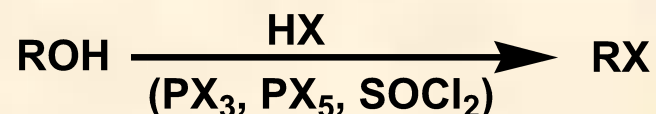
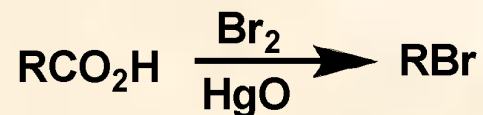
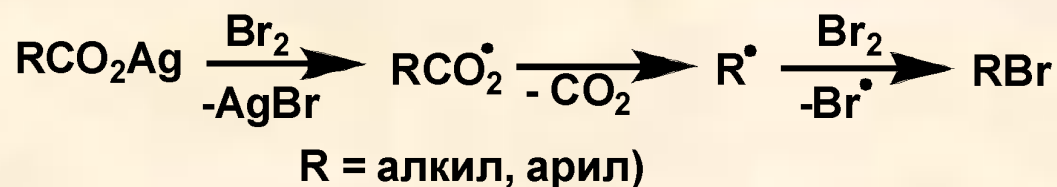


Алкилгалогениды

Методы получения

1. Свободно-радикальное галогенирование алканов
2. Присоединение галогеноводородов к алкенам и алкинам
3. Из спиртов

4. Реакция **Бородина-Хунсдиккера**

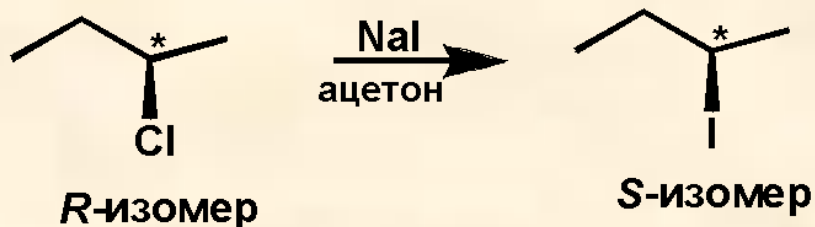
Реакции нуклеофильного замещения

Бимолекулярное нуклеофильное замещение (S_N2)



скорость реакции $V = k[RX][Nu^-]$

обращение конфигурации



Факторы, влияющие на скорость реакции

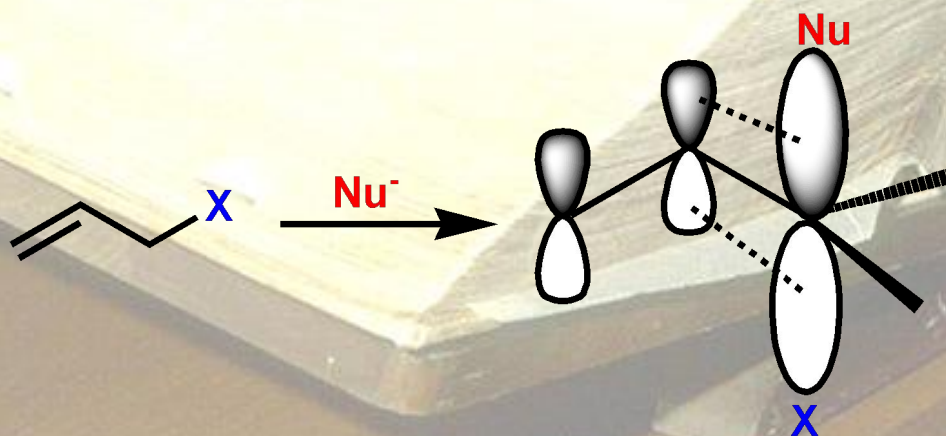
1. Строение скелета

Скорость реакции алкилгалогенидов изменяется в следующем ряду: первичные > вторичные. Третичные в реакцию по этому механизму не вступают (стерический фактор).

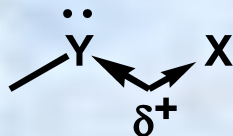


хотя алкилгалогенид и первичный, он малореакционноспособен (стерические затруднения у β -углеродного атома)

Бензилгалогениды и аллилгалогениды очень активны в реакции (стабилизация переходного состояния).



Гетероатомные заместители у того же атома углерода, что и уходящая группа, увеличивают частичный положительный заряд на этом атоме углерода, усиливая электростатическое притягивание нуклеофила к нему.

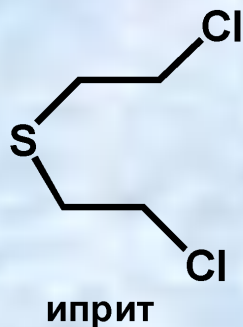


Анхимерное содействие



быстропротекающее
внутримолекулярное
 S_N2 -замещение

быстропротекающее
межмолекулярное
 S_N2 -замещение

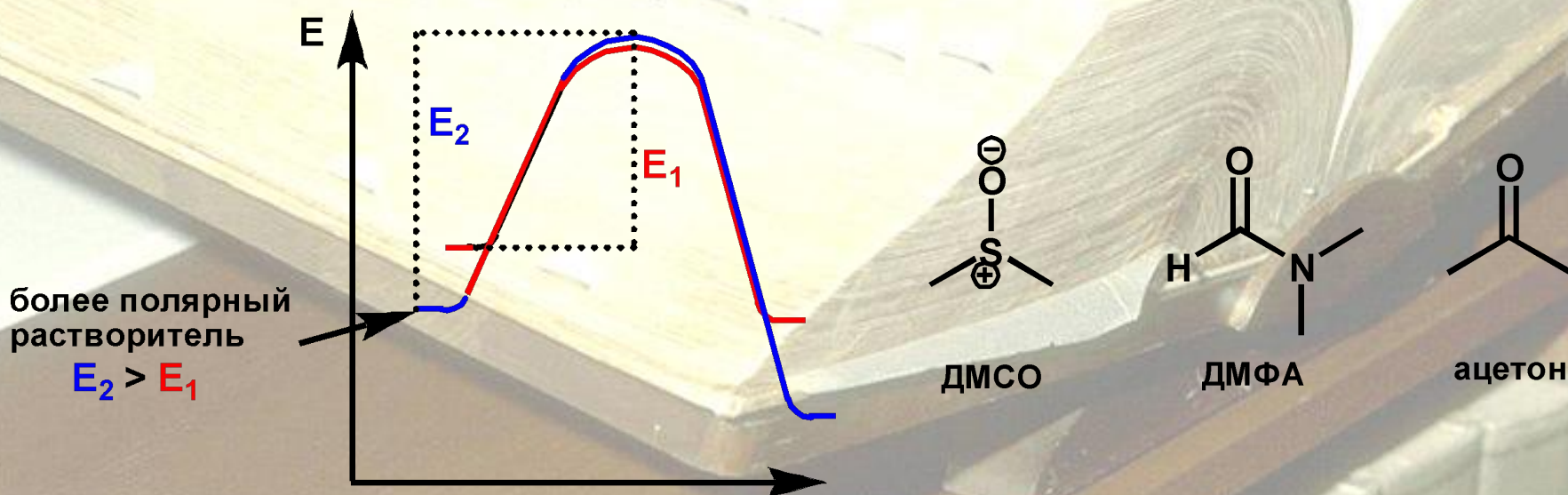


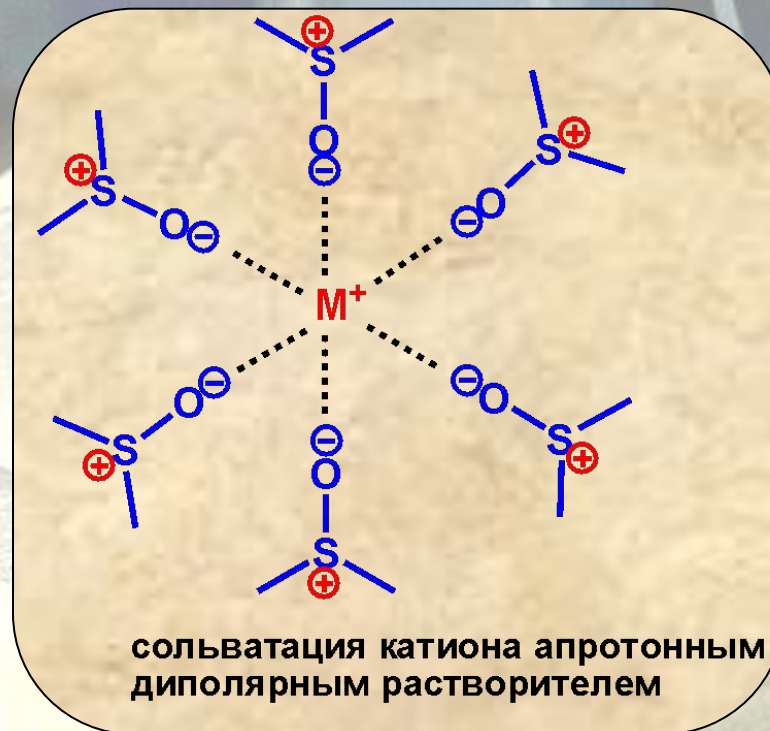
$RN(CH_2CH_2Cl)_2$
азотистые иприты
(цитостатики, ОВ)



2. Растворитель

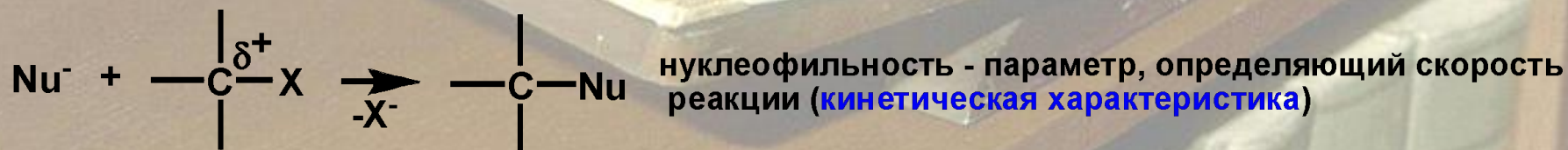
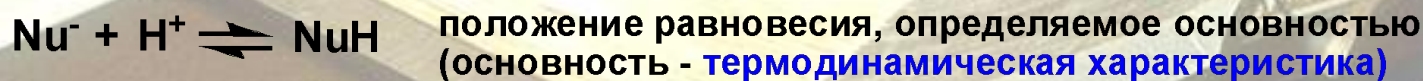
- а. Скорость реакции пропорциональна концентрациям реагентов (они должны растворяться в подходящем растворителе)
- б. Полярные исходные (нуклеофил) и конечные продукты (уходящая группа) и малополярное переходное состояние – в полярных растворителях (особенно протонных) хорошо сольватируются исходные и конечные, но мало сольватировано переходное состояние, что повышает энергию активации и снижает скорость реакции





в. Природа нуклеофила

Нуклеофил = основание, но основность и нуклеофильность могут не совпадать!



кислотность: $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl} > \text{HF}$

Причина - большая устойчивость большего по размеру аниона

основность - $\text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$

сила нуклеофила в протонном растворителе: $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$

Причина - увеличение эффективности сольватации, приводящей к делокализации заряда с уменьшением размера аниона

сила нуклеофила в апротонном растворителе: $\text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$

Причина - отсутствие сольватации аниона приводит к увеличению плотности заряда на анионе с уменьшением его размера

Депротонированная форма является более сильным нуклеофилом, чем протонированная

H_2O более слабый нуклеофил, чем HO^-

ROH более слабый нуклеофил, чем RO^-

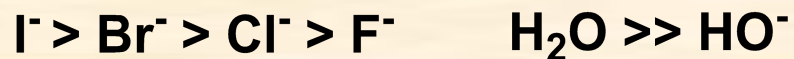
NH_3 более слабый нуклеофил, чем NH_2^-

Сила нуклеофила увеличивается с его поляризуемостью (с увеличением размера атома - нуклеофильного центра)

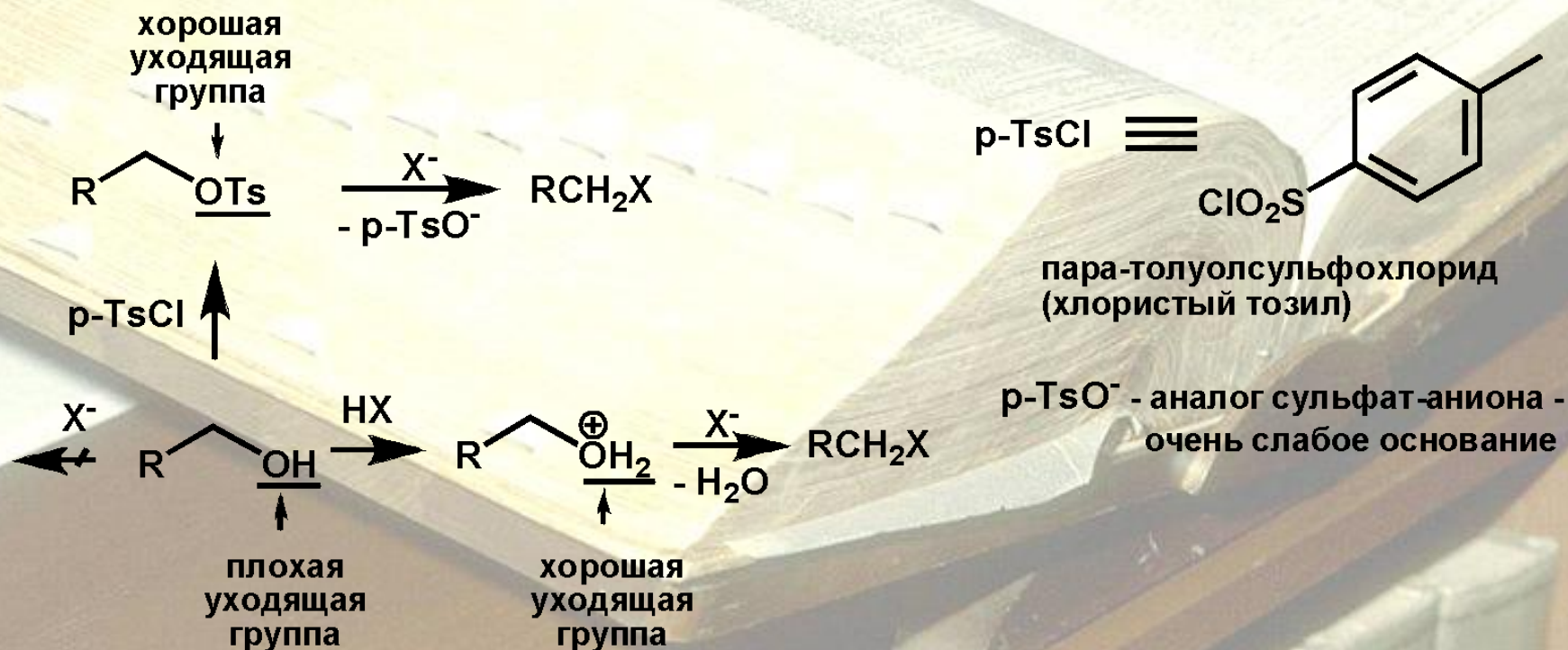
RO^- более слабый нуклеофил, чем RS^-

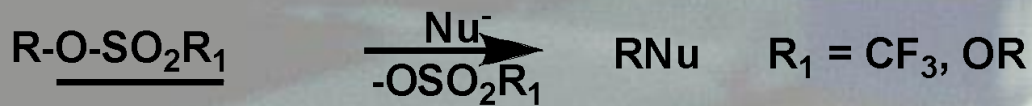
г. Природа уходящей группы

Уходящая группа является тем более «хорошей», чем она лучше поляризуема и лучше сольватируется, то есть, чем более слабым основанием она является.



