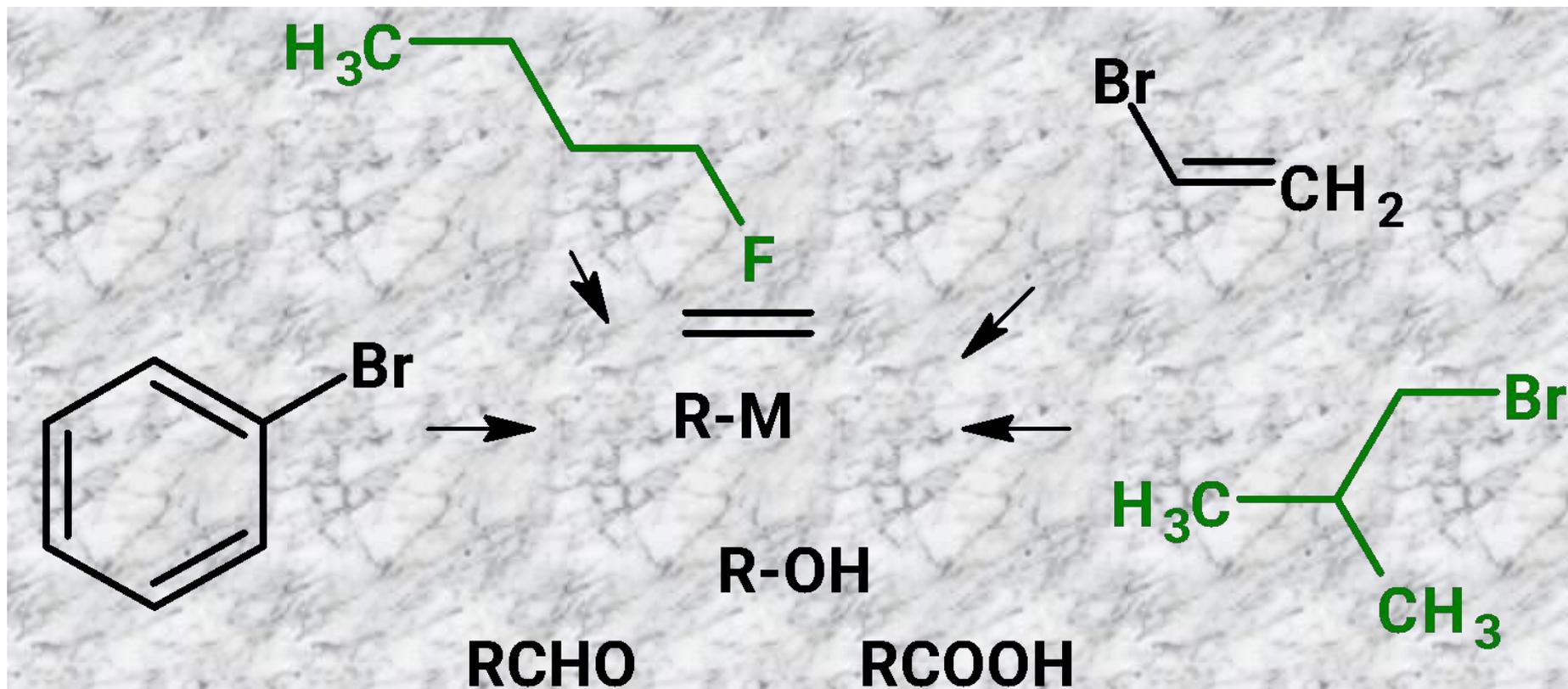


# Функциональные производные с простой связью С-“Э”

## Часть 2

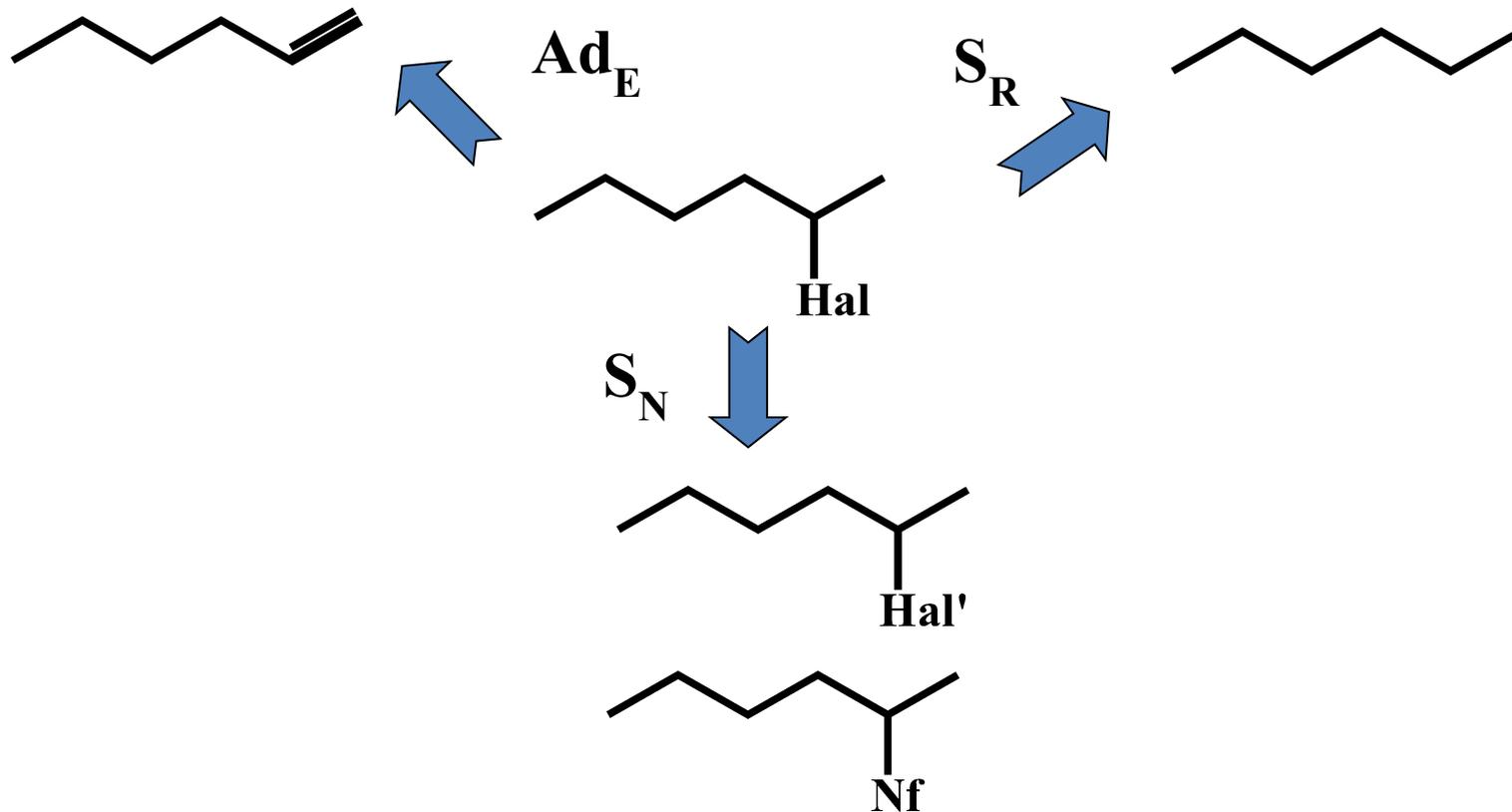
# Галогенпроизводные

# Галогенпроизводные

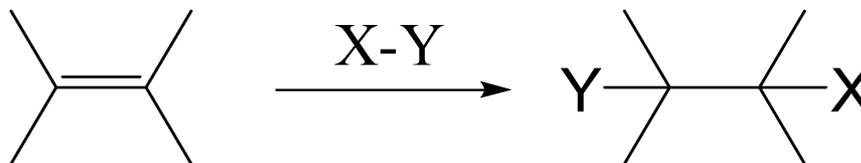


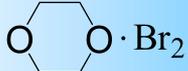
# Алкилгалогениды ПЛ

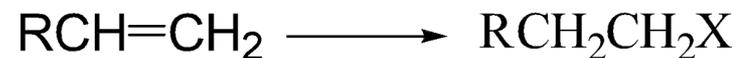
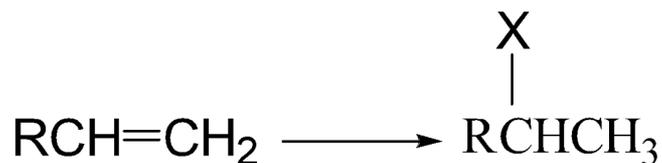
## *Подходы к синтезу*



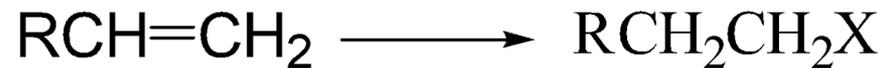
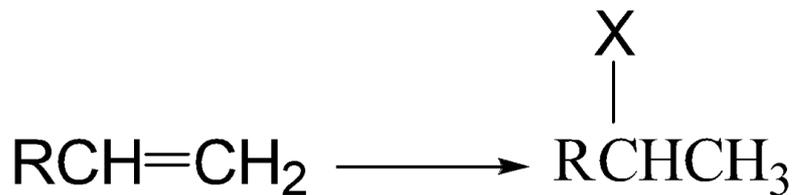
# Алкилгалогениды ПЛ



<b>X=Y=F</b>	<b>X=Y=Cl</b>	<b>X=Y=Br</b>	<b>X=Cl Y=I</b>	<b>X=Cl Y=OH</b>	<b>X=Br Y=OH</b>
F <sub>2</sub>	Cl <sub>2</sub>	Br <sub>2</sub>	Cl-I	Cl <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O	Br <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O
XeF <sub>2</sub>		Py <sup>+</sup> Br <sub>3</sub> <sup>-</sup>		<i>t</i> -BuOCl, H <sub>2</sub> O	<i>t</i> -BuOBr, H <sub>2</sub> O
		 · Br <sub>2</sub>		Ca(OCl) <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O	NBS, H <sub>2</sub> O



# Алкилгалогениды ПЛ



<b>X</b>	<b>Присоединение по правилу Марковникова</b>	<b>Присоединение против правила Марковникова</b>
<b>Cl</b>	<b>H-Cl</b>	<b>B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> или 9-BBN</b>
<b>Br</b>	<b>H-Br</b>	<b>HBr, пероксиды/ B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>, Br<sub>2</sub>/ 9-BBN, Br<sub>2</sub></b>



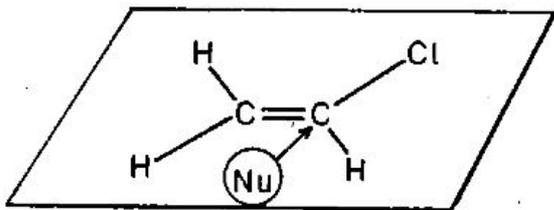
# Алкилгалогениды ПЛ

## Summary Chart on the Four Mechanisms: $S_N1$ , $S_N2$ , E1, or E2

Alkyl halide type	Conditions	Mechanism
$1^\circ$ $RCH_2X$	strong nucleophile	$S_N2$
	strong bulky base	E2
$2^\circ$ $R_2CHX$	strong base and nucleophile	$S_N2 + E2$
	strong bulky base	E2
	weak base and nucleophile	$S_N1 + E1$
$3^\circ$ $R_3CX$	weak base and nucleophile	$S_N1 + E1$
	strong base	E2

# Алкенилгалогениды

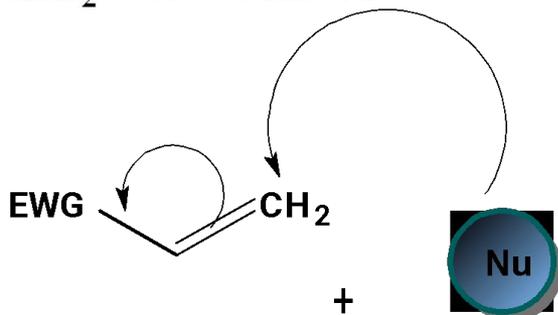
Характеристики хлоридов простейших углеводородов



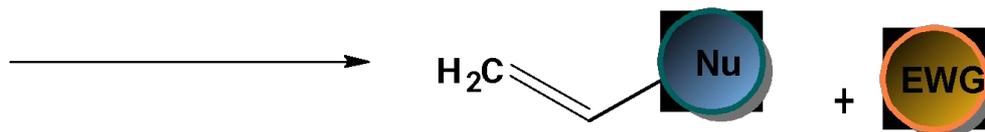
Соединение	Дипольный момент, D	Длина связи C-Cl, нм	Энергия связи C-Cl, кДж/моль
$\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH}_2\text{Cl}$	1,98	0,180	230
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$	1,98	0,178	335
$\text{CH}_2 = \text{CHCl}$	1,45	0,169	377

Таблица Относительные скорости замещения брома на иод в некоторых непредельных соединениях\*

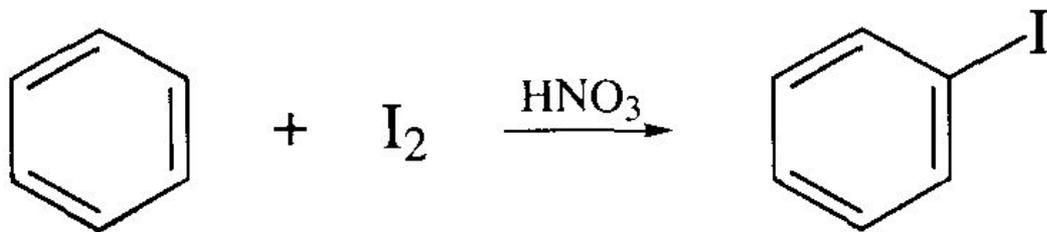
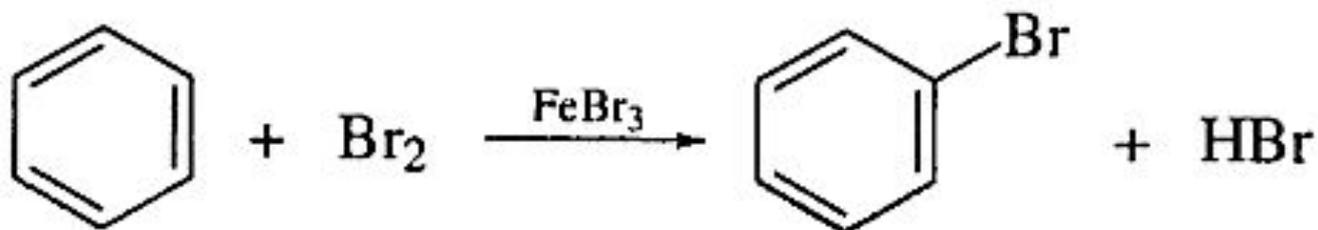
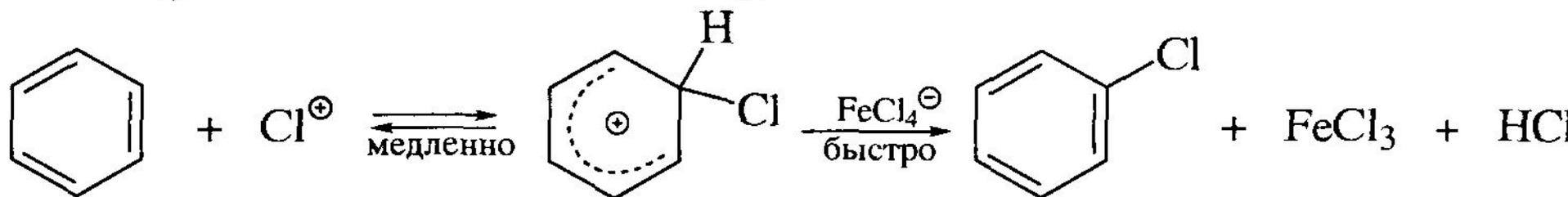
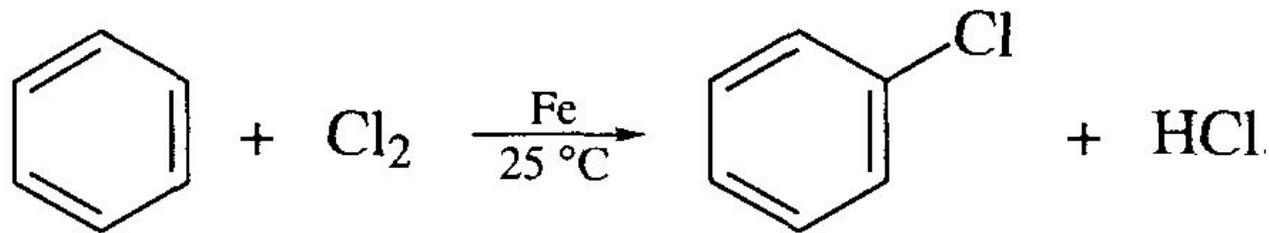
Соединение	Скорость замещения, моль/ч
$\text{HC} \equiv \text{C}-\text{CH}_2-\text{Br}^{**}$	612
$\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH}_2-\text{Br}$	438
$\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{Br}$	0,014
$\text{CH}_2 = \text{C} = \text{CH}-\text{Br}$	0,012



