НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ГАЛОГЕНА И ДРУГИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

1.Нуклеофильное замещение галогена в молекуле органического соединения

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

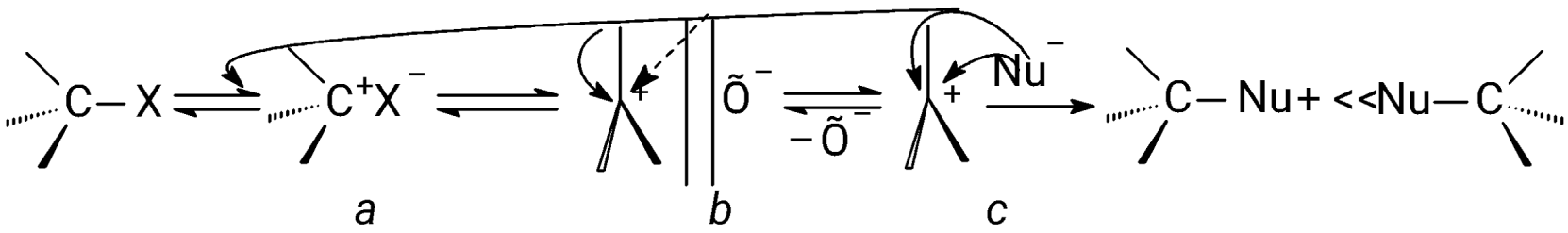
2.Нуклеофильное замещение гидроксильной группы

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

3.Нуклеофильное замещение сульфогруппы в аренах

(Механизм S_NAr**)**

Механизм S_N1 (мономолекулярный)

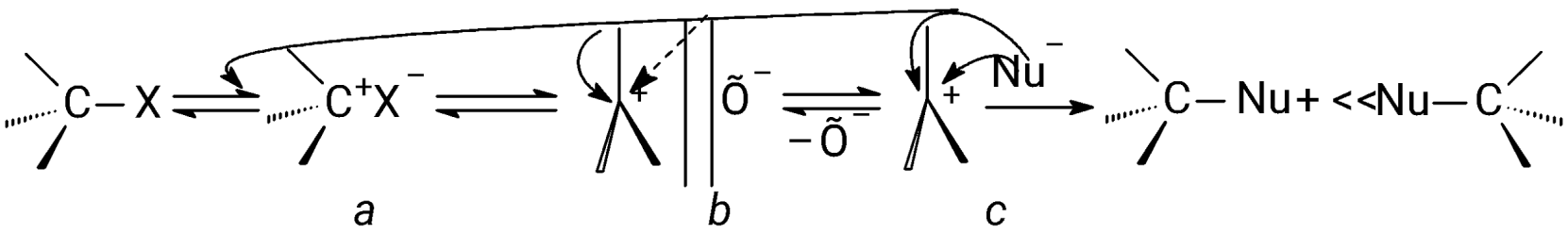


- включает две стадии: диссоциация алкилгалогенида на ионы и взаимодействие катиона с нуклеофилом;
- во многих случаях, алкилгалогенид диссоциирует с последовательным образованием:

- ***контактной ионной пары*** (*a*),
- ***сольватно-разделенной ионной пары*** (*b*)
- ***сольватированных ионов*** (*c*).

- Каждый из продуктов диссоциации может взаимодействовать с реагентом.

Стереохимия S_N1 - реакций

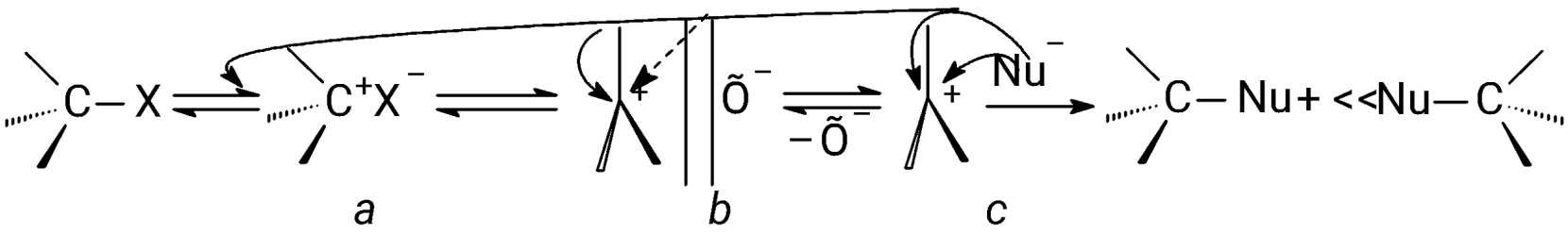


Нуклеофильная атака

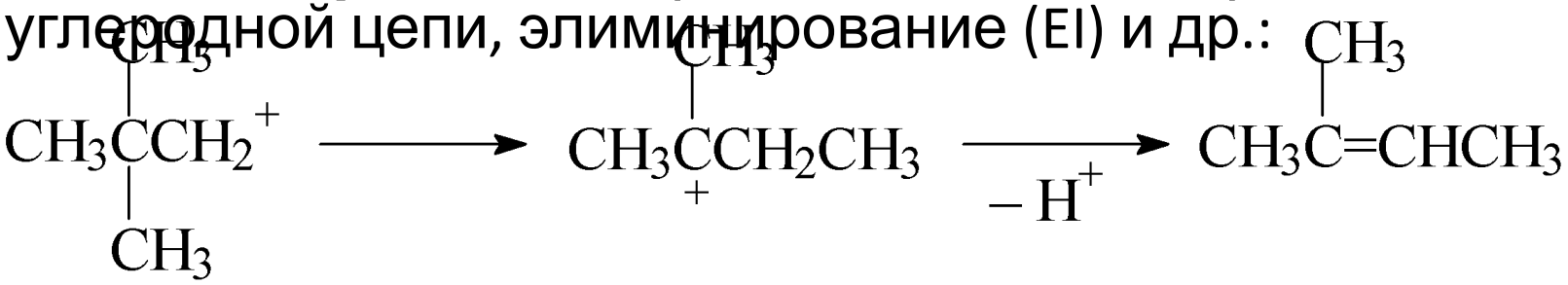
- ***ионной пары*** (а) приводит ***к обращению конфигурации*** (асимметрия углерода в значительной мере сохраняется).
- ***ионной пары*** (б) - ***к преимущественному обращению конфигурации,*** одна сторона катиона *экранируется* сольватированным галогенид-ионом, но селективность снижается, и рацемизация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

