



**РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И.
ПИРОГОВА**

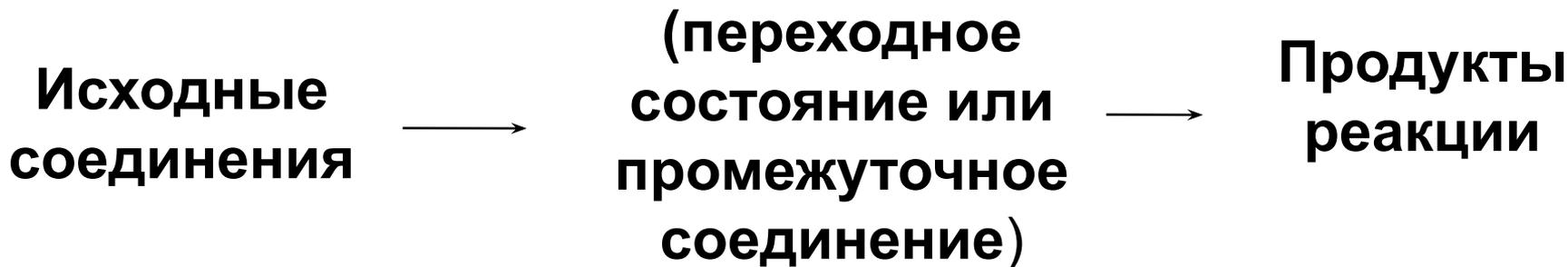
ХИМИЯ

Лекция 6

2013/14 уч. год

Лекцию читает профессор Белавин Иван Юрьевич

Механизм реакции



Активные промежуточные частицы:



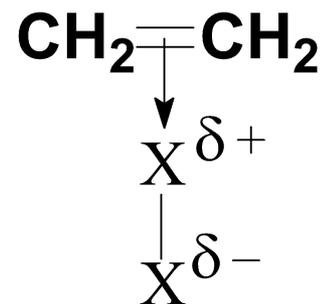
Радикал
 $\text{R}\cdot$



Карбоанион
 R^-



Карбокатион
 R^+



π -комплекс

Факторы, определяющие реакционную способность органического соединения

(статические и динамические)

Статические факторы

(молекула в нереагирующем состоянии)

электронный

распределение электронной плотности в молекуле (электроотрицательность атомов, входящих в молекулу, электронные эффекты заместителей, наличие сопряженных и ароматических фрагментов).

пространственный

пространственная доступность реакционного центра молекулы.

Динамические факторы

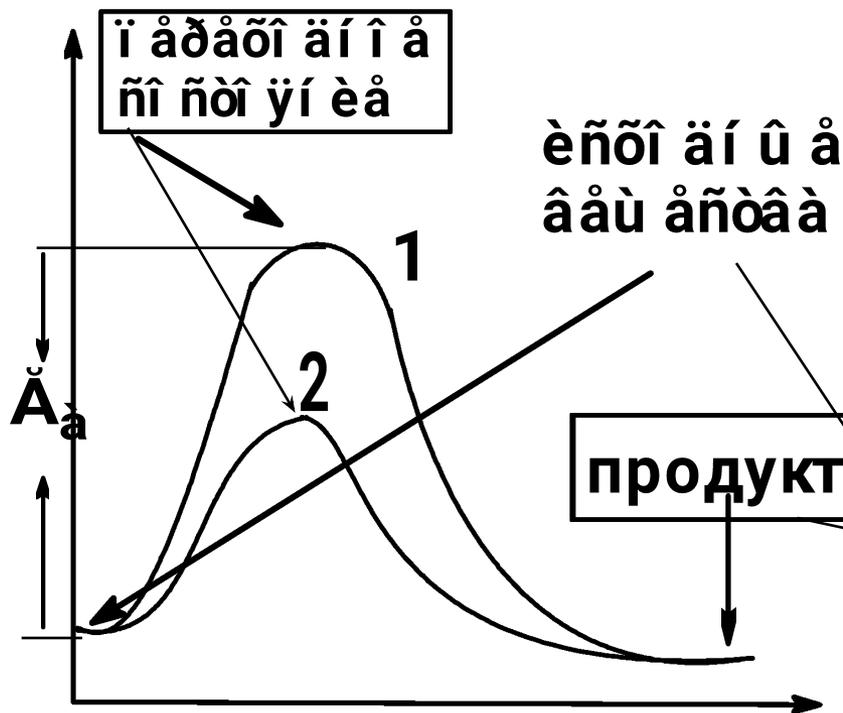
- ❖ Включают оценку энергии *промежуточных частиц* или *переходного состояния*.
- ❖ Чем больше возможностей для *делокализации* (рассредоточения) электронной плотности в *промежуточной частице* (свободном радикале, катионе, анионе, π-комплексе), или в *переходном состоянии*, тем более они устойчивы (стабильны), тем ниже их энергия и тем легче идет реакция.

Энергетические диаграммы

$\text{YI } \text{ã} \text{ð} \text{ã} \text{ò} \text{è} \text{÷} \text{ã} \text{ñ} \text{è} \text{à} \text{y} \text{ ä} \text{è} \text{à} \text{ã} \text{ð} \text{à} \text{ì} \text{ ì} \text{ à}$
 $\text{î} \text{ ä} \text{í} \text{ î} \text{ ñ} \text{ò} \text{ä} \text{è} \text{é} \text{í} \text{ î} \text{ é} \text{ ð} \text{ä} \text{ä} \text{è} \text{ö} \text{è} \text{è}$

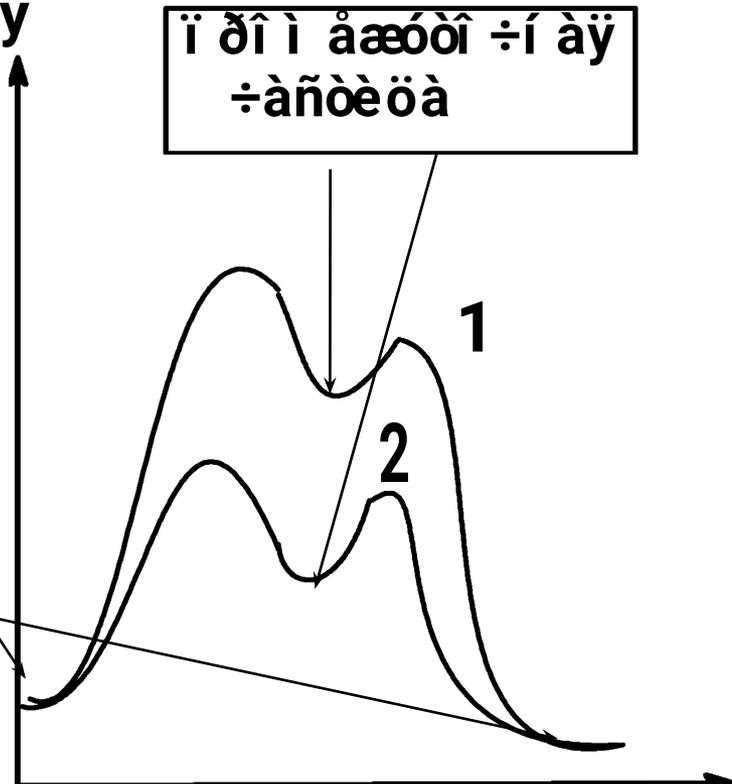
$\text{YI } \text{ã} \text{ð} \text{ã} \text{ò} \text{è} \text{÷} \text{ã} \text{ñ} \text{è} \text{à} \text{y} \text{ ä} \text{è} \text{à} \text{ã} \text{ð} \text{à} \text{ì} \text{ ì} \text{ à}$
 $\text{ä} \text{ä} \text{ó} \text{õ} \text{ñ} \text{ò} \text{ä} \text{ä} \text{è} \text{é} \text{í} \text{ î} \text{ é} \text{ ð} \text{ä} \text{ä} \text{è} \text{ö} \text{è} \text{è}$

$\text{YI } \text{ã} \text{ð} \text{ã} \text{ò} \text{è} \text{÷} \text{ã} \text{ñ} \text{è} \text{à} \text{y}$



$\text{è} \text{í} \text{ î} \text{ ð} \text{ä} \text{ä} \text{è} \text{í} \text{ à} \text{ò} \text{ä} \text{ ð} \text{ä} \text{ä} \text{è} \text{ö} \text{è} \text{è}$

$\text{YI } \text{ã} \text{ð} \text{ã} \text{ò} \text{è} \text{÷} \text{ã} \text{ñ} \text{è} \text{à} \text{y}$



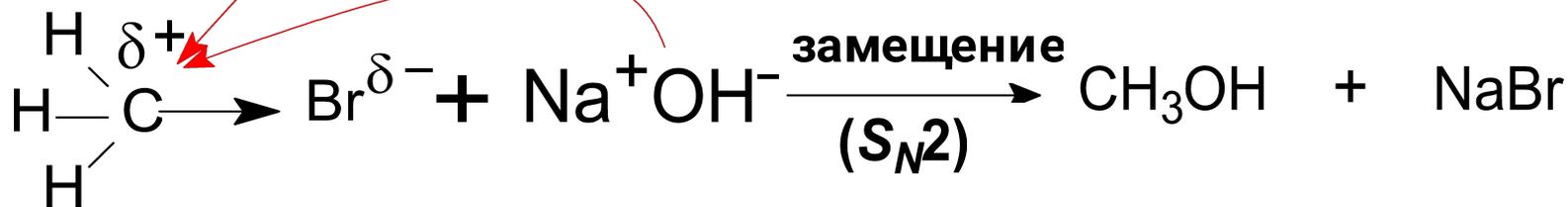
$\text{è} \text{í} \text{ î} \text{ ð} \text{ä} \text{ä} \text{è} \text{í} \text{ à} \text{ò} \text{ä} \text{ ð} \text{ä} \text{ä} \text{è} \text{ö} \text{è} \text{è}$

реакции (2) протекают быстрее и легче, чем реакции (1)

Влияние совокупности различных факторов на направление реакции

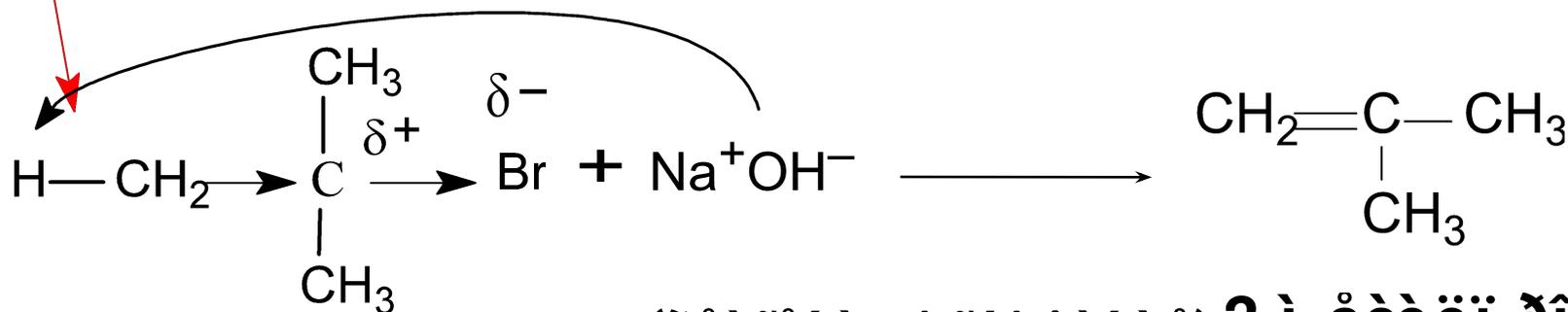
Электрофильный центр

í ôëëâî ô èëüí àÿ
àòàèà



Èèñëî òí ù é öâí òð

àòàèà î ñí î âàí èâì



ò ðâò -áóòèëáðî ì èä
(ñóáñòðàò)

(ðâàãâí ò - î ñí î âàí èâì) 2-ì àòèëï ðî ì áí

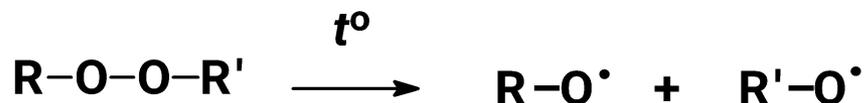
Свободно-радикальные процессы (реакции радикального замещения в углеводородах и их производных S_R)

Пути образования свободных радикалов

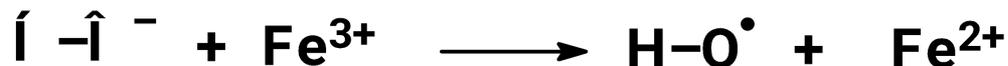
1. Фотохимический – расщепление ковалентной связи при помощи лучистой энергии (**фотолиз**).