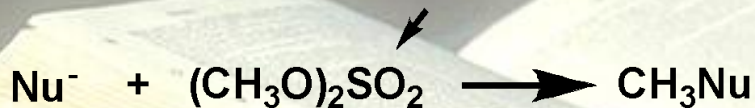
Превращение «плохой» уходящей группы в «хорошую»



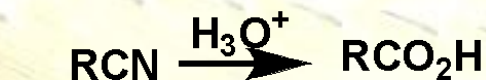


очень хорошая
уходящая группа

диметилсульфат - очень эффективный метилирующий реагент

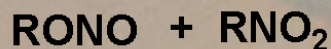
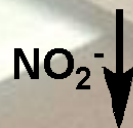


Некоторые синтезы с использованием $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещения:



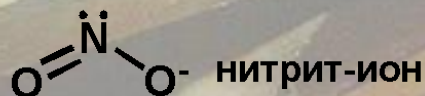
$\text{S}_{\text{N}}2$: R - первичный лучше вторичного
X - I > Br > Cl

растворитель апротонный диполярный - жидкий
аммиак



нитрит

нитросоединение
(в ДМФА, ДМСО -
основной продукт)

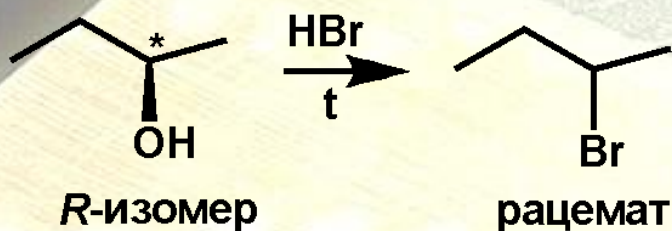


Мономолекулярное нуклеофильное замещение S_N1

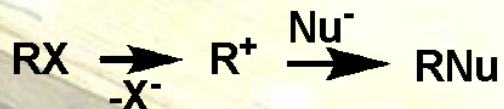


скорость реакции $V = k[RX]$

рацемизация



Механизм реакции:



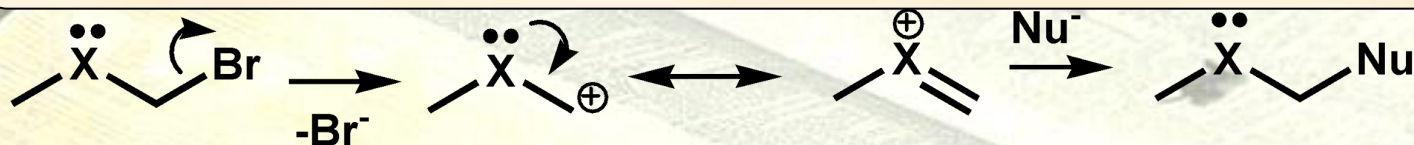
Факторы, влияющие на скорость реакции

1. Строение скелета

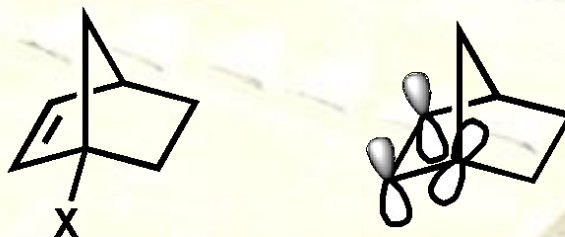
Скорость реакции определяется устойчивостью карбокатиона и изменяется в следующем ряду: третичные > вторичные. Первичные в реакцию по этому механизму не вступают (первичные карбокатионы неустойчивы).

Аллильные и бензильные катионы очень устойчивы – аллил- и бензилгалогениды активны в реакциях мономолекулярного замещения.

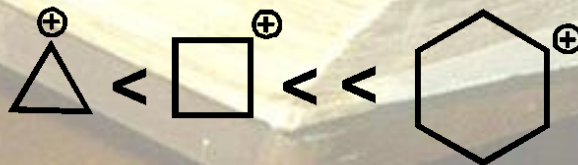
Субстраты, содержащие гетероатомный заместитель у атома углерода, связанного с уходящей группой, обладают высокой активностью (резонансно-стабилизированный катион)



Учет пространственного строения молекулы

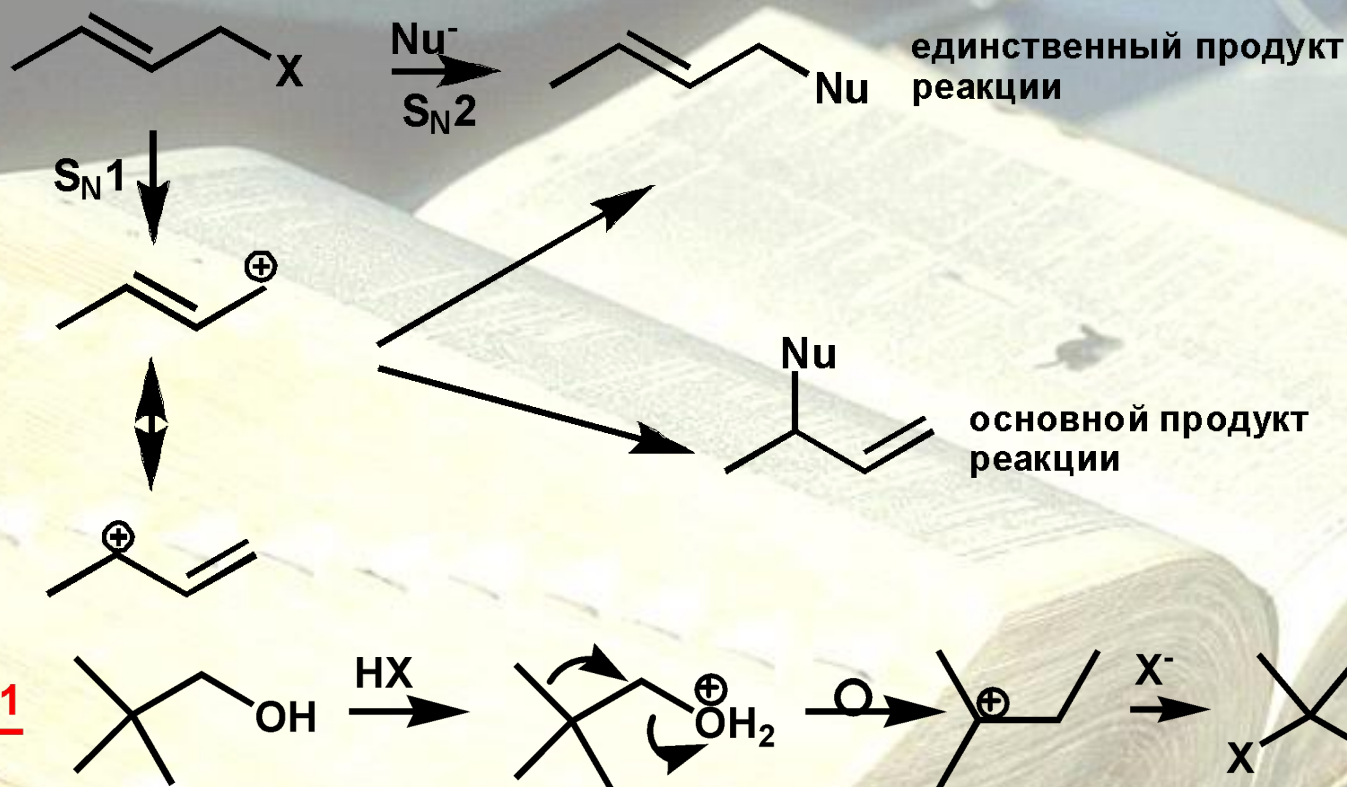


низкая реакционная способность и по S_N1 и по S_N2 - карбокатионный центр не может принять планарную геометрию, отсутствует стабилизация вакантной орбитали π -системой - p-орбитали ортогональны - нет взаимодействия



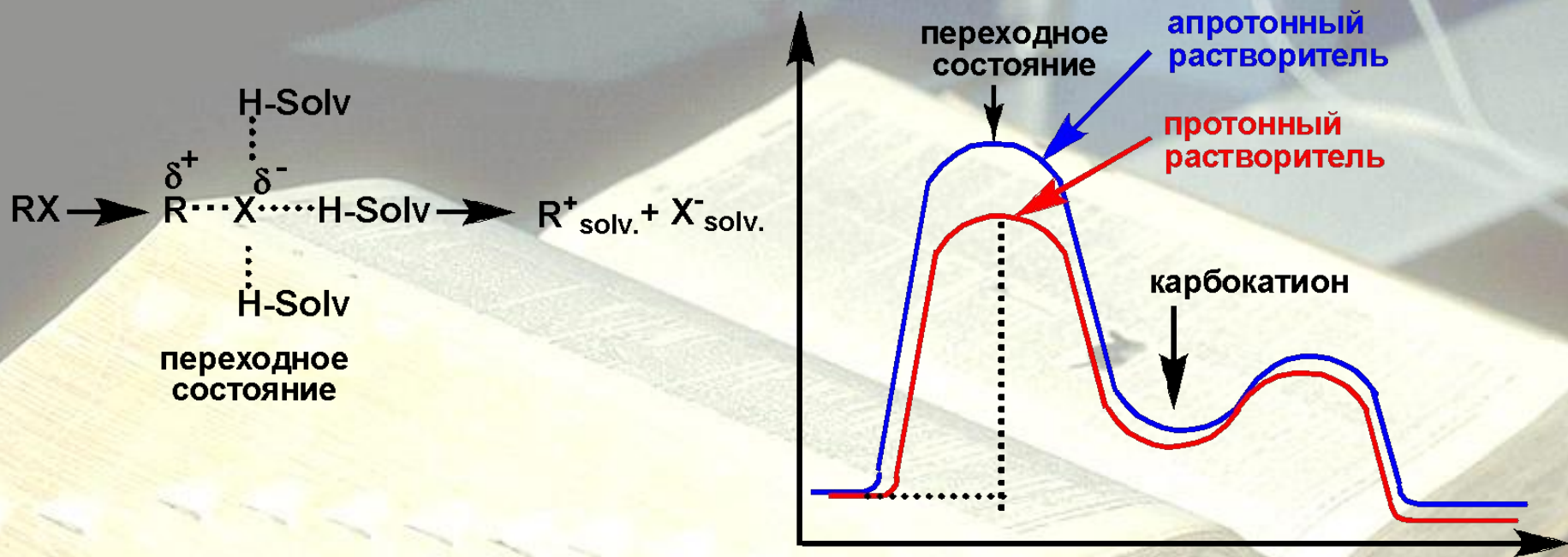
Устойчивость циклических катионов (валентный угол в sp^2 -гибридном атоме углерода - 120°):

Образование карбокатиона – возможность перегруппировок!



2. Растворитель

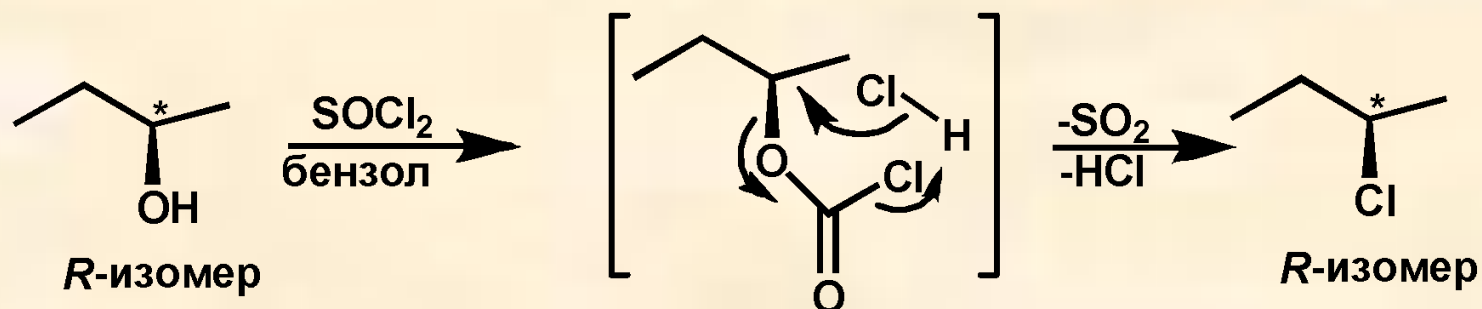
На лимитирующей стадии происходит распад связи углерод-уходящая группа (полярное переходное состояние, необходимость сольватации уходящей группы). Сольватация нуклеофила не критична, он участвует на нелимитирующей стадии.



3. Природа уходящей группы имеет значение, так как связь с ней рвется на лимитирующей стадии. Чем ниже основность, тем лучше уходящая группа.

4. Природа нуклеофила значения не имеет – взаимодействие его с карбокатионом происходит на нелимитирующей стадии.