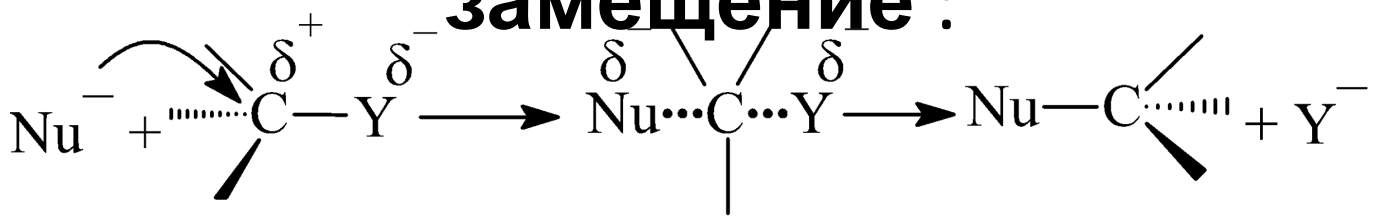
Скорость S_N1 - реакций



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



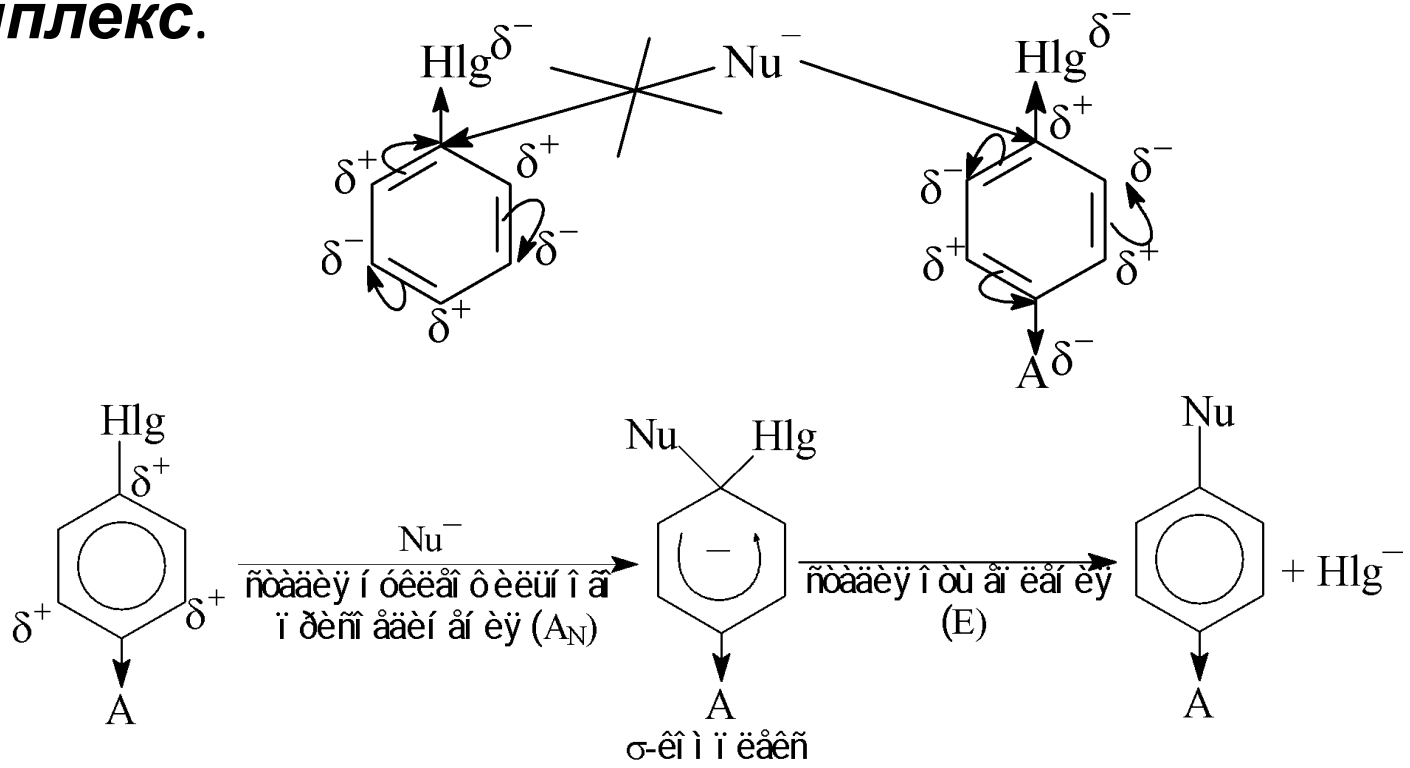
Механизм S_N2 — одностадийное синхронное (бимолекулярное) замещение :



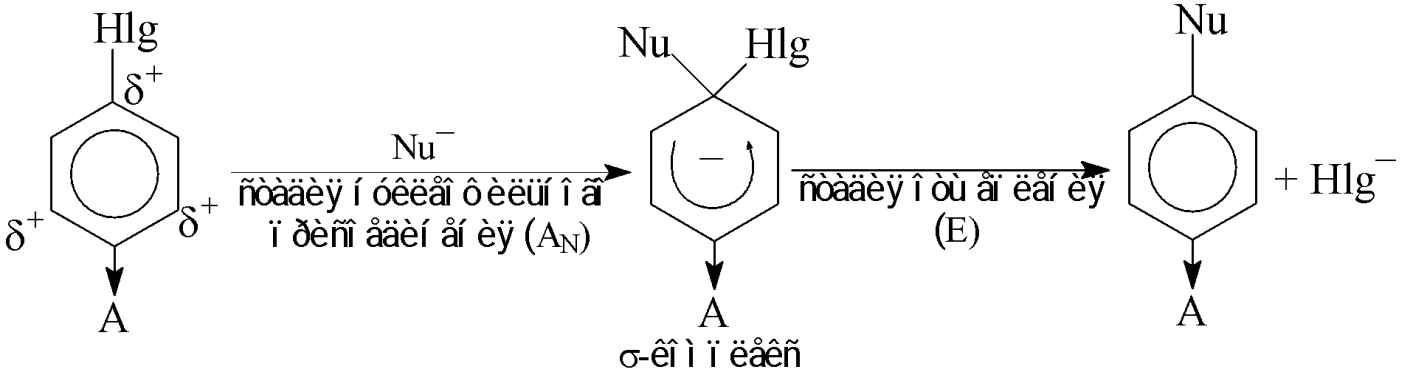
- Нуклеофил Nu^- атакует субстрат «с тыла» с образованием ***переходного состояния.*** При этом атом углерода изменяет **sp^3**-гибридизацию на **sp^2**-. Одна доля р-орбитали перекрывается с нуклеофилом, а вторая — с уходящей группой. Связь C–Nu образуется одновременно с разрывом связи C–Y, поэтому реакция всегда сопровождается ***обращением конфигурации***.
- ***Побочная*** реакция - элиминирования Е2.
- ***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 (А)***, которые создают частичный положительный заряд (**δ+**) в положениях 2, 4, 6 бензольного цикла и направляют туда нуклеофил, а также ***стабилизируют σ-комплекс***.