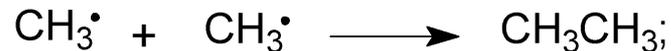
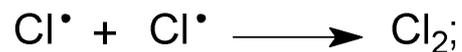
2. Термический – расщепление ковалентной связи за счет тепловой энергии (**термолиз**).



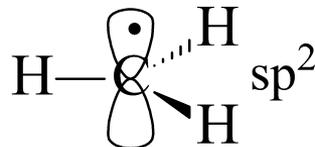
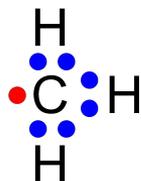
3. Химический – образование радикалов в окислительно-восстановительных процессах.



3. Обрыв цепи



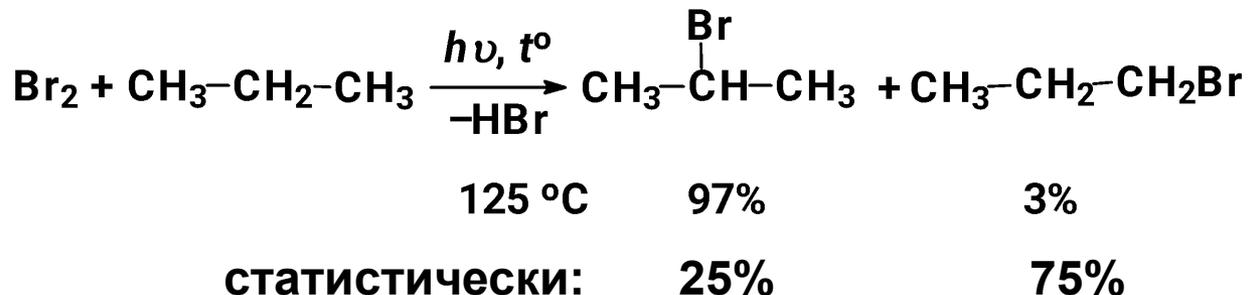
- CH_3^\bullet – простейший органический свободный радикал (плоский).



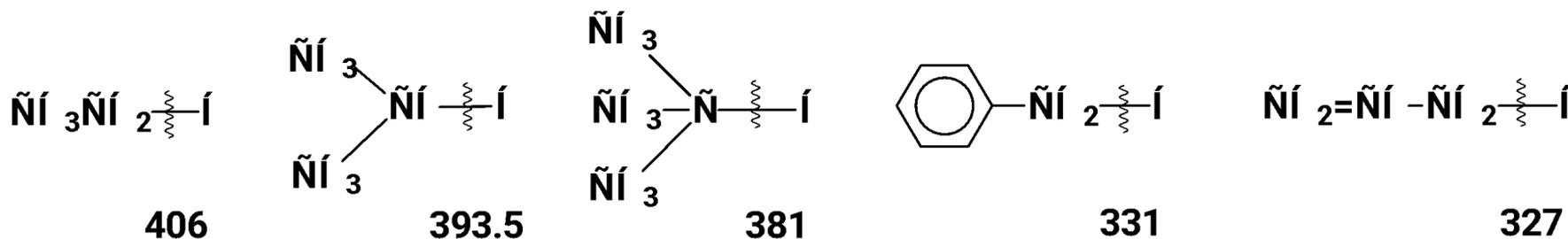
- Простые алкильные радикалы – короткоживущие частицы.
- ◆ Высокая реакционная способность свободных радикалов объясняется их стремлением достроить внешний электронный уровень до устойчивого октета.

Региоселективность реакций радикального замещения

- **Региоселективность** – предпочтительное протекание реакции по одному из нескольких реакционных центров **одинаковой** химической природы.

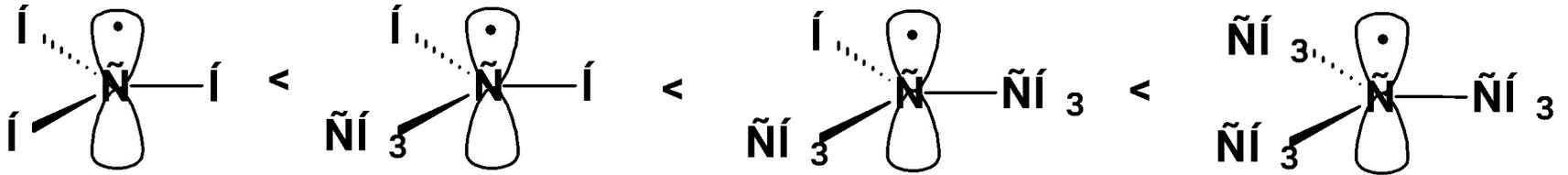


Статистический фактор: энергия разрыва связи (кДж/моль)



↑ ðàèì òù àñòâáí í î á í àì ðàâëáí èà ðààèèàèüí î é àòàèè

Динамический фактор: устойчивость (стабильность) радикала

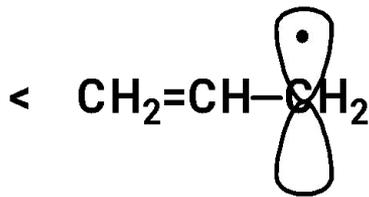


ì àòèè

ï àđâè÷í û é

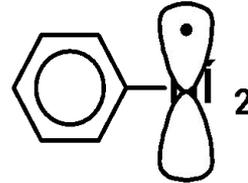
âôi ðè÷í û é

òđâòè÷í û é



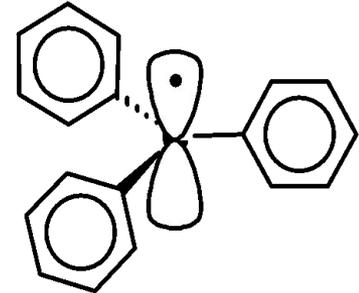
àèèèè

IR

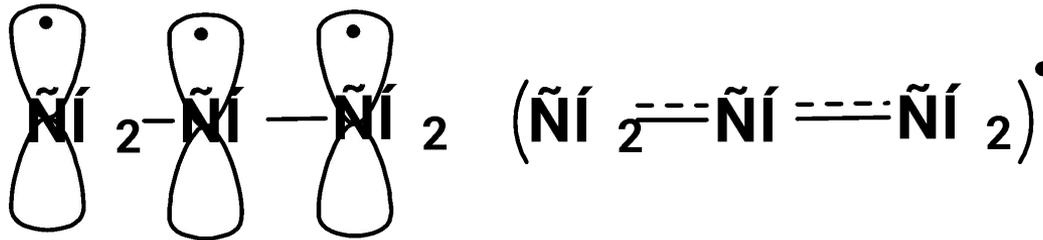


áái çèè

<



òèèô áí èèì àòèè

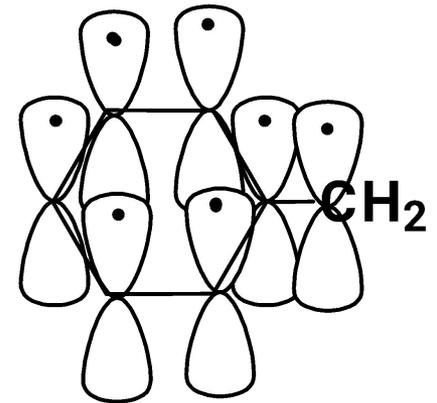


ì àçî ì àđí û é ðàäèèèè

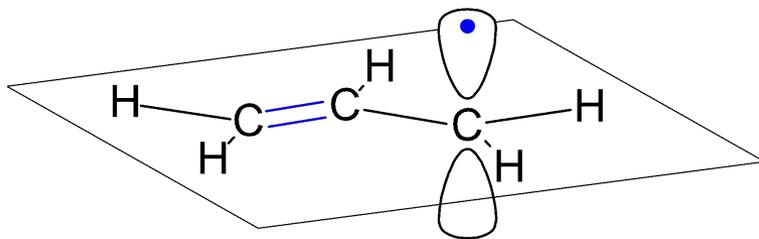


ì àçî ì àđí û á (ðâçí í àí ñí û á)

ñòðóèèòóđû

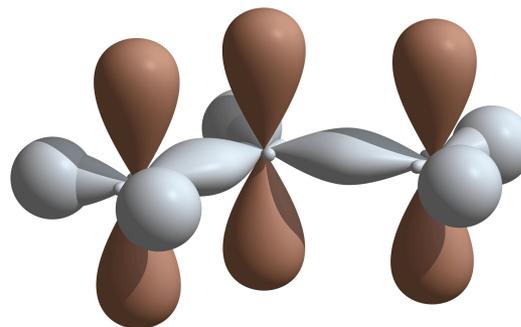
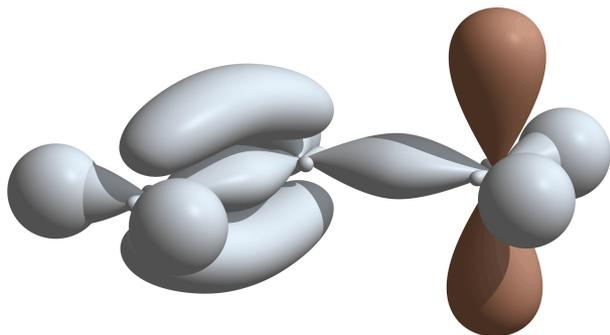


Сопряжение в аллильном радикале

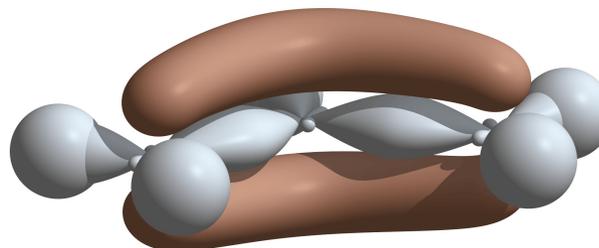


**Негибридизованная p-орбиталь
фрагмента $\dot{\text{C}}\text{H}_2$**

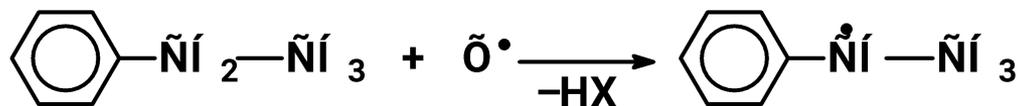
**Негибридизованные p-орбитали
всех атомов углерода**



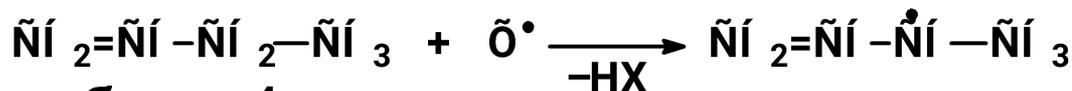
**Окончательная
структура**



Преимущественное направление радикальной атаки

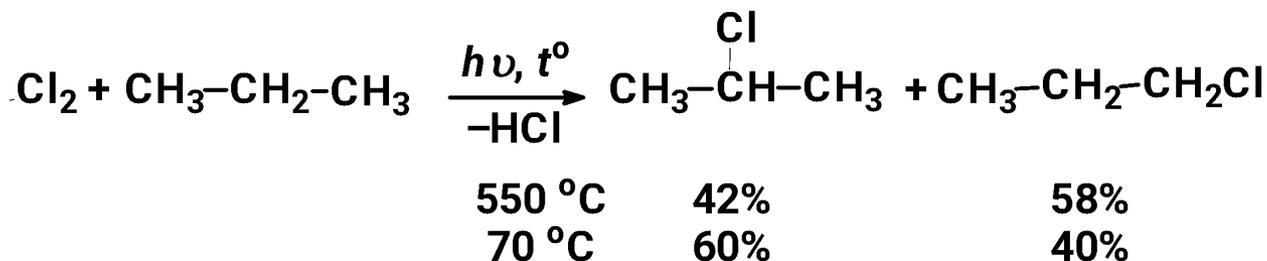
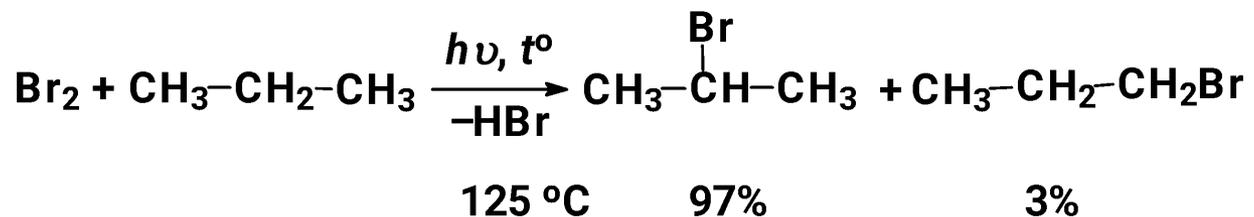


этилбензол



бутен-1

**Влияние
различных
факторов
на
селективность
радикальных
реакций**



- ◆ Более высокая селективность менее активного реагента (радикала брома) по сравнению с более активным реагентом (радикалом хлора) – общая закономерность в протекании органических реакций.

