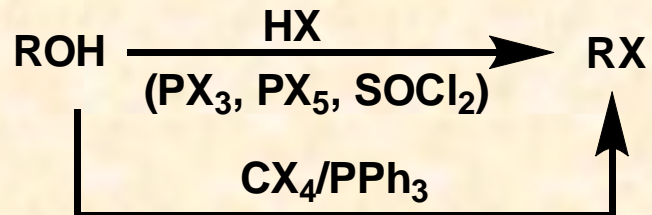
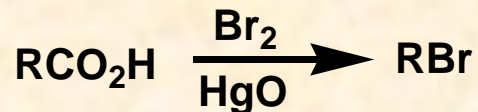
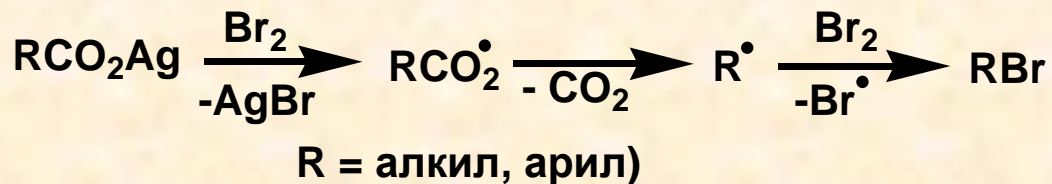


Алкилгалогениды

Методы получения

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

4. Реакция **Бородина-Хунсдиккера**

Реакции нуклеофильного замещения

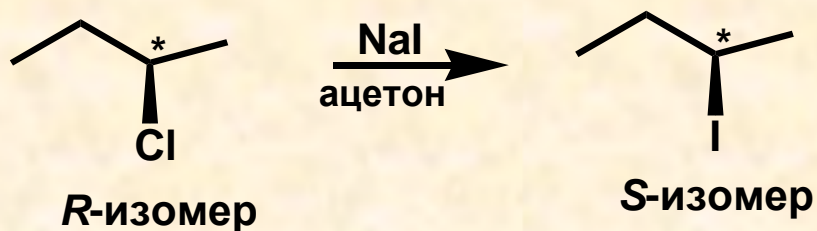
Бимолекулярное нуклеофильное замещение (S_N2)

Нуклеофил – молекула или частица, обладающая неподделенной парой электронов (основание Льюиса)



скорость реакции $V = k[RX][Nu^-]$

обращение конфигурации



Факторы, влияющие на скорость реакции

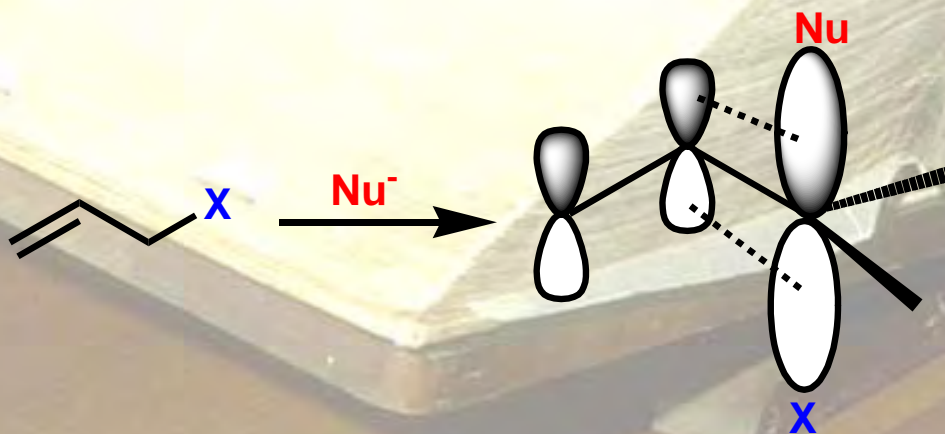
1. Строение скелета

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

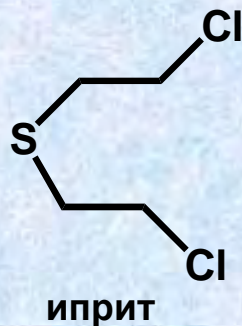
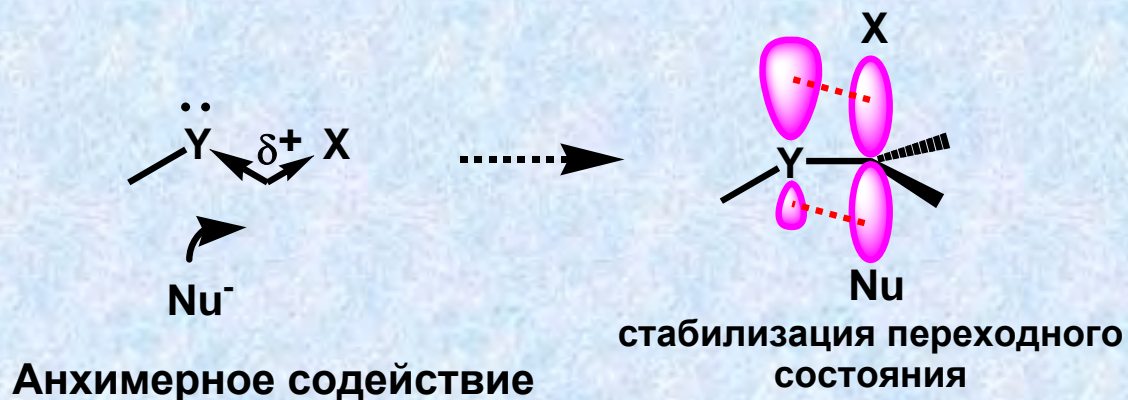


хотя алкилгалогенид и первичный, он малореакционноспособен (стерические затруднения у β -углеродного атома)

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.



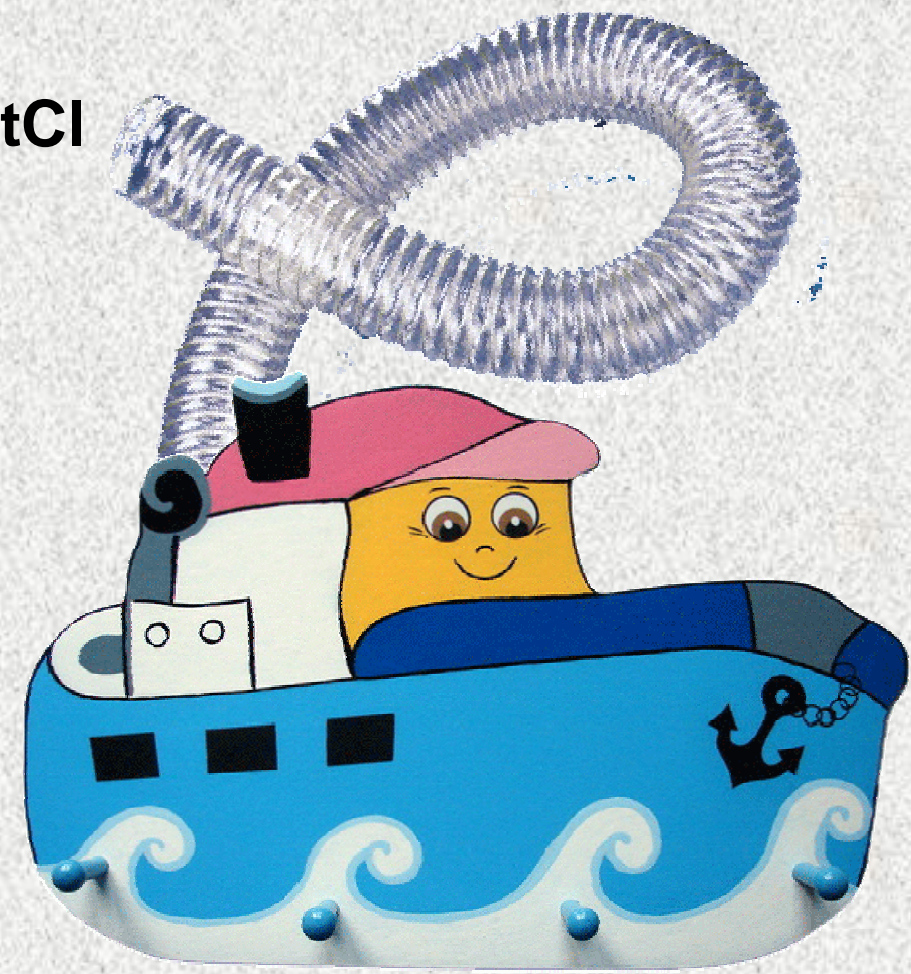
$RN(CH_2CH_2Cl)_2$
азотистые иприты
(цитостатики, ОВ)

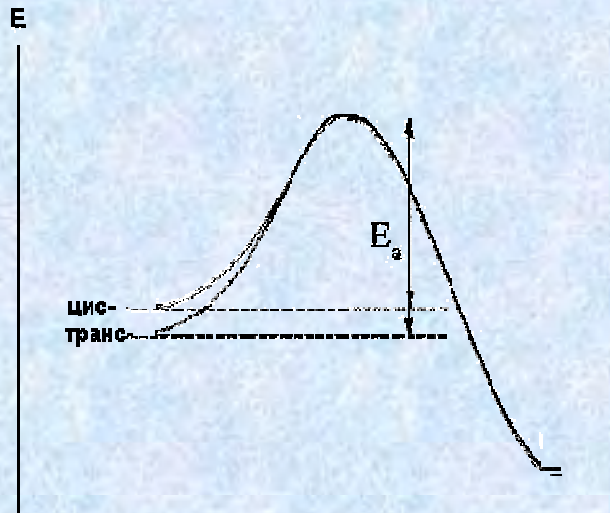
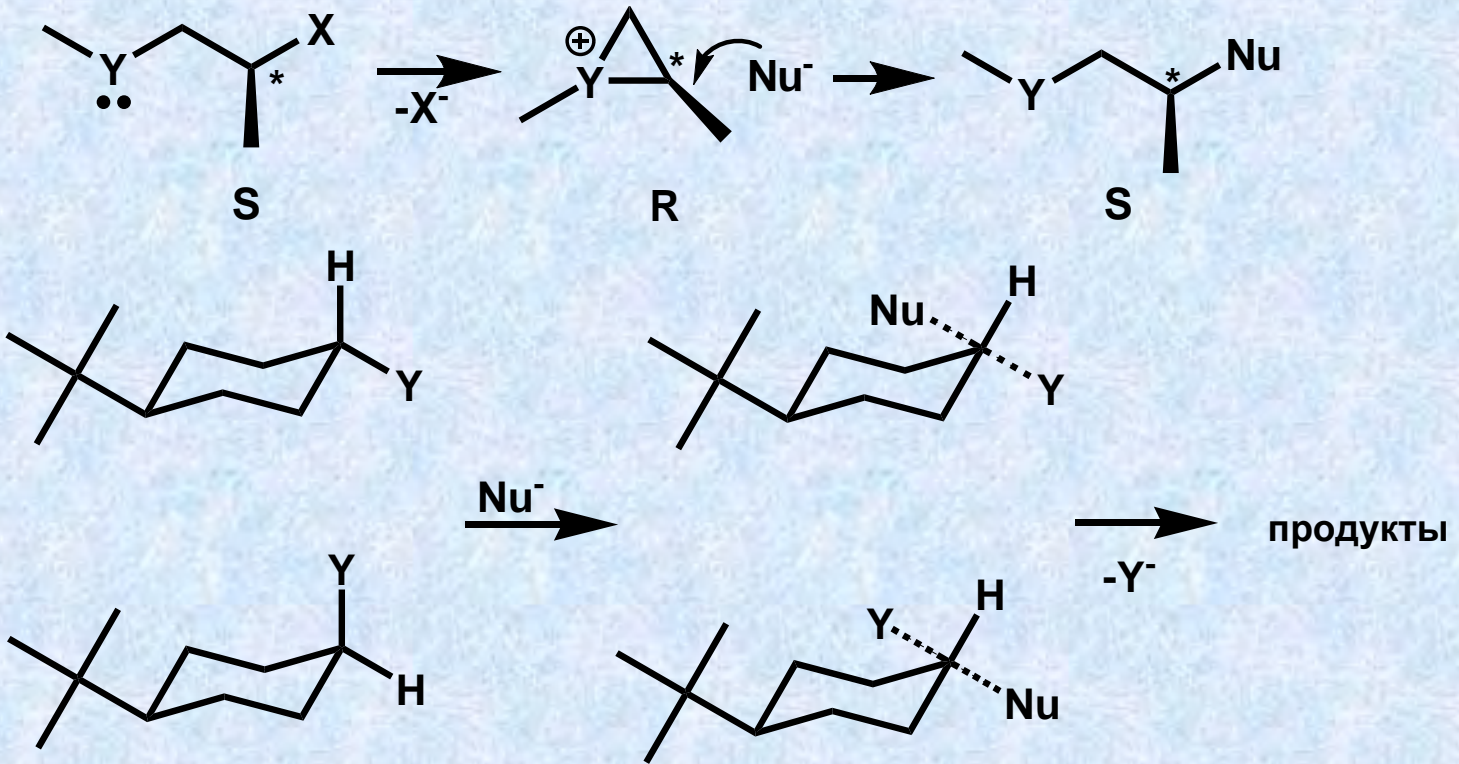


Дератизация сухогрузов

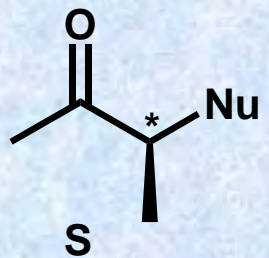
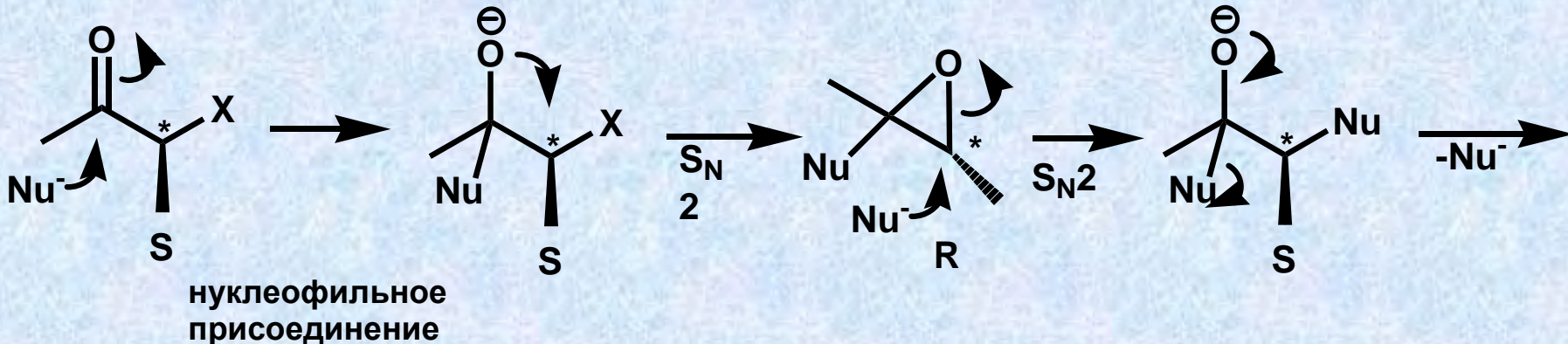


EtCl

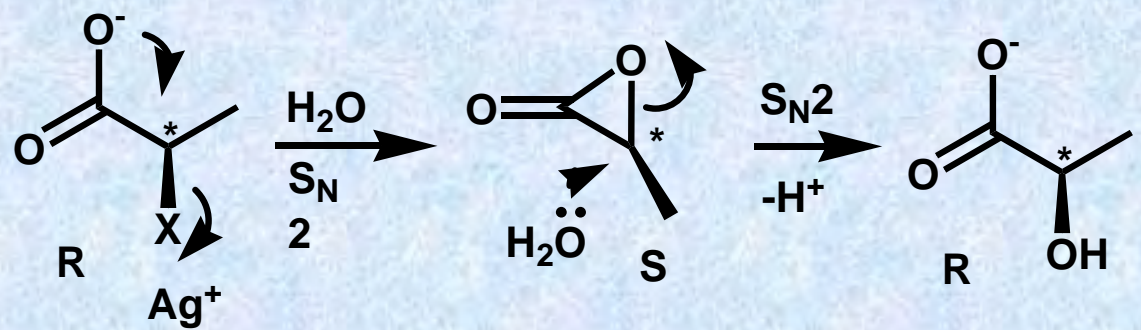




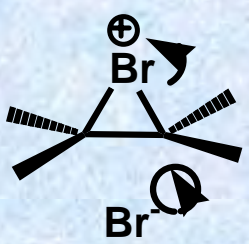
цис-изомер реагирует быстрее!



сохранение конфигурации асимметрического центра



сохранение конфигурации асимметрического центра

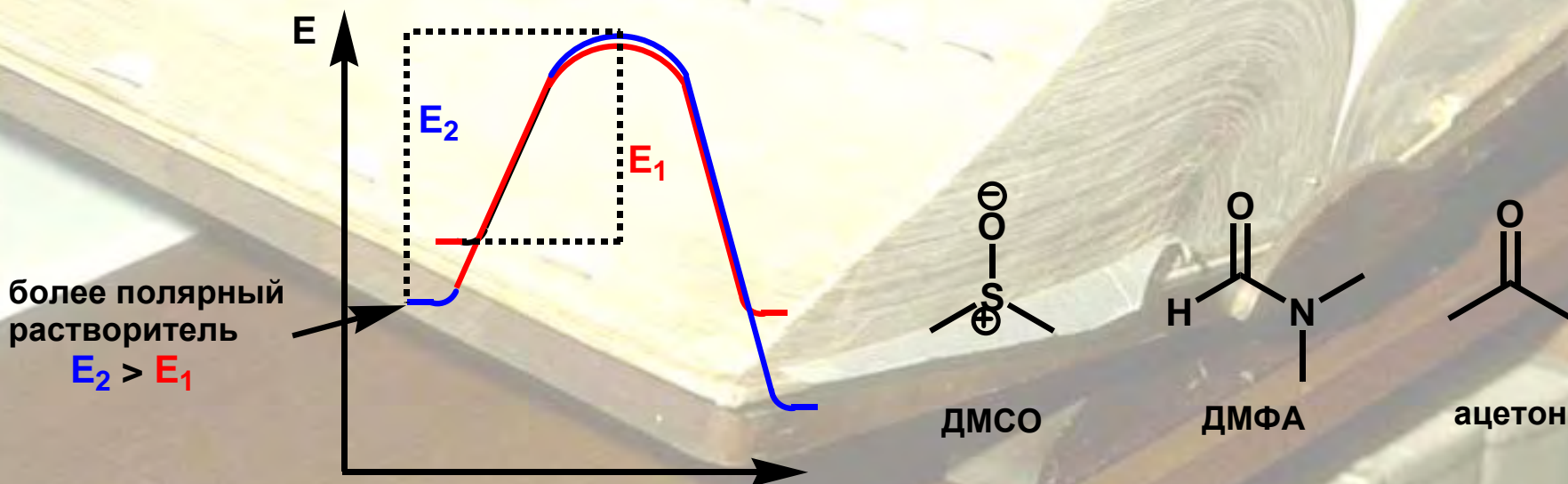


раскрытие бромнииевого катиона (электрофильное присоединение брома к алкенам) происходит по бимолекулярному механизму нуклеофильного замещения S_N2 !

2. Растворитель

а. Скорость реакции пропорциональна концентрациям реагентов (они должны растворяться в подходящем растворителе)

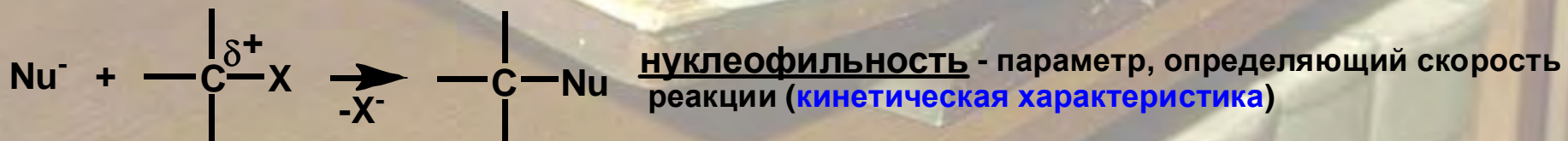
б. Полярные исходные (нуклеофил) и конечные продукты (уходящая группа) и малополярное переходное состояние – в полярных растворителях (особенно протонных) хорошо сольватируются исходные и конечные, но мало сольватировано переходное состояние, что повышает энергию активации и снижает скорость реакции





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^-

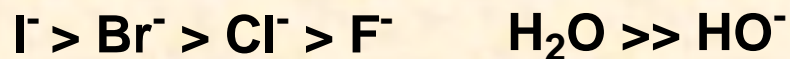
NH_3 более слабый нуклеофил, чем NH_2^-

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

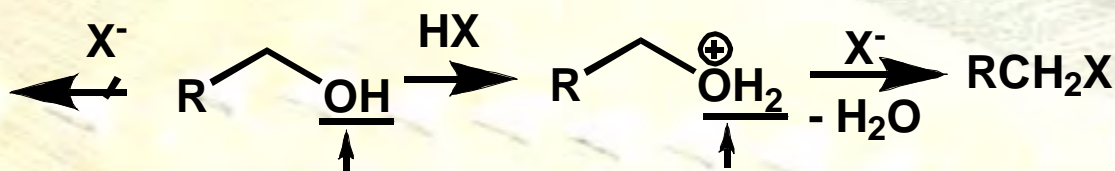
RO^- более слабый нуклеофил, чем RS^- , NH_3 - более слабый, чем PH_3

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.