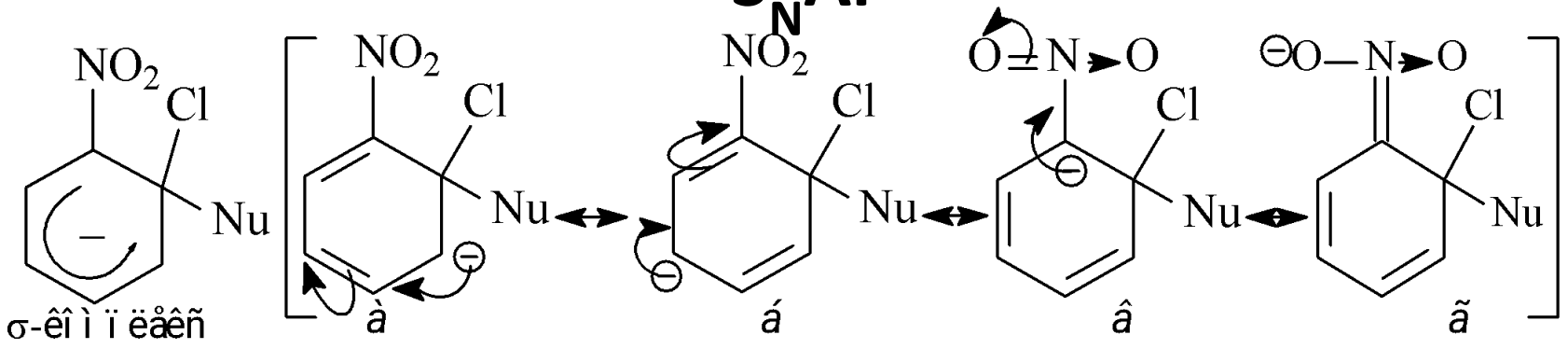


Особенности механизма S_NAr (присоединение-отщепление)



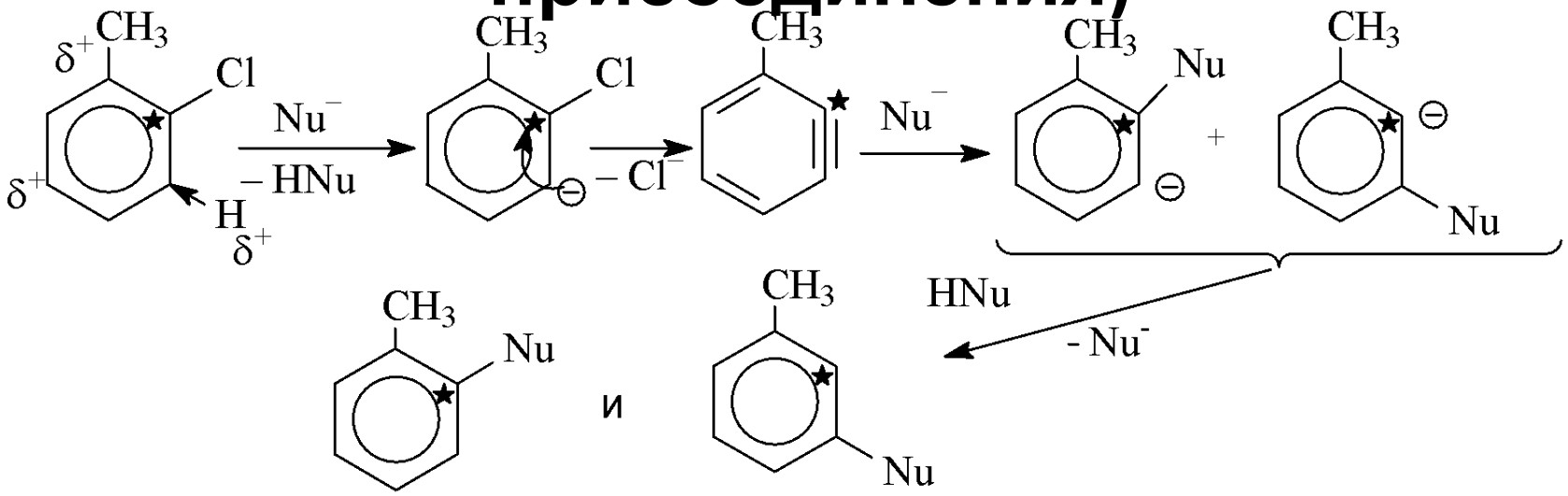
- В отличие от механизма S_N2 в алкилгалогенидах, в аренах новая связь с нуклеофилом образуется раньше, чем отщепляется уходящая группа.
- Реакция включает 2 стадии: присоединения нуклеофила с образованием σ-комплекса и отщепления галогенид-иона с регенерацией ароматичности цикла.
- Первая стадия, а,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

Стабильность *σ-комплекса в* реакции S_NAr



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

Механизм S_NEA (отщепления-присоединения)

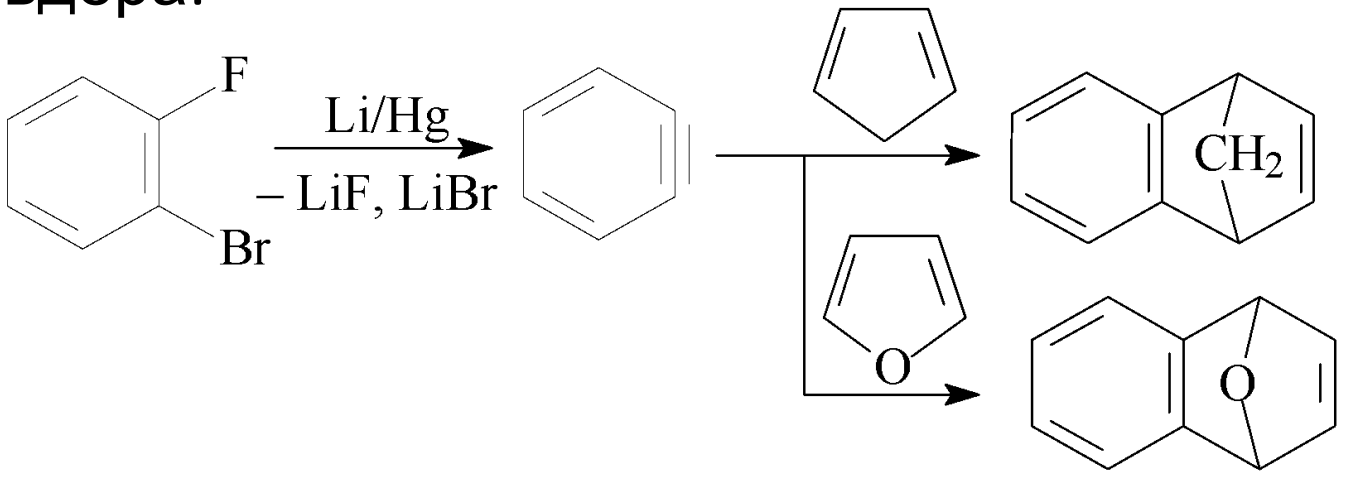


•Хлор за счет индукционного эффекта создает на атомах водорода в орто- положениях бензольного кольца наибольший заряд δ+. Нуклеофил атакует эти положения и отщепляет хорошо уходящую группу – протон. Образовавшийся отрицательный заряд в кольце нуклеофильно вытесняет хлорид-анион, образуя дегидробензол.

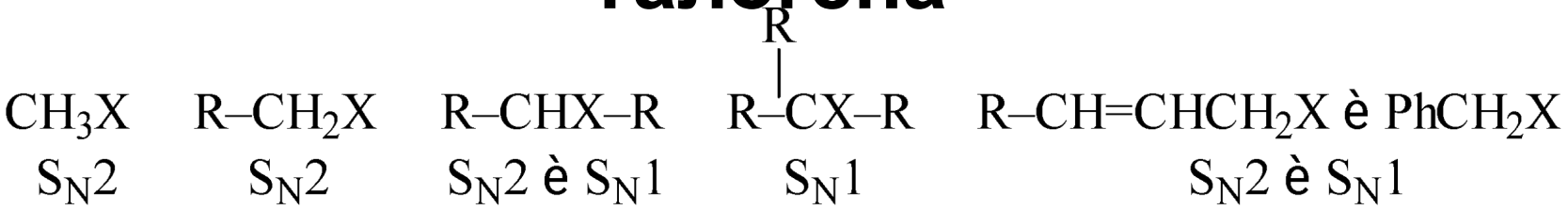
•Нуклеофил присоединяется по тройной связи к обоим атомам углерода в равной степени.

