, щелочами и другими едкими веществами, вредно действующими на кожу.

**Химические ожоги кислотами.** Среди наиболее опасных кислот можно выделить *концентрированную азотную кислоту*. Даже непродолжительное соприкосновение с ней вызывает пожелтение кожи, а более длительное воздействие приводит к образованию сначала трещин, а затем очень болезненных, труднозаживающих ран.

К менее опасной относится *концентрированная серная кислота*. Если быстро протереть тряпкой, а потом смыть большим количеством воды, то наступит лишь легкое покраснение (раздражение) кожи. Более длительное действие серной кислоты вызывает сначала появление белых пятен, затем пузырей, а через некоторое время появление труднозаживающих язв, после которых остаются следы. Даже большое количество попавшей на кожу серной кислоты после тщательного промывания водой не вызывает серьезных последствий.

*Соляная кислота* не представляет большой опасности для кожных покровов, однако опасна для слизистой оболочки и глаз.

**Ожоги щелочами.** Концентрированные, горючие растворы щелочей вызывают сильные ожоги. Сначала кожные покровы становятся гладкими и скользкими, а после длительного действия щелочей образуются очень глубокие и плохо заживающие раны. Таким же образом на кожу действуют и твердые щелочи, они представляют опасность даже при кратковременном соприкосновении с ними (в течение нескольких минут).

При ожогах кислотами и щелочами обожженные места необходимо хорошо промыть водой. После этого кислоту необходимо нейтрализовать раствором бикарбоната натрия, а щелочь — 1 %-м раствором уксусной или борной кислоты.

Даже если разбавленные растворы кислот и щелочей безвредны для кожи, они крайне опасны для глаз. Если кислота или щелочь попадает в глаза, их нужно немедленно промыть большим количеством воды (лучше по индикатору), затем, в случае попадания кислоты, 1 %-м раствором бикарбоната натрия, а в случае попадания щелочи — 1 %-м раствором борной кислоты, затем снова тщательно промыть водой. Пострадавшего необходимо направить к врачу.

**Опасные вещества.** Ниже перечислены и кратко охарактеризованы опасные вещества, с которыми студент может иметь дело при выполнении лабораторных работ.

*Азотная кислота* разъедает кожу. Первая помощь: промыть большим количеством воды. Со многими органическими веществами азотная кислота реагирует взрывоподобно.

*Амины ароматические* весьма токсичны, адсорбируются кожей.

*Аммиак* обладает сильным раздражающим действием. Первая помощь: промыть пораженное место водой, вдыхать кислород. Концентрация 2 мг/м<sup>3</sup> смертельна.

*Бром* разъедает кожу и органы дыхания. Первая помощь: кожу промыть большим количеством спирта, вдыхать кислород.

*Галогеноводороды* сильно раздражают слизистые оболочки. Смертельная концентрация хлористого водорода 0,5 %. Первая помощь: при попадании внутрь необходимо пить молоко, воду, принять окись магния.

*Галогенопроизводные алифатические и ароматические* обладают наркотическим действием, вызывают раздражение кожи, токсичны для печени и почек. Первая помощь: пораженную кожу промыть водой с мылом, необходимы свежий воздух, кислород.

*Муравьиная кислота* оказывает сильное разъедающее действие.

*Нитриты неорганические* — яды, действующие на кровь, нарушают кровообращение. Первая помощь: вызвать рвоту, вдыхать кислород, принимать активированный уголь, много витамина С.

*Нитросоединения ароматические* — сильные яды, действующие на кровь. Могут поглощаться при вдыхании паров и через кожу. Первая помощь: кислород, много молока.

*Перманганат калия* со многими органическими веществами образует взрывчатые смеси.

*Фенол* разъедает кожу и адсорбируется ею. Первая помощь: промыть кожу разбавленными щелочами, большим количеством воды, пить молоко.

*Хлорсульфоновая кислота* является монохлорангидридом серной кислоты и поэтому бурно взаимодействует с водой, на воздухе дымит. Все работы, связанные с использованием хлорсульфоновой кислоты, следует проводить в вытяжном шкафу и использовать только сухую посуду. При попадании на кожу вызывает тяжелые ожоги. С кожи снимают сухой тряпкой промокательными движениями, затем промывают сильной струей воды, раствором бикарбоната и смазывают мазью от ожога, пострадавшего направляют к врачу. Прилитую хлорсульфоновую кислоту удаляют сухим песком и сухими тряпками.

*Эфир диэтиловый* обладает наркотическим действием. Первая помощь: свежий воздух. Взрывоопасные концентрации в воздухе — от 2 до 50 %.

Причиной пожара в лаборатории органической химии может быть непосредственное нагревание на открытой плитке легковоспламеняющихся жидкостей, находящихся в открытых сосудах. Нужно помнить, что легковоспламеняющиеся жидкости можно нагревать только с помощью бань. Пары их должны полностью конденсироваться, работу с горючими веществами нужно проводить вдали от огня.

Если пожар возник, то в первую очередь нужно ликвидировать источник пожара — выключить плитку. Небольшой пожар можно погасить мокрой тряпкой, засыпать песком. Для тушения более крупных пожаров нужно применять огнетушители с углекислым газом, песок, противопожарные одеяла.

## 5. ПРЕПАРАТИВНАЯ ЧАСТЬ

В препаративной части приведены методики синтеза ряда веществ, относящихся к различным классам органических соединений.

Перед каждой лабораторной работой студент обязан сдать коллоквиум, который включает:

а) теоретические основы проводимой реакции в соответствии с программой курса (см. разделы курса и вопросы по теории, приведенные в каждой задаче перед методикой синтеза);

б) теоретические основы применяемых при выполнении данной задачи методов работы;

в) характеристику основных физических свойств исходных веществ, применяемых в синтезе, и конечного продукта;

г) описание методики синтеза и схемы используемых установок и приборов;

д) вопросы, касающиеся техники безопасности.

По окончании работы студент должен представить отчет, составленный по схеме:

1. Цель работы.

2. Уравнение химической реакции, механизм.

3. Исходные вещества:

Название	Молекулярный вес	Плотность	$T_{пл}, ^\circ C$	$T_{кип}, ^\circ C$	Количество			Растворимость
					мл	г	моль	

4. Свойства конечного продукта (данные из «Справочника химика», т. 2):

Название	Молекулярный вес	Плотность	$T_{пл}, ^\circ C$	$T_{кип}, ^\circ C$	Внешний вид	Растворимость

5. Описание синтеза с описанием собственных наблюдений и схемы установок.

6. Результаты синтеза, сведенные в таблицу:

Название	$T_{кип}, ^\circ C$	$T_{пл}, ^\circ C$	Внешний вид	Выход		
				теоретический, г	практический, г	в % от теоретического

В отчете должен быть приведен расчет теоретического выхода по уравнению реакции.

Лабораторный журнал практикума по органической химии служит основным документом, позволяющим оценить работу студента. Кроме того, журнал — основа для обучения студента профессионально грамотному представлению результатов научной работы. Основное требование к журналу состоит в том, чтобы посторонний читатель мог не только понять цели и задачи работы студента, но и оценить ее качество, а также воспроизвести любой описанный в журнале эксперимент. Конкретную форму ведения записей в журнале выбирает сам студент, руководствуясь советами преподавателя. Рекомендуется пользоваться в качестве журнала тетрадями стандартного формата с обозначением фамилии владельца.

## 6. ОБЩИЙ ПРАКТИКУМ ПО КУРСУ «ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»

### 6.1. Реакции нуклеофильного замещения

#### 6.1.1. Бромистый бутил

**Разделы курса.** Методы синтеза и химические превращения галогенопроизводных. Нуклеофильное замещение в ряду галогеналканов (реакции  $S_N1$  и  $S_N2$ ). Процессы элиминирования  $E1$  и  $E2$ .

#### Вопросы по теории

1. Каков механизм замещения гидроксильной группы в *n*-бутаноле на атом галогена? Для чего необходимо проводить реакцию в кислотных условиях? Классические механизмы нуклеофильного замещения  $S_N1$  и  $S_N2$  в галогеналканах.

2. Примеры реакций  $S_N1$  и  $S_N2$  в спиртах. Особенности механизмов данных процессов.

3. Факторы, влияющие на скорость реакции  $S_N1$  и  $S_N2$ .

4. Лимитирующая стадия (определение и примеры).

5. Порядок реакции. Моно- и бимолекулярные реакции нуклеофильного замещения.

6. Сравнение стабильности карбокатионов (первичный, вторичный или третичный).

7. Гибридизация углеродного атома в карбокатионе.

8. Реакции отщепления (элиминирования). Механизм образования алкенов. Сравнение механизмов процессов  $S_N$  и  $E$ .

9. Синтез простых эфиров из спиртов, объяснение механизма.

10. Объясните механизм реакций и назовите соединения, которые получатся из 2-метил-бутанола-2 в результате реакций  $S_N$  и  $E$  (правило Зайцева).

11. Напишите реакции превращения *n*-бутанола в хлорбутан с помощью реагентов:

1)  $HCl$ ; 2)  $PCl_3$ ; 3)  $PCl_5$ ; 4)  $SOCl_2$ .

**Методы работы:** перегонка низкокипящих жидкостей, сушка жидкостей.

#### Методика синтеза

##### Исходные соединения

Бутиловый спирт            23 мл

Бромистый калий            38 г

Серная кислота (конц.)    25 мл

В круглодонную колбу емкостью 250 мл вливают 35 мл воды, добавляя тонко растертый калий бромистый и *n*-бутанол. Присоединяют обратный холодильник, в его форштосс вставляют воронку и через нее небольшими порциями (4—6 мл) добавляют серную кислоту (маска!), каждый раз перемешивая смесь покачиванием колбы. В колбу бросают несколько кипелок и один час кипятят на воздушной бане.

Реакционная масса разделяется на два слоя (какие?). Затем колбу соединяют изогнутой трубкой с нисходящим холодильником и отгоняют сырой бромистый бутил. Продукт отделяют от воды в делительной воронке, промывают водой, сушат сульфатом натрия (почему?) и перегоняют, собирая фракцию, кипящую при 98—103 °С.

### **Вопросы по методике синтеза**

1. Для чего в реакционную смесь необходимо добавлять воду?
2. Какова роль серной кислоты? Почему ее следует добавлять небольшими порциями и при перемешивании?
3. Что находится в верхнем и нижнем слоях реакционной массы? За счет чего органический слой окрашен в бурый цвет?
4. Как определить окончание отгонки сырого бромистого бутила?
5. В каком слое находится 1-бромбутан в дистилляте и при промывании водой?
6. Можно ли сушить 1-бромбутан гидроксидом калия?
7. Схема прибора для перегонки бутилбромида.
8. Почему перед перегонкой следует удалять добавленный для сушки  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ?
9. Техника безопасности при работе с концентрированной серной кислотой и огнеопасными органическими жидкостями.

### **6.1.2. Этилформиат**

**Разделы курса.** Сложные эфиры. Химические свойства и строение. Методы синтеза и применение.

#### **Вопросы по теории**

1. Реакции этерификации, механизм и роль серной кислоты. Исследования реакции этерификации, в том числе с помощью меченых атомов.
2. Обратимость процесса получения сложных эфиров. Гидролиз сложного эфира в основной и кислой средах.
3. Почему выход целевого продукта в условиях равновесия не превышает 70 %? Способы повышения выхода эфиров.
4. Как может протекать реакция этерификации, если минеральная кислота одинаково протонирует и спирт, и кислоту, приводя к образованию двух катионов – оксониевого и карбониевого?

5. Зависимость скорости реакции этерификации от строения спирта (первичный, вторичный, третичный).

6. Дайте названия соединениям:  $\text{H}_3\text{COSO}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ ;  $\text{CH}_3\text{OSO}_3\text{H}$ ;  $\text{H}_3\text{COCH}_3$ ;  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_3\text{H}_7$ .

**Методы работы:** перегонка низкокипящих жидкостей и ЛВЖ, сушка жидкостей, выбор агента для осушения сложных эфиров.

### **Методика синтеза**

#### *Исходные соединения*

Муравьиная кислота     34 мл

Этанол 96 %             39 мл

Серная кислота (конц.) 5 мл

Вещества помещают в круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, и кипятят один час на водяной бане. Далее с помощью насадки к колбе присоединяют нисходящий холодильник и отгоняют образовавшийся эфир до максимального подъема температуры. Перегонку прекращают после падения температуры на 3—4 °С. Полученный дистиллят промывают небольшим количеством 10 %-го раствора соды (15 мл), затем водой (15 мл). Отделенный эфирный слой помещают в сухую колбу и высушивают хлоридом кальция. Эфир перегоняют, собирая фракцию, кипящую при температуре 52—54 °С.

### **Вопросы по методике синтеза**

1. Для чего сложный эфир промывают раствором соды? Почему нельзя промывать его щелочью?

2. В каком слое при промывании находится этилформиат?

3. Чем объясняется кипение этилформиата при более низкой в сравнении с исходными соединениями температуре?

4. Определение теоретического выхода этилформиата.

5. Техника безопасности при работе с органическими карбоновыми кислотами, серной кислотой и легковоспламеняющимися жидкостями.

6. Тушение горящего этилового спирта, муравьиной кислоты и этилформиата.

### **6.1.3. Ацетанилид**

**Разделы курса.** Амины и амиды. Сравнение свойств и реакций. Ангидриды и хлорангидриды карбоновых кислот.

### **Вопросы по теории**

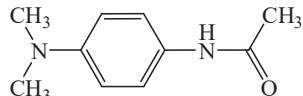
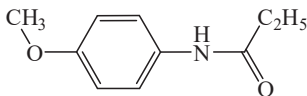
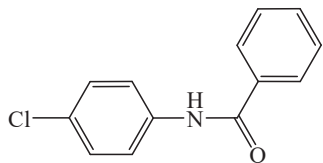
1. Оцените основность анилина и ацетанилида. Сравните нуклеофильность анилина и фенола.

2. Механизм ацилирования первичных ароматических аминов уксусным ангидридом. Другие ацилирующие агенты и применение ацильной защиты для аминогрупп в ароматических соединениях.

3. Роль кислотного катализа в реакциях ацилирования низкоосновных аминов и фенолов.

4. Выделите среди представленных аминов первичные, вторичные и третичные:  $(C_2H_5)_2NH$ ;  $C_2H_5-NH-C_3H_7$ ;  $(C_2H_5)_3N$ ;  $(C_2H_5)_3CNH_2$ ;  $(CH_3)_3N^+C_4H_9X^-$ .

5. Дайте названия соединениям:



6. Представьте схему получения бензамида из этилбензола.

7. Напишите для ацетанилида схемы основного и кислотного гидролиза.

8. Амидом какой кислоты является мочевиная?

**Методы работы:** очистка твердых органических соединений с помощью перекристаллизации, определение температуры плавления.

### Методика синтеза

#### Исходные соединения

Анилин 5 мл

Уксусный ангидрид 8 мл

В круглодонную колбу с обратным холодильником вносят исходные вещества, затем колбу помещают в водяную баню и нагревают баню до кипения. После этого через форштосс холодильника приливают 25 мл воды, колбу охлаждают, выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из воды. После сушки для полученного ацетанилида определяют температуру плавления.

### Вопросы по методике синтеза

1. Для чего после завершения процесса ацилирования добавляют воду? Что при этом происходит в реакционной массе?

2. Как проводится очистка твердых соединений при помощи перекристаллизации? Требования к растворителю при перекристаллизации.

3. Для чего необходимо использовать активированный уголь?

4. Причина образования маслянистых капель при кристаллизации ацетанилида.

5. Проведение горячего фильтрования.

6. Определение температуры плавления органических соединений. Связана ли температура плавления с чистотой вещества?

7. Методы сушки кристаллических соединений.

8. Техника безопасности при работе с ароматическими аминами, ангидридами карбоновых кислот, огнеопасными и токсичными органическими растворителями.

## 6.2. Реакции, протекающие с участием альдегидов и кетонов

### 6.2.1. Оксим циклогексанона

**Разделы курса.** Методы синтеза и химические свойства альдегидов и кетонов.

#### Вопросы по теории

1. Механизм реакций нуклеофильного присоединения по карбонильной группе.
2. Реакции альдегидов и кетонов с производными, содержащими аминогруппу.
3. Составить уравнение реакции получения оксима циклогексанона, объяснить ее механизм.
4. Влияние строения альдегидов и кетонов на скорость реакции нуклеофильного присоединения.
5. Практическое использование оксима циклогексанона. Синтез капролактама, механизм перегруппировки Бекмана.

**Методы работы:** перекристаллизация, определение температуры плавления.

#### Методика синтеза

##### *Исходные соединения*

Гидрохлорид гидроксиламина	0,07 моль
Уксуснокислый натрий кристаллический	0,06 моль
Вода	30 мл
Циклогексанон	0,05 моль

В трехгорлой колбе емкостью 100 мл, снабженной капельной воронкой, мешалкой и термометром, готовят раствор гидрохлорида гидроксиламина и кристаллического уксуснокислого натрия в 30 мл воды. Реакционную массу нагревают до 60 °С и при перемешивании добавляют к ней по каплям циклогексанон. После прибавления перемешивают еще полчаса при температуре 60—70 °С, далее охлаждают в ледяной бане и отфильтровывают выпавший оксим. Кристаллизуют из водного этилового спирта ( $H_2O : C_2H_5OH = 2 : 1$ ), сушат и определяют температуру плавления.