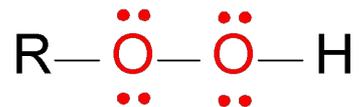
Реакции пероксидного окисления



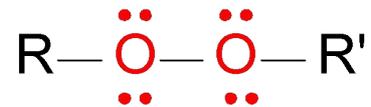
Гидропероксиды – производные пероксида водорода, в которых один атом водорода замещен на органический радикал.

□ **Пероксиды** – производные пероксида водорода, в которых два атома водорода замещены на органические радикалы.

Гидропероксид



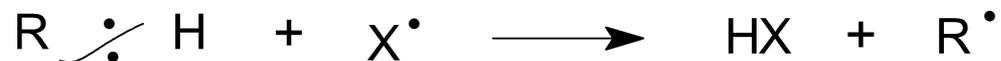
Пероксид



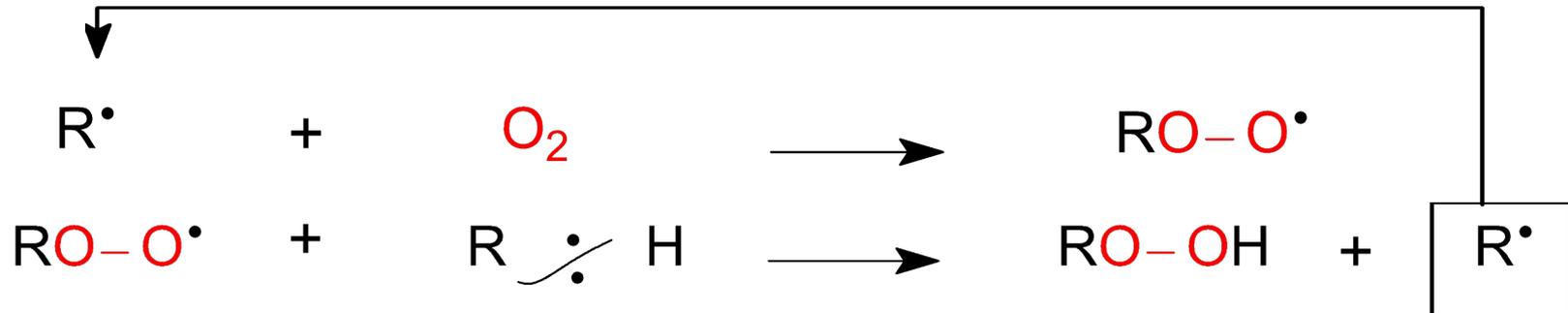
Механизм реакции пероксидного окисления

(реакция типа S_R)

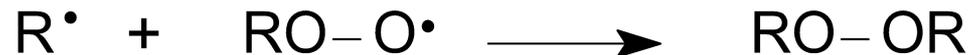
- инициирование



- рост цепи



- обрыв цепи (один из возможных путей)

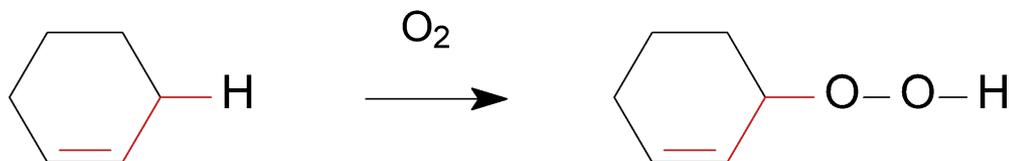


Примеры реакций пероксидного окисления



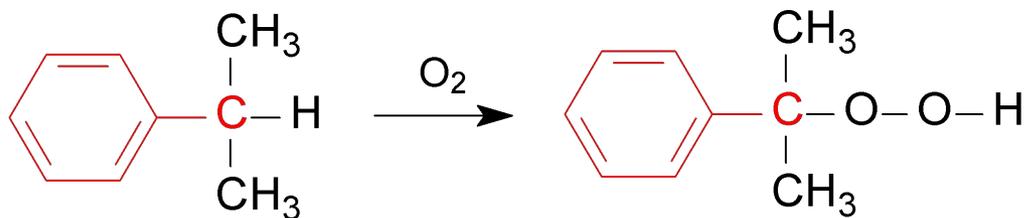
диэтиловый эфир

гидропероксид диэтилового эфира



циклогексен

3-гидропероксициклогексен



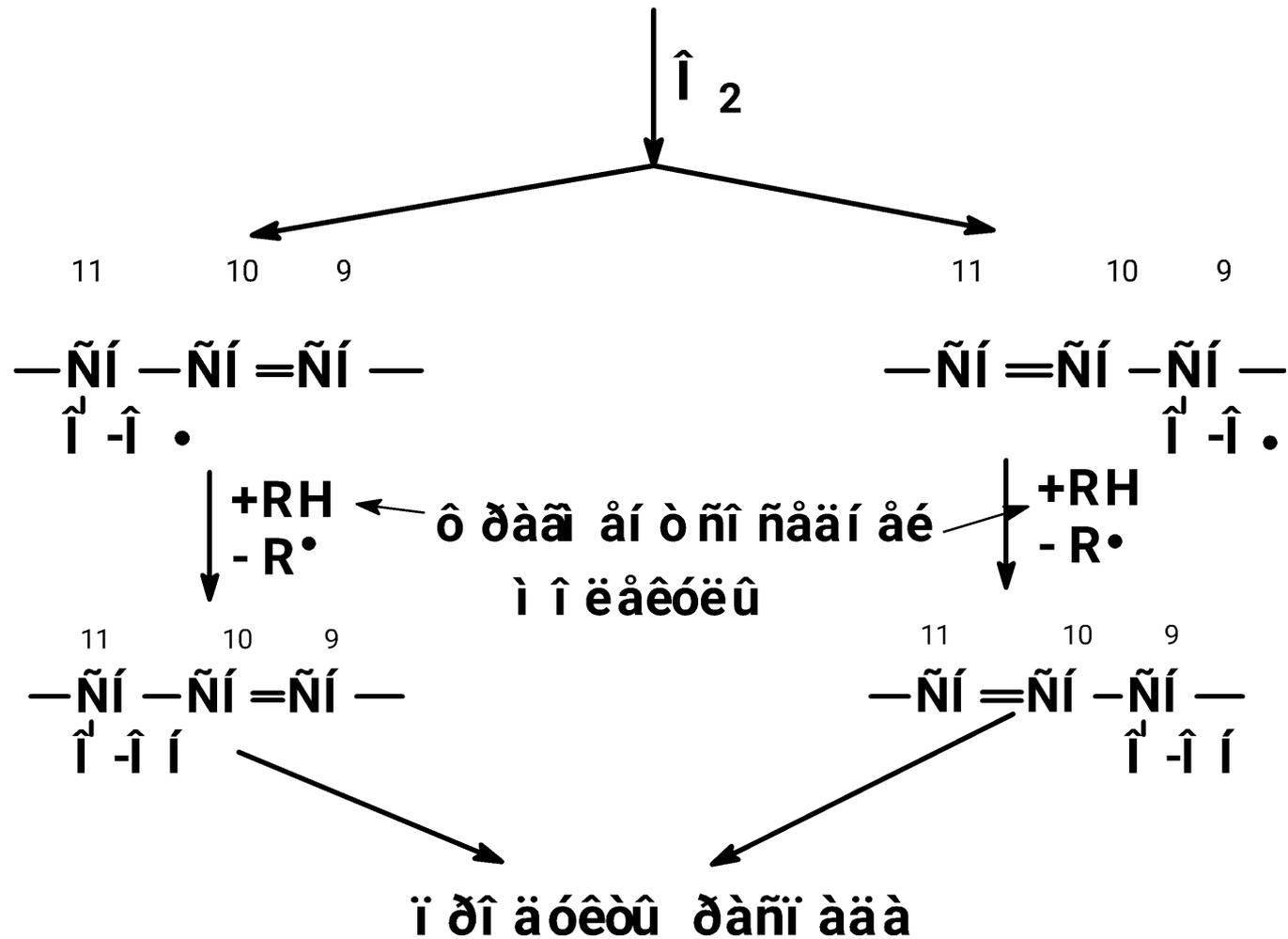
изопропилбензол
(кумол)

гидропероксид
изопропилбензола

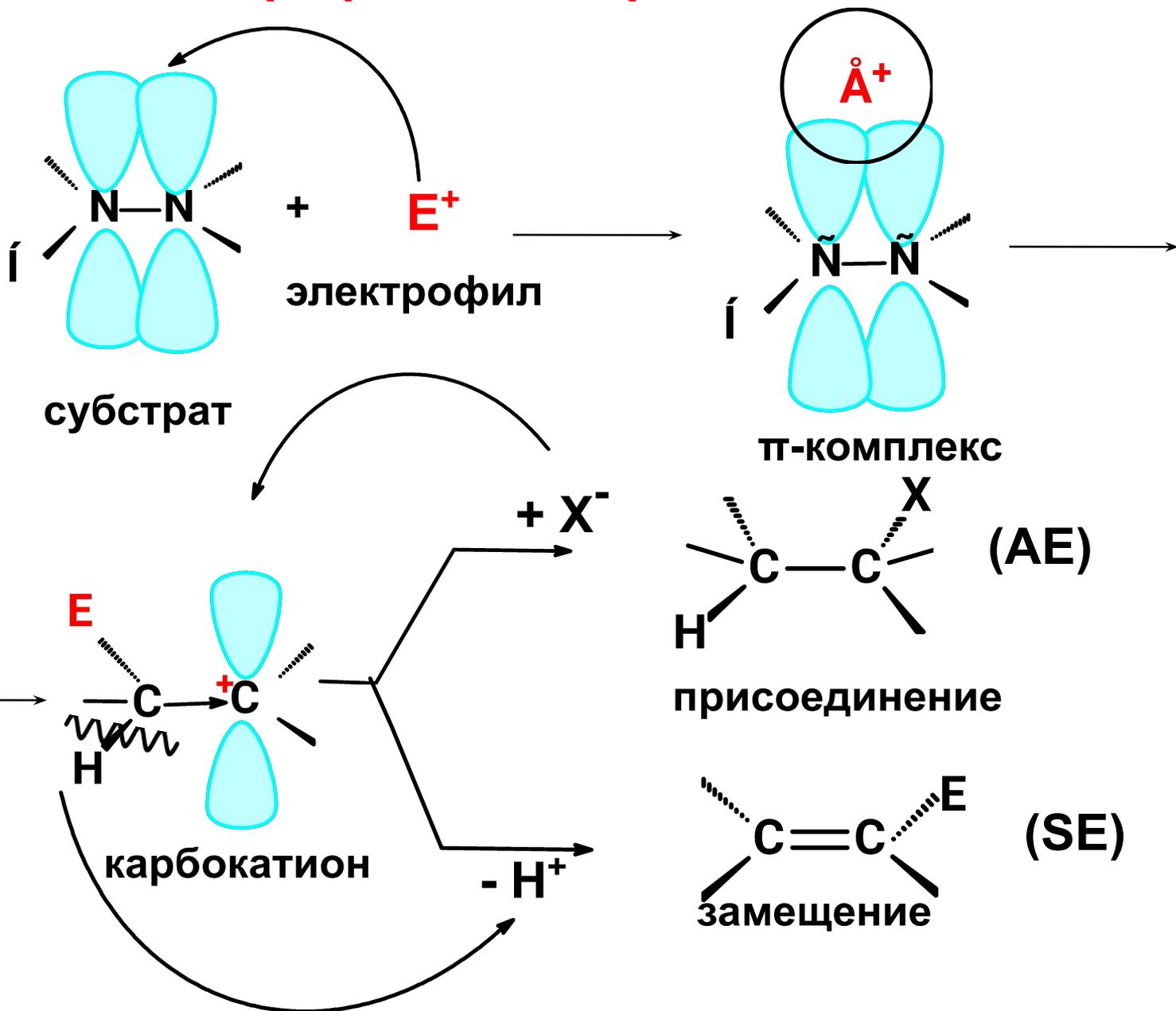
$$\left[\begin{array}{ccc} 11 & 10 & 9 \\ -\overset{\circ}{\text{Ñ}}\acute{\text{Í}} & -\tilde{\text{Ñ}}\acute{\text{Í}} & =\tilde{\text{Ñ}}\acute{\text{Í}} - \end{array} \right]$$