Доказательство механизма S_NEA (отщепления-присоединения)

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



Влияние строения алифатического субстрата на механизм замещения галогена

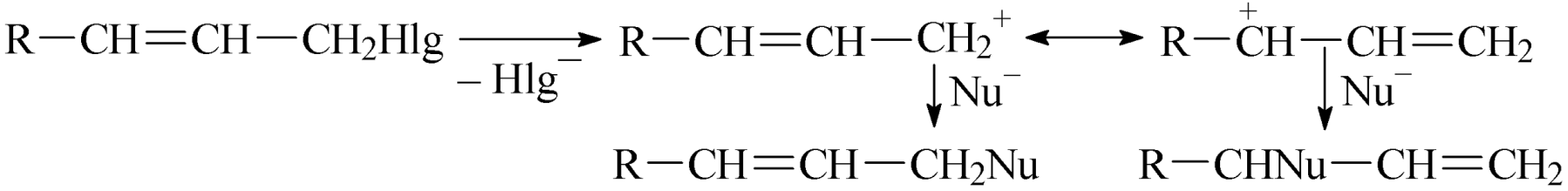


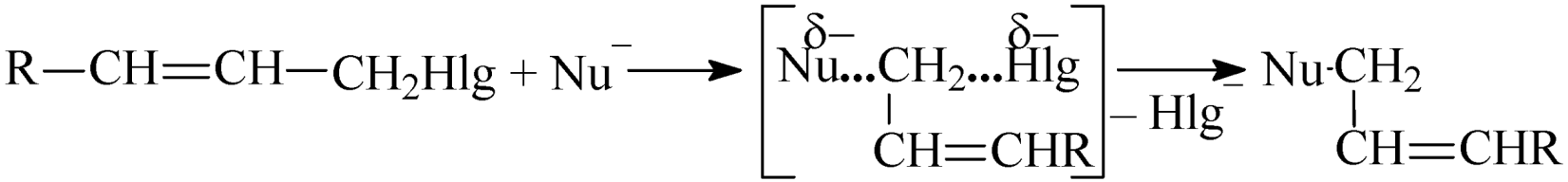
Увеличение разветвленности радикала создаёт стерические препятствия для прямой нуклеофильной атаки и увеличивает стабильность промежуточного карбкатиона, поэтому при переходе от первичного алкилгалогенида к третичному в одних и тех же условиях ***механизм реакции изменяется от бимолекулярного до мономолекулярного***.

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

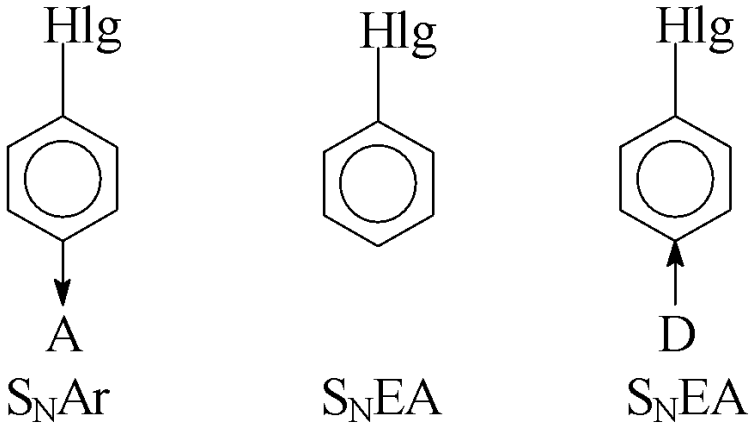
Влияние аллил- и бензилгалогенидов на механизм замещения галогена

- ***Первичные аллил- и бензилгалогениды*** образуют очень устойчивые карбокатионы и легко ***реагируют как по S_N1, так и по S_N2 механизму*** (преимущественно реализуется ***S_N1-механизм)***. Разветвленные радикалы – только по ***S_N1-механизму.***
- При этом возможна ***аллильная перегруппировка.*** Если для ***первичных*** аллилгалогенидов создать условия для ***S_N2 механизма,*** она ***не имеет место***:





Влияние строения ароматического субстрата на механизм замещения галогена

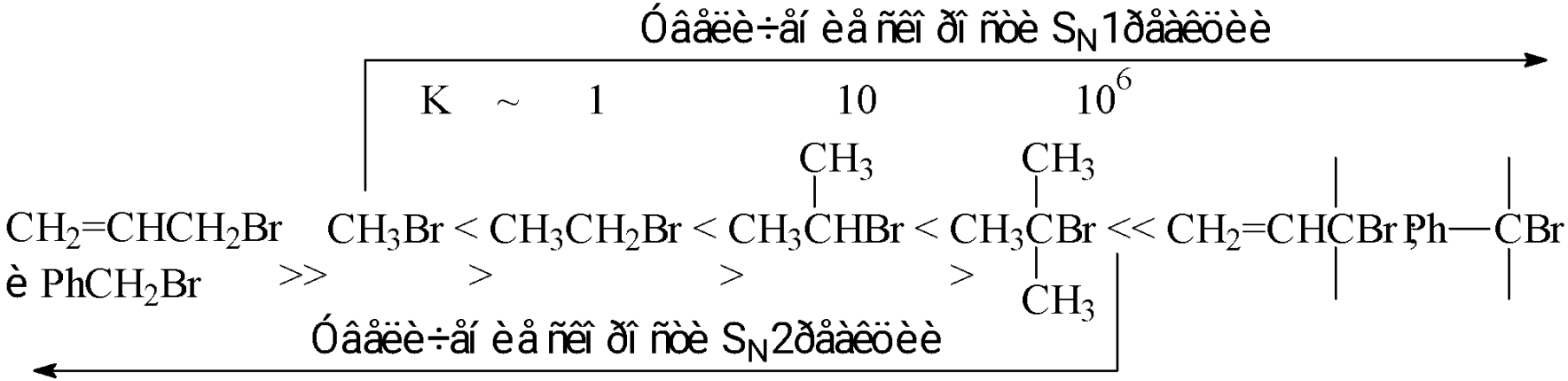


S_NAr S_NEA S_NEA

A – электроноакцепторный заместитель;
D – электронодонорный заместитель

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

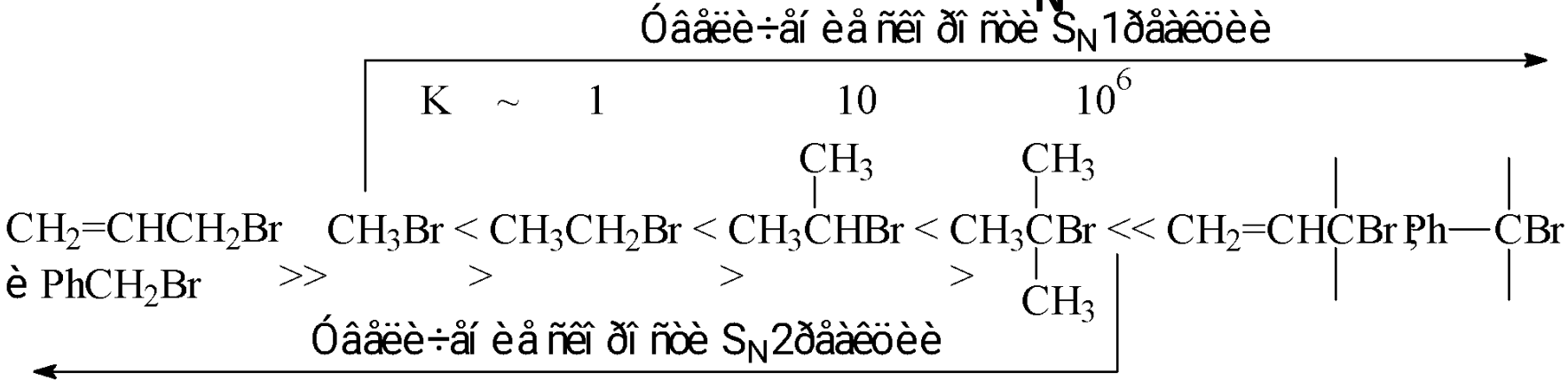
Влияние строения алифатического субстрата на скорость S_N1 реакции



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

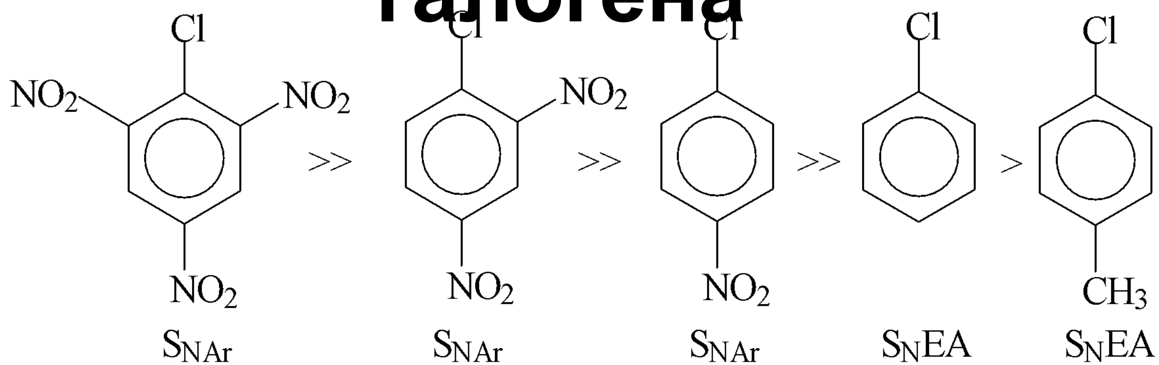
- Находящиеся в α-положении к реакционному центру предельные, фенильные и винильные ***радикалы***, а также ***атомы, имеющие неподеленную пару электронов***, способствуют распределению электронного облака частицы, ***стабилизируют катион*** и ускоряют реакцию

Влияние строения алифатического субстрата на скорость S_N2 реакции



- Скорость S_N2 реакции алкилгалогенидов **возрастает в прямо противоположном направлении, наблюдаемом при S_N1** замещении, если не учитывать наибольшую активность ***первичных аллил- и бензилгалогенидов***.
- Метильные и первичные галогениды реагируют очень гладко, вторичные — значительно хуже, а ***третичные*** часто не реагируют вообще, *что объясняется, в основном,* **пространственными препятствиями** для атаки нуклеофила, которые играют в S_N2 замещении важную роль.

Влияние строения ароматического субстрата на скорость замещения галогена



- Электроноакцепторные заместители в *орто*-, *пара*-положениях существенно ***облегчают*** реакцию, ***электронодонорные*** — *затрудняют*. Пространственные факторы не являются определяющими.
- Тринитрогалогенбензолы реагируют с водой, как хлорангидрид кислоты; хлорнитробензоле со щелочью при 150 °С, а хлорбензол со щелочью лишь при 350 °С и давлении, по другому механизму.

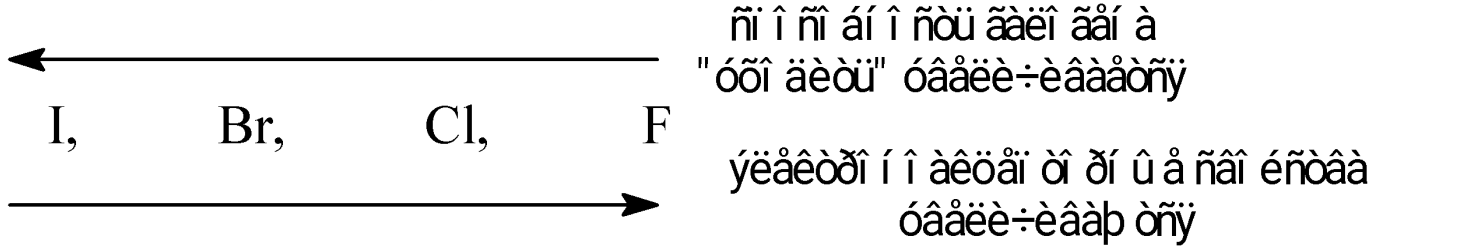
àéòèâèðóþùàÿ àéòèâíîñòü çàìåñòèòåëåé óâåëè÷èâàåòñÿ

$$\longleftarrow$$

$$-\overset{+}{N}\equiv N,\ > -NO_2,\ \ -\overset{+}{N}(CH_3)_3 > -CN > \;\rangle C{=}O > -SO_3H > -COOH >> -CH_2OH$$

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*** **Ar*I* < Ar*Br* < Ar*Cl* < Ar*F***.

Влияние нуклеофила на реакцию

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

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

Влияние растворителя на нуклеофильное замещение

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

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

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

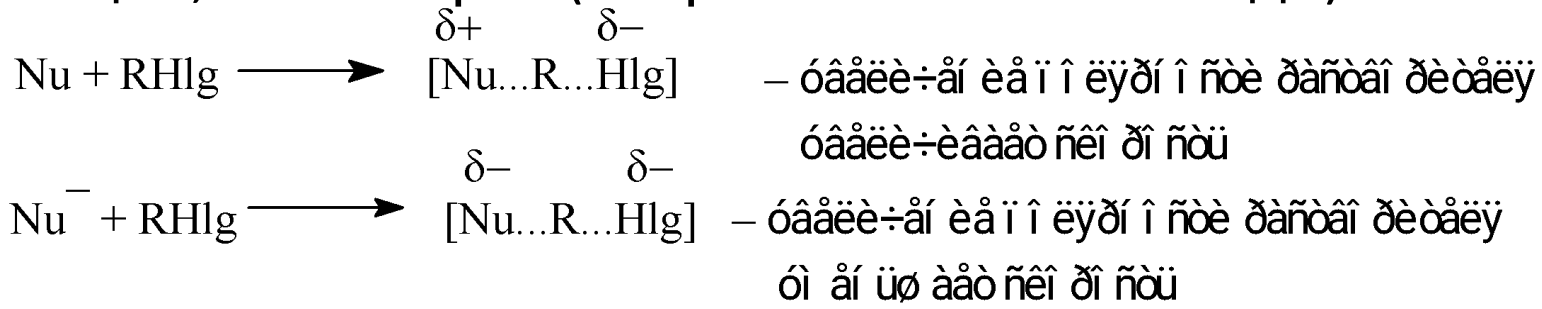
•***Апротонные нуклеофильные растворители*** (ацетон, ацетонитрил, диметилсульфоксид и др.), сольватируют главным образом катион и способствуют ***S_N2 механизму***.