Реакции по механизму прямого  $S_N$  запрещены



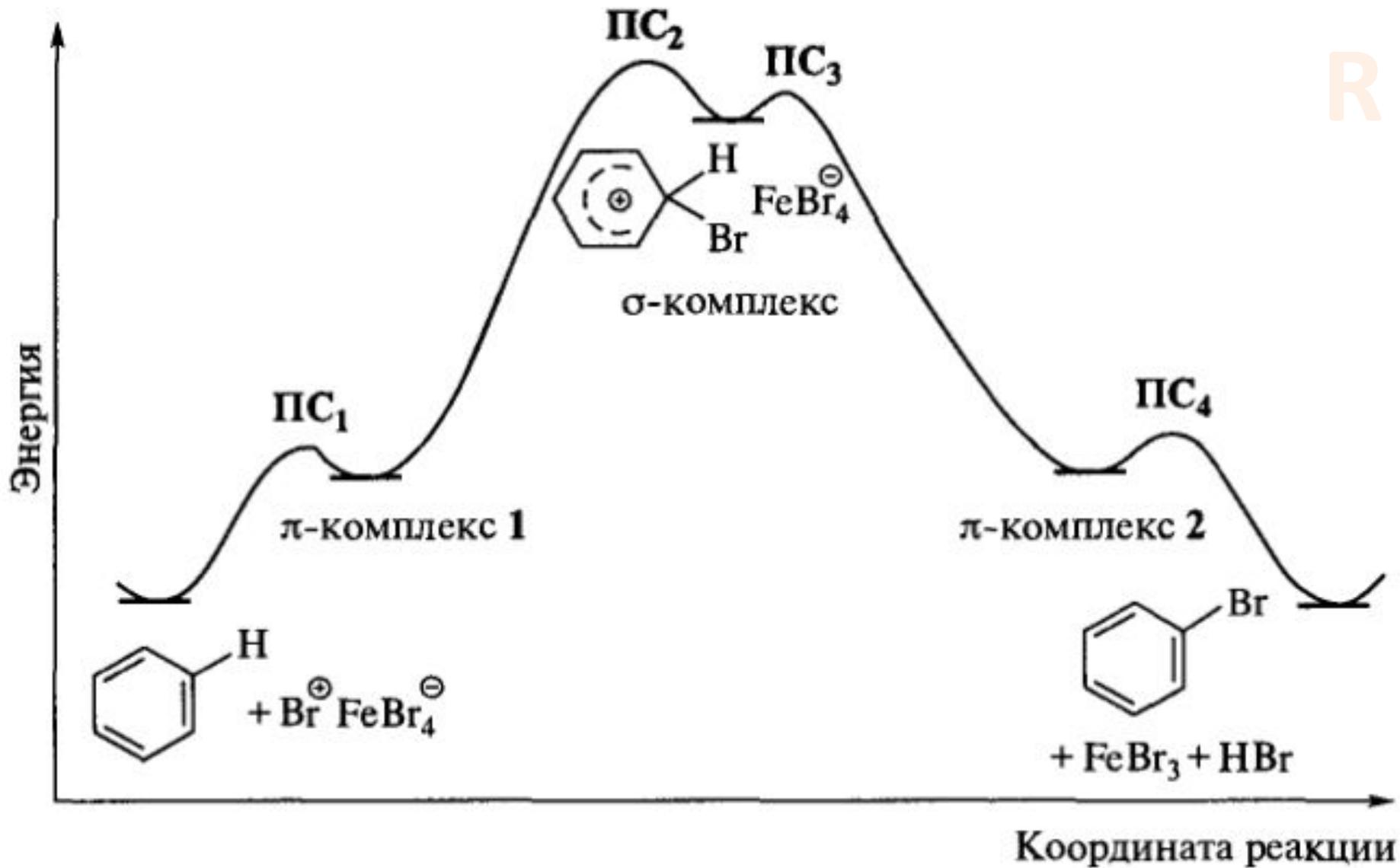
# Арилгалогениды ПЛ



бензол

иодбензол (85%)

# Арилгалогениды ПЛ



*К ориентантам I рода относятся:*

OH, OR, OCOR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, NHCOR, -N=N-, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>R, CHR<sub>2</sub>, CR<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, F, Cl, Br, I

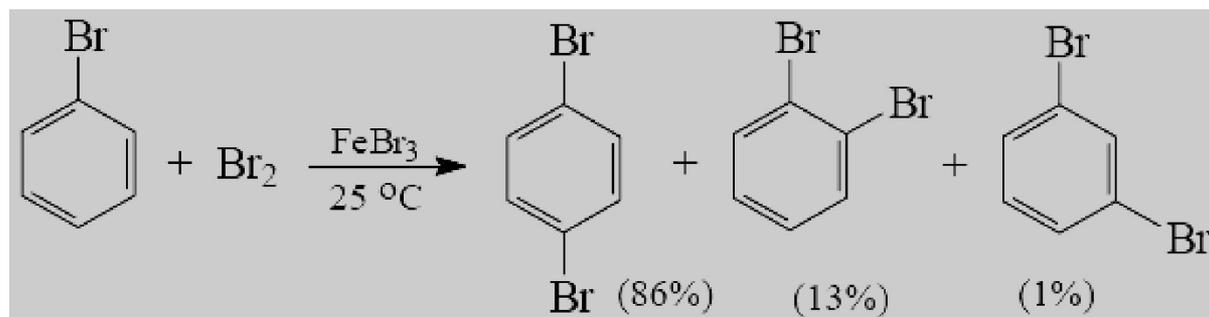
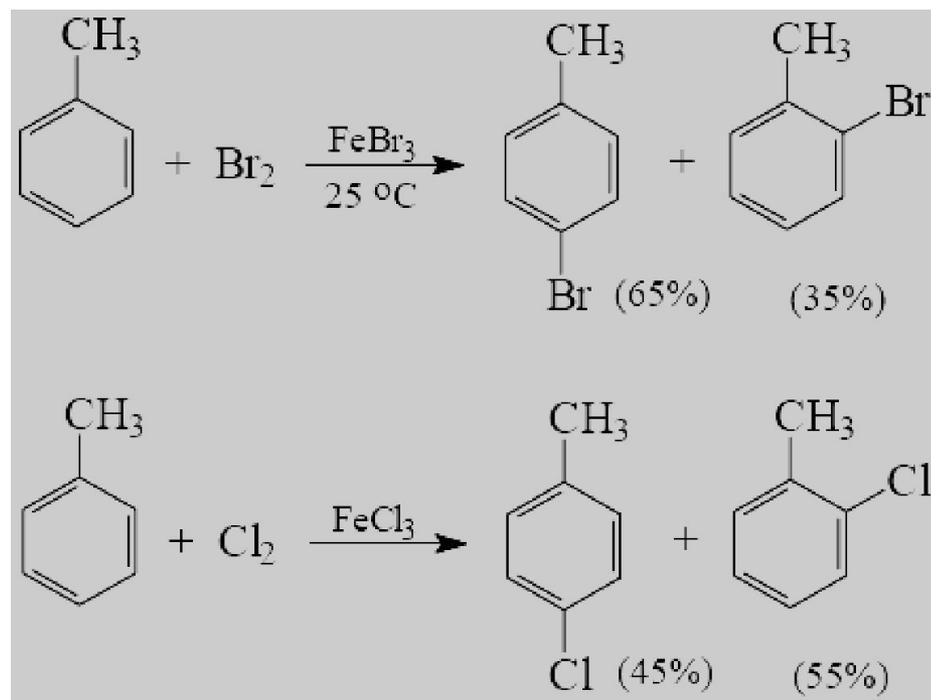
*К ориентантам II рода относятся:*

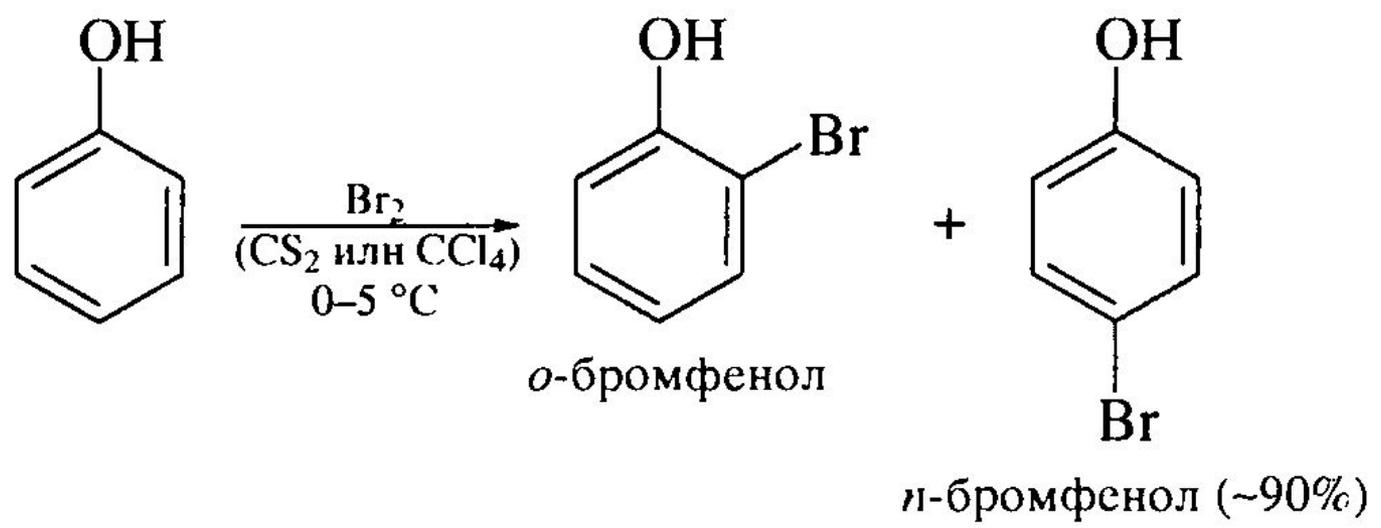
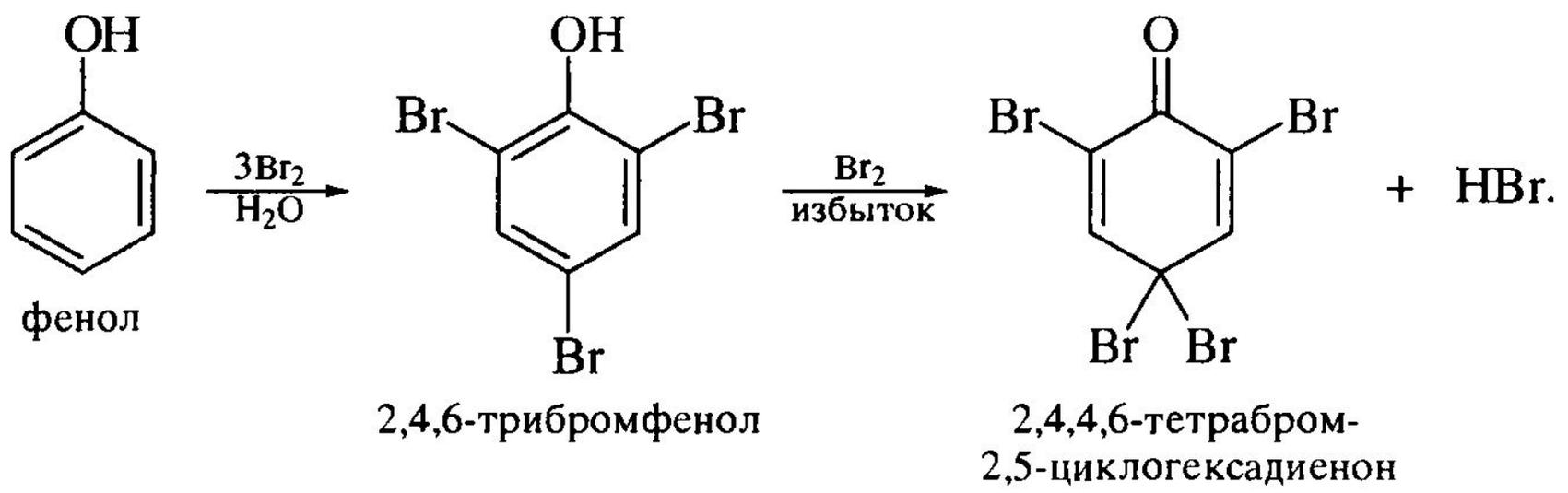
SO<sub>3</sub>H, NO<sub>2</sub>, COOH, COOR, CONH<sub>2</sub>, COCl, SO<sub>2</sub>R, NO, CHO, COR, CN, CCl<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>

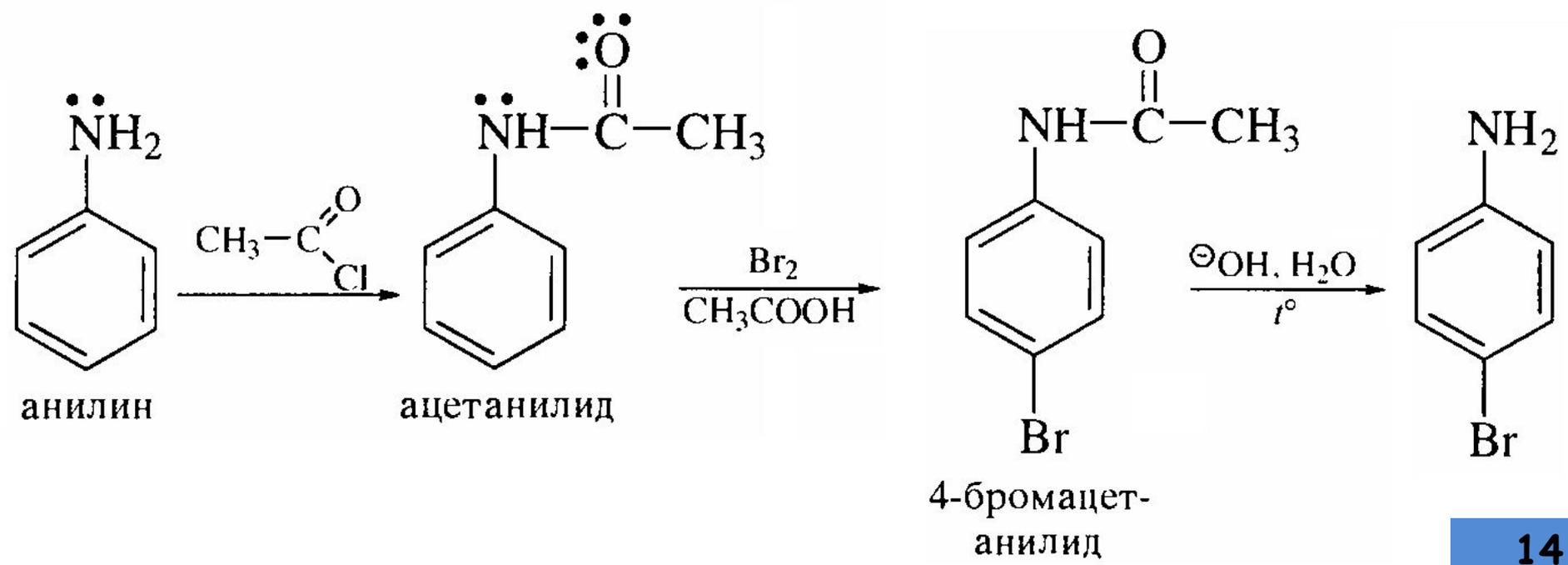
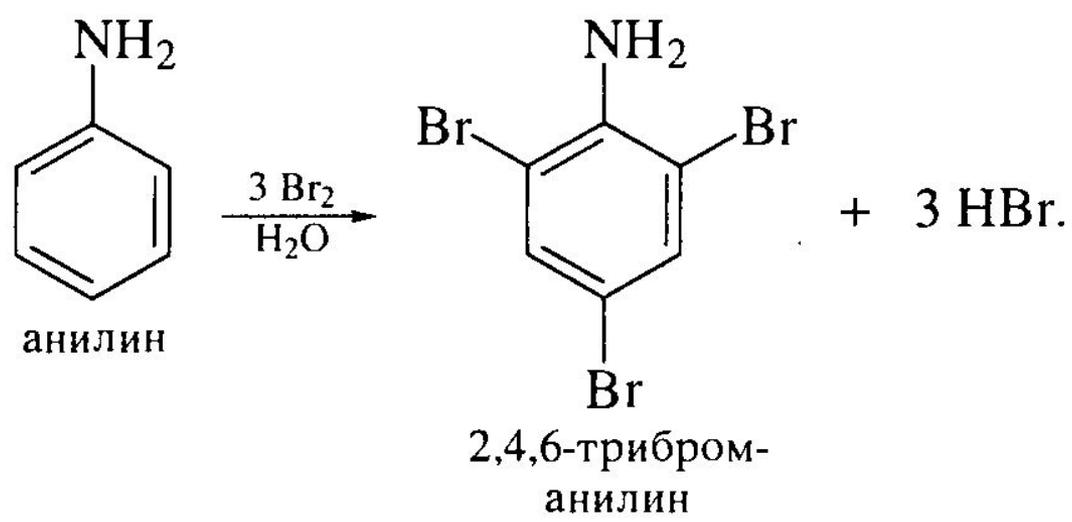
Смешанная ориентация:

CH<sub>2</sub>F, CHCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>

# $S_EAr$ галогенирование



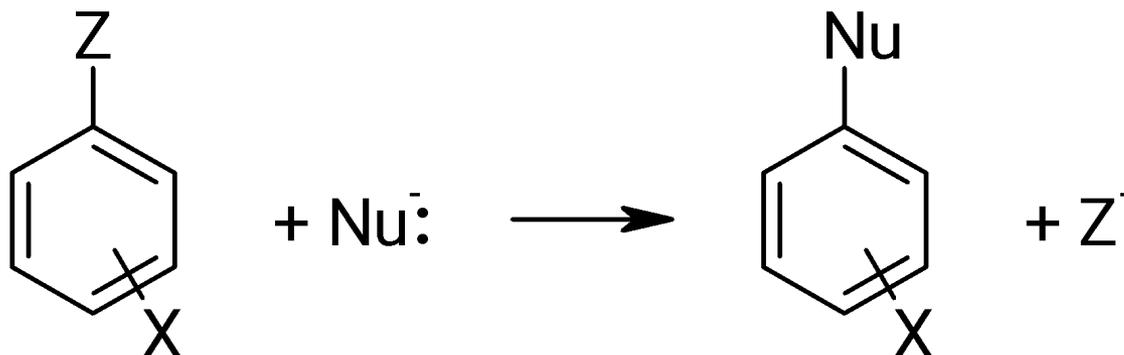




# Арилгалогениды ПЛ

$S_{Ar}$

## АРОМАТИЧЕСКОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ



### Механизмы:

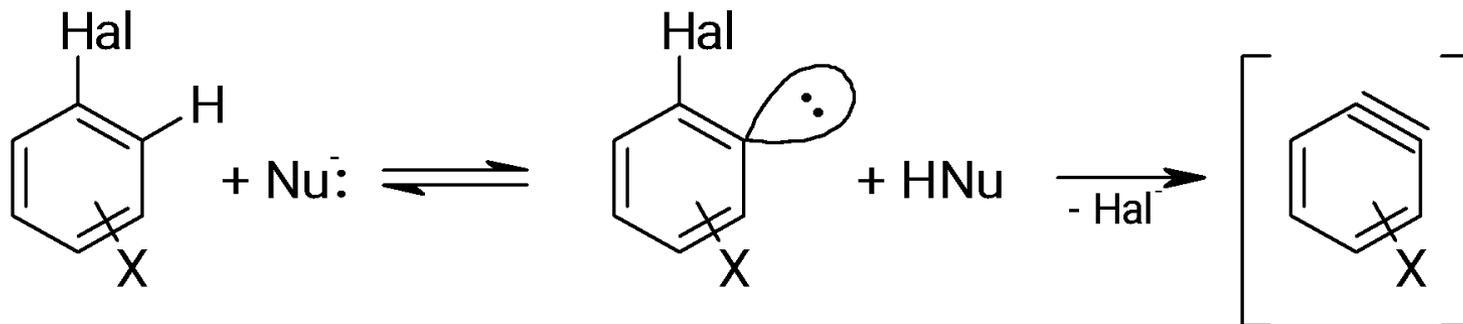
ОТЩЕПЛЕНИЯ-ПРИСОЕДИНЕНИЯ *Ариновый механизм*

ПРИСОЕДИНЕНИЯ-ОТЩЕПЛЕНИЯ  $S_{N}Ar$

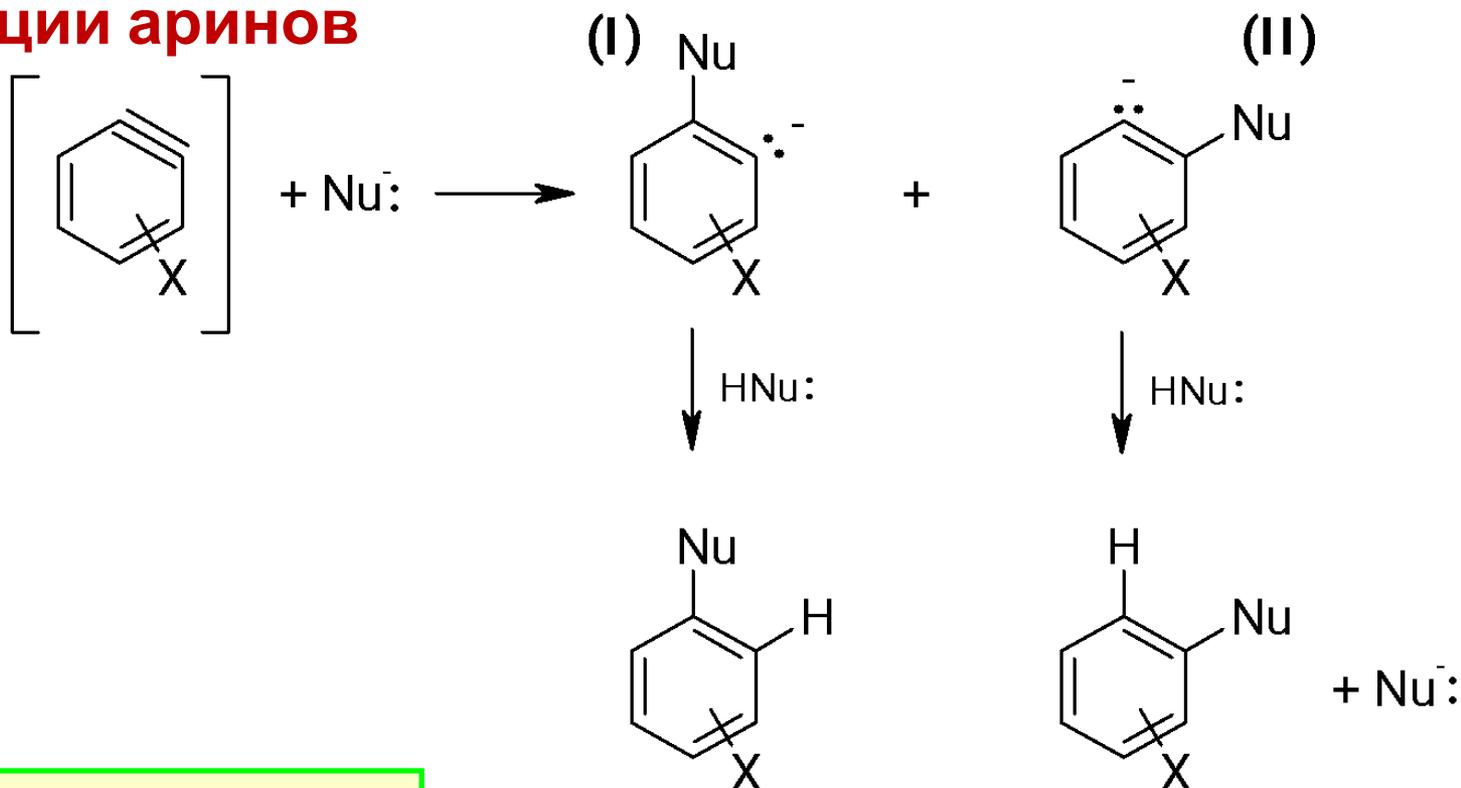
МОНОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ  $S_{N}1$

ИОН-РАДИКАЛЬНЫЙ  $S_{NR}1$

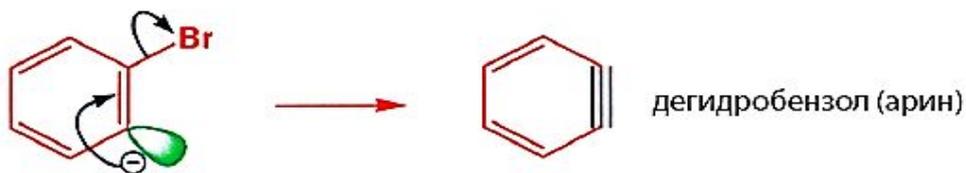
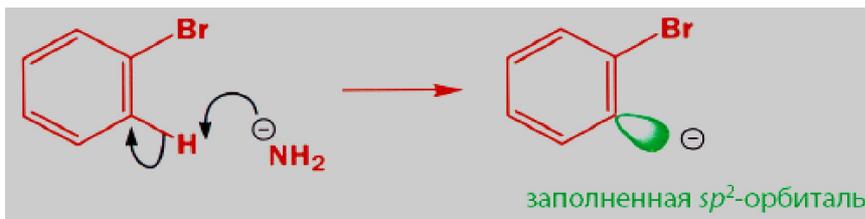
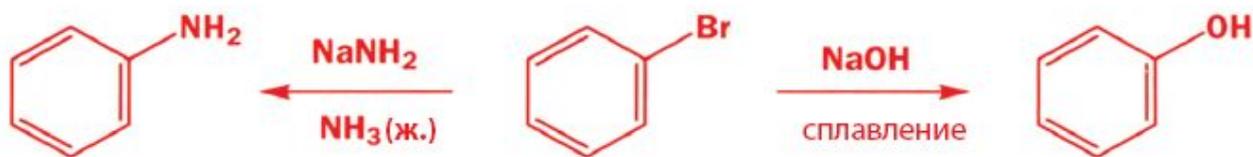
# Арилгалогениды ПЛ $E_1-Ad_N$



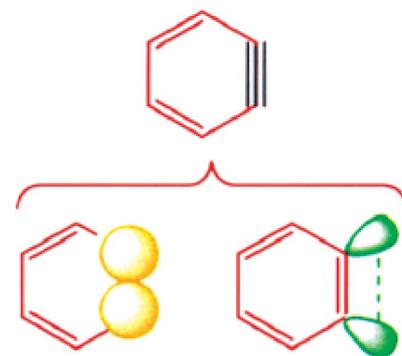
## Реакции аринов



# Арилгалогениды ПЛ EAd

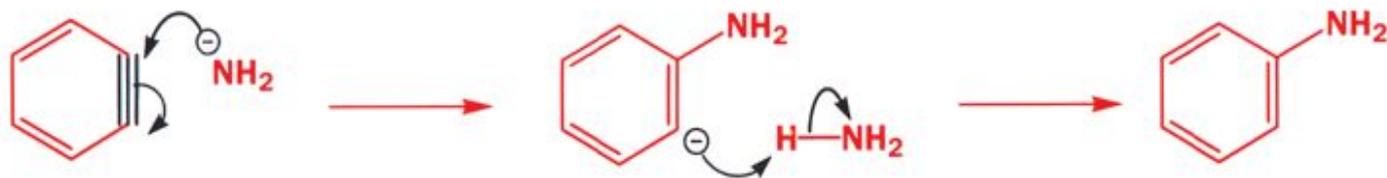


$\pi$ -орбитали дегидробензола

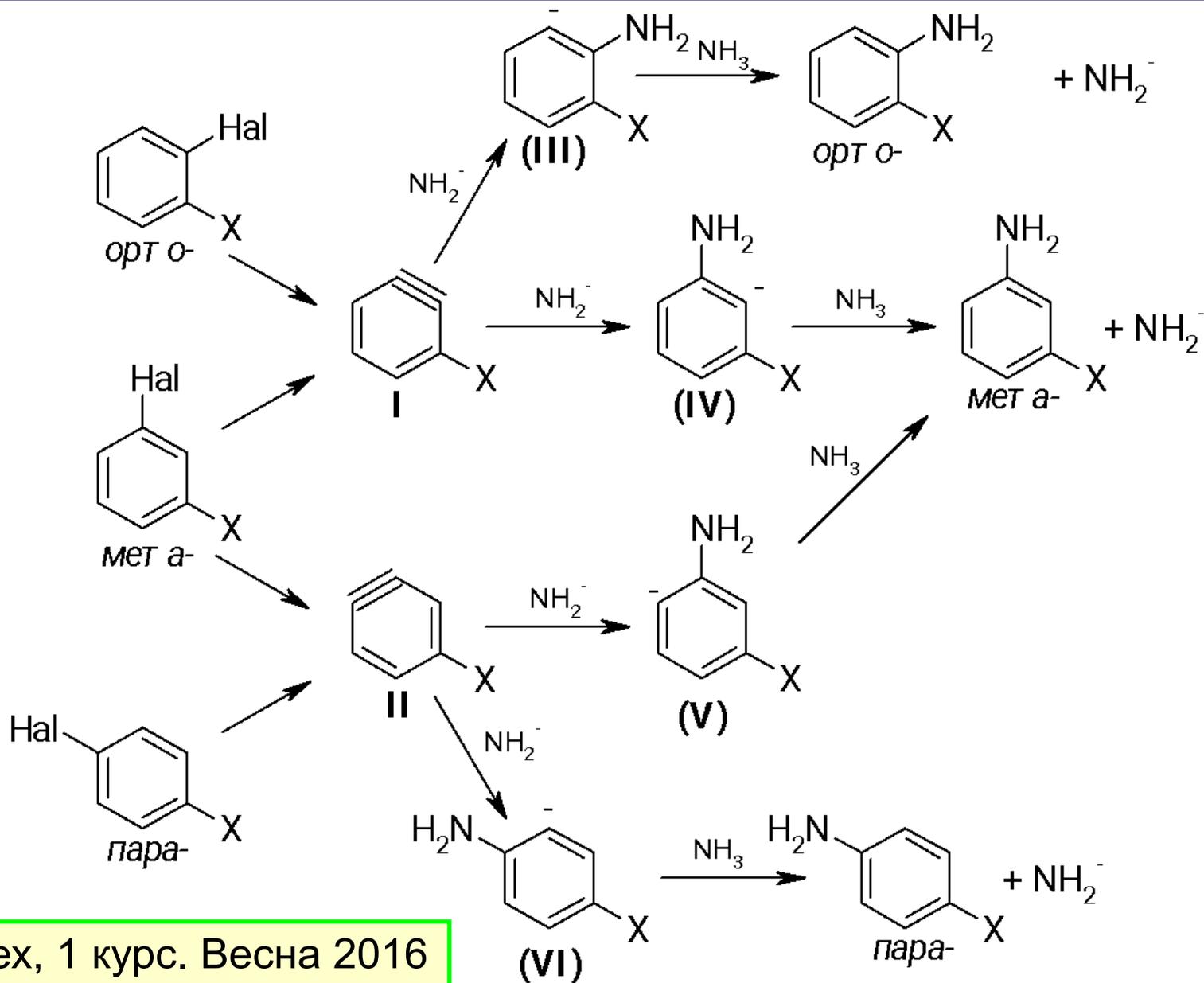


обычная  $\pi$ -связь,  
две  $p$ -орбитали  
внутри цикла

«ненормальная»  
 $\pi$ -связь,  
две  $sp^2$ -орбитали  
на внешней  
стороне цикла



# Арилгалогениды ПЛ EAd

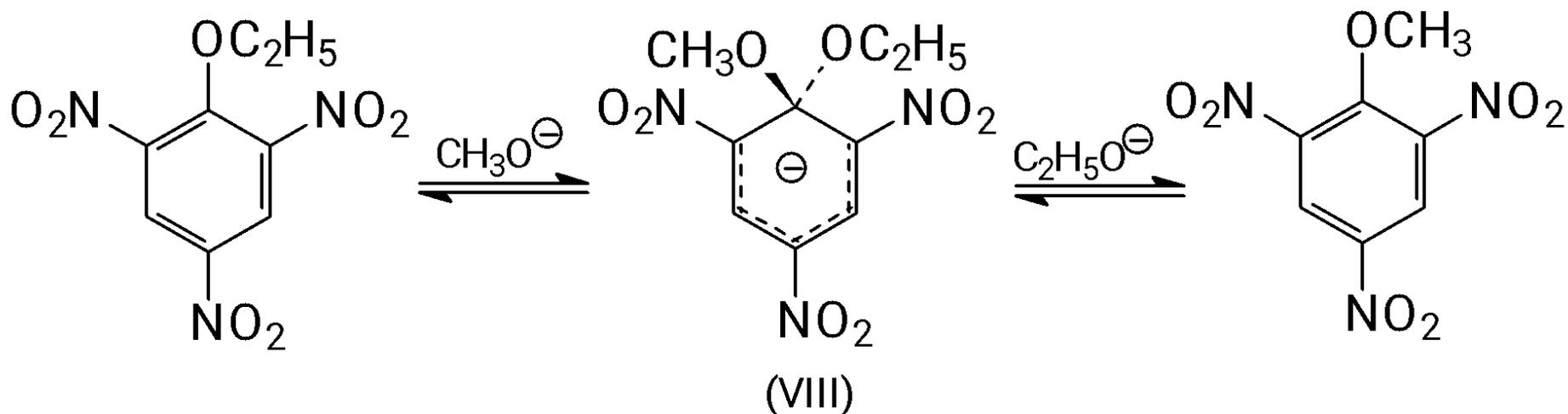
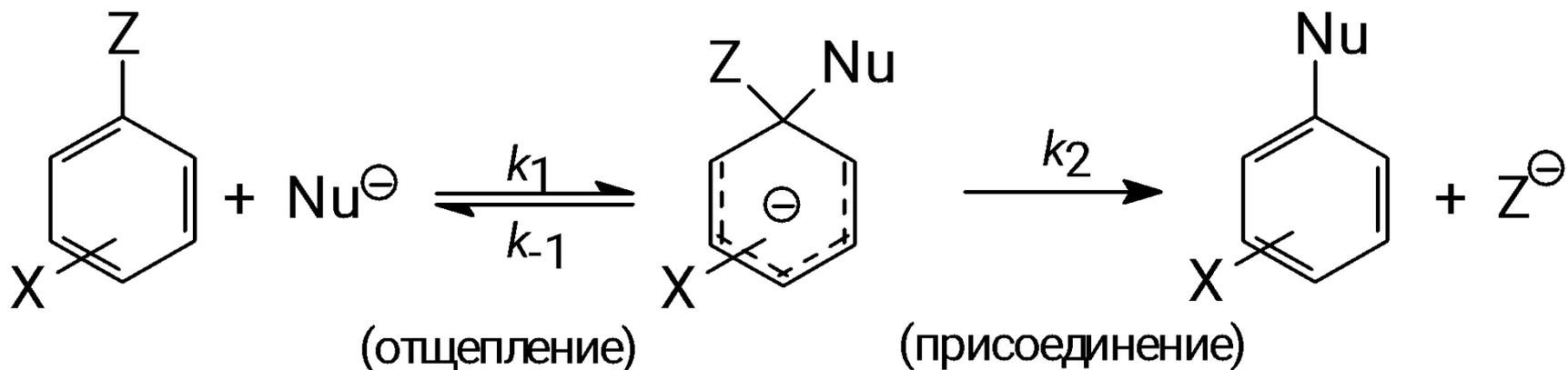