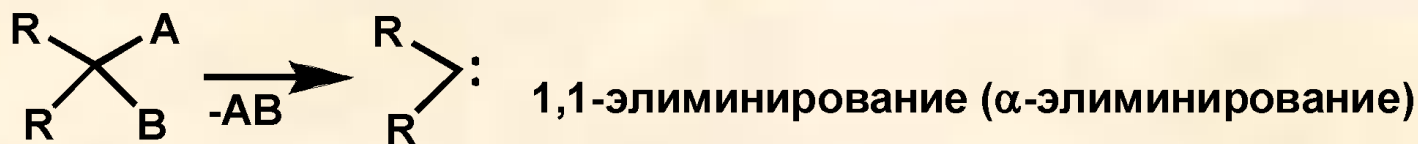
Механизм S_Ni



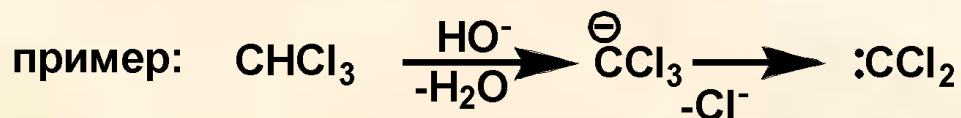
реакция происходит в "клетке" растворителя (бензола) с сохранением конфигурации асимметрического центра. В случае использования в качестве избытка SOCl_2 , происходит частичная рацемизация

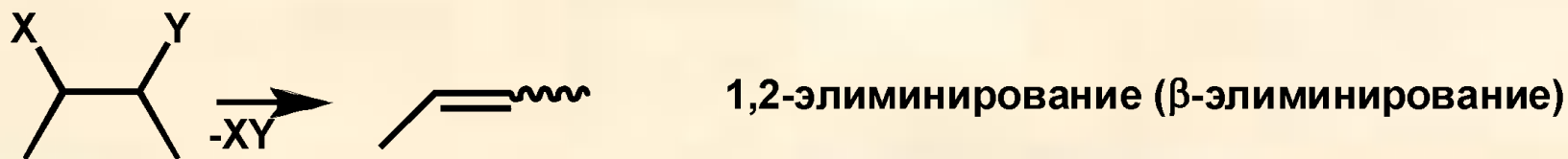
Реакции элиминирования

Топология

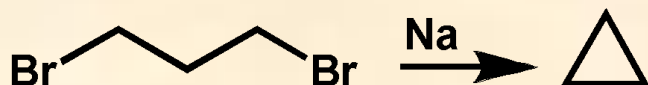
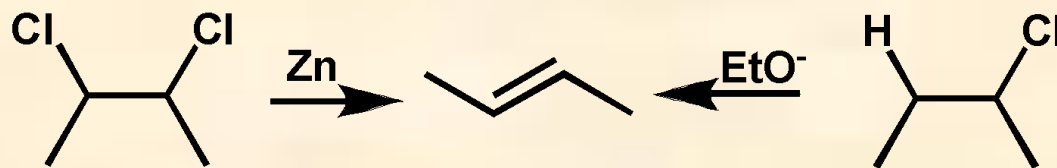


карбен

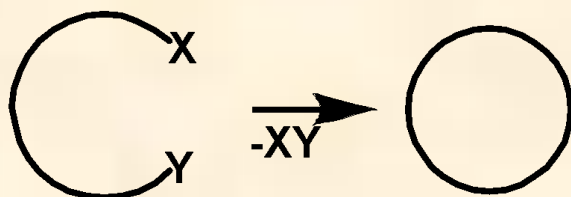




примеры:

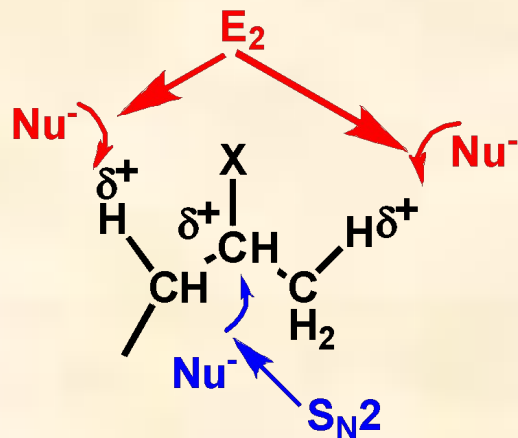


1,3-элиминирование (γ -элиминирование)



ω -элиминирование

Бимолекулярный механизм β -элиминирования E_2

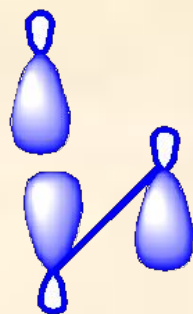


возможные направления атаки

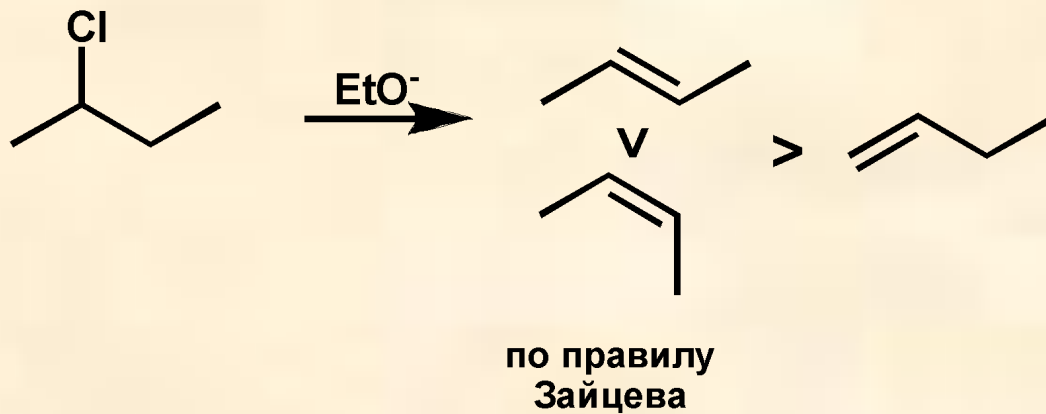
Направление атаки управляется основностью нуклеофила – высокая основность благоприятствует элиминированию

скорость реакции $V = k[\text{субстрат}][\text{основание}]$

синхронный процесс, уходящие группы лежат в одной плоскости, связи направлены в противоположные стороны

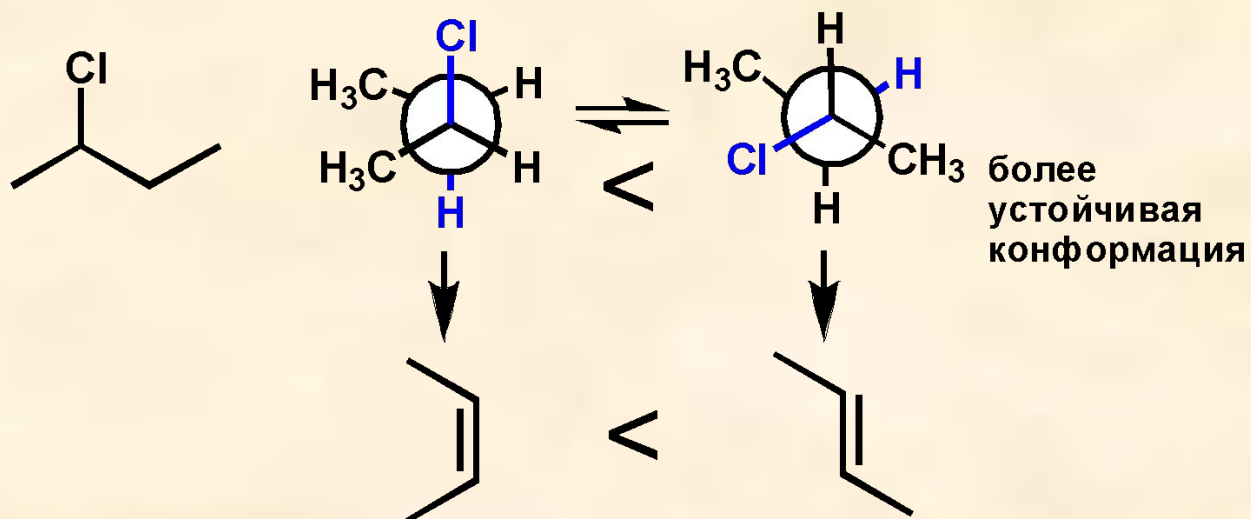


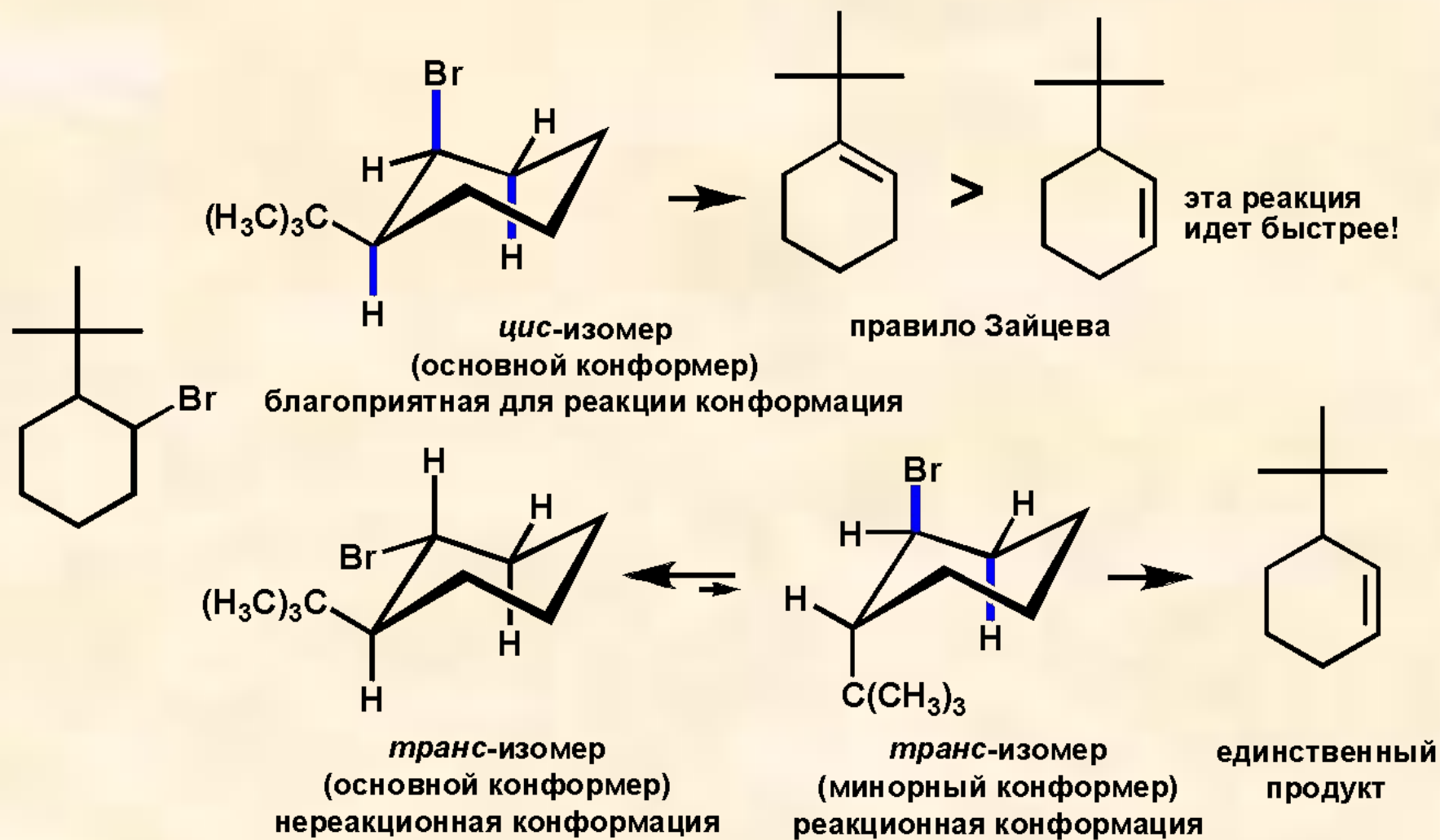
орбитальный контроль реакции



Конформационный анализ позволяет определить основное направление реакции:

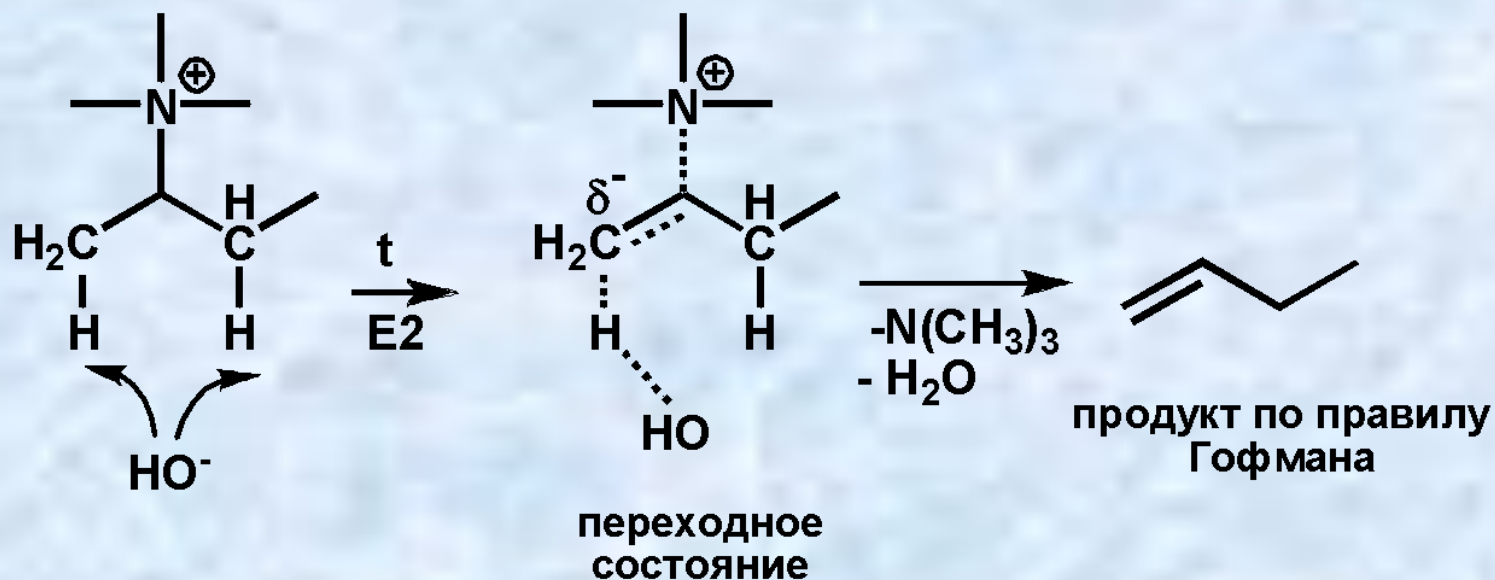
конформации, в которых может происходить реакция



