

ПРОЦЕССЫ АЛКИЛИРОВАНИЯ

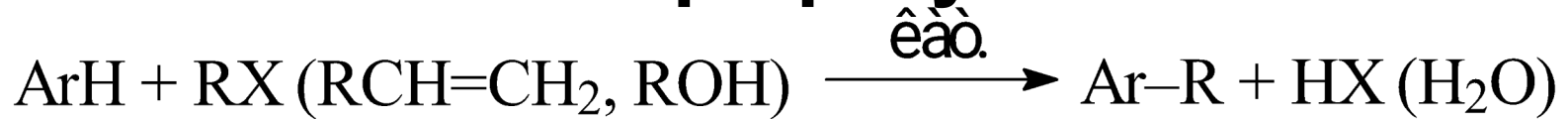
• **Алкилированием** называются процессы замещения атома водорода или металла в молекуле субстрата на алкил. Обычно различают **C-, N- и O-алкилирование**. Если в молекулу вводится арил, реакция называется **арилированием**.

• **Алкилирующими агентами** являются, главным образом, галогенпроизводные, непредельные соединения, спирты, простые эфиры и эфиры серной и сульфокислот.

• Процессы алкилирования **используют** для построения углеродного скелета молекулы, а также временной защиты функциональных групп (чаще всего гидроксильной или аминогрупп). Имеют большое значение в химическом синтезе лекарственных веществ и витаминов.

• Реакции C-, N- и O-алкилирования аренов и алифатических соединений отличаются. Единого механизма алкилирования, нет.

Алкилирование аренов по Фриделю-Крафтсу



• Часто встречается в промышленности, но используется только для алкилирования активированных аренов; фенолы и амины в ряде случаев затрудняют реакцию.

• **Механизм – обратимое S_E .**

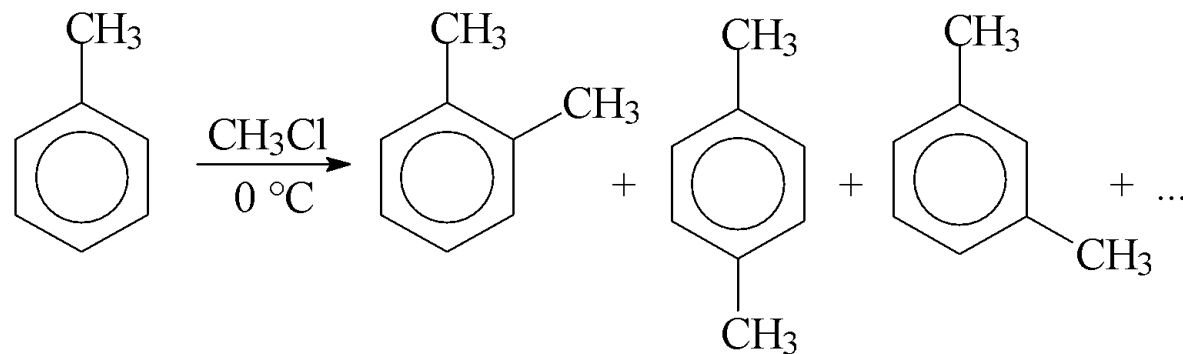
• **Реакционная способность субстрата** определяется устойчивостью σ -комплекса, существование которого доказано экспериментально. Электронодонорные заместители в ядре, ускоряют реакцию, а электроноакцепторные — затрудняют реакцию.

• В кинетической области **скорость реакции** можно рассчитать по уравнению, в котором учитывается строение субстрата и функции реагирующих веществ и функции:

$$\frac{dC}{d\tau} = k[\text{Alk}][\text{Ar}]\varphi$$

Направление реакции

- Во-первых, определяется *устойчивостью σ -комплекса (кинетический контроль)* и выполняются правила ориентации (*в мягких условиях*).
- Во-вторых, в связи с обратимостью реакции, направление определяется *устойчивостью конечных продуктов (термодинамический контроль)*, что часто приводит к получению метазамещенных продуктов (*в более жестких условиях – температура, катализатор, время*).
- Например, при метилировании толуола метилхлоридом при 0 °С образуется 27 % м-ксилола, при 55 °С – 87 %, а при 106 °С – 98 %.



âù õî ä ì -èç ì äðà
ï ðè 0 °C – 27 %,
ï ðè 55 °C – 87 %
ï ðè 106 °C – 98 %

Катализаторы процессов

алкилирования

• **Протонные кислоты** – при алкилировании спиртами и алкенами. *Активность* падает в ряду $\text{HF} > \text{H}_2\text{SO}_4 > \text{H}_3\text{PO}_4$.

• **Апротонные кислоты** (кислоты Льюиса) при алкилировании алкилгалогенидами и алкенами. Их *активность* уменьшается в ряд: $\text{AlBr}_3 > \text{AlCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{BF}_3 > \text{TiCl}_3 > \text{ZnCl}_2 > \text{TiCl}_4$.

• **Оксиды металлов и бора**, активированные борной кислотой, трифторидом бора и фтором. Наиболее активные амфотерные оксиды (Al_2O_3 , Cr_2O_3 и др.).

• **Цеолиты** имеют общую формулу $\text{M}_{2/n}\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{SiO}_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$, где M — металл. Их активность можно менять, изменяя объем пор от 0,2 до 1,0 нм введением катионов Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и других методом ионного обмена; алюмосиликатный состав $x\text{SiO}_2 : \text{Al}_2\text{O}_3$, где $x \approx 3 \div 6$; чем больше величина x , тем активнее цеолит.

• **Катиониты** полистирольные полимеры, содержащие $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{PO}(\text{OH})_2$ и другие группы

Особенности катализа

• **Активность** катализатора зависит от **строения субстрата, природы алкилирующего агента и условий реакции**. Так, BF_3 активен при алкилировании спиртами, алкенами, фторпроизводными, но другими алкилгалогенидами его активность мала.

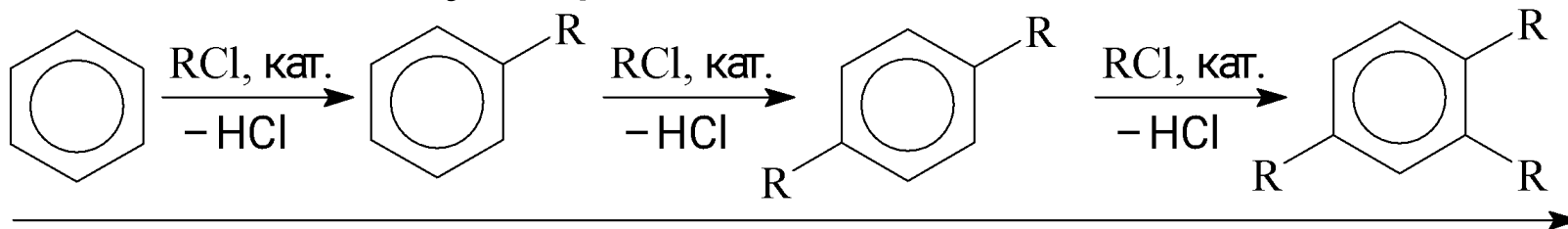
• **Твердофазный** предпочтительнее **жидкофазного катализа**, т. к. упрощается *технология* (отделение и регенерация катализатора); уменьшаются *затраты* на подготовку сырья, промывку массы и нейтрализацию кислых вод; уменьшается *коррозия* оборудования и т.д.

• В случае апротонных кислот, выбор того или иного вида катализа зависит от растворителя и свойств кислоты Льюиса. При наличии двух жидких фаз реакция, в основном, проходит в кислотном-солевом слое.

