

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ГАЛОГЕНА И ДРУГИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

1. Нуклеофильное замещение галогена в молекуле органического соединения

(Механизмы S_N1 , S_N2 , S_NAr , S_NEA)

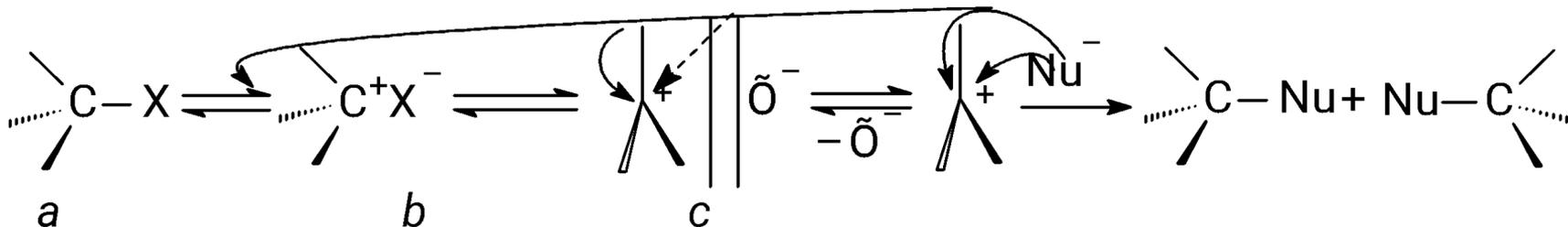
2. Нуклеофильное замещение гидроксильной группы

(Механизмы S_N1 , S_N2 , S_NAr , S_Ni)

3. Нуклеофильное замещение сульфогруппы в аренах

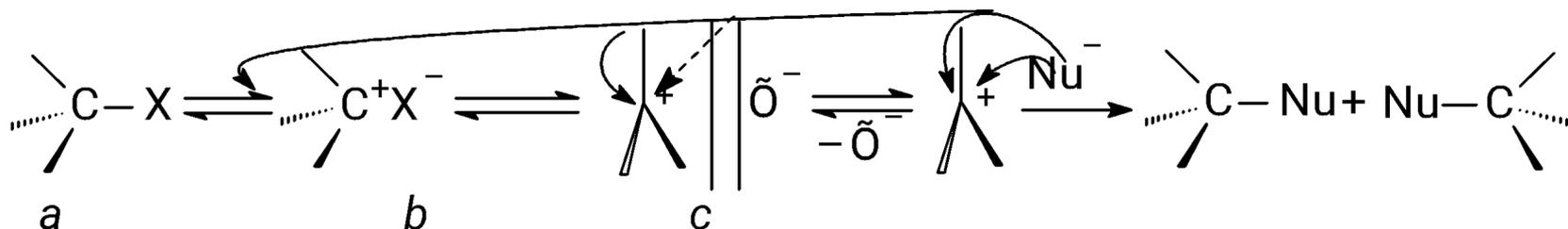
(Механизм S_NAr)

Механизм S_N1 (мономолекулярный)



- включает две стадии: диссоциация алкилгалогенида на ионы и взаимодействие катиона с нуклеофилом;
- во многих случаях, алкилгалогенид диссоциирует с последовательным образованием:
 - **контактной ионной пары (a),**
 - **сольватно-разделенной ионной пары (b)**
 - **сольватированных ионов (c).**
- Каждый из продуктов диссоциации может взаимодействовать с реагентом.

Стереοизомерия S_N1 - реакций

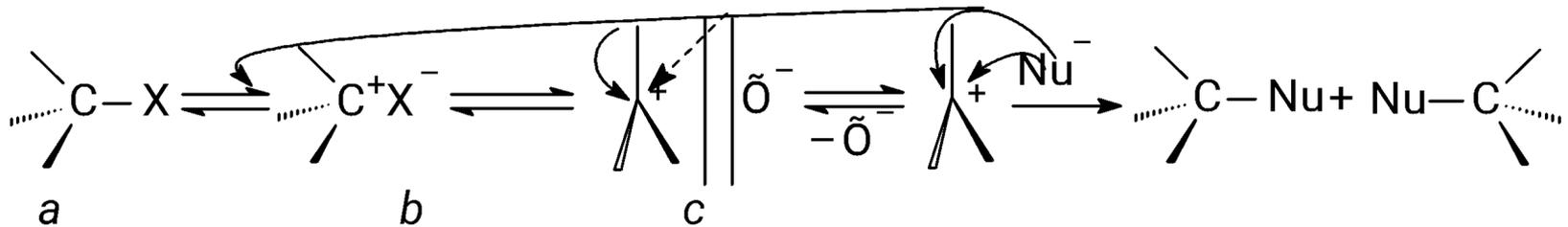


Нуклеофильная атака

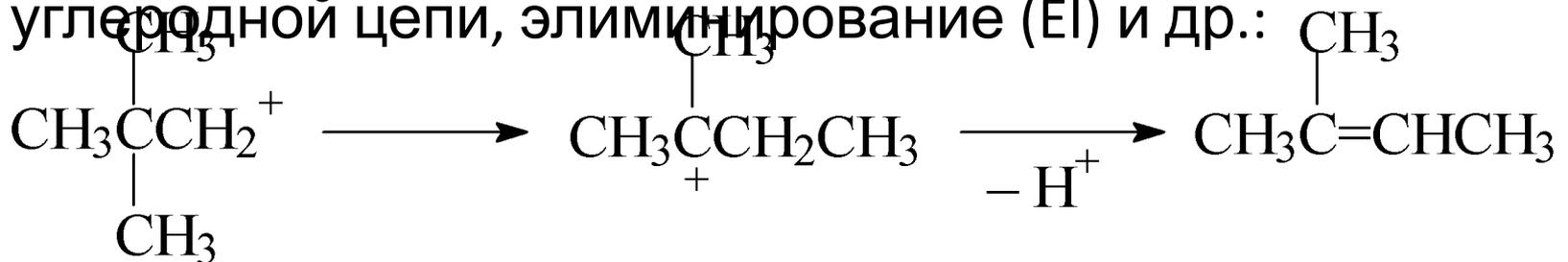
- **ионной пары** (а) приводит к **обращению конфигурации** (асимметрия углерода в значительной мере сохраняется).
- **ионной пары** (б) - к **преимущественному обращению конфигурации**, одна сторона катиона экранируется сольватированным галогенид-ионом, но селективность снижается, и рацемизация увеличивается.
- **свободного катиона** (с) - **полная рацемизация**.

Однако **полная рацемизация** обычно **не наблюдается** (рацемизация составляет от 5 до 20%), процесс завершается до появления в реакционной массе значительного количества сольватированного катиона.