# Арилгалогениды ПЛ EAd

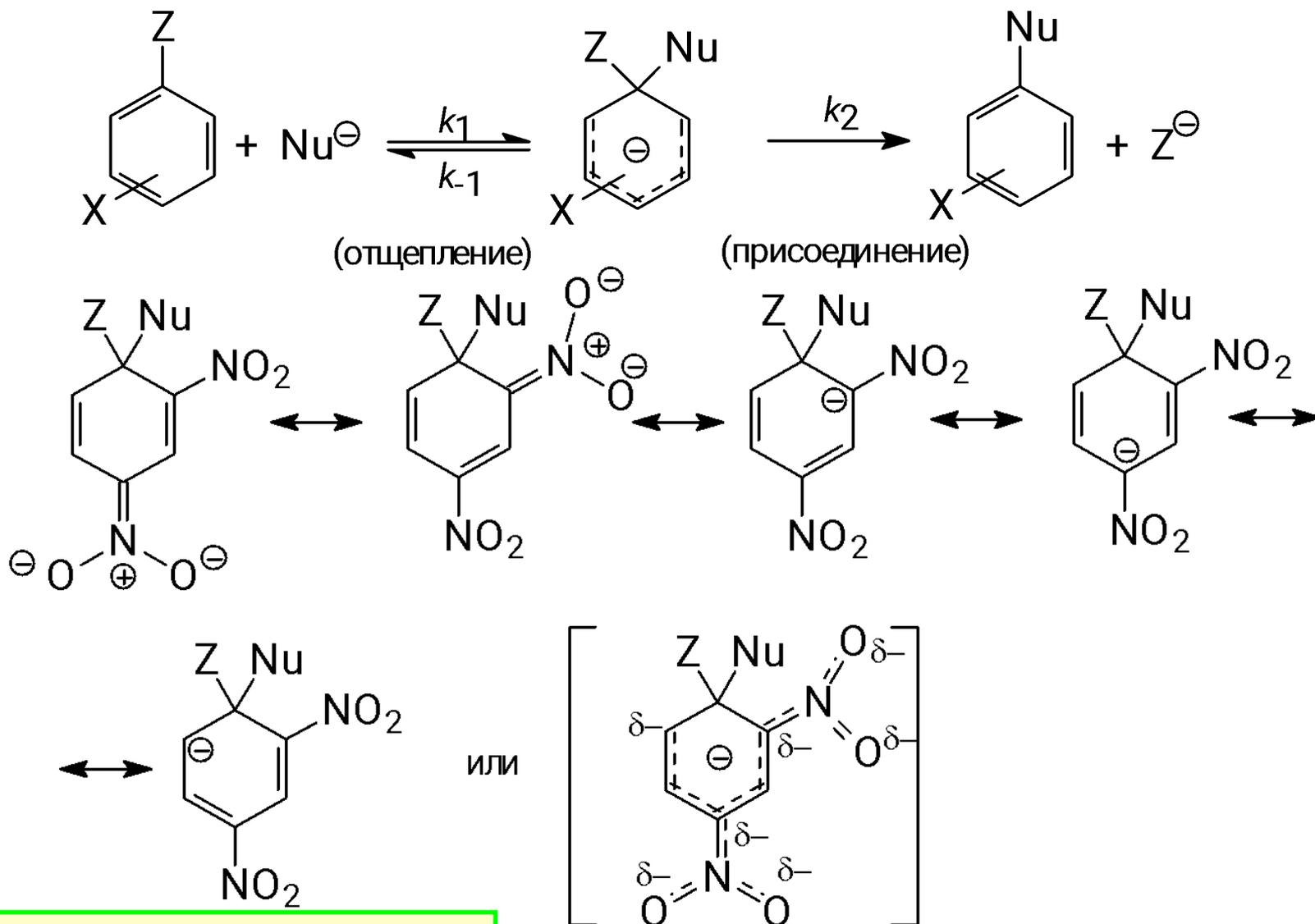
Продукты реакции  $\text{XC}_6\text{H}_4\text{Br}$  с  $\text{KNH}_2/\text{NH}_3$  (%)

X	Для орто- $\text{XC}_6\text{H}_4\text{Br}$ (через I)		Для пара- $\text{XC}_6\text{H}_4\text{Br}$ (через II)	
	орто-	мета-	мета-	пара-
F	< 1	> 99	20 – 25	75 – 80
CN	10 – 15	85 – 90	0 – 5	95 – 100
OCH <sub>3</sub>	0 – 5	95 – 100	45 – 50	50 – 55
CH <sub>3</sub>	55	45	60	40
O <sup>-</sup>	85 - 90	10 - 15	100	0

# Арилгалогениды ПЛ $S_NAr$

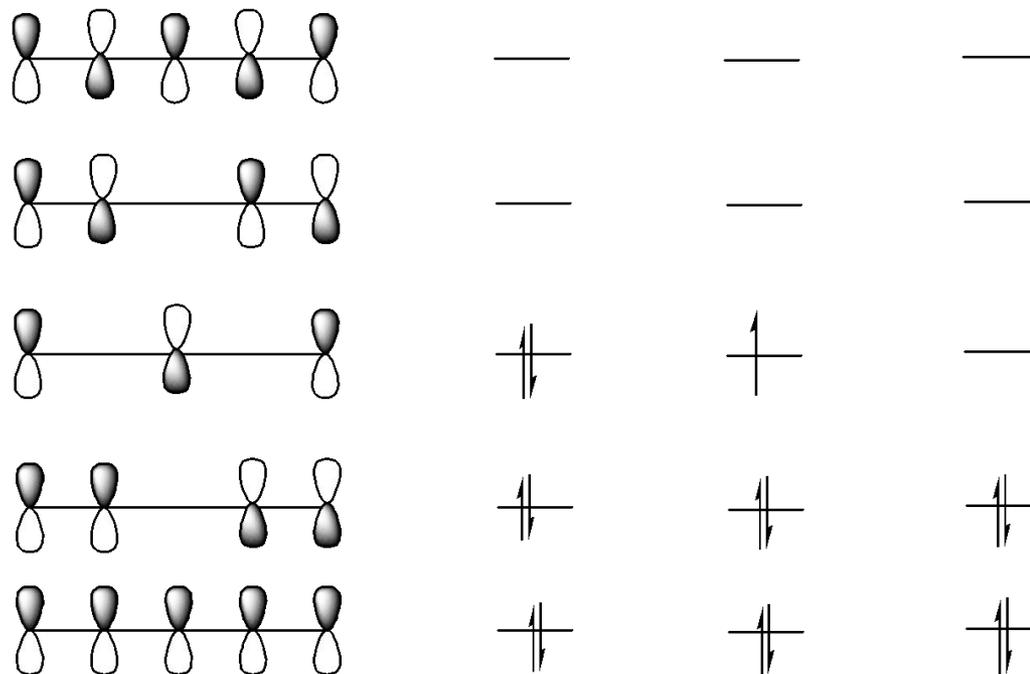
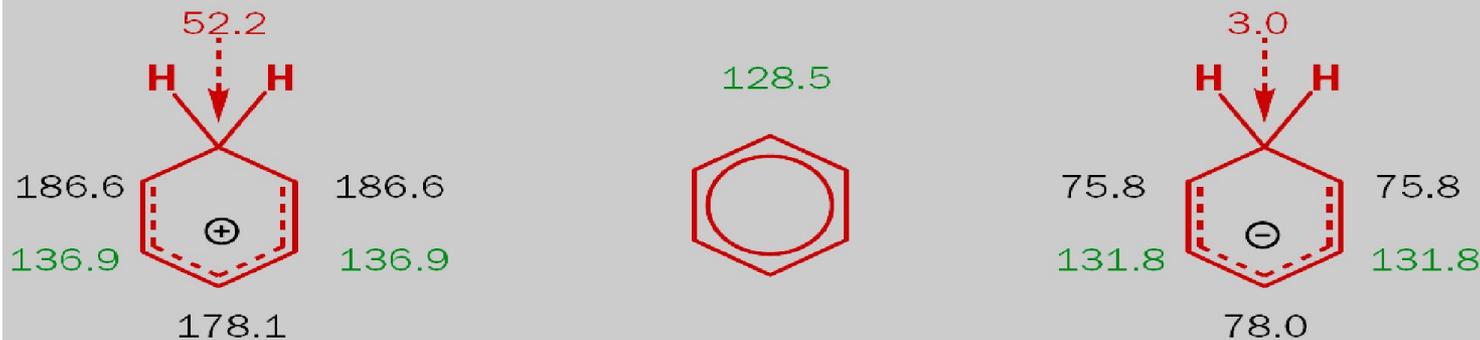


# Арилгалогениды ПЛ $S_NAr$



# Арилгалогениды

# $S_NAr$



(Цикло)пентадиенил

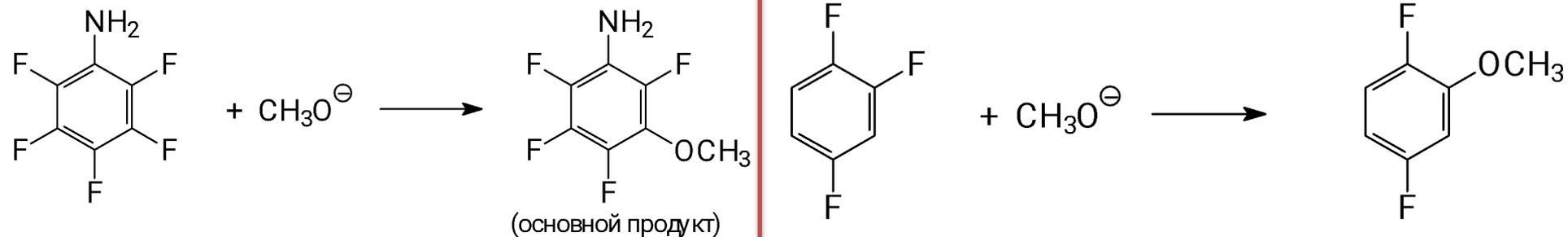
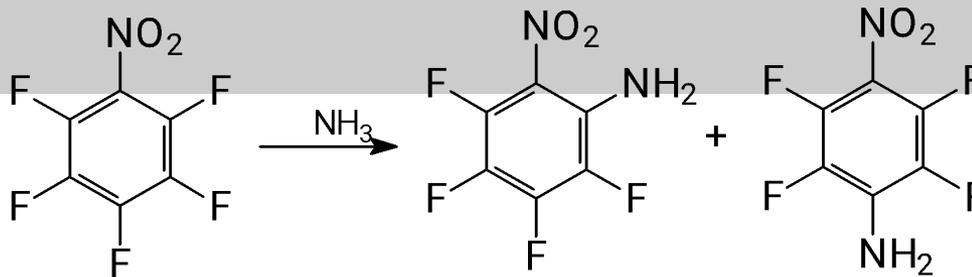
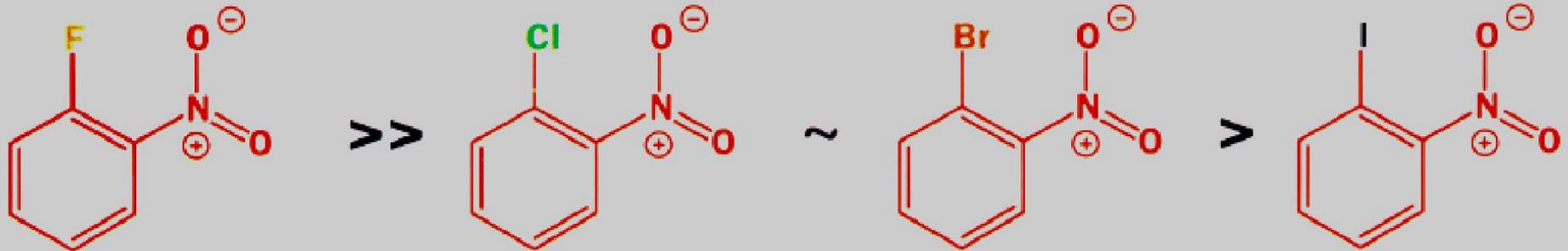
анион

радикал

катион

# Арилгалогениды $X\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$

Реакционная способность 2-галоген-1-нитробензолов в реакциях нуклеофильного ароматического замещения

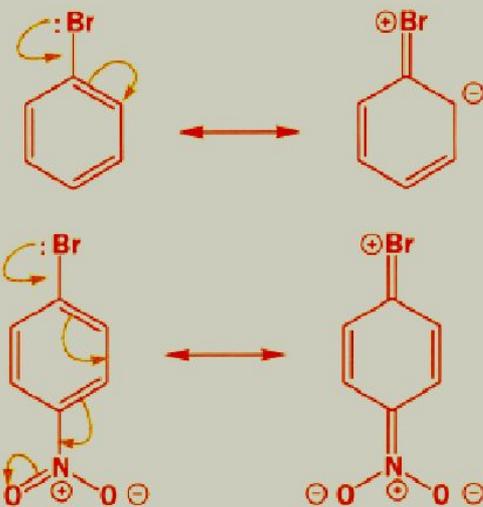


# Арилгалогениды $\text{XCS}_N\text{Ar}$

## Опасность для интеллектуального здоровья!

В некоторых учебниках утверждается, что нуклеофильное ароматическое замещение не происходит в случае простых арилгалогенидов вследствие сопряжения между неподеленными парами электронов атома галогена и ароматической системой.

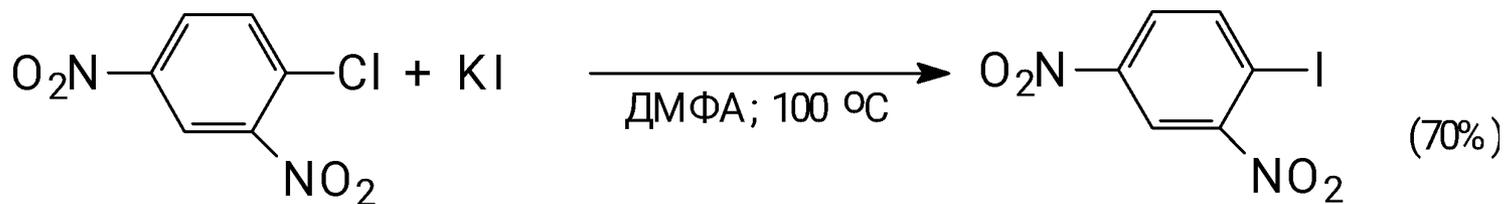
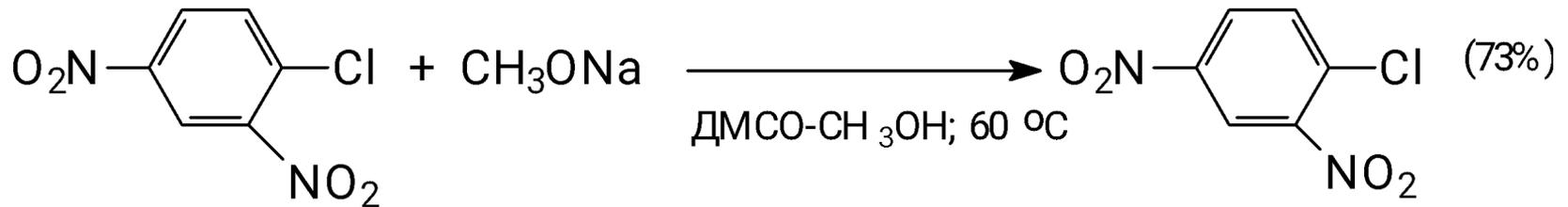
На этом основании можно предположить, что реакцию можно остановить, сделав связь  $\text{C}-\text{Br}$  более прочной. Это нонсенс. Реакция не протекает в случае простых арилгалогенидов, поскольку для нее нет приемлемого механизма. Легко показать, что указанная в учебниках причина неверна. Сопряжение в этом нитросоединении намного больше, чем в бромбензоле, так что оно должно быть еще менее реакционноспособным.



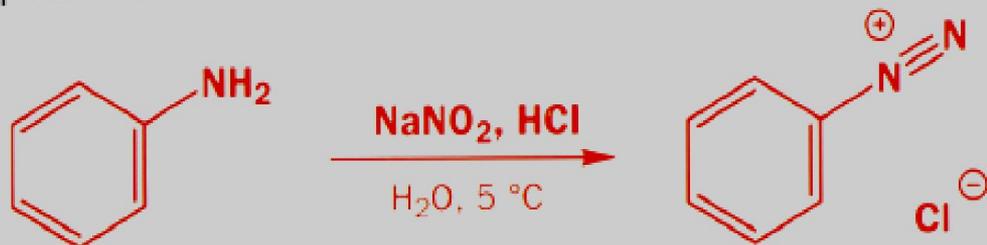
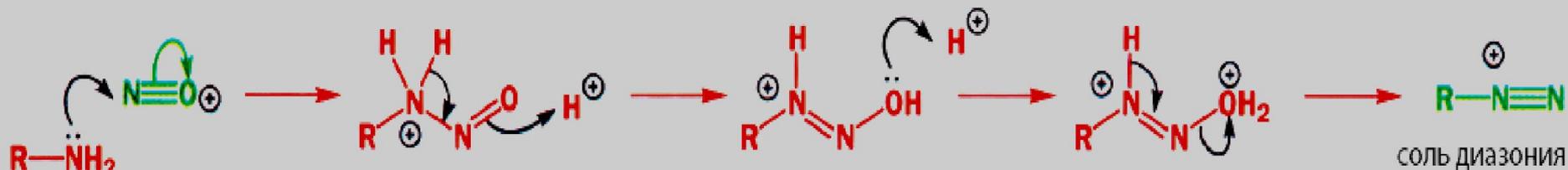
В действительности, как вы знаете, это соединение намного более реакционноспособно по отношению к нуклеофилам. Ошибочная причина, указанная в учебниках, могла бы также означать, что фторид-ион значительно менее эффективен в качестве уходящей группы в данных реакциях, поскольку аналогичное сопряжение еще сильнее в случае фтора, чем других галогенов, так как его  $p$ -орбиталь соответствует по размеру ( $2p$ )  $p$ -орбитали атома углерода, с которой происходит сопряжение. Вы уже знаете, что на самом деле ситуация противоположна.

Прочность связи с уходящей группой не влияет на эффективность реакции нуклеофильного ароматического замещения, поскольку это связь не разрывается на стадии, определяющей скорость реакции. Поймите механизм, и все это станет ясно.

