

# НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ГАЛОГЕНА И ДРУГИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

1. Нуклеофильное замещение галогена в молекуле органического соединения

(Механизмы  $S_N1$ ,  $S_N2$ ,  $S_NAr$ ,  $S_NEA$  )

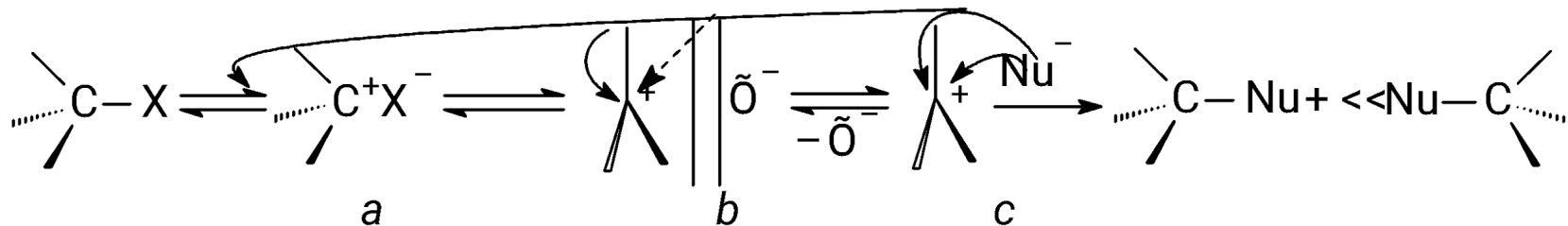
2. Нуклеофильное замещение гидроксильной группы

(Механизмы  $S_N1$ ,  $S_N2$ ,  $S_NAr$ ,  $S_Ni$  )

3. Нуклеофильное замещение сульфогруппы в аренах

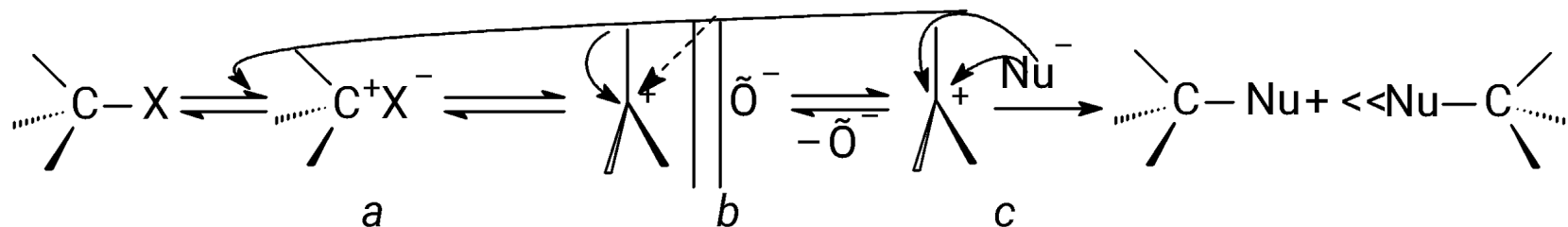
(Механизм  $S_NAr$ )

# 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.

# Стереохимия $S_N1$ - реакций

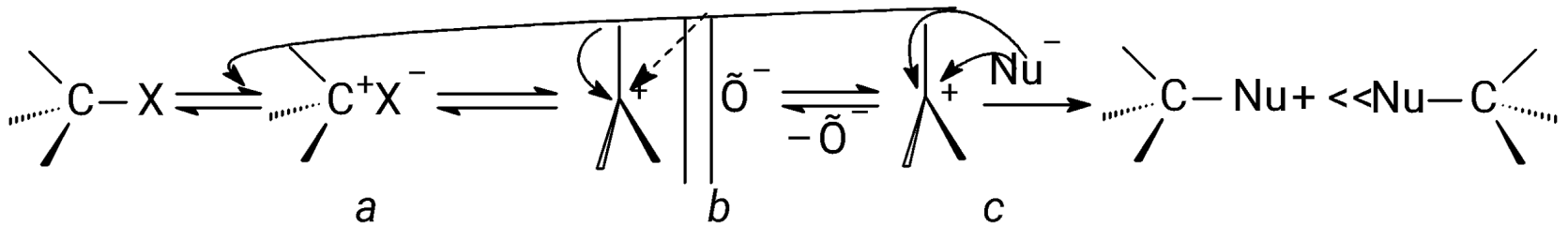


Нуклеофильная атака

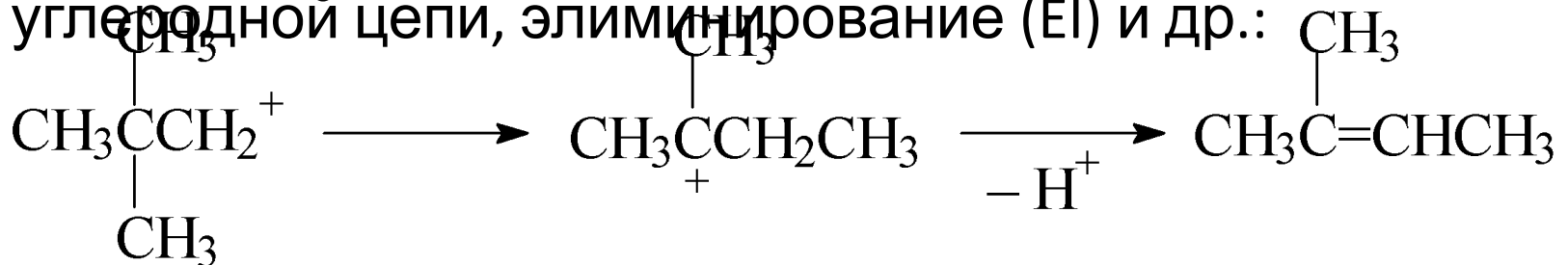
- **ионной пары (а)** приводит к **обращению конфигурации** (асимметрия углерода в значительной мере сохраняется).
- **ионной пары (б)** - к **преимущественному обращению конфигурации**, одна сторона катиона экранируется сольватированным галогенид-ионом, но селективность снижается, и рацемизация увеличивается.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