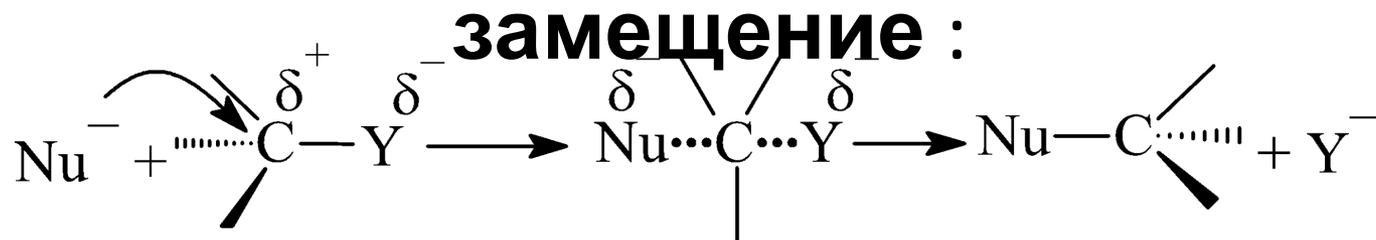
Скорость S_N1 - реакций



- **Лимитирующая стадия** - образование карбокатиона
- **Стабильность катиона** определяет реакционную способность галогенида, поэтому
- **Скорость процесса** зависит от концентрации алкилгалогенида и не зависит от концентрации нуклеофила.
- **Побочные реакции** карбокатиона : изомеризация углеродной цепи, элиминирование (E1) и др.:



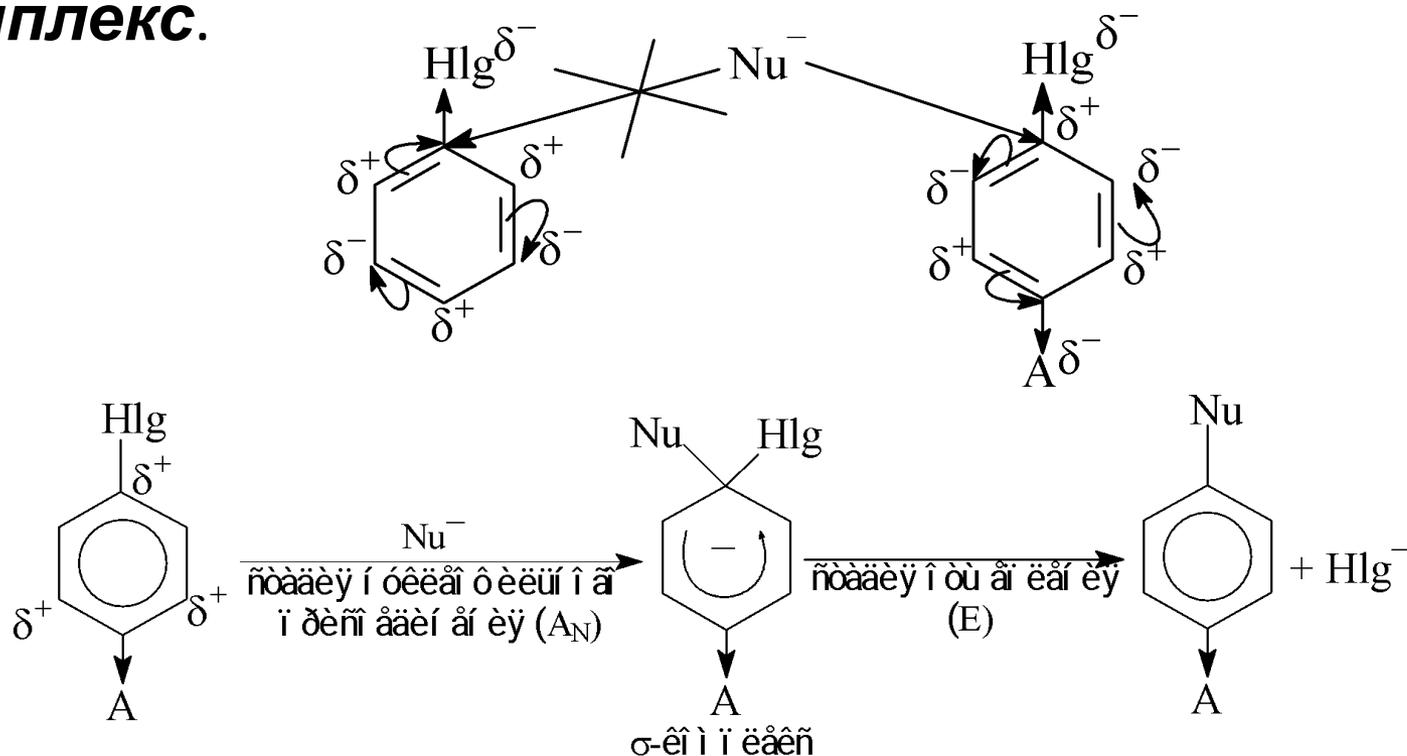
МЕХАНИЗМ S_N2 — одностадийное синхронное (бимолекулярное)



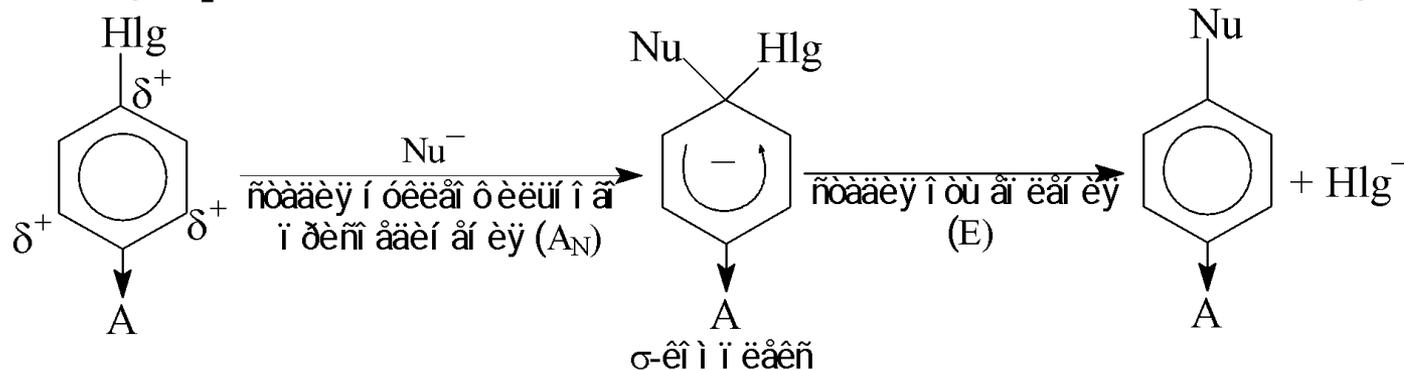
- Нуклеофил Nu⁻ атакует субстрат «с тыла» с образованием **переходного состояния**. При этом атом углерода изменяет sp³-гибридизацию на sp²-. Одна доля p-орбитали перекрывается с нуклеофилом, а вторая — с уходящей группой. Связь С–Nu образуется одновременно с разрывом связи С–Y, поэтому реакция всегда сопровождается **обращением конфигурации**.
- **Побочная** реакция - элиминирования E2.
- **Скорость реакции** зависит: от пространственных факторов, величины положительного заряда на атоме углерода субстрата, силы нуклеофила и в кинетической области от концентрации как нуклеофила, так и алкилгалогенида.

Механизм S_NAr (присоединение-отщепление)

•обычно реализуется в *аренах при наличии электроноакцепторных заместителей (A)*, которые создают частичный положительный заряд (δ^+) в положениях 2, 4, 6 бензольного цикла и направляют туда нуклеофил, а также *стабилизируют σ -комплекс*.



