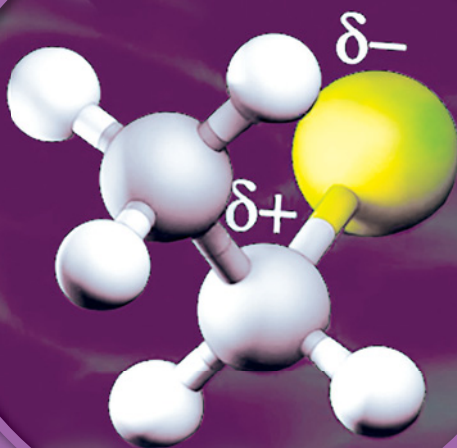


УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ И ЭЛИМИНИРОВАНИЯ



Лаборатория
ЗНАНИИ

УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ И ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Учебное пособие для вузов

Электронное издание



Москва
Лаборатория знаний
2024

УДК 547
ББК 24.2
P31

Серия основана в 2009 г.

Авторы:

Р. С. Алексеев, С. С. Карлов, М. В. Ливанцов,
Л. И. Ливанцова, В. И. Теренин

Реакции нуклеофильного замещения и элиминирования : учебное пособие для студентов высшей школы / Р. С. Алексеев, С. С. Карлов, М. В. Ливанцов [и др.]. — Электрон. изд. — М. : Лаборатория знаний, 2024. — 287 с. — (Учебник для высшей школы). — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10". — Загл. с титул. экрана. — Текст : электронный.

ISBN 978-5-93208-890-6

Учебное пособие подготовлено коллективом преподавателей химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова и содержит обобщенную и переработанную информацию по теме, вызывающей наибольшие трудности у учащихся при изучении и освоении дисциплины «Органическая химия». Подробно проведен комплексный анализ основных механизмов, наиболее важных факторов, влияющих на реакционную способность исходных алифатических и ароматических субстратов и определяющих механизм и конечный результат превращений данного типа. Приведены многочисленные примеры конкретных реакций алифатического и ароматического нуклеофильного замещения и элиминирования, иллюстрирующие их широкие синтетические возможности. Издание может быть полезно студентам и аспирантам как в обучающих целях, так и для подготовки к промежуточным экзаменам и итоговой аттестации, а также учителям, преподавателям высшей школы и всем читателям, интересующимся органической химией.

УДК 547
ББК 24.2

Деривативное издание на основе печатного аналога: Реакции нуклеофильного замещения и элиминирования : учебное пособие для студентов высшей школы / Р. С. Алексеев, С. С. Карлов, М. В. Ливанцов [и др.]. — М. : Лаборатория знаний, 2024. — 284 с. : ил. — (Учебник для высшей школы). — ISBN 978-5-93208-370-3.

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

ISBN 978-5-93208-890-6

© Лаборатория знаний, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Список используемых сокращений	7
Введение	9
Глава 1. Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода. . .	11
Глава 2. Бимолекулярное нуклеофильное замещение S_N2	15
2.1. Механизм и кинетика S_N2 -реакций	15
2.2. Природа (структура) переходного состояния S_N2 -процесса . . .	22
2.3. Стереохимия S_N2 -реакций	23
2.4. Влияние строения субстрата на скорость S_N2 -реакций	26
2.5. Влияние природы уходящей группы на скорость S_N2 -реакций	31
2.6. Влияние природы нуклеофила в S_N2 -реакциях	53
2.7. Влияние природы растворителя в S_N2 -реакциях	60
2.8. Нуклеофильный катализ в S_N2 -реакциях	66
2.9. Межфазный катализ	67
2.10. Участие соседних групп	72
2.11. Конкуренция S_N2 - и $E2$ -процессов	75
Глава 3. Мономолекулярное нуклеофильное замещение S_N1	77
3.1. Механизм и кинетика S_N1 -реакций	77
3.2. Стереохимия S_N1 -реакций	79
3.3. Влияние структуры субстрата на скорость S_N1 -реакции	81
3.4. Влияние природы уходящей группы в S_N1 -реакциях	83
3.5. Влияние природы растворителя и нуклеофила в S_N1 -реакциях	83
3.6. Электрофильный катализ в S_N1 -реакциях	84
3.7. Конкуренция механизмов S_N1 и $E1$	85
3.8. Амбидентные нуклеофилы	86
Глава 4. Реакции элиминирования	95
4.1. Классификация реакций элиминирования	95
4.2. Механизм реакций $E1$ -элиминирования	96
4.3. Механизм реакций $E1cB$ -элиминирования	101
4.4. Механизм реакций $E2$ -элиминирования	104
4.5. Согласованный механизм <i>син</i> -элиминирования (E_i)	115
Глава 5. Нуклеофильное замещение у sp^2-гибридизованного атома углерода — механизм присоединения—отщепления	119

Глава 6. Нуклеофильное замещение в активированных ароматических субстратах	125
6.1. Нуклеофильное замещение атомов галогена. Бимолекулярный механизм присоединения–отщепления S_NAr	125
6.2. Нуклеофильное S_NAr -замещение атома водорода (S_NAr^H) в активированных ароматических субстратах	141
6.3.* Викариозное нуклеофильное замещение (S_NV или VNS)	148
6.4.* Представление о кин- и теле-замещении атома водорода	158
6.5.* Представление о $S_N(ANRORC)$ -механизме	163
Глава 7. Нуклеофильное замещение в неактивированных ароматических субстратах. Механизм отщепления–присоединения	169
7.1. Общие представления о механизме отщепления–присоединения	169
7.2. Доказательство участия дегидробензола и замещенных аринов в качестве интермедиата в ароматическом нуклеофильном замещении	177
Глава 8. Нуклеофильное замещение в неактивированных ароматических субстратах. Механизм $S_{RN}1$ с участием свободных радикалов	188
Глава 9. S_N1-Механизм нуклеофильного ароматического замещения ..	194
Глава 10. Металлаktivированное ароматическое нуклеофильное замещение	204
10.1. Катализ медью и ее соединениями	204
10.2. Обобщенная схема катализа соединениями меди(I) в присутствии лиганда	207
10.3.* Катализ $Pd(0)$, $Ni(0)$ и $Cu(I)$ в реакциях кросс-сочетания	215
Глава 11. Задачи и упражнения по теме «Алифатическое нуклеофильное замещение и элиминирование»	229
Задачи и упражнения с ответами	229
Задачи и упражнения для самостоятельного решения	237
Ответы к задачам по теме «Алифатическое нуклеофильное замещение и элиминирование»	255
Глава 12. Задачи и упражнения по теме «Ароматическое нуклеофильное замещение»	266
Задачи и упражнения с ответами	266
Задачи и упражнения для самостоятельного решения	270
Ответы к задачам по теме «Ароматическое нуклеофильное замещение»	277

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящее учебное пособие, посвященное подробному рассмотрению особенностей реакций алифатического и ароматического нуклеофильного замещения и элиминирования, будет полезно студентам, обучающимся по программам специалитета, бакалавриата и магистратуры направления «Химия», и аспирантам как для детального освоения материала по представленной теме, так и для подготовки к текущим и государственным экзаменам по специальности «Органическая химия».

При написании данного учебного пособия авторы преследовали следующие цели:

1. Познакомить учащихся с основными механизмами органических реакций алифатического и ароматического нуклеофильного замещения и элиминирования и методами их доказательства.
2. Продемонстрировать возможности использования разнообразных процессов алифатического и ароматического нуклеофильного замещения и элиминирования для решения конкретных задач в области тонкого органического синтеза.
3. На основе комплексного анализа различных факторов, влияющих на взаимосвязь «структура–активность», научить студентов подбирать подходящие реагенты и оптимальные условия проведения реакций, позволяющие исключить или свести к минимуму нежелательные побочные процессы.

Подробно рассмотрены теоретические аспекты по данной теме и приведены многочисленные примеры подобных реакций в виде задач и упражнений, часть из которых рассмотрена с приведением решений, а другая часть представлена для самостоятельного решения. Изложенный в пособии материал содержит много интересных и необычных примеров, демонстрирующих современные достижения в данной области органической химии, является оригинальным и не имеет аналогов в русскоязычном сегменте учебной литературы. Сведения, представленные в современных базовых учебниках по курсу органической химии, не отражают весь прогресс в области нуклео-

фильного замещения в алифатических и ароматических системах, достигнутый за последние 10–15 лет. Это издание стремится устранить существенный пробел в учебно-методической литературе по данной теме. Разделы, которые не входят в обязательную программу для студентов бакалавриата и специалитета, но изучаются студентами в рамках специальных профильных курсов, обозначены звездочкой (*).

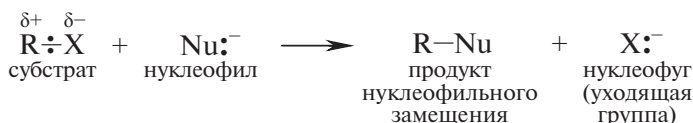
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AIBN	азобисизобутиро- нитрил	$\text{NCC}(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$
BINAP	2,2'-бис(дифенил- фосфино)-1,1'-би- нафтил	
<i>m</i> -CPBA	<i>мета</i> -хлорнадбензой- ная кислота	$3\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{OOH}$
dba	добензилиденацетон	$(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH})_2\text{C}(\text{O})$
DCC	дициклогексилкарби- диимид	$(\text{CH}_2)_5\text{CH}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2)_5$
DEAD	диэтиловый эфир азо- дикарбоновой кислоты	$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC}-\text{N}=\text{N}-\text{COOC}_2\text{H}_5$
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DMAP	4-(<i>N,N</i> -диметиламино) пиридин	$4\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{N}$
DME	1,2-диметоксиэтан	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
dppf	1,1'-бис(дифенил- фосфино)ферроцен	
LDA	диизопропиламид лития	$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{N}^-\text{Li}^+$
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид	$\text{BrN}[\text{C}(\text{O})\text{CH}_2]_2$
NMP	<i>N</i> -метилпирролидон-2	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3$
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -тетраме- тилэтилендиамин	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Ac	ацетил	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$
Alk	алкил	
Ar	арил	
<i>i</i> -Am	изоамил (изопентил)	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$
Bn	бензил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$
Boc	<i>трет</i> -бутокси- карбонил	$(\text{CH}_3)_3\text{COC}(\text{O})$
Bs	бразил	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$
Bz	бензоил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$

Cbz	бензилоксикарбонил	$C_6H_5CH_2OC(O)$
Cy	циклогексил	$(CH_2)_5CH$
Et	этил	C_2H_5
Het	гетарильный (гетероциклический) заместитель	
Me	метил	CH_3
Ms	мезил	CH_3SO_2
Ns	нозил	$4-NO_2C_6H_4SO_2$
Ph	фенил	C_6H_5
Pr	пропил	$CH_3CH_2CH_2$
Pu	пиридин	C_5H_5N
Sia ₂ BH	дисиамилборан (бис(1,2-диметилпропил)боран)	
Tf	трифторметилсульфонил	CF_3SO_2
<i>o</i> -Tol	<i>орто</i> -толил, 2-метилфенил	$2-CH_3C_6H_4$
Ts	тозил (4-метилфенил)сульфонил	$4-CH_3C_6H_4SO_2$
ГМФТА	гексаметилфосфортриамид	$[(CH_3)_2N]_3P=O$
ДМФА	диметилформаид	$HC(O)N(CH_3)_2$
ДМСО	диметилсульфоксид	$(CH_3)_2SO$
ДЭГ	диэтиленгликоль	$(HOCH_2CH_2)_2O$
МФК	межфазный катализ	
ТГФ	тетрагидрофуран	$(CH_2)_4O$
ТЭБАХ	триэтилбензил-аммоний хлорид	$Bn(C_2H_5)_3N^+Cl^-$
<i>s</i> - или <i>втор-</i>	вторичный	
<i>t</i> - или <i>трет-</i>	третичный	
$[\alpha]_D^{20}$	угол удельного вращения	
<i>ee</i>	энантиомерный избыток	
<i>hν</i>	УФ-облучение	
μW или <i>MW</i>	микроволновая активация	
<i>p</i>	давление	
Δ, t°	нагревание, кипячение	

ВВЕДЕНИЕ

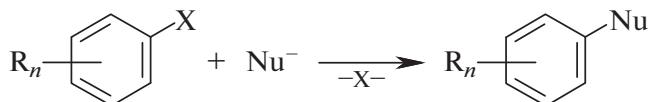
К реакциям замещения в органической химии относятся процессы, в которых происходит замещение атома водорода, других атомов или групп атомов в исходном субстрате на атомы или функциональные группы различной природы. При этом в зависимости от природы субстрата и реагента, а также от условий проведения реакции реализуются разные механизмы замещения: *гомолитический* или *гетеролитический*. К числу гетеролитических процессов относятся реакции нуклеофильного замещения у насыщенного (sp^3 -гибридизованного) атома углерода.



При этом новая σ -связь C—Nu образуется за счет неподеленной электронной пары *нуклеофила*, тогда как *уходящая группа* (нуклеофуг) отщепляется вместе со своей электронной парой. В роли нуклеофила может выступать отрицательно заряженная частица — анион или гетероатом с неподеленной парой электронов, поэтому нуклеофил всегда является основанием Льюиса.

В настоящее время закономерности реакций нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода достаточно подробно изучены, что делает их мощным и востребованным инструментом в синтетической практике, позволяющим осуществить направленный синтез огромного числа органических структур с полезными свойствами.

В то же время многочисленные реакции нуклеофильного ароматического замещения, протекающие по различным механизмам, можно представить в виде общей схемы, приведенной ниже.



где X — уходящая группа (нуклеофуг); R_n — заместители в ароматическом кольце ($n = 1-5$); Nu^- — нуклеофил-анион или нейтральная молекула, содержащая гетероатом с неподеленной парой электронов.

В настоящее время наиболее распространенными и убедительно доказанными являются следующие механизмы: 1) механизм присоединения–отщепления (S_NAr); 2) механизм отщепления–присоединения (ариновый механизм); 3) цепной анион-радикальный механизм ($S_{RN}1$); 4) мономолекулярный механизм ($S_N1 Ar$); 5) викариозное нуклеофильное замещение (VNS).

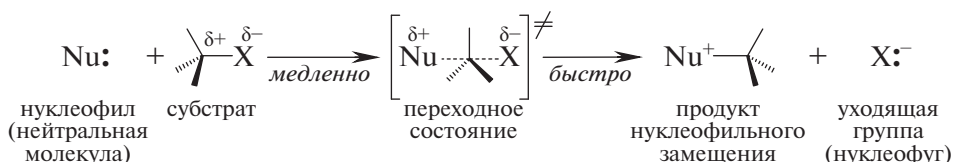
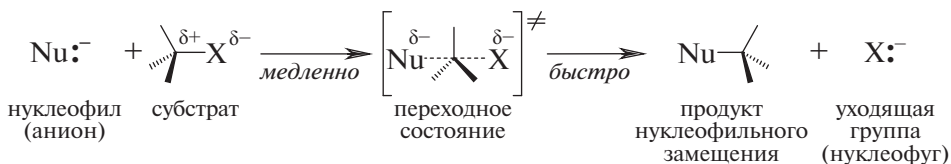
Особое место в ряду современных методов создания связей $C-C$ и $C-X$ ($X = N, O, P, S$ и др.) занимают реакции кросс-сочетания, катализируемые металлокомплексными катализаторами на основе палладия и меди. Введение в практику тонкого органического синтеза современных реагентов и катализаторов позволяет использовать реакции нуклеофильного ароматического замещения для создания эффективных синтетических методов, применимых к полифункциональным молекулам.

Глава 1. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У НАСЫЩЕННОГО АТОМА УГЛЕРОДА

В рамках данной темы впервые происходит подробное знакомство с основными методами исследования (доказательства) механизмов органических реакций, предполагающими умение грамотно анализировать данные кинетических исследований и оценивать их стереохимический результат¹.

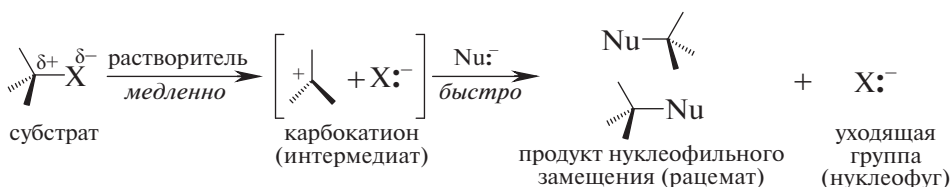
Известно несколько механизмов нуклеофильного замещения при насыщенном атоме углерода, которые могут реализоваться в зависимости от природы нуклеофила, субстрата, уходящей группы и условий проведения реакции. Однако в большинстве случаев реализуются два предельных механизма: **бимолекулярный** (S_N2) и **мономолекулярный** (S_N1).

Механизм S_N2 (Substitution Nucleophilic Bimolecular). S_N2 -Замещение осуществляется как одностадийный (синхронный) процесс, которому соответствует переходное состояние с пентакоординированным центральным атомом углерода (реакционный центр). Геометрия переходного состояния в данном случае — тригональная бипирамида. Стереохимический результат S_N2 -замещения — обращение конфигурации реакционного центра ввиду стереоспецифичного протекания процесса замещения.



¹ Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия : в 4 ч. Ч. 2. — М.: Лаборатория знаний, 2023. — С. 93–185

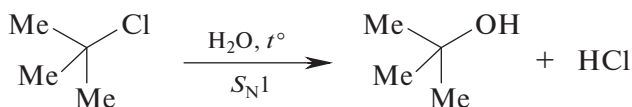
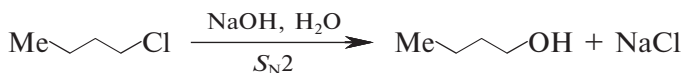
Механизм S_N1 (Substitution Nucleophilic Monomolecular). S_N1 -замещение представляет собой двухстадийный диссоциативный механизм, предполагающий образование карбокатионного интермедиата на скоростьопределяющей стадии. Поскольку карбокатионы имеют плоское строение (центральный атом углерода находится в sp^2 -гибридизации), то в случае оптически активных исходных субстратов будет наблюдаться образование рацемической смеси продуктов замещения. В роли нуклеофилов в процессах S_N1 -замещения выступают, как правило, молекулы растворителя (нейтральные молекулы с неподеленными парами электронов); в этом случае реакция нуклеофильного замещения называется **солюволизом** (от лат. *solvent* — растворитель).



Возможность протекания конкретной реакции нуклеофильного замещения по одному из приведенных выше механизмов определяется несколькими факторами:

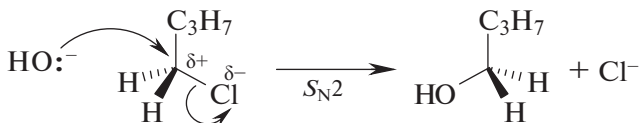
- природой субстрата;
- природой нуклеофила;
- природой уходящей группы;
- природой растворителя;
- наличием электрофильных катализаторов и др.

Типичный пример реакции нуклеофильного замещения у sp^3 -гибридизованного атома углерода — гидролиз алкилгалогенидов до соответствующих спиртов (замещение атома галогена в молекуле субстрата на гидроксильную группу).



В первом случае субстратом является первичный бутилхлорид, а в роли нуклеофила выступает гидроксид-анион (сильный нуклеофил). Во втором случае субстрат — третичный бутилхлорид, а нуклеофил — нейтральная молекула воды (слабый нуклеофил). Растворитель в обоих случаях один и тот же (вода). Коренное отличие этих двух процессов кроется в их механизмах.

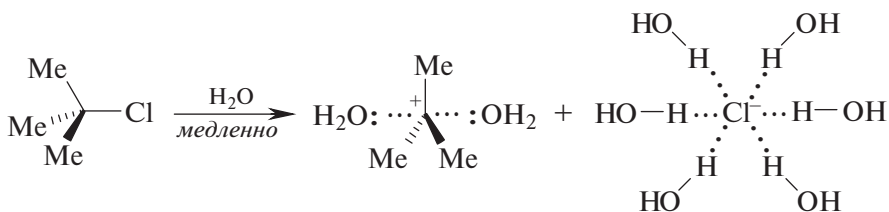
Гидролиз первичного бутилхлорида протекает по механизму S_N2 и может быть представлен следующей схемой:



Это синхронный процесс, предполагающий одновременное образование σ -связи $C-O$ и гетеролитический разрыв σ -связи $C-Cl$. Синхронность обоих этих процессов соблюдается, если нуклеофил атакует электрофильный реакционный центр «с тыла», т.е. со стороны, противоположной σ -связи $C-Cl$.

Гидролиз третичного бутилхлорида протекает по двухстадийному механизму S_N1 , медленной (скоростылимитирующей) стадией которого является образование *трет*-бутильного катиона (карбокатионный интермедиат).

Стадия 1. Ионизация (диссоциация) σ -связи $C-Cl$ с образованием устойчивого *трет*-бутил-катиона и хлорид-аниона.



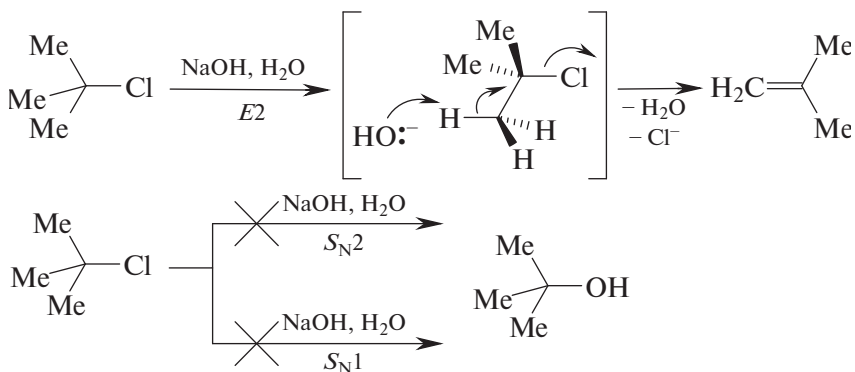
На этой стадии вода выступает в роли ионизирующего растворителя, стабилизирующего оба образующихся иона. При этом карбокатион стабилизируется свободными электронными парами атома кислорода, а хлорид-анион — водородными связями.

Стадия 2. Образовавшийся на первой стадии *трет*-бутил-катион быстро реагирует с молекулой воды, выступающей в роли нуклеофила.



Разное поведение первичного и третичного бутилгалогенидов в условиях гидролиза обусловлено следующими факторами: природой субстрата (структурой его реакционного центра) и природой нуклеофила. Гидроксид-анион является сильным нуклеофилом и сильным основанием, а вода — слабый нуклеофил и слабое основание. Гидролиз *n*-бутилхлорида в отсутствие щелочи происходит очень

медленно по обоим механизмам, поскольку вода — слабый нуклеофил (S_N2), а первичный бутил-катион неустойчив (S_N1). Третичный бутил-хлорид медленно реагирует с водой с образованием *трет*-бутанола (S_N1), однако попытки ускорить процесс его гидролиза добавлением щелочи не дают желаемого результата: вместо целевого *трет*-бутанола в результате бимолекулярного элиминирования по механизму $E2$ (*Elimination Bimolecular*) образуется изобутилен с практически количественным выходом.



Такое поведение *трет*-бутилхлорида в условиях щелочного гидролиза объясняется двумя причинами: пространственным экранированием реакционного центра, что делает невозможным S_N2 -процесс, и невозможностью образования *трет*-бутильного катиона в присутствии щелочи, что исключает S_N1 -замещение из-за протекания конкурирующего процесса $E2$ -элиминирования. В этих условиях скорость переноса протона от молекулы субстрата к гидроксид-аниону (сильному основанию) превышает скорость ионизации связи C—Cl, которая осуществляется ступенчато с участием ионных пар разной природы.

Достоверность обоих механизмов нуклеофильного замещения при насыщенном атоме углерода S_N1 и S_N2 убедительно доказана кинетическими и стереохимическими исследованиями с участием оптически активных исходных соединений и нуклеофильных реагентов, содержащих радиоактивные изотопные метки. Реакции нуклеофильного замещения у sp^3 -гибридизованного атома углерода широко распространены в органической химии. Они привлекают к себе внимание исследователей как с теоретической, так и с практической точек зрения, причем в органическом синтезе наиболее часто используются S_N2 -реакции.

Теперь перейдем к более детальному обсуждению особенностей бимолекулярного (S_N2) и мономолекулярного (S_N1) нуклеофильного замещения¹.

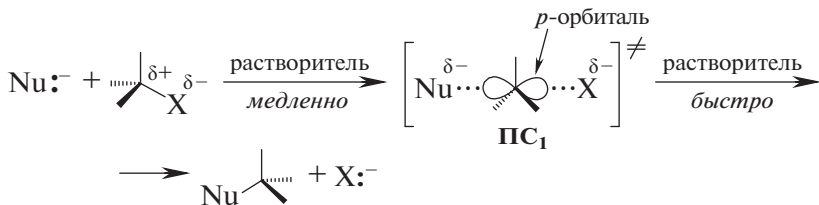
¹ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren. Organic Chemistry, 2nd Revised edition — Oxford University Press (Verlag), 2012. — P. 328–360.

Глава 2. БИМОЛЕКУЛЯРНОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ S_N2

2.1. МЕХАНИЗМ И КИНЕТИКА S_N2-РЕАКЦИЙ

В случае S_N2-замещения возможны две ситуации: а) субстрат (например, алкилгалогенид) атакуется «с тыла» отрицательно заряженным ионом (анионом) в качестве нуклеофила; б) субстрат подвергается атаке «с тыла» нейтральной молекулой, центральный атом которой имеет неподеленную пару электронов. Рассмотрим обе эти ситуации более подробно.

Ситуация 1 (нуклеофил-анион).

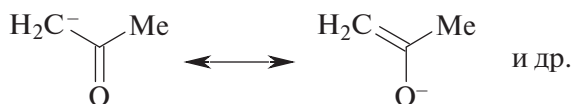
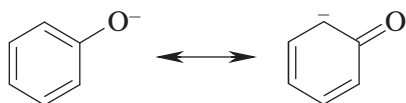


В этом случае переходное состояние (**ПС₁**) менее полярно, чем исходные реагенты (нуклеофил и субстрат), так как отрицательный заряд в нем распределен между входящим нуклеофилом (Nu) и уходящей группой X (нуклеофугом).

В качестве нуклеофилов используют органические и неорганические анионы, которые можно классифицировать в соответствии с природой центрального атома:

<i>H</i> - и <i>D</i> -нуклеофилы:	H ⁻ , AlH ₄ ⁻ , D ⁻ ;
<i>Hal</i> -нуклеофилы:	F ⁻ , Cl ⁻ , Br ⁻ , I ⁻ ;
<i>O</i> -нуклеофилы:	HO ⁻ , RO ⁻ , PhO ⁻ , RC(O)O ⁻ ;
<i>N</i> -нуклеофилы:	NO ₂ ⁻ , N ₃ ⁻ , фталимид-анион;
<i>P</i> -нуклеофилы:	R ₂ P ⁻ , Ph ₂ P ⁻ , H ₂ P ⁻ , (RO) ₂ P—O ⁻ ;
<i>S</i> -нуклеофилы:	HS ⁻ , RS ⁻ , PhS ⁻ ;
<i>C</i> -нуклеофилы:	CN ⁻ , еноляты карбонильных соединений, металлоорганические соединения (RLi, RMgX, R ₂ CuLi).

Некоторые из перечисленных выше анионов являются *амбидентными* нуклеофилами, т.е. они имеют два нуклеофильных центра разной химической природы, способных атаковать электрофильный центр исходного субстрата. К числу таких анионов относятся:

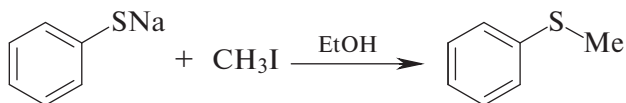


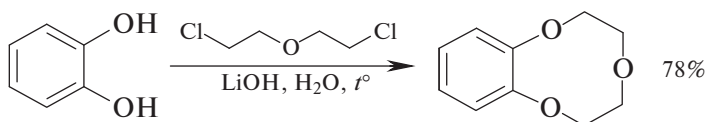
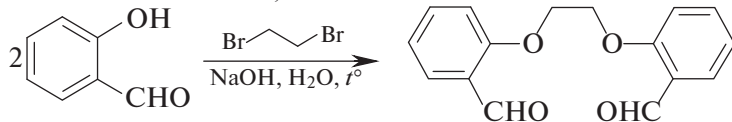
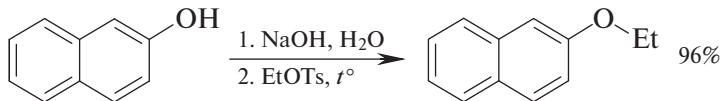
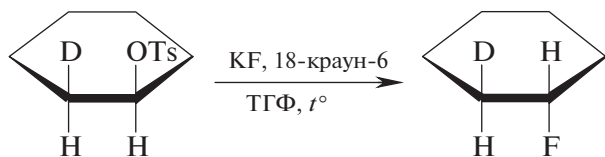
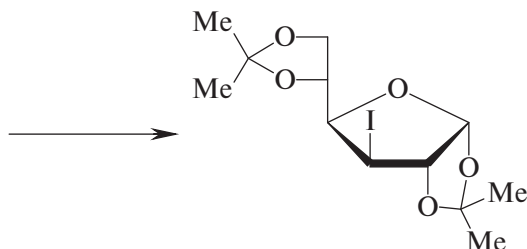
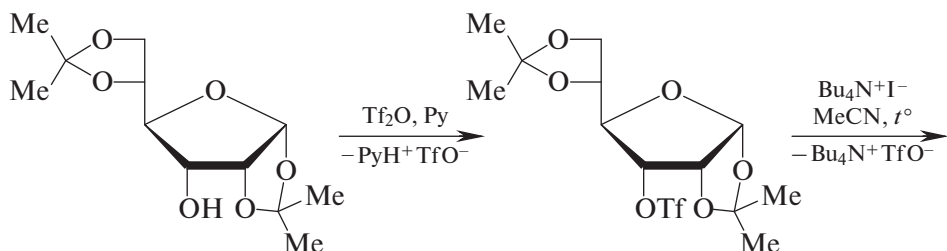
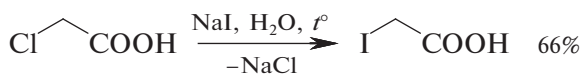
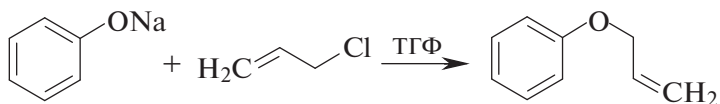
Для амбидентных нуклеофилов известны реакции нуклеофильного замещения, протекающие с участием обоих нуклеофильных центров. Например, цианид-анион может выступать в роли *C*- и *N*-нуклеофила, а диалкилфосфит-анион — в роли *P*- и *O*-нуклеофила. В приведенной выше классификации амбидентные нуклеофилы отнесены к определенному типу с учетом наиболее характерных для них реакций нуклеофильного замещения. Факторы, влияющие на реакционную способность амбидентных нуклеофилов, будут рассмотрены далее при обсуждении теории ЖМКО (жестких и мягких кислот и оснований) (см. с. 88).

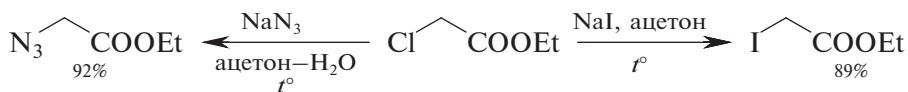
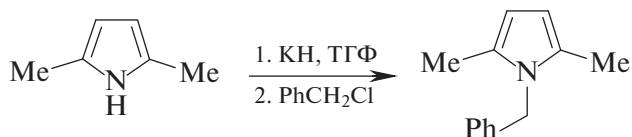
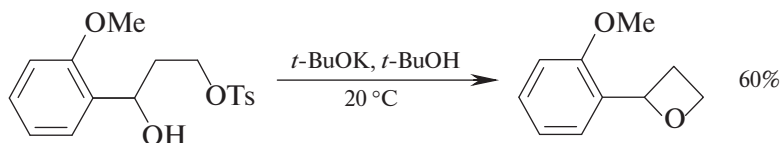
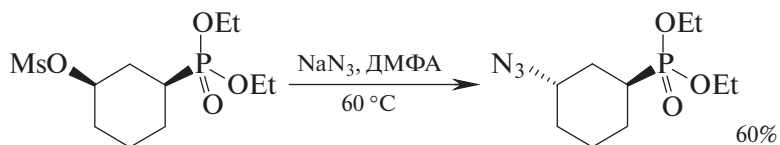
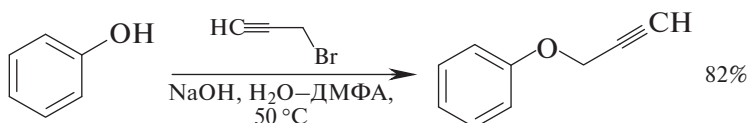
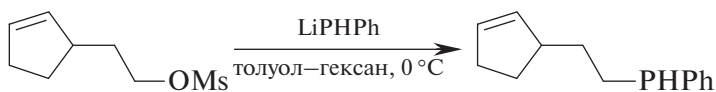
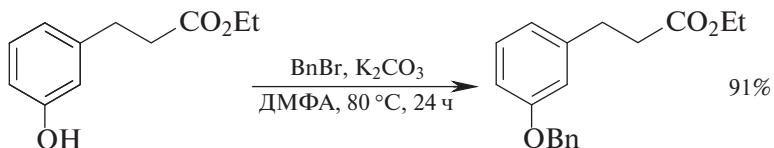
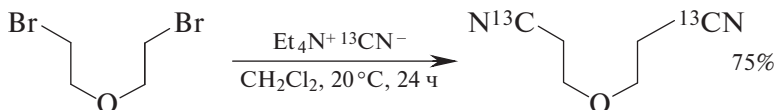
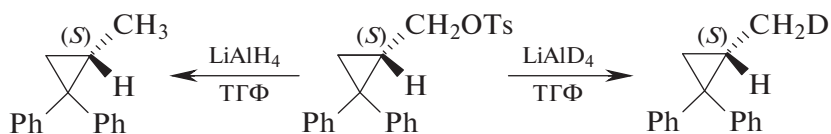
Роль уходящих групп *X*, как правило, играют отрицательно заряженные ионы, являющиеся слабыми основаниями, или нейтральные молекулы (вода, амины и др.). Наиболее часто в органическом синтезе в качестве уходящих групп используют:

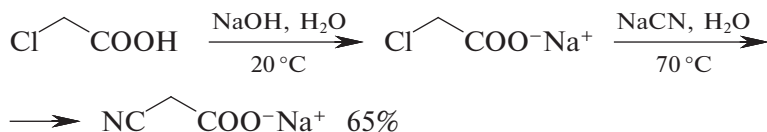
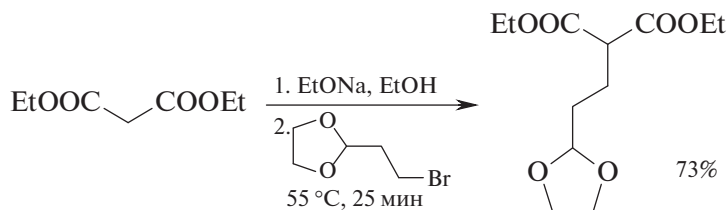
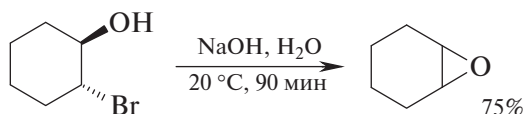
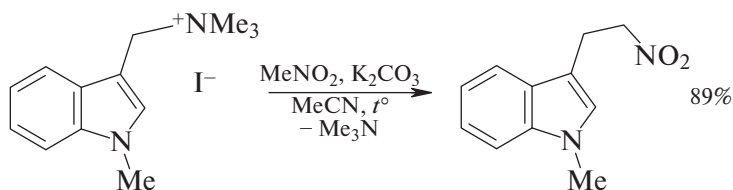
- Hal^- (Cl^- , Br^- , I^-);
- $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2-\text{O}^-$ (TsO^-);
- $\text{CF}_3\text{SO}_2-\text{O}^-$ (TfO^-);
- $\text{CH}_3\text{SO}_2-\text{O}^-$ (MsO^-);
- 2- или 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-\text{O}^-$ (NsO^-);
- 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{SO}_2-\text{O}^-$ (BsO^-);
- $\text{CH}_3\text{OSO}_2-\text{O}^-$;
- $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ (AcO^-) и др.

Представленному выше механизму соответствуют следующие реакции S_N2 -замещения:

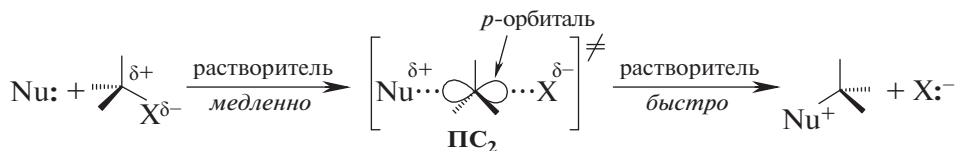






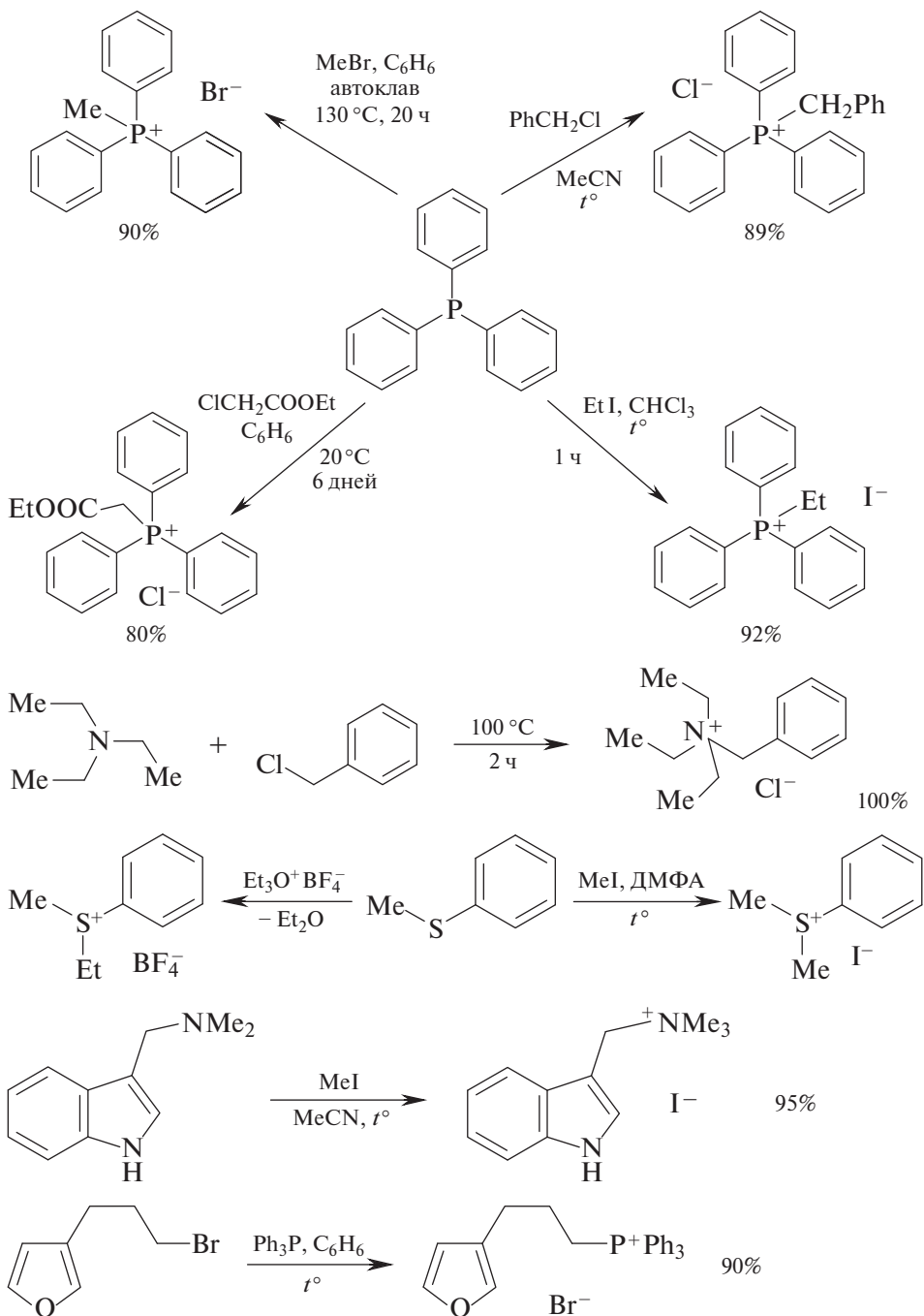


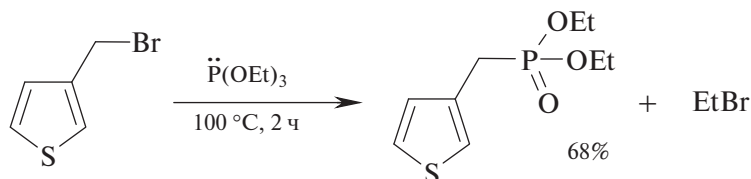
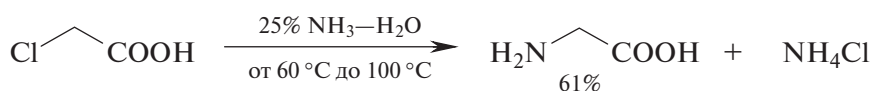
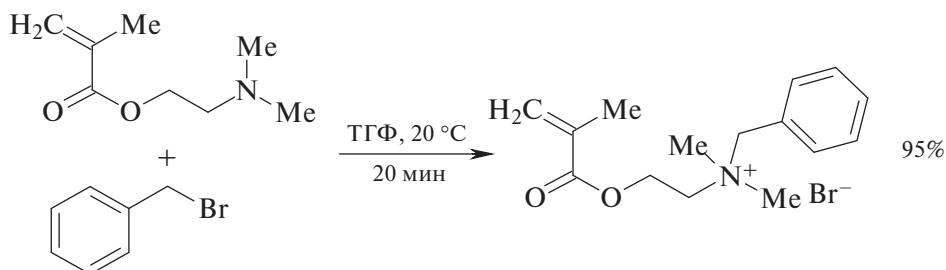
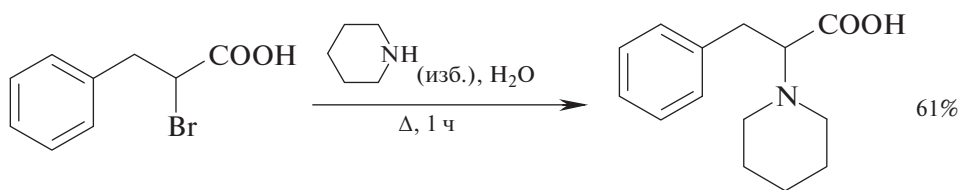
Ситуация 2 (нуклеофил-нейтральная молекула, имеющая неподеленную пару электронов).



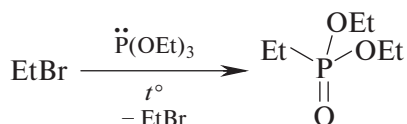
Эта ситуация отличается от предыдущей тем, что в этом случае в роли нуклеофила выступает электронейтральная (незаряженная) молекула с неподеленной парой электронов. При этом достигается переходное состояние ПС₂ более полярное, чем исходные реагенты, причем отрицательный заряд целиком сосредоточен на уходящей группе. Учитывая тот факт, что большинство органических реакций проводят в органических или неорганических растворителях, нетрудно предположить, что переходные состояния ПС₁ и ПС₂ будут по-разному сольватироваться (стабилизироваться) растворителями, что, в свою очередь, отразится на скоростях соответствующих реакций.

Представленный механизм S_N2 -замещения реализуется в следующих примерах превращений:





побочный процесс



достаточно каталитических количеств EtBr

Скорость всех приведенных выше S_N2 -реакций описывается кинетическим уравнением второго порядка:

$$v = k \cdot [\text{субстрат}] \cdot [\text{нуклеофил}].$$

В кинетике порядок реакции по конкретному реагенту — это показатель степени, в котором его концентрация входит в уравнение скорости реакции. Общий порядок реакции — это сумма показателей степеней концентраций всех реагентов. Таким образом, реакции S_N2 имеют общий второй порядок: первый по субстрату и первый по нуклеофилу. При этом должна наблюдаться линейная зависимость скорости реакции от изменения концентрации одного реагента при постоянной концентрации другого реагента. Увеличение вдвое концен-

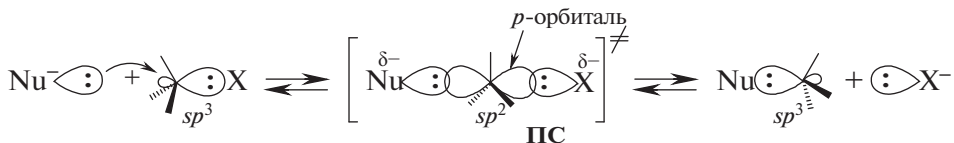
трации одного из реагентов приведет к увеличению скорости реакции в два раза; удвоение концентраций обоих реагентов увеличит скорость реакции в четыре раза.

2.2. ПРИРОДА (СТРУКТУРА) ПЕРЕХОДНОГО СОСТОЯНИЯ S_N2 -ПРОЦЕССА

В образовании переходного состояния (ПС) S_N2 -реакции участвуют два реагента (субстрат и нуклеофил), поэтому в нем одновременно присутствуют нуклеофил, алкильная группа субстрата и уходящая группа (нуклеофуг). Достоверной моделью такого ПС может служить некий активированный комплекс, в котором связь C—Nu лишь частично сформировалась, а связь C—X — неполностью разорвалась. По своей геометрии переходное состояние представляет собой тригональную бипирамиду, в основании которой располагаются пентакоординированный атом углерода (в состоянии sp^2 -гибридизации) и три не реагирующие связи, а в ее вершинах находятся нуклеофил и уходящая группа X^- . Переходное состояние не является интермедиатом S_N2 -реакции, имеет очень короткое время жизни и не может быть выделено в индивидуальном состоянии или изучено физико-химическими методами.

На энергетической диаграмме реакции S_N2 -замещения (рис. 1) переходное состояние представляет собой точку с максимальной энергией, лежащую на половине пути от исходных реагентов до продуктов реакции, которую должна преодолеть система в ходе медленной (скоростьлимитирующей) стадии. В этой точке энергия объединенных реагентов достигает энергии активации E_a , которую необходимо преодолеть для их превращения в конечные продукты.

Энергия активации реакции S_N2 (E_a) — это минимальное количество энергии, необходимое для прохождения реакции. Иными словами, E_a — это энергия, необходимая для достижения системой переходного состояния (ПС). Чем ниже энергия активации и соответствующего ей ПС, тем выше скорость реакции.



В исходном субстрате атом углерода находится в состоянии sp^3 -гибридизации. Нуклеофил своей неподеленной парой электронов атакует C—X-разрыхляющую орбиталь, что приводит к образованию ПС, в котором центральный атом углерода sp^2 -гибридизован. Его свобод-

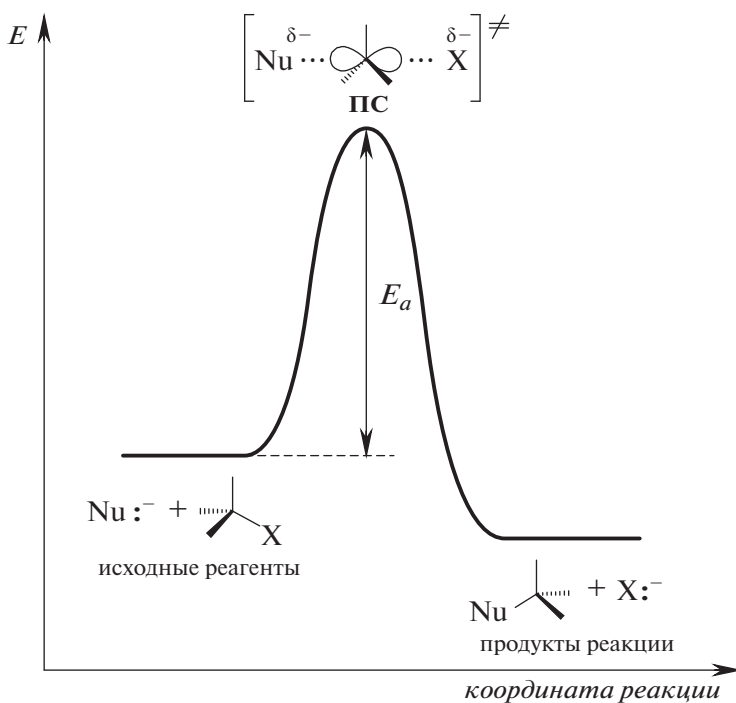


Рис. 1. Энергетический профиль S_N2 -реакции.

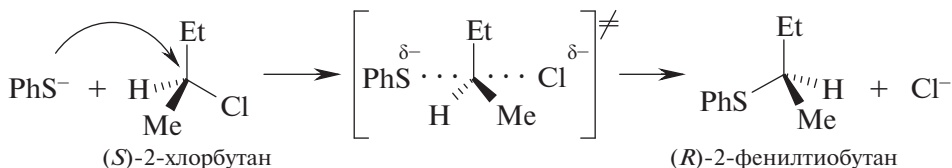
ная p -орбиталь одной долей перекрывается с нуклеофилом, а другой — с уходящей группой. Далее происходит одновременное образование связи $C-Nu$ и разрыв связи $C-X$.

Взаимное отталкивание заместителей у пентакоординированного атома углерода существенно повышает энергию ПС и делает S_N2 -реакции чрезвычайно чувствительными к пространственным факторам как в субстрате, так и в атакующем нуклеофиле (см. разд. 2.4, с. 26 и разд. 2.6, с. 53).

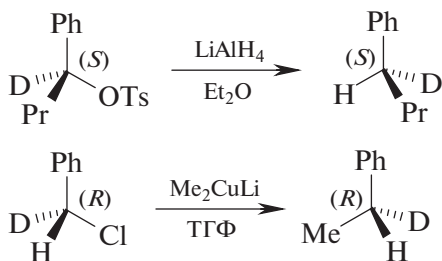
2.3. СТЕРЕОХИМИЯ S_N2 -РЕАКЦИЙ

Веским свидетельством в пользу корректности представленной выше модели ПС S_N2 -реакции является ее стереохимический результат, который предопределяется геометрией ПС. В ходе S_N2 -реакций с участием оптически активных исходных субстратов происходит инверсия (обращение) конфигурации реакционного центра, которую называют

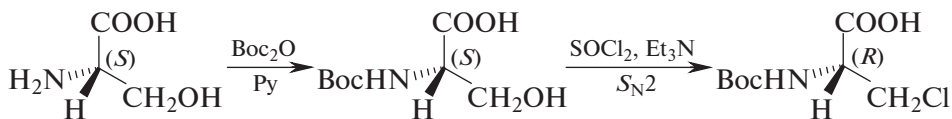
вальденовским обращением. По своей динамике этот процесс напоминает изменение формы зонтика при сильном порыве ветра.



Обращение конфигурации реакционного центра — это общее правило для S_N2 -реакций, однако возможны ситуации, когда обращение не сопровождается изменением абсолютной конфигурации реакционного центра, что объясняется изменением старшинства заместителей по системе Кана—Ингольда—Прелога.

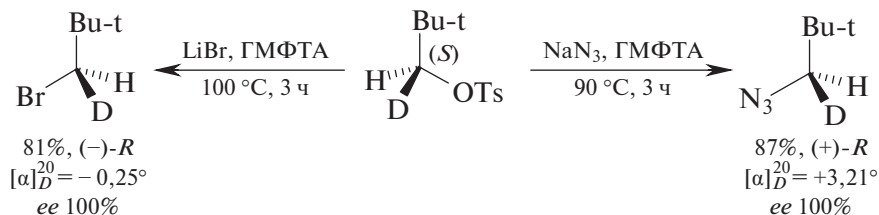


Интересная стереохимическая ситуация может возникнуть при нуклеофильном замещении у соседнего с асимметрическим центром атома углерода.

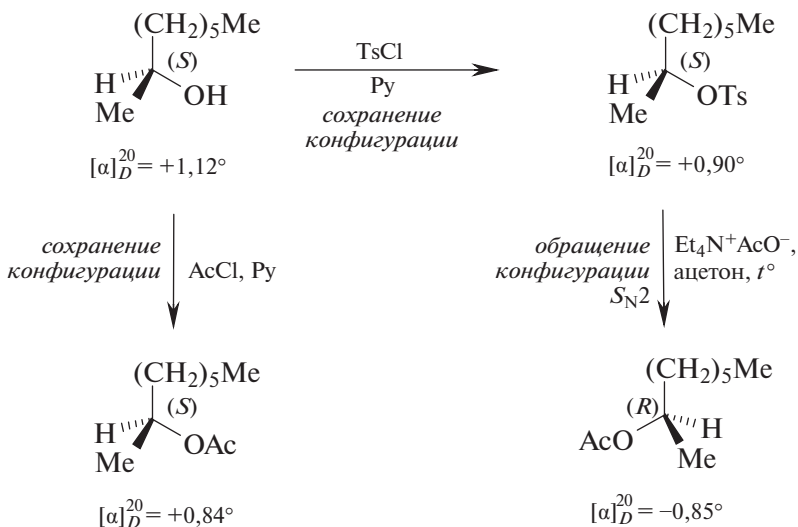


В этом случае асимметрический атом углерода вообще не принимает участия в S_N2 -процессе и изменение его абсолютной конфигурации является следствием изменения старшинства заместителей.

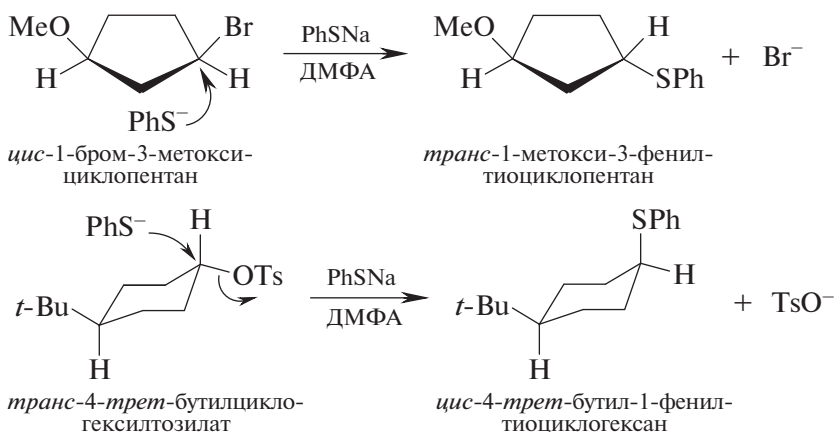
Знак оптического вращения, определяемый экспериментально, не связан напрямую с абсолютной конфигурацией и по этой причине не может выступать в роли критерия обращения конфигурации в ходе S_N2 -реакции.



Жесткие условия проведения S_N2 -реакций в последнем случае обусловлены природой алкильного радикала (неопентильный радикал, см. с. 27–29).



В случае циклоалканов в результате вальденовского обращения наблюдается превращение *цис*-субстратов в *транс*-продукты и наоборот.



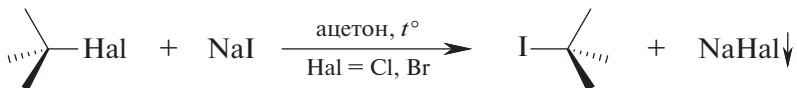
Ранее отмечалось, что в ПС S_N2 -процесса одновременно присутствуют углеводородный радикал субстрата, нуклеофил и уходящая группа. Кроме того, органические реакции проводят, как правило, в органических растворителях, обладающих различной полярностью и сольватирующей способностью. При этом скорости одной и той же реакции в растворителях разной химической природы могут различаться на несколько порядков.

Совершенно очевидно, что для детального описания особенностей протекания S_N2 -реакций необходимо оценить влияние всех главных факторов, их определяющих. К числу таких факторов относятся: структура (строение) реакционного центра субстрата, природа нуклеофила, природа уходящей группы и природа растворителя.

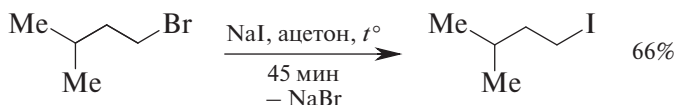
2.4. ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ СУБСТРАТА НА СКОРОСТЬ S_N2 -РЕАКЦИЙ

Сравнение скоростей S_N2 -реакций алкилгалогенидов разнообразного строения с одним и тем же нуклеофилом в одинаковых условиях (температура, растворитель, концентрация реагентов) показывает, что наибольшей реакционной способностью обладают первичные алкилгалогениды (за исключением неопентилгалогенидов). Это связано с тем, что нуклеофил атакует центральный атом углерода в молекуле субстрата (реакционный центр субстрата) «с тыла», т. е. со стороны, противоположной σ -связи C—Hal. Накопление у реакционного центра алкильных групп, особенно разветвленных, затрудняет подход атакующего нуклеофила «с тыла», что приводит к резкому снижению скорости S_N2 -реакции и открывает возможность протекания конкурентного процесса $E2$ -элиминирования (*Elimination Bimolecular*, бимолекулярное элиминирование).

В качестве стандартной модельной S_N2 -реакции обычно рассматривают **реакцию Финкельштейна** (1910) — обмен атома хлора или брома на йод в алкилгалогенидах разнообразного строения.



Реакцию Финкельштейна в классическом варианте проводят в безводном ацетоне, используя избыток NaI. Ацетон хорошо растворяет исходные реагенты и образующиеся в ходе реакции алкилиодиды, но плохо растворяет образующиеся галогениды (хлорид или бромид) натрия, которые выпадают в осадок, что способствует смещению равновесия в сторону образования целевых алкилиодидов.



Количественные оценки реакционной способности субстратов в реакции Финкельштейна (S_N2 -замещение), приведенные в табл. 1, справедливы и для других реакций данного типа. Из представленной таблицы видно, что разница в скоростях замещения атома хлора на йод в алкилгалогенидах разной природы может быть очень существенной и зависит от строения алкильного радикала (от степени

его разветвленности и способности дополнительно стабилизировать переходное состояние S_N2 -процесса). Среди изомерных бутилхлоридов наибольшей реакционной способностью в S_N2 -реакциях обладает *n*-бутилхлорид, у которого минимальны пространственные затруднения у реакционного центра. *трет*-Бутилхлорид не обменивает атом хлора на иод в указанных условиях, поскольку три метильные группы полностью пространственно экранируют реакционный центр, что делает невозможным атаку молекулы *трет*-бутилхлорида иодид-анионом «с тыла». Скорость обмена хлора на иод в случае неопентилхлорида ничтожно мала, так как разветвление у β -углеродного атома так же создает пространственные препятствия для атаки реакционного центра нуклеофилом. В то же время *n*-пропил- и *n*-бутилхлориды реагируют с NaI с близкими по значению скоростями. Таким образом, удлинение углеродной цепи субстрата в значительно меньшей степени сказывается на уменьшении скорости замещения хлора на иод, чем степень ее разветвленности. С наибольшей скоростью обменивают хлор и бром на иод в условиях реакции Финкельштейна метилгалогениды, так как небольшие по размеру атомы водорода создают минимальные пространственные затруднения для атаки иодид-ионом атома углерода «с тыла».

Таблица 1. Относительные скорости замещения атома хлора на иод в алкилхлоридах.



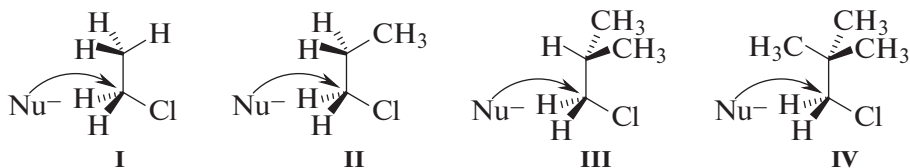
Название RCl	Структура RCl	Относительная скорость S_N2 -замещения
метилхлорид	CH_3-Cl	30
этилхлорид	CH_3CH_2-Cl	1
<i>n</i> -пропилхлорид	$CH_3CH_2CH_2-Cl$	0,4
<i>n</i> -бутилхлорид	$CH_3CH_2CH_2CH_2-Cl$	0,4
изопропилхлорид	$(CH_3)_2CH-Cl$	0,025
<i>трет</i> -бутилхлорид	$(CH_3)_3C-Cl$	0
неопентилхлорид	$(CH_3)_3CCH_2-Cl$	$1 \cdot 10^{-5}$
аллилхлорид	$CH_2=CHCH_2-Cl$	40
бензилхлорид	$C_6H_5CH_2-Cl$	120
1-хлорпропанон-2 (α -хлорацетон)	$CH_3C(O)CH_2-Cl$	$1 \cdot 10^5$

Снижение реакционной способности алкилгалогенидов в реакциях S_N2 -замещения при накоплении алкильных заместителей как у α -углеродного атома (реакционный центр субстрата), так

и у соседнего β -углеродного атома демонстрируется следующими рядами:

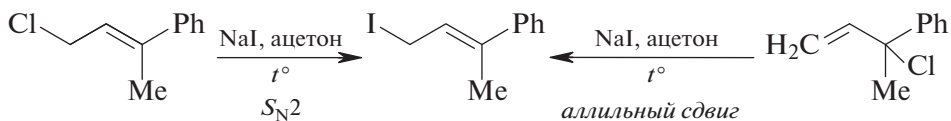


Для того чтобы реализовался S_N2 -механизм, молекула субстрата должна принять такую конформацию, в которой пространственные препятствия для атаки нуклеофилом «с тыла» должны быть минимальными. Однако такие конформации являются энергетически невыгодными с точки зрения конформационного анализа, что негативно сказывается на реакционной способности субстратов.

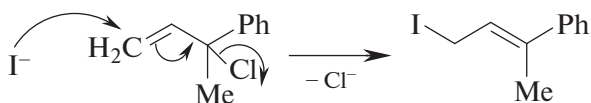


В случае этилхлорида (**I**) и *n*-пропилхлорида (**II**) — это энергетически невыгодные заслоненные конформации; для изобутилхлорида (**III**) — это *gauche*-конформация, в которой пространственно сближены две метильные группы и атом хлора; в случае неопентилхлорида (**IV**) в любой из двух возможных конформаций (заторможенной или заслоненной) реакционный центр экранирован для атаки «с тыла» метильной группой и скорость нуклеофильного замещения ничтожно мала.

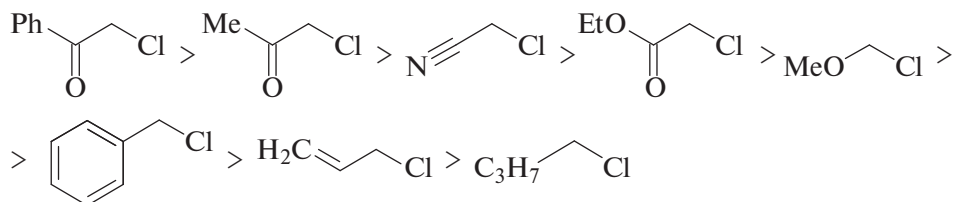
Третичные алкилхлориды инертны в условиях реакции Финкельштейна: обмен хлора на иод не происходит по пространственным причинам, а конкурентный процесс *E2*-элиминирования не осуществляется по причине низкой основности иодид-аниона. Однако это вовсе не означает, что третичные хлориды любого строения ведут себя подобным образом. Например, первичный и третичный аллилхлориды в условиях реакции Финкельштейна образуют один и тот же продукт замещения.



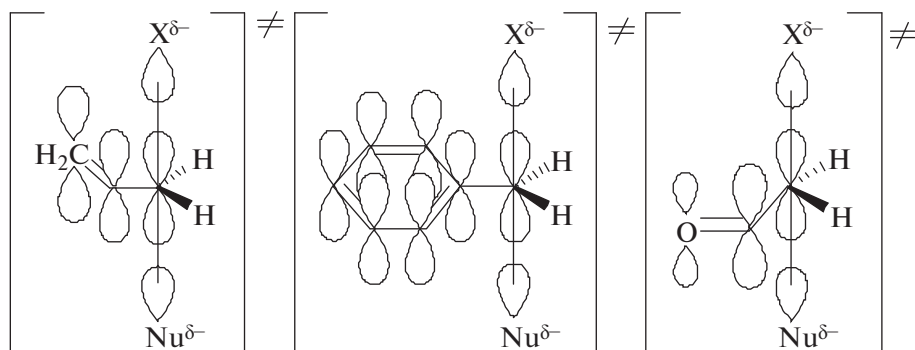
Кинетические исследования показывают, что оба процесса имеют общий второй порядок, а механизм замещения хлора на иод в случае третичного аллилхлорида, сопровождающийся аллильным сдвигом, можно представить следующим образом:



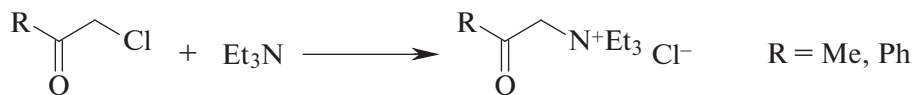
Алкилхлориды, в которых β -углеродный атом находится в sp^2 - и sp -гибридизации (α -хлорацетофенон, α -хлорацетон, хлорацетонитрил, этилхлорацетат, бензилхлорид, аллилхлорид) легко обменивают хлор на иод в условиях реакции Финкельштейна и по своей активности существенно превосходят обычные алкилхлориды (см. табл. 2).



Высокую реакционную способность хлоридов данного типа объясняют возможностью дополнительной стабилизации переходного состояния (ПС) за счет сопряжения свободной p -орбитали центрального атома углерода с соседней π -системой или с неподеленными электронными парами соседнего гетероатома, например кислорода.



Из табл. 2 следует, что α -галогенкетоны обменивают атом хлора на иод в условиях реакции Финкельштейна с наибольшей скоростью. Эта закономерность справедлива и для других реакций S_N2 -замещения. α -Галогенкетоны являются самыми сильными алкилирующими реагентами для многих нуклеофилов, например для аминов.



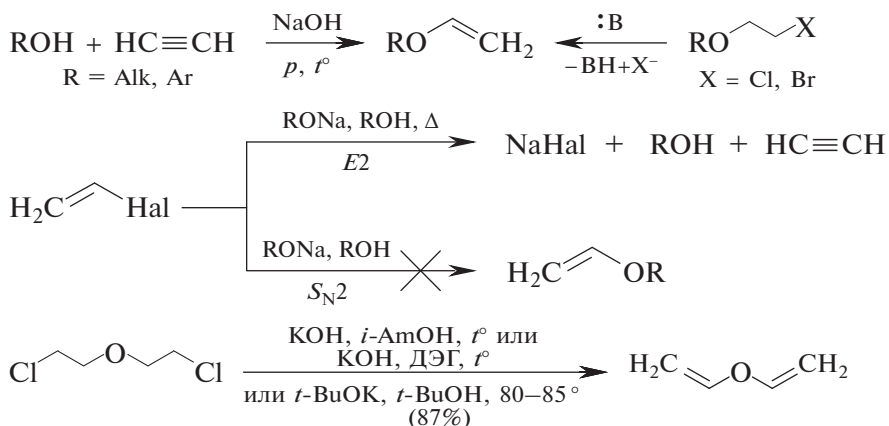
Напротив, алкилхлориды, в которых атом хлора связан с sp^2 -гибридизованным атомом углерода (винил и неактивированные арилгалогениды), инертны в реакции Финкельштейна. Связь $\text{C}-\text{Cl}$ в них более короткая и более прочная, чем в обычных алкилхлоридах вследствие $+M$ -эффекта атома хлора (для хлора $+M < -I$). Например, энергия связи $\text{C}-\text{Cl}$ в этилхлориде равна 335 кДж/моль, а в ви-

Таблица 2. Относительные скорости обмена хлора на иод (S_N2 -реакция) алкилхлоридов разнообразного строения (относительно *n*-бутилхлорида), для которых возможна дополнительная стабилизация ПС за счет *p*- π и *p*-*n*-сопряжения



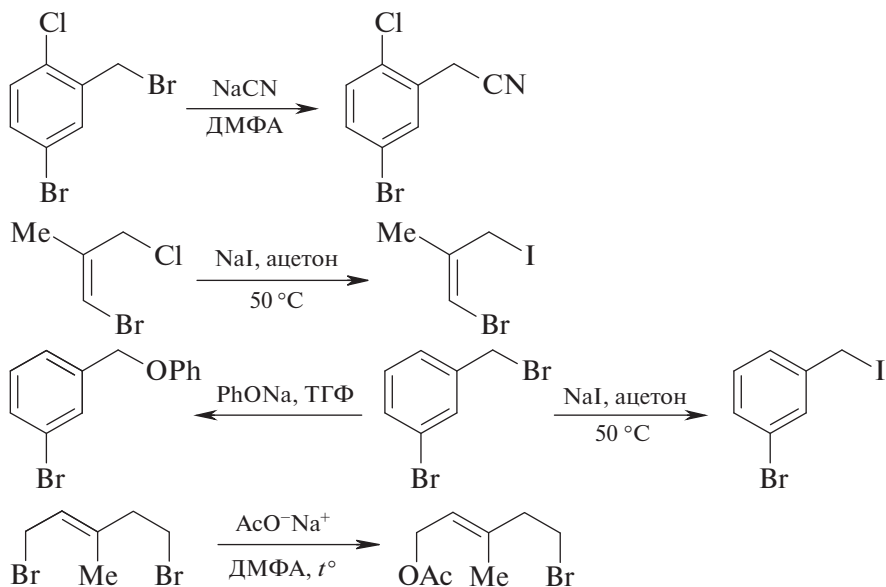
Название алкилхлорида	Структура алкилхлорида	Относительная скорость
<i>n</i> -бутилхлорид	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cl}$	1
аллилхлорид	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-\text{Cl}$	79
бензилхлорид	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{Cl}$	200
метилхлорметилловый эфир	$\text{CH}_3\text{OCH}_2-\text{Cl}$	920
этилхлорацетат	$\text{EtOC(O)CH}_2-\text{Cl}$	$1,7 \cdot 10^3$
хлорацетонитрил	$\text{N}\equiv\text{CCH}_2-\text{Cl}$	$3,0 \cdot 10^3$
α -хлорацетон	$\text{CH}_3\text{C(O)CH}_2-\text{Cl}$	$3,6 \cdot 10^4$
α -хлорацетофенон	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C(O)CH}_2-\text{Cl}$	$1,0 \cdot 10^5$

нилхлориде — 377 кДж/моль. Кроме того, в случае винил- и арил-галогенидов невозможно образование тригональнوبيрамидального переходного состояния, обеспечивающего синхронный разрыв связи $\text{C}-\text{Cl}$ и образование связи $\text{C}-\text{I}$. По этой причине винилалкиловые (арилловые) эфиры получают либо нуклеофильным присоединением спиртов и фенолов (OH^- , *p*, $t^\circ\text{C}$) к ацетиленам, либо отщеплением HX от галогеналкиловых эфиров.



При наличии в молекуле субстрата нескольких электрофильных центров нуклеофилы атакуют исключительно электрофильные центры с sp^3 -гибридизованным атомом углерода. При наличии двух первичных sp^3 -гибридизованных реакционных центров нуклеофильное заме-

шение протекает по более реакционноспособному аллильному положению.

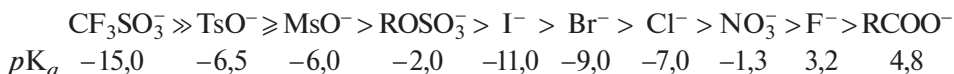


К настоящему времени накоплен обширный экспериментальный материал, касающийся синтетических возможностей реакции Финкельштейна и близких к ней обменных реакций. В тонком органическом синтезе в качестве исходных субстратов широко используются алкилтозилаты (AlkOTs) и алкилмезилаты (AlkOMs), а также хлориды кремния и фосфора. В случае элементоорганических хлоридов в качестве источника иода, наряду с иодидами натрия и калия, часто используют хорошо растворимые в органических растворителях (эфир, ТГФ) иодиды магния и алюминия. Можно подобрать условия (растворитель, реагенты и температура), позволяющие осуществить взаимный обмен в ряду F — Cl — Br — I. Влияние структуры субстрата (характера и расположения заместителей при реакционном центре) на скорость реакции Финкельштейна полностью сохраняется и для других реакций S_N2 -замещения.

2.5. ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ УХОДЯЩЕЙ ГРУППЫ НА СКОРОСТЬ S_N2 -РЕАКЦИЙ

Из обсуждения механизма S_N2 -реакций мы знаем, что это синхронный одностадийный механизм, в ПС которого уходящая группа (нуклеофуг) участвует наряду с нуклеофилом и алкильной частью исходного субстрата. Образование новой σ -связи C—Nu и гетеролитический разрыв связи C—X происходят одновременно, и этот процесс является скоростьюопределяющей стадией. В связи с этим природа

(«качество») уходящей группы играет важную роль в понимании сути S_N2 -процесса. Способность связи $C-X$ к гетеролизу определяется двумя факторами: ее прочностью (энергией) и стабильностью аниона X^- . Поскольку электроотрицательная уходящая группа X^- отщепляется с парой электронов σ -связи $C-X$, то возникает мысль использовать ее электроотрицательность в качестве критерия для создания единого ряда нуклеофугности. Однако такой подход противоречит данным кинетических исследований, согласно которым ряд нуклеофугности в водных растворах выглядит следующим образом:



Из представленного ряда следует, что нуклеофугность галогенид-ионов и их электроотрицательность изменяются в противоположных направлениях, а нуклеофугность и кислотность сопряженных кислот — симбатно (однонаправленно). Например, в ряду $F - Cl - Br - I$ электроотрицательность уменьшается, тогда как нуклеофугность увеличивается (см. табл. 3).

Таблица 3. Нуклеофугность галогенид-анионов

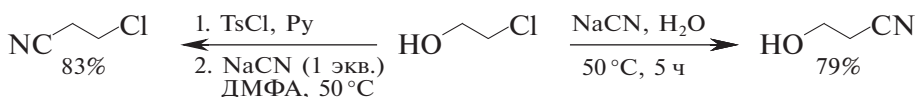
Уходящая группа X Hal^-	Энергия связи $C-Hal$ кДж/моль	pK_a ($HHal$)	Качество уходящей группы
F	452	3,2	очень плохая
Cl	351	-7,0	средняя
Br	293	-9,0	хорошая
I	234	-11,0	очень хорошая

Ряд активности алкилгалогенидов в S_N2 -реакциях: $R-I > R-Br > R-Cl \geq R-F$, что согласуется с энергией связи $C-Hal$ и нуклеофугностью галогенид-аниона. Наибольшей активностью в S_N2 -реакциях обладают алкилиодиды, а наименьшей — алкилфториды. Аналогичным образом в соответствии с ростом кислотности сопряженных кислот HX увеличивается нуклеофугность арил- и алкилсульфонатов.

К сожалению, на основании кислотности сопряженной кислоты HX невозможно создать единый ряд нуклеофугности для уходящих групп разной природы. Тем не менее в настоящее время в качестве критерия нуклеофугности групп X^- разной химической природы используют кислотность соответствующих сопряженных кислот HX . В общем, хорошие уходящие группы X^- являются слабыми основаниями, которым соответствуют сильные сопряженные кислоты HX . С этой точки зрения лучшими уходящими группами, превосходящими

иодид-ион, являются анионы алкил(арил)сульфоновых и алкилсерных кислот, проявляющие свойства очень слабых оснований.

Очень плохими уходящими группами являются следующие анионы: PhO^- , RO^- , HO^- , RS^- , NH_2^- , F^- , H^- и т.д., являющиеся сильными основаниями. По этой причине для замещения OH -группы в спиртах ее предварительно химически модифицируют, превращая в хорошую уходящую группу (протонирование OH -группы, замена на Hal или SO_3R -группу и др.).



Количественную оценку «качества» уходящей группы X^- можно сделать на основании обобщенных данных кинетических исследований для S_N2 -процессов (см. табл. 4):

Таблица 4. Относительные скорости нуклеофильного замещения для разных субстратов в зависимости от природы уходящей группы X^- .

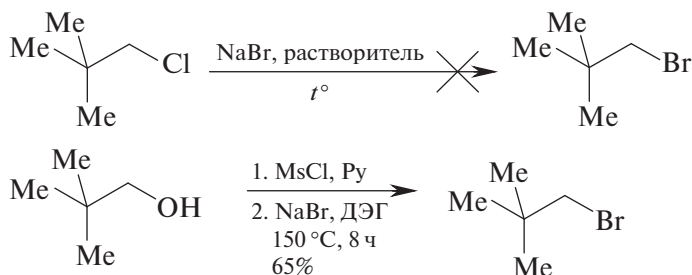


Уходящая группа X^-	Относительная скорость
Cl^-	0,02
Br^-	1,00
I^-	2,00
TsO^-	6,00

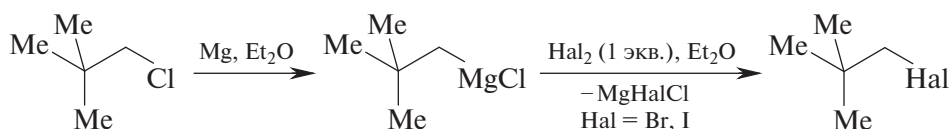
Наибольшую активность в S_N2 -процессах проявляют эфиры сульфокислот и алкилиодиды, а наименьшую — алкилфториды и эфиры карбоновых кислот. К сожалению, многие субстраты, реагирующие по S_N2 -механизму с наибольшей скоростью, либо труднодоступны и дороги, либо требуют специальных методов работы (инертная атмосфера, абсолютированные растворители).

Качество уходящей группы — один из важнейших факторов, оказывающих существенное влияние на скорость S_N2 -реакций. Особенно ярко это проявляется при изучении особенностей нуклеофильного замещения с использованием неопентильных субстратов. Например, неопентилбромид получают либо из неопентилового спирта с использованием метода квазифосфониевых солей (трифенилфосфиноксид — хорошая уходящая группа, см. с. 51–52) либо из неопентилмезилата (хорошая уходящая группа MsO^-) нагреванием с бромидом натрия в высококипящем растворителе и не синтезируют обменной реакцией хлора на бром. В последнем случае оба негативных фактора — пространственные препятствия у реакционного цен-

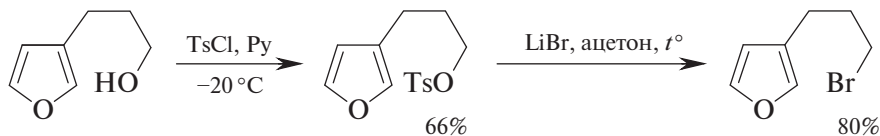
тра и худшее качество уходящей группы — препятствуют замещению атома хлора на бром по механизму S_N2 .



Тем не менее возможен опосредованный вариант замещения атома хлора на бром в неопентилхлориде через стадию образования неопентилмагнийхлорида.

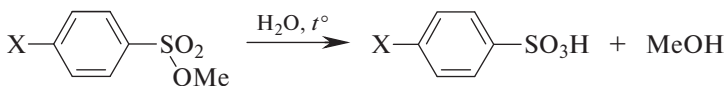


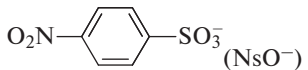
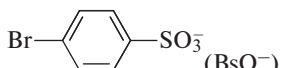
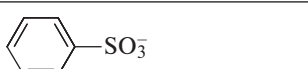
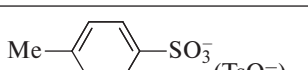
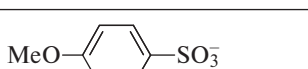
Широкое распространение в органическом синтезе получили производные *para*-толуолсульфокислоты (тозилаты). Это легкодоступные твердые вещества, достаточно устойчивые на воздухе, в которых группа TsO^- легко замещается под действием самых разных нуклеофилов, в том числе и слабых.



Нуклеофугность арилсульфонатной группы $\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$ зависит от характера заместителя X в ее бензольном кольце: электроакцепторные заместители X усиливают ее нуклеофугность, а электронодонорные ослабляют, что существенно сказывается на скоростях реакций нуклеофильного замещения с ее участием. Соотношение скоростей гидролиза метиловых эфиров арилсульфоновых кислот по механизму S_N2 представлена в табл. 5.

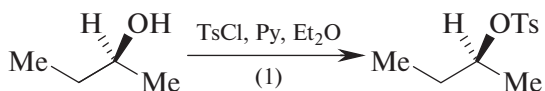
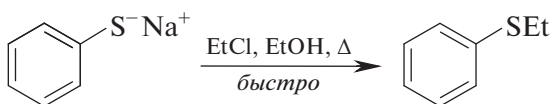
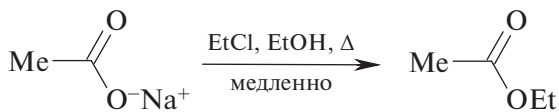
Самая высокая скорость гидролиза наблюдается в случае метилового эфира 4-нитрофенилсульфоновой кислоты, поскольку уходящая группа $4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$ является лучшей среди перечисленных в табл. 5 уходящих групп: она представляет собой самое слабое из них основание, стабилизированное $-I$ - и $-M$ -эффектами нитро-группы. В случае метилового эфира 4-метоксифенилсульфоновой кислоты наблюдается обратная картина, что является следствием дестабилизации уходящей группы $+M$ -эффектом метокси-группы.

Таблица 5. Относительные скорости гидролиза метиловых эфиров арилсульфоновых кислот

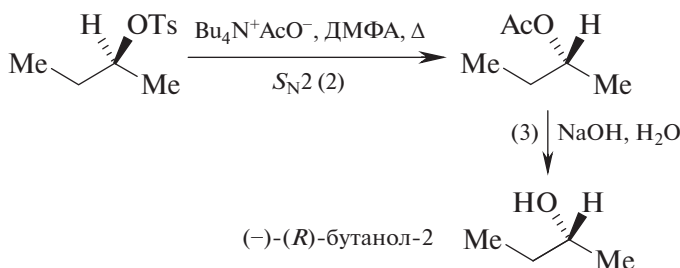
Заместитель X	$\nu_{\text{отн.}}$	Уходящая группа	pK_a сопряженной кислоты*
NO_2 ($-I, -M$)	5,2	 (NsO ⁻)	6,2
Br ($-I > +M$)	1,7	 (BsO ⁻)	7,3
H	1,0		8,2
CH_3 ($+I$)	0,7	 (TsO ⁻)	8,5
CH_3O ($-I \ll +M$)	0,5		9,3

* Приведены значения pK_a в ацетонитриле.

При работе с малоактивными субстратами используют сильные нуклеофилы либо модифицируют исходную молекулу определенным образом, превращая плохую уходящую группу в хорошую. Например, ацетокси-анион, являющийся слабым нуклеофилом, очень медленно алкилируется этилхлоридом (Cl^- — плохая уходящая группа). С другой стороны, фенилтиолят-анион, являющийся сильным нуклеофилом, подвергается алкилированию этилхлоридом в тех же условиях существенно быстрее.

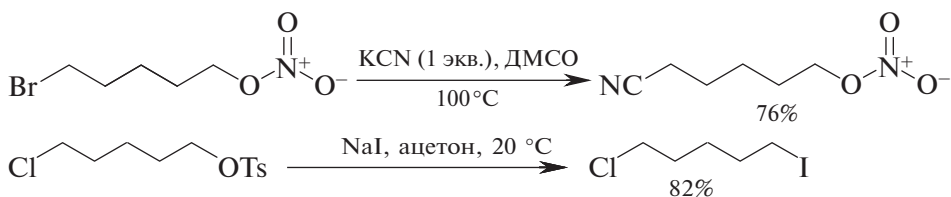


(+)-(S)-бутанол-2

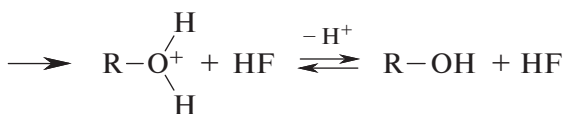
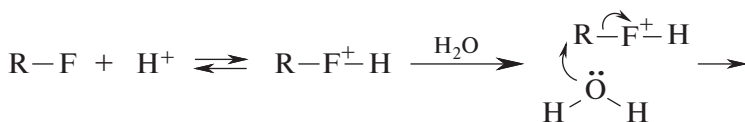
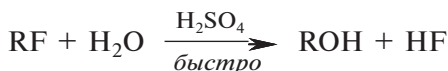
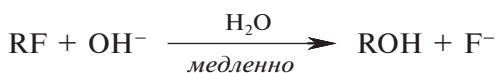


Стадии (1) и (3) осуществляются с сохранением конфигурации, поскольку в них не затрагивается асимметрический атом углерода: в первом случае реакция протекает по атому кислорода ОН-группы, а в превращении (3) — по атому углерода карбонильной группы.

При наличии в молекуле субстрата двух реакционных центров при прочих равных условиях нуклеофил атакует sp^3 -гибридизованный атом углерода, связанный с лучшей уходящей группой.

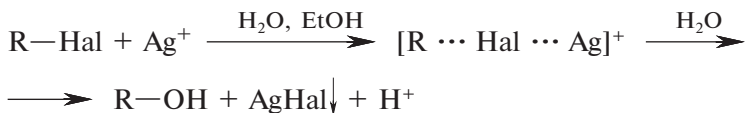


Алкилфториды медленно гидролизуются в щелочных водных растворах (F^- — плохая уходящая группа) и быстро гидролизуются до спиртов в растворе серной кислоты (HF — хорошая уходящая группа).



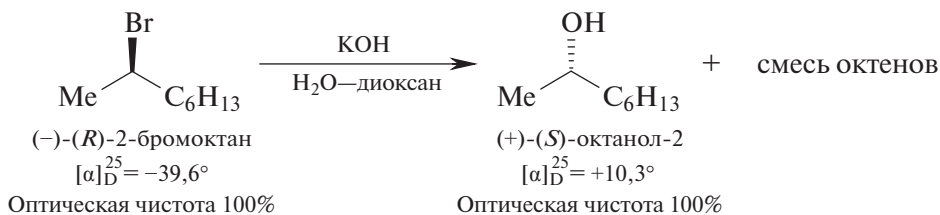
В случае остальных алкилгалогенидов такого ускорения скорости гидролиза в растворе серной кислоты нет, что связано с меньшей полярностью связи C-NaI по сравнению со связью C-F и меньшей основностью атомов других галогенов по сравнению с атомом фтора.

Известно, что гидролиз алкилгалогенидов заметно ускоряется в присутствии катионов металлов (кислот Льюиса), например в присутствии ионов серебра. Это пример электрофильного катализа нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода.



Способность катионов серебра катализировать процесс гидролиза алкилгалогенидов и образовывать нерастворимые осадки галогенидов серебра лежит в основе качественного теста, позволяющего определить структуру исходного алкилгалогенида. Например, при обработке водно-спиртовым раствором нитрата серебра алкилхлоридов, склонных к S_N1 -реакциям (третичные алкилхлориды, бензил- и аллилхлориды), мгновенно образуется белый осадок хлорида серебра. В случае вторичных алкилхлоридов, способных реагировать как по S_N1 , так и по S_N2 -механизму, необходимо выждать некоторое время или увеличить температуру реакции, а в случае первичных алкилхлоридов необходимо длительное нагревание смеси. Арил- и винилхлориды, в которых атом хлора связан с sp^2 -гибридизованным атомом углерода, в данных условиях не гидролизуются.

В синтетической практике чаще приходится решать обратную задачу — превращать спирты в алкилгалогениды. Во-первых, спирты, как правило, гораздо доступнее соответствующих алкилгалогенидов; во-вторых, щелочной гидролиз алкилгалогенидов сопровождается конкурирующей реакцией $E2$ -элиминирования, что приводит к существенному снижению выходов соответствующих спиртов. Гидролиз алкилгалогенидов обычно проводят в смеси вода—диоксан, так как они плохо растворимы в воде.

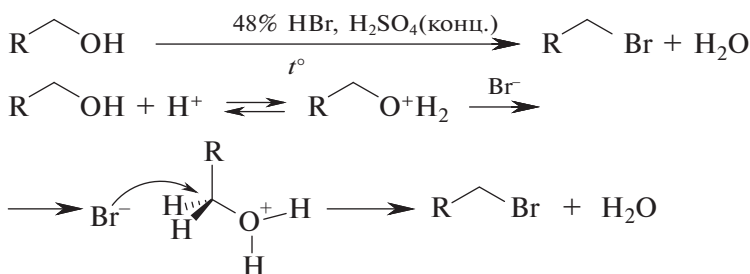


Оптическую чистоту полученного образца рассчитывают по формуле:

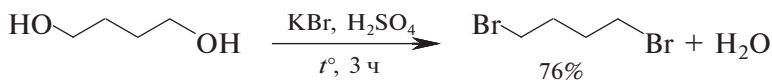
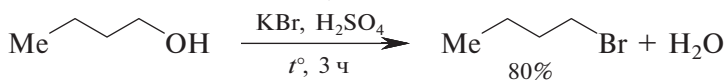
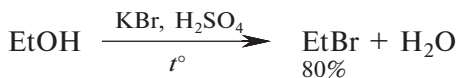
$$P = \frac{[\alpha]_1}{[\alpha]_2} \times 100\%,$$

где P — оптическая чистота, $[\alpha]_1$ — удельное вращение оптически активного образца; а $[\alpha]_2$ — удельное вращение чистого энантиомера (обе величины определяются экспериментально)¹.

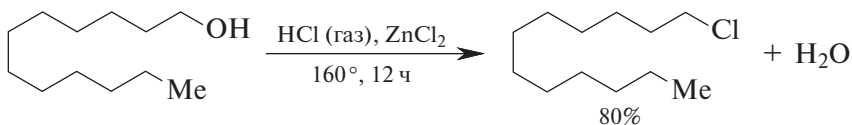
Прямое замещение ОН-группы в спиртах невозможно, так как она является очень плохой уходящей группой. В настоящее время известно несколько способов модификации ОН-группы, позволяющих превратить ее в хороший нуклеофуг. Один из широкоизвестных способов — протонирование ОН-группы в кислой среде.



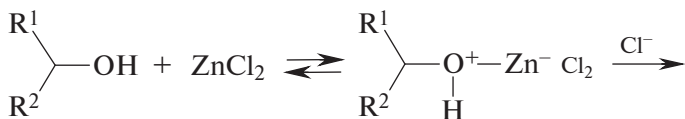
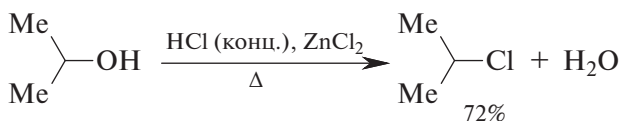
Ниже приведены примеры получения конкретных алкилгалогенидов данным способом.



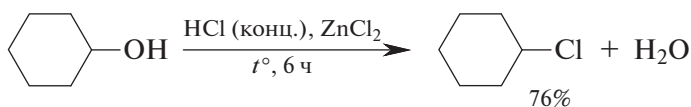
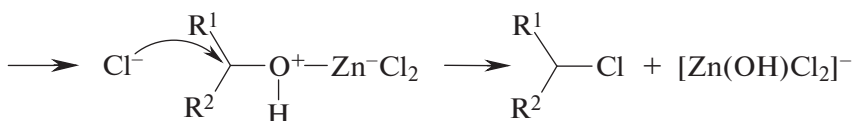
Превращение первичных и вторичных спиртов в соответствующие алкилхлориды можно осуществить обработкой газообразным хлороводородом или концентрированной соляной кислотой в присутствии кислот Льюиса, например, в присутствии хлорида цинка(II).



¹ Реутов О. А., Куриц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия : в 4 ч. Ч. 2. — М.: Лаборатория знаний, 2023. — С. 60.

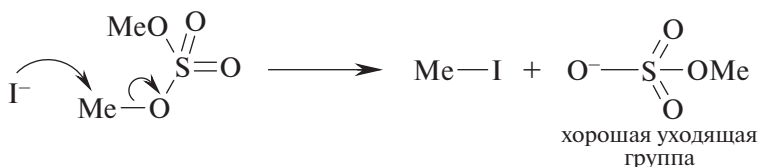
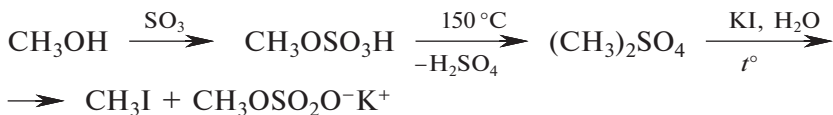


$\text{R}^1 = \text{алкил}, \text{R}^2 = \text{алкил}, \text{H}$



Система $\text{ZnCl}_2\text{—HCl}$ (газ) более эффективна, так как в этом случае хлорид-анион менее гидратирован и является более сильным нуклеофилом. Раствор ZnCl_2 в концентрированной HCl — реактив Лукаса — позволяет различать первичные, вторичные и третичные спирты. Третичные спирты и другие спирты, склонные к S_N1 -реакциям (бензиловый и аллиловый), экзотермично реагируют с реактивом Лукаса с образованием соответствующих алкилхлоридов (механизм S_N1). Вторичные спирты медленно реагируют с реактивом Лукаса при комнатной температуре и быстро при умеренном нагревании. Первичные спирты с реактивом Лукаса практически не реагируют.