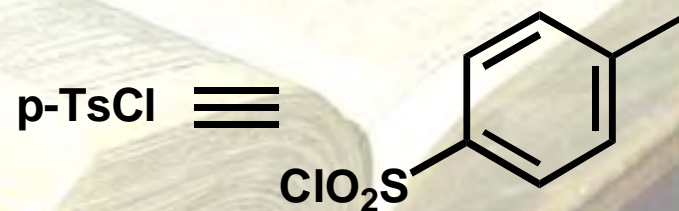


Превращение «плохой» уходящей группы в «хорошую»

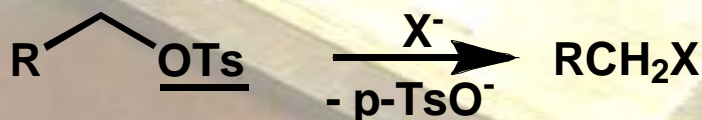
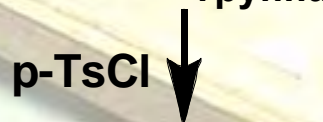


плохая
уходящая
группа

хорошая
уходящая
группа

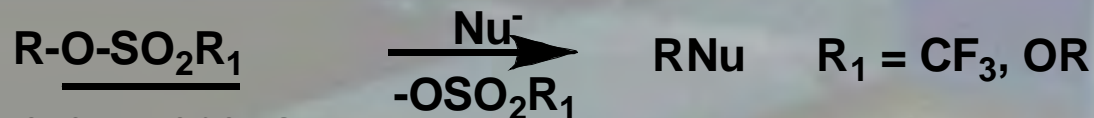


пара-толуолсульфохлорид
(хлористый тозил)



хорошая
уходящая
группа

p-TsO⁻ - аналог сульфат-аниона -
очень слабое основание

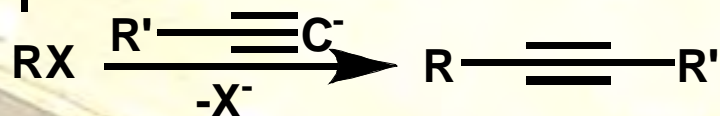


очень хорошая
уходящая группа

диметилсульфат - очень эффективный метилирующий реагент

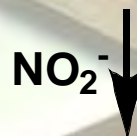


Некоторые синтезы с использованием $\text{S}_\text{N}2$ -замещения:



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

растворитель апротонный диполярный - жидкий аммиак



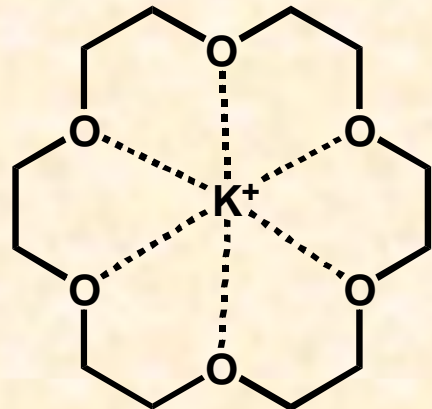
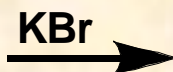
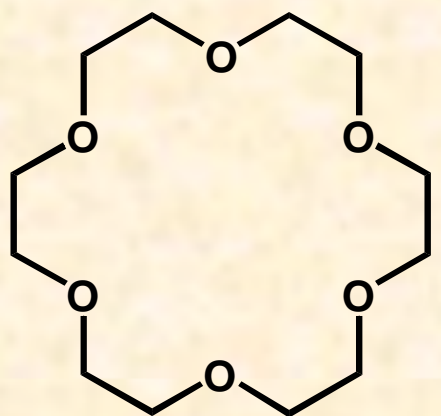
нитрит

нитросоединение
(в ДМФА, ДМСО -
основной продукт)



$RCl \xrightarrow{KBr} / \rightarrow$ реакция практически не происходит - нуклеофил не растворим!

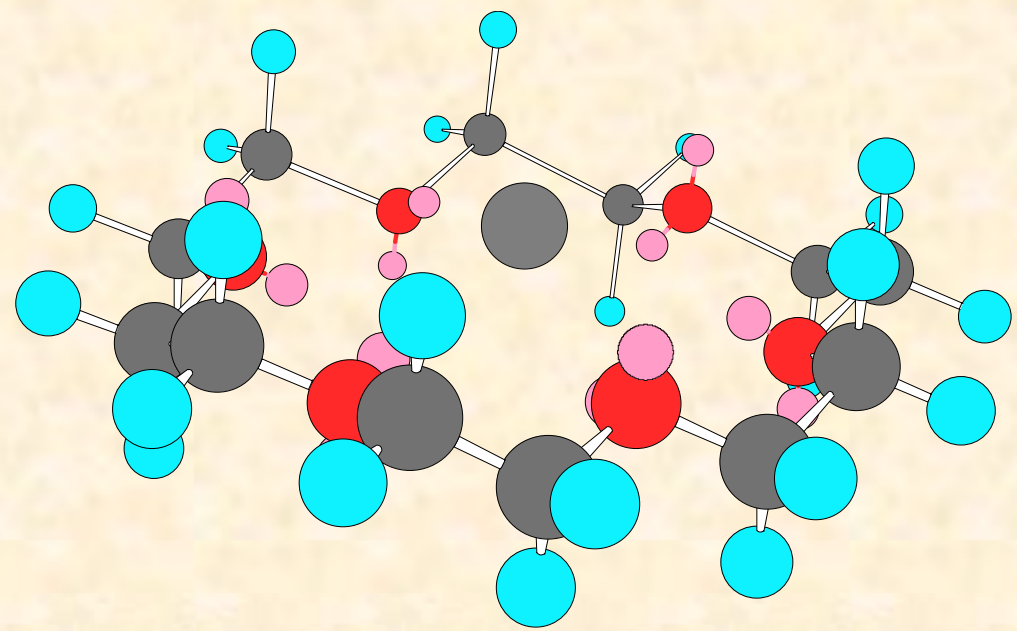
$RCl \xrightarrow[\text{ацетон, 18-краун-6 эфир}]{KBr} RBr$



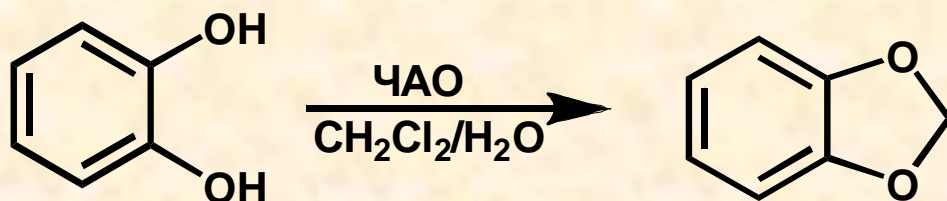
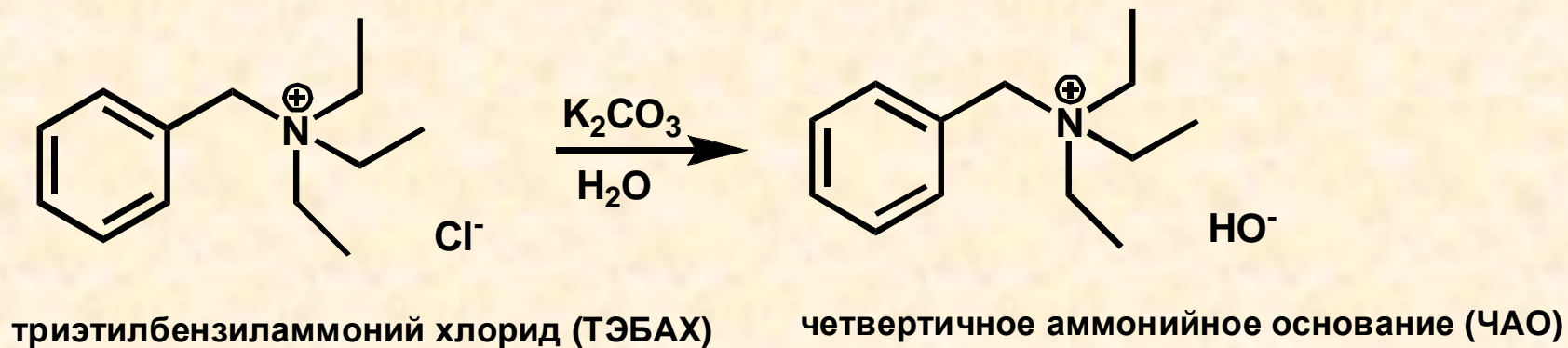
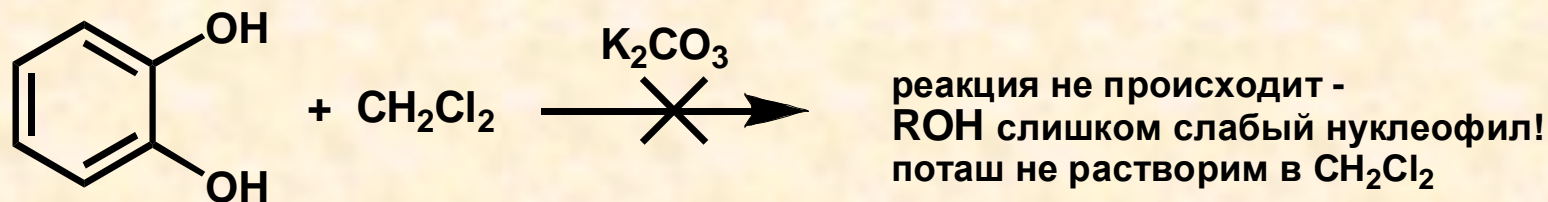
растворимый комплекс, в котором катион эффективно сольватирован, а анион (нуклеофил) - нет.

Br^-

18-краун-6 эфир



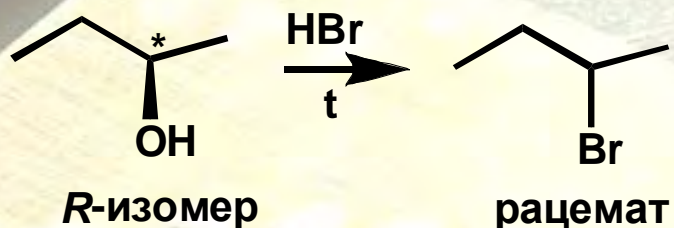
Катализаторы межфазного переноса



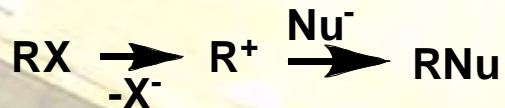
Мономолекулярное нуклеофильное замещение S_N1



рацемизация



Механизм реакции:



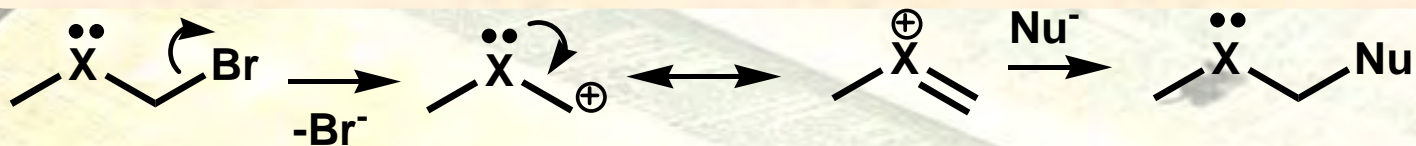
Факторы, влияющие на скорость реакции

1. Строение скелета

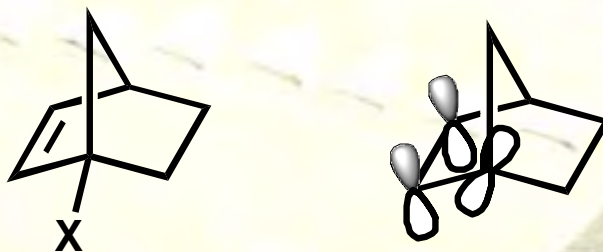
Скорость реакции определяется устойчивостью карбокатиона и изменяется в следующем ряду: третичные > вторичные. Первичные алкилгалогениды в реакцию по этому механизму не вступают (первичные карбокатионы неустойчивы).

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

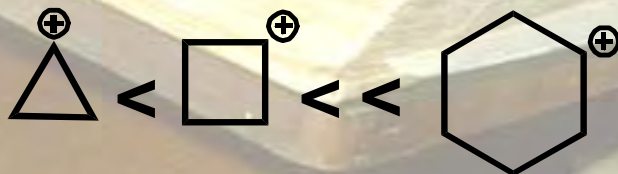
Субстраты, содержащие гетероатомный заместитель у атома углерода, связанного с уходящей группой, обладают высокой активностью (резонансно-стабилизированный катион)



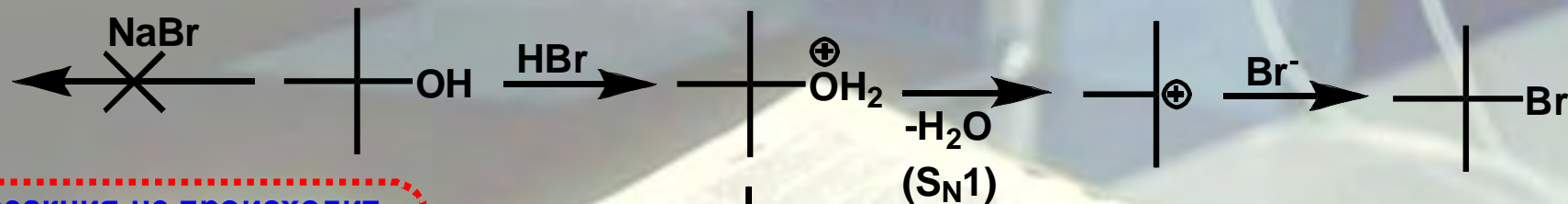
Учет пространственного строения молекулы



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



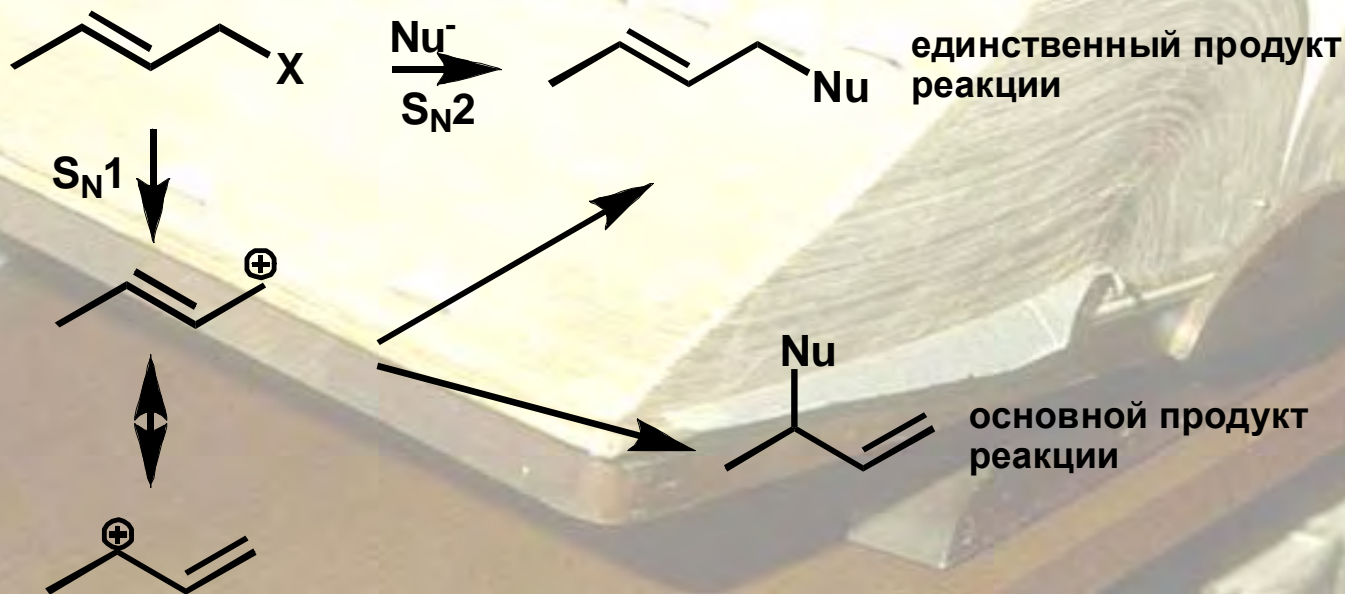
Устойчивость циклических катионов (валентный угол в sp^2 -гибридном атоме углерода - 120°):



реакция не происходит по $\text{S}_{\text{N}}2$ - третичный атом углерода
по $\text{S}_{\text{N}}1$ - плохая уходящая группа

реакция не происходит по $\text{S}_{\text{N}}2$ - третичный атом углерода

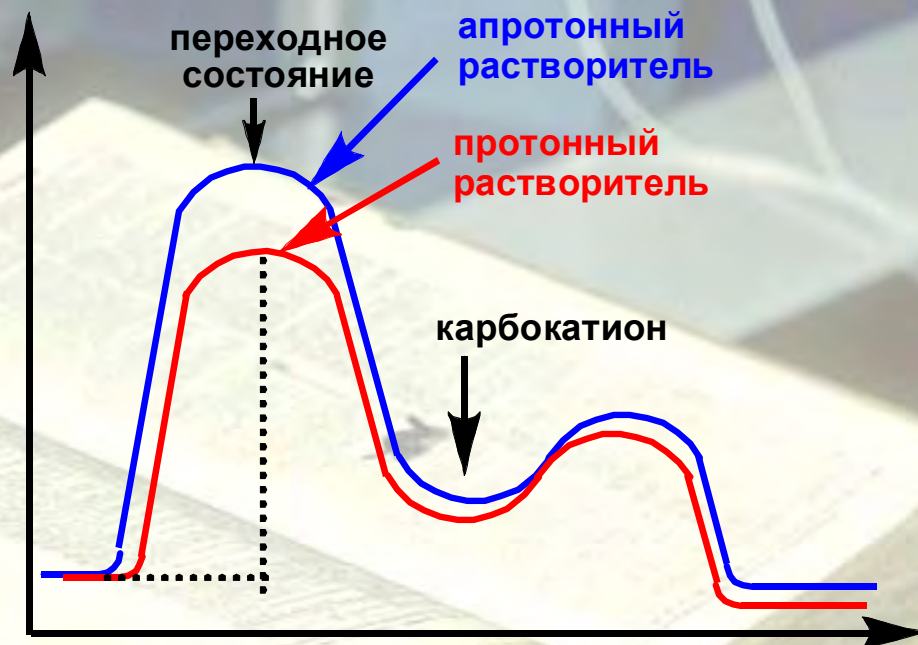
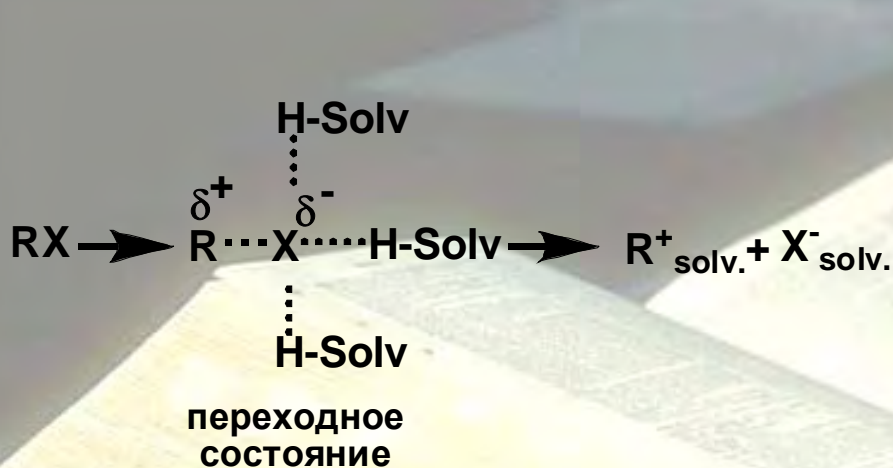
Образование карбокатиона – возможность перегруппировок!





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.

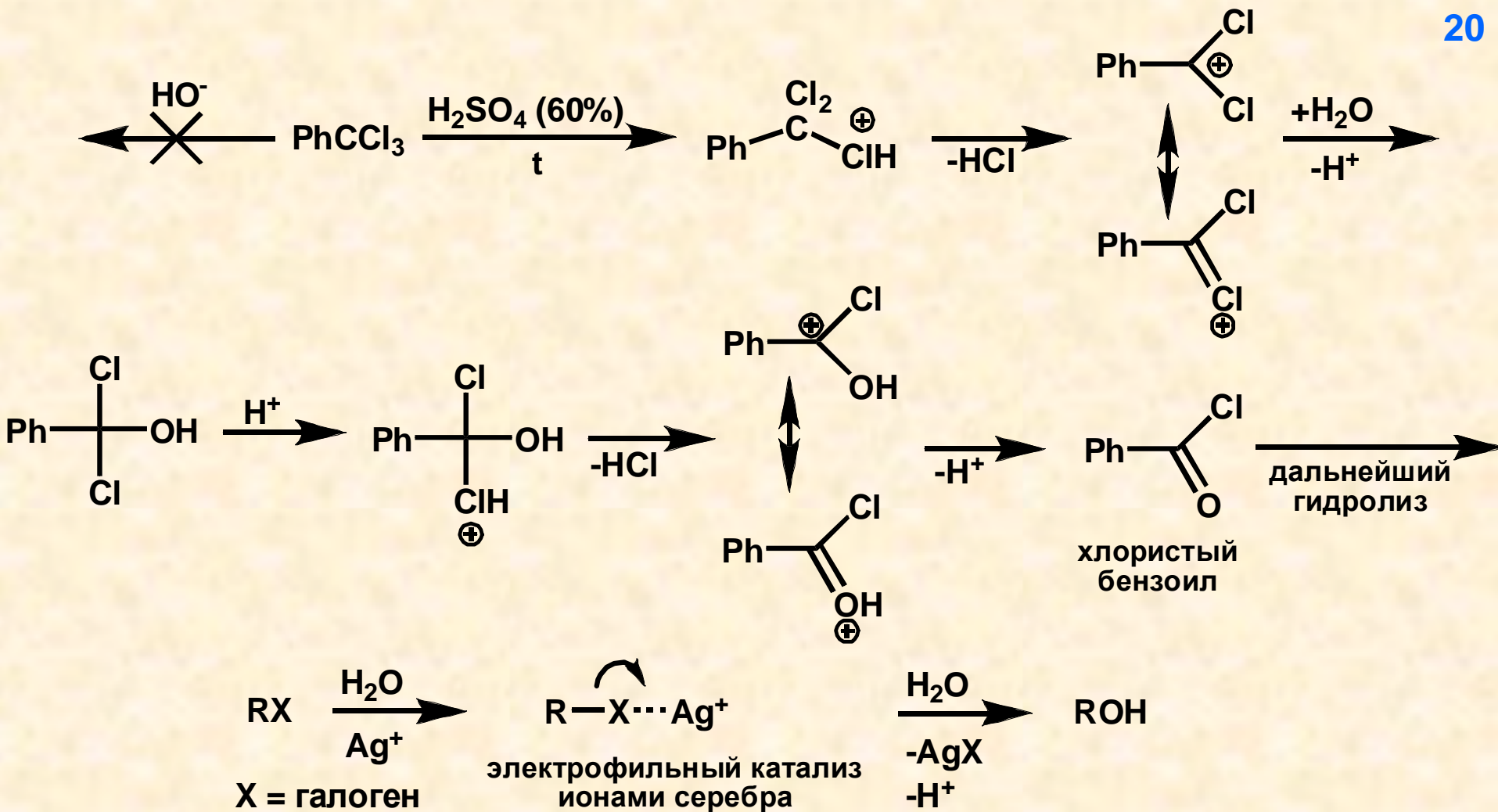


3. Природа уходящей группы имеет значение, так как связь с ней рвется на лимитирующей стадии. Чем ниже основность, тем лучше уходящая группа.