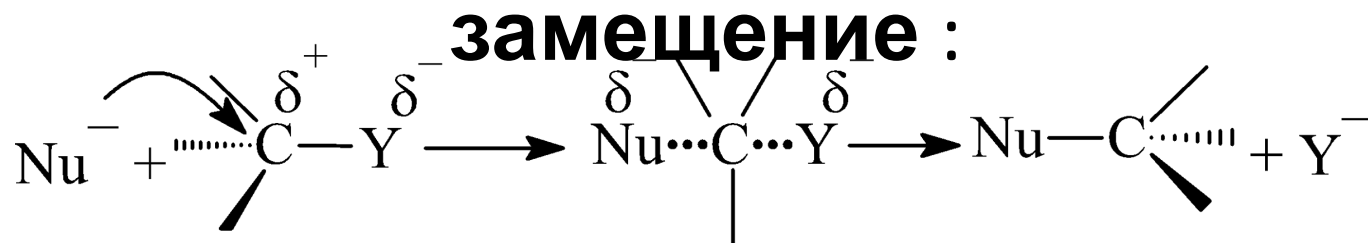
# Скорость S<sub>N</sub>1 - реакций



- **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.:



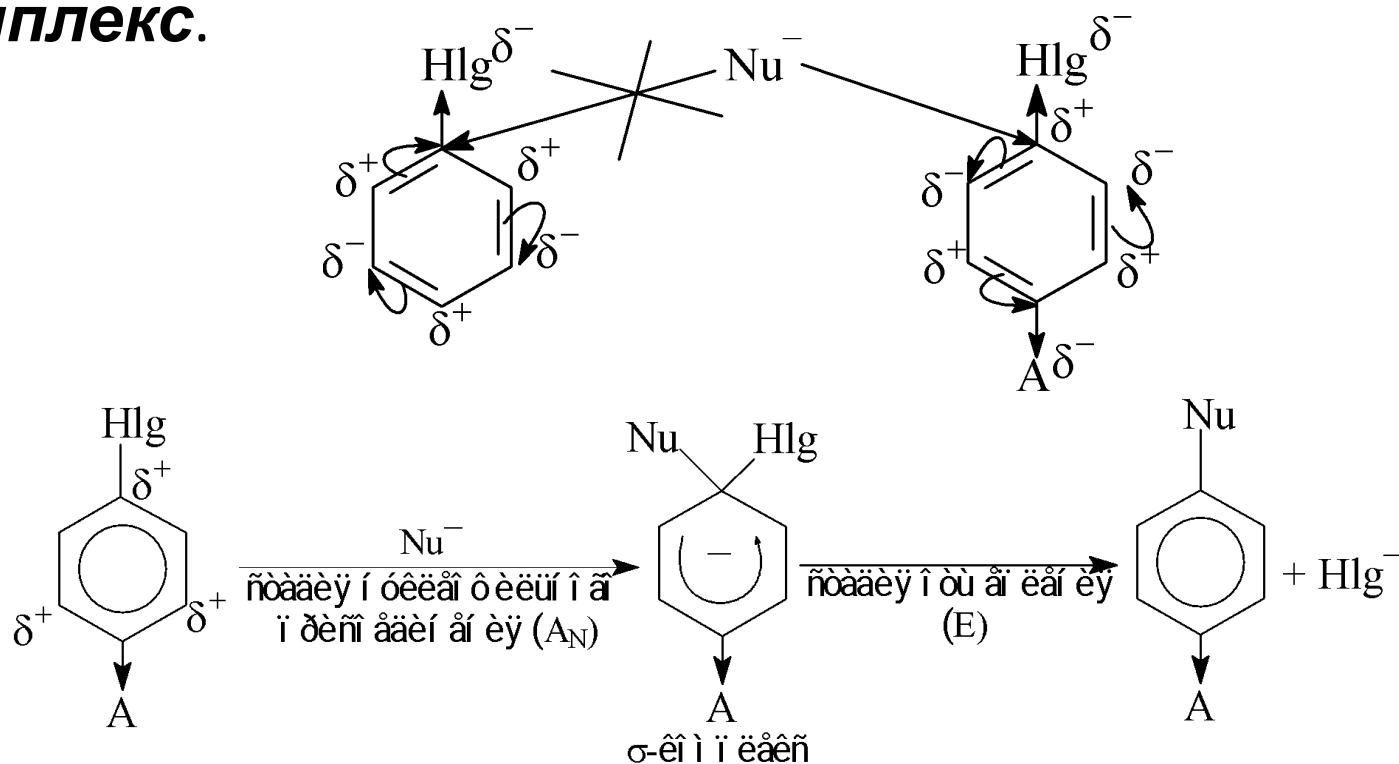
# МЕХАНИЗМ S<sub>N</sub>2 — одностадийное синхронное (бимолекулярное)



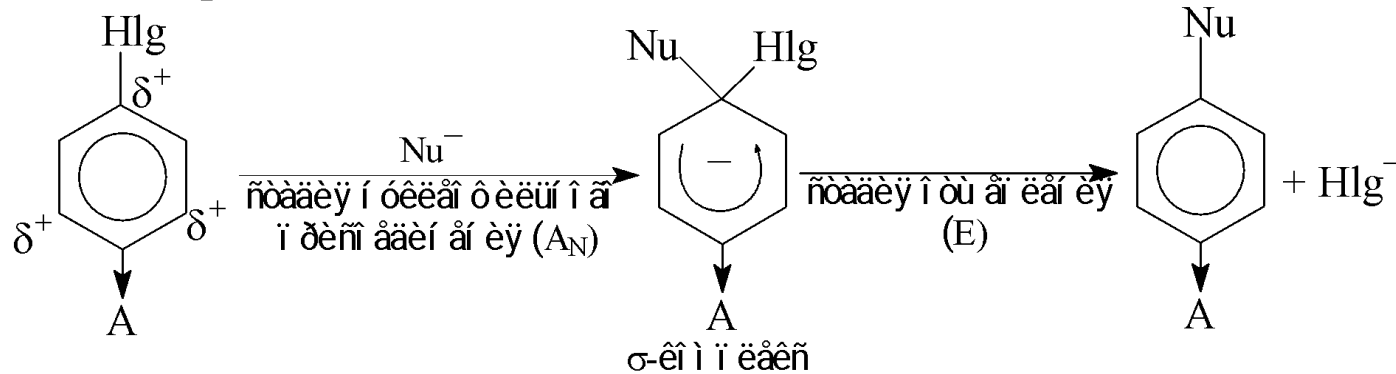
- Нуклеофил Nu<sup>-</sup> атакует субстрат «с тыла» с образованием **переходного состояния**. При этом атом углерода изменяет sp<sup>3</sup>-гибридизацию на sp<sup>2</sup>-. Одна доля p-орбитали перекрывается с нуклеофилом, а вторая — с уходящей группой. Связь С–Nu образуется одновременно с разрывом 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 ( $\delta^+$ ) в положениях 2, 4, 6 бензольного цикла и направляют туда нуклеофил, а также *стабилизируют  $\sigma$ -комплекс*.