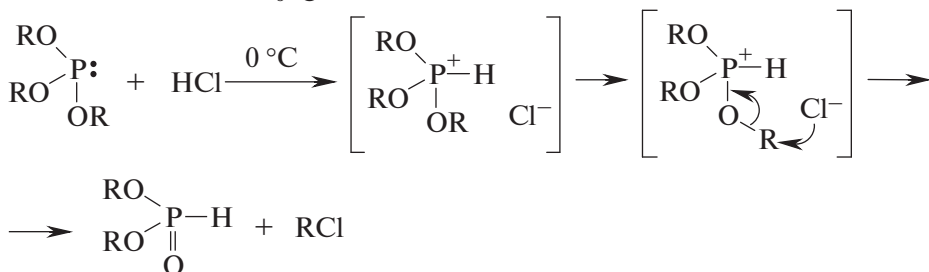
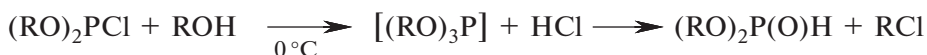
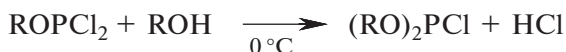
Более эффективный способ активации OH -группы в спиртах в реакциях S_N2 -замещения — превращение спиртов в эфиры минеральных (серной, фосфористой) или сульфоновых кислот.



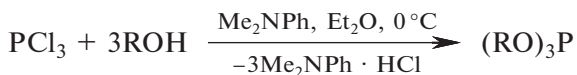
Реакцию спирта с трихлоридом фосфора проводят на холоду, прибавляя трихлорид фосфора к избытку спирта.



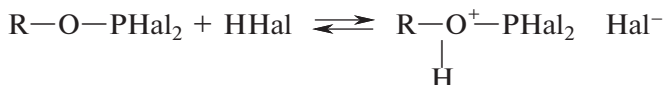
Это превращение включает несколько стадий:

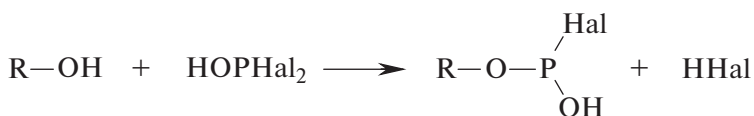


Главный недостаток такого способа активации гидроксигруппы заключается в том, что из 3 моль спирта образуется 1 моль соответствующего алкилхлорида. Используя разный порядок прибавления реагентов, разное их соотношение, разбавление реакционной смеси и проведение реакции в присутствии оснований, можно осуществить препаративный синтез всех указанных производных фосфористой кислоты.



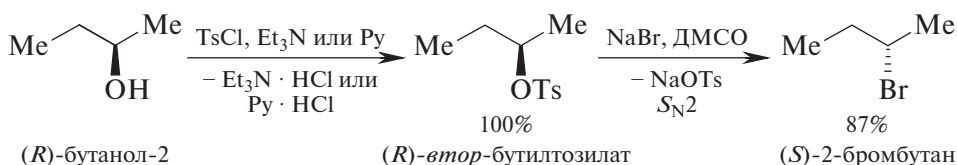
Алкилбромиды и алкилиодиды простого строения получают действием на спирты брома или иода в присутствии красного фосфора. В этом случае весь спирт превращается в соответствующий алкилгалогенид.





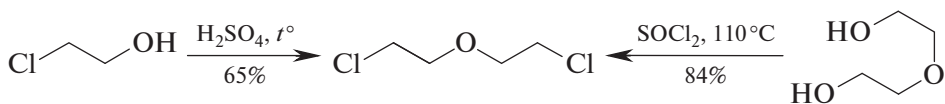
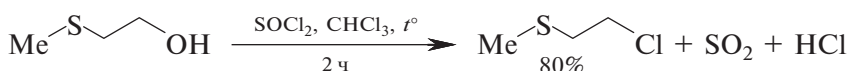
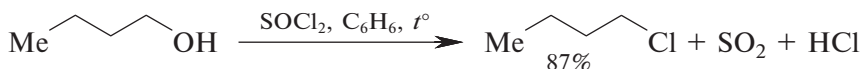
Hal = Br, I; R — первичный или вторичный алкил

При работе с оптически активными спиртами, подвергающимися рацемизации в кислой среде, с целью сохранения оптической активности ОН-группу активируют превращением в эфиры алкил- или арилсульфоновых кислот, например, в тозилаты.



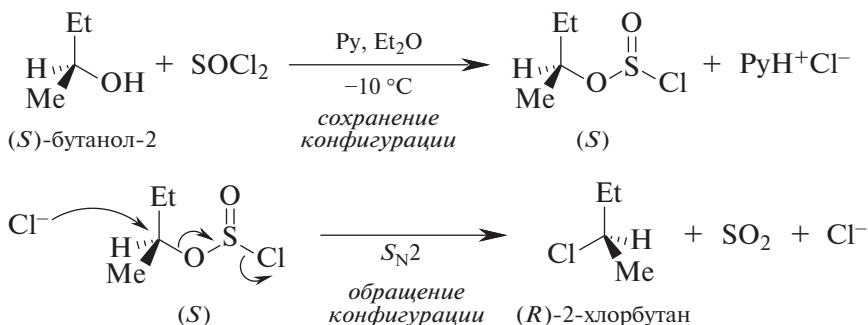
Наличие третичного амина на первой стадии обязательно, так как без него реакция будет обратимой, что приведет к частичной или полной рацемизации оптически активного спирта. Эта стадия осуществляется с сохранением конфигурации, поскольку в этом случае не затрагивается асимметрический атом углерода (реакция протекает по связи О—Н).

Первичные и вторичные спирты можно превратить в соответствующие алкилхлориды действием хлористого тионила в мягких условиях.

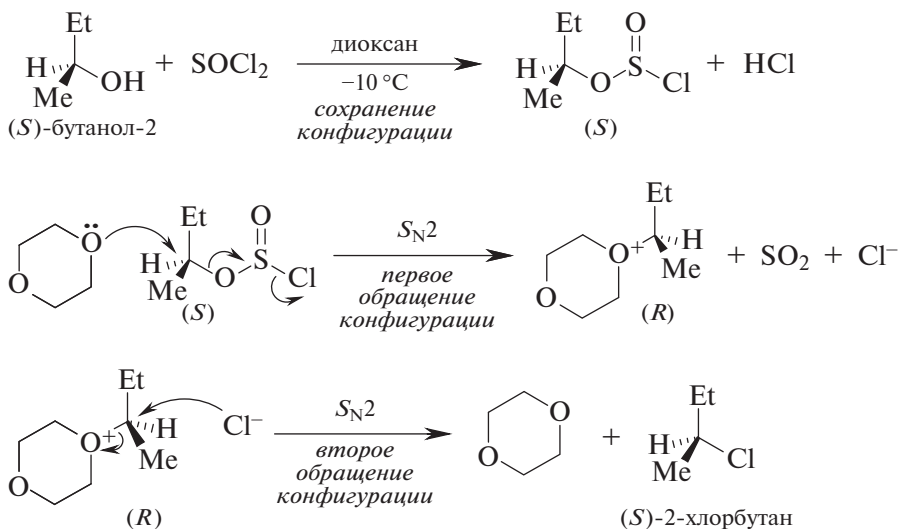


Оказалось, что стереохимический результат реакции оптически активных вторичных спиртов с тионилхлоридом существенным образом зависит от условий ее проведения. При использовании третичных аминов для связывания выделяющегося хлороводорода образуются соответствующие вторичные алкилхлориды с обращенной конфигу-

рацией, тогда как при проведении реакции в диоксане в отсутствие оснований конфигурации образующегося алкилхлорида и исходного спирта идентичны.

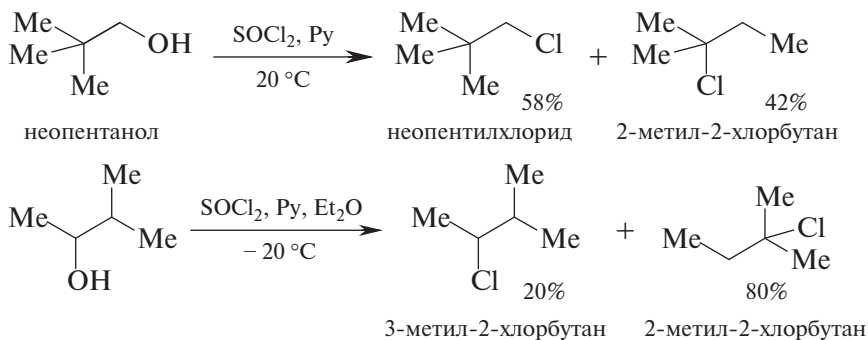


На первой стадии реакции стереохимический центр не затрагивается, так как реакция идет по атому кислорода спиртовой группы. На второй стадии реализуется S_N2 -механизм с обращением конфигурации sp^3 -гибридизованного атома углерода. Иная картина наблюдается при взаимодействии (S) -бутанола-2 с тионилхлоридом в диоксане в отсутствие третичного амина.

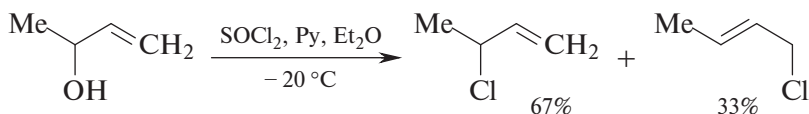


Двойное обращение конфигурации реакционного центра равнозначно ее сохранению. Оптическая чистота 2-хлоралканов, получаемых этим способом, составляет 80–85%, что совершенно недостаточно по современным представлениям. Кроме того, в случае разветвленных первичных и вторичных спиртов, в молекулах которых рядом с реакционным центром имеются разветвленные алкильные

радикалы, наблюдается изомеризация углеродного скелета, что приводит к образованию значительных количеств третичных хлоралканов.



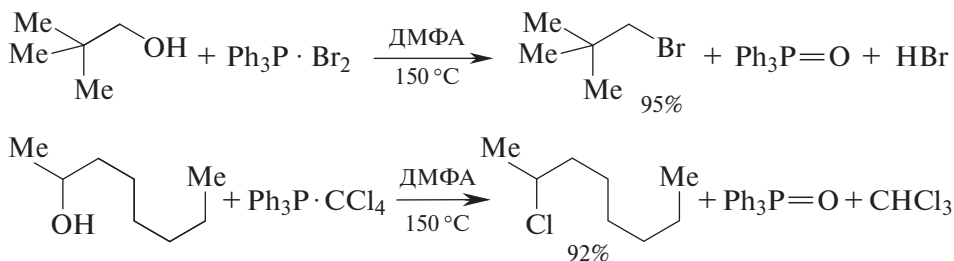
В случае вторичных аллиловых спиртов возможна аллильная изомеризация:



Причина всех этих перегруппировок кроется, по-видимому, в высокой степени полярности связи $\text{C}-\text{O}$ в промежуточных алкилхлорсульфитах.

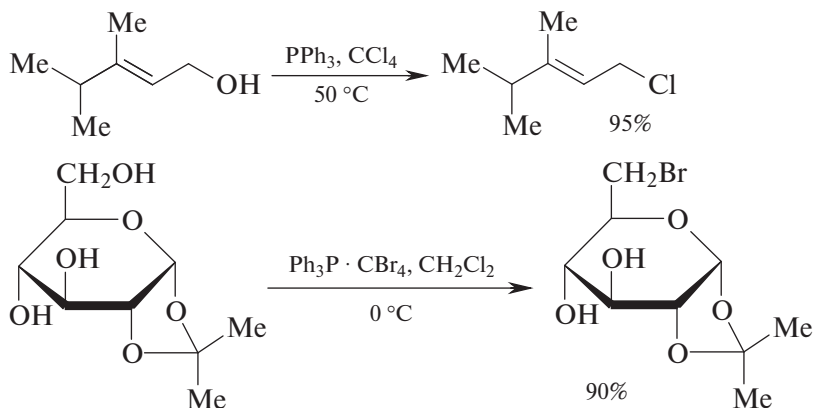
Среди современных реагентов, обеспечивающих высокую регио- и стереоселективность замещения гидроксильной группы в спиртах на атом галогена, следует отметить **квазифосфониевые соли**, получаемые взаимодействием трифенилфосфина с галогенами (хлором или бромом) или тетрагалогенметанами (CCl_4 или CBr_4).

Фосфониевые соли имеют структуру $\text{R}_4\text{P}^+\text{X}^-$. В их молекуле имеются четыре связи $\text{C}-\text{P}$, положительно заряженный атом фосфора и противоион разной природы. Замена одной связи $\text{C}-\text{P}$ на связь $\text{P}-\text{Hal}$ (или другой гетероатом) приводит к так называемым квазифосфониевым соединениям.

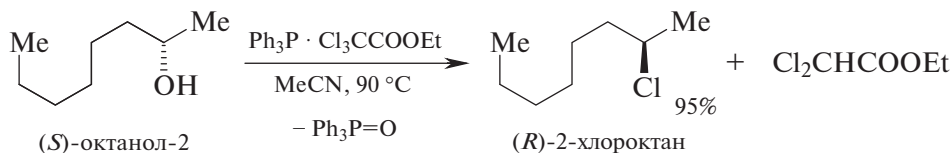


В случае полифункциональных субстратов — непредельных спиртов, сахаров и др. — для замещения OH -группы на атом галогена

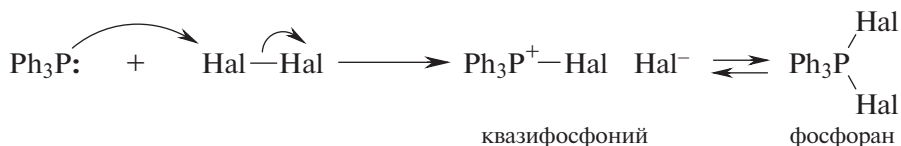
на (Cl или Br) наиболее целесообразно использовать аддукт трифенилфосфина с тетрагалогенметаном, а также с этилтрихлорацетатом, трихлорацетонитрилом или гексахлорацетоном. Во-первых, эти реагенты, в отличие от аддуктов Ph_3P с галогенами, не являются галогенирующими реагентами и не затрагивают кратные связи. Во-вторых, это объемные по размеру молекулы, реагирующие (при охлаждении) в первую очередь с более пространственно доступными первичными OH-группами. В-третьих, данный метод позволяет практически полностью исключить возможность протекания аллильной перегруппировки, приводящей к образованию изомерных вторичных и третичных аллилгалогенидов.

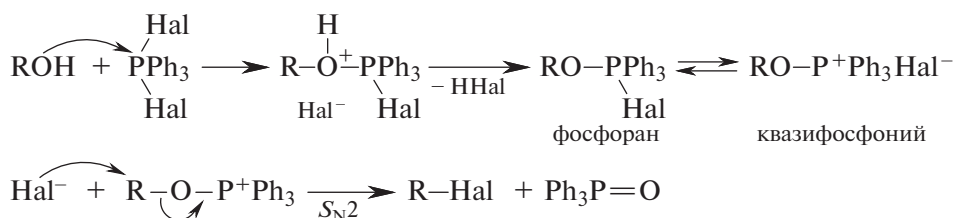


Взаимодействие оптически активных вторичных спиртов со всеми вышеописанными квазифосфониевыми соединениями осуществляется регио- и стереоселективно и приводит с высокими выходами к целевым галогеналканам с обращенной конфигурацией реакционного центра (S_N2 -процесс). Оптическая чистота образующихся алкилгалогенидов в этом случае превышает 90%.



Механизм реакции квазифосфониевых соединений со спиртами, объясняющий их стереохимический результат, можно представить следующим образом:



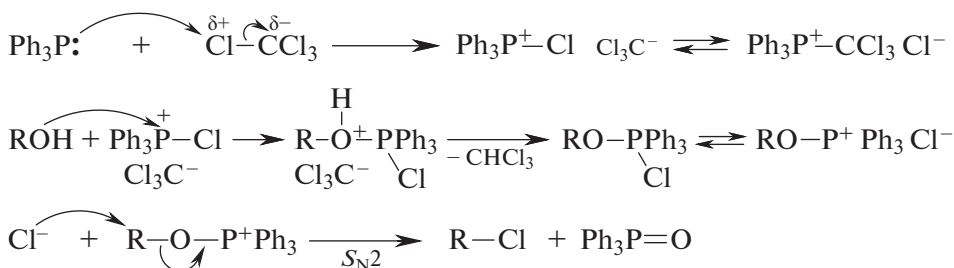


На последней стадии галогенид-анион атакует алкильный радикал «с тыла», что соответствует требованиям S_N2 -процесса. Выделяющийся в процессе реакции галогеноводород связывается трифенилфосфиноксидом, выступающим в качестве слабого основания ($pK_{BH^+} = -2,1$).

В случае аддуктов трифенилфосфина с тетрагалогенметанами (CCl_4 и CBr_4) и их структурными аналогами механизм реакции со спиртами несколько иной, хотя последняя стадия, определяющая стереохимический результат, аналогична представленной выше. Данный процесс также известен как **реакция Анпеля**. Вследствие большой разницы в электроотрицательности углерода (2,5) и хлора (3,0), поляризацию связей в молекуле CCl_4 можно представить следующим образом:



Мягкий нуклеофил — трифенилфосфин — атакует мягкий электрофильный центр в молекуле тетрахлорметана — атом хлора. Устойчивый трихлорметил-анион является достаточно хорошей уходящей группой ($pK_a \text{CHCl}_3 = 15,7$).

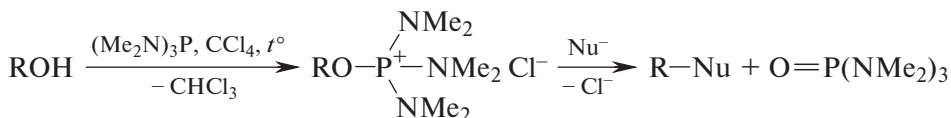


Аналогичный механизм реализуется при использовании других реагентов, структурно подобных тетрагалогенметанам:

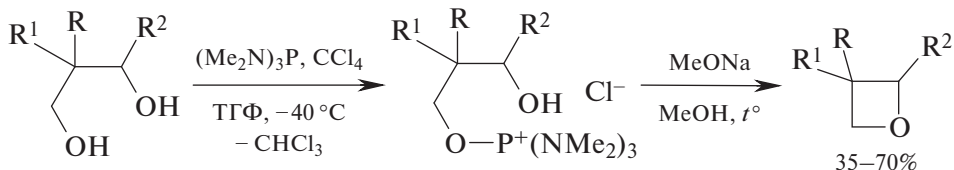


Использование вместо трифенилфосфина более нуклеофильного (более реакционноспособного) гексаметилтриамидофосфита приводит к образованию устойчивых промежуточных квазифосфониевых соединений, содержащих в молекуле алкокси-группу. Обработка последних

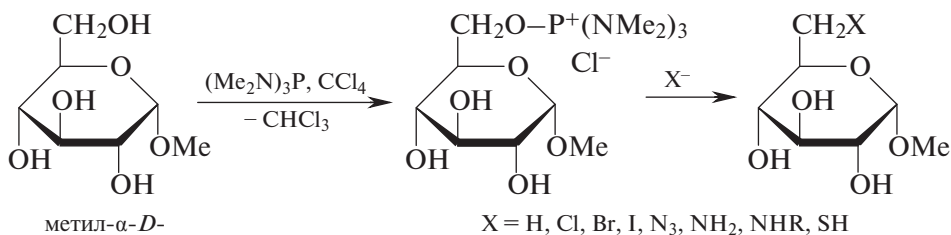
широким кругом нуклеофильных реагентов позволяет заместить гидрокси-группу в исходном спирте на другие функциональные группы.



R = Alk, остаток моносахарида и др.; Nu = Cl, Br, I, N₃, RO, PhS, SCN, CN

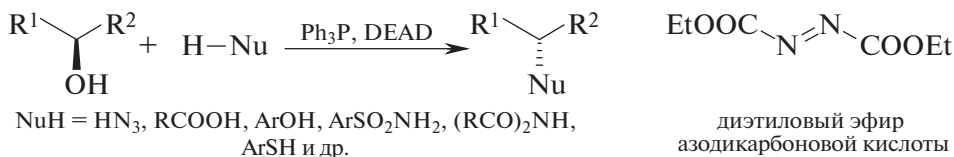


R = Me, Ph; R¹ = H, Me, Et, Pr или R = R¹ = (CH₂)₃, (CH₂)₄; R² = H, Me

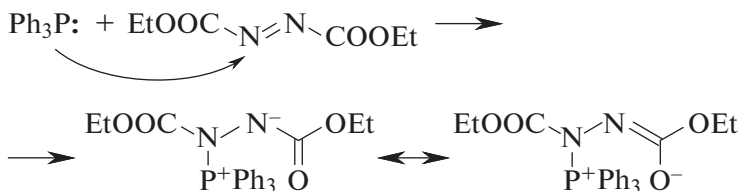


метил- α -D-
глюкопиранозид

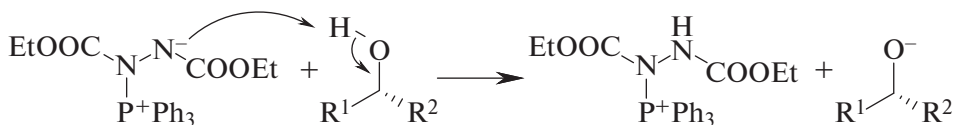
Еще один современный пример S_N2 -процесса — **реакция Мицунобу**, позволяющая за одну операцию получить продукт нуклеофильного замещения OH-группы на необходимый нуклеофил непосредственно в спирте. В общем виде реакция Мицунобу имеет следующий вид:



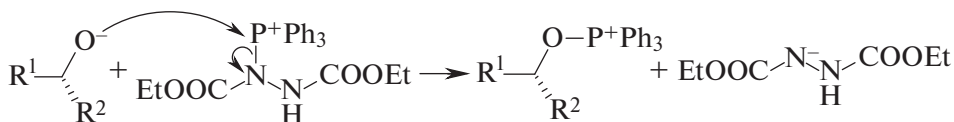
Механизм данного превращения включает несколько стадий, каждая из которых осуществляется с участием квазифосфониевых солей разнообразного строения. На первой стадии происходит присоединение фосфина к слабой π -связи N=N с образованием аниона, стабилизированного одной из сложноэфирных групп.



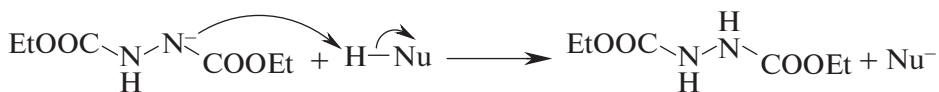
Далее образовавшийся анион, представляющий собой довольно сильное основание, отщепляет протон от ОН-группы спирта, что приводит к образованию алкоксид-иона.



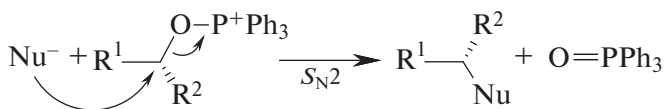
Кислород и фосфор имеют высокое сродство друг к другу, что также является движущей силой процесса нуклеофильного замещения ОН-группы в спиртах в случае $PNaI_3$ и квазифосфониевых соединений. Образовавшийся алкоксид-анион атакует положительно заряженный атом фосфора (S_N2 -процесс у атома фосфора) с образованием другого азотистого аниона, стабилизированного сложноэфирной группой.



Получившийся гидразид-анион обладает свойствами сильного основания, которое отщепляет протон от нуклеофильного агента, переводя его в более активную анионную форму.



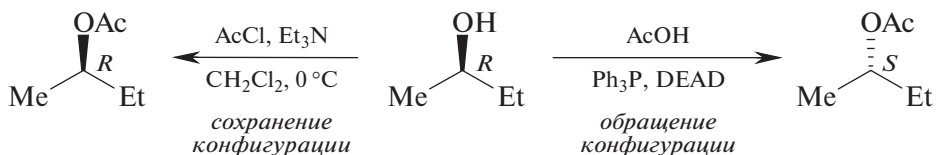
В конце анион нуклеофила атакует фосфониевое производное по атому углерода (S_N2 -реакция) с образованием целевого продукта с обращением конфигурации; трифенилфосфиноксид оказывается уходящей группой.



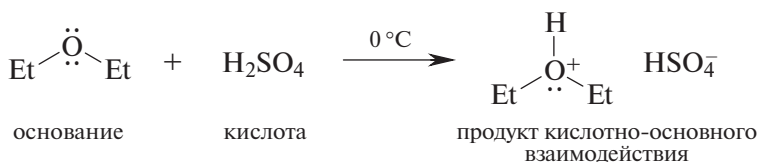
Образование прочных связей $P=O$ и $N-H$ энергетически компенсирует разрыв связи $C-O$ в молекуле спирта, необходимый для протекания реакции.

Реакция Мицунобу является надежным методом нуклеофильного замещения ОН-группы в спиртах на нуклеофильный фрагмент, протекающим с обращением конфигурации при реакционном центре. Наиболее яркий пример — образование сложных эфиров из оптически активных вторичных спиртов, сопровождающееся обращением

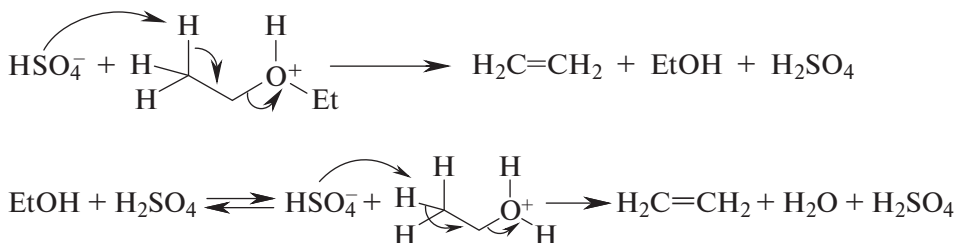
ем конфигурации. Классический пример получения сложных эфиров ацилированием спиртов осуществляется с сохранением конфигурации, поскольку в этом случае ацилирование протекает без разрыва C—O-связи в молекуле спирта.



Другой пример превращения плохой уходящей группы (RO^-) в хорошую (ROH) — кислотное расщепление простых эфиров (R—O—R'). Известно, что при 0°C один объем концентрированной H_2SO_4 растворяет несколько объемов диэтилового эфира.

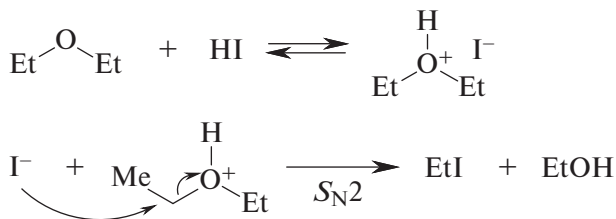


Если раствор диэтилового эфира в холодной концентрированной серной кислоте разбавить водой, то весь эфир выделится в неизменном виде (верхний слой). Если же раствор эфира в концентрированной H_2SO_4 нагреть, то выделяется два эквивалента этилена (реализуется конкурентная реакция $E2$ -элиминирования). Гидросульфат-анион (слабое основание и очень слабый нуклеофил) в данном случае выступает в роли основания.

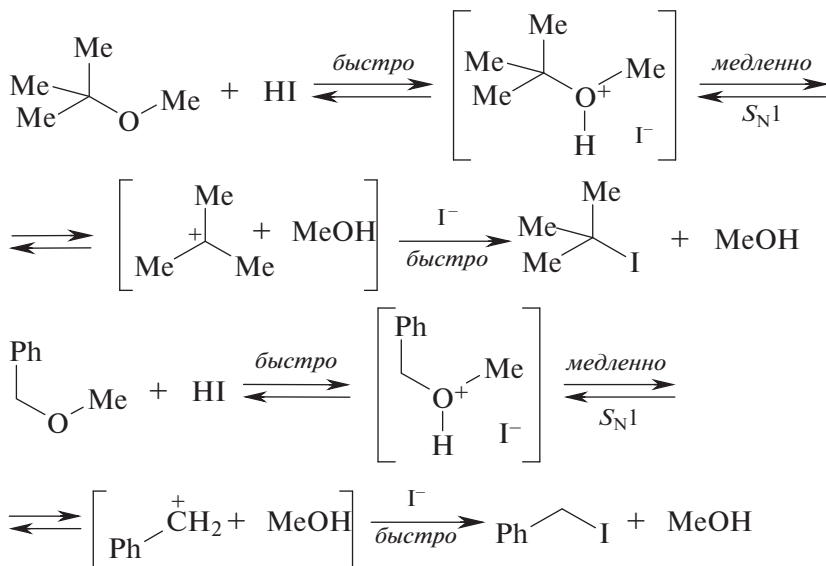


Свойство диэтилового эфира хорошо растворяться в холодной концентрированной H_2SO_4 используют для разделения его азеотропной смеси с тетраметилгерманом (Me_4Ge), образующейся при магнийорганическом методе синтеза последнего из тетрахлоргермана. Тетрамethylгерман не растворяется в холодной концентрированной H_2SO_4 и кипит при 44°C , а диэтиловый эфир кипит при $34,6^\circ\text{C}$.

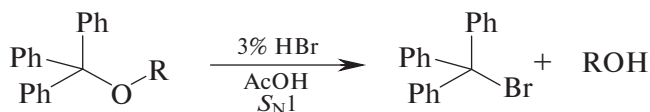
Ситуация коренным образом меняется, если вместо серной кислоты ($pK_a = -2,8$) использовать более сильную иодоводородную кислоту ($pK_a = -11$), анион которой (I^-) является хорошим нуклеофилом.



В зависимости от природы заместителей может реализовываться как бимолекулярный, так и мономолекулярный механизм расщепления простых эфиров концентрированной иодоводородной кислотой. Мономолекулярный механизм реализуется в случае *трет*-бутилалкиловых, бензиловых, аллиловых и трифенилметилалкиловых эфиров.

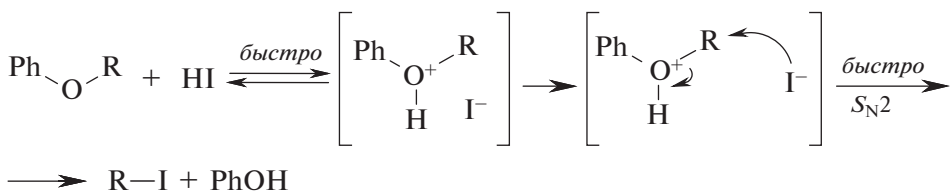


Особенно легко гидролизуются по S_N1 -механизму трифенилметилалкиловые эфиры, так как трифенилметильный (тритильный) катион намного стабильнее, чем *трет*-бутильный и бензильный катионы. Простые эфиры этого типа легко расщепляются в кислой среде (разбавленные растворы HCl и HBr).

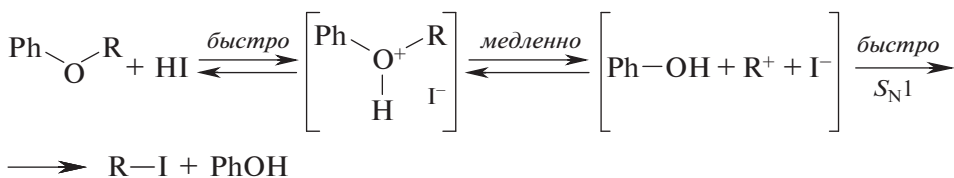


На этом свойстве трифенилметильной (триметильной) группы основано ее использование в качестве защитной группы для спиртов.

В случае алкилфениловых эфиров PhOR, вне зависимости от реализующегося механизма образуется фенол и алкилгалогенид, так как нуклеофильное замещение у sp^2 -гибридизованного атома углерода не происходит.



R = H, Me, Et, Alk

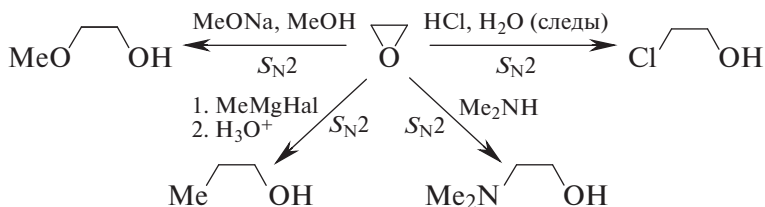


R = t-Bu, Bn, аллил

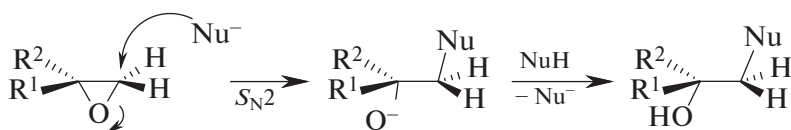
Простые эфиры линейного и циклического строения с размером цикла более четырех атомов, включая атом кислорода, часто используются в качестве растворителей (см. табл. 7, с. 61), поскольку они характеризуются низкой реакционной способностью. Их молекулы устойчивы к действию щелочей, разбавленных растворов минеральных кислот и нуклеофилов разной химической природы. Напротив, циклические аналоги простых эфиров, в молекулах которых атом кислорода включен в напряженный трехчленный цикл, — оксираны, или эпоксиды — широко используются в тонком органическом синтезе в качестве исходных субстратов для удлинения углеродной цепи на два атома углерода, а также могут представлять собой целевые молекулы с ценными биологическими свойствами.

Напряженный эпоксидный цикл легко расщепляется под действием кислот и оснований (нуклеофилов). При этом в зависимости от строения эпоксида и от условий проведения реакции может реализоваться либо механизм S_N1 , либо механизм S_N2 с соблюдением всех рассмотренных выше регио- и стереохимических особенностей. В случае простейшего эпоксида (окиси этилена), в молекуле которого оба атома углерода эквивалентны, реализуется S_N2 -механизм вне зависимости от природы нуклеофила. Примеры конкретных реакций

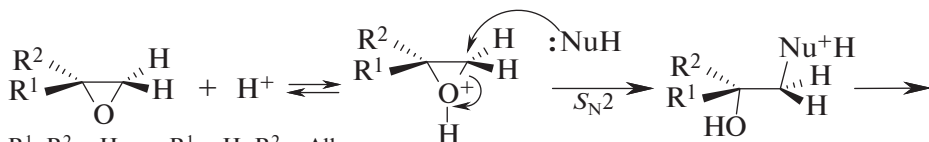
с участием эпоксидного цикла приведены ниже с указанием условий их проведения.



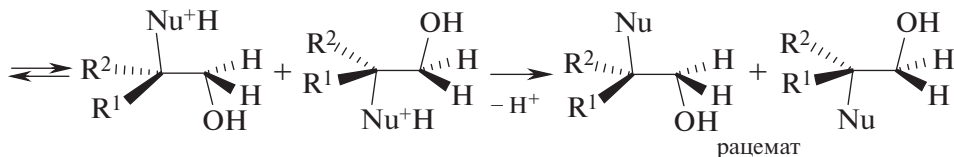
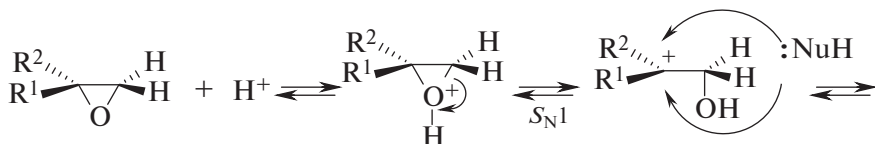
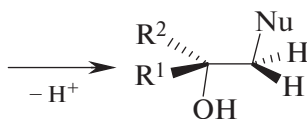
Расщепление замещенных оксиранов по механизму S_N2 осуществляется регио- и стереоспецифично, поскольку нуклеофил атакует «с тыла» наиболее пространственно доступный атом углерода, несущий больший положительный заряд.



$R^1, R^2 = H, \text{Alk}$ или Ar



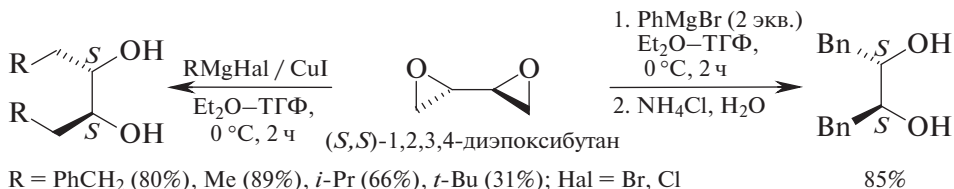
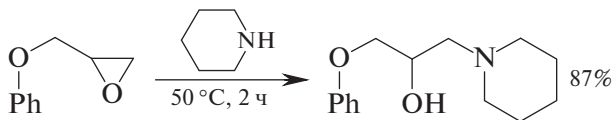
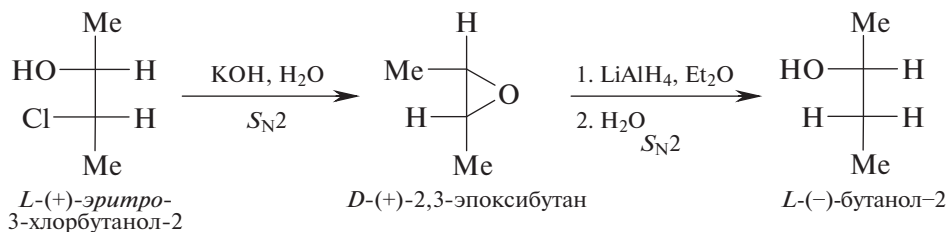
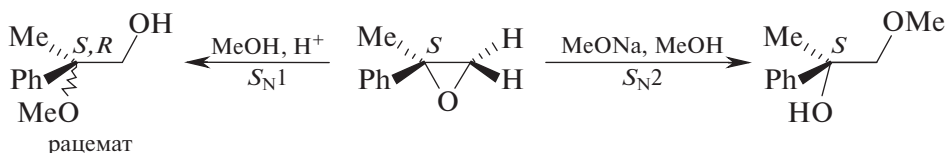
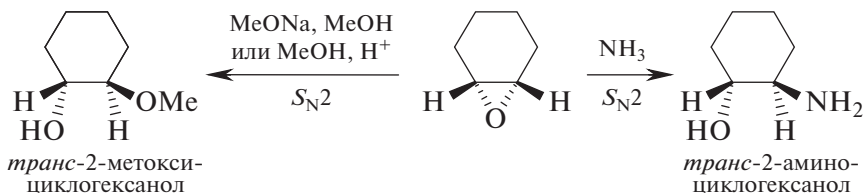
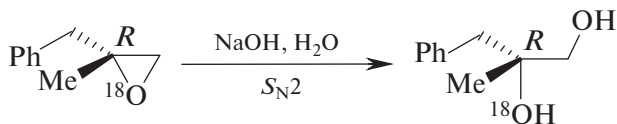
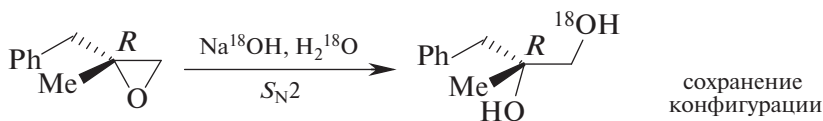
$R^1, R^2 = H$ или $R^1 = H, R^2 = \text{Alk}$



$R^1 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}; R^2 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}$

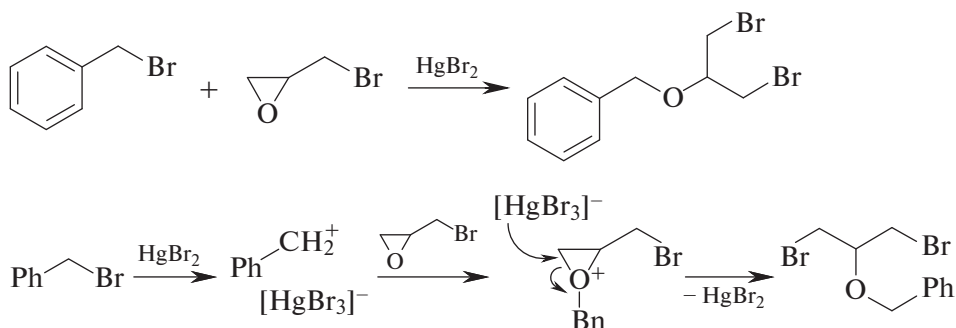
В присутствии кислоты для оксиранов с разветвленным строением углеродного скелета становится возможным S_N1 -механизм.

Ниже приведены примеры реакций расщепления трехчленного цикла оксиранов с учетом механизмов и стереохимического результата.



Последняя схема демонстрирует препаративный метод синтеза хиральных нерацемических 1,2-диолов с оптической чистотой более 97,5%.

В органическом синтезе оксираны используют, как правило, в качестве электрофильных реагентов, поскольку они являются слабыми основаниями и очень слабыми нуклеофилами. Подобно простым эфирам линейного строения, оксираны выступают в роли оснований (нуклеофилов) по отношению к сильным кислотам Льюиса (H^+ , BF_3 , $AlCl_3$, R^+). Например, эпоксиды могут алкилироваться по атому кислорода карбокатионами, генерируемыми *in situ*.

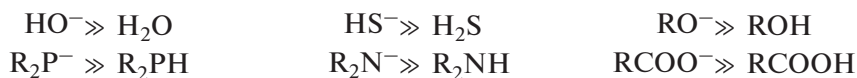


2.6. ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ НУКЛЕОФИЛА В S_N2 -РЕАКЦИЯХ

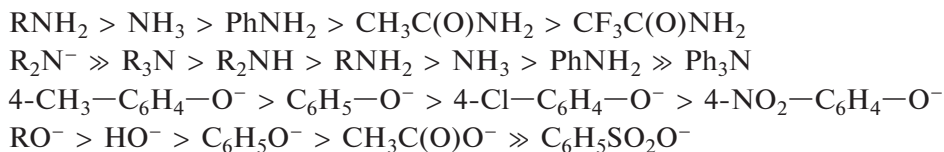
Природа нуклеофила в S_N2 -реакциях играет не меньшую роль, чем природа уходящей группы, поскольку образование новой σ -связи $C-Nu$ происходит синхронно с разрывом σ -связи $C-X$ (X — нуклеофуг) на скорости определяющей стадии. Под **нуклеофильностью** нейтральной молекулы (имеет атомы с неподеленными парами электронов) или отрицательно заряженного иона (аниона) понимают их способность отдавать пару электронов для образования связи $C-Nu$. Под основностью понимают их способность отдавать пару электронов для образования связи с протоном, т.е. основность — это термодинамическое свойство. Согласно теории Льюиса все нуклеофилы являются основаниями, однако, как показывает опыт, не все основания являются хорошими нуклеофилами. Например, комплексные анионы BF_4^- , SbF_6^- , PF_6^- , ClO_4^- — слабые основания, не являющиеся нуклеофилами.

Сравнение основности и нуклеофильности частиц (молекул) с неподеленными электронными парами показывает, что далеко не всегда они изменяются параллельно (симбатно). На нуклеофильность той или иной частицы одни и те же факторы оказывают гораздо большее влияние, чем на ее основность. К числу таких факторов относятся: пространственные ограничения как со стороны нуклеофила, так и со стороны реакционного центра субстрата; поляризуемость центрального атома нуклеофила; эффект сольватации нуклеофила рас-

творителем. Другими словами, нуклеофильность частицы можно охарактеризовать скоростью, с которой она реагирует в S_N2 -процессах, т.е. нуклеофильность — это кинетическое свойство. Нуклеофильная реакционная способность различных частиц существенным образом зависит от электронного состояния центрального атома и от его положения в Периодической системе элементов Д. И. Менделеева. Нейтральные молекулы (H_2O , H_2S , RSH , ROH , R_2NH , R_2PH , $RCOOH$ и др.) существенно уступают по нуклеофильности соответствующим сопряженным основаниям.



В ряду нуклеофилов с одинаковым центральным атомом нуклеофильность и основность изменяются параллельно (симбатно). При этом электронодонорные заместители у центрального атома нуклеофила (или в соседнем ароматическом кольце) увеличивают как основность, так и нуклеофильность анионов и нейтральных молекул. Электроноакцепторные заместители оказывают обратное влияние.



В периодах (по горизонтали) Периодической системы элементов нуклеофильность и основность так же меняются симбатно, уменьшаясь с увеличением порядкового номера элемента (центрального атома нуклеофила). Например, во втором периоде при переходе от углерода к фтору наблюдается симбатное уменьшение основности и нуклеофильности соответствующих анионов.

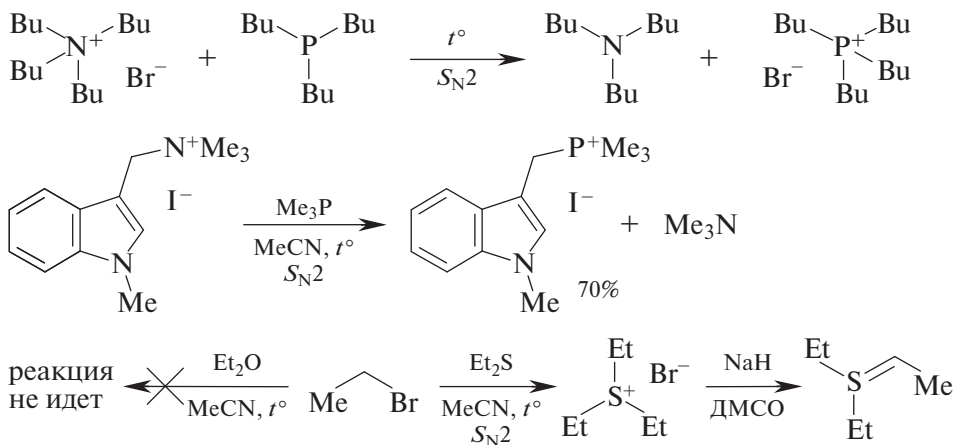


В группах (вертикальных рядах) Периодической системы элементов нуклеофильность и основность не всегда изменяются параллельно. Например, при переходе от азота к фосфору (15-я группа, или V группа по устаревшей классификации) и от кислорода к сере (16-я группа, или VI группа) основность и нуклеофильность изоструктурных соединений изменяются разнонаправленно: с ростом радиуса атома элемента и увеличением поляризуемости его внешней электронной оболочки нуклеофильность возрастает, а основность падает.



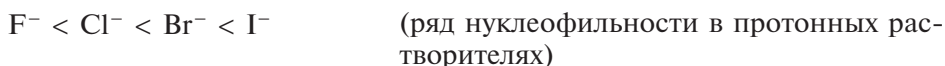
Сравнение химических свойств трифенилфосфина (Ph_3P) и трифениламина (Ph_3N) показывает, что в отличие от трифенилфосфина трифениламин не является ни нуклеофилом, ни основанием (не реагирует даже с очень сильными минеральными кислотами, например с серной кислотой). Этот факт объясняется тем, что свободная электронная пара атомов азота в трифенилаmine в гораздо большей степени сопряжена с π -системой трех бензольных колец, чем неподделенная пара электронов атома фосфора в трифенилфосфине, поскольку в случае атомов азота и углерода перекрываются близкие по энергии p -орбитали этих атомов (азот и углерод находятся в одном периоде периодической системы).

Разницу в нуклеофильности приведенных выше соединений можно наглядно продемонстрировать на следующих примерах.



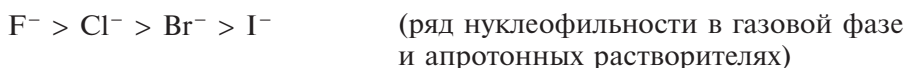
Более нуклеофильные триалкилфосфины вытесняют из четвертичных аммониевых солей менее нуклеофильные триалкиламины и превращаются в соответствующие четвертичные фосфониевые соли. В последнем примере с этилбромидом реагирует только диэтилсульфид, который существенно превосходит диэтиловый эфир по нуклеофильности. Для алкилирования таких слабых нуклеофилов можно использовать очень сильные электрофилы — алкилтрифлаты ($\text{R}-\text{OSO}_2\text{CF}_3$), молекулы которых содержат превосходную уходящую группу TfO^- .

В случае галогенид-анионов (17-я группа или VII группа по устаревшей классификации) ряды нуклеофильности и основности могут не совпадать в зависимости от условий:



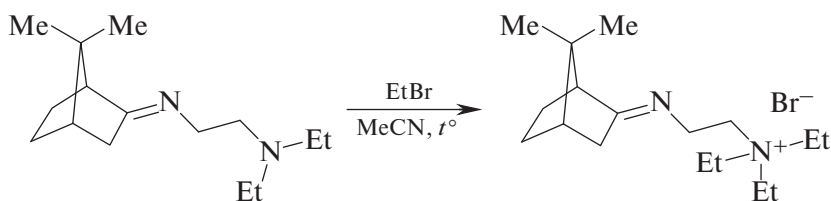
В протонных растворителях (например, в H_2O), хорошо сольватирующих анионы за счет водородных связей, нуклеофильность уве-

личивается от фтора к иоду. В протонных растворителях I^- является наиболее сильным нуклеофилом по сравнению с другими галогенид-ионами, что объясняется большим радиусом атома иода, более диффузной и, следовательно, более поляризуемой его внешней электронной оболочкой и меньшей плотностью отрицательного заряда на ней. По этой причине иодид-анион наименее гидратирован в водном растворе и может легко освободиться от части гидратной оболочки в момент нуклеофильной атаки. В случае фторид-иона картина обратная (F^- может удерживать за счет водородных связей до десяти молекул воды). В газовой фазе и в апротонных полярных растворителях, хорошо сольватирующих катион, ряд нуклеофильности галогенид-ионов обращается и совпадает с рядом их основности.

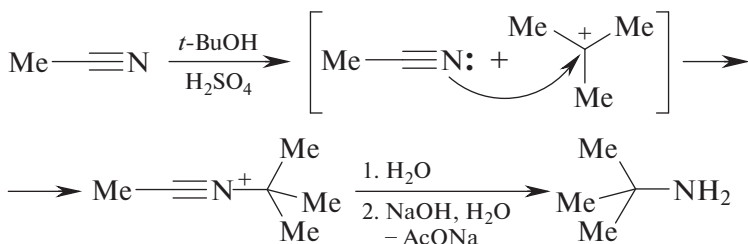


В этих условиях наибольшей основностью и нуклеофильностью обладает фторид-анион (наименьший радиус, большая плотность отрицательного заряда на внешней электронной оболочке).

Нуклеофильность и основность гетероатома существенным образом зависят от его гибридизации. Известно, что третичные амины (атом азота sp^3 -гибридизован) значительно превосходят по нуклеофильности и основности имины, или основания Шиффа (атом азота sp^2 -гибридизован), и нитрилы карбоновых кислот (атом азота sp -гибридизован). В третичных аминах электронная пара атома азота в меньшей степени взаимодействует с ядром атома (более удалена от положительно заряженного ядра), что делает ее более диффузной и легко поляризуемой, следствием чего и является высокая нуклеофильность sp^3 -гибридизованного атома азота по сравнению с другими его валентными состояниями. Иными словами, если в молекуле имеются два одинаковых гетероатома (атомы азота, фосфора или серы) с различной гибридизацией (электронным строением), то большая нуклеофильность свойственна гетероатому, находящемуся в sp^3 -гибридизации.



Атом азота в нитрилах кватернизуется только очень сильными электрофилами, например карбокатионами. Представленная ниже схема — это метод синтеза *трет*-бутиламина по Риттеру.



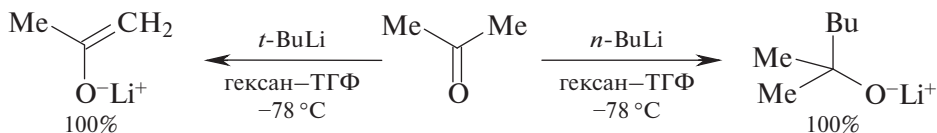
Резкое увеличение нуклеофильности *O*- и *N*-нуклеофилов (анионов и нейтральных молекул), наблюдаемое при наличии в α -положении другого нуклеофильного центра, называется **α -эффектом**. Следствием α -эффекта является более высокая нуклеофильность гидропероксид-аниона по сравнению с гидроксид-анионом, гидразина и гидросиламина по сравнению с аммиаком.



Причина α -эффекта кроется, по-видимому, в возможности дополнительной стабилизации переходного состояния неподделенной парой электронов гетероатома, соседнего с основным нуклеофильным центром.

Самыми сильными нуклеофилами — **супернуклеофилами** — являются металлцентрированные органические анионы, такие как Ph_3Sn^- , а также некоторые комплексы переходных металлов с отрицательно заряженным атомом металла. До сих пор нет единого мнения относительно столь высокой нуклеофильности этих структур.

Пространственные факторы также играют очень важную роль в соотношении основность—нуклеофильность. Например, *трет*-бутилат-анион превосходит этилат-анион по основности, но уступает ему по нуклеофильности. Диизопропиламид лития (LDA), бис(триметилсилил)амид натрия или лития, *трет*-бутиллитий — это очень сильные пространственно затрудненные основания и плохие нуклеофилы, в отличие от *n*-бутиллития, который проявляет свойства и сильного основания, и сильного нуклеофила.

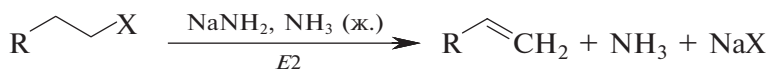


Обработка галогеналканов и алкилтозилатов сильными разветвленными основаниями приводит к образованию алкенов. При этом реализуется конкурентный механизм $E2$ -элиминирования.



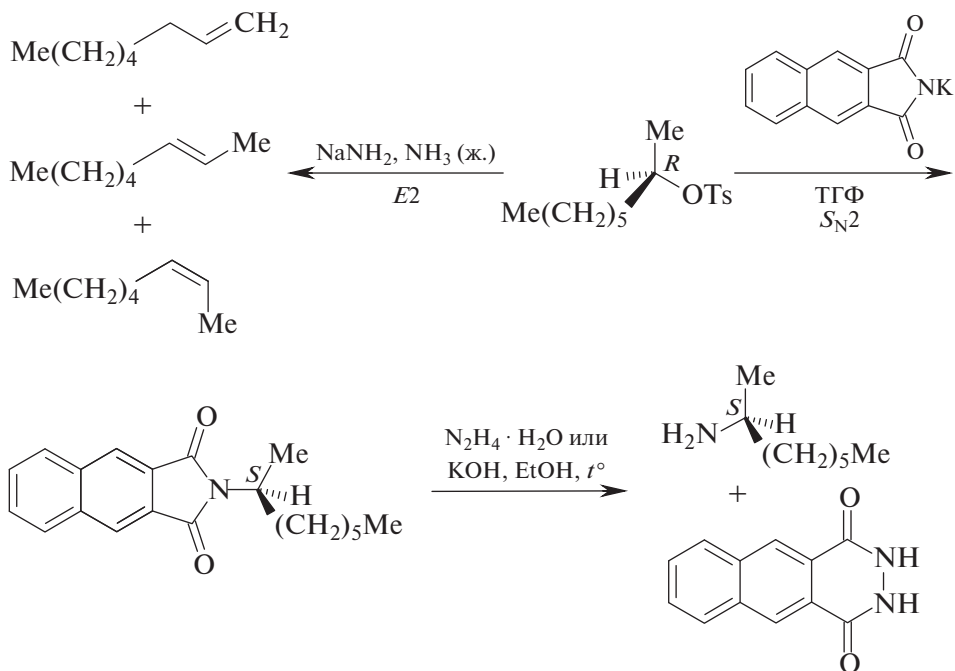
X = Hal (Cl, Br, I), TsO

Аналогичная ситуация наблюдается в случае амид-аниона, который является очень сильным основанием (для аммиака $pK_a = 38$) и плохим нуклеофилом.



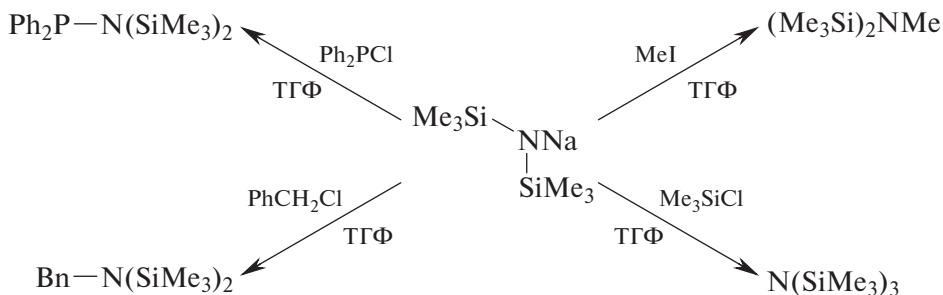
X = Hal, TsO

По этой причине для получения аминов в лабораторных условиях используют аммиак, первичные и вторичные амины, а также фталимиды натрия и калия, являющиеся более слабыми основаниями, чем амиды щелочных металлов.



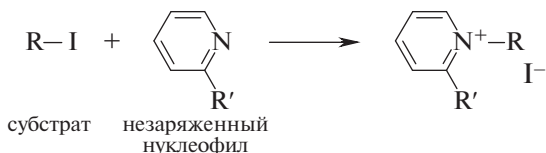
Амид натрия и пространственно затрудненные амиды натрия или лития могут выступать в роли нуклеофилов по отношению к метилгалогенидам, бензилгалогенидам и элементарорганическим галогене-

нидам, в случае которых не реализуется конкурентный процесс $E2$ -элиминирования.



Количественная оценка влияния пространственных факторов в субстрате и органическом нуклеофиле на скорость S_N2 -замещения представлена в табл. 6.

Таблица 6. Относительные скорости алкилирования 2-алкилпиридинов алкилиодидами



Природа заместителя в субстрате и нуклеофиле		R'				
		H	CH ₃	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>t</i> -C ₄ H ₉
R	CH ₃	34,4	162,0	76,4	24,5	0,08
	C ₂ H ₅	18,3	4,27	1,15	0,56	—
	<i>n</i> -C ₃ H ₇	0,94	0,05	—	—	—

Из данных табл. 6 следует, что при увеличении размеров заместителей R и R' происходит закономерное уменьшение скорости алкилирования, поскольку в обоих случаях нарастают пространственные препятствия для атаки субстрата нуклеофилом (атака «с тыла»). Максимальная скорость алкилирования наблюдается в случае метилиодида и 2-метилпиридина, являющегося самым сильным нуклеофилом среди приведенных в табл. 6 пиридинов, включая незамещенный пиридин. Главная причина увеличения нуклеофильности при переходе от незамещенного пиридина (R' = H) к 2-метилпиридину (R' = Me) — это $+I$ -эффект метильной группы при ее небольшом размере. Дальнейшее усложнение строения радикала R' мало сказывается на величине его $+I$ -эффекта, однако существенно увеличивает объем атакующего нуклеофила, что приводит к уменьшению скорости реакции.

2.7. ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ РАСТВОРИТЕЛЯ В S_N2 -РЕАКЦИЯХ

Как отмечалось ранее, большинство реакций с участием органических соединений проводят в специально подобранных органических и неорганических растворителях, обеспечивающих преимущественное протекание основной реакции (гомогенная реакционная среда, высокая скорость основной реакции и минимизация побочных процессов). Роль растворителя сводится в основном к сольватации исходных реагентов (субстрата и нуклеофила), а также ПС S_N2 -реакции. При этом сольватация субстрата и нуклеофила приводит к повышению энергии активации (E_a) S_N2 -процесса и, соответственно, к уменьшению его скорости. Сольватация ПС должна приводить к понижению его энергии и сопровождаться увеличением скорости S_N2 -реакции. Баланс этих факторов и определяет в конечном счете скорость конкретной S_N2 -реакции. Наиболее часто используемые в органическом синтезе растворители удобно классифицировать в соответствии с их способностью приводить к диссоциации молекул на ионы, которая увеличивается с увеличением их диэлектрической проницаемости (ϵ). Диэлектрическая проницаемость — это безразмерная физическая величина (всегда больше 1), характеризующая свойства изолирующей (диэлектрической) среды и показывающая, во сколько раз сила взаимодействия двух электрических зарядов в этой среде меньше, чем в вакууме. Относительная диэлектрическая проницаемость вещества ϵ может быть определена путем сравнения емкости тестового конденсатора с данным диэлектриком (C_x) и емкости того же конденсатора в вакууме (C_o):

$$\epsilon = \frac{C_x}{C_o}.$$




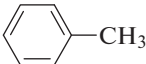

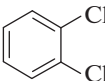

Величина ϵ существенным образом зависит от состава и строения диэлектрика (растворителя).

Величину диэлектрической проницаемости (ϵ) используют для количественной оценки полярности органических и неорганических растворителей (табл. 7). Наиболее часто используемые в органическом синтезе растворители можно условно разделить на три основных типа: 1) апротонные неполярные растворители с величиной ϵ меньше 15; 2) апротонные диполярные растворители с величиной ϵ больше 15; 3) протонные полярные растворители. К первому типу относятся углеводороды или их смеси, циклогексан, бензол, галогеналканы, простые эфиры (ациклические и циклические), третичные амины и пиридин. Ко второму типу относятся ацетон, ацетонитрил, диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), гексаметилфосфортриамид (ГМФТА), *N*-метилпирролидон-2 и др. К третьему типу относятся такие растворители, как вода, спирты, карбоновые

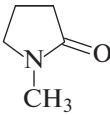
кислоты, минеральные кислоты, жидкий аммиак, первичные и вторичные амины.

В неполярных апротонных растворителях плохо растворяются солеобразные исходные субстраты (сульфаты, аммониевые и фосфониевые соли и т. д.) и нуклеофилы (особенно неорганические — галогениды, сульфиды, цианиды, азиды и т. д.). По этой причине многие апротонные неполярные растворители не нашли широкого применения для проведения S_N2 -реакций.

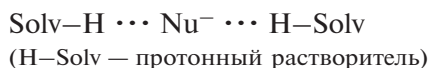
Таблица 7. Некоторые характеристики органических и неорганических растворителей

Название	Молекулярная формула	Диэлектрическая проницаемость (ϵ)
Апротонные неполярные растворители		
Алканы и их смеси	$C_5H_{12} - C_7H_{16}$	< 2
Циклогексан		2,02
1,4-Диоксан		2,21
Тетрахлорметан	CCl_4	2,24
Бензол		2,27
Толуол		2,40
Триэтиламин	$(C_2H_5)_3N$	2,42
<i>N,N,N',N'</i> -Тетраметилэтилендиамин (TMEDA)	$(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)_2$	2,80
Диметоксиэтан (DME)	$CH_3OCH_2CH_2OCH_3$	3,50
Диэтиловый эфир	$C_2H_5OC_2H_5$	4,34
Хлороформ	$CHCl_3$	4,79
Этилацетат	$CH_3C(O)OC_2H_5$	6,02
Тetraгидрофуран (ТГФ)		7,58
<i>орто</i> -Дихлорбензол		9,93
Пиридин		12,50

Окончание табл. 7

Название	Молекулярная формула	Диэлектрическая проницаемость (ϵ)
Апротонные диполярные растворители		
Ацетон	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	20,70
Гексаметилфосфортриамид (ГМФТА)	$[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P}=\text{O}$	30,00
<i>N</i> -Метилпирролидон-2 (NMP)		32,17
Нитрометан	CH_3NO_2	35,87
<i>N,N</i> -Диметилформамид (ДМФА)	$\text{HC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	36,70
Ацетонитрил	CH_3CN	37,50
Диметилсульфоксид (ДМСО)	$\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$	46,70
Протонные полярные растворители		
2-Этоксиэтанол (этилцеллозольв)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	5,30
Уксусная кислота	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$	6,15
Аммиак жидкий	NH_3	17,00
Этанол	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	24,50
2,2,2-Трифторэтанол	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	26,14
Диэтиленгликоль (ДЭГ)	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	30,70
Метанол	CH_3OH	32,70
Этиленгликоль	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	37,70
Муравьиная кислота	$\text{HC}(\text{O})\text{OH}$	59,00
Вода	H_2O	80,10
Формаимид	$\text{HC}(\text{O})\text{NH}_2$	109,00

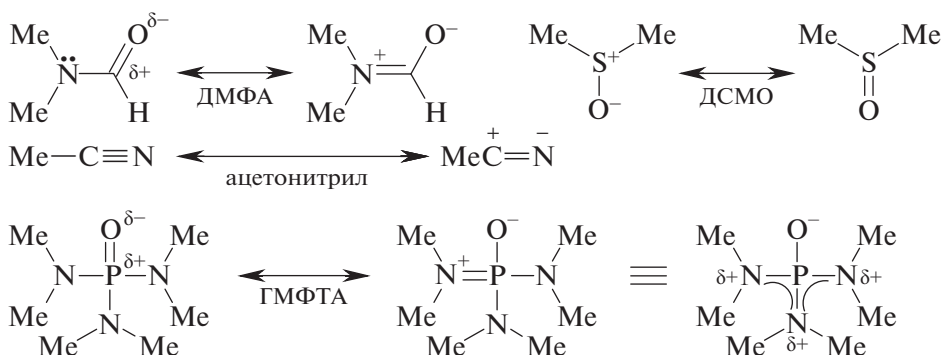
Протонные полярные растворители, обладающие высокой ионизирующей силой за счет образования водородных связей, существенно понижают нуклеофильность анионов, что приводит к заметному снижению скорости S_N2 -реакций.



Кроме того, многие исходные субстраты (например, алкилгалогениды) плохо растворимы в воде, а солеобразные нуклеофилы плохо растворимы во многих органических и неорганических растворителях. Поэтому при проведении кинетических исследований (реакционная

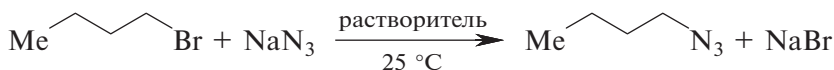
смесь должна быть гомогенной) часто используют бинарные смеси растворителей: вода—этанол, вода—диоксан, вода—ацетон, вода—уксусная или муравьиная кислота. Все перечисленные бинарные смеси проявляют свойства протонных полярных растворителей.

Наиболее широко в реакциях S_N2 -замещения используются апротонные диполярные растворители, обладающие средними значениями диэлектрической проницаемости (ϵ). Молекулы растворителей данного типа, как правило, представляют собой диполи, в которых положительный заряд в значительной степени скомпенсирован $+I$ - и $+M$ -эффектами заместителей.



По этой причине апротонные полярные растворители хорошо сольватируют катионы и плохо сольватируют анионы, что приводит к увеличению нуклеофильных свойств атакующих анионов-нуклеофилов и, соответственно, к увеличению скорости S_N2 -реакции.

Один из типичных примеров влияния природы растворителя на скорость S_N2 -замещения — получение алкилазидов взаимодействием алкилбромидов с азидом натрия в различных растворителях.



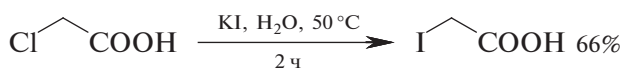
При переходе от протонных полярных растворителей к апротонным диполярным растворителям скорость данной реакции увеличивается в 10^3 – 10^5 раз (см. табл. 8).

Таблица 8. Влияние растворителя на скорость S_N2 -процесса

Растворитель	MeOH	H ₂ O	DMF	DMSO	ГМФТА
$\nu_{\text{отн.}}$	1	7	$2,5 \cdot 10^3$	$1,3 \cdot 10^3$	$2 \cdot 10^5$

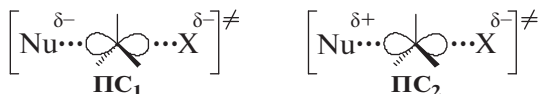
Ранее отмечалось, что ряд нуклеофильности галогенид-анионов в газовой фазе и в апротонных диполярных растворителях $\text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ полностью обращается при переходе к полярным протонным растворителям $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$ (см. с. 62). Например, иодук-

сусную кислоту получают обменной реакцией хлоруксусной кислоты с иодидом калия.



В водном растворе накапливается иодуксусная кислота, поскольку Cl^- -анион в этих условиях представляет собой очень слабый нуклеофил (анион сильно гидратирован за счет водородных связей).

Другая возможность влияния природы растворителя на кинетику S_N2 -замещения — сольватация переходных состояний ПС_1 и ПС_2 (см. с. 13 и 18).

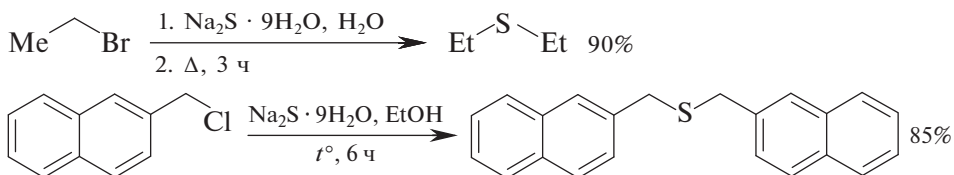


В ПС_1 участвует отрицательно заряженный нуклеофил (Nu^-), а в ПС_2 — нейтральная молекула ($\text{Nu}\cdot$). По этой причине ПС_1 менее полярно (но более поляризуемо), чем исходные реагенты, так как отрицательный заряд в нем распределен между вступающим нуклеофилом и уходящей группой. ПС_2 , напротив, более полярно, чем исходные реагенты. Поскольку оба ПС полярны, то они должны в той или иной степени сольватироваться любыми полярными растворителями, что приводит к понижению их энергии и, как следствие, к увеличению скорости S_N2 -реакции. Однако кинетические исследования показывают, что данное утверждение справедливо только для S_N2 -реакций с ПС_2 : они действительно ускоряются как в протонных полярных, так и в апротонных диполярных растворителях. К числу таких процессов относятся реакции получения аммониевых, фосфониевых и сульфониевых солей (см. с. 19–21).

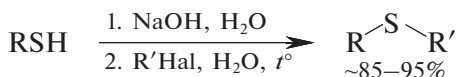
В случае S_N2 -процесса с ПС_1 положительный эффект от его сольватации протонным растворителем полностью нивелируется отрицательным эффектом сольватации заряженного нуклеофила (аниона), приводящей к резкому снижению его нуклеофильности за счет образования водородных связей. По этой причине S_N2 -реакции с ПС_1 лучше (с большими скоростями) протекают в апротонных полярных растворителях, хорошо сольватирующих катионы и само переходное состояние ПС_1 и не сольватирующих анионы-нуклеофилы. Большинство S_N2 -реакций, широко используемых в тонком органическом синтезе, протекают с участием ПС_1 .

Если солеобразный нуклеофил плохо растворим или совсем нерастворим в большинстве апротонных растворителей, то S_N2 -реакции проводят в протонных растворителях: воде, спирте, водном спирте, а иногда и в муравьиной или уксусной кислотах. В этом случае S_N2 -реакции протекают с меньшими скоростями (иногда требуется длительное кипячение реакционной смеси), однако доступность и низкая

стоимость протонных растворителей наряду с простотой методов выделения конечных продуктов делает вполне оправданным их использование для проведения S_N2 -процессов.



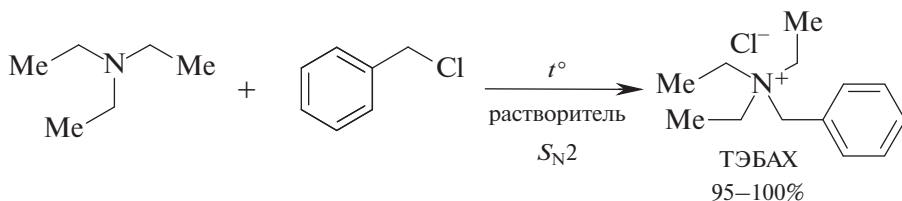
Несимметричные диалкилсульфиды $\text{R-S-R}'$ можно получить по следующей схеме:



$pK_a = 10-11$

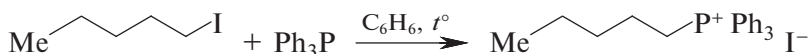
Полученные таким способом диалкилсульфиды экстрагируют из водного раствора эфиром или другим органическим растворителем и очищают перегонкой.

S_N2 -Реакции с активными субстратами, такими как алкилиодиды, алкилтозилаты, аллил- и бензилгалогениды, можно проводить в неполярных растворителях при нагревании или вовсе без растворителя. Например, катализатор межфазного переноса триэтилбензиламмоний хлорид получают нагреванием исходных реагентов в легколетучих неполярных растворителях (гексан, петролейный эфир, диэтиловый эфир, бензол) или без растворителя.

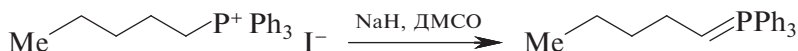


Солеобразный целевой продукт отфильтровывают, «отмывают» неполярным растворителем от непрореагировавших реагентов, а остатки растворителя удаляют в вакууме. Использование в данной реакции более дорогих апротонных диполярных растворителей несомненно ускорит процесс, но существенно усложнит процесс выделения целевого вещества.

Аналогичная ситуация возникает при получении фосфониевых солей. Реакцию проводят в бензоле, ДМФА или ацетонитриле.



Если фосфониевую соль необходимо без выделения в чистом виде далее превратить в соответствующий ирид (**реактив Виттига**), то реакцию целесообразно проводить в ДМСО и в качестве основания использовать гидрид натрия, добавляя его в реакционную смесь.

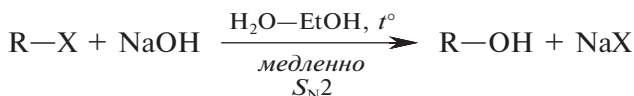


В настоящее время в синтетической практике используют три способа активации нуклеофилов:

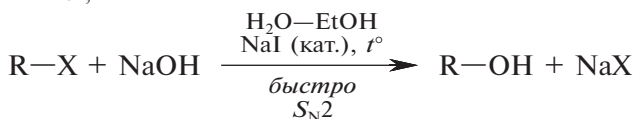
- 1) применение апротонных диполярных растворителей (см. выше);
- 2) нуклеофильный катализ;
- 3) межфазный катализ (МФК).

2.8. НУКЛЕОФИЛЬНЫЙ КАТАЛИЗ В S_N2 -РЕАКЦИЯХ

Гидролиз алкилхлоридов и алкилбромидов протекает достаточно медленно, но значительно ускоряется в присутствии каталитических количеств иодидов щелочных металлов. Например, в присутствии NaI гидролиз алкилгалогенидов протекает в две стадии.

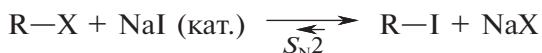


X = Cl, Br



X = Cl, Br

Стадия 1.

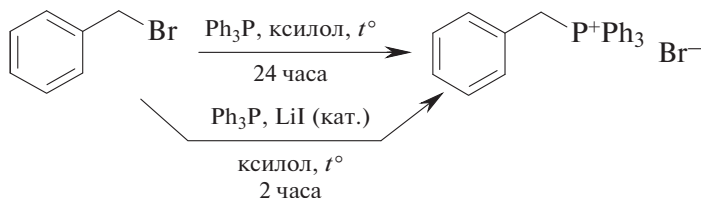


Стадия 2.



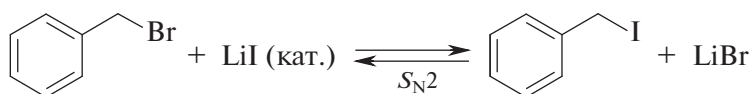
Стадия 1 — это активация исходного алкилгалогенида превращением его в более реакционно способный алкилиодид, а вторая — замещение иодид-аниона на гидроксигруппу и регенерация нуклеофильного катализатора (NaI). Каталитический эффект иодид-аниона объясняется тем, что в протонном растворителе он существенно превосходит другие галогенид-ионы как в качестве уходящей группы, так и по нуклеофильности. Катализ иодид-анионом может быть с успехом использован для синтеза фосфониевых соединений, являющихся

предшественниками илидов фосфора, широко применяющихся в реакции Виттига.



Кватернизацию трифенилфосфина бензилбромидом в присутствии LiI можно описать следующей схемой:

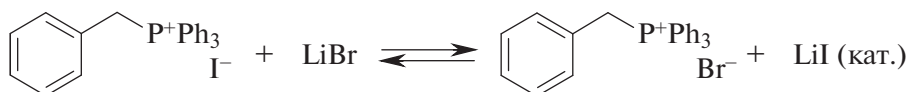
Стадия 1.



Стадия 2.



Стадия 3.



Стадия 1 — активация бензилбромидом превращением его в более реакционноспособный бензилиодид; стадия 2 — кватернизация трифенилфосфина бензилиодидом; стадия 3 — анионный обмен в фосфониевой соли, в процессе которого накапливается плохо растворимый в ксилоле целевой продукт.

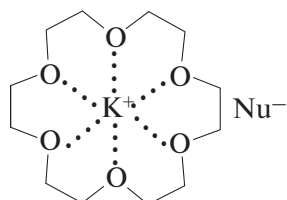
2.9. МЕЖФАЗНЫЙ КАТАЛИЗ

Межфазный катализ — это ускорение реакций в гетерофазных системах (например, S_N2 -реакций в двухфазных системах вода—органический растворитель) в присутствии катализаторов межфазного переноса. Этот способ активации нуклеофилов по своей эффективности превосходит оба представленных выше способа и заслуживает специального рассмотрения. В органическом синтезе МФК может быть реализован в двух вариантах: первый вариант — перенос нуклеофила из одной жидкой фазы в другую жидкую фазу; второй вариант — пере-

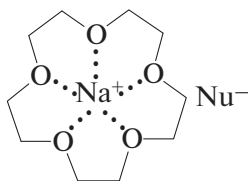
нос нуклеофила из твердой фазы в жидкую с помощью межфазных катализаторов.

По сути дела, МФК снимает проблему растворимости неорганических солей (солеобразных нуклеофилов типа M^+Nu^- , где $M^+ = Li, Na, K$) в малополярных и неполярных растворителях (алканы, бензол, толуол, хлороформ, дихлорметан, эфир и др.). В качестве межфазных переносчиков в системе жидкость—жидкость используют соли аммония или фосфония с липофильным катионом Q^+ , который должен одновременно находиться и в водной, и в органической фазах. Это, как правило, четвертичные аммонийные или фосфониевые соли разнообразного строения с алкильными радикалами, содержащими от 4 до 16 атомов углерода.

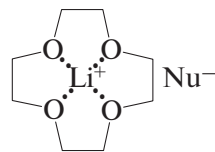
Для переноса нуклеофила из твердой фазы в жидкую в качестве межфазных переносчиков используют краун-эфиры, образующие донорно-акцепторные комплексы с катионами металлов, устойчивость которых определяется радиусом катиона и размером полости макроцикла.



Комплекс 18-краун-6 с катионом калия



Комплекс 15-краун-5 с катионом натрия

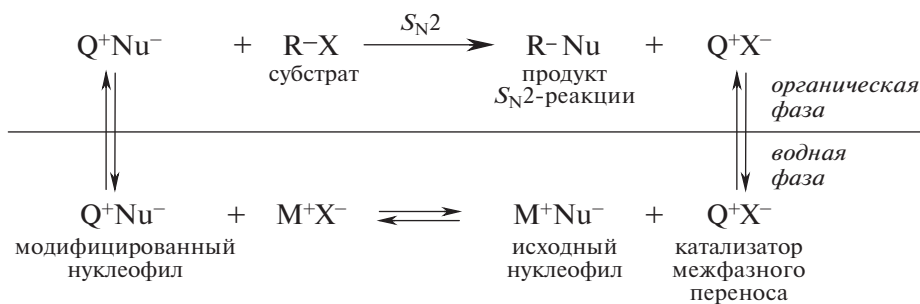


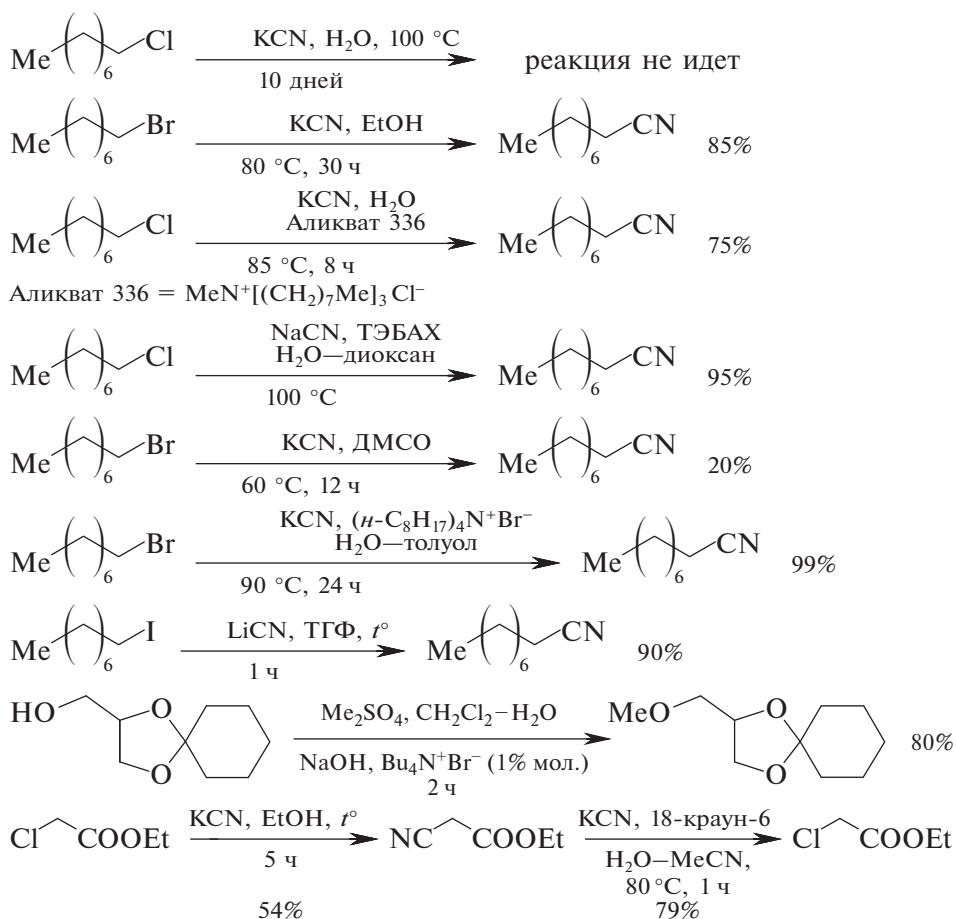
Комплекс 12-краун-4 с катионом лития

Обычно в качестве межфазного переносчика нуклеофила в системе твердая фаза—жидкость используется 18-краун-6, образующий комплекс с катионами калия, аммония, бария.

Ниже приведены типичные примеры, демонстрирующие возможности МФК в обоих вариантах.

Вариант 1. Межфазный перенос нуклеофила в системе жидкость—жидкость (вода—органический растворитель). В качестве модельной реакции представлен синтез нитрилов карбоновых кислот в условиях МФК.



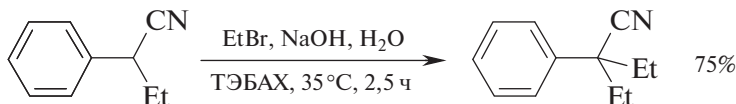
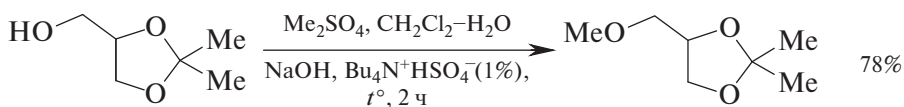
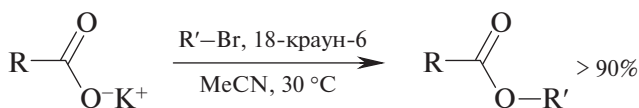


Из представленных примеров видно, что метод МФК позволяет с успехом использовать в синтезе дешевые алкилхлориды. Процессы, происходящие в водной и органической фазах, а также межфазный перенос нуклеофила описывается схемой, представленной выше.

В водной фазе в результате анионного обмена между исходным водорастворимым нуклеофилом M^+Nu^- и катализатором межфазного переноса образуется новый (модифицированный) нуклеофил Q^+Nu^- , который растворим как в воде, так и в органическом растворителе. Далее нуклеофил Q^+Nu^- переносится в органическую фазу, где происходит его взаимодействие с субстратом RX и регенерируется катализатор межфазного переноса (Q^+X^-), который переносится в водную фазу и т. д.

Проведение $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакций в условиях МФК позволяет осуществить препаративный синтез многих классов органических соединений. При этом, как правило, используются либо готовые (коммерчески доступные) нуклеофильные реагенты, либо они генерируются *in situ* (непо-

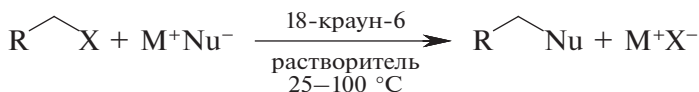
средственно в реакционной среде). Использование МФК позволяет во многих случаях исключить негативное влияние эффектов сольватации на их скорость.



Высокая скорость S_N2 -реакций в условиях межфазного переноса обусловлена двумя причинами: 1) плохой сольватацией нуклеофила в органической фазе; 2) слабым электростатическим взаимодействием между Q^+ и Nu^- .

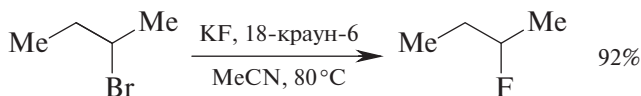
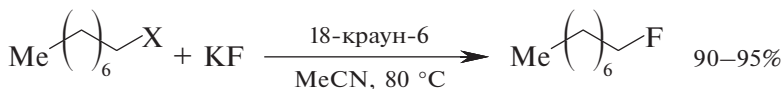
Проведение S_N2 -реакций в условиях МФК имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с реакциями, проводимыми в гомогенных условиях: 1) высокие скорости реакций; 2) мягкие условия проведения (более низкие температуры); 3) дешевые реагенты и растворители, не требующие предварительного обезвоживания; 4) простота выделения целевых продуктов, находящихся в органической фазе; 5) отсутствуют или сводятся к минимуму побочные процессы.

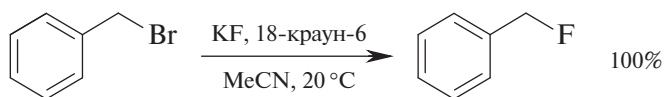
Вариант 2. *Межфазный перенос нуклеофила в системе твердая фаза — жидкость (органический растворитель).*



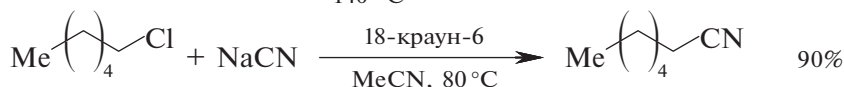
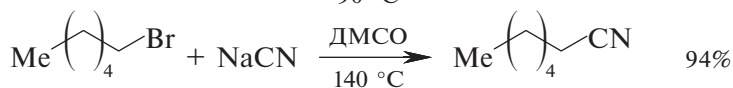
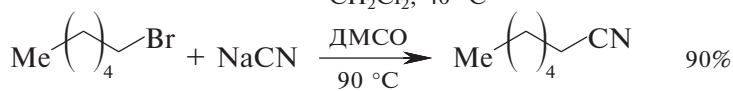
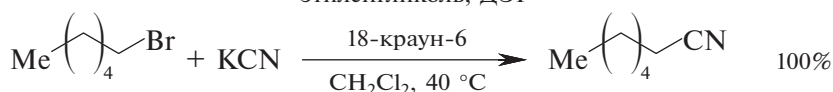
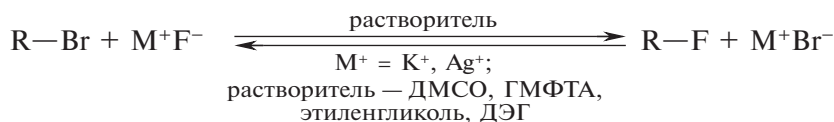
$X = \text{Hal, OTs}; \text{M}^+ = \text{Li}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+; \text{Nu}^- = \text{Hal}^-, \text{CN}^-, \text{N}_3^-, \text{RCOO}^-, \text{R}'\text{O}^-.$

В качестве растворителя могут быть использованы эфир, бензол, тетрагидрофуран, ацетонитрил. Выходы целевых RCH_2Nu близки к количественным.

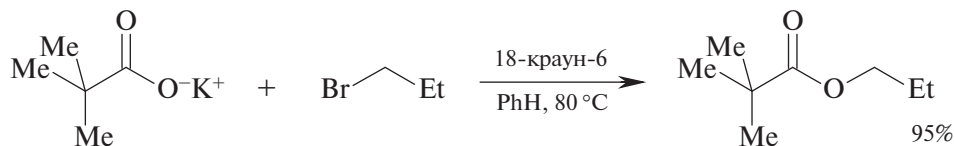




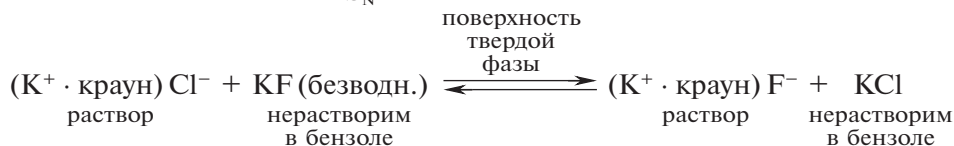
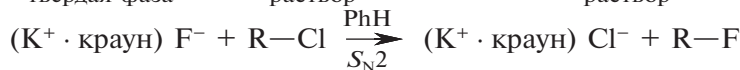
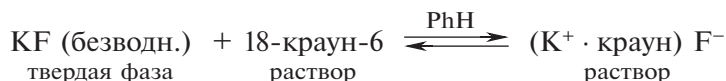
Это один из лучших современных методов синтеза алкилфторидов. Неорганические фториды крайне плохо растворимы во всех органических растворителях, поэтому обменные процессы в отсутствие краун-эфира ведут при высоких температурах в среде высококипящих растворителей с одновременной отгонкой летучих алкилфторидов.



Использование метода МФК позволило сделать препаративным метод синтеза сложных эфиров, основанный на алкилировании карбоксилат-анионов, являющихся слабыми нуклеофилами в протонных растворителях (вода, спирт). В большинстве апротонных растворителей карбоксилаты щелочных металлов плохо растворимы, а при сильном нагревании наблюдается побочный процесс *E2*-элиминирования.



Этот вариант МФК можно описать следующей схемой:



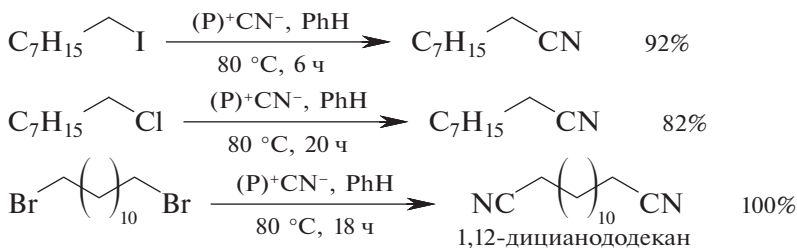
Равновесие смещается в сторону образования целевого R—F вследствие формирования более прочной связи C—F и худшей растворимости в бензоле хлорида калия.

В настоящее время в синтетической практике широко используются полимерные катализаторы межфазного переноса, содержащие четвертичные аммониевые группы и нуклеофилы (например, цианид-анионы) в качестве противоионов.



$(P)^+$ — полимерная часть межфазного катализатора (Amberlyst A 26); X = Cl, Br, I, OTs, OMs; R = алкил (первичный или вторичный), бензил, бензоил.

Выходы целевых продуктов S_N2 -замещения составляют 50–100% в зависимости от структуры исходного субстрата R—X.



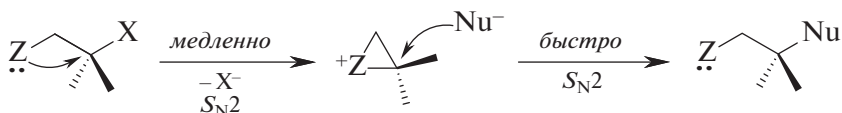
2.10. УЧАСТИЕ СОСЕДНИХ ГРУПП

Подробное изучение особенностей нуклеофильного замещения на примере исходных субстратов, в молекулах которых у соседнего или более удаленного атома углерода по отношению к реакционному центру находятся гетероатомы с неподеленными парами электронов, показало, что в этом случае реакции нуклеофильного замещения протекают с аномально высокими скоростями. Речь идет о субстратах $:Z-(CH_2)_n-X$, где $:Z$ — атом серы, кислорода, азота или галогена (Cl, Br, I) и др., X — уходящая группа, $n \geq 2$.