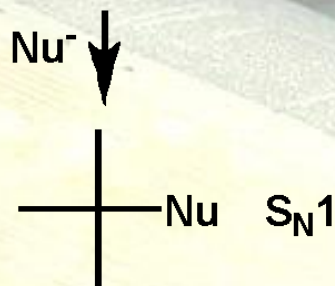
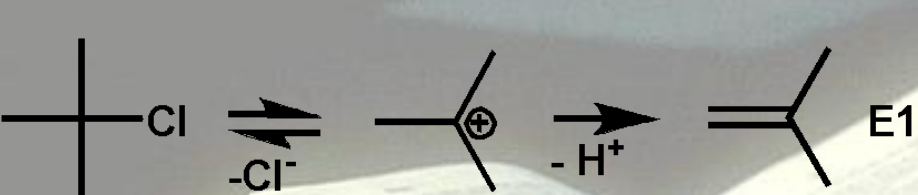


Реакция Гофмана (элиминирование)

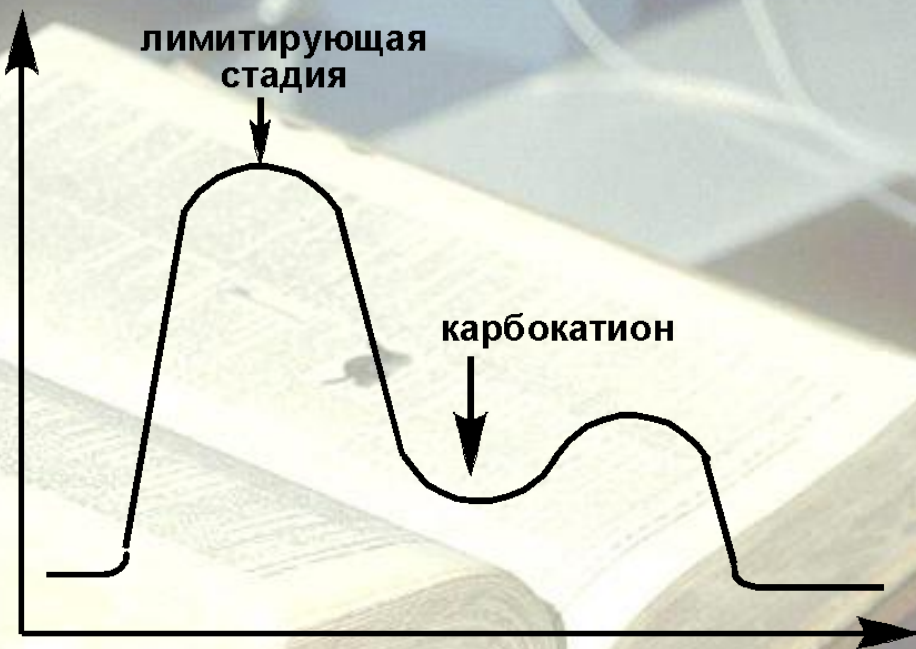
Связь C-H рвется несколько быстрее, чем связь C-N, поэтому атом углерода, от которого отщепляется протон, приобретает карбанионный характер. Поскольку алкильные заместители являются донорами электронов, первичный карбанион стабильнее вторичного, что и определяет направление реакции.



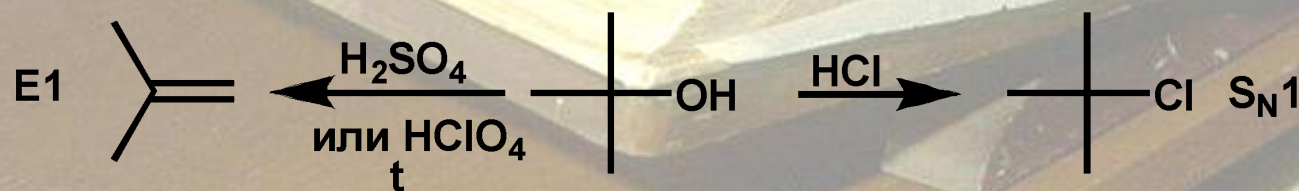
Мономолекулярный механизм элиминирования E1



скорость реакции $V = k[\text{субстрат}]$



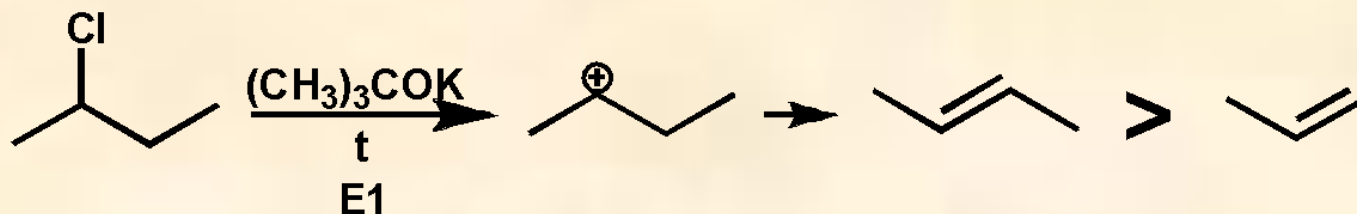
Для реализации этого механизма необходима устойчивость образующегося карбокатиона, требуется хорошая уходящая группа, способствует повышенная температура, и нужна малонуклеофильная среда (конкуренция с мономолекулярным $\text{S}_{\text{N}}1$ замещением)



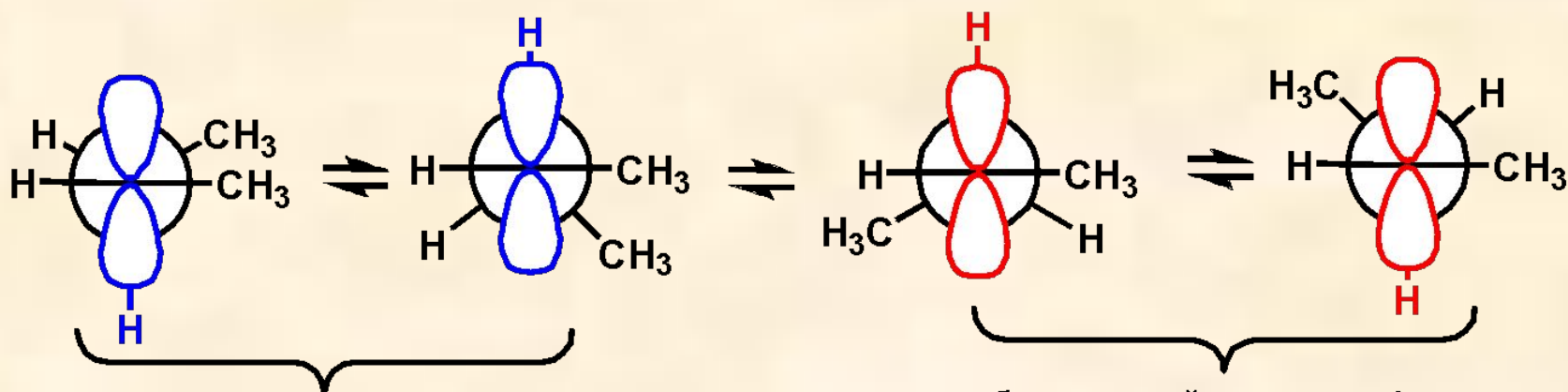
Cl^- - сильный нуклеофил, HSO_4^- - слабый

Образование карбокатиона означает возможность перегруппировок

Сtereoхимия процесса (конформационный анализ):

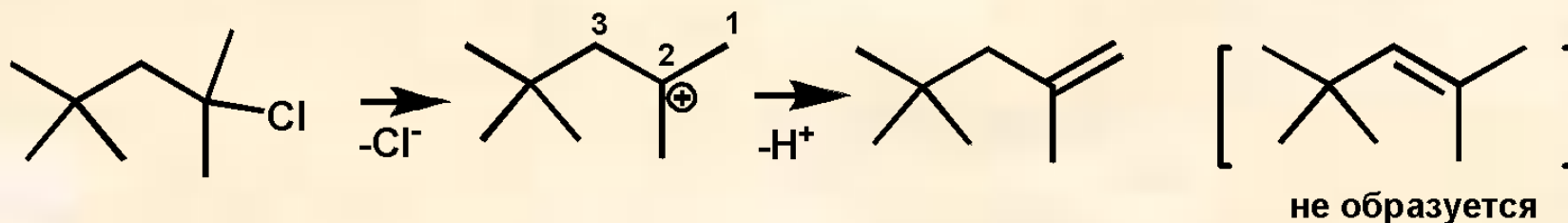


конформации, в которых может происходить отщепление протона
(связь C-H должна быть параллельна вакантной орбитали)

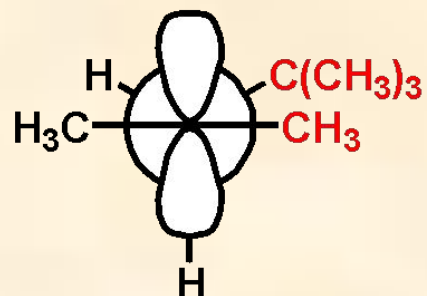


из этих конформаций образуется
цис-изомер

более устойчивые конформации
(их содержание выше),
из них образуется **транс-изомер**

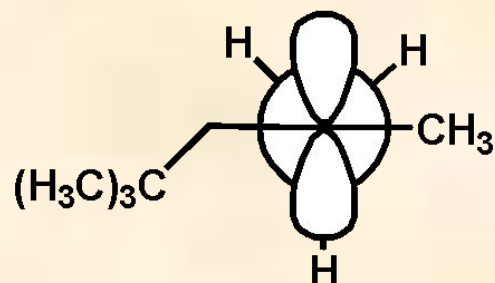


СВЯЗЬ C2-C3



очень неустойчивая
конформация

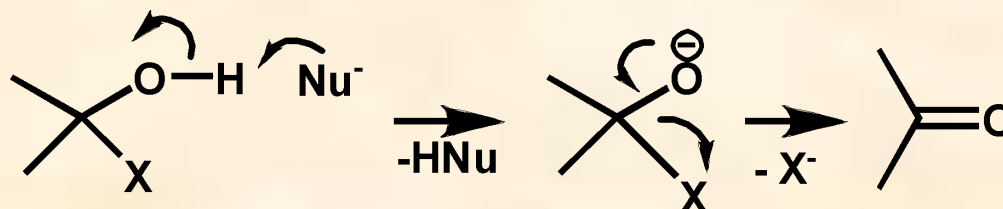
СВЯЗЬ C2-C1



устойчивая конформация
(образуется менее замещенный
алкен)

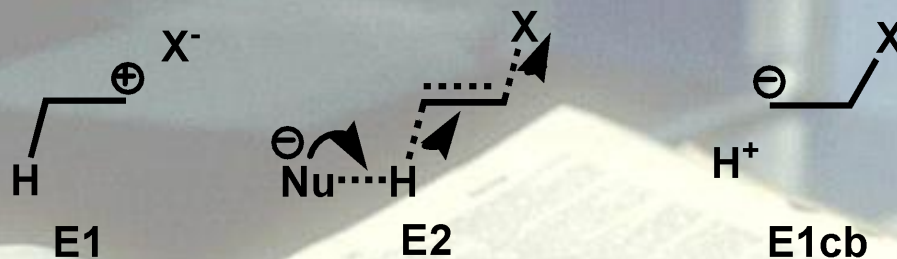
Механизм E1cb

Первая стадия – отрыв протона. Обычно происходит в случае, когда протон присоединен к гетероатому.



первая стадия - лимитирующая

анион



Комментарии:

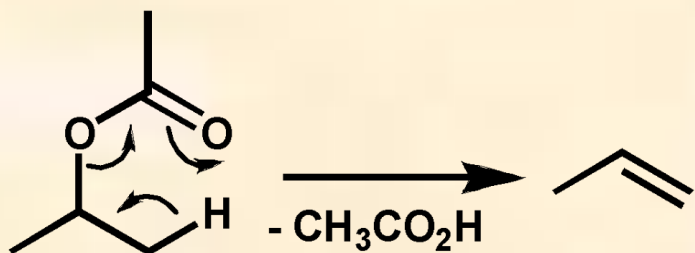
Реакции E2 и S_N2 являются конкурирующими – повышение силы основания и температуры приводит к увеличению доли элиминирования

Реакции E1 и S_N1 являются конкурирующими – элиминированию способствует ненуклеофильная среда и повышение температуры

Увеличение полярности растворителя в большей степени ускоряет реакцию Замещения по типу S_N2 по сравнению с E2

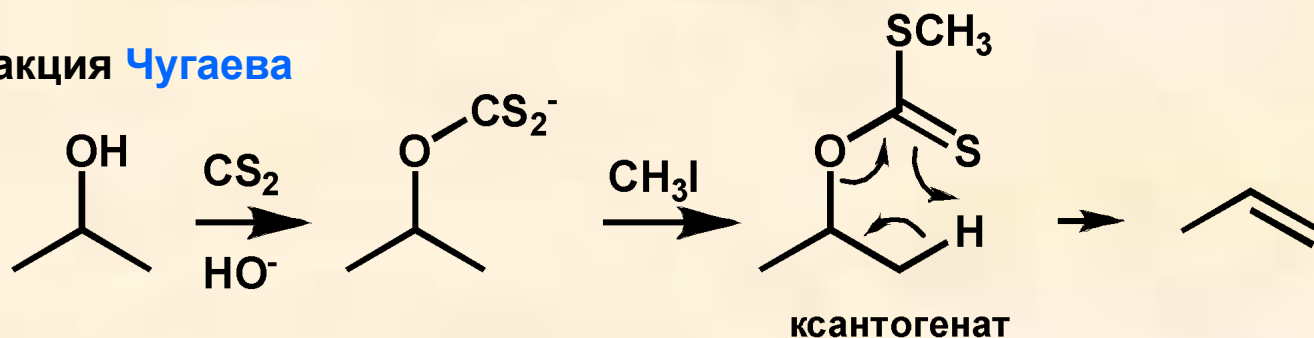
Чем лучше уходящая группа, тем в большей степени элиминирование E1 превалирует над E2

Син-элиминирование

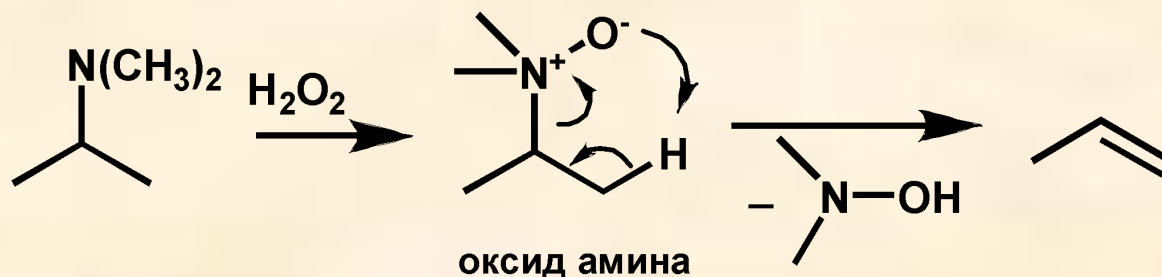


направление реакции статистическое (пропорционально количеству протонов у β -углеродного атома)