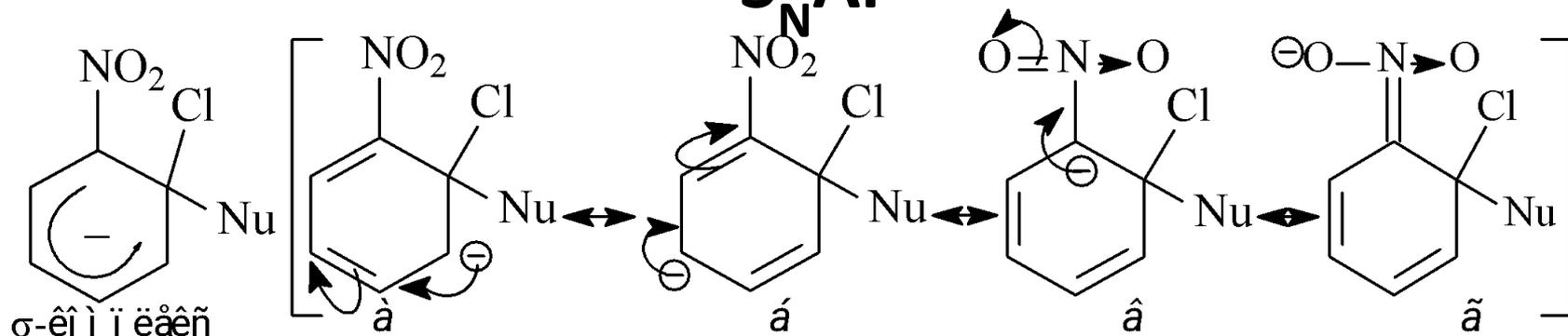
Особенности механизма S_NAr (присоединение-отщепление)



- В отличие от механизма S_N2 в алкилгалогенидах, в аренах новая связь с нуклеофилом образуется раньше, чем отщепляется уходящая группа.
- Реакция включает 2 стадии: присоединения нуклеофила с образованием σ -комплекса и отщепления галогенид-иона с регенерацией ароматичности цикла.
- Первая стадия, а, следовательно, **стабильность σ -комплекса**, обычно **определяет скорость всей реакции**.

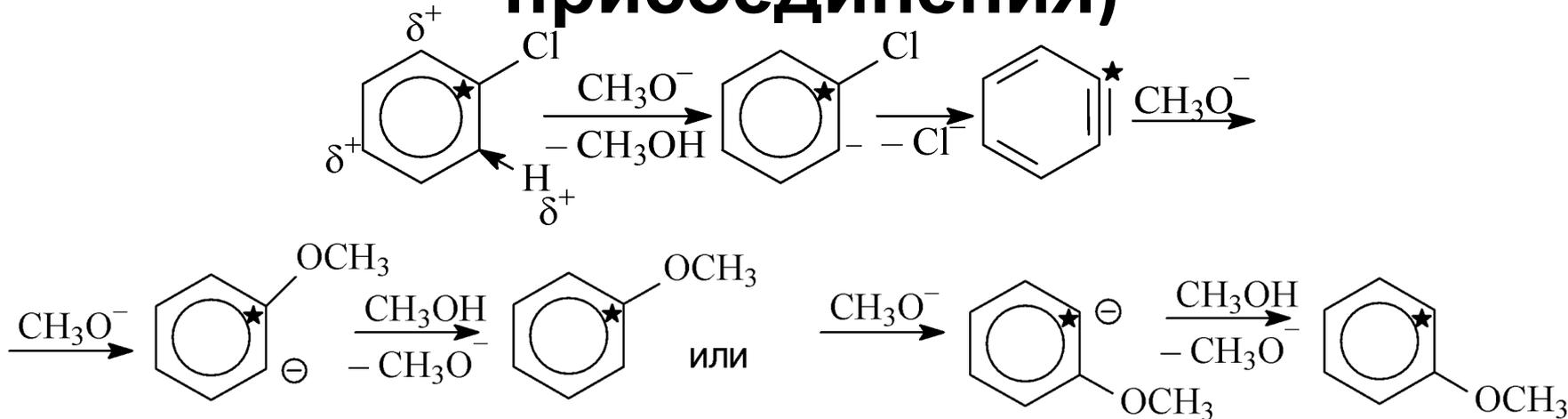
Стабильность σ -комплекса в реакции

S_NAr



- Чем равномернее распределяется электронное облако σ -комплекса, тем он устойчивее и тем легче замещается галоген.
- Нитрогруппа принимает участие в распределении электронного облака σ -комплекса, при этом структура (z) — наиболее устойчивая и напоминает анион ациформы нитросоединения. Существование таких σ -комплексов доказано экспериментально.

Механизм S_NEA (отщепления-присоединения)

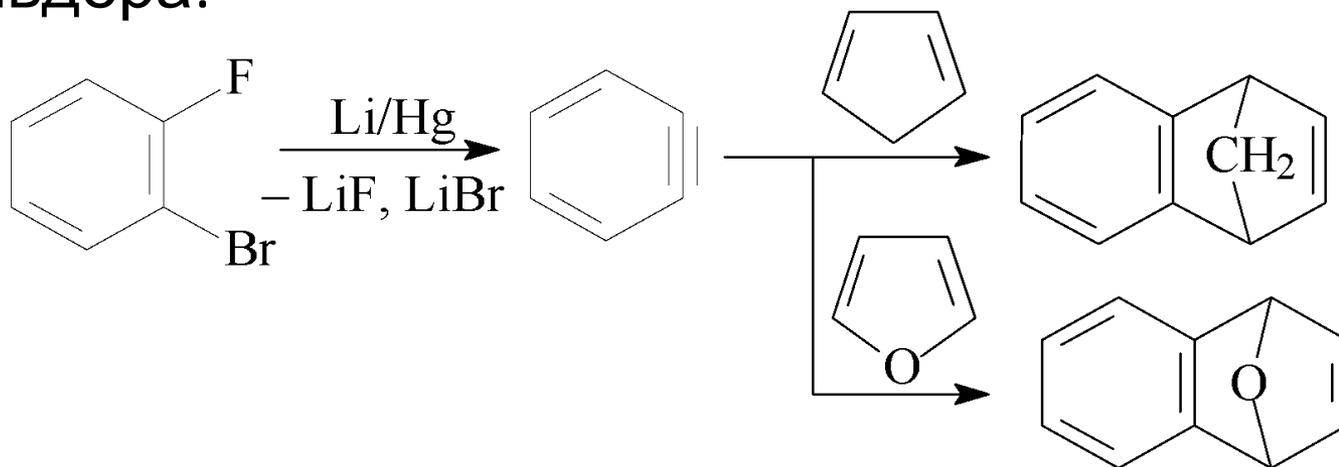


• Хлор за счет индукционного эффекта создает на атомах водорода в орто-положениях бензольного кольца наибольший заряд δ^+ . Нуклеофил атакует эти положения и отщепляет хорошо уходящую группу – протон. Образовавшийся отрицательный заряд в кольце нуклеофильно вытесняет хлорид-анион, образуя дегидробензол.

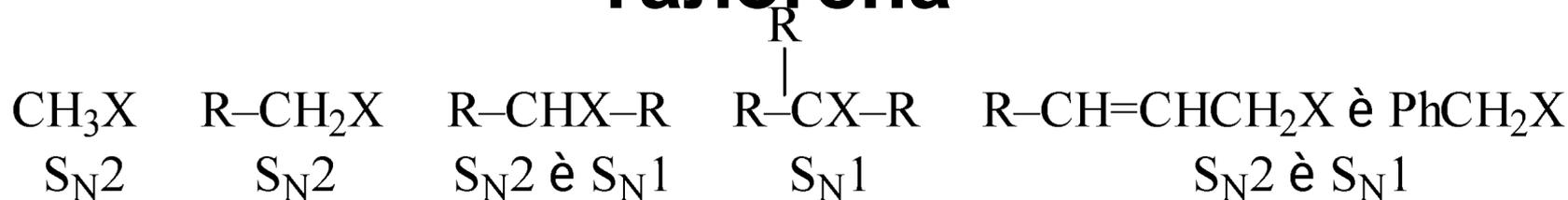
• Нуклеофил присоединяется по тройной связи к обоим атомам углерода в равной степени.