#### Вопросы по методике синтеза

1. Какую роль играет уксуснокислый натрий в синтезе оксима циклогексанона?
2. Выразить количества веществ, данные в молях, в граммах.
3. Техника безопасности при работе с низки кипящими растворителями.

### 6.2.2. Стирилкетон (дибензилиденацетон)

**Разделы курса.** Химические свойства альдегидов и кетонов.

#### Вопросы по теории

1. Механизм реакций альдольного уплотнения (примеры). Роль оснований в этих превращениях.

2. Примеры альдегидов и кетонов, способных вступать в реакции альдольной конденсации.

3. Приведите схемы реакций, протекающих при действии гидроксида калия на уксусный альдегид, пропионовый альдегид и ацетон.

4. Механизм кротоновой конденсации. Условия ее проведения.

5. Примеры практического применения продуктов альдольного уплотнения в промышленности.

**Методы работы:** перекристаллизация из смеси растворителей, определение температуры плавления.

#### Методика синтеза

##### *Исходные соединения*

Бензальдегид	5 мл
Этанол	40 мл
Ацетон	2 мл
Гидроксид натрия	5 г

В круглодонную колбу с широким горлом емкостью 250 мл (или фарфоровый стакан), снабженную механической мешалкой, приливают раствор гидроксида натрия в 50 мл воды и этанол. Колбу помещают на водяную баню и при перемешивании приливают половину приготовленной заранее смеси бензальдегида и ацетона. Через 15 мин вливают вторую половину этой смеси, поддерживая температуру реакционной массы в пределах 20—25 °С, после этого реакционную массу перемешивают еще 20 мин. Образовавшийся светло-желтый осадок отфильтровывают, промывают холодной водой на воронке до нейтральной реакции фильтрата и сушат на воздухе. Продукт перекристаллизовывают из этанола, сушат и определяют температуру плавления.

#### Вопросы по методике синтеза

1. Для чего в реакционную массу добавляют этанол?
2. Правила техники безопасности при работе с гидроксидом натрия и ацетоном.

### 6.2.3. Синтез бензилового спирта и бензойной кислоты (реакция Канниццаро)

**Разделы курса.** Химические свойства альдегидов ароматического и алифатического рядов.

## Вопросы по теории

1. Механизм реакции Канницаро. Как образуется и что собой представляет гидрид-ион? Условия его образования. Для каких альдегидов характерна реакция Канницаро? Вступают ли алифатические альдегиды в реакцию Канницаро?

2. Реакция Бородина (механизм). Какие альдегиды способны вступать в реакцию альдольной конденсации?

3. Представьте механизмы реакций, протекающих при действии щелочи на муравьиный, уксусный, пропионовый альдегиды, 2,2-диметилпропаналь.

4. Напишите примеры превращений, позволяющих разделить смесь бензилового спирта и бензойной кислоты.

## Методика синтеза

### *Исходные соединения*

Бензальдегид                    11 мл

Калия гидроксид            10 г

Готовят раствор 10 г гидроксида калия в 7 мл воды (очки!), охлаждают его, переливают в колбу емкостью 250 мл и постепенно, при энергичном перемешивании содержимого колбы, добавляют к нему бензальдегид. Образовавшуюся реакционную массу оставляют в закрытой колбе до следующего лабораторного занятия.

Далее к смеси прибавляют воду до полного растворения выделившихся кристаллов калиевой соли бензойной кислоты (25 мл) и переливают раствор в делительную воронку. Бензиловый спирт экстрагируют диэтиловым эфиром (20 и 10 мл эфира). Органический слой промывают насыщенным раствором бисульфита натрия, далее раствором соды, затем сушат безводным сульфатом натрия. После отгонки эфира (меры противопожарной безопасности при работе с диэтиловым эфиром!) бензиловый спирт перегоняют. Водный раствор из делительной воронки после экстракции эфиром подкисляют соляной кислотой, выделяется бензойная кислота. Образовавшийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды, сушат и определяют температуру плавления.

## Вопросы по методике синтеза

1. Почему диэтиловый эфир экстрагирует только бензиловый спирт (среда щелочная)? Что будет экстрагироваться, если среда будет кислой?

2. Для чего промывают эфирный экстракт раствором бисульфита натрия?

3. Какой эфир используется для выделения бензилового спирта? Его строение, температура кипения, меры предосторожности при работе с ним.

4. Сушка жидких органических соединений. Какие осушители можно применять для сушки спиртов?

5. Отгонка диэтилового эфира. Определение наличия перекисей в диэтиловом эфире и методы их удаления. Перегонка высоко- и низкикипящих жидкостей.

6. Перекристаллизация и определение температуры плавления.
7. Техника безопасности при работе с едкими щелочами.

#### 6.2.4. Адипиновая кислота

**Разделы курса.** Методы окисления альдегидов и кетонов. Химические свойства, методы синтеза и способы применения двухосновных кислот.

##### Вопросы по теории

1. Методы окисления альдегидов и кетонов.
2. Механизм реакции окисления циклогексанона в адипиновую кислоту.
3. Степень окисления углерода в соединениях на примере этана, метилового спирта, муравьиного альдегида, муравьиной кислоты, углекислоты.
4. Составить уравнение ОВР для окисления циклогексанона перманганатом калия.
5. Промышленные способы получения адипиновой кислоты.
6. Практическое применение адипиновой кислоты. Представьте процесс получения нейлона.
7. Промышленные методы синтеза циклогексанона. Напишите механизм реакции циклогексанона с гидросиламином. Практическое использование образовавшегося продукта.
8. Какое вещество получается в результате сухой перегонки кальциевой соли адипиновой кислоты?

**Методы работы:** перекристаллизация, определение температуры плавления.

##### Методика синтеза

###### *Исходные соединения*

Перманганат калия	15 г
Циклогексанон	5 мл

В конической колбе на 250 мл смешивают циклогексанон с раствором перманганата калия в 125 мл воды, смесь нагревают до 30 °С и добавляют 1 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия. Смесь самопроизвольно нагревается (соблюдайте осторожность на стадии окисления, хорошо перемешивайте реакционную массу; не допускайте разогрева, возможна бурная реакция с выбросом реакционной массы!).

Когда температура достигает 45 °С (~ через 15 мин), эту температуру поддерживают в течение 20 мин, используя баню со льдом. Затем после незначительного повышения температура опускается (около 25 мин). После чего колбу нагревают на плитке (асбест) для завершения реакции и коагуляции двуокиси марганца (исчезновения в реакционной среде перманганата). Наличие перманганата калия определяют нанесением капли реакционной массы на фильтровальную бумагу: вокруг пятна двуокиси марганца появляется окрашенное кольцо.

Если после 5—10 мин нагревания перманганат остается в реакционной массе, его разрушают добавлением раствора бисульфита натрия (повтор пробы на присутствие перманганата). Смесь фильтруют, осадок двуокиси марганца хорошо промывают теплой водой. Далее фильтрат упаривают до объема 35 мл в фарфоровой чаше на плитке с асбестом (под тягой). Если раствор окрашенный и непрозрачный, то его необходимо предварительно осветлить активированным углем. Горячий раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой до рН 1—2 (кислая реакция по универсальному индикатору), добавляют еще 5 мл кислоты и оставляют кристаллизоваться.

#### **Вопросы по методике синтеза**

1. Для чего к смеси циклогексанона с раствором перманганата добавляют щелочь?
2. Почему после упаривания реакционной массы ее подкисляют концентрированной соляной кислотой?
3. Техника безопасности при работе с перманганатом калия и концентрированной соляной кислотой.

### **6.3. Синтезы с помощью магнийорганических соединений**

#### **6.3.1. Бензойная кислота**

**Разделы курса.** Магнийорганические соединения, методы получения и химические свойства. Методы синтеза и химические свойства ароматических карбоновых кислот.

#### **Вопросы по теории**

1. Механизм получения фенилмагнийбромида.
2. Какова роль йода и диэтилового эфира при образовании магнийорганических соединений?
3. Понятие абсолютного растворителя.
4. Напишите реакции фенилмагнийбромида с углекислым газом, метилэтилкетонем, бензальдегидом, окисью этилена, водой, этиловым спиртом.
5. Промышленные методы синтеза бензойной кислоты.
6. Сравните кислотность ароматических и алифатических кислот.

**Методы работы:** перекристаллизация, определение температуры плавления.

#### **Методика синтеза**

*Исходные соединения*

Фенилбромид	16 мл
Диэтиловый эфир абсолютный	60 мл
Магниева стружка	2,5 г
Кристаллик йода	

В колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают исходные соединения. Если реакция не начинается сразу, то колбу помещают в горячую воду до начала реакции. После завершения бурного начала реакции процесс поддерживают легким нагреванием на водяной бане.

По окончании реакции колбу охлаждают снаружи водой со льдом. Затем убирают холодильник. Далее при непрерывном охлаждении и встряхивании пропускают через эфирный раствор углекислый газ. Углекислый газ получают в аппарате Киппа, соединенном с двумя промывными склянками с концентрированной серной кислотой для высушивания  $\text{CO}_2$ . Пропускание завершают, когда жидкость в колбе разделится на два слоя: верхний — эфир, нижний — продукт реакции.

В колбу при охлаждении и встряхивании помещают несколько кусочков льда до тех пор, пока нижний слой не превратится в бесцветный осадок. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и через форштосс постепенно прибавляют 20 мл концентрированной соляной кислоты. Перемешивание смеси продолжают до полного растворения осадка. Эфирный раствор, содержащий бензойную кислоту, отделяют, добавляют к нему 2н раствор гидроксида натрия, встряхивают в делительной воронке. Нижний, водный слой, содержащий натриевую соль бензойной кислоты, сливают, операцию повторяют 2 раза. К щелочному раствору добавляют 2н соляную кислоту до кислой реакции по универсальному индикатору, при этом бензойная кислота выпадает в осадок. Выпавшую бензойную кислоту отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды, сушат, определяют температуру плавления.

### **Вопросы по методике синтеза**

1. Что такое хлоркальциевая трубка? Как и для чего ее применяют?
2. Как определить окончание реакции образования фенилмагнийбромида?
3. Почему при насыщении реакционной массы углекислотой содержимое колбы охлаждают льдом и встряхивают?
4. Как определить конец насыщения углекислотой? Состав образующихся в результате реакции слоев в колбе.
5. Почему для разложения полученной смешанной магниевой соли кроме воды добавляют соляную кислоту?
6. В виде какого производного и в какой слой перейдет бензойная кислота при добавлении щелочи?
7. В каком слое (водном или эфирном) находится бензойная кислота в кислой среде?
8. Как из 2н раствора NaOH выделяют бензойную кислоту?
9. Как установить полноту экстракции бензойной кислоты из эфира?
10. Как установить полноту осаждения бензойной кислоты из щелочного раствора?

## 6.4. Реакции электрофильного ароматического замещения

### 6.4.1. *n*-Нитроанилин

**Разделы курса.** Электрофильное замещение в бензольном кольце. Правило ориентации при реакциях  $S_EAr$ . Химические свойства аминов.

#### Вопросы по теории

1. Механизм реакции нитрования (образования нитроний-катиона, строение  $\pi$ - и  $\sigma$ -комплексов, гибридизация атома углерода при образовании и разрушении  $\sigma$ -комплекса).

2. Ориентирующий эффект заместителей в реакциях  $S_EAr$ .

3. Почему ацетилирование не приводит к изменению ориентации аминогруппы?

4. Объясните, почему нельзя нитровать неацелированный анилин?

5. Условия удаления ацильной защиты и проведения гидролиза ацетиламинопроизводных. Механизм реакций.

6. Назовите промежуточные и побочные продукты при получении *n*-нитроанилина.

7. Объясните влияние заместителей в ядре на основность аминогруппы.

8. Применение *n*-нитроанилина в синтезе азокрасителей.

**Методы работы:** перекристаллизация, определение температуры плавления.

#### Методика синтеза

##### *Исходные соединения*

Ацетанилид	6,8 г
Азотная кислота ( $\rho = 1,38$ г/мл)	4 мл
Серная кислота (конц.)	18 мл

Тонко измельченный сухой ацетанилид вносят в 15 мл серной кислоты и перемешивают до тех пор, пока не получится прозрачный вязкий раствор. Температура при перемешивании не должна подниматься выше 25 °С. Раствор охлаждают до 0 °С и постепенно прибавляют смесь азотной кислоты и 3 мл серной. Температура во время добавления не должна превышать 2—3 °С, чтобы предотвратить образование больших количеств *o*-нитросоединения. Реакционную массу оставляют стоять в течение 1 ч, периодически перемешивая. После этого выливают в смесь 17,5 мл воды и 17,5 г толченого льда. При этом выпадает смесь *o*- и *n*-нитроацетанилида. Через 30 мин осадок отфильтровывают, хорошо промывают горячей водой на фильтре до тех пор, пока фильтрат не станет бесцветным. При этом омыляется только *o*-нитроацетанилид. Осадок *n*-нитроацетанилида помещают в круглодонную колбу с обратным холодильником, приливают 35 мл 25 %-го водного раствора серной кислоты и кипятят реакционную массу до полного раство-

рения осадка в течение получаса. Добавляют активированный уголь для осветления, кипятят 5 мин, проводят горячее фильтрование. Фильтрат охлаждают до комнатной температуры, нейтрализуют 10 %-м раствором гидроксида натрия. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из большого количества воды.

### Вопросы по методике синтеза

1. По какой причине температура во время растворения ацетанилида в серной кислоте не должна превышать 25 °С? Почему к реакционной массе после завершения нитрования добавляют воду со льдом?

2. Почему *орто*-изомер гидролизуется легче, чем *пара*-изомер?

3. Какой объем 10 %-го гидроксида натрия теоретически необходим для нейтрализации 35 мл 25 %-й серной кислоты?

4. Сущность метода очистки твердых веществ перекристаллизацией. Требования к подбору растворителя для кристаллизации. Роль активированного угля.

5. Выращивание кристаллов органических соединений. Однородность кристаллов как показатель чистоты.

6. Техника безопасности при работе с концентрированными азотной и серной кислотами, щелочами, ароматическими нитросоединениями.

### 6.4.2. Сульфаниловая кислота

**Разделы курса.** Реакции электрофильного замещения в ароматических соединениях. Правило ориентации при прохождении реакций  $S_E Ar$ . Химические свойства аминов.

**Вопросы по теории:** см. работу 6.4.1.

1. Механизм реакции сульфирования, типы электрофильных сульфорирующих реагентов.

2. Обратимость реакции сульфирования, десульфирование. Кинетический и термодинамический контроль сульфирования.

3. Химические свойства сульфокислот и их промышленное применение.

**Методы работы:** перекристаллизация, определение температуры плавления.

#### Методика синтеза

##### *Исходные соединения*

Анилин	9,3 г
Натрия гидроксид	4 г
Серная кислота (конц.)	5,5 мл

В фарфоровой чашке осторожно смешивают анилин и серную кислоту. Полученный осадок растирают, а затем нагревают при температуре 170—190 °С 1—2 ч так, чтобы из пробы реакционной массы не выделялся анилин

при растворении в щелочи. Затем горячую реакционную массу измельчают и переносят в колбу Эрленмейера с 10 %-м раствором гидроксида натрия, приготовленным из 4 г щелочи. Смесь кипятят с активированным углем 4—5 мин, проводят горячее фильтрование и подкисляют соляной кислотой до  $pH = 3$ . Выпавший после охлаждения продукт перекристаллизовывают из воды.

#### **Вопросы по методике синтеза**

1. Поясните метод анализа пробы реакционной массы.
2. Определите количество соляной кислоты, необходимое для нейтрализации щелочи.
3. Техника безопасности при работе с концентрированными кислотами, едкими щелочами, ароматическими аминами.

## **6.5. Реакции восстановления нитросоединений до аминов**

### **6.5.1. Анилин**

**Разделы курса.** Методы получения и химические свойства ароматических аминов. Промышленное применение.

#### **Вопросы по теории**

1. Способы восстановления нитробензола. Частичное восстановление метадинитробензола. Применяемые в промышленности методы восстановления.
2. Механизм реакции восстановления нитросоединений в кислой среде (представьте уравнение ОВР).
3. Промежуточные продукты восстановления нитросоединений в кислой и щелочной средах.
4. Применение анилина.
5. Химические свойства анилина (солеобразование, ацетилирование, взаимодействие с азотистой кислотой и др.), влияние заместителей в ароматическом цикле на основность.
6. Реакции  $S_EAr$  в ароматических аминах.

**Методы работы:** перегонка с водяным паром, высаливание, экстракция, перегонка высококипящих жидкостей, особенности работы с диэтиловым эфиром.