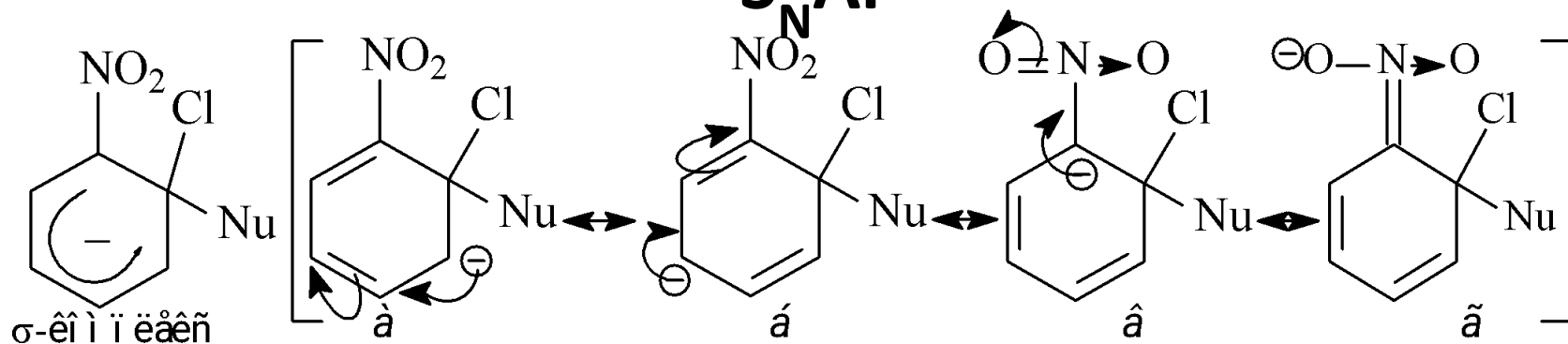
# Особенности механизма $S_NAr$ (присоединение-отщепление)



- 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  $\sigma$ -комплекса и отщепления галогенид-иона с регенерацией ароматичности цикла.
- Первая стадия, а, следовательно, **стабильность  $\sigma$ -комплекса**, обычно **определяет скорость всей реакции**.

# Стабильность $\sigma$ -комплекса в реакции

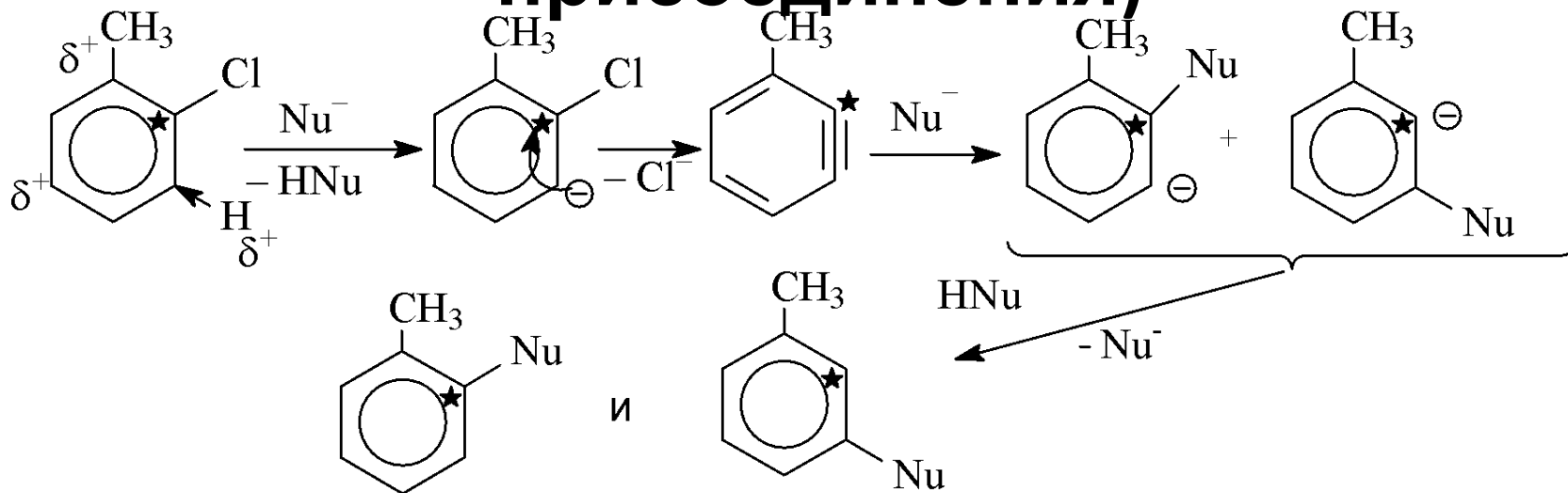
$S_NAr$



- Чем равномернее распределяется электронное облако  $\sigma$ -комплекса, тем он устойчивее, легче образуется и быстрее идет замещение галогена.
- Нитрогруппа принимает участие в распределении электронного облака  $\sigma$ -комплекса, при этом структура (г) — наиболее устойчивая и напоминает анион ациформы нитросоединения. Существование таких  $\sigma$ -комплексов доказано экспериментально.