Реакция Чугаева

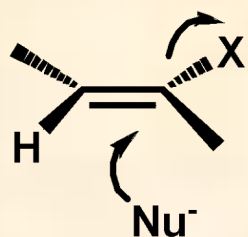
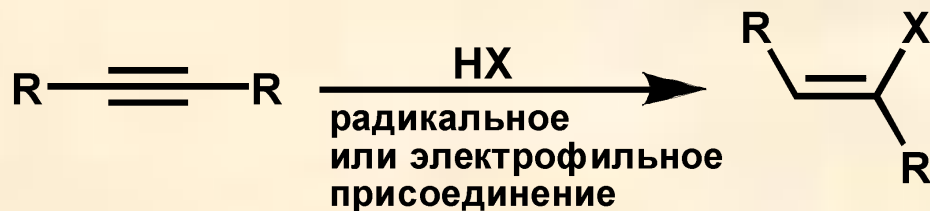


Элиминирование по Коупу



Винилгалогениды

Синтез

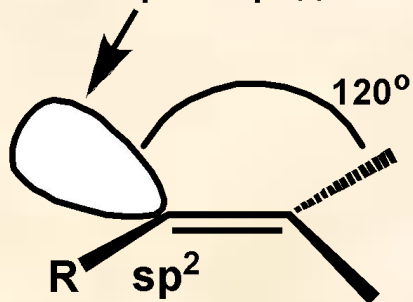


Бимолекулярное нуклеофильное замещение ($\text{S}_{\text{N}}2$) невозможно - атака в плоскости молекулы пространственно затруднена

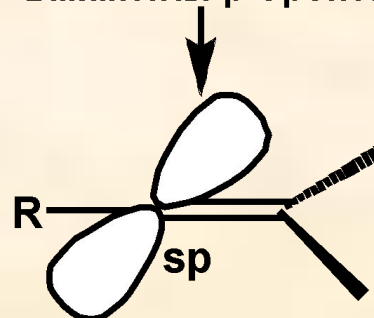


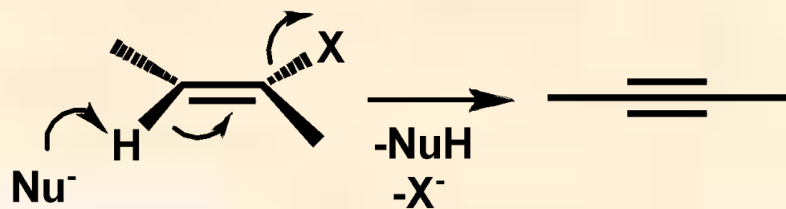
Замещение по типу $\text{S}_{\text{N}}1$ и элиминирование $\text{E}1$ - невозможно по причине неустойчивости винильного катиона

вакантная sp^2 -гибридная орбиталь



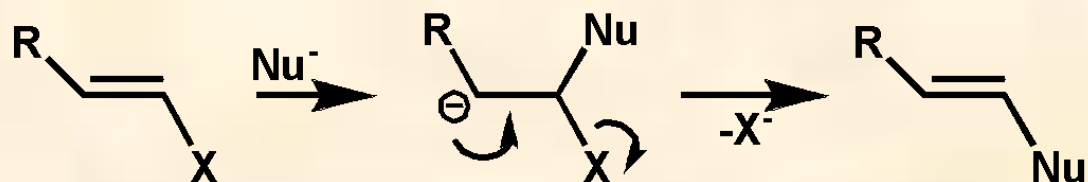
вакантная p-орбиталь





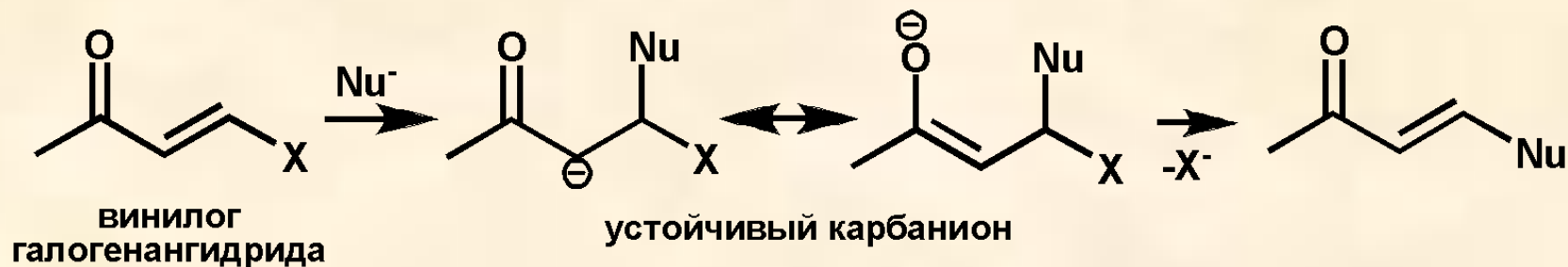
Бимолекулярное элиминирование E2 возможно, но протекает в более жестких условиях, чем в случае алкилгалогенидов

Присоединение-отщепление



R должен быть сильным акцептором!

Например:

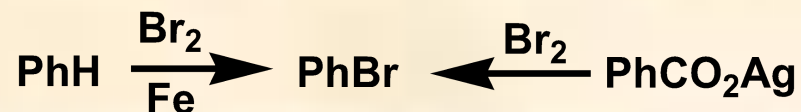


Арилгалогениды

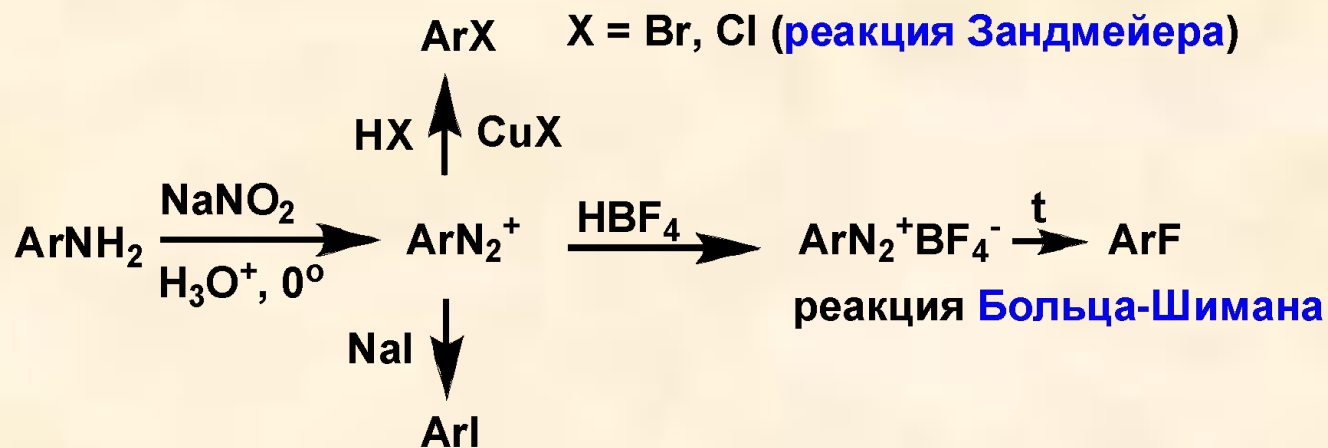
Методы получения

1. Ароматическое электрофильное замещение

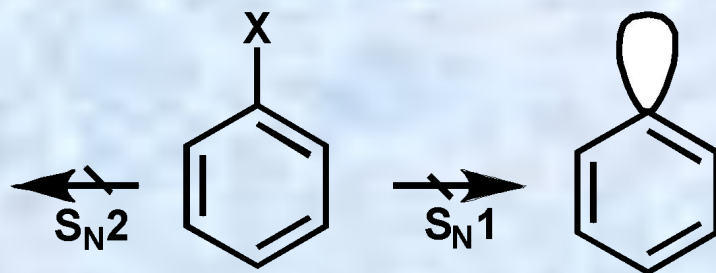
2. Реакция **Бородина-Хунсдиккера**



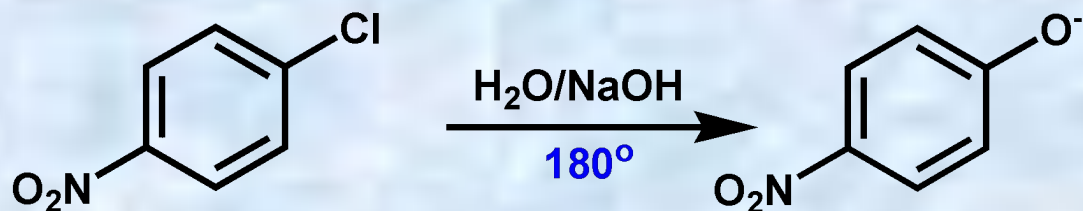
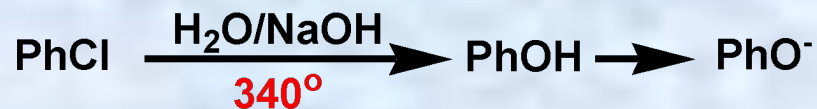
3. Превращение солей диазония

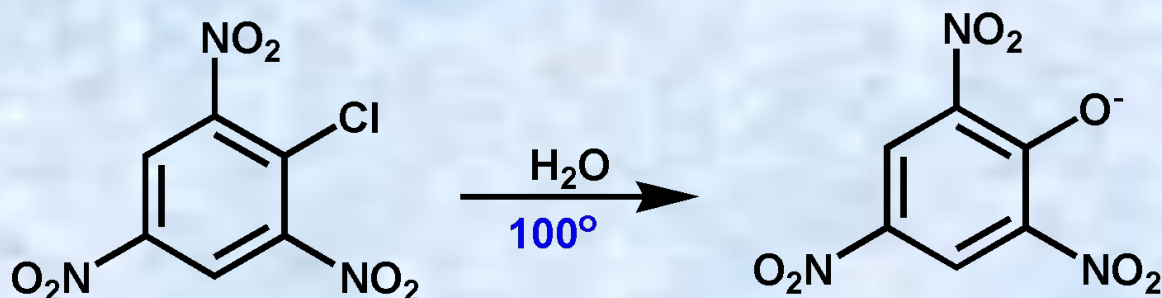
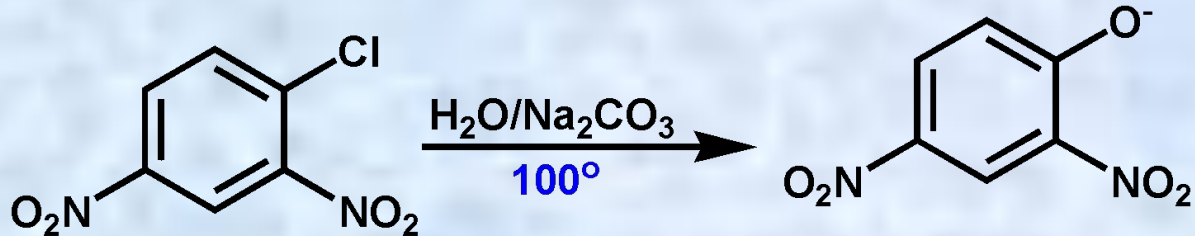


Нуклеофильное замещение



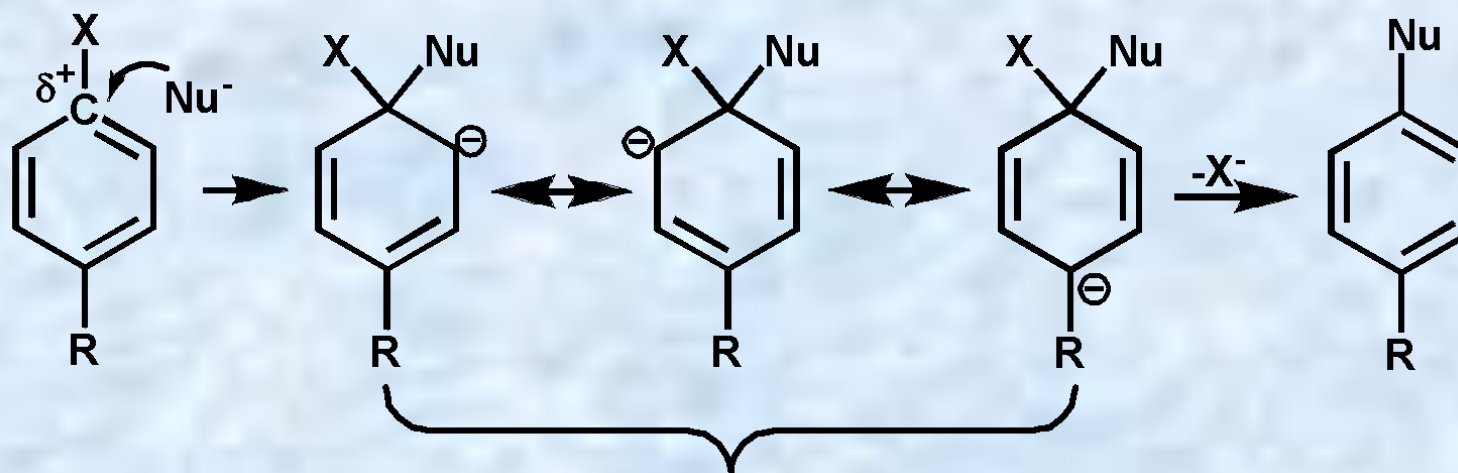
S_N2 - невозможно (стереоэлектронный контроль),
 S_N1 - невозможно (неустойчивый фенильный катион)



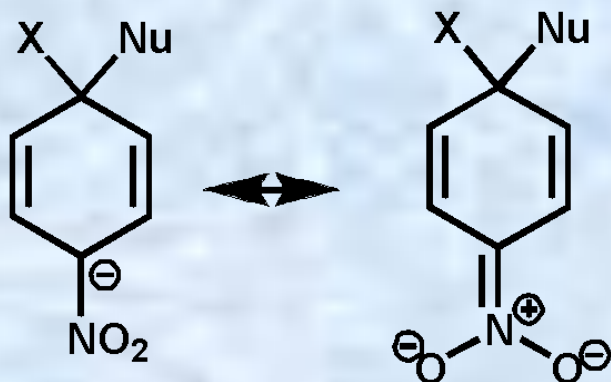


Механизм реакции:

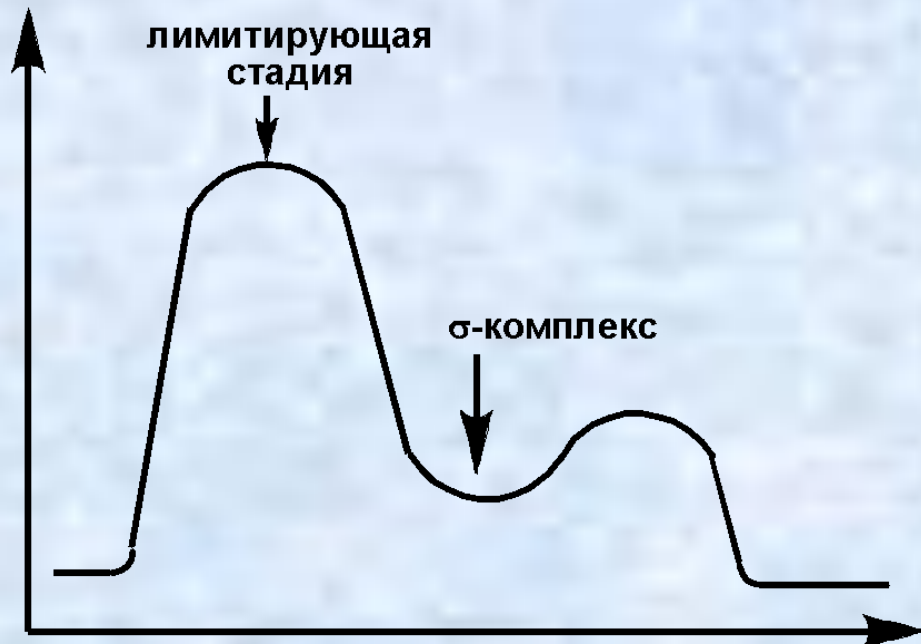
Ароматическое нуклеофильное замещение $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$



анионный σ -комплекс (комплекс Мезенгеймера) акцепторные заместители в *орто-пара*-положениях стабилизируют

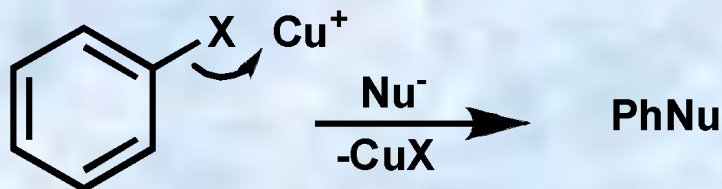


резонансная стабилизация
σ-комплекса нитрогруппой (-М-эффект)

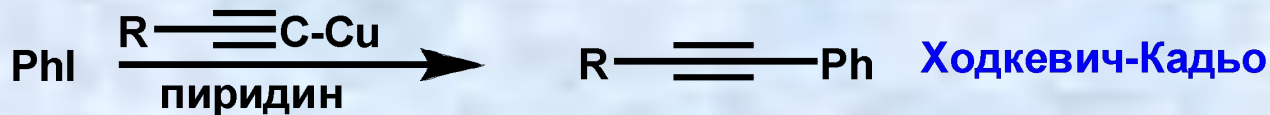
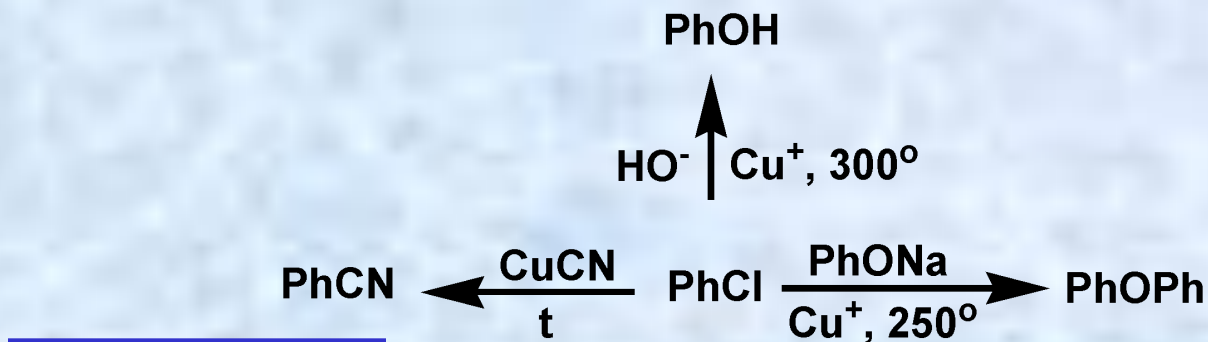


как правито, лимитирующая стадия - образование σ-комплекса

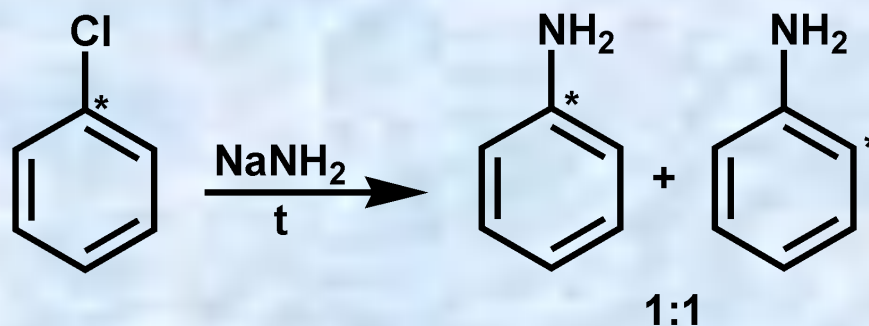
Следовательно, ряд активности арилгалогенидов:
 $\text{PhF} > \text{PhCl} > \text{PhBr} > \text{PhI}$

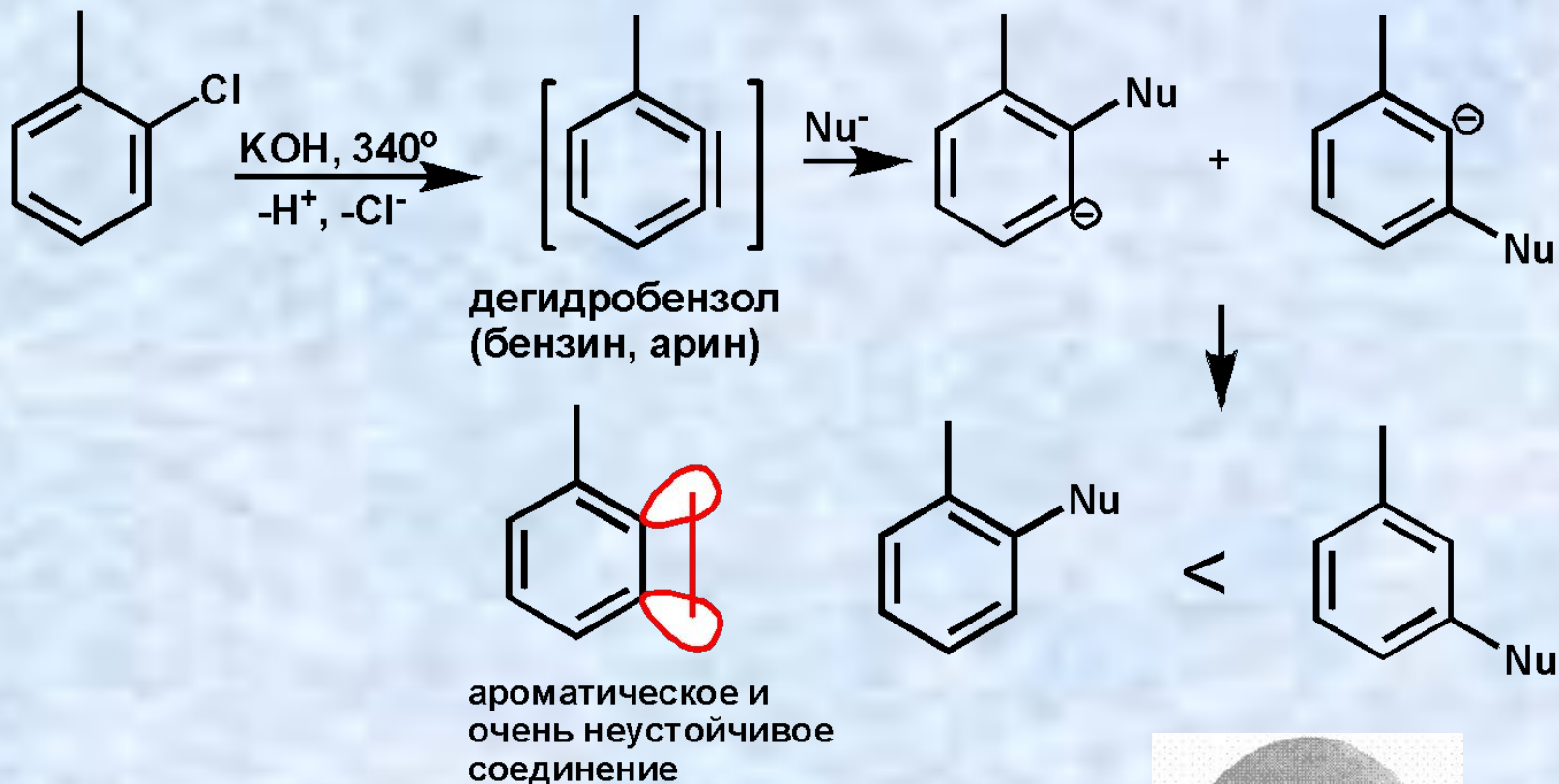


реакция катализируется солями меди, и в этом случае
реакционная способность меняется в следующем ряду:
 $\text{I} \gg \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$



Аринный механизм (отщепление - присоединение)





Применение галогенпроизводных:

CH_2Cl_2 - хлористый метилен

CHCl_3 - хлороформ

CCl_4 - четыреххлористый углерод

$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ - дихлорэтан

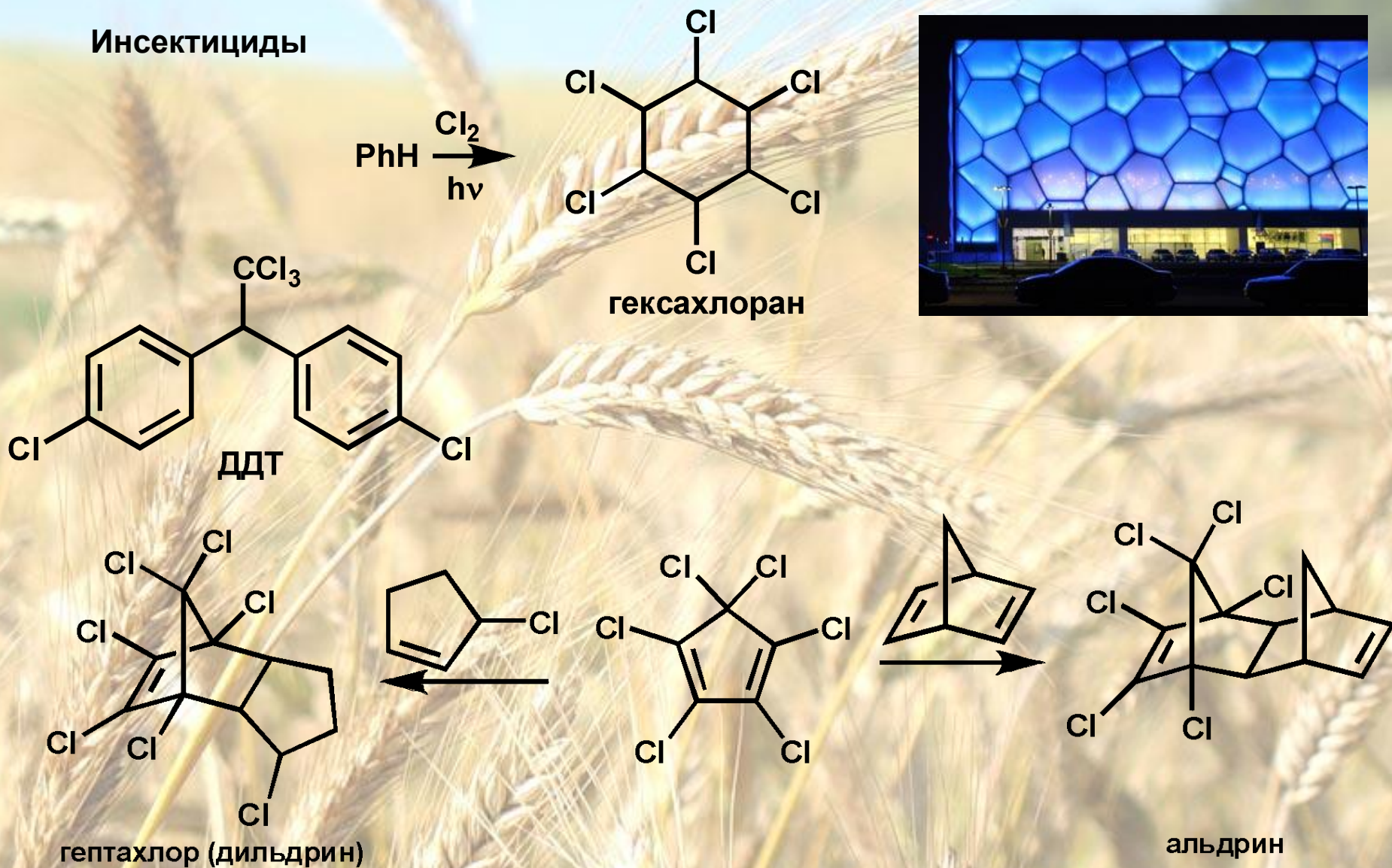
растворители



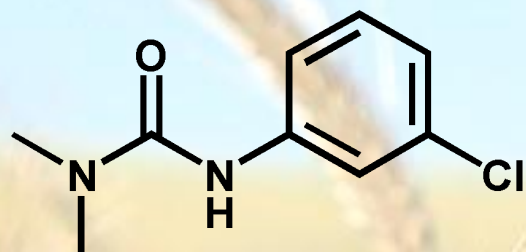
Джеймс Янг Симпсон –
изобретатель наркоза
хлороформом