• При алкилировании спиртами **количество кислоты Льюиса** должно быть не менее эквивалентного, так как образующаяся в результате

Основные недостатки метода

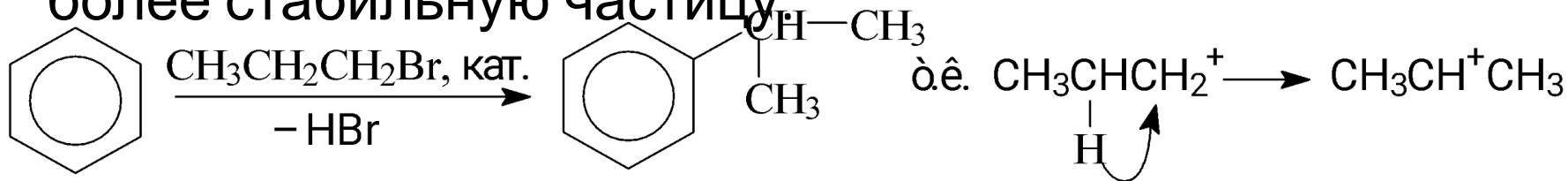
1. Полиалкилирование - объясняется большей реакционной способностью продуктов алкилирования, чем исходного субстрата:



Для увеличения выхода моноалкиларена

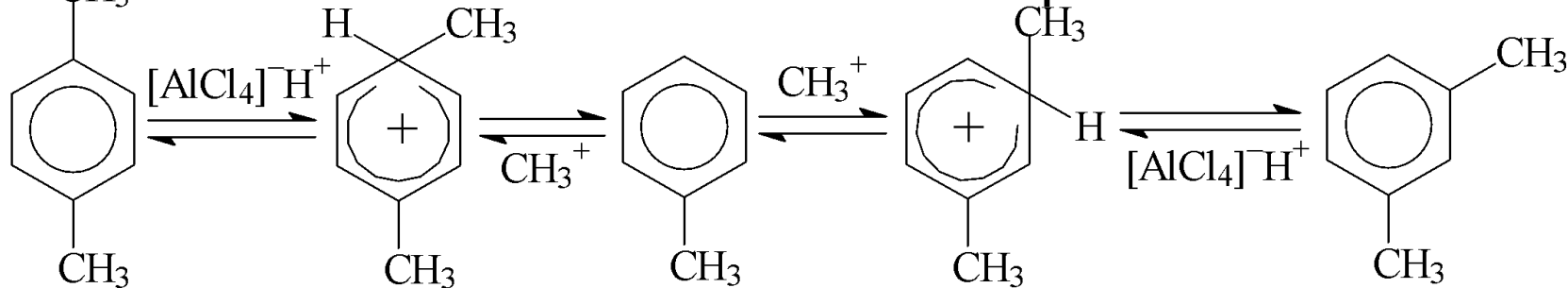
используют избыток субстрата и низкие температуры.

2. Изомеризация радикала - вызвана превращением карбокатиона, образующегося в ходе взаимодействия галогенида с катализатором, в более стабильную частицу:



Основные недостатки метода

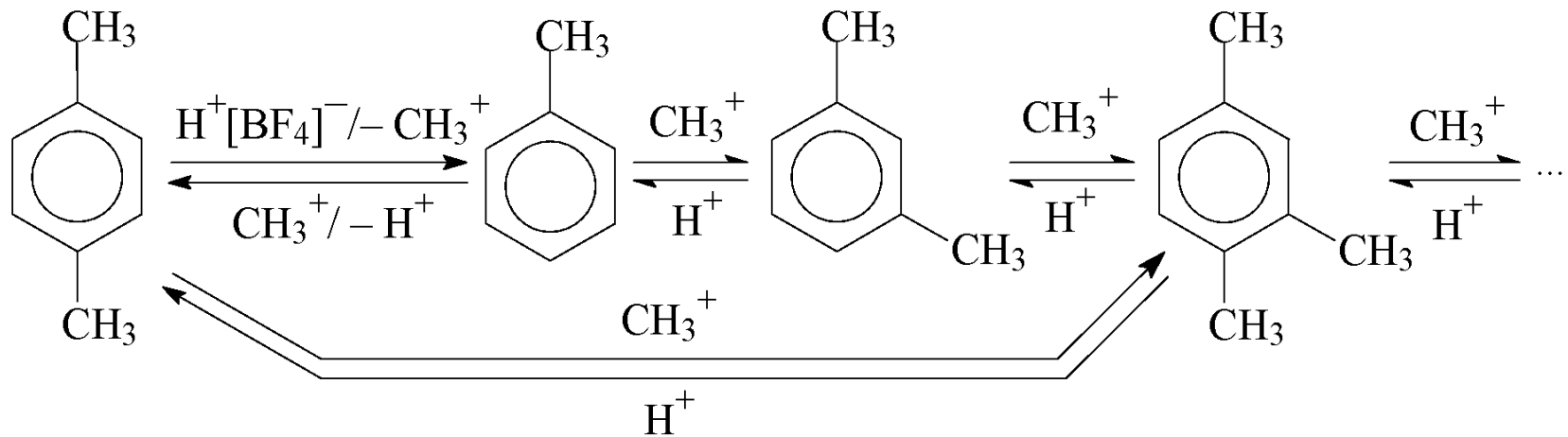
3.Изомеризация продукта - связана с обратимостью процесса и образованием более устойчивых веществ. Например, при нагревании *п*-ксилола с HCl и AlCl₃, протон, выступая в качестве электрофила, атакуёт *п*-положение субстрата и вытесняет карбокатион. Продуктами взаимодействия нового электрофила (CH₃⁺) с толуолом являются *о*-, *м*- и *п*-ксилолы, которые вновь подвергаются атаке протона и т.д. При этом большая часть углеводорода превращается в *термодинамически более устойчивый м*-ксилол, в котором метильные группы в наименьшей степени вытесняются протоном:



Связывая протон, можно устранить изомеризацию

Основные недостатки метода

4. Диспропорционирование продуктов алкилирования также связано с *обратимостью реакции*, поэтому одновременно с *изомеризацией* продукта может проходить и *перемещение алкильных групп* в более замещенный арен:



Изомеризация и диспропорционирование конечного продукта в кислой среде может служить **доказательством обратимости процесса** алкилирования.

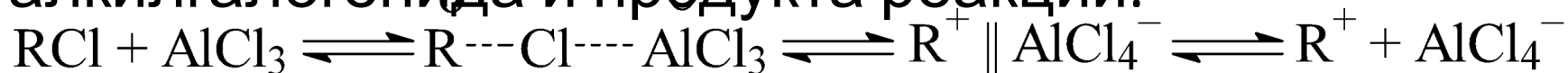
Алкилирование аренов алкилгалогенидами



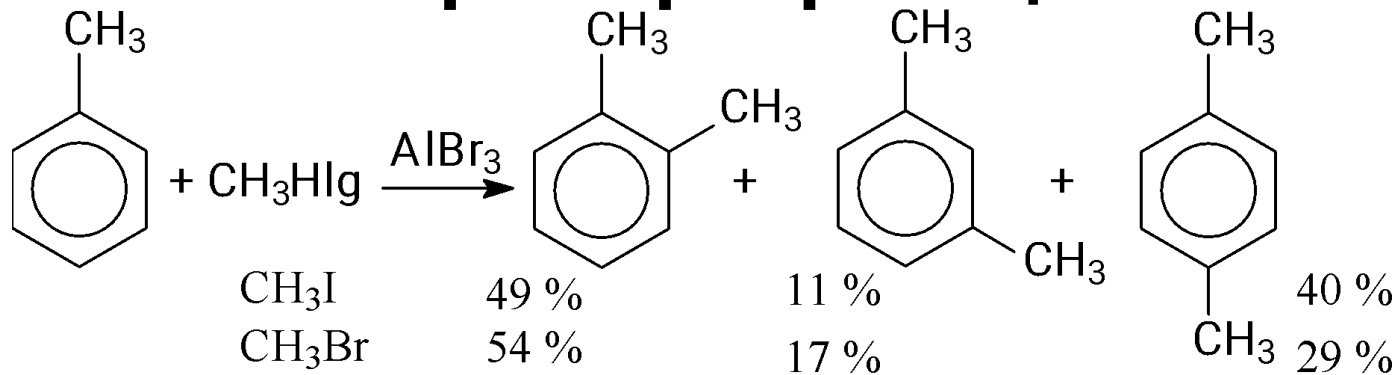
• **Проводится** в безводном инертном растворителе (нитробензоле) или в избытке субстрата в присутствии кислот Льюиса;

• **Активность алкилгалогенидов** увеличивается от первичных к третичным, но зависит и от катализатора.

