

Тесты кафедры анатомии человека МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Министерство образования Республики Беларусь
Белорусский государственный университет
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра органической химии
Контрольная работа
на тему Элиминирование по Коупу. Механизм и применение в органическом синтезе

Выполнила:
Курак Дарья Петровна
Руководитель:
Шевчук Тимур Аркадьевич
Минск 2015
Содержание

Введение

1. Элиминирование по Коупу. Механизм реакции
2. Применение в органическом синтезе

Заключение

Список использованной литературы

Введение

Реакции органических веществ можно формально разделить на четыре основных типа: замещения, присоединения, отщепления (элиминирования) и перегруппировки (изомеризации). Реакции, в результате которых из молекулы исходного соединения образуются молекулы нескольких новых веществ, называются реакциями отщепления или элиминирования. Существует три типа реакций элиминирования: б -, в - и г -элиминирование. Реакции элиминирования конкурируют с реакциями нуклеофильного замещения, так как могут протекать по двум механизмам E1 и E2.

Целью работы является изучение механизма и особенности реакции элиминирования по Коупу.

Задачи:

1. изучить механизмы реакций элиминирования;
 2. изучить особенность реакции элиминирования по Коупу;
 3. провести анализ литературы о применении реакции в органическом синтезе.
1. Элиминирование по Коупу. Механизм реакции

Элиминирование -- это отщепление двух атомов или групп атомов от соседних

атомов углерода с образованием между ними связи. Атомы углерода при элиминировании переходят из sp^3 в sp^2 гибридное состояние. Исходными веществами могут служить представители разных классов органических соединений. Реакция элиминирования по Коупу представляет собой окисление третичных аминов с образованием оксидов третичных аминов $R_3N^{+}-O^{-}$ и их дальнейшее термическое разложение. Расщепление аминоксидов приводит к образованию алкена и гидроксилamina. Третичные амины гладко окисляются до оксидов аминов при применении пероксида водорода или пероксикарбоновых кислот [1].

Общая схема реакции:

Обычно в реакцию вводят смесь амина и окисляющего агента и аминоксид не выделяют [2]. Реакция идет в мягких условиях, поэтому побочные реакции незначительны, а образующиеся олефины обычно не перегруппировываются, так что реакция служит удобным методом получения многих олефинов.

При нагревании оксида амина, который содержит отщепляемый β -водородный атом, он разлагается на алкен и производное гидроксилamina. Расщепление N-оксида обычно происходит при 150-200°C в водно-спиртовой среде, но можно провести и при комнатной температуре в безводной смеси ДМСО или ТГФ [3].

Так, при нагревании N,N-диметилциклогексилметанаминоксида с количественным выходом получают метиленициклогексан [4] N,N-Диметилциклогексилметанаминоксид. Смесь N,N-диметилциклогексилметанамина (49 г; 0,35 моль), метанола (45 мл) и 30%-го пероксида водорода (120 г; 1,05 моль) выдерживают 36 ч при комнатной температуре. Избыток пероксида водорода удаляют добавлением незначительного количества коллоидальной платины. Осадок отфильтровывают. Продукт выделяют упариванием растворителя. Выход 49,5 г (90%).

Метиленициклогексан. N,N-Диметилциклогексилметанаминоксид (50 г, 0,32 моль) нагревают в вакууме (10 мм рт.ст.) при 150°C в течении 2 ч. Добавляют воду, слой алкена отделяют. Продукт выделяют перегонкой, т.кип. 101°C (740 мм рт.ст.). Выход 30,2 г (98%).:

По механизму термолит оксидов аминов аналогичен термолиту сложных эфиров. Он протекает как внутримолекулярный процесс E2, в котором атом кислорода оксида выступает в роли основания, отщепляющего атом водорода от β -углеродного атома в синхронном переходном состоянии [1].

В соответствии с этим реакция протекает стереоспецифично как син-элиминирование.

