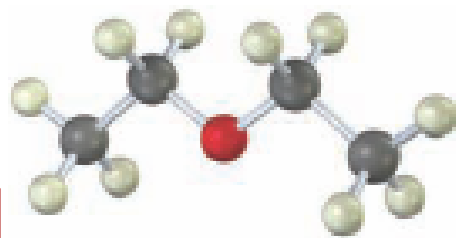


***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**

16. Етери и циклени етери, тип „корона”, епоксиди. Структура и изомерия. Получаване, синтез на Уилямсон, епоксиди от вицинални халохидрини, окисление на етилен. Химични свойства на етери – разкъсване в кисела среда, пероксиди. Оксониеви соли и реакциите им в  $S_N1$ ,  $S_N2$  и  $E1$ . Химични свойства на епоксиди – нуклеофилно отваряне на пръстена, с Гринярови реагенти. Пероксиди и епоксиди в биохимични трансформации.



диетилов етер

Етерите притежават групировката  $R-O-R'$  и както алкохолите може да се разглеждат като производни от вода, с два въглеродородни остатъка. Те може да са алкил, арил или винил, а кислородният атом може да е в отворена верига или в пръстен.

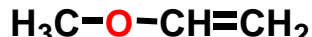
# Класификация

Етери

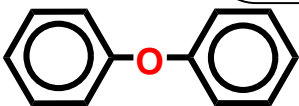
ациклени (прости)

циклени

диалкилови диарилови алкилалкенилови алкиларилови



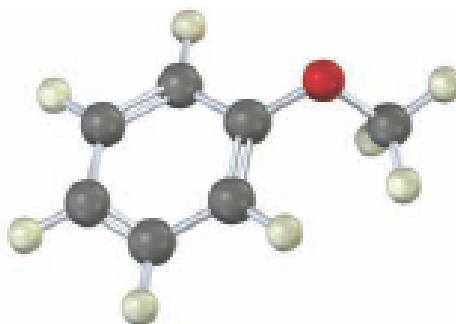
винилметолов етер метилфенилов етер  
(метоксиетен) (метоксибензен)



диметолов етер дифенилов етер  
(метоксиметан) (феноксибензен)

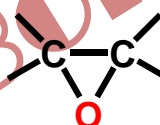
симетрични

несиметрични



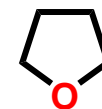
анизол

оксирани  
(епоксиди)

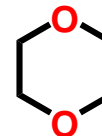


етиленоксид  
(епоксиетен)

с по-големи  
пръстени и  
различен брой  
О-атоми



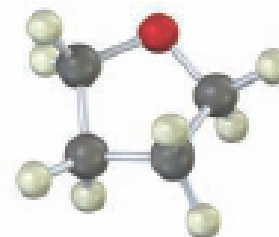
тетрахидрофуран



1,4-диоксан



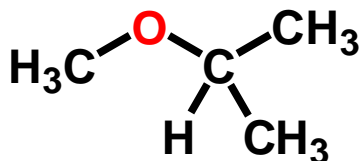
макроциклени  
полиетери



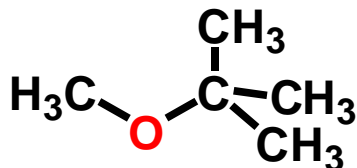
THF

## Номенклатура:

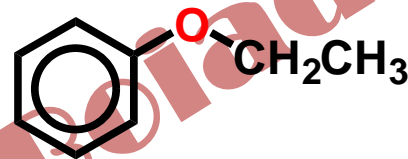
✓ За по-просто построени етери се посочват наименованията на въглеводородните остатъци по азбучен ред и се добавя думата “етер”.



изопропилметилов етер



метил-*трет*-бутилов етер (MTBE)



етилфенилов етер

✓ Когато присъстват други, по-старши функционални групи, етерната част е заместител, който общо се нарича **алкокси (арилокси) група** и се наименува с представка корена на името на въглеводорода, следван от -окси.

RO— алкокси група

ArO— арилокси група

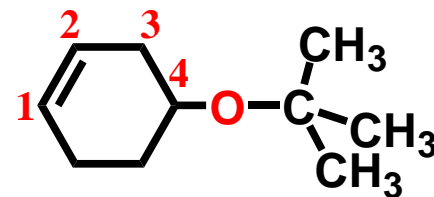
R = CH<sub>3</sub> метокси

R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> етокси

Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> фенокси



*p*-диметоксибензен



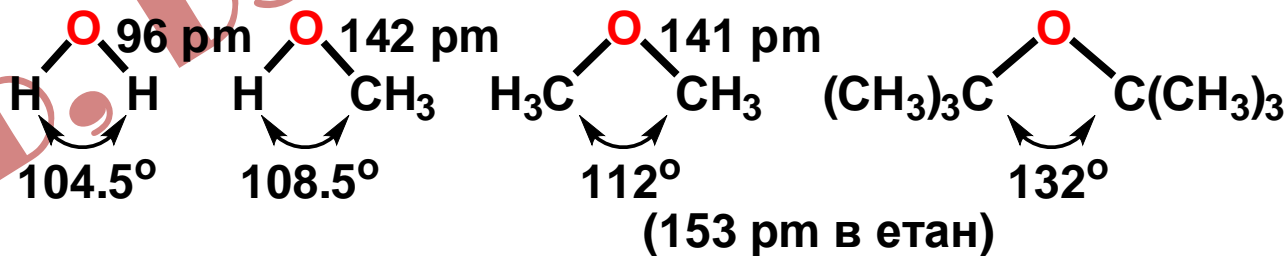
*трет*-бутокси-1-циклохексен

Наименованията образувани по втория начин са по **заместителна номенклатура**, която се прилага за съединения с много по-сложен строеж; за по-просто построените етери се предпочита **функционална номенклатура**.

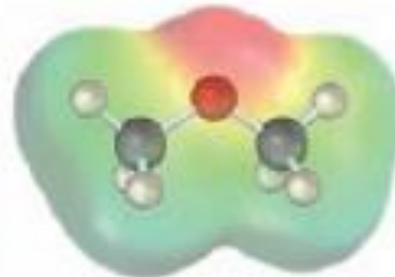
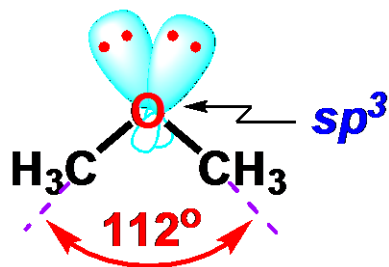
	Заместителна	Радикало-функционална
$\text{CH}_3\text{OCH}_3$	метоксиметан	диметилов етер
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	етоксиетан	диетилов етер
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	1-метоксибутан	бутилметилов етер
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_3$	етоксибензен	етилфенилов етер
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_5$	феноксибензен	дифенилов етер

### Структура и изомерия

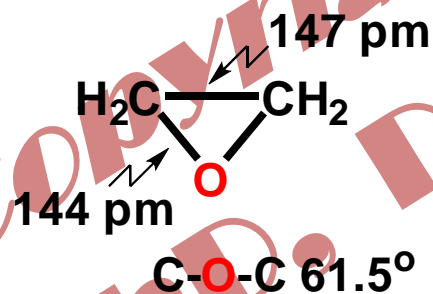
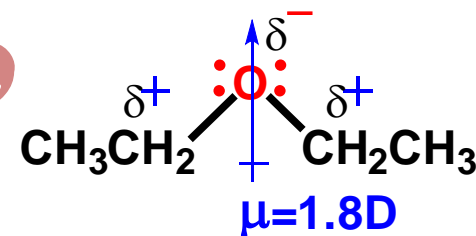
Кислородът в етерите е  $sp^3$  хибридизиран. Геометрията е почти същата както на водата. Валентният ъгъл е приблизително тетраедричен,  $112^\circ$  в диметиловия етер.



(В други източници се допуска  $sp^2$  хибридизация на O, с две различни свободни електронни двойки (на хибридна и на нехибридирана, перпендикулярна орбитала.)

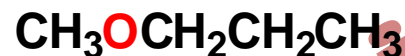


Етерите притежават диполен момент, от сумиране на локалните диполи по поляризираните C–O връзки.



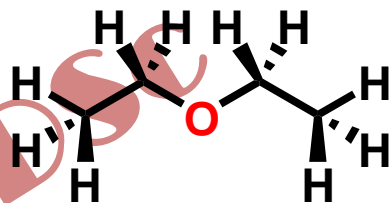
Орбиталният молекулен модел на оксираните е подобен на циклопропана. В плоския пръстен има значително ъглово напрежение.

Старото понятие “метамерия” е отхвърлено и не се употребява повече. Погрешна е: <https://bg.wikipedia.org/wiki/Изомерия>

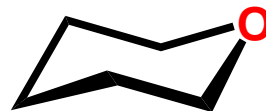


Метилпропиловият етер е обикновен структурен (конституционен) изомер на диетиловия етер – различни по структура вериги са свързани с O атом.

В етерите е възможна **конформационна изомерия** поради сравнително свободно въртене около O–C връзките. То може да се затрудни от близки обемисти групи или от включване на етерния фрагмент в циклична структура с ограничена мобилност.

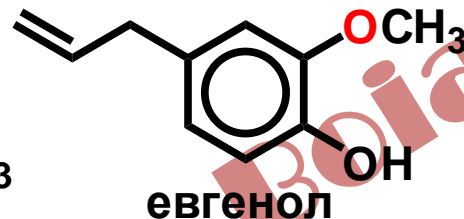
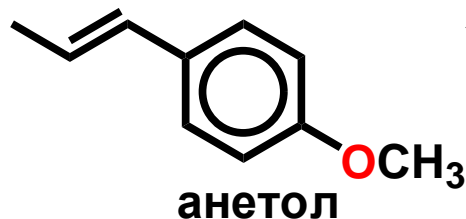


всички скосени  
анти конформация

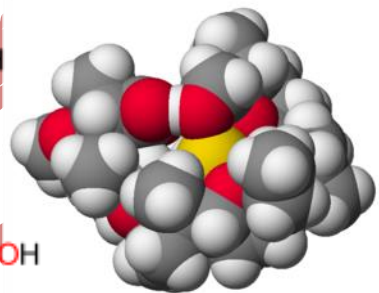
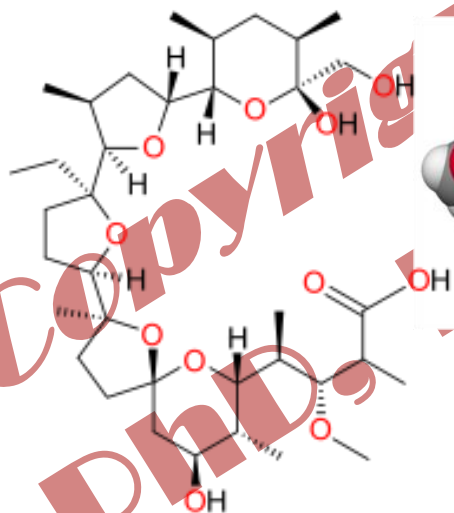
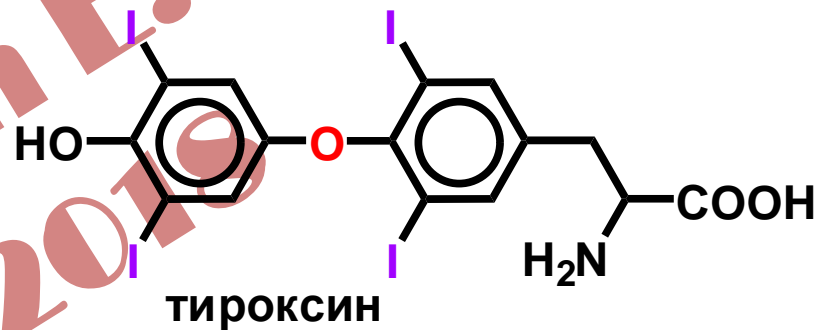


тетрахидропиран  
стол

Редица етери са биосинтетични продукти в живата природа. Съставки в етерични масла са анетол (в анасоново масло) и евгенол (в карамфилово масло).