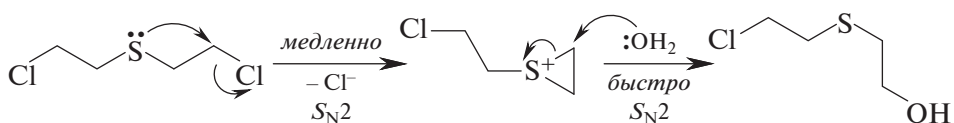
Участие соседних групп не ограничивается только влиянием на скорость процессов нуклеофильного замещения, оно предопределяет их стереохимический результат, а иногда приводит к изменению углеродного скелета исходного субстрата вследствие молекулярных перегруппировок. Такое влияние соседних групп на кинетику, стереохимию и структуру конечных продуктов нуклеофильного замещения называют **анхимерным содействием**, а наблюдаемое при этом резкое увеличение скорости — **анхимерным (синартетическим) ускорением**. Нуклеофильное замещение с участием соседних групп

осуществляется как двухстадийный процесс с обязательным образованием циклического интермедиата.

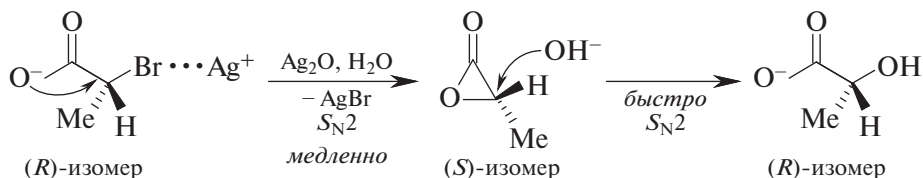
На первой (медленной) стадии гетероатом соседней группы своей электронной парой атакует реакционный центр субстрата «с тыла» (первая S_N2 -реакция, первое обращение конфигурации), что приводит к образованию высокореакционноспособного циклического интермедиата — электронейтрального или в форме «ониевого» (оксониевого, сульфониевого, аммониевого или галогенониевого) катиона. На второй (быстрой) стадии внешний нуклеофил атакует, как правило, атом углерода, который был связан с уходящей группой (вторая S_N2 -реакция, второе обращение конфигурации реакционного центра).



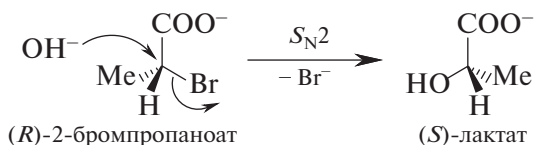
В случае оптически активных исходных субстратов двойное обращение конфигурации реакционного центра эквивалентно ее сохранению. Классический пример анхимерного содействия — гидролиз иприта $S(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$, скорость которого в несколько тысяч раз превышает скорость гидролиза первичных алкилхлоридов, а скорость гидролиза $\text{EtSCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ в 10^4 раз выше, чем скорость гидролиза $\text{EtOCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (атом серы обладает более высокой нуклеофильностью, чем атом кислорода).



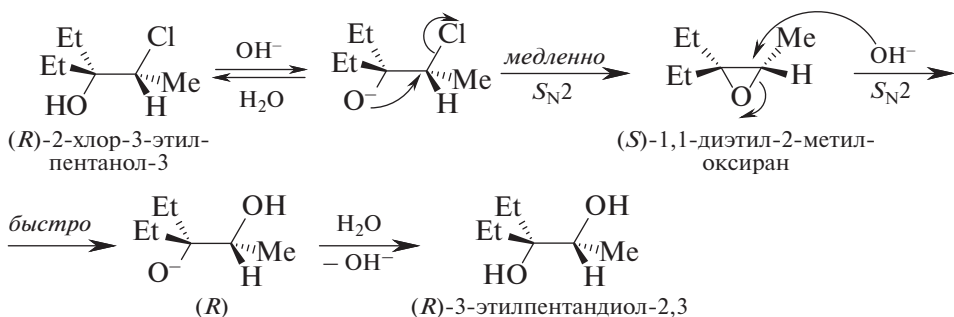
В случае щелочного гидролиза оптически активного 2-бромпропаноата натрия при малых концентрациях щелочи (Ag_2O , H_2O) группа COO^- выступает в роли соседней группы (является внутренним нуклеофилом). Для этого превращения промежуточный интермедиат — нейтральная молекула, а катион серебра выступает в качестве электрофильного катализатора; стереохимический результат — сохранение конфигурации.



При высоких концентрациях щелочи происходит обычное S_N2 -замещение атома брома на OH-группу с обращением конфигурации.

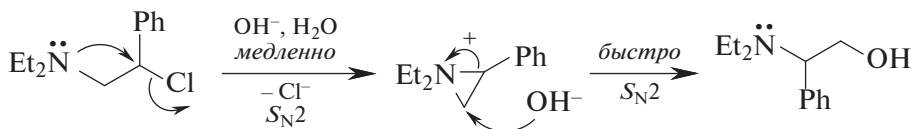


С сохранением конфигурации осуществляется щелочной гидролиз (*R*)-2-хлор-3-этилпентанола-3, приводящий к образованию (*R*)-3-этилпентандиола-2,3. В этом случае в качестве промежуточного интермедиата на первой стадии образуется оксиран.

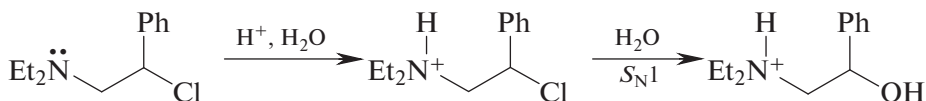


Если бы щелочной гидролиз (*R*)-2-хлор-3-этилпентанола-3 происходил без участия алкоголят-аниона в качестве соседней группы, то скорость гидролиза была бы существенно ниже, а стереохимический результат иным: конечный диол имел бы (*S*)-конфигурацию.

Еще одно убедительное доказательство участия соседних групп в реакциях нуклеофильного замещения — возможность молекулярных перегруппировок, приводящих к изменению углеродного скелета субстрата.

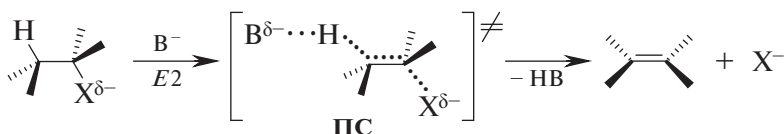


Если гидролиз исходного β -хлорамина проводить в кислой среде, то происходит образование неизомеризованного спирта, поскольку протонированный атом азота не может выступать в роли внутреннего нуклеофила.



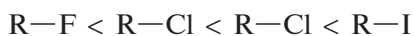
2.11. КОНКУРЕНЦИЯ S_N2 - И $E2$ -ПРОЦЕССОВ

Бимолекулярные процессы S_N2 -замещения и $E2$ -элиминирования являются конкурентными процессами и протекают одновременно, поскольку все нуклеофилы являются в той или иной мере основаниями. $E2$ -Элиминирование также является синхронным (однотактидным) процессом, соответствующим переходному состоянию, в котором разрыв σ -связей $C_\beta-H$ и $C_\alpha-X$ и образование двойной связи происходят одновременно.



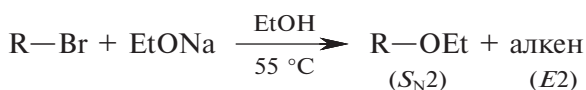
На соотношение механизмов S_N2 и $E2$ оказывают влияние следующие факторы: природа уходящей группы, объем атакующего реагента (нуклеофила или основания) и наличие пространственных затруднений у α - и β -углеродных атомов, соотношение основности и нуклеофильности атакующего реагента, природа растворителя и температура процесса.

— *Влияние природы галогена, выступающего в роли уходящей группы в ряду алкилгалогенидов.* В этом случае скорость обоих процессов возрастает сходным образом при переходе от F к I в соответствии со способностью галогенид-ионов выступать в роли уходящей группы.

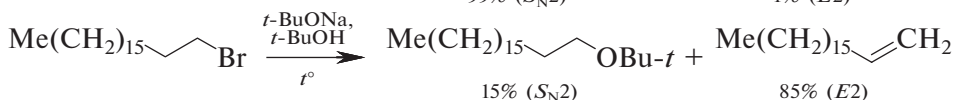
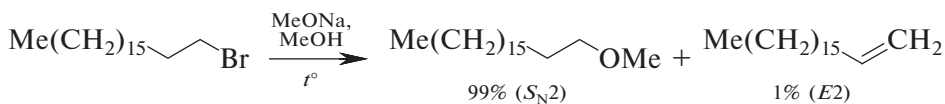


— *Соотношение основности и нуклеофильности атакующего реагента.* Сильные основания: амиды щелочных металлов в жидком аммиаке, алкоголяты третичных спиртов, диизопропиламид лития (LDA), бис(триметилсилил)амид натрия и пространственно затрудненные третичные амины (например, диизопропилэтиламин, известный как основание Хюнига) способствуют протеканию $E2$ -элиминирования. Сильные нуклеофилы, являющиеся слабыми основаниями или основаниями средней силы, например RS^- -анион, реагируют предпочтительно по S_N2 -механизму.

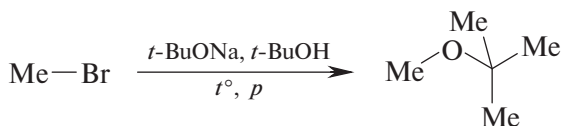
— *Пространственные (стерические) эффекты: объем атакующего реагента и пространственные затруднения в субстрате.* Пространственные затруднения как в субстрате, так и в атакующем реагенте увеличивают долю $E2$ -процесса.



R	S_N2 R-OEt, %	E2 Алкен, %
C ₂ H ₅ (этил)	90	10 (этилен)
(CH ₃) ₂ CH (изо-пропил)	21	79 (пропилен)
(CH ₃) ₃ C (трет-бутил)	0	100 (изобутилен)

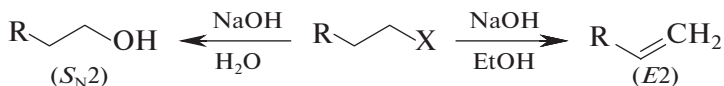


С учетом приведенных выше сведений лучшим способом получения метил-трет-бутилового эфира в больших количествах (применяется в качестве наркоза и как антидетонационная присадка к бензину) следует считать следующий вариант реакции Вильямсона:



В этом случае трет-бутилат-анион выступает исключительно в роли нуклеофила, поскольку в молекуле метилбромида нет β-водородного атома (E2-элиминирование исключено), а для α-элиминирования с образованием карбена его основность недостаточна.

— *Влияние природы растворителя.* В более полярных растворителях предпочтительно протекают реакции S_N2 -замещения, так как соответствующее ему переходное состояние является более полярным, чем переходное состояние для E2-элиминирования. По этой причине для получения алкенов галогеналканы обрабатывают щелочью в спирте, а для получения спиртов — щелочью в воде.



— *Влияние температуры.* Увеличение температуры приводит к увеличению скоростей обоих процессов, но в большей степени способствует ускорению E2-элиминирования, имеющего более высокую энергию активации. Это связано с тем, что при S_N2 -замещении разрывается одна σ-связь C—X, а при E2-элиминировании подвергаются разрыву две σ-связи — C_β—H и C_α—X.

Более подробно особенности протекания процессов E2-элиминирования рассмотрены в соответствующем разделе на с. 115.

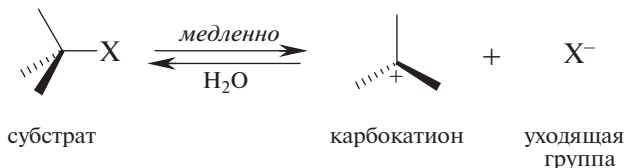
Глава 3. МОНОМОЛЕКУЛЯРНОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ S_N1

3.1. МЕХАНИЗМ И КИНЕТИКА S_N1 -РЕАКЦИЙ

В отличие от синхронного (одностадийного) механизма S_N2 , механизм S_N1 является двухстадийным. На первой стадии происходит отщепление уходящей группы X (разрывается σ -связь C—X), а на второй стадии образуется новая σ -связь C—Nu.

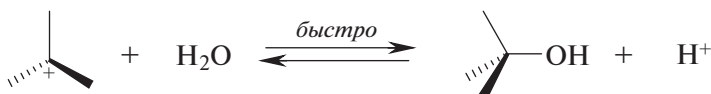
В качестве модельной реакции рассмотрим гидролиз органических субстратов, протекающий по S_N1 -механизму.

Стадия 1.

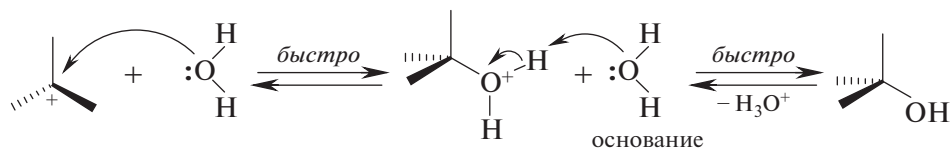


На этой стадии вода играет роль ионизирующего растворителя.

Стадия 2.



На этой стадии вода выступает в роли нуклеофила.



Из представленного механизма видно, что S_N1 -реакции протекают через стадию образования нестабильного интермедиата — карбокатиона (карбениевого иона). Это медленная стадия, определяющая скорость всего процесса. Скорость S_N1 -реакции описывается уравнением

первого порядка и не зависит от концентрации нуклеофила, роль которого в рассматриваемом примере играет вода (растворитель):

$$v = k \cdot [\text{субстрат}].$$

Вместе с тем скоростьопределяющую стадию S_N1 -процесса можно считать мономолекулярной лишь условно, поскольку ее скорость существенным образом зависит от ионизирующей способности растворителя, т.е. молекулы растворителя все же принимают в ней участие. Например, скорость гидролиза *трет*-бутилбромида увеличивается в 40 раз при увеличении содержания воды в бинарной смеси вода–спирт с 10 до 30%. Поскольку концентрация воды в ходе S_N1 -процесса остается неизменной, то ее можно не включать в кинетическое уравнение скорости. Фактически скорость S_N1 -реакции — скорость, с которой расходуется субстрат в данном превращении.

Вид энергетического профиля S_N1 -реакции соответствует двухстадийному процессу с участием промежуточного интермедиата, в данном случае карбокатиона, которому соответствует экстремум с минимумом энергии в ходе превращения субстрата в конечный продукт реакции (см. рис. 2).

Первая стадия S_N1 -процесса — это эндотермический процесс с высокой энергией активации, которому соответствует переходное состояние $ПС_1$ с высокой энергией. Вторая стадия — экзотермический процесс с низкой энергией активации, которому соответствует $ПС_2$ с малой энергией. Экстремум с минимумом энергии на энергетической кривой соответствует карбокатиону, стабилизированному электронными эффектами заместителей ($+I$ - и $+M$ -эффекты, гиперконъюгация) и молекулами растворителя (воды).

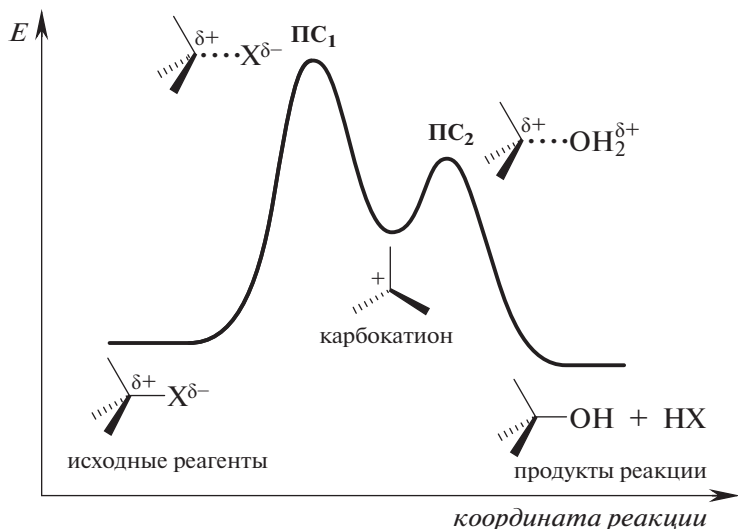
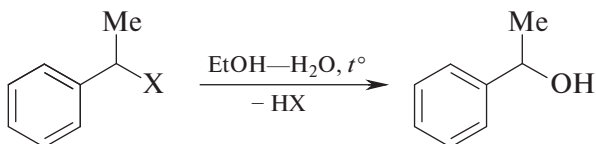
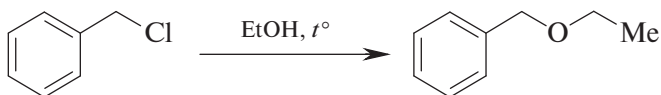
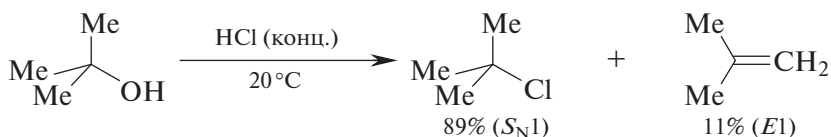
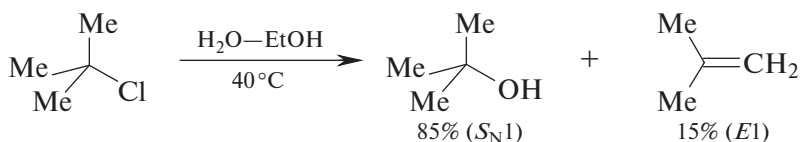
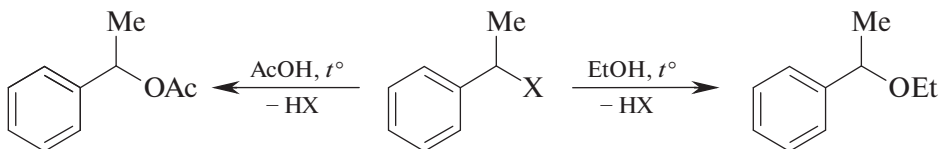


Рис. 2. Энергетический профиль S_N1 -реакции гидролиза

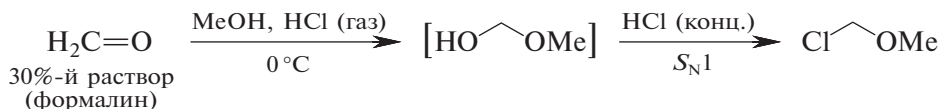
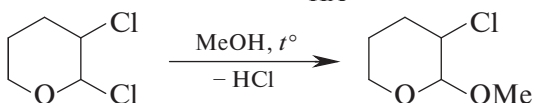
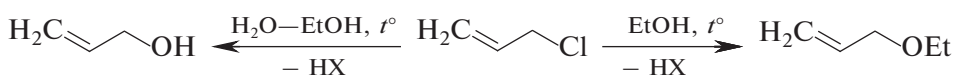
Примеры конкретных реакций, протекающих по S_N1 -механизму представлены ниже.



X = Cl, Br, OTs



X = Cl, Br, I, OTs

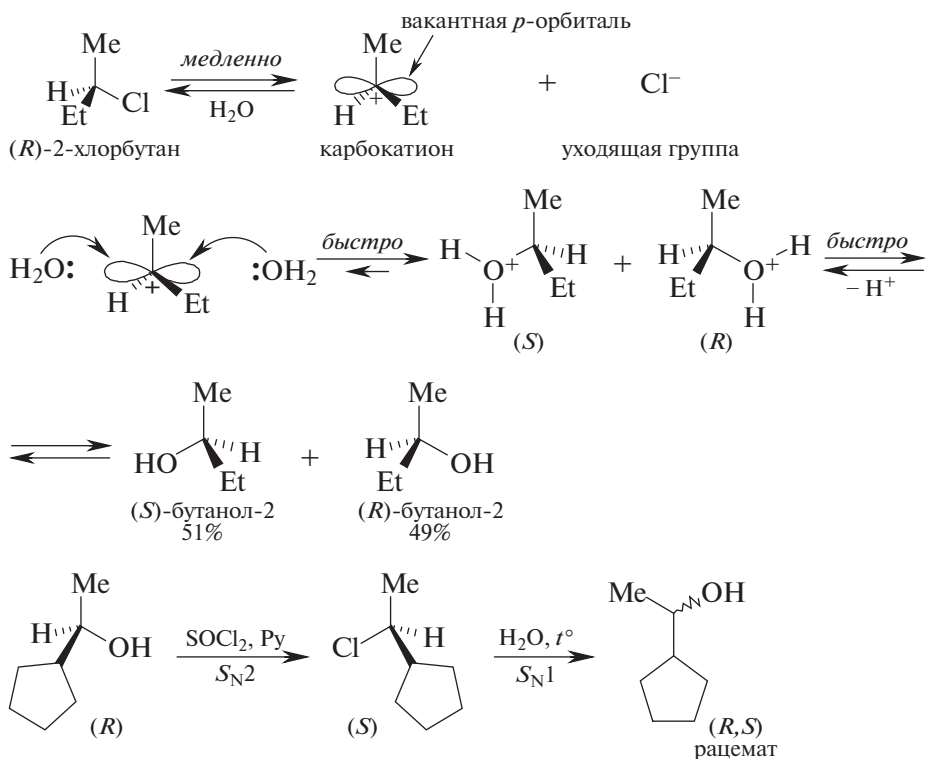


Отдельно стоит обратить внимание на тот факт, что большинство приведенных примеров — это так называемые реакции сольволиза. В них роль нуклеофила играют нейтральные молекулы растворителя (лат. *solvent* — растворитель).

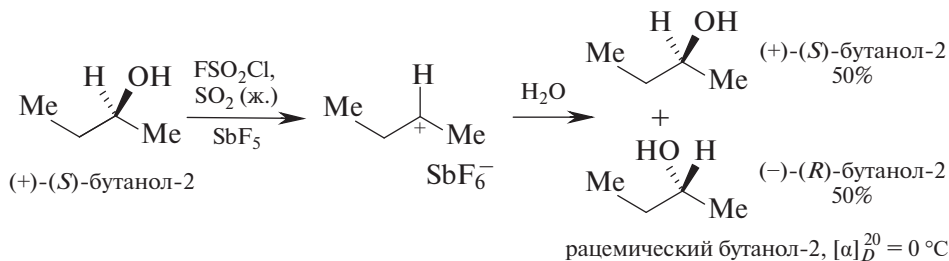
3.2. СТЕРЕОХИМИЯ S_N1 -РЕАКЦИЙ

Использование в S_N1 -реакциях оптически активных субстратов показало, что эти реакции протекают с рацемизацией и приводят к образованию смеси энантиомеров, близкой к рацемической. Такой сте-

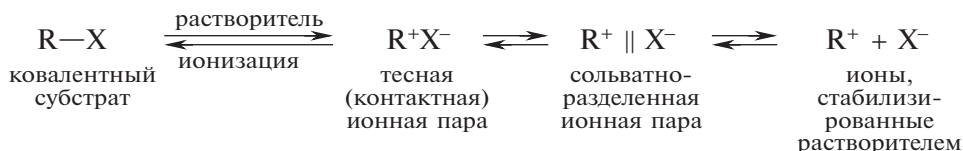
реохимический результат полностью согласуется с диссоциативным механизмом S_N1 -процесса, представленным выше. Причина рацемизации — образование на скоростылимитирующей стадии планарного (плоского) карбокатиона с sp^2 -гибридизованным атомом углерода, который подвергается атаке нуклеофилом равновероятно с обеих сторон плоскости.



В химической литературе представлено немного примеров S_N1 -процессов, протекающих с полной рацемизацией по диссоциативному механизму. Такой стереохимический результат возможен при использовании ненуклеофильных растворителей, например жидкого диоксида серы(IV) (SO_2 , т. кип. = -10°C , $\epsilon = 17,7$).



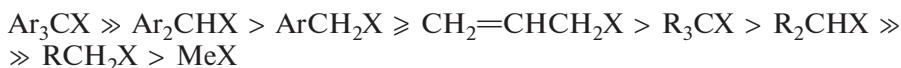
Подавляющее большинство реакций сольволиза, в которых в роли слабых нуклеофилов выступают молекулы ионизирующих растворителей, осуществляются с участием ионных пар (т.е. реализуется ион-парный механизм нуклеофильного замещения), природа которых и определяет стереохимический результат. Молекулы ионизирующего растворителя принимают участие на всех стадиях ионизации исходного ковалентного субстрата.



Нуклеофильная атака на стадии ковалентного исходного субстрата или тесной ионной пары (разрушение сольватной оболочки «с тыла») приводит к обращению конфигурации (S_N2 -подобный процесс). В случае сольватно-разделенной ионной пары наблюдается более сложная ситуация: если нуклеофильной атаке предшествует разрушение сольватной оболочки «с тыла», то это приводит к обращению конфигурации, «с фронта» — к ее сохранению. Атака нуклеофилом симметрично сольватированного карбокатиона приводит к рацемизации реакционного центра исходного субстрата¹.

3.3. ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ СУБСТРАТА НА СКОРОСТЬ S_N1 -РЕАКЦИИ

Поскольку первая (скоростьлимитирующая) стадия эндотермична, то в соответствии с постулатом Хэммонда $ПС_1$ структурно подобно карбокатиону и все факторы, стабилизирующие карбокатион, будут участвовать в стабилизации $ПС_1$. Вторая стадия S_N1 -процесса экзотермична, и $ПС_2$ также структурно подобно карбокатиону, приводящему к продукту реакции R—Nu . Из постулата Хэммонда следует, что реакционная способность субстратов, участвующих в S_N1 -реакциях, должна изменяться в том же порядке, что и устойчивость соответствующих карбокатионов:



При этом оказалось, что даже незначительные на первый взгляд изменения в структуре субстрата могут привести к драматическому изменению скорости сольволиза. Например, соотношение скоростей сольволиза (гидролиза) изопропил- и *трет*-бутилбромидов составляет 1 : 10⁶ соответственно.

¹ Реутов О. А., Куриц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия : в 4 ч. Ч. 2 — М.: Лаборатория знаний, 2023. — С. 133–142.

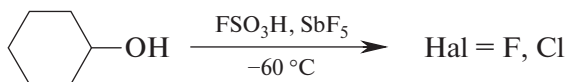
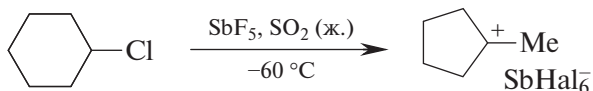
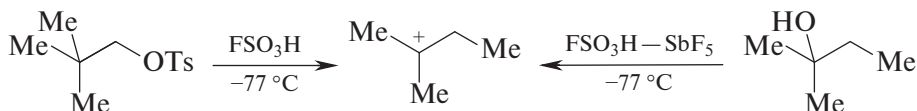
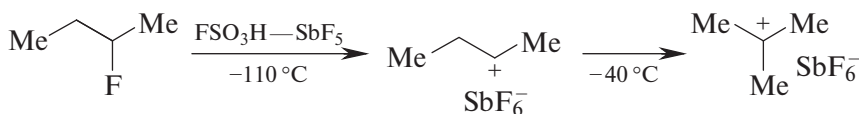
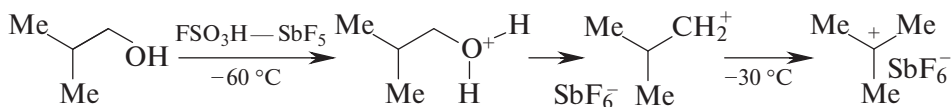
Количественная оценка влияния природы алкильного радикала в субстрате на скорость алкоголиза тозилатов приведена в табл. 9.

Таблица 9. Относительная скорость этанолиза тозилатов различного строения (EtOH, 25 °C)



R	Et	<i>i</i> -Pr	CH ₂ =CHCH ₂	PhCH ₂	Ph ₂ CH	Ph ₃ C
$\nu_{отн.}$	1	3	35	400	$1 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^{10}$

Важнейшая характеристика S_N1 -процессов — возможность молекулярных перегруппировок первоначально образующихся карбокатионов в термодинамически более стабильные.



В двух последних случаях наблюдается сужение углеродного цикла за счет превращения вторичного циклического карбокатиона в термодинамически более устойчивый третичный 1-метилциклопентильный катион.

Винил- и арилгалогениды, в молекулах которых атом галогена связан с sp^2 -гибридизованным атомом углерода ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}$, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{X}$), инертны в реакциях S_N1 -типа, так как соответствующие этим субстратам карбокатионы крайне нестабильны. Вопросы устойчивости карбокатионов подробно обсуждаются в предыдущих гла-

вах общего курса органической химии (см. Электронные эффекты, Алкены).

3.4. ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ УХОДЯЩЕЙ ГРУППЫ В S_N1 -РЕАКЦИЯХ

Поскольку при реализации обоих механизмов нуклеофильного замещения происходит гетеролитический разрыв связи $C-X$, то наблюдается общая тенденция в изменении качества (нуклеофугности) уходящей группы. Как и в S_N2 -процессах, в S_N1 -реакциях наиболее активны субстраты, содержащие уходящие группы сульфатного типа — OTs, OMs, OTf (см. с. 33), намного превосходящие по нуклеофугности галогениды любого типа.

Таблица 10. Относительные скорости гидролиза соединений типа $Ph-CH(CH_3)-X$ (80% этанол—20% H_2O , 75 °C)

X^- (нуклеофуг)	pK_a сопряженной кислоты	$\nu_{отн.}$
CH_3COO^-	4,76	$1,4 \cdot 10^{-6}$
F^-	3,17	$9 \cdot 10^{-6}$
Cl^-	-6,30	1
CF_3COO^-	-0,25	2,1
Br^-	-9,0	14
I^-	-11,0	91
MsO^-	-1,90	$3,0 \cdot 10^4$
TsO^-	-2,8	$3,7 \cdot 10^4$
NsO^-	-4,0	$4,5 \cdot 10^5$
TfO^-	-6,4	$1,5 \cdot 10^8$

Из данных табл. 10 следует, что качество уходящей группы влияет на скорость S_N1 -реакции в гораздо большей степени, чем на скорость S_N2 -процесса (см. табл. 4 на с. 33).

3.5. ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ РАСТВОРИТЕЛЯ И НУКЛЕОФИЛА В S_N1 -РЕАКЦИЯХ

Известно, что S_N1 -реакции протекают с высокими скоростями в полярных протонных растворителях, обладающих высокой ионизирующей способностью. Растворители данного типа хорошо сольватируют (стабилизируют за счет сольватации) карбокатионы, анионы и карбокатионоподобные переходные состояния ($ПС_1$). При этом роль растворителя в S_N1 -процессах не ограничивается только сольватаци-

ионными свойствами: на разных стадиях S_N1 -процесса он выступает в роли слабого нуклеофила и слабого основания.

Важным фактором, оказывающим влияние на скорость реакций сольволиза, является полярность реакционной среды. Например, сольволиз *трет*-бутилбромида протекает с максимальной скоростью в воде ($\epsilon = 80,1$) и с минимальной — в этаноле ($\epsilon = 24,5$), так как вода превосходит этанол по полярности и ионизирующей силе. Для проведения кинетических исследований готовят гомогенный раствор *трет*-бутилбромида в водно-спиртовой среде, состоящей на 80% из воды и на 20% из спирта, поскольку в этой среде гидролиз этого третичного алкилбромида протекает с оптимальной для этих целей скоростью. Зависимость скорости гидролиза *трет*-бутилбромида от состава смеси вода—этанол представлена в табл. 11.

Таблица 11. Относительные скорости гидролиза *трет*-бутилбромида в водно-спиртовой смеси

Растворитель (реакционная среда)	H ₂ O	80% H ₂ O— 20% EtOH	50% H ₂ O— 50% EtOH	20% H ₂ O— 80% EtOH	EtOH
$v_{\text{отн.}}$	1200	400	60	10	1

По мере увеличения содержания воды в реакционной среде скорость гидролиза *трет*-бутилбромида растет, что является следствием увеличения полярности реакционной среды и ее ионизирующей силы.

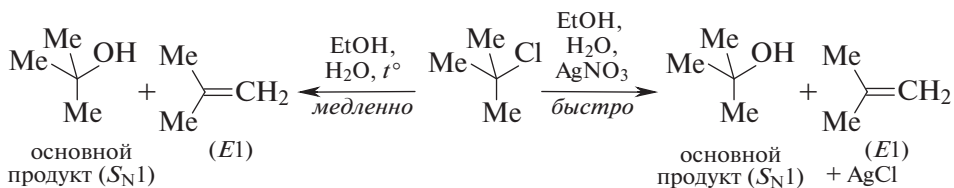
В случае вторичных алкилгалогенидов скорость реакции может соответствовать кинетическому уравнению S_N1 - или S_N2 -процесса в зависимости от структуры алкильной группы и полярности растворителя. В сильнополярных растворителях (вода, водный этанол, водный ацетон, жидкий диоксид серы) скорость реакции подчиняется кинетическому уравнению первого порядка, характерному для S_N1 -реакций. Тогда как в растворителях низкой полярности (эфир, бензол, гептан, абсолютный спирт, ацетон), которые не способствуют стабилизации карбокатиона за счет его сольватации, скорость реакции для вторичных алкилгалогенидов описывается кинетическим уравнением бимолекулярного S_N2 -процесса.

В химической литературе S_N1 -реакции называют реакциями сольволиза (гидролиза, алкоголиза или ацидолиза), поскольку по своей сути они являются реакциями молекул субстрата с молекулами растворителя.

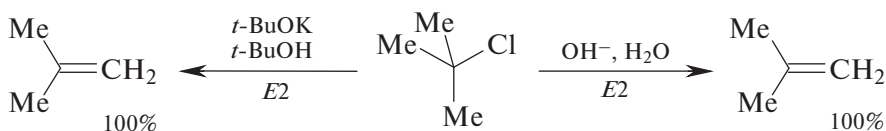
3.6. ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЙ КАТАЛИЗ В S_N1 -РЕАКЦИЯХ

Сольволиз (гидролиз) *трет*-бутилхлорида в 80%-м этаноле протекает медленно при комнатной температуре и очень быстро в присутствии катиона Ag^+ (кислота Льюиса), который является электро-

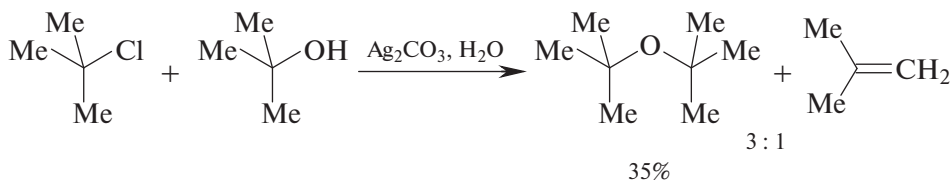
фильным катализатором, ускоряющим процесс образования карбокатиона.



Попытка ускорить процесс гидролиза *трет*-бутилхлорида добавлением щелочи приводит к кардинальной смене механизма реакции и получению изобутилена в качестве единственного продукта данной реакции.



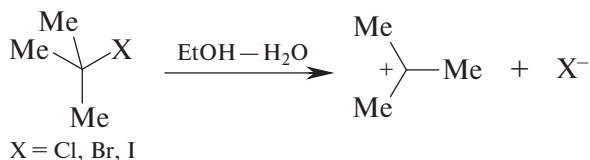
При использовании сильных нуклеофилов, являющихся сильными основаниями, реализация S_N1 -механизма становится невозможной; в этом случае протекает процесс элиминирования по $E2$ -механизму.

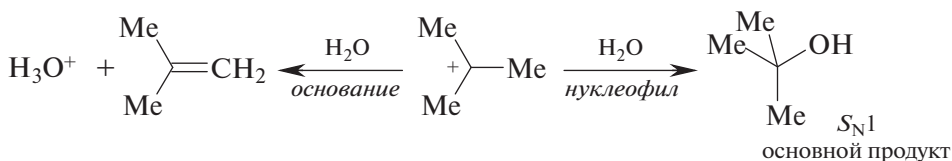


В последнем случае карбонат серебра выполняет функции и электрофильного катализатора, и основания, связывающего выделяющийся хлороводород.

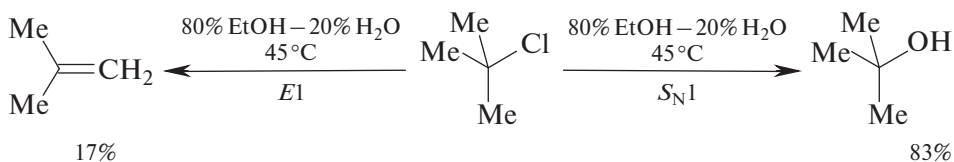
3.7. КОНКУРЕНЦИЯ МЕХАНИЗМОВ S_N1 И $E1$

При сольволизе третичных галогенидов всегда реализуются два конкурирующих мономолекулярных процесса: S_N1 -замещение и $E1$ -элиминирование.

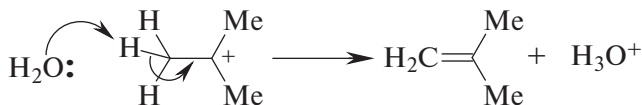




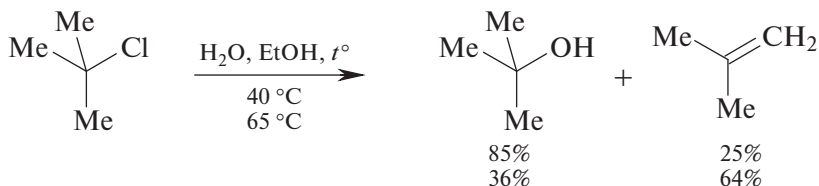
В случае простых исходных субстратов выход продуктов S_{N1} -замещения составляет $\sim 80\%$, а продуктов $E1$ -элиминирования — $\sim 20\%$.



При этом оба продукта образуются из одного и того же интермедиата — карбокатиона.

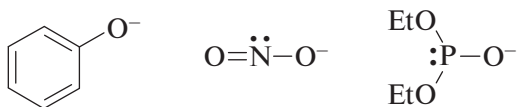


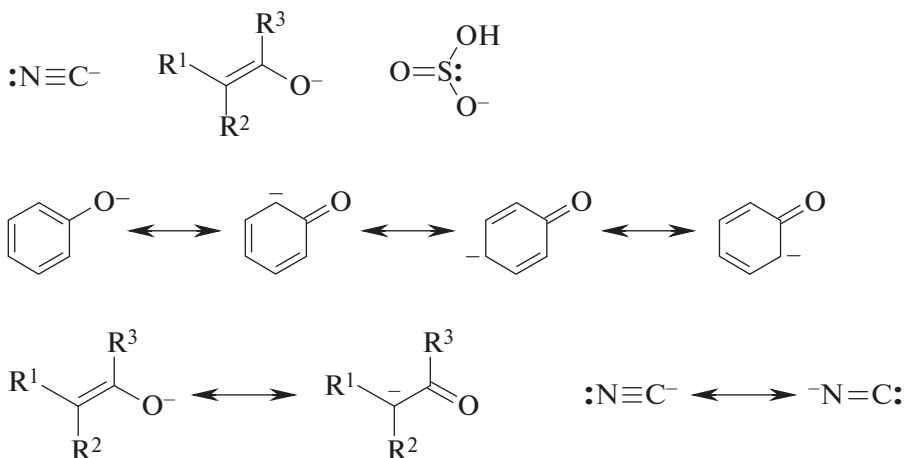
При повышении температуры увеличивается доля продукта реакции $E1$ -элиминирования, поскольку энергия активации $E1$ -реакции (разрыв двух σ -связей $C_\alpha - X$ и $C_\beta - H$) выше энергии активации S_{N1} -процесса. Например, проведение гидролиза *трет*-бутилхлорида при высокой температуре приводит к резкому увеличению содержания изобутилена ($E1$ -процесс) среди конечных продуктов реакции.



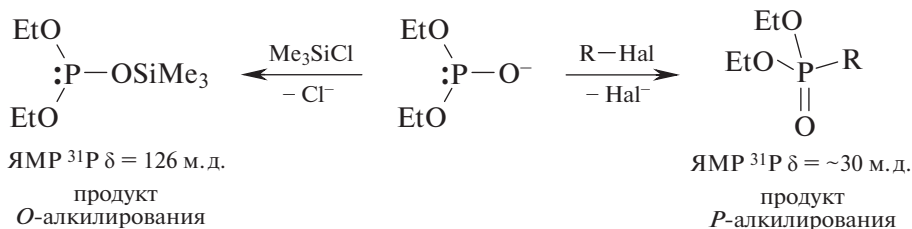
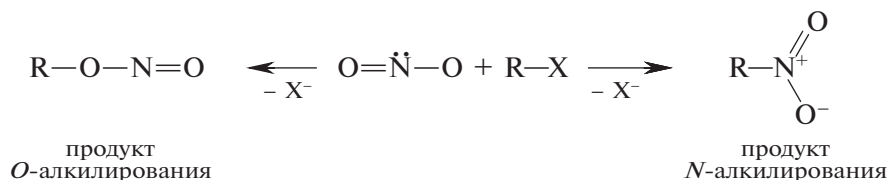
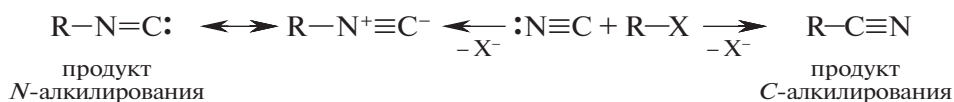
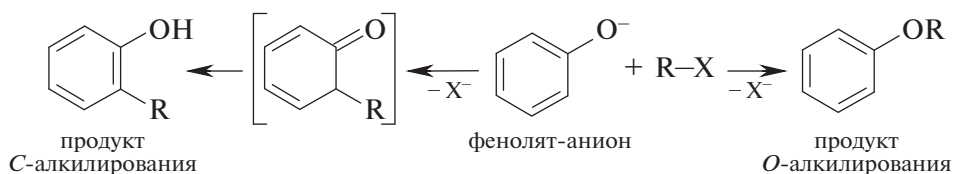
3.8. АМБИДЕНТНЫЕ НУКЛЕОФИЛЫ

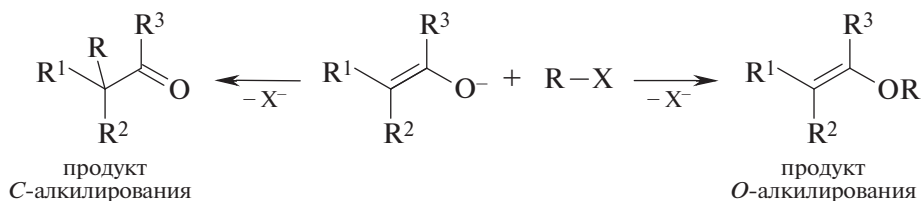
Соединения с несколькими нуклеофильными центрами называют **амбидентными нуклеофилами**, о которых мы уже упоминали выше (см. с. 16). К числу таких нуклеофильных агентов относятся следующие анионы:



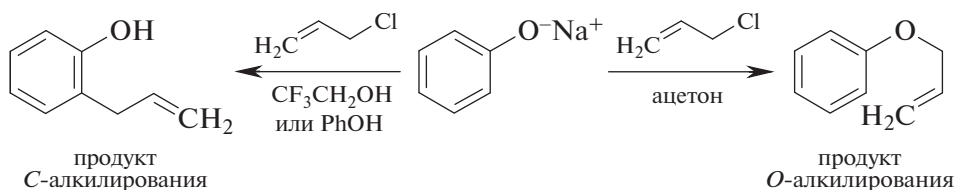


В зависимости от условий и природы реагентов в реакциях нуклеофильного замещения с участием амбидентных нуклеофилов могут образовываться продукты, соответствующие атаке используемого электрофильного реагента конкретным нуклеофильным центром.

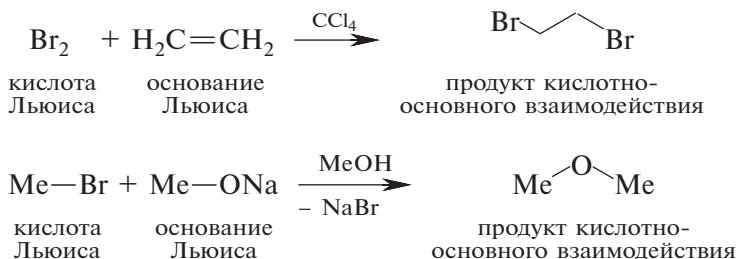




Региоселективность нуклеофильного замещения в случае амбидентных нуклеофилов зависит от природы используемого растворителя, электрофильного реагента и катиона металла. Например, алкилирование такого амбидентного нуклеофила, как фенолят-анион осуществляется как *O*-алкилирование в диполярных апротонных растворителях, хорошо сольватирующих катионы щелочных металлов. В протонных растворителях, хорошо сольватирующих кислородный центр за счет образования водородных связей, открывается возможность для *C*-алкилирования фенолят-аниона.



Региоселективность при алкилировании амбидентных нуклеофилов достаточно хорошо описывается в рамках концепции жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО), или теории кислот и оснований Пирсона. В рамках этой теории используется условное (качественное) разделение кислот и оснований Льюиса на мягкие и жесткие, а большинство органических реакций рассматривается как кислотно-основное взаимодействие.



В табл. 12 приведены основные характеристики мягких и жестких кислот и оснований.

Таблица 12. Мягкие и жесткие кислоты и основания

Основания (нуклеофилы)	
Мягкие	Жесткие
Большие по размеру центральные атомы — доноры электронов, имеющие низкую электроотрицательность, высокую поляризуемость (валентные электроны удерживаются слабо; являются слабыми основаниями (НХ — сильная сопряженная кислота)	Небольшие по размеру центральные атомы — доноры электронов, имеющие высокую электроотрицательность, низкую поляризуемость (валентные электроны удерживаются прочно); являются сильными основаниями (НХ — слабая сопряженная кислота)
Кислоты (электрофилы)	
Мягкие	Жесткие
Центральные атомы — акцепторы электронов, большие по размеру, несут небольшой положительный заряд, обладают низкой электроотрицательностью и высокой поляризуемостью	Центральные атомы — акцепторы электронов, маленькие по размеру, несут большой положительный заряд, обладают высокой электроотрицательностью и низкой поляризуемостью

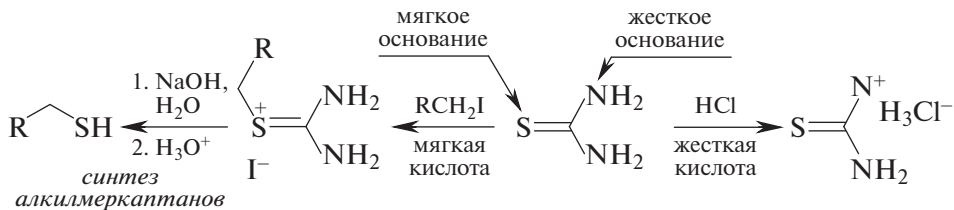
Донорно-акцепторные комплексы A^-B^+ будут наиболее прочными (устойчивыми), если кислота Льюиса **A** и основание Льюиса **B**: относятся к одному типу: оба мягкие или оба жесткие. Это правило было сформулировано на основании анализа многочисленных экспериментальных данных и строгого теоретического обоснования не имеет.



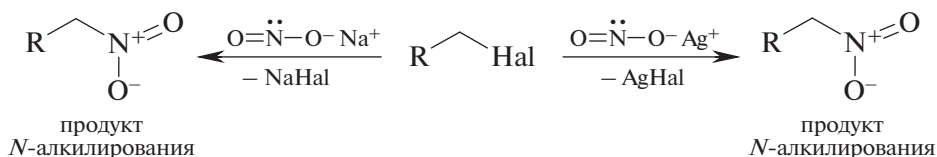
Тот факт, что вода — жидкость ($M_r = 18$), а сероводород — газ ($M_r = 34$), объясняется разной прочностью водородных связей, образуемых атомами кислорода и серы. Молекулы воды более сильно ассоциированы, поскольку в этом случае водородная связь образуется между жесткой кислотой — протоном и жестким основанием — атомом кислорода, а в случае сероводорода — между жесткой кислотой — протоном и мягким основанием — атомом серы.

В случае амбидентных органических нуклеофильных реагентов, в молекулах которых имеются два нуклеофильных центра разной при-

роды (разной жесткости), реакции с электрофильными частицами осуществляются в соответствии с принципами ЖМКО.



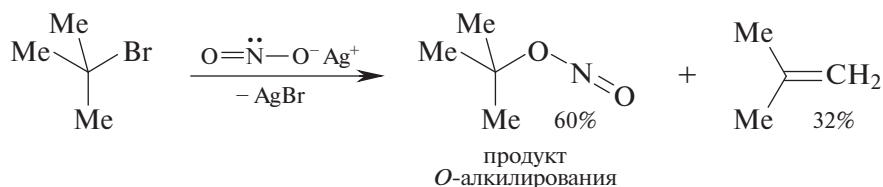
Согласно принципу жестких и мягких кислот и оснований, жесткие кислоты предпочтительно взаимодействуют с жесткими основаниями, а мягкие кислоты — с мягкими основаниями. При реализации механизма S_N1 жесткое основание и нуклеофил атакует карбокатион, который представляет собой жесткую кислоту. В механизме S_N2 мягкое основание и нуклеофил атакует атом углерода молекулы, которая является более мягкой кислотой. Более электроотрицательный атом амбидентного нуклеофила — это более жесткое основание, чем менее электроотрицательный атом. Таким образом, при изменении характера реакции от S_N1 к S_N2 вероятность атаки менее электроотрицательным атомом амбидентного нуклеофила возрастает. В этом случае переход от условий реакции S_N1 к условиям реакции S_N2 должен способствовать атаке атома углерода в цианид-ионе, атома азота в нитрит-ионе, атома углерода в енолят- и фенолят-ионах и т. д. Например, алкилирование нитритов металлов первичными алкилгалогенидами (мягкие кислоты Льюиса), независимо от природы катиона металла, приводит к образованию нитроалканов (N -алкилирование; атом азота с неподеленной парой электронов — мягкое основание).



Однако это не означает, что во всех реакциях S_N2 атакует менее электроотрицательный атом, а во всех реакциях S_N1 — более электроотрицательный. Направление атаки зависит также и от природы нуклеофила, растворителя, уходящей группы и других условий. Это правило утверждает лишь, что усиление S_N2 -характера переходного состояния делает более вероятной атаку менее электроотрицательным атомом амбидентного нуклеофила.

Напомним, что Ag^+ -катион выступает в роли электрофильного катализатора, являясь кислотой Льюиса и способствуя увеличению S_N1 -характера реакции, в отличие от катиона Na^+ . Так, при алкилировании нитритов металлов вторичными алкилгалогенидами образуется

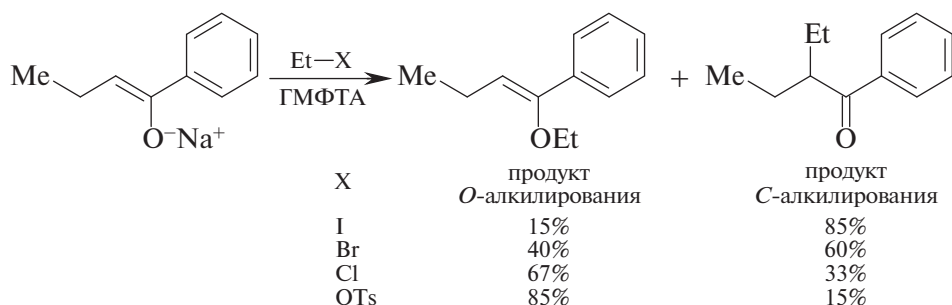
смесь *O*- и *N*-продуктов алкилирования, а в случае третичных алкилгалогенидов (карбокатионы — жесткие кислоты Льюиса) образуются только продукты *O*-алкилирования и значительное количество алкена, являющегося продуктом элиминирования. Например, при взаимодействии *трет*-бутилбромида с нитритом серебра в качестве интермедиата образуется *трет*-бутил-катион — жесткая кислота Льюиса, который подвергается атаке более электроотрицательным атомом кислорода, несущим отрицательный заряд (жесткий основной центр).



Первичные и вторичные алкилгалогениды (мягкие кислоты Льюиса) алкилируют цианиды щелочных металлов по менее электроотрицательному нуклеофильному центру — атому углерода — с образованием преимущественно нитрилов, тогда как с цианидом серебра они реагируют исключительно по более электроотрицательному атому азота (жесткий нуклеофильный центр) с образованием изонитрилов.

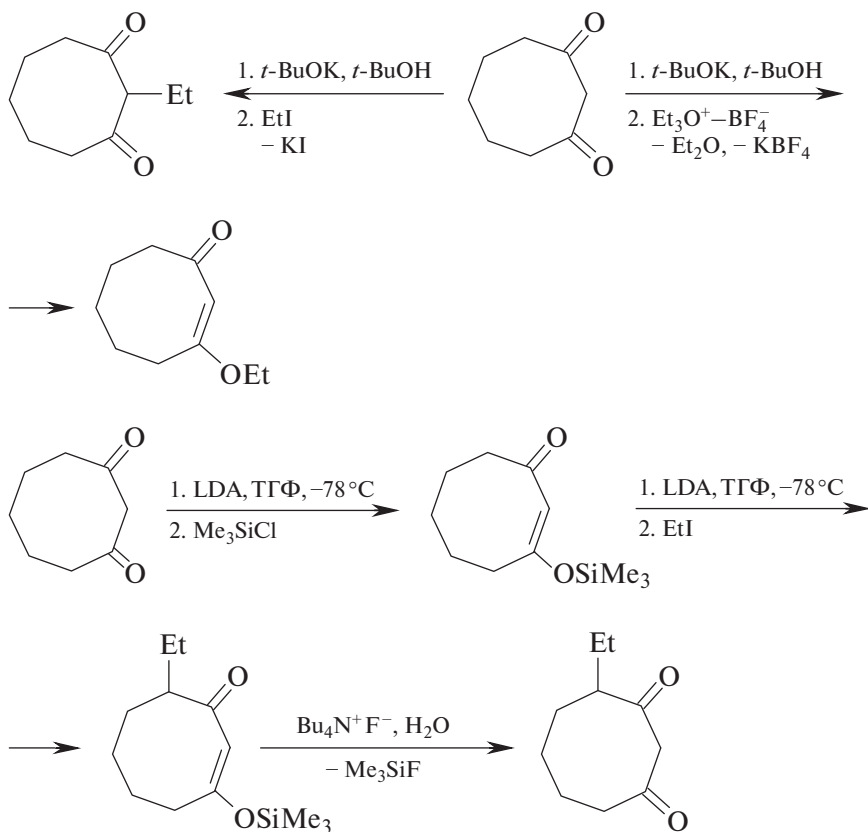


На направление алкилирования амбидентного нуклеофила также может оказывать влияние и природа уходящей группы. Например, при алкилировании натриевого енолята 1-фенилбутанона-1 содержание продукта *O*-алкилирования увеличивается при переходе от этилиодида (мягкий электрофил) к этилтозилату (жесткий электрофильный агент) с 15 до 85%.

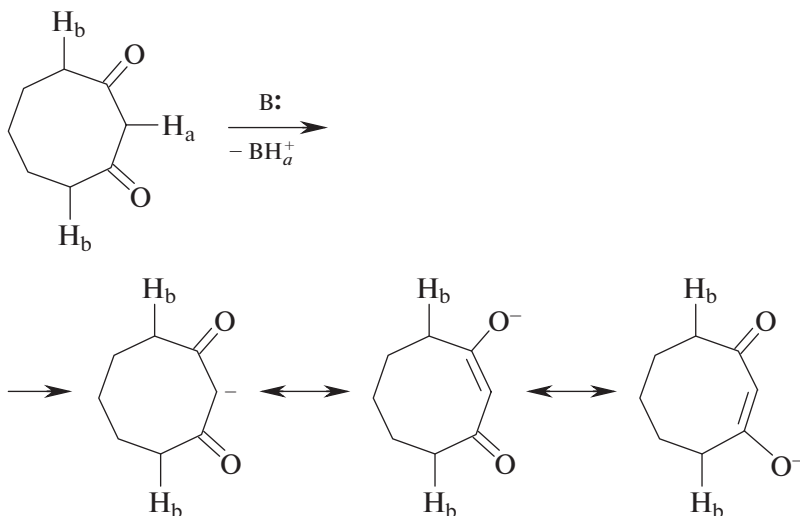


Алкилирование енолят-ионов представляет собой разновидность S_N2 -реакции у насыщенного атома углерода с участием амбидентного нуклеофила, содержащего два нуклеофильных центра, связанных в единую сопряженную систему. Направление C - или O -алкилирования енолят-ионов зависит от природы уходящей группы и радикала в $R-X$. Если уходящая группа относится к жестким основаниям Льюиса, преобладает замещение под действием жесткого кислородного центра енолят-иона. Преимущественное образование алкиловых эфиров енолов наблюдается при алкилировании щелочных енолятов алкилтозилатами ($R-OTs$), алкилтрифлатами ($R-OSO_2CF_3$) и другими алкилсульфонатами. Таким образом, использование жестких электрофильных реагентов приводит к образованию продукта взаимодействия с более жестким нуклеофильным центром.

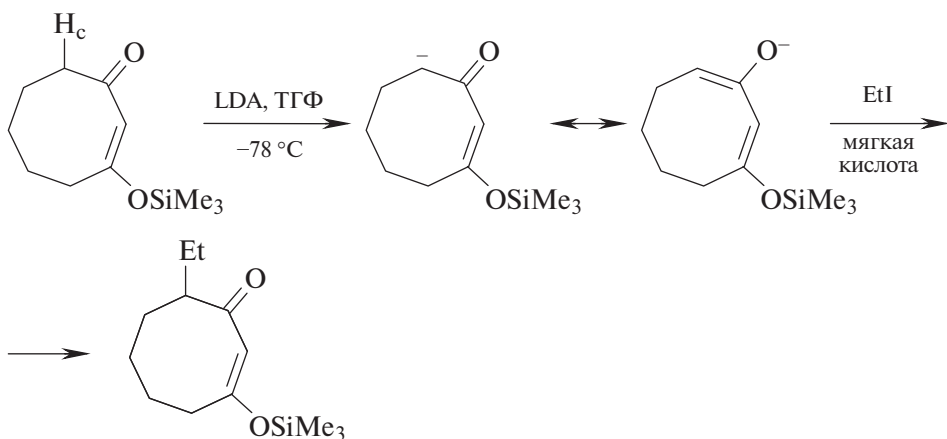
В тех случаях, когда уходящая группа является мягким основанием Льюиса (иодид, бромид и т. п.), преобладает замещение под действием мягкого углеродного центра енолят-ионов карбонильных соединений. Наглядный пример для интерпретации в рамках ЖМКО — алкилирование 1,3-дикетонов по α -углеродным атомам разного типа.



При действии оснований на циклооктандион-1,3 первым отщепляется протон H_a ($pK_a \sim 9$).



В полученном енолят-анионе углерод является мягким основанием (нуклеофилом), а атом кислорода — жестким. По этой причине жесткие электрофильные реагенты (жесткие кислоты) алкилируют его по жесткому атому кислорода, а мягкие — по атому углерода. В данном случае мягкой кислотой Льюиса является этилиодид, а жесткими кислотами — триэтилоксоний–терафторборат и триметилхлорсилан.



Расщепление связи Si—O (удаление триметилсилильной защитной группы) под действием фторид-аниона также происходит в соответствии с основным принципом ЖМКО: жесткое основание (фторид-анион) атакует жесткий кислотный центр (атом кремния в триметилсилильной группе). «Жесткость» триметилсилильной группы можно

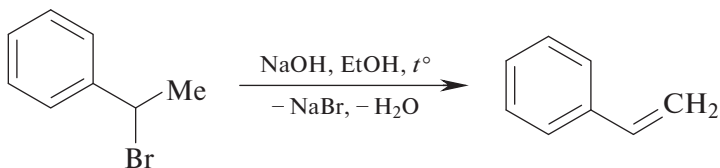
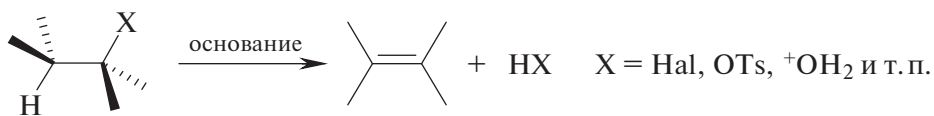
объяснить высоким сродством кремния к кислороду и фтору: энергии связей Si—O и Si—F составляют 461 и 596 кДж/моль, тогда как энергии связей C—O и C—F — 356 и 435 кДж/моль соответственно.

Выше нами рассмотрены только основные факторы, влияющие на особенность протекания реакций нуклеофильного замещения у насыщенного (sp^3 -гибридизованного) атома углерода, причем анализ некоторых из них имеет качественный характер и проведен недостаточно строго. Например, в реакциях, иллюстрирующих влияние природы растворителя (реакционной среды) на особенности протекания процессов нуклеофильного замещения, практически проигнорирован тот факт, что эти реакции протекают не просто в растворителях, а в растворах с определенными макросвойствами. В случае S_N1 -реакций увеличение ионной силы растворов приводит к ускорению реакций за счет понижения энергии ПС₁ вследствие сольватации, а эффект общего иона (по закону действующих масс) приводит к снижению скорости S_N1 -процессов. Для S_N2 -реакций такой четкой связи скорости протекания процесса с солевыми эффектами нет. Тем не менее представленных выше сведений об особенностях протекания S_N1 - и S_N2 -реакций вполне достаточно для их успешного использования в органическом синтезе.

Глава 4. РЕАКЦИИ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

4.1. КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАКЦИЙ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

В предыдущей главе мы рассматривали реакции элиминирования в качестве конкурентных процессов, протекающих при нуклеофильном замещении. Поскольку все нуклеофилы являются основаниями, то конкурентные процессы S_N1-E1 и S_N2-E2 практически всегда сопровождают друг друга, причем соотношение продуктов, образующихся в результате этих конкурирующих процессов, определяется природой субстратов и нуклеофилов (оснований). Процессы $E1$ и $E2$ (от англ. *elimination* — отщепление) относятся к β -элиминированию, поскольку оба отщепляющихся фрагмента (атомы или группы атомов) находятся у соседних атомов углерода (занимают *вицинальные* положения, от лат. *vicinus* — сосед).

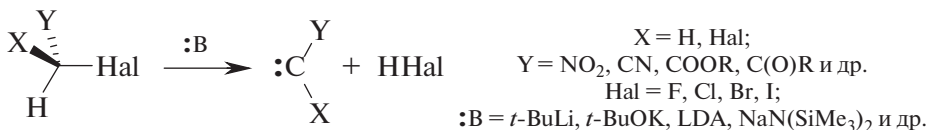


В случае α -элиминирования оба отщепляющихся фрагмента находятся при одном атоме углерода (занимают *геминальные* положения, от лат. *gemini* — близнецы). Примером процесса α -элиминирования является образование дихлоркарбена при взаимодействии хлороформа и щелочи.

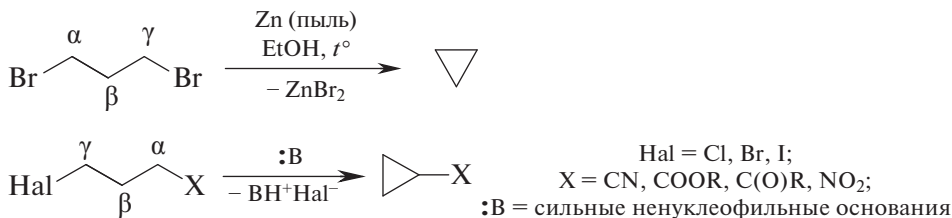


Главные условия для α -элиминирования: а) отсутствие H-атомов в β -положении к уходящей группе (невозможность протекания β -элиминирования); б) наличие у реакционного центра сильных элек-

троноакцепторных групп (высокая СН-кислотность субстрата); в) использование сильных ненуклеофильных оснований.



К процессам γ -элиминирования относятся реакции, представленные ниже:



Аналогичным образом можно получить циклоалканы большего размера — C_4 — C_6 .

Наиболее важными с практической точки зрения являются реакции β -элиминирования, позволяющие осуществлять стереонаправленный синтез алкенов¹.

4.2. МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ $E1$ -ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Наиболее изученными и достоверно доказанными являются три механизма β -элиминирования: $E1$, $E1cB$ и $E2$, коренное отличие между которыми заключается в последовательности отщепления протона (разрыв σ -связи $\text{C}_\beta\text{—H}$) и уходящей группы X (разрыв σ -связи $\text{C}_\alpha\text{—X}$).

Механизм и кинетика $E1$ -элиминирования. Оба конкурентных мономолекулярных процесса S_N1 и $E1$ являются двухстадийными с одинаковой скоростьюлимитирующей (медленной) первой стадией.

Стадия 1. Образование карбокатиона



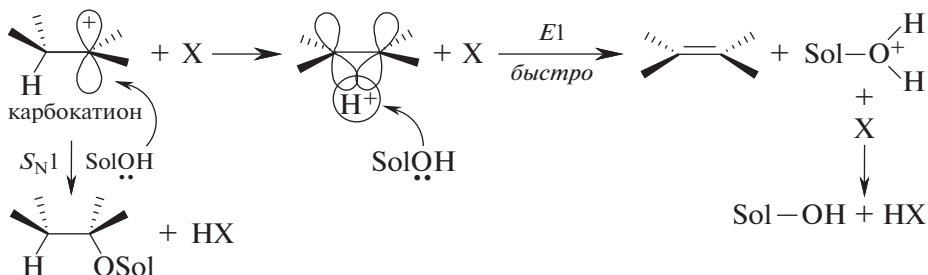
Sol-OH — полярный протонный ионизирующий растворитель — solvent.

¹ Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия : в 4 ч. Ч. 2. — М.: Лаборатория знаний, 2023. — С. 185—229.

По этой причине оба процесса подчиняются одному и тому же кинетическому уравнению:

$$v = k \cdot [\text{субстрат}].$$

Стадия 2. Отщепление протона



В случае S_N1 -процесса скорость реакции не зависит от концентрации и природы нуклеофила, а в случае $E1$ -процесса — от концентрации и природы основания, поскольку отщепление протона протекает на второй (быстрой) стадии процесса $E1$ -элиминирования. При этом полярный протонный растворитель ($Sol-OH$) выполняет несколько функций: а) в обоих случаях он играет роль ионизирующей среды; б) выступает в роли слабого нуклеофила в S_N1 -процессе или в роли слабого основания в $E1$ -процессе. Сходство и различие S_N1 - и $E1$ -процессов можно наглядно продемонстрировать на объединенной энергетической диаграмме (рис. 3).

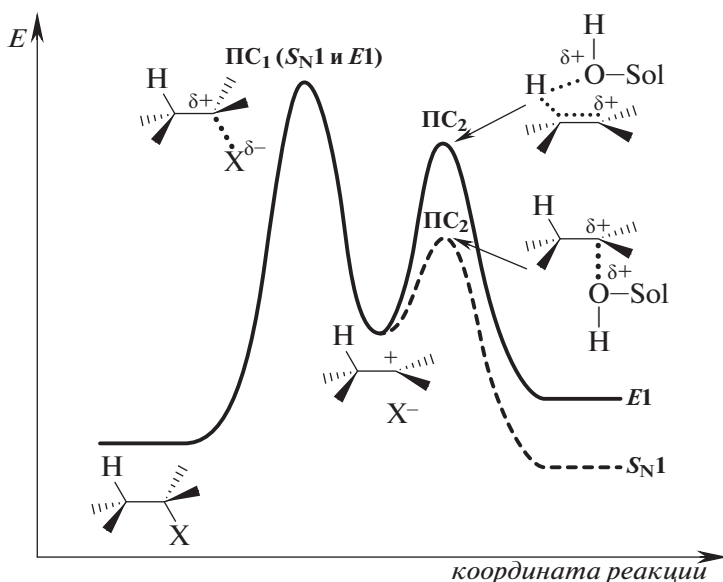


Рис. 3. Объединенный энергетический профиль S_N1 - и $E1$ -реакций.

Первая стадия обоих процессов характеризуется общим переходным состоянием ПС_1 и одинаковой энергией активации. Энергия активации второй стадии $E1$ -процесса существенно выше энергии активации S_N1 -реакции, что связано с дополнительным разрывом σ -связи $\text{C}-\text{H}$ при β -углеродном атоме. Иными словами, коренное различие S_N1 - и $E1$ -реакций заключается в том, что в первом случае (S_N1 -реакция) разрывается одна σ -связь $\text{C}-\text{X}$ (где X — уходящая группа), а во втором ($E1$ -процесс) — две σ -связи: $\text{C}_\alpha-\text{X}$ и $\text{C}_\beta-\text{H}$. По этой причине повышение температуры ускоряет оба процесса, но в большей степени увеличивается скорость $E1$ -реакции.

Влияние природы субстрата, уходящей группы и растворителя на протекание $E1$ -процесса. Требования к субстрату, уходящей группе и к растворителю в случае $E1$ -процессов точно такие же, как и в случае конкурирующих S_N1 -реакций.

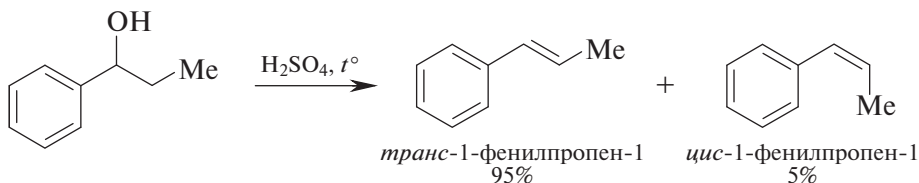
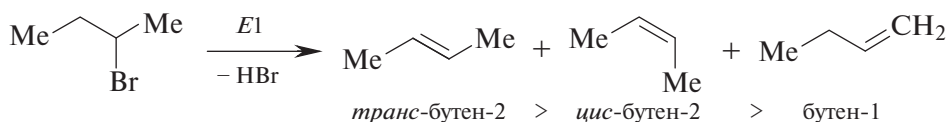
Субстраты: соединения состава $\text{R}-\text{X}$, легко образующие карбокатионы R^+ , стабилизированные за счет электронных эффектов ($+I$ - и $+M$ -эффекты), гиперконъюгации и протонных полярных растворителей (ROH , RCOOH , H_2O и др.).

Уходящие группы: Hal (Cl , Br , I), OTs , OMs , OTf и др.

Реакционная способность субстратов $\text{R}-\text{X}$ в реакциях $E1$ изменяется в том же порядке, что и в случае S_N1 -процессов (см. с. 94).

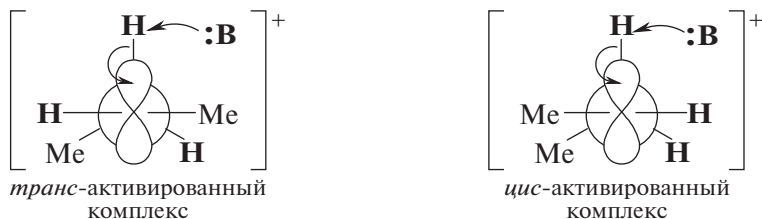
Растворители: полярные протонные растворители (ROH , RCOOH , H_2O и др.), обладающие высокой ионизирующей способностью и хорошо сольватирующие катионы и анионы (см. с. 96).

Регио- и стереохимические особенности $E1$ -реакций. Когда говорят о регио- и стереохимических особенностях $E1$ -процессов, то обычно имеют в виду преимущественное образование наиболее термодинамически устойчивых алкенов. Это, как правило, наиболее замещенные алкены с внутренней двойной связью (интернальные алкены), имеющие *транс*-конфигурацию.

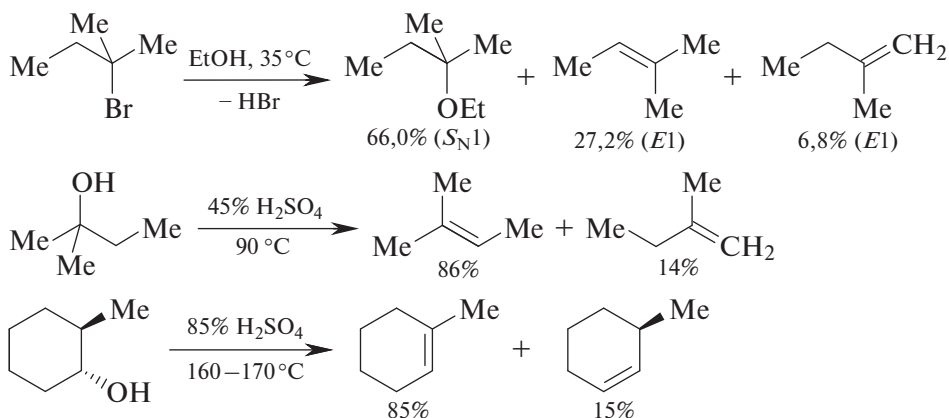


Преимущественное образование *транс*-бутена-2 объясняется меньшей энергией соответствующего активированного комплекса,

в котором две метильные группы пространственно максимально удалены друг от друга.

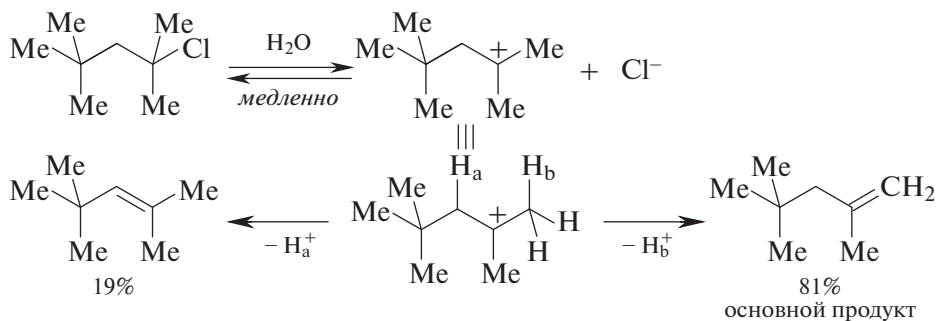


В обоих активированных комплексах вакантная *p*-орбиталь карбокатиона располагается в одной плоскости с расщепляемой σ -связью С—Н, что обеспечивает ее максимальное перекрытие с электронной парой связи С—Н.



Из представленных выше примеров видно, что при отщеплении галогеноводородов от молекулы алкилгалогенидов или воды от спиртов (в присутствии кислотных катализаторов) протон преимущественно отщепляется от наименее гидрогенизированного атома углерода (**правило Зайцева**).

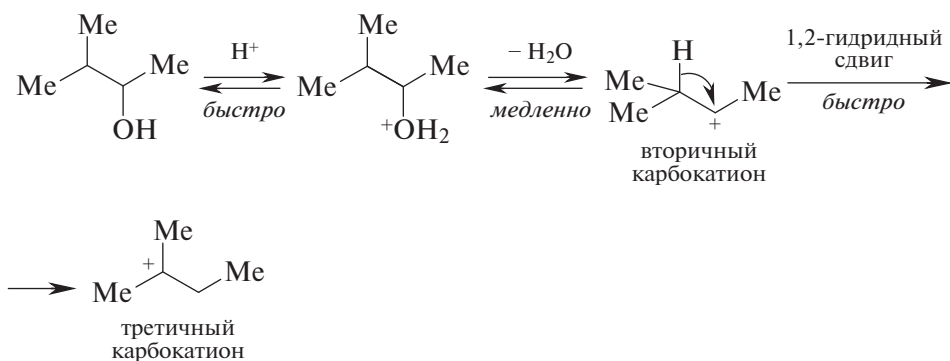
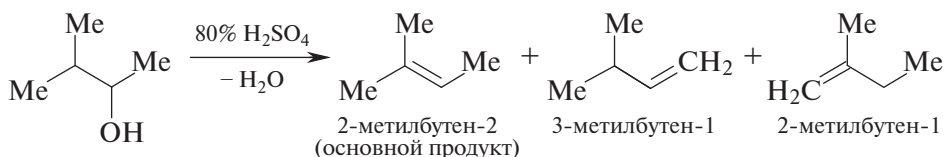
Направление E1-элиминирования может измениться в случае пространственно перегруженных субстратов.



В этом случае отщепляется более пространственно доступный H_β -протон и образуется менее замещенный алкен (элиминирование по **правилу Гофмана**). В этом случае атом водорода отщепляется от наиболее гидрогенизированного атома углерода.

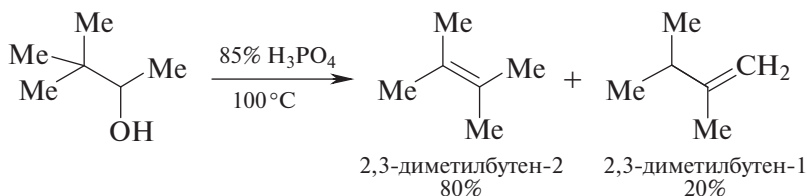
Перегруппировки, сопровождающие процесс E1-элиминирования.

Еще один путь стабилизации промежуточно образующихся карбокатионов — аниотропные перегруппировки менее устойчивых карбокатионов в более устойчивые (1,2-гидридный и 1,2-алкильный сдвиг). Например, кислотнo-катализируемая дегидратация 3-метилбутанола-2 приводит к смеси трех алкенов.



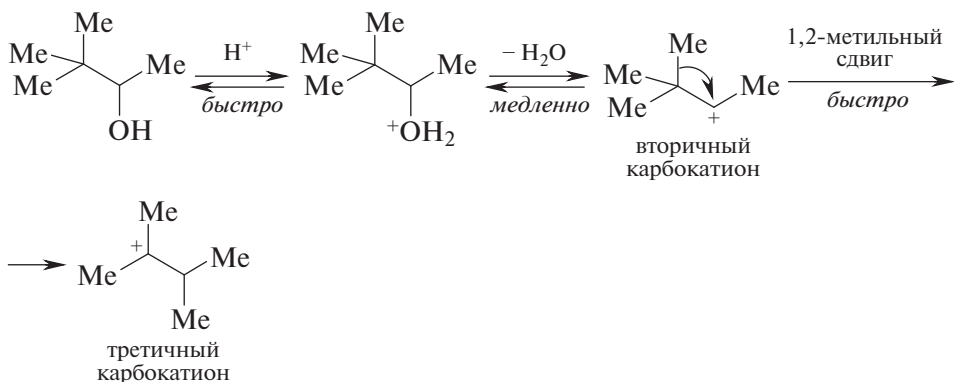
При этом 2-метилбутен-2 (основной продукт элиминирования) может образоваться из обоих карбокатионов, 3-метилбутен-1 — только из вторичного карбокатиона, а 2-метилбутен-1 — только из третичного катиона.

1,2-Алкильный (метильный) сдвиг наблюдается при дегидратации 3,3-диметилбутанола-2.

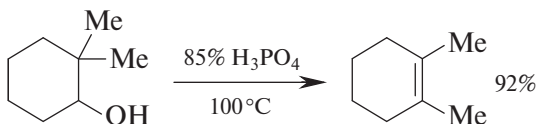


В представленном выше примере оба алкена образуются из третичного карбокатиона, генерирующегося в результате 1,2-миграции ме-

тильной группы в первоначально образующемся вторичном карбокатионе.



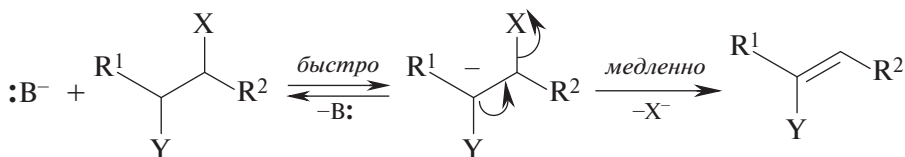
Интересно отметить, что дегидратация 2,2-диметилциклогексанола в тех же условиях приводит к образованию практически чистого 1,2-диметилциклогексена.



В случае сильно разветвленных субстратов в результате конкурирующих S_N1 - и $E1$ -процессов и аниотропных перегруппировок образуется сложная смесь продуктов, поэтому реакции $E1$ -элиминирования не имеют широкого прикладного применения в органическом синтезе.

4.3. МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ *E1cB*-ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Другой пример двухстадийного механизма элиминирования — карбанионный $E1cB$ -процесс.



X — уходящая группа: F, Cl, OTs, OMs, OTf и др.; $:\text{B}^-$ — сильное основание;
Y — электроноакцепторная группа: NO_2 , CN, COOR, SO_2R , C(O)R и др.

Символ $E1cB$ означает мономолекулярное элиминирование с участием сопряженного основания. Мономолекулярные механизмы $E1$ и $E1cB$ различаются последовательностью отщепления протона и уо-

дующей группы. В случае *E1cB*-механизма отщепление протона предшествует отщеплению уходящей группы, тогда как для механизма *E1* ситуация обратная: сперва отщепляется уходящая группа с образованием карбокатиона, от которого в дальнейшем отщепляется протон (см. с. 107).

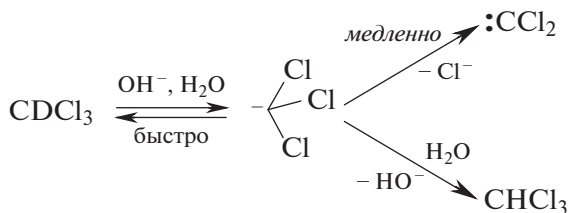
Скорость *E1cB*-процесса описывается кинетическим уравнением второго порядка:

$$v = k \cdot [\text{субстрат}] \cdot [B]$$

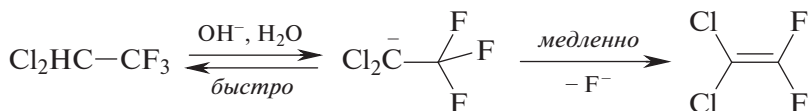
(первый порядок по субстрату и первый порядок по основанию). Поскольку медленная стадия (отщепление уходящей группы от карбаниона) процесса *E1cB* является мономолекулярной, то и весь процесс является мономолекулярным, хотя и описывается кинетическим уравнением второго порядка. Такому же кинетическому уравнению подчиняется и бимолекулярный процесс *E2*-элиминирования (см. с. 115).

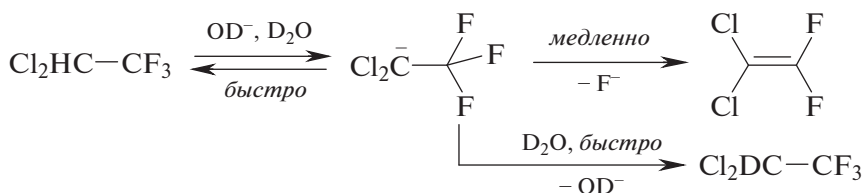
О механизме *E1cB* говорят лишь в тех случаях, когда удастся убедительно доказать образование устойчивого промежуточного карбаниона, стабилизированного электрооакцепторными эффектами группы *Y* (*-I*- и *-M*-эффекты). Для доказательства образования промежуточного карбаниона используют метод меченых атомов. Можно использовать дейтерированные субстраты и недейтерированные реагенты или недейтерированные субстраты и дейтерированные реагенты. В первом случае из реакционной смеси можно выделить непрореагировавший субстрат, не содержащий *D*-метку (потеря *D*-метки), а во втором случае — содержащий *D*-метку (введение *D*-метки).

Механизм *E1cB* реализуется при получении дихлоркарбена из хлороформа под действием щелочи.



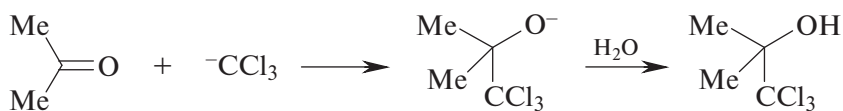
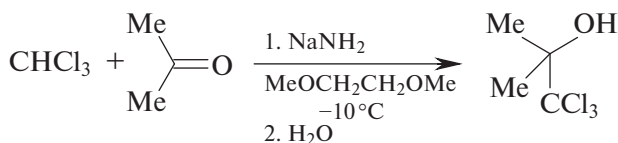
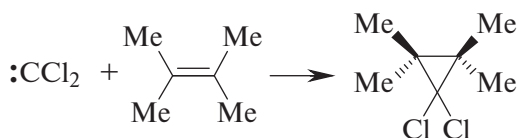
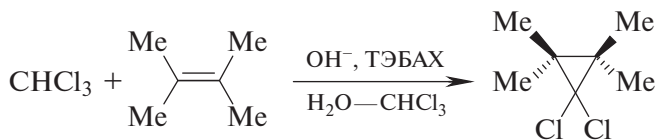
При использовании в качестве субстрата дейтерохлороформа в реакционной среде можно наблюдать образование недейтерированного хлороформа (потеря *D*-метки). Классический пример *E1cB*-реакции — щелочной гидролиз пентагалогенэтанов.



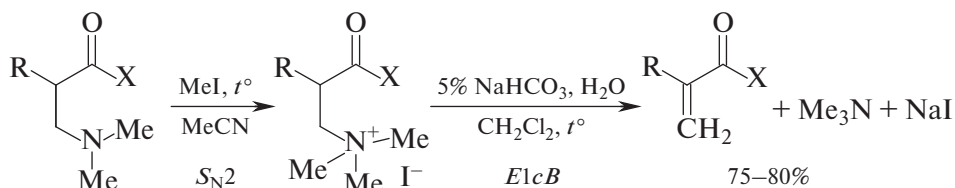


При малых степенях превращения можно наблюдать образование дейтерированного пентагалогенэтана.

Образование трихлорметильного аниона и дихлоркарбена можно подтвердить химическим путем:



Пример использования *E1cB*-элиминирования в тонком органическом синтезе приведен ниже:



основание
Манниха

R = Alk, Ar; X = Alk, Ar

Это препаративный метод синтеза α -метиленкарбонильных соединений, основанный на использовании легкодоступных оснований Манниха.

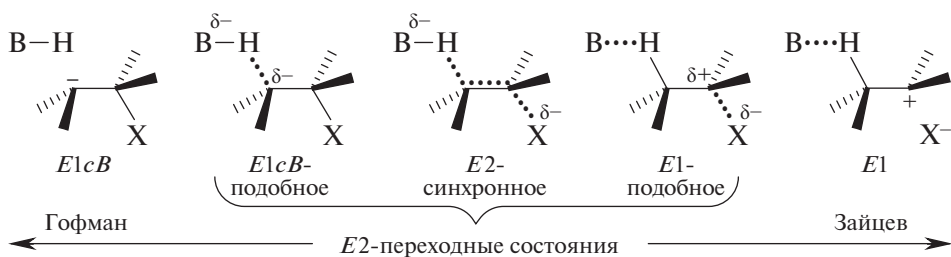
4.4. МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ $E2$ -ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Бимолекулярное $E2$ -элиминирование представляет собой синхронный процесс, в котором протон и уходящая группа отщепляются одновременно. Конкурентные процессы S_N2 и $E2$ описываются одним и тем же кинетическим уравнением:

$$v = k \cdot [\text{субстрат}] \cdot [\text{реагент}].$$

В обоих случаях реагент один и тот же, только в случае S_N2 -процесса он играет роль нуклеофила, а в случае $E2$ -процесса — роль основания. Объединенная энергетическая диаграмма S_N2 - и $E2$ -процессов выглядит следующим образом (рис. 4). Энергия активации $E2$ -процесса существенно выше энергии активации S_N2 -процесса, так как в случае $E2$ -элиминирования разрываются две σ -связи ($C_\beta-H$ и $C_\alpha-X$), а в случае S_N2 -замещения — только одна σ -связь ($C-X$).

По своей сути механизм $E2$ -элиминирования занимает промежуточное положение между механизмами $E1$ и $E1cB$. Для объяснения накопленных экспериментальных результатов была предложена «теория переменного переходного состояния» для процесса $E2$ -элиминирования. Согласно этой теории расщепление связей $C-H$ и $C-X$ может осуществляться не строго синхронно и структура переходного состояния может меняться в зависимости от степени расщепления связей $C-H$ и $C-X$.



Региоселективность $E2$ -элиминирования определяется структурой переходного состояния и природой уходящей группы X . Если реализуется $E2$ -синхронное, $E1$ -подобное либо $E1$ -переходное состояние, а уходящая группа является анионом (Hal^- , TsO^- и т. д.), то элиминирование осуществляется по правилу Зайцева и приводит к образованию наиболее замещенного алкена. Если реализуется $E1cB$ -подобное или $E1cB$ -переходное состояние, а отщепляется нейтральная молекула (R_3N , Me_2S и т. п.), то $E2$ -элиминирование осуществляется по прави-

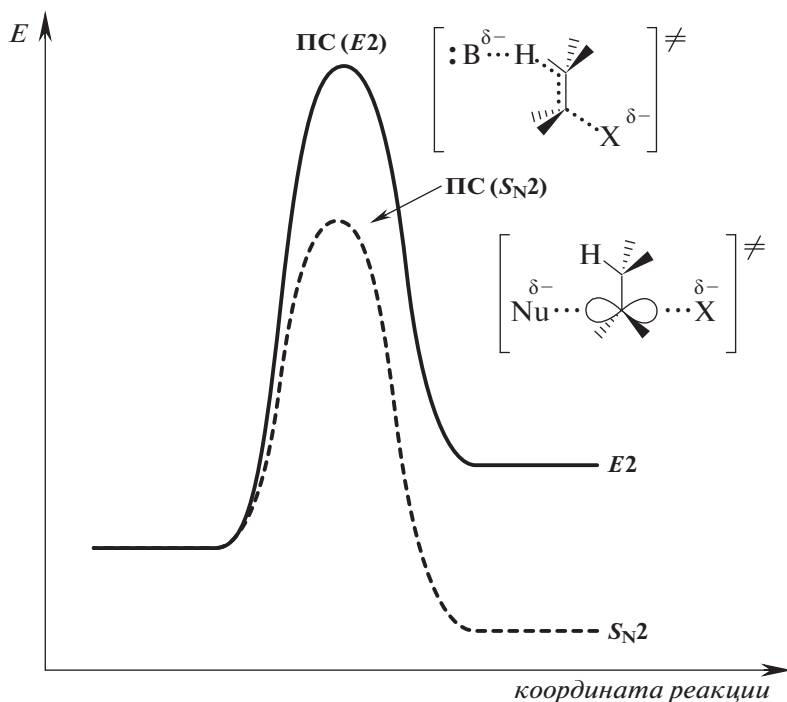


Рис. 4. Объединенный энергетический профиль S_N2 - и $E2$ -реакций.

лу Гофмана и приводит к образованию алкена с наименее замещенной двойной связью.

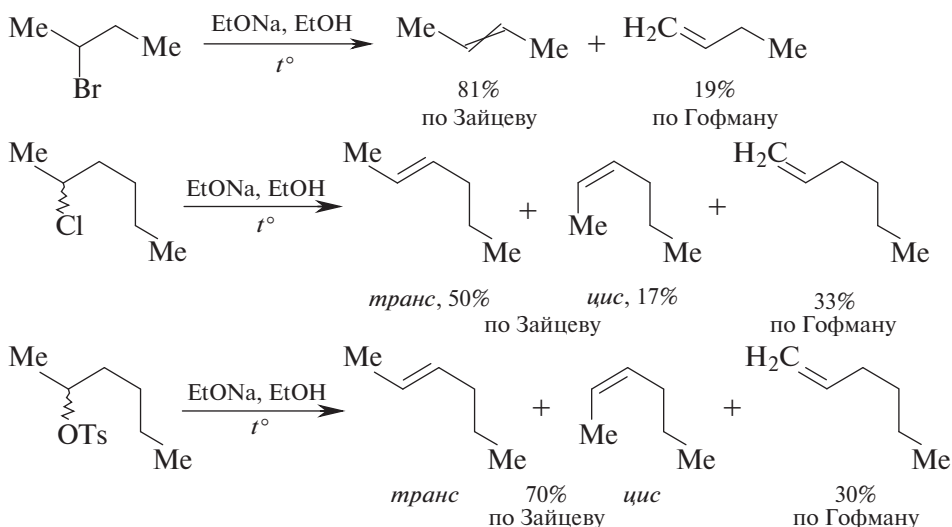
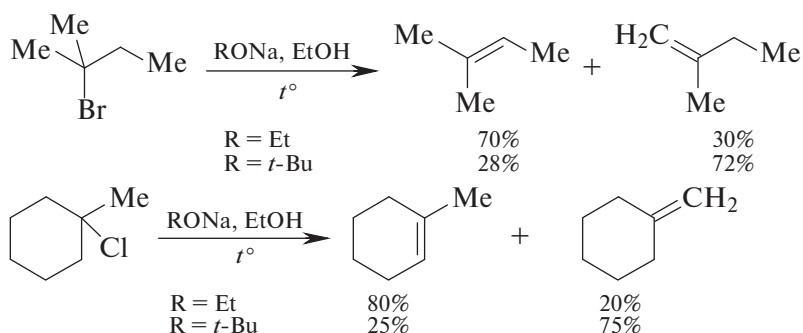


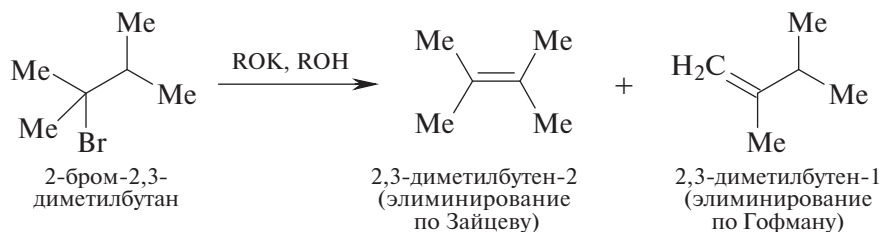
Таблица 13. Содержание продуктов элиминирования, образующихся при обработке 2-бром-2,3-диметилбутана различными алкоголятами калия

Строение алкоголята, RO ⁻	Содержание продуктов элиминирования (%)	
	по Зайцеву	по Гофману
EtO ⁻	79	21
<i>t</i> -BuO ⁻	27	73
Me ₂ (Et)CO ⁻	19	81
Et ₃ CO ⁻	8	92

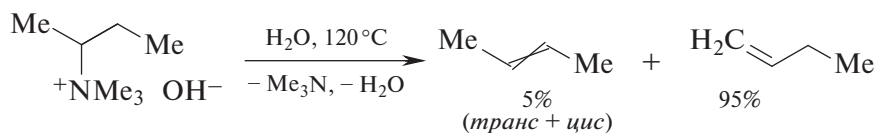
Содержание продукта элиминирования по Гофману можно увеличить, используя пространственно затрудненные (объемные) основания.