Если в молекуле оксида амина содержатся два разных β -водородных атома, распределение продуктов нередко можно предсказать на основании статического анализа. Аминоксидная группировка реагирует предпочтительнее с более доступным атомом водорода, и преимущественно образуется менее замещенный алкен. Таким образом, для простых алкенов, реакция подчиняется правилу Гофмана [6]. Кроме того, если могут образоваться и цис-, и транс-алкен, преобладает обычно транс-изомер. Следующий пример поясняет эти условия:

Однако существует синтетически полезное исключение из общего правила

образование менее замещенного алкена - реакция элиминирования субстратов, которые содержат в-фенильную группу, или в общем случае, электронакцепторную группировку в -положении [6].

По сравнению с алкилзамещенными производными фенильная группа увеличивает скорость реакции примерно в 100 раз. Фенил и другие электронакцепторные группы снижают электронную плотность углерод - водородной связи, что повышает СН-кислотность, тем самым стабилизируют переходное состояние [6].

В тех случаях, когда молекула (например, N-оксиды бензиламинов) не содержит атомов водорода при в-углеродном атоме реализуется перегруппировка Мейзенгеймера, происходящая путем [1,2]-сдвига.

Реакция элиминирования по Коупу представляет собой согласованный процесс, протекающий через циклическое переходное состояние.

Механизм:

Представление о том, что этот тип элиминирования осуществляется через циклический активированный комплекс (пятичленное переходное состояние), подтверждается стереохимией данного процесса. Такой тип приводящего в основном к одному геометрическому изомеру алкена (цис или транс) [2]. Например, пиролиз трео-изомера диметил-(3-фенил-2-бутил)аминоксида дает главным образом цис-2-фенил-2-бутен, в то время как из эритро-изомера образуется преимущественно транс-алкен.

Такая специфичность объясняется согласованным циклическим переходным состоянием, при котором в-водородный атом и аминный остаток отщепляются с одной и той же стороны двойной связи. Пять атомов, наиболее важных для возникновения переходного состояния (Н--Св--Сл--N--O), лежат в одной плоскости активированного комплекса. Это один из примеров цис- или син-элиминирования, известного под названием элиминирование по Коупу.

Однако этим методом не удастся провести раскрытие шестичленных азотсодержащих гетероциклов (пиперидинов), хотя пятичленные циклы (пирролидин) и циклы от 7- до 10-членных подвергаются раскрытию и продукт реакции является ненасыщенный гидроксилламин. [7] Скорость реакции повышается с увеличением размера л- и в-заместителей [5] .

Большинство имеющихся данных указывает на то, что переходное состояние должно быть плоским [8]. Отклонения от планарности, здесь не обнаружены: именно поэтому шестичленные азотсодержащие гетероциклические соединения не вступают в реакцию [2].

Ещё одна интересная особенность этой реакции является влияние растворителя на скорость реакции. При переходе от протонных к апротонным растворителям скорость может быть увеличена в миллион раз. В апротонных растворителях уменьшение полярности значительно увеличивает скорость реакции. Причиной относительного замедления скорости реакции в протонных растворителях является возникновение водородных связей между аминоксидом и растворителем. Кроме того, полностью сольватированный аминоксид в протонном растворителе, например в метаноле, будет более энергетически выгодным, чем менее полярный