Доказательство механизма S_NEA (отщепления-присоединения)

- **Образование дегидробензола** доказано как физико-химическими, так и чисто химическими методами.
- Так, при действии амальгамы лития на 1-фтор-2-бромбензол в присутствии диенофилов (циклопентадиена и фурана) образующийся 1,2-дегидробензол вступает с ними в реакцию Дильса-Альдера:



Влияние строения алифатического субстрата на механизм замещения галогена



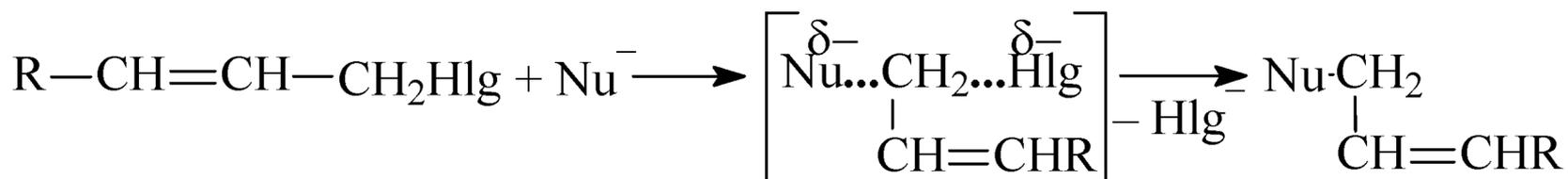
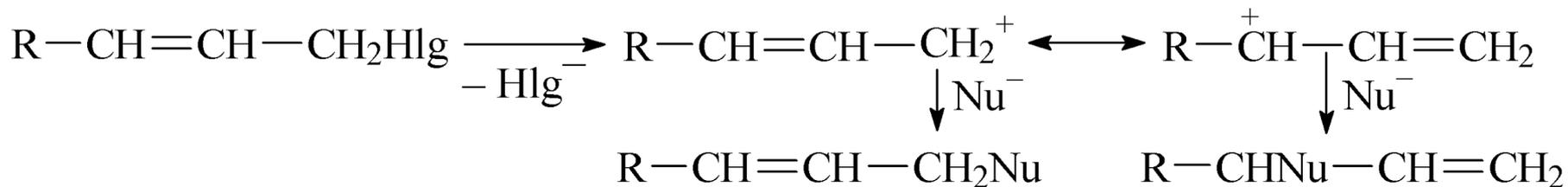
Увеличение разветвленности радикала создаёт стерические препятствия для прямой нуклеофильной атаки и увеличивает стабильность промежуточного карбокатиона, поэтому при переходе от первичного алкилгалогенида к третичному в одних и тех же условиях **механизм реакции изменяется от бимолекулярного до мономолекулярного.**

Этот процесс не является резким и зависит от ряда конкретных условий. Принципиально возможно протекание реакции **по двум механизмам одновременно.**

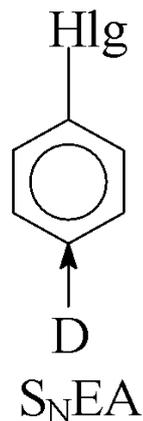
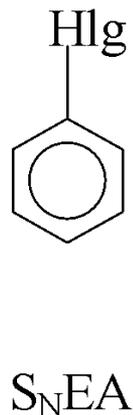
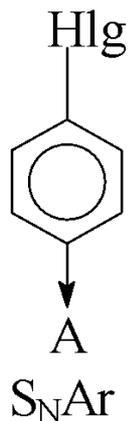
Влияние аллил- и бензилгалогенидов на механизм замещения галогена

• **Первичные аллил- и бензилгалогениды** (тем более разветвленные радикалы) образуют очень устойчивые карбокатионы, и легко **реагируют как по S_N1 , так и по S_N2 механизму**. Однако, преимущественно реализуется **S_N1 -механизм**.

• При этом возможна **аллильная перегруппировка**. Если для **первичных** аллилгалогенидов создать условия для **S_N2 механизма**, она **не имеет места**:



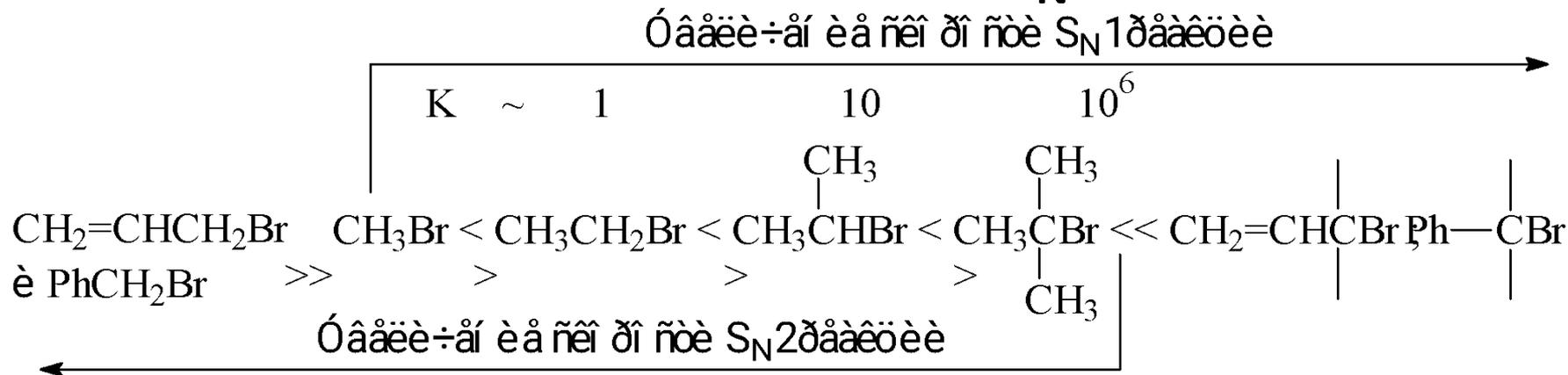
Влияние строения ароматического субстрата на механизм замещения галогена



A – $\text{C}_6\text{H}_4\text{X} + \text{Nu}^- \rightarrow [\text{C}_6\text{H}_4\text{X} \cdots \text{Nu}]^\ddagger \rightarrow \text{C}_6\text{H}_4\text{Nu} + \text{X}^-$
 D – $\text{C}_6\text{H}_5\text{X} + \text{Nu}^- \rightarrow [\text{C}_6\text{H}_5\text{X} \cdots \text{Nu}]^\ddagger \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{Nu} + \text{X}^-$

- **электроакцепторные** заместители в *орто*-, *пара*-положениях способствуют замещению галогена по механизму S_NAr (через присоединение-отщепление);
- **электродонорные** — направляют реакцию по механизму S_NEA (отщепления-присоединения), через дегидробензол.

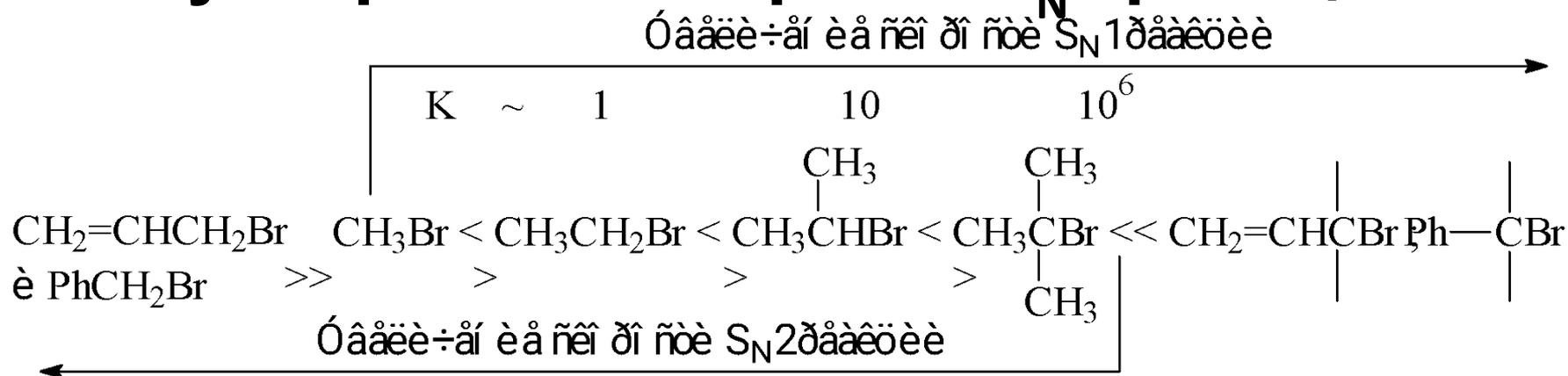
Влияние строения алифатического субстрата на скорость S_N1 реакции