# Арилгалогениды $\text{XCS}_N\text{Ar}$



# Арилгалогениды ПЛ $S_N1$



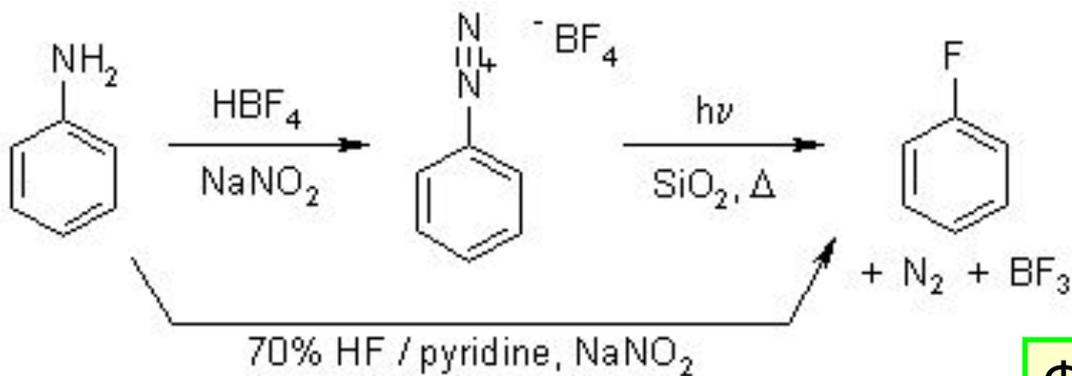
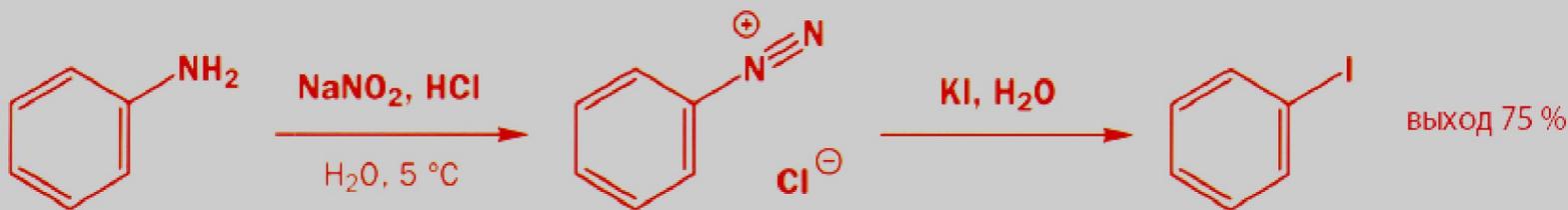
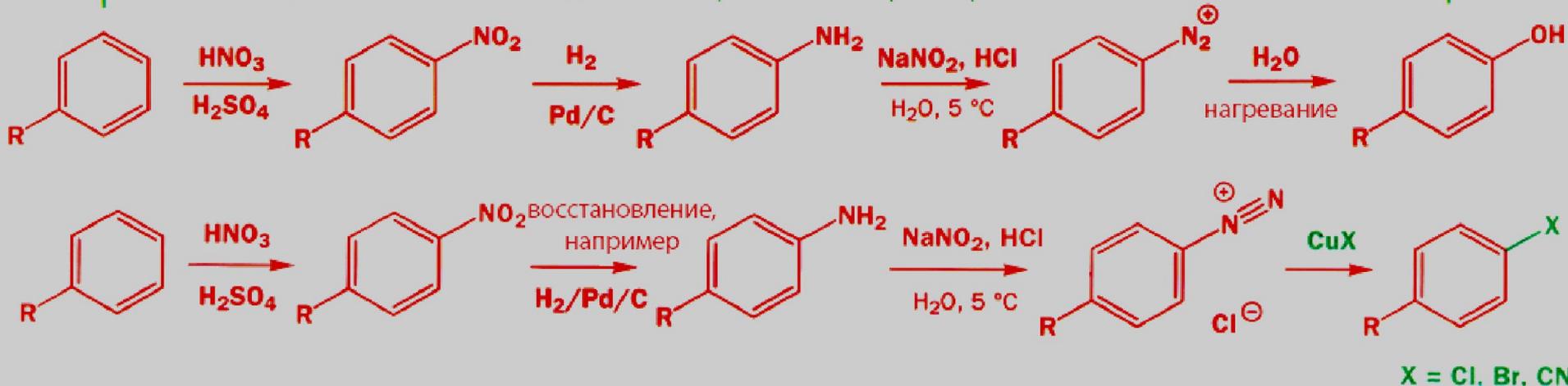
ароматический  
первичный амин

соль арилдиазония,  
устойчива при низкой температуре



# Арилгалогениды ПЛ $S_{N(R)}1$

эта реакция не может быть проведена напрямую, так как не существует реагента, эквивалентного «OH<sup>+</sup>»

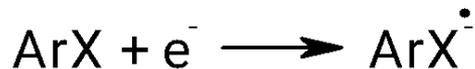


**Nu – для жестких  
нуклеофилов, R –  
для мягких**

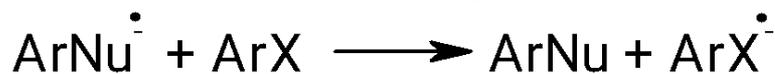
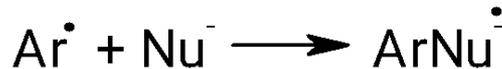
# Арилгалогениды ПЛ

## Механизм реакции $S_R1$

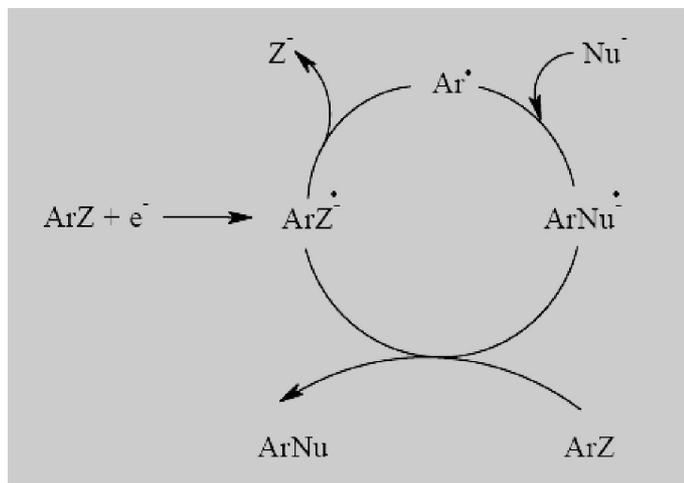
$ArX + e^- \longrightarrow ArX^{\cdot-}$



$ArX^{\cdot-} \longrightarrow Ar^{\cdot} + X^-$

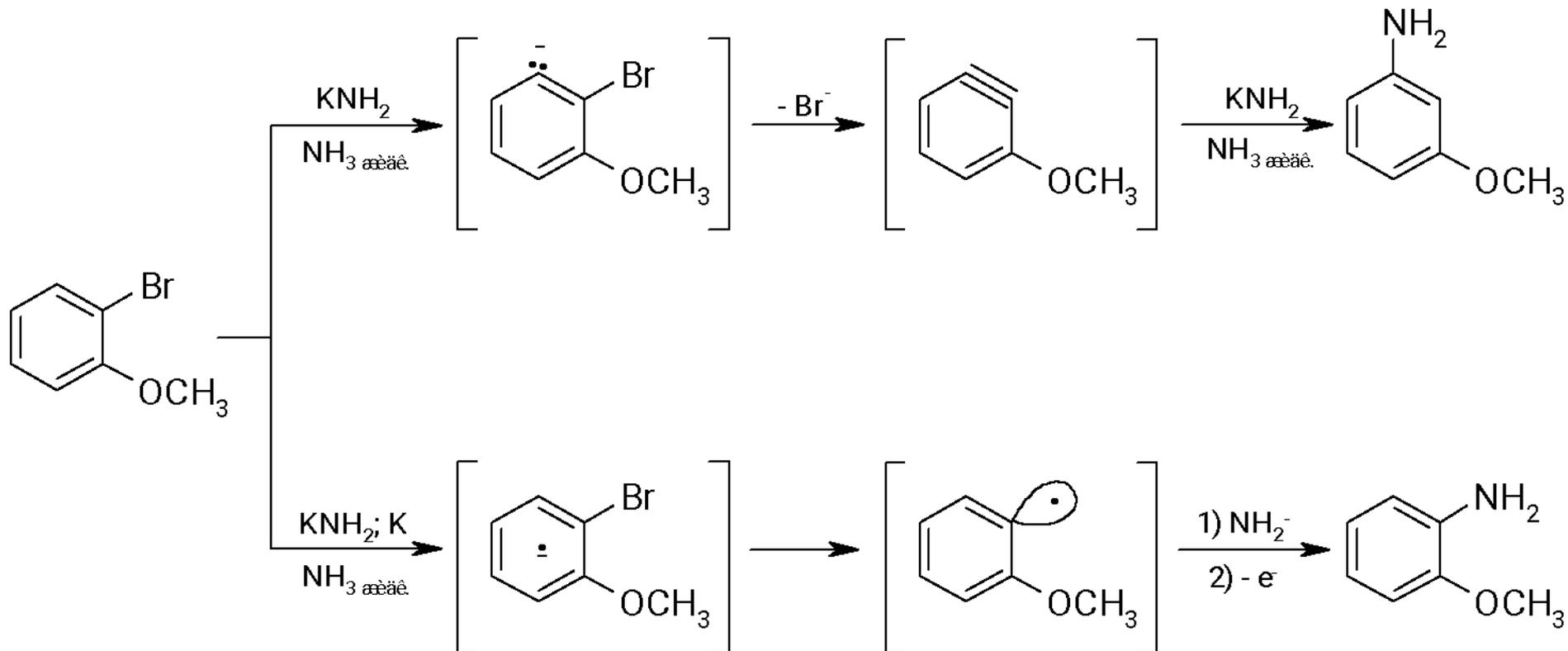


$Ar^{\cdot} + H-A \longrightarrow ArH + \dot{A}$



# Арилгалогениды ПЛ $S_{Ar}$

*Различие в продуктах аринового и ион-радикального механизмов*

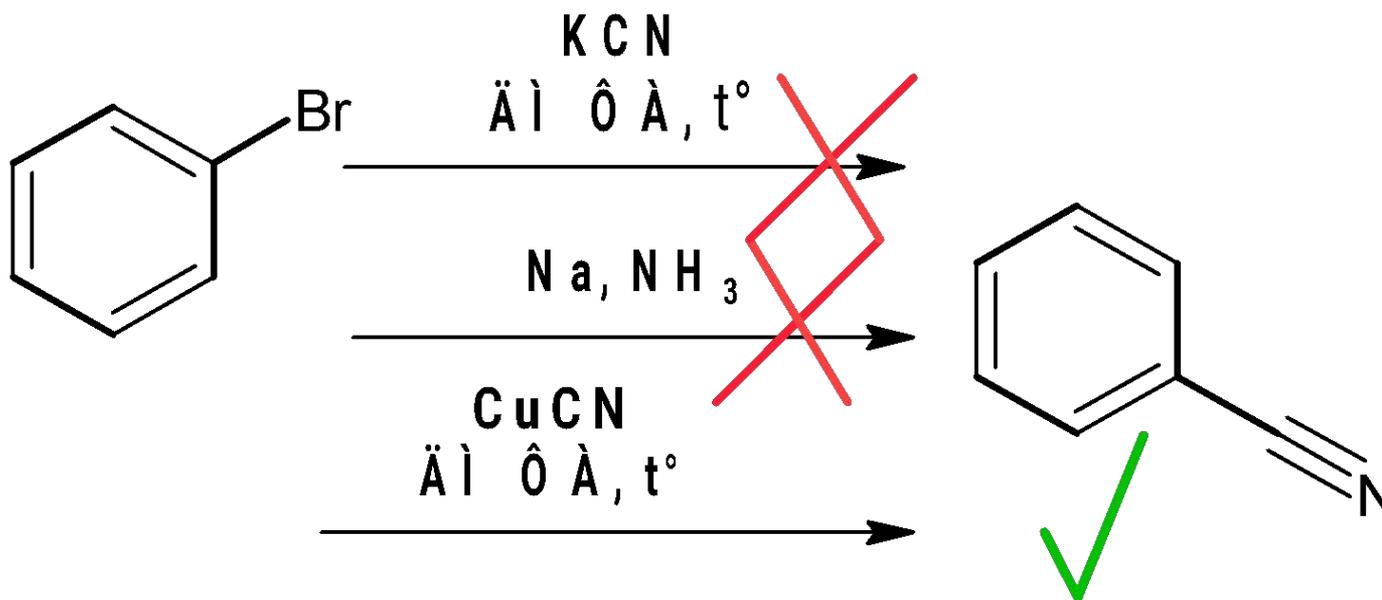
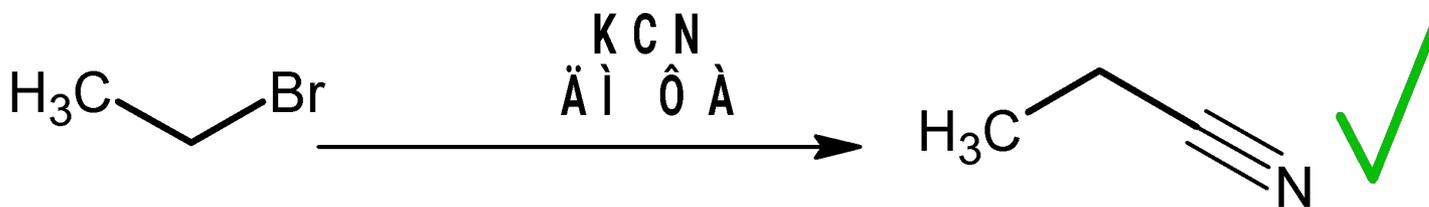


*Ряд недостатков метода: (аналогия с р. Бёрча)*

# Арилгалогениды ПЛ

$S_{Ar}$

*За что наказывают в КР...*

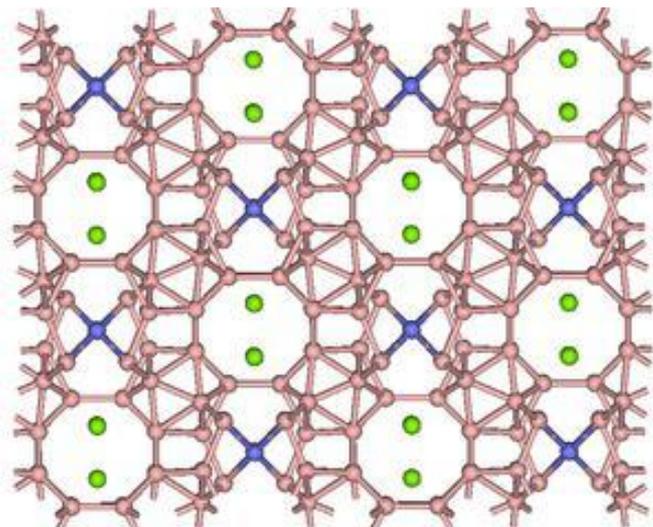
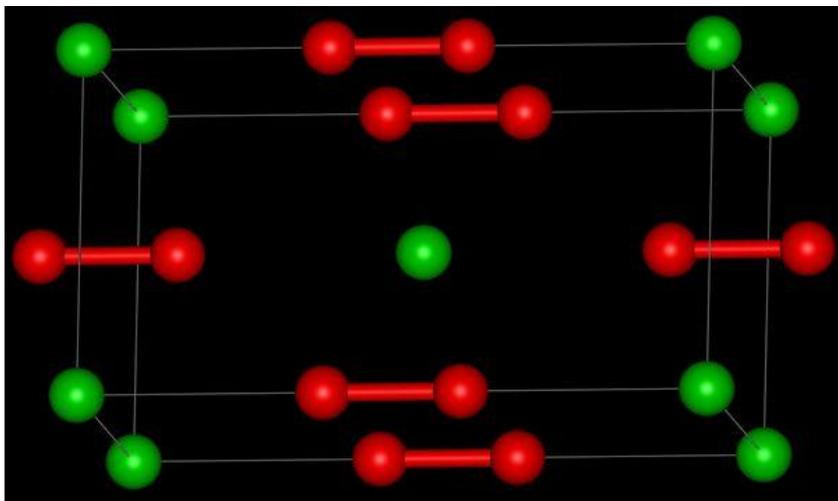