#### **Методика синтеза**

##### *Исходные соединения*

Нитробензол	12 мл
Соляная кислота (конц.)	80 мл
Олово гранулированное	29 г
Гидроксид натрия	40 г

В круглодонную колбу емкостью 250 мл с воздушным холодильником помещают гранулированное олово и нитробензол. К смеси небольшими порциями (по 1—2 мл) приливают соляную кислоту при интенсивном перемешивании. После добавления таким образом 10 мл кислоты порции увеличивают до 7—10 мл. Если реакция пойдет слишком бурно, колбу охлаждают в бане с водой.

После приливания всего количества кислоты смесь нагревают на кипящей водяной бане 0,5 ч и затем кипятят 0,5 ч. К реакционной массе осторожно (очки!) при перемешивании и, если необходимо, при охлаждении прибавляют раствор 40 г гидроксида натрия в 50 мл воды до щелочной реакции и перегоняют с водяным паром. К дистилляту добавляют хлорид натрия до насыщения и экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные вытяжки сушат твердым гидроксидом натрия, отгоняют эфир (меры предосторожности при работе с диэтиловым эфиром!). Далее перегоняют анилин, собирая фракцию, кипящую в пределах 180—185 °С.

### **Вопросы по методике синтеза**

1. Почему нельзя отогнать анилин с паром из кислой реакционной массы сразу после восстановления оловом или железом?
2. Физические основы перегонки с водяным паром, аппаратное оформление. В каких случаях можно применять перегонку с водяным паром?
3. Какие соединения возможно отогнать с паром: ацетон, анилин, фенол, нитробензол, этанол?
4. Требования к экстрагентам при экстракции из водных растворов.
5. Для чего насыщают поваренной солью раствор перед экстракцией?
6. Принципы выбора осушителя при сушке жидкостей. Какие из осушителей можно использовать для сушки раствора анилина в эфире?
7. Химические свойства и огнеопасность диэтилового эфира. Аппаратное оформление отгонки эфира.
8. Перегонка высококипящих жидкостей.
9. Техника безопасности при проведении работы, включая такие аспекты, как токсичность анилина, правила работы с едкими щелочами, кислотами, легколетучими жидкостями, осторожность при обращении с водяным паром.

## **6.6. Синтез и реакции ароматических солей диазония**

### **6.6.1. Метилоранж**

**Разделы курса.** Реакции диазотирования ароматических аминов. Реакция азосочетания. Химическое строение и цвет азокрасителей.

## Вопросы по теории

1. Механизм реакции diazotирования ароматических аминов, условия проведения реакций, соотношение реагентов, образование нитрозоний-катиона.
2. Механизм реакции азосочетания.
3. Влияние заместителей в бензольном кольце на устойчивость солей диазония.
4. Какие соединения могут использоваться в качестве азосоставляющей?
5. В какой среде проводят азосочетание с аминами и фенолами?
6. Объясните, почему амины не вступают в реакцию азосочетания в сильно кислой среде, а фенолы – в сильно щелочной?
7. Объясните поведение N-этиланилина, метиламина, N,N-диэтиланилина, триэтиламина в условиях реакции diazotирования.
8. Хромофоры, уксохромы в структуре метилоранжа.
9. Индикаторные переходы метилоранжа. Объяснить направление (место) присоединения протона к метилоранжу в кислой среде.
10. Поясните причины относительной устойчивости ароматических солей диазония по сравнению с алифатическими.

**Методы работы:** перекристаллизация.

## Методика работы

### *Исходные соединения*

Сульфаниловая кислота	2,5 г
Нитрит натрия	1 г
Диметиланилин	1,6 мл

**Диазотирование.** В конической колбе при 40 °С растворяют сульфаниловую кислоту в 6—7 мл 2н раствора гидроксида натрия. Если вся кислота не растворится, необходимо добавить немного щелочи так, чтобы реакция на фенолфталеин стала слабощелочной. К полученному раствору прибавляют раствор нитрита натрия в 8 мл воды. Затем смесь охлаждают до 3—5 °С (при этом возможно выпадение кристаллического осадка натриевой соли сульфаниловой кислоты, но это не является препятствием к продолжению работы). Охлажденную смесь тонкой струйкой (или небольшими порциями) вносят в стакан с 17,5 мл 2н соляной кислоты, охлажденной до 3—5 °С (стакан должен находиться в бане со смесью льда и воды).

Во время реакции diazotирования реакцию необходимо интенсивно перемешивать и поддерживать температуру не выше 3—5 °С, следить за тем, чтобы реакция была все время кислой по индикатору. При исчезновении кислой реакции необходимо добавить немного 2н соляной кислоты в реакцию массу.

**Азосочетание.** В сухой колбе полностью растворяют диметиламин в концентрированной соляной кислоте (2 мл). Полученный раствор разбавляют 5 мл воды, охлаждают до 5 °С и приливают к суспензии diazobenzo-

сульфо кислоты. Смесь перемешивают в течение нескольких минут. Затем медленно, небольшими порциями прибавляют охлажденный 2М раствор гидроксида натрия до щелочной реакции на фенолфталеин, следя при этом, чтобы температура не поднималась выше 5 °С (следить за изменением цвета реакционной массы!). Реакционную массу оставляют стоять на 20 мин. Выделившуюся натриевую соль красителя отфильтровывают и перекристаллизовывают из минимального количества воды.

### Вопросы по методике синтеза

1. Для чего сульфаниловую кислоту растворяют в щелочи?
2. Почему в ходе диазотирования и азосочетания необходимо поддерживать низкую температуру?
3. Почему при диазотировании щелочной раствор сульфаниловой кислоты и нитрита натрия прибавляют к соляной кислоте и не применяют обратный порядок добавления?
4. Для чего диметиланилин растворяют в концентрированной соляной кислоте? Что происходит при этом? Может ли гидрохлорид диметиланилина вступать в реакцию азосочетания с диазобензосульфокислотой?
5. Техника безопасности при работе с нитритом натрия и ароматическими аминами.

### 6.6.2. Фенол

**Разделы курса.** Методы синтеза, строение и химические свойства фенолов. Применение в промышленности. Реакции солей диазония с выделением азота.

#### Вопросы по теории

1. Промышленные способы синтеза фенола, его применение.
2. Сравните кислотность спиртов и фенолов. Какие группы в ароматическом ядре увеличивают кислотность фенолов? Сопоставьте рКа фенола и  $\text{CH}_3\text{COOH}$ .
3. Как влияет гидроксильная группа на протекание реакций  $\text{S}_\text{E}\text{Ar}$ ?
4. Напишите реакции фенола со щелочами и бромной водой.
5. Опишите механизм синтеза фенола из фенилдиазонийхлорида.
6. Объясните механизм реакции диазотирования, роль нитрозилкатиона в этом процессе.
7. Какой побочный продукт может образовываться при диазотировании анилина в условиях недостатка кислоты?
8. Влияние заместителей на стабильность арилдиазониевого катиона.
9. Какой продукт образуется при нагревании *n*-толилдиазонийхлорида в воде при температуре 50 °С?

**Методы работы:** перегонка с водяным паром, экстракция, сушка органических жидкостей, перегонка высококипящих органических жидкостей, работа с диэтиловым эфиром.

## Методика работы

### Исходные соединения

Анилин	4,5 мл
Нитрит натрия	4,0 г
Серная кислота (конц.)	5 мл

В фарфоровый стакан емкостью 250—500 мл помещают анилин, наливают 25 мл воды и при перемешивании добавляют концентрированную серную кислоту. Раствор охлаждают до комнатной температуры и прибавляют к нему 35 г толченого льда, при этом выпадает труднорастворимый осадок. К охлажденной до 0 °С суспензии постепенно при энергичном перемешивании добавляют из капельной воронки раствор  $\text{NaNO}_2$  в 15 мл воды. Среда должна быть кислой по индикатору. После того как большая часть нитрита натрия прибавлена, проверяют конец реакции с помощью йодкрахмальной бумажки. Реакция считается законченной, если через несколько минут после прибавления последней порции нитрита капля раствора, нанесенная на йодкрахмальной бумажку, вызывает ее посинение.

Полученный раствор фенилдиазония переливают в круглодонную колбу и нагревают до 40—50 °С на водяной бане до почти полного прекращения выделения азота. Затем фенол перегоняют с водяным паром. Перегонку заканчивают, когда проба дистиллята при добавлении бромной воды вызывает лишь слабое помутнение. Дистиллят насыщают хлоридом натрия и экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные вытяжки сушат хлористым кальцием или прокаленным сульфатом натрия, затем отгоняют эфир. Оставшийся фенол перегоняют с коротким воздушным холодильником.

### Вопросы по методике синтеза

1. Какое соединение выпадает в осадок при добавлении льда в смесь анилина и серной кислоты?
2. Почему диазотирование проводят при температуре 0 °С? По какой причине среда должна быть кислой и почему используют в качестве индикатора конго красный, а не лакмус?
3. Что представляет собой йодкрахмальная бумажка и как с ее помощью определить окончание процесса диазотирования?
4. Из какой среды отгоняют фенол с водяным паром? Как определить окончание отгонки?
5. Какая качественная проба на следы фенола вам известна?
6. Для чего дистиллят насыщают хлоридом натрия?
7. Какие требования предъявляют к экстрагенту для органических жидкостей?
8. Как проверить эфир на присутствие перекисей и как от них избавиться?
9. Почему при перегонке с паром можно перегнать вещества при более низкой температуре?

10. Токсические свойства фенола. Правила безопасной работы с фенолом, диэтиловым эфиром, серной кислотой. Меры предосторожности при работе с паром.

### 6.6.3. *n*-Нитроанилиновый красный

**Разделы курса.** Реакции диазотирования ароматических аминов. Реакция азосочетания. Строение и цвет азокрасителей.

#### Вопросы по теории

1. Механизм реакции диазотирования ароматических аминов. Образование нитрозоний-катиона.
2. Механизм реакции азосочетания.
3. В какой среде проводят азосочетание с фенолами и аминами?
4. Объясните, почему амины не вступают в реакцию азосочетания в сильно кислой среде, а фенолы – в сильно щелочной?
5. Реакционная способность  $\beta$ -нафтола.

**Методы работы:** проведение реакций при охлаждении, фильтрация.

#### Методика работы:

*Исходные соединения*

<i>n</i> -Нитроанилин	2 г
Нитрит натрия	1,2 г
$\beta$ -Нафтол	2 г
Ацетат натрия	4 г

В стакане растворяют *n*-нитроанилин в 28—30 мл горячей воды, содержащей 6 мл 6н соляной кислоты. Полученный раствор охлаждают до 0 °С и добавляют к нему по каплям раствор нитрита натрия в 8 мл воды. Если при этом выпадает осадок, прибавляют небольшое количество 6н соляной кислоты до его полного растворения. Окончание реакции определяют по йодкрахмальной бумаге. Реакция считается законченной, если капля раствора, нанесенная на бумажку, вызывает ее посинение. Реакционную массу выдерживают 30 мин и добавляют раствор уксуснокислого натрия в 15 мл воды.

В другом стакане готовят раствор  $\beta$ -нафтола в 8 мл 8н раствора гидроксида натрия. Затем добавляют 100 мл горячей воды. Полученную смесь охлаждают и при интенсивном перемешивании вносят в раствор соли арилдиазония. Через 30 мин выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 20 %-м раствором хлорида натрия, затем холодной водой. Далее сушат на воздухе.

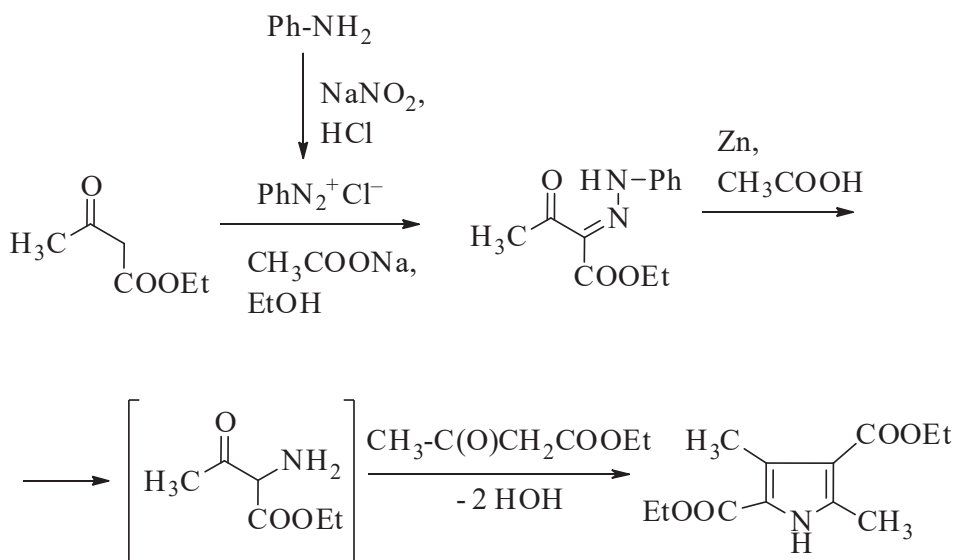
#### Вопросы по методике синтеза

1. Для чего  $\beta$ -нафтол растворяют в щелочи?
2. Почему в ходе диазотирования и азосочетания поддерживают низкую температуру реакционной массы?
3. Техника безопасности при работе с нитритом натрия и ароматическими аминами.

## 7. ОБЩИЙ ПРАКТИКУМ ПО КУРСУ «ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ»

### 7.1. Синтез пиррола по Кнорру (3,5-бис(этоксикарбонил)-2,4-диметилпиррол)

Схема синтеза



**Разделы курса.** Пятичленные гетероароматические соединения с одним гетероатомом.

#### Вопросы по теории

1. Концепция  $\pi$ -избыточности и  $\pi$ -дефицитности.
2. Строение пятичленных гетероароматических соединений.
3. Методы синтеза пиррола.
4. Сопоставление ароматичности, реакционной способности пиррола с фураном и тиофеном.
5. Почему синтез пиррола Кнорра не проводят непосредственной циклоконденсацией ацетоуксусного эфира и аминаоцетоуксусного эфира? Какие приемы используют, чтобы избежать протекания побочной реакции?
6. Какую роль выполняет ацетат натрия на стадии синтеза гидразона?

**Методы работы:** перегонка высококипящих жидкостей, проведение реакций при охлаждении, фильтрация, экстракция из твердой фазы в жидкую.

## Методика синтеза

### Исходные соединения

Анилин	9,8 г
Ацетоуксусный эфир	19,5 г
Соляная кислота (конц.)	34 мл
Уксусная кислота	35 мл
Нитрит натрия	7 г
Безводный ацетат натрия	46 г
Цинковая пыль	13 г
Этанол	310 мл

**Стадия 1. Получение фенилазоацетоуксусного эфира.** Анилин и ацетоуксусный эфир предварительно очищают простой перегонкой. К раствору соляной кислоты (34 мл концентрированной соляной кислоты + 105 мл воды) добавляют 9,8 г анилина. К полученной смеси при 0 °С и интенсивном перемешивании прикапывают раствор нитрита натрия (7,0 г нитрита натрия в 30 мл воды) — образуется раствор соли диазония. Одновременно готовят растворы 46,0 г безводного ацетата натрия в 80 мл воды и 13,0 г ацетоуксусного эфира в 310 мл этанола. Растворы ацетоуксусного эфира и ацетата натрия смешивают. К полученному раствору медленно прибавляют при 10 °С и перемешивании раствор соли диазония. В конце добавления соли начинают выпадать желтые кристаллы гидразона. Полученную суспензию оставляют на сутки при комнатной температуре, затем осадок отфильтровывают, промывают смесью этанол : вода (1 : 1), сушат при комнатной температуре.

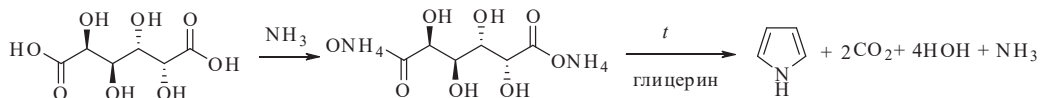
**Стадия 2. Синтез пиррола по Кнорру.** В плоскодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную механической мешалкой, помещают раствор 6,5 г ацетоуксусного эфира в 20 мл уксусной кислоты, добавляют 3,0 г цинковой пыли и смесь нагревают до 80 °С при перемешивании. К реакционной смеси медленно прибавляют по каплям при перемешивании раствор 5,75 г фенилазоацетоуксусного эфира в 15 мл уксусной кислоты. Затем примерно в течение 20 мин прибавляют маленькими порциями еще 10,0 г цинковой пыли. В конце прибавления смесь нагревают до 90 °С и продолжают перемешивание еще 1 ч при 90 °С и 0,5 ч — при 100 °С. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 50 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают. Пиррол извлекают из остатка на фильтре многократной экстракцией горячим этанолом. Экстракт концентрируют, остаток отфильтровывают и сушат.