гидроксиламин, который может сместить равновесие в пользу обратной реакции [9]. Примеров протекания реакции расщепления по Коупу в случае соединений, в которых атом азота в N-оксиде связан с гетероциклическим фрагментом известно мало, так как в этом случае часто имеются существенные стерические препятствия протеканию такой реакции. Одним из них является окисления перекисью водорода в смеси уксусная кислота уксусный ангидрид продуктов [2+2]-циклоприсоединения сульфенов к енаминам -- 3-замещенных тиетан-1,1-диоксидов, и дальнейший термолиз образующихся N-оксидов. Реакцию окисления 3-(N-морфолино)-3-R-тиетан-1,1-диоксидов с получением соответствующих N-оксидов проводят по следующей методике: к раствору 3-(N-морфолино)-3-R-тиетан-1,1-диоксида (0,04 моль) в 30 мл ледяной уксусной кислоты и 30 мл уксусного ангидрида, охлажденному до 5°C, прибавляют по каплям при перемешивании 10 г раствора 30% перекиси водорода. Реакционную смесь перемешивают в течение 8 часов при 5°C и осторожно нейтрализуют концентрированным раствором гидроксида натрия, не допуская повышения температуры. Продукт экстрагируют из раствора хлористым метиленом (2 порции по 50 мл), затем растворитель упаривают при пониженном давлении и комнатной температуре. Полученный остаток промывают охлажденным гексаном и сушат в эксикаторе. Все полученные N-оксиды не имеют четкой температуры плавления и разлагаются в температурном диапазоне 70-90°C.

Термолиз синтезированных N-оксидов проводят путем нагрева навесок в защищенных от влаги условиях при 70-90°C в течение 3 часов. Полученный остаток промывают 5%-ной соляной кислотой для удаления морфолин-4-ола, затем водой, отфильтровывают и перекристаллизовывают. Получают белые кристаллы соответствующих 3-R-тиет-1,1-диоксидов. [11].

Обнаружено, что первоначально образующиеся в результате этой реакции соответствующие N-оксиды являются термически нестабильными и при нагревании разлагаются в температурном диапазоне 70-90°C с выделением морфолин-4-ола и 3-замещенных тиет-1,1-диоксидов [11].

Где R = Me; t-Bu; Ph; p-Cl-Ph.

Несмотря на наличие определенных стерических затруднений (четырёхчленное тиетановое кольцо является довольно «жестким» структурным фрагментом), термолиз синтезированных N-оксидов протекает в температурном диапазоне 70-90°C достаточно легко и в результате с хорошими выходами образуются соответствующие 3-R-тиет-1,1-диоксиды -- весьма интересные в синтетическом плане соединения, дальнейшие реакции которых находят применение в области молекулярного дизайна серосодержащих гетероциклов.

Реакция многостадийна. На первой стадии -- превращение молекулы из исходного состояния (ИС) в промежуточный продукт (ПП) через переходное состояние ПС1 происходит перенос водородного атома от б-углеродного атома на кислородный атом N-оксида. Эта стадия является скоростью лимитирующей. Образующийся ПП весьма неустойчив и легко распадается через ПС2. Конечным продуктом такого распада является комплекс с водородной связью (КВС) [11].

Водородная связь в КВС образуется между водородным атомом гидроксильной

группы морфолин-4-ола и кислородным атомом сульфогруппы соответствующего тиет-1,1-диоксида в процессе превращения ПС2 в КВС: окисление амин
элиминирование органический

Особенностью ПС1 является то, что оно не является строго плоским [11]. Причиной этого, очевидно, служат имеющиеся стерические препятствия точной ориентации атомов.

В целом, с точки зрения термодинамики, процесс элиминирования по Коупу является энергетически выгодным -- реакция является экзотермической.

2. Применение в органическом синтезе

Реакции элиминирования применяют для получения ненасыщенных соединений, циклов, радикалов и др.

Поскольку пиролиз окисей третичных аминов протекает с высокими выходами, элиминирование по Коупу является удобным и доступным методом синтеза алкенов. Одно из преимуществ этого метода синтеза алкенов состоит в том, что он позволяет получить двойную связь в условиях, которые не приводят к изомеризации или сопряжению с уже существующей двойной связью.

Благодаря стереоселективности и отсутствию перегруппировок реакцию Коупа часто используют для получения транс-циклоалкенов, содержащих более восьми атомов углерода в цикле, а также для получения экзометиленциклоалканов [3]: Полученный этим способом метиленциклогексан не содержит даже малейшей примеси изомерного 1-метилциклогексена.