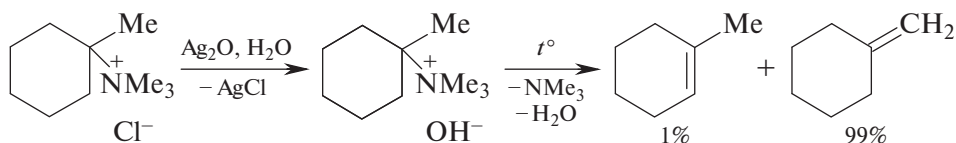


В табл. 13 приведены данные по содержанию продуктов элиминирования, образующихся при обработке 2-бром-2,3-диметилбутана различными алкоголятами калия в одноименных спиртах.

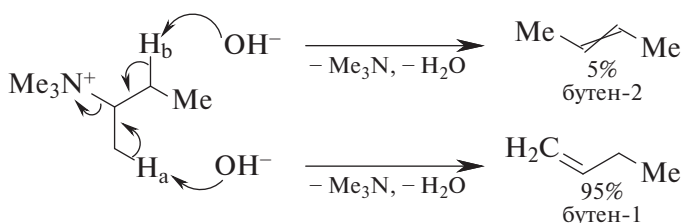


Наиболее высокая региоселективность (более 95% по терминальному алкену) наблюдается при термическом расщеплении гидроксидов тетраалкиламмония R₄N⁺ OH⁻ по Гофману.

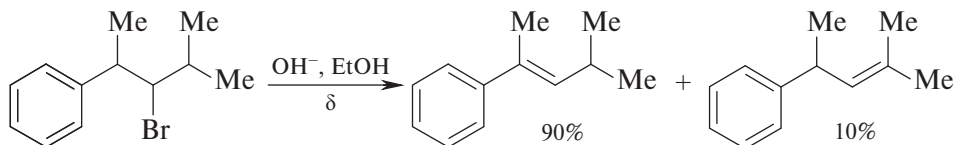




Причина, по которой галогенид-ионы подвергаются отщеплению по правилу Зайцева, а положительно заряженные $-N^+R_3$ или $-S^+R_2$ — по правилу Гофмана, заключается, по-видимому, в том, что они превосходят галогены по электроотрицательности и по размеру. Считается, что в данном случае реализуется *E1cB*-подобное переходное состояние, которое имеет карбанионный характер и дестабилизируется $+I$ -эффектом алкильных групп. Другими словами, гидроксид-анион преимущественно атакует наиболее пространственно доступный атом водорода (H_a) метильной группы, что приводит к образованию терминального бутена-1 в качестве основного продукта через образование более стабильного первичного карбанионного переходного состояния.

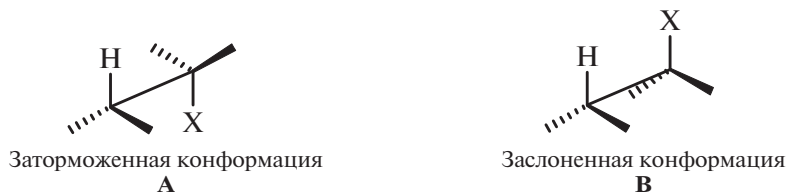


В качестве еще одного фактора, определяющего региоселективность *E2*-элиминирования, может выступать CH -кислотность отщепляемого протона. В приведенном ниже примере отщепляется более кислый бензильный протон.



Стереохимические требования к *E2*-элиминированию. При обсуждении природы π -связи в алкенах отмечалось, что она образуется в результате перекрывания параллельно ориентированных *p*-орбиталей двух соседних атомов углерода, так как при этом условии достигается их максимальное перекрывание. По этой причине в случае синхронного *E2*-элиминирования параллельная ориентация формирующихся *p*-орбиталей (переход от sp^3 - к sp^2 -гибридизации) обоих атомов углерода, принимающих участие в процессе элиминирования и образования π -связи, также является обязательным условием. Это

условие выполняется, если все пять атомов (пятый «атом» — основание), участвующих в элиминировании, располагаются в одной плоскости, что возможно, если молекула исходного субстрата находится в одной из двух приведенных ниже конформаций.



Конформация **А**, в которой отщепляющиеся группы **Н** и **Х** находятся в *транс*-положении друг к другу и дугранный угол между ними составляет 180° , называется *анти*-перипланарной. Конформация **В**, в которой дугранный угол между ними составляет 0° , называется *син*-перипланарной. Соответственно, элиминирование из конформации **А** называется *анти*-элиминированием, а из конформации **В** — *син*-элиминированием.

анти-Элиминирование имеет меньшую энергию активации (рис. 5) и осуществляется через переходное состояние **ПС₁** с меньшей энер-

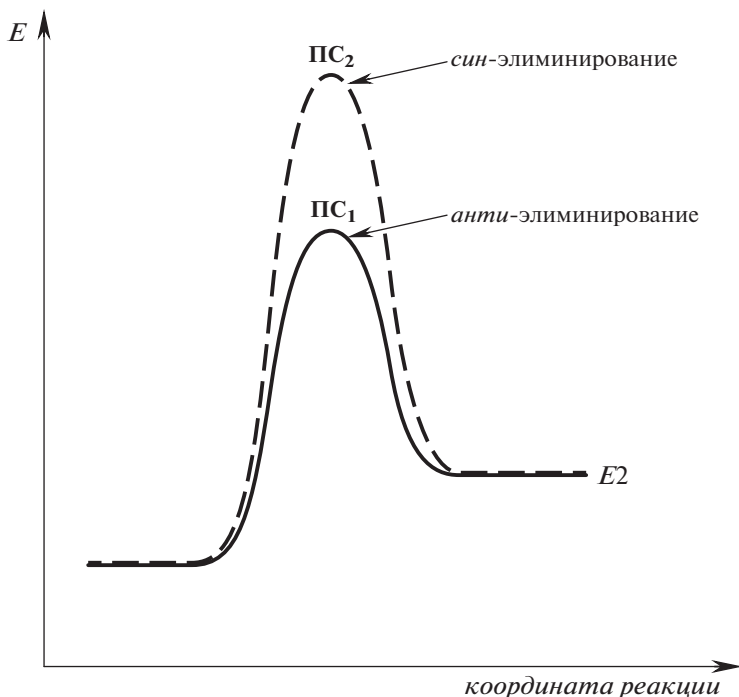
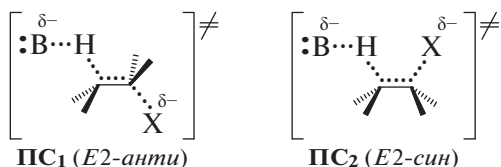
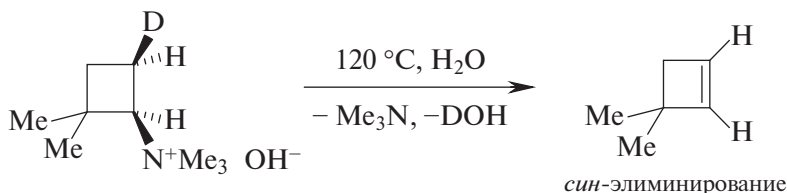


Рис. 5. Объединенный энергетический профиль *анти*- и *син*- E_2 -реакций

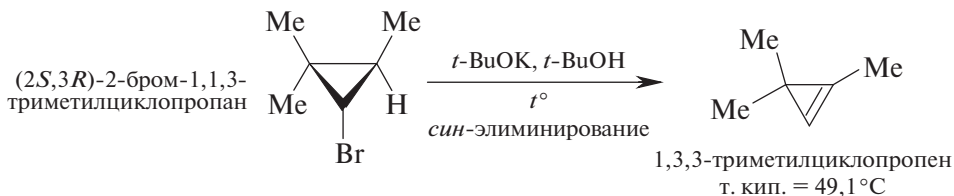
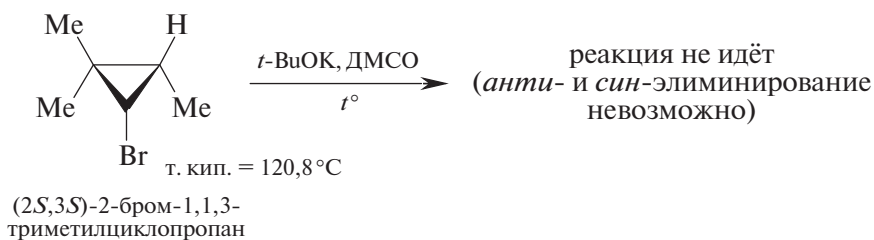
гтей по сравнению с *син*-элиминированием, поскольку оно осуществляется из более энергетически выгодной заторможенной конформации **A**.



Как правило, менее энергетически выгодное *син*-элиминирование наблюдается в тех случаях, когда молекула исходного субстрата не может принять конформацию, необходимую для *анти*-элиминирования. Например, *син*-элиминирование реализуется в случае малых циклов или жестких каркасных структур, когда двугранный угол между отщепляющимися группами существенно меньше 180°.

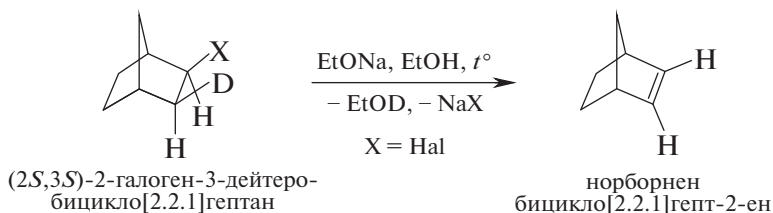


Примесь (*2S,3R*)-2-бром-1,1,3-триметилциклопропана в стереоизомерном ему (*2S,3S*)-2-бром-1,1,3-триметилциклопропане можно удалить обработкой смеси *трет*-бутилатом калия в ДМСО.



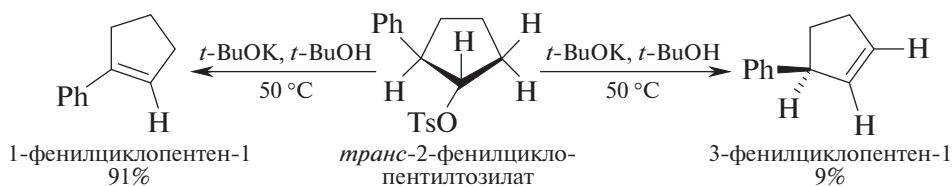
Оставшийся неизменным (*2S,3S*)-2-бром-1,1,3-триметилциклопропан и низкокипящий 1,3,3-триметилциклопропен разделяют перегонкой.

син-Элиминирование характерно для производных норборнана — бицикло[2.2.1]гептана — с жестко фиксированной бициклической системой.

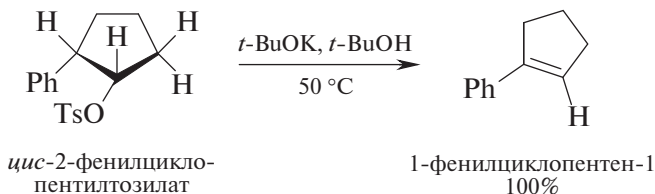


Поскольку двугранный угол между H(*эндо*) и уходящей группой X составляет 120° , а между D(*экзо*) и группой X близок к 0° , то реализуется *син*-элиминирование.

В некоторых случаях регионаправленность *E2*-элиминирования и соотношение продуктов *син*- и *анти*-элиминирования определяется кислотностью отщепляющегося атома водорода. Например, обработка *транс*-2-фенилциклопентилтозилата *трет*-бутилатом калия в *трет*-бутаноле при 50°C приводит к образованию 1-фенилциклопентена-1 в качестве основного продукта.

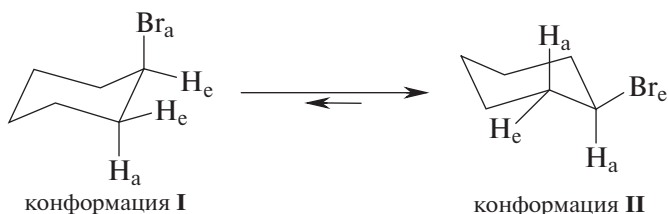


В случае *цис*-2-фенилциклопентилтозилата элиминирование в указанных условиях протекает региоселективно и 1-фенилпентен-1 образуется в качестве единственного продукта *E2*-процесса, что также связано с большей кислотностью бензильного атома водорода.

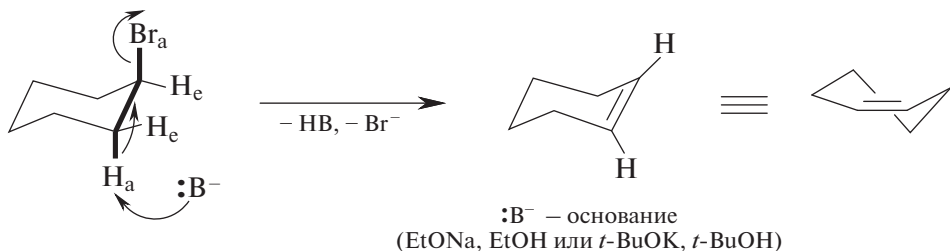


Иная ситуация складывается в случае замещенных циклогексанов, на примере которых выполнено огромное число исследований, посвященных изучению связи строения органических соединений с их свойствами (связь «структура — свойство»). Вследствие меньшей

структурной жесткости шестичленного цикла по сравнению с циклами C_3 — C_5 , для монозамещенных циклогексанов возможно существование двух конформеров, в которых заместитель располагается в экваториальной (*e*) или аксиальной (*a*) плоскостях.

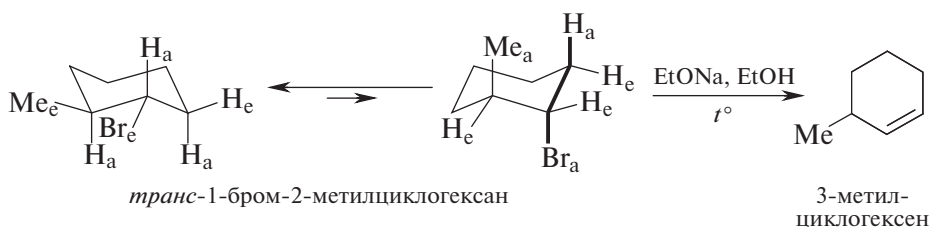


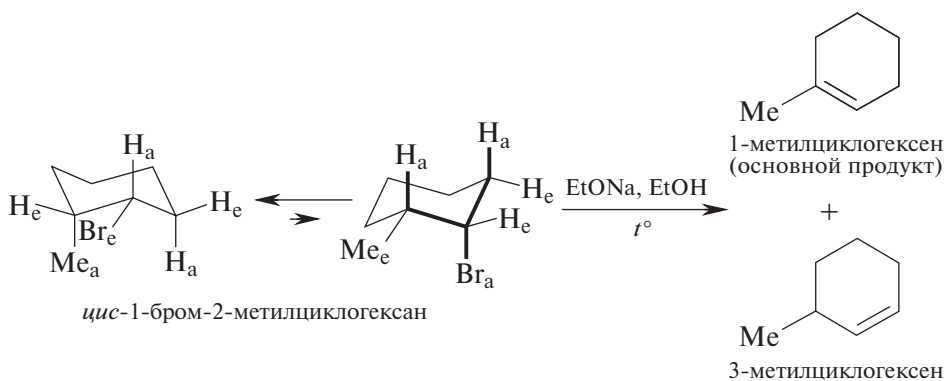
син-Элиминирование невозможно в случае обеих конформаций, поскольку не соблюдается главное условие — компланарность разрывающихся связей $C-N$ и $C-Br$ (двугранный угол между ними должен быть 0°). *анти*-Элиминирование HBr осуществляется только из конформации I, в которой двугранный угол между расщепляющимися связями $C-H_a$ и $C-Br_a$ составляет 180° .



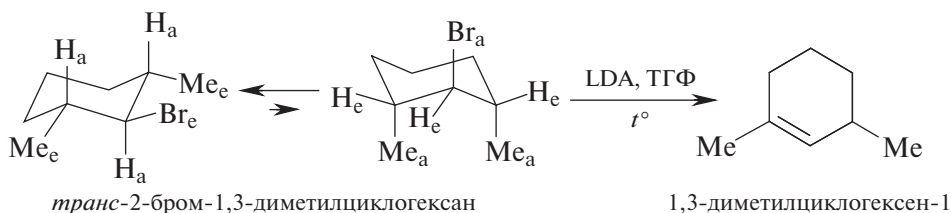
Таким образом, отщепление молекулы бромоводорода от молекулы бромциклогексана в присутствии основания осуществляется как *анти*-диаксиальное элиминирование с *E2*-синхронным переходным состоянием.

Рассуждая подобным образом, нетрудно предсказать региоселективность *E2*-элиминирования в случае стереоизомерных *цис*- и *транс*-1-бром-2-метилциклогексанов.



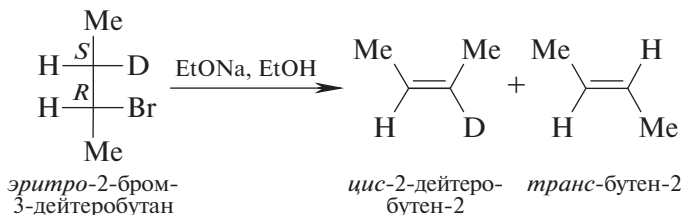


Интересным является поведение *транс*-2-бром-1,3-диметилциклогексана в условиях *E2*-элиминирования. Это соединение инертно к действию алкоголятов щелочных металлов в качестве оснований и претерпевает *E2*-элиминирование только в присутствии очень сильных оснований, таких как *трет*-бутиллитий, амид натрия или LDA.

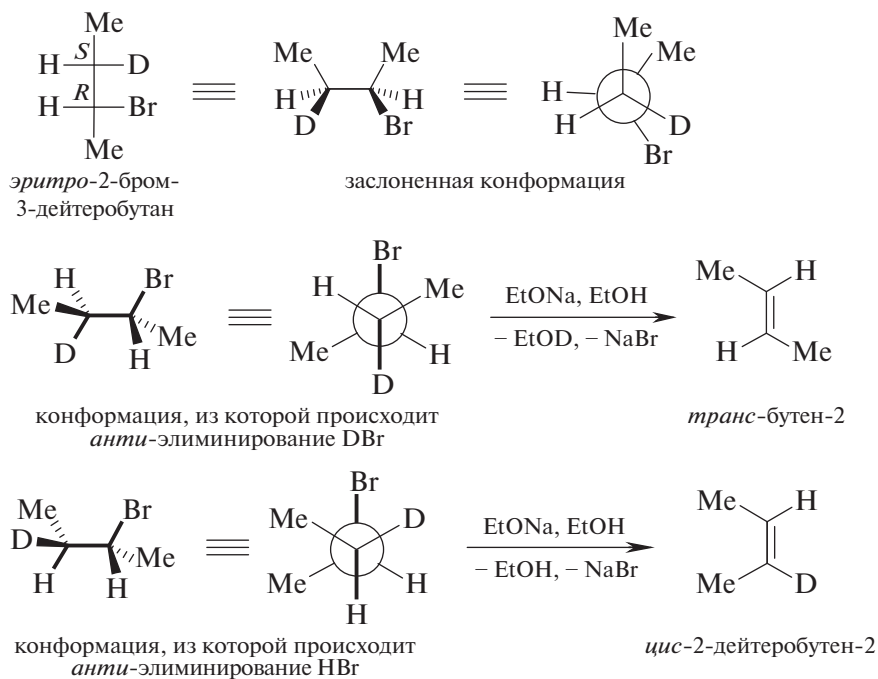


Причина низкой реакционной способности *транс*-2-бром-1,3-диметилциклогексана в условиях *E2*-элиминирования заключается в том, что в обеих конформациях не соблюдается условие компланарности разрывающихся связей C—H и C—Br.

Пространственная ориентация двойной связи в продуктах *E2*-элиминирования (стереохимический результат *E2*-элиминирования). Для доказательства *анти*-элиминирования галогеноводородов в алифатическом ряду был использован метод изотопных меток. В качестве исходного субстрата для *E2*-элиминирования был использован *эритро*-2-бром-3-дейтеробутан, для которого в дальнейшем анализировали строение образовавшихся алкенов.



Оказалось, что в данном случае образуются *транс*-бутен-2, не содержащий дейтерий, и *цис*-2-дейтеробутен-2, содержащий изотопную метку. Такой результат однозначно соответствует механизму *анти*-элиминирования. Для объяснения полученного стереохимического результата удобно использовать проекции Ньюмена или клиновидные проекции, в которых четко прослеживается пространственная ориентация двойных связей, формирующихся в результате отщепления галогеноводорода.

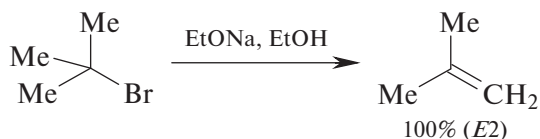
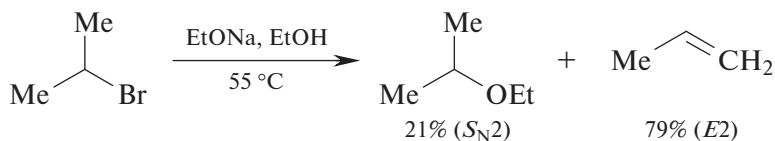
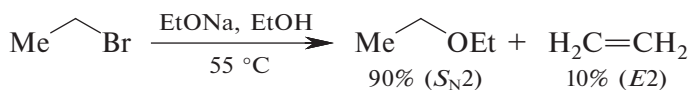
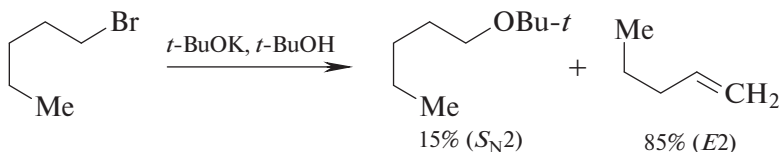
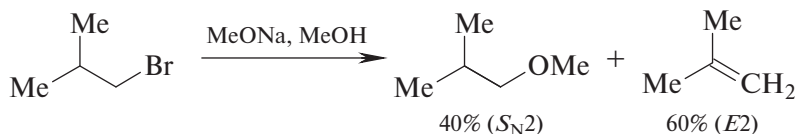
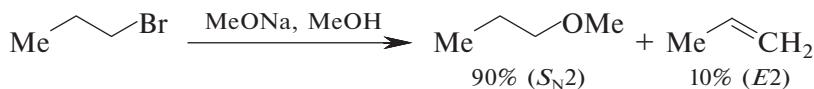


При этом основным продуктом является *транс*-бутен-2, поскольку он термодинамически более устойчив, чем *цис*-2-дейтеробутен-2 и образуется из более энергетически выгодной (менее пространственно напряженной) конформации.

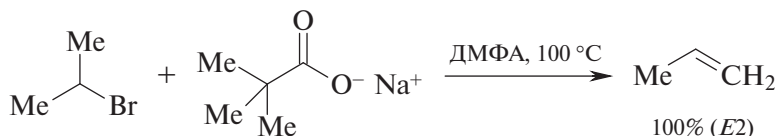
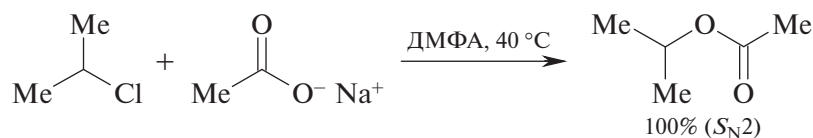
В случае *син*-элиминирования мы получили бы обратный результат: *син*-элиминирование HBr привело бы к *транс*-2-дейтеробутену-2, а *син*-элиминирование DBr — к недейтерированному *цис*-бутену-2.

Конкуренция S_N2 - и $E2$ -реакций. При конкурентном протекании S_N2 - и $E2$ -процессов соотношение образующихся продуктов зависит от ряда факторов, главными из которых являются природа радикала R, связанного с реакционным центром, природа нуклеофила (основания) и природа растворителя. Увеличение нуклеофильности атакующего реагента ($:\text{Nu}^-$) приводит к росту доли S_N2 -замещения,

а увеличение его основности — к росту доли *E2*-элиминирования. Пространственные факторы как в субстрате, так и в нуклеофиле (основании) увеличивают долю *E2*-элиминирования.



Интересные результаты получены при взаимодействии вторичных алкилгалогенидов с солями карбоновых кислот, являющихся слабыми основаниями.

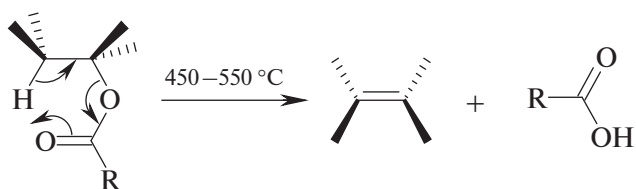


Натриевая соль триметилуксусной кислоты, в силу пространственных факторов, вообще не проявляет нуклеофильных свойств, а выступает исключительно в качестве основания.

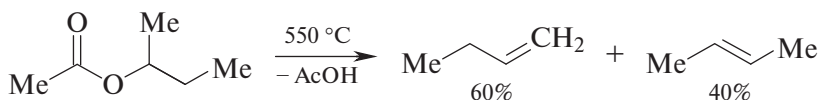
4.5. СОГЛАСОВАННЫЙ МЕХАНИЗМ *син*-ЭЛИМИНИРОВАНИЯ (E_i)

Все представленные выше механизмы элиминирования ($E1$, $E1cB$ и $E2$) являются ионными, так как они предполагают гетеролитический разрыв σ -связи $C-X$, где X — уходящая группа. В случае пиролиза сложных эфиров, ксантогенатов (реакция Чугаева) и N -оксидов третичных аминов (реакция Коупа) реализуется совершенно иной механизм *син*-элиминирования (E_i), при котором разрыв старых связей и образованием новых связей происходит согласованно (в одну стадию) без образования промежуточных частиц и без участия других реагентов.

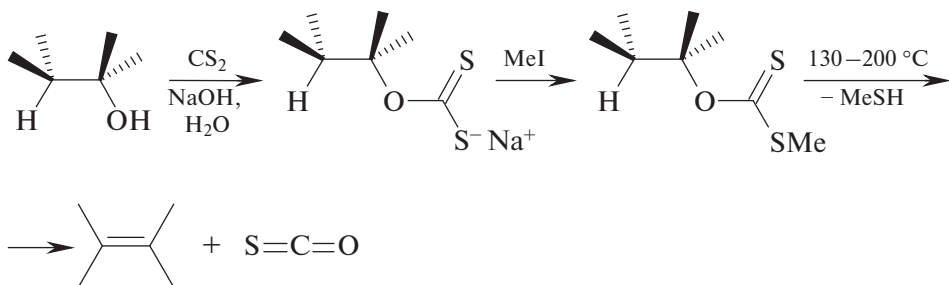
В случае пиролиза сложных эфиров и ксантогенатов реализуется шестичленный циклический механизм *син*-элиминирования.



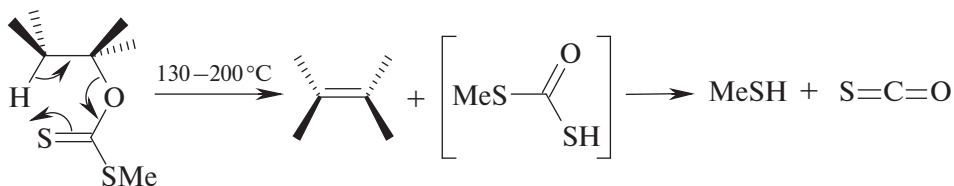
Жесткие условия, низкая региоселективность и возможность термической изомеризации образующихся алкенов делают эту реакцию малоприменимой для синтетических целей. Например, пиролиз *втор*-бутилацетата при 550°C в газовой фазе приводит к образованию бутена-1 и бутена-2 в соотношении 3 : 2.



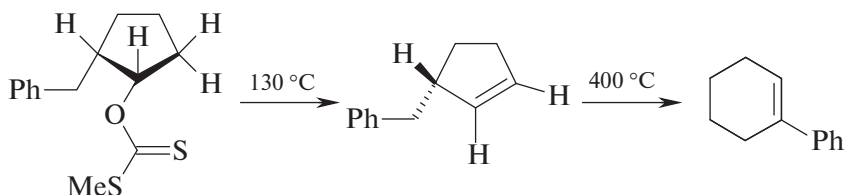
Более предпочтительным с синтетической точки зрения является пиролиз эфиров тиоуксусной кислоты (ксантогенатов) по Чугаеву (ксантогеновая реакция).



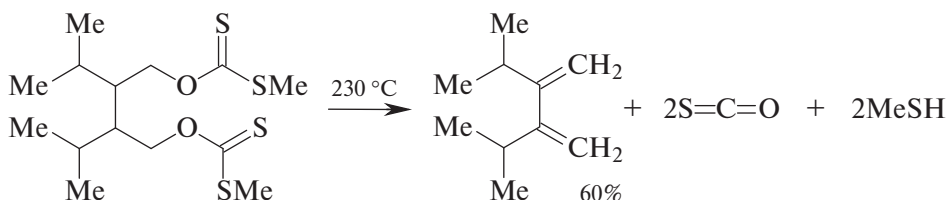
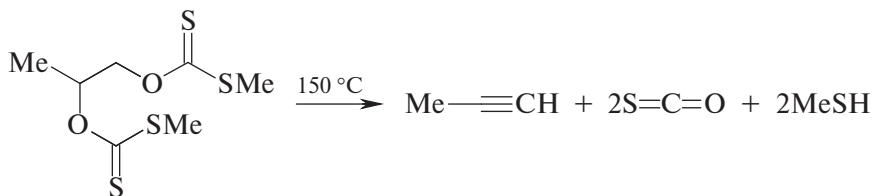
Механизм реакции Чугаева аналогичен механизму пиролиза сложных эфиров и является примером *син*-элиминирования.



Способность спиртов к дегидратации по Чугаеву уменьшается в ряду: третичный > вторичный > первичный. Проведение термолиза ксантогенатов в сравнительно мягких условиях позволяет свести к минимуму или полностью исключить изомеризацию первоначально образующихся алкенов за счет усложнения углеродного скелета или перемещения двойной связи. К недостаткам метода можно отнести возможные затруднения в получении ксантогенатов и загрязнение алкенов примесями, содержащими серу.

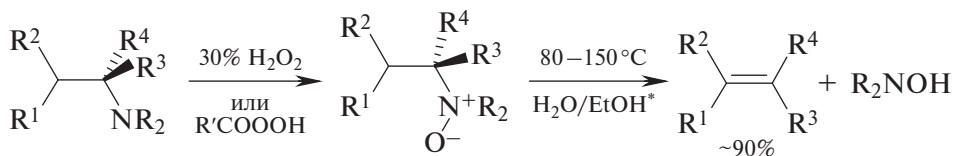


Разложение ксантогенатов 1,2-диолов приводит, как правило, к ацетиленам, а разложение ксантогенатов 1,4-диолов — к сопряженным диенам.



По своей сути пиролиз сложных эфиров и ксантогенатов — это опосредованный способ дегидратации спиртов с целью получения алкенов, осуществляемый в нейтральной среде.

Один из лучших методов синтеза алкенов — термическое разложение *N*-оксидов третичных аминов с образованием *N,N*-дизамещенных гидросиламинов в качестве побочного продукта (реакция Коупа).

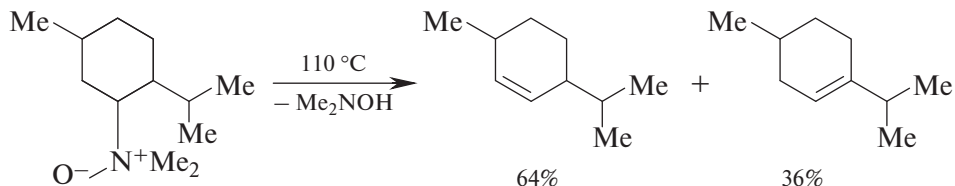
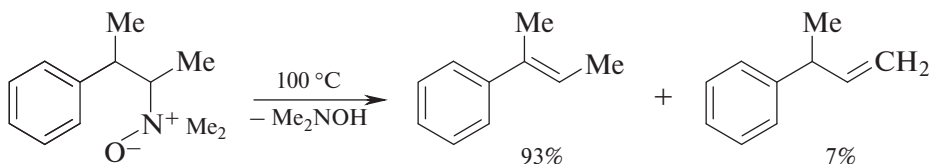
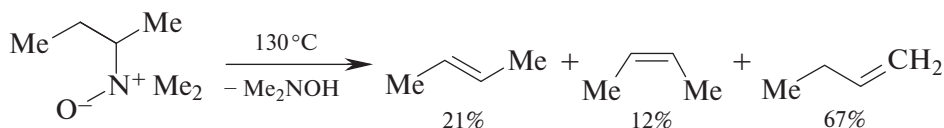


$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ и $\text{R}^4 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}; \text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}$ *ТГФ — ДМСО, $\sim 20^\circ\text{C}$

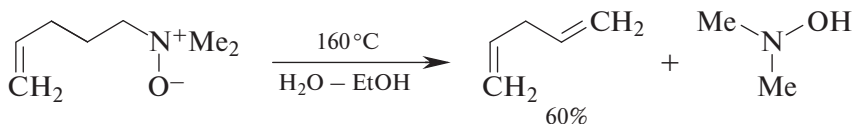
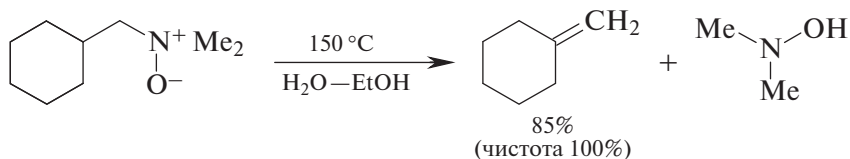
Реакцию проводят в токе азота или в вакууме. В этом случае реализуется внутримолекулярное *син*-элиминирование через пятизвенное циклическое переходное состояние.



В зависимости от строения исходного *N*-оксида конечный алкен может представлять собой либо единственный геометрический изомер (*цис*- или *транс*-конфигурации), либо смесь терминального и интернального алкенов, процентный состав которой определяется статистическим фактором.



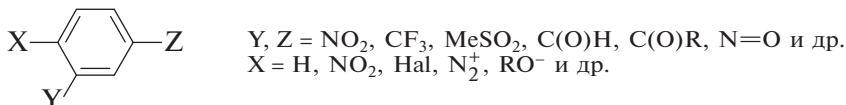
Мягкие условия проведения процесса практически полностью исключают перегруппировку образующихся продуктов элиминирования в термодинамически более устойчивые соединения.



В случае стерически затрудненных аминов во время окисления может происходить самопроизвольное элиминирование *N,N*-дизамещенного гидроксилamina.

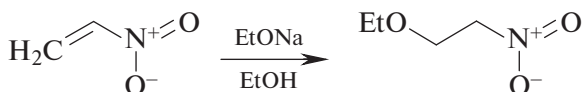
Глава 5. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У sp^2 -ГИБРИДИЗОВАННОГО АТОМА УГЛЕРОДА — МЕХАНИЗМ ПРИСОЕДИНЕНИЯ–ОТЩЕПЛЕНИЯ

Нуклеофильная атака сопряженных систем (содержат сопряженные кратные связи) облегчается при наличии в их молекулах сильных электроноакцепторных заместителей, стабилизирующих соответствующие анионные интермедиаты за счет $-I$ - и $-M$ -электронных эффектов. К числу таких сопряженных систем, активированных для нуклеофильной атаки, относятся «электрофильные» кратные связи (двойные и тройные), а также ароматические субстраты, в которых в *орто*- и *пара*-положениях к уходящей группе находятся сильные электроноакцепторные заместители¹.

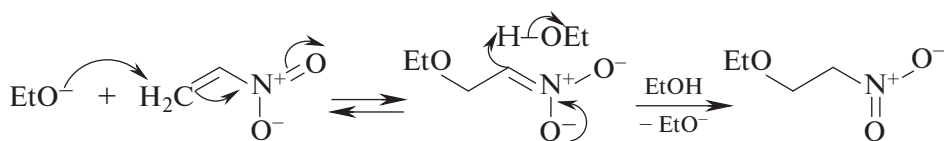


Y, Z — активирующие группы; X — уходящая группа (нуклеофуг)

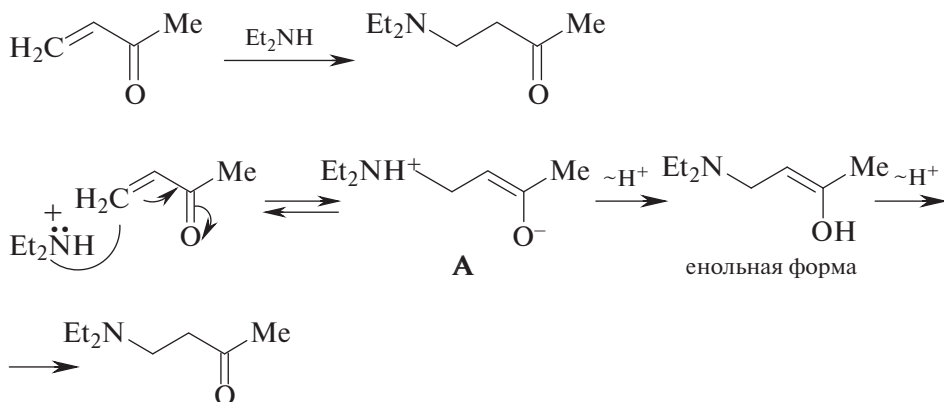
Типичный пример нуклеофильного присоединения к активированной двойной связи — присоединение по Михаэлю. При этом стабилизация промежуточных анионных интермедиатов может осуществляться разными способами: отщеплением протона от молекулы растворителя, внутримолекулярным или межмолекулярным переносом протона или триметилсилильной группы к электронодефицитному атому (например, к атому кислорода), отщеплением в виде аниона электроноакцепторной группы, имеющейся в исходном субстрате (выступает в роли нуклеофуга).



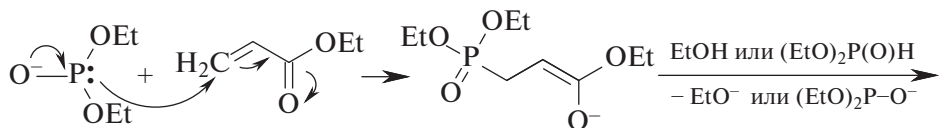
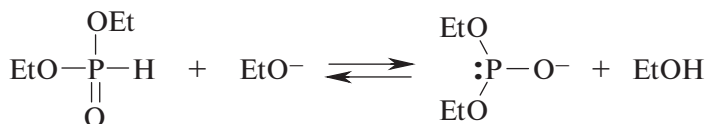
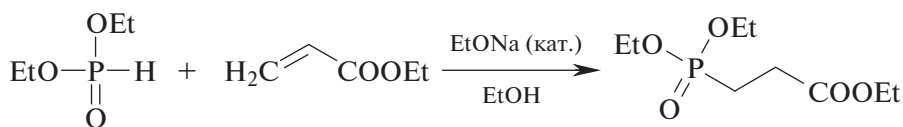
¹ Реутов О. А., Куриц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия : в 4 ч. Ч. 2. — М.: Лаборатория знаний, 2023. — С. 569–623



При описании механизмов подобных процессов нет необходимости изображать все возможные мезомерные структуры. Достаточно правильно изобразить направление действия $-M$ -эффекта, приводящее к наиболее важной (наиболее энергетически выгодной) мезомерной структуре **A**.

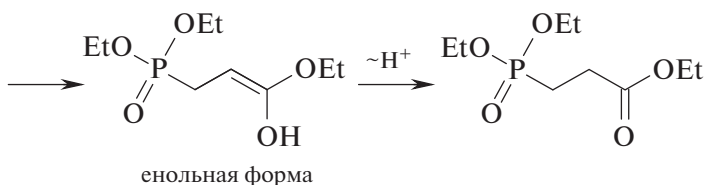


В качестве донора Михаэля можно использовать диэтилфосфит в присутствии каталитических количеств этилата натрия.

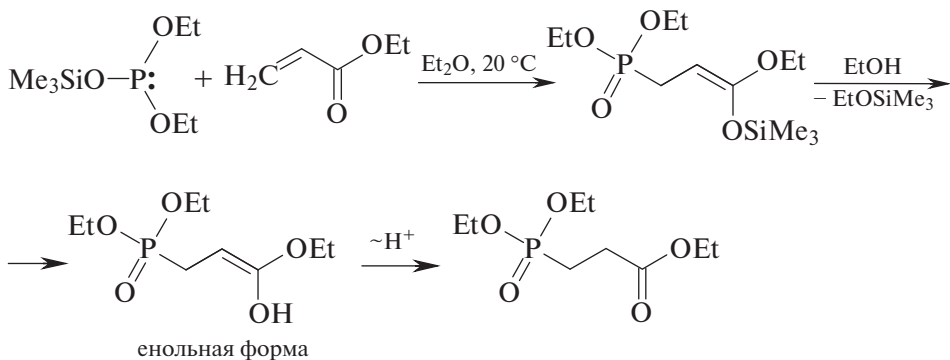


$$pK_a \quad (\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{H} = 13,0$$

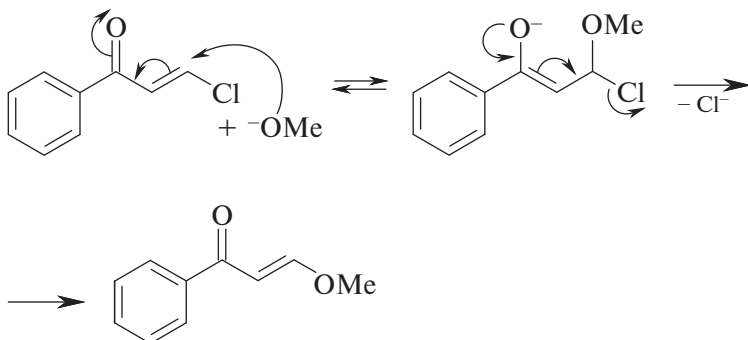
$$pK_a \quad \text{EtOH} = 16,2$$



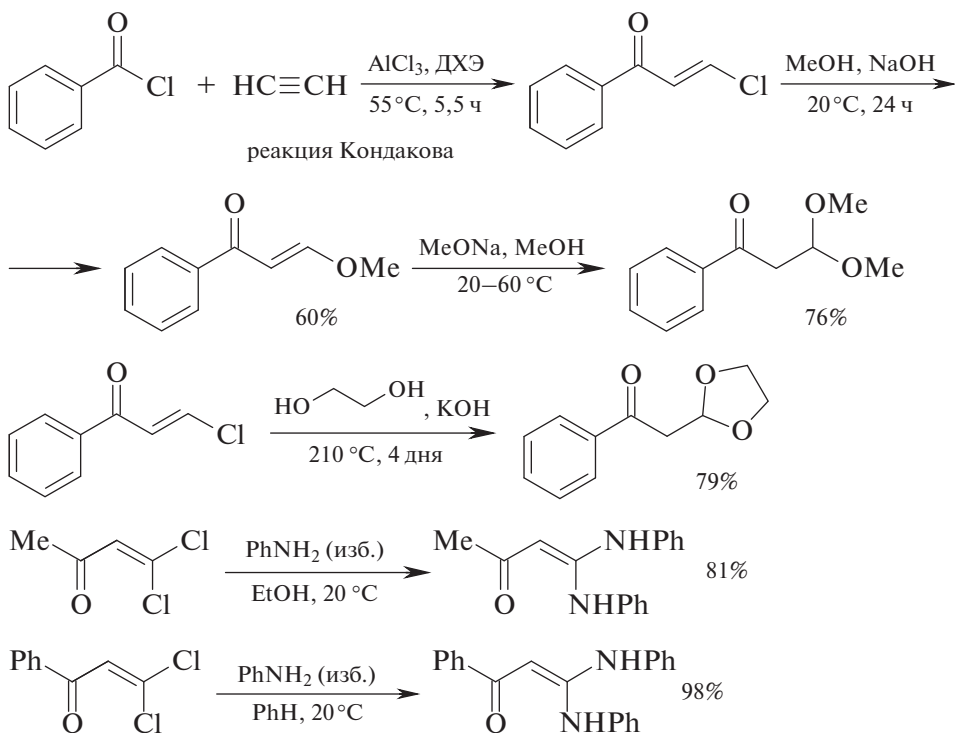
Интересная ситуация возникает при использовании в качестве доноров Михаэля триметилсилиловых эфиров кислот Р(III), а в качестве акцепторов — эфиров α,β -непредельных кислот. В этом случае перенос триметилсилильной группы к енолятному атому кислорода приводит к образованию устойчивых кетенацеталей (ацеталей кетена), которые можно выделить перегонкой в вакууме. Удаление триметилсилильной (защитной) группы можно осуществить алкоголизмом в мягких условиях.



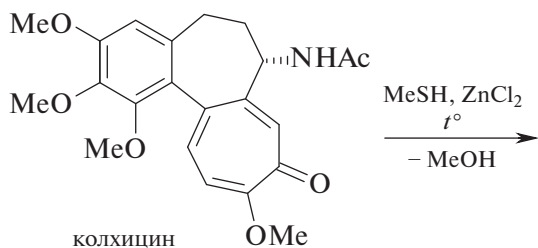
Промежуточный енолят-анион может стабилизироваться отщеплением галогенид-аниона (нуклеофуг), находящегося у β -углеродного атома двойной связи (по отношению к активирующей группе).

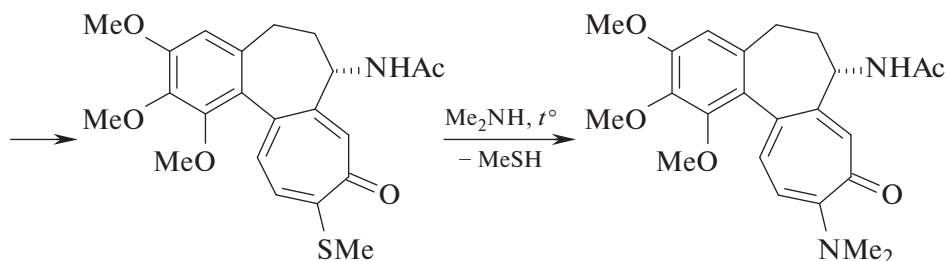


Представленная выше схема демонстрирует двухстадийный механизм нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода — механизм присоединения—отщепления. Классический механизм S_N2 нуклеофильного замещения в данном случае невозможен, так как атака нуклеофила «с тыла» в этом случае не может быть осуществлена по стерическим причинам!

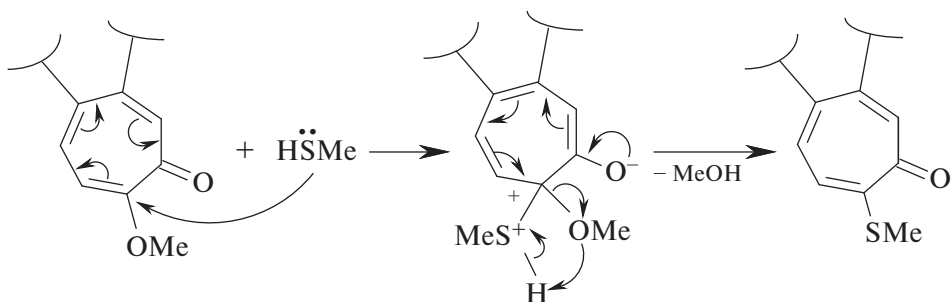


В молекуле алкалоида колхицина, содержащегося в растении безвременник осенний (*Colchicum autumnale*), содержатся четыре метоксигруппы, но только одна из них, находящаяся в трополоновом фрагменте, замещается на метилтиогруппу по механизму присоединения—отщепления. Аналогичный механизм реализуется при дальнейшей замене метилтиогруппы на диметиламиногруппу.

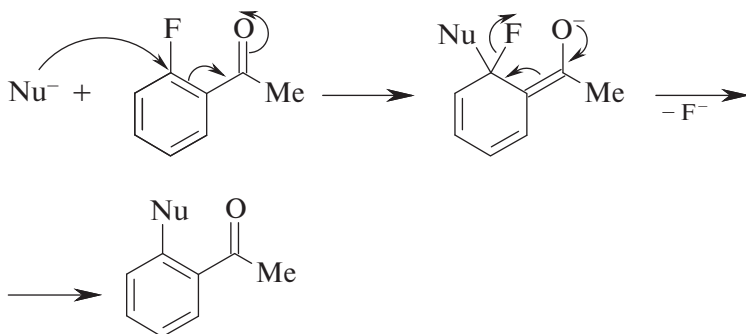


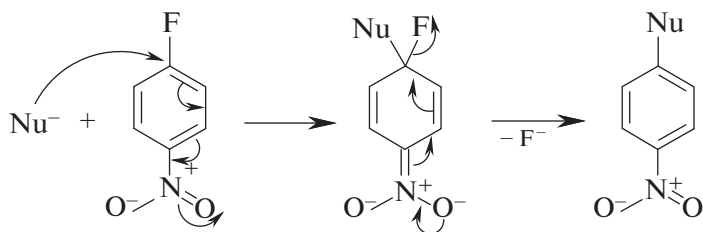


В данном случае происходит присоединение нуклеофила по Михаэлю с последующим отщеплением лучшей уходящей группы. Схематично данный процесс может быть представлен следующим образом:



Аналогичный механизм присоединения–отщепления реализуется и в случае ароматических субстратов, активированных для нуклеофильной атаки наличием электроноакцепторных заместителей в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к уходящей группе. При этом наибольшей активирующей способностью обладают электроноакцепторные заместители, проявляющие однонаправленные $-I$ - и $-M$ -эффекты (NO_2 , $N=O$, $COOEt$, $C(O)R$, $C(O)H$, SO_2R и др.).





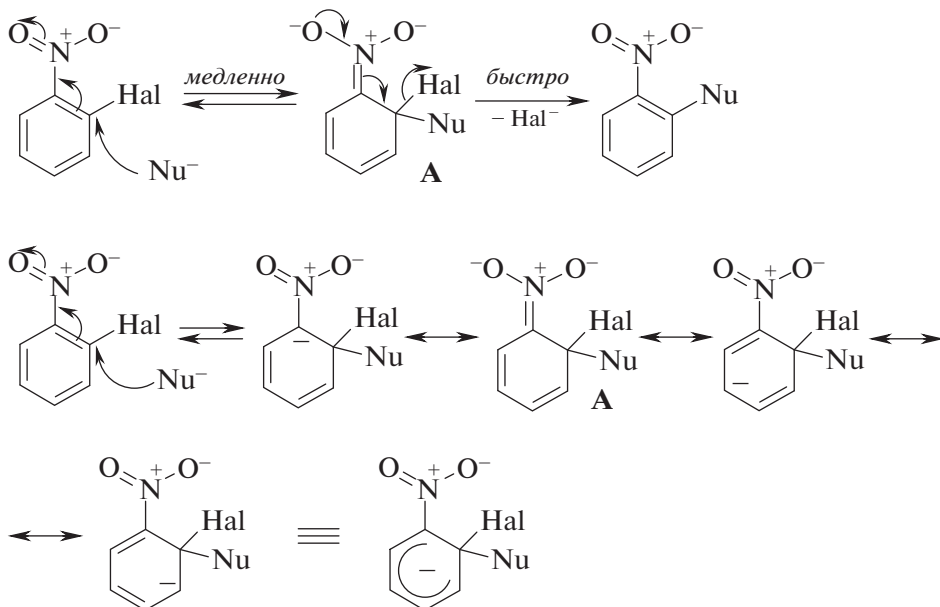
Более подробно данный двухстадийный механизм ароматического нуклеофильного замещения (механизм присоединения–отщепления), реализующийся в случае активированных ароматических субстратов, будет рассмотрен далее.

Глава 6. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В АКТИВИРОВАННЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ СУБСТРАТАХ

6.1. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ АТОМОВ ГАЛОГЕНА. БИМОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ПРИСОЕДИНЕНИЯ–ОТЩЕПЛЕНИЯ S_NAr

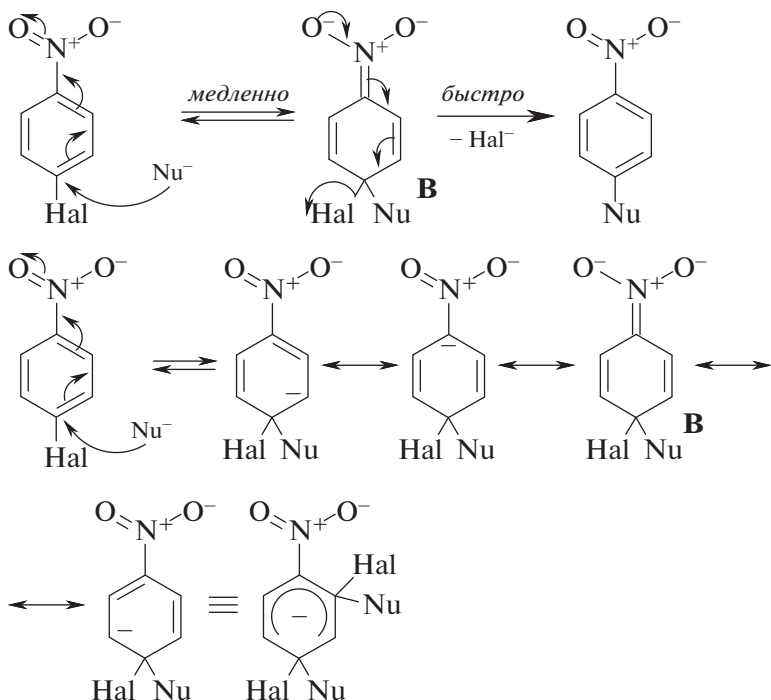
Этот механизм реализуется в случае активированных ароматических субстратов, содержащих одну или несколько сильных электроноакцепторных групп, обладающих $-I$ - и $-M$ -эффектами, в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к уходящей группе¹.

Стабилизация анионного интермедиата (анионного σ -комплекса) при *орто*-расположении активирующей и уходящей групп.



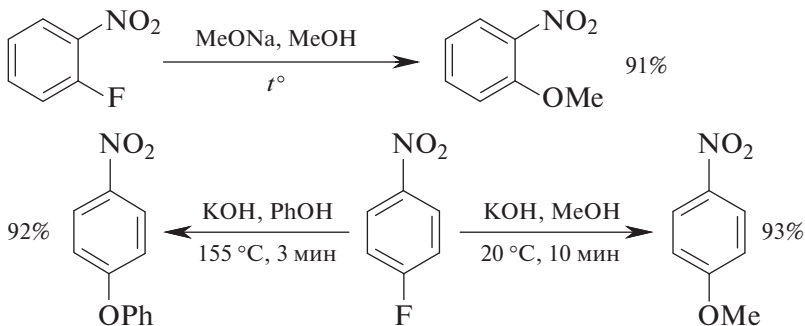
¹ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren. Organic Chemistry, 2nd Revised edition — Oxford University Press (Verlag), 2012. — P. 515–519.

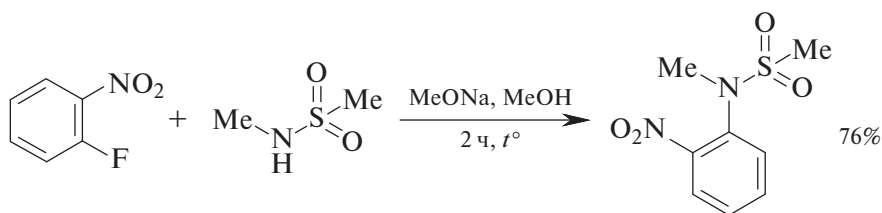
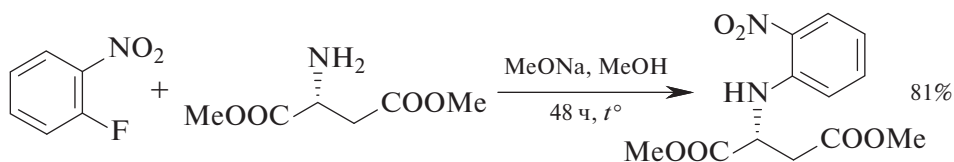
Стабилизация анионного интермедиата (анионного σ -комплекса) при *пара*-расположении активирующей и уходящей групп.



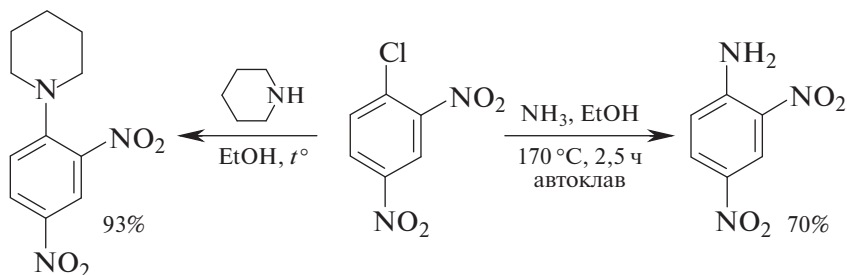
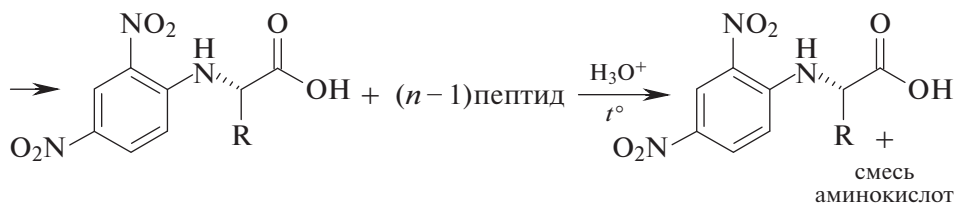
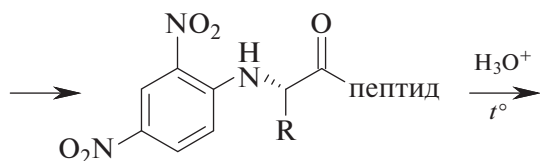
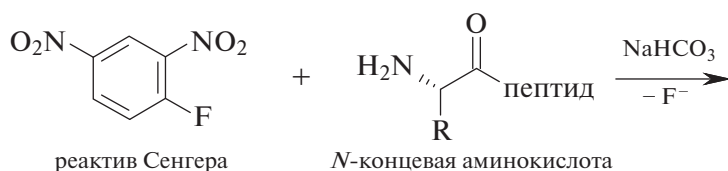
Основной вклад в стабилизацию анионных σ -комплексов вносят резонансные структуры **A** и **B**, которые обычно используют при написании S_NAr -механизма (Hal = F, Cl, Br, редко I). В качестве нуклеофильных реагентов в S_NAr -реакциях используют сильные нуклеофилы и нуклеофилы средней силы (HO^- , RO^- , RS^- , ArO^- , ArS^- , RNH_2 , R_2NH , NH_3 , NH_2OH , N_3^- и др.)

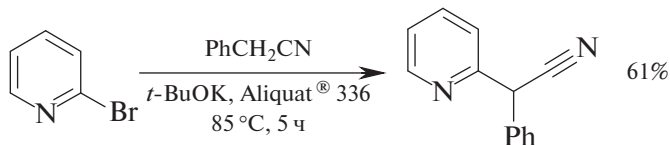
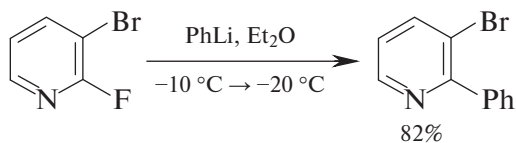
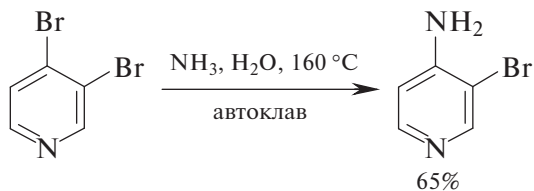
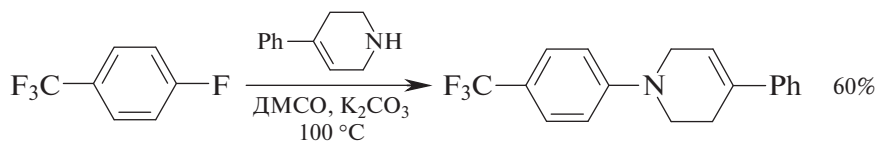
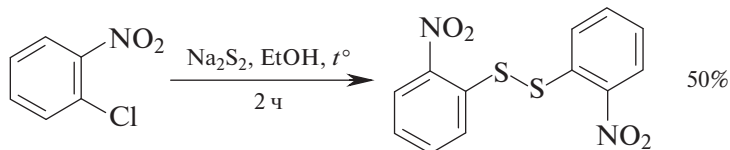
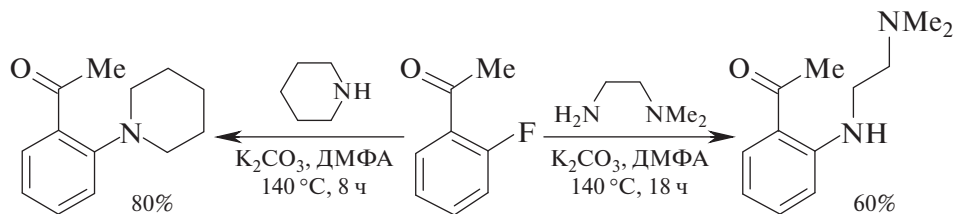
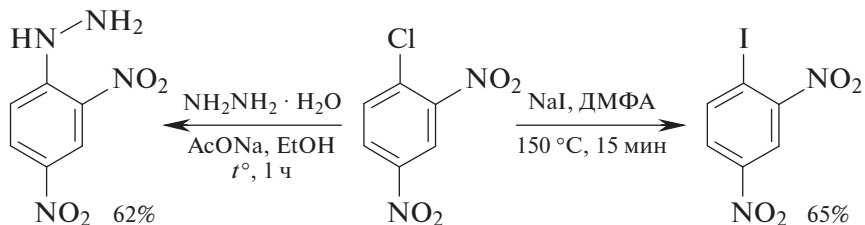
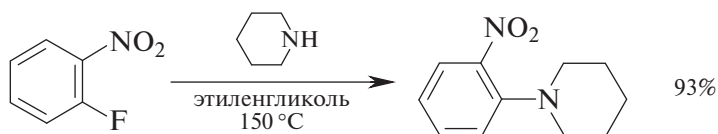
Примеры конкретных реакций ароматического нуклеофильного замещения, протекающего по механизму S_NAr (уходящая группа — Hal^-) представлены ниже.





Один из известных методов определения *N*-концевой α -аминокислоты в пептидах (**метод Сенгера**) основан на ее отщеплении и идентификации в форме 2,4-динитрофенильного производного.





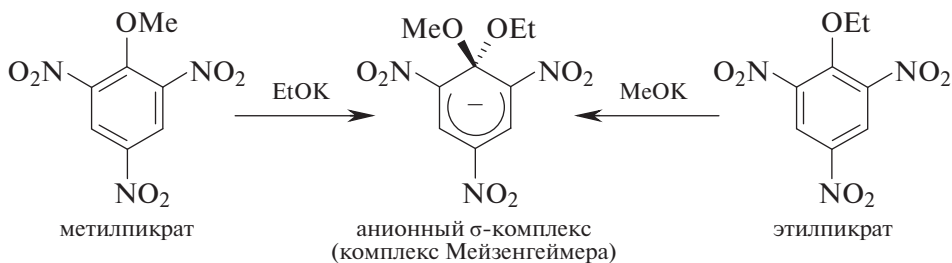
Доказательства представленного выше двухстадийного механизма присоединения—отщепления основаны на анализе данных кинетических исследований, а также на анализе структурных особенностей устойчивых анионных σ -комплексов, являющихся интермедиатами реакций активированного ароматического нуклеофильного замещения.

Согласно кинетическим исследованиям, S_NAr -реакции являются бимолекулярными и описываются кинетическим уравнением второго порядка.

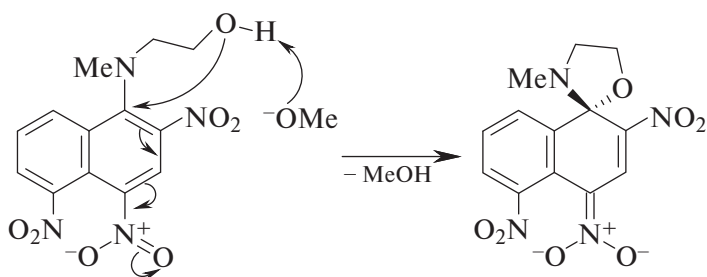
$$v = k \cdot [\text{субстрат}] \cdot [\text{нуклеофил}].$$

Многие устойчивые анионные σ -комплексы, содержащие плохие уходящие группы (H^- , RO^- , PhO^-), выделены в чистом виде, и их строение подтверждено разными физико-химическими методами (ЯМР 1H и ^{13}C , рентгеноструктурный анализ).

Так, в 1902 г. Я. Мейзенгеймер впервые получил устойчивый анионный σ -комплекс (комплекс Мейзенгеймера) действием метилата или этилата калия на соответствующие исходные эфиры пикриновой кислоты и предложил его структурную формулу, в которой обе алкокси-группы находятся в геминальном узле (sp^3 -гибридизованный атом углерода).



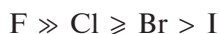
Устойчивые полициклические анионные интермедиаты образуются при участии внутреннего нуклеофила.



В стабилизации анионного интермедиата, представленного выше, принимают участие все три нитрогруппы (на схеме представлена наиболее энергетически выгодная мезомерная структура). Анионные

σ -комплексы и их растворы в инертных органических растворителях окрашены в красный цвет, что свидетельствует о наличии в их молекулах системы сопряженных π -связей. Согласно рентгеноструктурным данным, в молекулах анионных σ -комплексов все атомы углерода ароматической системы и атомы азота нитрогрупп лежат в одной плоскости, а центральные атомы геминального узла располагаются в перпендикулярной плоскости.

По легкости замещения галогенов в S_NAr -реакциях активированные арилгалогениды располагаются в следующий ряд (обратный ряду активности алкилгалогенидов в синхронных S_N2 -реакциях):



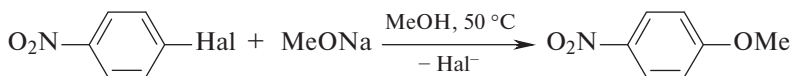
Этот факт является веским аргументом в пользу представленного выше двухстадийного механизма S_NAr -замещения. Медленной (скоростьюопределяющей) стадией S_NAr -механизма является первая стадия, приводящая к образованию анионного интермедиата (анионного σ -комплекса), поскольку она сопровождается нарушением ароматичности. На второй (быстрой) стадии в результате отщепления галогенид-аниона ароматичность восстанавливается. Высокая активность арилфторидов в S_NAr -реакциях, для которых энергия связи C—F наибольшая, означает, что разрыв связи C—Hal не определяет скорость всего процесса. Для сравнения, энергии связей C—Hal в метилгалогенидах $H_3C—Hal$ приведены в табл. 14.

Таблица 14. Энергии связей $H_3C—Hal$.

Hal	F	Cl	Br	I
Энергия связи, кДж/моль	450	275	225	190

Приведенный выше ряд активности активированных ароматических субстратов в S_NAr -реакциях ничего не говорит о качестве уходящей группы: F^- — по определению плохая уходящая группа. Выигрыш энергии на стадии реароматизации полностью снимает эту проблему. Причина высокой реакционной способности активированных арилфторидов в S_NAr -реакциях обусловлена высокой электроотрицательностью и небольшим размером атома фтора по сравнению с атомами других галогенов. Вследствие высокой электроотрицательности атом фтора существенно увеличивает положительный заряд на атакуемом атоме углерода и в большей степени принимает участие в стабилизации анионного интермедиата, возникающего на первой стадии S_NAr -процесса. Небольшой размер атома фтора благоприятствует *unco*-атаке нуклеофилом центрального атома углерода (реакционного центра). Результаты кинетических исследований, подтверждающие существенно большую реакционную способность арилфторидов по сравнению с другими арилгалогенидами в S_NAr -процессах, представлены в табл. 15 и 16.

Таблица 15. Относительная реакционная способность *para*-галогеннитробензолов в S_NAr -реакции с метилатом натрия (метанол, 50 °C)



Уходящая группа, Hal ⁻	F	Cl	Br	I
<i>v</i> _{отн.}	1300	3	2	1

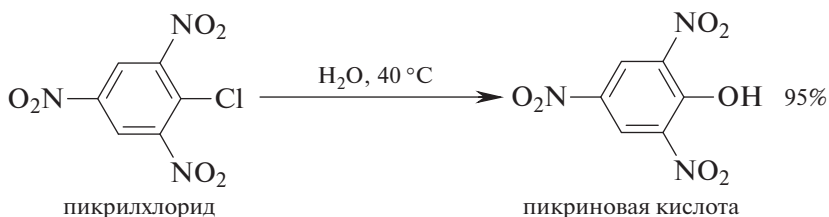
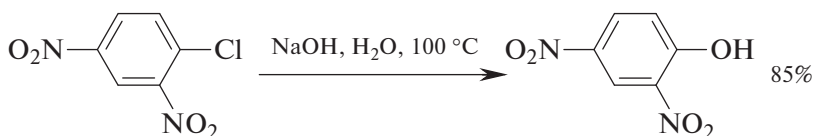
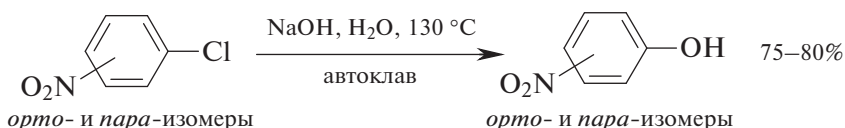
Таблица 16. Относительная реакционная способность 2,4-динитрогалогенбензолов в S_NAr -реакции с пиперидином (DMCO, 50 °C)



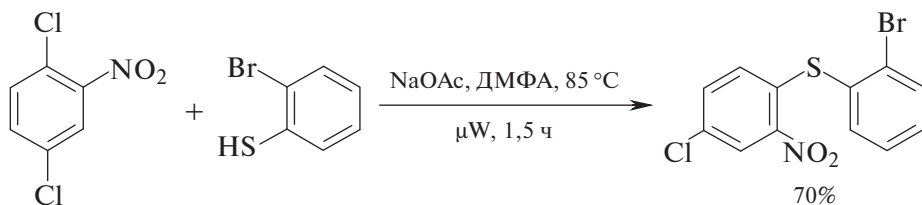
Уходящая группа, Hal ⁻	F	Cl	Br	I
<i>v</i> _{отн.}	3300	4,3	1,3	1

Таким образом, активированные арилфториды реагируют в S_NAr -реакциях в $\sim 10^3$ раз быстрее, чем другие арилгалогениды, причем самая медленная реакция наблюдается в случае арилиодидов.

Наличие в субстрате нескольких активирующих групп облегчает S_NAr -замещение галогенов. Например, *орто*- и *para*-хлорнитробензолы гидролизуют до соответствующих фенолов нагреванием с водной щелочью в автоклаве при 130 °C; 2,4-динитрохлорбензол — кипячением с водной щелочью; 2,4,6-тринитрохлорбензол (пикрилхлорид) гидролизуется при слабом нагревании в отсутствие щелочи.



В случае ди- и полигалогензамещенных субстратов S_NAr -замещению подвергаются галогены, располагающиеся в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к активирующей группе.



В органическом синтезе для активации арилгалогенидов в S_NAr -процессах наиболее часто используют нитрогруппу, что обусловлено несколькими причинами: 1) многие исходные субстраты, содержащие нитрогруппу, легко доступны; 2) нитрогруппа проявляет наибольшую активирующую способность по сравнению с другими электроноакцепторными группами; 3) нитрогруппу можно восстановить до соответствующих замещенных анилинов, в которых аминогруппу можно заменить на другие заместители или водород через стадию диазотирования (см. табл. 17).

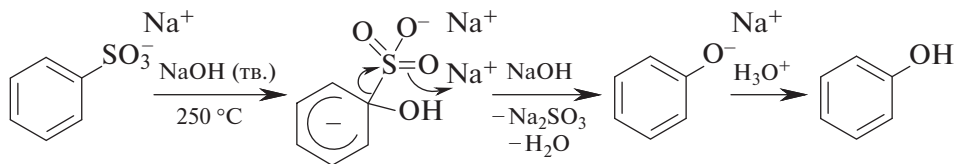
Таблица 17. Относительная реакционная способность арилбромидов, активированных электроноакцепторной группой Z, находящейся в *пара*-положении бензольного кольца

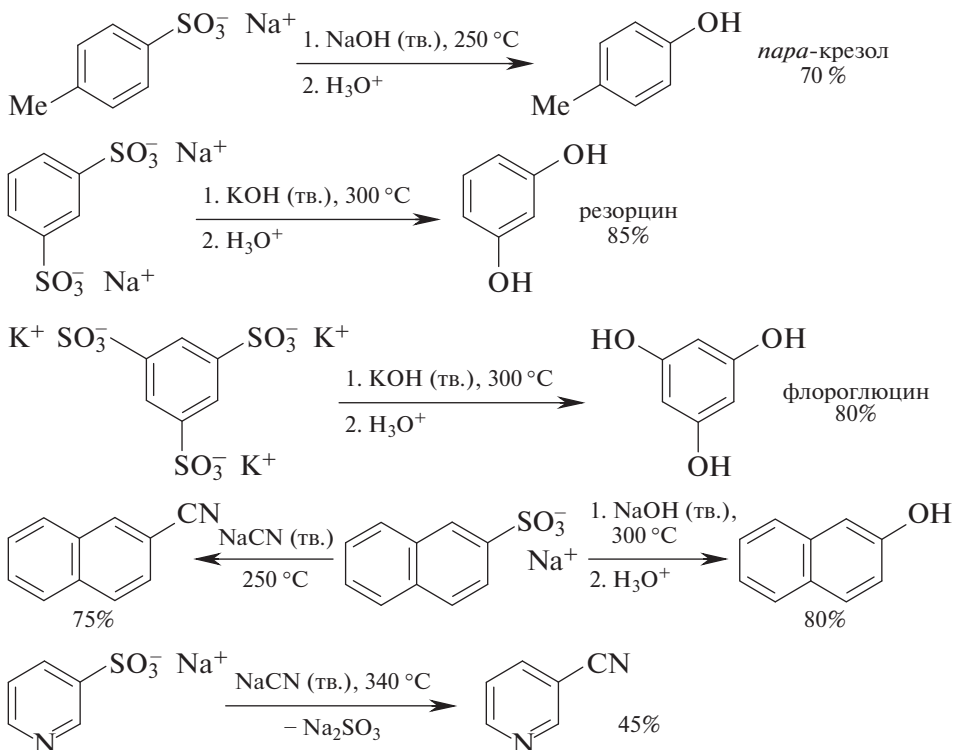


Активирующая группа, Z	MeC(O)	N≡C	MeSO	O ₂ N
<i>v</i> _{отн.}	0,013	0,031	0,053	1,0

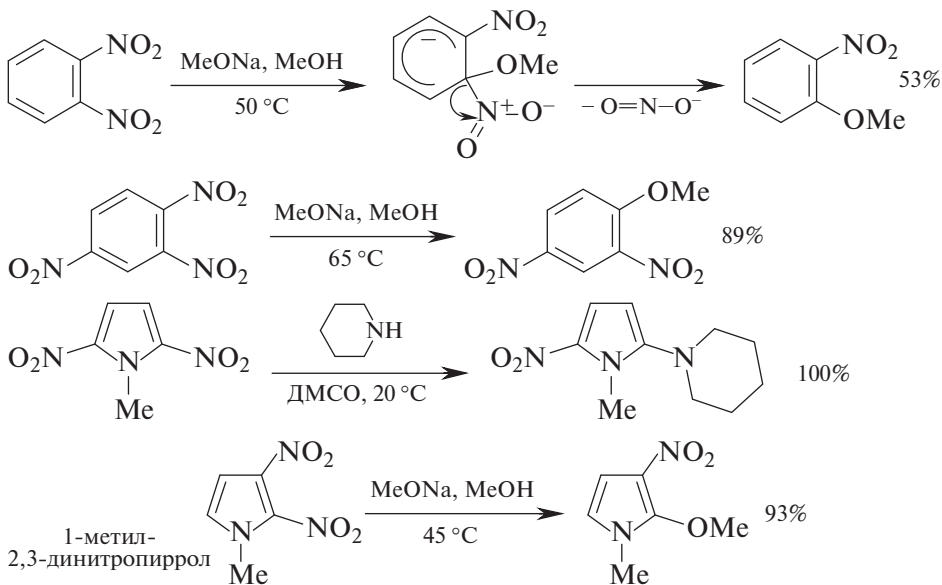
Кроме атомов галогенов, роль уходящей группы в S_NAr -реакциях могут играть другие электроноакцепторные группы — SO₃H, NO₂, S(O)OMe, NH₃⁺ (NH₂ в виде аммонийной группы), NR₂ в виде R₂NH.

Важное значение в промышленном органическом синтезе имеет нуклеофильное замещение сульфогруппы, не требующее наличия в субстрате других активирующих групп. Сплавление щелочных солей сульфокислот с твердыми щелочами (с последующим подкислением реакционной смеси) или с цианидом калия получают соответствующие фенолы и арилцианиды (нитрилы ароматических карбоновых кислот).

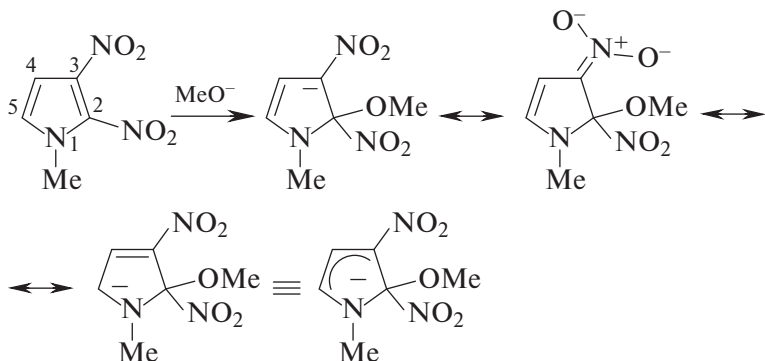




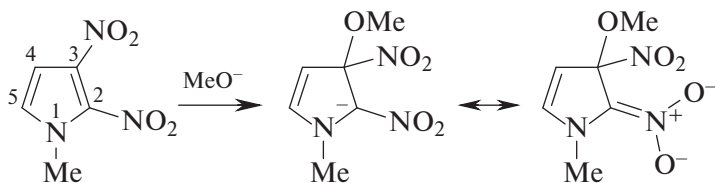
Нуклеофильное замещение нитрогруппы по $S_N\text{Ar}$ -механизму возможно в случае ди- и полинитросоединений.



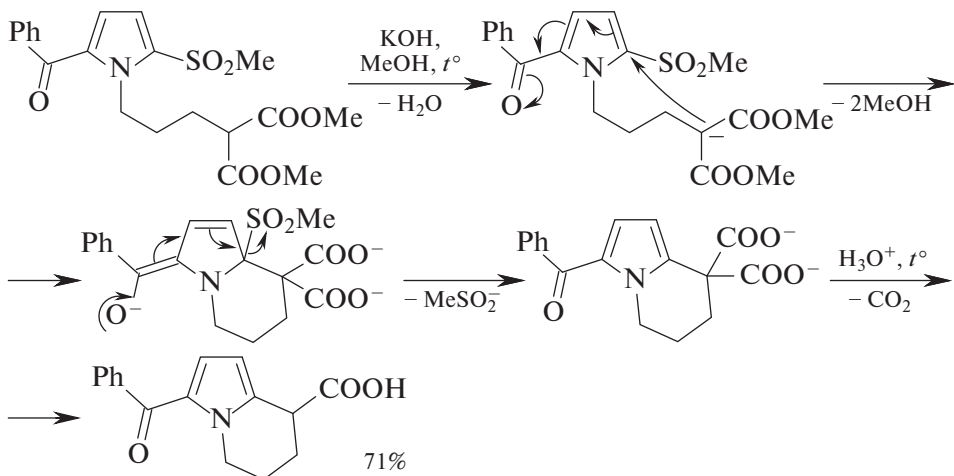
В случае 1-метил-2,3-динитропиррола нуклеофильному замещению подвергается нитрогруппа, находящаяся в положении 2, поскольку в этом случае образуется наиболее устойчивый анионный σ -комплекс (представлен тремя резонансными структурами).



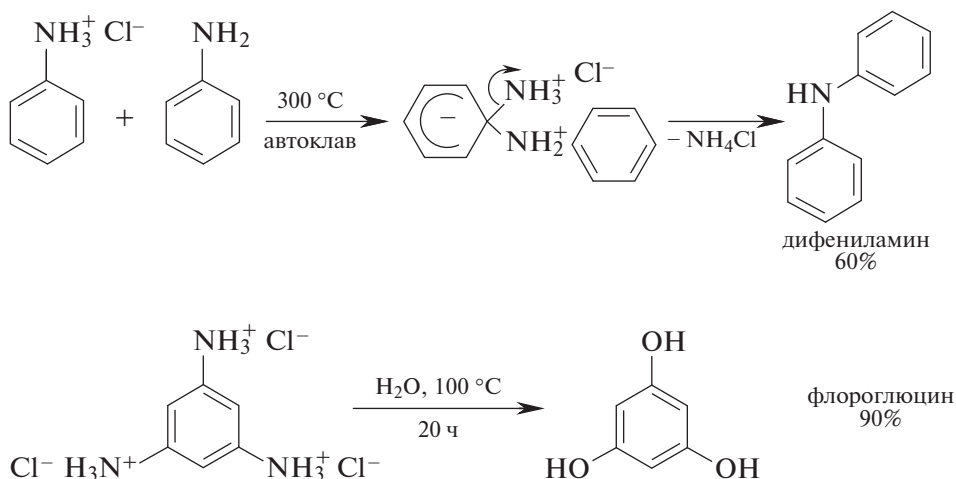
Атака метилат-аниона по положению 3 приводит к менее устойчивому анионному σ -комплексу (представлен двумя мезомерными структурами).



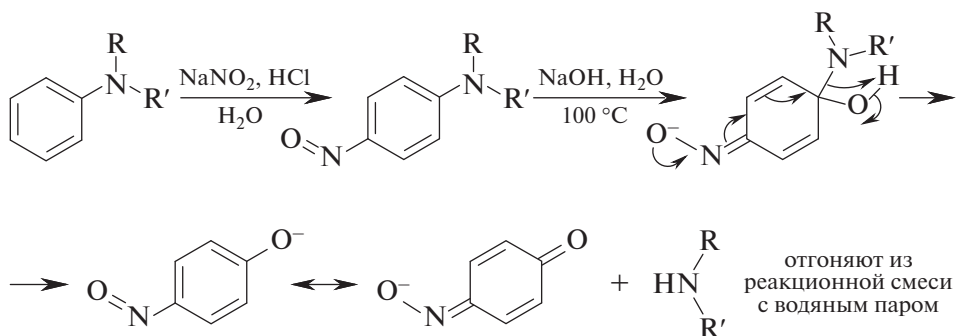
Более редкими уходящими группами в S_NAr -процессах являются $MeS(O)O^-$ -группа (метилсульфинат-анион), NH_2 -группа в виде аммонийной группы и NR_2 -группа в виде R_2NH (NH_2 и R_2N^- — очень плохие уходящие группы).



Нуклеофильное S_NAr -замещение аммонийной группы используют для получения дифениламина и флороглуцина.



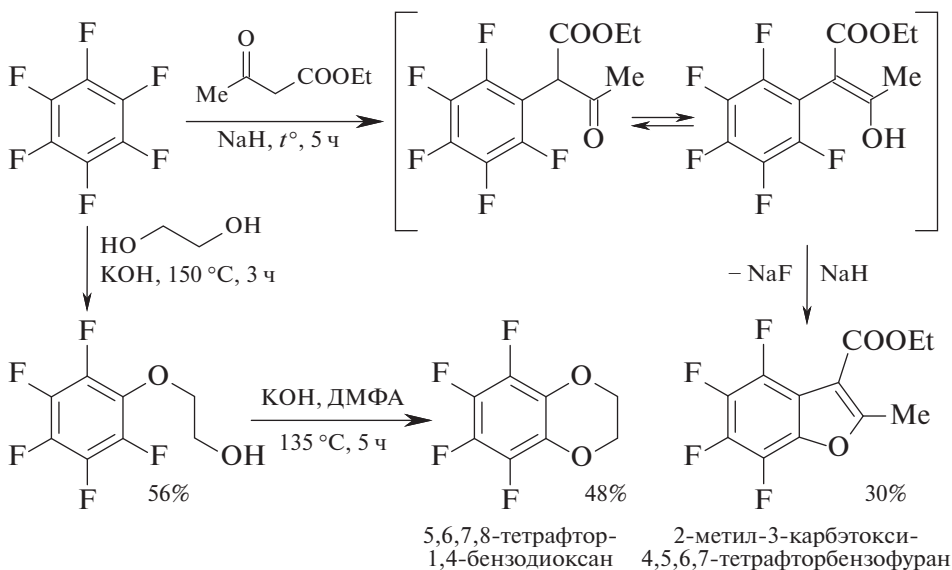
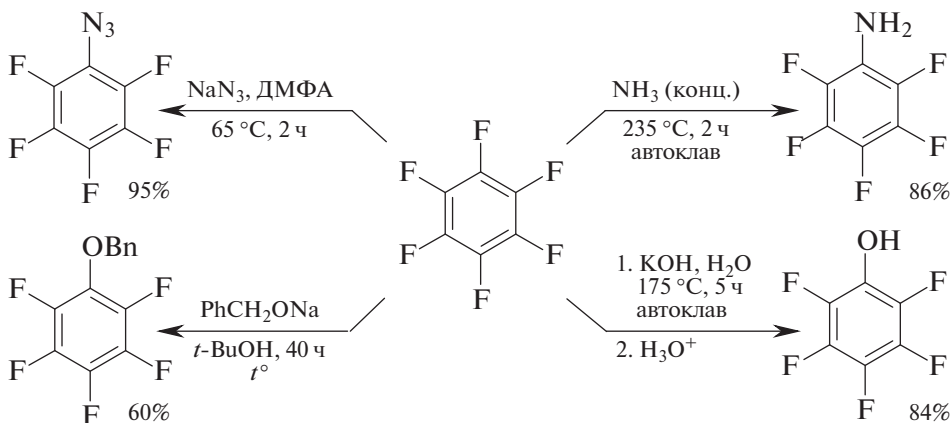
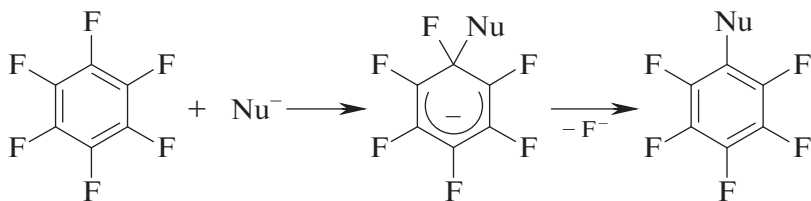
Плохо растворимые в воде симметричные и несимметричные вторичные амины получают из соответствующих N,N -диалкиланилинов по следующей схеме:



В этом синтезе N,N -диалкиламинов в качестве активирующей группы используют нитрогруппу, а в качестве уходящей группы и целевого продукта реакции замещения выступает сам диалкиламин.

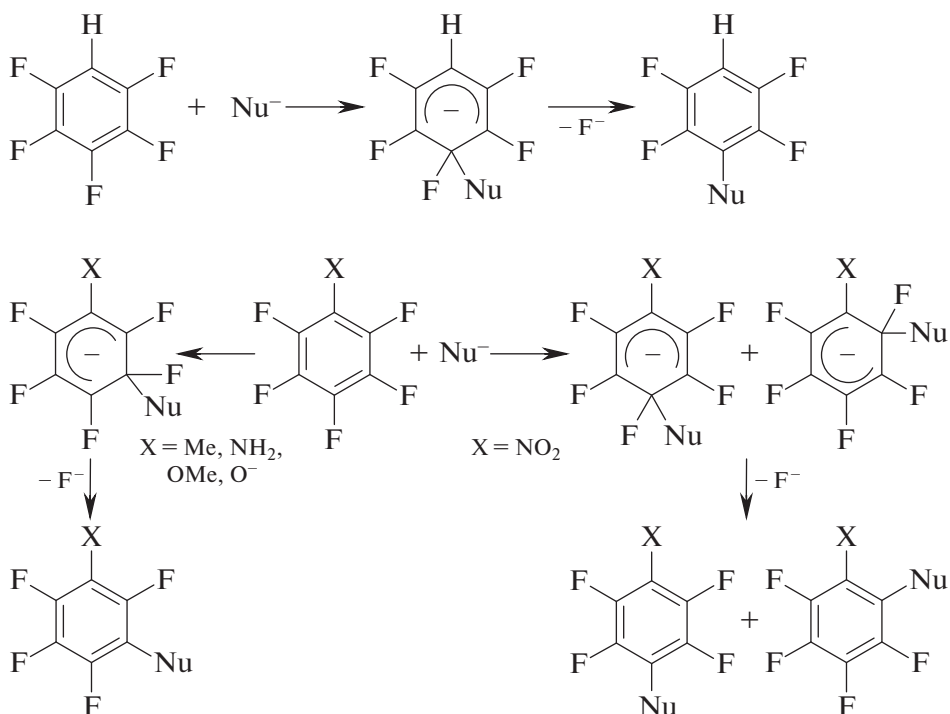
К числу активированных аралгалогенидов относятся полифторароматические соединения, поскольку атом фтора способен эффективно стабилизировать карбанионные интермедиаты (анионные σ -комплексы). В случае гексафторбензола (перфторбензола) стабили-

зация промежуточного анионного σ -комплекса осуществляется за счет $-I$ -эффекта всех атомов фтора.



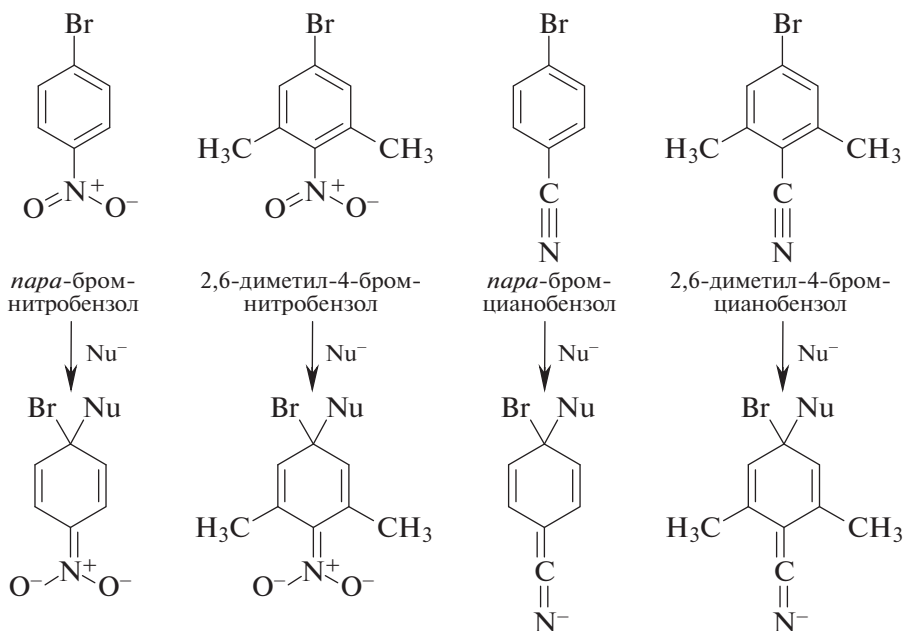
При взаимодействии гексафторбензола с ацетоуксусным эфиром происходит образование этилового эфира 2-метил-4,5,6,7-тетрафторбензофуран-3-карбоновой кислоты, а нагревание в присутствии основания с этиленгликолем приводит к 5,6,7,8-тетрафтор-1,4-бензодиоксану.