### Вопросы по методике синтеза

1. От каких примесей отделяется конечный продукт при экстракции горячим этанолом?
2. Почему цинковую пыль необходимо добавлять маленькими порциями?

## 7.2. Синтез пиррола

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Пятичленные гетероароматические соединения с одним гетероатомом.

### Вопросы по теории

1. Методы синтеза незамещенного пиррола.
2. Взаимопревращения гетероциклов по Юрьеву.
3. Химические свойства пиррола: реакции по атому азота, электрофильное замещение по углеродным атомам кольца.
4. Ацидофобность пятичленных гетероароматических соединений с одним гетероатомом.
5. Спектральные характеристики пиррола.
6. Почему пиррол следует хранить в запаянном сосуде в атмосфере инертного газа?

**Методы работы:** выпаривание, перегонка, сушка жидкости.

### Методика синтеза

#### *Исходные соединения*

Слизевая кислота	27 г
Водный раствор аммиака	30 мл
Глицерин	12 мл

В широкой фарфоровой чашке тщательно смешивают слизевую кислоту (21 г) и 24 %-й водный раствор аммиака (30 мл). Полученную однородную пасту нагревают, перемешивая, на паровой бане до полного удаления воды. Оставшийся слизевокислый аммоний растирают в порошок, переносят в двухлитровую колбу, смешивают с глицерином (12 мл) и оставляют стоять при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день колбу соединяют с нисходящим холодильником и содержимое ее осторожно нагревают таким образом, чтобы только часть массы нагрелась до температуры реакции, сопровождающейся сильным вспениванием (тяга!). Нагревание ведут как можно быстрее, но с учетом состояния смеси, стараясь избежать чересчур бурного протекания реакции. Перегонку продолжают до тех пор, пока проба дистиллята при добавлении твердого КОН не перестанет выделять маслянистые капли. Весь дистиллят (30—33 мл) перегоняют вторично до полной отгонки масла. Масло отделяют, а водный слой присоединяют к воде, оставшейся в перегонной колбе, добавляют туда еще 60—70 мл воды и отгоняют из этой смеси 25 мл. Этот дистиллят вновь перегоняют, собирая

8—10 мл отгона. Маслянистые жидкости, полученные из всех отгонов, объединяют, сушат над небольшим количеством твердого КОН и перегоняют при 127—131 °С.

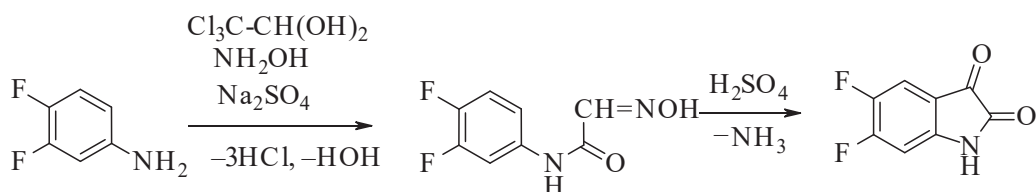
*Примечание.* При перегонке в вакууме пиррол темнеет значительно медленнее.

### Вопросы по методике синтеза

1. Как определяют конец отгонки пиррола?
2. Техника безопасности при работе с раствором аммиака.
3. Почему для сушки отгона используют гидроксид калия?

## 7.3. Синтез 5,6-дифторизатина

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Бензоаннелированные производные пятичленных гетероароматических соединений.

### Вопросы по теории

1. Методы синтеза изатина с использованием оксалилхлорида и хлоральгидрата.
2. Различие в реакционной способности двух карбонильных групп в изатине.
3. Электрофильное замещение, протекающее по бензольному кольцу изатина.
4. Алкилирование по атому азота в присутствии основания.

**Методы работы:** проведение реакции при нагревании, перекристаллизация, высаживание.

### Методика синтеза

#### Исходные соединения

3,4-Дифторанилин	4 г
Хлоральгидрат	4,68 г
Соляная кислота (конц.)	8 мл
Сульфат натрия	29,82 г
Гидроксиламина гидрохлорид	5,8 г
Серная кислота (конц.)	10,1 г

**Стадия 1. 3,4-Дифторизонитрозоацетанилид.** Необходимое количество 3,4-дифторанилина очищают перегонкой под вакуумом (77 °С при 7 мм рт. ст. или 84—84 °С при 30 мм рт. ст.). Предварительно готовят смесь 4,0 г (0,03 моль) 3,4-дифторанилина в 8 мл концентрированной соляной кислоты (перемешивают и выдерживают в маленькой конической колбе 12 ч). В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, загружают раствор 4,68 г (0,028 моль) хлоральгидрата в 78 мл воды. Затем медленно, при интенсивном перемешивании добавляют 29,82 г безводного сульфата натрия. Далее к реакционной массе добавляют смесь 3,4-дифторанилина и соляной кислоты. После этого добавляют раствор 5,8 г (0,09 моль) гидрохлорида гидроксилamina в 20 мл воды. Смесь становится оранжево-коричневой, ее нагревают до 95 °С. При нагревании осадка становится меньше, но смесь не превращается в гомогенную. Реакционную массу кипятят 40 мин, затем хорошо охлаждают, отфильтровывают выпавший бесцветный осадок и перекристаллизовывают из воды,  $T_{пл}$  149—151 °С.

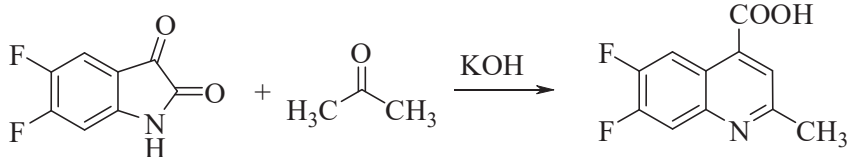
**Стадия 2. Циклизация (синтез изатина по Зандмейеру).** В 10,1 мл концентрированной серной кислоты, нагретой до 60 °С, вносят порциями в течение 40—60 мин 2,7 г (0,0135 моль) N-(3,4-дифторфенил)-2-(гидроксимино)ацетамида с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 65 °С. При этом цвет раствора изменяется от коричневого до темно-фиолетового. По окончании добавления смесь выдерживают еще 10—15 мин при 70—75 °С, затем охлаждают до комнатной температуры (22—25 °С) и выливают в 320 мл ледяной воды. При этом 5,6-дифторизатин выпадает в виде красных хлопьев, которые отфильтровывают, промывают ледяной водой до отсутствия кислой реакции и высушивают.

#### Вопросы по методике синтеза

1. Почему нельзя добавлять сразу весь сульфат натрия в воду?
2. От какой примеси отделяют N-(3,4-дифторфенил)-2-(гидроксимино)-ацетамида при перекристаллизации из воды?
3. Почему требуется постепенное добавление реагента в серную кислоту на второй стадии?
4. Почему для промывки конечного продукта используют ледяную воду?

### 7.4. Синтез 6,7-дифтор-2-метилхинолин-4-карбоновой кислоты

Схема синтеза



**Разделы курса.** Бензоаннелированные производные пятичленных гетероароматических соединений, бензоаннелированные производные шестичленных гетероароматических соединений.

### Вопросы по теории

1. Механизм реакции изатина с карбонильными соединениями в щелочной среде.
2. Различие в реакционной способности двух карбонильных групп в изатине.
3. Электрофильное замещение, протекающее по бензольному кольцу изатина.
4. Алкилирование по атому азота в присутствии основания.

**Методы работы:** проведение реакции при нагревании, нейтрализация.

### Методика синтеза

*Исходные соединения*

5,6-Дифторизатин	2,25 г
Гидроксид калия	5,5 г
Ацетон	18 мл

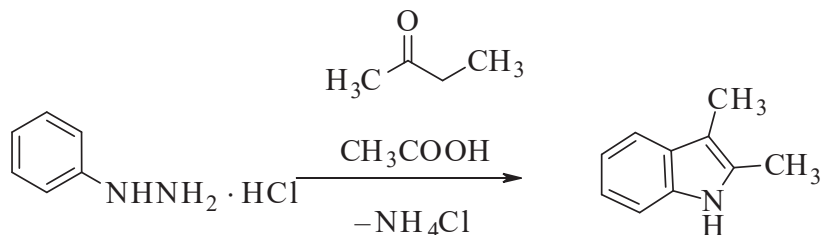
К 2,25 г (12,3 ммоль) дифторизатина добавляют раствор 5,5 г (98 ммоль) гидроксида калия в 11 мл воды, перемешивают при температуре 25 °С в течение 5 мин, после чего смесь приобретает зеленый цвет и загустевает. К содержимому колбы добавляют 18 мл ацетона и нагревают 6 ч при температуре 90 °С. После охлаждения реакционной массы проводят нейтрализацию до pH 5—6 добавлением 10 %-й соляной кислоты, выпавший осадок отфильтровывают.

### Вопросы по методике синтеза

1. Почему нельзя допускать превышения установленной температуры при взаимодействии дифторизатина с гидроксидом калия?
2. Техника безопасности при работе со щелочью.

## 7.5. Синтез 2,3-диметилиндола

**Схема синтеза**



**Разделы курса.** Бензоаннелированные производные пятичленных гетероароматических соединений.

### **Вопросы по теории**

1. Механизм реакции Фишера, зависимость структуры продукта от природы исходных арилгидразина и кетона.
2. Реакции электрофильного замещения в индоле.
3. Другие методы построения индольного кольца.
4. Механизм образования гидразона при кислотном катализе.
5. Биологически важные соединения индольного ряда.

**Методы работы:** проведение реакции при нагревании, экстракция, сушка жидкости, перегонка низкокипящих жидкостей.

### **Методика синтеза**

#### *Исходные соединения*

Метилэтилкетон	4,5 г
Фенилгидразин солянокислый	7,5 г
Ледяная уксусная кислота	25 мл
10 %-я соляная кислота	20 мл
Диэтиловый эфир	75 мл
5 %-й раствор гидроксида натрия	40 мл

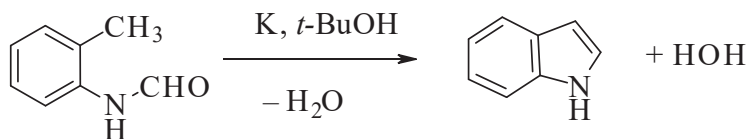
В двугорлую колбу с обратным холодильником и термометром помещают 4,5 г метилэтилкетона, 25 мл ледяной уксусной кислоты и 7,5 г солянокислого фенилгидразина и нагревают до 90 °С. Через 15—20 мин смесь разогревается сама и вскипает. После того как самопроизвольное вскипание прекращается, нагревают еще 30 мин при 90 °С. Смесь охлаждают, выливают на лед (75 г), отфильтровывают, осадок промывают на фильтре 125 мл воды, растворяют в 75 мл эфира. Эфирный раствор промывают 20 мл 10 %-й соляной кислотой, двумя порциями по 20 мл 5 %-го гидроксида натрия и двумя порциями воды по 20 мл. Эфирный экстракт высушивают безводным сульфатом натрия, эфир отгоняют.

### **Вопросы по методике синтеза**

1. На какой стадии синтеза продукт отделяют от образовавшегося хлорида аммония?
2. Техника безопасности при отгонке диэтилового эфира.
3. Для чего используют промывку раствором соляной кислоты, затем раствором гидроксида натрия?

## 7.6. Синтез индола

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Бензоаннелированные производные пятичленных гетероароматических соединений.

### Вопросы по теории

1. Строение индола.
2. Механизм циклизации формил-*o*-толуидина в присутствии сильного основания.
3. Методы синтеза индола: синтез Рейсера и Лемгрубера—Бачо.

**Методы работы:** проведение реакции в инертной среде, перегонка низкокипящих жидкостей, перегонка при пониженном давлении.

### Методика синтеза

#### Исходные соединения

<i>t</i> -Бутанол	60 мл
<i>N</i> -Формил- <i>o</i> -толуидин	6,8 г
Металлический калий	2,9 г

Трехгорлую круглодонную колбу емкостью 0,5 л снабжают обратным холодильником и стеклянной трубкой для ввода газа, которую присоединяют к баллону с азотом. Третье горло колбы закрыто пробкой. Верхнюю часть холодильника соединяют с ловушкой, которая состоит из двух колб для отсасывания емкостью по 50 мл, соединенных последовательно. Первая колба пуста, вторая содержит 10 мл парафинового масла, причем вводная трубка в этой колбе оканчивается несколько ниже поверхности масла.

В реакционную колбу помещают *t*-бутиловый спирт (60 мл) и вытесняют из нее воздух сухим азотом. Затем к спирту прибавляют по частям металлический калий (2,9 г). Смесь нагревают на водяной бане до тех пор, пока не растворится весь калий, после чего прибавляют *N*-формил-*o*-толуидин (6,8 г) и переводят его в раствор. Обратный холодильник меняют на обращенный вниз, в качестве приемника применяют колбу для отсасывания. Приемник предохраняют от доступа воздуха, соединяя его с ловушкой, которая применялась в начале процесса. Реакционную колбу погружают в металлическую баню и избыток спирта отгоняют. Остаток нагревают около 20 мин до 350—360 °С (при этом выделяются горючие газы), затем ему дают охладиться в токе азота. Остаток разлагают, прибавляя к нему 30 мл воды,

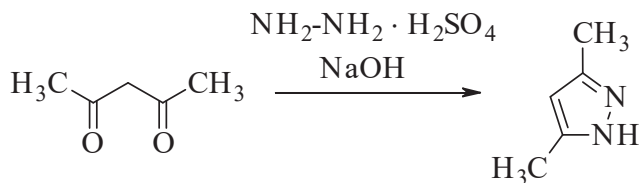
и смесь перегоняют с водяным паром, чтобы отделить индол. Дистиллят экстрагируют последовательно 30 и 10 мл эфира и соединенные вместе эфирные вытяжки взбалтывают с холодным разбавленным раствором 5 %-й соляной кислоты для удаления остатков *o*-толуидина. Эфирные вытяжки промывают 10 мл воды, затем 10 мл 5 %-го раствора соды и сушат над 2 г сернокислого натрия. Эфир отгоняют и остаток перегоняют в вакууме. Индол переходит при 142—144 °С (27 мм рт. ст.) (128 °С (10 мм рт. ст.), 121 °С (5 мм рт. ст.)) в виде бледно-желтого масла, которое затвердевает, а затем плавится при 52—53 °С. Затвердевший индол перекристаллизовывают из смеси 10 мл петролейного и 1 мл диэтилового эфиров.

### Вопросы по методике синтеза

1. Каким образом вводят газ в органическую реакцию?
2. Как проводят перегонку при пониженном давлении?
3. Как выбирают экстрагент?
4. Техника безопасности при работе с диэтиловым эфиром.
5. Сущность метода перекристаллизации, правила проведения, выбор растворителя для перекристаллизации.

## 7.7. Синтез 3,5-диметилпиразола

### Схема синтеза



### Разделы курса. Азолы.

#### Вопросы по теории

1. Строение π-амфотерных гетероциклов.
2. Методы получения пиразола и имидазола, оксазола и изоксазола.
3. Применение дикарбонильных соединений в синтезе пятичленных гетероциклов.
4. Реакции электрофильного замещения в пиразоле, имидазоле, оксазоле, изоксазоле.
5. Взаимодействие пиразола, имидазола и других пятичленных гетероциклов с алкилирующими агентами.

**Методы работы:** проведение реакции при охлаждении, экстракция, отгонка низкокипящих жидкостей.

## Методика синтеза

### Исходные соединения

Сернокислый гидразин	6,5 г
10 %-й раствор NaOH	40 мл
Ацетилацетон	5 г
Диэтиловый эфир	33 мл

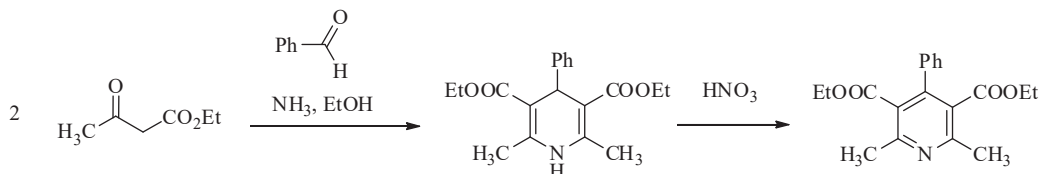
В трехгорлой литровой колбе, снабженной капельной воронкой, термометром и мешалкой (не допускать герметичности прибора!), готовят раствор сернокислого гидразина (6,5 г) в 40 мл 10 %-го раствора NaOH и, помещая колбу в баню со льдом, охлаждают его до 15 °С. Поддерживая эту температуру, к раствору в течение 30 мин прибавляют по каплям ацетилацетон (5 г), после чего смесь перемешивают при 15 °С еще 1 ч. Затем прибавляют 20 мл воды для растворения осадка неорганических солей и переносят в литровую делительную воронку, экстрагируя образовавшийся пиразол один раз 13 мл эфира, а затем еще четыре раза порциями по 5 мл. Эфирные вытяжки объединяют, промывают насыщенным раствором NaCl и сушат безводным поташом. После отгонки эфира получают 3,5-диметилпиразол в виде белых или слегка желтоватых кристаллов.