Протонирование гидроксильной группы – электрофильный катализ замещения по S_N1 (переход от основного гидроксид-аниона к малоосновной воде)

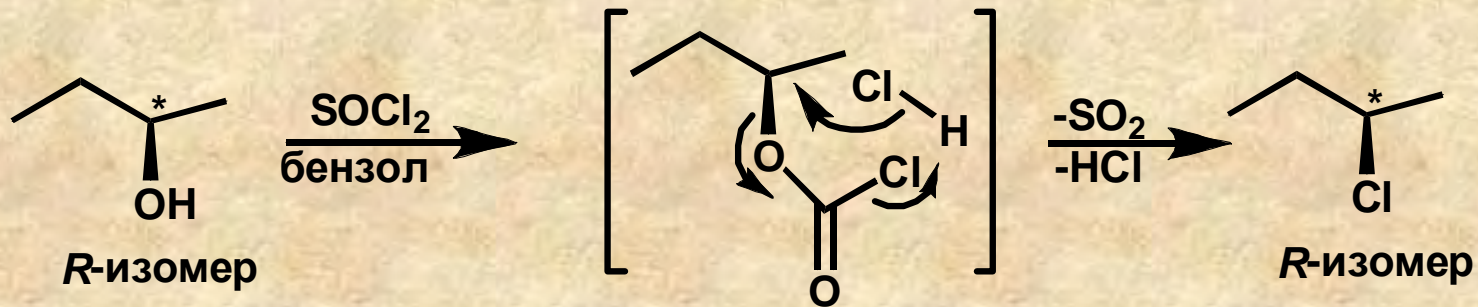
$PhCH_2Cl$ - активен и по S_N1 и S_N2

$PhCHCl_2$ - менее активен по S_N2 (стерические препятствия) и по S_N1



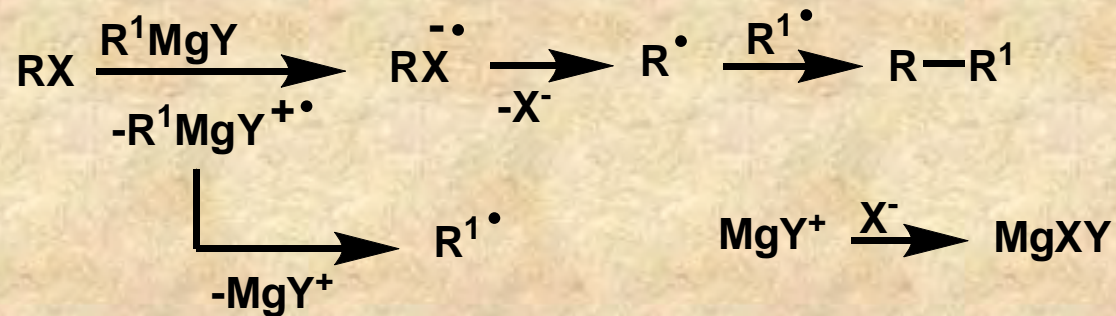
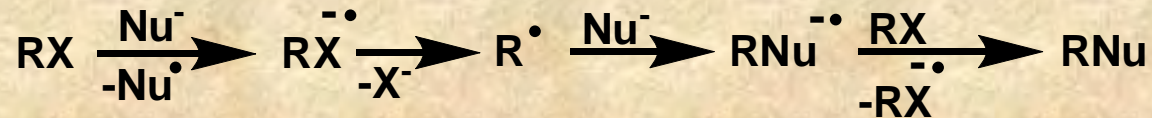
4. Природа нуклеофила значения не имеет – взаимодействие его с карбокатионом происходит на нелимитирующей стадии.

Механизм S_Ni



реакция происходит в "клетке" растворителя (бензола) с сохранением конфигурации асимметрического центра. В случае использования в качестве избытка SOCl₂, происходит частичная рацемизация

Ион-радикальный механизм замещения

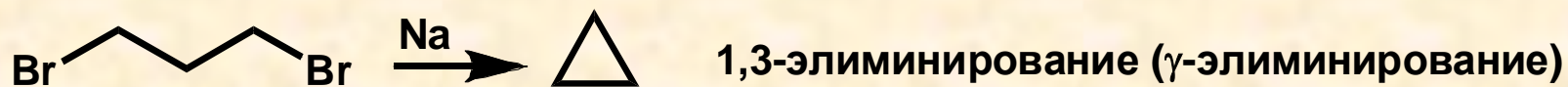
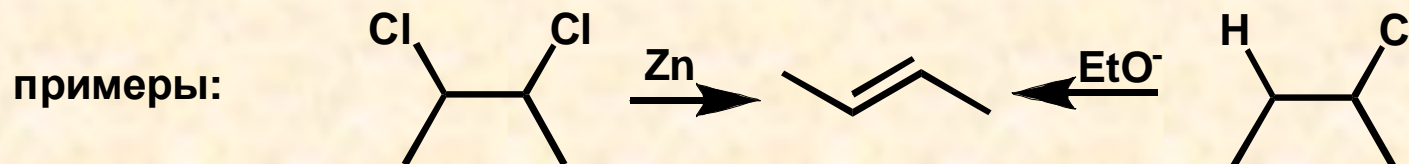
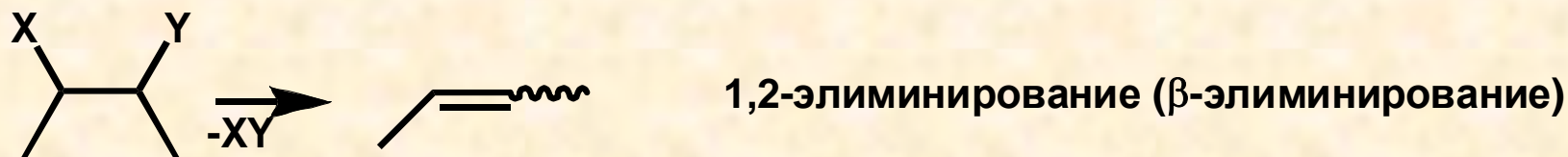
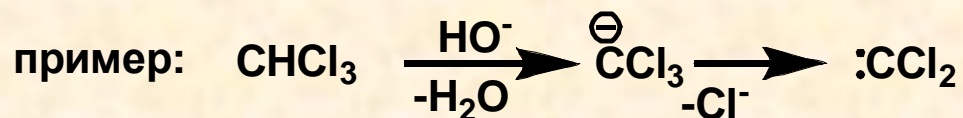


Реакции элиминирования

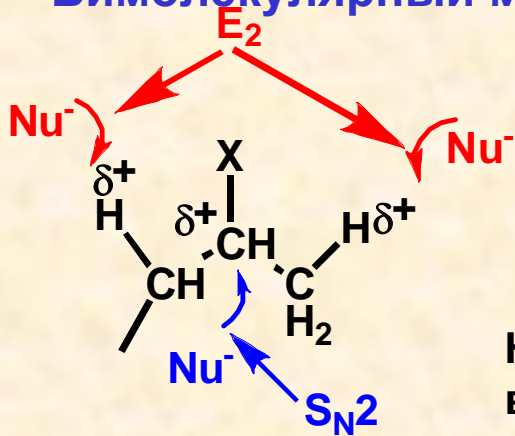
Топология



карбен



Бимолекулярный механизм β -элиминирования E_2

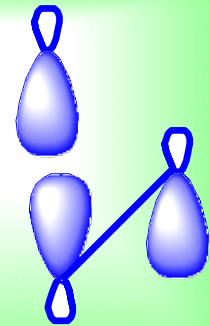
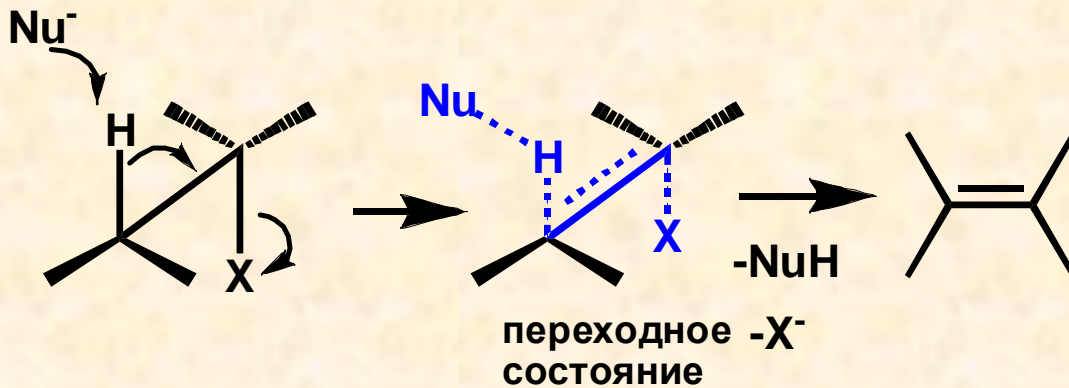


возможные направления атаки

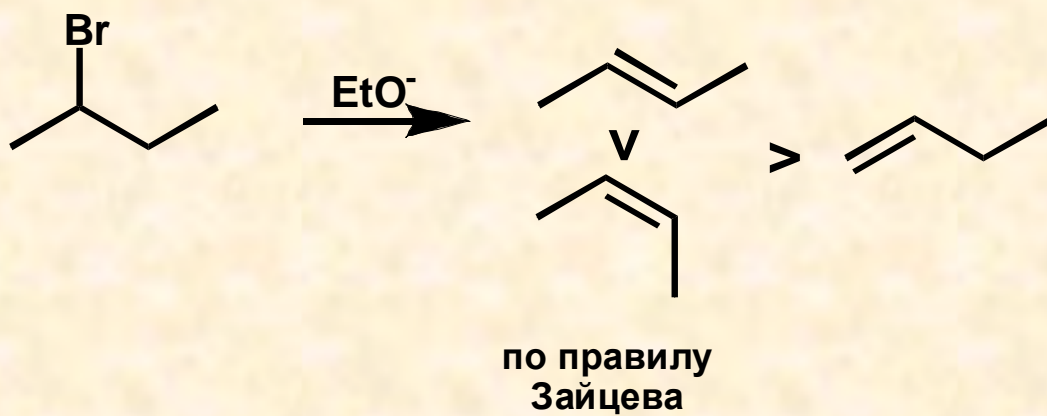
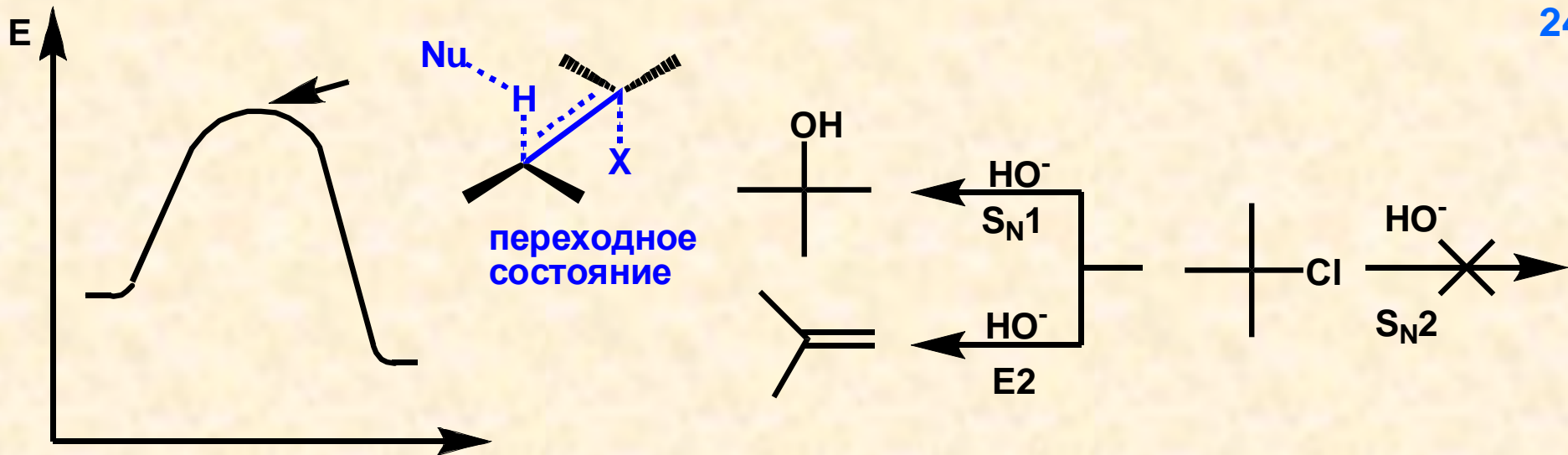
Направление атаки управляется основностью нуклеофила – высокая основность благоприятствует элиминированию

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

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

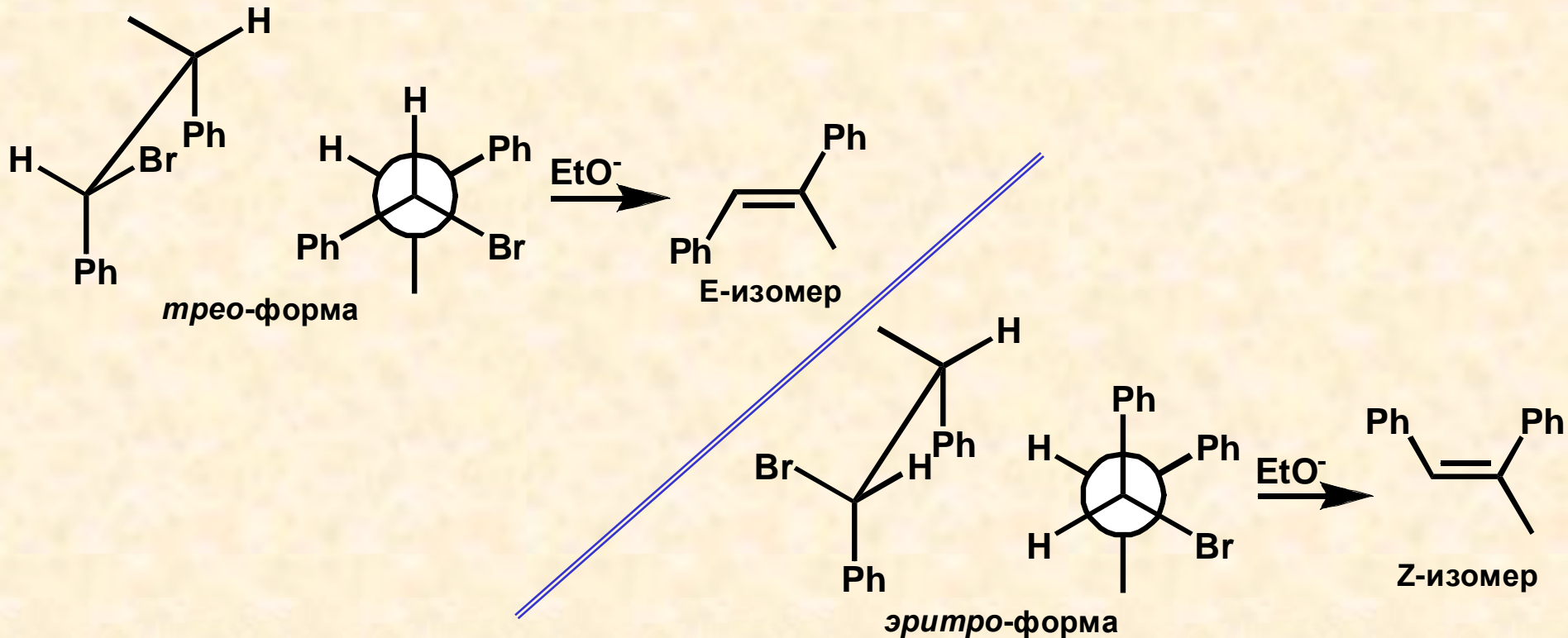
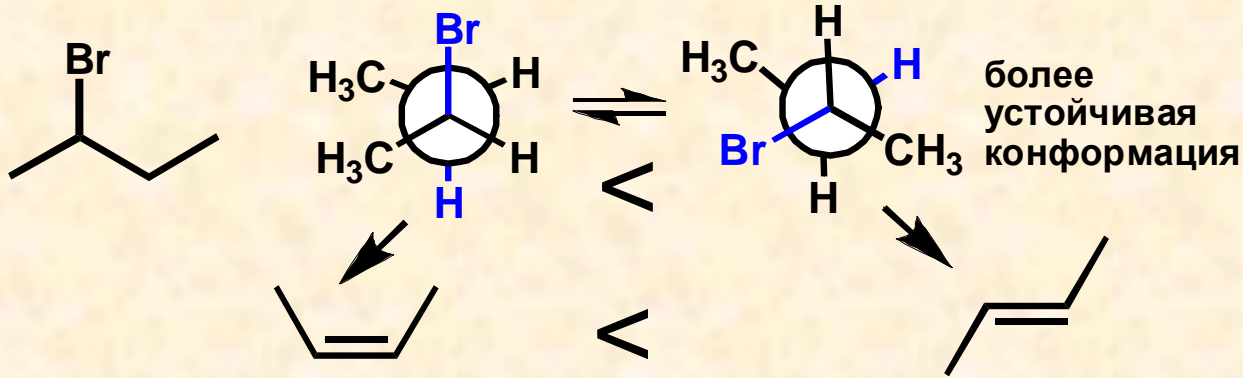


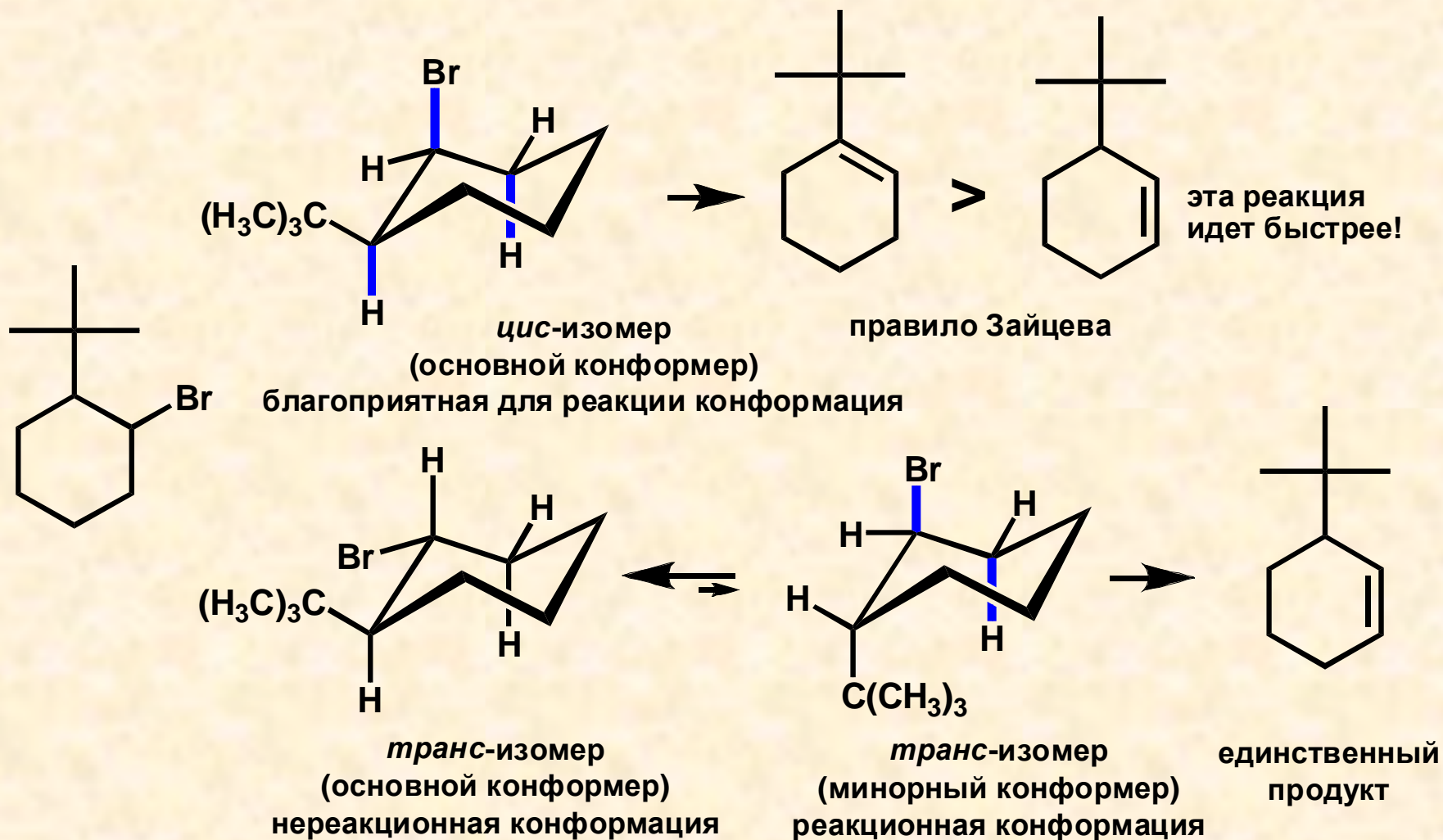
орбитальный контроль реакции



Конформационный анализ позволяет определить основное направление реакции:

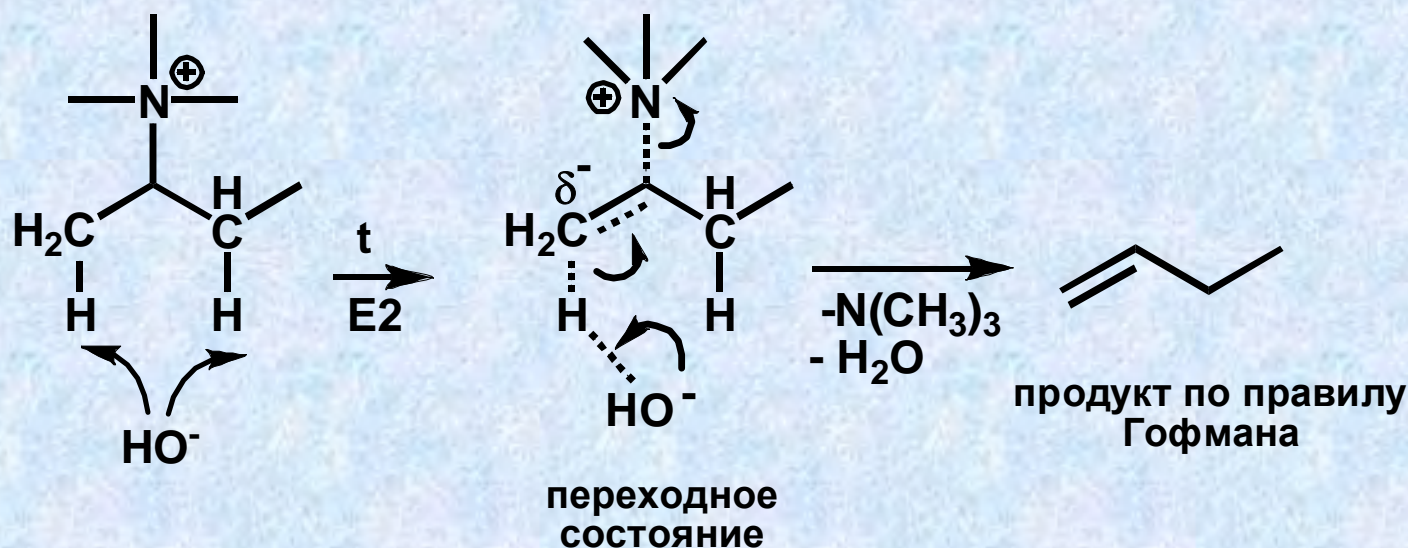
конформации, в которых может происходить реакция



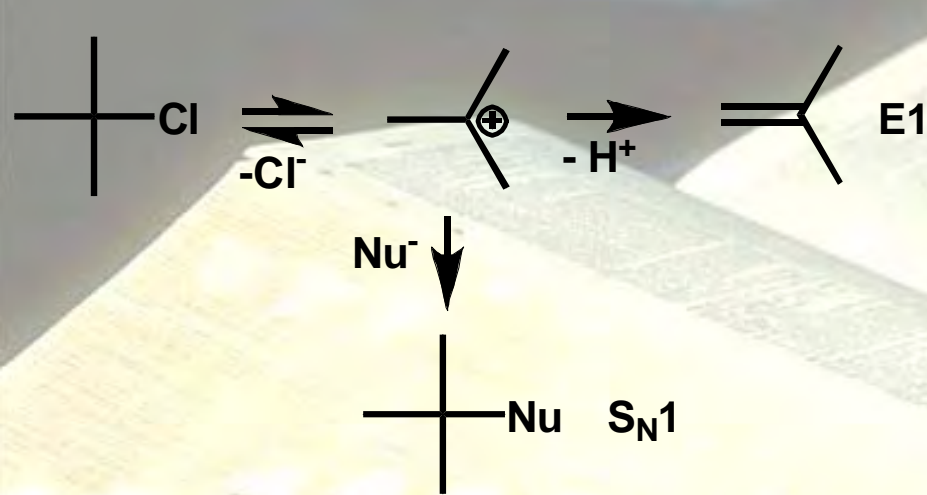


Реакция Гофмана (элиминирование)

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.



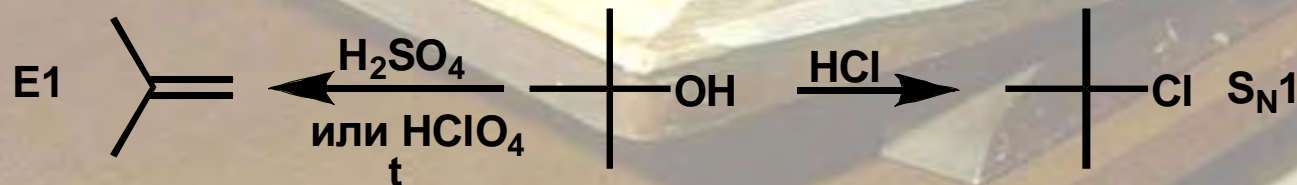
Мономолекулярный механизм элиминирования E1



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



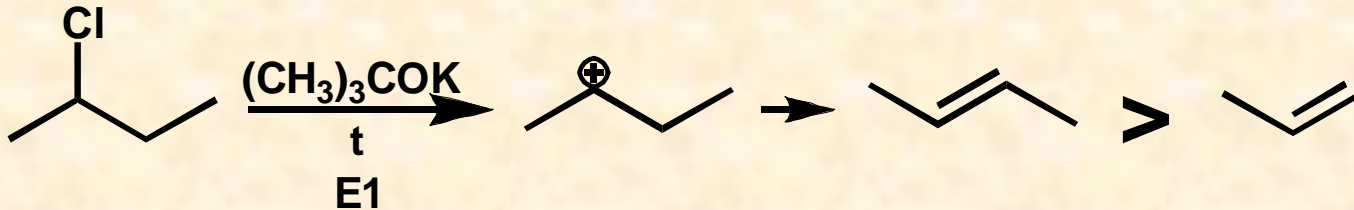
Для реализации этого механизма необходима устойчивость образующегося карбокатиона, требуется хорошая уходящая группа, реакции способствует повышенная температура, и нужна малонуклеофильная среда (конкуренция с мономолекулярным S_N1 замещением)



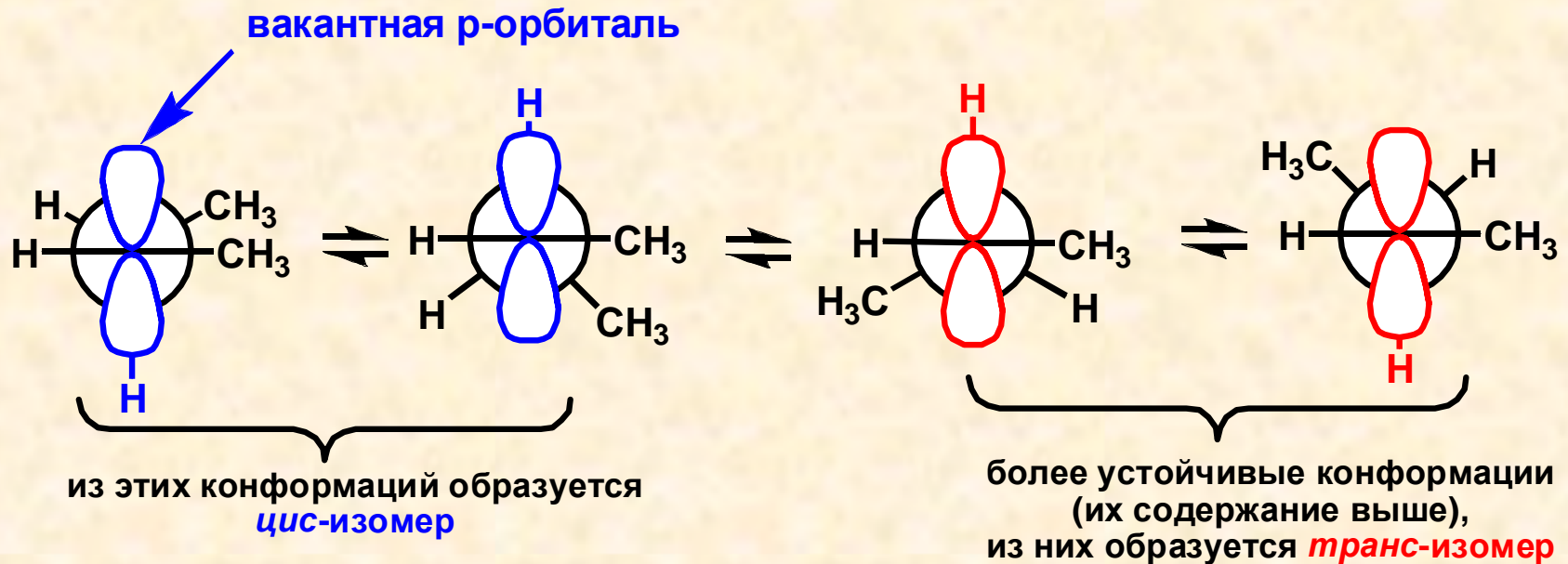
Cl⁻ - сильный нуклеофил, HSO₄⁻ - слабый

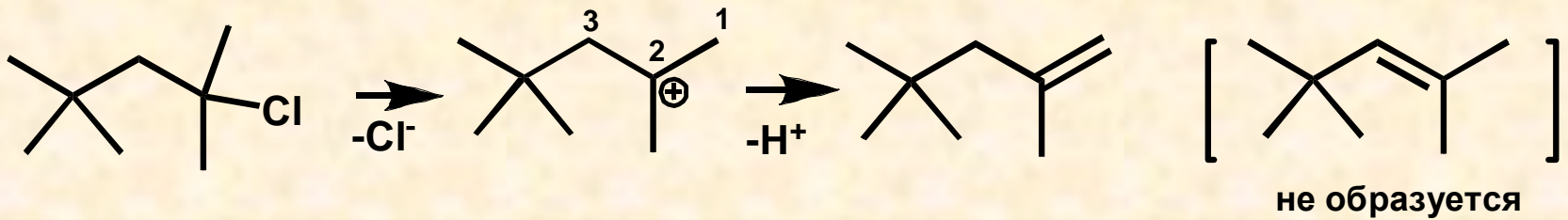
Образование карбокатиона означает возможность перегруппировок!

Стереохимия процесса (конформационный анализ):



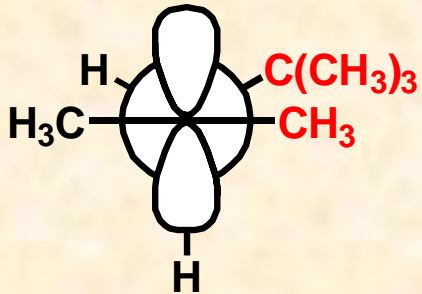
конформации, в которых может происходить отщепление протона
(связь C-H должна быть параллельна вакантной орбитали)



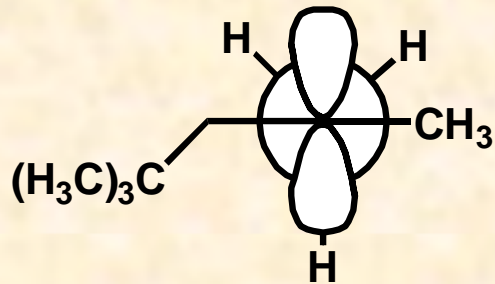


Связь C2-C3

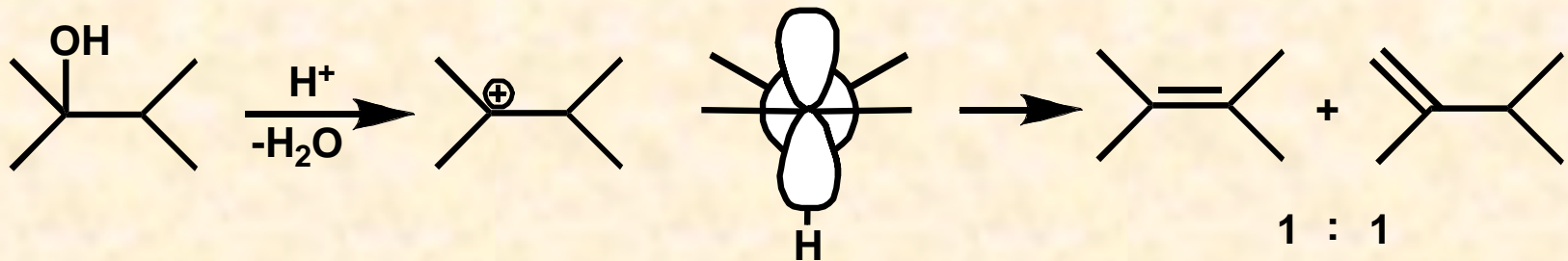
Связь C2-C1



очень неустойчивая
конформация



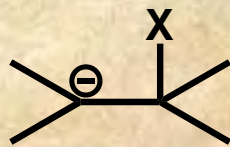
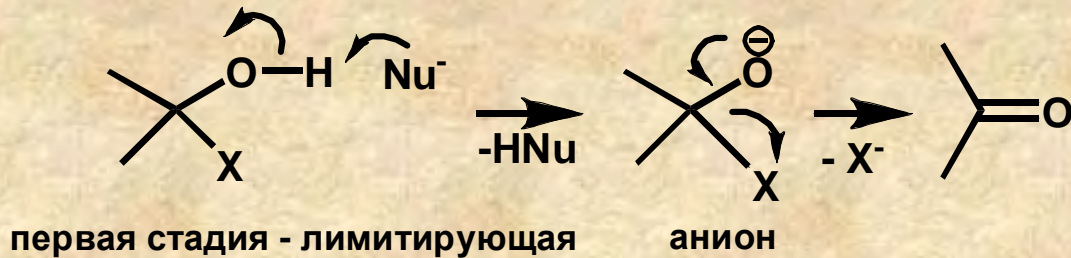
устойчивая конформация
(образуется менее замещенный
алкен)



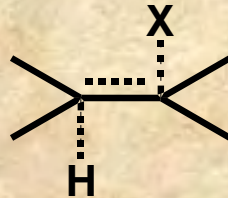
неустойчивая конформация,
необходимая для образования
более замещенного алкена

Механизм E1cb

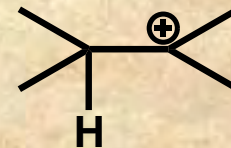
Первая стадия – отрыв протона. Обычно происходит в случае, когда протон присоединен к гетероатому.



E1cb



E2



E1

Реакция элиминирования может следовать не строго одному механизму, а в большей или меньшей степени ему соответствовать.

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

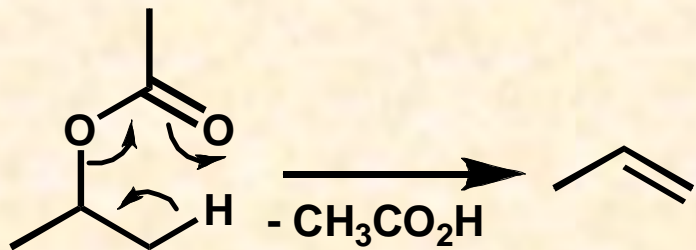
Увеличение полярности растворителя в большей степени ускоряет реакцию Замещения по типу S_N2 по сравнению с E2

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

Замещение у β-углеродного атома способствует элиминированию за счет замещения

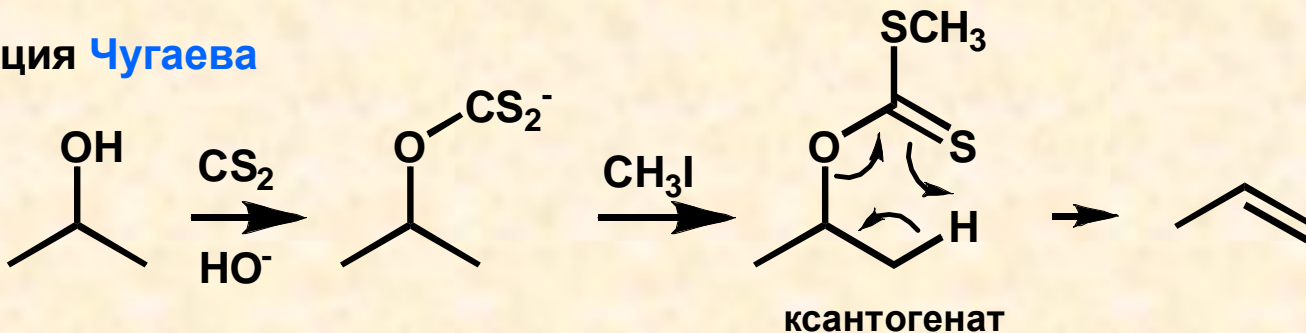
Пиролиз ацетатов

Син-элиминирование



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

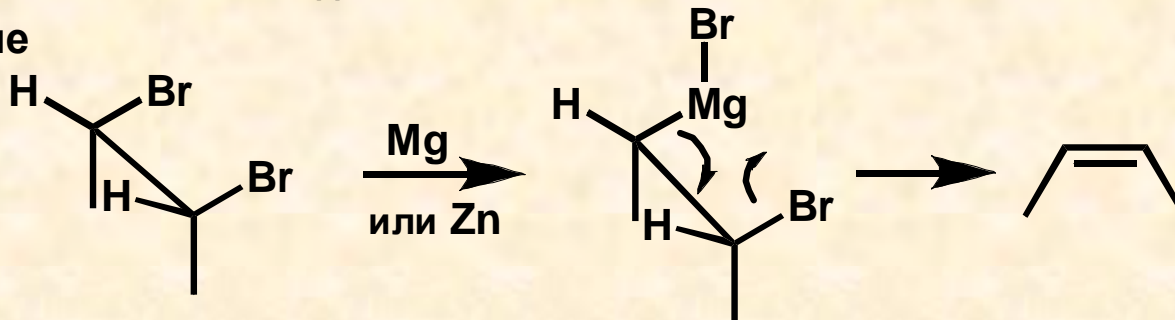
Реакция Чугаева



Элиминирование по Коупу



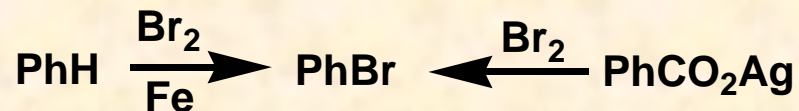
Дегалоидирование



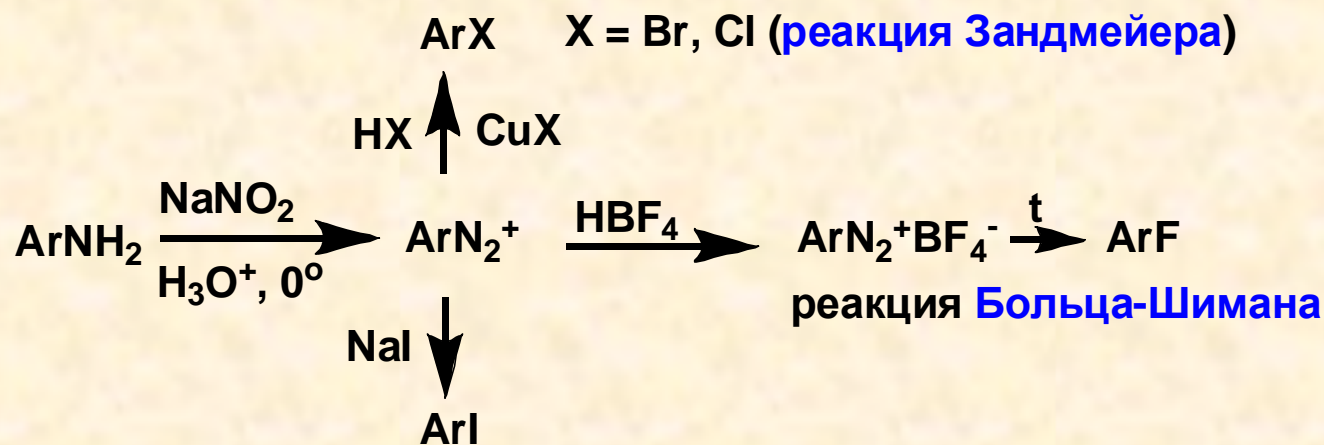
Арилгалогениды

Методы получения

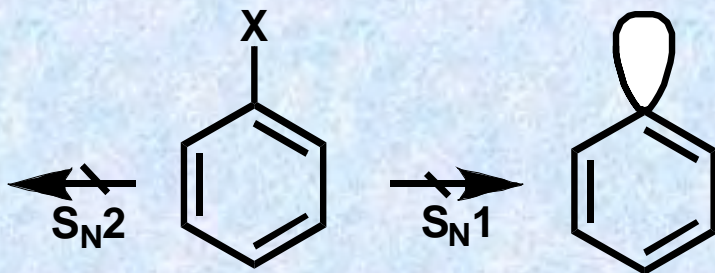
1. Ароматическое электрофильное замещение
2. Реакция **Бородина-Хундиккера**



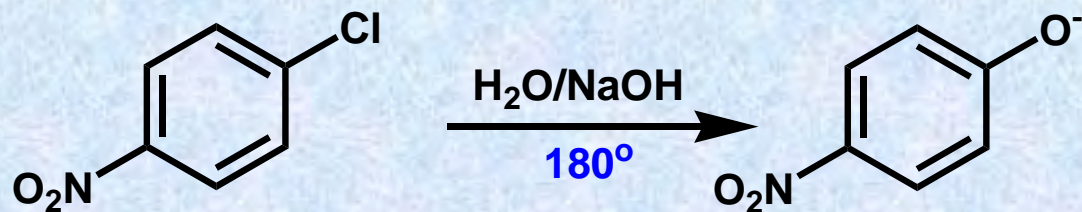
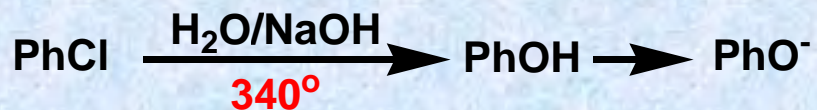
3. Превращение солей диазония