Диарилетер е тироксин, T4 – хормон на щитовидната жлеза, който регулира метаболизма (на въглехидрати, синтез на протеини, растеж на кости).



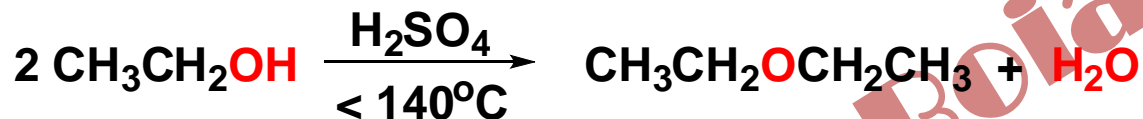
моненсин·Na<sup>+</sup>  
комплекс

Моненсин А е полиетерен антибиотик използван в храна на едри преживни животни.

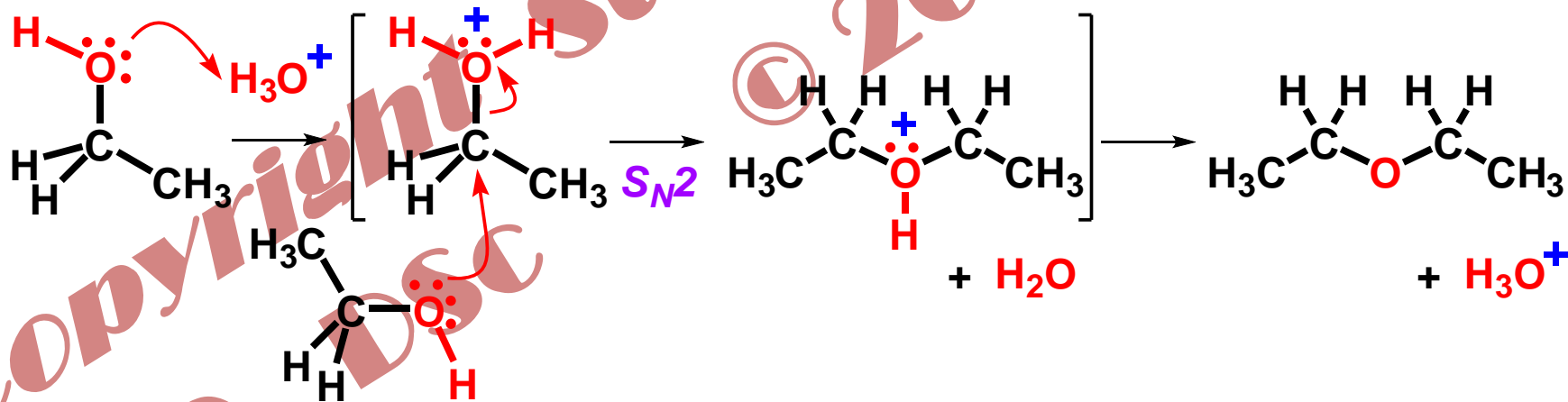


## Синтез на етери: синтез на Уилямсон, епоксиди от вицинални халохидрини, окисление на етилен

### ➤ Междумолекулна дехидратация на алкохоли.

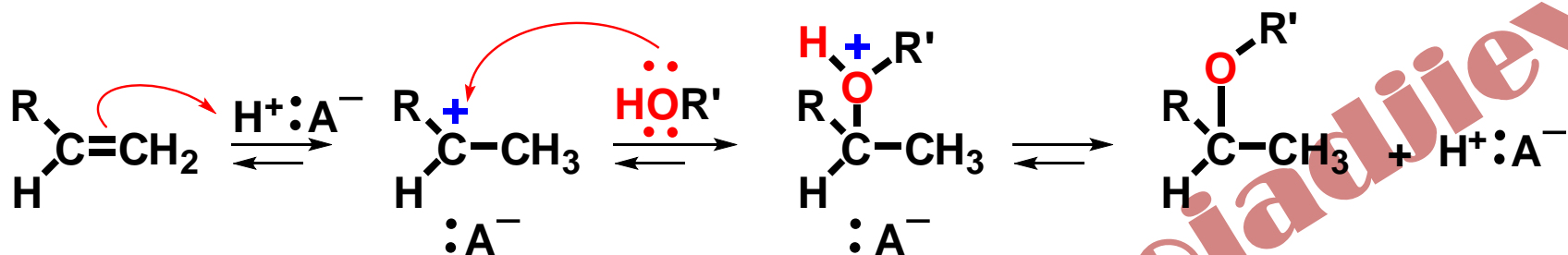


Индустриален метод за получаване на диетилов етер; при сравнително ниска температура за да се потисне елиминиране. Механизмът е бимолекулно нуклеофилно заместване на хидроксилна група след протонирането и .



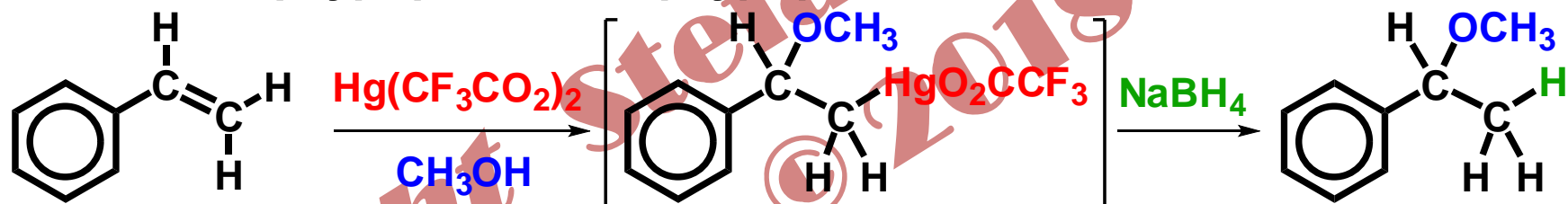
Ограничен до първични алкохоли защото 2° и 3° се дехидратират вътрешномолекулно по E1 до алкени.

## ➤ Присъединяване на алкохоли към алкени



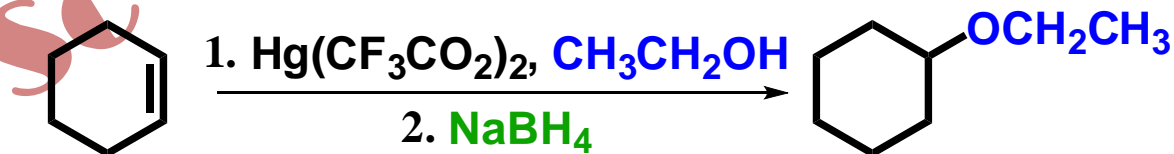
Електрофилно присъединяване с киселинна катализа.

Етери се синтезират също от алкени чрез алкоксимеркуриране-демеркуриране.



стирен живачен трифлуороацетат

1-метокси-1-фенилетан 97%



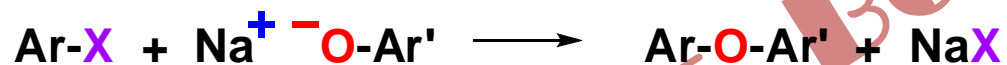
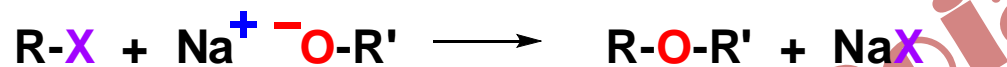
циклохексен

етилциклохексиллов етер 100%

Продуктът е по Марковников.

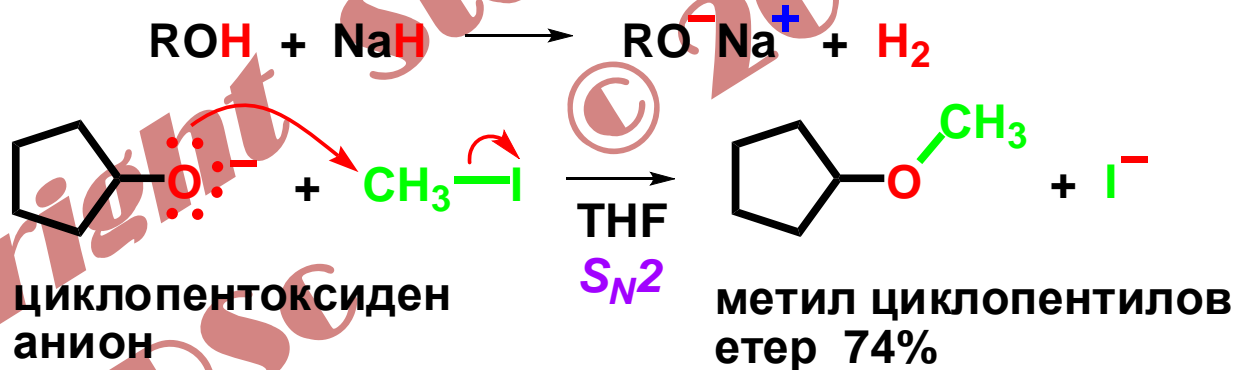
## ➤ Синтез на Уилямсън

От алкоксид или ареноксид и халогенопроизводно или тозилат се получава етер.



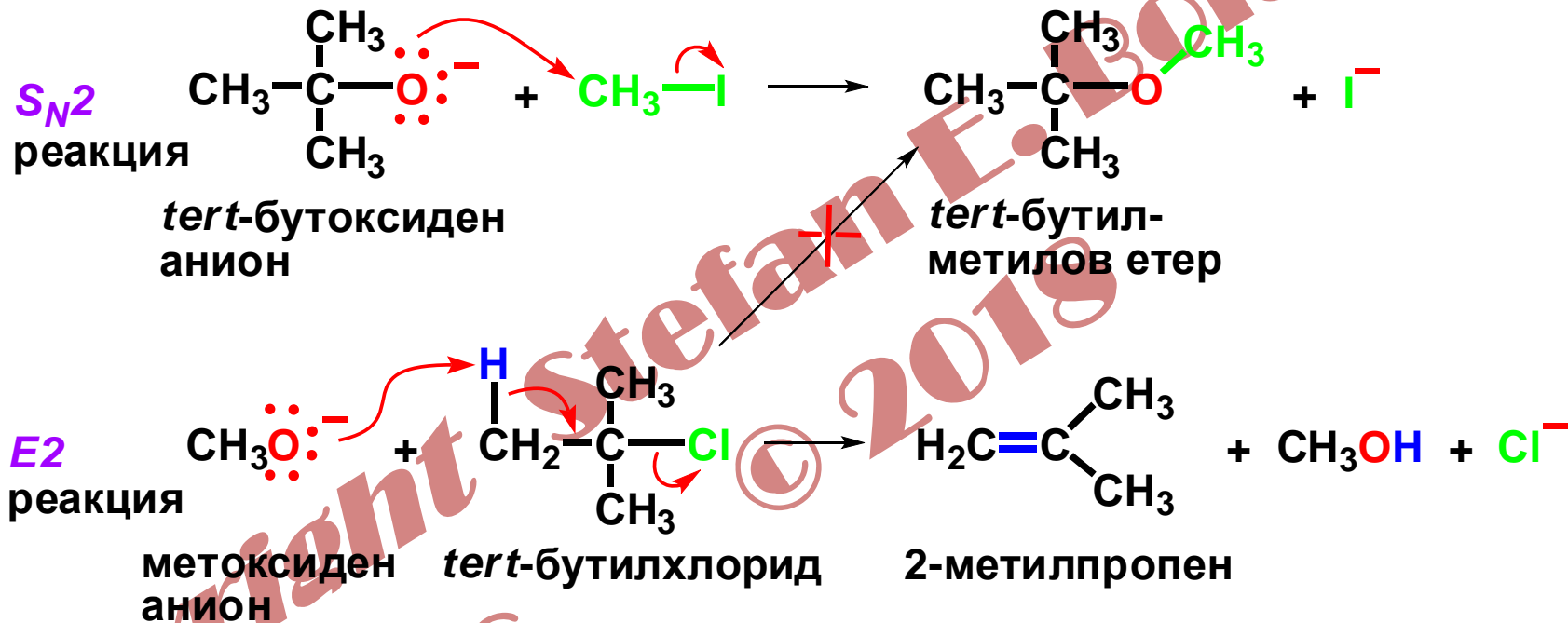
X = халоген

Алкоксидът се генерира лесно от алкохол и Na или NaH.