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

Выбор растворителя для S_N2 реакции

Необходимо учитывать:

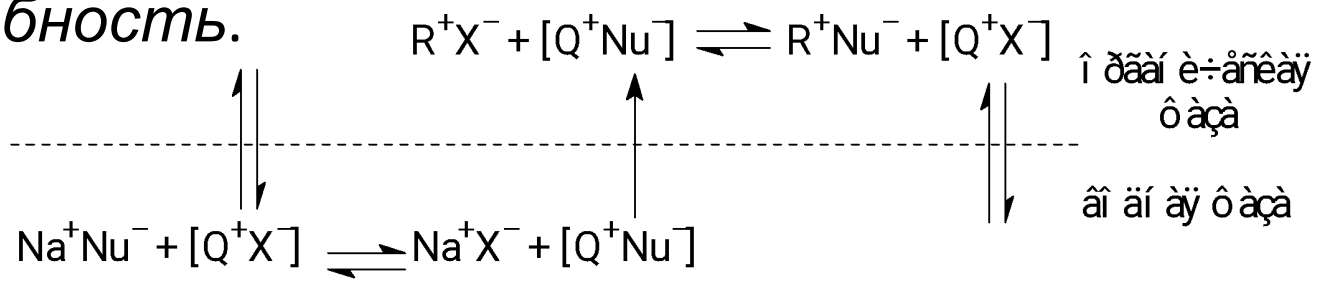
•***распределение зарядов в переходном состоянии***. Если оно полярнее исходных реагентов, повышение полярности растворителя увеличивает скорость реакции, и наоборот (теория Хьюза - Ингольда):



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

Использование катализаторов

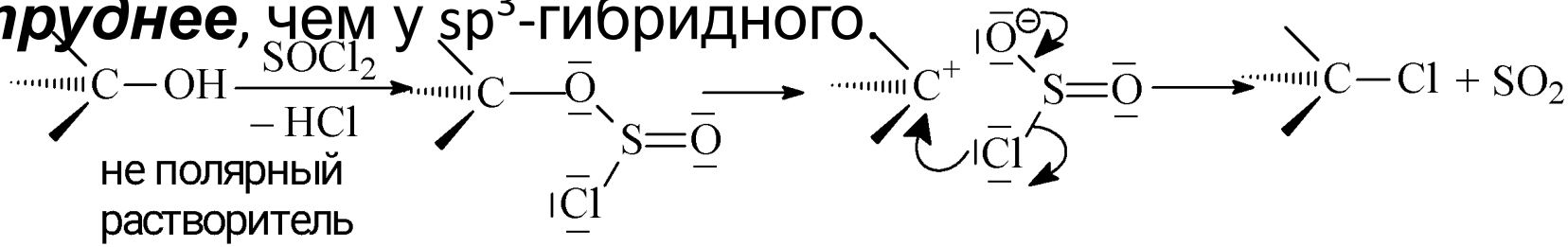
- ***Катализаторами S_N1*** реакций являются кислоты Льюиса и ион серебра, которые стабилизируют анионы. Катион стабилизируется растворителем.
- Для ***S_N2 реакций используют межфазный катализ***. *Создают органическую и водную фазы*. Для переноса нуклеофилов к субстрату используются *межфазные катализаторы*. При переходе в органическую фазу, где и происходит реакция, *нуклеофил* теряет гидратную оболочку и приобретает *высокую реакционную способность*.



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

Нуклеофильное замещение гидроксильной группы

-Замещение гидроксила ***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.



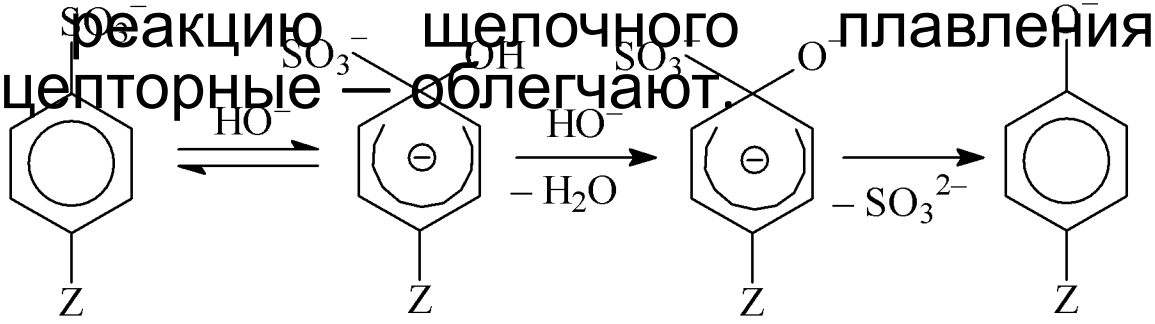
- ***Гидроксил*** - очень плохая уходящая группа и его необходимо превращать в хорошо уходящую группу. Для этого гидроксил ***протонируют*** и проводят реакцию в сильно кислой среде, либо ***превращают в эфиры кислот.***

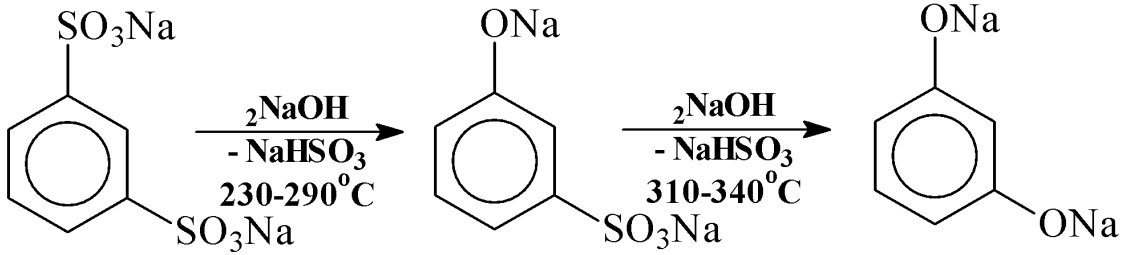
Нуклеофильное замещение сульфогруппы

$$ArSO_3Na + 2\,NaOH \longrightarrow ArONa + Na_2SO_3 + H_2O$$

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 S_NAr. **Реакционная способность** зависит от устойчивости ***σ-комплекса:*** электронодонорные заместители затрудняют реакцию щелочного плавления, а электроноакцепторные — облегчают.