$$\overset{11}{-}\overset{10}{\overset{\circ}{\text{Ñ}}\acute{\text{Í}}}\overset{9}{-}\tilde{\text{Ñ}}\acute{\text{Í}}=\tilde{\text{Ñ}}\acute{\text{Í}}-\overset{11}{-}\tilde{\text{Ñ}}\acute{\text{Í}}=\tilde{\text{Ñ}}\acute{\text{Í}}-\overset{9}{\overset{\circ}{\text{Ñ}}\acute{\text{Í}}}-$$

ì áçî ì áđí û é ðàäèêàè

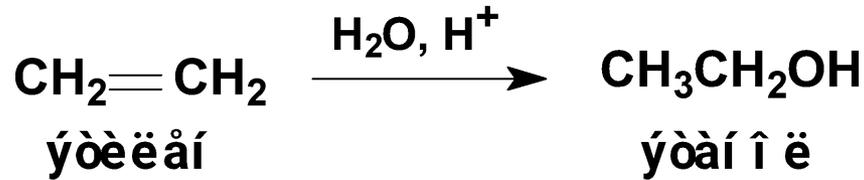


Реакции электрофильного присоединения и замещения



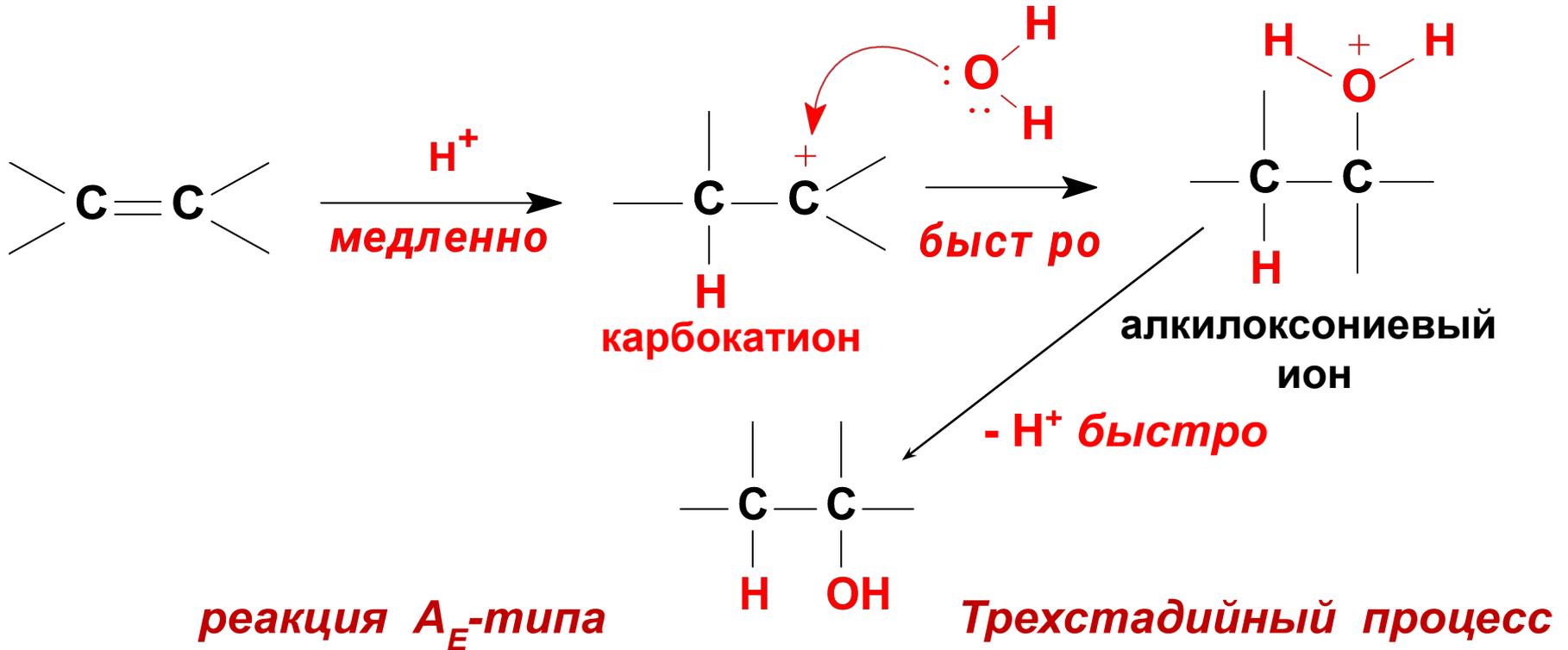
Присоединение воды (гидратация)

Катализаторы – сильные кислоты (серная, азотная, хлорная)



*Общий способ
получения спиртов*

Схема механизма реакции гидратации



Региоселективность реакций электрофильного присоединения

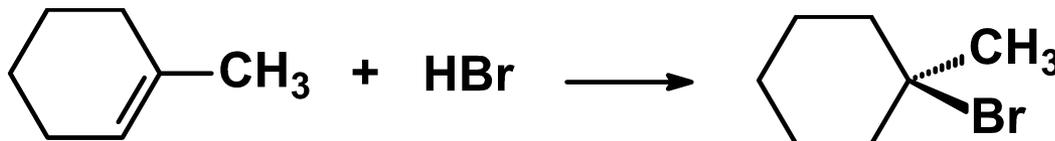
Эмпирическое правило В.В. Марковникова (1869)

- ❖ При взаимодействии галогеноводородов и других реагентов типа HX с несимметричными алкенами водород присоединяется к атому углерода, связанному с максимальным числом атомов водорода, т. е. к наиболее «гидрогенизированному» атому углерода двойной связи.



2-метилпропен
(изобутилен)

2-хлоро-2-метилпропан
(трет-бутилхлорид), 96%



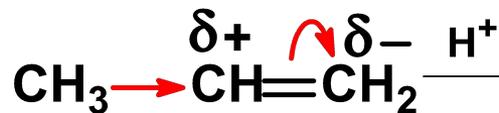
1-метилциклогексен

1-бromo-1-метилциклогексан,
91%

Факторы, определяющие направление реакции

Динамический фактор

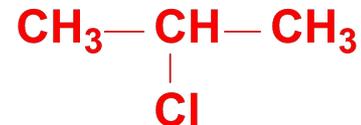
Статические факторы



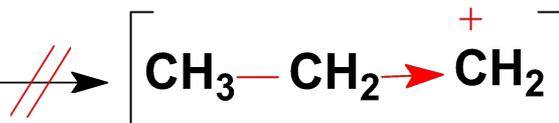
электронный и пространственный



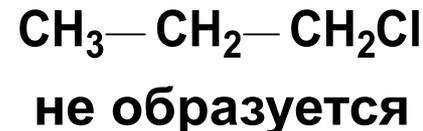
карбокатион 1



образуется

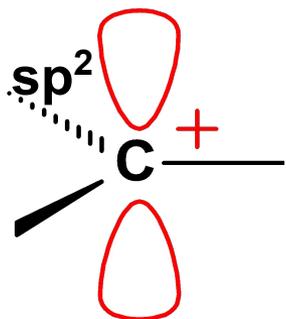


карбокатион 2

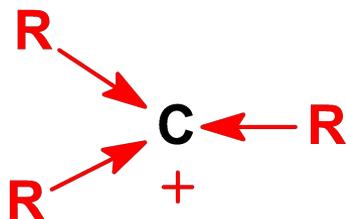


Стабильность карбокатионов:

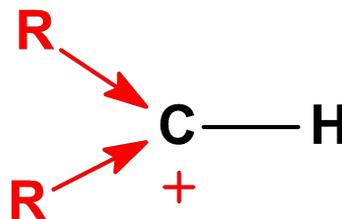
третичный >> вторичный >> первичный



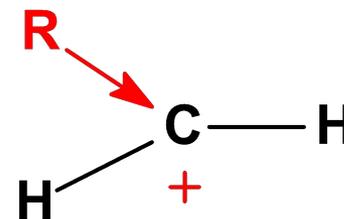
карбокатион



третичный



вторичный

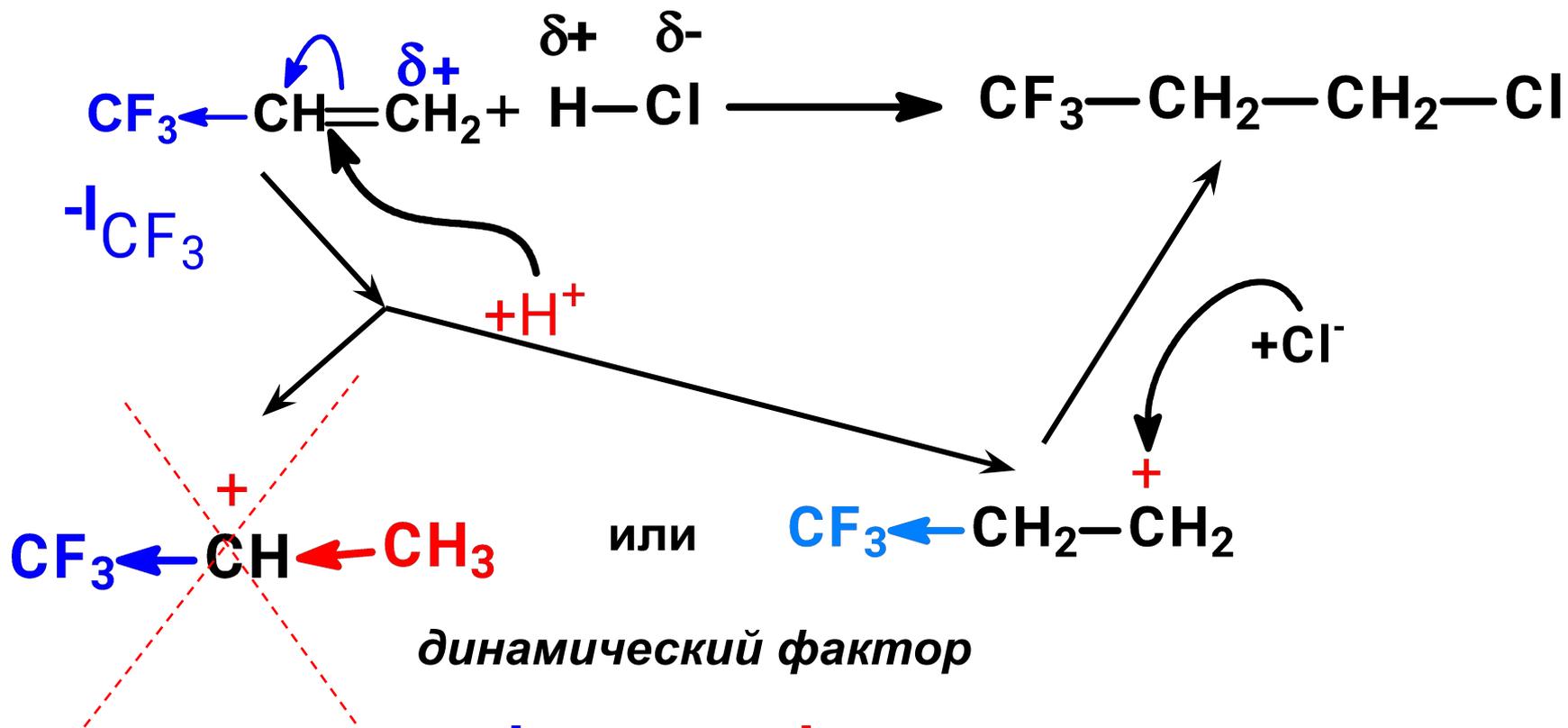


первичный

уменьшение стабильности карбокатионов

Особенности реакций присоединения к алкенам с электроноакцепторными заместителями