### Вопросы по методике синтеза

1. Прибор для органического синтеза, работа с капельной воронкой.
2. С какой целью перед выделением 3,5-диметилпиразола в реакционную массу добавляют воду?
3. Как проводится экстракция 3,5-диметилпиразола?
4. Какой осушитель применяют для 3,5-диметилпиразола?
5. Как провести отгонку эфира?

## 7.8. Синтез диэтилового эфира 2,6-диметил-4-фенилпиридин-2,6-дикарбоновой кислоты

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Шестичленные гетероароматические соединения с одним гетероатомом.

### Вопросы по теории

1. Строение π-дефицитных гетероциклов.
2. Химические свойства пиридина.

3. Синтез пиридина по Ганчу: механизм, зависимость строения пиридина от природы исходных реагентов.

4. Влияние природы и положения заместителей на основность пиридина.

**Методы работы:** проведение реакции при нагревании, фильтрация, экстракция, перегонка низкокипящих жидкостей.

### **Методика синтеза**

#### *Исходные соединения*

Бензальдегид	2,12 г
Этиловый эфир ацетоуксусной кислоты	5,21 г
Водный раствор аммиака (25 %)	1,7 мл
Азотная кислота	40 мл
Этиловый спирт	30 мл
Диэтиловый эфир	60 мл

**Стадия 1.** В колбу последовательно помещают 25 мл этилового спирта, 2,12 г бензальдегида, 5,21 г этилового эфира ацетоуксусной кислоты и при легком ручном перемешивании прикапывают 1,7 мл 25 %-го раствора аммиака. Колбу закрывают обратным холодильником и кипятят в течение 1 ч. Затем содержимое колбы охлаждают и переносят в стакан со 100 мл ледяной воды. Полученную суспензию оставляют в холодильнике на 30 мин, после чего выпавший осадок отфильтровывают и сушат в сушильном шкафу при 35 °С в течение ночи. Высушенный продукт взвешивают и рассчитывают выход.

**Стадия 2.** ВНИМАНИЕ: ДАННЫЙ СИНТЕЗ ПРОВОДЯТ ПОД ТЯГОЙ! ВЫДЕЛЯЮТСЯ НИТРОЗНЫЕ ГАЗЫ! Полученный дигидропиридин переносят в колбу, содержащую 40 мл 20 %-го раствора азотной кислоты, и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем раствор охлаждают и нейтрализуют добавлением твердого карбоната натрия до прекращения выделения углекислого газа. Продукт трижды экстрагируют диэтиловым эфиром по 20 мл. Объединенные фракции сушат сульфатом натрия (5 г), отгоняют эфир. Остаток растворяют в 5 мл спирта, после чего высаживают 5 мл воды и отфильтровывают. Продукт сушат в сушильном шкафу при 35 °С в течение 8 ч и определяют выход.

### **Вопросы по методике синтеза**

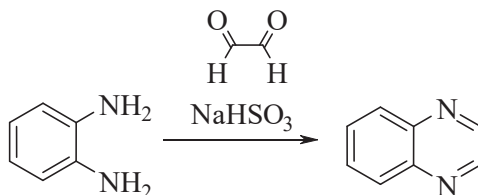
1. Техника безопасности при работе с раствором аммиака и азотной кислотой.

2. Почему для нейтрализации на последней стадии нельзя использовать раствор щелочи?

3. Особенности проведения экстракции диэтиловым эфиром.

## 7.9. Синтез хиноксалина

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Шестичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами.

### Вопросы по теории

1. Строение пиридазина, пиримидина, пиазина и их бензоаннелированных производных.
2. Методы получения циннолина, хиназолина и хиноксалина.
3. Химические свойства хиноксалина и его изомеров (циннолина, хиназолина).
4. Применение производных хиноксалина.

**Методы работы:** проведение реакции при нагревании, экстракция, сушка жидкости, отгонка низкокипящей жидкости.

### Методика синтеза

#### Исходные соединения

Глиоксаль (30 %-й водный раствор)	18 мл
Гидросульфит натрия	20,9 г
<i>o</i> -Фенилендиамин	10,8 г
Карбонат натрия	45 г
Диэтиловый эфир	150 мл

Для получения аддукта глиоксаля с гидросульфитом натрия 30 %-й водный раствор глиоксаля (18 мл) прибавляют к раствору гидросульфита натрия (20,9 г) в 100 мл воды. Смесь нагревают до 70 °С, после чего ее приливают к раствору *o*-фенилендиамина (10,8 г) в 150 мл горячей воды, выдерживают 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и подщелачивают раствором карбоната натрия (45 г в 100 мл воды). Продукт реакции экстрагируют эфиром (3 × 50 мл). Объединенные эфирные вытяжки сушат сульфатом магния и после отгонки эфира остаток (он иногда закристаллизовывается) перегоняют в вакууме. Хиноксалин гонится в виде почти бесцветной жидкости с  $T_{\text{кип}}$  109—111 °С (12 мм рт. ст.), которая затвердевает при охлаждении с образованием напоминающих лед кристаллов.

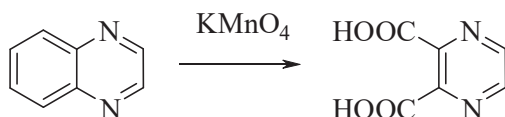
### Вопросы по методике синтеза

1. Чем подщелачивают реакцию смесь перед экстракцией?
2. Как проводят экстракцию хиноксалина?

3. Какой осушитель используют для эфирного экстракта хиноксалина?
4. Как проводят отгонку экстрагента?
5. Как перегоняют хиноксалин при пониженном давлении?

## 7.10. Синтез пиразин-2,3-дикарбоновой кислоты

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Шестичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами.

### Вопросы по теории

1. Методы получения пиразина.
2. Реакции нуклеофильного замещения в пиразине.
3. Окисление хинолина, хиноксалина и других бензоаннелированных гетероциклов.

**Методы работы:** окисление, фильтрация, перекристаллизация.

### Методика синтеза

#### Исходные соединения

Хиноксалин	7,25 г
Перманганат калия	52,5 г
HCl (конц.)	27,5 мл

В трехгорлой круглодонной литровой колбе, снабженной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, суспендируют хиноксалин (7,25 г) в 200 мл воды. Суспензию нагревают до 90 °С и при хорошем перемешивании прикапывают теплый раствор перманганата калия (52,5 г) в 450 мл воды. Скорость добавления перманганата регулируют таким образом, чтобы смесь все время кипела. После прибавления окислителя, на что требуется около 45 мин, смесь перемешивают еще 15 мин, затем слегка охлаждают и фильтруют через воронку Бюхнера. Двуокись марганца на фильтре тщательно промывают горячей водой (100 мл), объединенные водные фильтраты упаривают до объема ~ 150 мл (при выпаривании фильтрата удобно пользоваться ротационным испарителем). Раствор осторожно подкисляют (при подкислении выделяется много углекислого газа и происходит значительное вспенивание) концентрированной HCl (27,5 мл) и упаривают досуха. Остаток растирают и оставляют на ночь сушиться на воздухе.

Для отделения неорганических примесей полученный продукт кипятят 15 мин в колбе с обратным холодильником со 100 мл ацетона и 8 мл воды.

Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, осадок на фильтре промывают ацетоном (25 мл). Объединенные фильтраты досуха выпаривают, получая сырой продукт в виде коричневой массы.

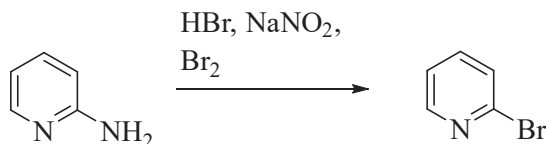
Пиразин-2,3-дикарбоновую кислоту очищают перекристаллизацией из воды (1,5 мл на 1 г технического продукта) с применением активированного угля. Получают светло-коричневые кристаллы, которые сушат несколько часов при 110 °С.

### Вопросы по методике синтеза

1. Как отделяют продукт от неорганических примесей?
2. Типы мешалок, прибор для органического синтеза с мешалкой.
3. Как провести экстракцию пиразин-2,3-дикарбоновой кислоты из реакционной смеси?
4. Техника безопасности при работе с перманганатом калия.
5. Как провести перекристаллизацию пиразин-2,3-дикарбоновой кислоты?

## 7.11. Синтез 2-бромпиридина

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом.

### Вопросы по теории

1. Реакции нуклеофильного замещения в пиридине.
2. Диазотирование гетероароматических аминов.
3. Какие меры предпринимают, чтобы свести к минимуму конкурирующую реакцию гидролиза катиона пиридил-2-дiazония?

**Методы работы:** проведение реакции при пониженной температуре, экстракция, отгонка низкокипящих жидкостей.

### Методика синтеза

#### Исходные соединения

2-Аминопиридин	15 г
Бромистоводородная кислота (48 %-я)	79 мл
Бром	24 мл
Нитрит натрия	27,5 г
NaOH	60 г

В трехгорлую полулитровую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и термометром, помещают 79 мл 48 %-й бромистоводородной

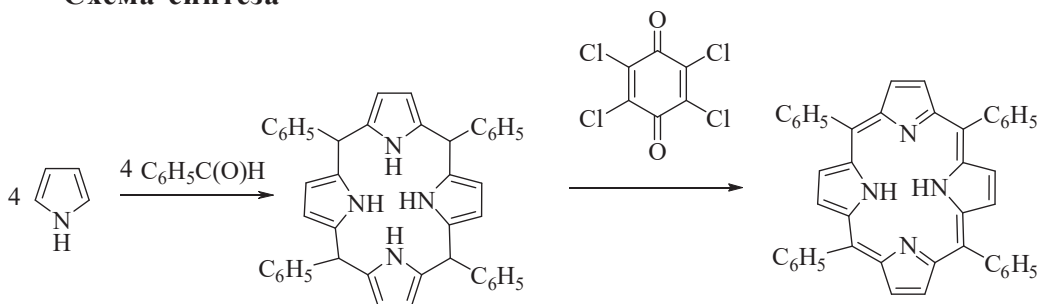
кислоты. Колбу охлаждают на бане со льдом и солью до 10 °С и в течение 10 мин прибавляют к ее содержимому 2-аминопиридин (15 г). Затем, поддерживая температуру ниже 0 °С, прикапывают 24 мл брома (при прибавлении первой половины брома реакционная смесь густеет в результате образования желто-оранжевого пербромиды; первую половину брома прибавляют в течение 20 мин, вторую — в течение 10 мин). После этого в течение 1 ч при той же температуре прибавляют раствор нитрита натрия (27,5 г) в 40 мл воды. По окончании добавления нитрита натрия содержимое колбы перемешивают еще 30 мин, затем прибавляют к нему раствор 60 г (1,5 моль) NaOH в 60 мл воды с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 20—25 °С (при прибавлении щелочи окраска смеси темнеет, затем становится светло-желтой). Почти бесцветную реакционную массу экстрагируют тремя порциями эфира по 30 мл. Вытяжку сушат 1 ч над 10 г твердого KOH, эфир отгоняют и продукт реакции перегоняют в вакууме, применяя елочный дефлегматор высотой 15 см.

### Вопросы по методике синтеза

1. Техника безопасности при работе с нитритом натрия и бромом.
2. Как добавляют бром к реакционной массе?
3. Как проводят экстракцию 2-бромпиридина?
4. Как осуществляют сушку 2-бромпиридина?
5. Как проводят перегонку продукта под вакуумом с применением елочного дефлегматора?

## 7.12. Синтез мезо-тетрафенилпорфирина

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Пятичленные гетероароматические соединения с одним гетероатомом.

### Вопросы по теории

1. Конденсация пиррола с альдегидами.
2. Фенилпорфиногены и полипиррилметаны.
3. Ароматические свойства порфиринов и методы их получения.

**Методы работы:** синтез в инертной среде, колоночная хроматография.

### Методика синтеза

#### *Исходные соединения*

Бензальдегид	1,53 мл
Пиррол	1,04 мл
Хлоранил	2,77 г
2,5 М раствора эфирата трехфтористого бора	0,4 мл

В двухлитровую трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и трубкой для подвода газа, помещают 1 л дихлорметана (промышленный дихлорметан следует предварительно очистить; для этого его последовательно промывают 10 %-й серной кислотой, 10 %-й щелочью, водой, сушат поташом и перегоняют, собирая фракцию с  $T_{\text{кип}}$  39,8—40,1 °С). Колбу в течение 10 мин продувают азотом, затем вносят 1,53 мл бензальдегида и 1,04 мл пиррола. Смесь перемешивают 10 мин магнитной мешалкой, пропуская через нее слабый ток азота, после чего прибавляют 0,4 мл (0,001 моль) 2,5 М раствора эфирата трехфтористого бора в дихлорметане (для приготовления раствора эфирата трехфтористого бора такой концентрации 1,23 мл свежеперегнанного  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ( $T_{\text{кип}}$  125—126 °С) разбавляют дихлорметаном до объема 4 мл). Окраска смеси сразу становится розовой и вскоре углубляется до красно-фиолетовой. Реакционную колбу закрывают от комнатного света плотной тканью и перемешивают при комнатной температуре 1 ч, продолжая пропускать азот. После этого в один прием прибавляют хлоранил (2,77 г) и нагревают смесь 1 ч на водяной бане (температура воды в бане 45—50 °С) без перемешивания, но с затемнением и пропусканьем азота. Затем реакционную смесь упаривают на ротационном испарителе до объема ~ 50 мл и остаток выливают в фарфоровую чашку на тщательно перемешанную смесь 10 г силикагеля (40/100 меш) и 2,5 г  $\text{BaCO}_3$  (тонко измельченный порошок).

Полученную пасту оставляют на ночь сушиться на воздухе. После высушивания она представляет собой темно-серый порошок. Его помещают наверх хроматографической колонки, заполненной смесью, состоящей из 90 % силикагеля (40/100 меш) и 10 % тонкоизмельченного карбоната бария (толщина колонки 2,8 см, высота слоя наполнителя 40 см). Колонку элюируют смесью дихлорметан-гексан (3 : 1), вымывая всю фиолетовую зону (перед фиолетовой зоной следует собрать и отбросить небольшой (20 мл) бесцветный предгон). После полного вымывания мезо-тетрафенилпорфирина в хроматографической колонке остаются весьма обширная травянисто-зеленая зона, а также небольшая черно-коричневая зона на старте, на что идет ~ 800 мл элюента. Красно-фиолетовый элюат упаривают до объема ~ 30—40 мл. Выпавшие фиолетовые кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном. Выход сырого продукта 1,22 г (52,5 %). По данным тонко-

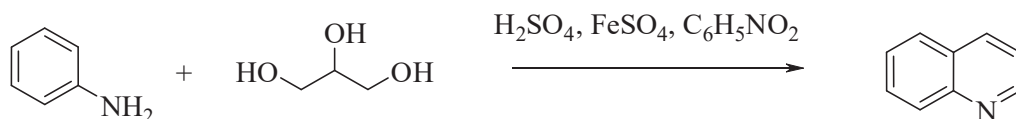
слойной хроматографии (силикагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -петролейный эфир, 1 : 1), полученный продукт ( $R_f$  0,29) содержит лишь незначительную примесь с  $R_f$  0,40. Ее можно отделить перекристаллизацией вещества из смеси дихлорметана с метанолом.

### Вопросы по методике синтеза

1. Как провести синтез *мезо*-тетрафенилпорфирина в атмосфере азота?
2. Как приготовить раствор эфирата трехфтористого бора?
3. Как подготовить дихлорметан для синтеза *мезо*-тетрафенилпорфирина?
4. Проведение колоночной жидкостной хроматографии для окончательной очистки продукта.
5. Упаривание реакционной смеси на ротационном испарителе.

## 7.13. Синтез хинолина

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Бензоаннелированные производные шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом.

### Вопросы по теории

1. Механизм реакции Скраупа, взаимосвязь заместителей в анилине, непердельном альдегиде и структуры образующегося хинолина.
2. Какую роль играет нитробензол в реакции Скраупа?
3. Химические свойства хинолина: электрофильное и нуклеофильное замещение, окисление и гидрирование.
4. Основные свойства, образование солей.

**Методы работы:** проведение реакции при нагревании, перегонка с водяным паром, экстракция, перегонка низкокипящих жидкостей, перегонка высококипящих жидкостей.