Самостоятельно

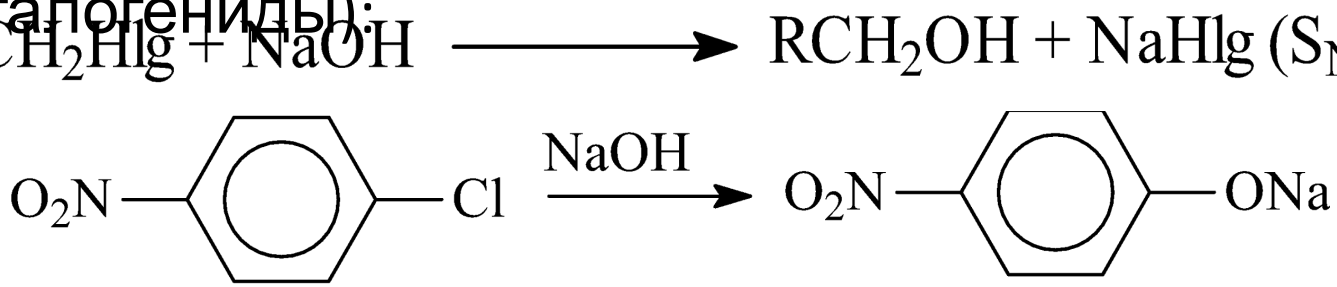
- Гидролиз галогенидов
- Получение простых эфиров
- Получение тиоспиртов, тиоэфиров
- Получение аминов
- Получение цианидов
- Получение сульфокислот

Процессы гидролиза галогенидов

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

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

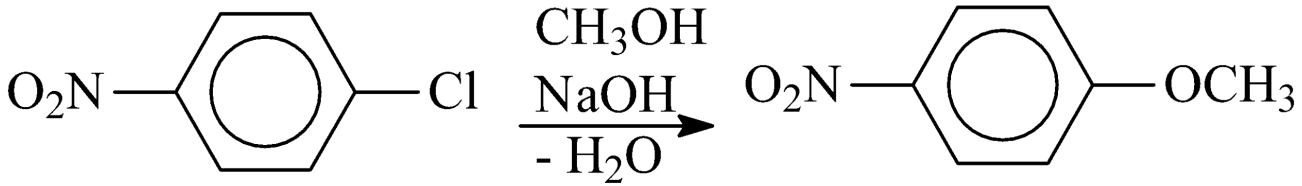
•***Продукты:*** спирты, фенолы (моногалогениды), альдегиды и кетоны (дигалогениды), кислоты и фосген (полигалогениды):

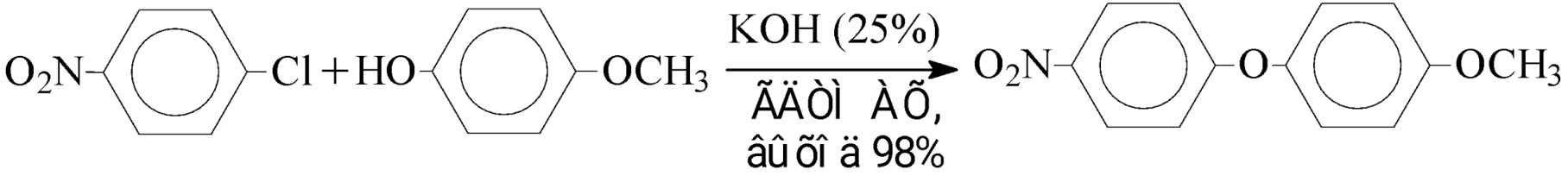


Получение простых эфиров

- 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

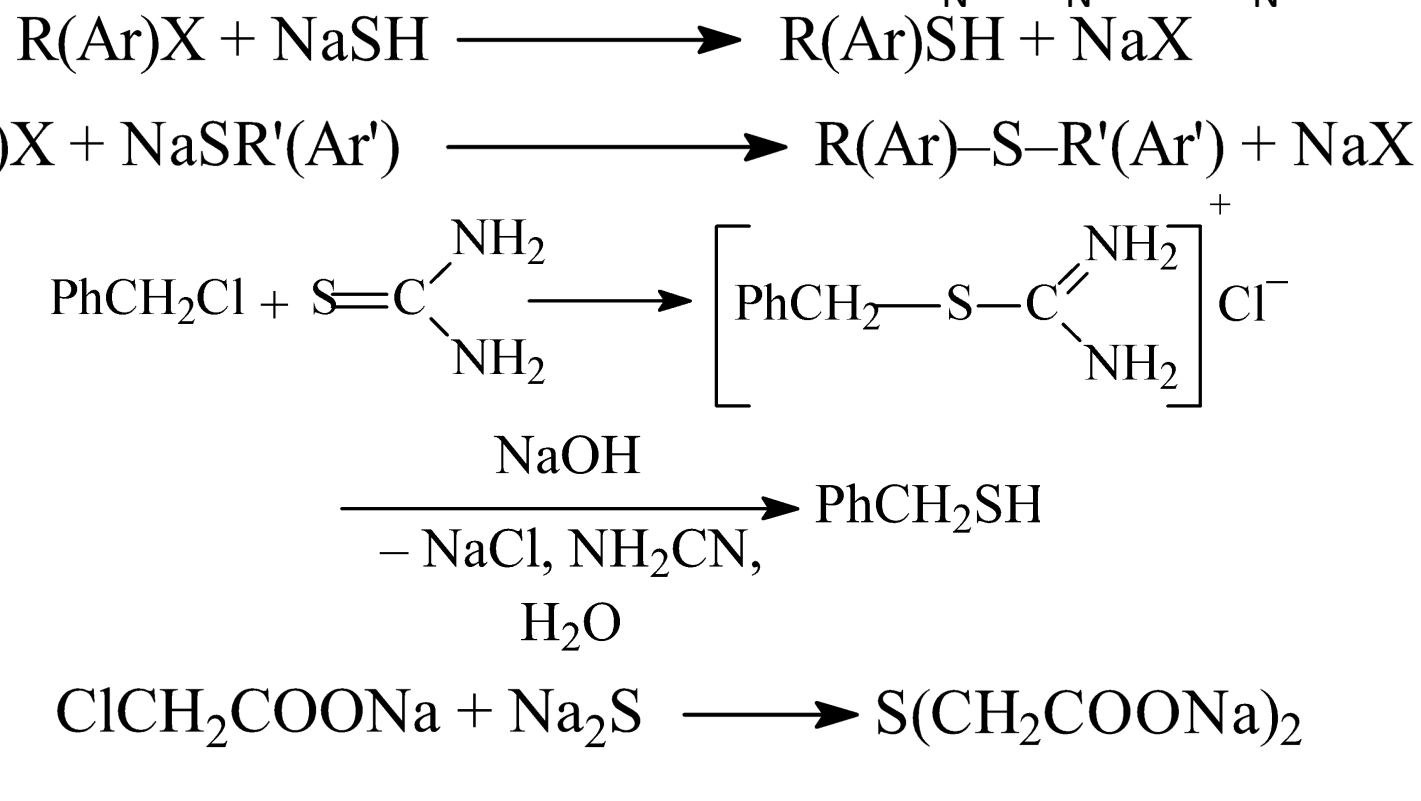
$$R(Ar)X + NaOR'(Ar') \longrightarrow R(Ar)\text{-}O\text{-}R'(Ar') + NaX \quad (\text{ð.Äèëüÿì ñî í à})$$