Удобными объектами для изучения ориентирующего влияния заместителей разной электронной природы в S_NAr -реакциях являются пентафторзамещенные бензолы: пентафторбензол, пентафтортолуол, а также пентафторбензолы, содержащие различные функциональные группы. Электронодонорные заместители **X** направляют атаку нуклеофила в *meta*-положение бензольного кольца, а электроноакцепторные заместители **X** — в *ortho*- и *para*-положения, так как в этом случае обеспечивается максимальная стабилизация карбанионного σ -комплекса. В случае S_EAr -замещения наблюдается обратная ситуация, поскольку в данном механизме фигурируют карбокатионные интермедиаты.

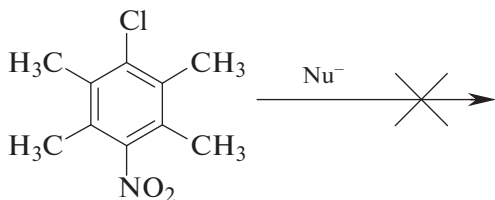


На скорость S_NAr -реакций и направление атаки нуклеофила существенное влияние оказывают пространственные эффекты заместителей, располагающихся в *ortho*-положениях по отношению к уходящей

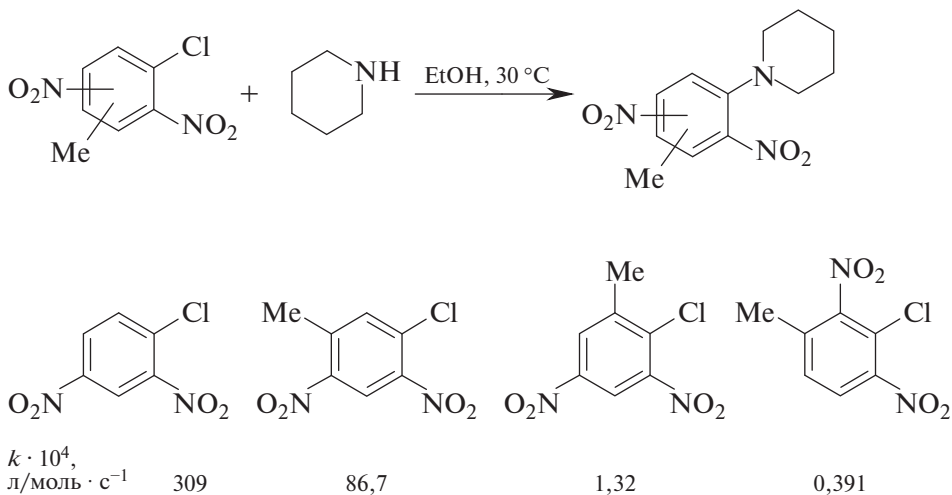
и активирующей группам. В первом случае создаются пространственные препятствия для *ipso*-атаки нуклеофилом реакционного центра (атом углерода, связанный с уходящей группой), а во втором — нитрогруппа выводится из плоскости бензольного кольца, что является необходимым условием для максимальной стабилизации карбанионного интермедиата (анионного σ -комплекса).



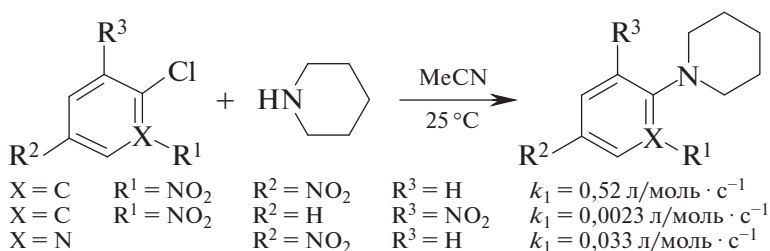
Например, *para*-бромнитробензол реагирует с метилатом натрия в ~ 40 раз быстрее, чем 2,6-диметил-4-бромнитробензол, а *para*-бромцианобензол — только в ~ 4 раза быстрее, чем 2,6-диметил-4-бромцианобензол, что объясняется линейным строением цианогруппы. 2,3,5,6-Тетраметил-4-нитрохлорбензол (нитрохлордурол) инертен в реакциях S_NAr -нуклеофильного замещения, так как метильные заместители выводят нитрогруппу из сопряжения с бензольным кольцом, что приводит к потере ею активирующего эффекта.



Пространственное влияние метильной и нитрогрупп на реакционную способность в реакции нуклеофильного замещения с пиперидином в этаноле при 30 °С можно продемонстрировать на следующем примере. Видно, что введение метильной группы и особенно нитрогруппы в *орто*-положение к уходящему атому хлора существенно снижает реакционную способность.

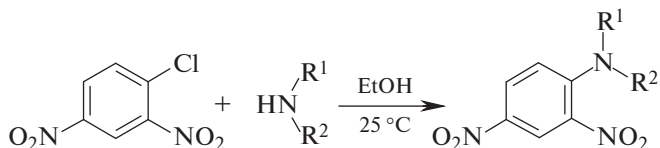


Аналогично 2,4-динитрохлорбензол реагирует с пиперидином в ~225 раз быстрее, чем 2,6-динитрохлорбензол. Такой результат объясняется пространственным влиянием второй нитрогруппы в *орто*-положении по отношению к уходящему атому хлора, поскольку при образовании анионного σ -комплекса NO_2 -группа в *орто*-положении выходит из сопряжения с бензольным кольцом, что существенно снижает резонансную стабилизацию такого σ -комплекса в случае 2,6-динитрохлорбензола.



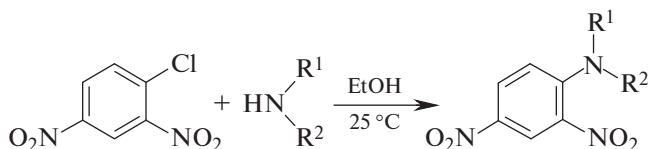
Пространственные факторы в атакующем нуклеофиле, препятствующие образованию анионного σ -комплекса, также замедляют соот-

Таблица 18. Относительная реакционная способность алифатических аминов в реакции с 2,4-динитрохлорбензолом в этаноле при 25 °С (EtOH, 25 °С)



Амин	R ¹ = Me R ² = H	R ¹ = Et R ² = H	R ¹ = Me R ² = Me	R ¹ = Et R ² = Et	R ¹ = Et R ² = Pr	R ¹ = R ² = (CH ₂) ₅	R ¹ = R ² = = MeCH(CH ₂) ₄
$\nu_{\text{отн.}}$	143,6	41,4	1614	8,6	7,7	695	1

Таблица 19. Относительная реакционная способность аммиака и алифатических аминов в реакции с 2,4-динитрохлорбензолом в этаноле при 25 °С (EtOH, 25 °С)



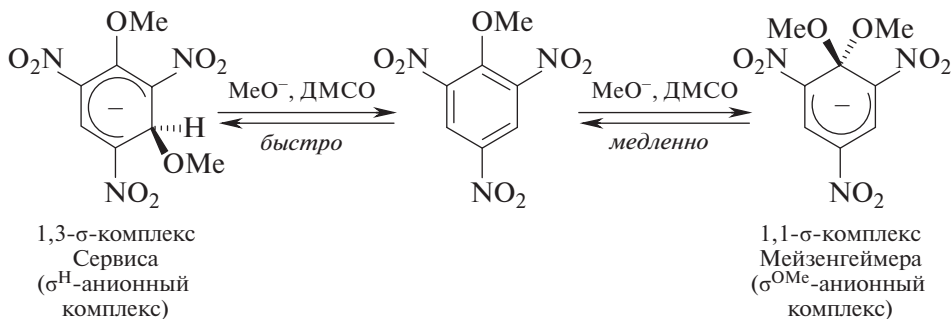
Соединение	R ¹ = H R ² = H	R ¹ = Me R ² = H	R ¹ = Me R ² = Me
$\nu_{\text{отн.}}$	1	790	8875
$pK_a(\text{BH}^+)$	9,27	10,64	10,71

ветствующие $S_{\text{N}}\text{Ar}$ -реакции. Например, взаимодействие 2,4-динитрохлорбензола с первичными и вторичными алифатическими аминами происходит медленнее при увеличении объема заместителей при атоме азота (см. табл. 18). Так, реакция 2,4-динитрохлорбензола с пиперидином протекает в 695 раз быстрее, чем с 2-метилпиперидином, а диметиламин реагирует в аналогичных условиях в 187 раз быстрее, чем диэтиламин.

Интересно отметить, что в случае реакций $S_{\text{N}}\text{Ar}$ -нуклеофильного замещения галогенов с участием аммиака и аминов в качестве нуклеофила скорость реакций увеличивается в ряду $\text{NH}_3 < \text{RNH}_2 < \text{R}_2\text{NH}$. В такой же последовательности увеличивается и основность соответствующих соединений (см. табл. 19).

6.2. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ S_NAr -ЗАМЕЩЕНИЕ АТОМА ВОДОРОДА (S_NAr^H) В АКТИВИРОВАННЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ СУБСТРАТАХ

Использование специальных методов, применяемых для изучения кинетики быстрых реакций, позволяет зафиксировать образование двух анионных σ -комплексов в реакции 2,4,6-тринитроанизола с метилат (или этилат)-анионом:

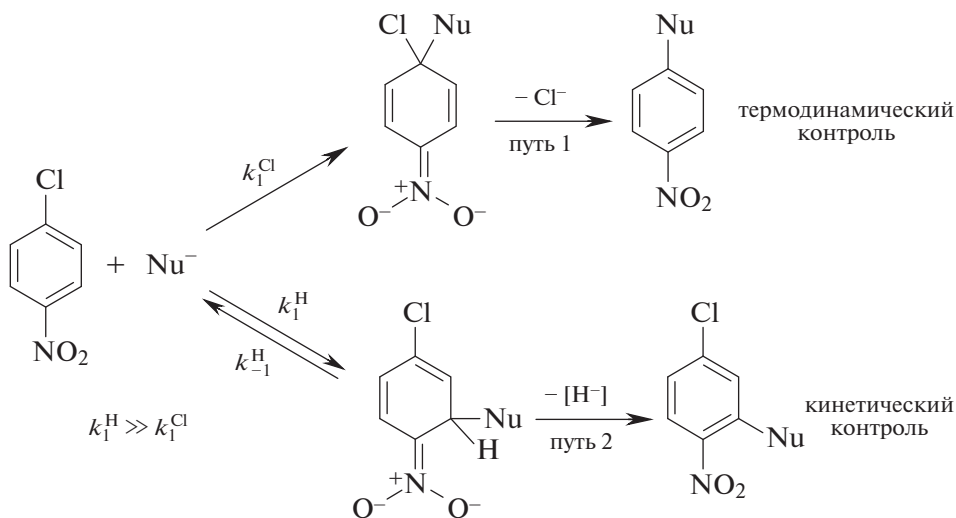


Комплекс Сервиса преобладает в условиях кинетического контроля, а комплекс Мейзенгеймера — при термодинамическом контроле. Комплекс Мейзенгеймера более устойчив, поскольку в нем обе MeO -группы выведены из плоскости кольца и пространственно не взаимодействуют с нитрогруппами (атомы азота нитрогрупп расположены в плоскости бензольного кольца). Аналогичная ситуация наблюдается при нуклеофильной атаке в галогенаренах, активированных нитрогруппой.

Однозначно подтверждено, что присоединение нуклеофила к нитроаренам (а также к нитрогалогенаренам) протекает быстро и обратимо по положению, занятому атомом водорода, с образованием σ^H -комплекса. Поскольку гидрид-анион не может самопроизвольно отщепиться от анионного σ^H -комплекса (энергия $C-H$ -связи высока и H^- -анион является плохой уходящей группой), то восстановление ароматичности происходит за счет отщепления нуклеофила (Nu^-) от σ^H -комплекса. Так как образование σ^H -комплекса обратимо, то нуклеофил может атаковать субстрат по положению, занятому уходящей группой (например, Cl), с образованием σ^{Cl} -комплекса. Как правило, эта стадия протекает медленно и необратимо. Последующее быстрое отщепление уходящей группы (Cl^- -аниона) приводит к образованию продукта S_NAr^{Cl} -замещения (*путь 1*).

Поскольку σ^H -комплекс образуется быстрее, чем соответствующий σ^{Cl} -комплекс, то при определенных условиях его превращение в продукт реакции S_NAr^H в результате отщепления гидрид-иона (*путь 2*)

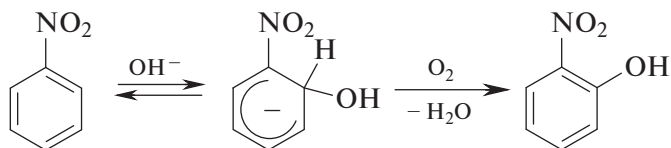
может происходить быстрее, чем образование продукта активированного нуклеофильного S_NAr^{Cl} -замещения (путь 1).



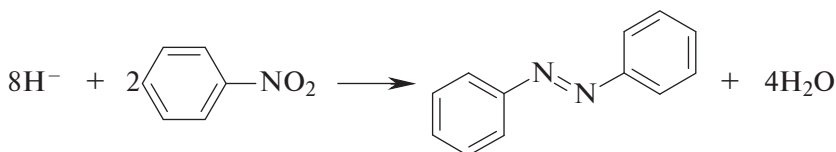
Путь 1 — отщепление уходящей группы Cl^- и образование продукта активированного нуклеофильного замещения (S_NAr^{Cl}).

Путь 2 — отщепление гидрид-аниона в присутствии окислителя и образование продукта замещения атома водорода (S_NAr^{H}).

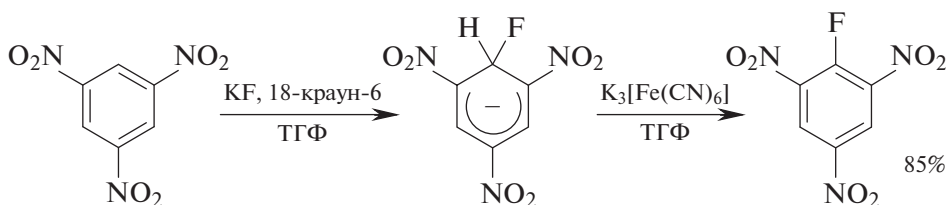
Гидрид-анион — очень сильный нуклеофил и очень плохая уходящая группа, поэтому в субстрате должен быть сильный активатор, такой как нитрогруппа или другие электронодефицитные заместители, и необходимо присутствие внешнего окислителя (O_2 , KNO_3 , $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, Br_2 , NBS , KMnO_4 , Cl_2 и др.).



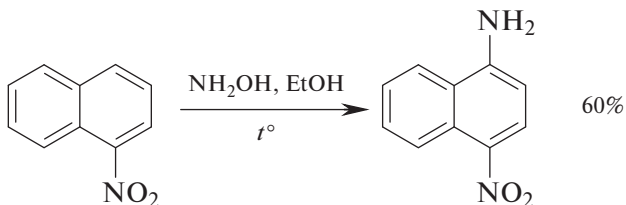
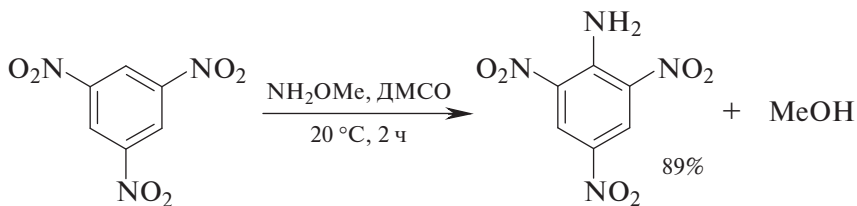
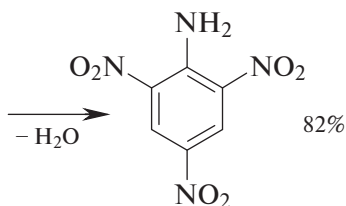
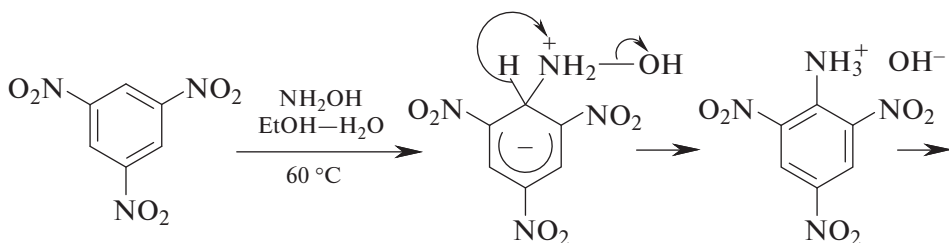
В роли окислителя в этом случае может выступать и сам нитробензол.



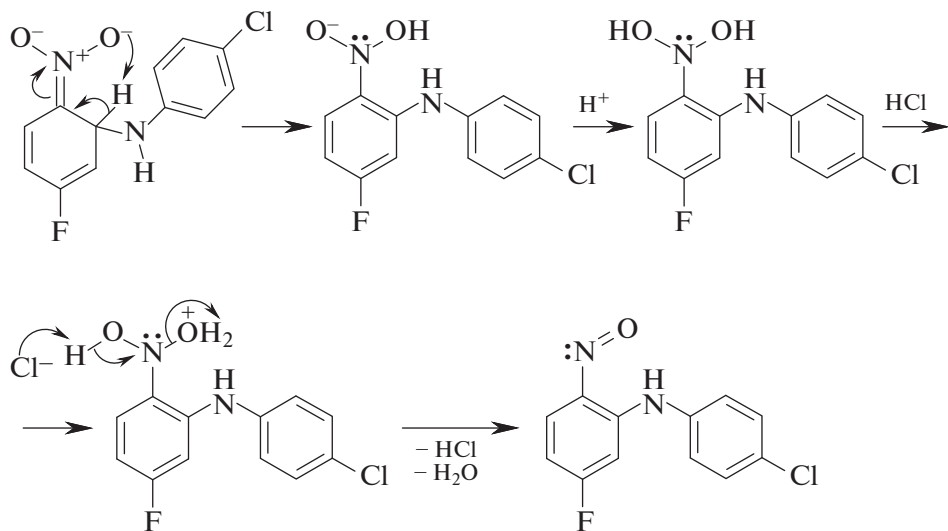
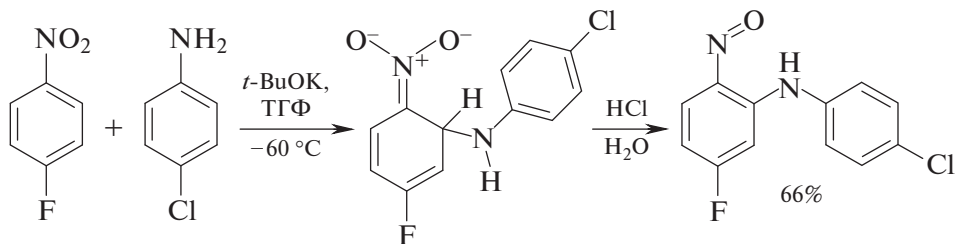
По этой причине не следует использовать для абсолютирования нитробензола твердые щелочи, особенно при нагревании.



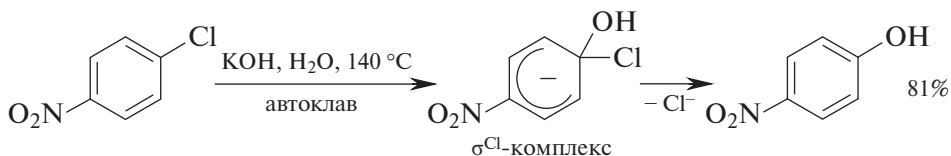
В некоторых случаях реализуется внутримолекулярный окислительно-восстановительный процесс, т.е. перенос гидрид-иона (сильного восстановителя) к окислительному центру осуществляется в самом анионном σ^H -комплексе. При использовании гидроксилamina в качестве нуклеофила осуществляется внутримолекулярный перенос гидрид-аниона и наличие окислителя не требуется.



Другой пример S_NAr^H -реакции с внутримолекулярным окислительно-восстановительным процессом представлен ниже:

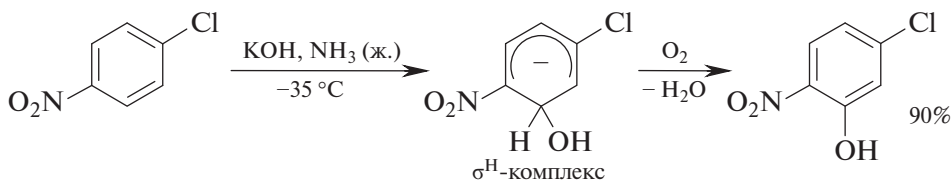


Нуклеофильное замещение атома галогена в активированных арил-галогенидах по механизму S_NAr (механизм присоединения–отщепления) протекает, как правило, при умеренном или сильном нагревании, т. е. в условиях термодинамического контроля.

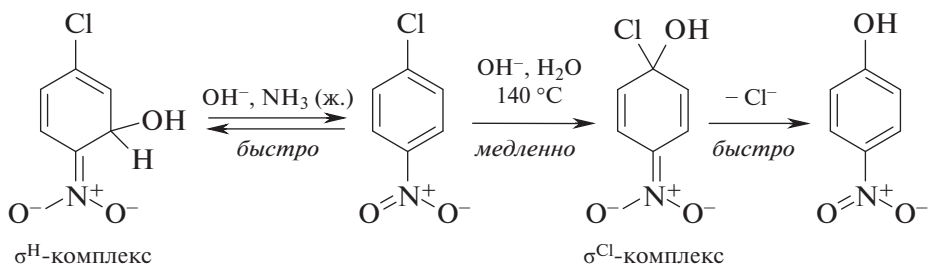


С другой стороны, обработка *para*-хлорнитробензола щелочью в растворе жидкого аммиака (при $-35\text{ }^\circ\text{C}$) в условиях кинетического контроля с последующим окислением анионного σ^{H} -комплекса

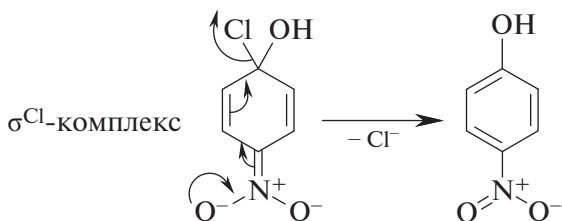
кислородом воздуха приводит к образованию 2-нитро-5-хлорфенола с высоким выходом.



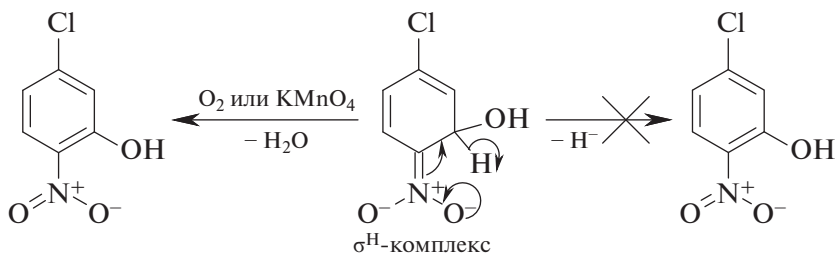
Оба процесса реализуются с участием анионных σ -комплексов (интермедиатов).



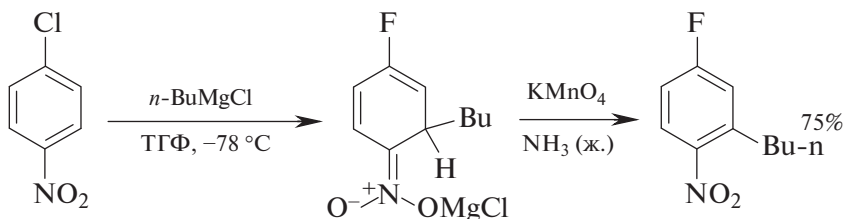
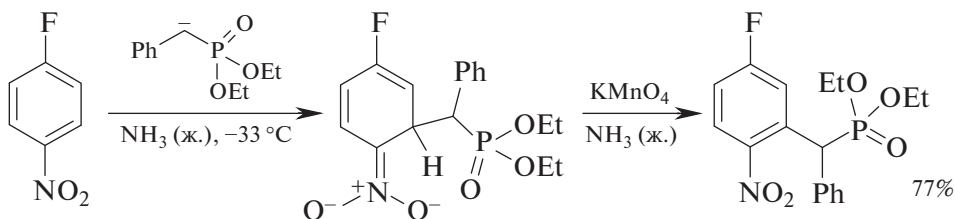
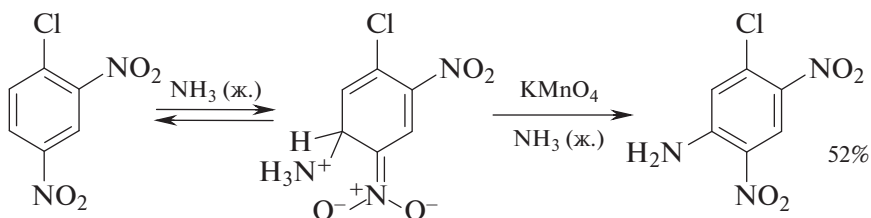
Далее σ^{Cl} -комплекс быстро теряет Cl^- -анион и превращается в *пара*-нитрофенол.



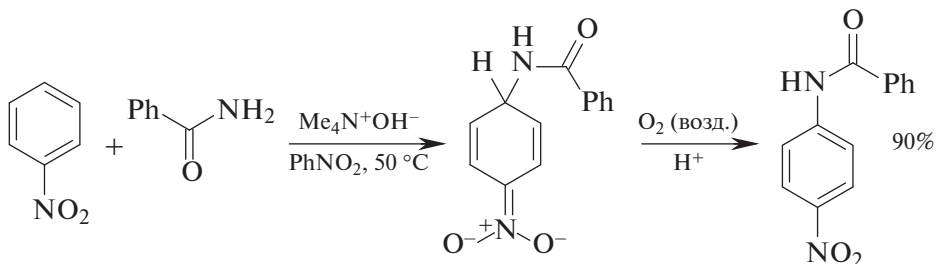
σ^{H} -Комплекс не может самопроизвольно превратиться в конечный продукт (2-нитро-5-хлорфенол), поскольку гидрид-анион является очень плохой уходящей группой и его необходимо окислять *in situ nasciendi* (в момент выделения).

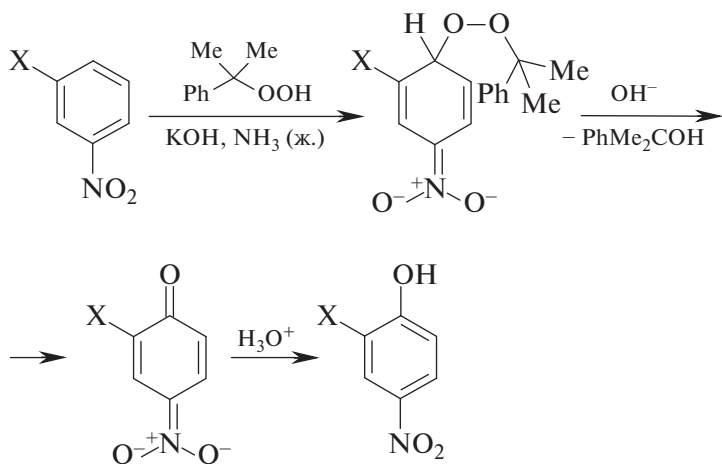
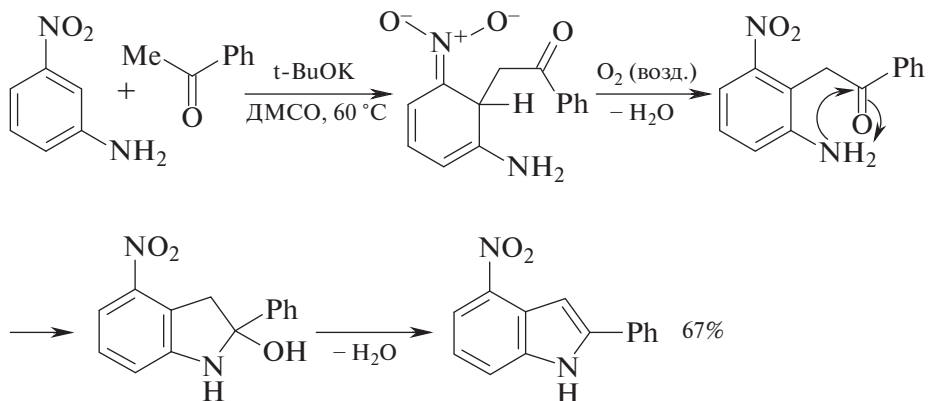


В качестве универсального окислителя, используемого для отщепления гидрид-иона от анионных σ^H -комплексов, используют перманганат калия в виде раствора в жидком аммиаке (окислитель Чичибабина). Жидкий аммиак может сам выступать и в роли нуклеофила, и в роли растворителя. Очевидно, что для успешного проведения окислительного нуклеофильного замещения гидрид-иона используемые в этом случае нуклеофилы должны быть устойчивы к действию применяемых сильных окислителей.

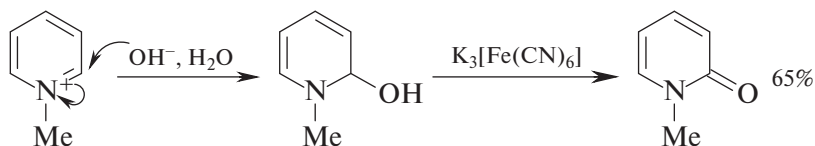
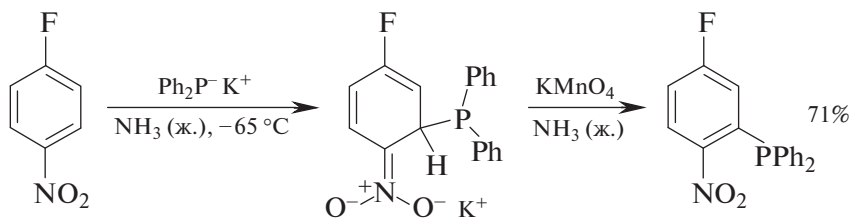


Реакции окислительного нуклеофильного замещения атома водорода в активированных ароматических субстратах (S_NAr^H) находят широкое применение в органическом синтезе.



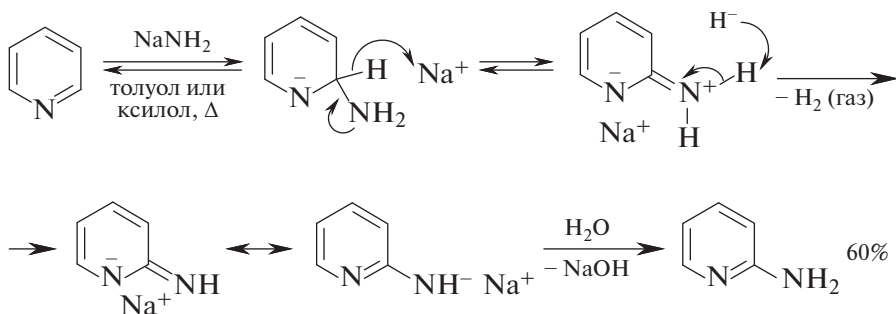


X = Cl (84%), F (76%), CF₃ (86%), CN (87%)

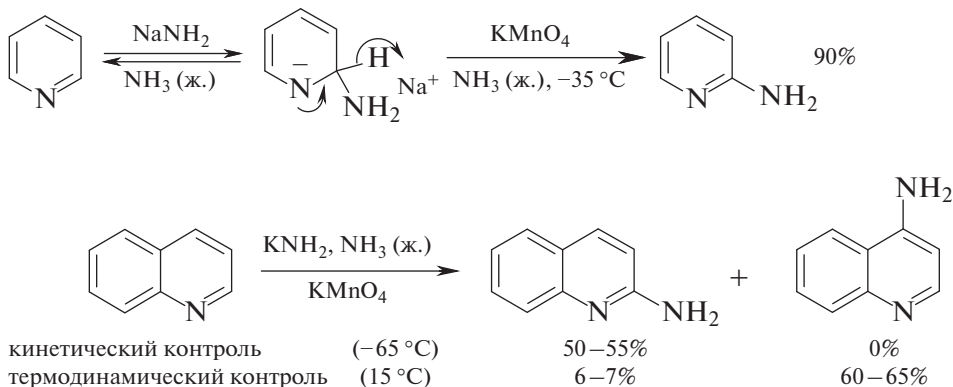


2-Аминопиридин получают по методу Чичибабина взаимодействием пиридина с амидом натрия в апротонном растворителе при 100–110 °С (с последующим гидролизом) или взаимодействием пиридина с амидом натрия (калия) в жидком аммиаке в присутствии перманганата калия в качестве внешнего окислителя.

Вариант 1.



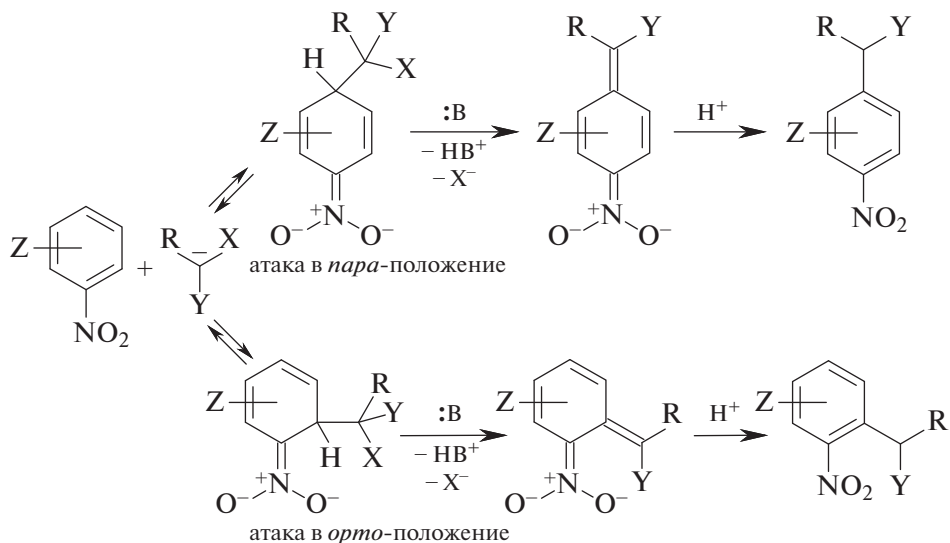
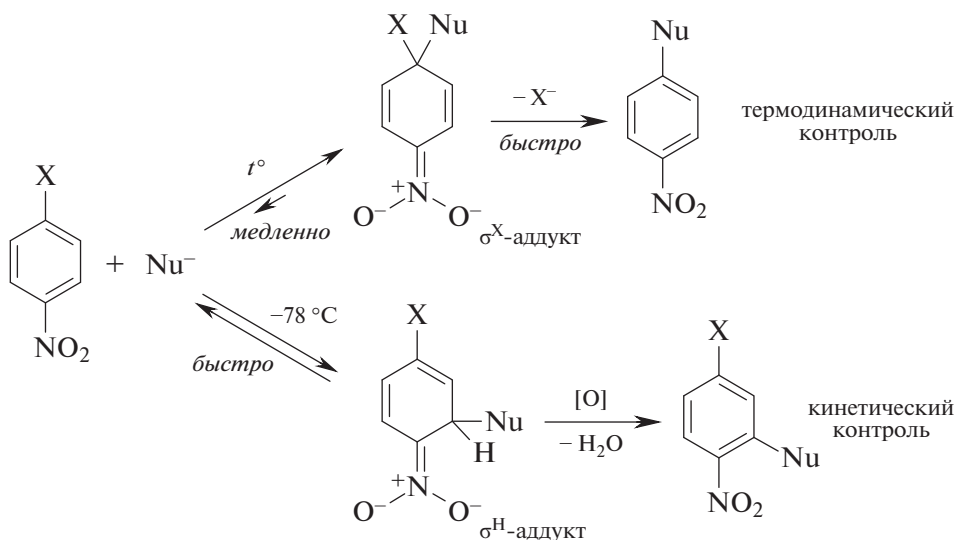
Вариант 2.



6.3.* ВИКАРИОЗНОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ (S_NV ИЛИ VNS)

При обсуждении нуклеофильного замещения атома водорода в активированных ароматических субстратах отмечалось, что гидрид-анион является очень плохой уходящей группой и анионный σ^H -аддукт (субстрат–нуклеофил), образующийся в условиях кинетического контроля, превращается в соответствующий продукт нуклеофильного S_NAr^H -замещения только при наличии внешнего окислителя. Главное

требование к нуклеофилу в данном случае — его устойчивость к действию используемого окислителя.



R = H, Alk, Ar, PhS и др.

X — нуклеофуг: Hal, ArS, ArO

Y — электроноакцепторная группа, стабилизирующая карбанионный центр нуклеофила: SO₂Ph, SO₂OPh, SO₂NR₂, COOR, CN, NO₂ и др.

Другой способ удаления H-атома из **геминального узла** (атом углерода, содержащий замещаемый H-атом и Nu) анионного σ^{H} -комплекса может быть реализован при использовании в качестве нуклеофи-

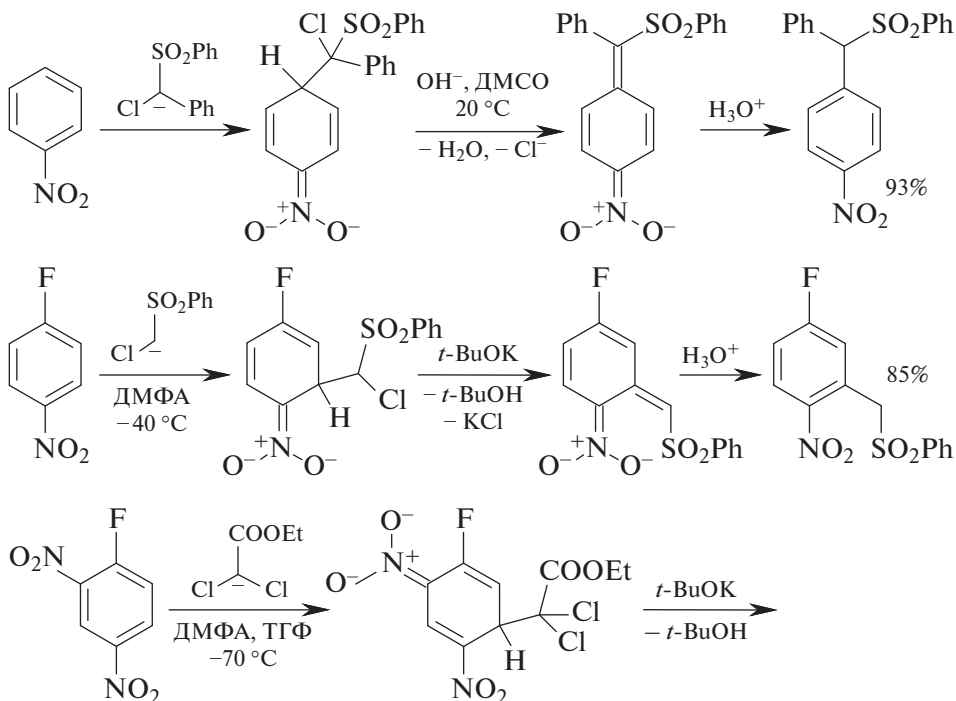
лов устойчивых карбанионов, содержащих нуклеофугную группу X при нуклеофильном атоме углерода (при карбанионном центре).

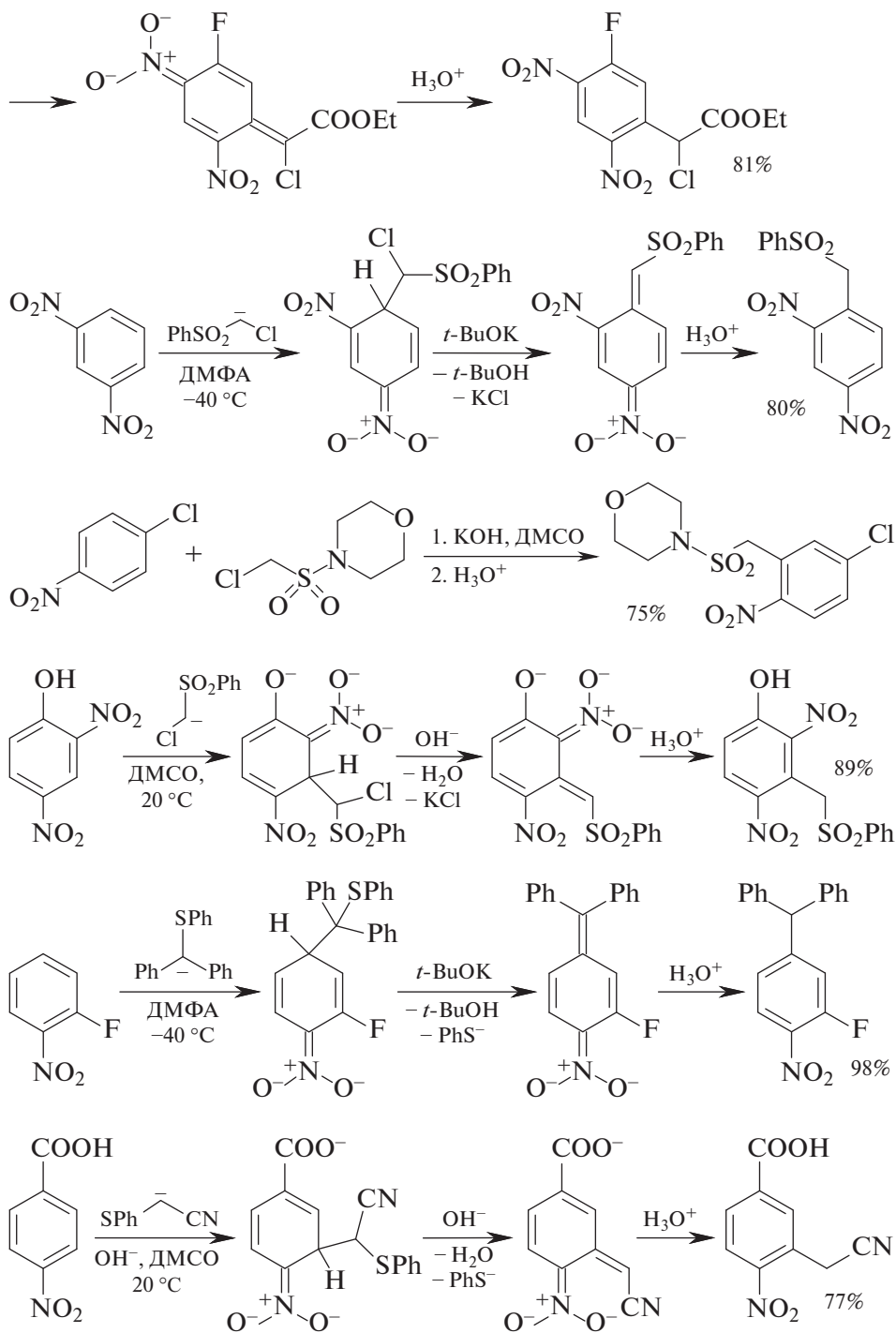
Из представленной выше схемы видно, что нуклеофил (карбанион) атакует *орто*- и *пара*-положения ароматического кольца, активированного нитрогруппой, которая эффективно стабилизирует образующийся анионный σ^H -комплекс. Далее при действии основания атом водорода удаляется из геминального узла анионного σ^H -комплекса не в виде H^- -аниона, а в виде H^+ , а уходящая группа X отщепляется из α -положения боковой цепи (происходит β -элиминирование HX). Этот тип ароматического нуклеофильного замещения называется **викариозным замещением** (от англ. *vicarious* — замещающий другого, действующий за других, уполномоченный) и обозначается S_NV или VNS.

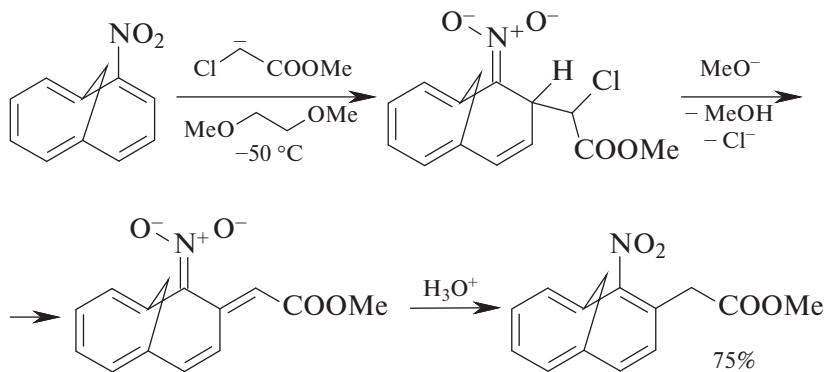
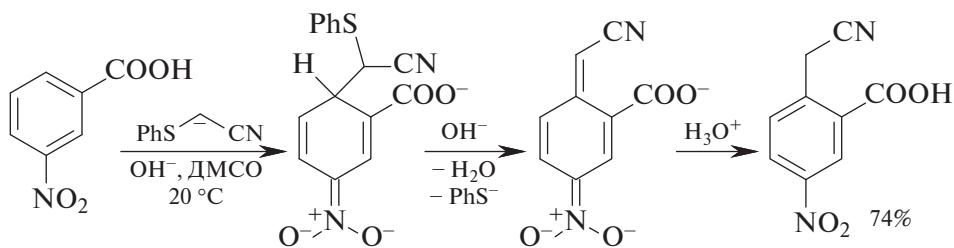
— Региоселективность викариозного нуклеофильного замещения такая же, как и в случае S_NAr^H -замещения.

— Поскольку викариозное нуклеофильное замещение (S_NV или VNS) реализуется при кинетическом контроле, то анионные σ^H -комплексы должны быстро превращаться в конечные продукты: быстрее, чем они диссоциируют до исходных соединений (см. схемы выше). В противном случае будет реализовываться обычный механизм S_NAr^X .

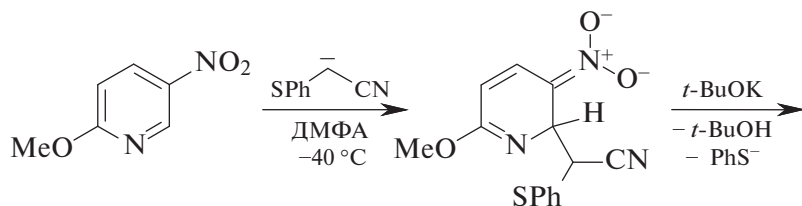
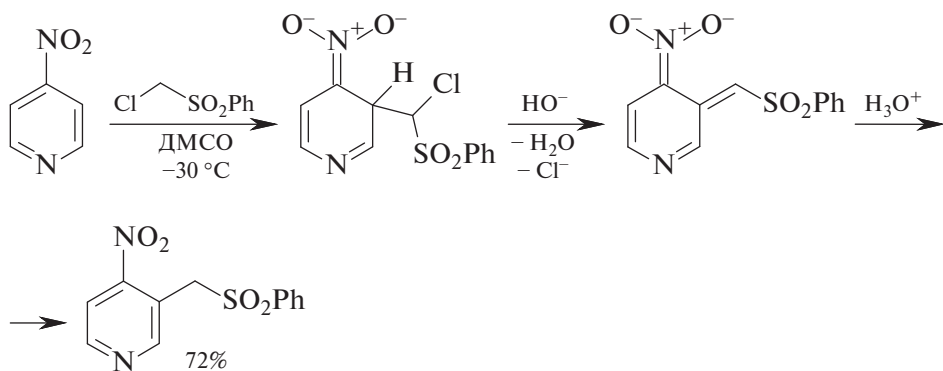
Конкретные примеры использования викариозного нуклеофильного ароматического замещения в тонком органическом синтезе представлены ниже:

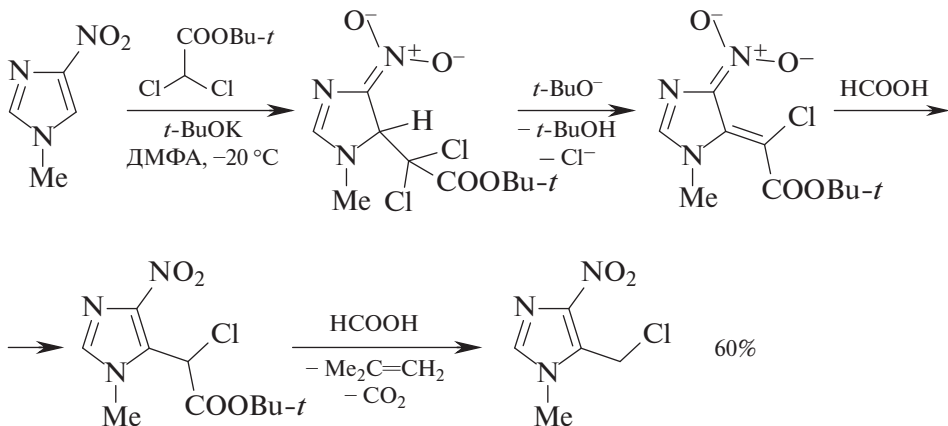
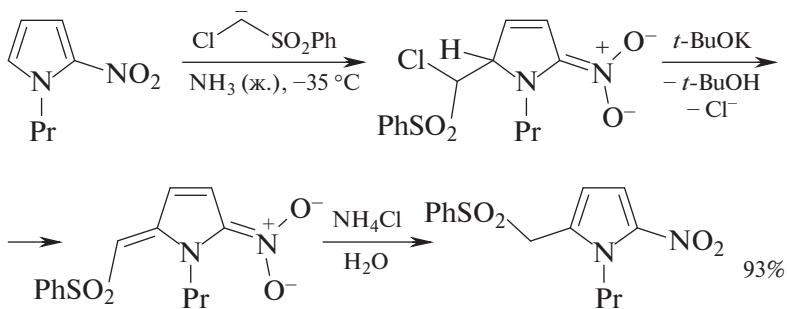
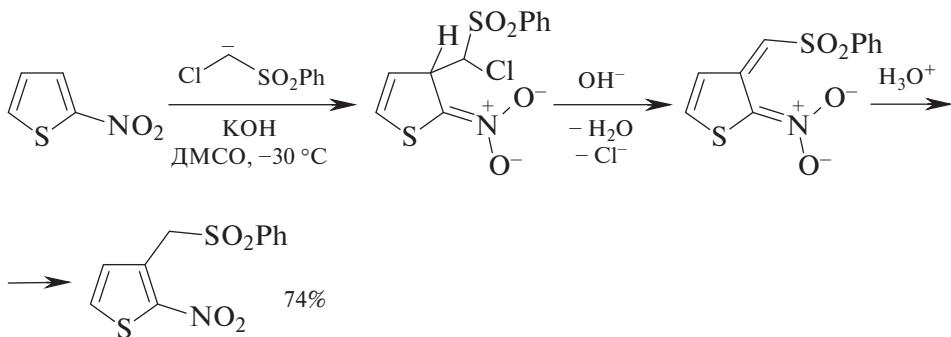
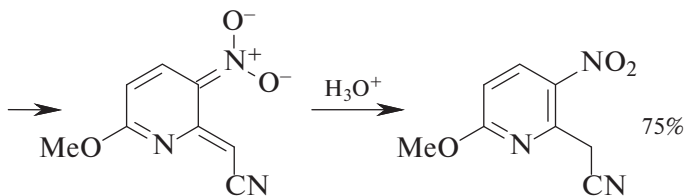




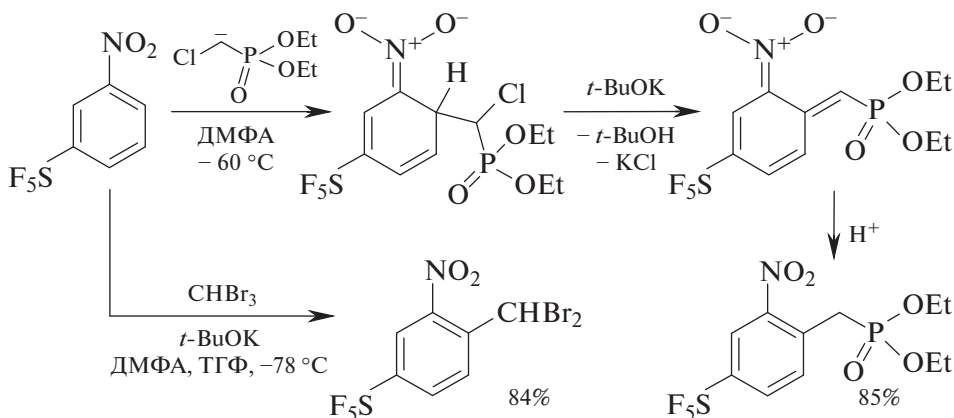


Известно большое количество примеров викаринозного нуклеофильного замещения атома водорода в гетероциклических системах.

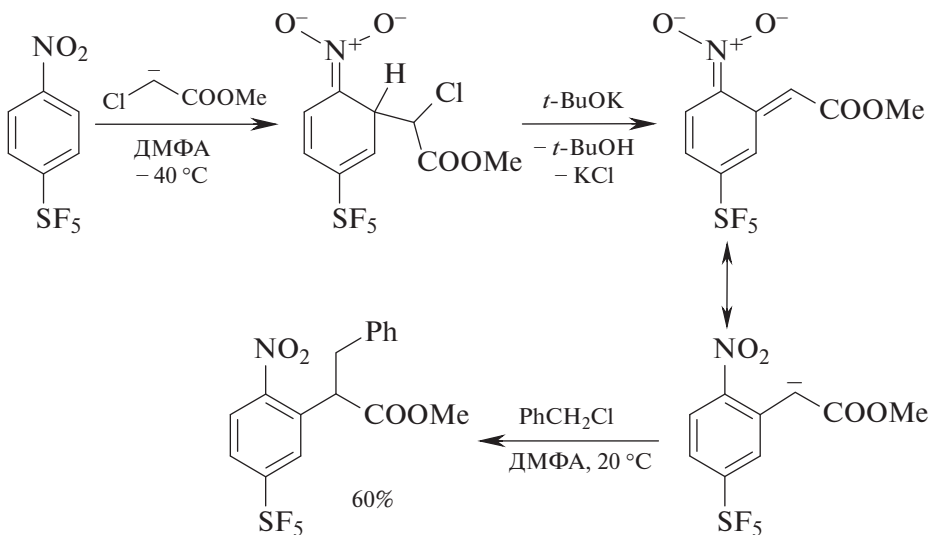




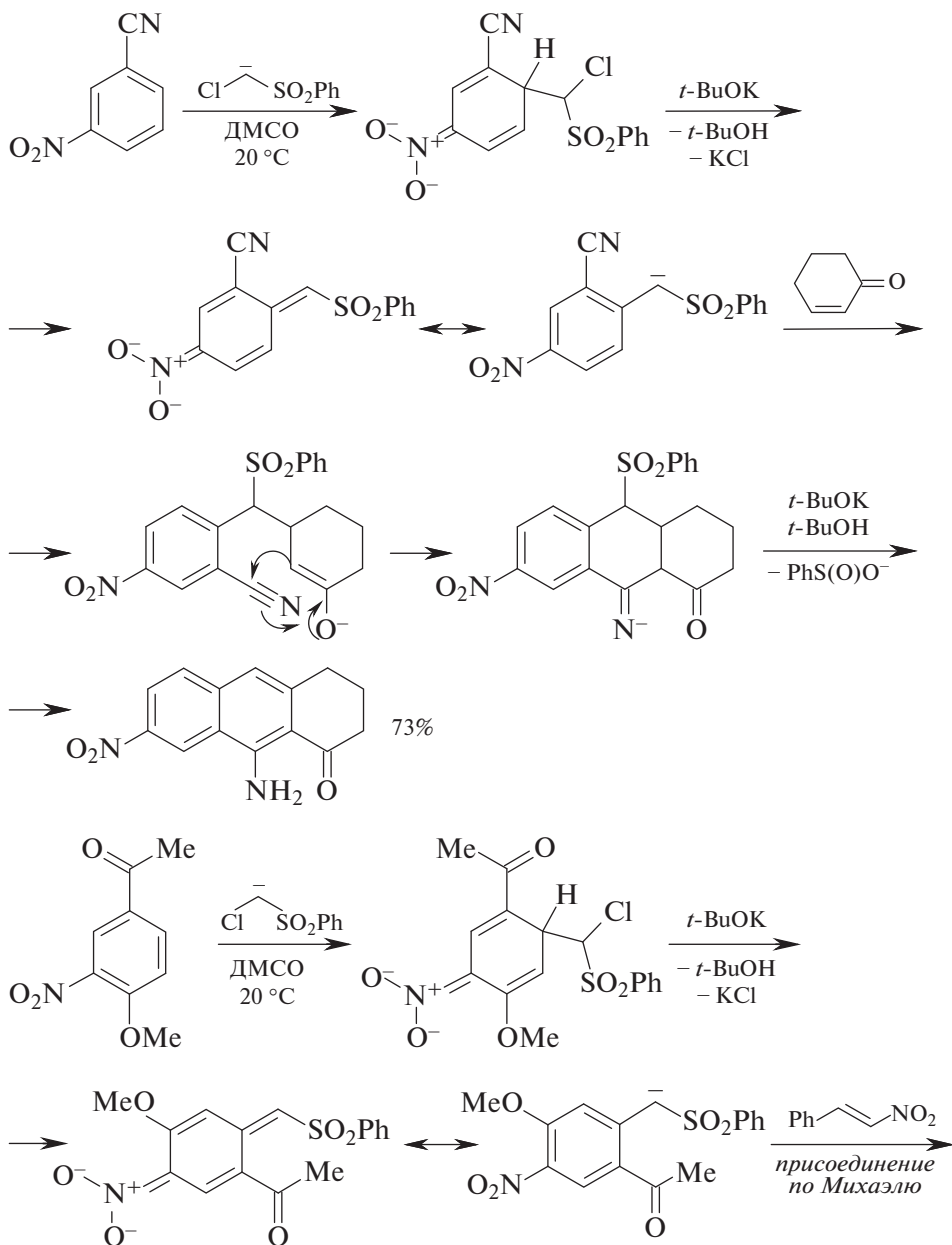
Пентафторсульфанильная группа — сильный электроноакцепторный заместитель, создающий пространственные препятствия для *орто*-атаки нуклеофила.

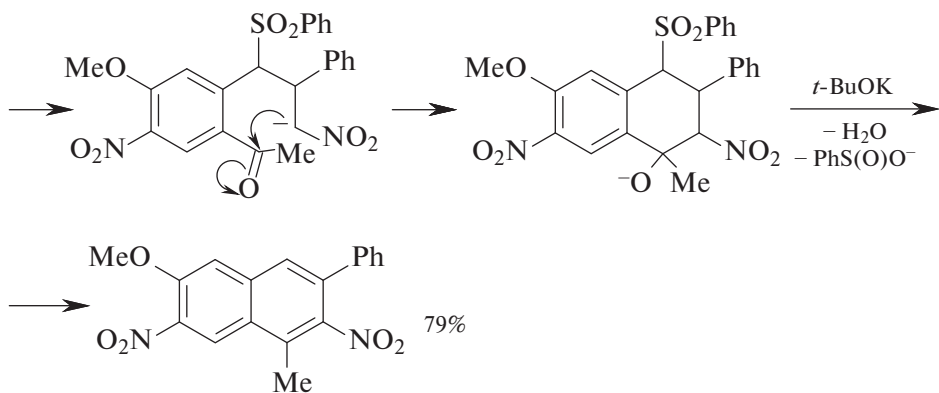


Реакции викариозного нуклеофильного замещения, осуществляемые в присутствии сильных (слабонуклеофильных) оснований, например *трет*-бутилата калия в апротонном растворителе, приводят к образованию стабилизированных карбанионов (за счет $-M$ -эффекта нитрогруппы), которые можно алкилировать и вводить в реакцию Михаэля.

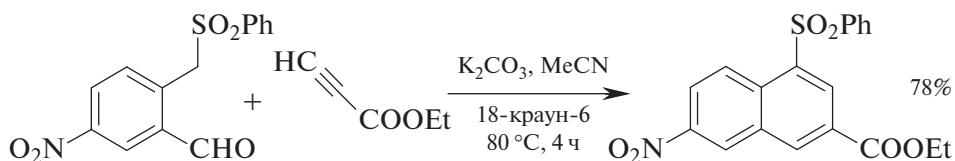


Последующая внутримолекулярная конденсация, а также внутримолекулярное S_N2 -нуклеофильное замещение в анионных интермедиатах реакции Михаэля — удобный метод синтеза полифункциональных ароматических и алициклических соединений сложного строения, труднодоступных другими методами.

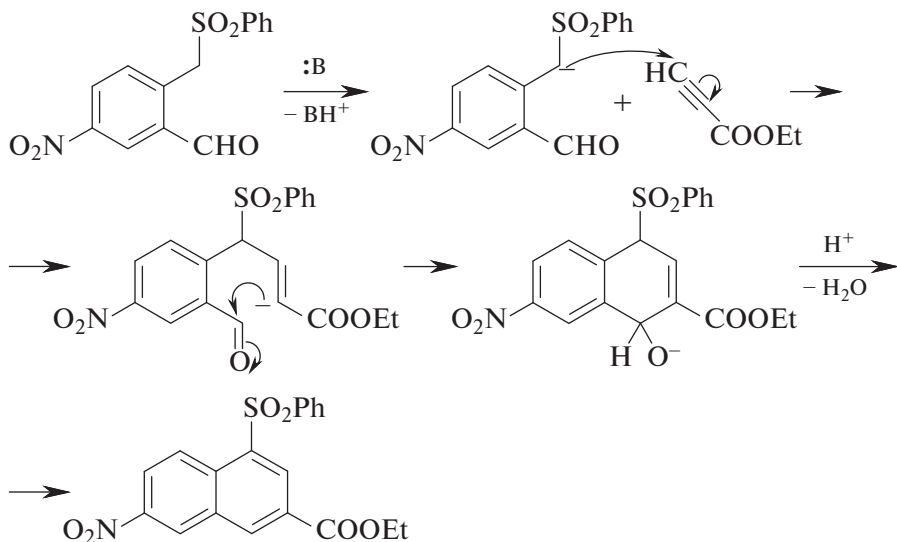




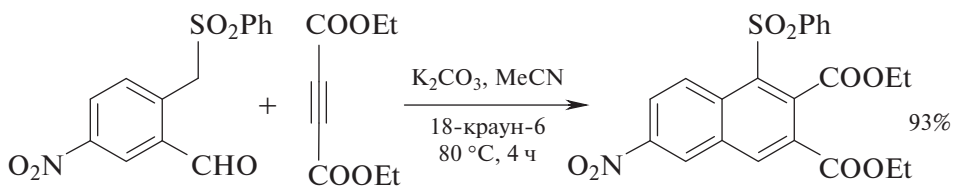
Продукты викарриозного нуклеофильного замещения активно применяются для синтеза ароматических полифункциональных соединений.



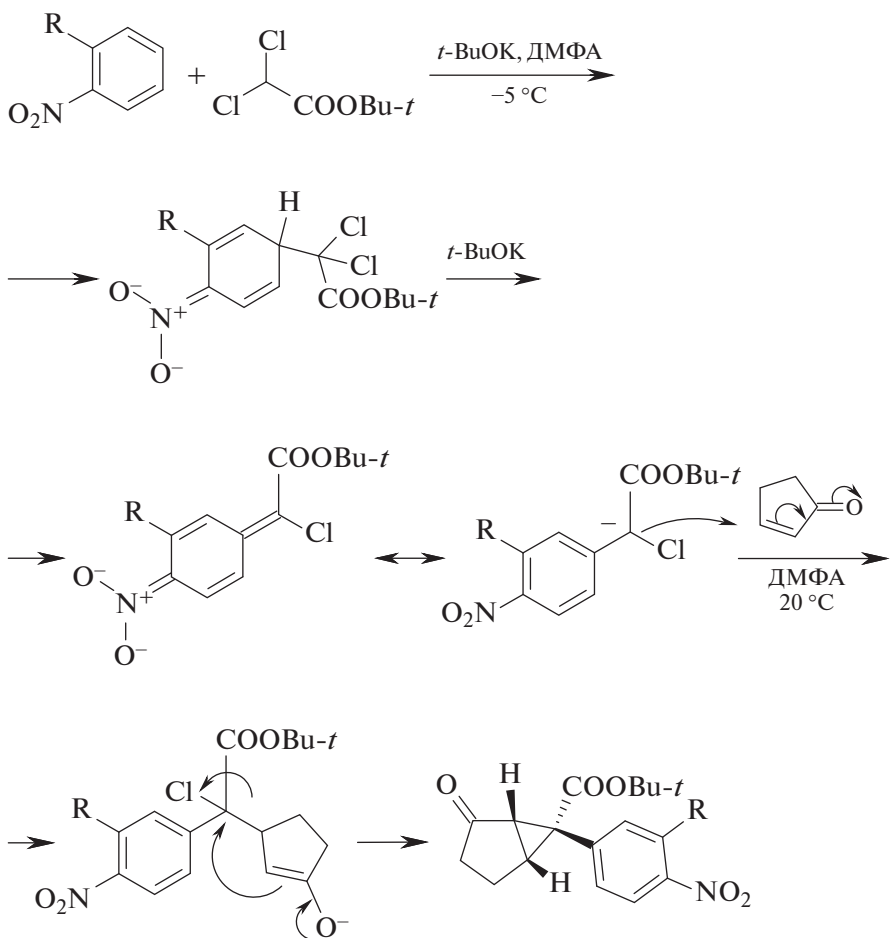
Механизм:



Аналогично протекает следующее превращение:

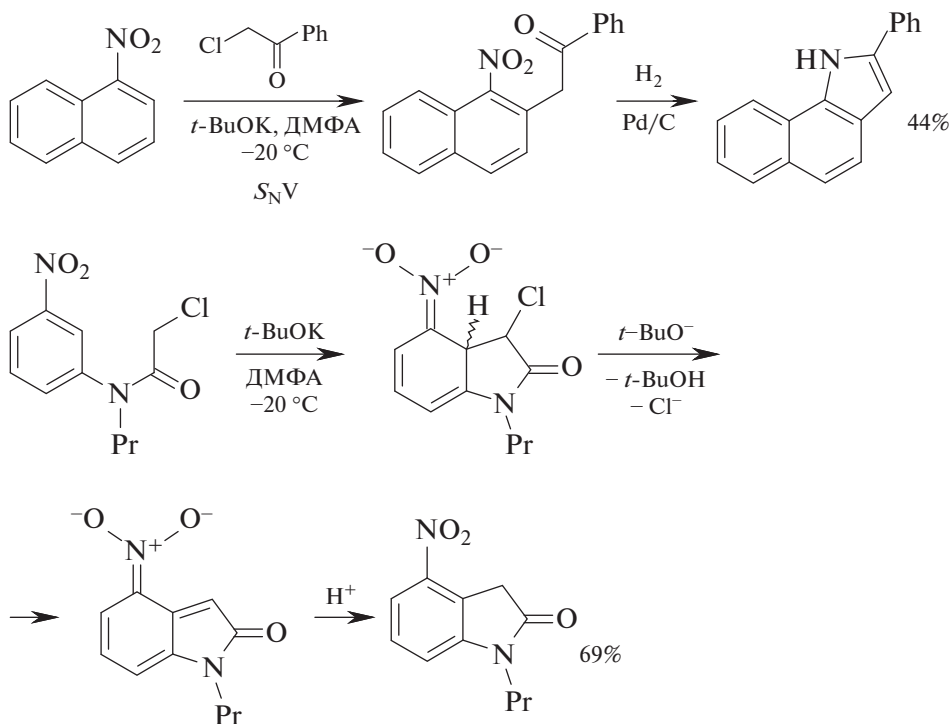


При использовании эфиров дихлоруксусной кислоты можно получить карбонильные производные, содержащие циклопропановый фрагмент, по следующей схеме:



R = Br (76%), MeO (70%)

Викариозное нуклеофильное замещение широко используется для получения гетероциклических соединений из ароматических нитросоединений^{1,2}.



6.4.* ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О КИНЕ- И ТЕЛЕ-ЗАМЕЩЕНИИ АТОМА ВОДОРОДА

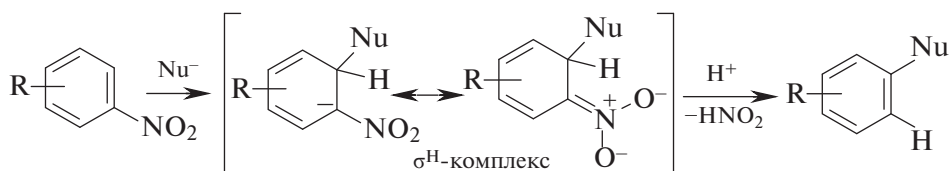
Выше были рассмотрены три пути превращения σ^{H} -комплекса: 1) диссоциация до исходных субстрата и нуклеофила с последующим образованием σ^{X} -комплекса, который приводит к образованию обычного продукта $S_{\text{N}}\text{Ar}$ -замещения; 2) окисление гидрид-иона под действием внешнего окислителя с образованием продукта $S_{\text{N}}\text{Ar}^{\text{H}}$ -замещения и 3) участие нуклеофугных групп в самом нуклеофиле, сопровождающееся образованием продуктов викариозного $S_{\text{N}}\text{V}$ -замещения.

Помимо этих путей превращения σ^{H} -комплекса в соответствующие продукты ароматического нуклеофильного замещения, есть дру-

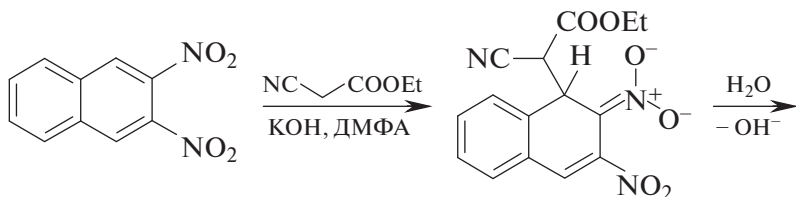
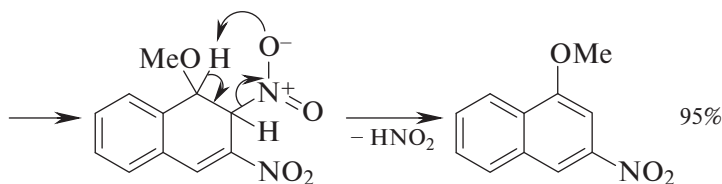
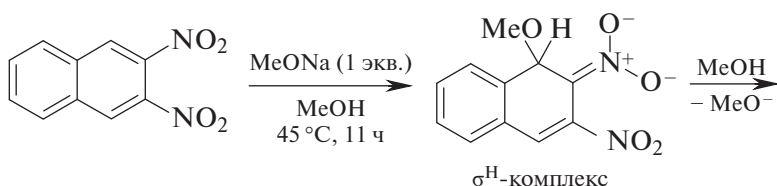
¹ M. Małozza. Nucleophilic substitution of hydrogen in electron-deficient arenes, a general process of great practical value // Chem. Soc. Rev. — 2010. — V. 39. — P. 2855–2868.

² M. Małozza. Reactions of Nucleophiles with Nitroarenes: Multifacial and Versatile Electrophiles // Chem. Eur. J. — 2014. — V. 20 — P. 5536–5546.

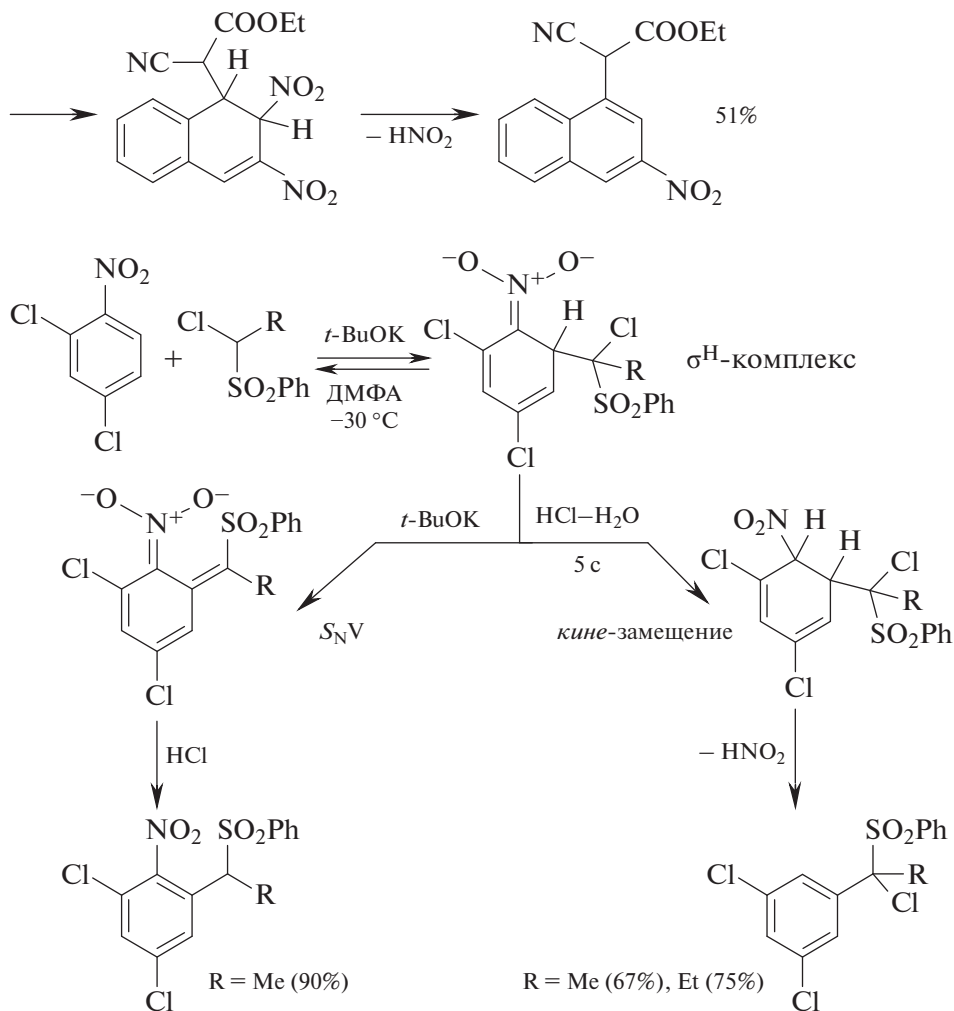
гие варианты его трансформации, но они встречаются существенно реже. Одним из направлений является отщепление уходящей группы из вицинального (соседнего) положения к месту атаки нуклеофила. Такой путь превращения σ^H -комплекса в продукт нуклеофильного замещения называется *кин*-замещением¹. В подавляющем большинстве случаев уходящей группой в *кин*-процессах является нитрогруппа, занимающая *орто*-положение к геминальному узлу (месту атаки нуклеофила) и отщепляющаяся от σ^H -комплекса в виде нитрит-аниона.



Как *кин*-замещение протекает взаимодействие 2,3-динитронафталина с метилатом натрия (1 экв.) с образованием 1-метокси-3-нитронафталина, а также с анионом цианокислого эфира.



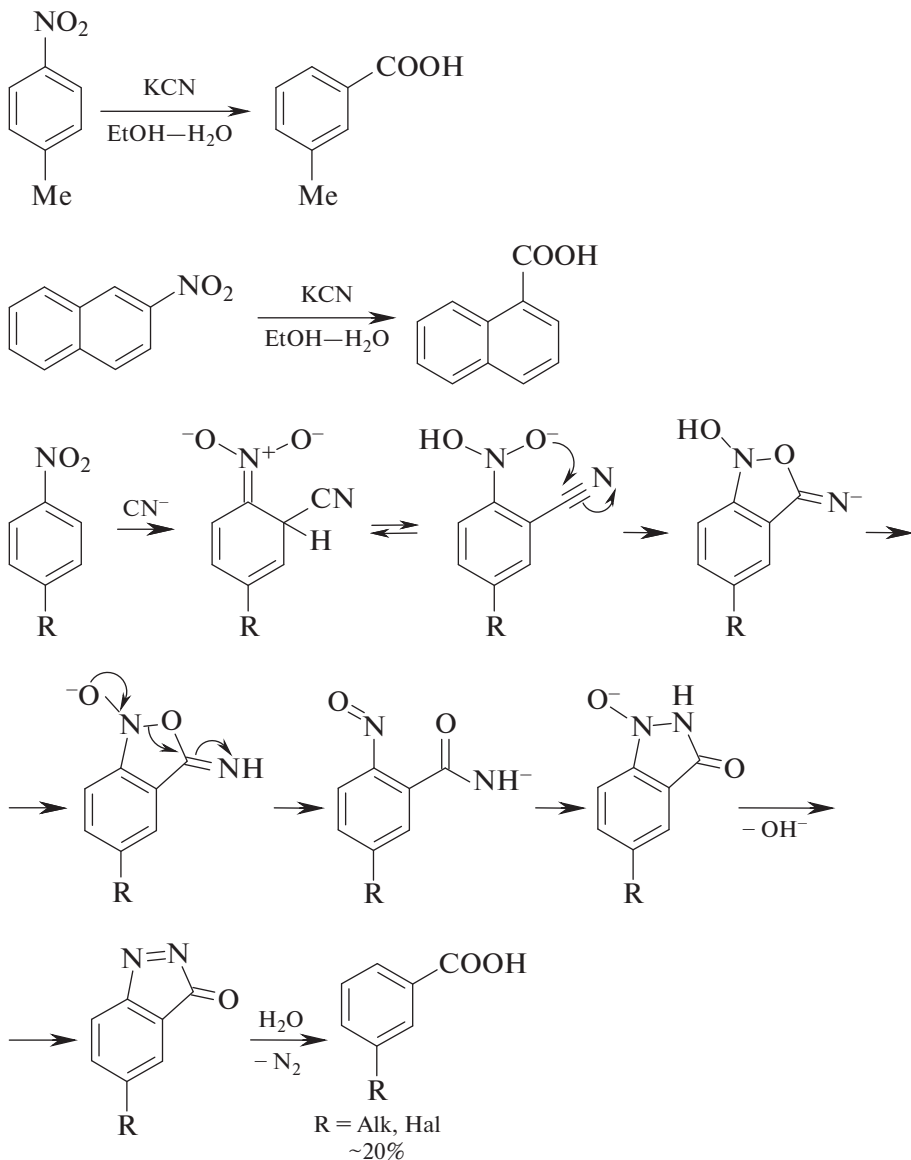
¹ M. Małozza. Nucleophilic substitution of hydrogen in electron-deficient arenes, a general process of great practical value // Chem. Soc. Rev. — 2010. — V. 39. — P. 2855–2868.



кинe-Замещение также наблюдается при взаимодействии 2,4-дихлорзамещенного нитробензола с α -фенилсульфонилкарбанионом, содержащим хорошую уходящую группу, при отсутствии дополнительного количества основания, необходимого для протекания викарриозного $S_{\text{N}}\text{V}$ -замещения. Обработка получившегося σ^{H} -комплекса соляной кислотой самопроизвольно приводит к элиминированию азотистой кислоты и образованию продукта *кинe*-замещения.

Еще одним примером реакции нуклеофильного замещения в ароматическом кольце, протекающей как *кинe*-замещение, является реакция фон Рихтера — взаимодействие ароматических *пара*-нитросоединений с цианидом калия с образованием соответствующих

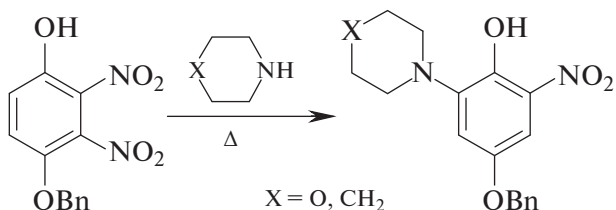
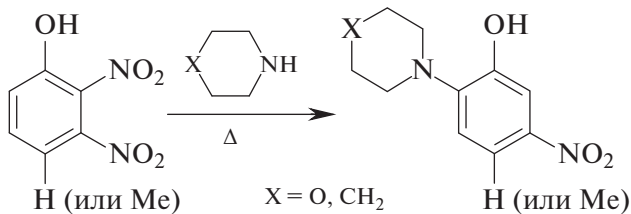
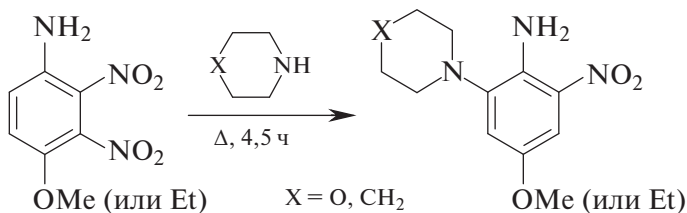
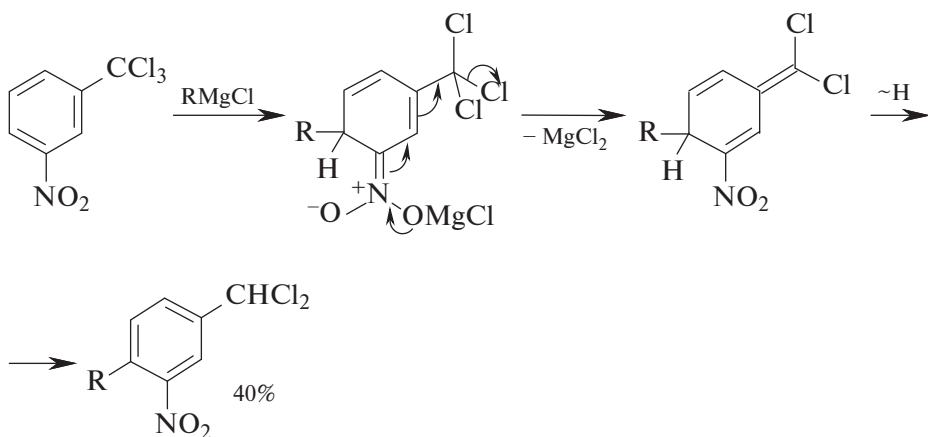
мета-замещенных карбоновых кислот, содержащих COOH-группу в *орто*-положении по отношению к уходящей нитрогруппе.

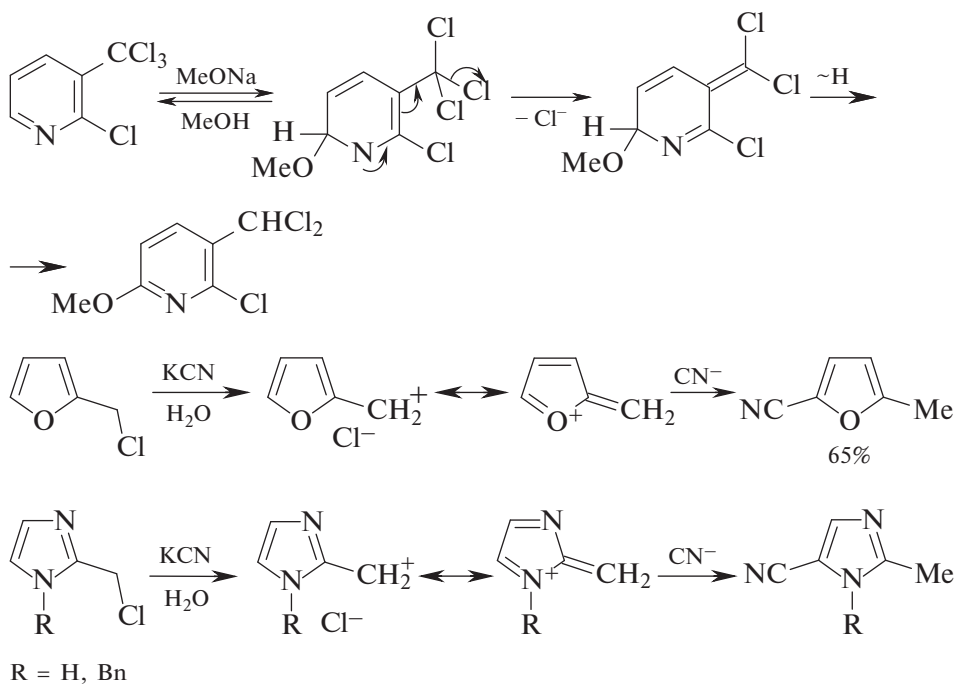


По определению ИЮПАК, в ходе *кин*-замещения атакующая частица занимает положение, примыкающее к атому, от которого уходит нуклеофуг (образование *мета*-анизидина из *орто*-броманизола в реакции с амидом натрия по механизму отщепления—присоединения), тогда как *теле*-замещение предполагает атаку по атому углеро-

да, удаленному от уходящей группы более чем на один атом (аллильная перегруппировка при S_N2 -процессе).

В случае ароматических субстратов *теле*-замещение предполагает, что атакующий нуклеофил и уходящая группа пространственно удалены друг от друга, т. е. не находятся в *орто*-положении по отношению друг к другу. Примеры таких процессов приведены ниже.





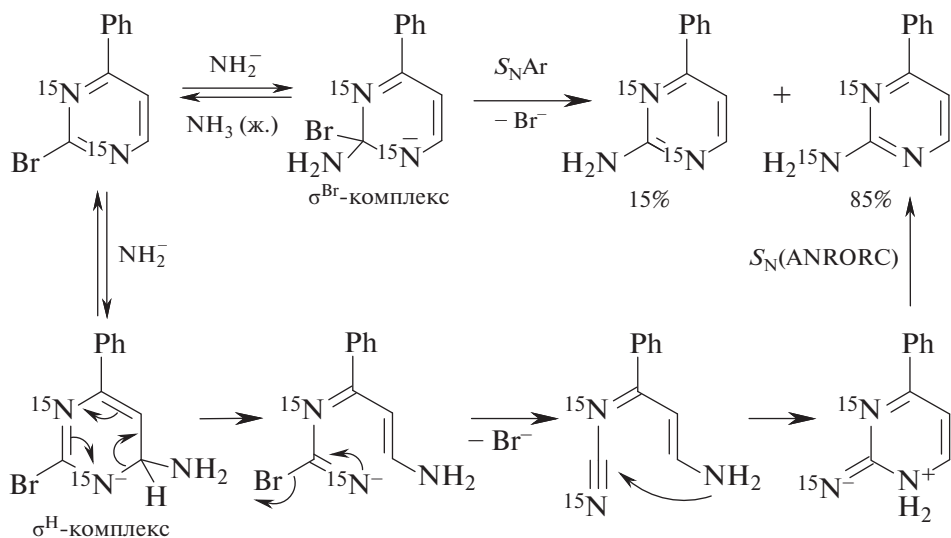
6.5.* ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О $S_N(\text{ANRORC})$ -МЕХАНИЗМЕ

Особый тип превращений, который в некотором приближении можно сопоставить с *теле*-замещением, представляют собой реакции нуклеофилов с галогензамещенными азинами — шестичленными гетероциклическими соединениями, содержащими один или несколько атомов азота в цикле (например, пиридин, пиримидин и т.д.). Эти процессы протекают с образованием σ^{H} -комплексов, образующихся в результате атаки нуклеофила по азиновому циклу, которые претерпевают дальнейшее раскрытие цикла с последующей рециклизацией, приводящей к образованию продукта нуклеофильного замещения¹.

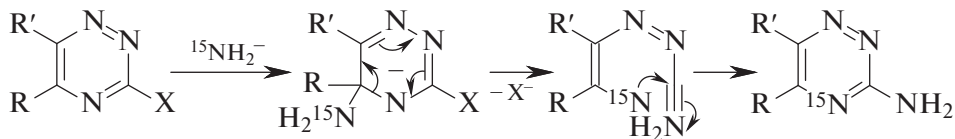
Классическим примером, изящно изученным Х. ван дер Пласом в 1970 г., является реакция 2-бром-4-фенилпиримидина с амидом калия в жидком аммиаке, приводящая к образованию 2-амино-4-фенилпиримидина. С одной стороны, реакция может протекать в результате атаки амид-иона по положению 2, которое занято галогеном и в некоторой степени защищено от атаки нуклеофилом, через образование σ^{Br} -комплекса по механизму присоединения–отщепления $S_{\text{N}}\text{Ar}$. С другой стороны, атака амид-иона проходит по положению 6

¹ M. Małkosza. Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes: A New Chapter of Aromatic Chemistry // Synthesis. — 2011. — P. 2341–2356.

с образованием σ^H -комплекса, цикл в котором далее раскрывается с элиминированием бромид-аниона и замыкается снова с образованием конечного 2-амино-4-фенилпиримидина. Как было показано в опытах с меченым изотопом ^{15}N 2-бром-4-фенилпиримидином, с выходом 15% образуется 2-амино-4-фенилпиримидин с сохранением меченых ^{15}N -атомов в цикле, образующийся в результате «классического» нуклеофильного замещения по $S_{\text{N}}\text{Ar}$ -механизму, и с выходом 85% — 2-амино-4-фенилпиримидин, содержащий ^{15}N в аминогруппе, образование которого происходит через раскрытие пиримидинового кольца. Такой механизм нуклеофильного замещения в ароматическом ядре называется $S_{\text{N}}(\text{ANRORC})$ (аббревиатура ANRORC образована от англ. **A**ddition of the **N**ucleophile, **R**ing **O**pening, and **R**ing **C**losure — присоединение нуклеофила, раскрытие кольца и замыкание кольца)¹.



Аналогично протекает взаимодействие с амидом калия в жидком аммиаке в случае 1,2,4-триазинов.



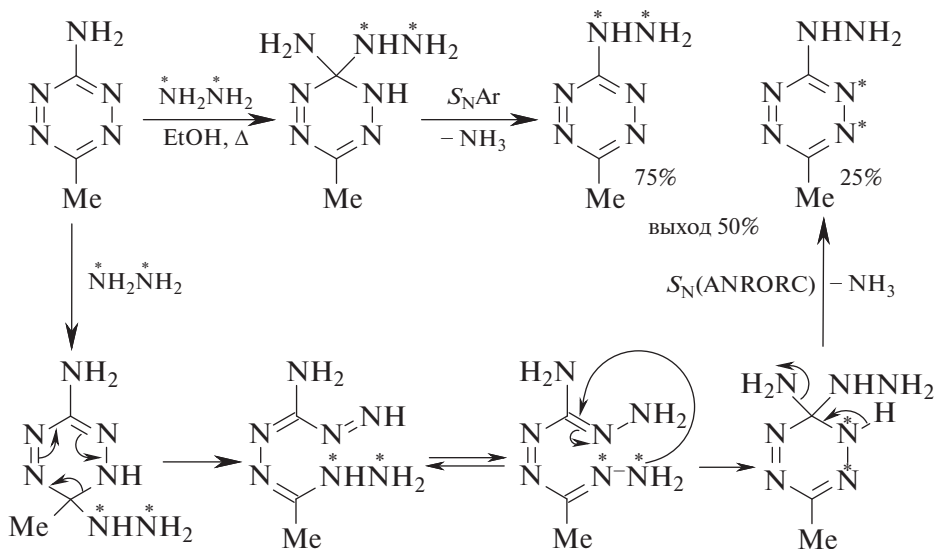
$\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ или Ph $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{SMe}, \text{SO}_2\text{Me}$

Следует подчеркнуть, что хотя результат этих реакций идентичен результату классического $S_{\text{N}}\text{Ar}$ -замещения галогена, но в случае $S_{\text{N}}(\text{ANRORC})$ -процесса замещение протекает у атома углерода коль-

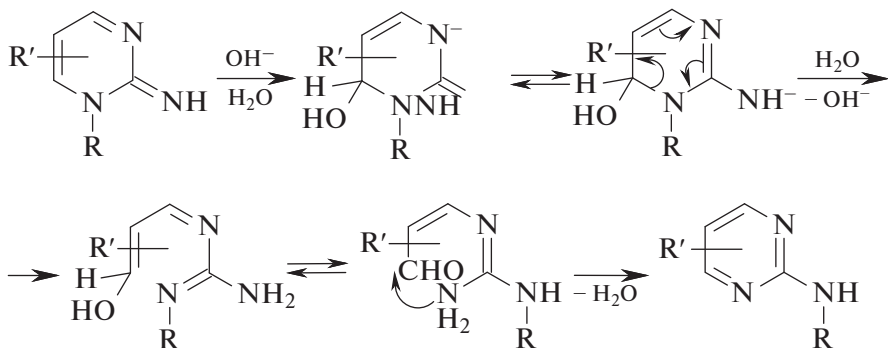
¹ H. C. van der Plas. The $S_{\text{N}}(\text{ANRORC})$ mechanism: a new mechanism for nucleophilic substitution // Acc. Chem. Res. — 1978. — V. 11. — P. 462–468.