статический фактор

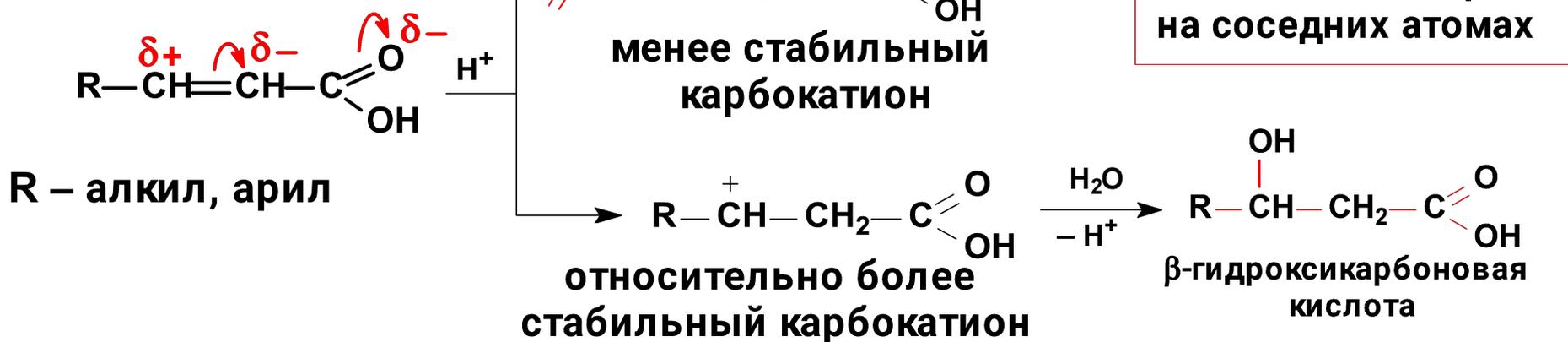


Антимарковниковское присоединение

Гидратация α,β -ненасыщенных кислот

Динамический
фактор

Статический
фактор
электронный



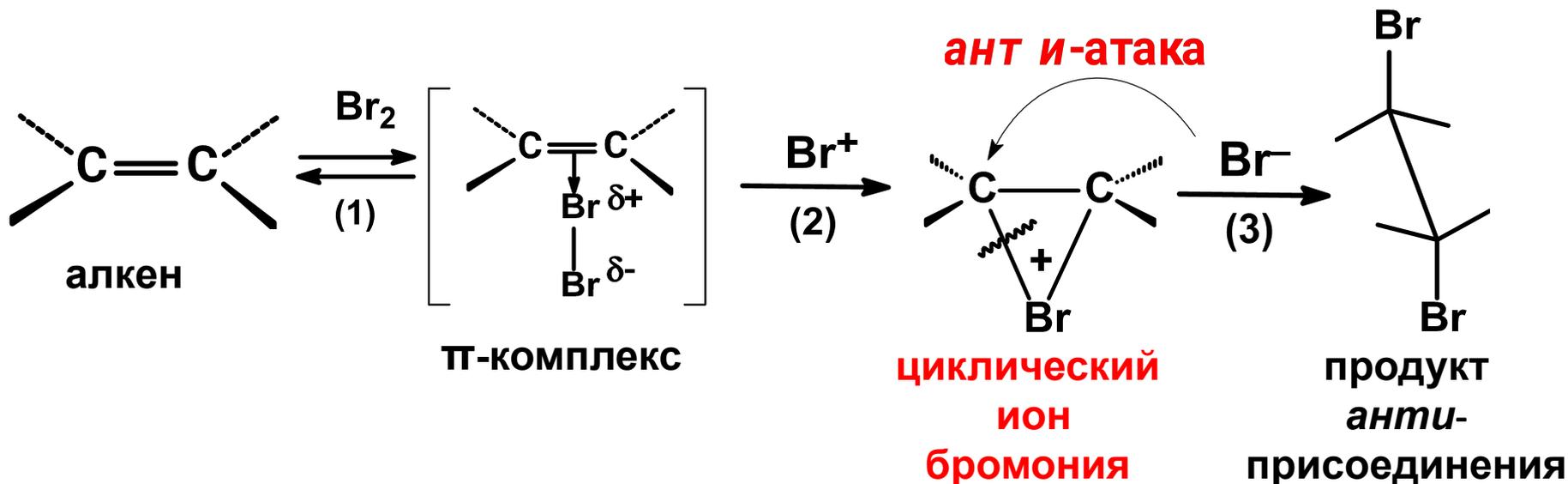
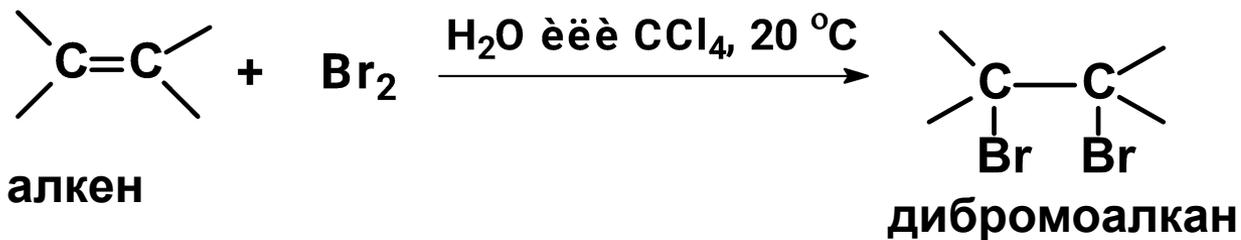
Современная интерпретация региоселективности электрофильного присоединения (правила Марковникова)

- Направление присоединения реагентов типа HX к несимметричным алкенам определяется относительной устойчивостью возможных в этих реакциях промежуточных карбокатионов.

Присоединение галогенов к алкенам

Бромирование

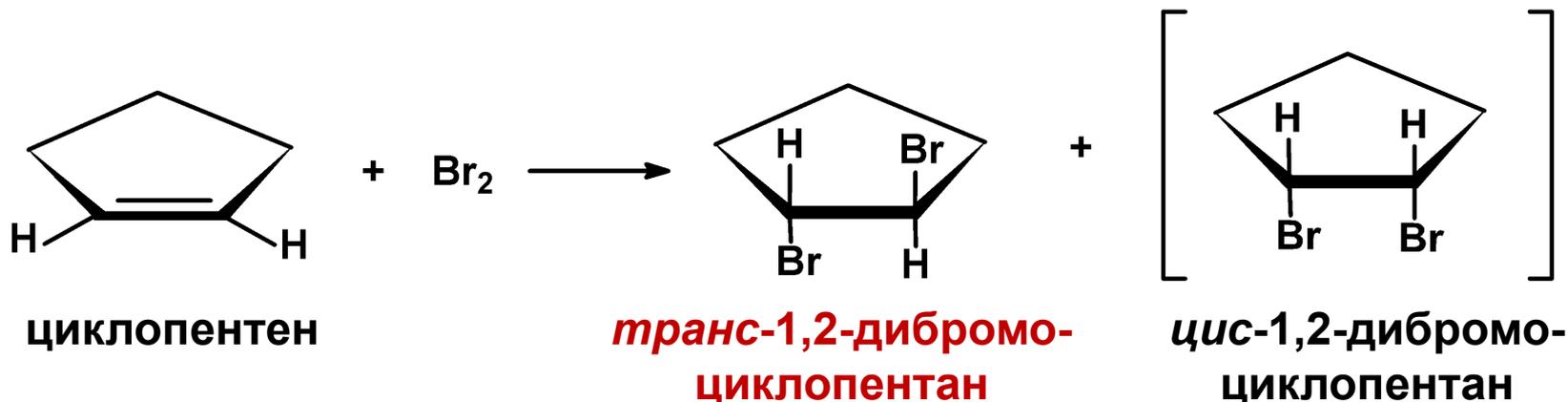
- ❖ Быстрое обесцвечивание раствора брома без выделения HBr – **качественная проба** на наличие двойной связи.



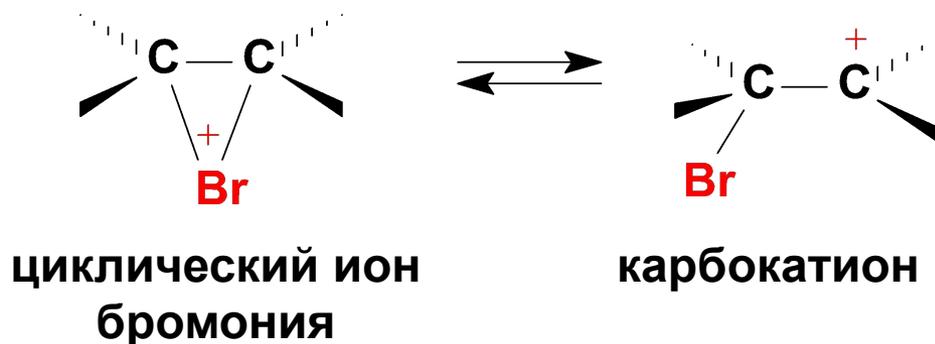
Стереоселективность реакции галогенирования

Стереоселективность – предпочтительность образования одного из нескольких возможных **стереоизомеров**.

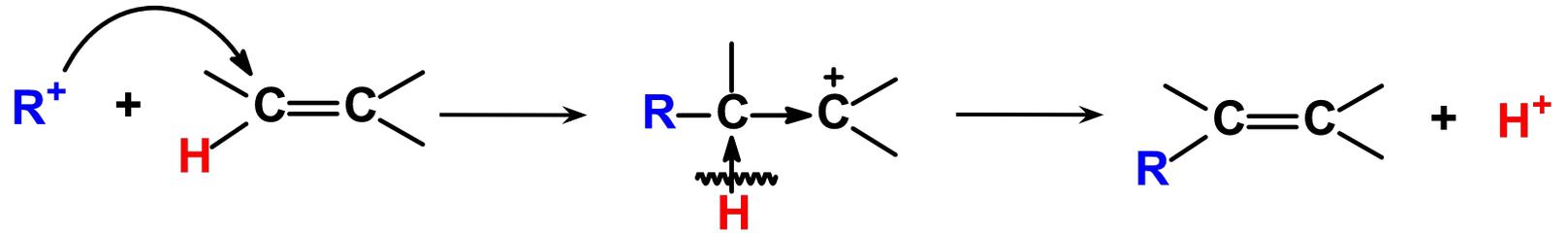
анти-присоединение с образованием **транс**-аддуктов