- **Скорость S_N1 реакции** алкилгалогенидов *возрастает по мере увеличения устойчивости карбкатиона* в ряду от метилгалогенида к первичному, вторичному, третичному, аллильному и бензильному

- Находящиеся в α -положении к реакционному центру предельные, фенильные и винильные **радикалы**, а также **атомы, имеющие неподеленную пару электронов**, способствуют распределению электронного облака частицы, **стабилизируют катион** и ускоряют реакцию

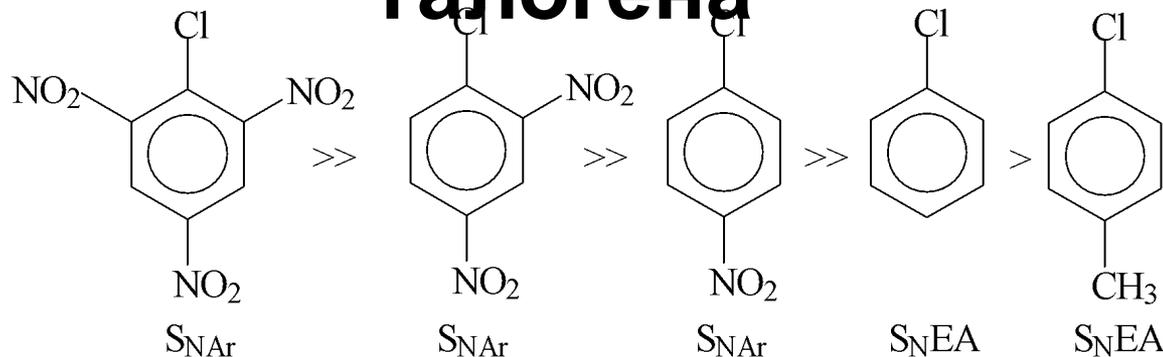
Влияние строения алифатического субстрата на скорость S_N2 реакции



•Скорость S_N2 реакции алкилгалогенидов **возрастает в прямо противоположном направлении, наблюдаемом при S_N1 замещении**, если не учитывать наибольшую активность **первичных аллил- и бензилгалогенидов**.

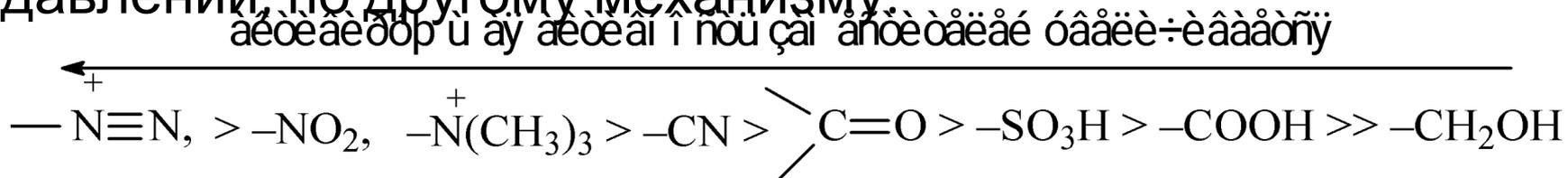
•Метильные и первичные галогениды реагируют очень гладко, вторичные — значительно хуже, а **третичные** часто не реагируют вообще, что объясняется, в основном, **пространственными препятствиями** для атаки нуклеофила, которые играют в S_N2 замещении важную роль.

Влияние строения ароматического субстрата на скорость замещения галогена



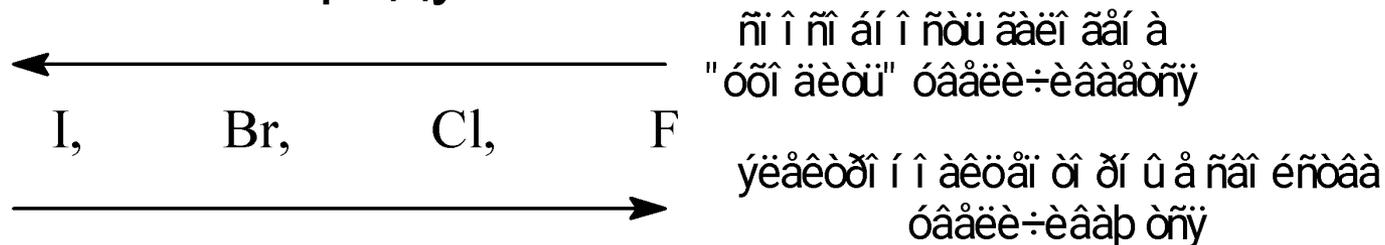
• Электроноакцепторные заместители в *орто*-, *пара*-положениях существенно **облегчают** реакцию, **электронодонорные** — **затрудняют**.
 Пространственные факторы не являются определяющими.

• Тринитрогалогенбензолы реагируют с водой, как хлорангидрид кислоты; хлорнитробензоле со щелочью при 150 °С, а хлорбензол со щелочью лишь при 350 °С и давлении, по другому механизму.



Влияние галогена на реакционную способность галогенидов

- **Галоген** является **уходящей группой** и **акцептором** электронов. Способность галогена «уходить» уменьшается (снижается стабильность аниона), а электроноакцепторные свойства, наоборот, увеличивается в ряду:



- В **алкилгалогенидах** большее значение имеет **способность группы уходить**, и реакционная способность их **уменьшается в ряду: $RI > RBr > RCl > RF$** .

- В **галогенаренах** величина положительного заряда реакционного центра зависит не только от заместителей в ядре, но и от электроотрицательности замещаемого галогена. Поэтому их реакционная способность **возрастает в ряду $ArI < ArBr < ArCl < ArF$** .¹⁷

Влияние нуклеофила на реакцию

- чем выше нуклеофильность (активность) реагента, тем вероятнее механизм S_N2 , слабые нуклеофилы способствуют протеканию реакции по механизму S_N1 ;
- при повышении активности нуклеофила **скорость реакций** S_N2 , S_NAr и S_NEA увеличивается, а S_N1 — не меняется;
- при увеличении силы нуклеофила возрастает **вероятность побочных реакций** (например, реакции элиминирования), особенно в реакциях, реализующих механизм S_N1 .

На практике часто приходится сравнивать нуклеофильность частиц, но она зависит от многих факторов и невозможно построить некий постоянный ряд их активности. Так, в протонных растворителях нуклеофильность анионов Hlg^- увеличивается **от фторида к иодиду**, а в апротонных — наоборот.

Влияние растворителя на нуклеофильное замещение

- столь велико, что часто *определяет механизм реакции.*

• **Полярные протонные растворители** (вода, спирты, аммиак, карбоновые кислоты) способствуют **S_N1 механизму**, т.к. они сольватируют и *ускоряют диссоциацию* алкилгалогенида и стабилизируют ионы.

С увеличением полярности и кислотности растворителя **скорость S_N1 реакции увеличивается.** Многие процессы, протекающие в апротонных растворителях по S_N2 механизму, в растворах минеральных кислот идут по S_N1 механизму.