### Методика синтеза

#### Исходные соединения

Анилин	23 мл
Нитробензол	15 мл
Глицерин	68—70 мл
Сернокислое железо	8 г
Серная кислота (конц.)	71 мл

В полулитровую круглодонную колбу вносят исходные вещества в следующем порядке: сернокислое железо (8 г), глицерин (68—70 мл), анилин (23 мл) и нитробензол (15 мл). Порциями добавляют концентрированную серную кислоту (43 мл), смесь тщательно перемешивают и, соединив колбу с обратным воздушным холодильником, нагревают на воздушной или песчаной бане до кипения (при этом начинается реакция), затем нагревание прекращают, и реакция идет самопроизвольно. Как только жидкость перестанет кипеть, начинают нагревание и кипятят реакцию смесь 2,5 ч. После этого смеси дают охладиться до 100 °С, переливают в большую колбу и отгоняют с паром непрореагировавший нитробензол. В колбу осторожно приливают 130 мл 30 %-го раствора едкого натра до щелочной реакции на фенолфталеин и продолжают перегонку с водяным паром. При этом перегоняется хинолин вместе с непрореагировавшим анилином. Дистиллят подкисляют 28 мл концентрированной серной кислоты, охлаждают до 5 °С и приливают 10 %-й раствор нитрита натрия до синего пятна на йодкрахмальную бумагу.

Реакционную массу нагревают на водяной бане до прекращения выделения пузырьков. Раствор подщелачивают концентрированным раствором едкого натра и ведут перегонку с водяным паром. Дистиллят насыщают поваренной солью, экстрагируют эфиром и сушат эфирные вытяжки едким натром. Отгоняют эфир и перегоняют хинолин.

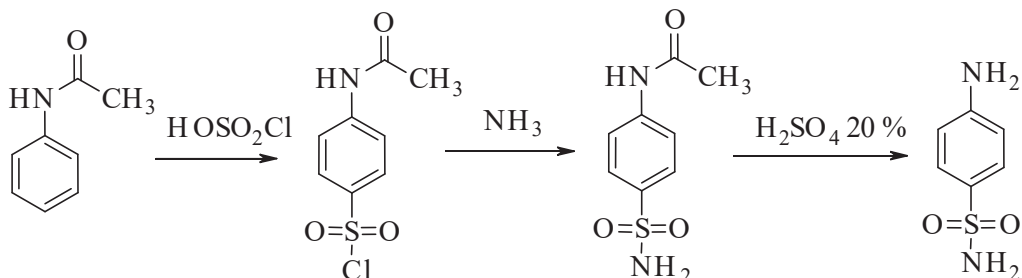
### **Вопросы по методике синтеза**

1. Почему исходные реагенты вносятся в указанном порядке?
2. Почему при первой перегонке с водяным паром отгоняется только нитробензол?
3. Для чего добавляется в перегонную колбу щелочь?
4. Что происходит при добавлении к подкисленному дистилляту нитрита натрия и для чего это делается?
5. Что представляет собой йодкрахмальная бумага? Как она используется при определении конца реакции диазотирования?
6. Пузырьки какого газа выделяются при нагревании колбы на водяной бане?
7. Какой эфир применяется для экстракции и почему?
8. Какова температура кипения чистого хинолина? На какой установке проводится его перегонка?
9. Техника безопасности при работе с диэтиловым эфиром.

## 8. ОБЩИЙ ПРАКТИКУМ ПО КУРСУ «ХИМИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ»

### 8.1. Синтез стрептоцида

#### Схема синтеза



**Разделы курса.** Сульфаниламидные препараты.

#### Вопросы по теории

1. Схема синтеза сульфаниламидов, основанная на реакции сульфохлорирования и замещения атома хлора на амино- или гетериламиногруппу.
2. Другие подходы к синтезу сульфаниламидов (циклоконденсация интермедиатов, содержащих при  $\text{SO}_2$  остаток тиомочевины или гуанидина с 1,2- или 1,3-дизэлектрофильными реагентами; нуклеофильное замещение галогена в гетероядре на сульфаниламидную группу).
3. Почему нельзя проводить реакцию хлорсульфирования с анилином при получении стрептоцида?
4. Механизм бактериостатического действия сульфаниламидов.

**Методы работы:** проведение реакции при нагревании, охлаждении, высаживание, перекристаллизация.

#### Методика синтеза

##### Исходные соединения

Ацетанилид	9 г
Хлорсульфоновая кислота	30 мл
25 %-й водный раствор аммиака	75 мл
20 %-я серная кислота	80 мл

**Стадия 1. Получение пара-ацетиламинобензолсульфохлаорида.** Хлорсульфоновую кислоту (30 мл) осторожно выливают в сухой фарфоровый стакан с отогнутыми краями, закрепленный в кольце и опущенный в смесь воды со льдом. В хлорсульфоновую кислоту при помешивании стеклянной

палочкой вносят небольшими порциями ацетанилид (9 г). Температура реакционной массы не должна превышать 20—25 °С, ее регулируют скоростью прибавления ацетанилида. По окончании прибавления ацетанилида баню медленно нагревают до тех пор, пока температура реакционной массы станет равной 65—70 °С. При этой температуре содержимое стакана выдерживают в течение 30 мин, после чего охлаждают до комнатной температуры и выливают осторожно, медленно, тонкой струйкой в фарфоровую чашку на 100 г толченого льда. При этом необходимо энергично перемешивать лед, а в случае его исчезновения добавить еще. Выделившийся осадок отфильтровывают и промывают 3—4 раза холодной водой. На этой стадии работу прекращать нельзя, необходимо провести следующую.

**Стадия 2. Получение пара-ацетиламинобензолсульфамида.** Полученную влажную пасту пара-ацетиламинобензолсульфохлорида вносят постепенно частями в стакан, содержащий 75 мл 25 %-го раствора аммиака, при перемешивании стеклянной палочкой. Затем смесь оставляют стоять в течение 30 мин, периодически перемешивают. Осадок отфильтровывают и промывают 2—3 раза холодной водой.

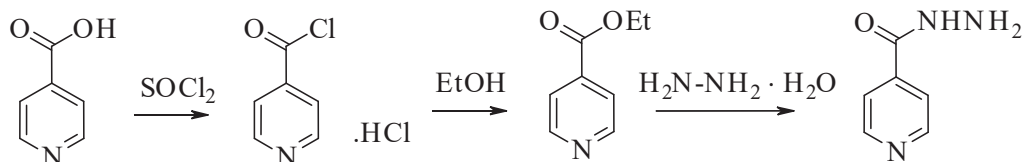
**Стадия 3. Получение пара-аминобензолсульфамида (стрептоцида).** В круглодонной колбе емкостью 250 мл с обратным холодильником нагревают до слабого кипения 20 %-ю серную кислоту (80 мл). Затем убирают холодильник и вносят частями *n*-ацетиламинобензолсульфамид в виде влажной (или сухой) пасты. После растворения осадка смесь кипятят с холодильником в течение 30 мин. Охлаждают до 10—15 °С и при непрерывном помешивании и охлаждении нейтрализуют 25 %-м раствором аммиака до рН 6 (контроль по универсальному индикатору). Выделившийся стрептоцид отфильтровывают, промывают 1 раз очень небольшим количеством холодной воды и перекристаллизовывают из воды. Определяют температуру плавления стрептоцида (после его сушки).

### **Вопросы по методике синтеза**

1. Почему используется избыток хлорсульфоновой кислоты?
2. Почему реакционная масса после нагревания ацетанилида с хлорсульфоновой кислотой выливается осторожно на лед таким образом, чтобы температура была низкой?
3. Почему нельзя оставлять влажный сульфохлорид до следующего дня работы?
4. Почему избыток аммиака при выделении стрептоцида ведет к потере продукта?
5. Какие меры предосторожности нужно предпринимать при работе с хлорсульфоновой кислотой, с 25 %-м раствором аммиака?

## 8.2. Синтез изониазида

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Биологически активные вещества – производные пиридина.

### Вопросы по теории

1. Приведите примеры противотуберкулезных средств с различными механизмами действия.
2. Амфотерность пиридинкарбоновых кислот.
3. Механизм превращения хлорангида в сложный эфир, сложного эфира в гидразид.

**Методы работы:** проведение реакции при нагревании, перегонка при пониженном давлении, перекристаллизация.

### Методика синтеза

#### Исходные соединения

Изоникотиновая кислота	3,582 г
Тионилхлорид	5 г
Этанол б/в	2,8 г
20 %-й раствор гидроксида натрия	3 мл
Гидразингидрат	1,791 г
20 %-й раствор соды	8 мл

**Стадия 1. Получение гидрохлорида изоникотиноилхлорида.** Тионилхлорид (5 г, 42 ммоль) в течение 30 мин приливают к 3,582 г (29 ммоль) изоникотиновой кислоты. Температура при этом повышается до 60—70 °С, и изоникотиновая кислота переходит в раствор. Реакционную массу нагревают 1,5 ч при 74—76 °С, затем избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме (350 мм рт. ст.). Полученный гидрохлорид никотиноилхлорида без выделения используется на следующей стадии.

**Стадия 2. Получение этилового эфира изоникотиновой кислоты.** Безводный этанол (2,8 г) добавляют при температуре не выше 75—80 °С к продукту, полученному на предыдущей стадии. Реакционную массу кипятят 1 ч, охлаждают до 15—20 °С, добавляют 5 г льда и нейтрализуют 20 %-м раствором едкого натра (~ 3 мл) до исчезновения кислой реакции (контроль по универсальному индикатору), при этом температуру реакционной массы поддерживают не выше 20 °С. Затем прибавляют в течение 1 ч 8 мл

20 %-го раствора соды до pH 10—11, водно-щелочной раствор экстрагируют дихлорэтаном (3 × 15 мл). Экстракт сушат над сульфатом натрия, отгоняют растворитель, затем перегоняют этиловый эфир изоникотиновой кислоты в вакууме (120—122 °С при 20 мм рт. ст.).

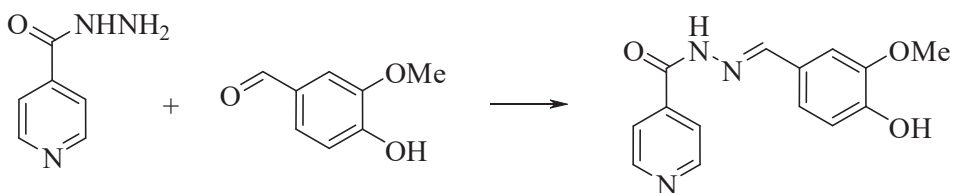
**Стадия 3. Получение гидразида изоникотиновой кислоты.** К 4,346 г (28,75 ммоль) этилового эфира изоникотиновой кислоты в течение 10 мин при 15—20 °С и перемешивании приливают 1,791 г (30,06 ммоль) 85 %-го гидразингидрата. Температура массы при этом повышается до 60—70 °С. Реакционную массу оставляют на 4 ч, добавляют 2 мл этанола, нагревают до разжижения и сливают для кристаллизации. Выпавший изониазид отфильтровывают, промывают 1,5 мл этанола и высушивают. Из спиртового раствора выделяют дополнительное количество продукта. Весь изониазид перекристаллизовывают из воды с применением активированного угля.

#### Вопросы по методике синтеза

1. Установка для перегонки при пониженном давлении.
2. Почему на второй стадии только в начале нейтрализации используют гидроксид натрия, а затем — соду?
3. Перекристаллизация с применением активированного угля.

### 8.3. Синтез фтивазида [(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-изоникотиновой кислоты гидразида]

#### Схема синтеза



**Разделы курса.** Биологически активные вещества – производные пиридина.

#### Вопросы по теории

1. Механизм взаимодействия гидразида с карбонильными соединениями.
2. Противотуберкулезные средства — производные изониазида.

**Методы работы:** проведение реакции при нагревании, перекристаллизация.

#### Методика синтеза

##### Исходные соединения

В а р и а н т 1

Изониазид 1,37 г

Ванилин 1,52 г

Этанол 30 мл

В а р и а н т 2	
Изониазид	3,77 г
Ванилин	4,17 г
Вода	118 мл

**Вариант 1. Синтез в этаноле.** К раствору 1,37 г (10 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты в 30 мл этанола добавляют 1,52 г (10 ммоль) ванилина, кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, затем реакционную массу охлаждают, желтый осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1,84 г (68 %);  $T_{пл}$  238—240 °С.

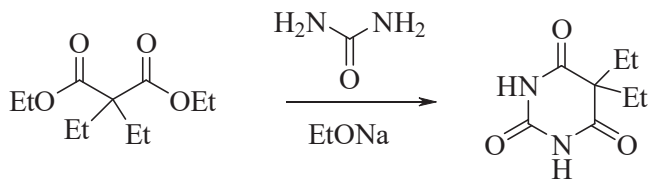
**Вариант 2. Синтез в воде.** К нагретому до 50 °С раствору 4,17 г (27,3 ммоль) ванилина в 83 мл воды приливают в течение 15—20 мин нагретый до 50 °С раствор 3,77 г (26,6 ммоль) изониазид в 20 мл воды. Реакционную массу выдерживают 3 ч при 60 °С, затем охлаждают до 20 °С, отфильтровывают фтивазид, промывают 15 мл нагретой до 70 °С воды и сушат при 60 °С.

#### Вопросы по методике синтеза

1. Как отделить фтивазид от непрореагировавших изониазид и ванилина?
2. Почему фтивазид имеет желтую окраску, в то время как изониазид бесцветный?

## 8.4. Синтез барбитала

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Биологически активные вещества – производные диазинов.

#### Вопросы по теории

1. Механизм циклоконденсации малонового эфира с мочевиной при катализе этилатом натрия.
2. Биологически активные вещества — производные пиримидина.

**Методы работы:** работа с металлическим натрием, проведение реакции при нагревании, отгонка, фильтрация, нейтрализация.

## Методика синтеза

### Исходные соединения

Диэтилмалоновый эфир	11,9 мл
Мочевина	4,4 г
Металлический натрий	2,54 г
Абсолютный этанол	34,5 мл
Вода	53 мл

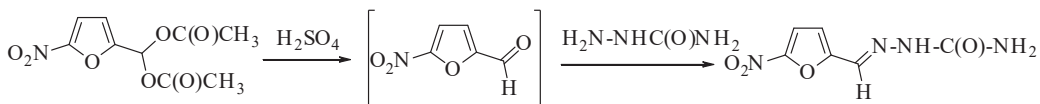
Синтез проводится в трехгорлой колбе, снабженной термометром и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, на магнитной мешалке. В колбу загружают 34,5 мл абсолютного этанола и 2,54 г металлического натрия (маленькими порциями), поддерживая равномерное кипение смеси при 73—80 °С, до полного растворения металла. К охлажденному до 40 °С раствору прибавляют 11,9 мл диэтилмалонового эфира. Массу перемешивают в течение 30 мин при 40 °С, прибавляют 4,4 г мочевины, смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч. Отгоняют этиловый спирт, остаток растворяют в 53 мл воды, раствор фильтруют, отстаивают 30 мин, отделяют от слоя органических примесей, охлаждают до 10—15 °С, подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 4—4,5 и перемешивают 1,5 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и высушивают.

### Вопросы по методике синтеза

1. Техника безопасности при работе с металлическим натрием.
2. Почему важно поддерживать pH 4—4,5 при выделении продукта?

## 8.5. Синтез фурацилина

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Биологически активные вещества — производные фурана.

### Вопросы по теории

1. Лекарственные препараты нитрофуранового ряда.
2. Механизм взаимодействия альдегида с семикарбазидом.
3. Почему для нитрования фурфурола целесообразно использовать смесь азотной кислоты и уксусного ангидрида?
4. Направления реакции электрофильного замещения в пятичленных гетероароматических соединениях с одним гетероатомом.

**Методы работы:** проведение реакции при нагревании, фильтрация с активированным углем.

### Методика синтеза

#### Исходные соединения

5-Нитро-2-фуральдегида диацетат	1,55 г
Семикарбазид	0,66 г
Вода	24,2 мл
94 %-я серная кислота	1,08 г

**Стадия 1. Получение 5-нитрофурфурола.** К нагретой до кипения смеси 2,7 мл воды и 1,08 г (10,4 ммоль) 94 %-й серной кислоты добавляют 1,55 г (5,7 ммоль) 5-нитро-2-фуральдегида диацетата. Кипятят 10 мин, добавляют 13,5 мл воды и снова кипятят при 94—95 °С до полного растворения образовавшегося 5-нитрофурфурола, раствор обрабатывают углем и фильтруют.

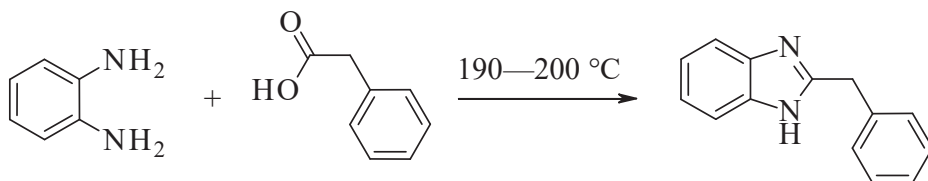
**Стадия 2. Получение семикарбазона 5-нитрофурфурола.** К горячему отфильтрованному раствору, полученному на предыдущей стадии, при перемешивании тонкой струйкой в течение 45 мин добавляют профильтрованный раствор 0,66 г (5,86 ммоль) семикарбазида в 8 мл воды, при этом выпадают кристаллы фурацилина. Реакционную массу охлаждают до 18—20 °С и через 2 ч отфильтровывают продукт, отмывают от сульфат-иона 13—15 мл воды и сушат при 60—70 °С.