ца, связанного с водородом; таким образом, вполне обосновано рассматривать реакции *кине*-, *теле*- и ANRORC-замещения как особые виды нуклеофильного замещение водорода $S_N\text{Ar}^{\text{H}}$.

3-Амино-6-метил-1,2,4,5-тетразин при кипячении с гидразином подвергается превращению в 3-гидразино-6-метил-1,2,4,5-тетразин с выходом 50%, причем опыты с меченым ^{15}N гидразином показали, что на 25% реакция протекает по $S_N(\text{ANRORC})$ -механизму и на 75% по классическому $S_N\text{Ar}$ -механизму с замещением аминогруппы.



По $S_N(\text{ANRORC})$ -механизму протекает перегруппировка Димрота — изомеризация 1-замещенных 1,2-дигидро-2-иминопиримидинов под действием водных растворов щелочей в 2-замещенные аминопиримидины (амидиновая перегруппировка).

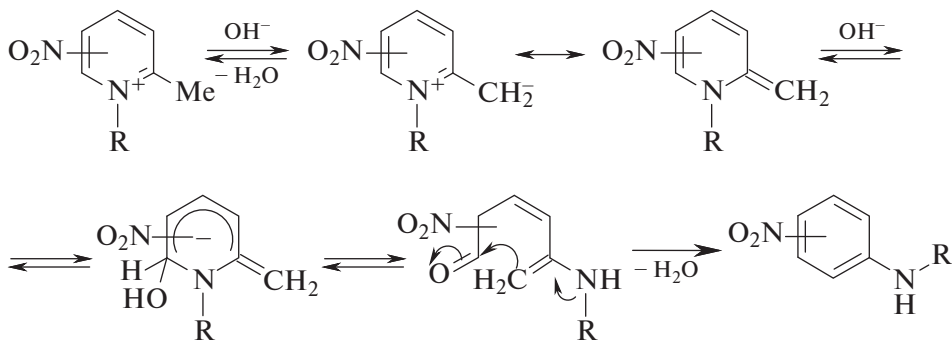


$\text{R} = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{CH}_2\text{COOEt}$

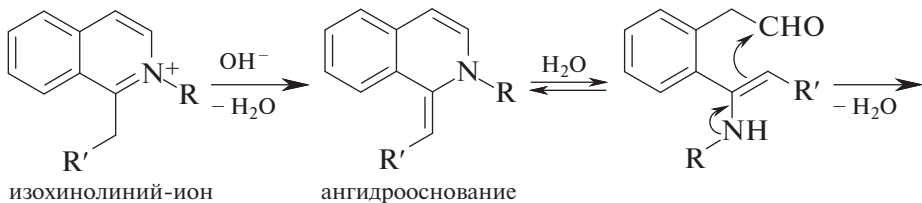
$\text{R}' = \text{Alk}, \text{Hal}, \text{NO}_2$ и т. д.

Электроноакцепторные заместители R и R' значительно ускоряют процесс, а проведение реакции в неводных средах осуществляется значительно медленнее.

Сходным образом происходит и перегруппировка Коста—Сагитуллина — рециклизация пиридинов и пиримидинов под действием оснований (а также конденсированных соединений, включающих эти ядра), содержащих в α -положении к гетероатому заместитель с подвижным атомом водорода. Превращение происходит по механизму S_N (ANRORC) с раскрытием азотистого гетероцикла по связи C—N и его последующим замыканием с образованием связи C—C и нового ароматического или гетероароматического кольца. В результате перегруппировки эндоциклический N-атом исходного гетероароматического кольца становится частью экзоциклического заместителя. Перегруппировка протекает значительно легче при наличии в цикле кватернизованного атома азота и электроноакцепторных заместителей, например NO_2 -группы.

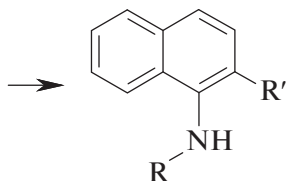


R = Alk, Ar

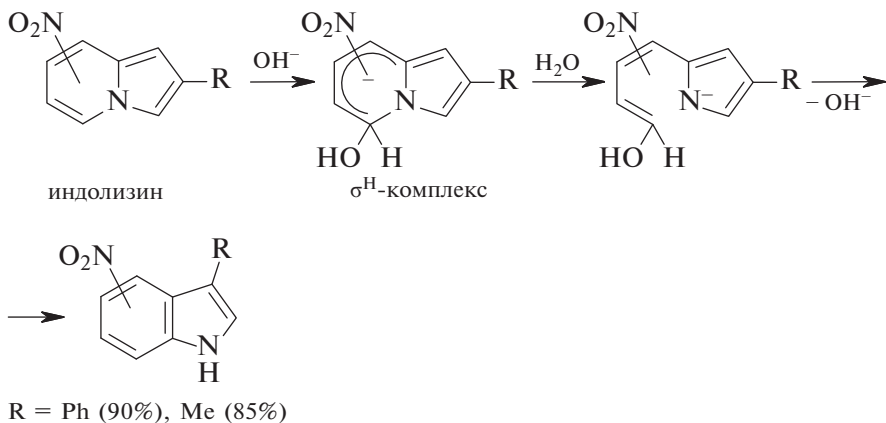


изохинолиний-ион

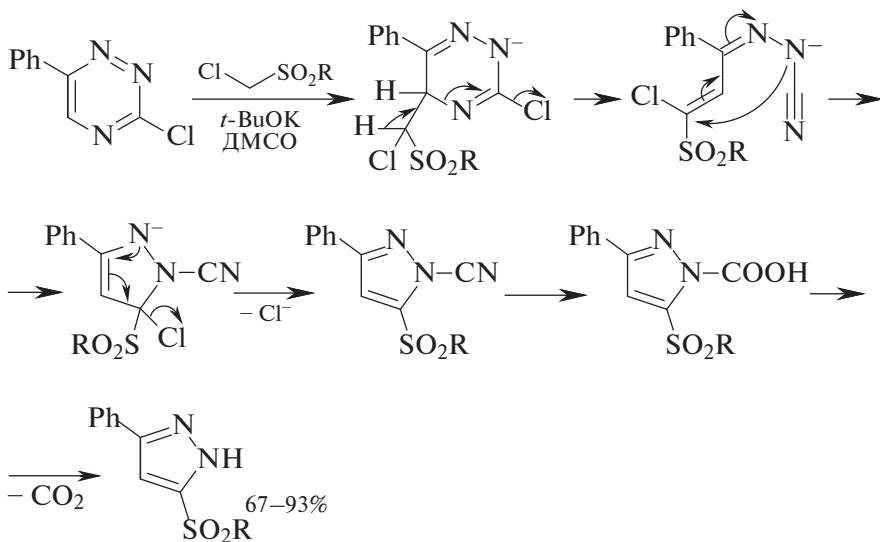
ангидрооснование



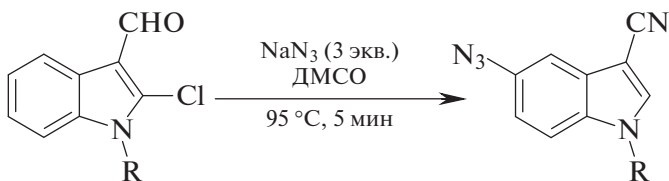
R = Alk, Ar; R' = H, Alk, NO_2 , CN



S_N (ANRORC)-Механизм носит довольно общий характер для азот-содержащих гетероциклических соединений: он является инструментом не только для введения заместителей в азиновое кольцо, но и для ряда трансформаций гетероциклических систем.

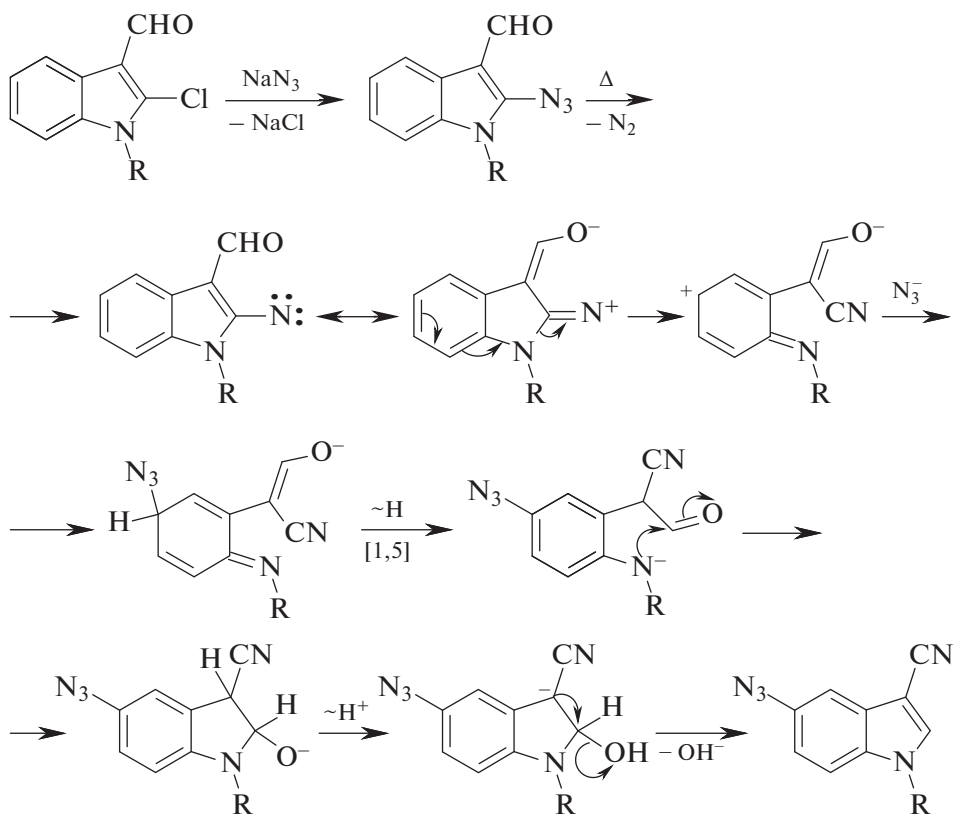


$\text{R} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, t\text{-Bu}, \text{Me}_2\text{N}, (\text{CH}_2)_4\text{N}$



$\text{R} = \text{Me} (41\%), \text{Ph} (34\%)$

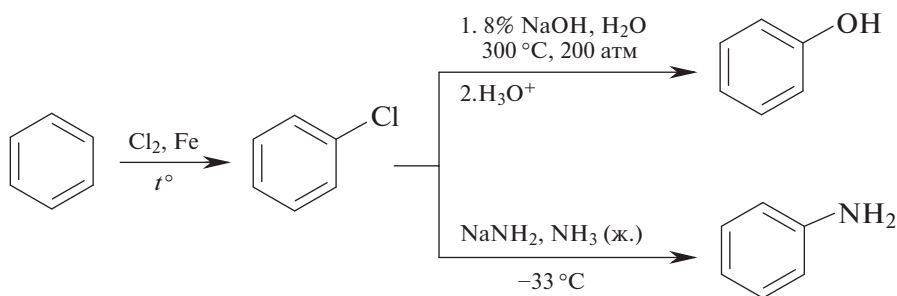
Механизм:



Глава 7. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В НЕАКТИВИРОВАННЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ СУБСТРАТАХ. МЕХАНИЗМ ОТЩЕПЛЕНИЯ–ПРИСОЕДИНЕНИЯ

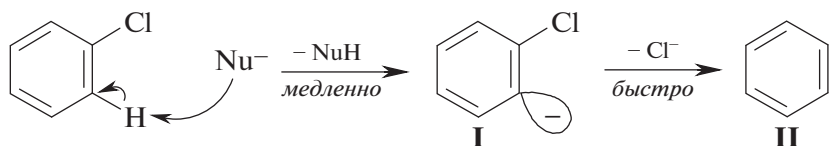
7.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ОТЩЕПЛЕНИЯ–ПРИСОЕДИНЕНИЯ

В качестве простых и широко известных примеров реакций нуклеофильного замещения в неактивированных ароматических субстратах можно рассматривать получение фенола и анилина из хлорбензола.

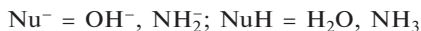
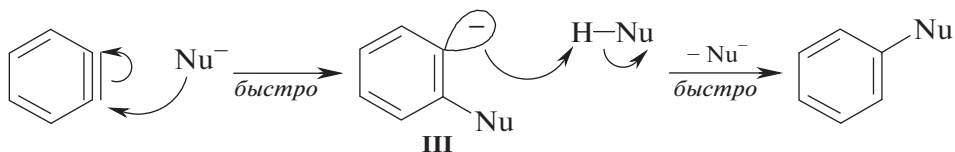


Первый процесс представляет старый промышленный метод получения фенола фирмой Dow Chemical, предложенный в 1928 г. («Дау-процесс»). В данном случае замещение атома хлора на гидроксильную группу осуществляется в жестких условиях (высокая температура, высокое давление). Во втором процессе, приводящем к получению анилина, замещение атома хлора на аминогруппу осуществляется в мягких условиях (жидкий аммиак, т. кип. = $-33,35^\circ\text{C}$). Оба представленных процесса осуществляются по единому двухстадийному механизму отщепления–присоединения (ариновому механизму).

Стадия 1 (отщепление).



Стадия 2 (присоединение).



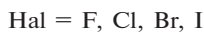
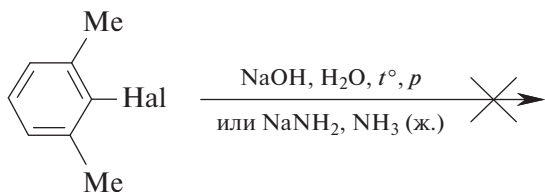
Такую ощутимую разницу в условиях проведения обоих процессов можно объяснить существенно большей основностью и нуклеофильностью амид-аниона в жидком аммиаке по сравнению с гидратированным гидроксид-анионом. На первой (медленной) стадии нуклеофил выступает в роли сильного основания и отщепляет протон из α -положения бензольного кольца, что приводит к образованию карбаниона I. Далее карбанион I быстро теряет хлорид-анион с образованием дегидробензола II (арина), являющегося интермедиатом данного процесса.

На второй (быстрой) стадии дегидробензол II (арин) присоединяет нуклеофил по тройной связи с образованием карбаниона III, который далее стабилизируется, отщепляя протон от молекулы растворителя (вода или жидкий аммиак), что приводит к образованию конкретного целевого продукта — фенола или анилина.

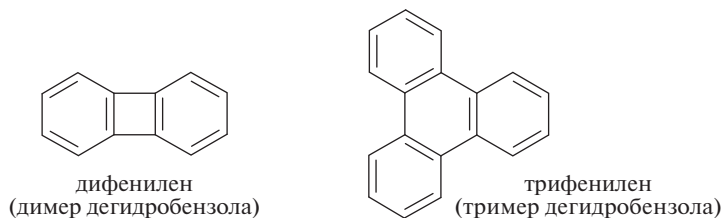
Необходимые условия для реализации ароматического нуклеофильного замещения по механизму отщепления—присоединения (ариновому механизму) следующие:

- 1) наличие хотя бы одного атома водорода в *орто*-положении к уходящей группе в бензольном кольце;
- 2) отсутствие в *орто*- и *пара*-положениях к уходящей группе в бензольном кольце активирующих заместителей с сильными $-M$ - и $-I$ -эффектами;
- 3) действующий нуклеофил должен одновременно являться и сильным основанием, и сильным нуклеофилом.

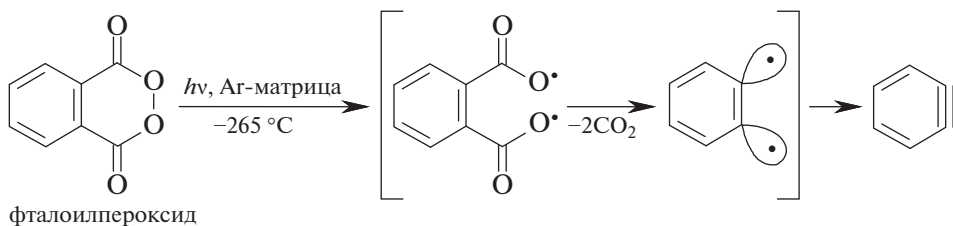
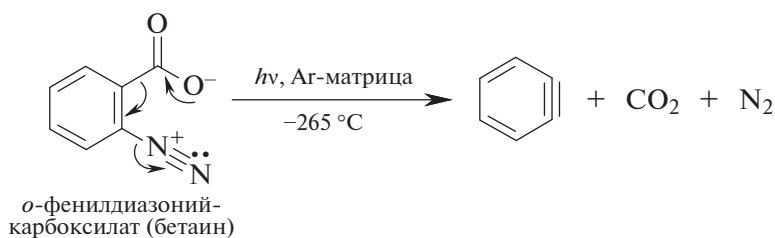
Важными фактами, свидетельствующими в пользу представленного выше механизма отщепления—присоединения, являются: доказательство образования дегидробензола и отсутствие нуклеофильного замещения в случае ароматических субстратов, в которых нет α -водородных атомов, поскольку нет возможности образования аринового интермедиата в результате реакции β -элиминирования.



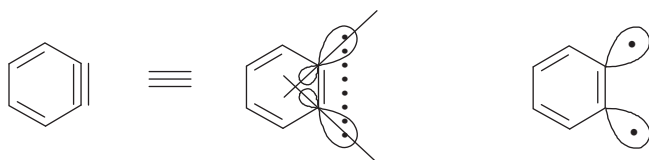
Поскольку первая стадия механизма отщепления—присоединения медленная, а вторая — очень быстрая, то зафиксировать образование дегидробензола в реакционной смеси обычными физико-химическими методами невозможно. Кроме того, образующийся дегидробензол быстро димеризуется и тримеризуется.



Известно множество методов генерирования дегидробензола *in situ* (в реакционной среде) с его последующей химической фиксацией. Как индивидуальное соединение дегидробензол может быть стабилизирован на короткое время в твердой аргонной матрице при $-265\text{ }^\circ\text{C}$ ¹.



Графически дегидробензол изображают в форме циклогексadiensина.

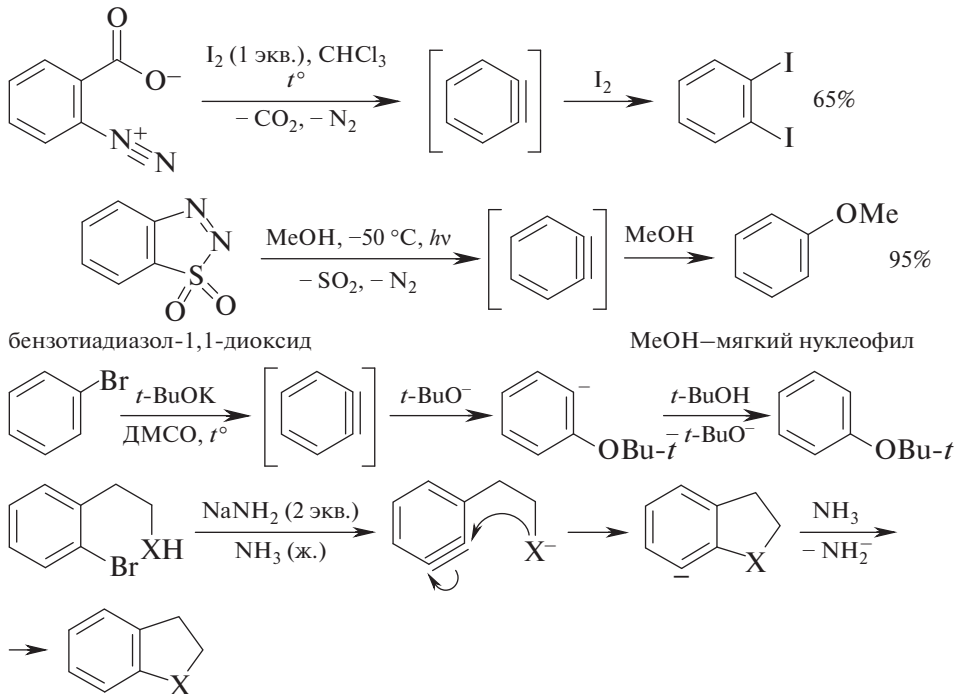


Дополнительная π -связь образуется за счет слабого бокового перекрытия пространственно удаленных sp^2 -гибридизованных орбиталей,

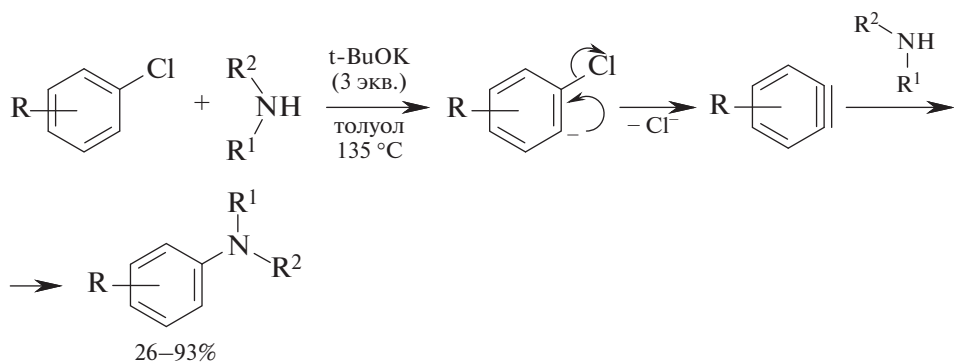
¹ O. L. Chapman, K. Mattes, C. L. McIntosh, J. Pacansky, G. V. Calder, G. Orr. Photochemical transformations. LII. Benzyne // J. Am. Chem. Soc. — 1973. — V. 95. — I. 18. — P. 6134—6135.

оси которых лежат в плоскости бензольного кольца. Как показывают расчеты, такая π -связь приблизительно вдвое слабее обычной π -связи, образованной перекрыванием параллельно ориентированных p -орбиталей двух соседних атомов углерода. Несмотря на то что «формальная» $C\equiv C$ -связь в дегидробензоле существенно слабее тройной связи в алкинах, дегидробензол лучше описывается как напряженный алкин, а не как бирадикал. Экспериментально найденная длина связи $C\equiv C$ в дегидробензоле равна $1,24 \text{ \AA}$, что более похоже на тройную связь в алкинах ($1,203 \text{ \AA}$), чем на двойную связь в алкенах ($1,330 \text{ \AA}$).

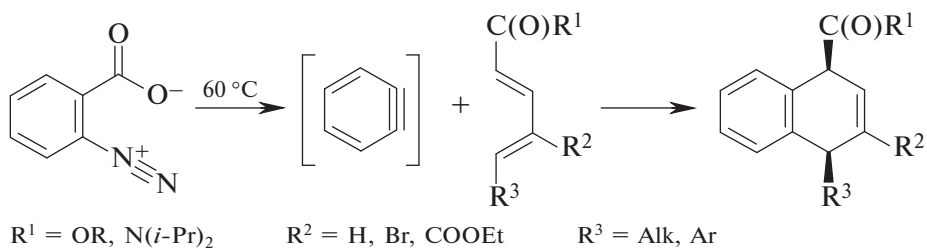
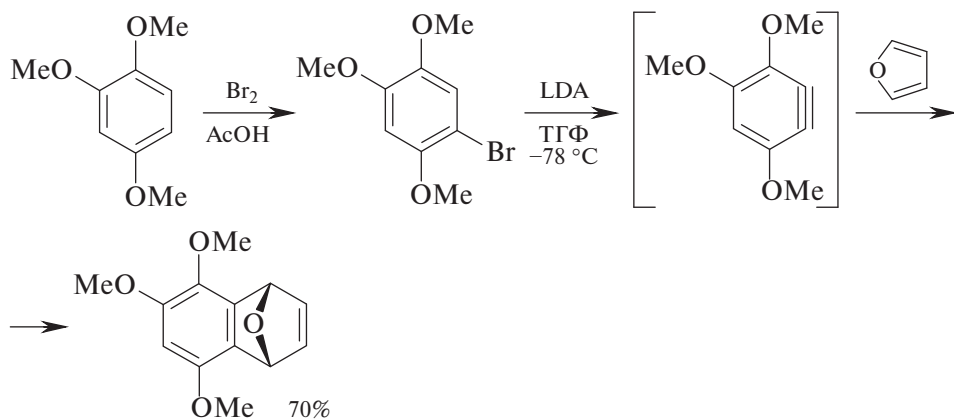
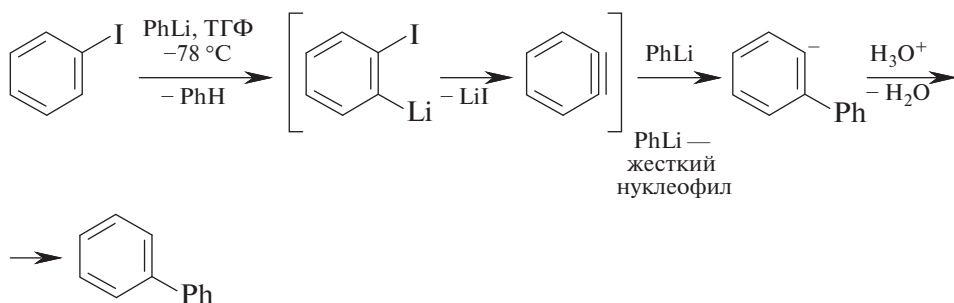
Таким образом, дегидробензол и его замещенные аналоги — арины — это электронейтральные сильно напряженные промежуточные соединения со слабой тройной связью, генерируемые *in situ* в условиях реализации механизма отщепления—присоединения с участием ароматических субстратов. В силу особенностей своего строения арины могут реагировать как с электрофильными реагентами (например, с иодом), так и с широким спектром нуклеофилов разной химической природы (от очень мягких до очень жестких). Из-за высокого напряжения, создаваемого тройной $C\equiv C$ -связью, арины имеют низколежащие НСМО, способствующие их участию в перициклических реакциях: например, в диеновом синтезе в качестве активных диенофилов и в реакциях $[2+2]$ -циклоприсоединения с нуклеофильными алкенами (содержат заместители с $+M$ -эффектом).

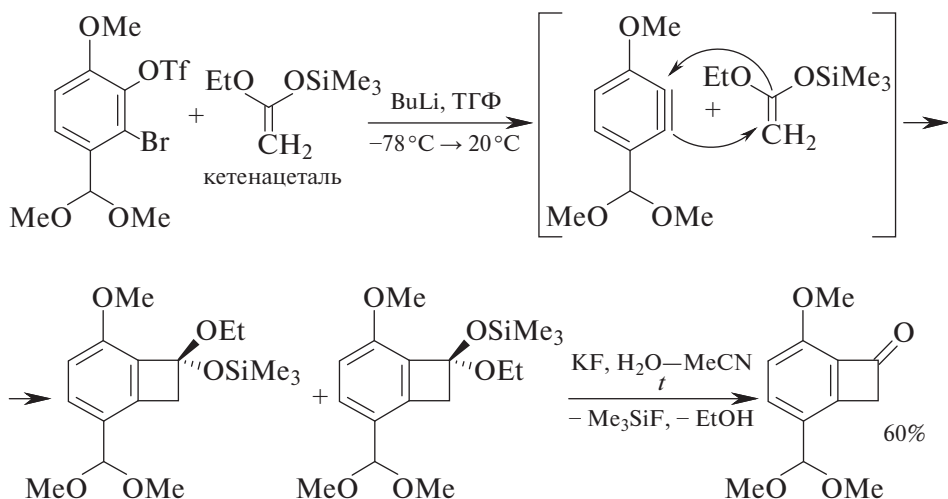


X = O, S, N—R (R = Alk, Ar)

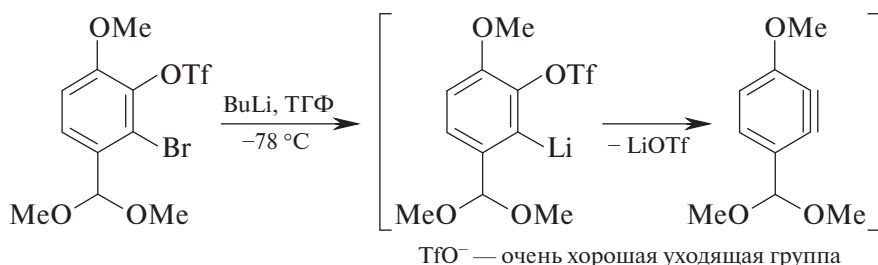


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk, Et, } i\text{-Pr, Ph}$

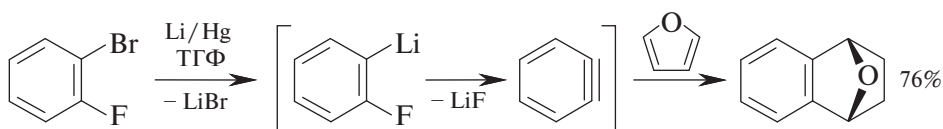


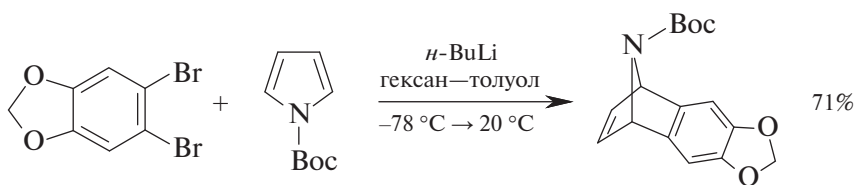


В последнем случае арин образуется по следующей схеме:



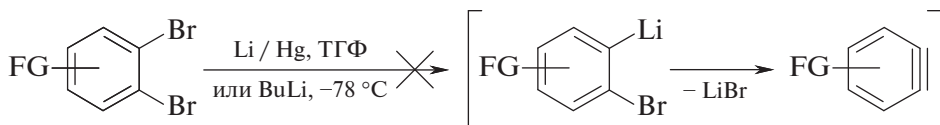
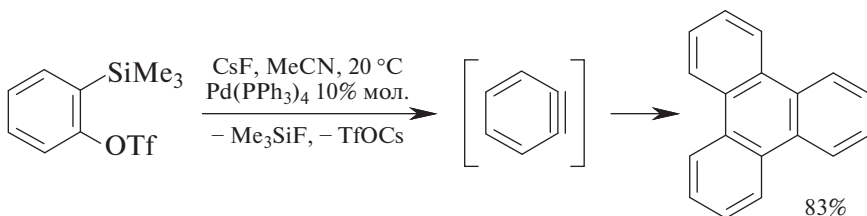
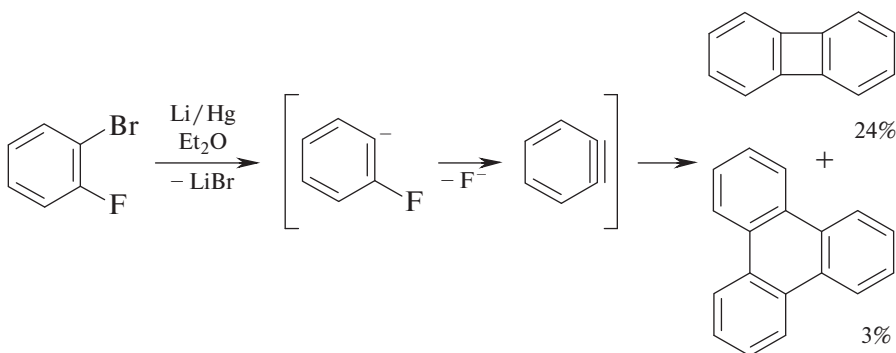
Большинство известных методов генерирования аринов — это реакции элиминирования, в которых предшественники аринов теряют одну или несколько уходящих групп. Поскольку объектами исследования в современной органической химии являются, как правило, моно- и полифункциональные соединения, то условия генерирования аринов должны быть максимально «толерантными» к имеющимся в их молекулах функциональным группам. Например, один из самых простых методов генерирования дегидробензола — это галоген-литиевый обмен в *орто*-дигалогенбензолах с последующим отщеплением галогенид-аниона.





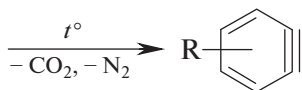
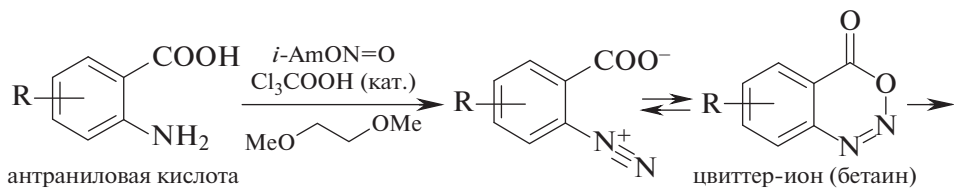
Однако данный метод нельзя использовать для генерирования аринов, содержащих функциональные группы, такие как COOR, CH=O, C(O)R, CN и др. Во-первых, амальгама лития является сильным восстановителем по отношению к перечисленным функциональным группам, а во-вторых, эти функциональные группы будут реагировать с любыми карбанионами, присутствующими в реакционной среде, включая литированный предшественник целевого арина.

При отсутствии в реакционной смеси нуклеофилов образующийся *in situ* дегидробензол димеризуется или тримеризуется с образованием дифенилена или трифенилена.



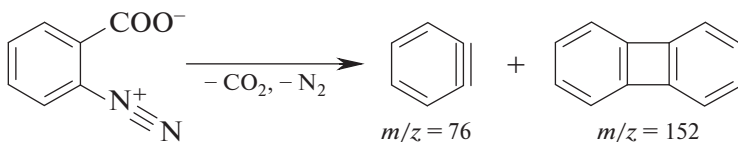
К числу негативных факторов при генерировании аринов следует также отнести высокую основность реакционной среды и наличие в ней посторонних нуклеофилов. Один из известных старых методов генерирования дегидробензола и его замещенных аналогов — это реакция diazotирования антраниловой (*o*-аминобензойной кислоты),

осуществляемая в среде органического растворителя алкилнитритами (алкильными эфирами азотистой кислоты), что исключает присутствие в реакционной среде таких нуклеофилов, как вода и галогенид-анионы.

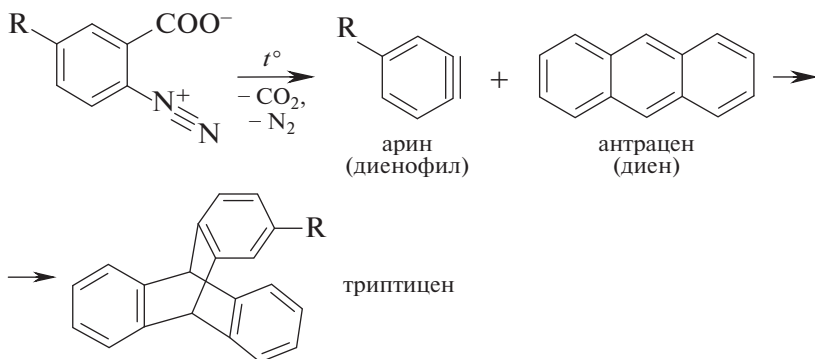


R = Alk, Hal, CHO, COOMe

В масс-спектре незамещенного цвиттер-иона (R = H) наблюдаются следующие интенсивные пики:



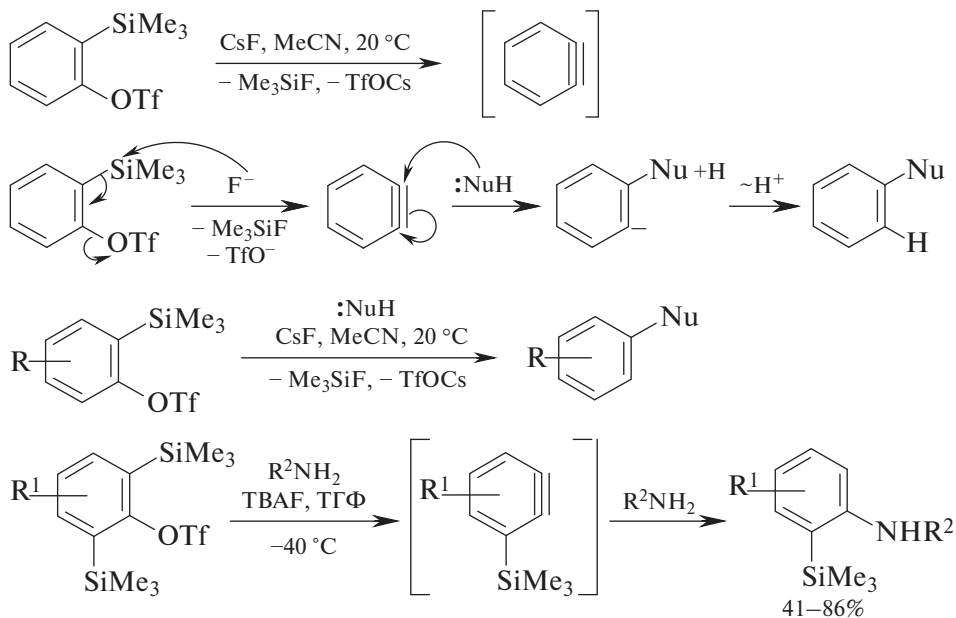
Время жизни молекулы дегидробензола в масс-спектрометре (в газовой фазе) составляет ~ 20 нс. Разложение цвиттер-иона в присутствии антрацена (диеновая ловушка) приводит к образованию триптицена в результате реакции Дильса—Альдера.



R = H (59%), Me (50%), Br (75%)

Прогресс в химии аринов, наблюдаемый в последние годы, связан с введением в синтетическую практику *o*-(триметилсилил)фенилтрифлатов в качестве предшественников дегидробензола и замещенных аринов. В этом случае генерирование аринов осуществляется в мягких условиях обработкой соответствующих *o*-(триметилсилил)

фенилтрифлатов фторидом цезия или фторидом тетрабутиламмония (ТБАФ) в органическом растворителе.

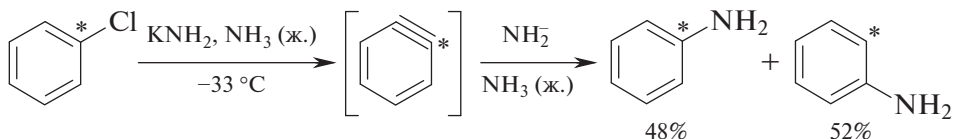


$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{F}, \text{Ph}, \text{OMe}; \quad \text{R}^2 = \text{Alk}, \text{Bn}, \text{аллил}$

7.2. ДОКАЗАТЕЛЬСТВО УЧАСТИЯ ДЕГИДРОБЕНЗОЛА И ЗАМЕЩЕННЫХ АРИНОВ В КАЧЕСТВЕ ИНТЕРМЕДИАТА В АРОМАТИЧЕСКОМ НУКЛЕОФИЛЬНОМ ЗАМЕЩЕНИИ

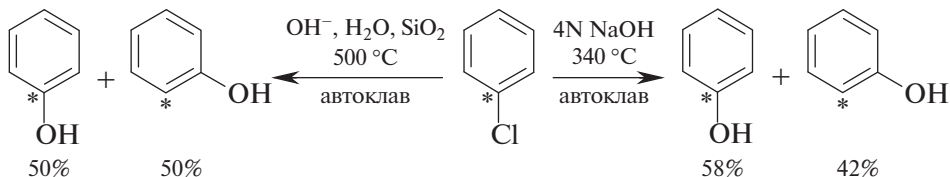
Интермедиат реакции — это соединение или частица, образующаяся на пути превращения исходных реагентов в продукты реакции. В качестве интермедиатов могут выступать ионы (катионы и анионы), карбены, арины, радикалы и другие частицы. Если время жизни интермедиата невелико, то его можно зафиксировать физико-химическими методами или с помощью химических «ловушек»-соединений, образующих с интермедиатом устойчивые соединения. В некоторых случаях устойчивые интермедиаты можно выделить из реакционной смеси. Примерами таких интермедиатов являются устойчивые σ -комплексы, образующиеся в ходе реакций электрофильного и активированного нуклеофильного замещения в ароматическом ряду. Понятия *интермедиат* и *промежуточное соединение* не всегда совпадают: не всякое наблюдаемое или выделенное промежуточное соединение является интермедиатом. Необходимы дополнительные доказательства, что конечные продукты образуются с участием именно этого промежуточного соединения, а не по иному пути.

Бесспорный факт образования дегидробензола и замещенных аринов не может служить убедительным доказательством того, что они являются интермедиатами в нуклеофильном ароматическом замещении. Утвердительный ответ на этот вопрос следует из подробного анализа региоселективности реакций несимметричных аринов с нуклеофилами различной природы. В 1953 г. Дж. Робертс осуществил изящный эксперимент с участием 1-¹⁴C-хлорбензола, доказывающий возможность образования меченого дегидробензола и его участие в процессе ароматического нуклеофильного замещения в качестве интермедиата¹.



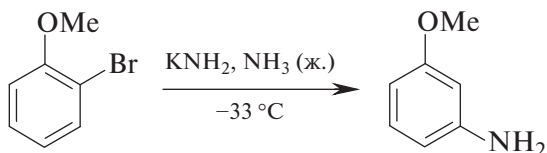
Конечный продукт данного превращения представляет собой смесь 1-¹⁴C- и 2-¹⁴C-анилинов в соотношении, близком к эквимолярному (~1 : 1).

Позднее аналогичный результат был получен в случае щелочного гидролиза 1-¹⁴C-хлорбензола, также протекающего через стадию образования несимметричного 1-¹⁴C-меченого дегидробензола.



Такое распределение изотопной метки во всех представленных выше реакциях является следствием участия несимметричного меченого дегидробензола в качестве интермедиата.

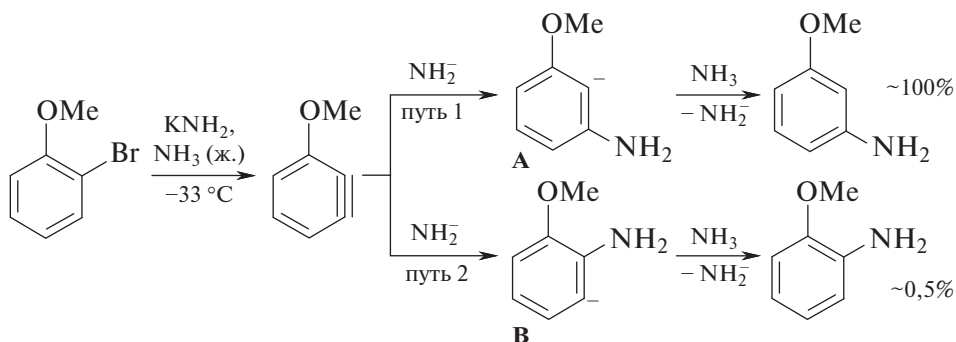
Другим экспериментом, однозначно подтверждающим роль несимметричного арина в качестве интермедиата, является результат взаимодействия *o*-броманизола с амидом калия в жидком аммиаке.



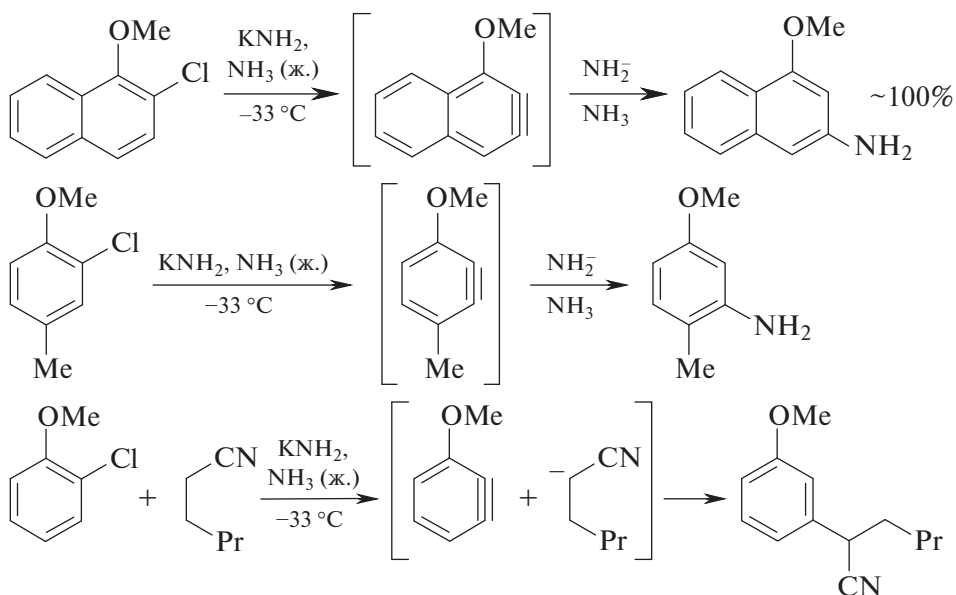
Наблюдаемую в данном примере региоселективность нуклеофильного замещения атома брома на аминогруппу можно легко объяснить в рамках аринового механизма с участием несимметричного арина в качестве интермедиата и практически невозможно объяснить в рам-

¹ Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия : в 4 ч. Ч. 2. — М.: Лаборатория знаний, 2023. — С. 569–584.

ках других известных механизмов нуклеофильного замещения в ароматическом ряду.

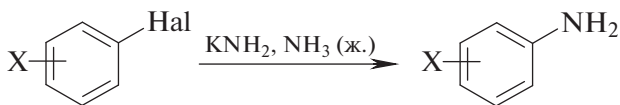


Пути 1, приводящий к образованию *m*-анизида, является более предпочтительным по двум причинам: электронным и пространственным. Карбанион **A**, лежащий на пути 1, стабильнее карбаниона **B**, лежащего на пути 2, поскольку карбанион **A** более эффективно стабилизируется $-I$ -эффектом метокси-группы. Пространственные препятствия, создаваемые метокси-группой, также способствуют атаке амид-ионом более удаленного (по отношению к ней) атома углерода тройной связи арина (*meta*-положение). Аналогичный подход можно использовать для объяснения региоселективности приведенных ниже реакций, протекающих по механизму отщепления—присоединения.



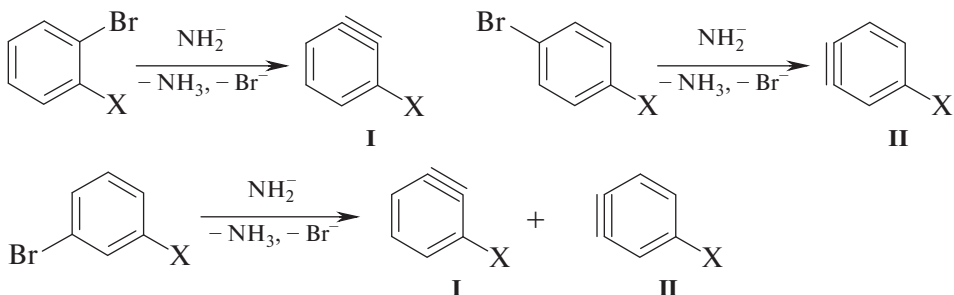
В качестве модельной реакции для оценки влияния электронной природы заместителей на региоселективность ароматического нуклео-

фильного замещения по механизму отщепления—присоединения можно использовать взаимодействие изомерных монозамещенных галогенбензолов (хлор- или бромбензолов) с амидом калия в жидком аммиаке.

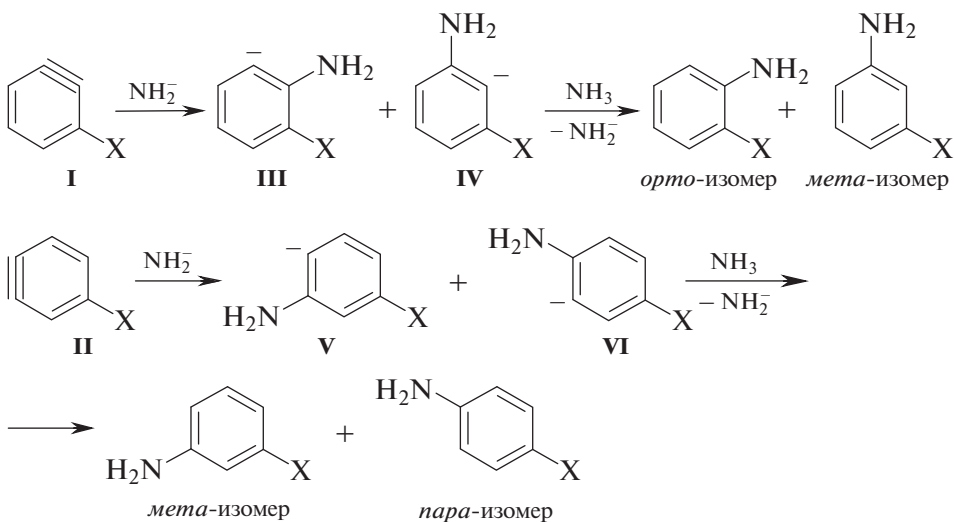


Hal = Cl, Br

В случае *орто*- и *пара*-изомерных монозамещенных бромбензолов в указанных выше условиях возможно образование только одного несимметричного арина (**I** или **II**), а в случае *мета*-изомера — двух изомерных аринов (**I** и **II**).



В свою очередь каждый из несимметричных аринов **I** и **II** при атаке нуклеофилом — амид-ионом — может давать два карбаниона (карбанионы **III** и **IV** или карбанионы **V** и **VI**), которые после отщепления протона от молекулы аммиака превращаются в соответствующие изомерные монозамещенные анилины.

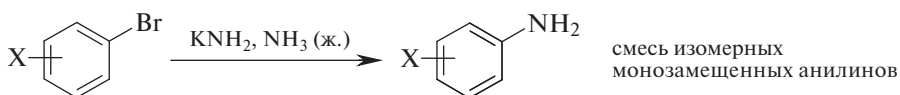


Соответственно, из смеси несимметричных аринов **I** и **II** (образуется из *мета*-изомера монозамещенного бромбензола при действии амида калия в жидком аммиаке) при атаке амид-ионом получатся четыре карбаниона **III–VI**, которые в конечном счете приведут к образованию смеси всех трех изомерных монозамещенных анилинов, что не имеет препаративного значения в органическом синтезе.

Основным фактором, определяющим региоселективность данной модельной реакции и других реакций нуклеофильного ароматического замещения, протекающих по механизму отщепления—присоединения, является электронная природа заместителя X. При этом речь идет только о $-I$ - и $+I$ -эффектах заместителя X, поскольку $-M$ - и $+M$ -эффекты в данном случае не могут быть реализованы: во-первых, ароматическое кольцо несет отрицательный заряд, а во-вторых, заполненная sp^2 -орбиталь в ароматическом карбанионе ортогональна π -системе кольца, что исключает их сопряжение с участием заместителя X.

Процентный состав смеси монозамещенных анилинов, образующихся в результате реакции *орто*- и *пара*-замещенных бромбензолов с амидом калия в жидком аммиаке, представлен в табл. 20.

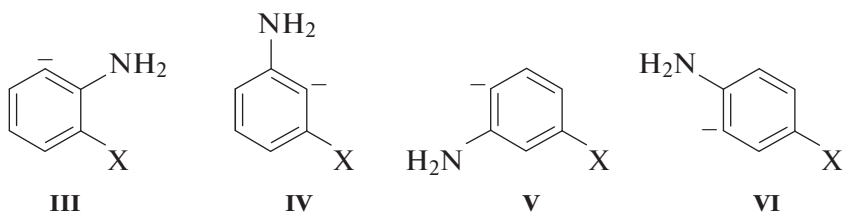
Таблица 20. Соотношение продуктов реакции *орто*- и *пара*-изомерных монозамещенных бромбензолов с амидом калия в жидком аммиаке (механизм — отщепление—присоединение)*



X	Субстрат			
	<i>орто</i> , %	<i>мета</i> , %	<i>мета</i> , %	<i>пара</i> , %
F	1	99	20–25	75–80
OCH ₃	0–5	95–100	45–50	50–55
CH ₃	55	45	60	40
O ⁻	85–90	10–15	100	0
CN	10–15	85–90	0–5	95–100

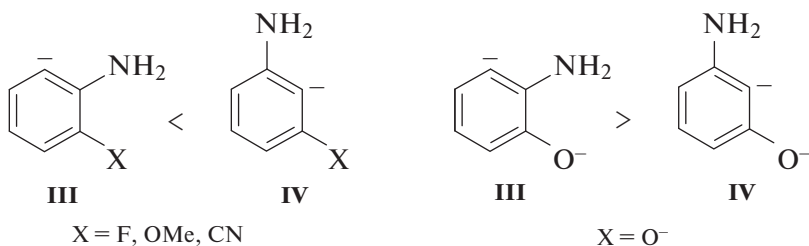
* Данные табл. 20 заимствованы из книги Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия : в 4 ч. Ч. 2. — М.: Лаборатория знаний, 2023. — С. 582

Теоретически амид-анион может атаковать любой из двух атомов тройной связи $C\equiv C$ в молекуле генерируемого *in situ* несимметричного арена, что должно приводить к двум разным по устойчивости карбанионам. В случае *орто*-субстрата — это карбанионы **III** и **IV**, а в случае *пара*-субстрата — карбанионы **V** и **VI**.



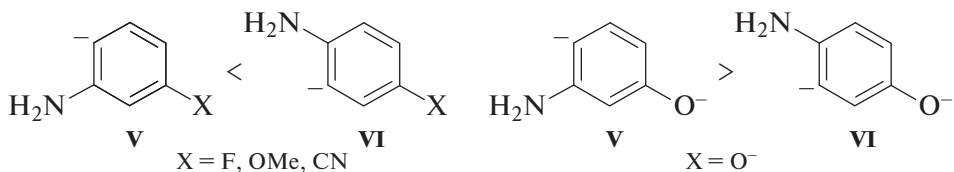
В действительности реакция протекает по пути образования более устойчивых (энергетически более выгодных) промежуточных карбанионов, что в конечном итоге и определяет региоселективность нуклеофильного ароматического замещения по механизму отщепления—присоединения.

Стоит сказать несколько слов об устойчивости карбанионов **III–VI** в зависимости от заместителя X. Если говорить о карбанионах **III** и **IV**, образующихся из *орто*-замещенных бромбензолов, то в случае $X = F, CN, OMe$ карбанион **IV** существенно стабильнее, чем карбанион **III** за счет $-I$ -эффекта заместителя X (акцепторное влияние заместителя быстро «затухает» при движении вдоль углеродной цепи). Если $X = O^-$, то наблюдается обратная картина, поскольку O^- обладает сильным $+I$ -эффектом (атом кислорода в этом состоянии имеет полный октет электронов). Кроме того, в карбанионе **III** отрицательно заряженные атомы углерода и кислорода оказываются пространственно удалены друг от друга.

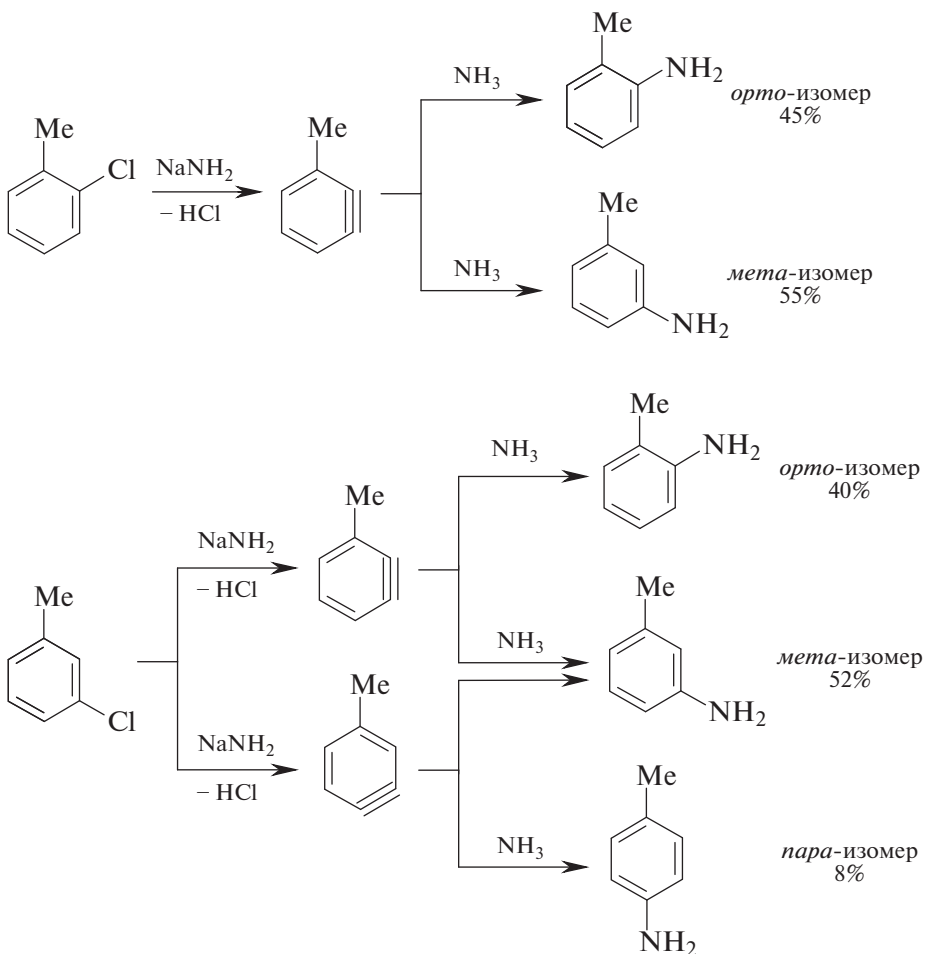


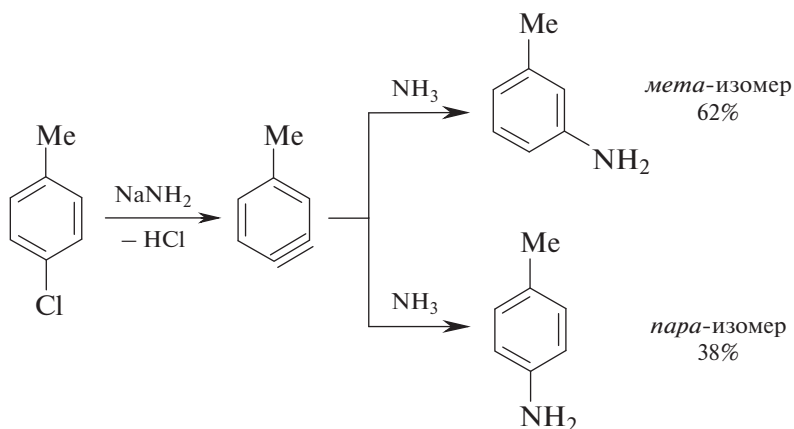
В случае *пара*-замещенных броманилинов карбанионы **V** и **VI** стабилизируются $-I$ -эффектом электроноакцепторной группы X, как и в случае карбанионов **III** и **IV**, хотя и в значительно меньшей степени, поэтому для $X = F, OMe, CN$ более стабилен карбанион **VI**. Электронодонорная O^- -группа ($+I$ -эффект) оказывает противополож-

ное влияние: для $X = O^-$ карбанион **V** оказывается более устойчивым, чем карбанион **VI**.

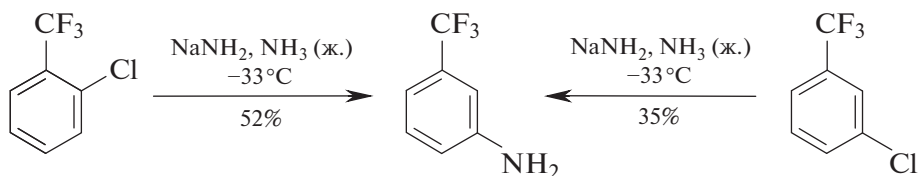


Метильная группа обладает слабым $+I$ -эффектом, который очень слабо сказывается на устойчивости карбанионов **III–VI**. Например, для всех трех изомерных хлортолуолов преимущественно образуется *мета*-толуидин.

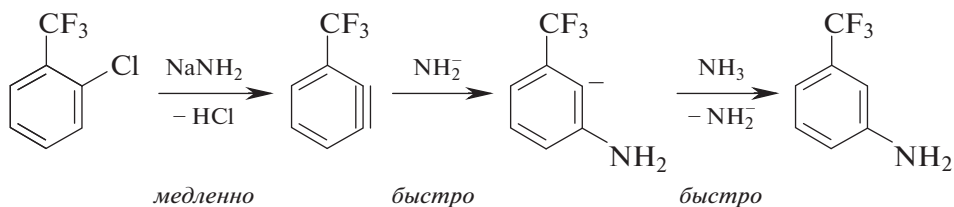


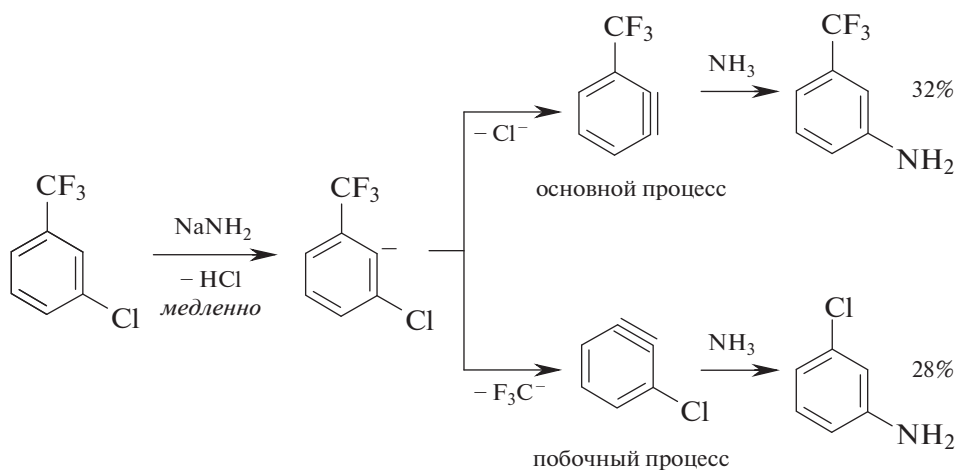


Сведения, представленные в табл. 20, не следует рассматривать в качестве обоснования для использования данной модельной реакции в качестве удобного метода получения монозамещенных производных анилина. Эти сведения демонстрируют роль структурных факторов в ариновом механизме ароматического нуклеофильного замещения, позволяющую оценить региоселективность данного процесса.

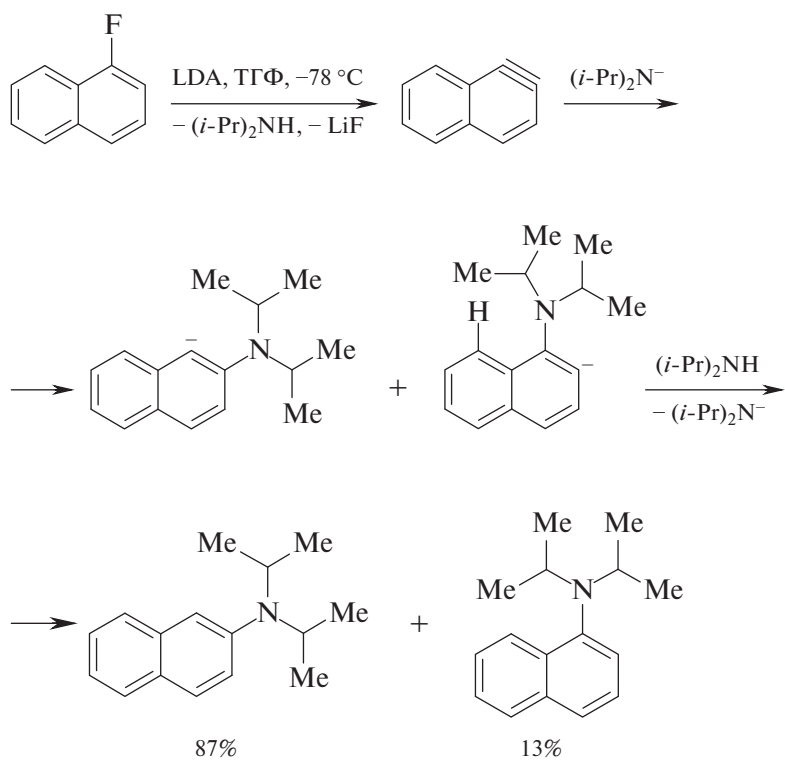


Это ясно прослеживается на приведенном примере получения *meta*-трифторметиланилина из изомерных *ortho*- и *meta*-хлорпроизводных. В обоих случаях генерируется один и тот же арин, из которого образуется *meta*-замещенный анилин (CF_3 -группа обладает сильным $-I$ -эффетом).

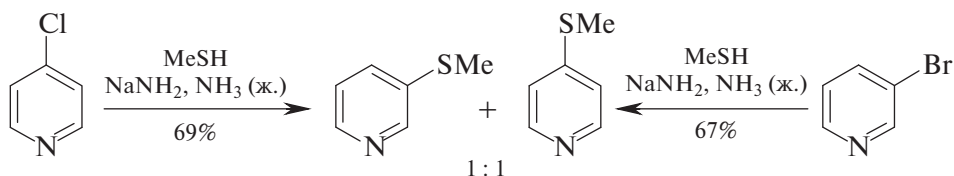
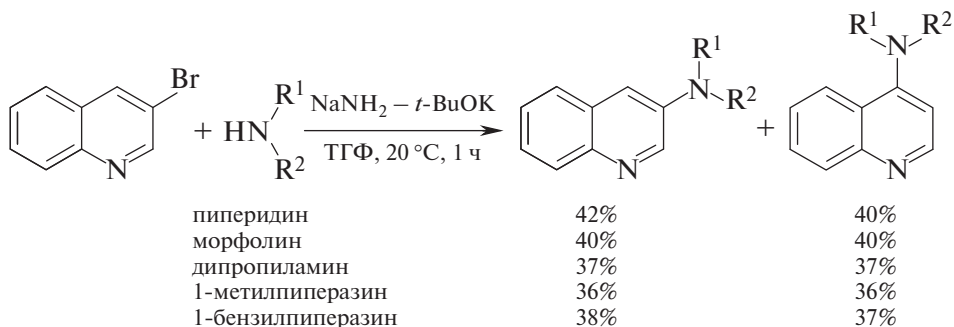
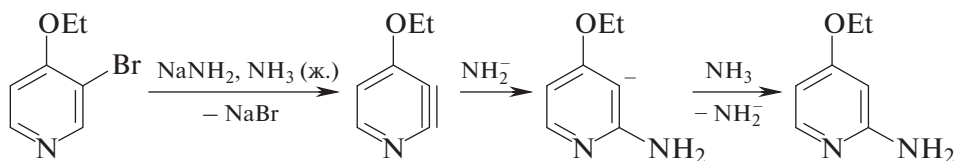
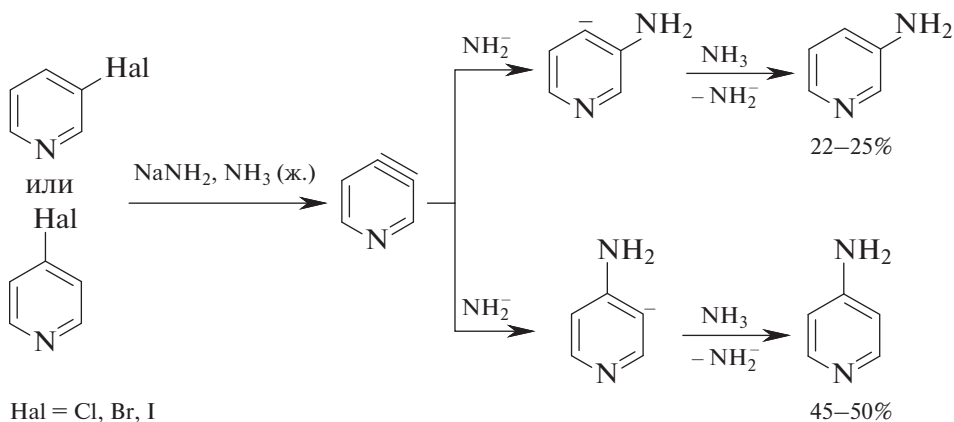


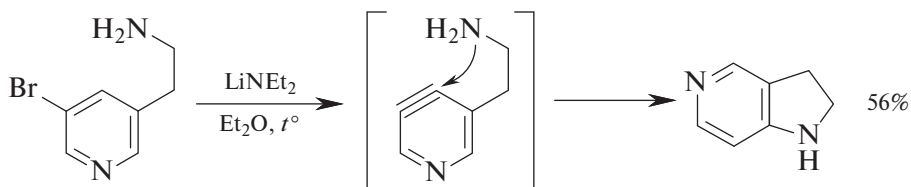


Отметим, что пространственные эффекты могут играть определяющую роль в ариновом механизме в случае объемных нуклеофилов.

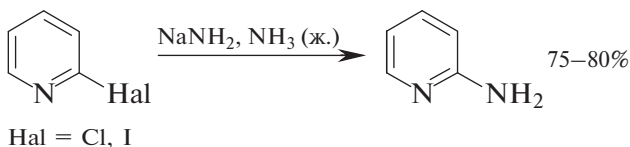


В заключение стоит отметить, что механизм отщепления—присоединения также широко распространен в химии гетероциклических соединений, в частности для пиридиновых и хинолиновых ароматических систем.

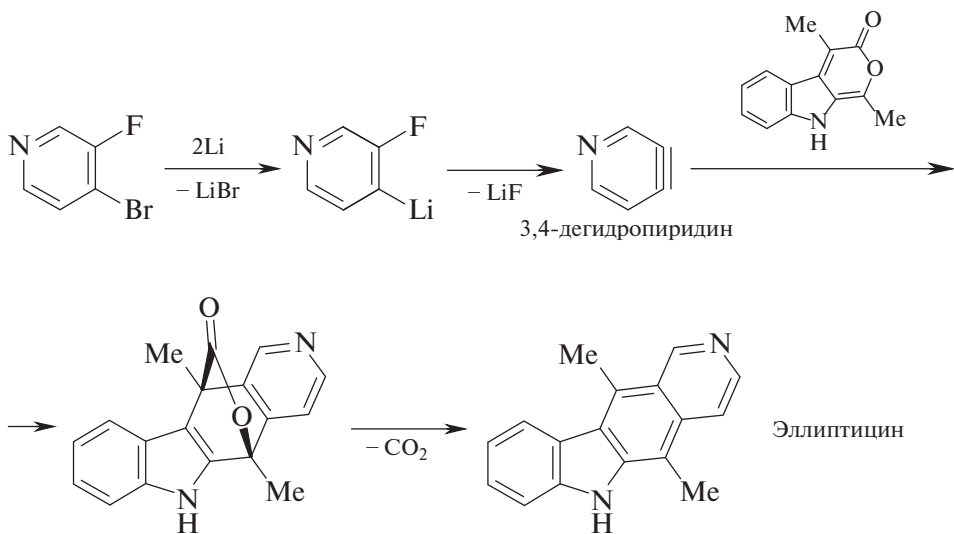




Интересно отметить, что реакция 2-галогензамещенных пиридинов с амидом натрия в жидком аммиаке приводит к образованию исключительно 2-аминопиридина, но в этом случае нуклеофильное замещение атома галогена протекает по S_NAr -механизму.



3,4-Дегидропиридин является ключевым структурным фрагментом в синтезе алкалоида *эллиптицина* с помощью реакции Дильса—Альдера.

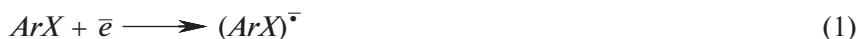


Глава 8. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В НЕАКТИВИРОВАННЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ СУБСТРАТАХ. МЕХАНИЗМ $S_{RN}1$ С УЧАСТИЕМ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

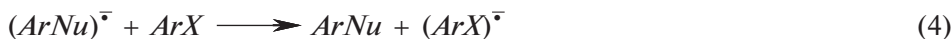
В 1970 г. Дж. Баннет на основании своих исследований по одноэлектронному восстановлению неактивированных арилгалогенидов предложил новый вариант ароматического нуклеофильного замещения¹. В основе метода Дж. Баннета лежит предложенный им метод активации арилгалогенидов путем их одноэлектронного восстановления с последующим отщеплением галогенид-иона в качестве уходящей группы. В качестве одноэлектронного восстановителя (инициатора радикальной реакции) можно использовать так называемый «*сольватированный электрон*» (раствор металлического натрия или калия в жидком аммиаке), а также электрон с катода при электрохимической активации процесса. В роли одноэлектронного восстановителя может выступать используемый нуклеофил, причем перенос электрона на субстрат может происходить самопроизвольно или при УФ-облучении (фотохимический вариант активации процесса), или в присутствии солей металлов (например, Fe^{2+}), являющихся сильными восстановителями (каталитический вариант активации процесса).

В условиях одноэлектронного восстановления реакции ароматического нуклеофильного замещения осуществляются по радикальному цепному механизму, представленному ниже.

Инициирование (зарождение) цепи



Развитие цепи



¹ Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия : в 4 ч. Ч. 2. — М.: Лаборатория знаний, 2023. — С. 592–609

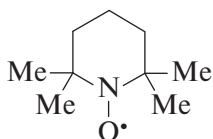
Обрыв радикальной цепи может происходить при отрыве водорода от молекулы растворителя.



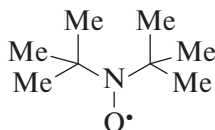
По этой причине конечные продукты $S_{RN}1$ -реакций могут содержать примесь арена, соответствующего по строению исходному арил-галогениду (побочный процесс).

Первая стадия (1) — стадия инициирования — представляет собой перенос электрона на субстрат, что приводит к образованию соответствующего анион-радикала. Источником электронов может выступать либо раствор щелочного металла в жидком аммиаке («сольватированные» электроны), либо сам нуклеофил, обладающий сильными восстановительными свойствами (иодид- или тиоцианат-анионы). Также инициировать процесс можно с помощью УФ-облучения. Стадии развития радикальной цепи включают: а) диссоциацию образовавшегося на стадии (1) анион-радикала на арильный радикал и галогенид-анион (нуклеофуг) — стадия (2); б) последующее взаимодействие арильного радикала с нуклеофилом, приводящее к образованию нового анион-радикала — стадия (3); в) перенос электрона с образовавшегося на стадии (3) анион-радикала на молекулу субстрата и образование конечного продукта нуклеофильного замещения и первоначального анион-радикала (стадия 1). Суммарно стадии (2)–(4) описывают механизм процесса ароматического нуклеофильного замещения, в котором радикалы и анион-радикалы являются интермедиатами.

Для прямого подтверждения участия свободных радикалов в данном процессе можно использовать возможности метода ЭПР (электронный парамагнитный резонанс), а для косвенного — ингибирование данного процесса введением радикальных «ловушек» — веществ, связывающих арильные радикалы, что приводит к обрыву радикальной цепи. В качестве таких ловушек можно использовать молекулы кислорода (бирадикалы) или стабильные свободные нитроксильные радикалы, такие как:



2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксид
(TEMPO)



ди-*tert*-бутилнитроксид
(DTBN)

Более современный способ изображения $S_{RN}1$ -механизма можно представить следующим образом. На схеме представлен циклический процесс, изображающий одноэлектронный перенос к молекуле субстрата, приводящий к образованию анион-радикала, диссоциация которого приводит к образованию арил-радикала и аниона уходящей

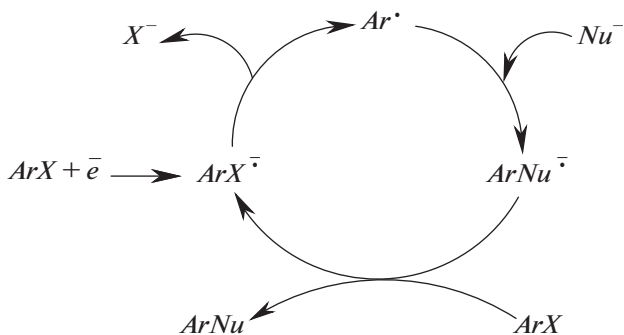


Рис. 8. Современный способ изображения $S_{RN}1$ -механизма

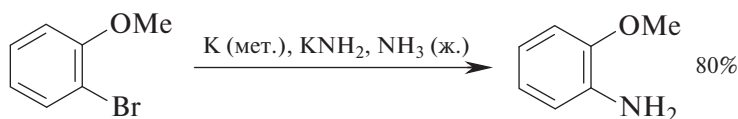
группы. Атака нуклеофила на арил-радикал сопровождается образованием очередного анион-радикала, взаимодействие которого с молекулой субстрата приводит к переносу электрона на нее. И весь цикл таким образом повторяется (рис. 8).

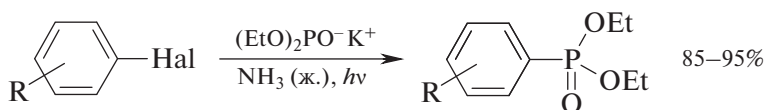
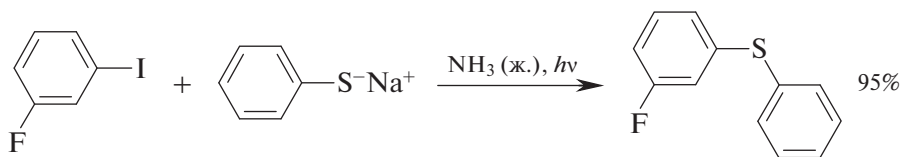
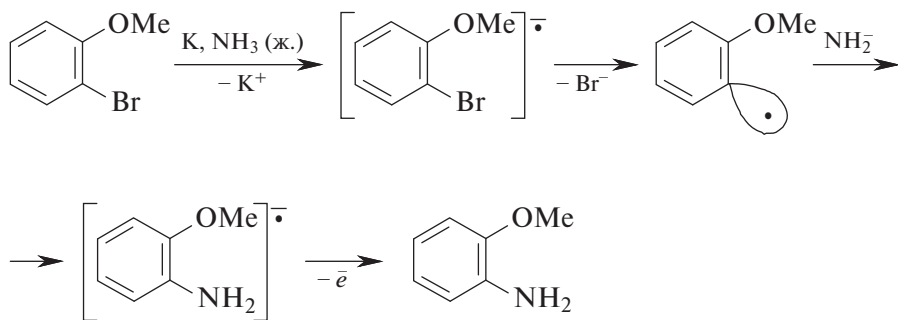
В качестве субстратов для $S_{RN}1$ -реакций обычно используют арилы или гетарилгалогениды. При фотохимической активации можно использовать субстраты, содержащие широкий круг функциональных заместителей ($COOR$, NH_2 , SO_2R , CN , $C(O)R$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)NR_2$).

В роли нуклеофилов могут выступать амид-анион, тиолят-анион (RS^-), енолят-анионы разной природы, анионы различных фосфорорганических соединений, триалкилстаннил-анионы (R_3Sn^-) и др. В качестве уходящей группы в реакциях радикального мономолекулярного нуклеофильного замещения предпочтительны хорошо поляризуемые Br^- и I^- -анионы, тогда как ArF в $S_{RN}1$ -реакции не вступают.

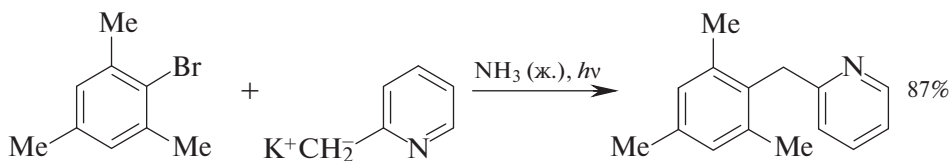
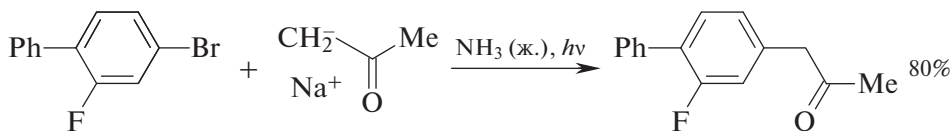
$S_{RN}1$ -Реакции обычно проводят в апротонных растворителях — NH_3 (ж.), ДМСО, ДМФА, ГМФТА. В настоящее время время $S_{RN}1$ -процесс представляет собой одну из общих методологий в современном органическом синтезе, позволяющую создавать новые $C-C$ - и $C-X$ -связи ($X = N, P, Sn$ и др.), а внутримолекулярный вариант данного процесса широко используется для получения гетероциклических соединений разнообразного строения.

Ниже представлены конкретные примеры использования $S_{RN}1$ -реакций в органическом синтезе.

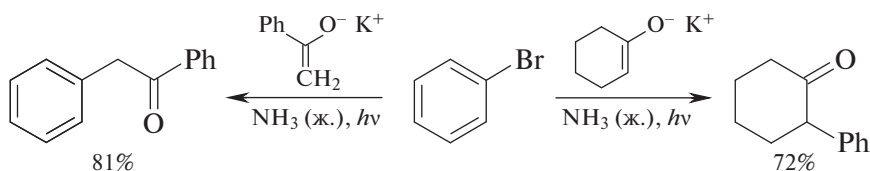


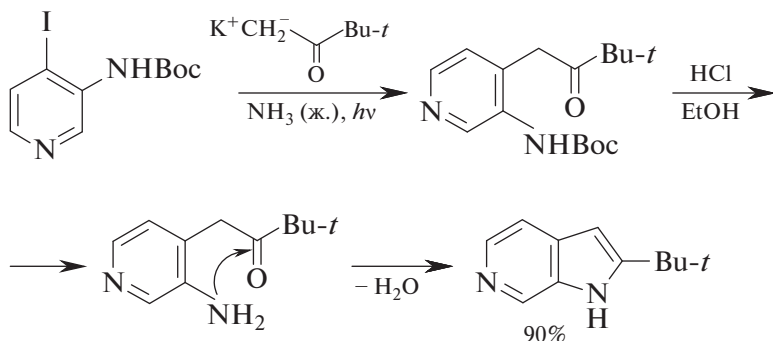
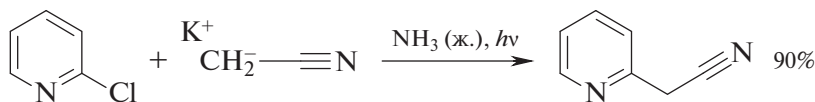
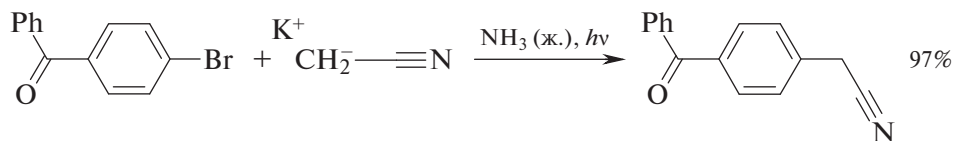
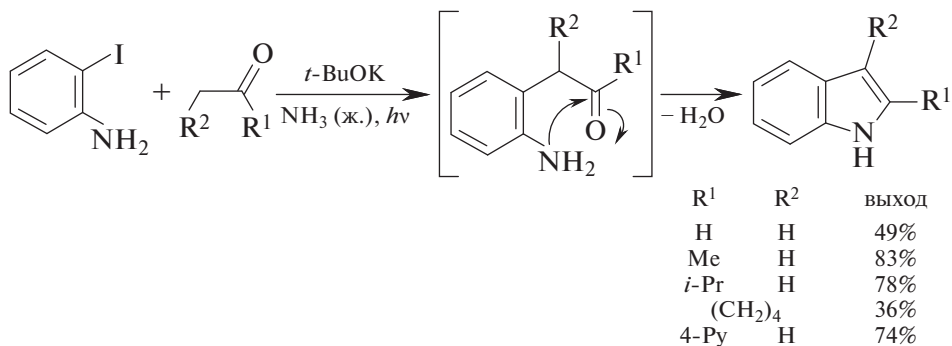
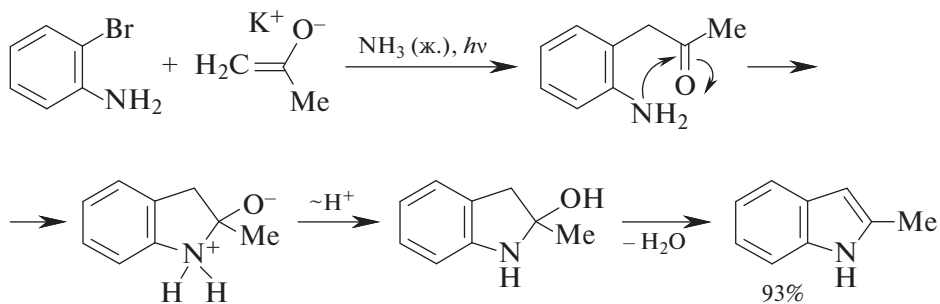


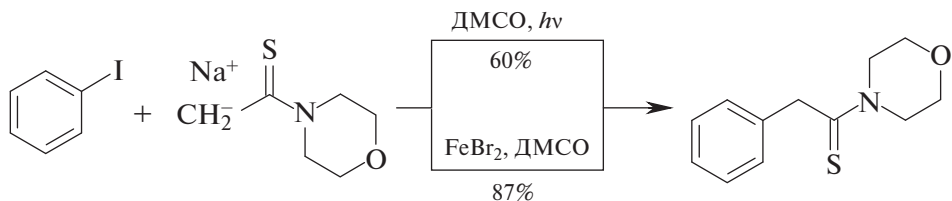
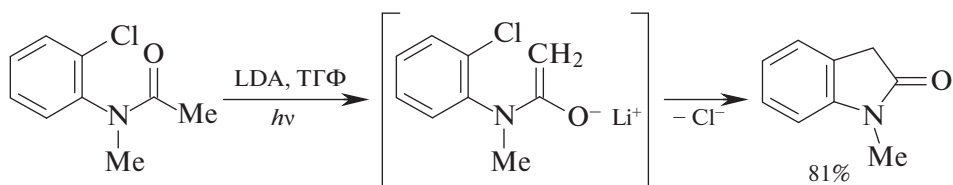
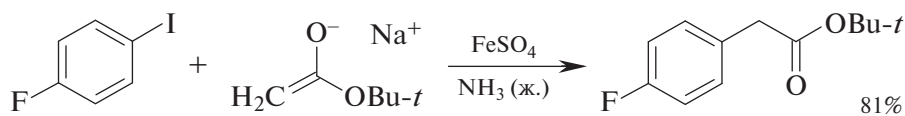
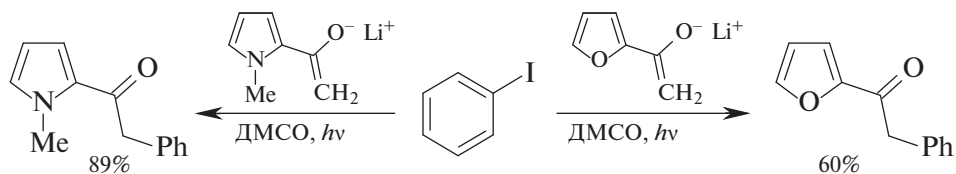
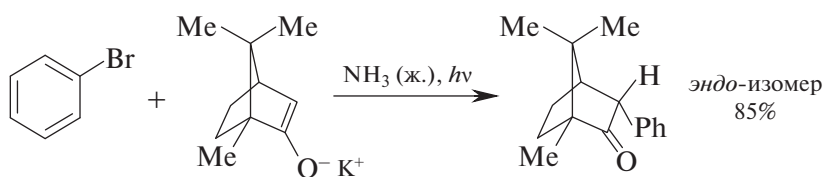
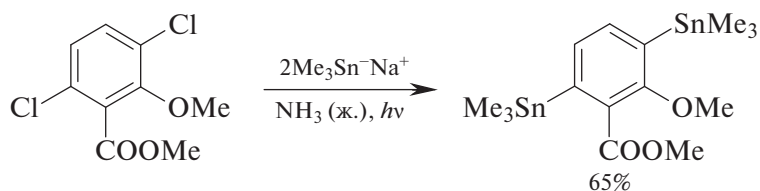
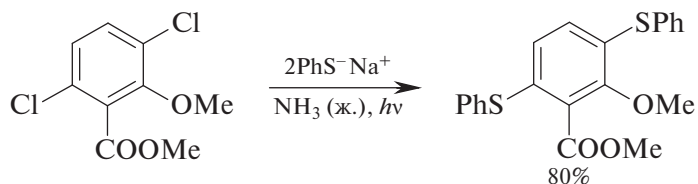
R = Ph, Alk, OAlk, F, COOMe



Данный способ может быть использован для α -арилирования различных кетонов с выходами 60–95%.

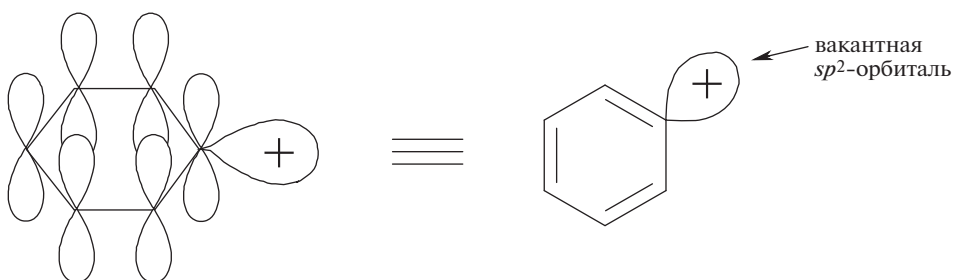






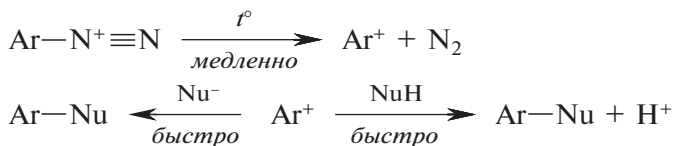
Глава 9. S_N1 -МЕХАНИЗМ НУКЛЕОФИЛЬНОГО АРОМАТИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Классический S_N1 -механизм нуклеофильного замещения с участием sp^3 -гибридизованного атома углерода не может быть реализован в случае арилгалогенидов из-за ограниченных возможностей для стабилизации соответствующих арильных катионов, что является следствием особенностей их строения. Строение простейшего арильного катиона — фенилкатиона — можно представить следующим образом:

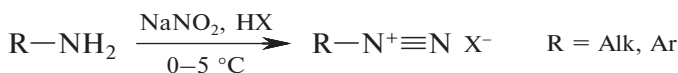


Фенилкатион представляет собой ароматическую систему (сохраняет ароматический секстет электронов), а вакантная sp^2 -орбиталь располагается в плоскости бензольного кольца, что делает невозможным участие π -системы в его стабилизации. По этой причине, а также вследствие большей электроотрицательности кратных связей по сравнению с одинарными С—С-связями многие алкильные катионы стабильнее их арильных аналогов. Вторым негативным фактором, препятствующим реализации классического S_N1 -механизма в случае ароматических субстратов, — недостаточная стабилизация промежуточных арилкатионов с участием ионизирующих растворителей. Например, плоский *трет*-бутилкатион сольватируется растворителем с обеих сторон плоскости, а плоский фенилкатион — только с внешней стороны, поскольку вторая доля вакантной sp^2 -гибридизованной орбитали ориентирована внутрь бензольного кольца и не участвует в процессе сольватации. Третий негативный фактор — высокая прочность связи С—Hal в арилгалогенидах, что является следствием $+M$ -эффекта атомов галогенов. Например, энергия связи С—Cl в *трет*-бутилхлориде составляет 331 кДж/моль, а в хлорбензоле она равна 397,1 кДж/моль.

Тем не менее S_N1-механизм ароматического нуклеофильного замещения, запрещенный для арилгалогенидов, реализуется в случае ароматических солей диазония¹.

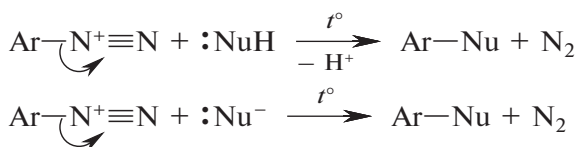


Ароматические и алифатические соли диазония R—N⁺≡N X⁻ (R = алкил, арил) образуются при диазотировании первичных аминов (анилинов).



Алифатические соли диазония крайне нестабильны и мгновенно разлагаются с выделением азота (молекула азота — очень хорошая уходящая группа), что приводит к образованию соответствующего карбокатиона, который стабилизируется либо присоединением имеющегося в реакционной среде нуклеофила (H₂O, X⁻), либо отщеплением протона из β-положения с образованием алкена. При реализации этих конкурентных процессов возможна изомеризация первоначально образующегося карбокатиона в термодинамически более устойчивый карбокатион за счет 1,2-гидридного или 1,2-алкильного сдвигов (см. аниотропные перегруппировки).

Ароматические соли диазония существенно более устойчивы по сравнению с их алифатическими аналогами: они стабильны в водных растворах кислот при охлаждении, а некоторые из них могут быть выделены в свободном состоянии при наличии комплексных ненуклеофильных анионов (PF₆⁻, SbF₆⁻, BF₄⁻, SiF₆²⁻). Большая устойчивость ароматических солей диазония по сравнению с алифатическими аналогами обусловлена сопряжением π-электронов бензольного кольца с диазогруппой. При нагревании в водных растворах или в высококипящих растворителях ароматические соли диазония теряют молекулу азота с образованием соответствующего арильного катиона, являющегося очень сильным электрофилом. Последний быстро присоединяет любой нуклеофил (даже очень слабый), находящийся в реакционной среде.