• **Апротонные нуклеофильные растворители** (ацетон, ацетонитрил, диметилсульфоксид и др.), сольватируют главным образом катион и способствуют **S_N2 механизму.**

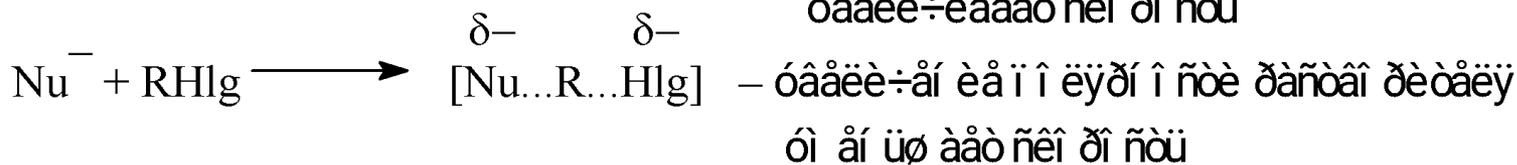
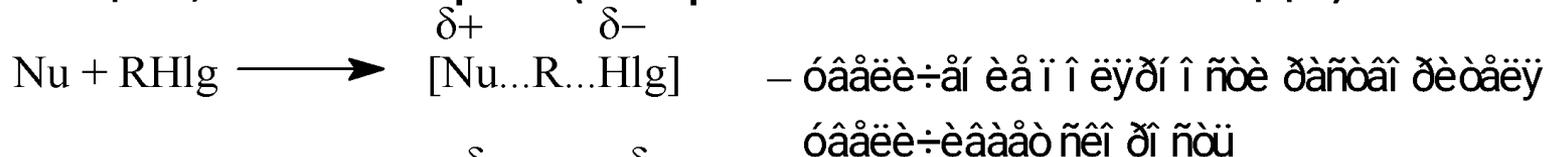
Они не содействуют диссоциации галогенида, но отсутствие сольватации **увеличивает активность**

Выбор растворителя для S_N2 реакции

Необходимо учитывать:

- **распределение зарядов в переходном состоянии.**

Если оно полярнее исходных реагентов, повышение полярности растворителя увеличивает скорость реакции, и наоборот (теория Хьюза - Ингольда):

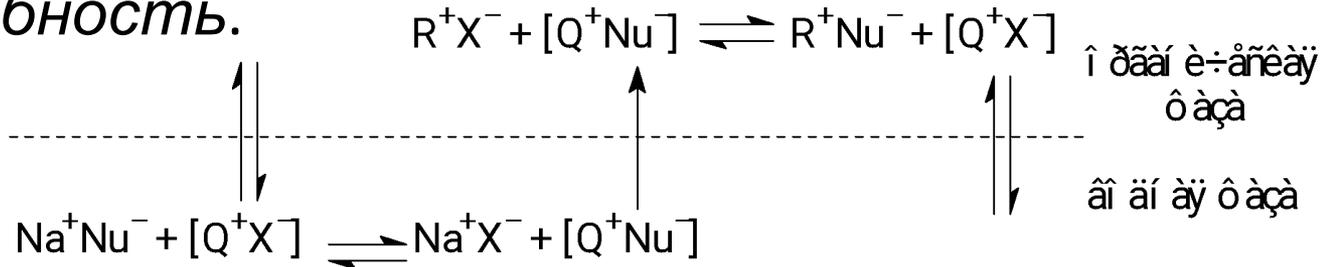


- **специфическую сольватацию нуклеофила**, которая уменьшает активность атакующей частицы.
- **растворяющую способность растворителя** по отношению к реагенту и субстрату. Применяют растворители, которые проявляют *липофильные и гидрофильные свойства* (метанол, ацетон, диоксан); их смеси с водой; *диполярные, апротонные* диметилсульфоксид, диметилформамид.

Использование катализаторов

• **Катализаторами S_N1 реакций** являются кислоты Льюиса и ион серебра, которые стабилизируют анионы. Катион стабилизируется растворителем.

• **Для S_N2 реакций используют межфазный катализ.** Создают органическую и водную фазы. Для переноса нуклеофилов к субстрату используются межфазные катализаторы. При переходе в органическую фазу, где и происходит реакция, нуклеофил теряет гидратную оболочку и приобретает высокую реакционную способность.



• **Замещение неактивированного галогена в аренах** катализируется медью или солями меди (I). Снижается температура (~ на 100 °C), увеличивается селективность процесса и выход продукта.

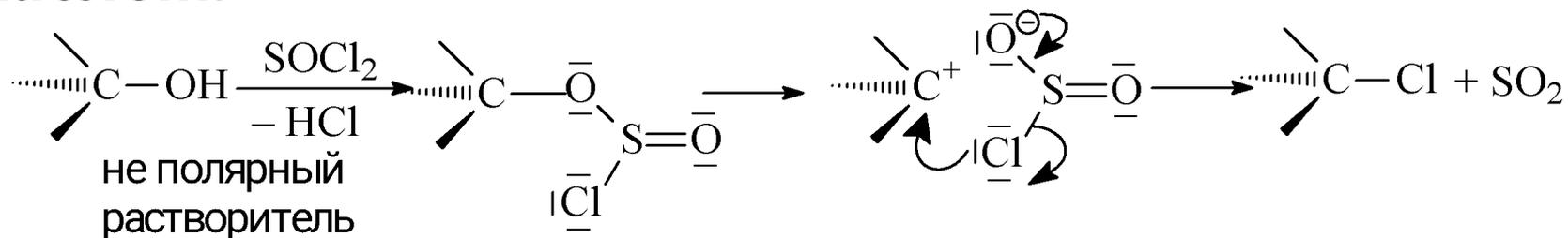
Нуклеофильное замещение гидроксильной группы

Замещение гидроксила, так же, как и галогена идет :

- у sp^3 -гибридного атома углерода (спиртах) обычно по S_N1 и S_N2 механизмам, иногда возможен и S_Ni (в неполярной среде с $SOCl_2$, в полярной - S_N2)
- у sp^2 -гибридного (в фенолах) — по механизму S_NAr (присоединения-отщепления) и значительно **труднее**, чем у sp^3 -гибридного.

Гидроксил - очень плохая уходящая группа.

Для замещения его на нуклеофил, необходимо превратить в хорошо уходящую группу. Для этого гидроксил **протонируют** и проводят реакцию в сильно кислой среде, либо **превращают в эфиры кислот**.

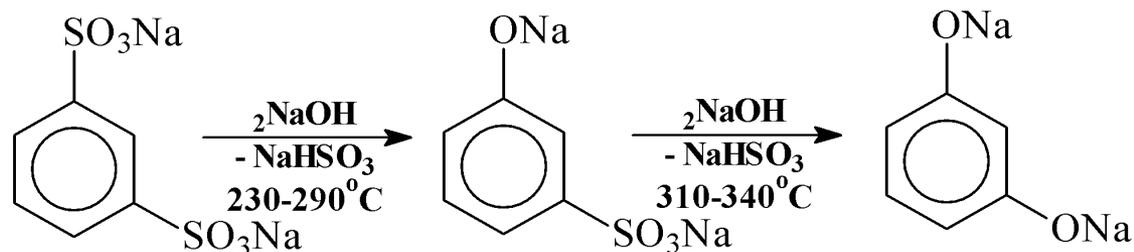
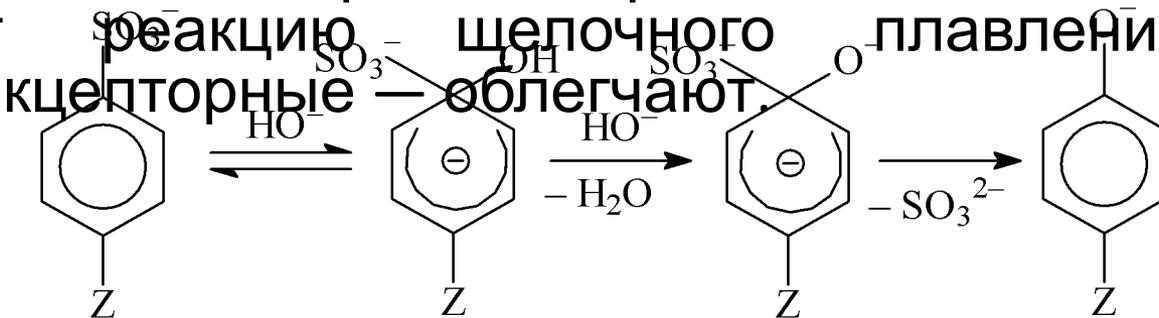