# Механизм $S_N EA$ (отщепления-присоединения)

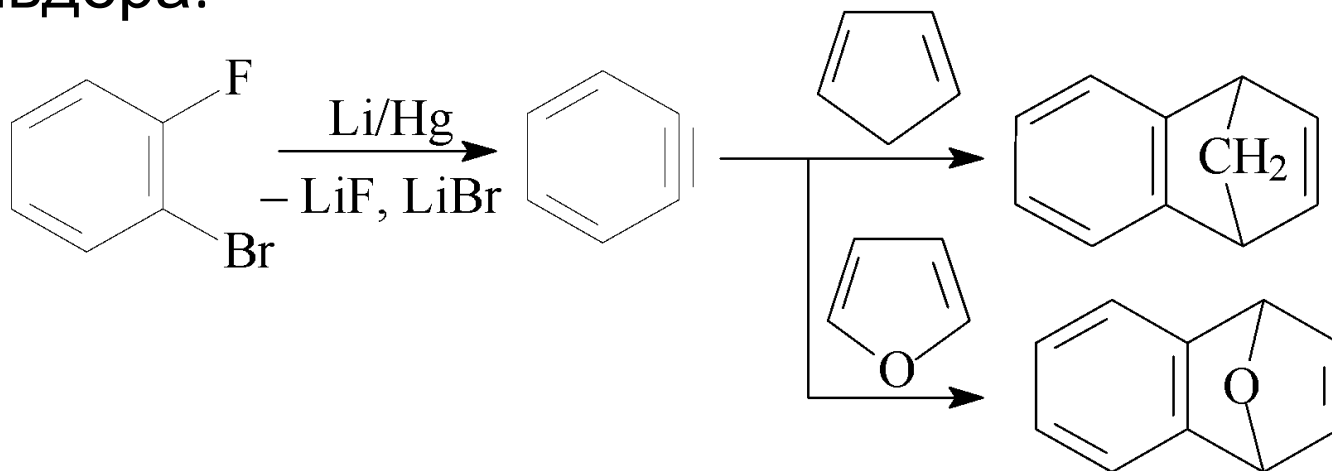


• Хлор за счет индукционного эффекта создает на атомах водорода в орто-положениях бензольного кольца наибольший заряд  $\delta^+$ . Нуклеофил атакует эти положения и отщепляет хорошо уходящую группу – протон. Образовавшийся отрицательный заряд в кольце нуклеофильно вытесняет хлорид-анион, образуя дегидробензол.

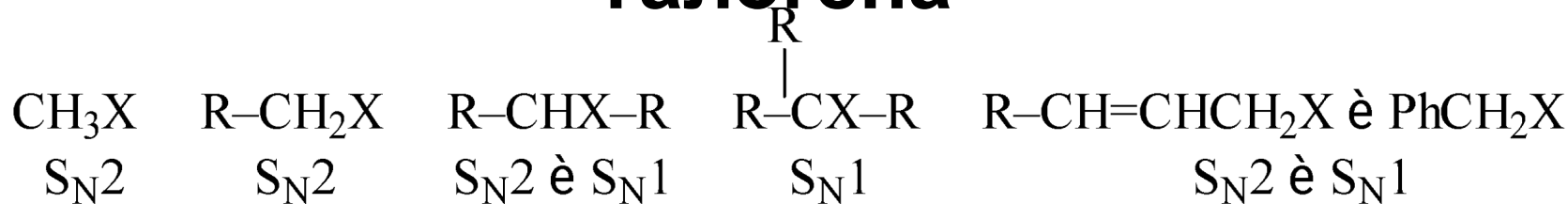
• Нуклеофил присоединяется по тройной связи к обоим атомам углерода в равной степени.

# 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

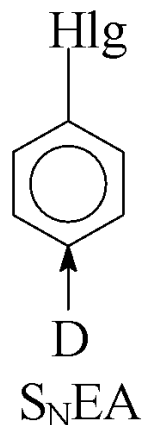
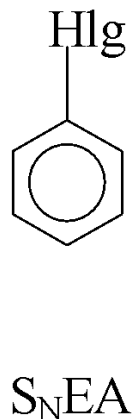
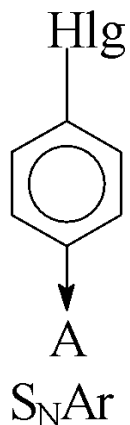


**Увеличение разветвленности радикала** создаёт стерические препятствия для прямой нуклеофильной атаки и увеличивает стабильность промежуточного карбокатиона, поэтому при переходе от первичного алкилгалогенида к третичному в одних и тех же условиях **механизм реакции изменяется от бимолекулярного до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

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



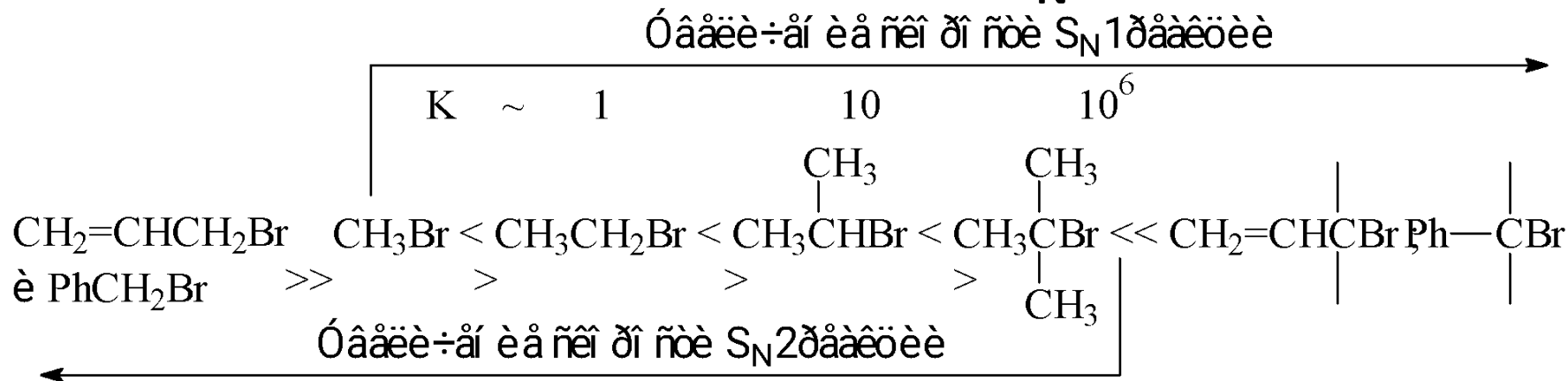
# Влияние строения ароматического субстрата на механизм замещения галогена



A –  $\text{Hlg}$  –  $\text{Ar}$  –  $\text{A}$   
 D –  $\text{Hlg}$  –  $\text{Ar}$  –  $\text{D}$

- **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.

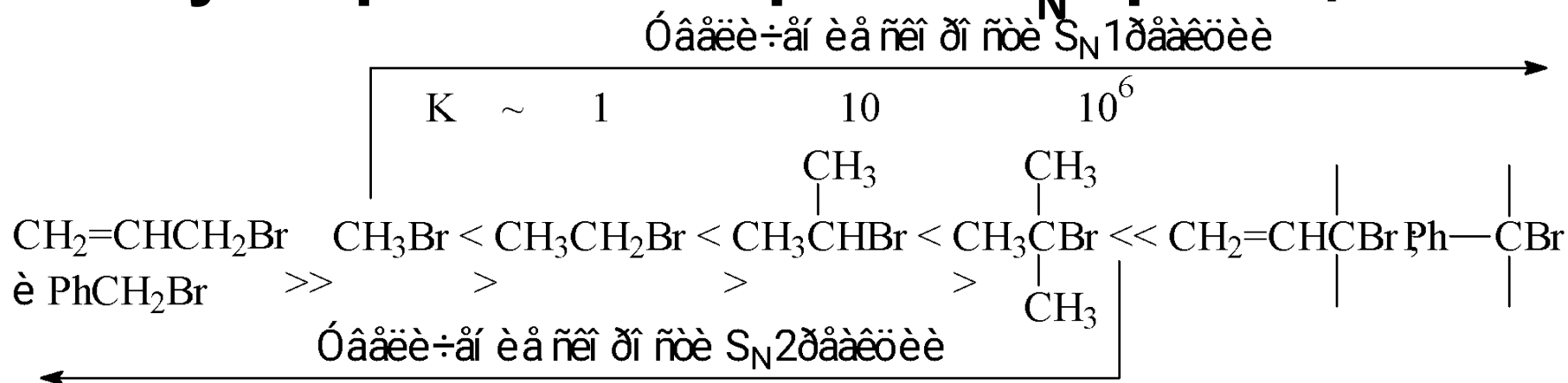
# Влияние строения алифатического субстрата на скорость $S_N1$ реакции