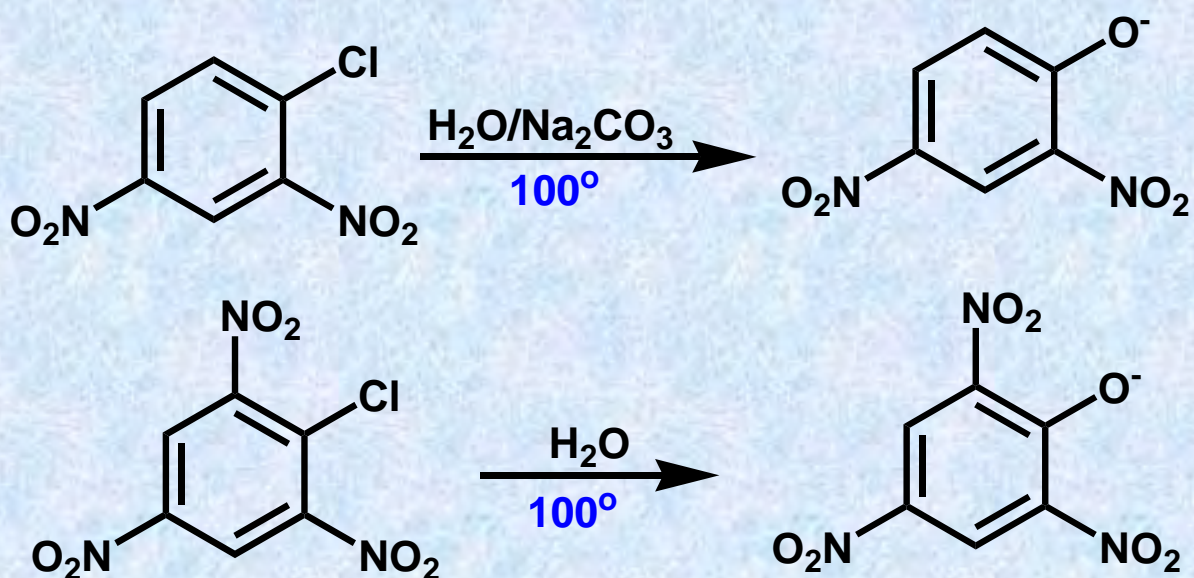


Нуклеофильное замещение



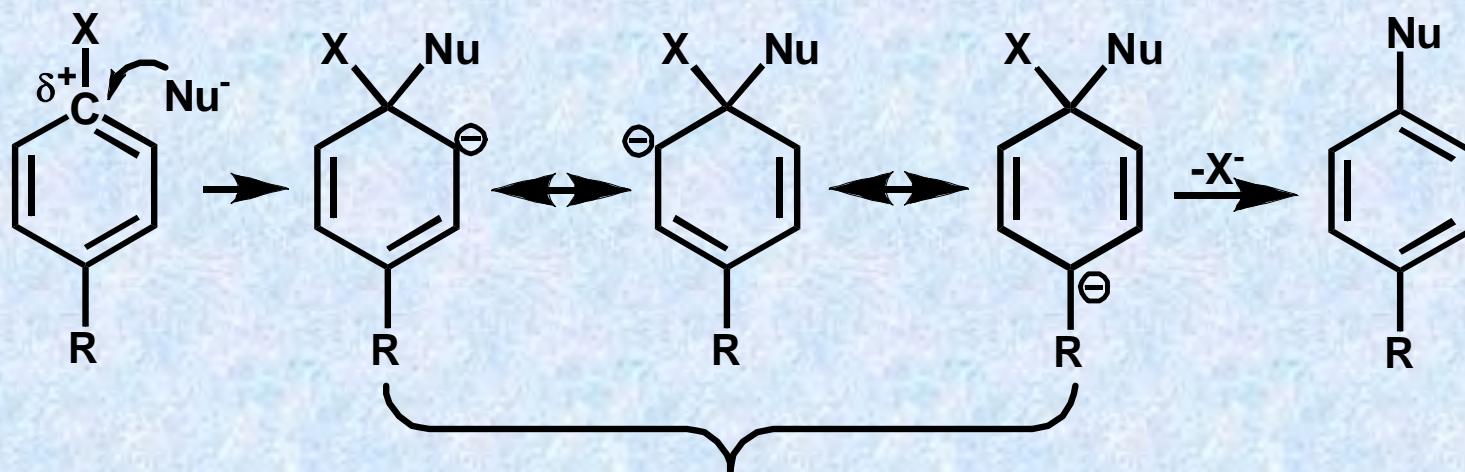
S_N2 - невозможно (стереоэлектронный контроль),
 S_N1 - невозможно (неустойчивый фенильный катион,
 вакантная sp^2 -гибридная орбиталь)



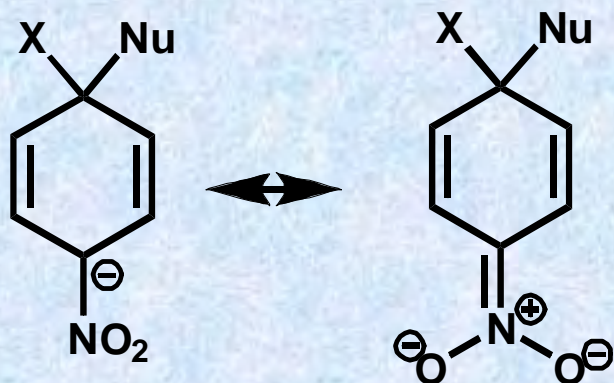


Механизм реакции:

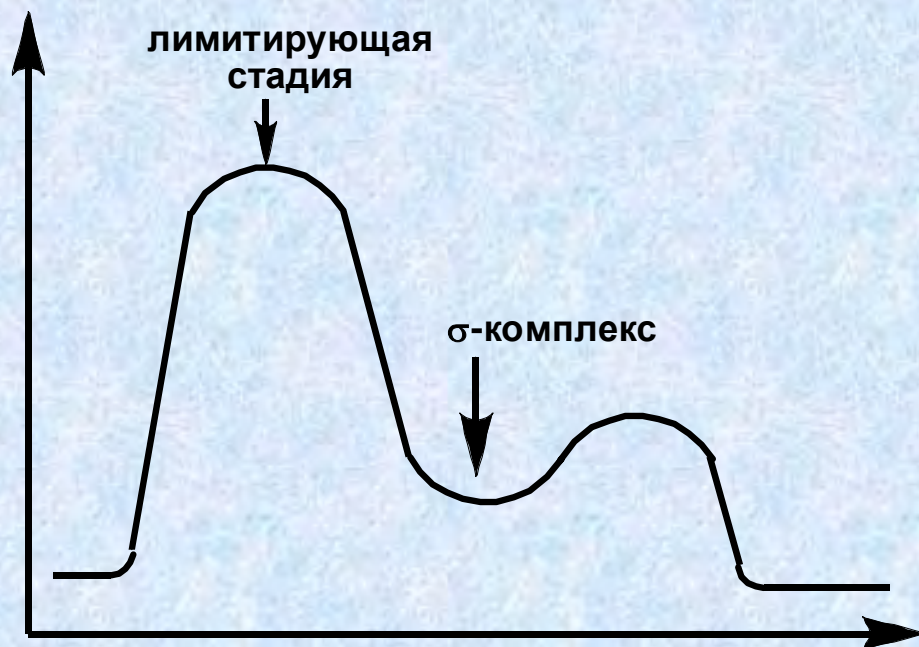
Ароматическое нуклеофильное замещение S_NAr



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

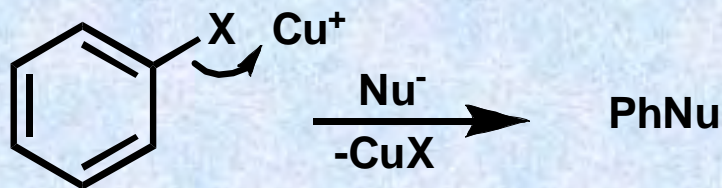


резонансная стабилизация
σ-комплекса нитрогруппой (-M-эффект)

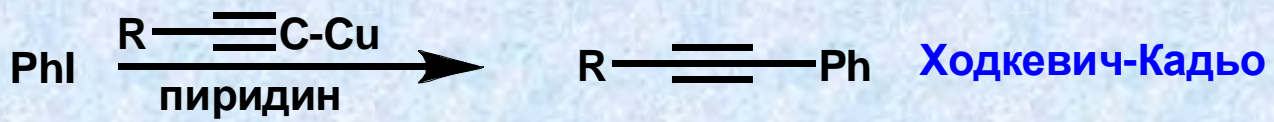
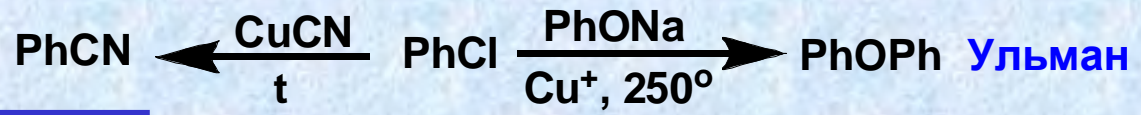
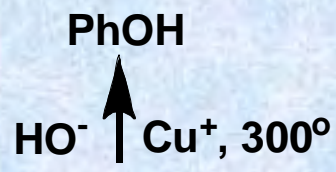


как правито, лимитирующая стадия - образование σ-комплекса

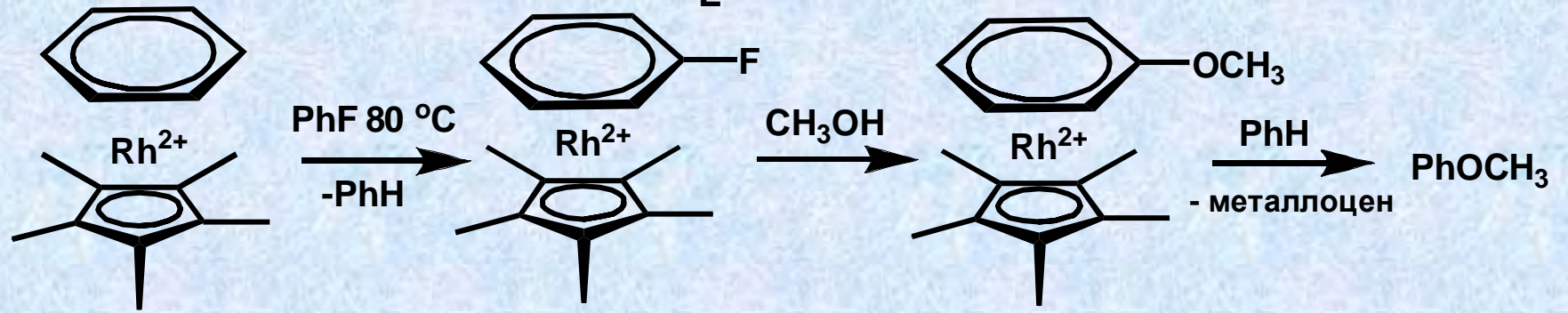
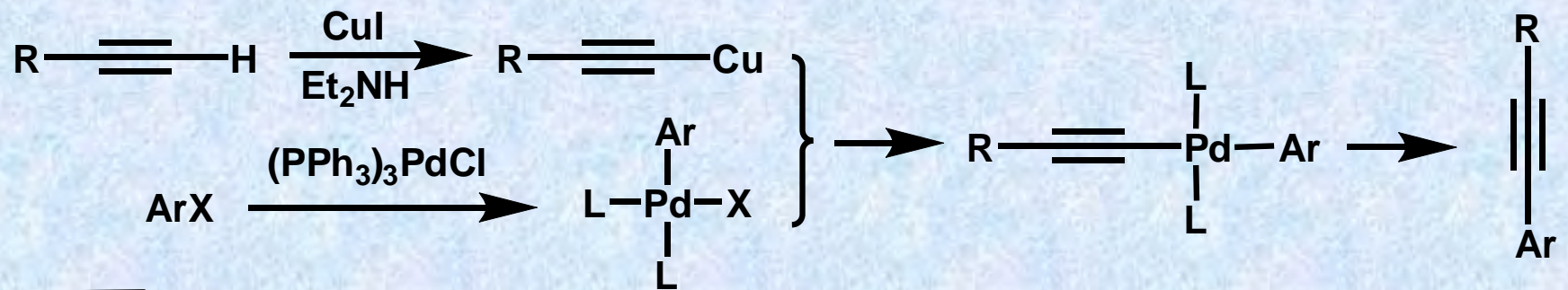
Следовательно, ряд активности арилгалогенидов:
PhF > PhCl > PhBr > PhI (индуктивный заряд галогена
увеличивает $\delta+$ на соседнем атоме углерода!)



реакция катализируется солями меди, и в этом случае
реакционная способность меняется в следующем ряду:
I >> Br > Cl > F

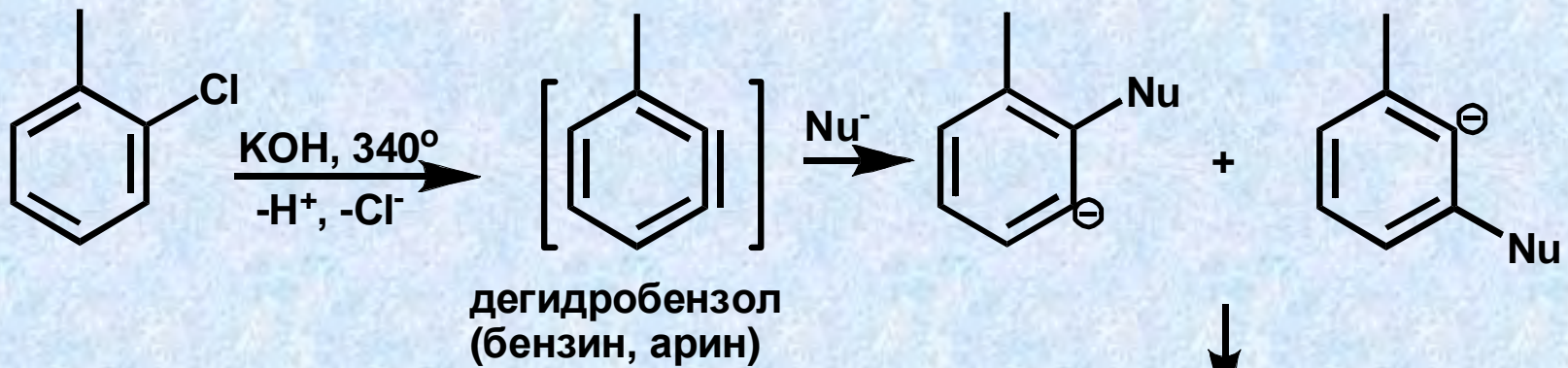
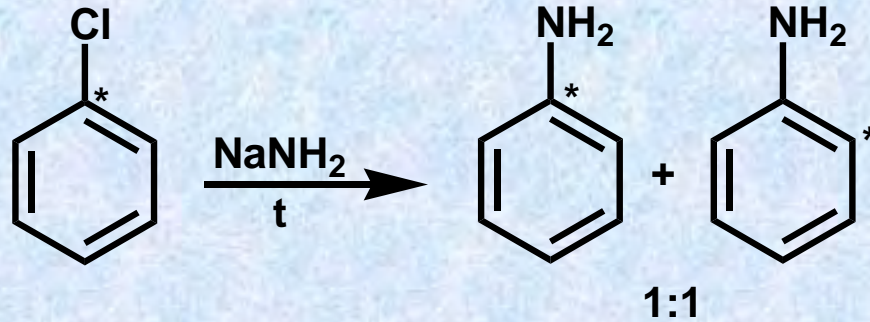


Сочетание Соногаширы

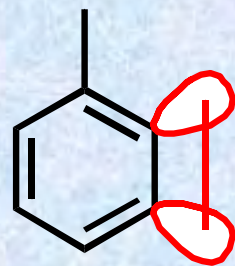


металлоцен

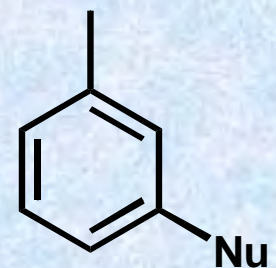
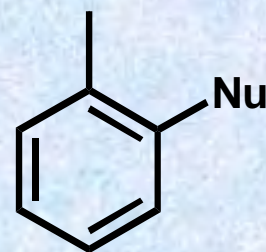
Аринный механизм (отщепление - присоединение)

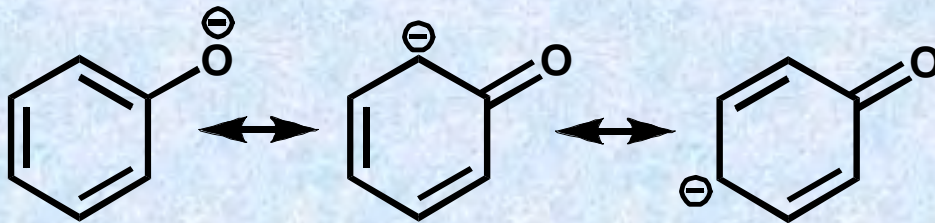
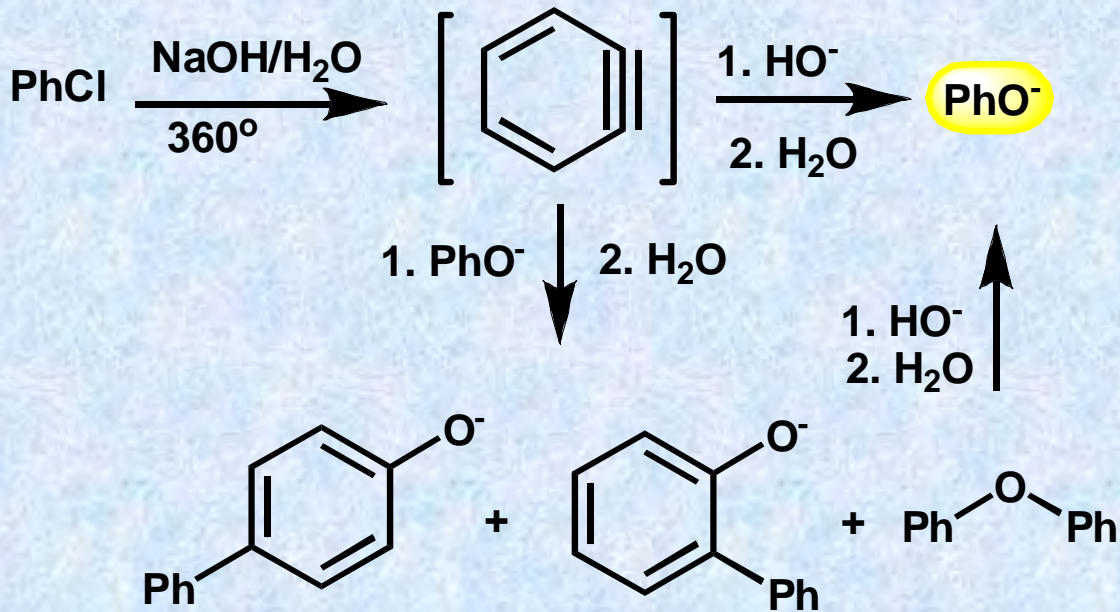


дегидробензол
(бензин, арин)



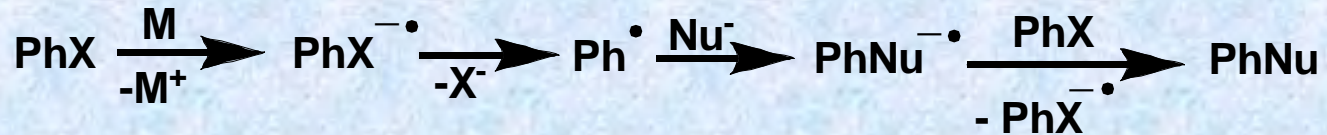
ароматическое и
очень неустойчивое
соединение





фенолят-анион - амбидентный нуклеофил (n и π), способен присоединяться к дигидробензолу

Восстановительная активация замещения



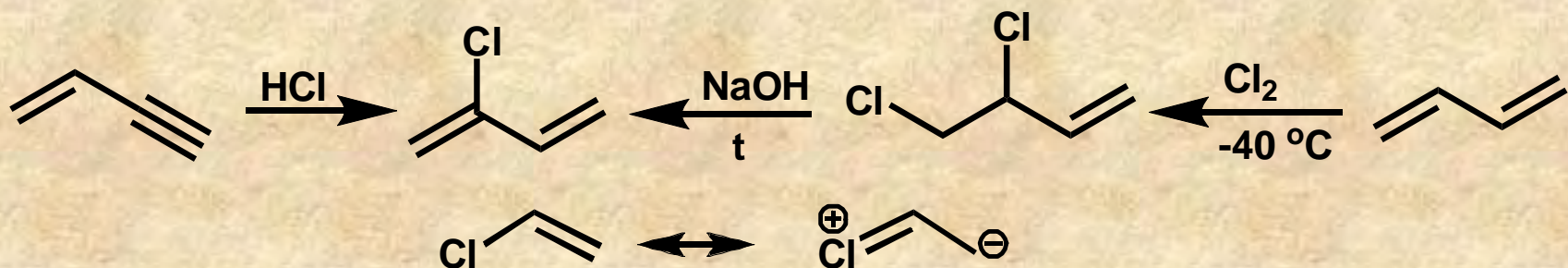
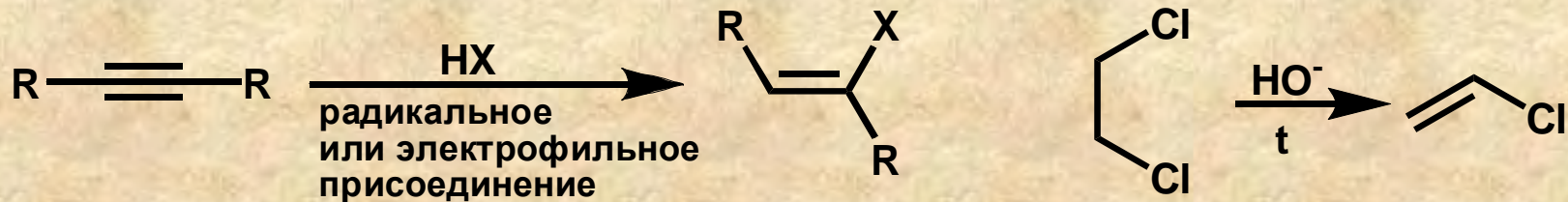
ряд активности галогенов: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$

$\text{M} = \text{Na}, \text{Li}, \text{K}$

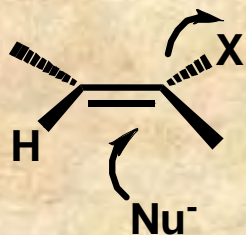
$\text{Nu}^- = \text{RO}^-, \text{R}_2\text{N}^-$