Нуклеофильное замещение



При 200—350 °С щелочные соли аренсульфокислот могут быть превращены в фенолы, амины, гидразины, тиолы, карбоновые кислоты или нитрилы. В промышленности реакция используется для **получения фенолов**.

Механизм реакции нуклеофильное замещение $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.
Реакционная способность зависит от устойчивости σ -**комплекса**:
электронодонорные заместители затрудняют реакцию щелочного плавления, а электроноакцепторные — облегчают.



Самостоятельно

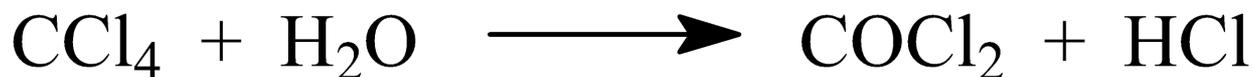
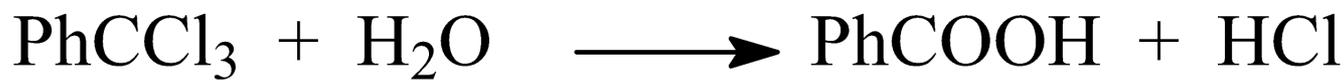
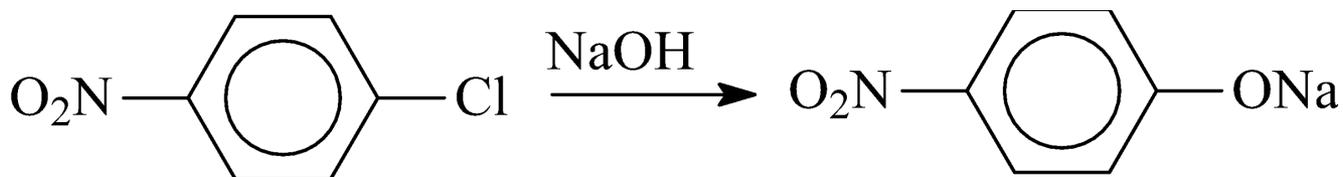
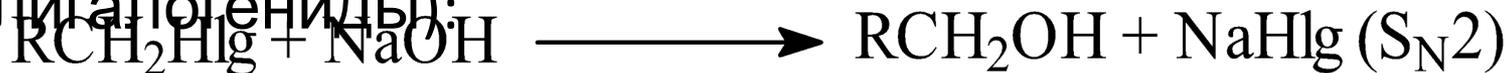
- Гидролиз галогенидов
- Получение простых эфиров
- Получение тиоспиртов, тиоэфиров
- Получение аминов
- Получение цианидов
- Получение сульфокислот

Процессы гидролиза галогенидов

•используется *редко*. **Механизм** - S_N1 , S_N2 и S_NAr .

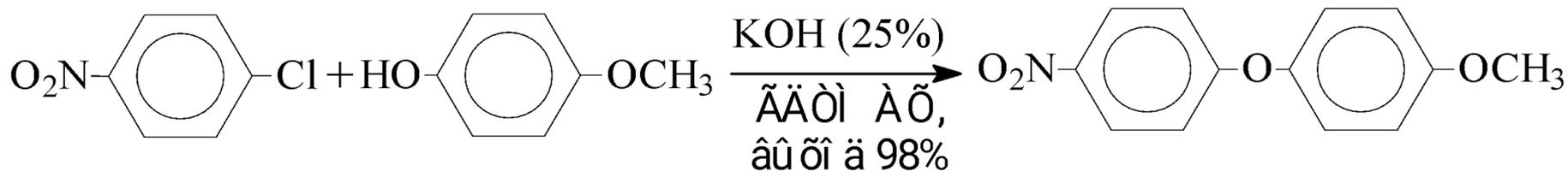
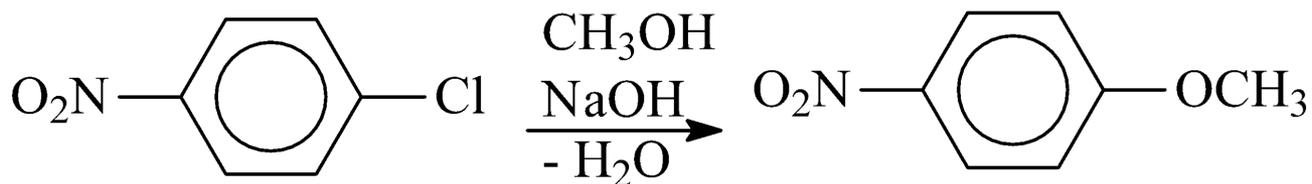
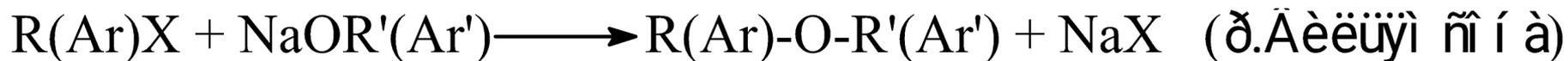
•**Реагенты:** а) вода (для гидролиза активных аллил- и бензилхлоридов галогенидов); б) *водные кислоты* (когда кислота активирует субстрат); в) *водные растворы* щелочей или гидроксид серебра – **основной реагент**.

•**Продукты:** спирты, фенолы (моногоалогениды), альдегиды и кетоны (дигалогениды), кислоты и фосген (полигалогениды):