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

- Находящиеся в  $\alpha$ -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

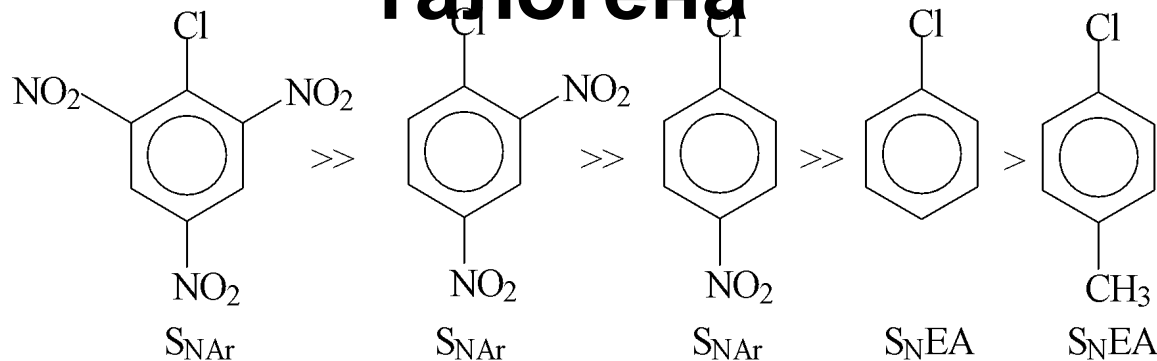
# Влияние строения алифатического субстрата на скорость $S_N2$ реакции



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

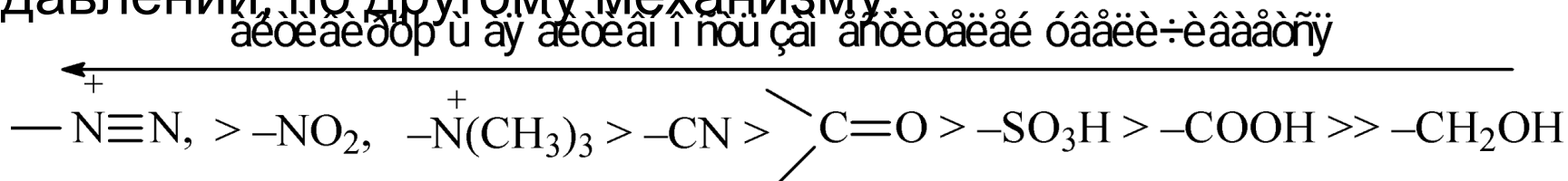
•Метильные и первичные галогениды реагируют очень гладко, вторичные — значительно хуже, а **третичные** часто не реагируют вообще, что объясняется, в основном, **пространственными препятствиями** для атаки нуклеофила, которые играют в  $S_N2$  замещении важную роль.

# Влияние строения ароматического субстрата на скорость замещения галогена



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

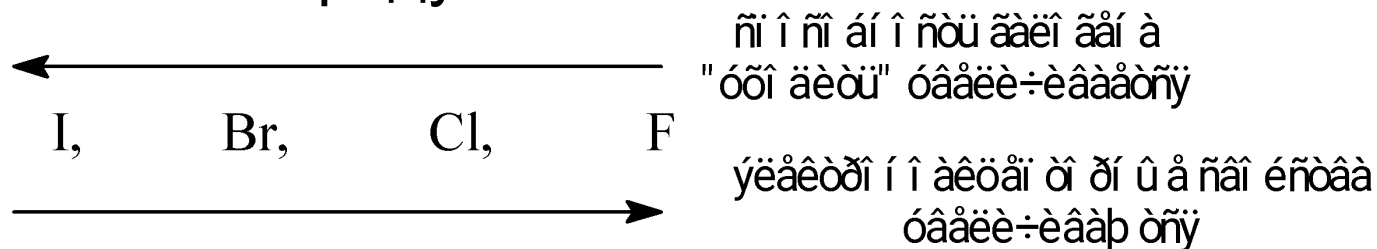
• Тринитрогалогенбензолы реагируют с водой, как хлорангидрид кислоты; хлорнитробензоле со щелочью при 150 °С, а хлорбензол со щелочью лишь при 350 °С и давлении, по другому механизму.





# 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  $ArI < ArBr < ArCl < ArF$** .<sup>17</sup>

# 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  $Hg^-$  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.**

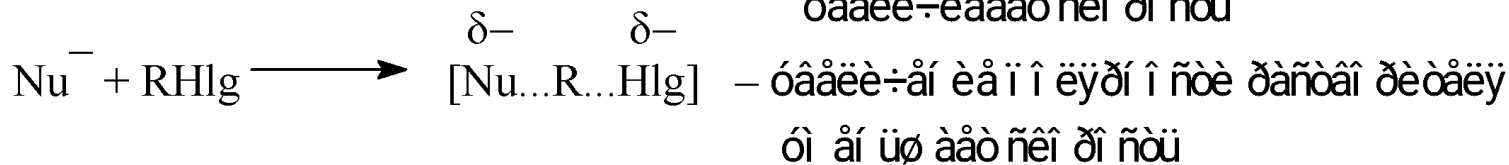
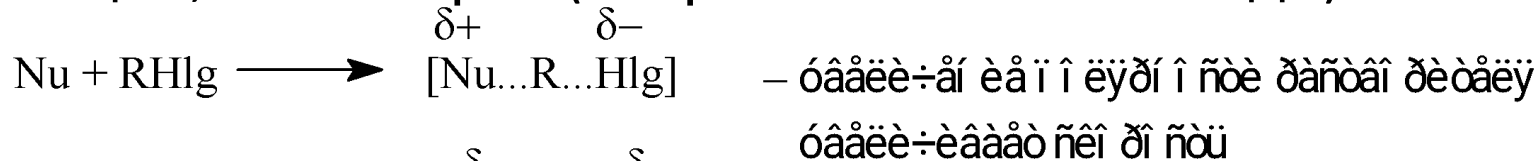
Они не содействуют диссоциации галогенида, но отсутствие сольватации **увеличивает активность**