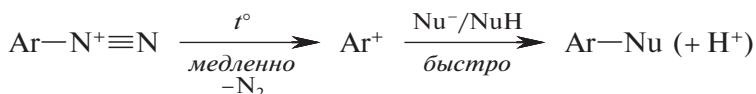


¹ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren. Organic Chemistry, 2nd Revised edition — Oxford University Press (Verlag), 2012. P. 520–523.

Этот процесс представляет собой пример S_N1 -реакции в ароматическом ряду, протекающей по гетеролитическому механизму. Согласно результатам кинетических исследований, данный процесс описывается кинетическим уравнением первого порядка:

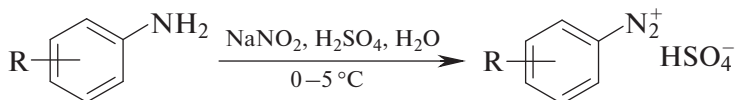
$$v = k \cdot [\text{ArN}_2^+].$$

Подобно классическому S_N1 -механизму, S_N1 -механизм в ароматическом ряду также представляет собой двухстадийный процесс с мономолекулярной скоростьюопределяющей (медленной) стадией. При этом скорость реакции не зависит ни от природы нуклеофила, ни от его концентрации.

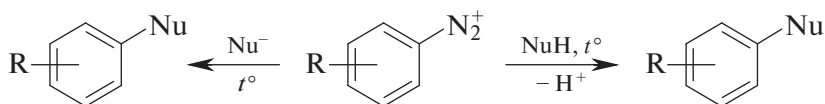


Гетеролитический разрыв связи C—N в катионе арилдиазония является основным процессом при соблюдении следующих условий: в реакционной среде должны отсутствовать сильные восстановители и сильные основания (нуклеофилы), что исключает процессы с сохранением атомов азота, а также замещение диазогруппы на водород.

К числу реакций арилдиазониевых солей, протекающих по S_N1 -механизму ароматического нуклеофильного замещения, относятся: а) замещение диазогруппы на OH-группу (синтез фенолов); б) замещение диазогруппы на атом фтора (реакция Шимана) и в) замещение диазогруппы на алкокси-группу (синтез алкилариловых эфиров). Другими словами, S_N1 -реакции с участием солей арилдиазония — это прекрасный метод замены аминогруппы (очень плохая уходящая группа) в легкодоступных ароматических аминах (анилинах) на другие функциональные группы, который широко применяется в тонком органическом синтезе.



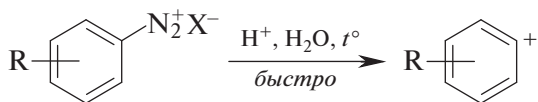
R — заместитель в бензольном кольце; NuH = H₂O, ROH; Nu[−] = Hal[−]



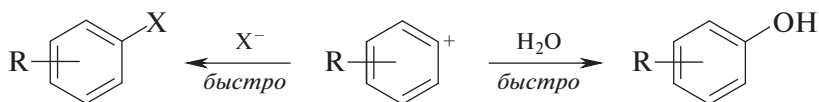
Замещение диазогруппы на OH-группу (получение фенолов). Замена диазогруппы на гидрокси-группу часто используется для получения фенолов, являющихся биологически активными веществами (лекарства, витамины, антисептики и т. п.). Химически чистые образцы целевых фенолов получают нагреванием кислых водных растворов солей диазония, образующихся при диазотировании соответствующего

ющих замещенных анилинов в водной серной кислоте ($X^- = \text{HSO}_4^-$) при охлаждении.

Стадия 1.



Стадия 2.



R — заместитель в ароматическом кольце; X^- — анион в исходной соли диазония

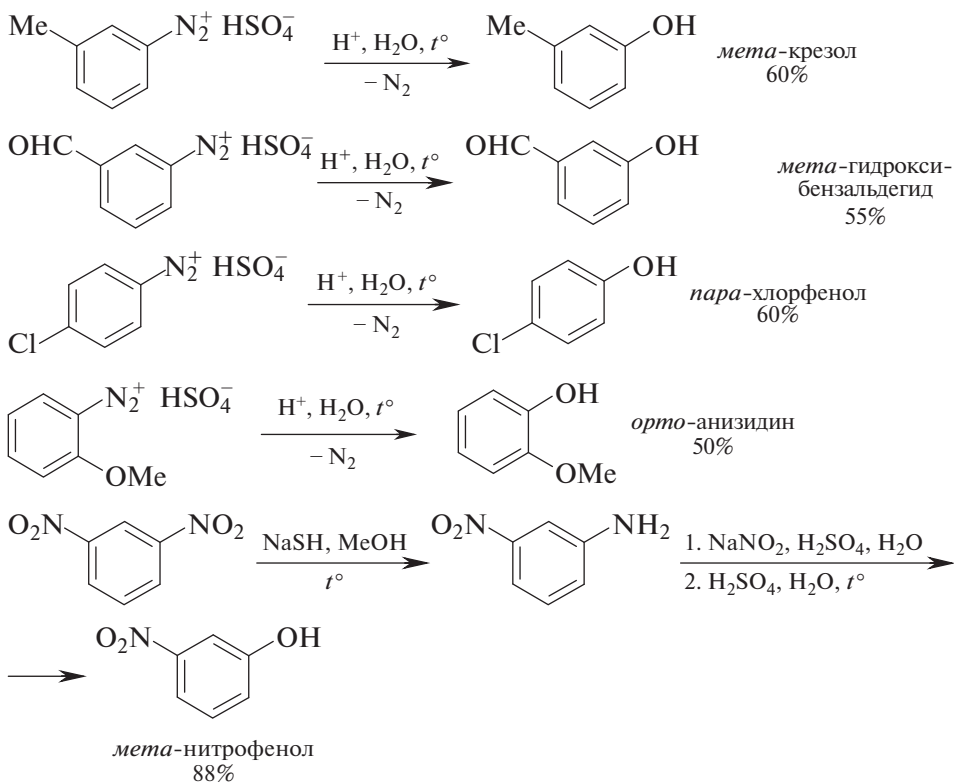
Промежуточный арильный катион является сильным электрофилом и проявляет низкую селективность по отношению к имеющимся в реакционной среде нуклеофилам. По этой причине целевые фенолы всегда загрязнены соответствующими арилгалогенидами, если в качестве противоиона в исходной арилдиазониевой соли был галогенид-ион. Нежелательный арилгалогенид можно отогнать с водяным паром или проэкстрагировать органическим растворителем из реакционной смеси после обработки щелочью для перевода целевого фенола в водорастворимый фенолят. Долю арилгалогенида среди продуктов реакции можно существенно увеличить, проводя термическое разложение арилдиазониевых солей в растворах соответствующих неорганических солей.

Побочный процесс образования арилгалогенидов можно исключить, используя в качестве исходного субстрата гидросульфат арилдиазония. В этом случае в реакционной среде имеются два слабых нуклеофила — вода и гидросульфат-анион, причем вода является растворителем (находится в огромном избытке) и успешно конкурирует с гидросульфат-анионом. Побочный продукт — ариловый эфир серной кислоты — легко гидролизуеться в кислой среде при нагревании с образованием целевого фенола.

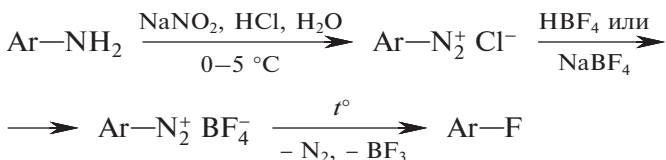
Гидролиз арилдиазониевых солей в кислой среде, приводящий к образованию фенолов, является типичным примером S_N1 -замещения в ароматическом ряду с хорошо изученной кинетикой. Медленной стадией, определяющей скорость всего процесса, является *стадия 1* — разложение соли арилдиазония с образованием высоко реакционноспособного арил-катиона, который быстро реагирует с водой с образованием целевого фенола (*стадия 2*).

Количественная оценка влияния электронных факторов заместителей в ароматическом кольце на скорость разложения арилдиазониевых солей представлена в табл. 21.

Ниже представлены конкретные примеры получения замещенных фенолов в результате гидролиза соответствующих арилдиазониевых солей.



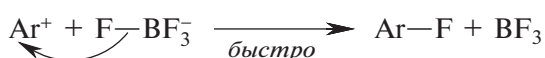
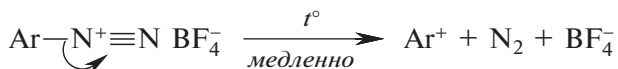
Замещение диазогруппы на фтор. Реакция Шимана. Классический вариант **реакции Шимана** — получение фторароматических или фторгетероароматических соединений термоллизом соответствующих борфторидов арил- или гетарилдиазония.



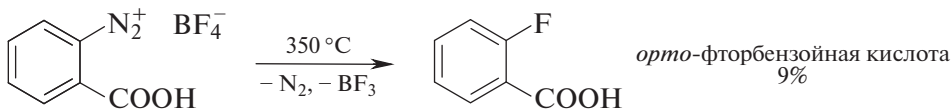
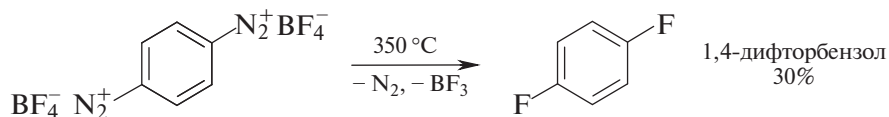
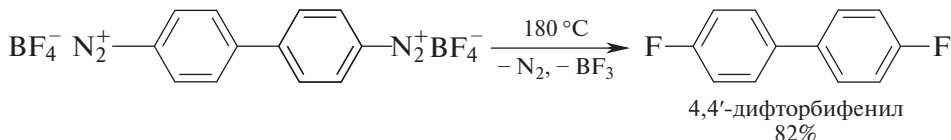
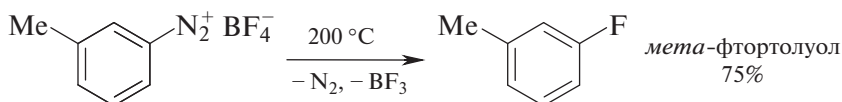
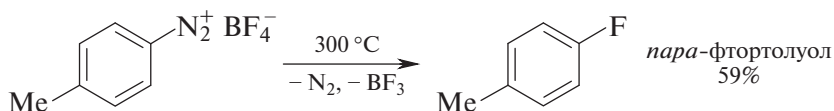
Это один из лучших методов синтеза фторзамещенных ароматических соединений, несмотря на жесткие условия термоллиза исходных арилдиазониевых солей (200–350 °C).

Реакция Шимана протекает по двухстадийному S_N1 -механизму ароматического нуклеофильного замещения, причем ароматический катион, первоначально образующийся на скоростьопределяющей

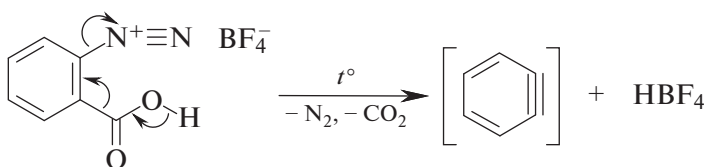
стадии, отрывает фторид-анион от комплексного тетрафторборат-аниона.



Электронодонорные заместители в бензольном кольце облегчают реакцию Шимана, а электроноакцепторные заместители ее затрудняют.

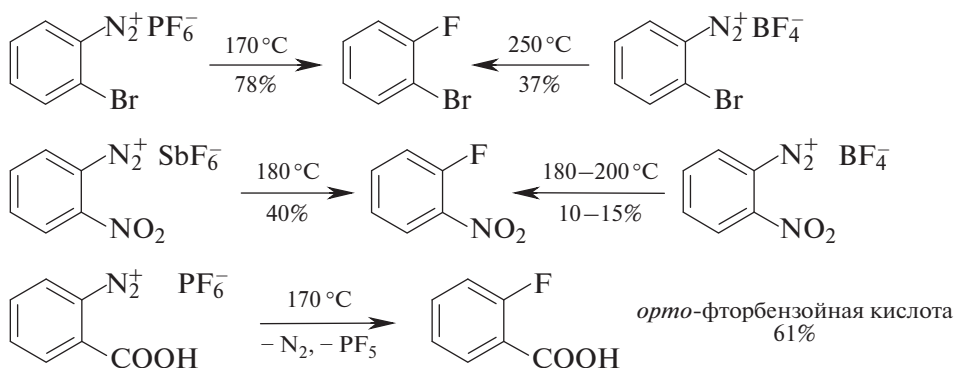


Как отмечалось ранее, последняя реакция используется для генерирования дегидробензола *in situ*.

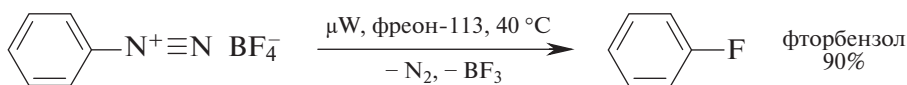


В настоящее время для получения арилфторидов пиролизу подвергают не тетрафторбораты (BF_4^-), а менее термостойкие гексафторфосфаты (PF_6^-), гексафторантимонаты (SbF_6^-) и гексафторсиликаты (SiF_6^{2-}), что позволяет снизить температуру термолитического разложения арилдiazониевых солей и повысить выход целевых фтораренов за счет снижения

побочных процессов (осмоление, декарбоксилирование, замещение диазогруппы на атом водорода или ОН-группу).



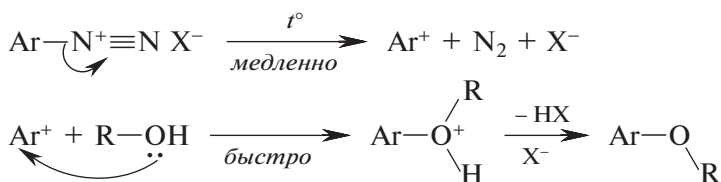
Для разложения арилдиазониевых солей можно с успехом использовать ультразвук или микроволновое излучение.



Замещение диазогруппы на алкокси-группу (синтез алкиларило-вых эфиров). При нагревании арилдиазониевых солей в спиртовом растворе (ROH — растворитель и реагент) протекают два конкурентных процесса: получение алкилариловых эфиров и замещение диазогруппы на атом водорода (восстановление солей арилдиазония до соответствующих аренов).



Первая реакция протекает по гетеролитическому механизму и представляет собой типичный пример S_N1-замещения в ароматическом ряду.

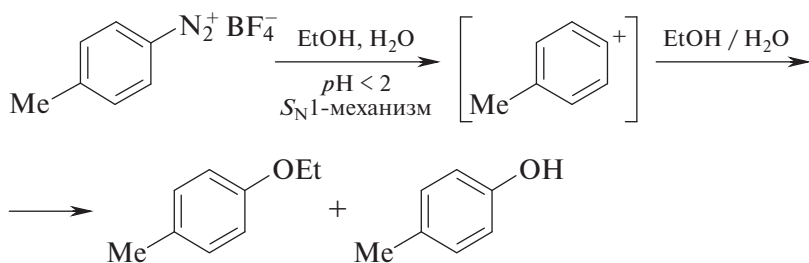
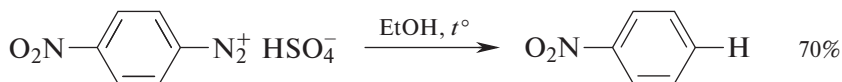
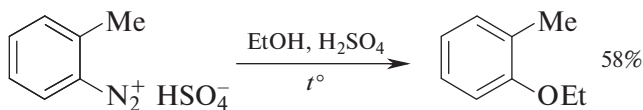
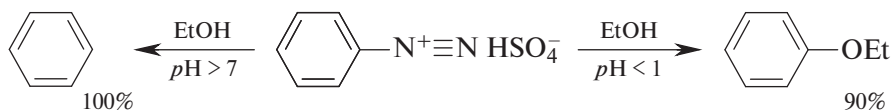


Такой метод синтеза алкилариловых эфиров редко используется в органическом синтезе по двум причинам: во-первых, целевые ал-

килариловые эфиры образуются с высокими выходами при высокой кислотности реакционной среды, а во-вторых, они всегда содержат примесь соответствующих аренов — продуктов восстановления исходных арилдиазониевых солей (замещение диазогруппы на водород). Кроме того, многие алкилфениловые эфиры могут быть получены другими более простыми способами (реакция Вильямсона фенолятов с алкилирующими реагентами).

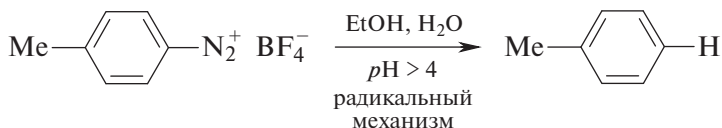
Процесс восстановления солей арилдиазония до соответствующих аренов происходит по цепному радикальному механизму, в котором в качестве одноэлектронного восстановителя выступают молекулы спирта¹.

Соотношение продуктов алкоголиза солей арилдиазония зависит от электронной природы заместителей в бензольном кольце, от нуклеофильности ROH и от pH реакционной среды. Гетеролитический процесс S_N1 -замещения диазогруппы на RO -группу облегчается при наличии электронодонорных заместителей в *орто*- или *пара*-положениях бензольного кольца и при использовании $MeOH$ (более слабый нуклеофил по сравнению с другими спиртами ROH). Электроноакцепторные заместители в бензольном кольце и более нуклеофильные (чем метанол) спирты увеличивают долю продуктов восстановления, т.е. способствуют протеканию процесса по гомолитическому механизму.

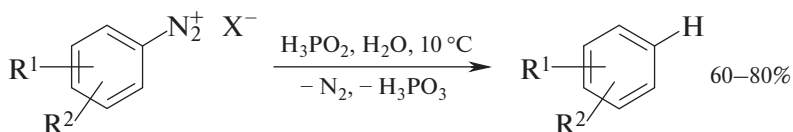


¹ Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия : в 4 ч. Ч. 3. — М.: Лаборатория знаний, 2023. — п. 20.3.3.6. С. 373–374.

В менее кислых растворах ($pH > 4$) в качестве основного продукта образуется толуол.



В синтетической практике для замещения диазогруппы на атом водорода используют фосфорноватистую кислоту (H_3PO_2), выступающую в роли универсального одноэлектронного восстановителя для арилдиазониевых солей любого строения. Этот метод позволяет получать разнообразные ди- и полизамещенные арены, исходя из соответствующих нитросоединений или замещенных анилинов.



R^1, R^2 — заместители различной химической природы

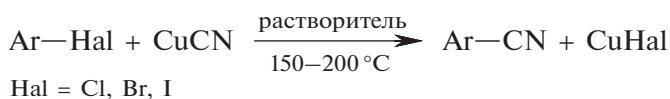
Более подробно свойства солей арилдиазония рассматриваются в специальных разделах курса органической химии.

Глава 10. МЕТАЛЛАКТИВИРОВАННОЕ АРОМАТИЧЕСКОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

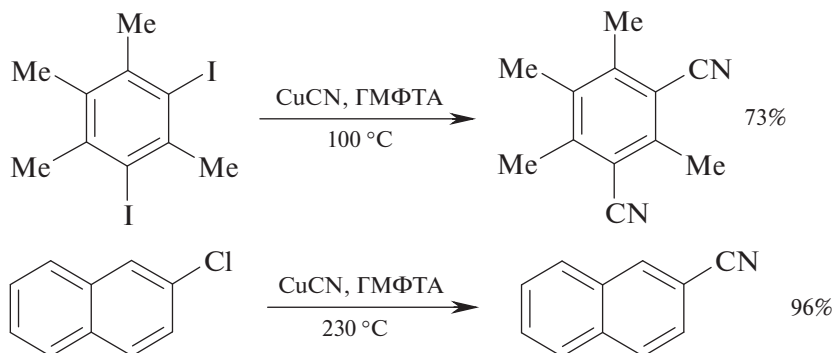
10.1. КАТАЛИЗ МЕДЬЮ И ЕЕ СОЕДИНЕНИЯМИ

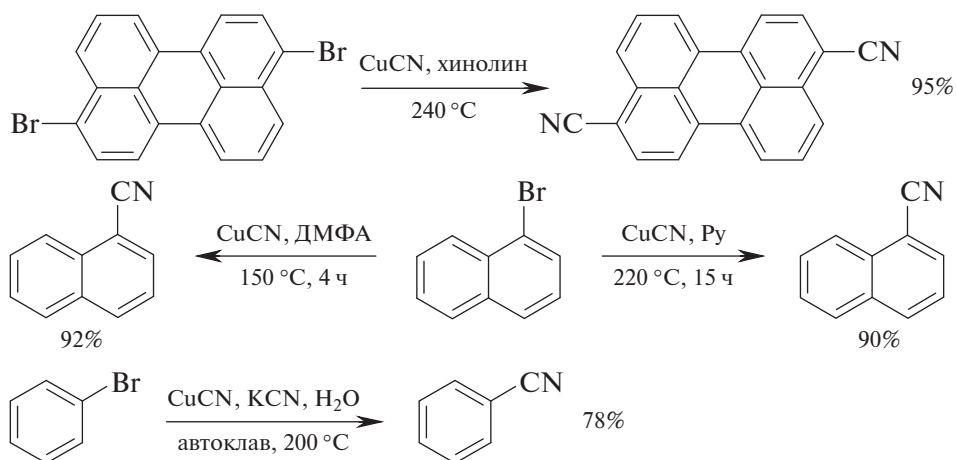
Нуклеофильное замещение галогенов в галогенаренах, катализируемое металлической медью или ее солями, достаточно редко используется в тонком органическом синтезе, поскольку оно реализуется в жестких условиях. Тем не менее высокая региоселективность реакций данного типа делает их полезным инструментом для получения исходных ароматических субстратов для дальнейших химических превращений. Наиболее известными реакциями данного типа являются **реакции Розенмунда—Брауна** (1919) и **Ульмана** (1901). Обе реакции в классическом варианте реализуются в отсутствие органических или фосфорорганических лигандов, т. е. представляют собой пример «безлигандного» катализа металлической медью или ее солями.

Реакция Розенмунда—Брауна — это синтез ароматических нитрилов из галогенаренов взаимодействием последних с цианидом меди(I) при нагревании.

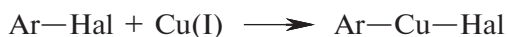


В качестве растворителя в реакции Розенмунда—Брауна обычно используют апротонные растворители — ДМФА, ГМФТА, нитробензол, пиридин, хинолин, *N*-метилпирролидон-2; редко используют воду.

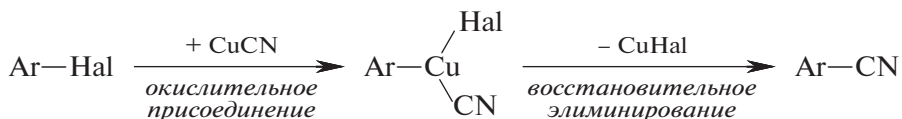




Считается, что интермедиатами в реакциях данного типа являются медьорганические соединения.



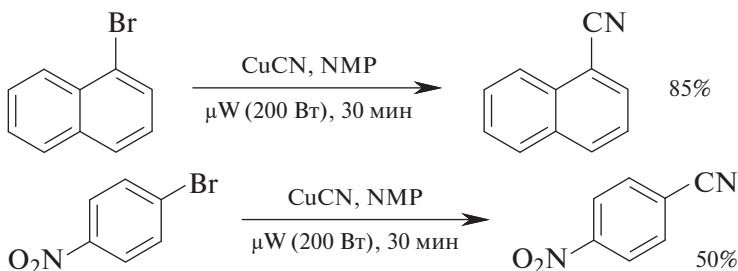
Предлагают и иной механизм для реакции Розенмунда—Брауна: сначала происходит окислительное присоединение цианида меди(I) к галогенарену с образованием аддукта Cu(III), а далее осуществляется восстановительное элиминирование бромид меди(I) с образованием арилцианида.



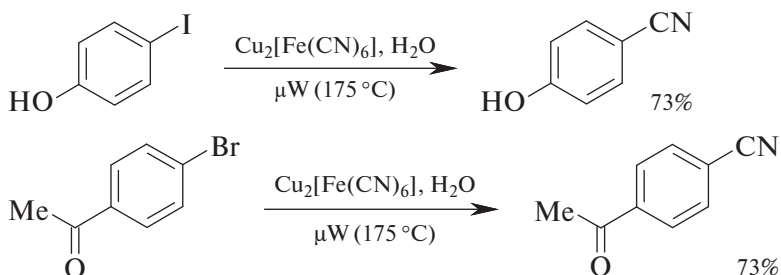
Жесткие условия, характерные для классической реакции Розенмунда—Брауна, не позволяют ее использование в случае полифункциональных ароматических субстратов, так как при сильном нагревании в течение длительного промежутка времени реализуются различные побочные процессы (окислительно-восстановительные реакции и самоконденсация). Оптимизация условий реакции Розенмунда—Брауна является важной практической задачей, поскольку ароматические нитрилы являются ценными полупродуктами для получения красителей, лекарств и других биологически активных веществ. Один из способов решения данной задачи — микроволновая активация реакции Розенмунда—Брауна.

μW-Активация процесса позволяет существенно сократить время нагревания реакционной смеси и свести к минимуму побочные про-

цессы: восстановление исходных арилгалогенидов до соответствующих аренов и возможные самоконденсации.



В условиях микроволновой активации в качестве источника меди и цианид-аниона можно использовать растворимый гексацианоферрат(II) меди — $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.



Другой способ — проведение реакции Розенмунда—Брауна в присутствии бидентатных органических лигандов, являющихся эффективными промоторами данного каталитического процесса (схема приведена на рис. 9). К числу таких промоторов относится аминокислота *L*-пролин (результаты приведены в табл. 22).

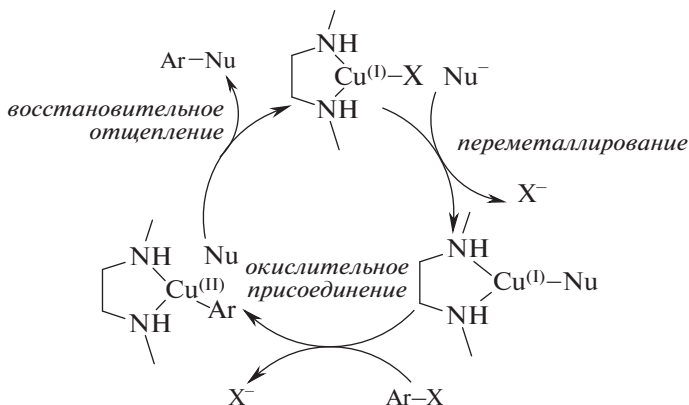
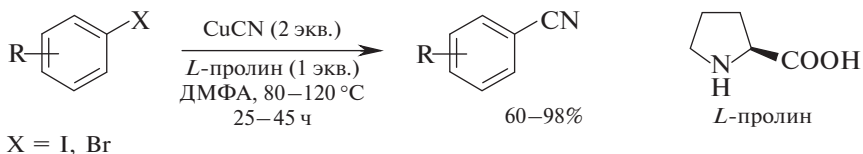


Рис. 9. Схема реакции Розенмунда—Брауна в присутствии бидентатных органических лигандов

Таблица 22. Результаты медьактивированного замещения галогенов в замещенных арилгалогенидах

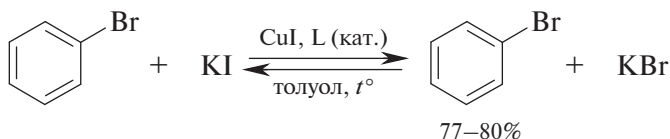
	X	Выход, %		X	Выход, %
	I	98		Br	81
	I	92		Br	85
	I	91		Br	69
	Br	65		Br	85
	Br	85		Br	78

10.2. ОБОБЩЕННАЯ СХЕМА КАТАЛИЗА СОЕДИНЕНИЯМИ МЕДИ(I) В ПРИСУТСТВИИ ЛИГАНДА

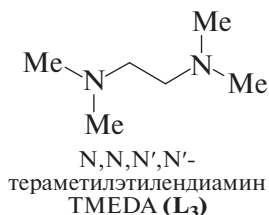
В случае арилиодидов реакционную смесь нагревают при 80 °С в течение 24 часов, а в случае арилбромидов — при 120 °С в течение 45 часов. В данном случае расщепление связи С—Х осуществляется в координационной сфере атома меди в соответствии с ее прочностью.

Из представленной выше табл. 22 видно, что наибольшей реакционной способностью обладают арилиодиды — более дорогие и труднодоступные исходные реагенты по сравнению с арилбромидами и арилхлоридами. По этой причине возможность генерирования арилиодидов *in situ* при использовании каталитических количеств CuI

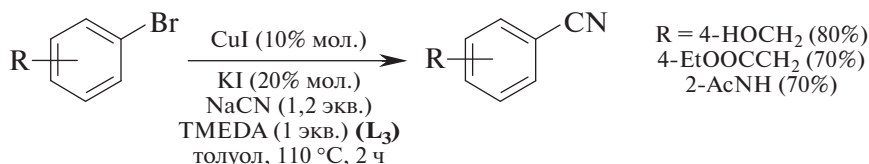
и KI является важным достижением на пути оптимизации условий реакции Розенмунда—Брауна.



L — бидентатный лиганд

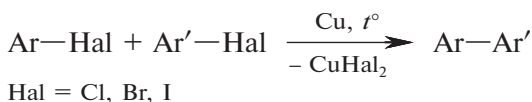


Цианирование ароматических бромидов можно также проводить в одну стадию без выделения промежуточных арилиодидов (синтез *in one pot*).



Другой широко распространенный пример медьактивированного ароматического нуклеофильного замещения — **реакция Ульмана**. Известны два варианта этой реакции:

1. Сдвайвание арилгалогенидов, катализируемое металлической медью (биарильная конденсация); широко используется для получения симметричных и несимметричных биариллов.

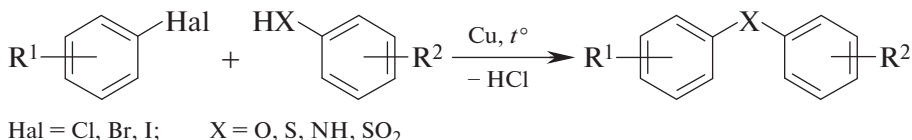


Наибольшую активность в реакции Ульмана проявляют арилиодиды, тогда как реакционная способность арилгалогенидов снижается с увеличением электроотрицательности атома галогена.



2. Конденсация арилгалогенидов с фенолами, тиофенолами (арилмеркаптанами), ароматическими аминами и арилсульфоновыми кислотами используется для получения диарилловых эфиров, диа-

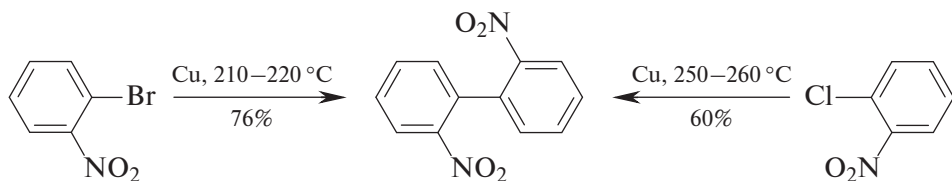
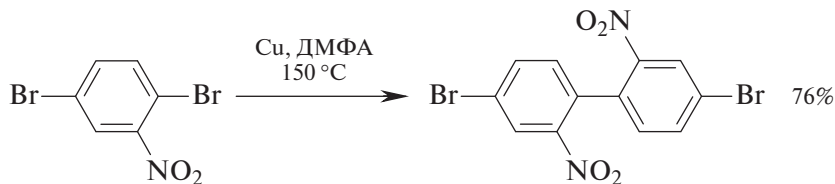
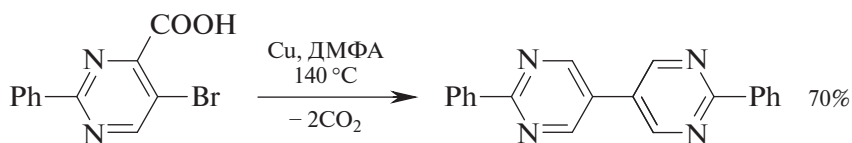
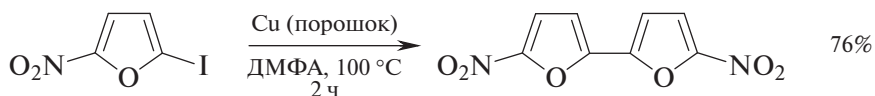
рилсульфидов, диариламинов и диарилсульфонов. Эту реакцию иногда называют *реакцией Ульмана—Гольдберга*.

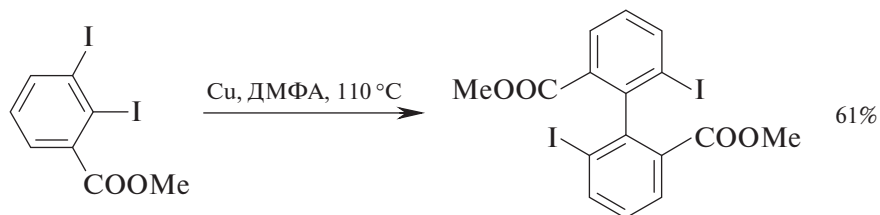
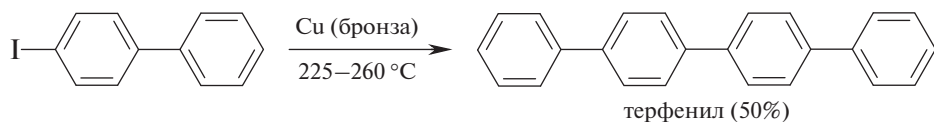
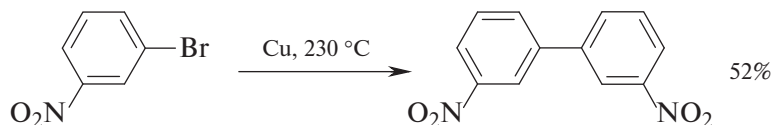
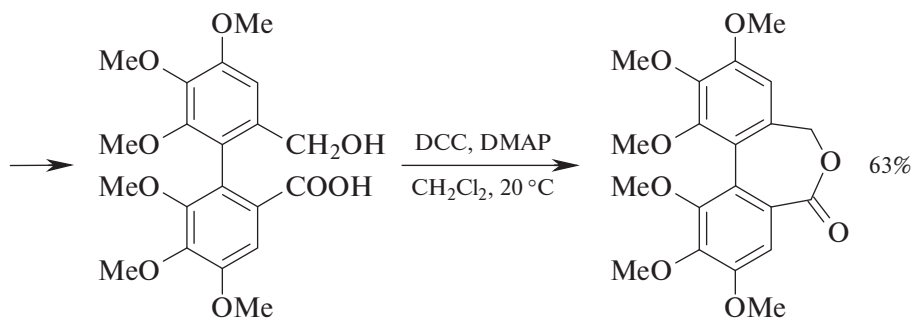
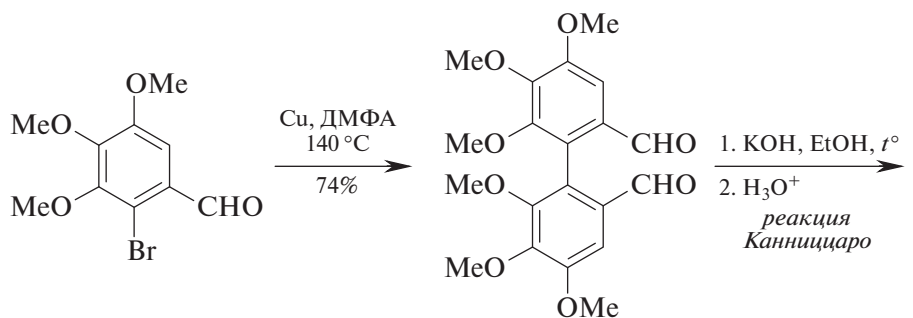


Обычно реакцию Ульмана осуществляют в высококипящих апротонных растворителях (при высокой температуре — 100–360 °С) или в отсутствие растворителя путем нагревания расплавленной смеси исходных реагентов в присутствии порошка меди.

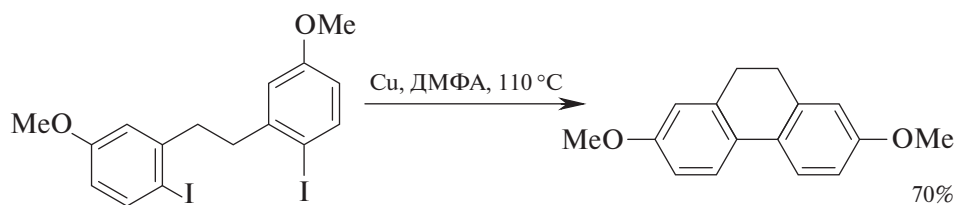
Создание новой С—С-связи. Получение симметричных и несимметричных биариллов по Ульману (биарилловая конденсация).

Наиболее легко сдвигаются арилгалогениды, содержащие в бензольных кольцах сильные электроноакцепторные заместители (NO₂, COOR и др.), особенно если они находятся в *отро*-положении к замещаемому галогену. Заместители с подвижным атомом водорода (ОН, SH, NH₂, COOH и др.) замедляют реакцию Ульмана и способствуют протеканию побочных процессов.

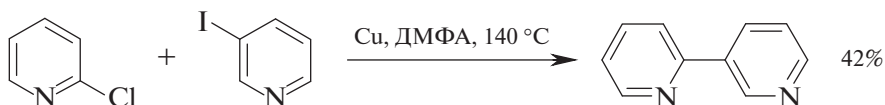
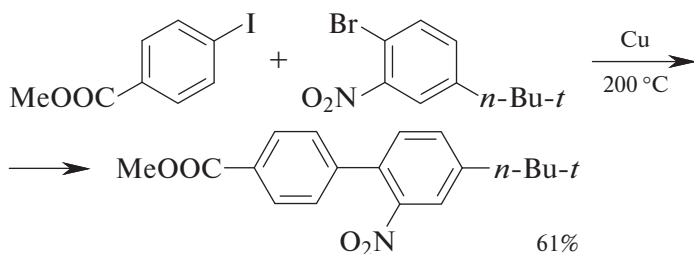
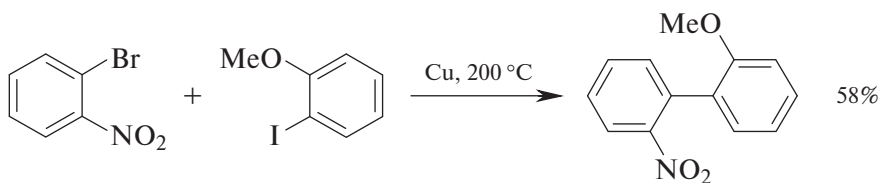




В условиях реакции Ульмана возможно и внутримолекулярное протекание процесса, сопровождающееся циклизацией.

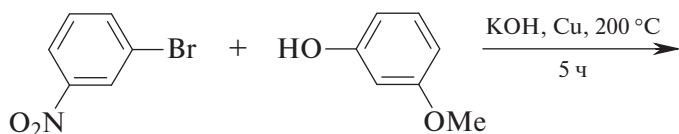
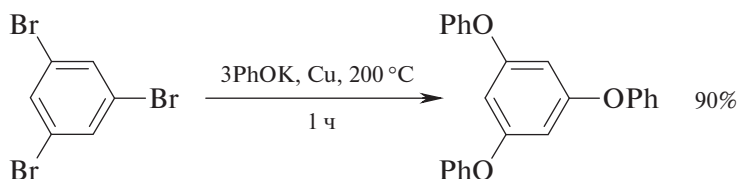
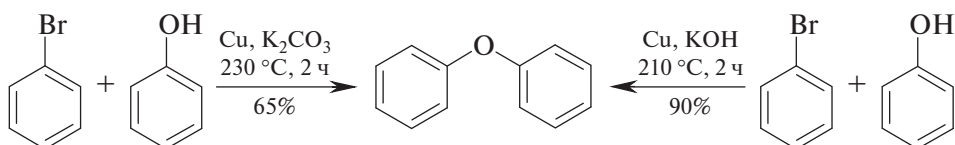


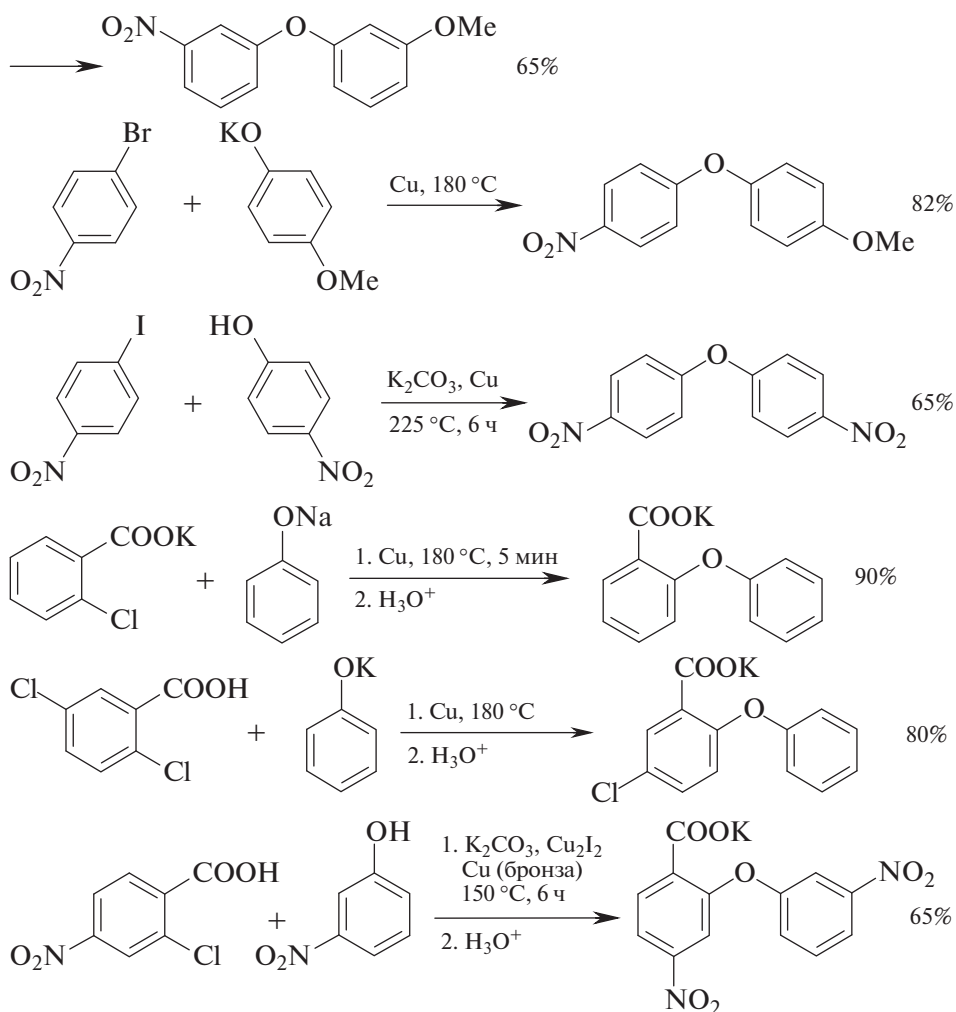
При сдваивании разноименных аралгалогенидов лучшие результаты получаются, если один из них содержит активирующую электроноакцепторную группу (особенно в орто-положении к уходящему атому галогена), а второй малореакционноспособен.



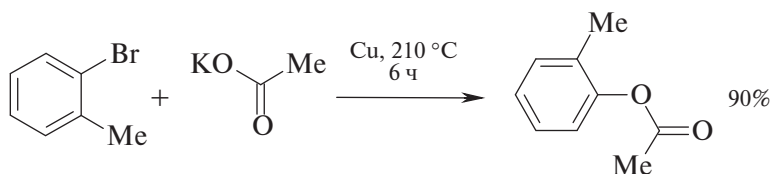
Создание новой С—О-связи. Получение замещенных дифениловых эфиров.

Медьактивированное ароматическое нуклеофильное замещение с участием активированных и неактивированных аралгалогенидов и фенолов является удобным подходом к синтезу симметричных и несимметричных диарилловых эфиров, несмотря на жесткие условия проведения процесса.



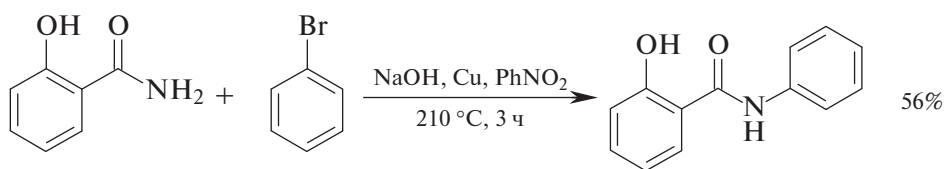
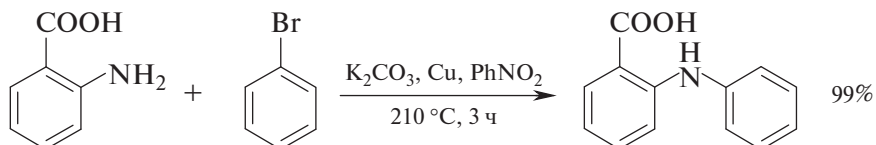
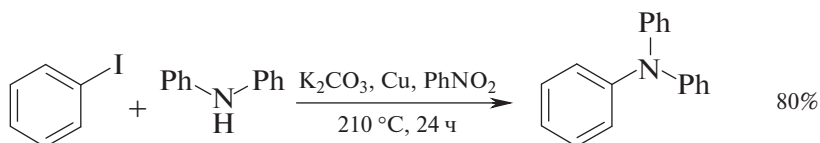


При использовании в качестве нуклеофилов солей карбоновых кислот можно таким способом получать феноловые эфиры соответствующих кислот.

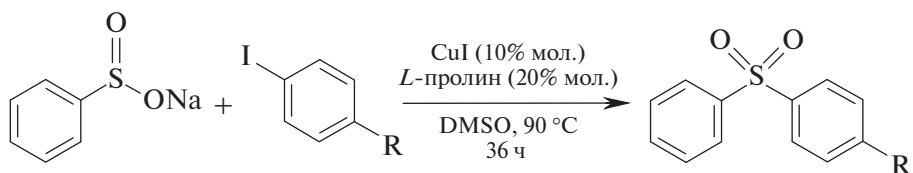
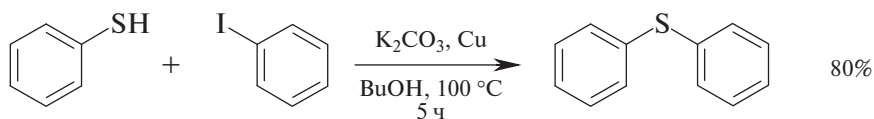


Создание новой С—N-связи. Арилирование ароматических аминов и амидов. Арилирование ароматических аминов и амидов бром- и иодбензолами в условиях реакции Ульмана широко используется

в синтезе замещенных ароматических аминов и амидов разнообразного строения. Например, по Ульману получают в промышленности трифениламин из дифениламина и иодбензола.



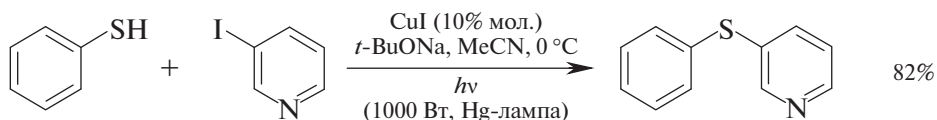
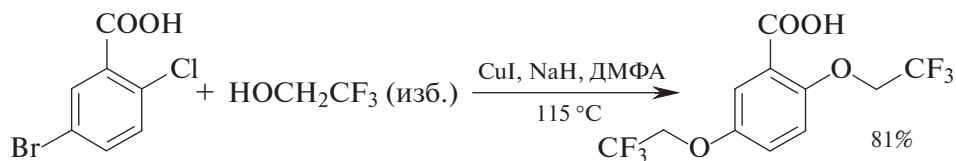
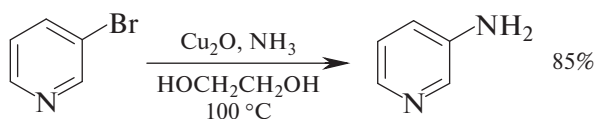
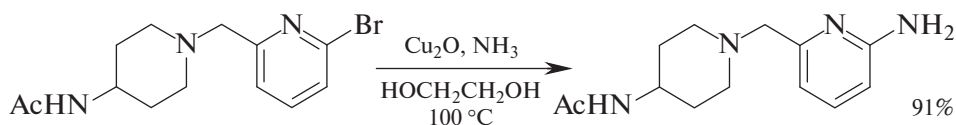
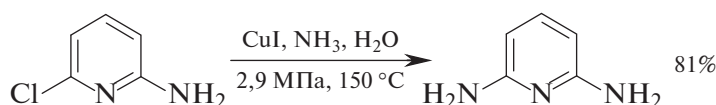
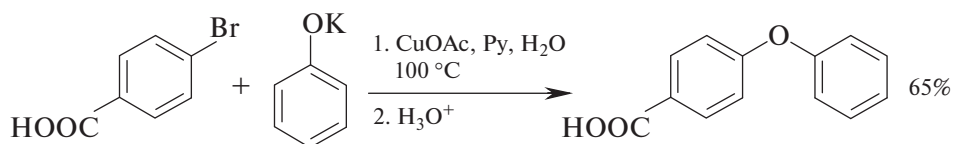
Создание новой С—S-связи. Получение диарилсульфидов и диарилсульфонов. Конденсация арилгалогенидов с тиофенолами или с солями арилсульфоновых кислот позволяет синтезировать соответствующие диарилсульфиды и диарилсульфоны с высокими выходами.



R = Me (77%), OH (90%), AcNH (81%), MeO (85%)

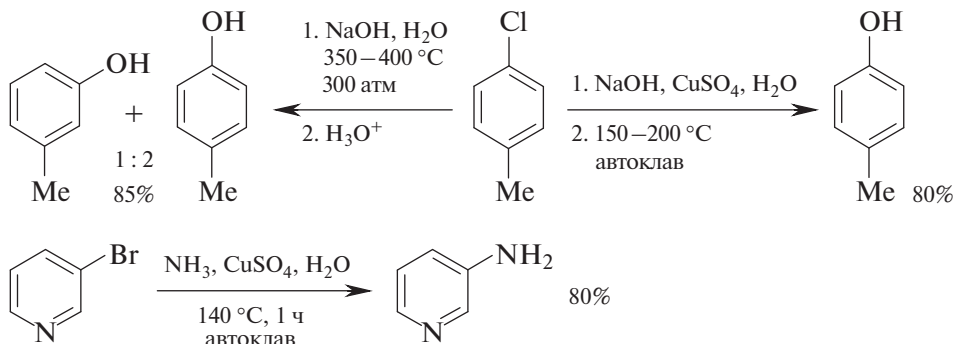
В химической литературе описано множество примеров использования различных соединений меди в качестве катализаторов нуклеофильного ароматического замещения («безлигандный» вариант), однако механизм катализа до сих пор остается предметом многочисленных дискуссий.

Применение соединений Cu(I) в качестве катализаторов нуклеофильного ароматического замещения. Использование солей Cu(I), или Cu₂O, являющихся более активными катализаторами по сравнению с металлической медью, позволяет проводить процесс в достаточно мягких условиях. При этом в качестве реакционной среды можно использовать воду, этиленгликоль, ацетонитрил или диметилформамид, а в качестве оснований — аммиак, пиридин, гидрид натрия или *трет*-бутилат натрия.



Применение соединений Cu(II) в качестве катализаторов нуклеофильного ароматического замещения. Использование солей меди(II) в качестве катализаторов щелочного гидролиза неактивированных арилгалогенидов не только ускоряет реакцию гидролиза, но

и полностью подавляет ариновый механизм и делает процесс получения фенолов более региоселективным вследствие резкого ускорения прямого замещения атома галогена на OH-группу по S_NAr -механизму.



10.3.* КАТАЛИЗ Pd(0), Ni(0) И Cu(I) В РЕАКЦИЯХ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ

Катализ палладием и его соединениями. В настоящее время в тонком органическом синтезе для создания новых C—C- и C—X-связей (X = O, N, S, P, Sn и др.) широко используются реакции кросс-сочетания, катализируемые комплексами переходных металлов (Pd, Ni, Cu и др.), в которых металлы находятся в низких степенях окисления. Реакции кросс-сочетания осуществляются с высокой хемо- и региоселективностью в мягких условиях, толерантных к широкому спектру функциональных групп и заместителей. Наиболее эффективными и хорошо изученными являются палладиевые катализаторы.

По своей сути металлокомплексный катализ реакций нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода — это еще один эффективный способ активации винил- и арилгалогенидов, при котором все стадии процесса осуществляются в координационной сфере переходного металла (интермедиаты II и III). Данная схема (рис. 10) иллюстрирует каталитический цикл обычного кросс-сочетания, когда в реакции принимают участие электрофильный субстрат (Ar—X) и нуклеофил (R—YH).

Общая схема катализа Pd(0), Ni(0) и Cu(I) в реакциях кросс-сочетания. Все реакции кросс-сочетания делятся на четыре типа: обычное, окислительное, восстановительное и с обращением полярности. В данном учебном пособии мы подробно остановимся на механизме обычного кросс-сочетания, тогда как механизмы окислительного, восстановительного и кросс-сочетания с обращением полярности имеют много общего с обычным, отличаясь лишь некоторыми стадиями, которые выходят за рамки нашего рассмотрения.

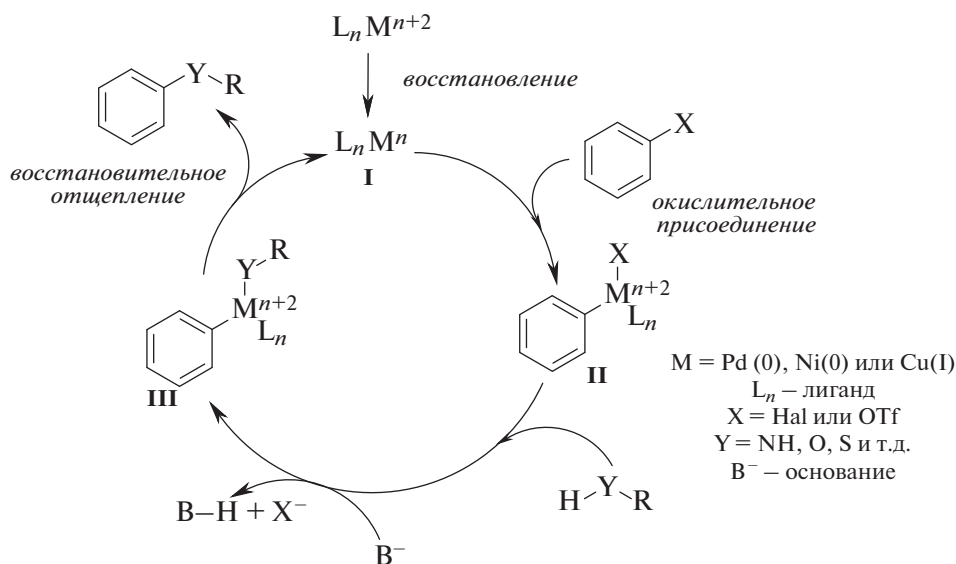
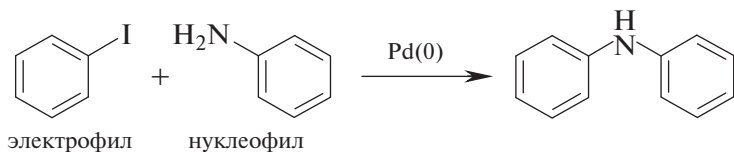
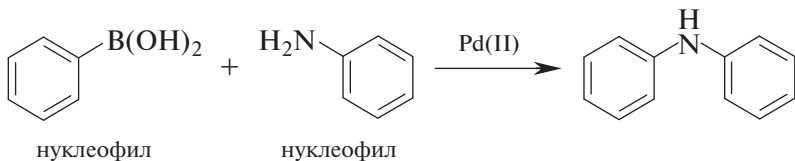


Рис. 10. Общая схема каталитического цикла кросс-сочетания в реакции с участием электрофильного субстрата и нуклеофила

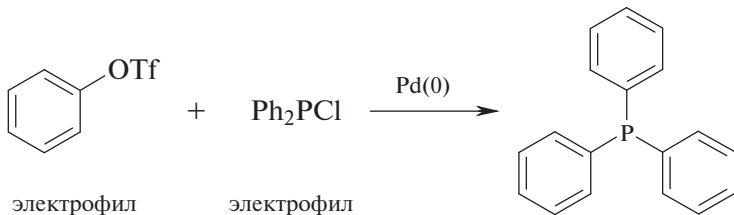
• *обычное кросс-сочетание (regular cross-coupling)*



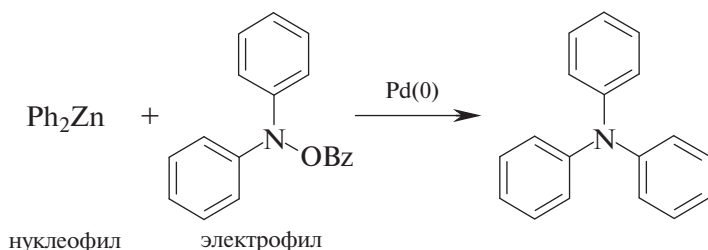
• *окислительное кросс-сочетание (oxidative cross-coupling)*



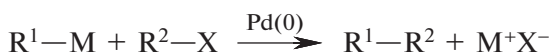
• *восстановительное кросс-сочетание (reductive cross-coupling)*



- *кросс-сочетание с обращением полярности (inverse or umpolung cross-coupling)*

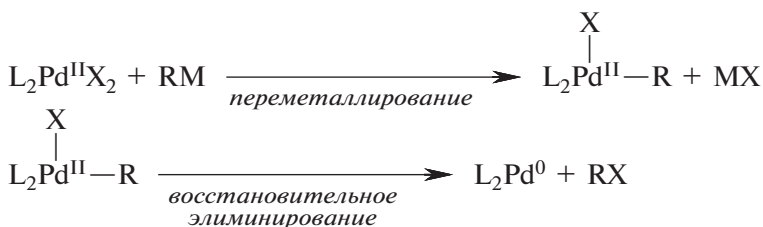


Общая схема процесса кросс-сочетания может быть представлена следующим образом:

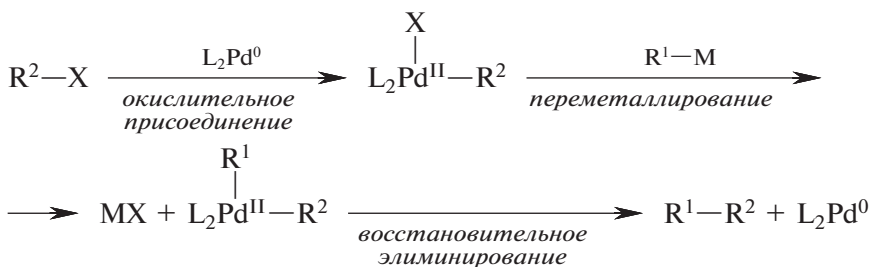


где R^1-M — нуклеофильный сочетающийся реагент; R^1 — алкил (не должен содержать β -H-атомов, что исключает побочный процесс β -элиминирования), алкенил или арил; $\text{M} = \text{Li}, \text{MgX}, \text{ZnX}, \text{Cu}, \text{SnR}_3, \text{B(OR)}_2$ или B(OH)_2 ; R^2-X — электрофильный сочетающийся реагент; R^2 не должен содержать β -H-атомов: $\text{Ar}-\text{X}, \text{ArCH}_2\text{X}, \text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}, \text{CH}_2=\text{CHCH}_2-\text{X}, \text{XCH}_2\text{COOR}$.

Pd(0) — катализатор, содержащий координационно ненасыщенный атом палладия с 14-электронной внешней оболочкой. Многие комплексы Pd(0) можно получить в чистом виде и хранить при охлаждении в инертной атмосфере или генерировать *in situ*, используя в качестве источника палладия устойчивые комплексы палладия(II).



Полный каталитический цикл с участием Pd(0) включает три основные стадии: окислительное присоединение, переметаллирование, восстановительное элиминирование (рис. 11).



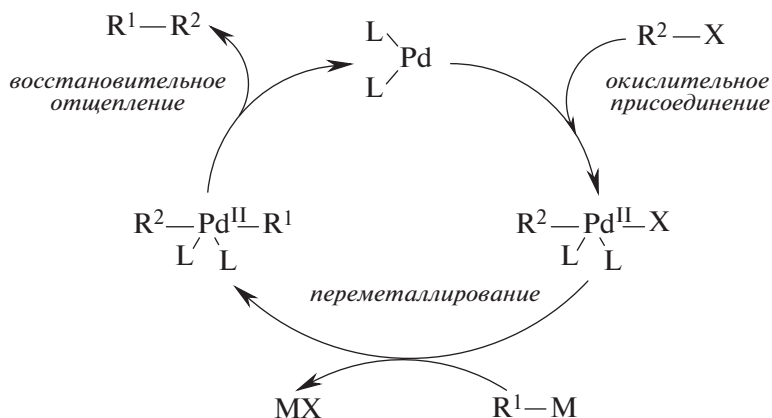
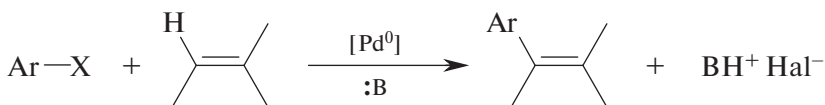


Рис. 11. Схема каталитического цикла с участием Pd(0)

Разные варианты кросс-сочетания, в основе которых лежат именные реакции, открытые Хеком, Сузуки, Соногаширой, Стилле, Негиши, Бухвальдом и Хартвигом, существенно расширили арсенал синтетических методов современной органической химии, позволяющих создавать сложные молекулы с ценными практическими свойствами.

Вариантом кросс-сочетания, в котором в качестве нуклеофильного сочитающегося реагента выступает двойная связь, является **реакция Хека** (известная также как **реакция Мизороки—Хека**). Наибольший интерес представляет сочетание арилгалогенидов (бромидов и иодидов) с алкенами, содержащими при двойной связи хотя бы один атом водорода.



где Hal = Br, I; :B — основание; Ar — замещенное бензольное или гетероциклическое кольцо; [Pd⁰] — комплекс нульвалентного палладия (катализатор), например (Ph₃P)₄Pd — тетраakis(трифенилфосфин)палладий.

В сжатой форме каталитический цикл, объясняющий регио- и стереоселективность реакции Хека, можно представить в виде схемы, показанной на рис. 12.

Реакция Хека региоселективна, поскольку заместитель Ar присоединяется к пространственно более доступному (менее затрудненному) атому углерода двойной связи. Стереоселективность реакции Хека обеспечивается последовательными процессами *цис*-присоединения и *цис*-элиминирования. Например, из бромбензола и *транс*-1-

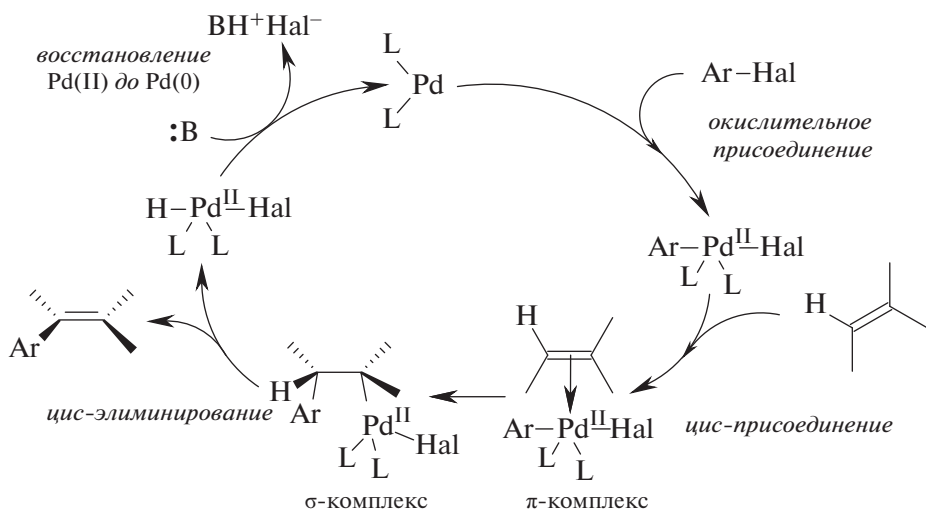
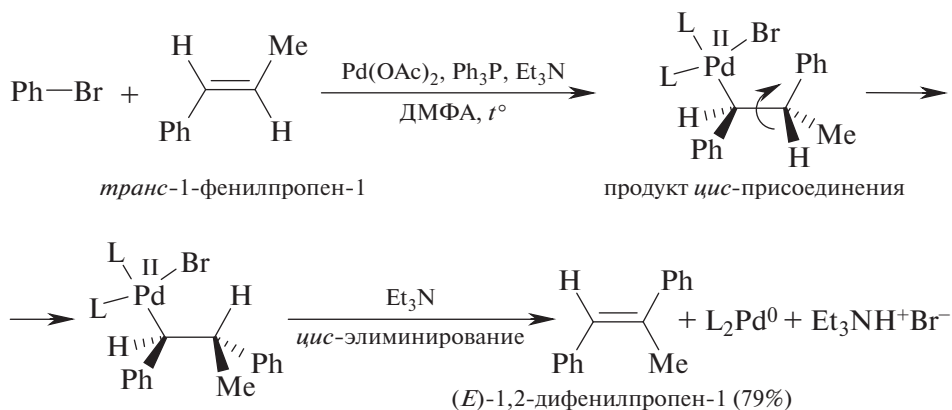
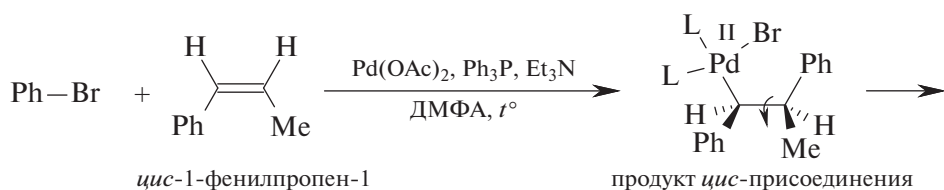


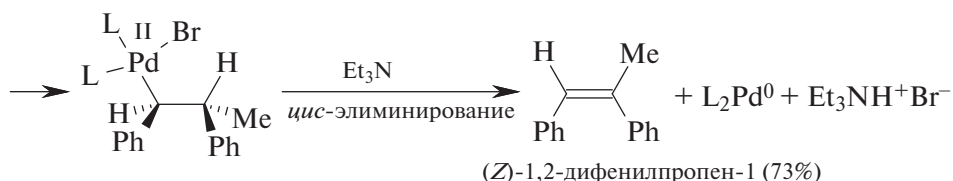
Рис. 12. Общая схема каталитического цикла реакции Хека

фенилпропена-1 в условиях реакции Хека образуется исключительно (*E*)-1,2-дифенилпропен-1 с выходом 79%.



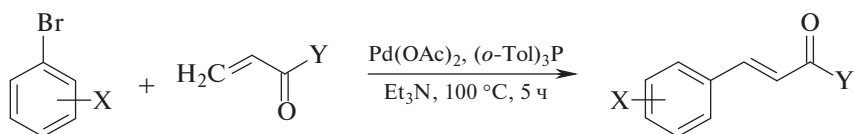
Из *цис*-1-фенилпропена-1 в тех же условиях образуется (*Z*)-1,2-дифенилпропен-1 с выходом 73%.





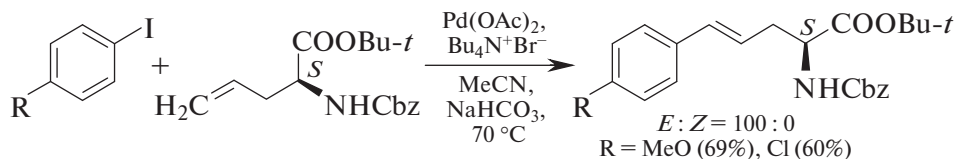
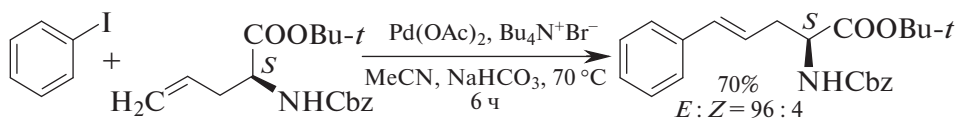
При этом двойная связь может быть частью сложной функционализированной молекулы. В табл. 23 представлены результаты реакции Хека с участием арилбромидов различного строения с акриловой кислотой и ее производными (метиловым эфиром и амидом).

Таблица 23. Результаты взаимодействия арилбромидов с акриловой кислотой и ее производными



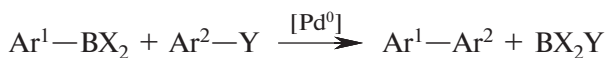
X	Y	Выход, %	X	Y	Выход, %
3-COOH	H	65	4-MeO	OMe	81
3-COOH	OMe	69	4-MeS	OMe	72
4-CHO	OMe	72	H	NH ₂	70
4-CN	OMe	70	4-Me ₂ N	NH ₂	80

В роли ароматических субстратов могут выступать бром- и иодпроизводные, а также трифлаты нафталина, фенантрена, ароматических гетероциклических соединений. В случае непредельных α-аминокислот обе функциональные группы должны быть защищены.



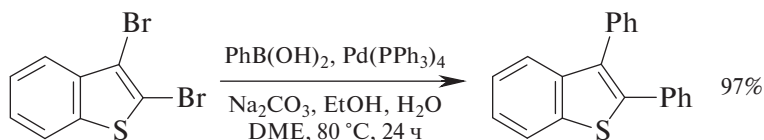
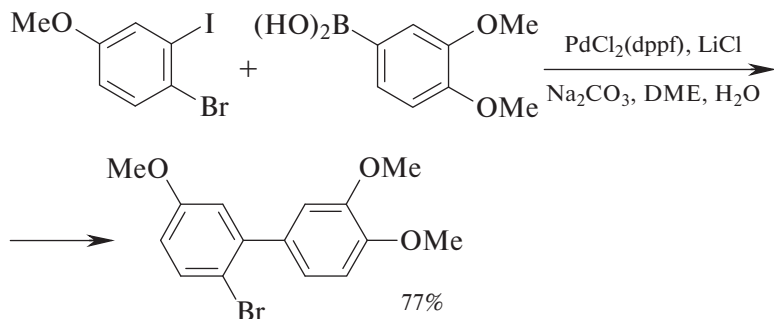
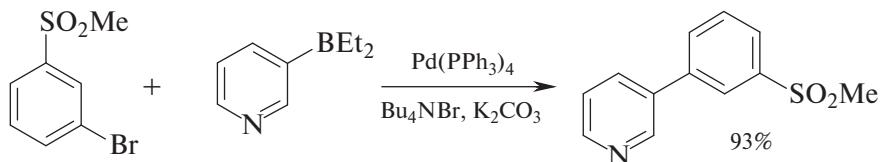
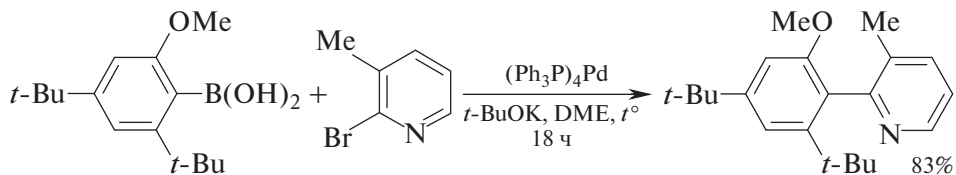
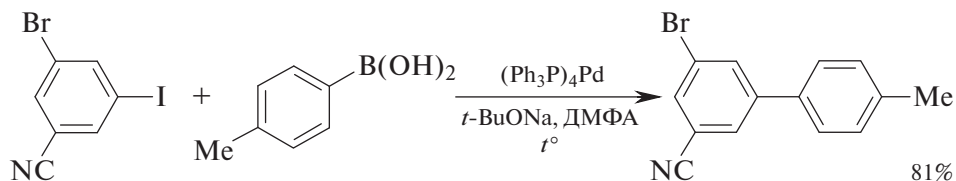
Современный универсальный метод получения симметричных и несимметричных биариллов — **реакция Сузуки** (также известна как **реакция Сузуки—Мияуры**), представляющая собой один из вариан-

тов кросс-сочетания, в котором в качестве нуклеофильного сочетающегося реагента используются борорганические соединения.

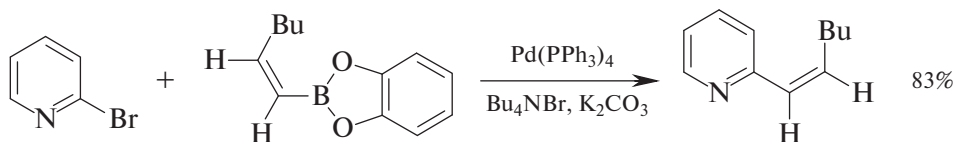


Ar — замещенный или незамещенный арил или гетарил;
X = OH, Alk; Y = Hal (Br, I), OTf

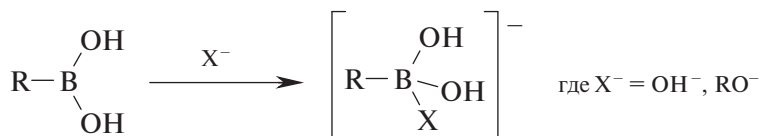
Условия реакции Сузуки толерантны к широкому кругу функциональных заместителей разной природы, причем пространственные факторы в обоих реагентах существенной роли не играют.



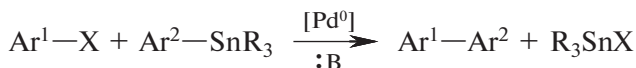
Реакция Сузуки стереоспецифична: если нуклеофильный сочетающийся реагент содержит винильный фрагмент определенной конфигурации, то она сохраняется в процессе сочетания.



Роль основания в данной реакции — превращение малореакционноспособных арилборных кислот в соответствующий четырехкоординированный боронат, который участвует в процессе кросс-сочетания.



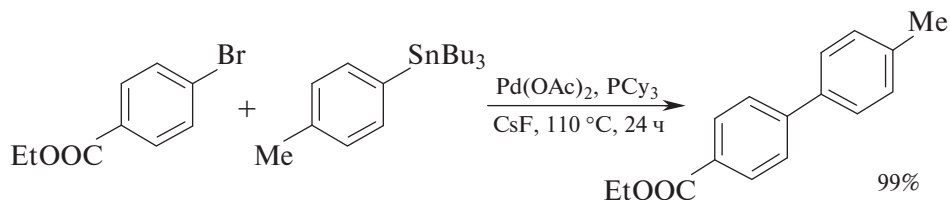
Другой метод синтеза замещенных бифенилов, содержащих функциональные группы разной химической природы, основан на **реакции Стилле**.

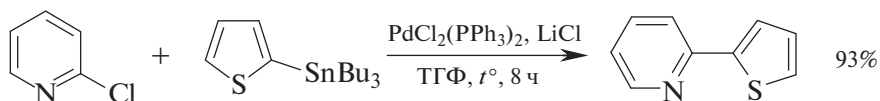


X = I, Br, редко Cl; :B — основание

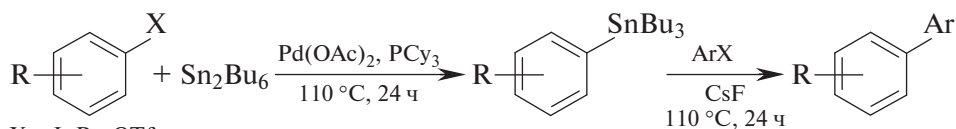


В реакции Стилле в качестве исходных соединений обычно используют арил- и гетарилгалогениды и оловоорганические соединения со связью C(sp²)—Sn; в качестве катализаторов — устойчивые комплексы нульвалентного палладия или генерируемые *in situ* комплексы, содержащие фосфорорганические лиганды. Как основания используются хлорид лития, фторид цезия, гидроксид калия, *трет*-бутилат натрия; для проведения реакции Стилле применяют апротонные растворители (толуол, ТГФ, *N*-метилпирролидон-2, ГМФТА). Кросс-сочетание по Стилле можно проводить и в отсутствие растворителя. Исходные арилгалогениды могут содержать следующие функциональные группы: OAlk, Hal, C(O)Me, COOR, NO₂.

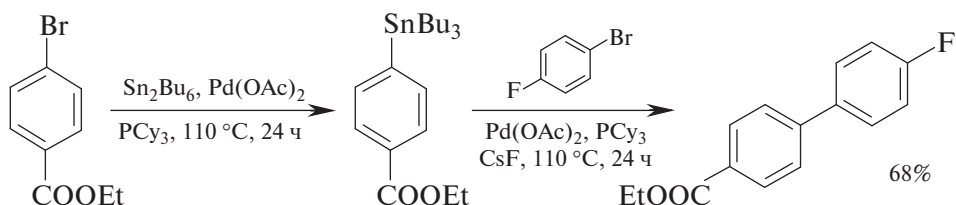




Также реакция Стилле может проводиться в варианте *in one pot*, который представлен ниже.

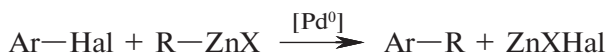


X = I, Br, OTf

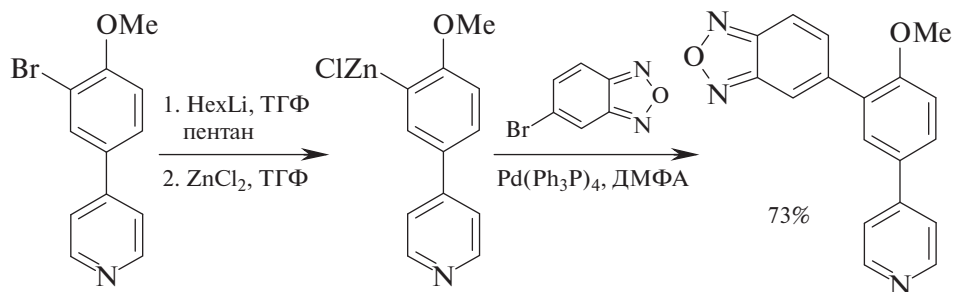
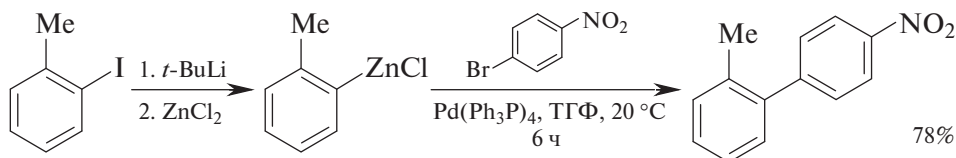


Главный недостаток реакции Стилле — токсичность используемых оловоорганических соединений.

Удобное никель- и палладийкатализируемое кросс-сочетание цинк-органических соединений с разнообразными галогенидами (арил, винил, алкенил, аллил, бензил или алкинил) называется **реакцией Негуши** и является удобным синтетическим методом, который не ограничивается только синтезом биариллов.

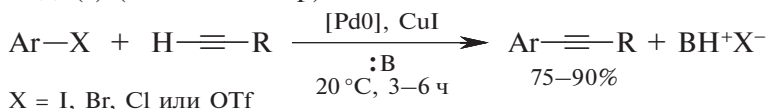


Hal = Br, I, редко Cl; X = Cl, Br, I; R = Ar, Het, CH₂=CH и т. д.



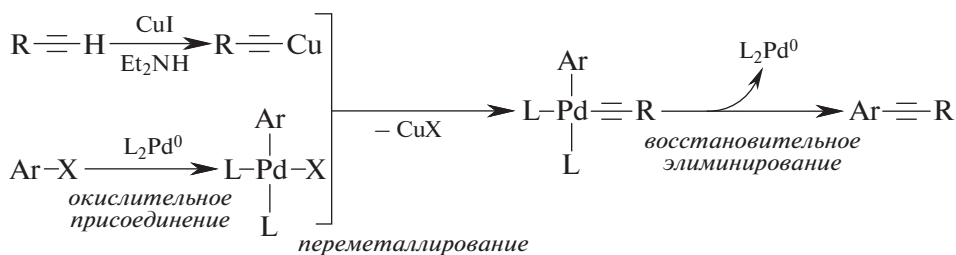
Прямое арилирование терминальных алкинов в условиях метало-комплексного катализа известно как **реакция Соногаширы**. В этом

варианте процесс кросс-сочетания активируется использованием каталитических количеств комплекса нульвалентного палладия и иодида меди(I) (сокатализатор).

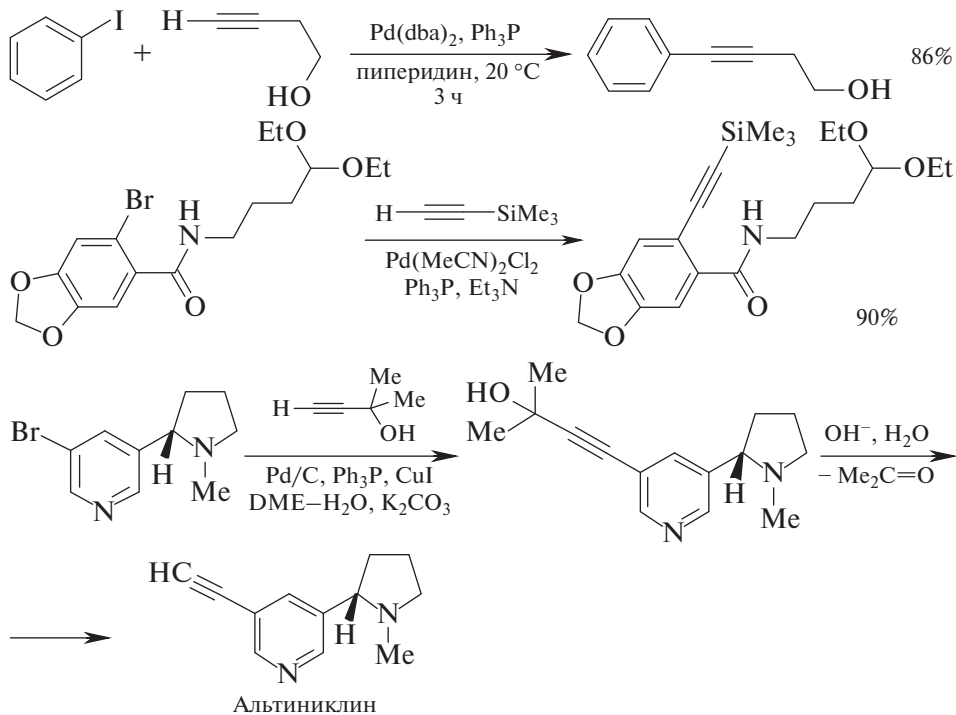


В качестве основания и растворителя часто используют амины (первичные или вторичные); ДМФА или диэтиловый эфир также часто используются как растворители в реакции Соногаширы.

Роль CuI — активация молекулы алкина, выступающего в роли нуклеофильного сочетающегося реагента, путем превращения в ацетиленид меди(I).

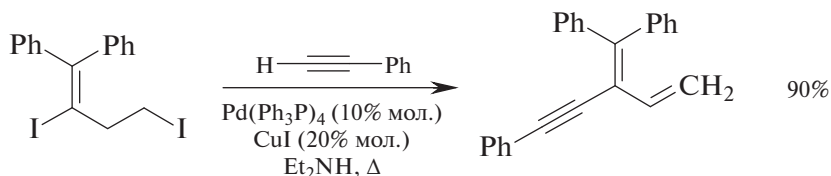
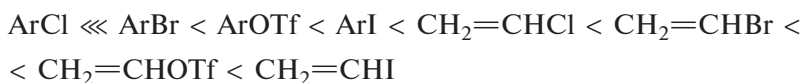


Примеры реакции Соногаширы приведены ниже.

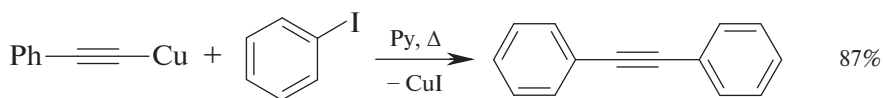
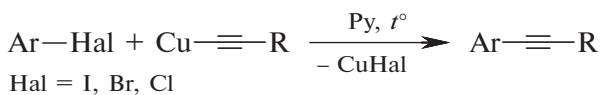


Реакция Соногаширы нашла применение для фармацевтического синтеза Альгиниклина (SIB-1508Y) — агониста никотинового подтипа ацетилхолиновых рецепторов, который хорошо зарекомендовал себя в лечении болезни Альцгеймера, синдрома Туретта, шизофрении и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

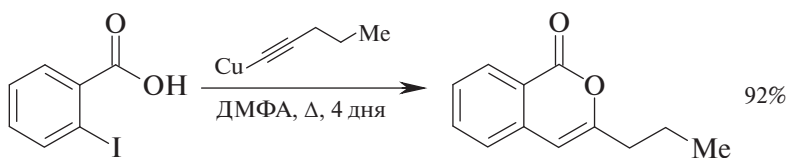
Интересно отметить, что в реакцию Соногаширы также вступают винилгалогениды, причем скорость реакции увеличивается в следующем ряду:



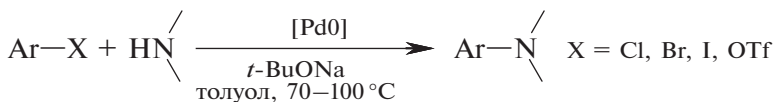
Предшественником реакции Соногаширы является **синтез Кастро—Стефенса** — кросс-сочетание между ацетиленидом меди(I) и арилгалогенидом в пиридине, который был практически полностью вытеснен палладий катализируемым кросс-сочетанием по Соногашире. Данный процесс имеет сходство с рассматривавшейся выше реакцией Розенмунда—Брауна — цианированием арилгалогенидов под действием CuCN.



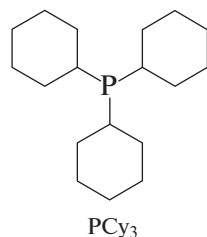
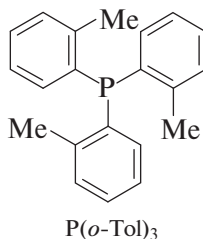
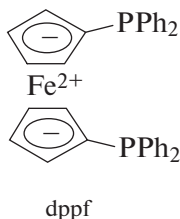
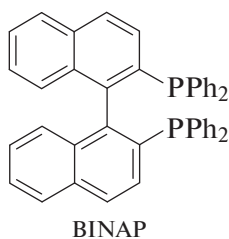
В отличие от кросс-сочетания по Соногашире, реакция Кастро—Стефенса, проводимая при высокой температуре, часто позволяет получать различные гетероциклические соединения, например изокумарины.



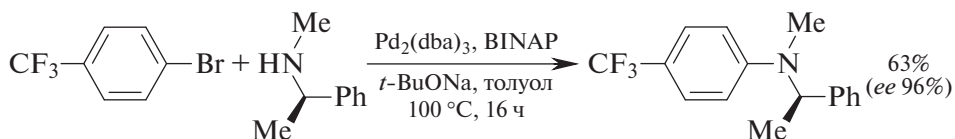
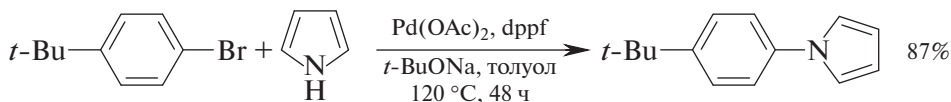
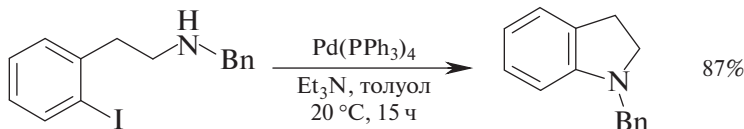
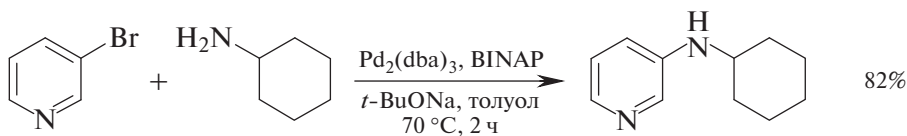
Для создания новой связи $C(sp^2)-N$ в ароматических системах используют реакцию арилирования аминов и амидов карбоновых и сульфоновых кислот в условиях металлокомплексного катализа соединениями палладия, известную под названием **реакция Бухвальда—Хартвига**.

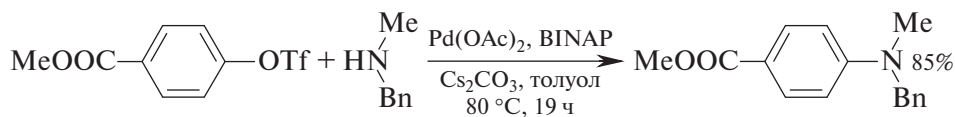
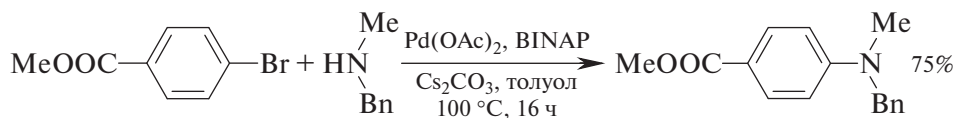
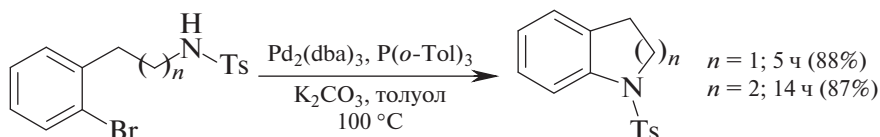
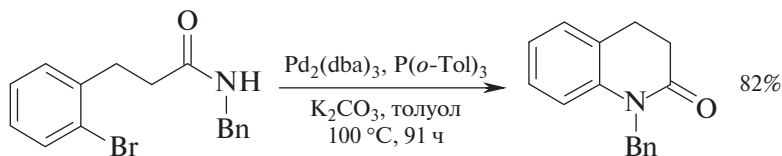
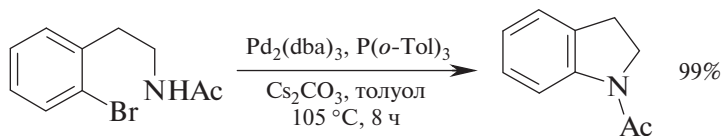
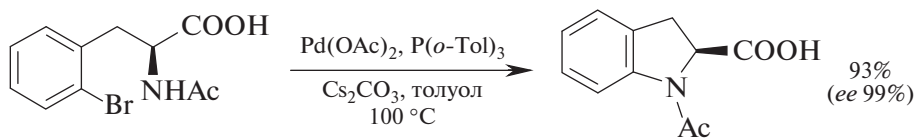


Отличительной особенностью реакции Бухвальда—Хартвига является использование фосфорорганических лигандов, наиболее распространенные из которых приведены ниже.

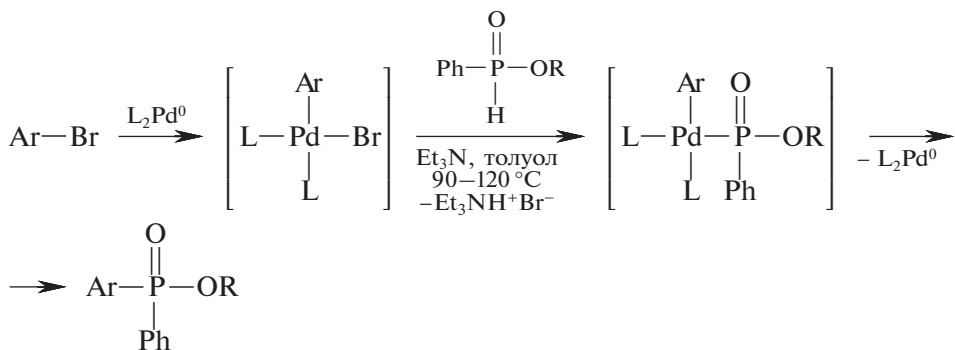


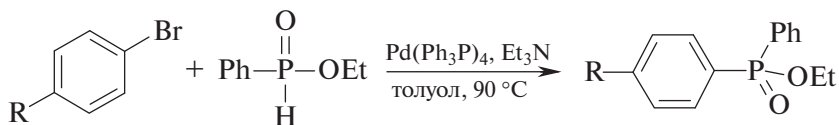
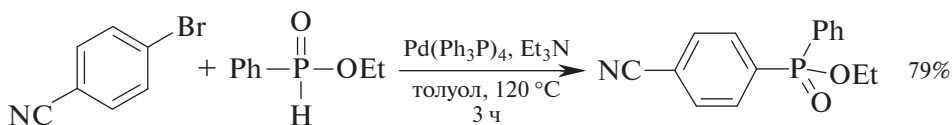
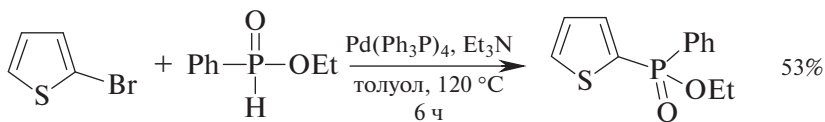
Примеры межмолекулярного и внутримолекулярного аминирования и амидирования с использованием реакции Бухвальда—Хартвига приведены ниже.