Такое элиминирование является одним из наиболее эффективных методов получения гидроксилламинов, суть которого состоит в выделение летучего олефина из оксида амина при нагревании.

Реакцию элиминирования по Коупу можно использовать для определения структуры некоторых сложных азотсодержащих соединений. Соединение, которое может быть первичным, вторичным или третичным амином, превращается в оксид четвертичного амина при обработке избытком иодистого метила и окиси серебра. Число метильных групп, связывающихся с атомом азота, зависит от класса амина; первичный амин связывает три метильные группы, вторичные - две, а третичные - лишь одну. Этот процесс известен под названием исчерпывающего метилирования аминов [7].

Заключение

Элиминирование по Коупу -- это реакция разложения N-оксидов третичных аминов, в алкильных заместителях которых присутствует атом водорода в в-положении к N-оксидному азоту с образованием алкенов. Реакция представляет собой согласованный процесс, подчиняющийся закономерностям механизма E2, протекающий через плоское циклическое пятичленное переходное состояние.

Особенностью реакции является высокая чувствительность к природе растворителя: в апротонных растворителях скорость реакции увеличивается вследствие уменьшения полярности вещества. На скорость реакции также влияет размер л- и в-заместителей.

Обязательным условием протекания элиминирования по Коупу является наличие в системе и стерическая доступность атома водорода у углеродного атома алкильного заместителя относительно атома азота. В ином случае, реализуется перегруппировка Мейзенгеймера, происходящая путем [1, 2]-сдвига.

Исключением из общих принципов реакции является элиминирование соединений, содержащих электронакцепторную группировку. Шестичленные азотсодержащие гетероциклические соединения вообще не вступают в реакцию.

Реакции элиминирования используются при синтезе ненасыщенных соединений: менее замещенных алкенов, циклоалкенов с преимущественным выходом транс-изомеров, экзометиленциклоалканов, а также для определения структуры некоторых сложных азотсодержащих соединений. Преимуществом этого способа синтезов является малая вероятность протекания побочных реакций, а, следовательно, небольшой процент примесей; отсутствие перегруппировок; стереоселективность.

Список использованной литературы

- 1) Травень, В.Ф. Органическая химия: Учебник для вузов: В 2т. Т.1 / В.Ф. Травень.-- М.:ИКЦ «Академкнига», 2004. --727 с.
- 2) Марч, Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов: В 4-х т. Т. 4. Пер. с англ.--М.: Мир, 1987.-- 459 с.
- 3) Реутов, О.А. Органическая химия. Ч.2: Учебник./О.А. Реутов, А.Л. Курц, К.П. Бутин. -- М.: Изд-во МГУ, 1999. --560 с.
- 4) Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, p.612 (1963); Vol. 39, p.40 (1959).
- 5) J.Zavada, M.Pankova, M.Svoboda Collect. Czech. Chem. Commun., 38, 2102. 1973.
- 6) Morrison R., Boyd R. Organic Chemistry.--Boston: Allyn and Bacon, Inc, 1970.
- 7) Arthur C. Cope, Engelbert Ciganek. Methylenecyclohexane and n, n-dimethylhydroxylamine hydrochloride. Organic Syntheses, Coll. Vol. 39, p.40.1959.
- 8) O. Acevedo, W. L. Jorgensen, J. Am. Chem. Soc., 101, 6141. 2006.
- 9) Arthur C. Cope, Norman A. LeBel. Amine Oxides. VII. The Thermal Decomposition of the N-Oxides of N-Methylazacycloalkanes. J. Am. Chem. Soc.1960.
- 10) Лящук С.Н. Исследование реакций окисления некоторых 3-(N-морфолино)-3-R-тиетан- 1,1-диоксидов и термолиза образующихся продуктов / С.Н. Лящук, Т.Ф. Дорошенко // Наукові праці ДонНТУ. Серія: Хімія і хімічна технологія. -- 2008.-- Вип.11(137)....