# Выбор растворителя для S<sub>N</sub>2 реакции

Необходимо учитывать:

• **распределение зарядов в переходном состоянии.**

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

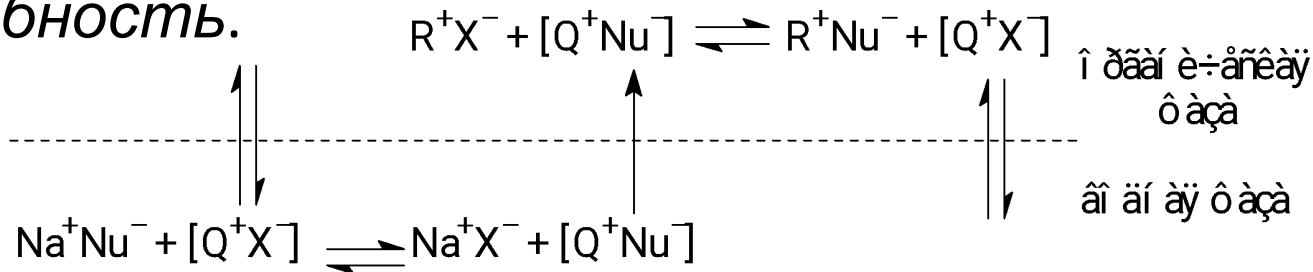


- **специфическую сольватацию нуклеофила**, которая уменьшает активность атакующей частицы.
- **растворяющую способность растворителя** по отношению к реагенту и субстрату. Применяют растворители, которые проявляют *липофильные и гидрофильные свойства* (метанол, ацетон, диоксан); их смеси с водой; *диполярные,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

# Использование катализаторов

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

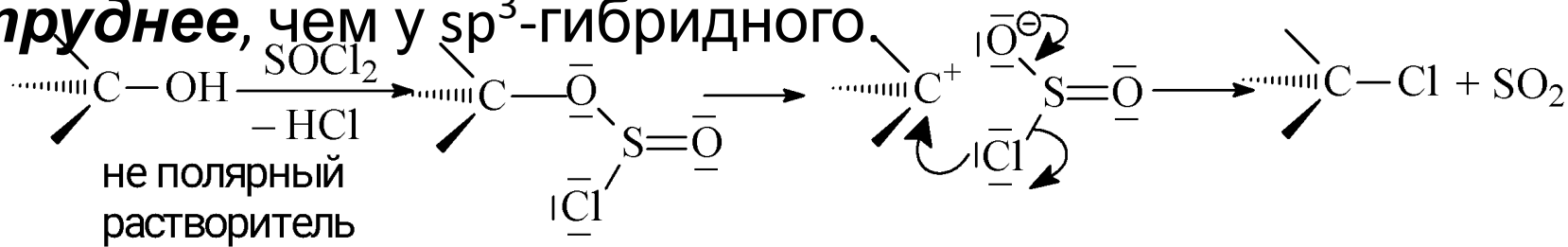
• **Для  $S_N2$  реакций используют межфазный катализ.** Создают органическую и водную фазы. Для переноса нуклеофилов к субстрату используются межфазные катализаторы. При переходе в органическую фазу, где и происходит реакция, нуклеофил теряет гидратную оболочку и приобретает высокую реакционную способность.



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



- **Гидроксил** - очень плохая уходящая группа и его необходимо превращать в хорошо уходящую группу. Для этого гидроксил **протонируют** и проводят реакцию в сильно кислой среде, либо **превращают в эфиры кислот**.

# Нуклеофильное замещение

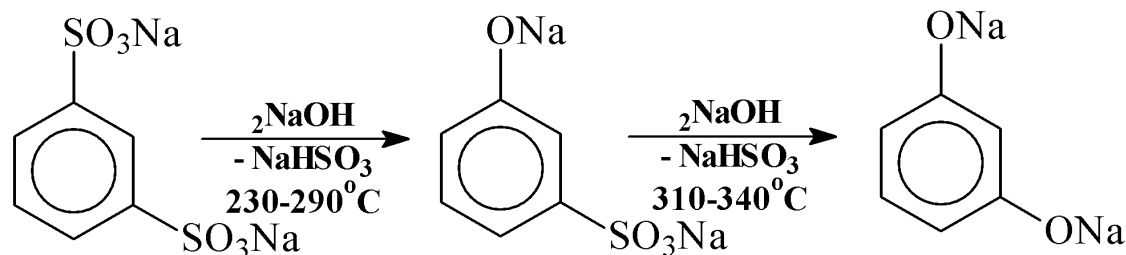
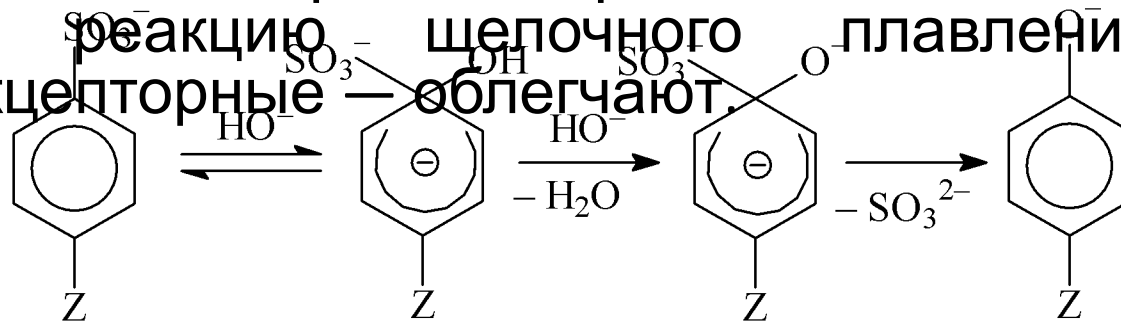
## сульфогруппы



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  $\sigma$ -  
**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