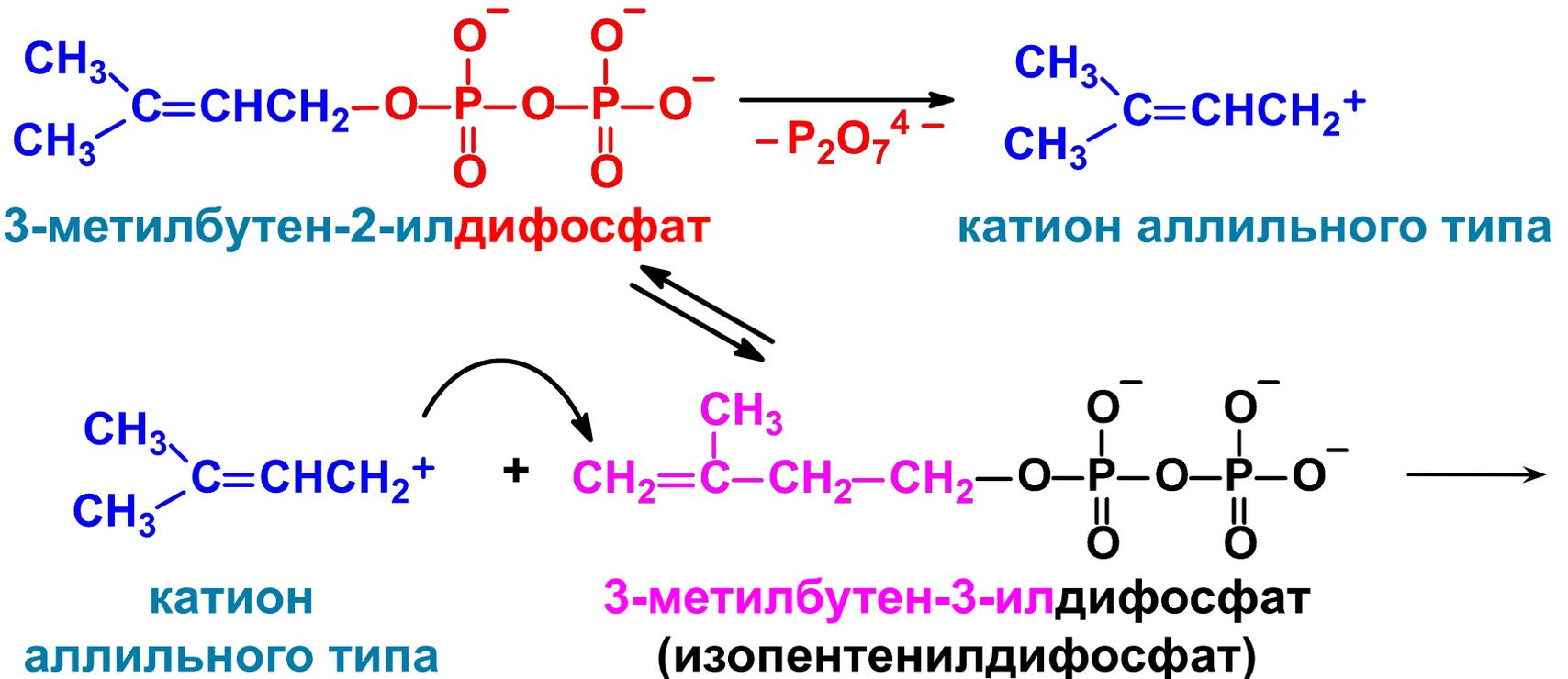
Равновесие между ионом галогенония и карбокатионом



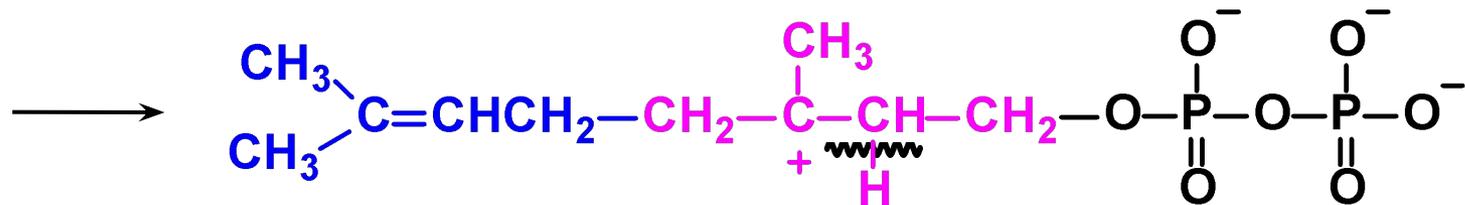
Присоединение карбокатионов к алкенам



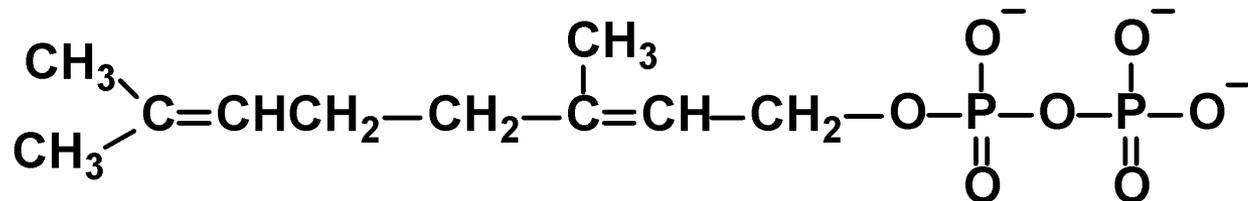
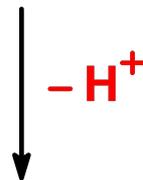
Алкилирование алкенов карбокатионами в биохимических реакциях



Наращивание углеродной цепи



промежуточный карбокатион



геранилдифосфат

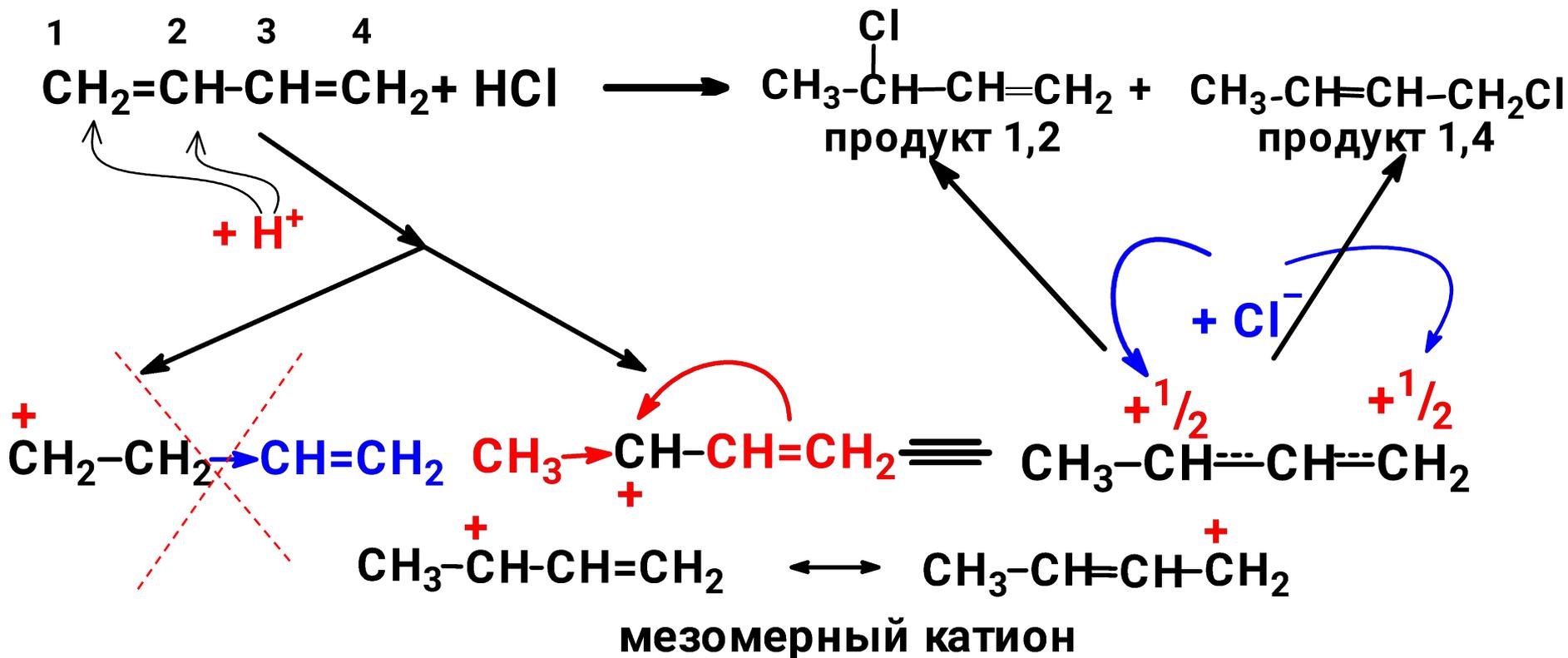
– предшественник терпенов и стероидов

Особенности реакций электрофильного присоединения к сопряженным диенам



Образование продуктов 1,2- и 1,4-присоединения

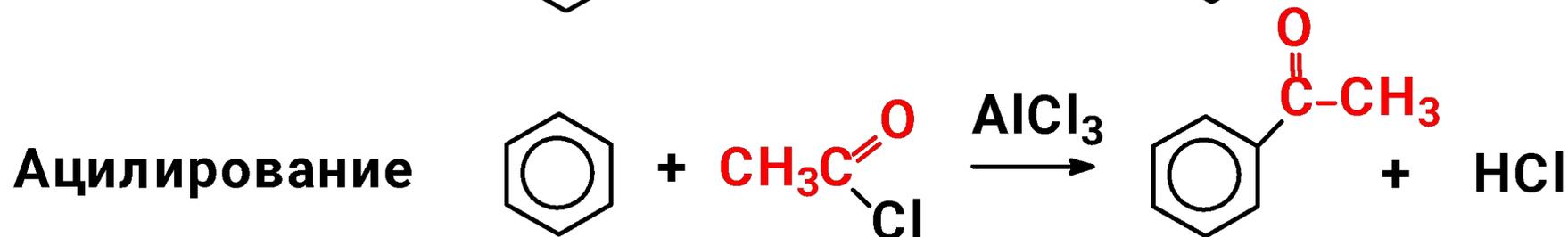
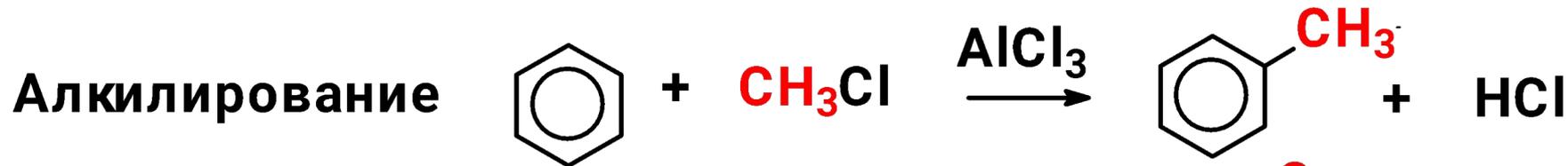
Схема механизма реакций 1,2- и 1,4-присоединения



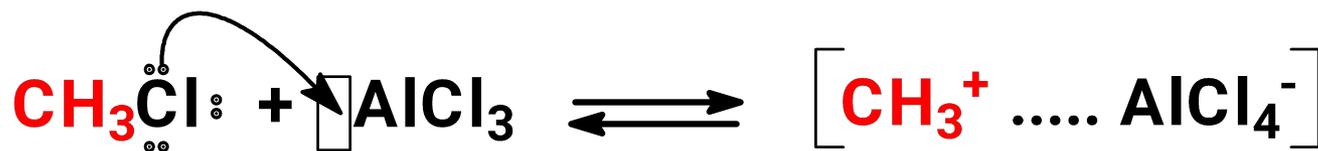
- **Мезомерия*** (сопряжение) – явление выравнивания связей и зарядов в реальной молекуле (частице) по сравнению с идеальной, но несуществующей (резонансной) структурой.