Синтезите на Уилямсън протичат по типичен  $S_N2$  механизъм.

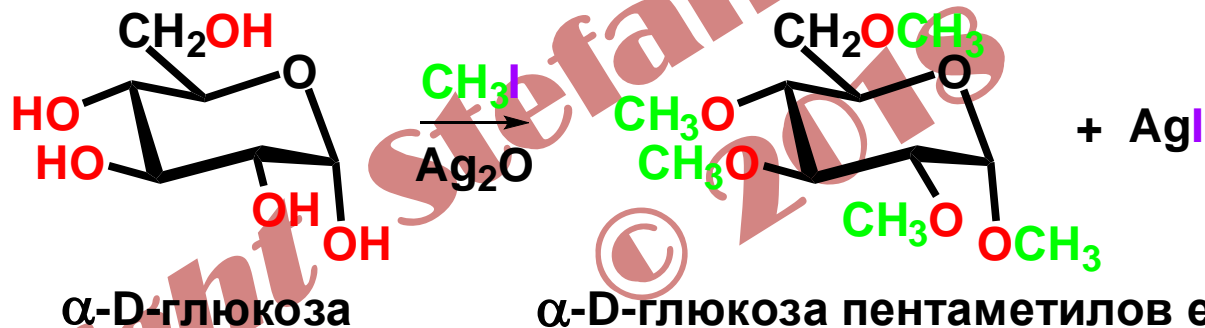
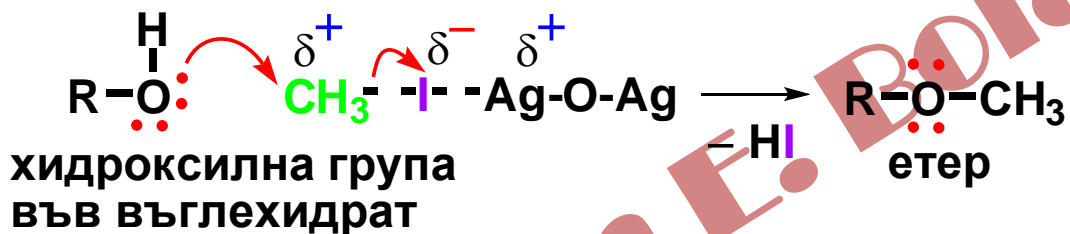
Първичните халогениди и тозилати реагират най-успешно в синтеси на Уилямсън, но с вторични и третични може да стане конкурентно  $E2$  елиминиране. Синтезът е улеснен в реда  $Cl < Br < I$ . Когато е необходим несиметричен етер се избира по-запречен алкоксид и първичен йодид, например:



Обратният избор не води до *трет*-бутилметил етер.

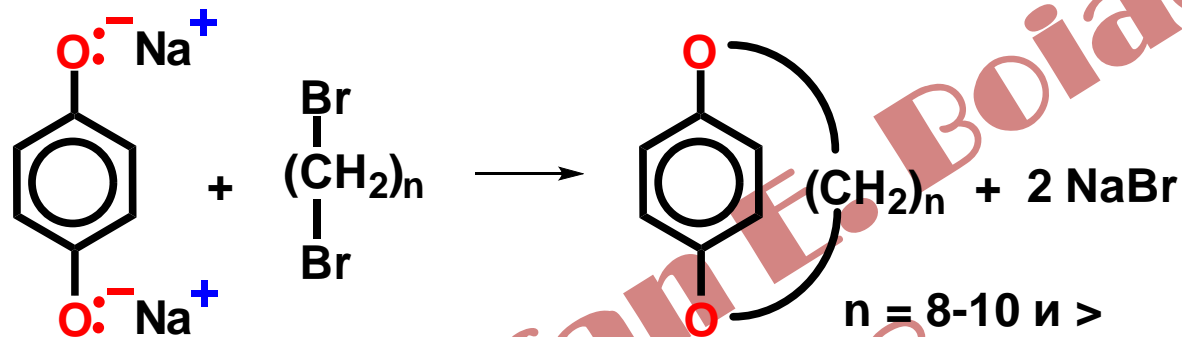
Арилхалогенидите са малко реакционноспособни в реакция на Уилямсън поради малката подвижност на халогена.

Една вариация в условията на синтеза на Уилямсън включва  $\text{Ag}_2\text{O}$  като мека база, която поляризира допълнително  $\text{C}-\text{I}$  връзката и улавя йодида като неразтворим  $\text{AgI}$ . Реакцията е полезна в химията на въглехидратите.

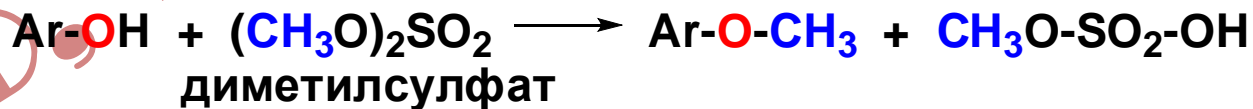
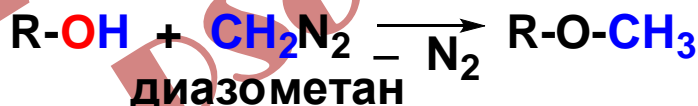


$\alpha\text{-D-глюкоза пентаметилов етер}$   
 (метил 2,3,4,6-тетра- $\text{O}$ -метил- $\alpha\text{-D-глюкопиранозид}$ )

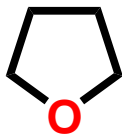
Чрез същата реакция е възможен синтез на макроциклени етери от дихалогенопроизводни и диалкоксиди. Трябва да се прилага подходящо (голямо) разреждане за да се избегне получаване на линейни олигомери.



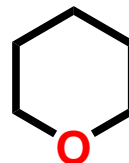
Метилеви етери се синтезират сравнително лесно с използване на  $\text{CH}_2\text{N}_2$  или  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$ . И двата реагента са изключително силни алкилиращи агенти и са канцерогенни, но диазометанът е опасен за здравето и с острата си токсичност.



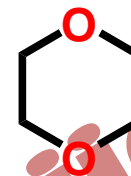
Някои прости  
циклични етери са:



тетрахидрофуран



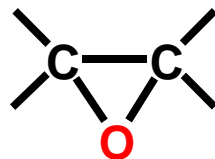
тетрахидропиран



1,4-диоксан

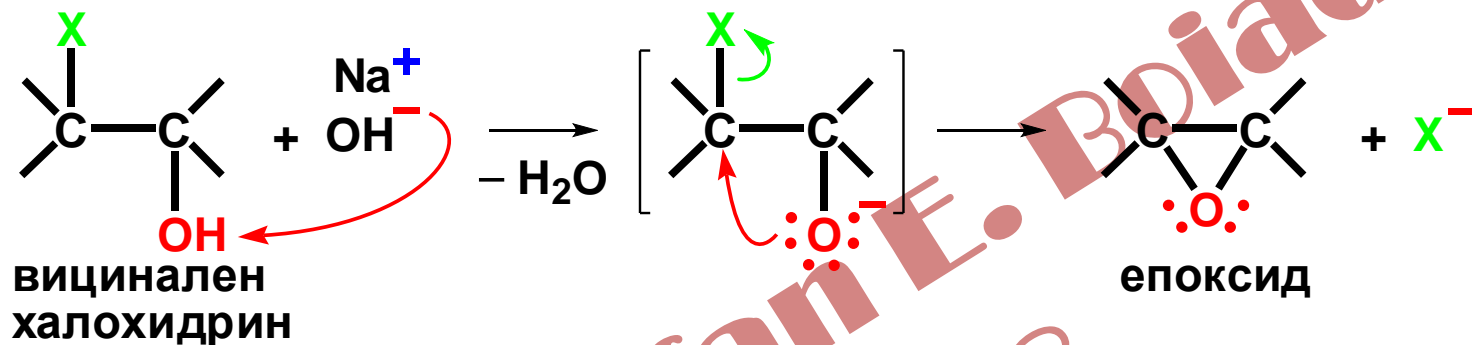
Тетрахидрофуран (THF) и 1,4-диоксан се синтезират чрез киселинно-катализирано дехидратиране (както синтеза на  $\text{Et}_2\text{O}$ ), съответно, на 1,4-бутандиол и на диетиленгликол ( $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ). Последният се синтезира от частична хидролиза на етилен оксид. Тетрахидропиранът се получава от хидриране на дихидропиран, който се синтезира от THF производно.

Най-малкият цикличен етер, етилен оксид или оксиран, има особено значение в синтеза и индустрията поради високата си и разнообразна химична реактивност. Груповото наименование на циклен, тричленен етер е епоксид (старо) или оксиран.

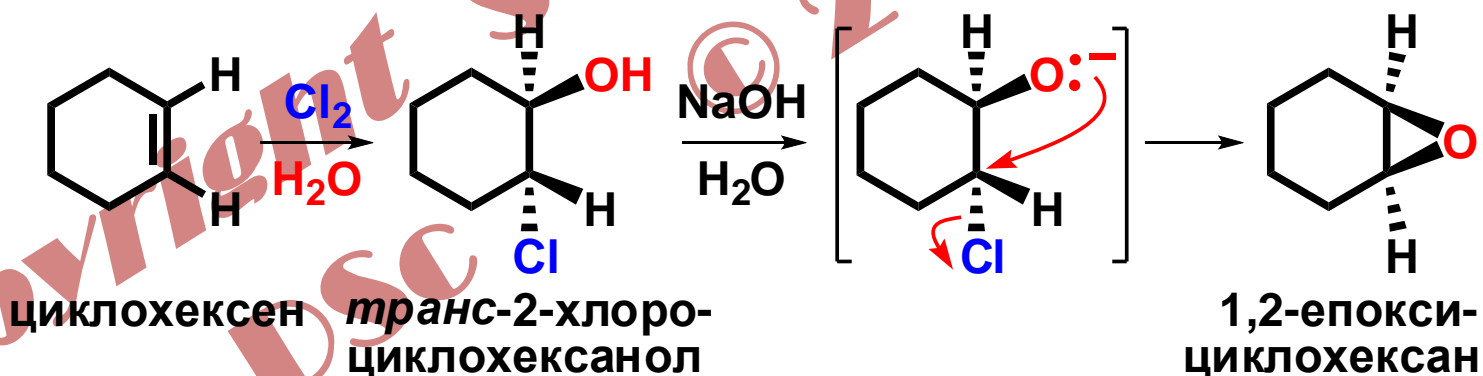


епоксид

Оксирани се получават от вицинални халохидрини (получавани от присъединяване на  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{X}_2$  към  $\text{C}=\text{C}$ ) чрез реакция с основа. Тя е нуклеофил и методът е вид вътрешномолекулен Уилямсонов синтез.