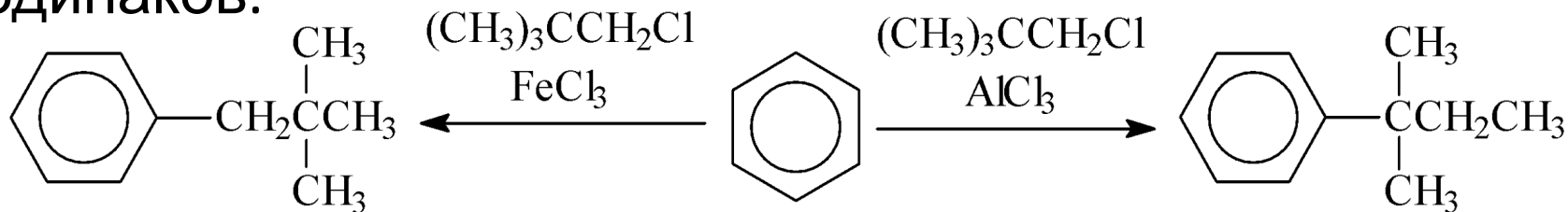
• **Кислота Льюиса определяет:** а) **строение и полярность электрофильной частицы** (поляризованный комплекс, ионная пара или карбокатион); б) **скорость** реакции, **состав** продуктов реакции и возможность **изомеризации** алкилгалогенида и продукта реакции.



Примеры реакций



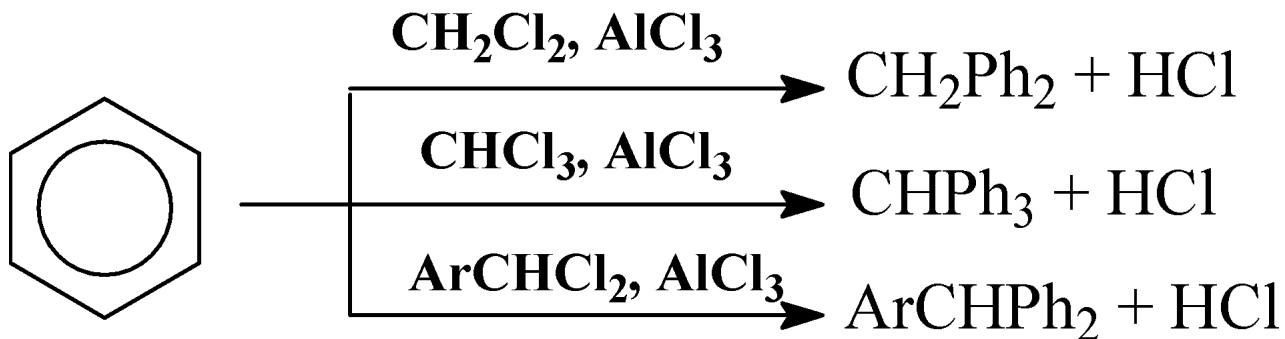
• В одних и тех же условиях *состав продуктов* метилирования толуола метилбромидом и метилиодидом отличается, что объясняется участием в реакции разных электрофильных частиц. Если бы частицей был катион CH_3^+ , состав продуктов был бы одинаков.



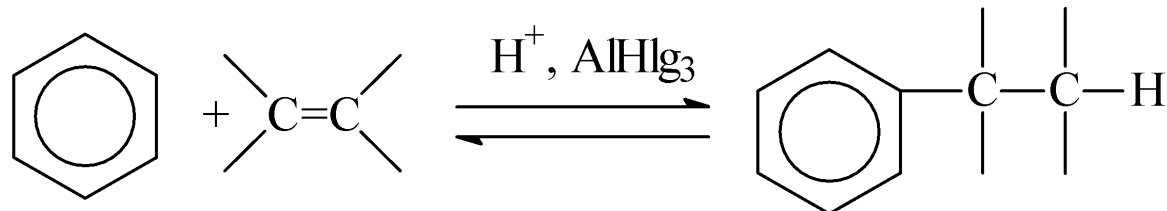
Активный катализатор образует карбокатион, который успевает изомеризоваться в более устойчивый; **малоактивный** – в основном поляризованный комплекс, и изомеризация алкила не наблюдается.

Алкилирование аренов геминальными ди-, три- и тетра-алкилгалогенидами

- Геминальные ди-, три- и тетрагалогениды реагируют в тех же условиях, что и моно, с образованием ди- и трифенилметана и их производных:

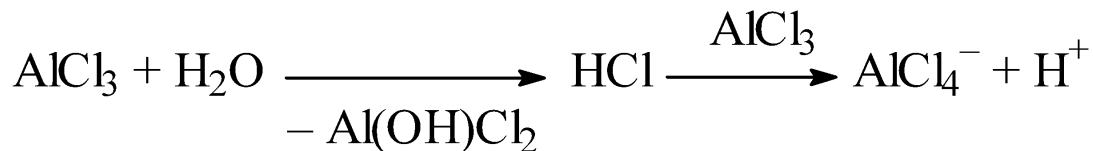
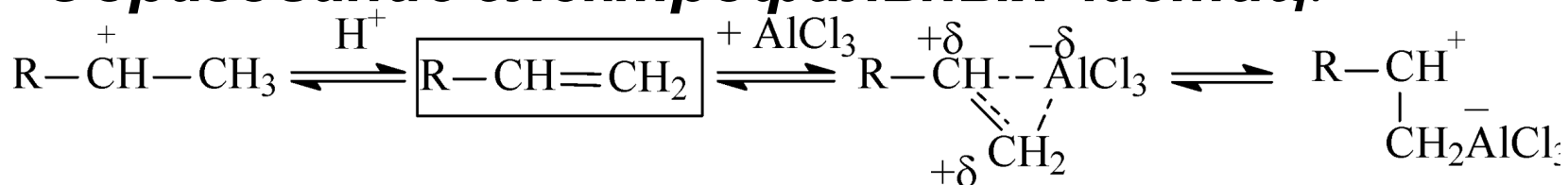


Алкилирование аренов алкенами



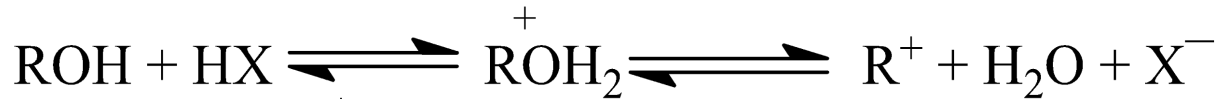
• Ведут в присутствии протонных или апротонных кислот в безводном растворителе или в избытке субстрата.

• **Образование электрофильных частиц:**



• Чем больше радикалов при двойной связи, тем **активнее алкены**.

Алкилирование аренов спиртами

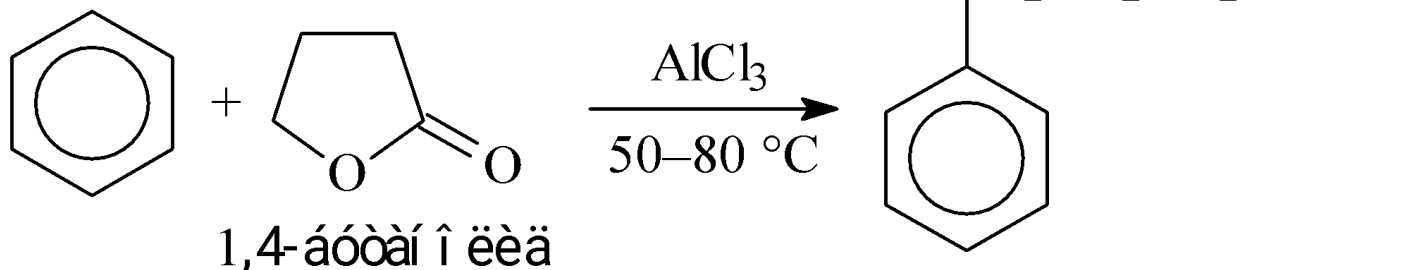


• Применяют *редко*, и ведут в жидкой и паровой фазе в присутствии H_2SO_4 , H_3PO_4 , AlCl_3 и др.