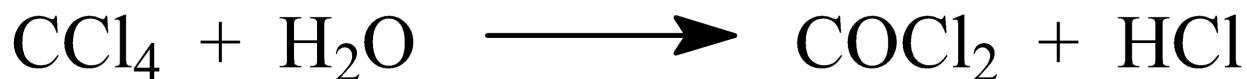
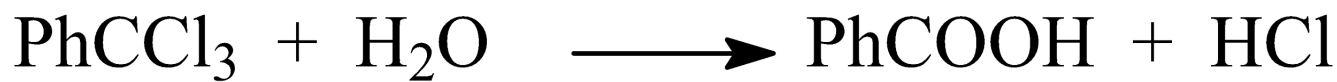
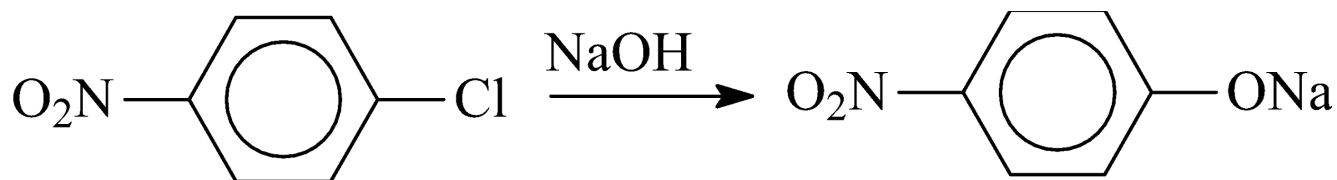
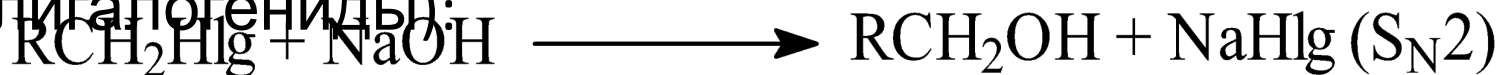


# Процессы гидролиза галогенидов

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

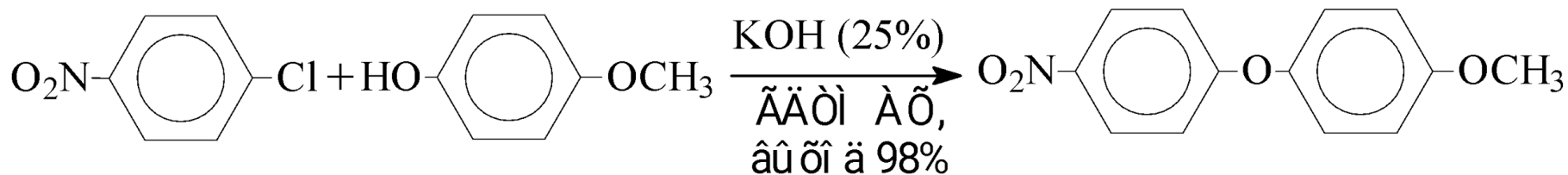
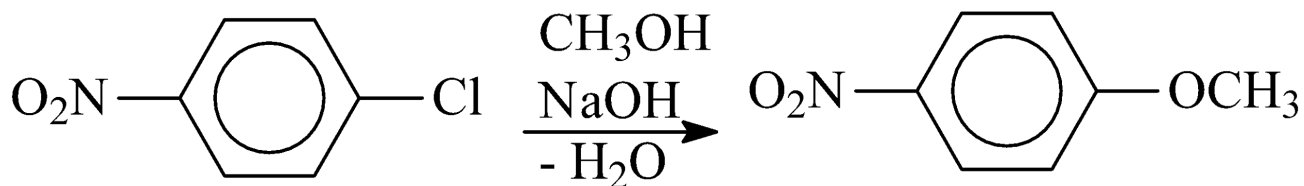
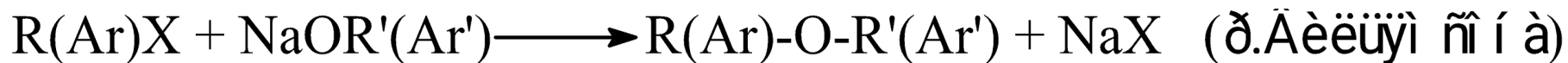
•**Реагенты:** а) вода (для гидролиза активных аллил- и бензил галогенидов ); б) водные кислоты (когда кислота активирует субстрат); в) водные растворы щелочей (или гидроксид серебра) – **основной реагент**.

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



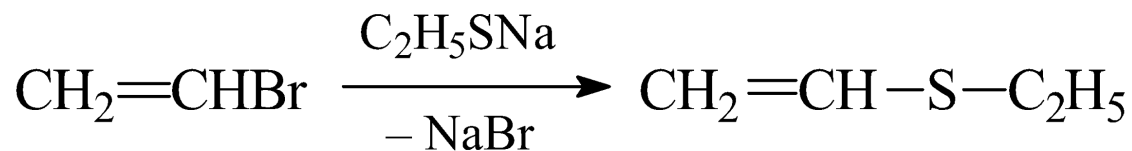
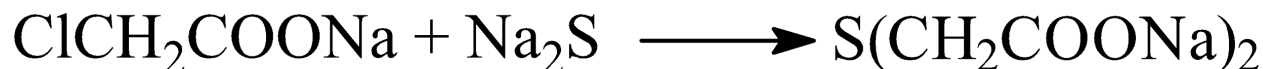
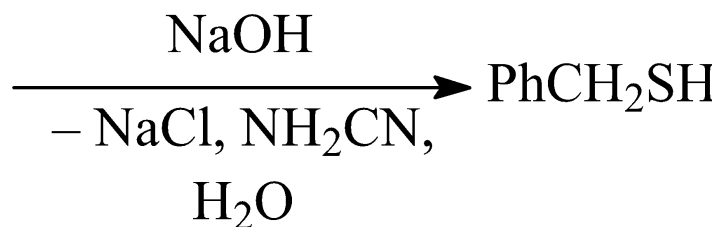
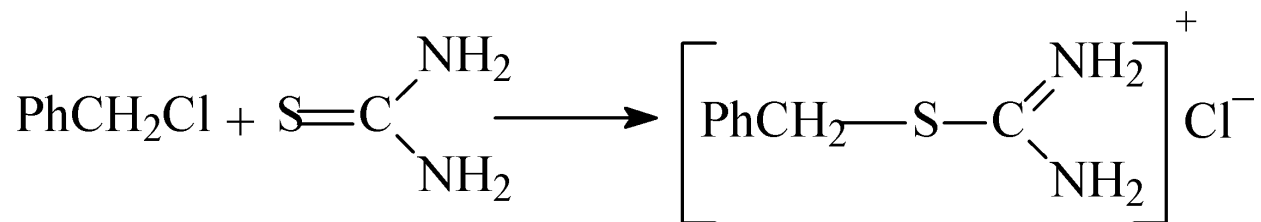
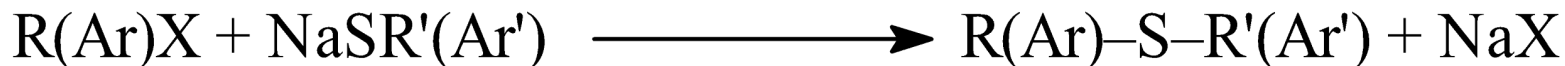
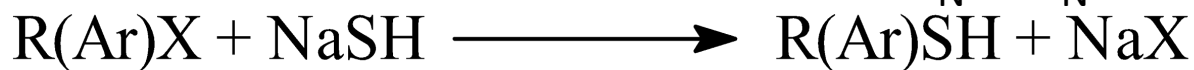
# Получение простых эфиров