Винилгалогениды

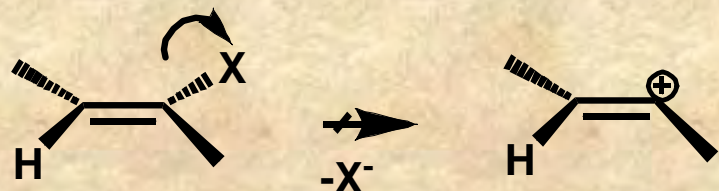
Синтез



увеличенный порядок связи C-Cl



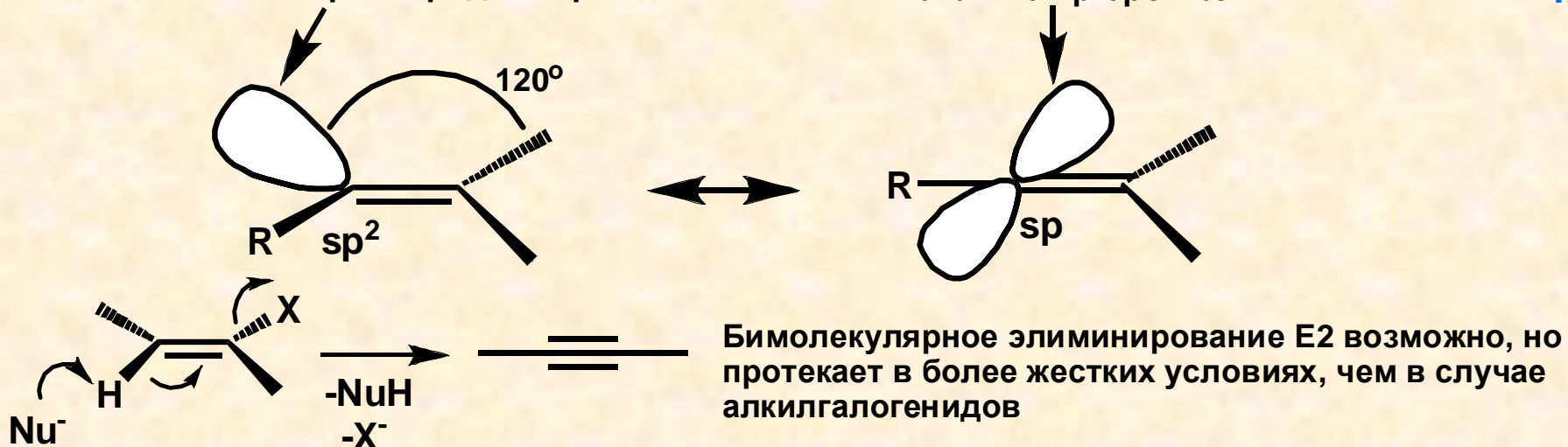
Бимолекулярное нуклеофильное замещение (S_N2) невозможно - атака в плоскости молекулы пространственно затруднена



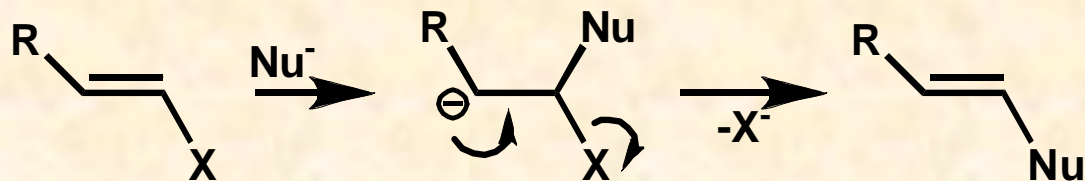
Замещение по типу S_N1 и элиминирование $E1$ - невозможно по причине неустойчивости винильного катиона

вакантная sp^2 -гибридная орбиталь

вакантная p-орбиталь

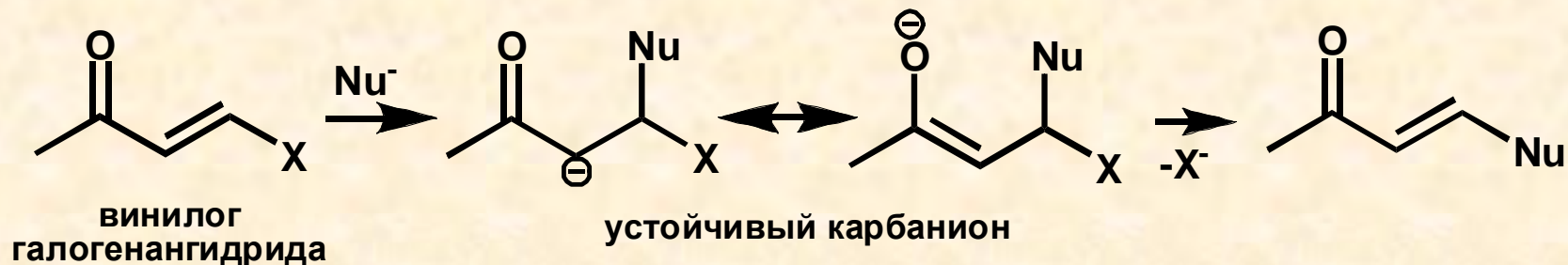


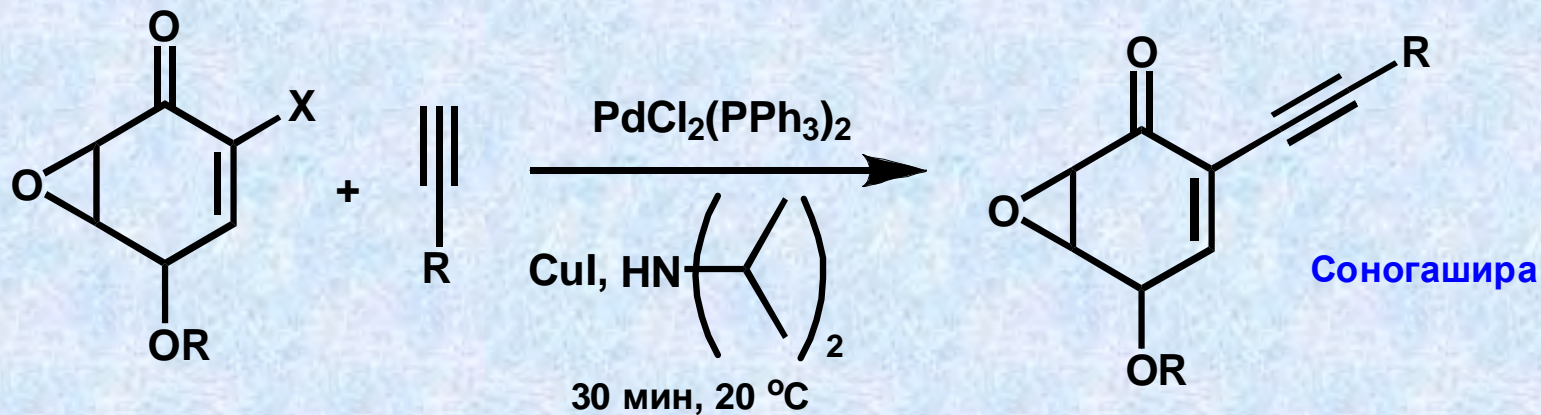
Присоединение-отщепление



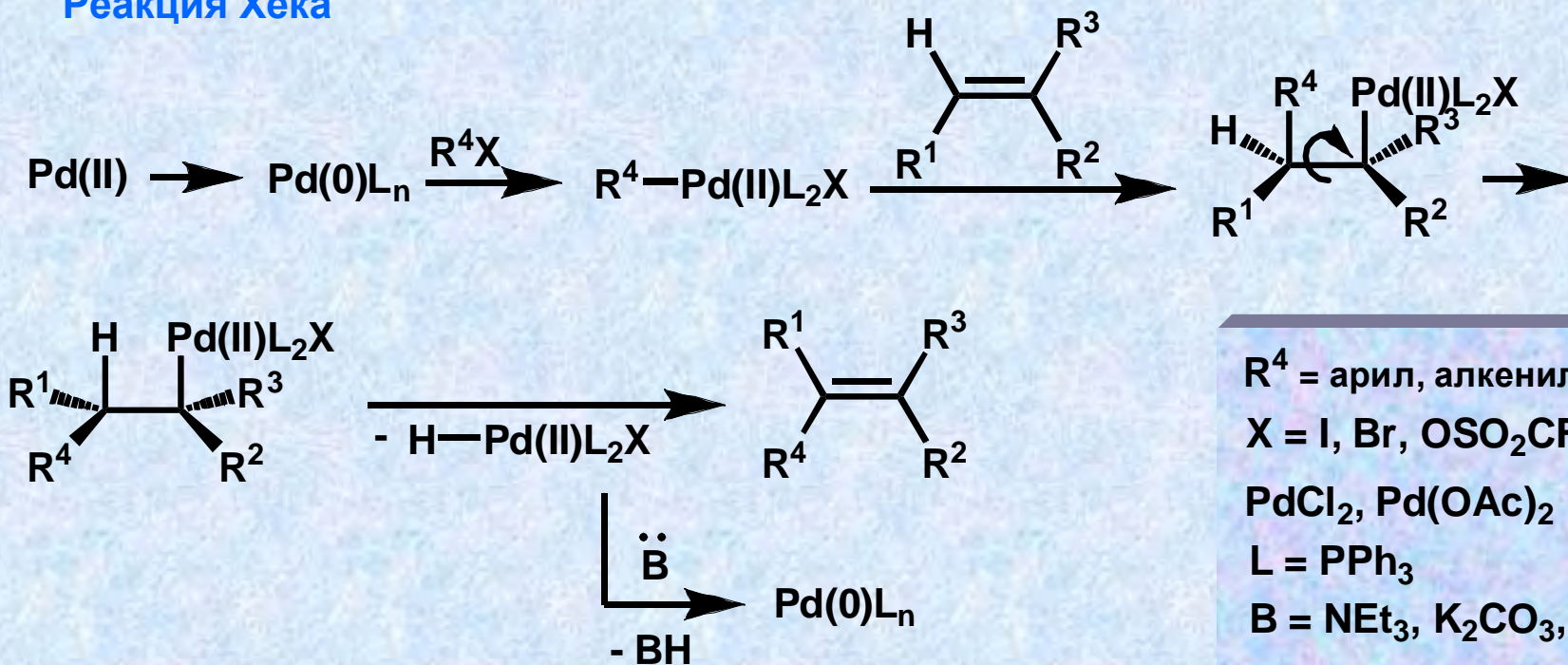
R должен быть сильным акцептором!

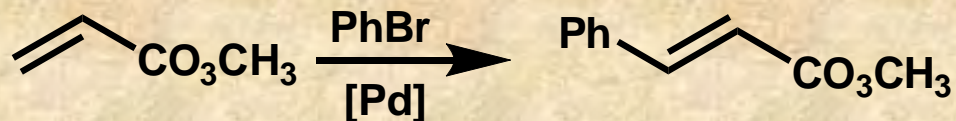
Например:





Реакция Хека





Применение галогенпроизводных:

CH_2Cl_2 - хлористый метилен

CHCl_3 - хлороформ

CCl_4 - четыреххлористый углерод

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

} растворители

Фреоны - фторхлоруглероды (CF_2Cl_2 , CFCl_3 , $\text{C}_2\text{F}_2\text{Cl}_3$ - хладагенты, пропелленты

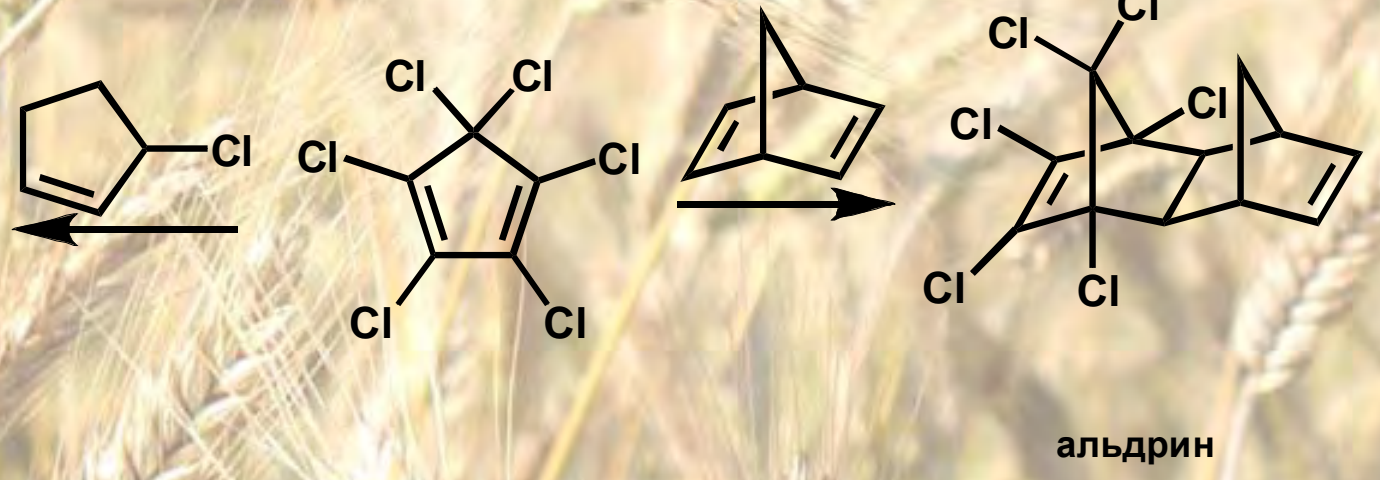
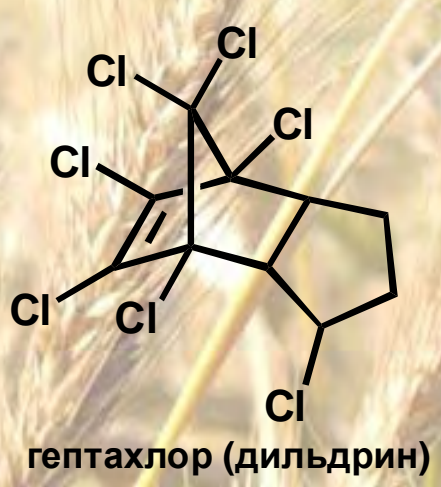
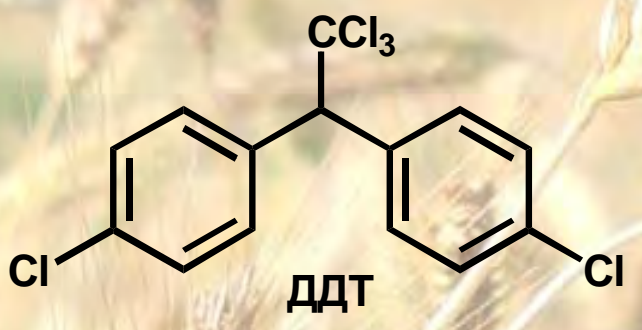
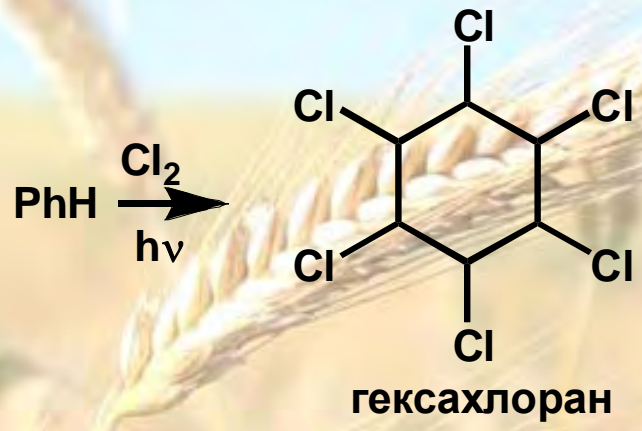
Тetraфторэтилен – мономер для получения тефлона



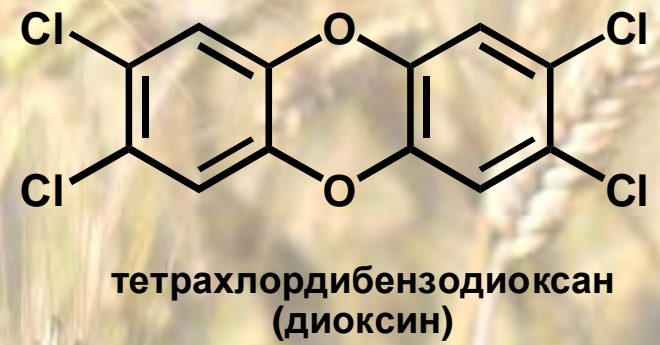
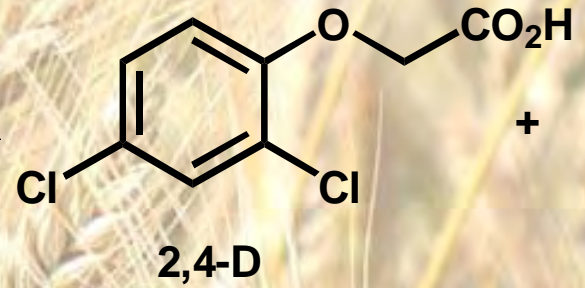
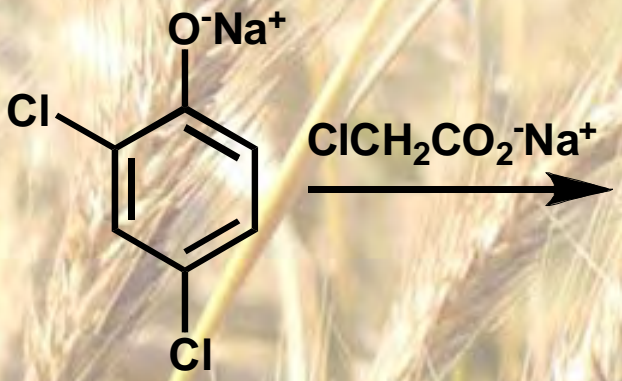
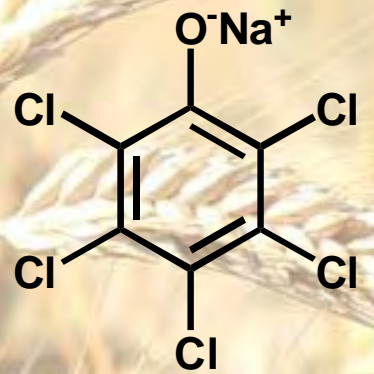
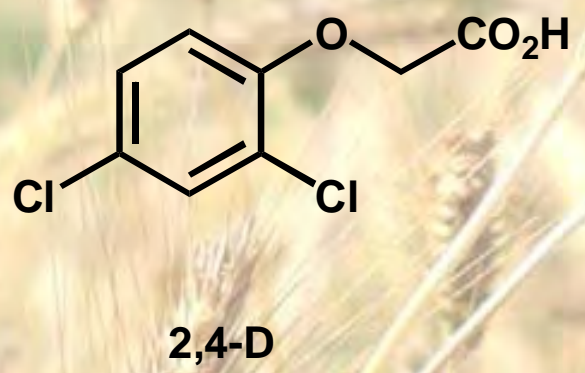
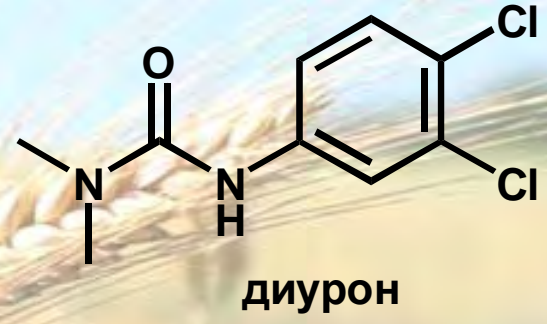
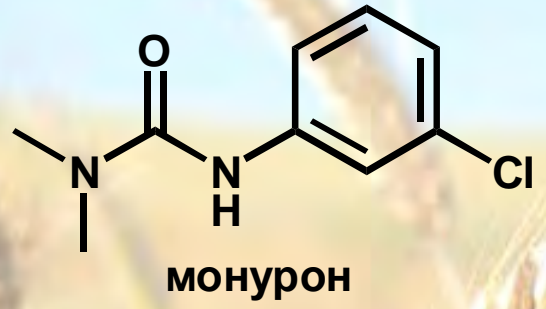
Джеймс Янг Симпсон – изобретатель наркоза хлороформом



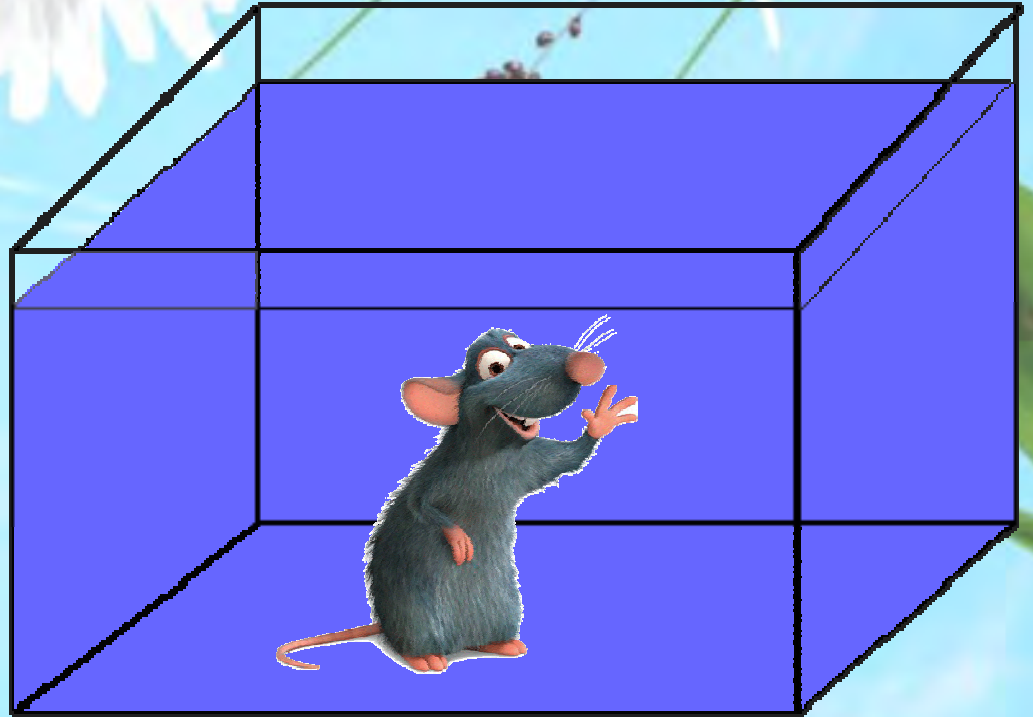
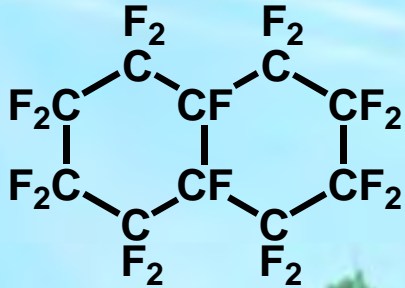
Инсектициды



Гербициды



Перфтордекалин – кровезаменитель («голубая кровь»)



Металлоорганические соединения

Виктор Гриньяр
Нобелевская премия,
1912 г.