• **Реакционная способность** спиртов в этих реакциях увеличивается от первичных к третичным.

• **Электрофильные частицы** катионы и соли оксония.

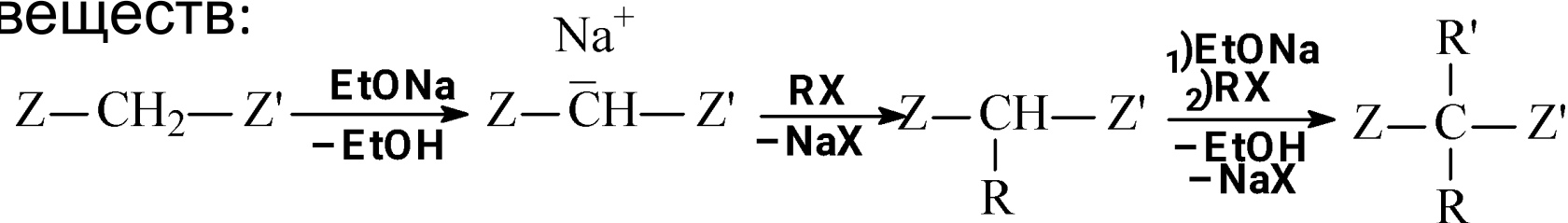
• **Спирты** можно заменить их **сложными эфирами**.



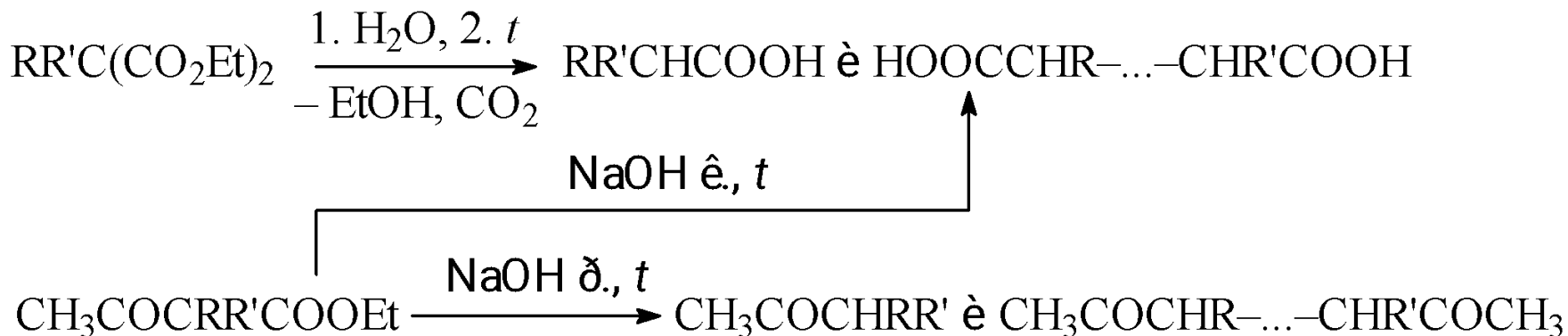
С-Алкилирование алифатических субстратов

• В химфармпромышленности наибольшее значение имеют синтезы на основе **малонового (МЭ), ацетоуксусного (АУЭ), циануксусного эфиров (ЦУЭ)** и др. соединений.

• Общая **химическая схема** алкилирования этих веществ:



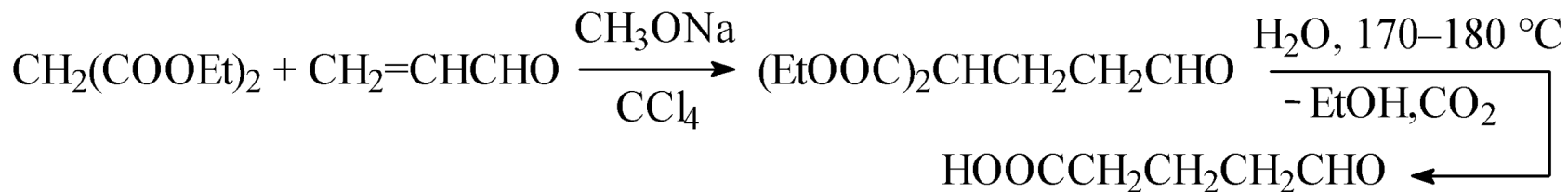
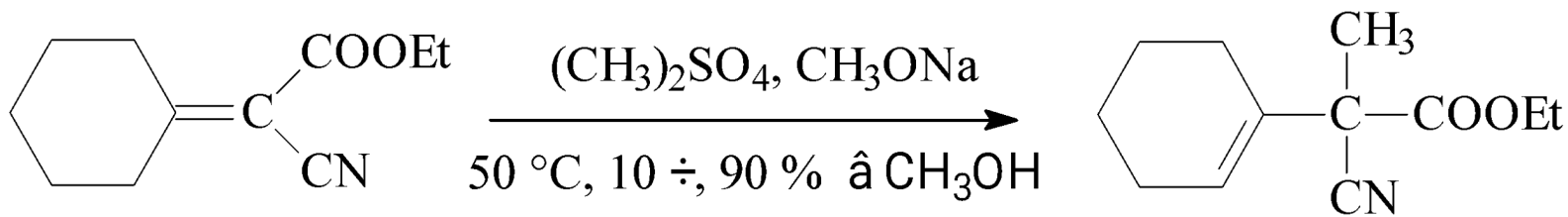
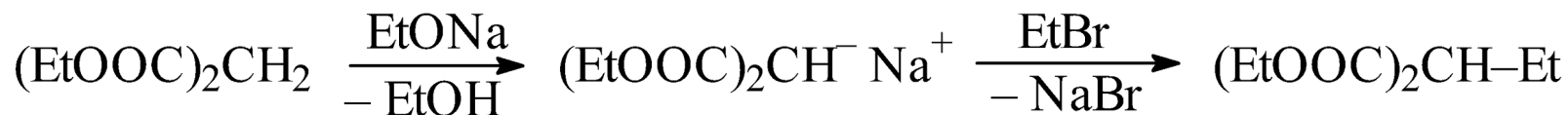
где Z, Z' – COOEt (МЭ); Ac и COOEt (АУЭ); CN и COOEt (ЦУЭ) и др.



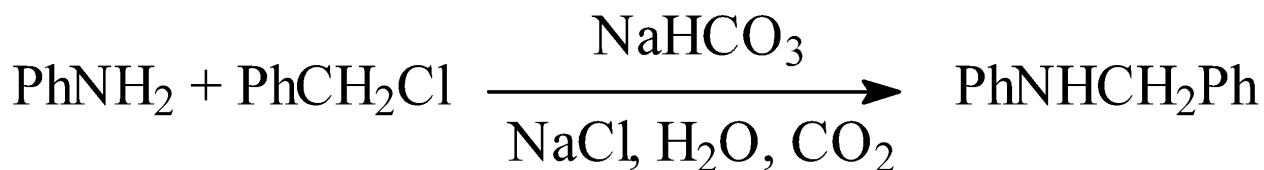
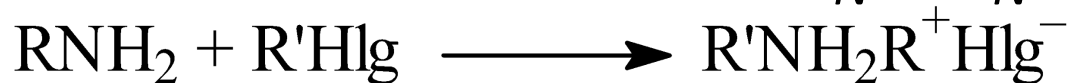
Механизм и реагенты С-алкилирования алифатических субстратов

• **Механизм** алкилирования можно рассматривать как электрофильное замещение, но чаще относят к S_N2 (значительно реже S_N1) и A_N в алкилирующем агенте.

• **Алкилирующие агенты** - алкилгалогениды, непредельные соединения и диметилсульфат.

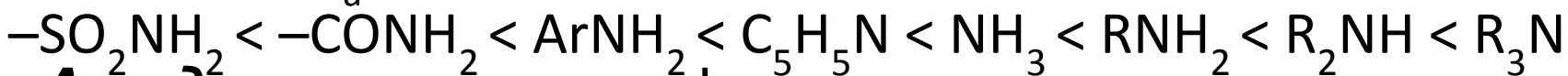


N-Алкилирование (арилирование) галогенидами (механизмы S_N2 , S_NAr и др.)