### Вопросы по методике синтеза

1. От какого сульфата отмывают продукт в конце синтеза?
2. Насколько различаются по растворимости в воде фурацилин и семикарбазид?

## 8.6. Синтез дибазола

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Биологически активные вещества — производные азолов.

### Вопросы по теории

1. Почему циклоконденсация *o*-фенилендиамина с карбоновой кислотой протекает при повышенной температуре?
2. Биологически активные вещества — производные бензимидазола.

**Методы работы:** проведение реакции при нагревании, фильтрация, перекристаллизация.

### Методика синтеза

#### Исходные соединения

<i>o</i> -Фенилендиамин	2,295 г
Фенилуксусная кислота	2,89 г
27,5 %-я соляная кислота	3,2 г
Вода	5,6 мл

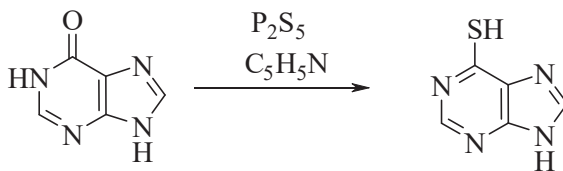
Смешивают 2,295 г (20,8 ммоль) *o*-фенилендиамина и 2,89 г (20,8 ммоль) фенилуксусной кислоты и нагревают до 140 °С, при этом смесь расплавляется. Температуру повышают до 190 °С и перемешивают 3 ч с постепенным повышением температуры до 200 °С. Массу охлаждают до 110—120 °С, приливают 5,6 мл воды и 3,2 г 27,5 %-й соляной кислоты. Смесь нагревают до 96 °С и перемешивают до полного растворения плава (1 ч). Из водного раствора при перемешивании и охлаждении до 20 °С выпадает гидрохлорид 2-бензил-бензимидазола, который отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды.

### Вопросы по методике синтеза

1. На какой бане следует проводить синтез для поддержания необходимой температуры?
2. Перекристаллизация: принцип, этапы, выбор подходящего растворителя.

## 8.7. Синтез меркаптопурина

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Биологически активные вещества — производные пуринов.

### Вопросы по теории

1. Лекарственные препараты-антиметаболиты, применяемые в качестве противоопухолевых средств.
2. Механизм реакции тионирования.
3. Реакционная способность 2,6,8-трихлорпурина, синтез аденина и гуанина.
4. Построение пурина по Траубе и Фишеру.

**Методы работы:** проведение реакции при нагревании, перекристаллизация.

### **Методика синтеза**

#### *Исходные соединения*

Гипоксантин	0,29 г
Пентасульфид фосфора	0,696 г
Пиридин б/в	5,7 г
Соляная кислота	0,87 мл
Вода	35 мл

Смесь 0,29 г (2,13 ммоль) гипоксантина, 5,7 г безводного пиридина и 0,696 г (3,13 ммоль) пентасульфида фосфора кипятят 3 ч. Затем отгоняют пиридин в вакууме (200—300 мм рт. ст.) и при температуре 70—80 °С. К охлажденному до комнатной температуры остатку приливают 6 мл воды и после 10—12 ч нагревают 4 ч при 80 °С. Отфильтровывают технический меркаптоурин, промывают водой, затем смешивают с нагретым до 90 °С раствором 0,87 мл соляной кислоты в 29 мл воды. Смесь кипятят до полного растворения продукта (40—60 мин) и 20—30 мин после добавления активированного угля. После фильтрации раствор нейтрализуют аммиачной водой до pH 4, охлаждают до 10 °С и повторно очищают перекристаллизацией с углем из 45 мл воды, подкисленной соляной кислотой до pH 4.

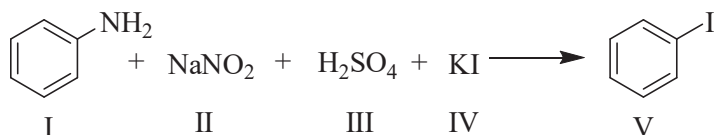
#### **Вопросы по методике синтеза**

1. Почему для очистки меркаптопурина используют кислую среду?
2. Как очищают продукт от комплекса пиридина с пентасульфидом фосфора?

## 9. ОБЩИЙ ПРАКТИКУМ ПО КУРСУ «ТОНКИЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ»

### 9.1. Синтез йодбензола

#### Схема синтеза



**Разделы курса.** Углеродные группы и функциональные производные, принципы создания углеродных структур.

#### Вопросы по теории

1. Механизм образования diazосоединений.
2. Основные реакции diaзониевых солей: сочетание, восстановление, реакции с выделением молекулы азота.
3. Син- и антиdiaзотаты. Устойчивость и применение.
4. Относительная устойчивость diaзониевых солей.
5. Нитрозирующие агенты и сравнение нитрозирующих частиц.
6. Побочные продукты реакции Зандмайера.

**Методы работы:** diaзотирование, перегонка с паром, перегонка высококипящих жидкостей.

#### Методика синтеза

##### Исходные соединения

Серная кислота ( $d = 1,84$ )	11 мл
Анилин	9,9 мл
Нитрит натрия	7,7 мл
Йодид калия	29 г
Гидроксид натрия 10 %	32 мл
Вода	110 мл

В стакан, снабженный термометром и якорем магнитной мешалки, загружают 9,9 мл анилина, 11 мл серной кислоты в 65 мл воды. При перемешивании смесь охлаждают до  $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$  и добавляют порциями охлажденные во льду 7,7 г нитрита натрия в 30 мл воды таким образом, чтобы температура реакционной массы находилась в интервале  $-2\dots 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . После добавления всего нитрита смесь перемешивают в течение 7 мин и добавляют

небольшие порции мочевины до прекращения выделения газа. Далее осторожно прибавляют раствор 29 г йодида калия в 45 мл воды и оставляют смесь при этой же температуре в течение 15 мин. Смесь переливают в круглодонную колбу с обратным холодильником и нагревают на водяной бане до прекращения выделения азота. Смесь подщелачивают 32 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия и отгоняют йодбензол из этой же колбы с водяным паром. Образовавшуюся смесь разделяют на делительной воронке, сушат хлоридом кальция и перегоняют при температуре паров 189—190 °С.

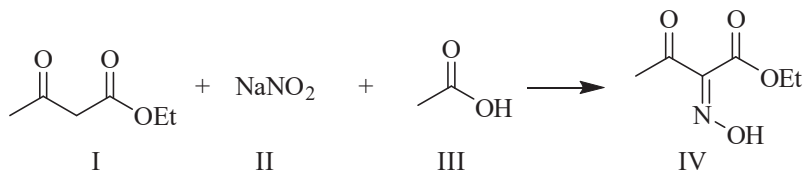
### Вопросы по методике синтеза

1. Для чего используется мочевины?
2. Для чего реакционная масса промывается щелочью?
3. Основные принципы перегонки с водяным паром.
4. Техника безопасности при работе с солями диазония.

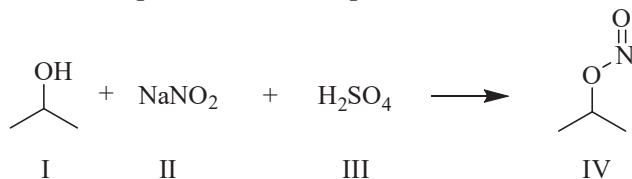
## 9.2. Синтез изонитрозоацетоуксусного эфира/ изопропил нитрита

### Схема синтеза

Синтез изонитрозоацетоуксусного эфира



Синтез изопропил нитрита



**Разделы курса.** Ретросинтетический подход, сложные углеродные органические соединения.

### Вопросы по теории

1. СН-кислотность органических соединений.
2. Механизм реакции нитрозирования.
3. Таутомерный статус получаемых соединений.
4. Нитрозирующие агенты и область их применения.
5. Степени окисления атомов азота на примере нитро-, нитрозосоединений, нитритов, аминов, а также реакции, ими обусловленные.

**Методы работы:** нитрозирование, экстракция, перегонка.

### **Методика синтеза**

#### *Исходные соединения*

Изонитрозоацетоусный эфир

Ацетоусный эфир      1 моль

Уксусная кислота      140 мл

Нитрит натрия          1,07 моль

Изопропилнитрит

Серная кислота ( $d = 1,84$ )      0,25 моль

Изопропиловый спирт      0,5 моль

Нитрит натрия          1,07 моль

**Синтез изонитрозоацетоусного эфира.** В двухлитровый стакан, снабженный термометром и якорем магнитной мешалки, загружают 1 и 140 мл уксусной кислоты. Образовавшуюся смесь охлаждают на бане до 5 °С. Добавляют в реакционную массу 200—250 г льда и начинают добавлять порциями нитрит натрия таким образом, чтобы температура реакционной массы не превышала 20 °С. По окончании прибавления реакционную массу выдерживают 15 мин на бане и 2 ч при комнатной температуре. Продукт дважды экстрагируют 100 мл этилацетата и упаривают, эфирную вытяжку еще раз промывают водой. Сушат сульфатом натрия и упаривают.

**Синтез изопропилнитрита.** Смесь 0,25 моль концентрированной серной кислоты, 10 мл воды и 0,5 моль изопропилового спирта, предварительно охлажденную до 0 °С, приливают к раствору 0,55 моль нитрита натрия в 170 мл воды. Скорость прибавления контролируют таким образом, чтобы температура реакционной массы поддерживалась в пределах  $-2...0$  °С. Полученную массу перемешивают в течение 15 мин, затем оставляют стоять до тех пор, пока не произойдет расслоение. Делят массу на делительной воронке, органический слой сушат над сульфатом натрия, затем перегоняют на бане с дефлегматором и холодильником при температуре паров 39—40 °С.

### **Вопросы по методике синтеза изонитрозоацетоусного эфира**

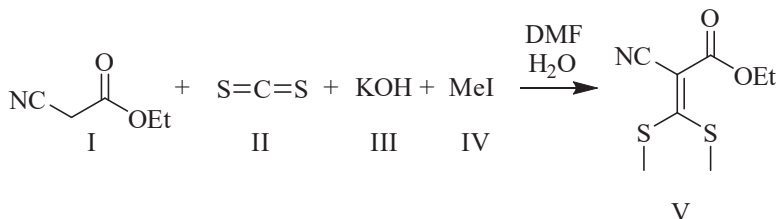
1. Почему нитрит натрия добавляют порциями?
2. Можно ли использовать минеральные кислоты?
3. Каким образом фиксируется окончание реакции?

### **Вопросы по методике синтеза изопропилнитрита**

1. Чем обусловлен данный порядок прибавления реагентов?
2. Что находится в водном и органическом слоях?
3. Для чего применяется дефлегматор?
4. Техника безопасности при работе с серной кислотой.

### 9.3. Синтез этил-2-циано-3,3-диметилтиоакрилата

#### Схема синтеза



**Разделы курса.** Функциональные производные углеводородов, ретро-синтетический подход, сложные углеродные органические соединения.

#### Вопросы по теории

1. Механизм реакции.
2. Побочные продукты реакции.
3. Применение продукта в качестве синтона.
4. Что такое гетерокумулены, какова их роль в органическом синтезе?
5. Сравнение реакционной способности гетерокумуленов.

**Методы работы:** работа с сероуглеродом, высаживание из раствора, алкилирование, фильтрование.

#### Методика синтеза

##### Исходные соединения

Цианоуксусный эфир	0,05 моль
Сероуглерод	0,05 моль
Гидроксид калия	0,1 моль
Метил йодид	0,1 моль
Диметилформаид	40,0 мл

В коническую колбу загружают I и растворяют в 40 мл диметилформаида. Добавляют II и при перемешивании охлаждают до  $-5^{\circ}\text{C}$ . Порциями прибавляют III таким образом, чтобы температура реакционной массы не превышала  $0^{\circ}\text{C}$ . Перемешивают 15 мин и начинают порциями добавлять IV таким образом, чтобы температура реакционной массы не превышала  $0^{\circ}\text{C}$ . Перемешивают 30 мин на бане и 30 мин при комнатной температуре. Полученную массу выливают в 85 мл насыщенного раствора хлорида натрия и смывают из колбы еще 40 мл воды. Фильтруют, осадок промывают 30 мл воды, затем сушат. Возможно образование больших комков продукта, в этом случае рекомендуется добавить еще немного диметилформаида и растолочь комки вручную стеклянной палочкой.

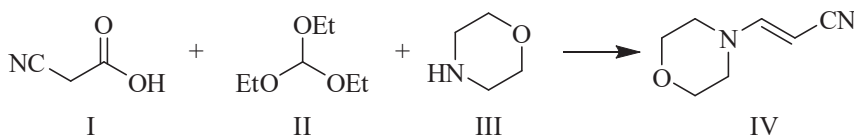
#### Вопросы по методике синтеза

1. Почему реакцию проводят при низких температурах?
2. Каким образом можно контролировать ход реакции?

3. Для чего реакционную массу выливают в насыщенный раствор NaCl?
4. Почему щелочь растворяют в воде, а не в диметилформамиде?
5. Техника безопасности при работе с сероуглеродом.

## 9.4. 1-Морфолино-2-цианоэтилен

### Схема синтеза



**Разделы курса.** Функциональные производные углеводов, ретро-синтетический подход.

### Вопросы по теории

1. Механизм реакции тройной конденсации.
2. Способы получения ортоэфиров.
3. Побочные продукты реакции.
4. Понятие «реакция конденсации».
5. Роль ортоэфиров в органическом синтезе.
6. СН-кислотность и т. д.

**Методы работы:** фильтрование, экстракция, кристаллизация.

### Методика синтеза

#### Исходные соединения

Цианоуксусная кислота	0,05 моль
Морфолин	0,05 моль
Этилортоформиат	0,05 моль

В круглодонную колбу загружают I, II и III и образовавшуюся суспензию греют в течение 2 ч при температуре 110 °С. За это время образуется раствор, который изменяет цвет с бесцветного на желтый, затем на красный. По окончании выдержки реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и упаривают на ротационном испарителе при 50—60 °С. Далее вносят 35 мл воды и 15 мл 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Экстрагируют 25 и 10 мл хлороформа, экстракт сушат над сульфатом натрия. Фильтруют, фильтрат выливают в чашку Петри. Для выпадения осадка рекомендуется добавить затравку.

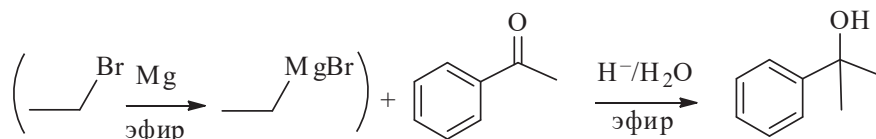
### Вопросы по методике синтеза

1. Для чего используется сода?
2. Каким образом можно контролировать ход реакции?
3. Можно ли сушить исходные вещества щелочью?
4. Техника безопасности при работе с аминами.

# 10. ОБЩИЙ ПРАКТИКУМ ПО КУРСУ «ОСНОВЫ ХИМИИ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ»

## 10.1. 2-Фенилбутанол-2 (метилэтилфенилкарбинол)

Схема синтеза



**Разделы курса.** Методы получения спиртов. Магнийорганические соединения.

### Вопросы по теории

1. Методы получения магнийорганических соединений.
2. Реакционная способность и границы применимости магнийорганических производных.
3. Способы получения спиртов.
4. Механизмы реакции.
5. Метод ЯМР для установления строения органических соединений.

**Методы работы:** перегонка высококипящих жидкостей, перегонка в вакууме.

### Методика работы

*Исходные соединения*

Этилбромид	12 г
Магний	2,4 г
Ацетофенон	9 г
Эфир абс.	80 мл
Эфир для экстракции	60 мл

В раствор реактива Гриньяра, полученного из 12 г этилбромиды и 2,4 г магния в 60 мл абс. эфира, при перемешивании и сильном охлаждении ледяной водой по каплям в течение 15 мин прибавляют раствор 9 г ацетофенона в 20 мл абс. эфира. При этом выпадает бесцветный осадок. Затем колбу оставляют на 30 мин в охлаждающей смеси, после чего медленно прибавляют насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl, эфир при этом кипеть не должен. Содержимое колбы постепенно разжижается, и образуются два слоя. В делительной воронке слои разделяют, водный слой экстрагируют эфиром (3 × 20 мл).

Объединенные эфирные фракции промывают водой (2 × 10 мл), 10 %-м раствором соды (2 × 10 мл) и сушат безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Эфир отгоняют на роторном испарителе, а остаток перегоняют в вакууме. Выход 8 г (71 % от теоретического),  $T_{\text{кип}}$  93—94 °C/9 мм рт. ст.;  $n_D^{20}$  1,5150.