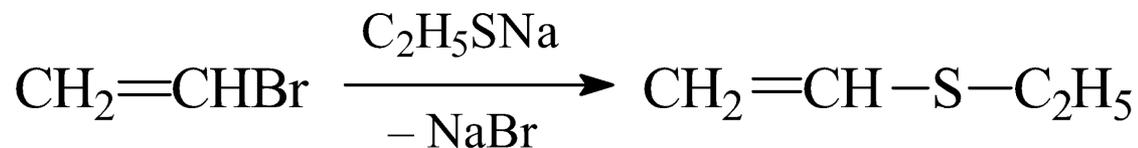
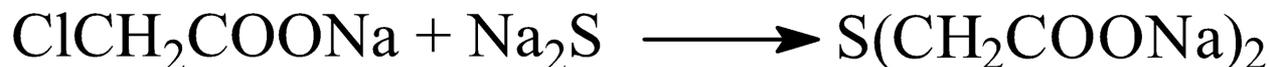
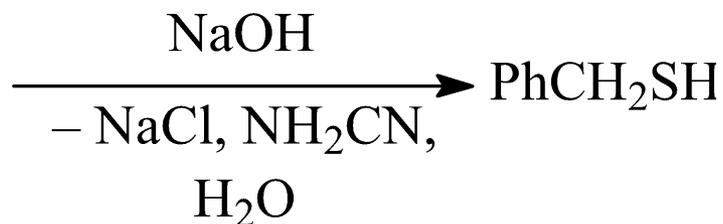
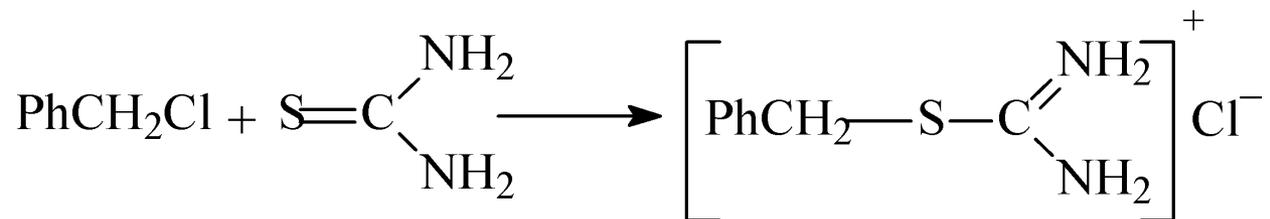
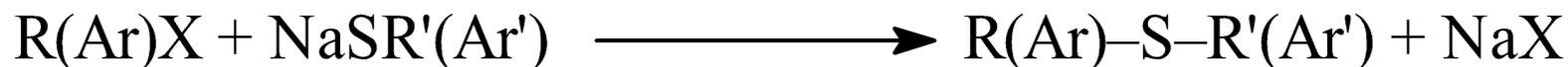
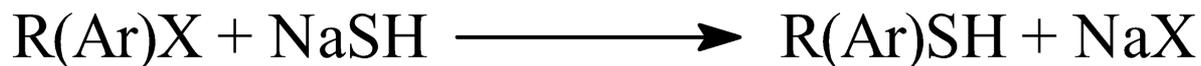
Получение простых эфиров

- встречается значительно **чаще**, чем гидролиз.
- **Механизм:** S_N2 и S_NAr .
- **Арилгалогениды** – активированные, или **катализатор** - соли меди (I),
- **Реагенты:** алкоголяты (феноляты, лучше $ArOCu$) или спирт в присутствии щелочи



Синтез тиоспиртов и тиоэфиров

- **Субстраты:** алкил и арилгалогениды.
- **Реагенты:** гидросульфид-, сульфид- и алкил(арил) ТИО-ионы; мочевины.



Замена атома галогена на аминогруппы

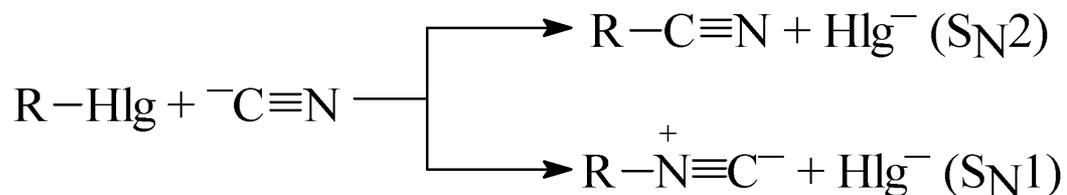
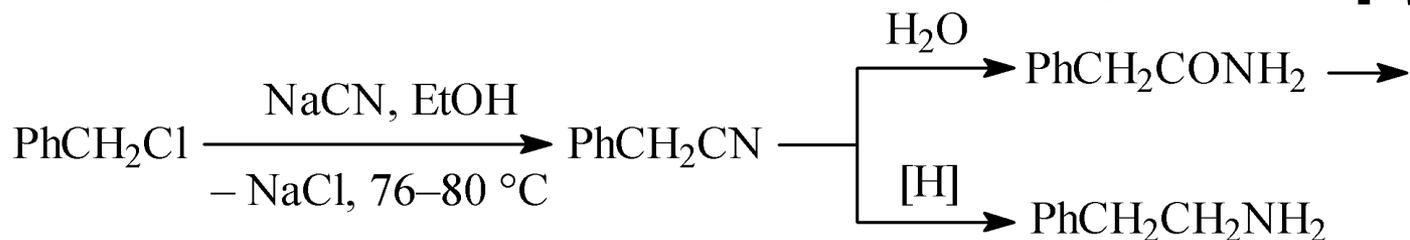


•Особенность реакции первичных, вторичных и третичных алкиламинов с аммиаком и аминами (механизм, условия реакции, полиалкилирование, выход, побочные реакции). **Селективные методы** получения аминов (из сульфамидов, реакция Габриэля, из азометинов).

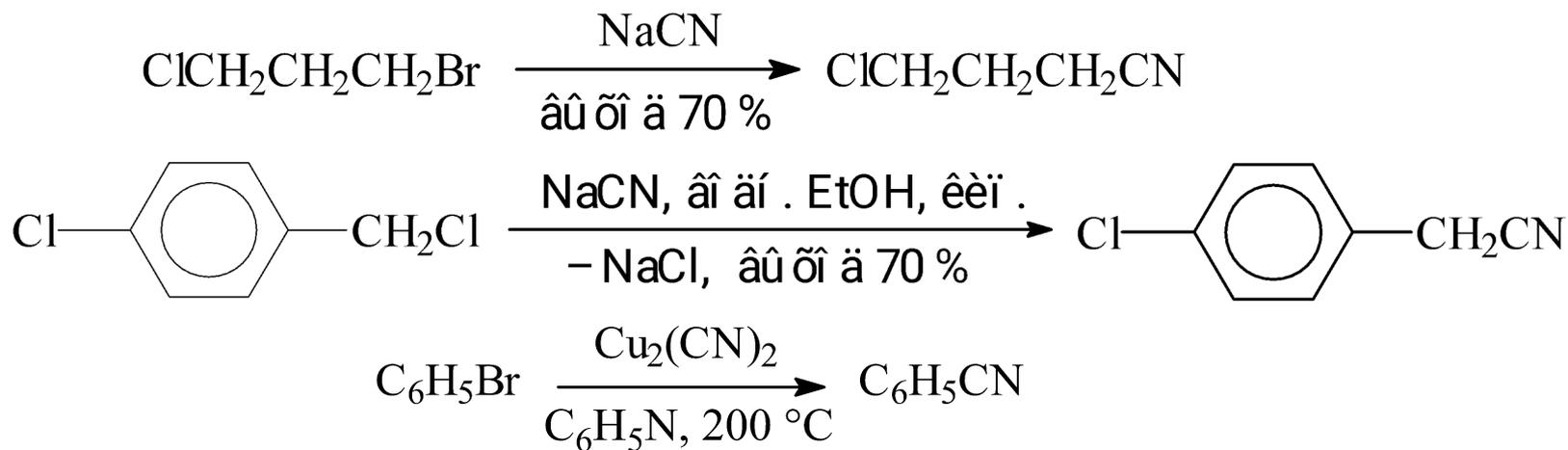
•Особенности реакций **неактивированных галогенаренов** с аммиаком и аминами (механизм, условия реакции, катализаторы)

•Особенности реакций **активированных галогенаренах** с аммиаком и аминами (механизм, условия реакции, катализаторы)

Замена атома галогена на цианогруппу



- Значение реакции, механизм, особенность нуклеофила, выход и побочные реакции.
- Особенности реакции с арилгалогенидами



Замена атома галогена на группу $-\text{SO}_3\text{Na}$



- **Реагенты** в реакции Штреккера - *сульфиты* калия и натрия
- **Механизм** реакции $\text{S}_{\text{N}}2$ или $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, поэтому в случае использования *первичных* алкилгалогенидов выходы сульфокислот составляют 70—90 %, *вторичных*— 20—25 %. *Третичные* алкилгалогениды превращаются в олефины.