Тетрафторэтилен – мономер для получения тефлона

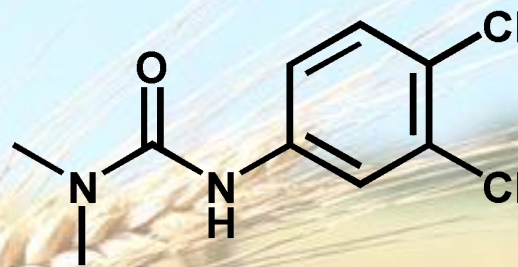
Инсектициды



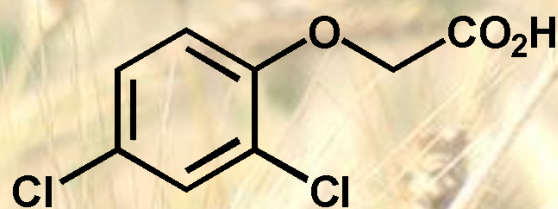
Гербициды



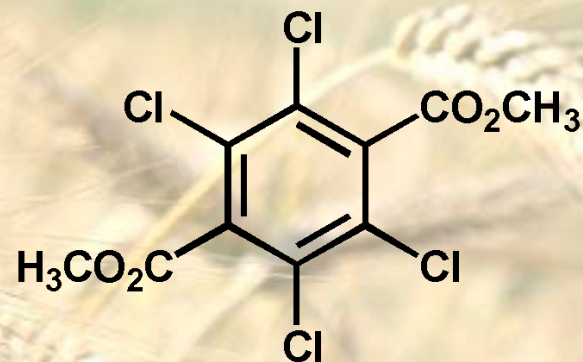
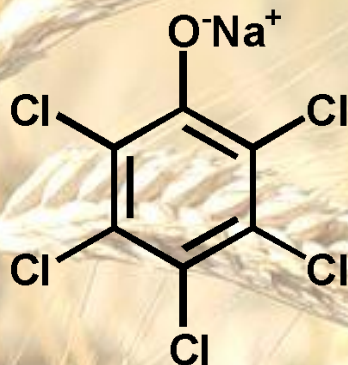
монурон



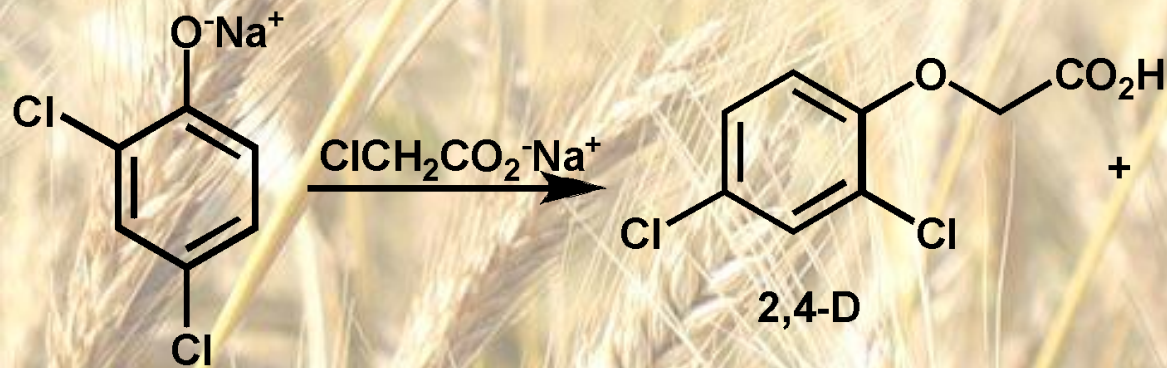
диурон



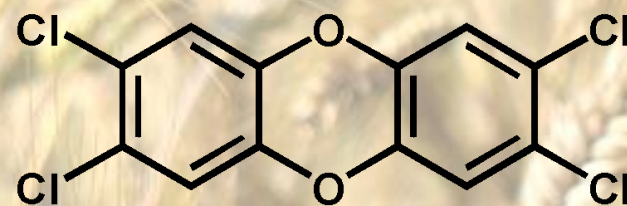
2,4-D



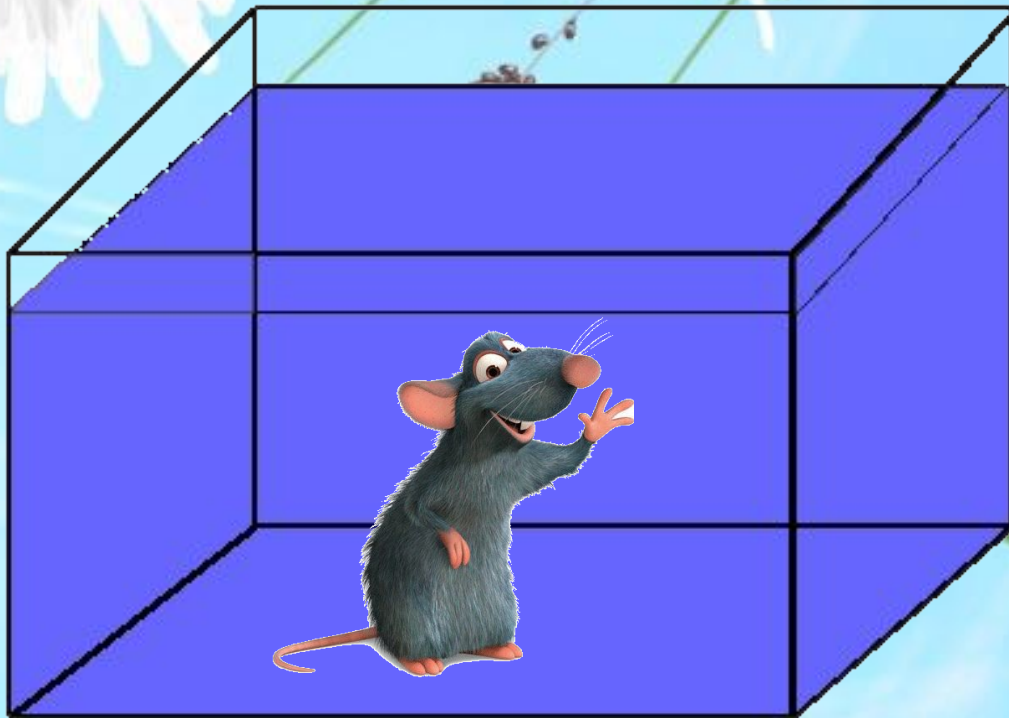
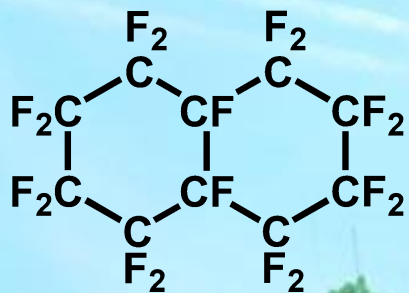
дактал



2,4-D

тетрахлордибензодиоксан
(диоксин)

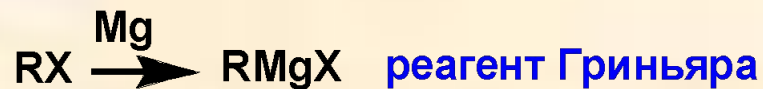
Перфтордекалин – кровезаменитель («голубая кровь»)



Металлоорганические соединения

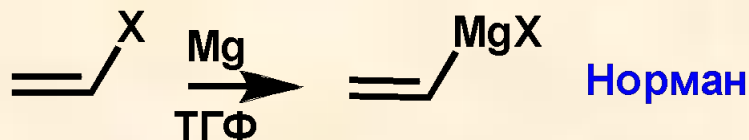
Магнийорганические соединения

Синтез

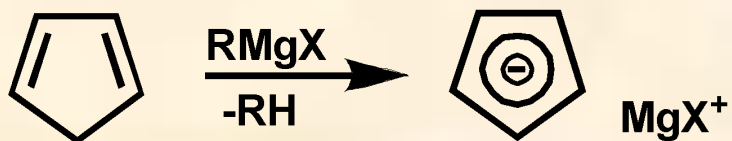


R = алкил, арил
X = I > Br > Cl

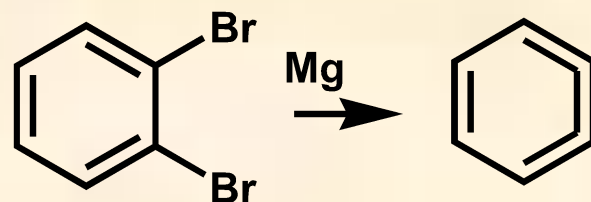
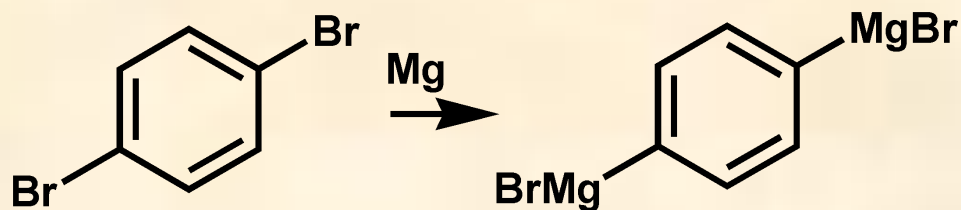
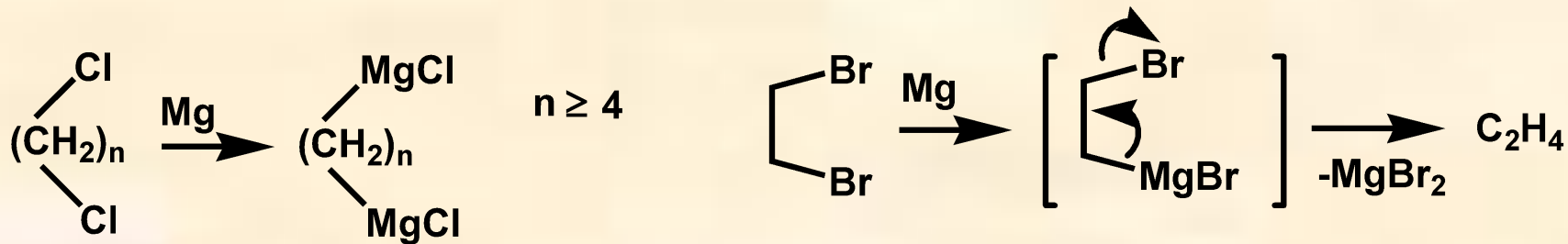
растворитель (безводный!):
диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ)



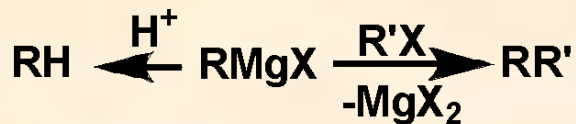
Переметаллирование



Виктор Гриньяр
Нобелевская премия, 1912 г.



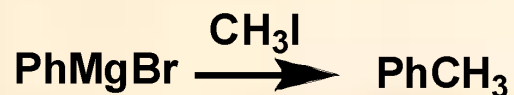
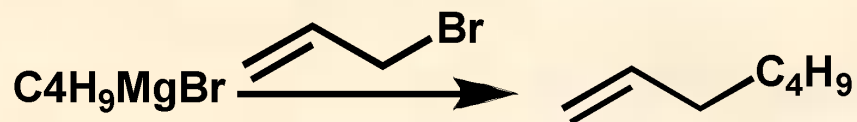
Свойства реактивов Гриньяра



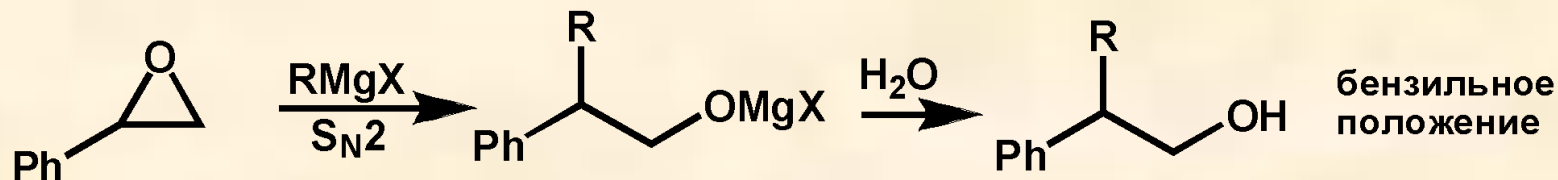
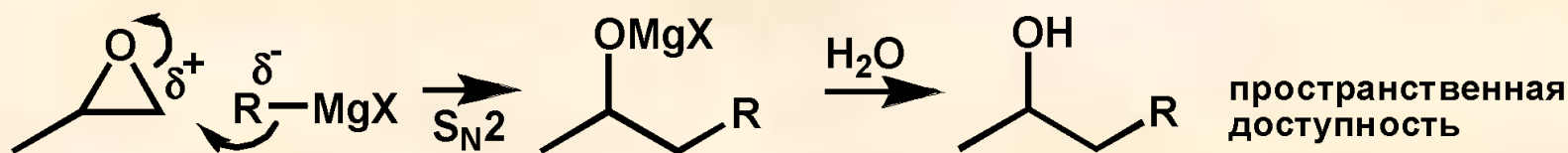
бимолекулярное нуклеофильное замещение $\text{S}_{\text{N}}2$ -
побочный процесс в синтезе реактива Гриньяра!
 Препаративное значение имеет в случае, когда активность
 в реакции замещения галогенпроизводного $\text{RX} \gg \text{R}'\text{X}$,

H^+ = вода, карбоновые кислоты, спирты, амины (любой X-H)

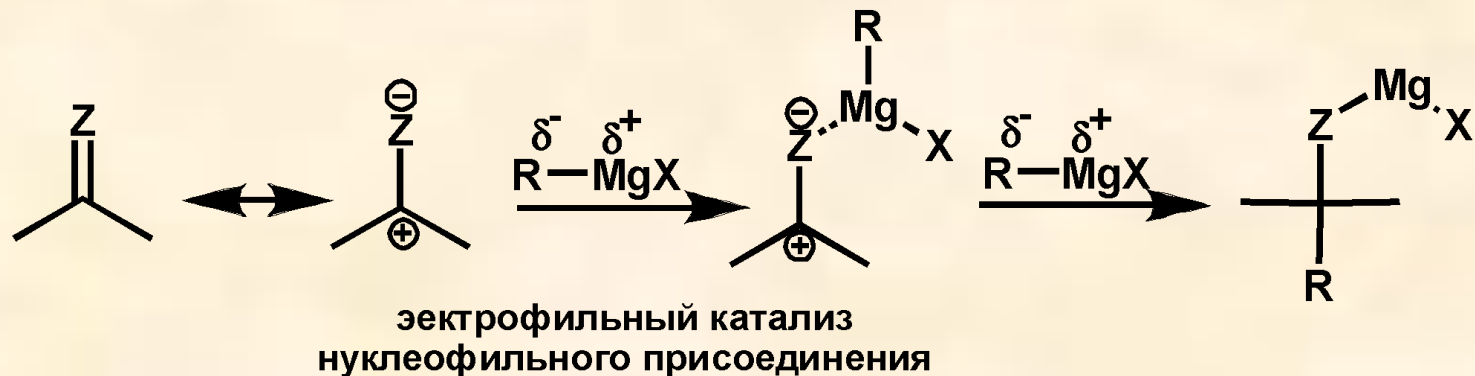
Например:



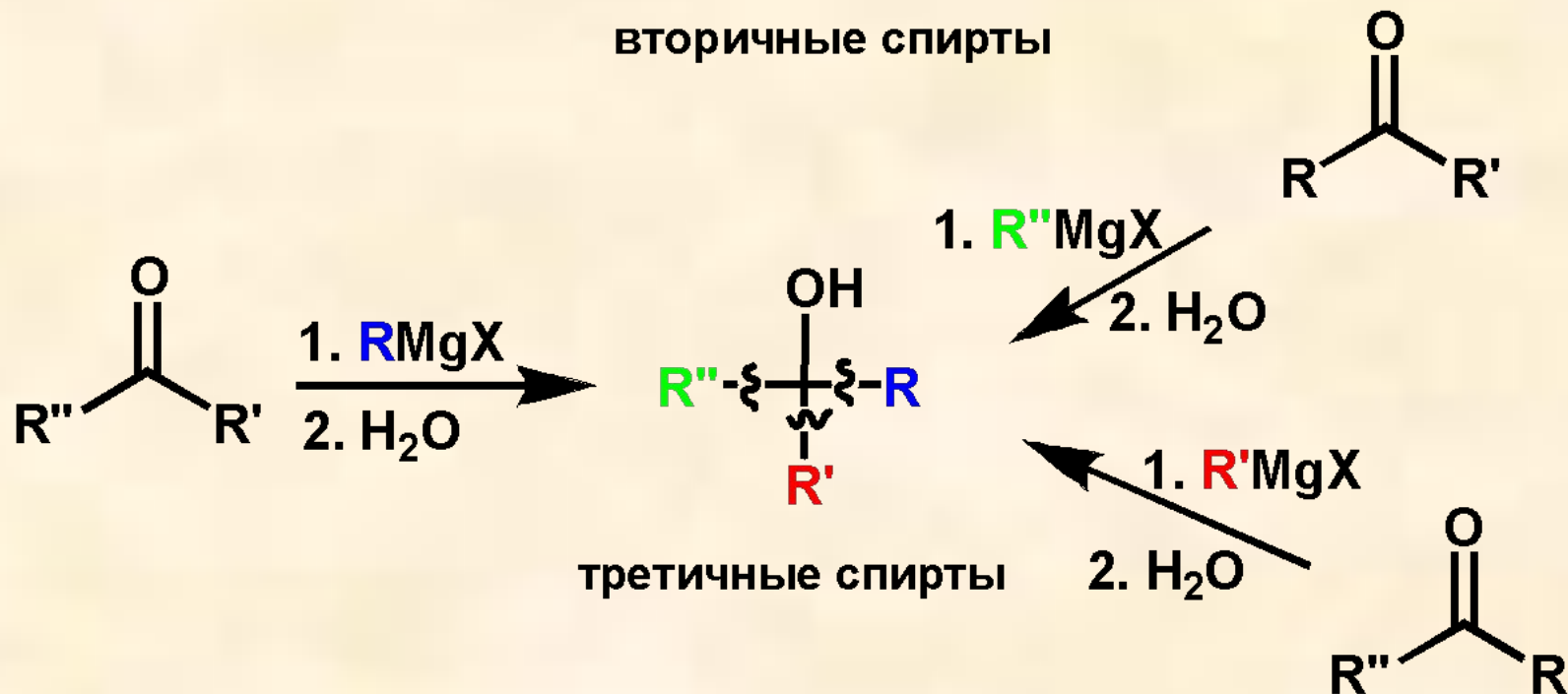
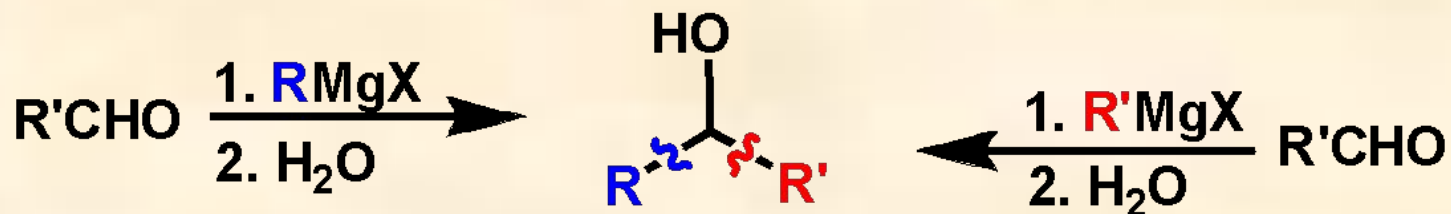
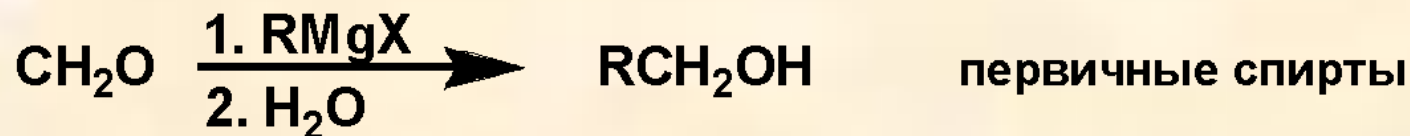
Нуклеофильное раскрытие эпоксидного цикла



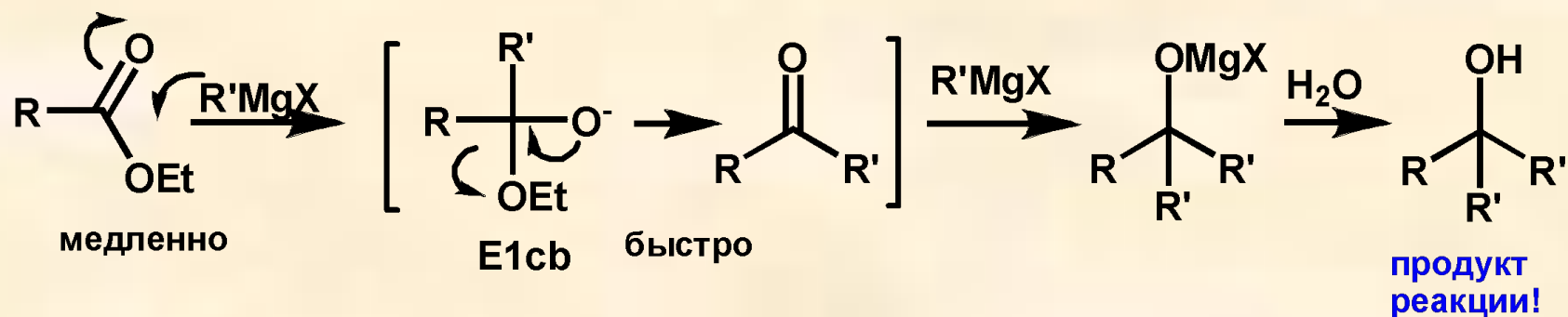
Нуклеофильное присоединение по полярным кратным связям



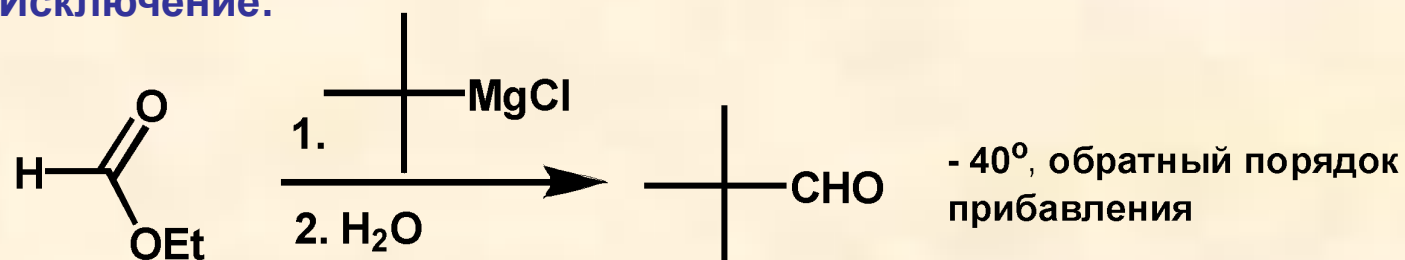
Карбонильные соединения



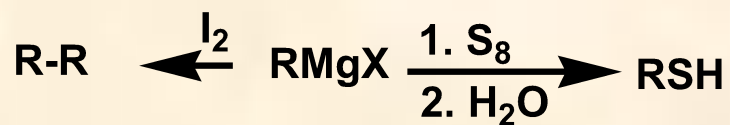
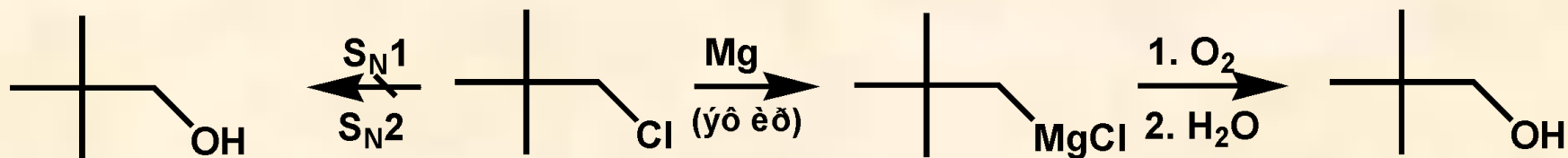
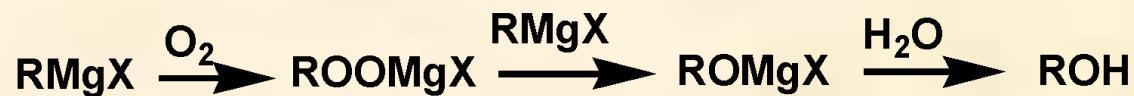
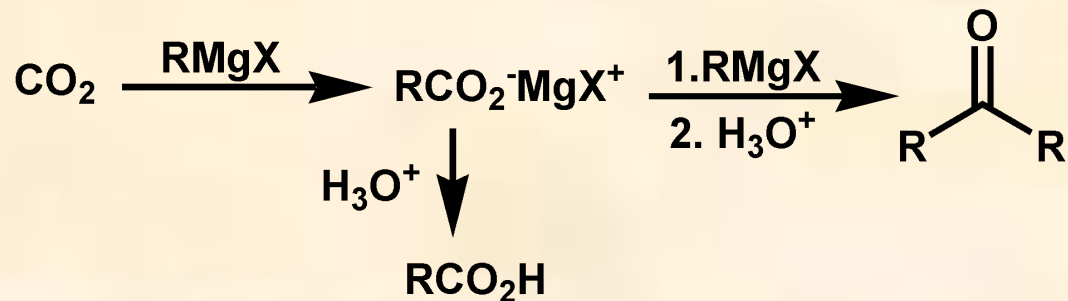
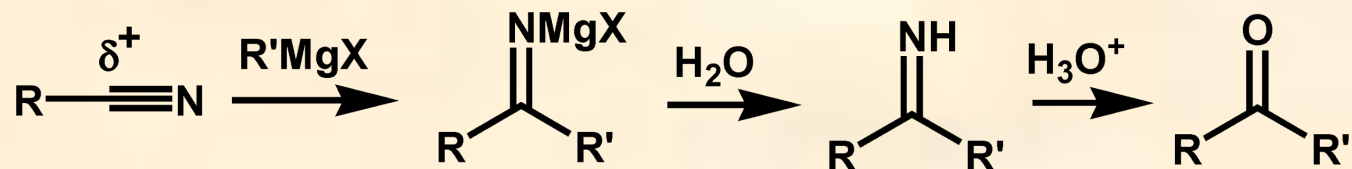
Производные карбоновых кислот



Исключение:

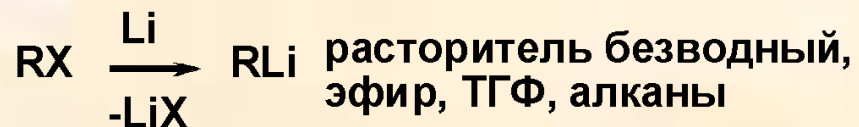


элиминирование невозможно
 - нет хорошей уходящей группы!

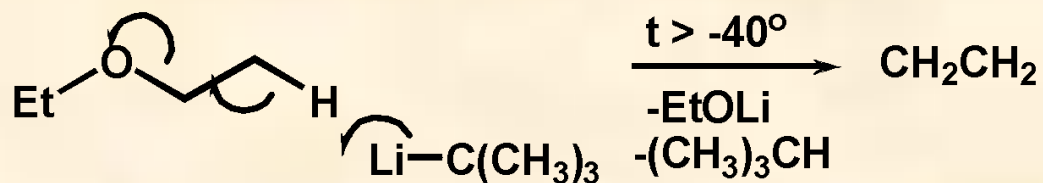


Литийорганические соединения

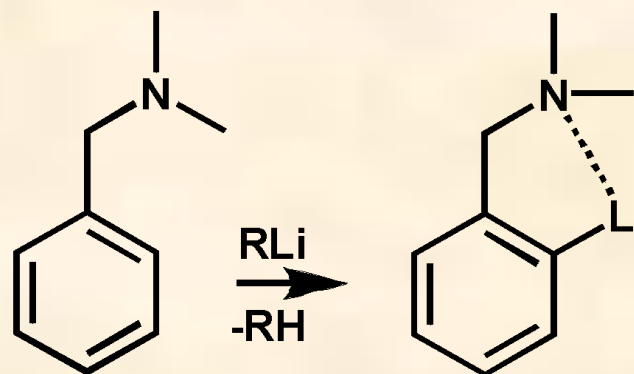
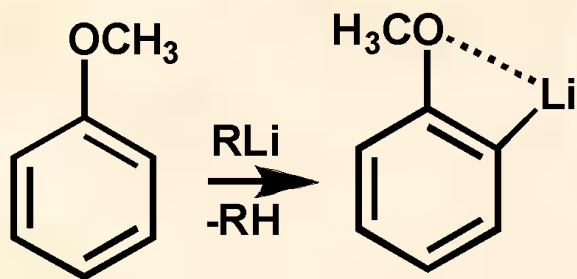
Синтез



R-Li очень полярная связь - сильный нуклеофил и сильное основание



2. Металлирование



Свойства

Полная аналогия с реактивами Гриньяра, большая реакционная способность

Диалкилкупраты лития