* от греч. *mesos* – средний

Галогенирование, алкилирование, ацилирование

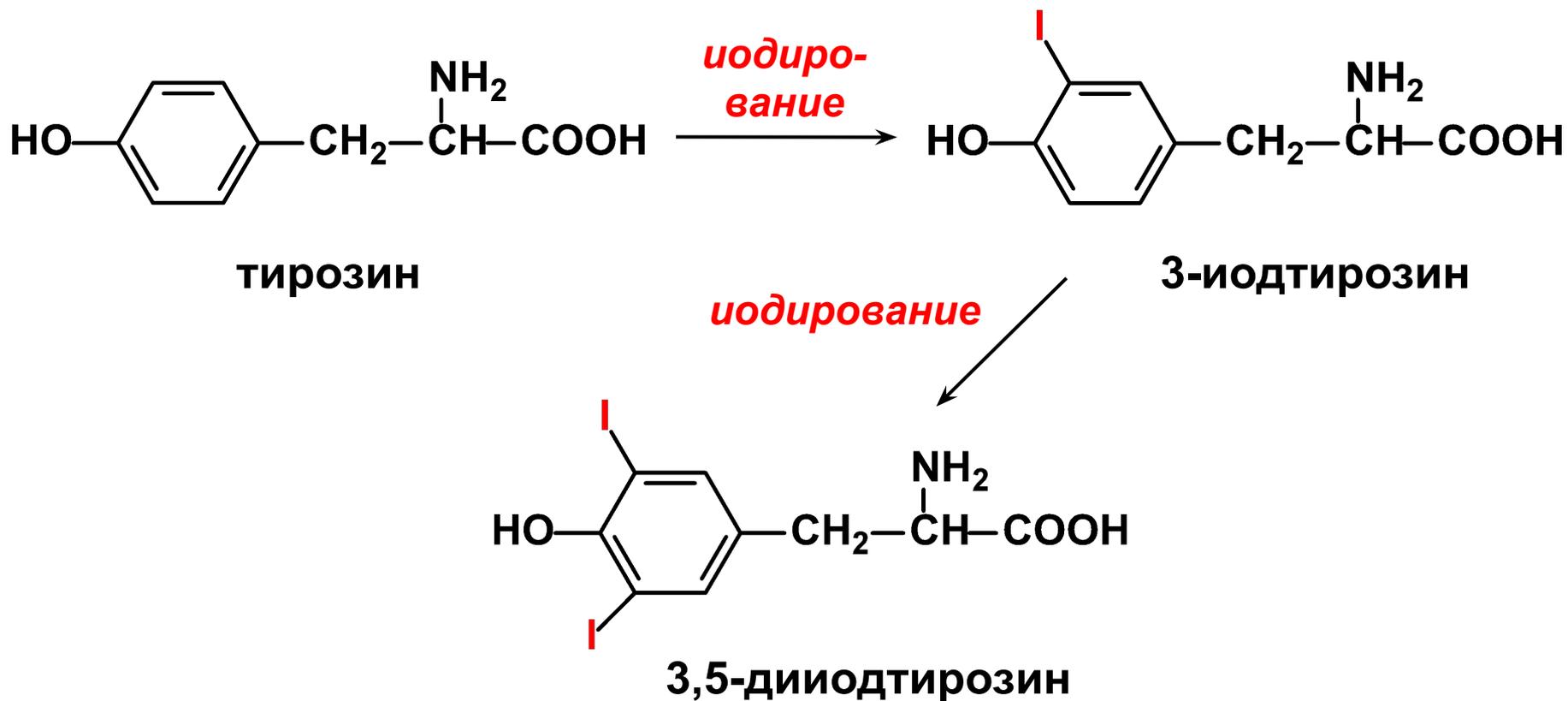


Механизм алкилирования:



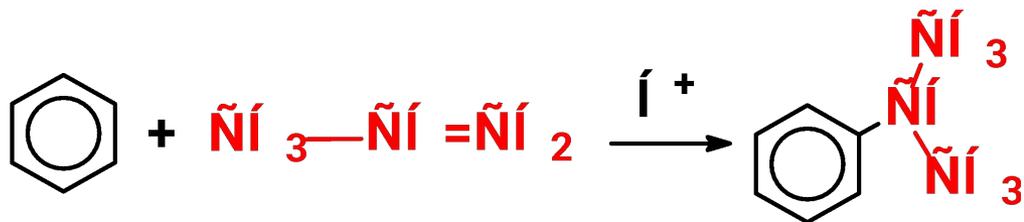
Пример реакции электрофильного замещения *in vivo*

– иодирование аминокислоты тирозина

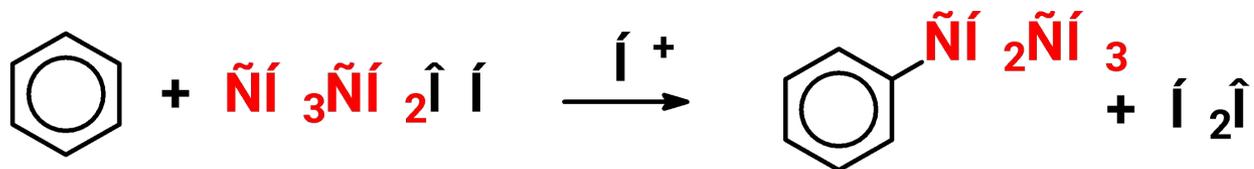
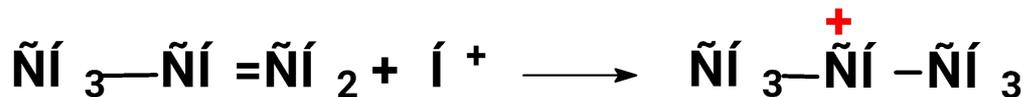


биосинтез гормонов щитовидной железы

Àëêèèèđî âàí èà àèêáí àì è, ñí èđòàì è, àèèèèô î ñô àòàì è



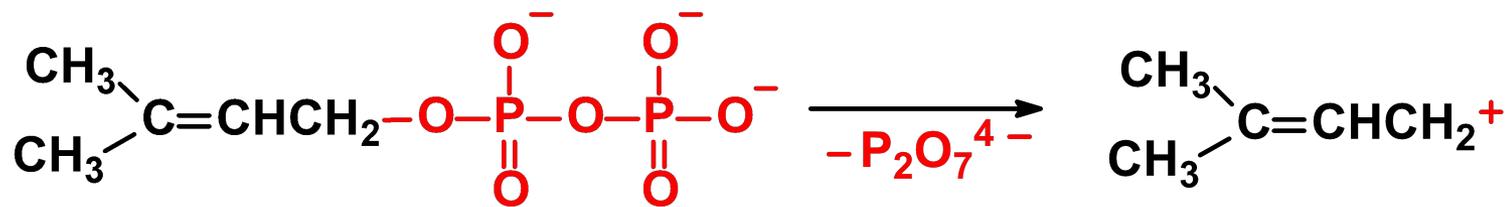
Đî èü èàòàèèçàòî ðà:



Đî èü èàòàèèçàòî ðà:

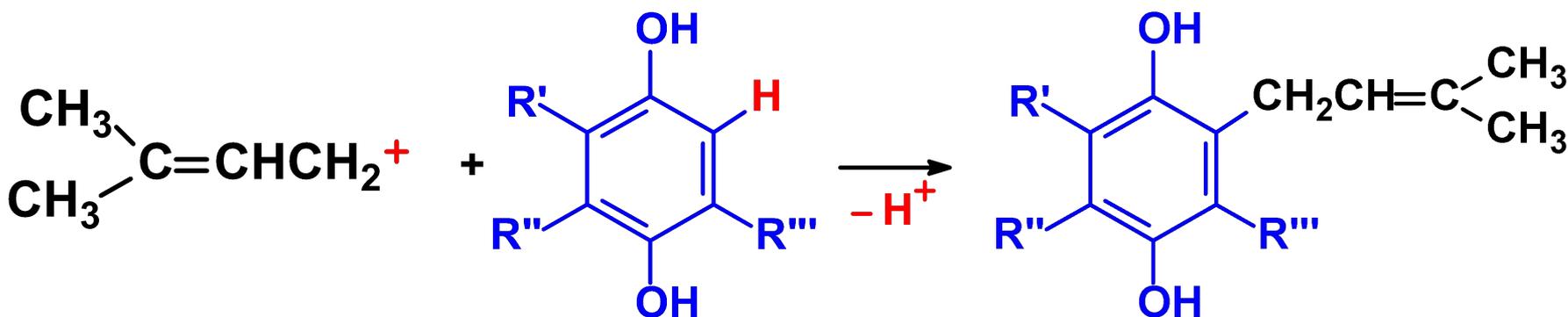


Алкилирование ароматических соединений карбокатионами в биохимических реакциях



3-метилбутен-2-илдифосфат

катион аллильного типа

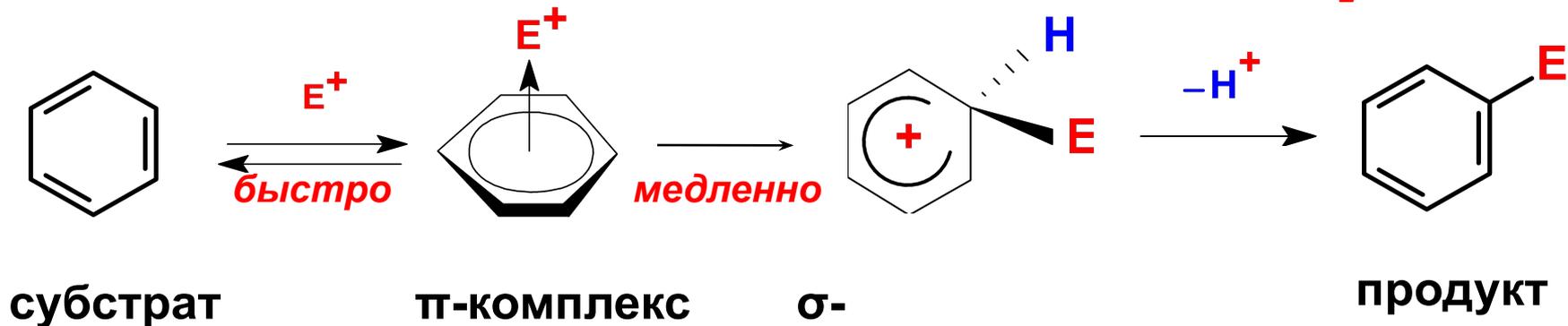


катион аллильного типа

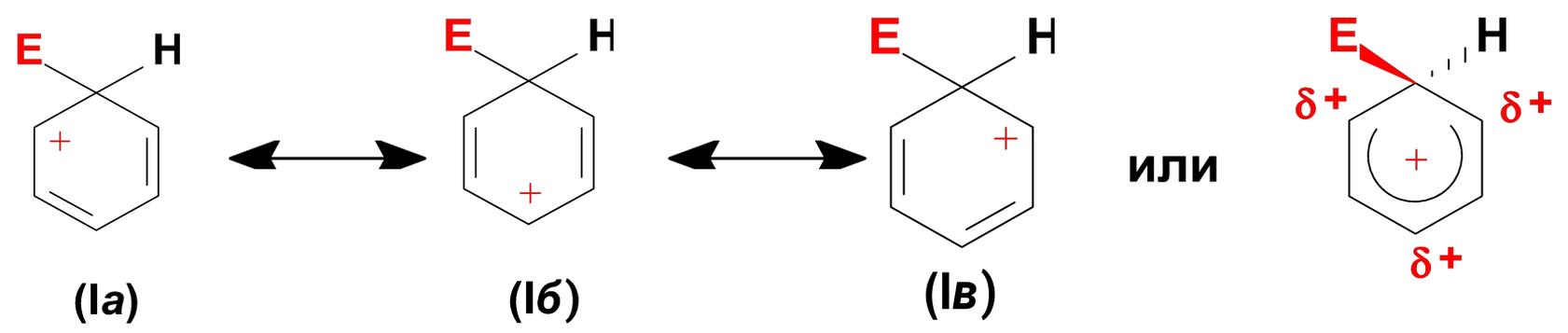
двухатомный фенол

промежуточный продукт биосинтеза ряда коферментов и витаминов

Схема механизма реакций электрофильного замещения в ароматическом кольце (реакция типа S_E)



Строение σ -комплекса

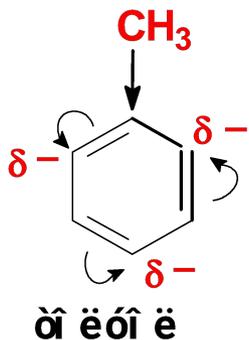


резонансные (мезомерные) структуры

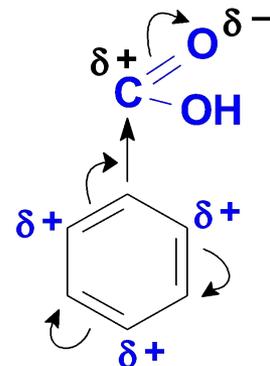
Региоселективность реакций электрофильного замещения