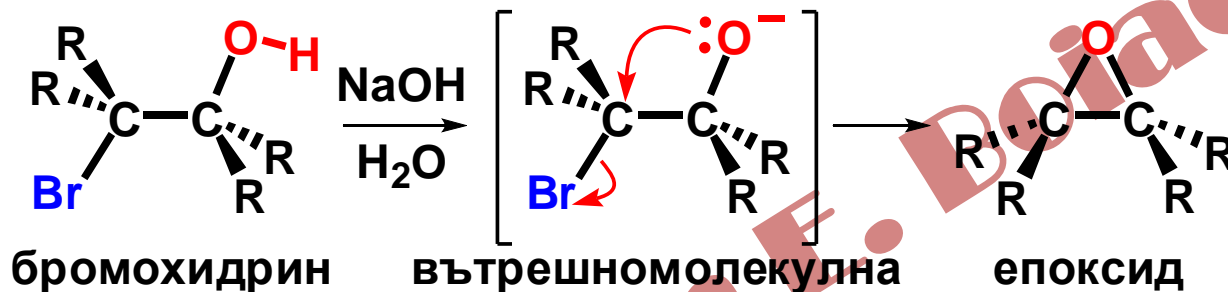


Приложение:





В тази реакция нуклеофилният алкосиден йон и електрофилният алкилхалогенид се намират в една и съща молекула:



$S_N2$

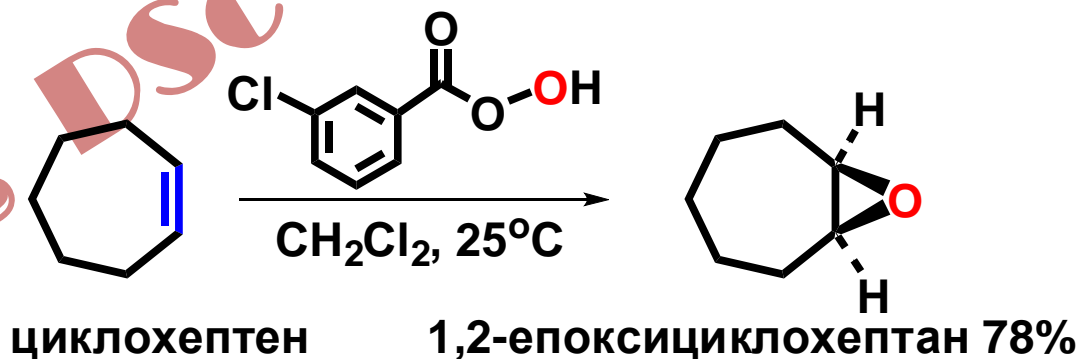
Copyright  
PhD, DSC

Stefan E. Bojadiev  
© 2018

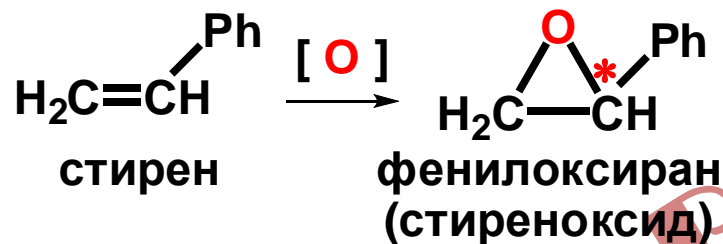
Производството на **етиленоксид** годишно е > 20 млн тона, което говори за използването му в голям мащаб в промишления синтез. Главен и икономичен метод за получаването на етиленоксид е окисление на етилен с въздух и сребърен катализатор.



Епоксиди се синтезират лабораторно чрез окисление на алкени с пероксикиселина – типично с *m*-хлоропербензоена киселина (*m*-CPBA, реакция на Прилежаев).



Стиреноксид се синтезира промишлено главно през вицинален хлорохидрин, но лабораторно може да се получи с окислителя *m*-CPBA.



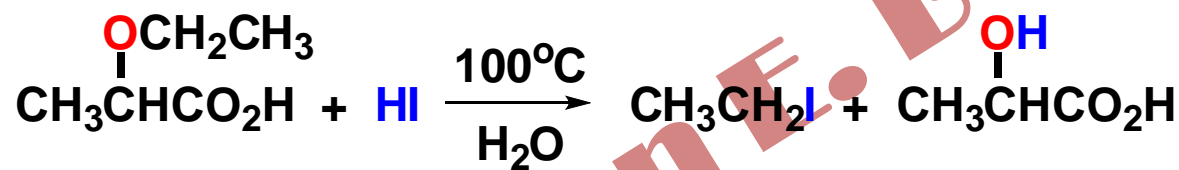
Трансферът на кислороден атом от *m*-CPBA се осъществява:



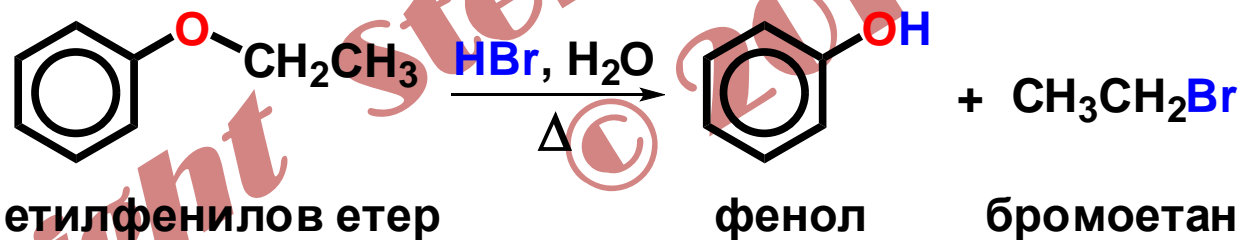
## Химични свойства на етери

### Разкъсване на етерна връзка в кисела среда

Етерната връзка е устойчива спрямо много реагенти и затова алкохоли се защитават като етери. Снемането на защитата обикновено става с **HI** или **HBr**, но **HCl** не разкъсва етерна връзка.

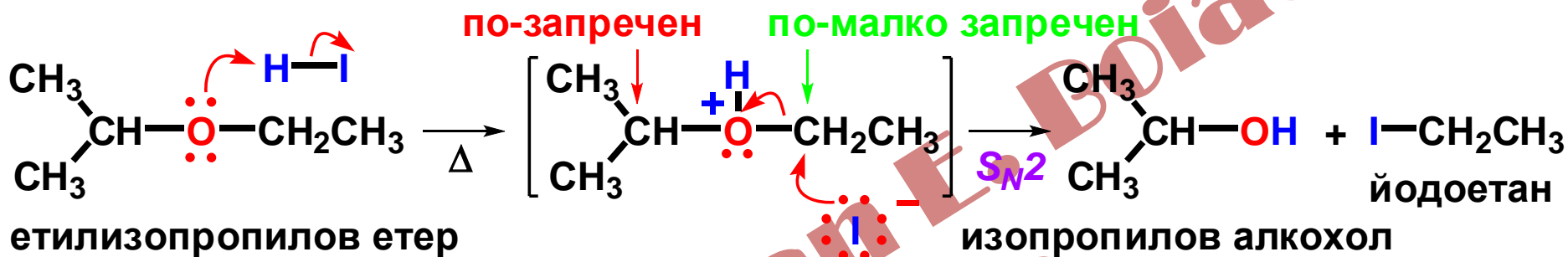


2-етоксипропанова к-на    йодоетан    млечна к-на

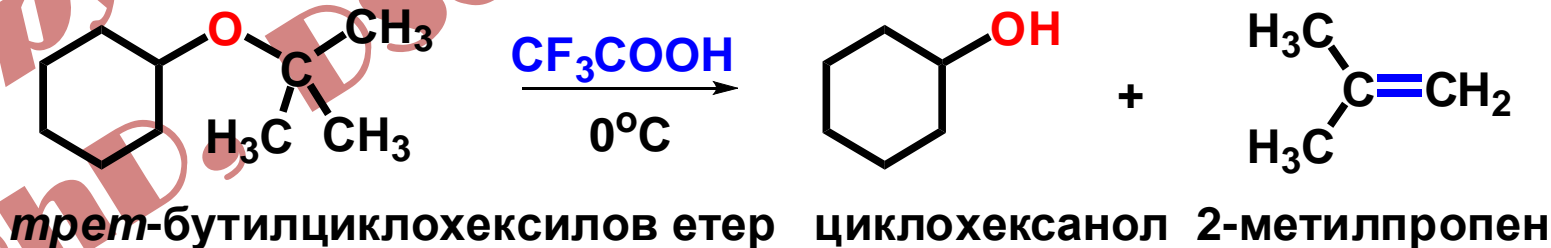


Киселинното разкъсване е типично нуклефилно заместване по  $S_N1$  или  $S_N2$  механизъм, в зависимост от структурата на субстрата.

Етери с 1° и 2° алкилови групи реагират по  $S_N2$  механизъм, в който  $I^-$  или  $Br^-$  атакува протонирания кислороден атом от по-малко запречената страна. В примера, не се формира изопропилийодид и етанол.

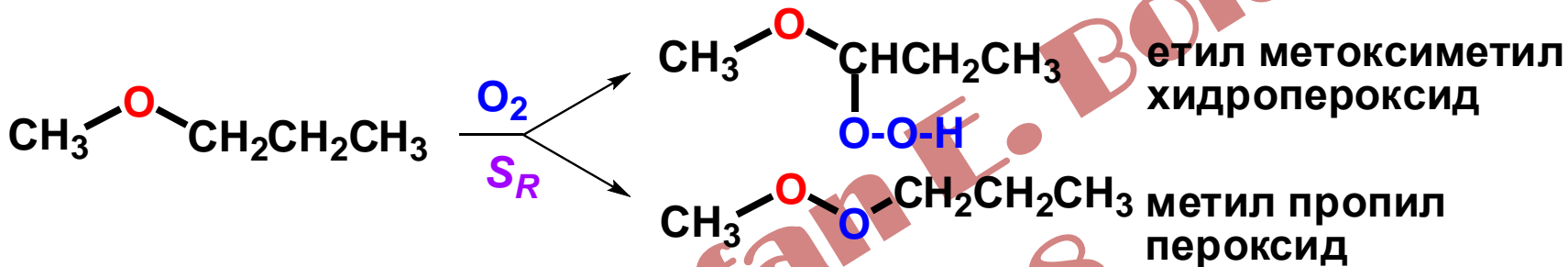


Етери с 3°, бензилови или алилови групи се разкъсват по  $S_N1$  или  $E1$  механизъм, защото се образуват по-стабилни карбениеви йони. Например, разкъсване на *трет*-бутилов етер по  $E1$  се провежда при ниска температура. Подобна реакция се прилага в лабораторния синтез на пептиди (**Вос** група).



## Окисление, формиране на пероксиди

Етерите (особено нискомолекулните) се окисляват от въздуха по радикалови реакции до **хидропероксиди, R-O-OH**, и **пероксиди, R-O-O-R'**.