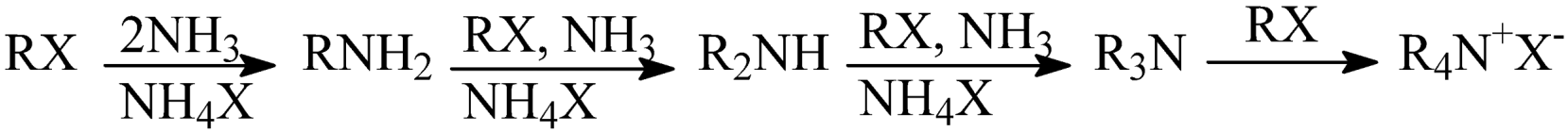
Синтез тиоспиртов и тиоэфиров

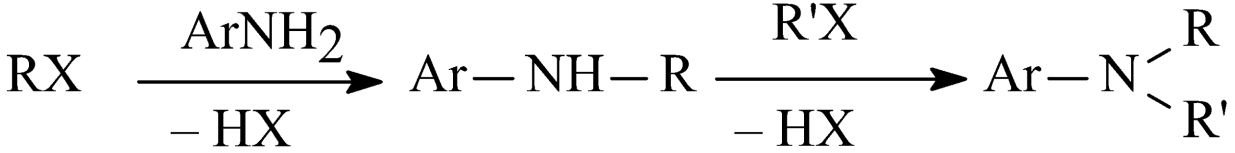
- ***Субстраты:*** алкил и арилгалогениды.
- ***Реагенты:*** гидросульфид-, сульфид- и алкил(арил) тио-ионы; мочевина. ***Механизм:*** S_N2, S_NAr и S_NEA



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).

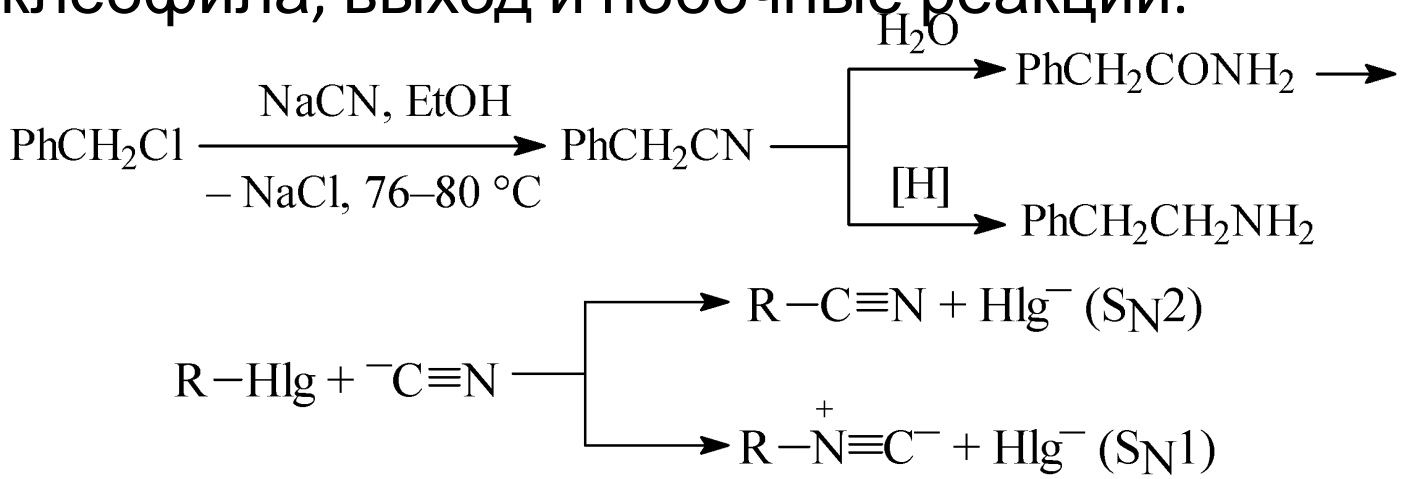




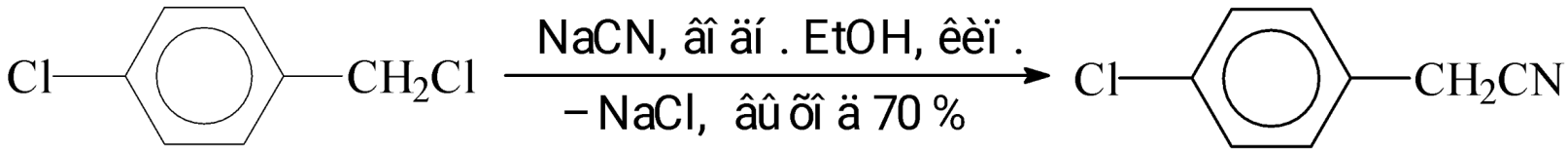
- Особенности реакций **неактивированных галогенаренов** с аммиаком и аминами (механизм, условия реакции, катализаторы)
- Особенности реакций **активированных галогенаренов** с аммиаком и аминами (механизм, условия реакции, катализаторы)

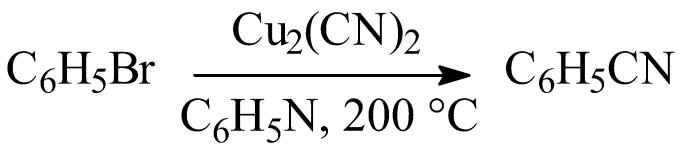
Замена атома галогена на цианогруппу

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

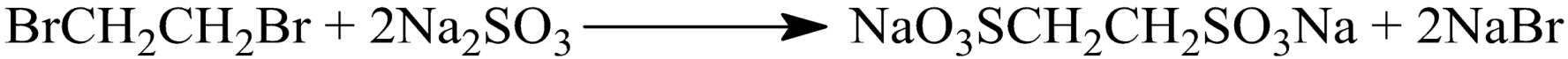
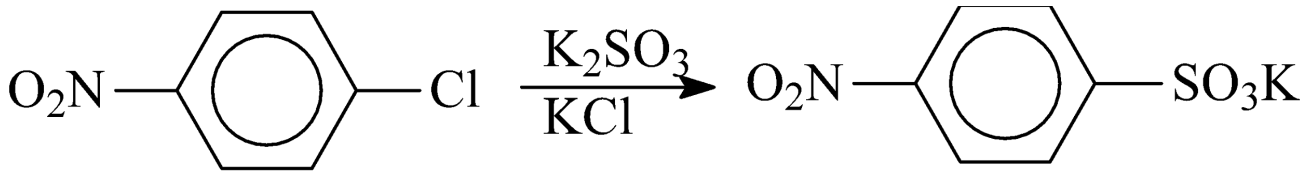


- Особенности реакции с алкил- и арилгалогенидами





Замена атома галогена на группу -SO_3Na

- ***Реагенты*** в реакции Штреккера - *сульфиты* калия и натрия
- ***Механизм*** реакции S_N2 или S_NAr,

поэтому в случае использования *первичных* алкилгалогенидов выходы сульфокислот составляют 70—90 %, *вторичных*— 20—25 %. *Третичные* алкилгалогениды превращаются в олефины.