Электронодонорные заместители
(ориентанты I рода)
электронодоноры
(*активирующие*)

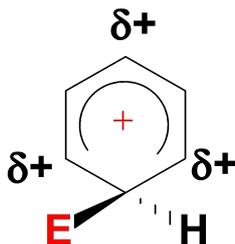
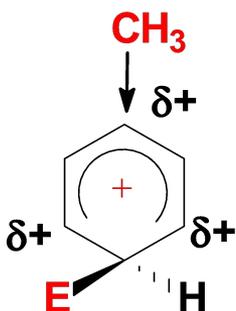
Электроноакцепторные заместители
(ориентанты II рода)
электроноакцепторы
(*дезактивирующие*)



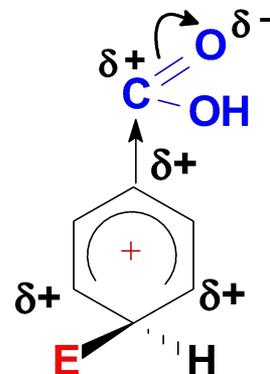
Статические факторы
электронный и пространственный



ááí çî éí àÿ êèñîî àà



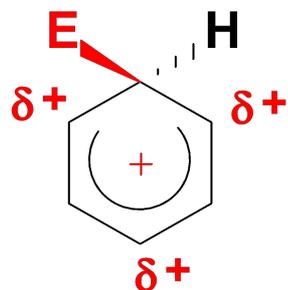
Динамический фактор



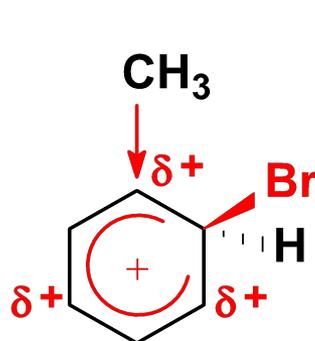
Электронодонорные заместители

облегчают реакции электрофильного замещения и направляют входящую группу в *орто*- и *пара*-положения

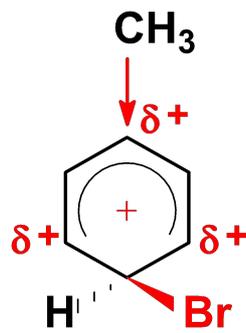
-OH, -OR, NH₂, NHR, -NR₂, NHC(O)R, Cl, Br, I (+M-эффект > -I-эффекта)
CH₃ и другие алкилы (+I-эффект)



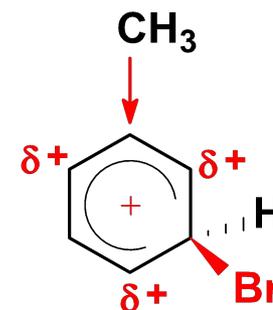
σ -
комплекс



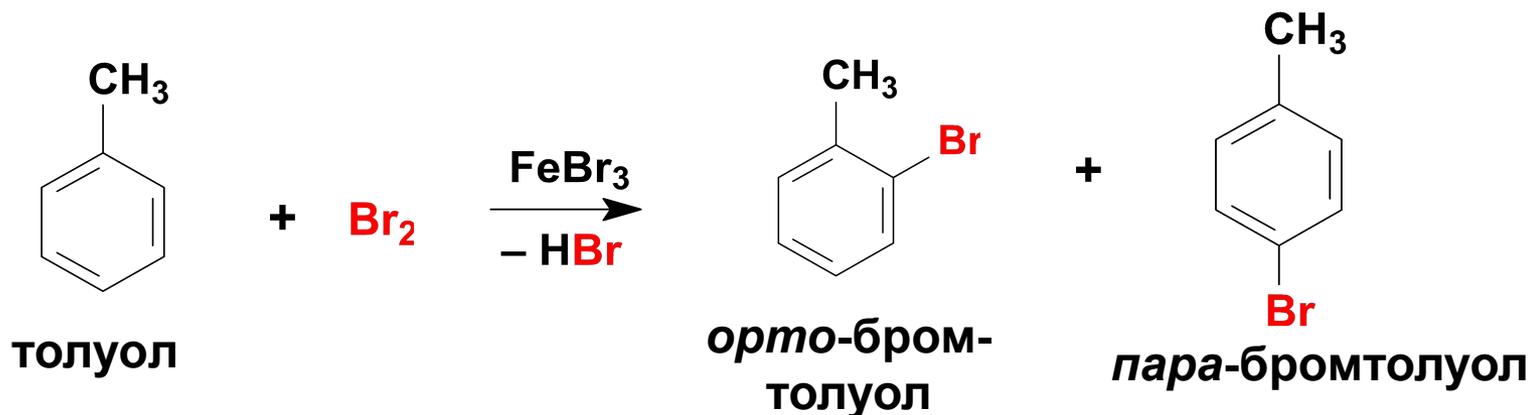
атака в
орто-положение



атака в
пара-положение



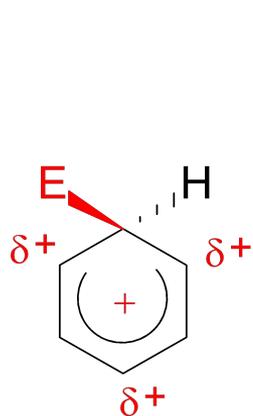
атака в
мета-положение



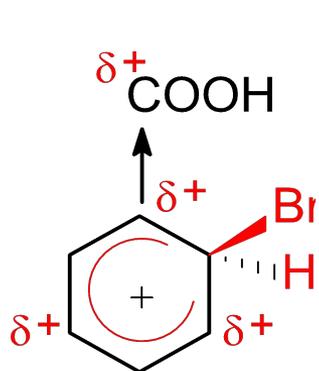
Электронакцепторные заместители

затрудняют реакции электрофильного замещения и направляют входящую группу в *мета*-положения

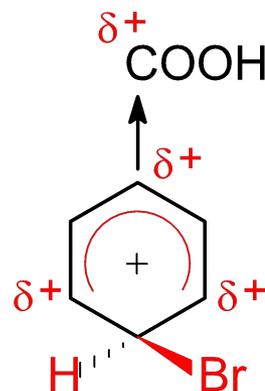
$-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$ ($-I$ -, $-M$ -эффекты);
 $-\text{NH}_3^+$, $-\text{NR}_3^+$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$ ($-I$ -эффект)



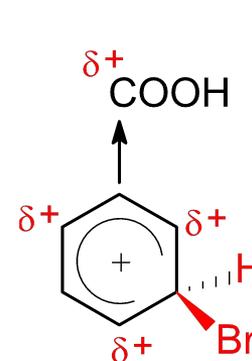
σ -
комплекс



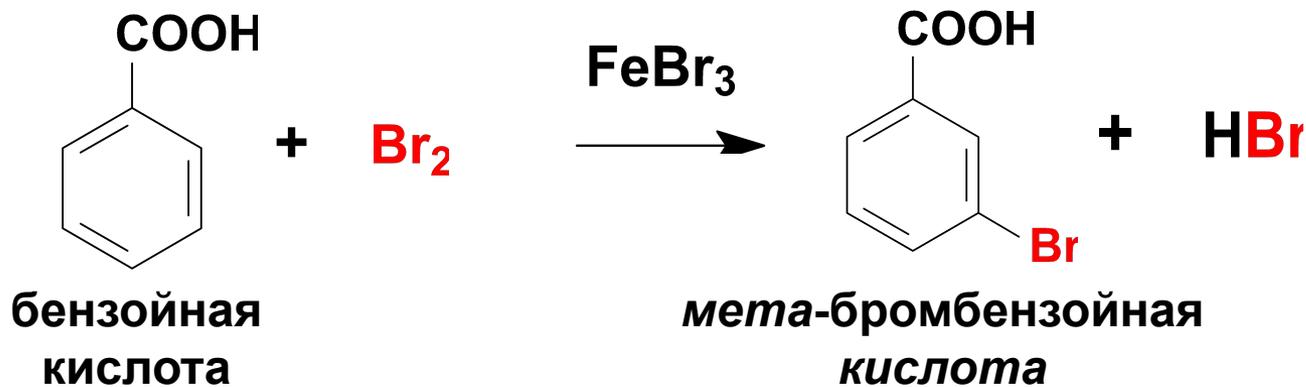
атака в
орто-положение



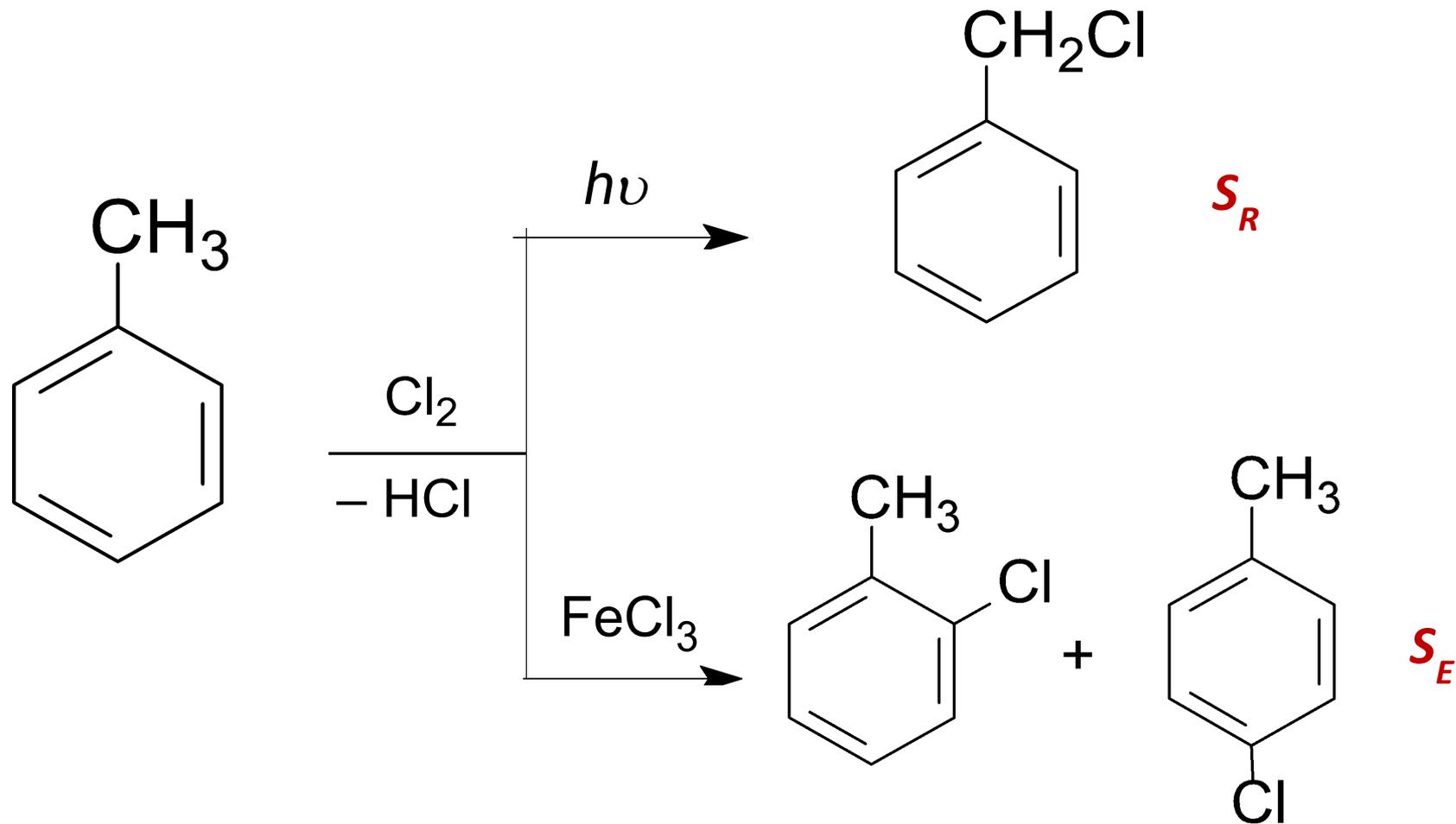
атака в
пара-положение



атака в
мета-положение



Влияние изменения механизма реакции на направление процесса



Использование ориентирующего действия заместителей в направленном органическом синтезе