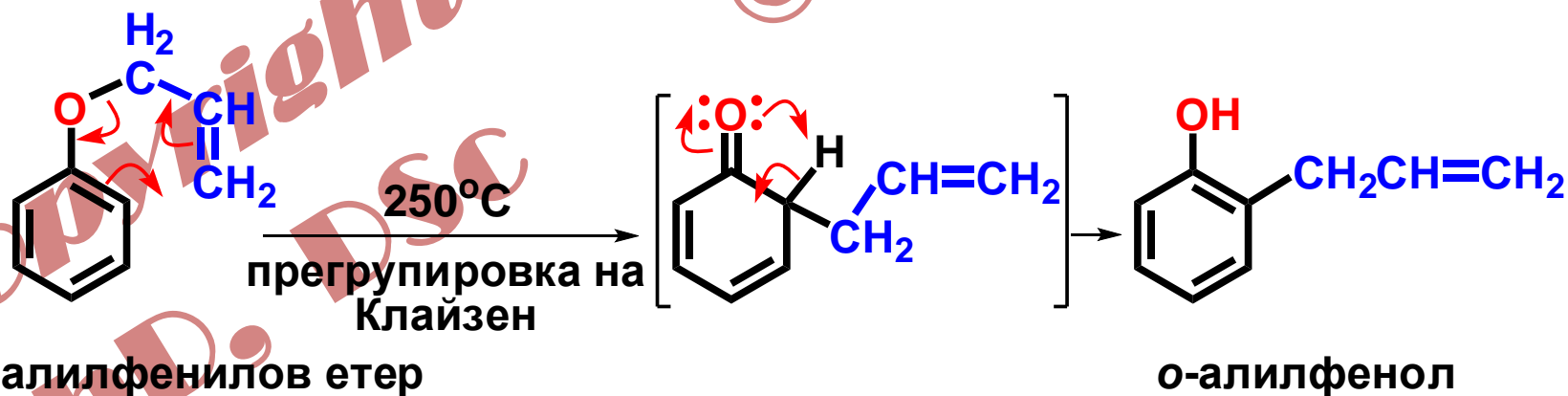
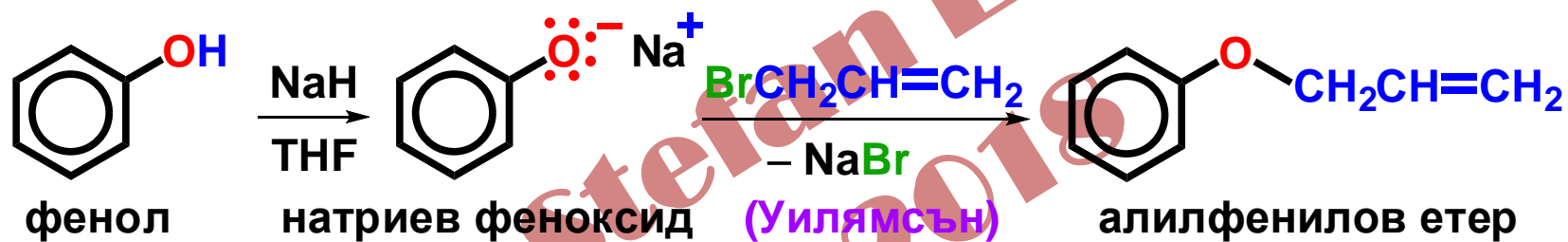


Образуването на пероксиди е опасно защото те са избухливи съединения. Особено опасно е образуването на **пероксиди в стар диетилов етер** (обикновен лабораторен разтворител), след дестилация до сухо. В търговския  $\text{Et}_2\text{O}$  се добавя антиокислител.

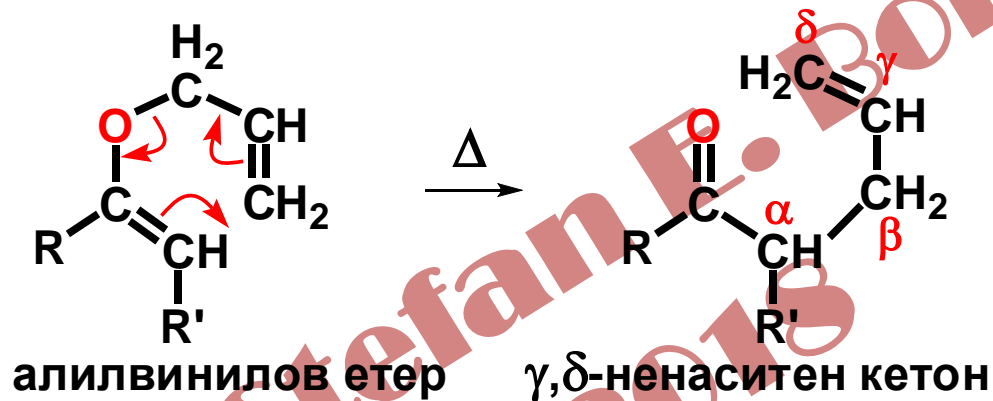
Етерите са устойчиви в алкална среда. Те не проявяват киселинни свойства.

## Прегрупировка на Клайзен

Тя е специфична реакция за алилфенилов етер и алиларилови етери. Извършва се по съгласуван механизъм с термично активиране.



Подобна прегрупировка претърпяват алилвиниловите етери до т.н.  $\gamma,\delta$ -ненаситен алдехид или кетон.



Copyright  
PhD, DSC

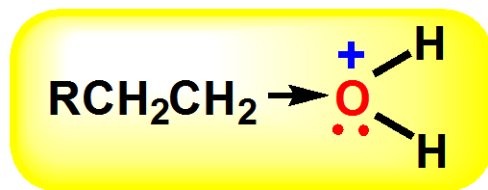


Stefan E. Boiadjiev  
© 2013

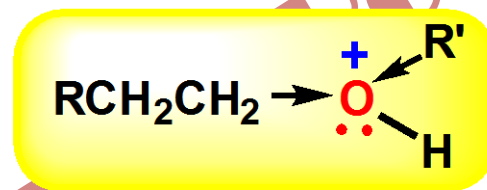


## Оксониеви соли, техни реакции по $S_N1$ , $S_N2$ и $E1$ механизъм

Както вече бе разгледано в Тема 15, алкохолите образуват оксониеви соли след протониране. Оксониеви соли формират и етерите в кисела среда. Най-често киселината е HI или HBr.



оксониева сол

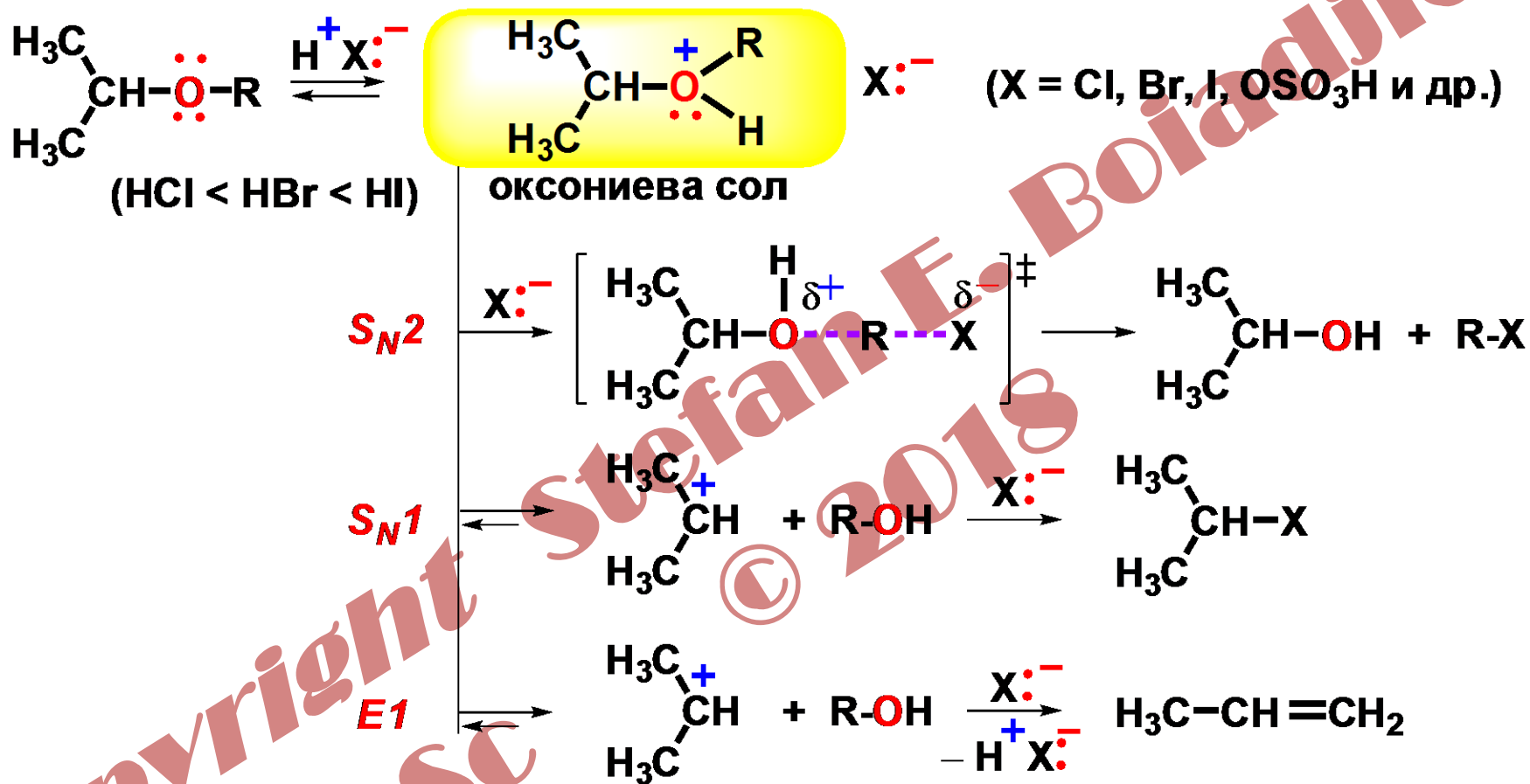


оксониева сол

Оксониевите соли от етери с първични и (донякъде) вторични алкилови групи реагират в  $S_N2$  заместителна реакция до алкохоли (разкъсване на етера). Оксониевите соли с третична и вторична алкилова група реагират по  $S_N1$  механизъм до алкилхалогенид или в елиминирание по  $E1$  до алкен.

Важно е да се запомни, че етерна връзка се разкъсва в кисела среда най-лесно от страната на първичния алкилов остатък, R.

# Трансформации на оксониеви соли в резюме:

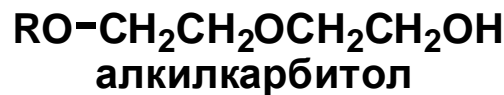
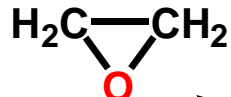
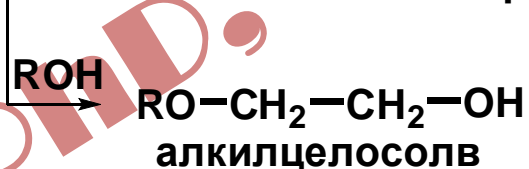
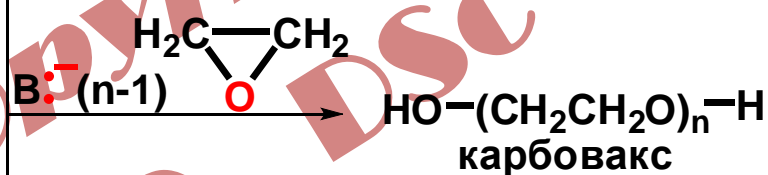
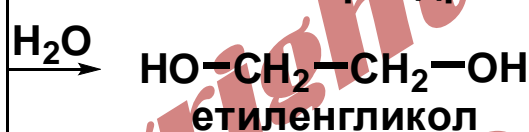
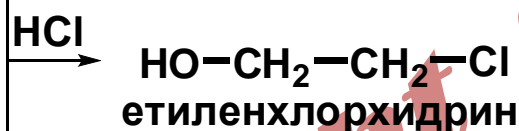
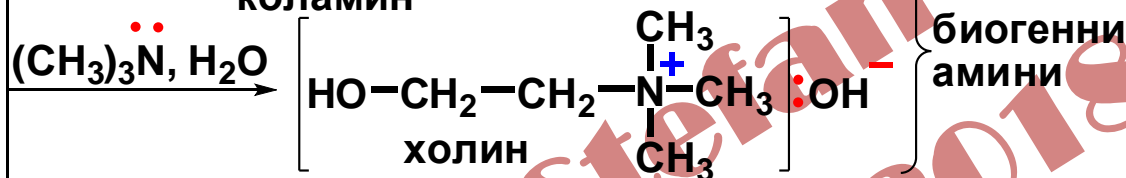
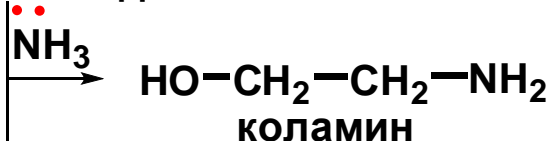


Copyright © 2019 Stefan F. Bojadzhev, PhD, DSC

## Химични свойства на епоксиди

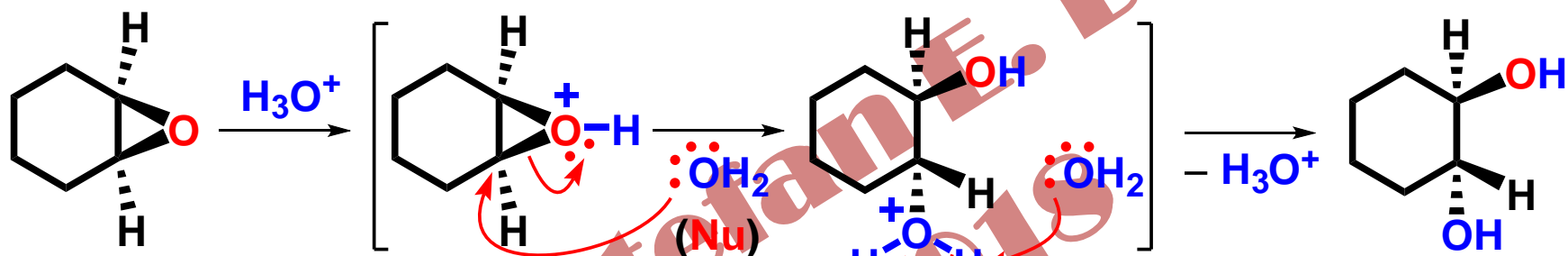
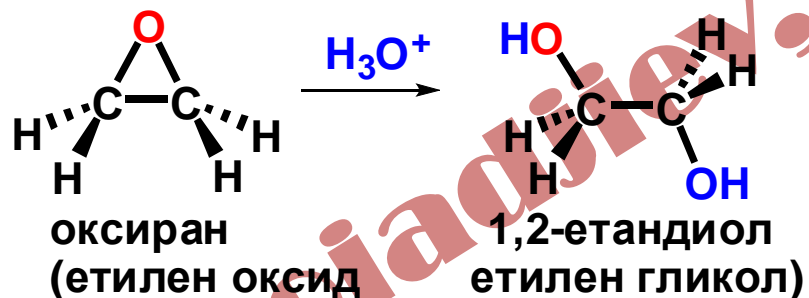
### Нуклеофилно отваряне на пръстена

Тричленният оксиранов пръстен е много напрегнат и лесно се отваря с редица нуклеофилни реагенти. Примери с етиленоксид:



В зависимост от условията са възможни:

✓ **Киселинно-катализирано  
отваряне на оксиранов пръстен**

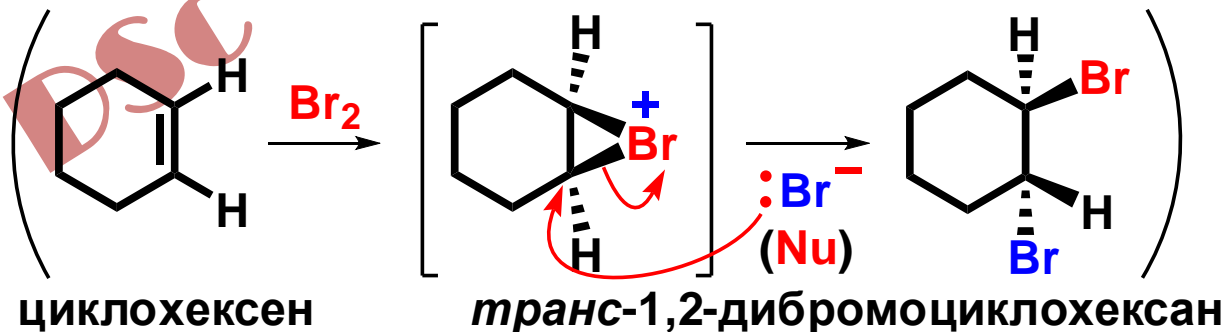


1,2-епоксициклохексан

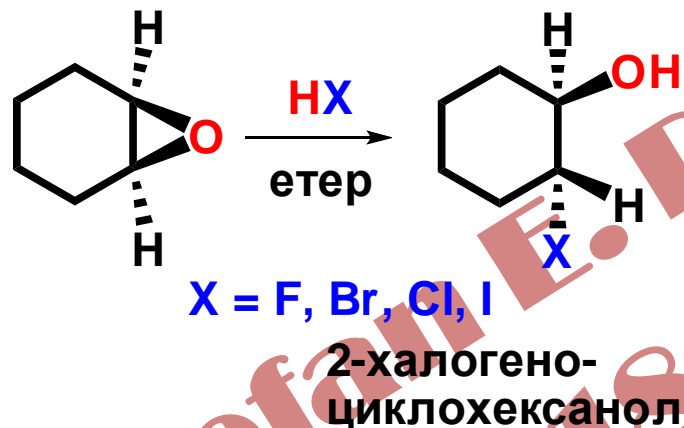
транс-1,2-циклохександиол 86%

Епоксидният пръстен се разкъсва до 1,2-диол (вицинален диол) във водна киселина. Механизмът е  $\text{S}_{\text{N}}2$  с киселинна катализа.

Подобие на  
преходното  
състояние с:



Ако киселинният реагент не съдържа вода (напр. HBr газ разтворен в сух етер), епоксидът се превръща в *транс*-халохидрин.

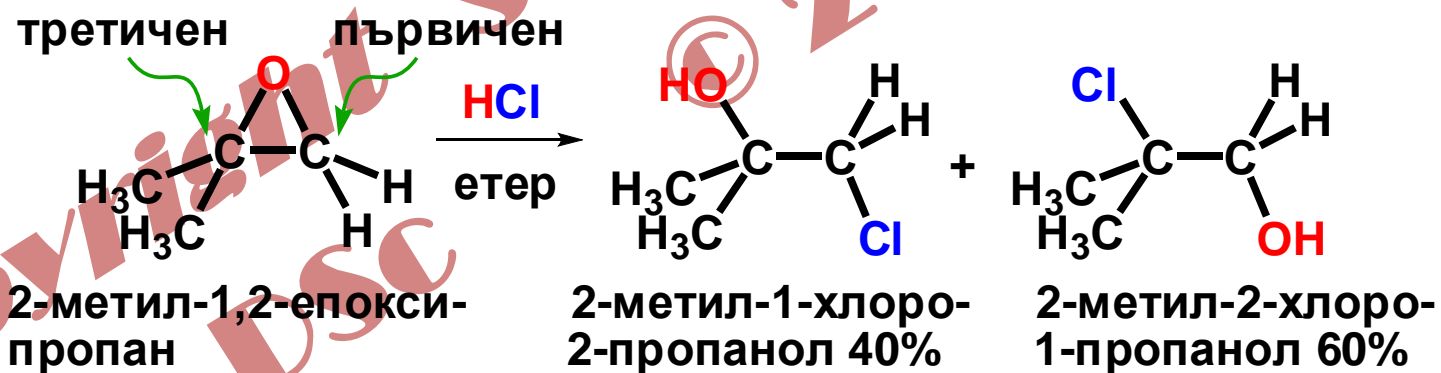
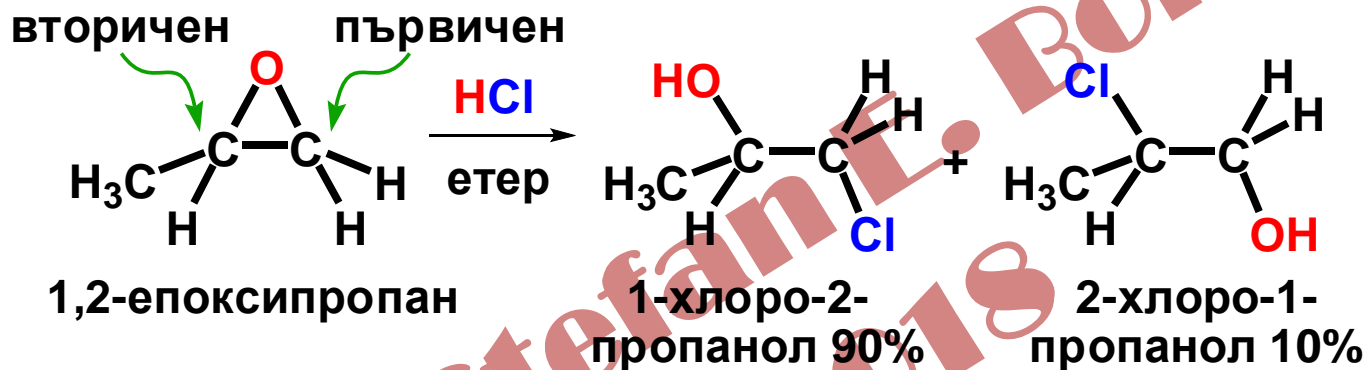