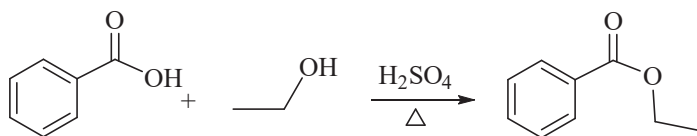
### Вопросы по методике синтеза

1. Условия проведения реакций с магниорганическими соединениями.
2. Для чего в реакцию массу добавляют насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl?
3. Какой осадок выпадает в реакционной массе?

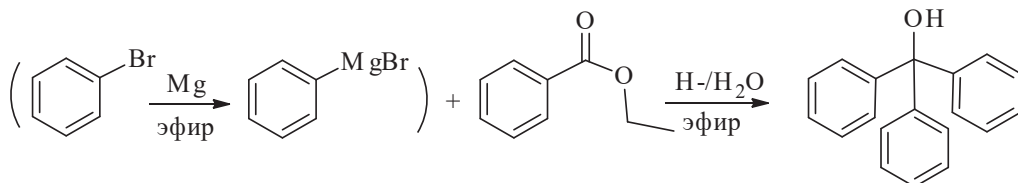
## 10.2. Синтез трифенилметанола (трифенилкарбинола)

### Схема синтеза

Этилбензоат (вспомогательный синтез)



Трифенилметанол (трифенилкарбинол)



**Разделы курса.** Методы получения спиртов, сложных эфиров. Магнийорганические соединения.

### Вопросы по теории

1. Методы получения магниорганических соединений.
2. Реакционная способность и границы применимости магниорганических производных.
3. Способы получения спиртов.
4. Механизмы реакции.
5. Метод ЯМР для установления строения органических соединений.

**Методы работы:** перегонка высококипящих жидкостей, перегонка в вакууме, перекристаллизация.

## Методика работы

### Исходные соединения

Этилбензоат (вспомогательный синтез)

Бензойная кислота 31,5 г

Спирт этиловый абс. 100 мл

$\text{SOCl}_2$  24 мл

Трифенилметанол (трифенилкарбинол)

Бромбензол 23,5 г

Магний 3,6 г

Этилбензоат 9,5 г

Эфир абс. 130 мл

$\text{H}_2\text{SO}_4$  10 г

**Синтез этилбензоата.** В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 31,5 г бензойной кислоты и 100 мл абсолютного этилового спирта. Образовавшийся раствор охлаждают до 0 °С и прибавляют к нему по каплям тионилхлорид. Далее реакцию массу кипятят в течение 2 ч. После этого раствор оставляют на ночь. Реакционную массу выливают в лед, нейтрализуют карбонатом натрия. В раствор добавляют хлороформ и отделяют органический слой. Органический слой сушат безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После отгонки хлороформа остаток перегоняют. Выход (80 % от теоретического),  $T_{\text{кип}}$  212 °С/760 мм рт. ст. или 108 °С/30 мм рт. ст.;  $n_D^{20}$  1,5057.

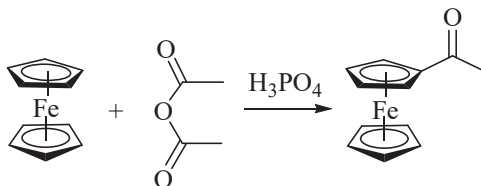
**Синтез трифенилметанола.** К эфирному раствору фенолмагнийбромида, полученному из 3,6 г магния и 23,5 г бромбензола в 100 мл абс. эфира, при интенсивном перемешивании и охлаждении льдом прикапывают раствор 9,5 г свежеперегнанного этилбензоата в 30 мл абс. эфира; при этом выделяется белый осадок. Затем нагревают реакцию смесь на водяной бане, образуется густая реакция масса. Снова охлаждают колбу льдом и постепенно вносят в нее 100 г льда и по каплям раствор 10 г концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( $d^\circ$  1,84) в 20 мл воды. Затем из реакционной смеси отгоняют эфир, после чего подвергают смесь перегонке с водяным паром (для удаления непрореагировавшего бромбензола и побочно образовавшегося бифенила). Трифенилкарбинол, оставшийся в колбе в виде желтой кристаллической массы, охлаждают, отфильтровывают, промывают водой, хорошо отжимают и высушивают между листами фильтровальной бумаги. Выход 14,3 г (87 % от теоретического). После перекристаллизации из спирта получают 13,7 г (83 % от теоретического),  $T_{\text{пл}}$  162 °С.

### Вопросы по методике синтеза

1. Условия проведения реакций с магниорганическими соединениями.
2. Для чего в реакцию массу добавляют насыщенный раствор  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ?
3. Какой осадок выпадает в реакционной массе?

### 10.3. Ацетилферроцен

#### Схема синтеза



**Разделы курса.** Металлоцены.

#### Вопросы по теории

1. Механизм реакции.
2. Сравнение реакционной способности ароматических и металлоорганических соединений в реакциях ацилирования.
3. ЯМР для установления структуры металлоценов.

**Методы работы:** фильтрование, тонкослойная хроматография, колоночная хроматография.

#### Методика работы

##### Исходные соединения

Ферроцен	9 г
Уксусный ангидрид	50 мл
$H_3PO_4$ (конц.)	2 мл

#### СИНТЕЗ ПРОВОДЯТ В ВЫТЯЖНОМ ШКАФУ!

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником, помещают 50 мл уксусного ангидрида и 2 мл концентрированной фосфорной кислоты. Перемешивают эту смесь в течение 15 мин, затем добавляют в колбу 9 г ферроцена. Нагревают смесь на песчаной бане до 115—120 °С и поддерживают эту температуру в течение 20 мин (термометр находится в реакционной смеси). После охлаждения до 20 °С реакционную смесь выливают в 1 л воды и оставляют на несколько часов или на ночь, но не дольше, так как ацетилферроцен разлагается в кислой среде. Выпавший коричневый осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера и тщательно промывают водой до нейтральной реакции.

Осадок высушивают на воздухе. Получают смесь ферроцена и ацетилферроцена, суммарно около 12 г. Затем 3 г полученной смеси подвергают хроматографированию (предварительно методом ТСХ в бензоле проверяют соотношение ферроцена и ацетилферроцена) на колонке с  $Al_2O_3$ . Для этого колонка заполняется суспензией  $Al_2O_3$  в петролейном эфире, а затем на колонку наносится в сухом виде 3 г продукта, предварительно растертого с 5 г  $Al_2O_3$ . Ферроцен элюируется петролейным эфиром (желтая зона на колон-

ке), а затем ацетилферроцен (оранжевая зона) – смесью бензола и диэтилового эфира (1 : 2). Растворитель из обеих фракций удаляется в вакууме, определяется выход ферроцена и ацетилферроцена. Чистота продуктов контролируется методом ТСХ на пластинке «Силуфол». Обычно выделяют более 2 г ацетилферроцена. Суммарный выход 8 г (73 % от теоретического),  $T_{пл}$  85—86 °С (из петролейного эфира).

**Разделение смеси ферроцена и ацетилферроцена.** Для разделения смеси указанных веществ используют препаративную колоночную хроматографию. Хроматографическую колонку, снабженную краном или зажимом, закрепляют вертикально в лапке штатива и кладут на дно кусочек ваты. Придерживая вату стеклянной палочкой, вливают в колонку 10 мл петролейного эфира, вату отжимают палочкой для удаления воздуха.

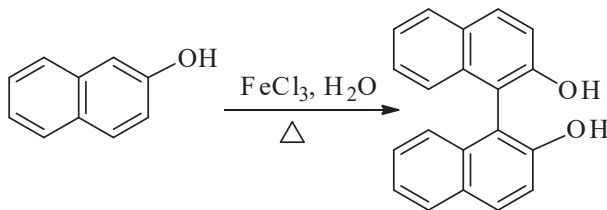
Затем приливают хорошо промешанную суспензию оксида алюминия (35—40 г  $Al_2O_3$  в 50—60 мл петролейного эфира). Кран колонки приоткрывают и дают суспензии осесть, одновременно сливая избыток растворителя. Кран закрывают. Смесью ферроцена и ацетилферроцена (0,2 г) растирают в ступке с 2 г оксида алюминия и наносят на колонку всухую ровным слоем. Сверху кладут кусочек ватки, наливают петролейный эфир. Кран открывают и наблюдают за процессом разделения веществ, добавляя петролейный эфир и не допуская попадания воздуха в слой  $Al_2O_3$ . Неполярный ферроцен образует более подвижную окрашенную зону. По окончании элюирования ферроцена вторую окрашенную фракцию (полярный ацетилферроцен, малоподвижная окрашенная зона) смывают с колонки смесью бензола с диэтиловым эфиром (1 : 2). Собранные фракции упаривают, определяют массу выделенных веществ и их  $T_{пл}$ . Контроль за разделением веществ можно проводить при помощи ТСХ в петролейном эфире.

### **Вопросы по методике синтеза**

1. Проведение разделения реакционных смесей при помощи колоночной хроматографии.
2. Для чего используют в реакции фосфорную кислоту?
3. Почему разделение проводят на  $Al_2O_3$ ?
4. Почему элюирование проводят сначала петролейным эфиром, а затем смесью бензола с диэтиловым эфиром?

## 10.4. (R,S)-2,2'-Дигидрокси-1,1'-бинафтил (BINOL)

### Схема реакции



**Разделы курса.** Бинафтильные лиганды.

### Вопросы по теории

1. Механизм реакции.
2. Методы получения бинафтильных и биарильных лигандов.
3. Применение бинафтильных и биарильных лигандов.
4. Способы получения хиральных бинафтильных лигандов.

Метод А (твёрдофазный метод синтеза)

**Методы работы:** перекристаллизация.

### Методика работы

*Исходные соединения*

Нафтол-2	1 г
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	3,8 г
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20 мл

Смесь 1 г нафтола-2 и 3,8 г  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  тщательно измельчают в ступке агатовым пестиком, помещают в стеклянную пробирку и выдерживают 2 ч при 50 °С. Затем охлажденную до комнатной температуры реакционную смесь разлагают 10 мл 10 %-й  $\text{HCl}$ , продукт экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 10 мл). Органический слой отделяют, промывают дистиллированной водой и сушат  $\text{MgSO}_4$ . Метиленхлорид упаривают досуха на роторном испарителе, твердый остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход — 0,95 г (95 % от теоретического),  $T_{\text{пл}}$  215—217 °С.

Метод Б (твёрдофазный метод синтеза с MW-активацией процесса)

### Методика работы

*Исходные соединения*

Нафтол-2	1 г
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	3,8 г
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20 мл

Тщательно измельченную в ступке смесь 3,8 г  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и 1 г нафтола-2 переносят в пробирку из стекла пирекс диаметром 8 мм и помещают

в бытовую микроволновую печь. Через 20 с реакционную смесь охлаждают и разлагают 10 мл 10 %-й HCl, продукт экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  мл). Органический слой отделяют, промывают дистиллированной водой и сушат  $\text{MgSO}_4$ . Метиленхлорид упаривают досуха на роторном испарителе, твердый остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 0,76 г (76 % от теоретического),  $T_{\text{пл}}$  215—217 °С.

Метод В (гетерофазный метод синтеза :  
нафтол-2 / водный раствор  $\text{FeCl}_3$ )

### Методика работы

*Исходные соединения*

Нафтол-2 1 г

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  3,8 г

В колбу Эрленмейера емкостью 50 мл помещают раствор 3,8 г  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в 20 мл дистиллированной воды и присыпают 1 г нафтола-2, тщательно измельченного в ступке. Образовавшуюся суспензию интенсивно перемешивают с помощью магнитной мешалки в течение 1 ч при 50 °С, затем охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают, трижды промывают дистиллированной водой ( $3 \times 10$  мл) и высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянной массы. Остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 0,95 г (95 % от теоретического),  $T_{\text{пл}}$  215—217 °С.

### Вопросы по методике синтеза

1. Проведение реакций в отсутствие растворителя.
2. Для чего в реакционную массу добавляют 10 %-ую HCl?
3. Применение MW-активации процесса в органическом синтезе.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

*Беккер Х.* Органикум : в 2 т. : пер. с нем. — 4-е изд. / Х. Беккер, Р. Беккерт, В. Бергер. — Москва : Мир, 2008. — Т. 1. — 504 с.; Т. 2. — 488 с. — ISBN 978-5-03-003806-3 (рус.), ISBN 5-527-31148-3 (нем.).

*Белобородов В. Л.* Органическая химия: Основной курс / В. Л. Белобородов, С. Э. Зурабян, А. П. Лузин, Н. А. Тюкавкина. — Москва : Дрофа, 2008. — 638 с. — ISBN 978-5-358-01369-8.

*Бунев А. С.* Химия гетероциклических соединений : лабораторный практикум / А. С. Бунев, В. Е. Стацюк. — Тольятти : Изд-во ТГУ, 2013. — 71 с. — ISBN 978-5-8259-0747-5.

*Грандберг И. И.* Органическая химия / И. И. Грандберг, Н. Л. Нам. — Москва : Издательство Юрайт, 2017. — 608 с. — ISBN 978-5-534-03713-5.

*Джилкрист Т.* Химия гетероциклических соединений : пер. с англ. — Москва : Мир, 1996. — 464 с. — ISBN 5-03-003103-0.

*Джоуль Дж.* Химия гетероциклических соединений : пер. с англ. / Дж. Джоуль, К. Миллс. — Москва : Мир, 2004. — 728 с. — ISBN 978-5-03-003461-4.

*Гитис С. С.* Практикум по органической химии. Органический синтез / С. С. Гитис, А. И. Глаз, А. И. Иванов. — Москва : Высшая школа, 1991. — 153 с. — ISBN 5-06-000668-9.

*Кери Ф.* Углубленный курс органической химии : пер. с англ. / Ф. Кери, Р. Сандберг. — Москва : Химия, 1981. — Кн. 1.

*Марч Дж.* Органическая химия : Углубленный курс для университетов и химических вузов : в 4 т. / Дж. Марч. — Москва : Мир, 1987—1988. — Т. 1. — 381 с.; Т. 2. — 504 с.; Т. 3. — 459 с.; Т. 4. — 468 с.

*Нейланд О. Я.* Органическая химия / О. Я. Нейланд. — Москва : Высшая школа, 1990. — 751 с. — ISBN 5-06-001471-1.

*Реутов О. А.* Органическая химия : в 4 ч. / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. — Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2012. — Т. 1. — 567 с.; Т. 2. — 623 с.; Т. 3. — 544 с.; Т. 4. — 726 с. — ISBN 5-94774-109-1.

*Рубцов М. В.* Синтетические химико-фармацевтические препараты : справочник / М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков. — Москва : Медицина, 1971. — 328 с.

*Сайкс П.* Механизмы реакций в органической химии : пер. с англ. / П. Сайкс. — Москва : Химия, 1991. — 448 с. — ISBN 5-7245-0191-0.

*Титце Л.* Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практике органической химии и научно-исследовательской лаборатории : пер. с нем. / Л. Титце, Т. Айхер. — Москва : Мир, 2004. — 704 с. — ISBN 5-03-003721-7.

*Травень В. Ф.* Органическая химия : в 3 т. — Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2013. — Т. 1. — 401 с.; Т. 2. — 517 с.; Т. 3. — 388 с. — ISBN 978-5-9963-0357-1.

*Шарп Дж.* Практикум по органической химии : пер. с англ. / Дж. Шарп, И. Госни, А. Роули. — Москва : Мир, 1993. — 240 с. — ISBN 5-03-002126-4.

*Юровская М. А.* Основы органической химии / М. А. Юровская, А. В. Куркин. — Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2012. — 236 с. — ISBN 978-5-9963-1134.

*Юровская М. А.* Химия ароматических гетероциклических соединений / М. А. Юровская. — Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2015. — 208 с. — ISBN 978-5-9963-0537-7.

*Яхонтов Л. Н.* Синтетические лекарственные средства / Л. Н. Яхонтов, Р. Г. Глушков. — Москва : Медицина, 1983. — 272 с.

Учебное издание

Уломский Евгений Нарциссович  
Носова Эмилия Владимировна  
Утепова Ирина Александровна  
Деев Сергей Леонидович  
Чупахин Олег Николаевич  
Русинов Владимир Леонидович

# ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Практикум

Заведующий редакцией *М. А. Овечкина*  
Редактор *Т. А. Федорова*  
Корректор *Т. А. Федорова*  
Компьютерная верстка *Г. Б. Головина*

Подписано в печать 25.12.2020. Формат 70×100/16.

Бумага офсетная. Цифровая печать.

Уч.-изд. л. 7,7. Усл. печ. л. 9,35. Тираж 100 экз. Заказ 319.

Издательство Уральского университета.

Редакционно-издательский отдел ИПЦ УрФУ

620083, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4.

Тел.: +7 (343) 389-94-79, 350-43-28

E-mail: [gio.marina.ovechkina@mail.ru](mailto:gio.marina.ovechkina@mail.ru)

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ

620083, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4.

Тел.: +7 (343) 358-93-06, 350-58-20, 350-90-13

Факс +7 (343) 358-93-06

<http://print.urfu.ru>

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК