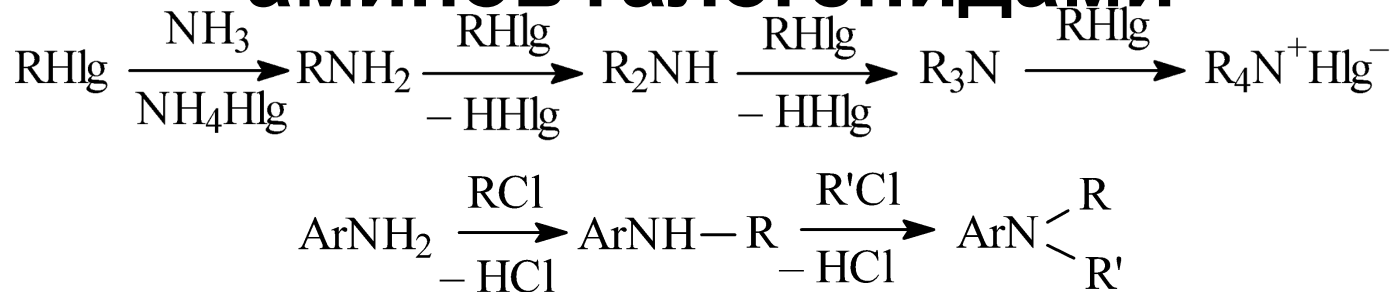
• **Выделяется галогеноводород**, что затрудняет реакцию, поэтому в реакционную массу добавляют вещества, связывающие кислоту (амин, карбонаты или щелочь).

• **Нуклеофильность субстрата** и его активность увеличивается от сульфамида до третичного амина (как и его pK_a):



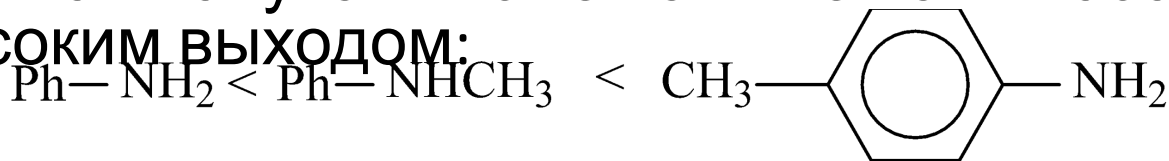
• **Амиды** кислот, нуклеофильность которых очень низкая, алкилируются трудно, но зато селективно, что позволяет синтезировать чистые первичные и вторичные амины.

Особенность алкилирования алифатических и ароматических аминов галогенидами



• **Алифатические амины и аммиак** алкилируются легко, но процесс сопровождается полиалкилированием. **Ароматические** - реагируют труднее, но селективнее.

• Активность вторичного жирноароматического амина выше, чем ариламина, но не настолько, как в алифатическом ряду. Поэтому используя низкие температуры, избыток субстрата и другие приемы, можно получать смешанные аминосоединения с **ВЫСОКИМ ВЫХОДОМ:**

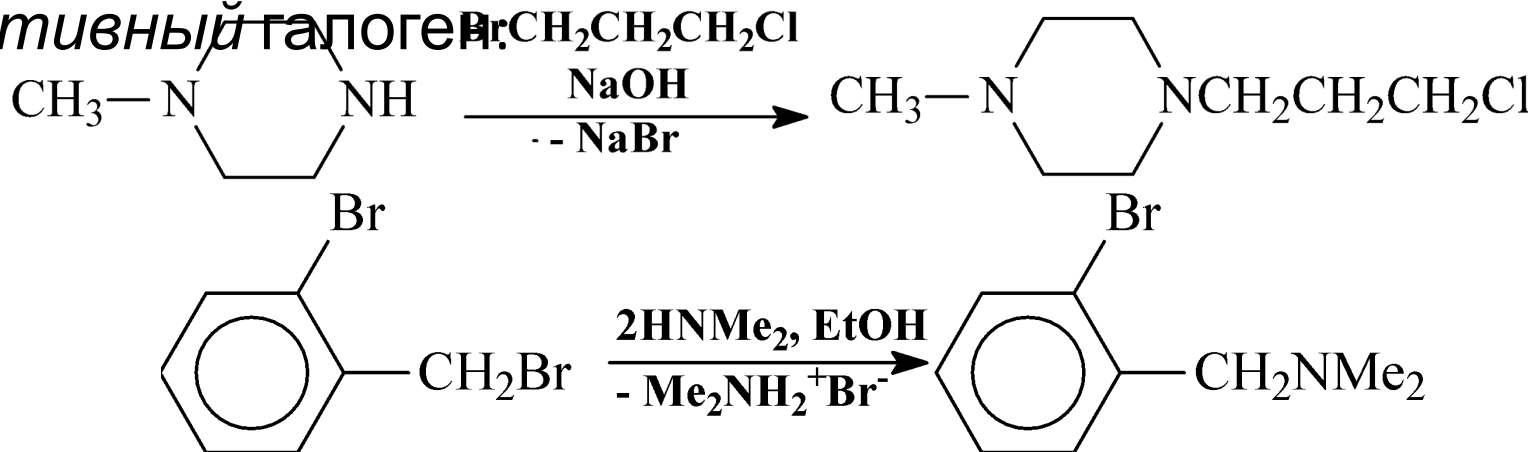


Активность галогенидов в реакциях с аминами

• **Алкилгалогенидов:** первичные аллильные, бензильные >> метильные > первичные > вторичные (S_N2).

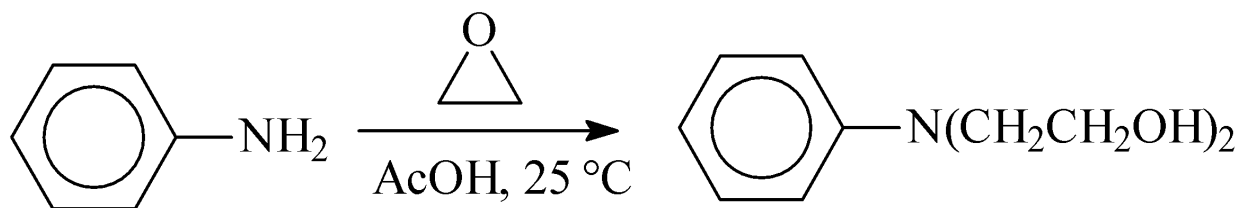
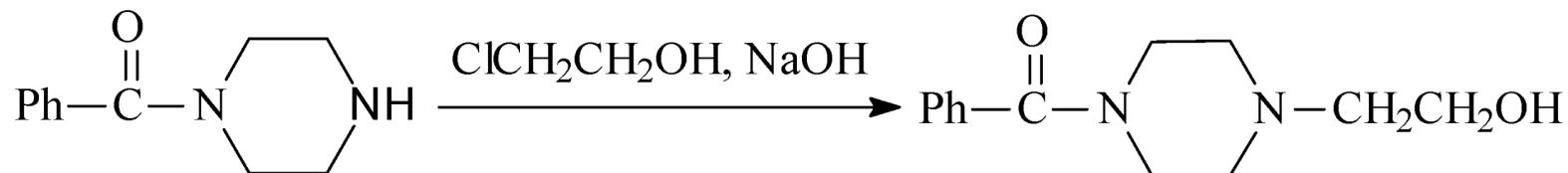
• **Активированные арилгалогениды** (S_NAr) >> неактивированные (S_NEA)

• В случае **полигалогенида** можно избирательно заместить более хорошо уходящий или более активный галоген



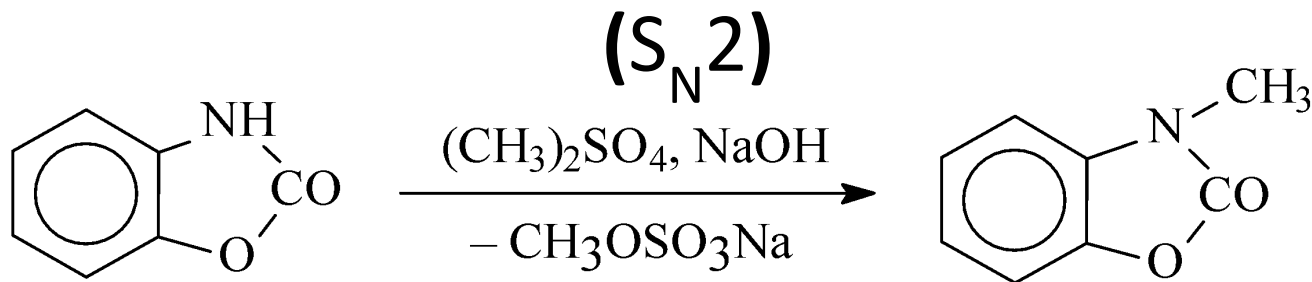
Условия реакции зависят от строения и свойств как субстрата, так и галогенида.

N-Алкилирование галогеноспиртами и эпокисоединениями



- Применяется **в синтезе противоопухолевых препаратов**, для введения этанольного остатка в аминогруппу. При использовании этиленхлоргидрина наряду с N-идет и O-алкилирование, поэтому часто используют **окись этилена** в атмосфере азота, т.к. смесь окиси этилена с воздухом взрывается.

N-Алкилирование диметилсульфатом



• В воде при низкой температуре используется *одна метильная группа*. При $\sim 100^\circ\text{C}$ в щелочной среде – обе.

• **Достоинства** диметилсульфата - высокая активность, относительная дешевизна, возможность проводить реакцию при нагревании и атмосферном давлении.

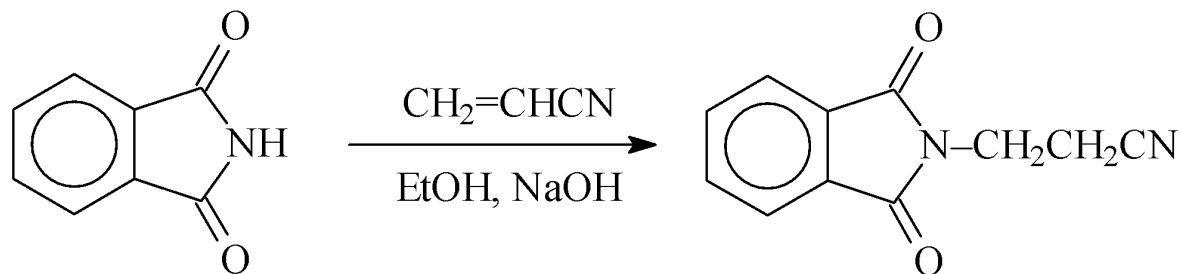
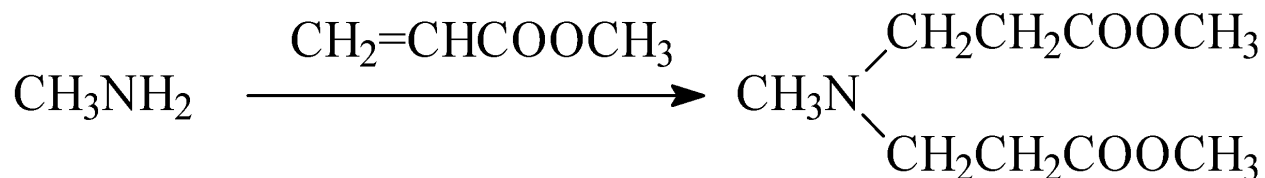
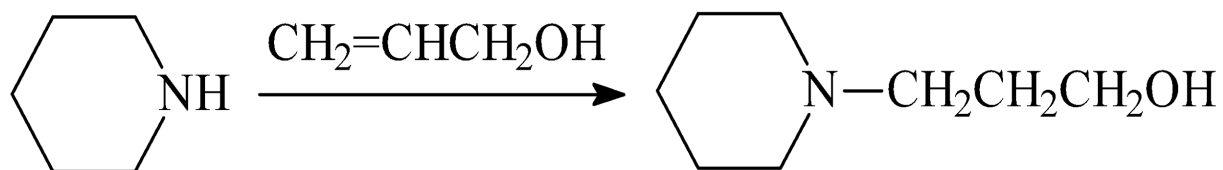
• **Недостаток** - высокая токсичность.

• Можно заменить **метиловыми эфирами аренсульфокислот**, которые имеют достоинства диметилсульфата, но **менее токсичны**.

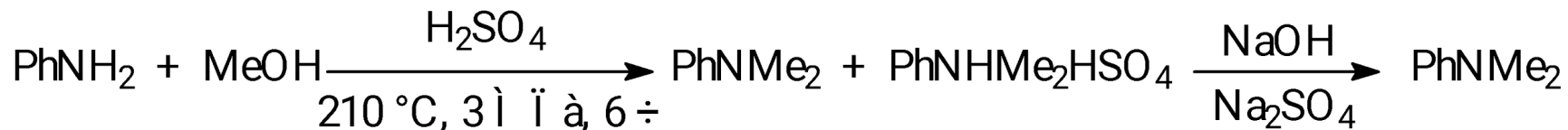
$$\text{Ph-CH}_2\text{NH}_2 \xrightarrow[25-70^\circ\text{C}]{\text{PhSO}_2\text{OCH}_3, \text{K}_2\text{CO}_3} \text{Ph-CH}_2\text{NMe}_3^+ \text{PhSO}_3^-$$

N-Алкилирование непредельными соединениями (A_N)

- Используются разные по активности алкилирующие агенты (по поляризации π-связи) и субстраты (по нуклеофильности):



N-Алкилирование спиртами и эфирами

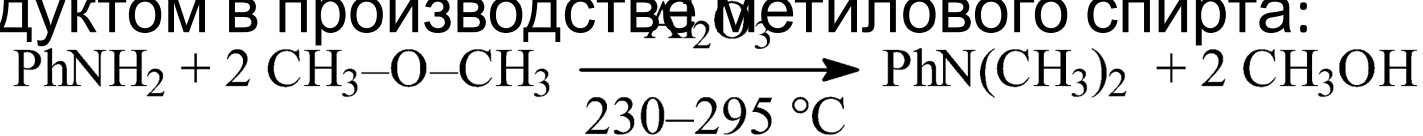


• Обычно алкилируют **ароматические амины** по S_N1 - и S_N2 механизму избытком спирта:

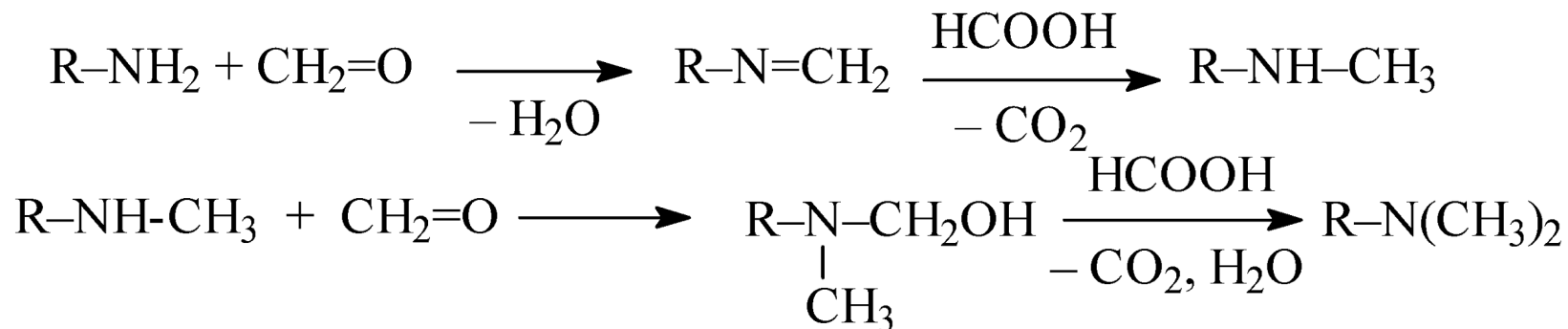
• **В жидкой фазе** – используют минеральные кислоты, давление выше 3 МПа, 180—220 °С, время до 10 часов. *Кислота* (лучше HBr, но H₂SO₄ и HCl дешевле) протонирует спирт и образует хорошо уходящую группу.

• **В паровой фазе** - 300—400 °С в присутствии Al₂O₃.

• **N-Алкилирование простыми эфирами** осуществляют в газовой фазе пропуская смесь паров амина и эфира при **250—350 °С** через слой Al₂O₃. Практический интерес представляет реакция анилина с **метиловым эфиром**, который является побочным продуктом в производстве метилового спирта:



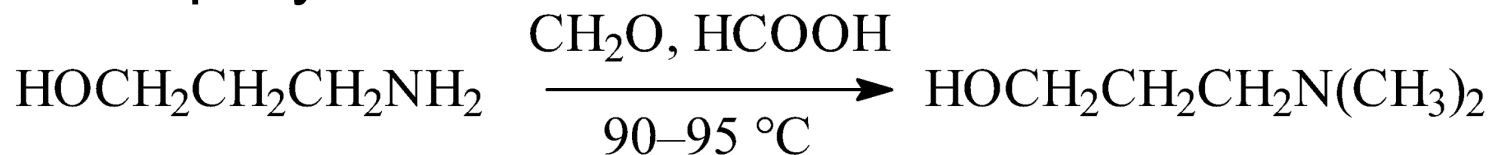
Синтез аминов по Эшвайлеру-Кларку



• **Достоинства:** *выход* до 100 %, можно метилировать многие амины при температурах *около 100 °С*.

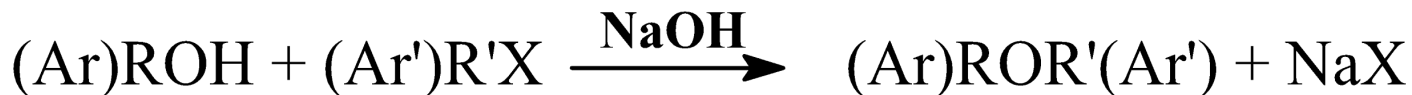
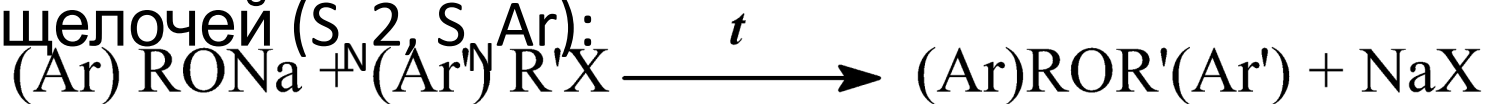
• **Недостатки:** *длительный* (до 10—15 ч), «дорогой», агрессивная среда и *токсичные вещества*, ограничения для *ароматических аминов*.

• **Используется** тогда, когда другие способы не дают хороших результатов.

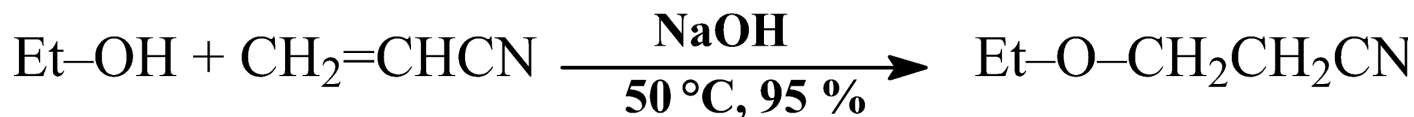


O-Алкилирование (арилирование)

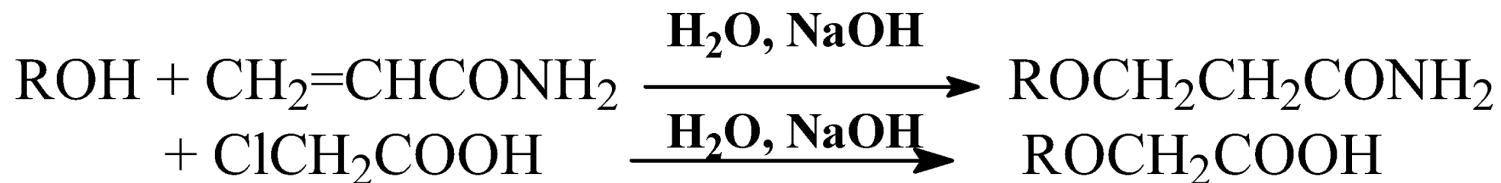
- Алкил(арил)галогениды широко применяются для O-алкилирования (арилирования). При этом используется реакция Вильямсона или реакция гидроксисоединений с галогенидами в присутствии щелочей (S_N2 , S_NAr):



- Непредельные соединения для O-алкилирования используются реже и, обычно, наиболее активные (A_N)

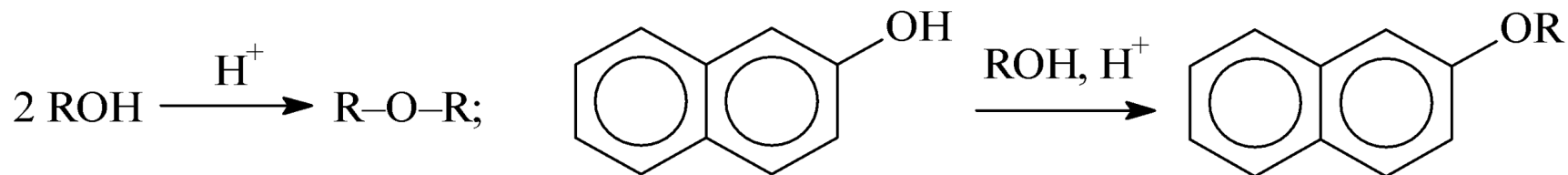


- Эти реакции используют для синтеза карбоксиметил, карбамоилэтил и др. производных полисахаридов:

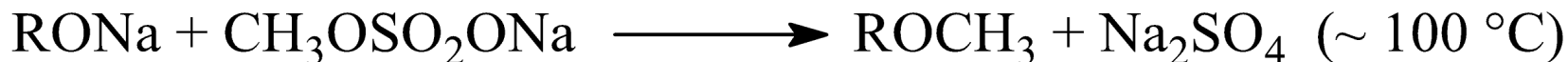


O-Алкилирование спиртами и эфирами

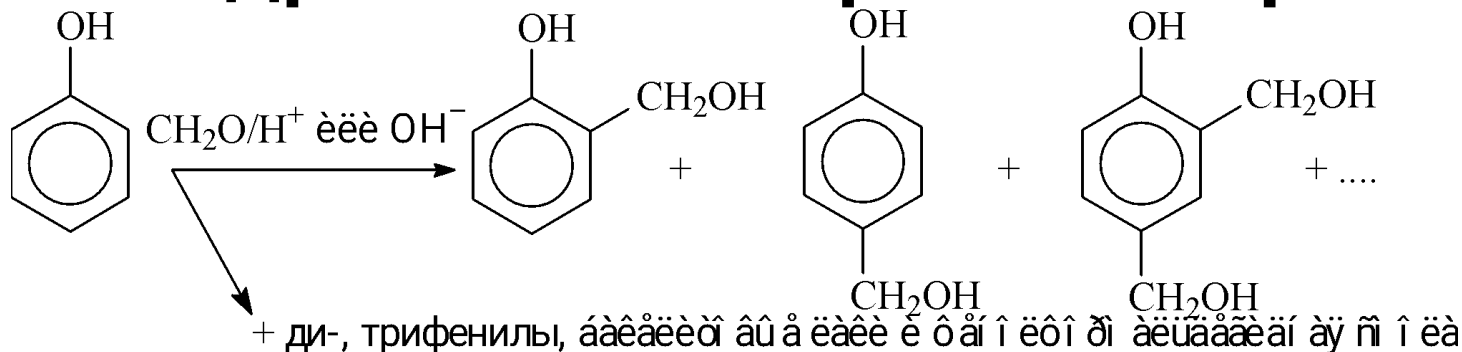
• **O-Алкилирование спиртами** в присутствии минеральной кислоты используется довольно редко и применяется, главным образом, для получения симметричных диалкиловых эфиров и алкоксипроизводных нафталинового и антраценового ряда.