# Функциональные производные с простой связью С-“Э”

## Часть 3

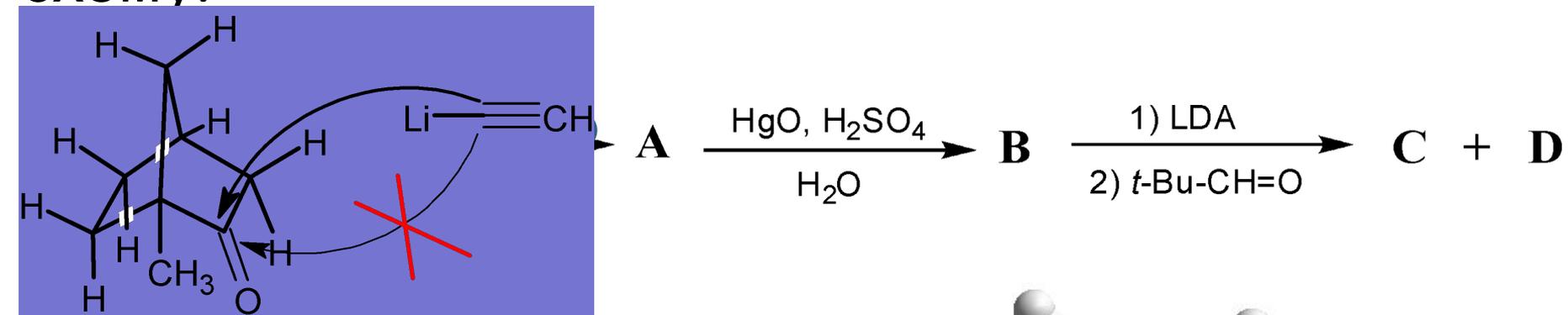
# Металлорганические производные

# Карбиды и Метаниды

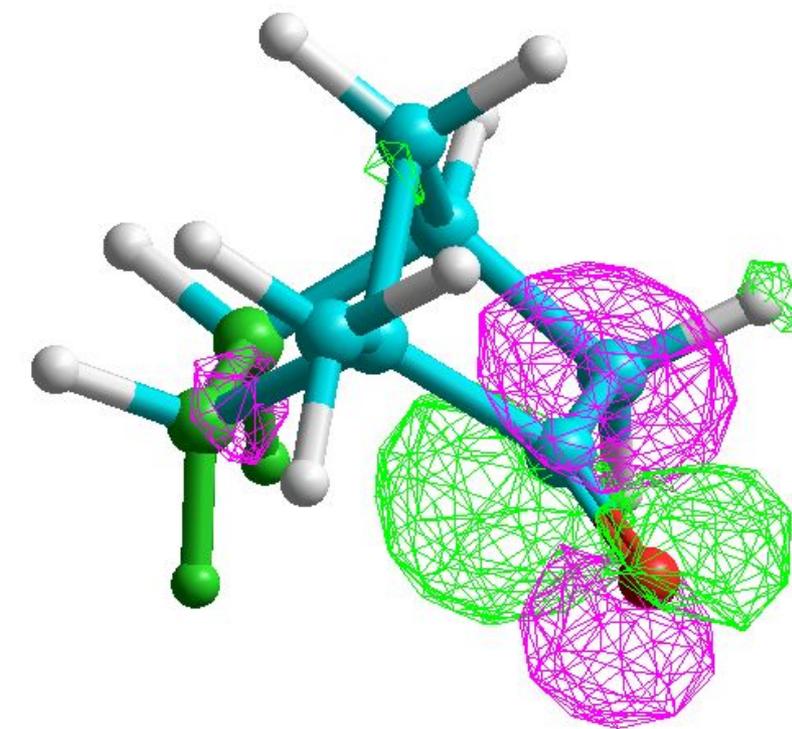
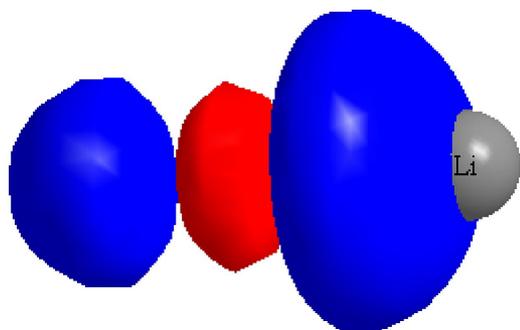


Расшифруйте следующую

схему:



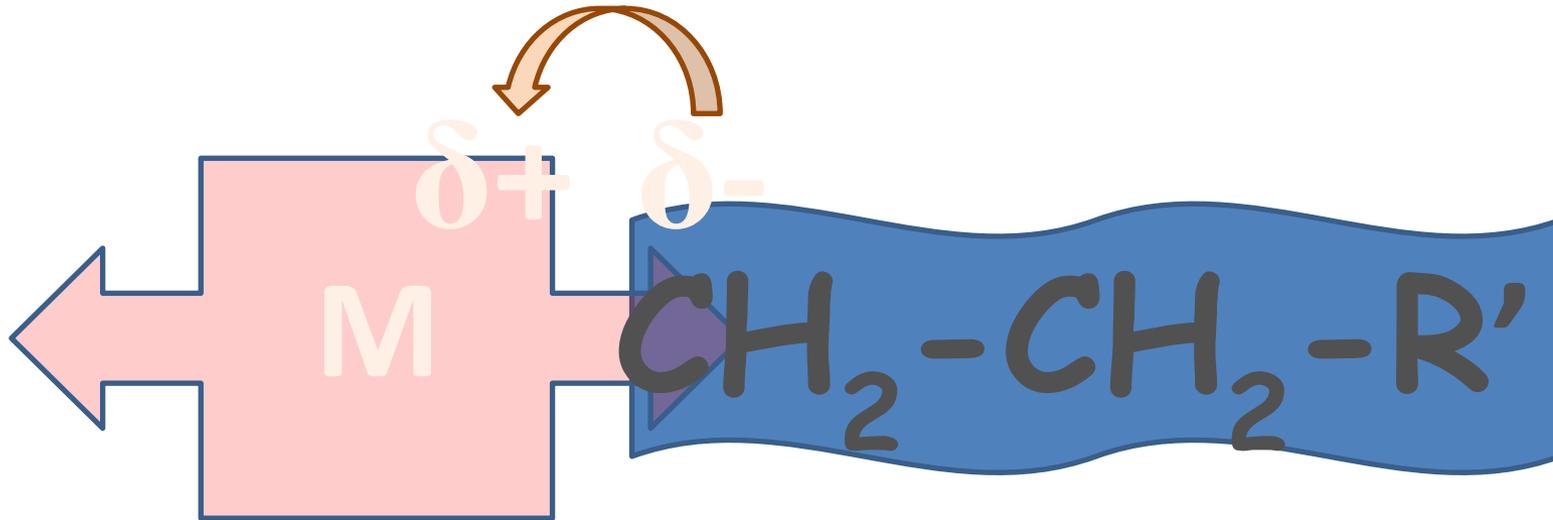
ВЗМО ацетиленида лития



НСМО кетона

# «Литийорганика»

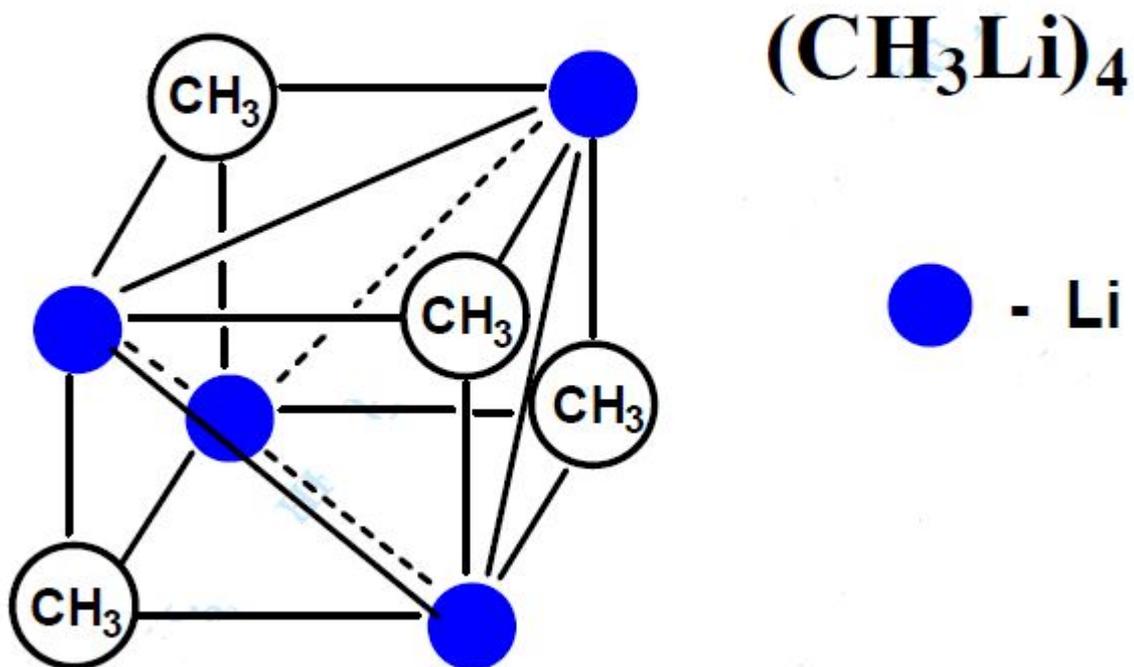
*особенности строения МОС*



*С ростом ионности связи С-М стабильность  
уменьшается,  
реакционность растет.*

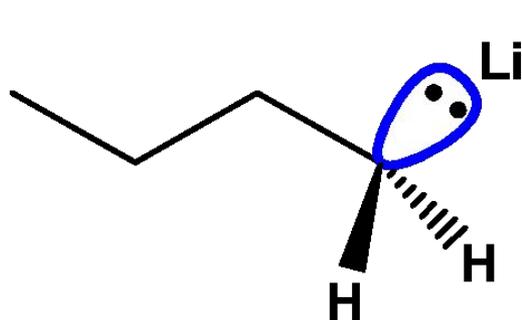
# «Литийорганика»

## Тетрамер метиллития



# «Литийорганика»

## *s*-Характер гибридных орбиталей

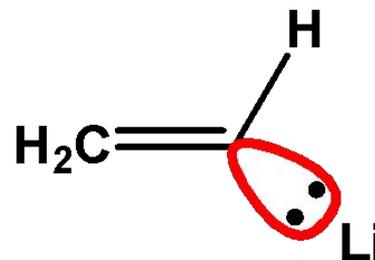


Гибридизация

$sp^3$

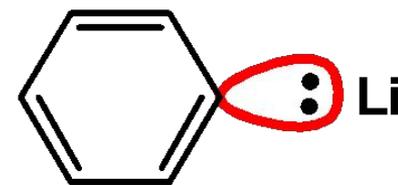
Вклад  
s-орбитали

25%



$sp^2$

33%



$sp^2$

33%

# C-H кислотность углеводородов в апротонных растворителях

Углеводород, RН	pK <sub>a</sub>	Углеводород, RН	pK <sub>a</sub>
Алкан, C <sub>sp3</sub> -H, CH <sub>4</sub>	~56	CHCl <sub>3</sub>	15
Алкен, C <sub>sp2</sub> -H, CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>	36	CHF <sub>3</sub>	26
Арен, C <sub>sp2</sub> -H, PhH	37	CF <sub>2</sub> =CFH	~25
Алкин, C <sub>sp</sub> -H, CH≡CH	25	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> H	24
Толуол, C <sub>sp3</sub> -H, PhCH <sub>3</sub>	35	циклопентадиен	18
CH <sub>3</sub> COOEt	~27	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> COOEt	14
CH <sub>3</sub> CN	29	(CF <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CH	7
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> X	~26	(NO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH	<-1

<http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>

Большой свод данных по CН-кислотности  
(Bordwell acidity scale)

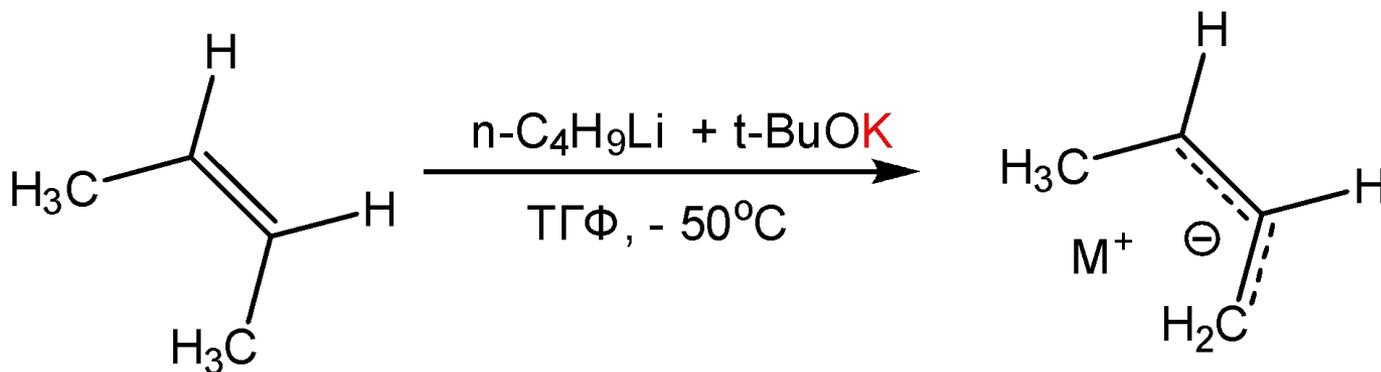
# Реакция металлирования C-H связей



Необходимо:

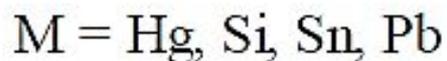
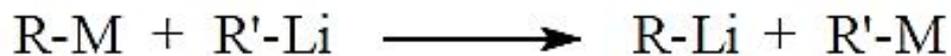
- 1)  $pK_a(RH) \ll pK_a(R'H)$
- 2)  $pK_a(RH) < 30$  (В присутствии TMEDA  $= < 37$ )

Реагент Шлоссера (*n*-BuLi+t-BuOK, “LICKOR”) – пример “супероснования”

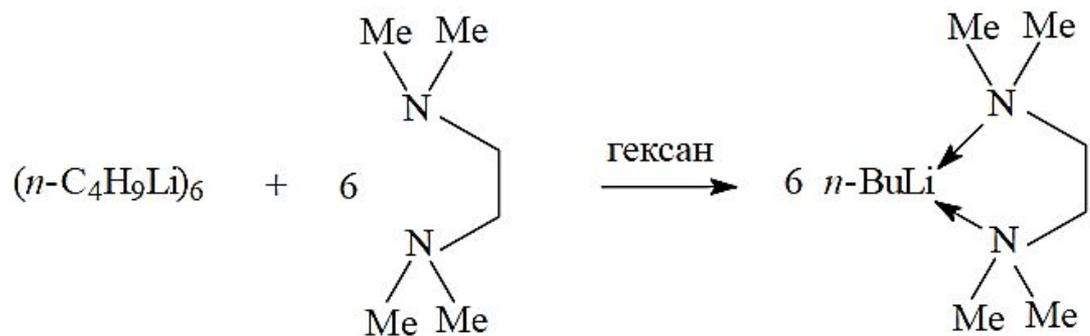


Manfred Schlosser  
(1934–2013)

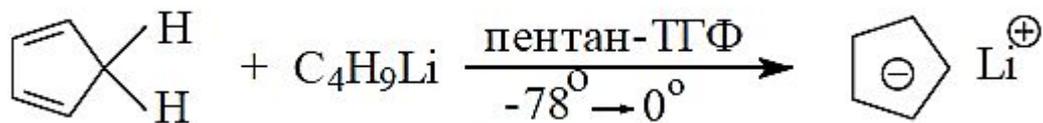
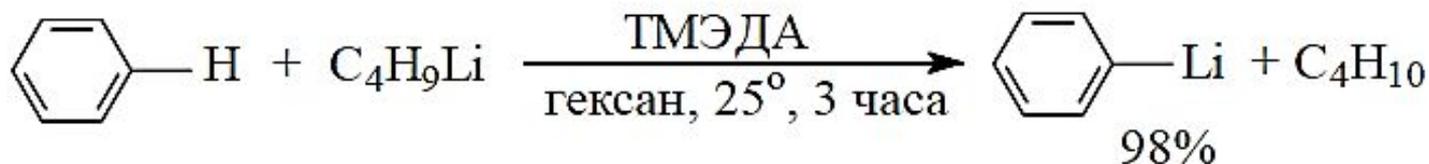
# «Литийорганика»



**Трансметаллирование**

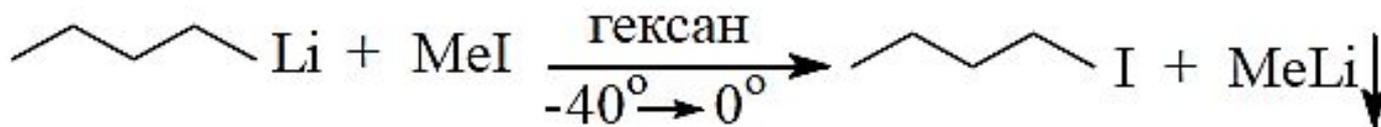
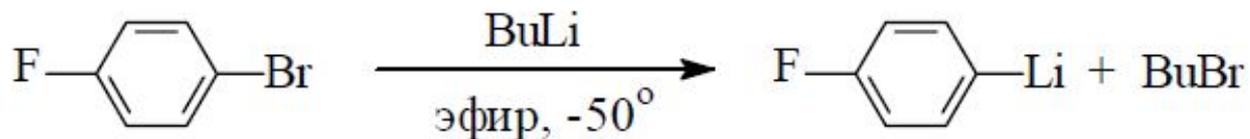
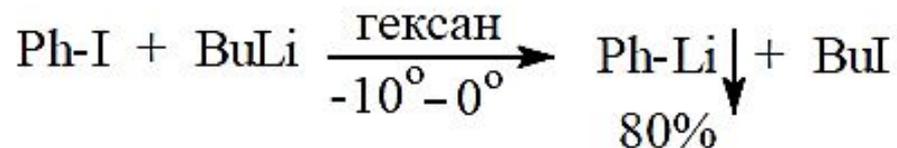


**СН-металлирование**



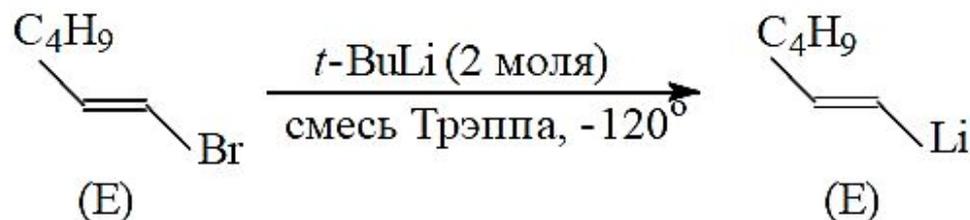
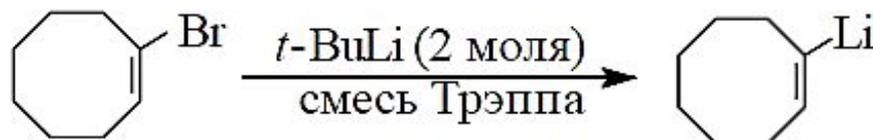
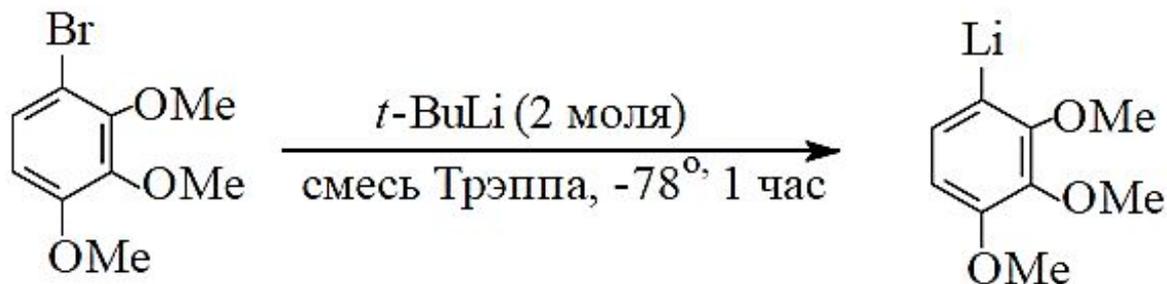
# «Литийорганика»

Получение арил и алкиллитиевых соединений по реакции обмена металл-галоген



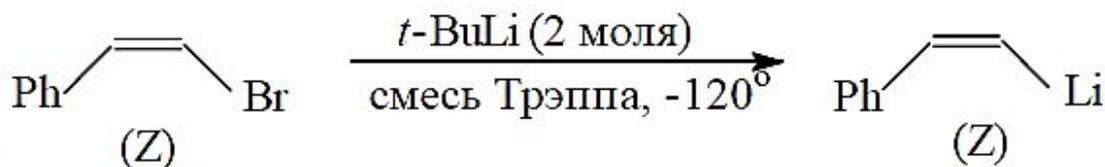
# «Литийорганика»

Обмен металл-галоген с помощью  $t\text{-BuLi}$



смесь Трэппа

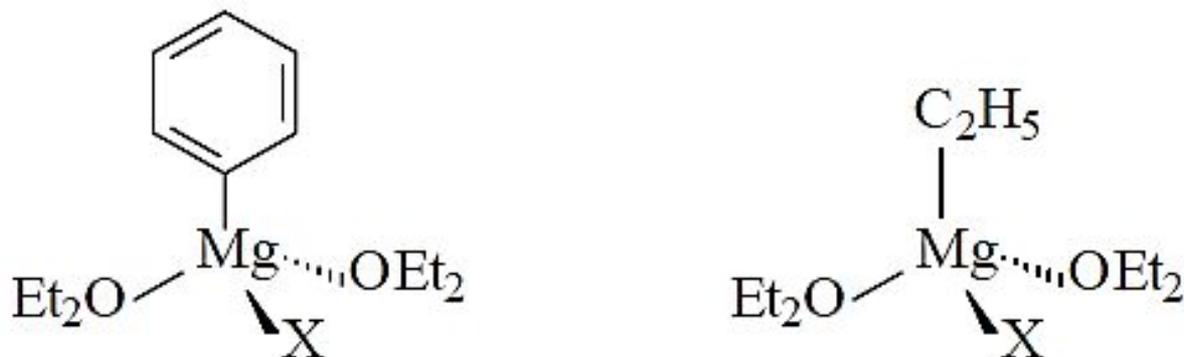
ТГФ-эфир-пентан – 4:1:1



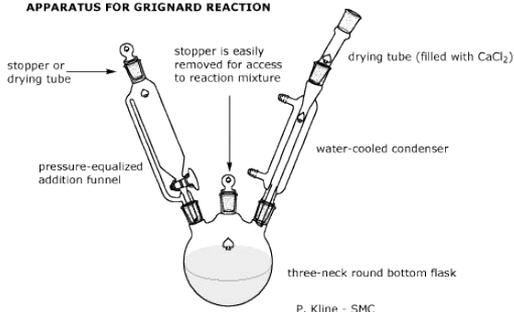
# «Магнийорганика»

Франсуа Огюст Виктор Гриньяр  
(1871-1935)

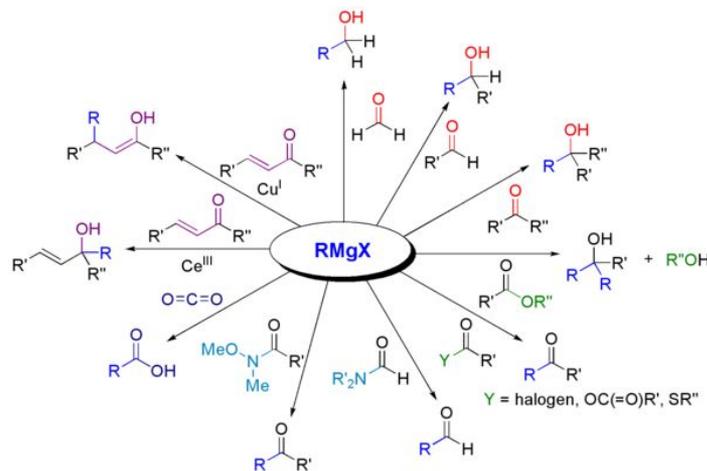
НПХ -1912 совм. с Полем  
Сабатье



APPARATUS FOR GRIGNARD REACTION

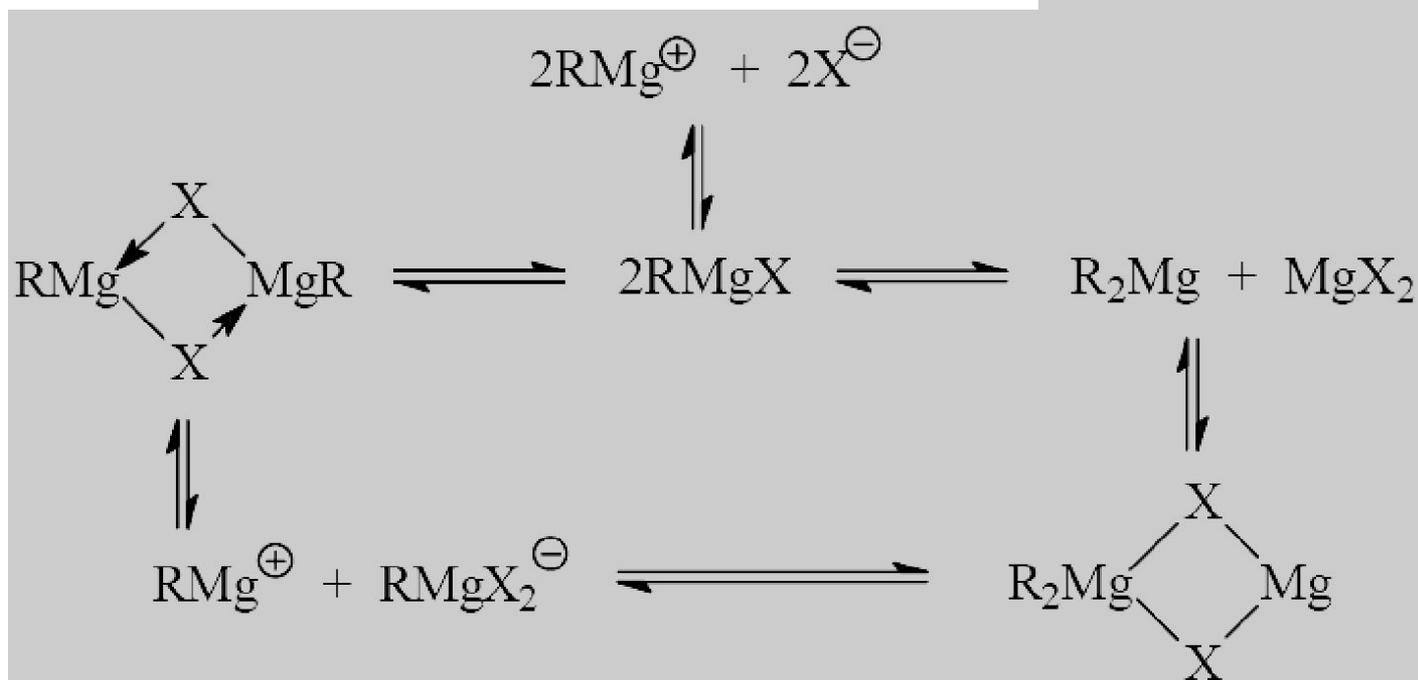
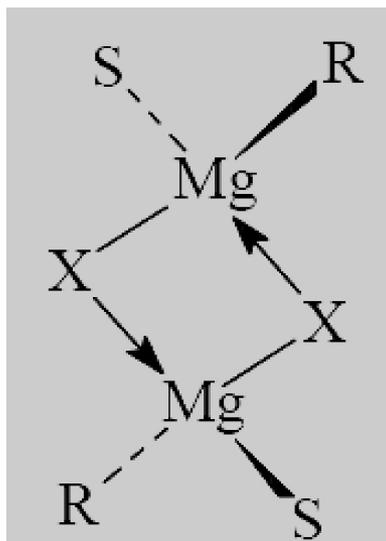
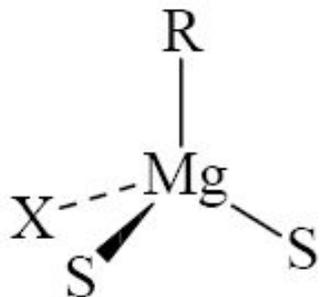


P. Kline - SMC



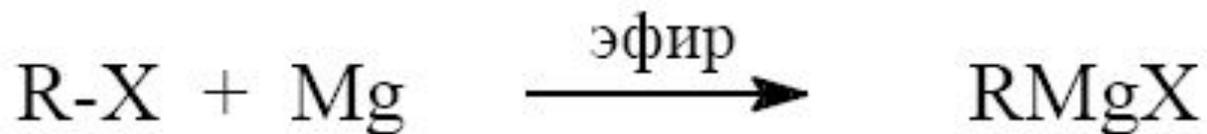
# «Магнийорганика»

## Равновесие Шленка



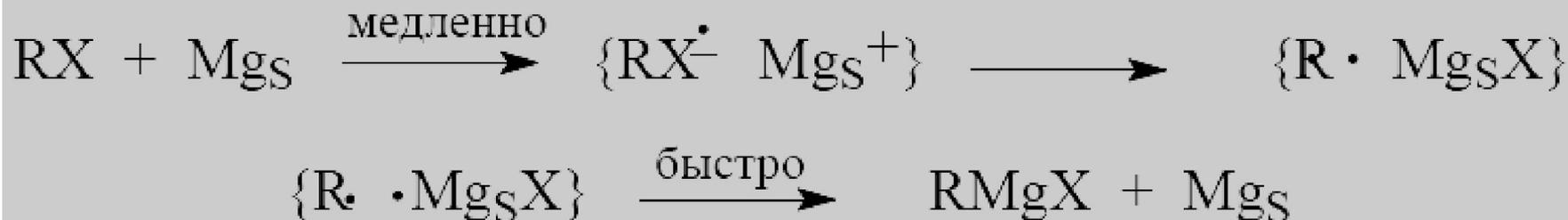
# «Магнийорганика»

## Синтез реактивов Гриньяра R-Mg-X



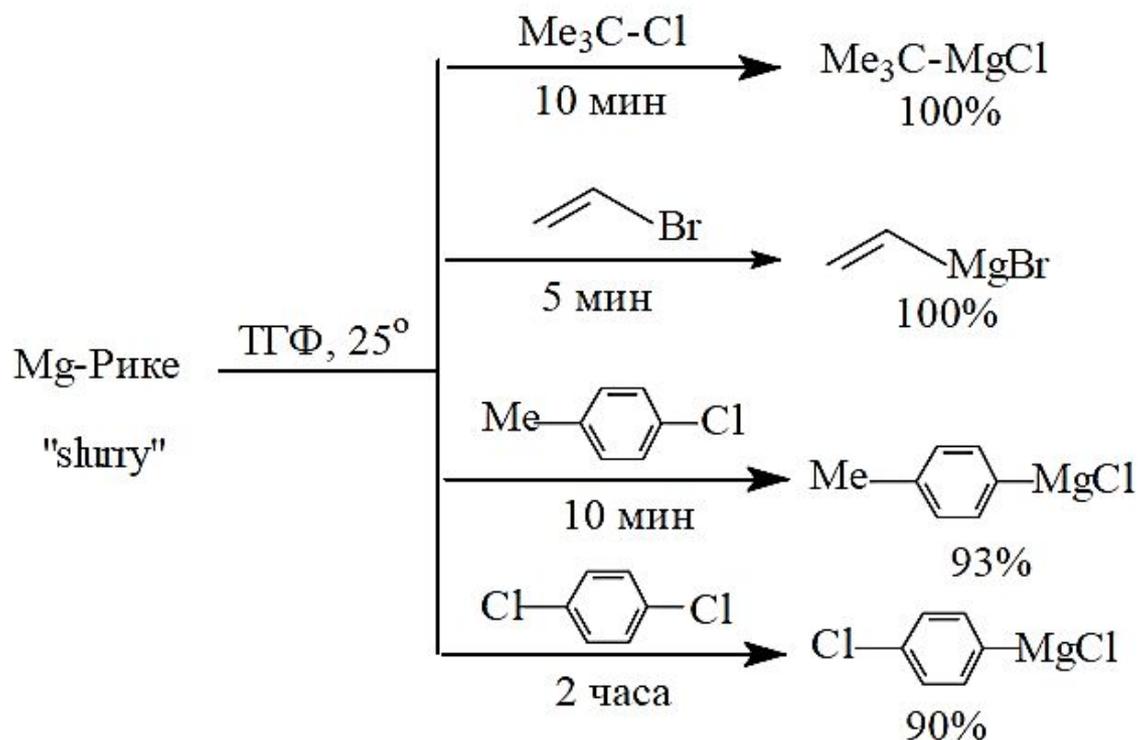
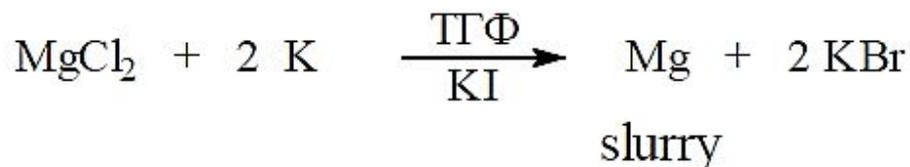
(X=Cl, Br, I, очень редко F)

*Реакционная способность RX уменьшается в ряду  $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl}$ , причем алкилгалогениды более реакционноспособны, чем арил- или винилгалогениды*



# «Магнийорганика»

## Синтез реактивов Гриньяра R-Mg-X



1) R. D. Riecke, S. E. Bales,  
*J. Am. Chem. Soc.*, 1974, v. 96, p. 1775

2) R. D. Riecke, S. E. Bales, P. M. Hudnall,  
T. P. Burns, G. S. Poindexter,  
*Org. Synth. Coll. Vol. 6*, 1988, p. 845

# «алкил-Li, алкил-Mg-X –

## ЖЕСТКИ ОСНОВАНИЯ»

*Большинство случаев*

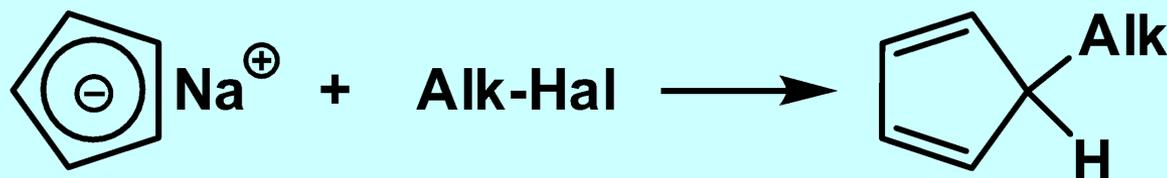
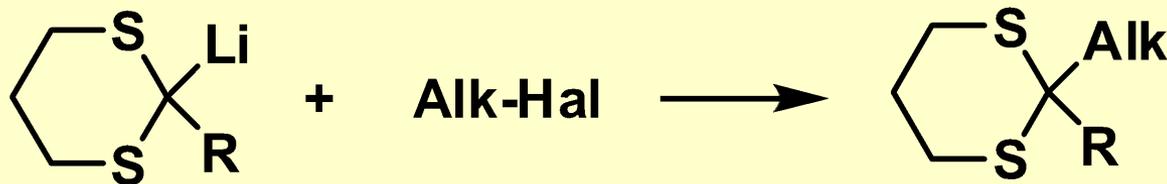
*реакций RLi и RMgX с алкилгалогенидами*



Низкий выход **Alk-R**,  
много побочных продуктов



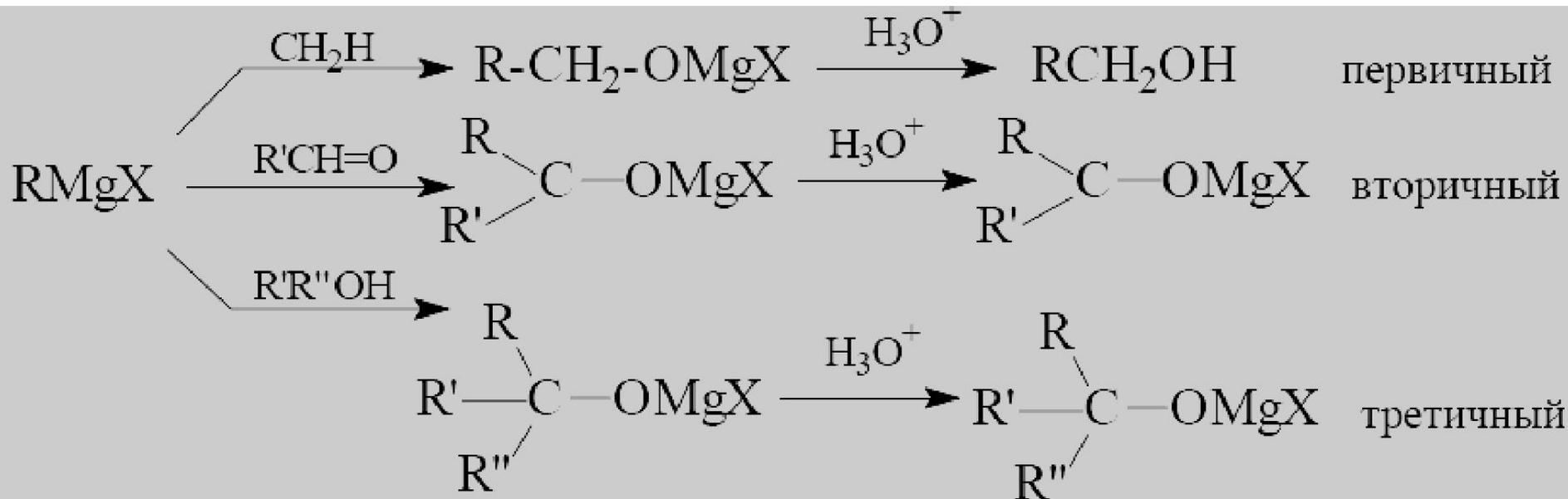
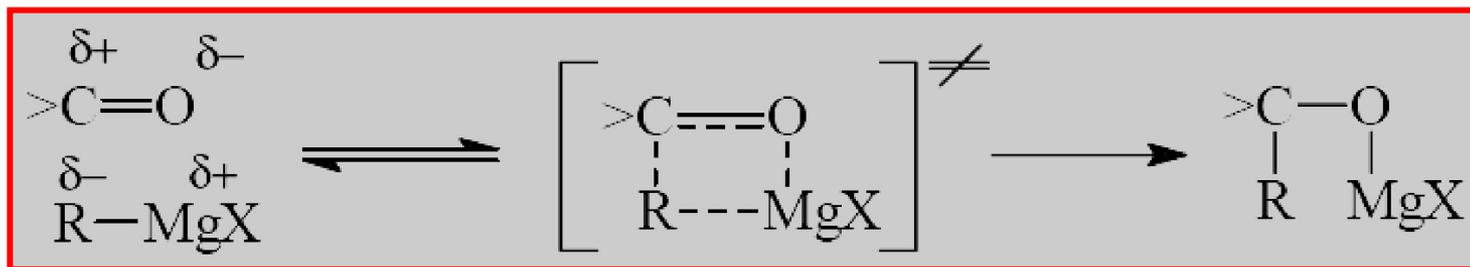
# Реакции сочетания $RLi$ и $RMgX$ , имеющие **препаративное** значение



# «Магнииорганика» задает “генетический вектор”

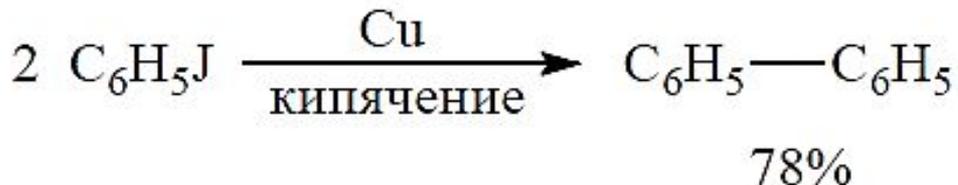


Реакция с карбонильными соединениями



# «Медьорганика»

Медьорганические соединения и медный катализ в органическом синтезе

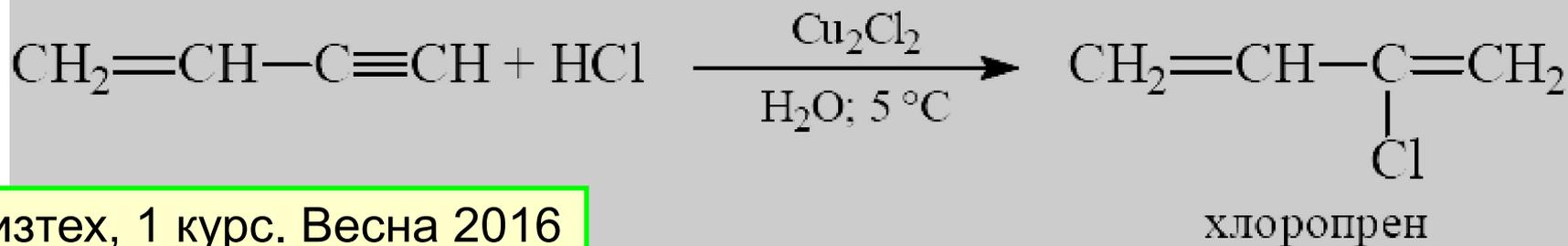
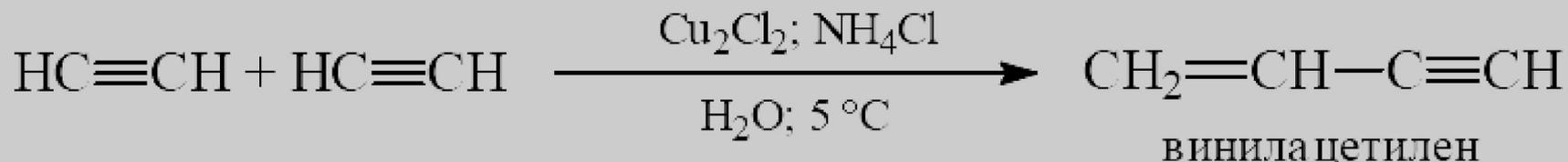


р. Ульмана (1903)



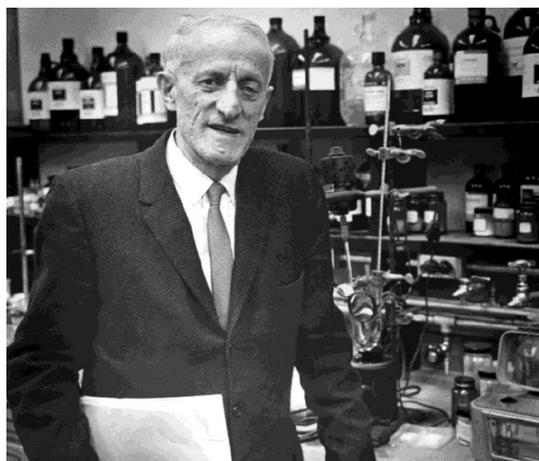
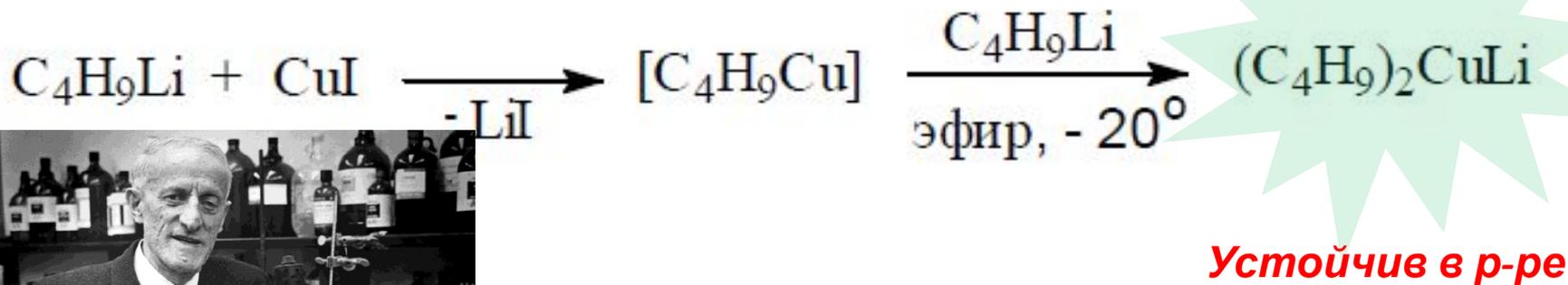
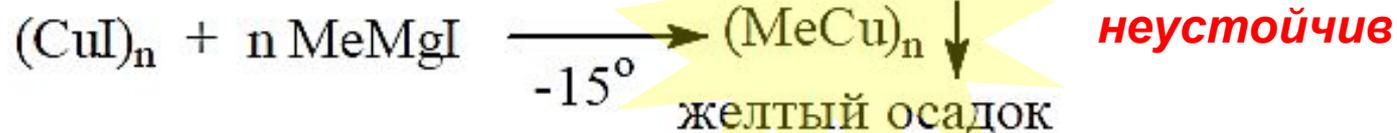
р. Стефенса-Кастро (1963)

Катализатор Ньюланда (1931)



# «Медьорганика»

## Гомокупраты (1952)



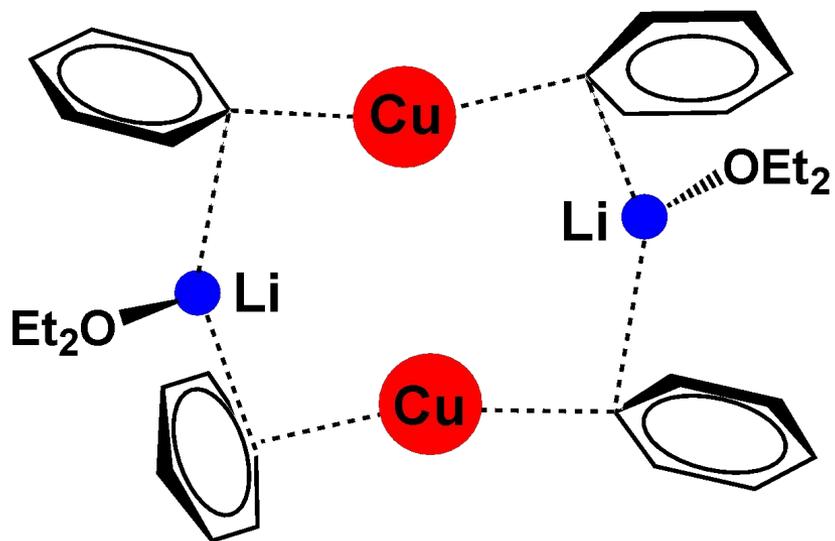
Генри Гилман



# «Медьорганика»

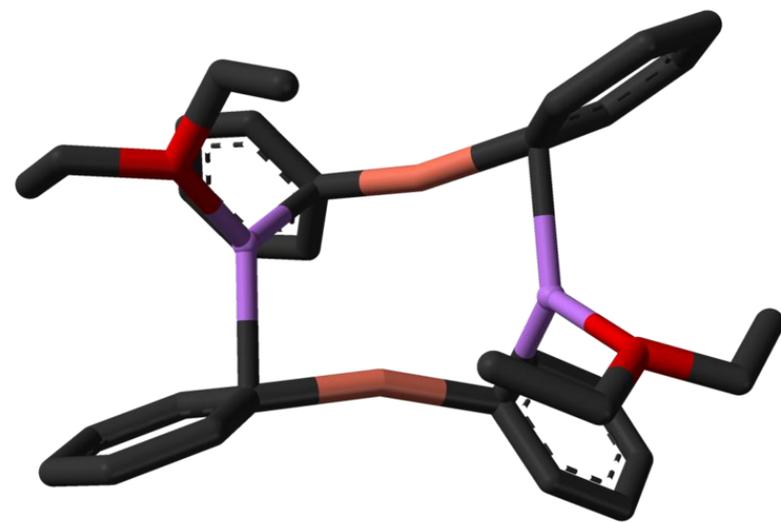
## Структура дифенилкупрата лития

N.P.Lorenzen, E.Weiss, *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, v.29, p.300



Cu -C 1,912 - 1,928 Å

Li-C 2,211 - 2,282 Å



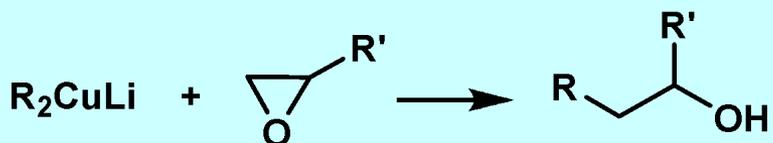
Cu....Cu 3,075 Å

углы C-Cu-C: 163,3° и 165,2°

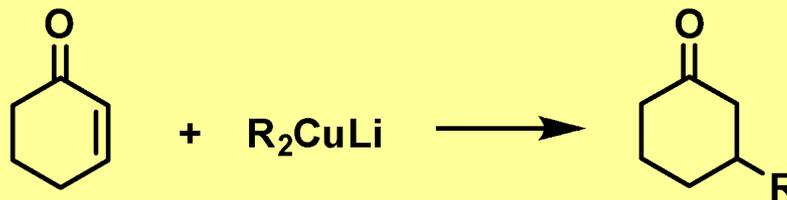
# «Медьорганика»

## Использование купратов в синтезе

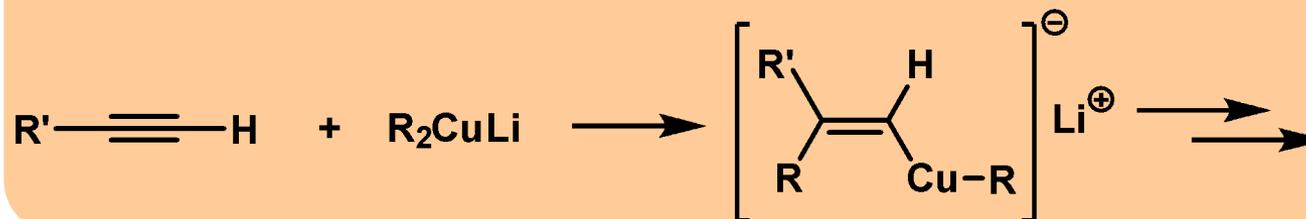
1. Сочетание с галогенидами, тозилатами, эпоксидами



2. Присоединение к  $\alpha,\beta$ -непредельным кетонам



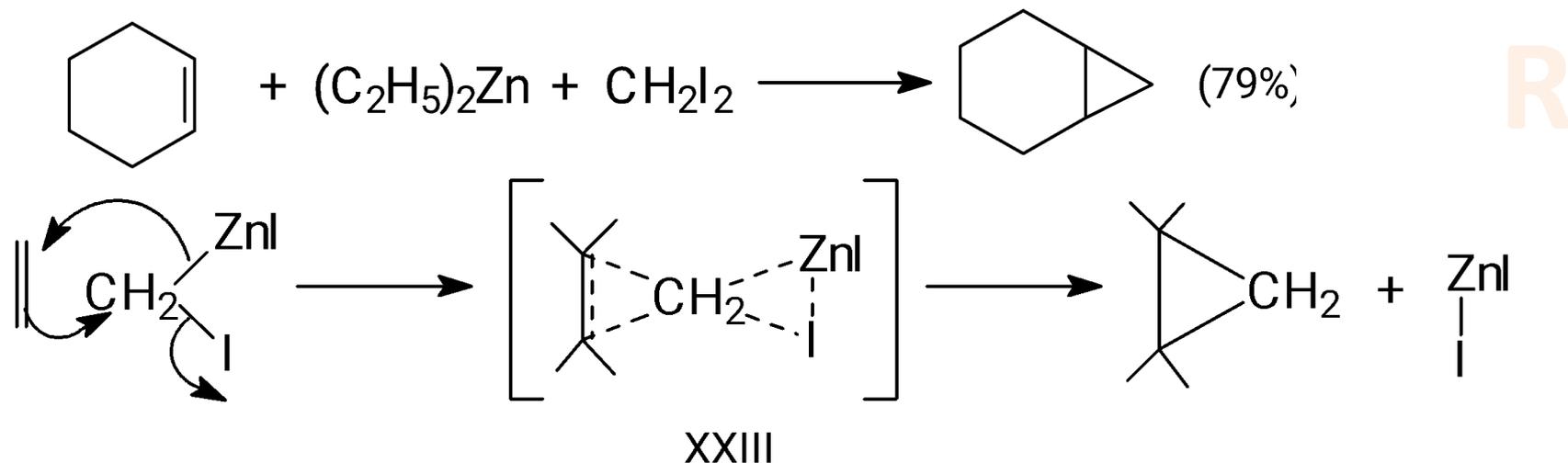
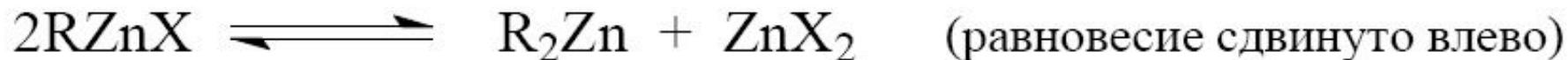
3. Карбокуприрование алкинов





# «Zn-органика»

*Более мягкие и селективные для RZnX, жесткие для R<sub>2</sub>Zn*





# Коротко о главном

1. Алкилгалогениды – базовый, доступный и в то же время реакционноспособный класс ОС.
2. Для насыщенных полярных связей, характерно протекание  $S_N$ -реакций.
3. Природа субстрата и нуклеофила задают регио- и стереоспецифичность таких превращений ( $S_N$  и E-пути).
4. Для ненасыщенных алкилгалогенидов предпочтительны реакции из 2х стадий присоединения и отщепления.
5. Ключевые интермедиаты при переходе к оксисоединениям – МОС.

# Основные понятия

- Субстрат, нуклеофил, нуклеофуг.
- Конкуренция  $S_N$ -и E-реакций.
- $S_NAr$  и E-Ad замещение в ароматическом ядре.
- Синтез МОС, роль нуклеофильности и основности.
- Принципы ЖМКО.