Магнийорганические соединения

Синтез

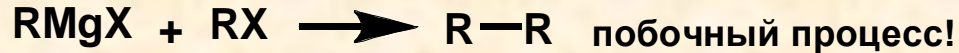


R = алкил, арил

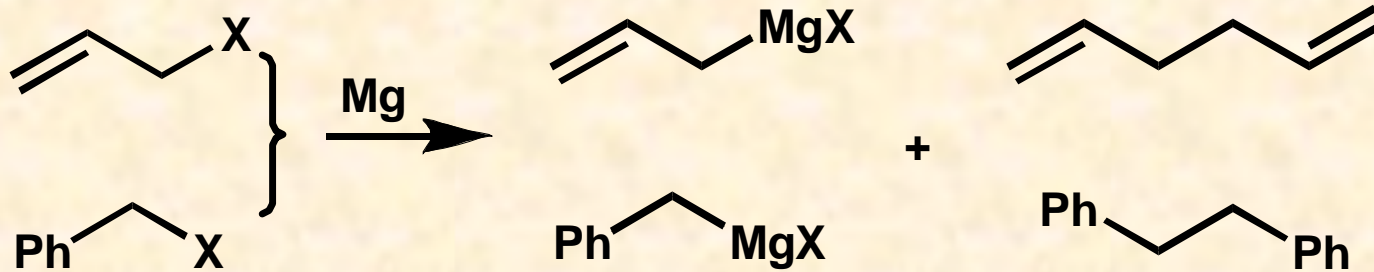
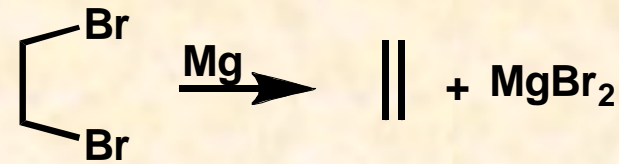
X = I > Br > Cl

растворитель (безводный!):

диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ)

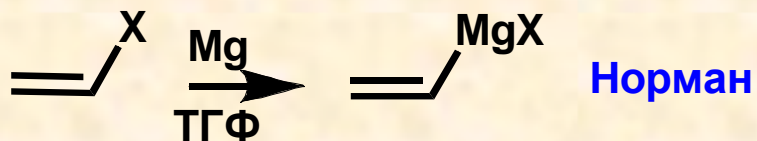
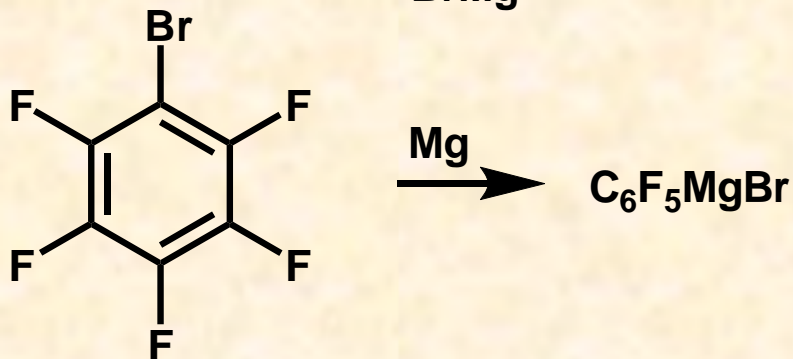
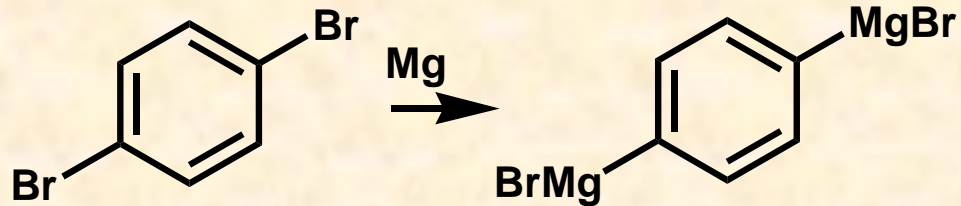
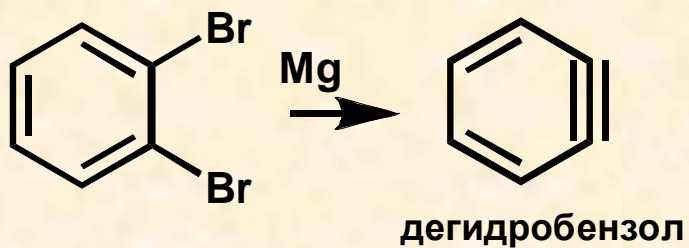
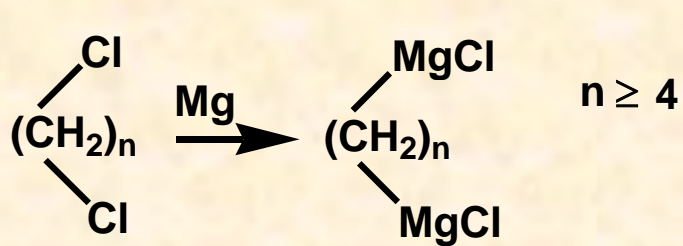


для малоактивных галогенидов применяется активация магния
I₂ или BrCH₂CH₂Br

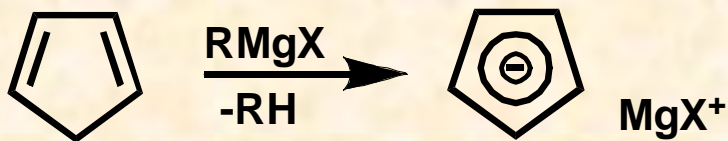


образуются с небольшим
выходом при X = Cl

основные продукты
для X = I, Br

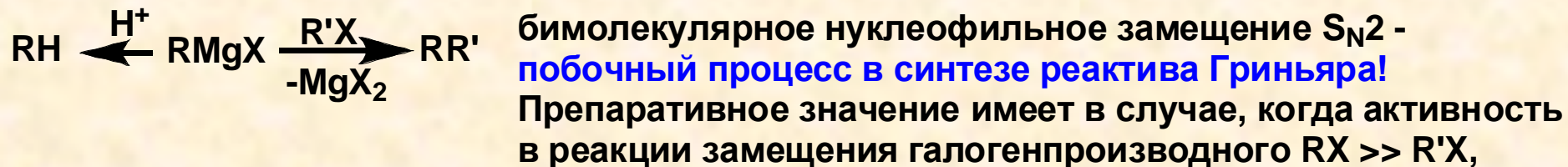


Переметаллирование

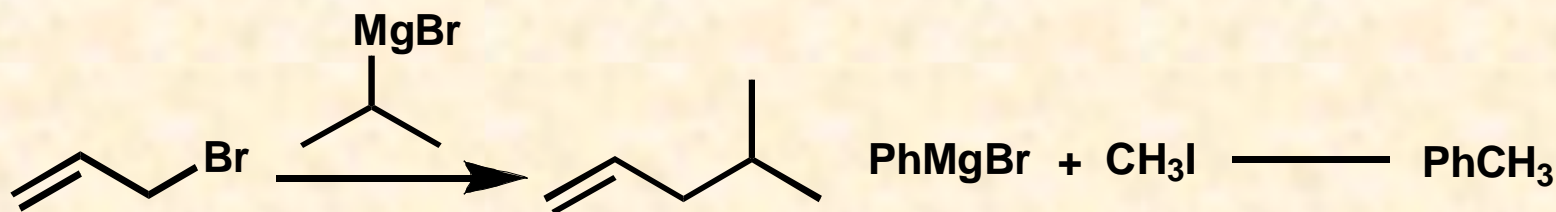


Свойства реактивов Гриньяра

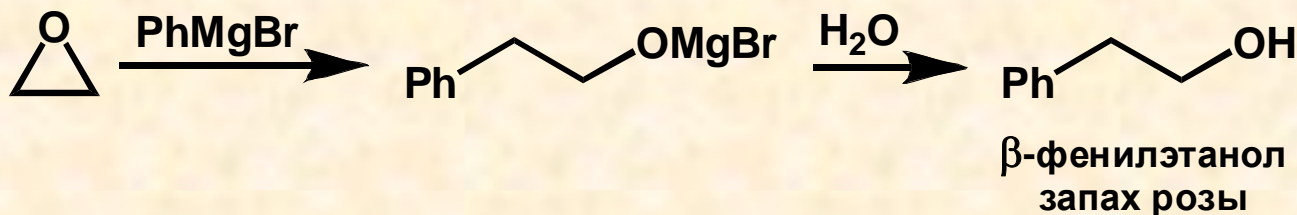
$\delta^- \quad \delta^+$
 $\text{RH}_2\text{C}-\text{MgX}$ атом углерода - основной и нуклеофильный центр

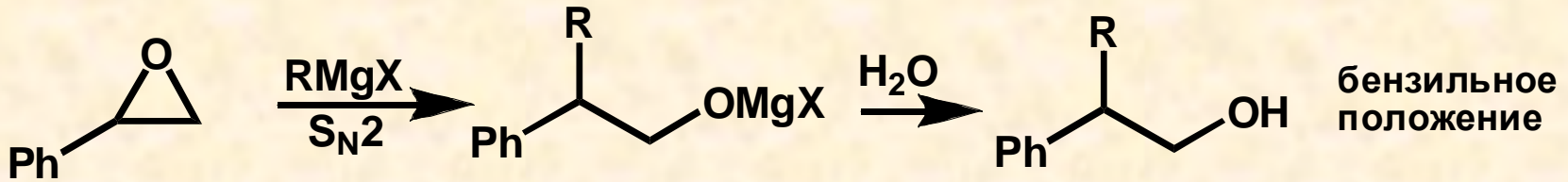
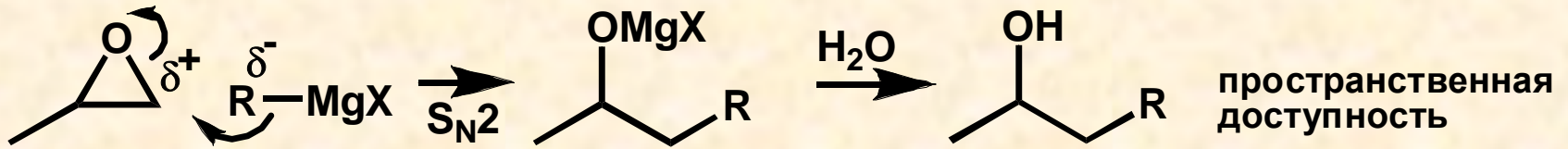


H^+ = вода, карбоновые кислоты, спирты, амины (любой X-H)

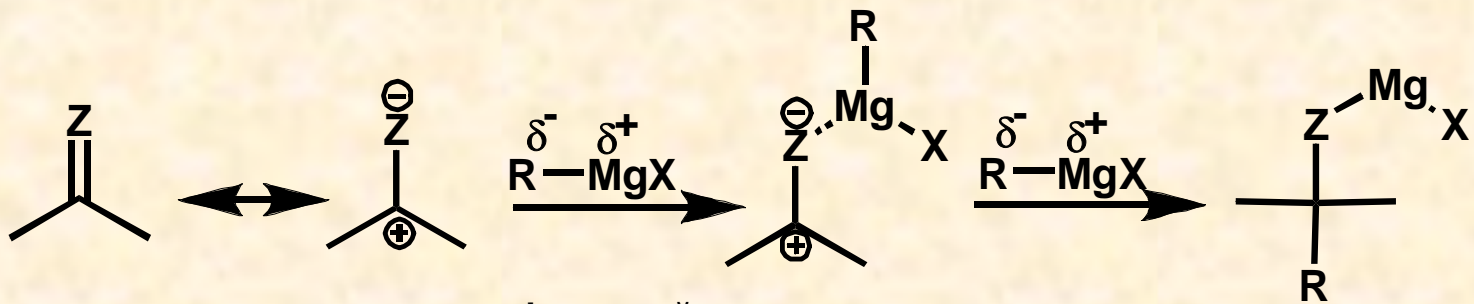


Нуклеофильное раскрытие эпоксидного цикла



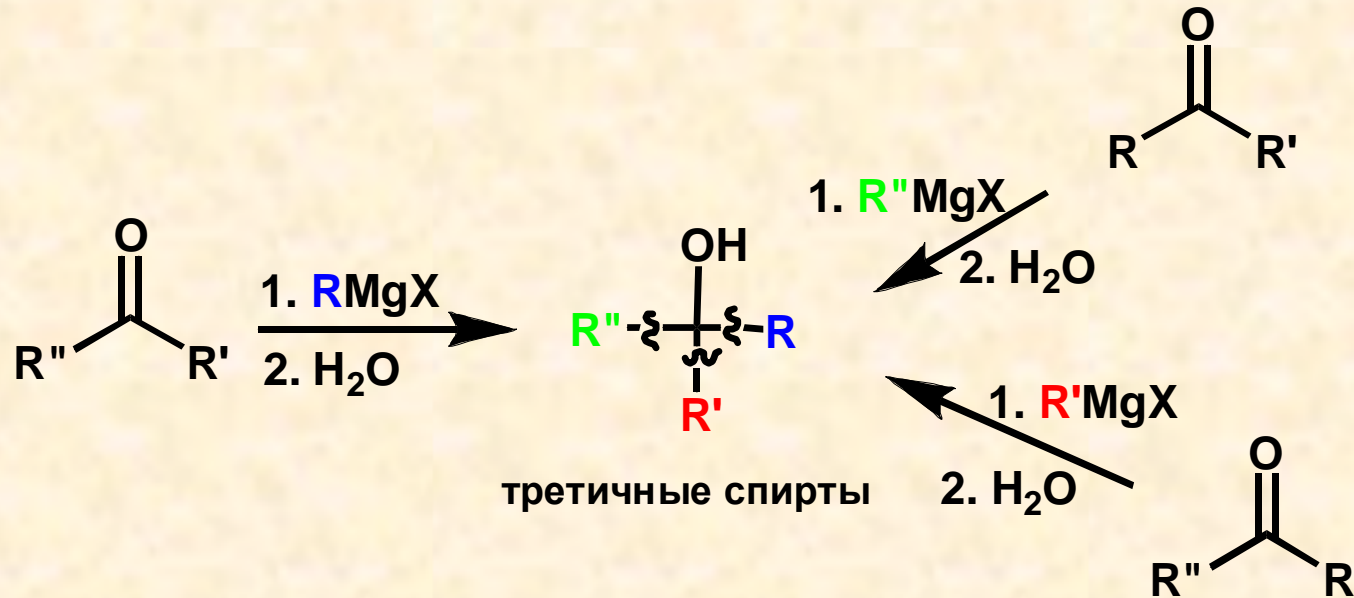
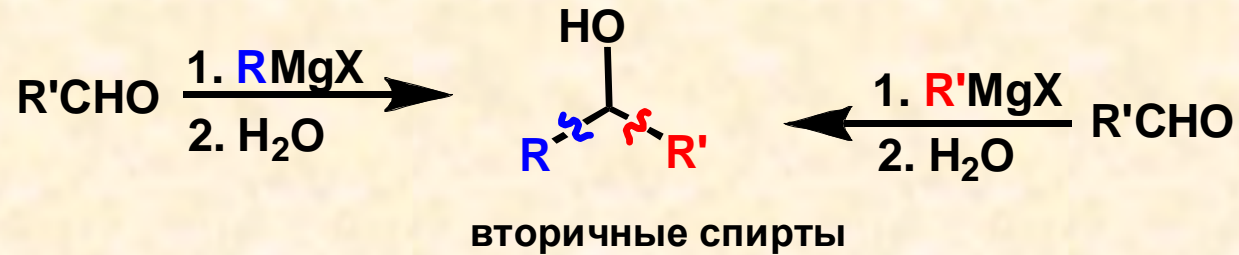
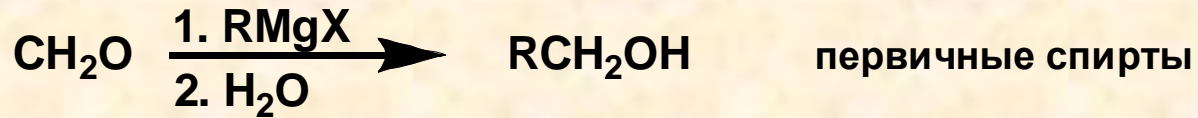


Нуклеофильное присоединение по полярным кратным связям

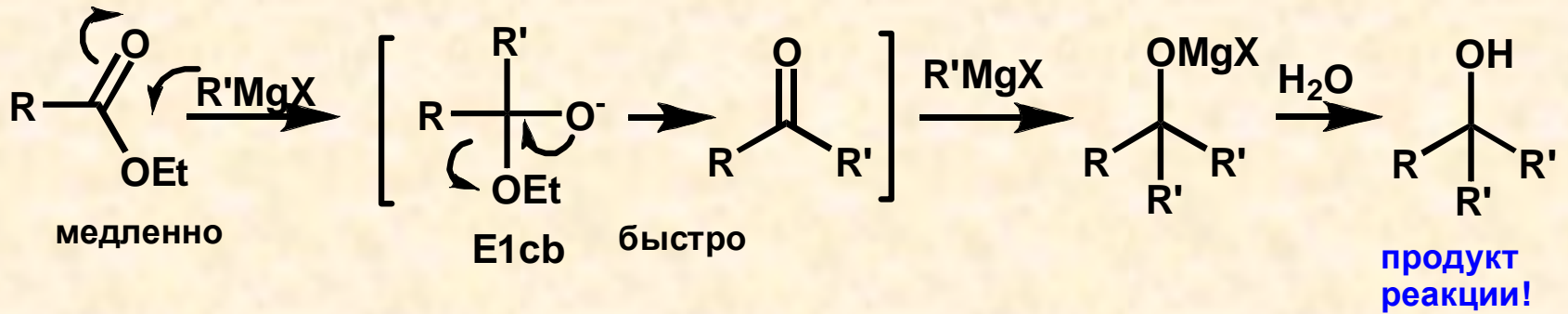


электрофильный катализ
нуклеофильного присоединения

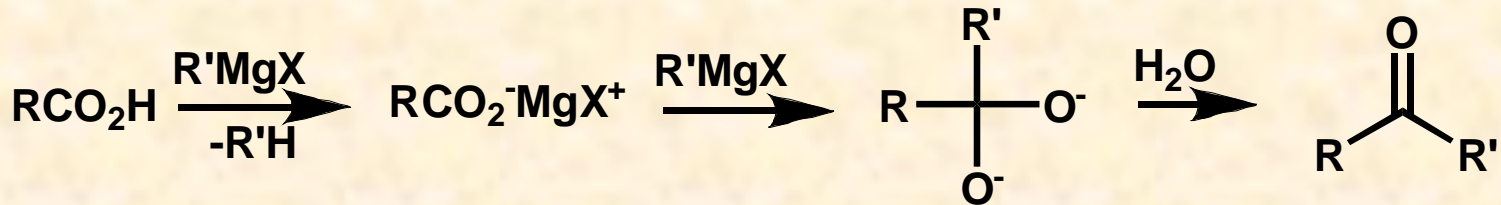
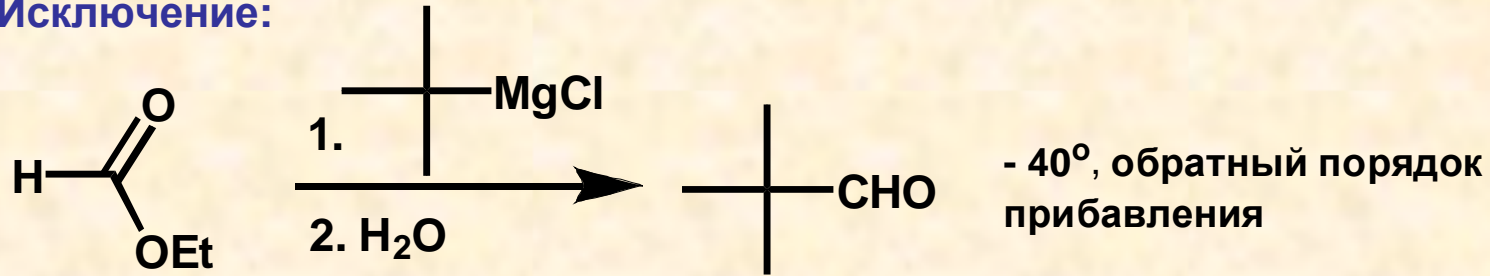
Карбонильные соединения