• **O-Алкилирование эфирами серной кислоты и ароматических сульфокислот** имеет значительно большее значение.

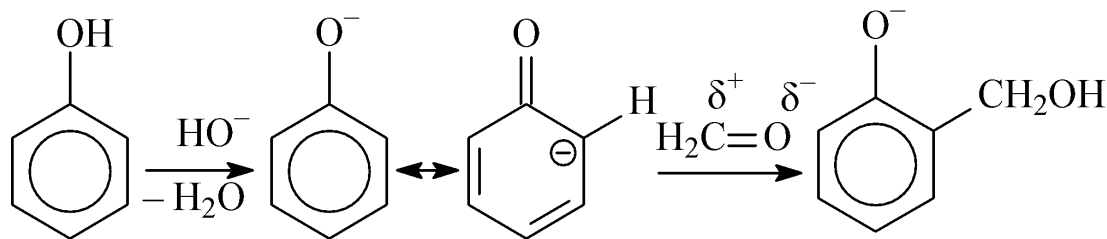


C-Гидрокси метилирование аренов



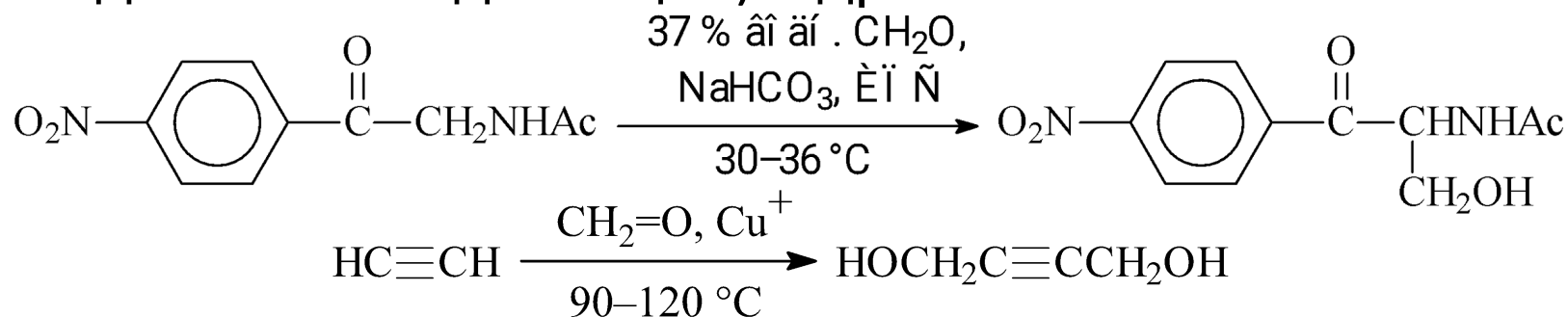
• S_E -реакция,

- используются **активированные арены** и формальдегид,
- возможен кислотный и основной катализ,
- В результате **кислотного катализа** формальдегид протонируется, образуя активную электрофильную частицу, которая атакует арен и замещает протон. В присутствии **щелочи** образуется фенолят ион, реакционная способность значительно выше фенола:

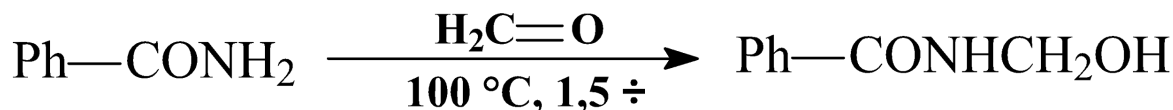
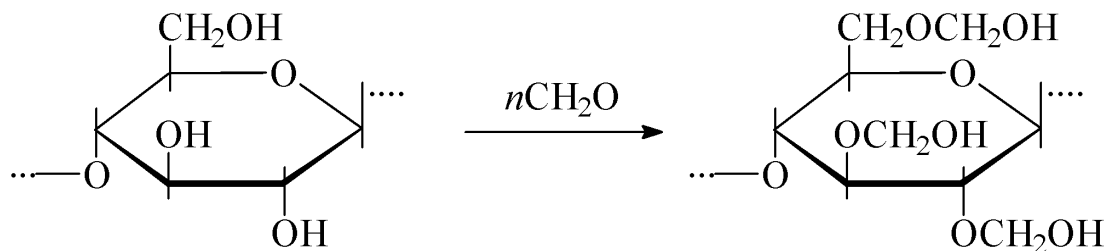


C, N, O-Гидроксиметилирование алифатических соединений

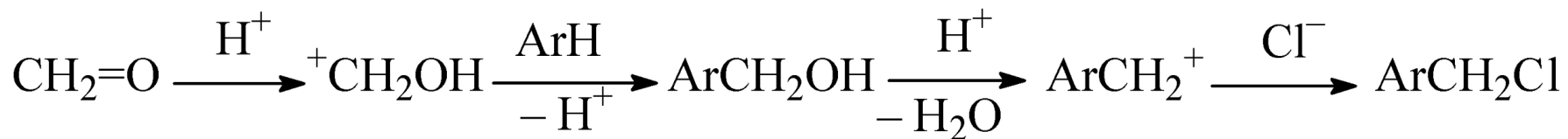
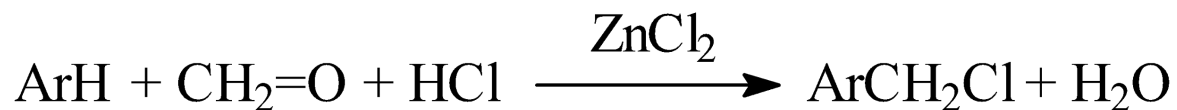
- C-гидроксиметилирование реализуется при взаимодействии формальдегида с **C-N-кислотами**: с ацетиленом, карбонильными соединениями (альдольная конденсация) и др.



Примеры O- и N- гидроксиметилирования:

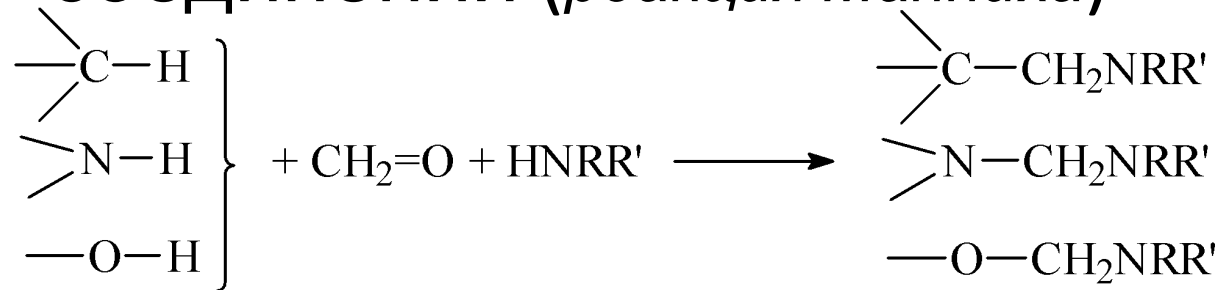


Реакция галогенметилирования



- Для получения бензилгалогенидов из аренов.
- **Реагенты:** формальдегид, галогеноводород и катализатор.
- При пропускании хлористого водорода через смесь арена и формалина в присутствии хлорида цинка при температурах не более 50–60 °С образуются производные хлористого бензила (последовательно реализуются **электрофильное и нуклеофильное замещение**).
- Получение хлористого бензила этим методом безопаснее и экологичнее хлорирования толуола. В готовом продукте отсутствуют примеси веществ, содержащих атом хлора в ароматическом ядре.

С-, N-, O-Аминометилирование алифатических и ароматических соединений (реакция Манниха)



- Однородный продукт образуется лишь при использовании формальдегида и *вторичных аминов*.
- **С-Аминоалкилирование аренов** идет лишь с активированными соединениям, например, с фенолом.
- **С-Аминоалкилирование алифатических соединений** идет при наличии **С-Н-кислотности** субстрата (кетонов, производных ацетилен).
- **О-, N-Аминоалкилирование** проходит при использовании в реакции Манниха спиртов и аминов