Copyright  
PhD, DSC

Stefan E. Boiadjiev,  
© 2018

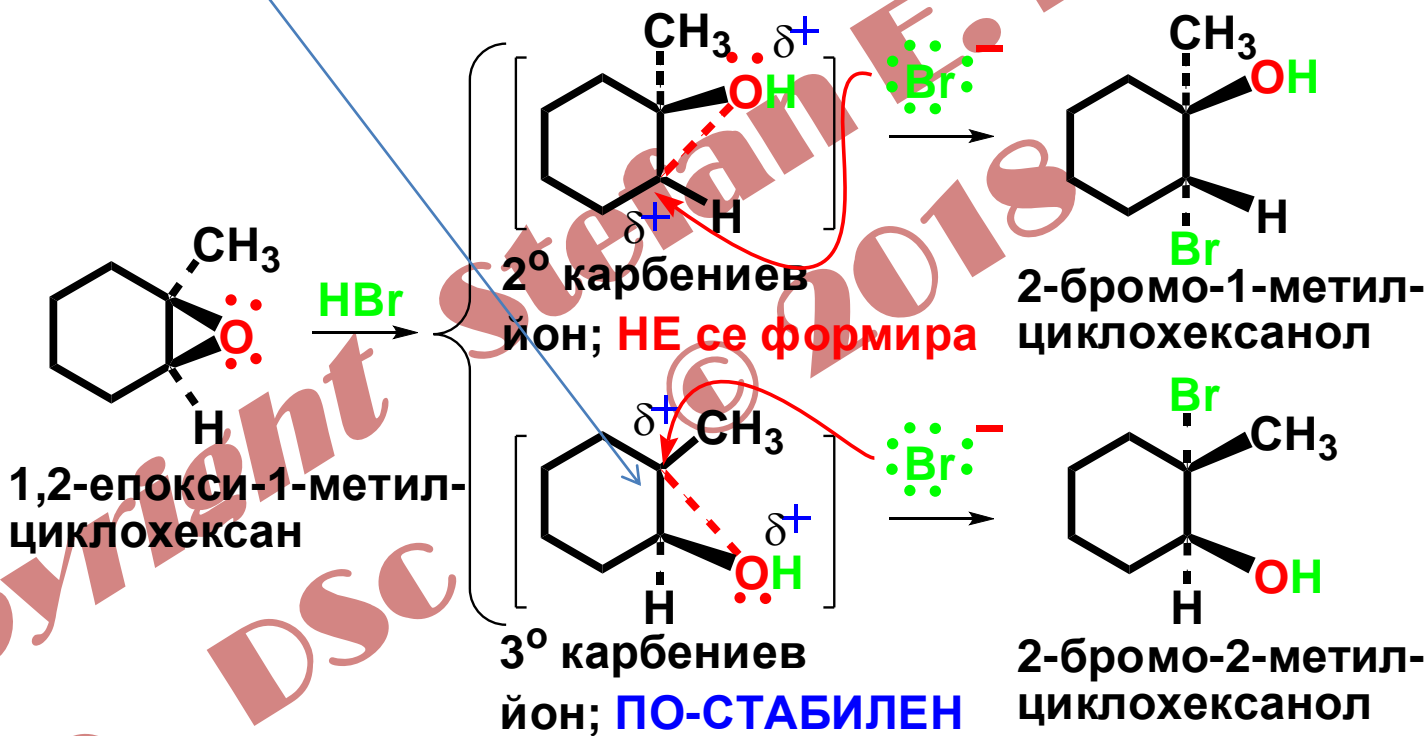
## Региоселективност

Когато единият от С атомите в оксирана е първичен, а другият – вторичен, нуклеофилът атакува по-малко запречения първичен С. Това не се случва, обаче, когато вторият С атом е третичен – той се атакува предпочетено от нуклеофила.



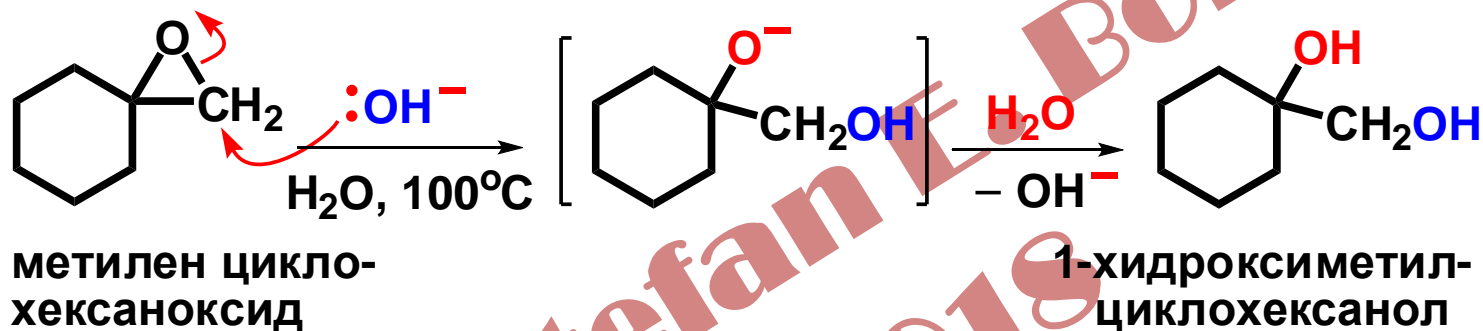
Обяснението не е елементарно защото механизмът не е чисто  $S_N2$ , нито  $S_N1$ .

Явно е, че преходното състояние на киселинно-катализираното отваряне на епоксид има подобна на  $S_N2$  геометрия, но също и изразен  $S_N1$  карбокатионен характер. Тъй като положителният заряд в протонирания епоксид е споделен по-пълно с по-заместения C, атаката на  $Br^-$  е върху по-запречения въглерод в пръстена.

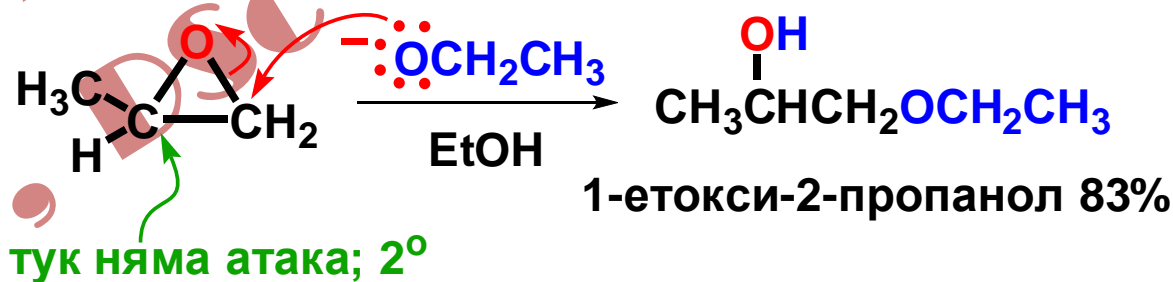


✓ Катализирано от основа отваряне на оксиранов пръстен

За разлика от други етери, оксираните се отварят и с основа и с нуклеофили (силни бази). Въпреки че, етерният кислород е лоша напускаща група в  $S_N2$ , пръстенното напрежение е причина за реакцията с основи, например хидроксиден анион.

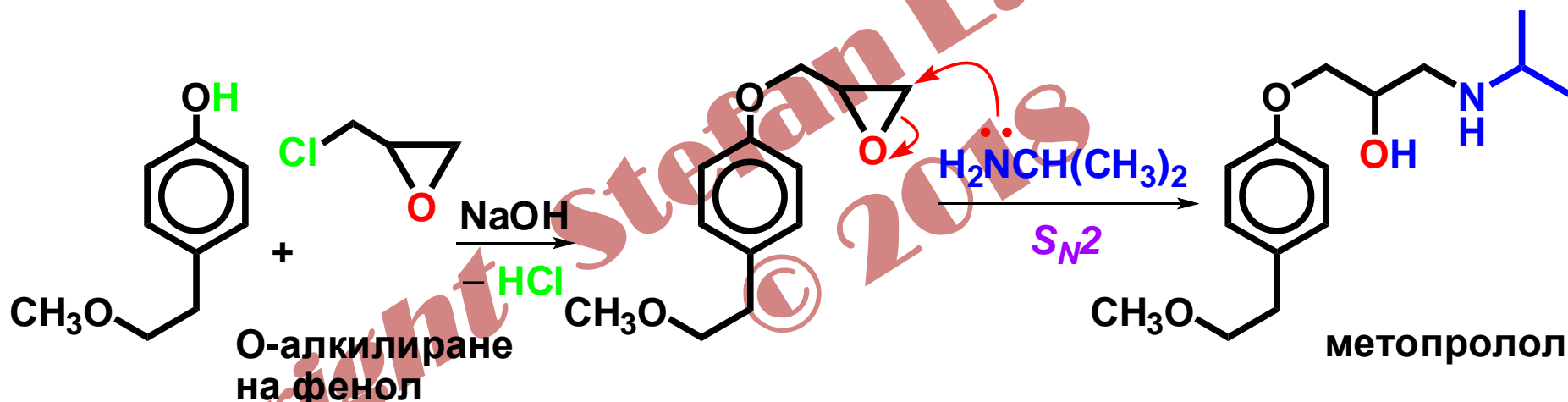


Това е типична  $S_N2$  реакция, в която нуклеофилът атакува по-малко стерично запрещения C от пръстена. В примера, отварянето му става изключително както е показано.



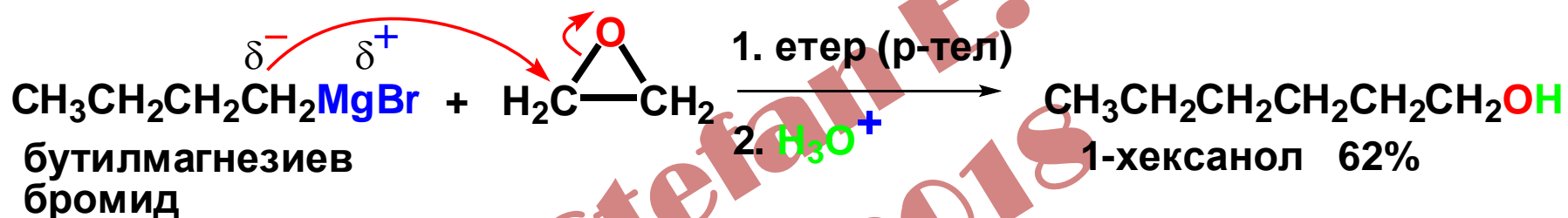


Високата реакционна способност на оксирановия пръстен се използва широко в органичния синтез, включително във фармацевтичната промишленост. Пример за реакция на един амин като нуклеофил в реакция с оксиран е синтезът на **метопролол** –  $\beta$ -блокър, прилаган за лечение на хипертония, миокарден инфаркт и аритмия.



## ✓ Реакции на епоксиди с Гринярови реагенти

Подобно нуклеофилно отваряне на тричленния пръстен се случва когато Гриняров реagens, със своята карбанионна част, взаимодейства с епоксид. Често се използва самият етиленоксид, с който въглеродородната верига в Гриняровия реагент се удължава с  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

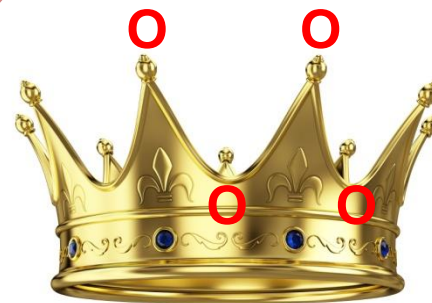
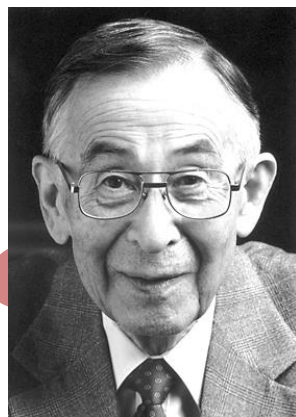
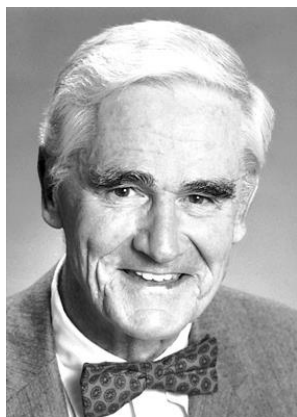


Copyright  
PhD, DSC

Stefan F. Borodine  
© 2018

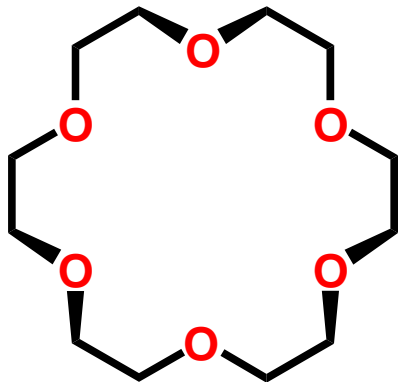
## Етери тип “корона”, краун етери

Този специален тип макроциклени етери, съдържащи фрагменти  $-OCH_2CH_2-$  и други подобни, са открити през 1960те от Ч. Педерсен. Той, заедно с Доналд Крам и Жан-Мари Лен получават Нобелова награда “за тяхното развитие и използване на молекули със структуро-специфични взаимодействия с висока селективност” – ражда се областта **«супрамолекулна» химия**.