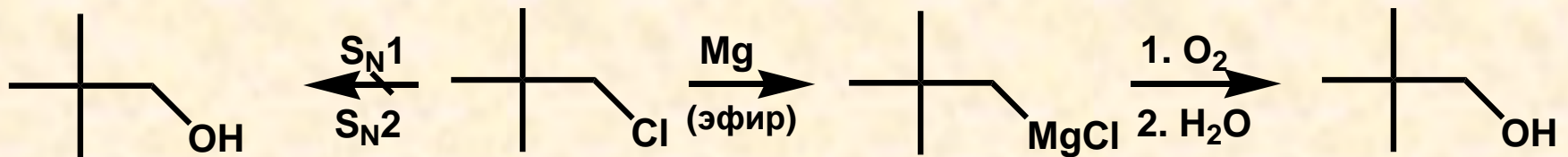
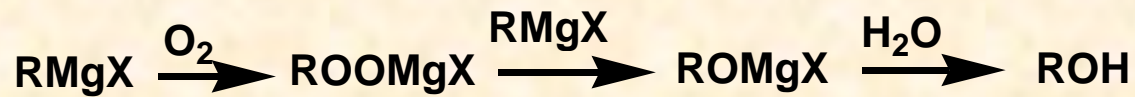
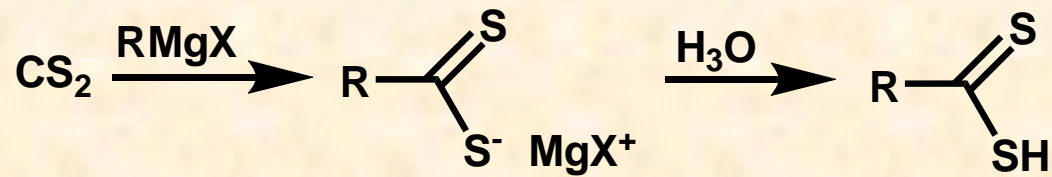
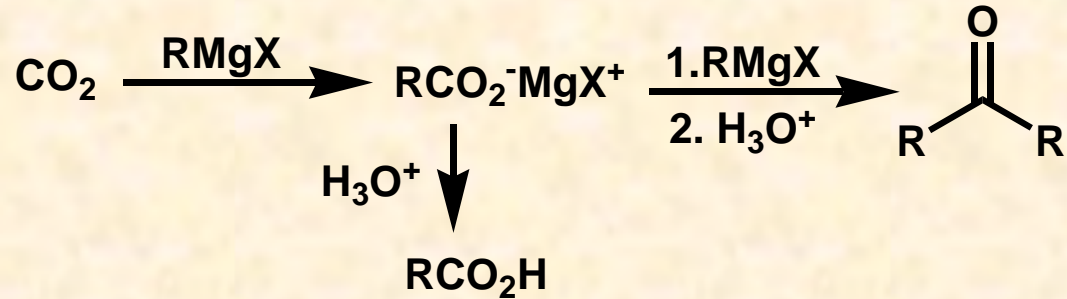
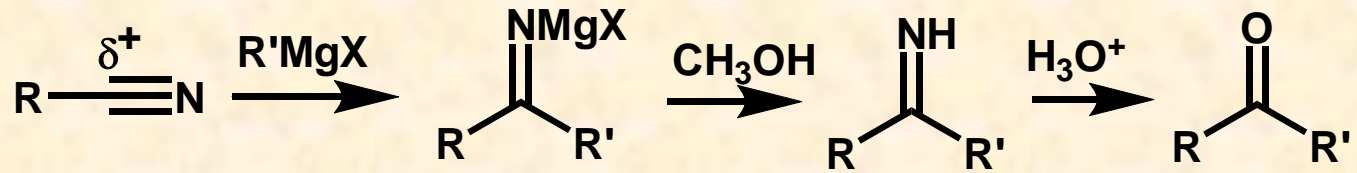
Производные карбоновых кислот

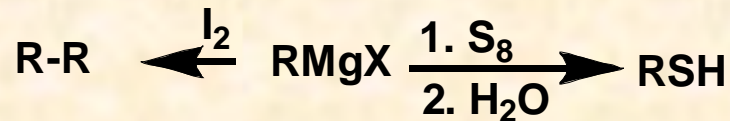
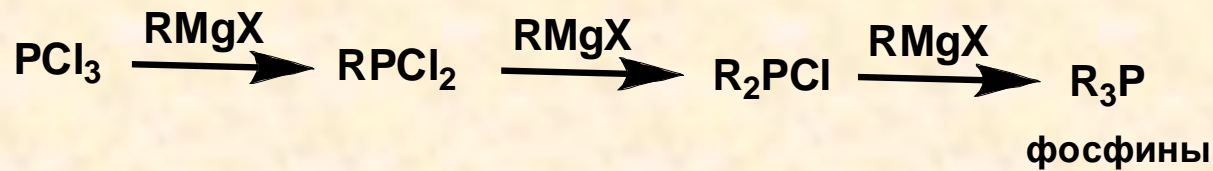


Исключение:



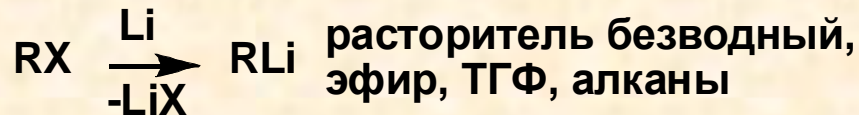
элиминирование невозможно
 - нет хорошей уходящей группы!



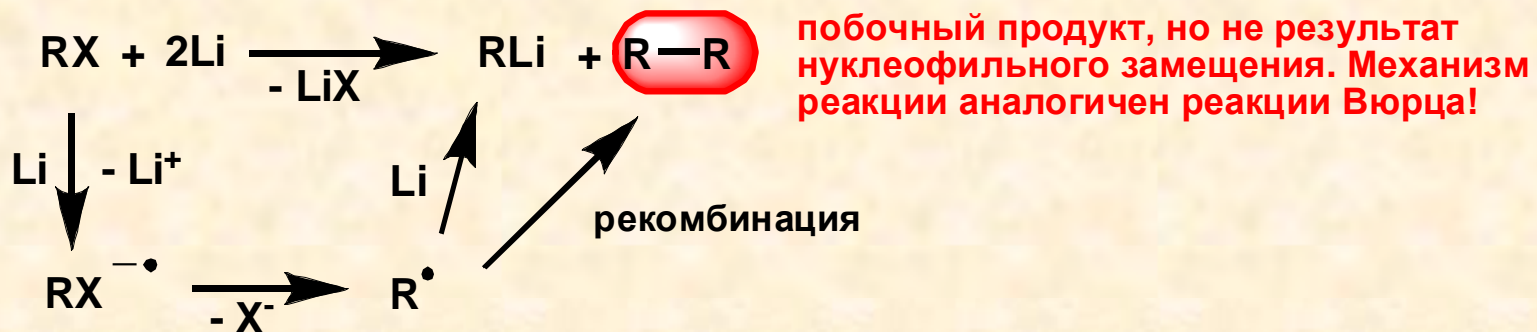
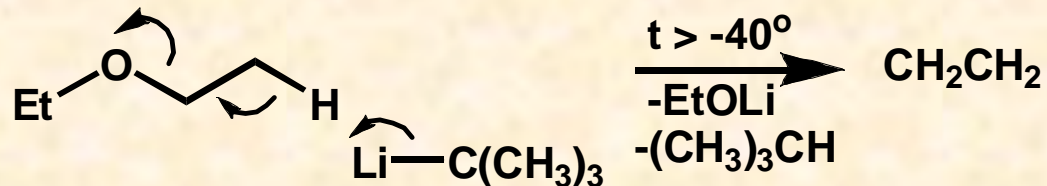


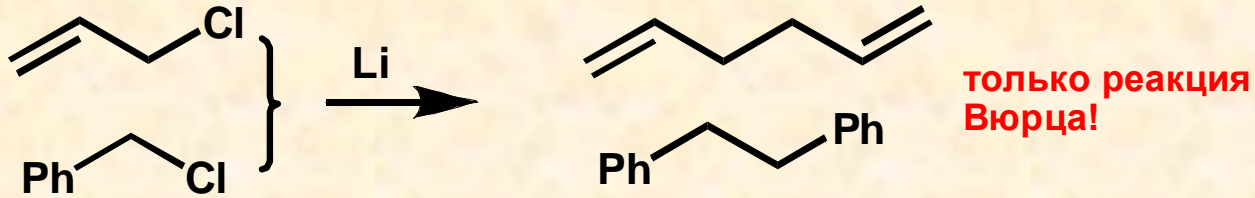
Литийорганические соединения

Синтез

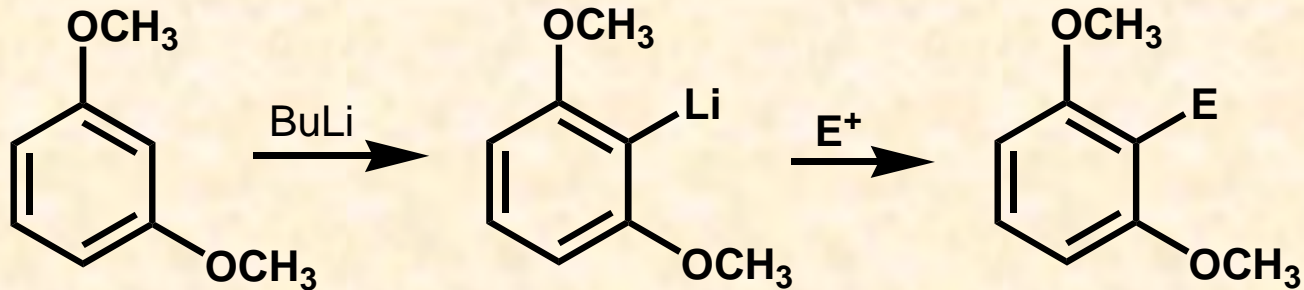
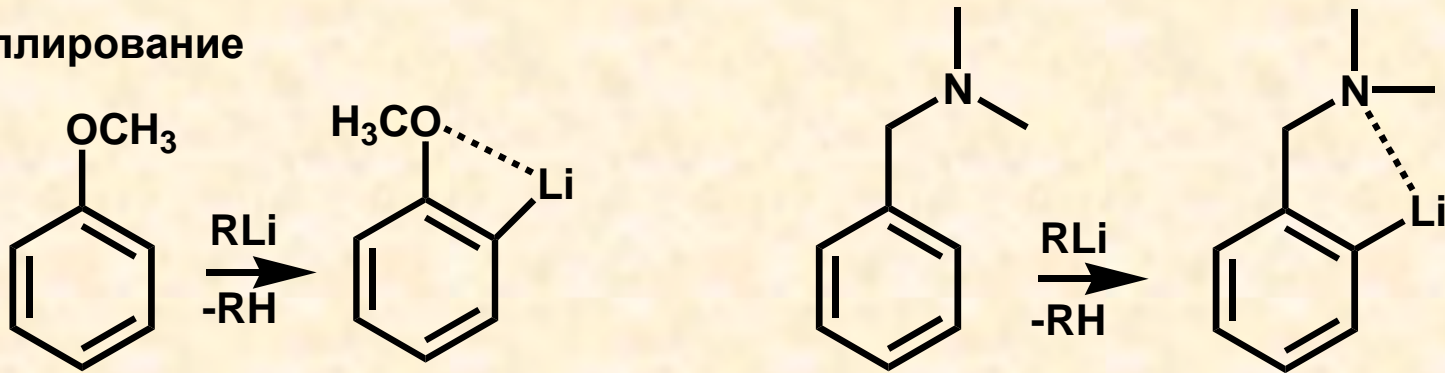


R-Li очень полярная связь - сильный нуклеофил и сильное основание

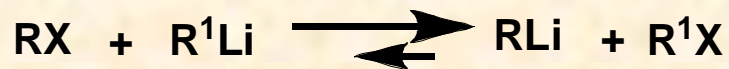




Металлирование

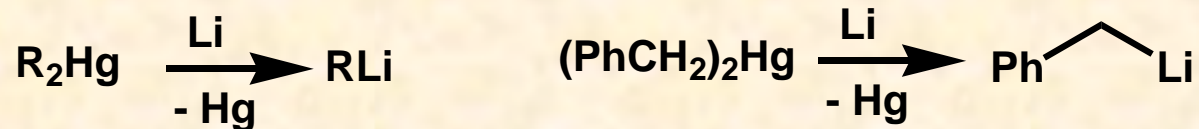


Переметаллирование



равновесие смещено в сторону менее активного галогенпроизводного

Замена металла

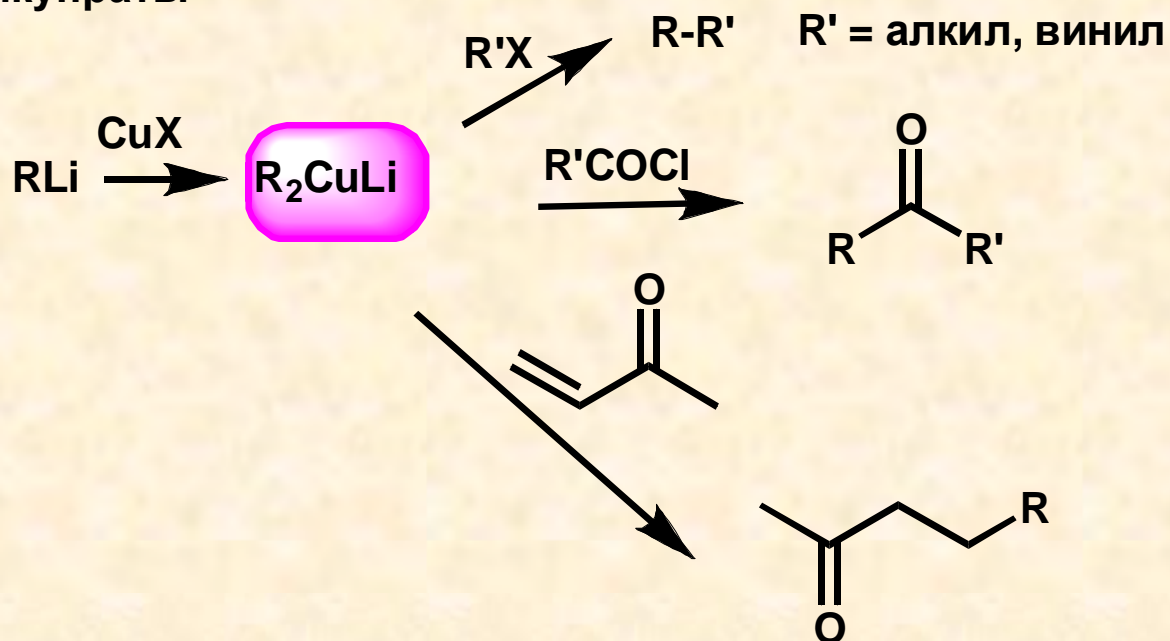


Свойства литийорганических соединений -

Полная аналогия с реактивами Гриньяра, большая основность и нуклеофильность, меньше побочных процессов

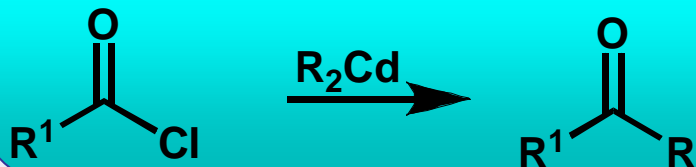
Другие металлоорганические соединения

Диалкилкупраты

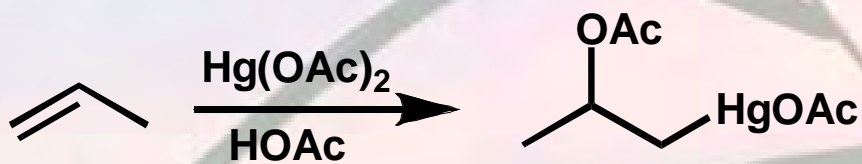




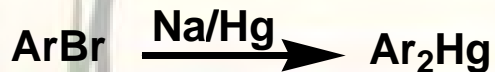
менее полярная связь углерод-металл - более слабые нуклеофилы и основания, чем магнийорганические соединения



связь углерод-ртуть малополярна, очень слабый нуклеофил и основание, не реагирует с водой, высокотоксичны



ArH – активный арен



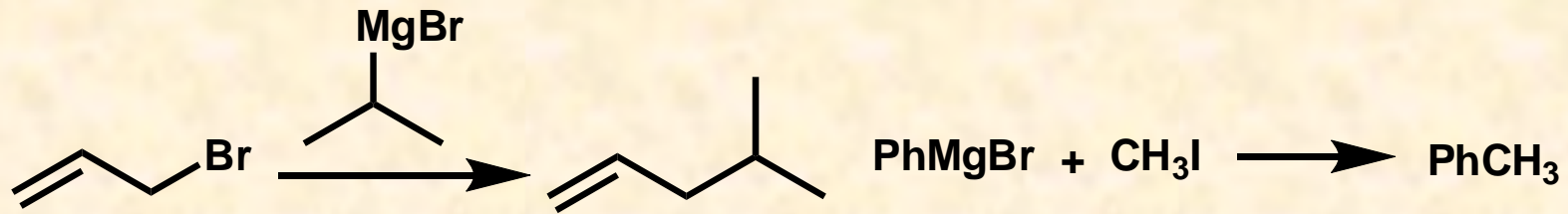
EtHgCl
гранозан



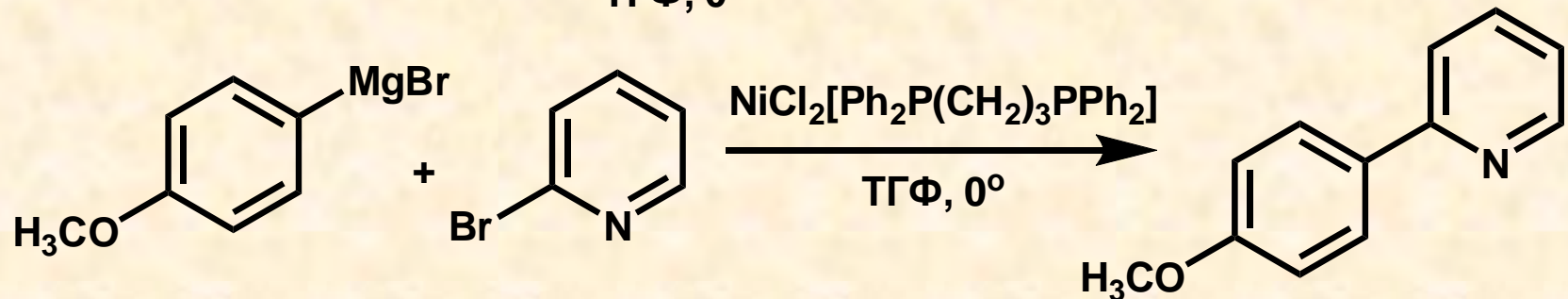
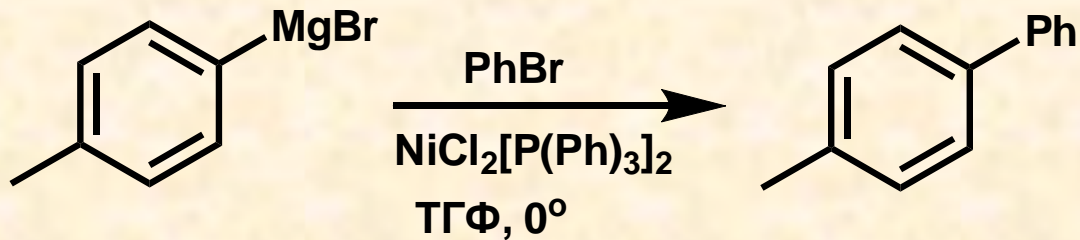
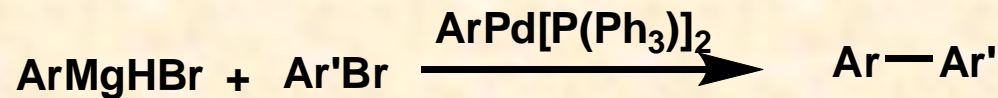
Реакции кросс-сочетания металлорганических соединений

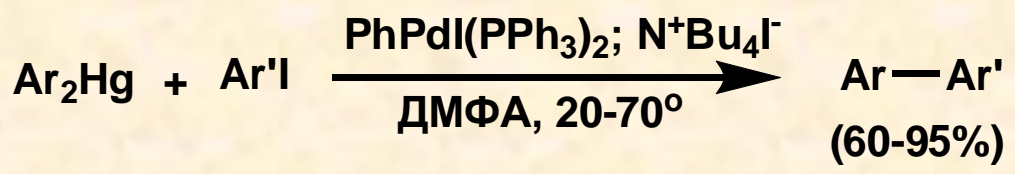
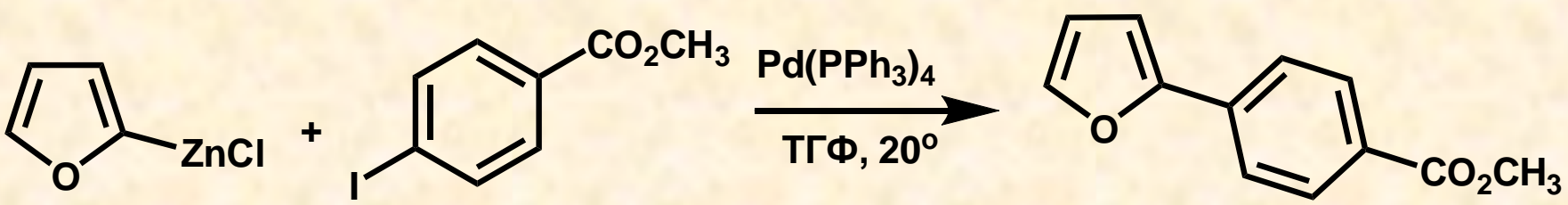
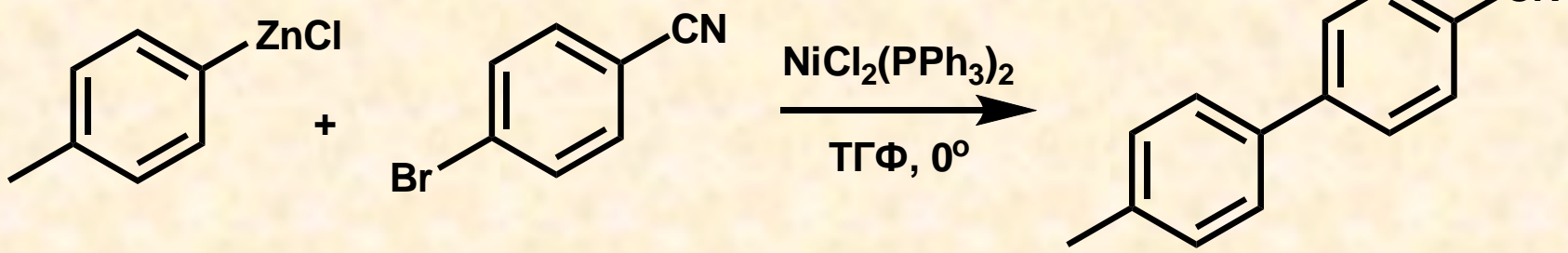


Например:



Но!





Аналогично могут быть использованы и оловоорганические соединения

Винилирование аренов