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



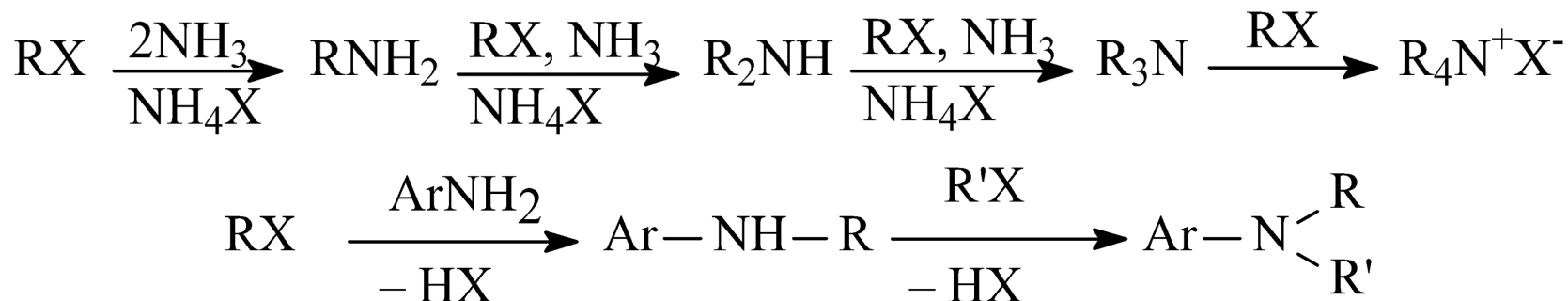
# Синтез тиоспиртов и тиоэфиров

- **Субстраты:** алкил и арилгалогениды.
- **Реагенты:** гидросульфид-, сульфид- и алкил(арил) тио-ионы; мочевины. **Механизм:**  $S_N2$ ,  $S_NAr$  и  $S_NEA$



# Замена атома галогена на аминогруппы

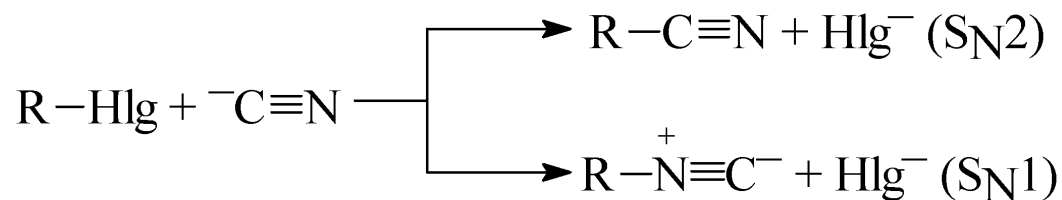
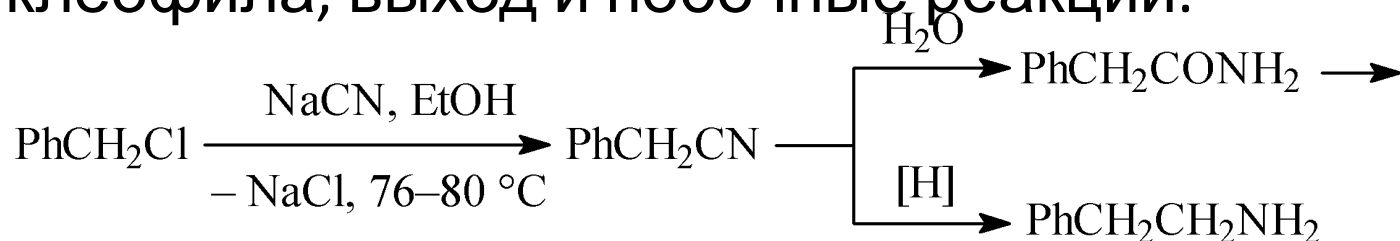
- Особенность реакции первичных, вторичных и третичных алкилгалогенидов с аммиаком и аминами (механизм, условия реакции, полиалкилирование, выход, побочные реакции). **Селективные методы** получения аминов (из сульфамидов, реакция Габриэля, из азометинов).



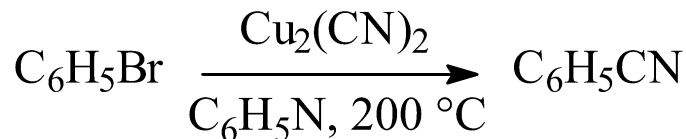
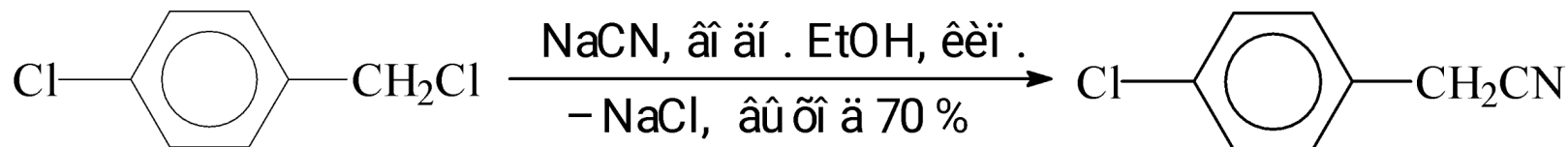
- Особенности реакций **неактивированных галогенаренов** с аммиаком и аминами (механизм, условия реакции, катализаторы)
- Особенности реакций **активированных галогенаренов** с аммиаком и аминами (механизм, условия реакции, катализаторы)

# Замена атома галогена на цианогруппу

- Значение реакции, механизм, особенность нуклеофила, выход и побочные реакции.



- Особенности реакции с алкил- и 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 *сульфо*кислот составляют 70—90 %, *вторичных*— 20—25 %. *Третичные* алкилгалогениды превращаются в *олефины*.