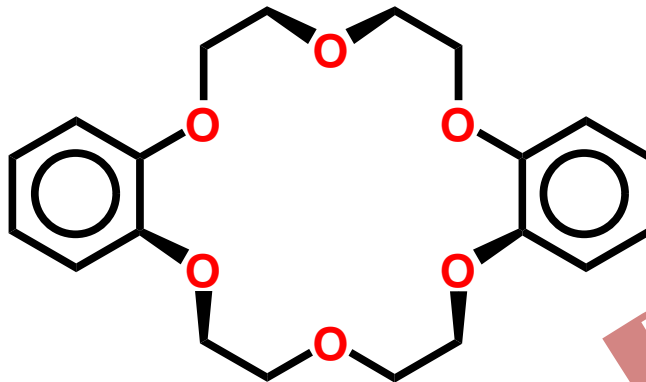


Д. Крам    Ж.-М. Лен    Ч. Педерсен

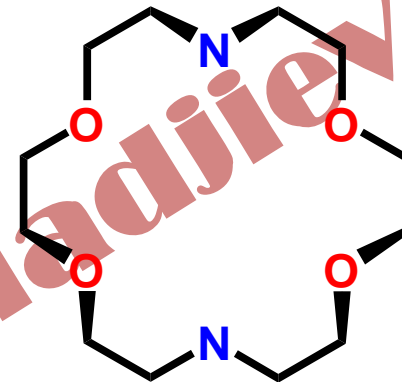
Тетраедричните С атоми в етиленовите звена обуславят определена, неравнинна конформация, наподобяваща корона. Наименованията се образуват по общ формат **х-краун-у**, където **х** е общият брой атоми в пръстена и **у** е броят кислородни атоми, напр. 18-краун-6 е 18-членен пръстен с 6 етерни О атома.



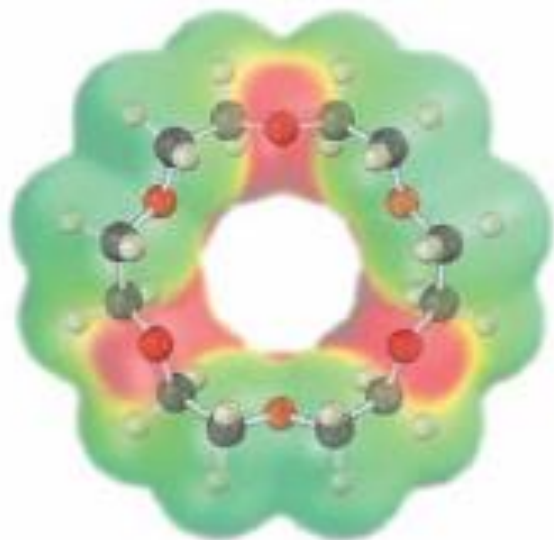
18-краун-6  
(или 18-корона-6 етер)



дибензо-18-краун-6

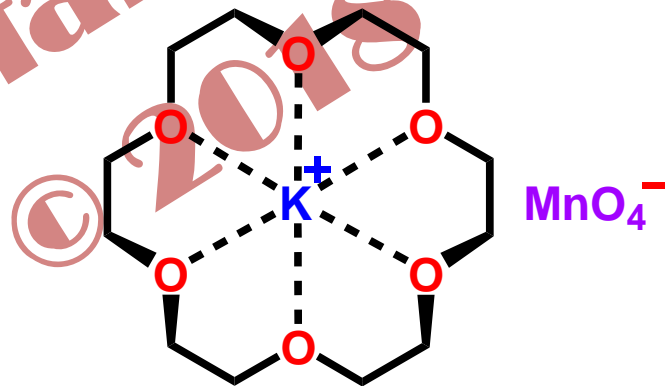
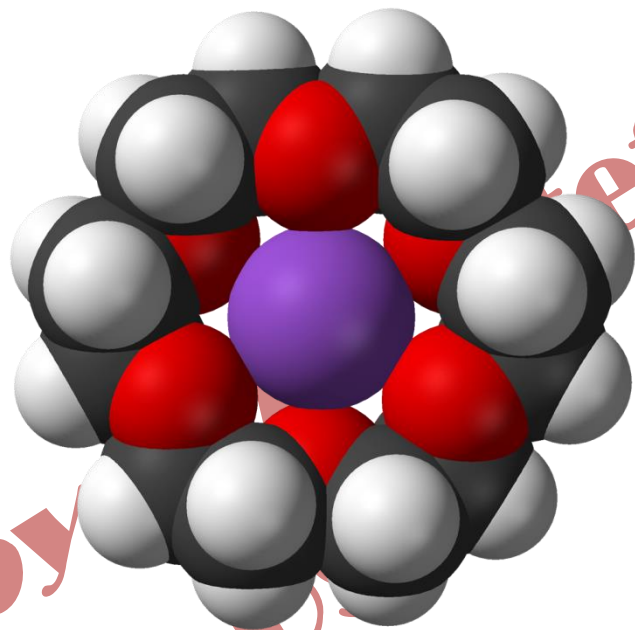


диаза-18-краун-6



Забележете в картата на електростатичния потенциал размера и отрицателния (с червено) характер на кухината в краун етера, 18-краун-6.

Макроциклените полиетери и аза-аналози притежават отлични комплексообразуващи и солватационни свойства. Краун етерите координират стабилно в кухината си (и селективно, в зависимост от структурата им) редица метални катиони, напр. 18-краун-6 свързва здраво  $K^+$ . В резултат, разтворът на 18-краун-6 в неполярен органичен разтворител ще разтвори някои калиеви соли –  $KMnO_4$  в толуен+краун етера е ценен окислител на алкени.



комплекс 18-краун-6 с  $K^+$

Това донорно-акцепторно комплексообразуване се отнася към тип “домакин-гост” взаимодействие (host-guest).

За по-малкия  $\text{Na}^+$  е достатъчна по-малка кухня в 15-18 членен краун етер, а за по-големия  $\text{Cs}^+$  – по-голяма в 18-21 краун етер.

Ефектът от използването на краун етерите при разтваряне на неорганични соли във въглеродородни или етерни неполярни разтворители е същият както при разтваряне на солта в полярен DMSO, DMF или HMPA. И в двата случая **металният катион е силно солватиран, оставяйки сравнително «гол» анион.** Затова **реакционната способност на аниона в  $S_N2$  е потресаващо увеличена в присъствие на краун етер.**

Copyright  
PhD, DSC

Steliana E. Boladjeva  
© 2018

## Пероксиди и епоксиди в биохимични трансформации

Функционални групи:

—O—O— пероксид

—O—O—H хидропероксид

Вече се срещнахме с междинен хидропероксид:



Хидропероксид се образува междинно във втория етап на реакцията хидробориране-окисление.

Ние живеем в кислороден свят. Кислородът се намира във всяка клетка. Освен за синтез на полезните за организма съединения и метаболизма до край, до  $H_2O$  и  $CO_2$ , кислородът може да причини вреда чрез биосинтез на много активни **пероксидни и хидропероксидни радикали**, обединени под общото наименование “**реактивни кислородни видове**” (ROS, reactive oxygen species).

Окислителното разграждане на липиди включва стадии с участие на пероксиден радикал. Инициаторът е  $\text{HO}\cdot$ , който се формира от  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Водородният пероксид се среща в клетките, получен от супероксид ( $\cdot\text{O}_2^-$ ), който идва от  $\text{O}_2$ .

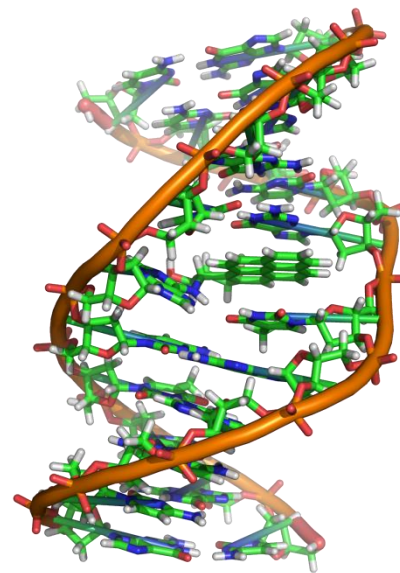
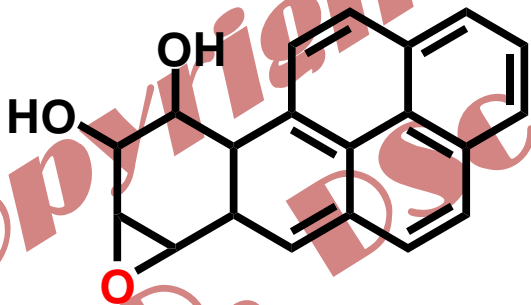


Ако радикаловата верижна реакция не се прекъсне бързо, може да се увреди клетъчната мембрана, която е съставена главно от липиди.

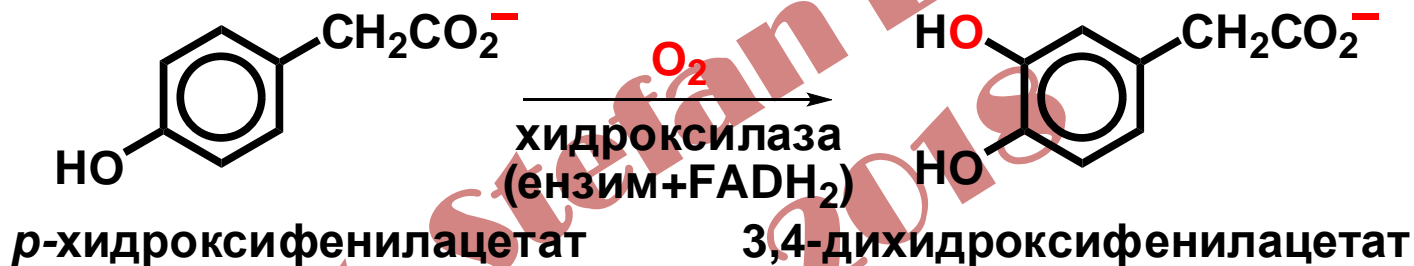


“Оксидативен стрес” е дисбаланс между системното (полезно) използване на реактивни кислородни частици и клетъчната способност да ги детоксифицира. Типичен оксидативен стрес води до фаталния край след инфаркт и мозъчен удар (инсулт).

Канцерогенното действие на **бензо[а]пирена** се дължи на негов метаболит – **7,8-диол-9,10-епоксид**, формиран от окислителното действие на цитохром Р450 в митохондриите. Спомнете си колко лесно се отваря тричленния пръстен. От тази висока реактивност идва склонността на метаболита да се скачи ковалентно с нуклеофилния гуанин в ДНК.



Много ензими използват  $O_2$  за синтез на полезни за организма съединения. Междинен хидропероксид се формира в някои техни коензими. В частност, коензимът  $FADH_2$  (редуциран флавин аденин динуклеотид) образува хидропероксид ( $RO-OH$ ), който след протониране доставя еквивалент на електрофила " $OH^+$ " ( $RO-OH + H^+ \rightarrow ROH + OH^+$ ). С него се реализира хидроксилането на фенолно ядро в биохимични пътища.



Други хидроксилази хидроксилат фенолно ядро водейки до катехоламини (допамин, адреналин).

Биосинтезът на холестерол започва с епоксидиране на сквален.

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**