В сходных условиях в присутствии комплексов Pd(0) проводят реакции с образованием связи C(sp²)-P. Типичным примером превращений такого рода является арилирование кислых эфиров кислот фосфора(V) арилгалогенидами в условиях металлокомплексного катализа.



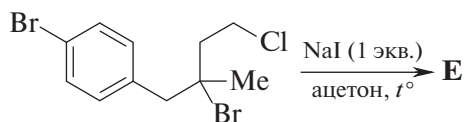
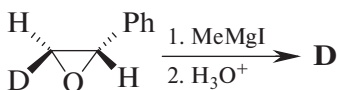
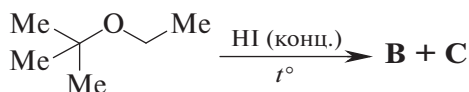
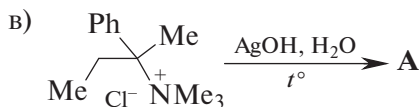
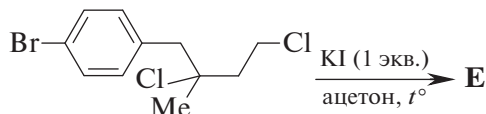
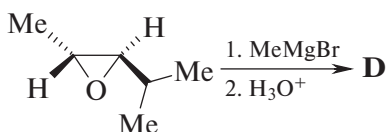
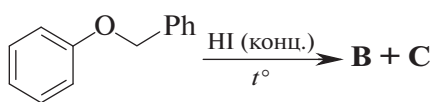
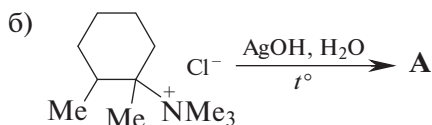
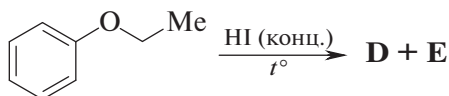
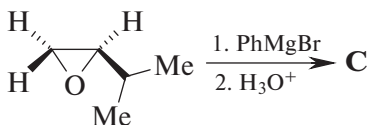
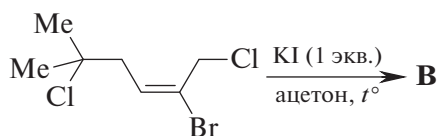
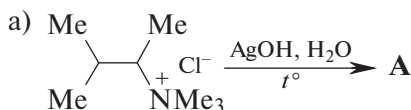


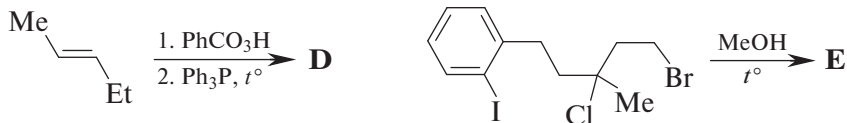
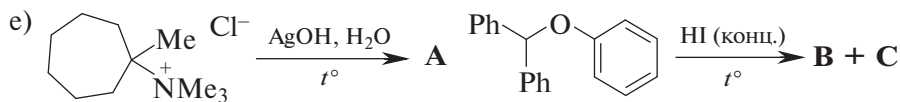
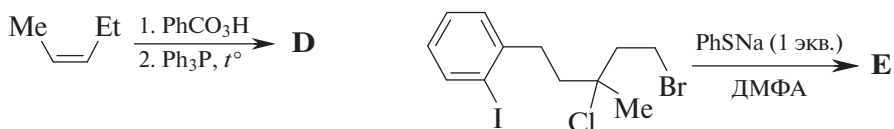
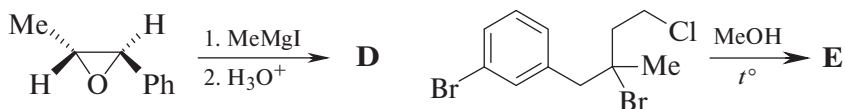
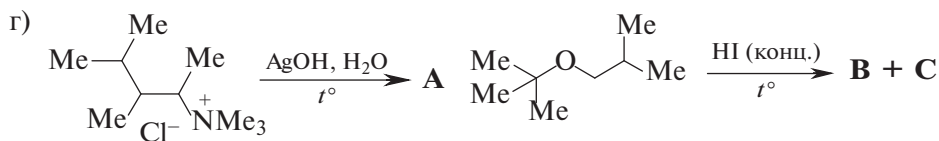
R = Ac (3 ч, 92%)
NO₂ (3 ч, 86%)
AcNH (6 ч, 85%)

Глава 11. ЗАДАЧИ И УПРАЖНЕНИЯ ПО ТЕМЕ «АЛИФАТИЧЕСКОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ И ЭЛИМИНИРОВАНИЕ»

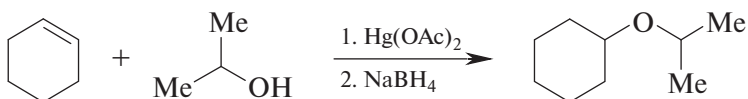
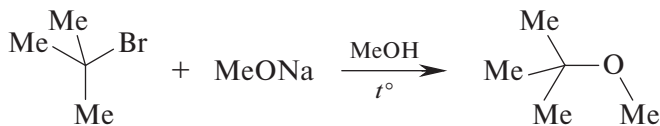
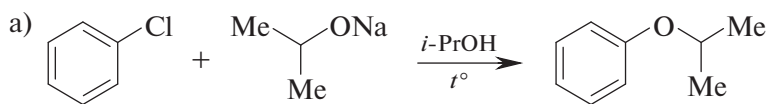
Задачи и упражнения с ответами

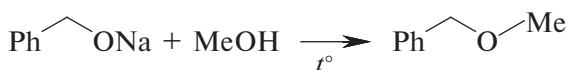
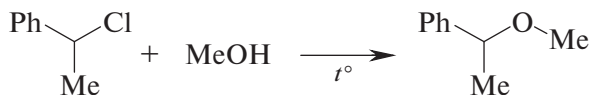
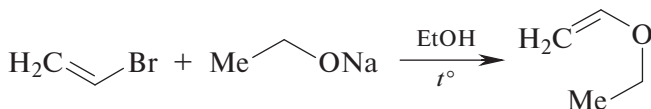
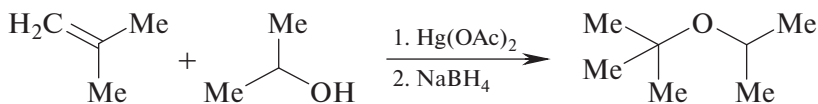
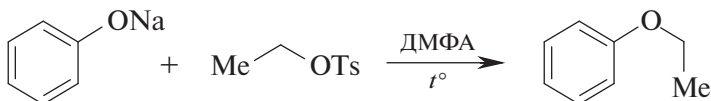
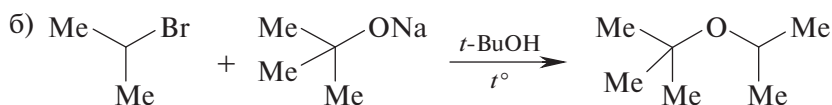
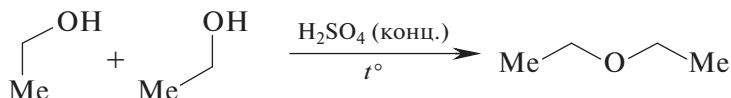
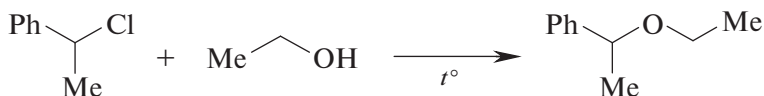
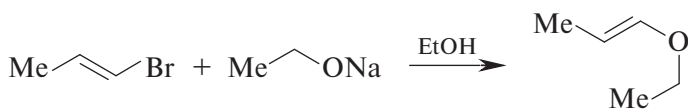
1. Какое строение имеют соединения А–Е, образующиеся в результате следующих превращений? Дайте *R,S*-обозначения асимметрическим центрам.



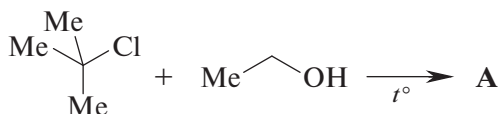
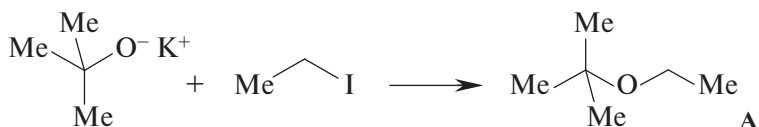


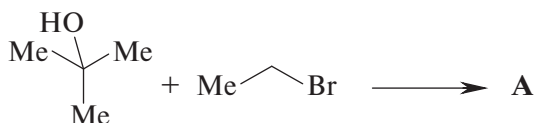
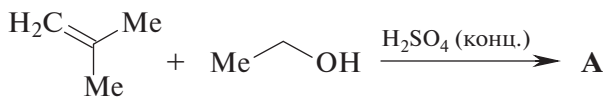
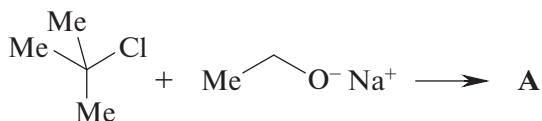
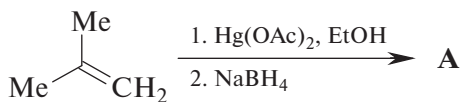
2. Среди приведенных ниже способов получения простых эфиров выберите правильные. В каких случаях реакция не идет вообще, а в каких образуются продукты, не являющиеся простыми эфирами? Кратко обоснуйте свой выбор.



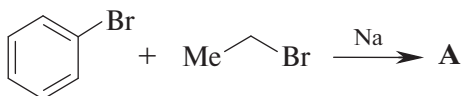
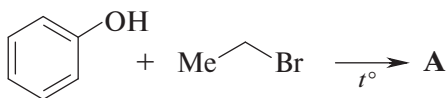
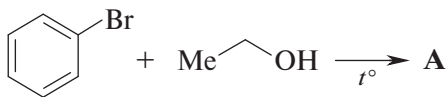
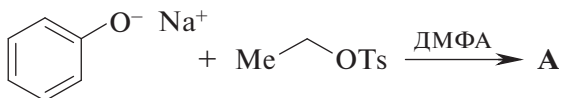
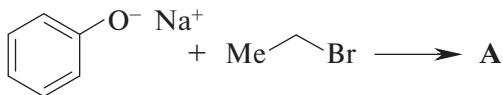
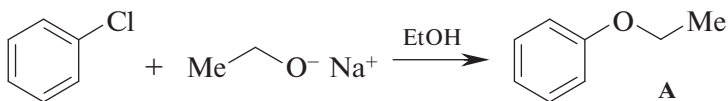


3. Среди приведенных ниже способов получения *трет*-бутилэтилового эфира (A) выберите правильные. Кратко обоснуйте свой выбор.

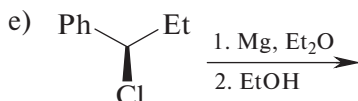
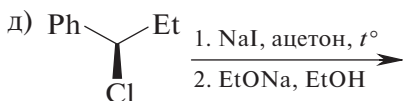
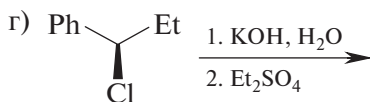
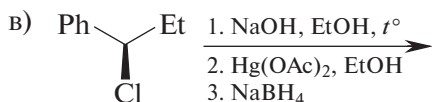
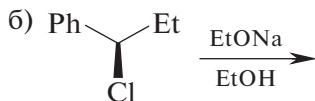
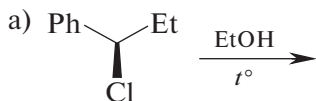




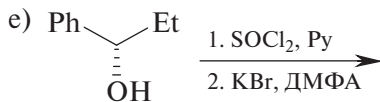
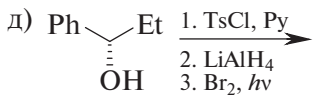
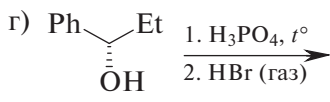
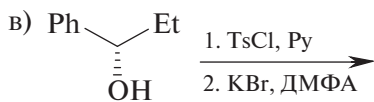
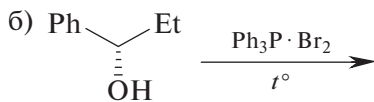
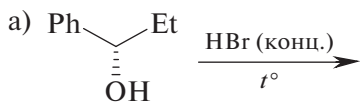
4. Среди приведенных ниже способов получения фенолэтилового эфира (A) выберите правильные. Кратко обоснуйте свой выбор.



5. Какие реагенты следует использовать для превращения (*R*)-1-фенил-1-хлорпропана в (*S*)-1-фенил-1-этоксипропан? Ответ мотивируйте, приведя результат каждого превращения.



6. Какие реагенты следует использовать для превращения (*S*)-1-фенилпропанола-1 в (*R*)-1-бром-1-фенилпропан? Ответ мотивируйте, приведя результат каждого превращения.



7. Из (*S*)-бутанола-2 и любых других необходимых реагентов в несколько стадий получите оптически чистые:

- (*R*)- и (*S*)-(*втор*-бутил)фенилсульфиды;
- (*R*)- и (*S*)-2-азидобутаны;
- (*R*)- и (*S*)-2-цианобутаны;
- (*R*)- и (*S*)-*втор*-бутиловые эфиры бензойной кислоты.

Изобразите все соединения клиновидными проекциями. Дайте *R,S*-обозначения всем асимметрическим атомам углерода.

8. Из (*R*)-бутанола-2 и любых других необходимых реагентов в несколько стадий получите оптически чистые:

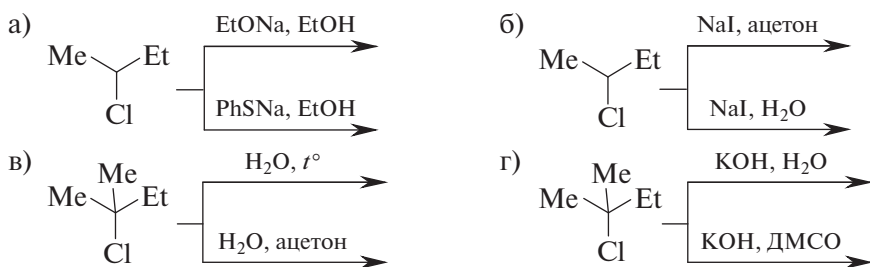
- (*R*)- и (*S*)-2-фторбутаны;
- (*R*)- и (*S*)-2-йодбутаны;

- в) (*R*)- и (*S*)-2-метоксибутаны (*втор*-бутилметилвые эфиры);
 г) (*R*)- и (*S*)-*втор*-бутиловые эфиры уксусной кислоты.

Изобразите все соединения клиновидными проекциями. Дайте *R,S*-обозначения всем асимметрическим атомам углерода.

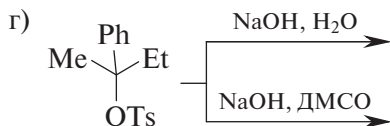
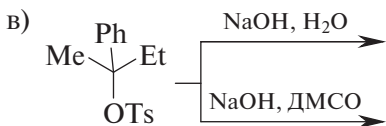
9. Из этилбензола и любых других необходимых реагентов получите следующие соединения:
 а) 1-фенилэтанол; б) 2-фенилэтанол; в) 1-фенилэтандиол-1,2.
10. Из толуола и любых других необходимых реагентов получите следующие соединения:
 а) бензиловый спирт;
 б) 2-фенилэтанол и превратите его в 1-фенилэтанол.
11. Используя любые необходимые реагенты, превратите метиленициклогексан в следующие изомерные спирты:
 а) 2-метиленициклогексанол-1; б) 1-метиленициклогексанол-1;
 в) циклогексилметанол; г) 1-(аминометил)циклогексанол-1.
12. Используя любые необходимые реагенты, превратите 2-метилпропен (изобутилен) в следующие изомерные спирты:
 а) 2-метилпропен-2-ол-1; б) 2-метилпропанол-1;
 в) 2-метилпропанол-2; г) 1-амино-2-метилпропанол-2.

13. В каждой из приведенных ниже пар превращений выберите то, которое протекает с большей скоростью. Приведите строение продуктов и механизм их образования.

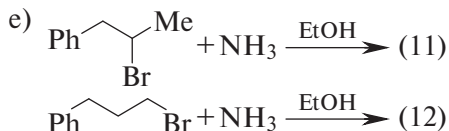
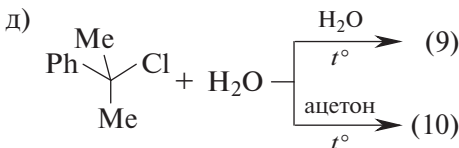
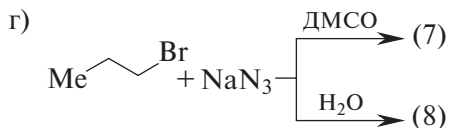
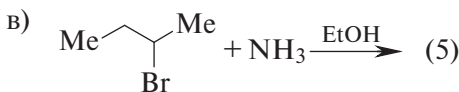
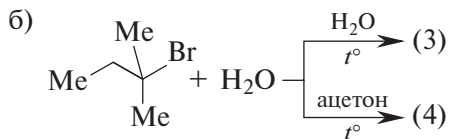
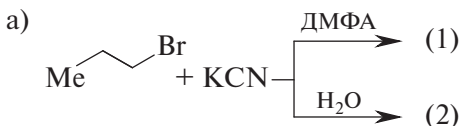


14. В каждой из приведенных ниже пар превращений выберите то, которое протекает с большей скоростью. Приведите строение продуктов и механизм их образования.

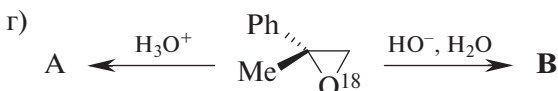
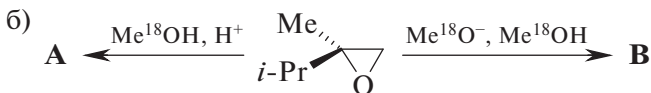
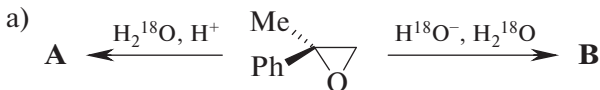




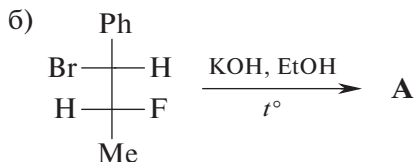
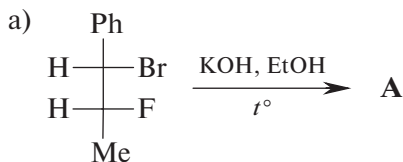
15. Какая из реакций в следующих парах будет протекать быстрее? Какие продукты образуются, и какой механизм реализуется в каждом случае?



16. Приведите строение изомерных соединений **A** и **B**, полученных в результате следующих превращений из оптически активного окирана. Сделайте вывод об оптической чистоте соединений **A** и **B**. Дайте *R,S*-обозначения для всех соединений.



17. Какое строение (с учетом стереохимии) имеет соединение **A**, образующееся в результате следующего превращения? Какой механизм при этом реализуется?



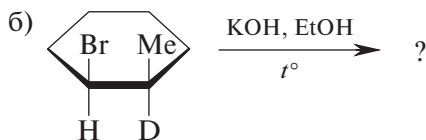
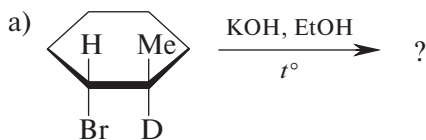
18. Гидролиз 1-хлорбутана водной щелочью резко ускоряется при добавлении каталитических количеств KI. Приведите механизм катализа. Каким будет стереохимический результат щелочного гидролиза (*R*)-1-дейтеро-1-хлорбутана:

а) без добавления KI;

б) в присутствии KI?

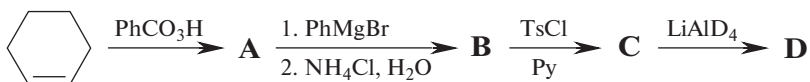
19. При обработке 2-бромэтанола разбавленной водной щелочью образуется окись этилена. Приведите механизм этой реакции. Какой эпоксид (с учетом стереохимии) образуется в этих условиях из (*S*)-1-бром-2-метилбутанола-2? Обработайте его последовательно EtMgBr, а затем разбавленной соляной кислотой. Приведите строение всех промежуточных и конечного продуктов.

20. Сколько соединений образуется в результате следующих превращений? Какой механизм при этом реализуется?

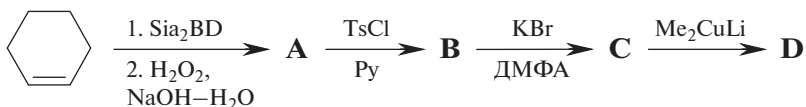


21. Гидролиз 3-метил-1-хлорбут-2-ена и 3-метил-3-хлорбут-1-ена приводит к смеси двух изомерных аллиловых спиртов, причем их соотношение в обоих случаях одинаковое. Приведите их строение и механизм образования.

22. Осуществите следующую цепочку превращений.

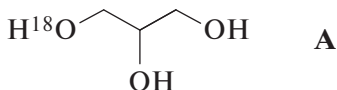


23. Осуществите следующую цепочку превращений.



Задачи и упражнения для самостоятельного решения

1. Из пропанола-1 получите триол А. Можно использовать любые необходимые реагенты и любые защитные группы. Источники метки ^{18}O — вода H_2^{18}O или K^{18}OH :

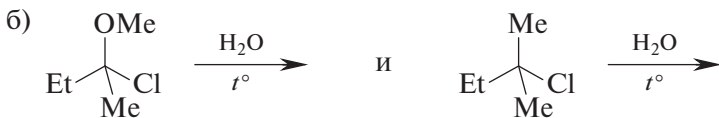


2. Отнесите значения скоростей обмена галоида к конкретному заместителю. Какой механизм нуклеофильного замещения при этом реализуется?

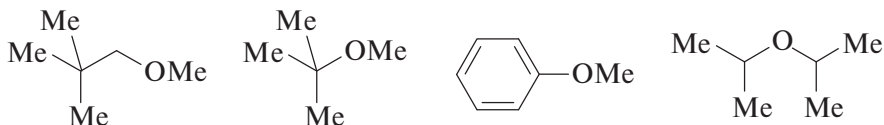


$$\text{R} = n\text{-Bu, } i\text{-Bu, } t\text{-Bu, } t\text{-BuCH}_2, \quad v_{\text{отн}} = 1 : 0,04 : 1,5 \times 10^{-5} : 0$$

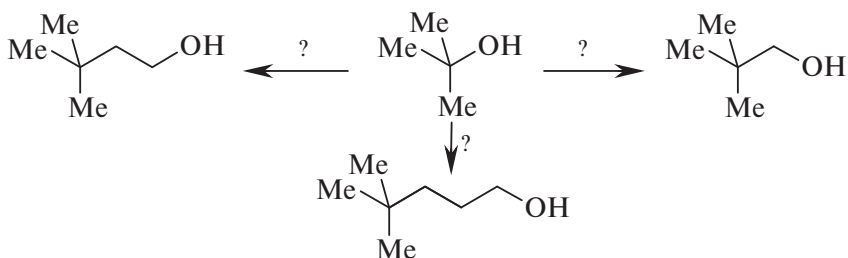
3. Превратите (*S*)-бутанол-2 в соответствующие (*S*)- и (*R*)-втор-бутилфениловые эфиры.
4. Какие реакции в указанных ниже парах протекают быстрее и почему?



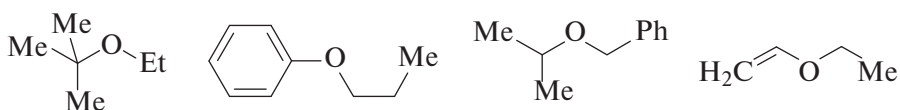
5. Получите следующие простые эфиры из любых подходящих реагентов и обработайте их HI (конц.) при нагревании.



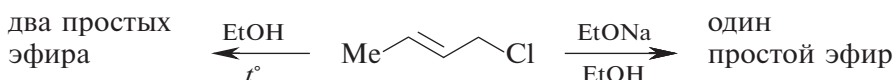
6. Осуществите следующие превращения.



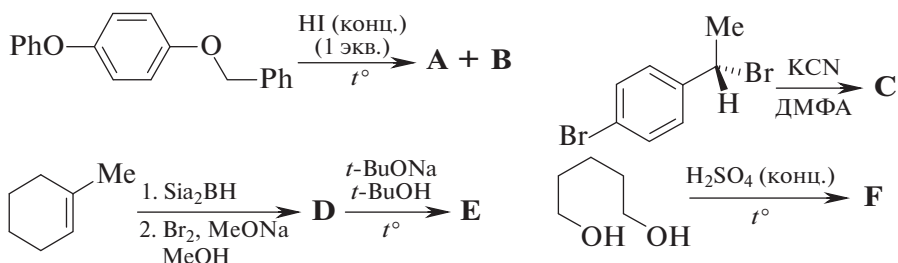
7. Из подходящих реагентов получите следующие простые эфиры и обработайте их HI (конц.) при нагревании.



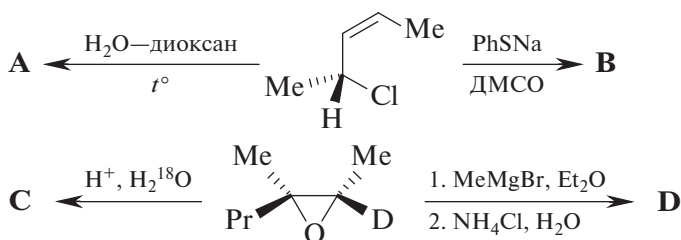
8. Объясните следующие факты. Какое строение имеют эти простые эфиры? Как они образуются?



9. Какое строение имеют соединения А—F, образующиеся в результате следующих превращений?

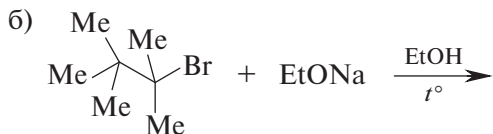
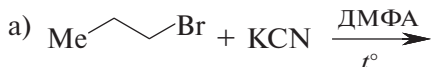


10. Какие соединения А—D (с учетом стереохимии) образуются в результате следующих превращений? Для всех асимметрических центров дайте *R,S*-обозначения.

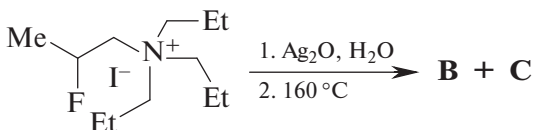
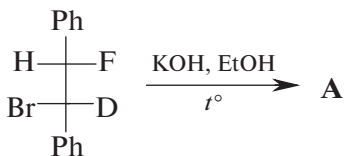


11. Из (*R*)-бутанола-2 и любых необходимых реагентов получите оптически чистые (*R*)-метил-*втор*-бутиловый эфир и (*R*)-2-бромбутан, изобразив все соединения клиновидными проекциями.

12. Как изменится скорость приведенных ниже реакций, если: а) ДМФА заменить на EtOH; б) EtOH заменить на ДМСО? Приведите строение продуктов реакций и укажите их механизм.



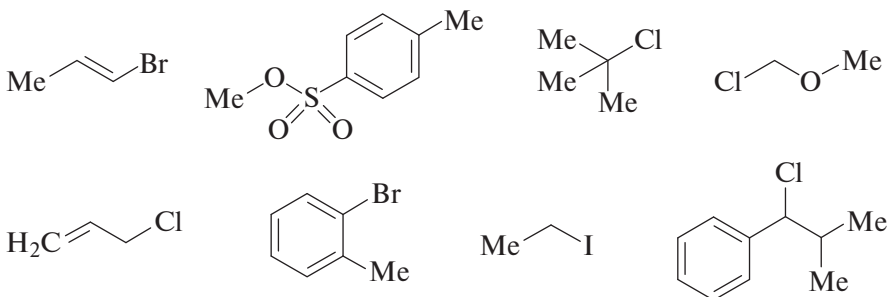
13. Какие соединения А—С образуются в результате следующих превращений? Используйте клиновидные проекции.



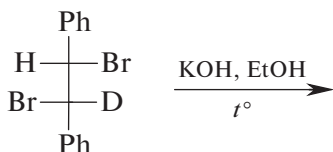
14. Среди приведенных ниже субстратов выберите те, которые хорошо реагируют:

- а) по механизму S_N1 ,
- б) только по механизму S_N2 ,
- в) как по механизму S_N1 , так и по механизму S_N2 .

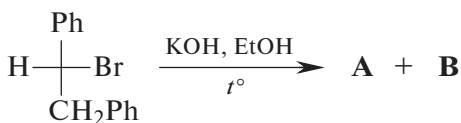
Отметьте структуры, которые не подвергаются нуклеофильному замещению по обоим механизмам.



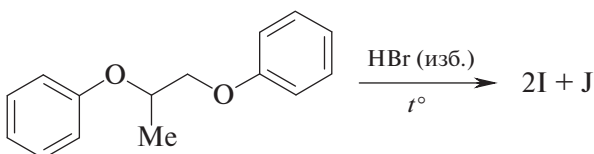
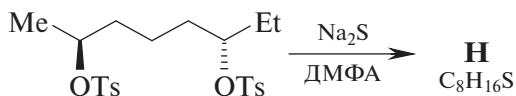
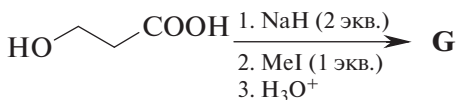
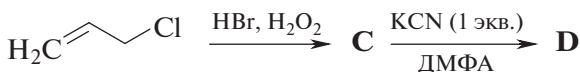
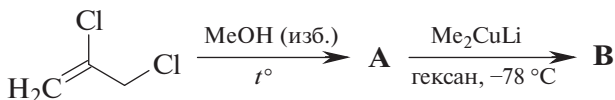
15. Используя клиновидные проекции, предскажите, сколько алкенов образуется, укажите их стереохимию и объясните результат.



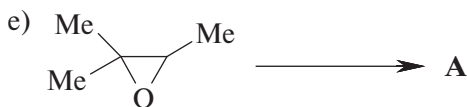
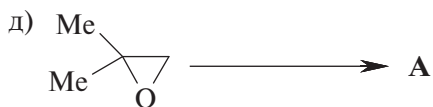
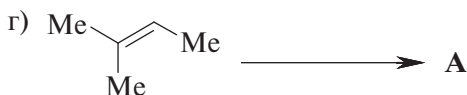
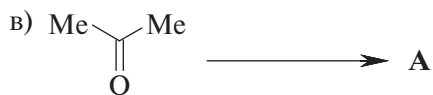
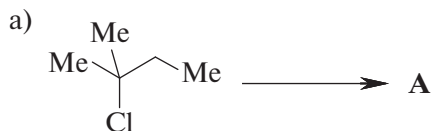
16. Используя клиновидные проекции или проекции Ньюмена, предскажите, какое строение имеют алкены **A** и **B**. Каково их соотношение (больше-меньше)?



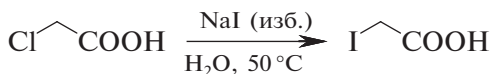
17. Какие соединения **A–J** образуются в результате следующих превращений?



18. Ниже приведены исходные соединения для получения 2-метилбутанола-2 (А). Предложите реагенты и условия, позволяющие осуществить эти превращения. Приведите структуру соединения А.



19. Объясните причину, по которой происходит замещение атома Cl на атом I в следующих реакциях:

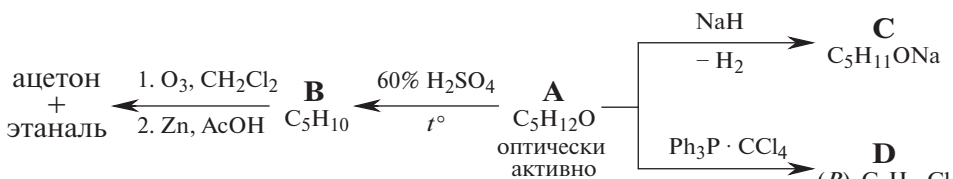


20. Из (*R*)-пентанола-2 получите (*R*)- и (*S*)-2-азидопентаны.

21. Из (*S*)-бутанола-2 получите (*R*)- и (*S*)-*втор*-бутилпропаноаты.

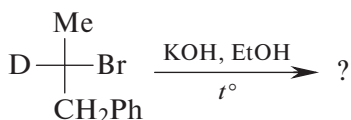
22. Из (*R*)-бутанола-2 получите (*R*)- и (*S*)-2-метилтиобутаны.

23. Установите строение соединения А состава C₅H₁₂O, отвечающего следующим условиям. Приведите структуры соединений А–D в виде клиновидных проекций.



24. Из (*R*)-1-фенилэтанола-1 получите (*R*)- и (*S*)-1-азидо-1-фенилэтаны.

25. Используя клиновидные проекции или проекции Ньюмена, предскажите, какое количество алкенов образуется и какое строение они имеют. Каково их соотношение (больше-меньше)?

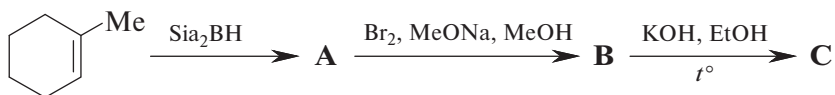


26. Как будет меняться соотношение продуктов Зайцева и Гофмана при переходе от одного основания (B^-) к другому:

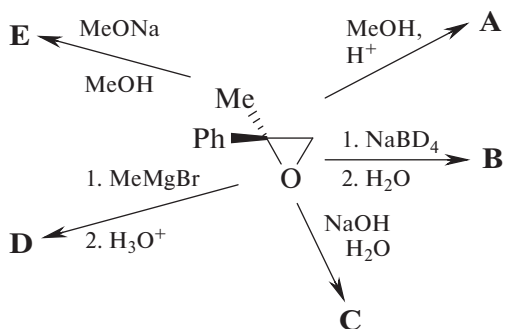
- а) MeONa в MeOH ; б) $i\text{-PrONa}$ в $i\text{-PrOH}$;
в) $t\text{-BuONa}$ в $t\text{-BuOH}$; г) $t\text{-BuCH}_2\text{ONa}$ в $t\text{-BuCH}_2\text{OH}$?

Ответ мотивируйте.

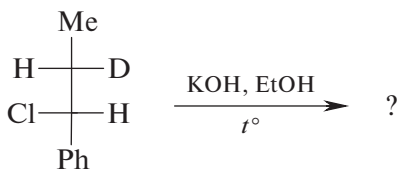
27. Осуществите следующую цепочку превращений:



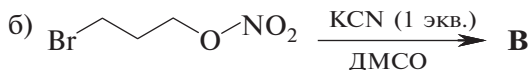
28. Приведите строение соединений **A–E** с учетом стереохимии. Используйте клиновидные проекции.



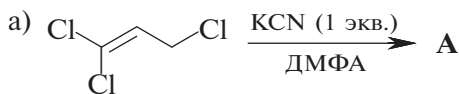
29. Используя клиновидные проекции или проекции Ньюмена, предскажите, какое количество алкенов образуется и какое строение они имеют. Каково их соотношение (больше-меньше)?



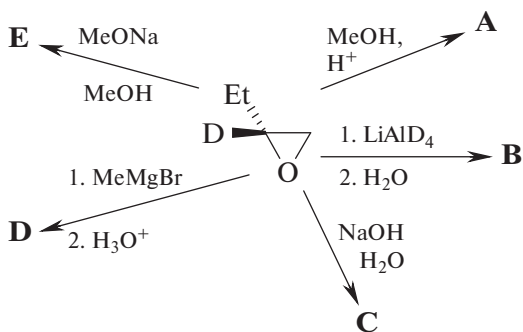
30. Укажите продукты следующих реакций:



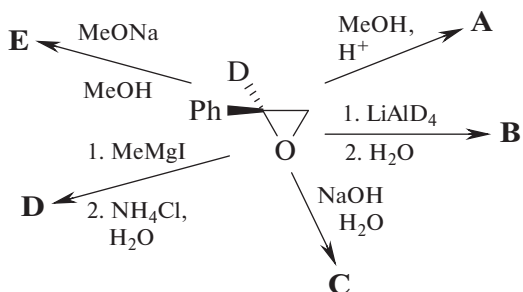
31. Укажите продукты следующих превращений:



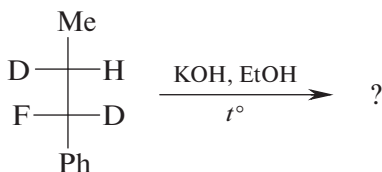
32. Приведите строение соединений **A–E** с учетом стереохимии (используйте клиновидные проекции).



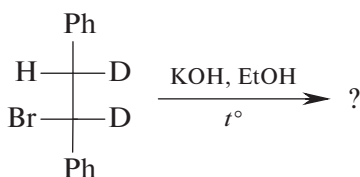
33. Приведите строение соединений **A–E** с учетом стереохимии (используйте клиновидные проекции).



34. Используя клиновидные проекции или проекции Ньюмена, предскажите, какое количество алкенов образуется и какое строение они имеют. Каково их соотношение (больше-меньше)?



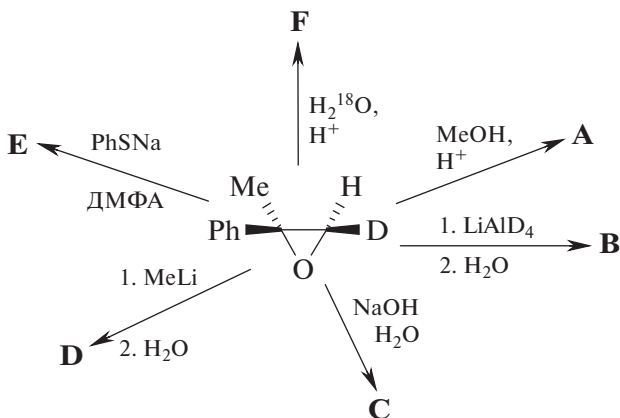
35. Используя клиновидные проекции или проекции Ньюмена, предскажите, какое количество алкенов образуется и какое строение они имеют. Каково их соотношение (больше-меньше)?



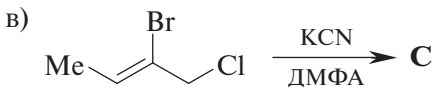
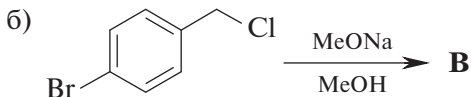
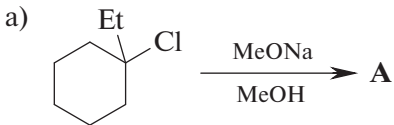
36. Используя метод защитных групп, получите пентандиол-1,5 из 3-бромпроанола.

37. Из (*R*)-бутанола-2 получите (*R*)- и (*S*)-втор-бутилфениловые тиоэфиры.

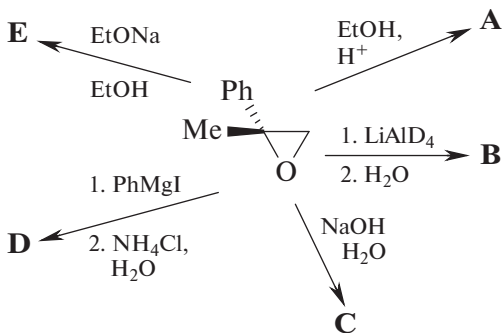
38. Приведите строение соединений **A–F** с учетом стереохимии (используйте клиновидные проекции).



39. Какие продукты образуются в результате следующих превращений?



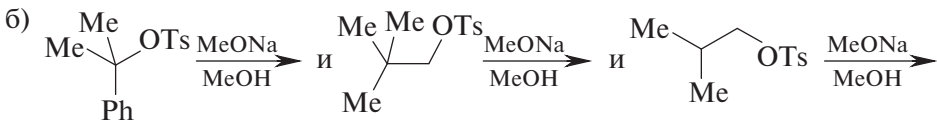
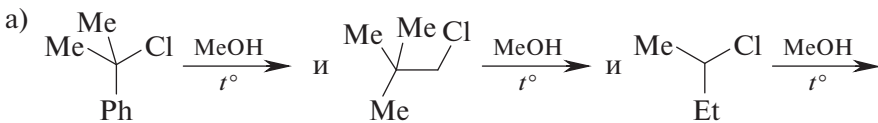
40. Приведите строение соединений А–Е с учетом стереохимии (используйте клиновидные проекции).



41. Используя метод защитных групп, из 3-бромпропанола получите 4-гидоксибутановую кислоту.

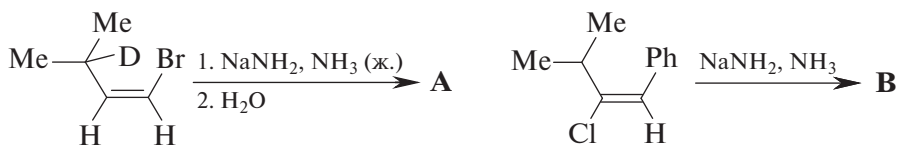
42. Из (*R*)-бутанола-2 получите (*R*)- и *N*-[(*S*)-втор-бутил]фталимид.

43. Какие из приведенных ниже реакций протекают с наибольшей скоростью?

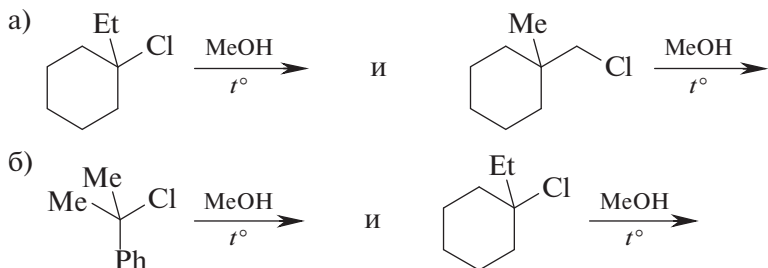


44. Расположите в ряд по уменьшению нуклеофильности: а) EtO⁻; б) AcO⁻; в) EtS⁻; г) Et₂O; д) MeCH₂⁻.

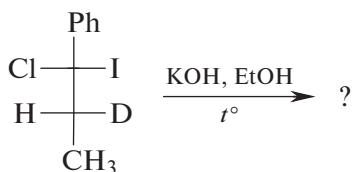
45. Какие соединения образуются в результате следующих реакций?



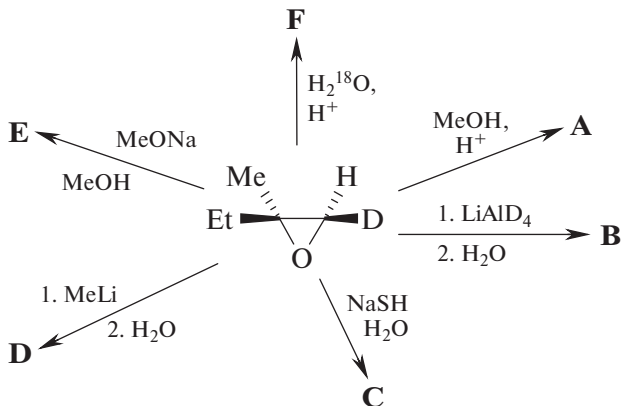
46. Какие из приведенных ниже реакций протекают с наибольшей скоростью?



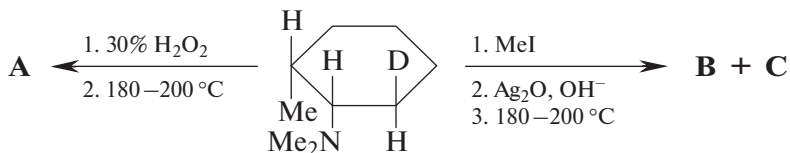
47. Используя клиновидные проекции или проекции Ньюмена, предскажите, какое количество алкенов образуется и какое строение они имеют. Каково их соотношение (больше-меньше)?



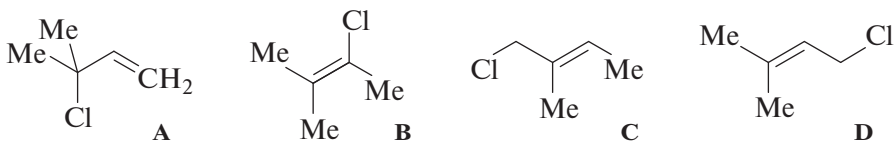
48. Приведите строение соединений А–F с учетом стереохимии (используйте клиновидные проекции).



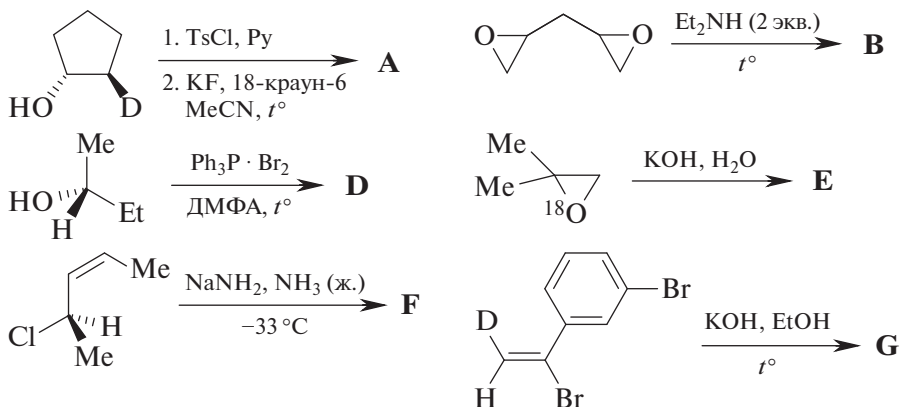
49. Какие соединения **A–C** образуются в результате следующих превращений? Ответ мотивируйте.



50. Среди приведенных ниже соединений **A–D** выберите то, которое не подвергается алкоголизу при кипячении в этаноле, а при нагревании с EtONa в ДМСО превращается в соединение состава C_3H_8 . Приведите строение этого соединения, а также напишите продукты этанолиза хлорида **D**.



51. Какие соединения **A–G** образуются в результате следующих превращений?

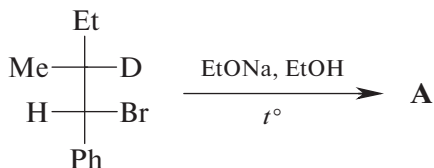


52. (*S*)-Бутанол-2 обработайте тозилхлоридом в присутствии пиридина, а полученный тозилат введите в реакции со следующими реагентами:

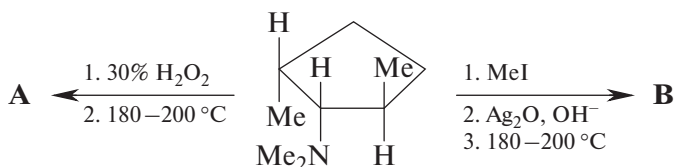
- а) MeONa , MeOH ; б) $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuOH}$; в) HCl (конц.), t° ;
г) KCN , 18-краун-6, MeCN , t° ; д) PhSNa , ацетон, t° .

Какие соединения с учетом стереохимии образуются в каждом случае? Для объяснения стереохимического результата каждого превращения используйте клиновидные проекции.

53. Какой основной продукт **A** (с учетом стереохимии) образуется в результате следующего превращения? Какой механизм при этом реализуется?

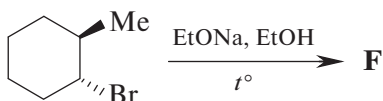
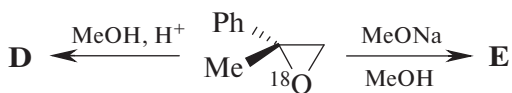
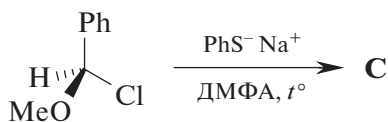
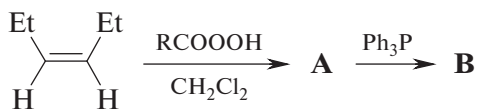


54. Какие соединения **A–B** образуются в результате следующих превращений? Ответ мотивируйте.



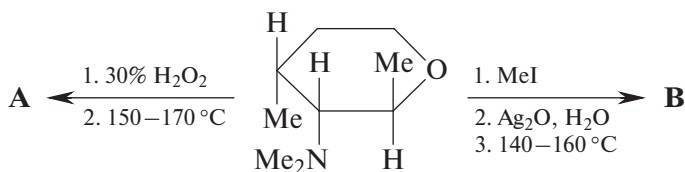
55. Из ацетилена, бензилового спирта, этанола и любых неорганических реагентов получите 1,4-дифенил-1,4-диэтоксibuтин-2, обладающий запахом розы.

56. Какие соединения **A–F** образуются в результате следующих превращений? Дайте *R,S*-обозначения асимметрическим центрам. Будут ли соединения **D** и **E** оптически активными?

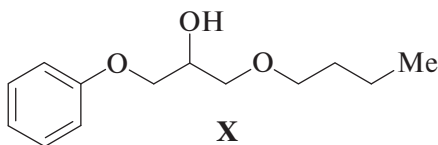


57. Приведите строение всех изомерных спиртов состава $C_5H_{12}O$ (8 штук). Какие из них (4 штуки) при нагревании в HCl (конц.) превращаются в 2-метил-2-хлорбутан в качестве одного из продуктов реакции. Приведите механизмы соответствующих превращений.

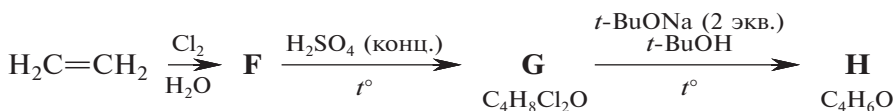
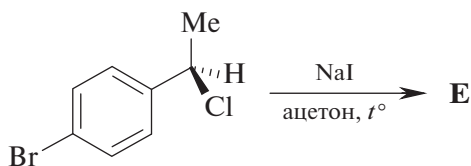
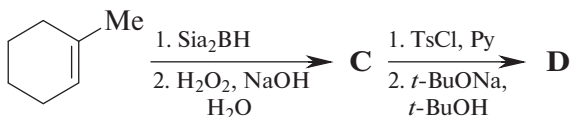
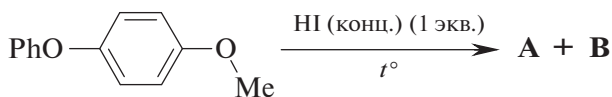
58. Какие соединения **A—B** образуются в результате следующих превращений? Ответ мотивируйте.



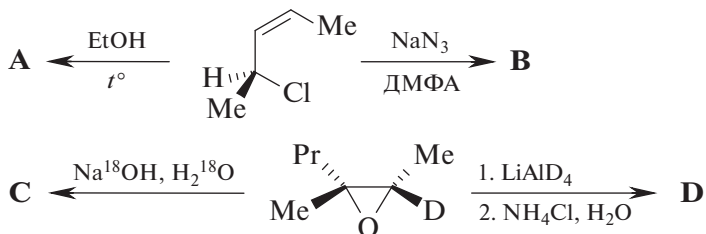
59. Из фенола, аллилового спирта, бутанола и любых других необходимых реагентов получите соединение **X**.



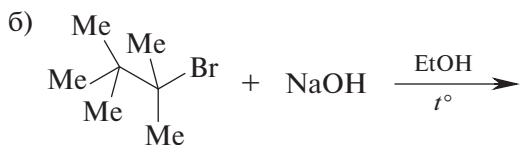
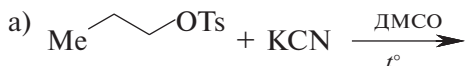
60. Какое строение имеют соединения **A—H**, образующиеся в результате следующих превращений?



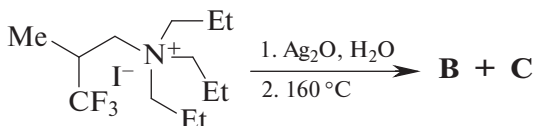
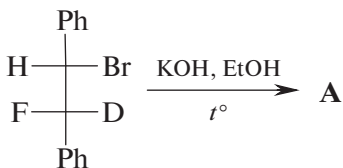
61. Какие соединения **A–D** (с учетом стереохимии) образуются в результате следующих превращений? Для всех асимметрических центров дайте *R,S*-обозначения.



62. Из (*S*)-бутанола-2 и любых необходимых реагентов получите оптически чистые (*S*)-втор-бутиловый эфир уксусной кислоты и (*S*)-2-бромбутан, изобразив все соединения клиновидными проекциями.
63. Как изменится скорость приведенных ниже реакций, если: а) ДМСО заменить на MeOH; б) NaOH в EtOH заменить на NaNH₂, NH₃ (ж.)? Приведите строение продуктов реакций и укажите их механизм.

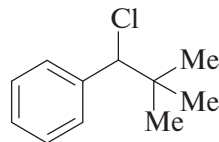
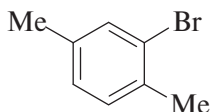
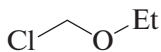
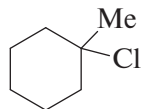
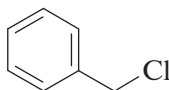
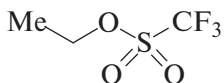
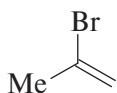


64. Какие соединения **A–C** образуются в результате следующих превращений? Используйте клиновидные проекции.

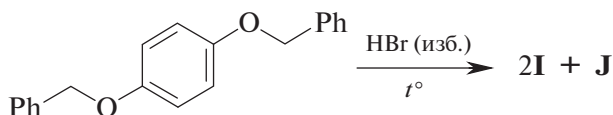
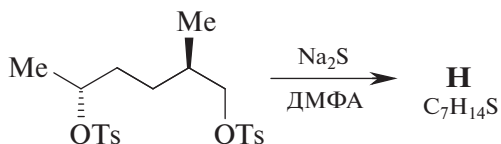
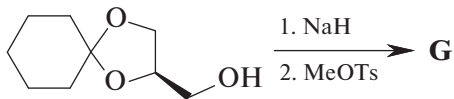
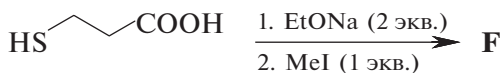
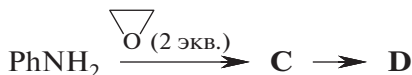
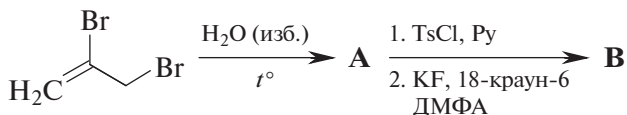


65. Среди приведенных ниже субстратов выберите те, которые хорошо реагируют: а) по механизму S_N1; б) только по механизму S_N2; в) как по механизму S_N1, так и по механизму S_N2. Отметьте

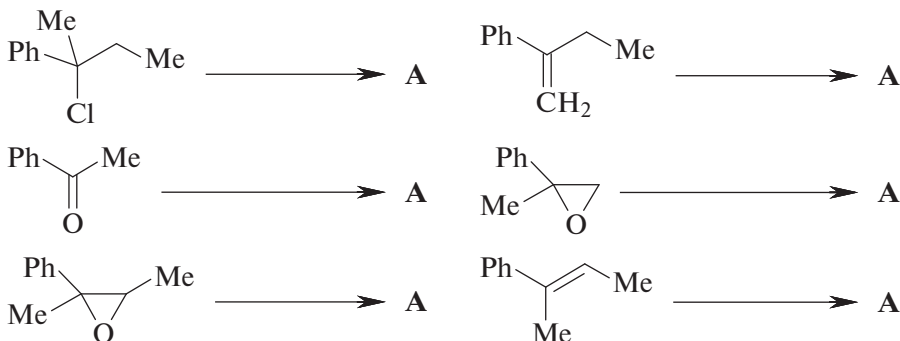
структуры, которые не подвергаются нуклеофильному замещению по обоим механизмам.



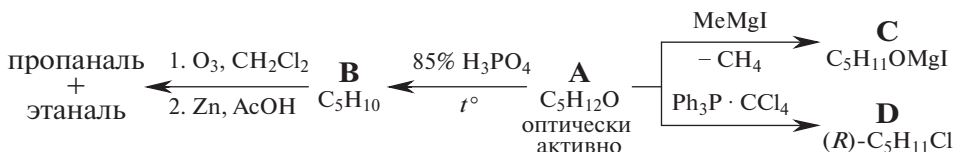
66. Какие соединения **A—J** образуются в результате следующих превращений?



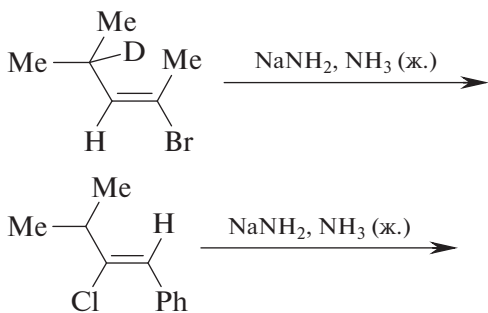
67. Ниже приведены исходные соединения для получения 2-фенилбутанола-2 (**A**). Предложите реагенты и условия, позволяющие осуществить эти превращения. Приведите структуру соединения **A**.



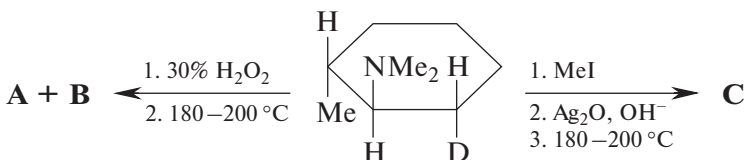
68. Установите строение соединения **A** состава $C_5H_{12}O$, отвечающего следующим условиям. Приведите структуры соединений **A–D** в виде клиновидных проекций.



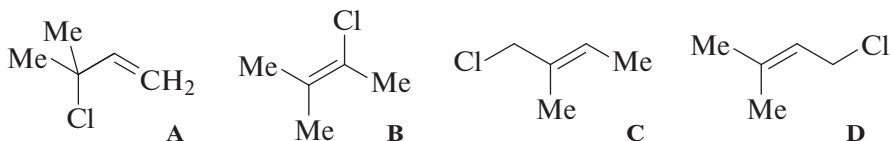
69. Какие соединения образуются в результате следующих реакций?



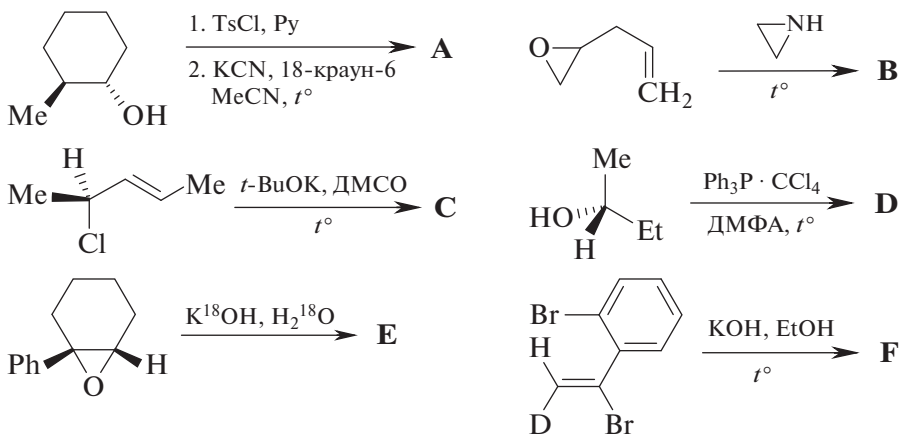
70. Какие соединения **A–C** образуются в результате следующих превращений? Ответ мотивируйте.



71. Среди приведенных ниже соединений **A–D** выберите то, которое при щелочном гидролизе образует единственное соединение состава $C_5H_{10}O$, а при гидролизе в отсутствие щелочи — смесь первичного и вторичного спиртов состава $C_5H_{10}O$. Приведите строение всех указанных в условии продуктов гидролиза и схемы реакций.

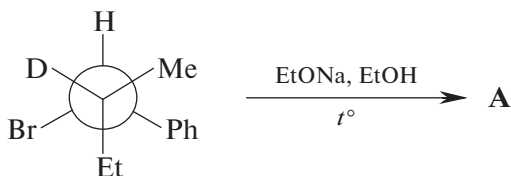


72. Какие соединения **A–F** образуются в результате следующих превращений?

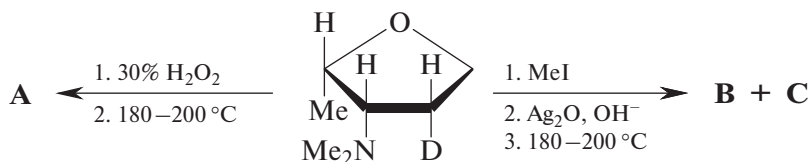


73. (*R*)-Бутанол-2 обработайте тозилхлоридом в присутствии пиридина, а полученный тозилат введите в реакции со следующими реагентами: а) $MeONa$, $MeOH$; б) $t-BuOK$, $t-BuOH$; в) HCl (конц.), t° ; г) KF , 18-краун-6, $MeCN$, t° ; д) $PhSNa$, ацетон, t° . Какие соединения с учетом стереохимии образуются в каждом случае? Для объяснения стереохимического результата каждого превращения используйте клиновидные проекции.

74. Какой основной продукт **A** (с учетом стереохимии) образуется в результате следующего превращения? Какой механизм при этом реализуется?

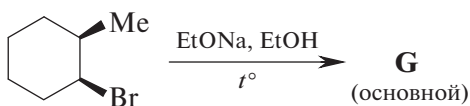
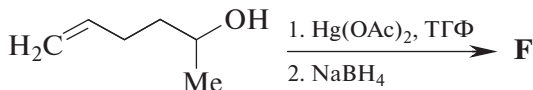
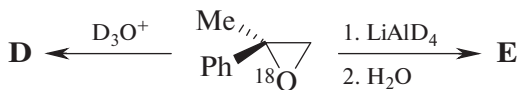
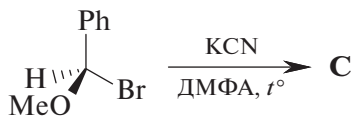


75. Какие соединения **A–C** образуются в результате следующих превращений? Ответ мотивируйте.



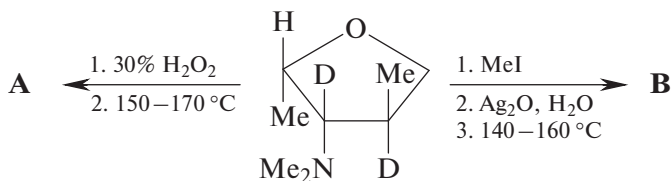
76. Из бутанола-1, оксирана и любых неорганических реагентов получите винилбутиловый эфир — мономер для синтеза бальзама Шостаковского (винилин) — антимикробного препарата, используемого для заживления ран и представляющего собой поливинилбутиловый эфир.

77. Какие соединения **A–G** участвуют или образуются в результате следующих превращений? Дайте *R,S*-обозначения асимметрических центров. Будут ли соединения **D** и **E** оптически активными?

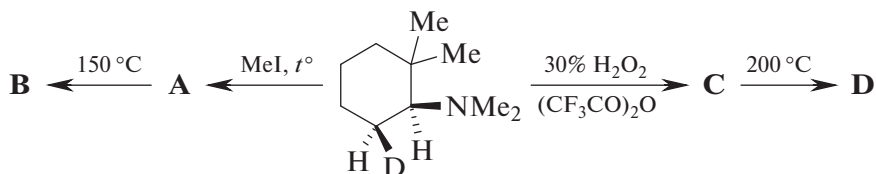


78. Приведите строение всех изомерных спиртов состава $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$ (8 штук). Какие из них (4 штуки) при нагревании с метанолом в кислой среде превращаются в 2-метил-2-метоксибутан в качестве одного из продуктов реакции? Приведите механизмы соответствующих превращений.

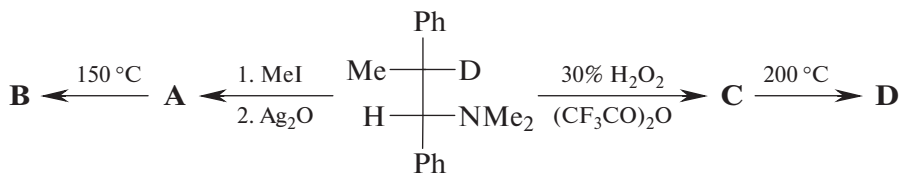
79. Какие соединения **A–B** образуются в результате следующих превращений? Ответ мотивируйте.



80. Осуществите цепочку превращений:



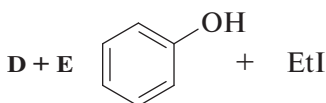
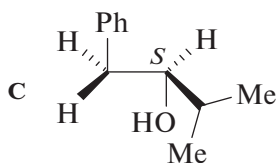
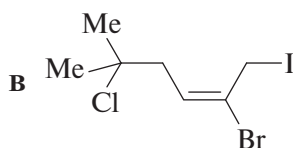
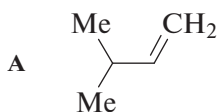
81. Осуществите цепочку превращений и приведите строение продуктов реакций с учетом стереохимии.



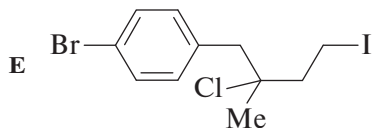
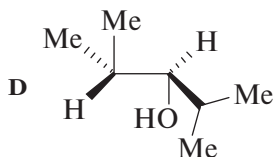
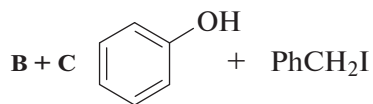
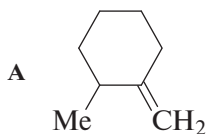
Ответы к задачам по теме «Алифатическое нуклеофильное замещение и элиминирование»

1.

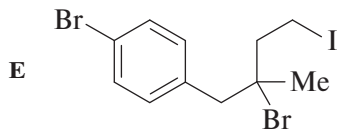
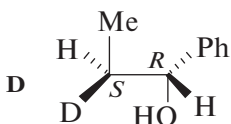
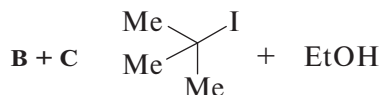
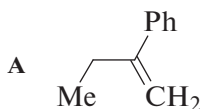
a)



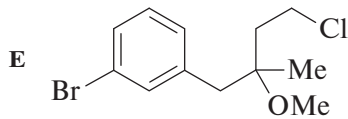
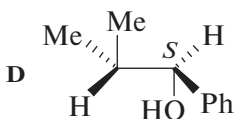
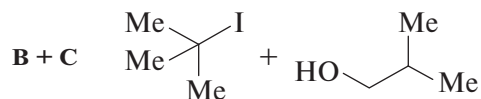
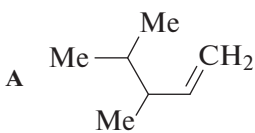
б)



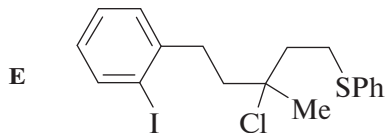
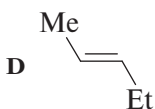
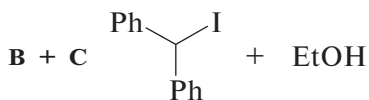
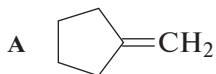
в)



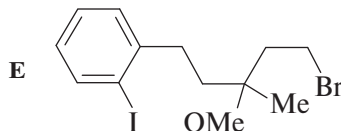
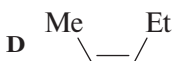
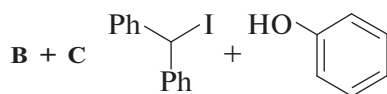
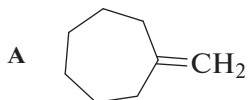
г)



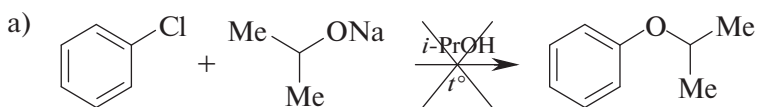
д)



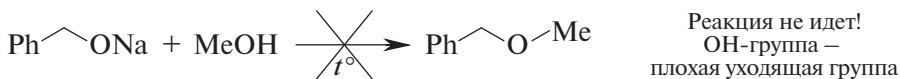
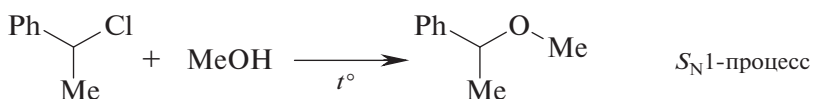
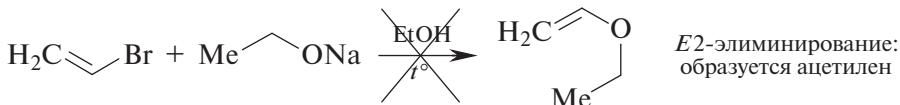
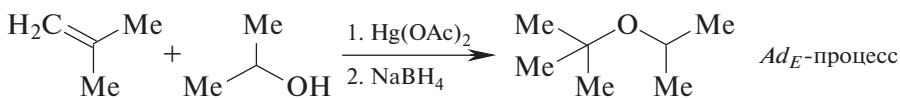
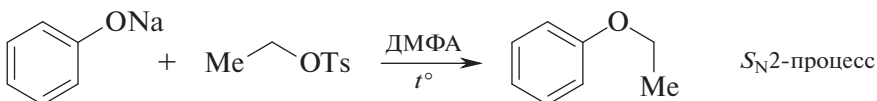
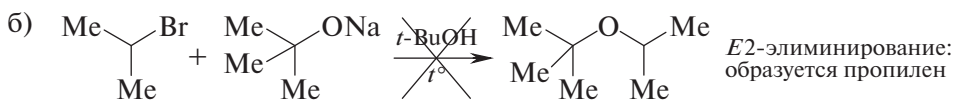
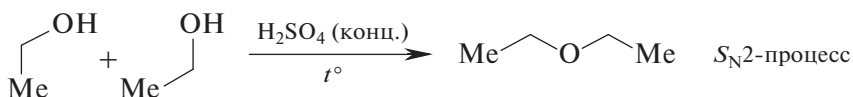
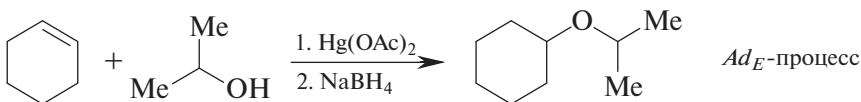
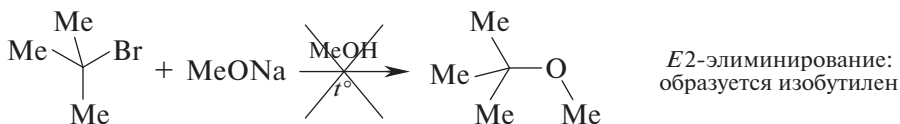
е)



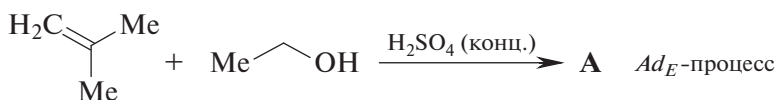
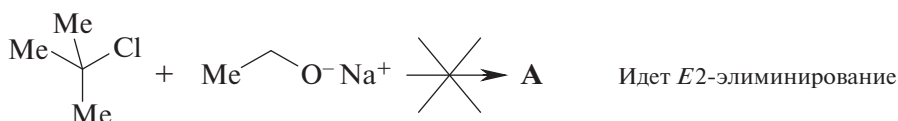
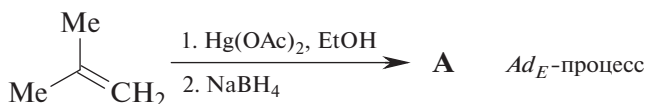
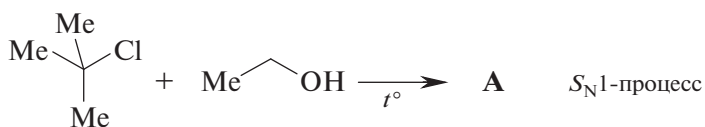
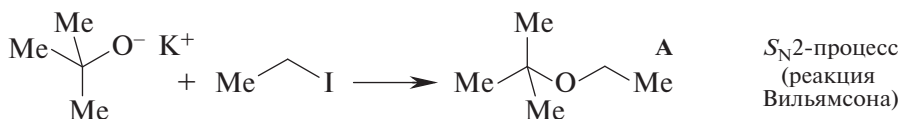
2.



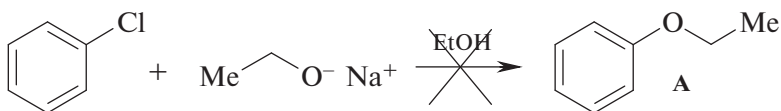
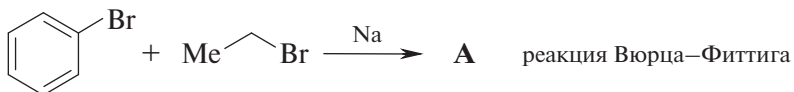
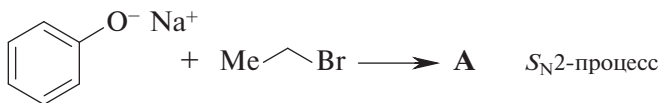
Замещение при sp^2 -гибридизованном атоме С в данных условиях не идет!

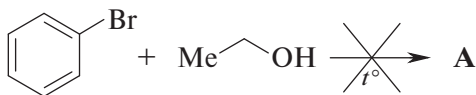


3.

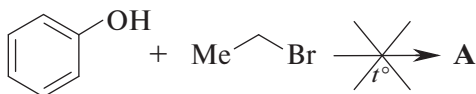


4.

Замещение при sp^2 -гибризованном атоме С в данных условиях не идет!

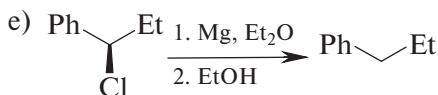
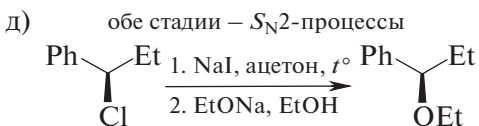
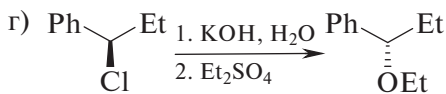
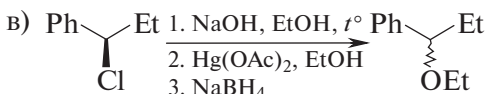
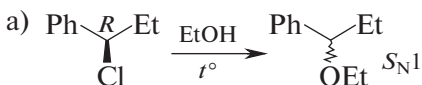


Замещение при sp^2 -гибризованном атоме С в данных условиях не идет!

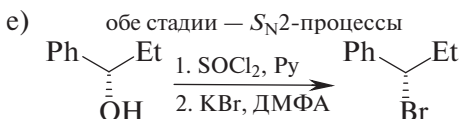
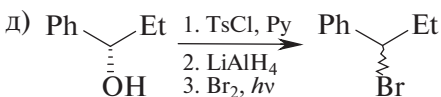
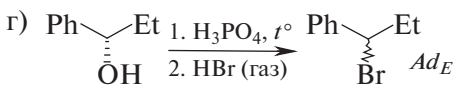
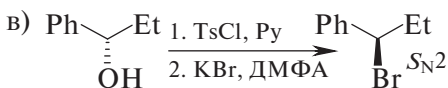
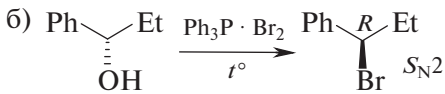
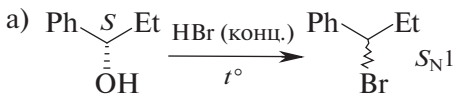


Реакция не идет!
Фенол — слабый нуклеофил

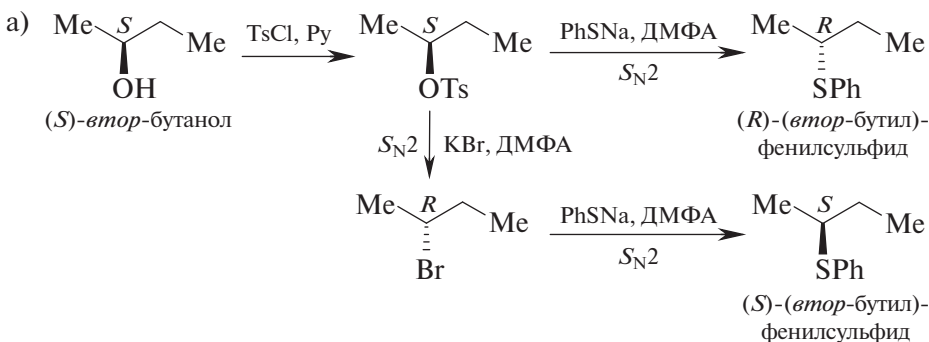
5.



6.

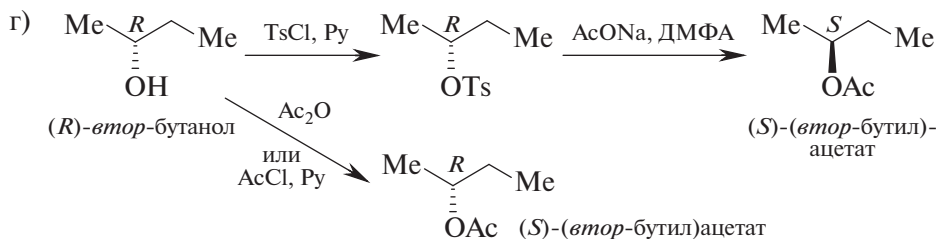


7.

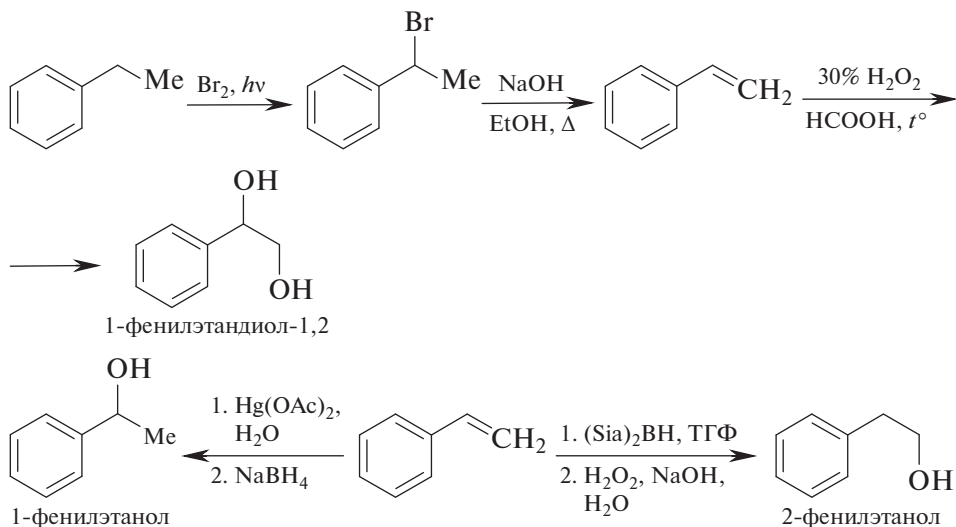


Задания в пунктах «б–г» имеют аналогичное решение.

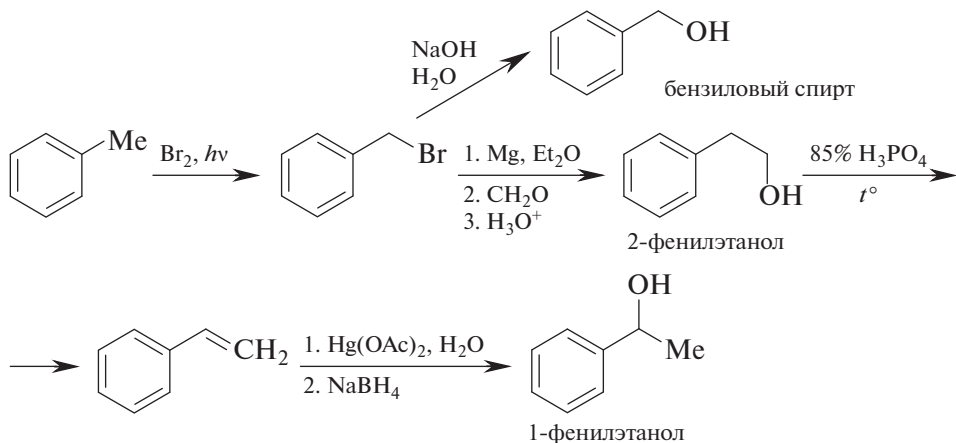
8. Задания в пунктах «а–в» решаются аналогично задаче 7.



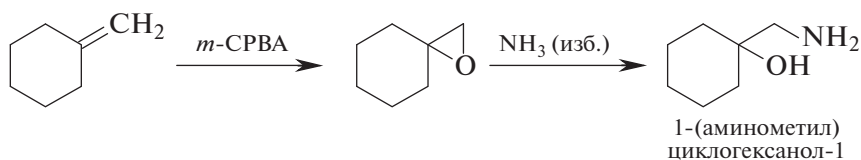
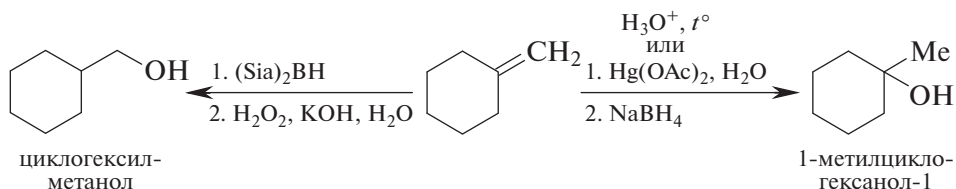
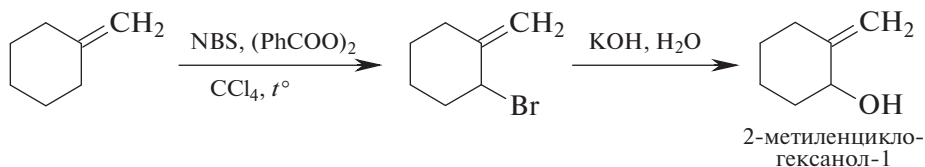
9. Возможный вариант решения:



10. Один из возможных вариантов решения:

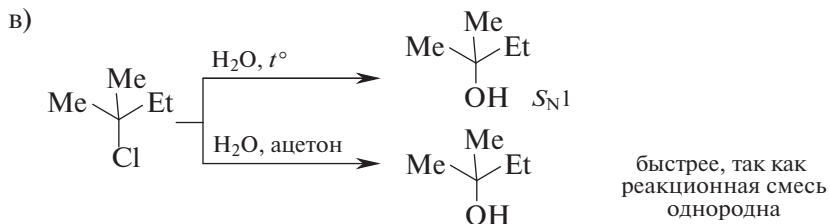
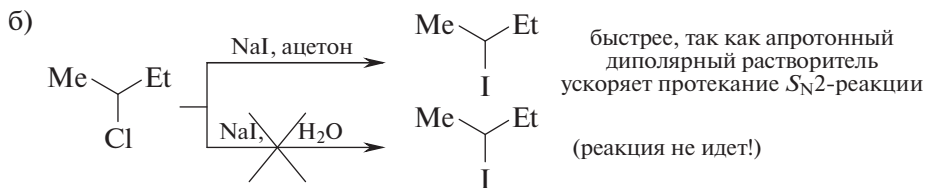
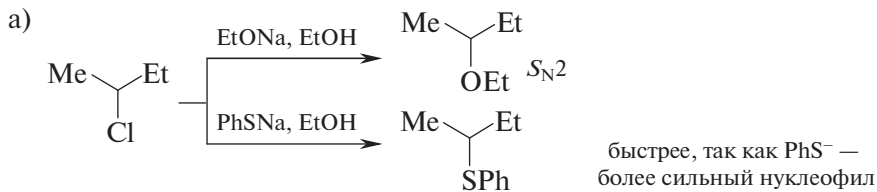


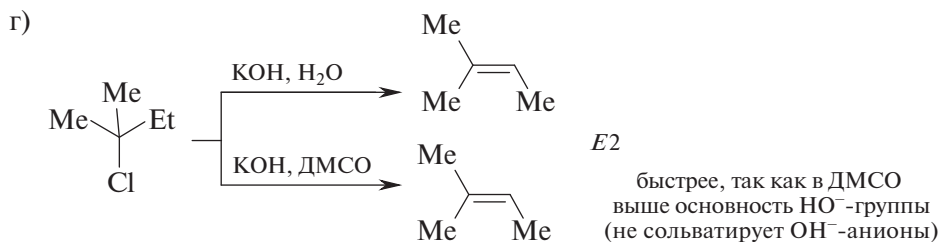
11.



12. См. решение задачи 11.

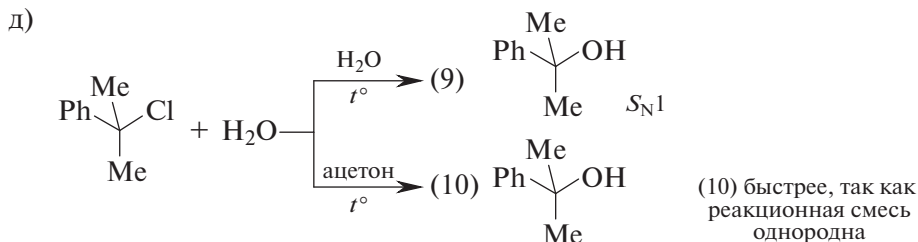
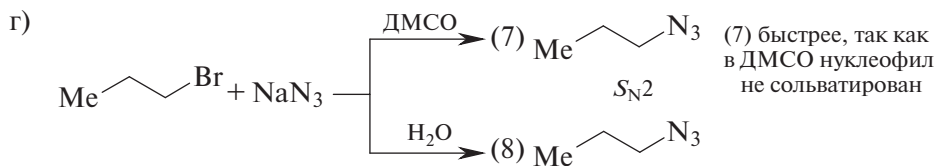
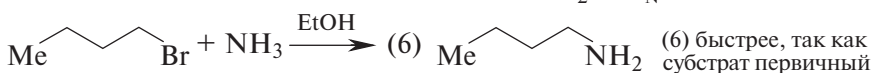
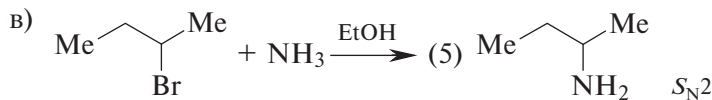
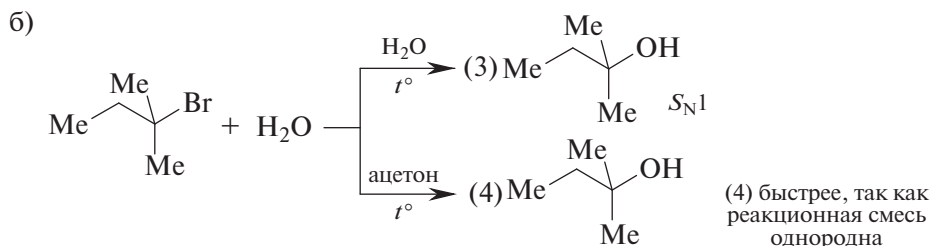
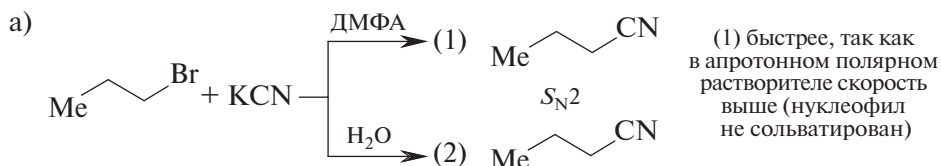
13.

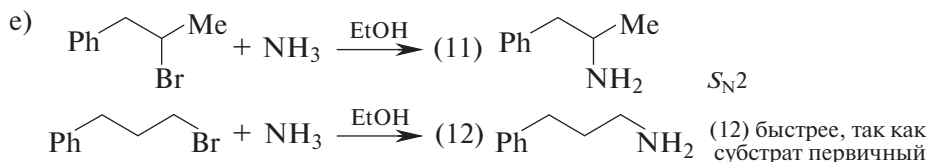




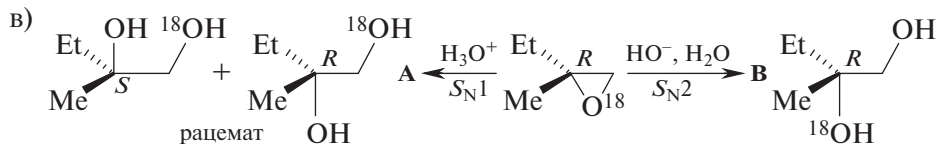
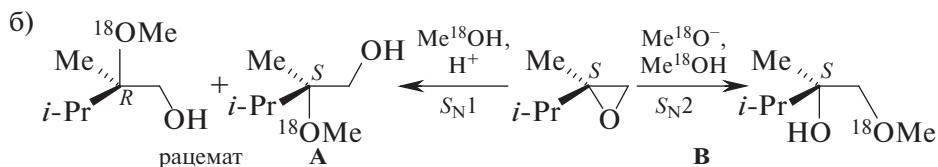
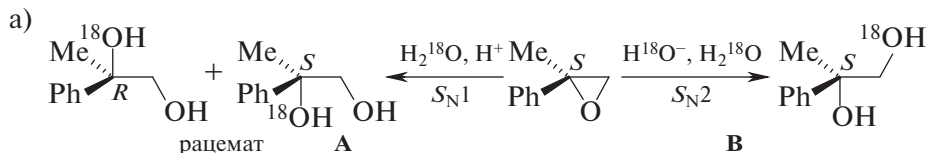
14. См. решение задачи 13.

15.



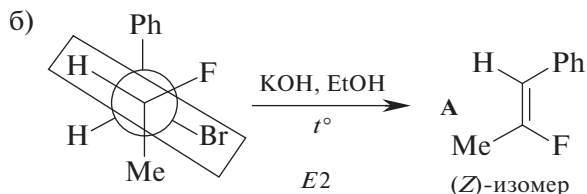
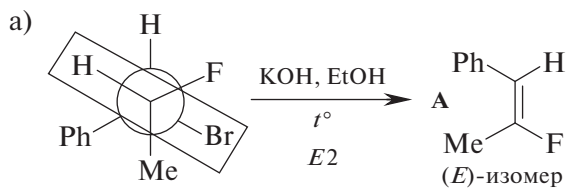


16.



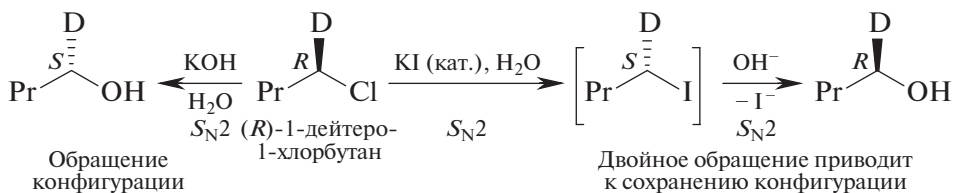
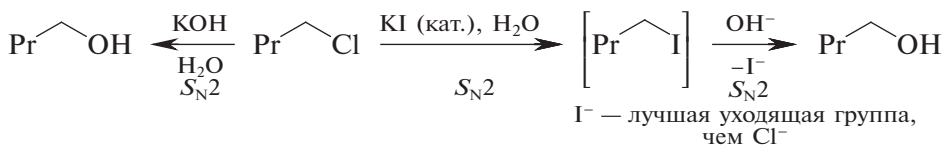
г) См. пункт «в».

17. При элиминировании реализуется *E2*-механизм (*анти*-элиминирование).

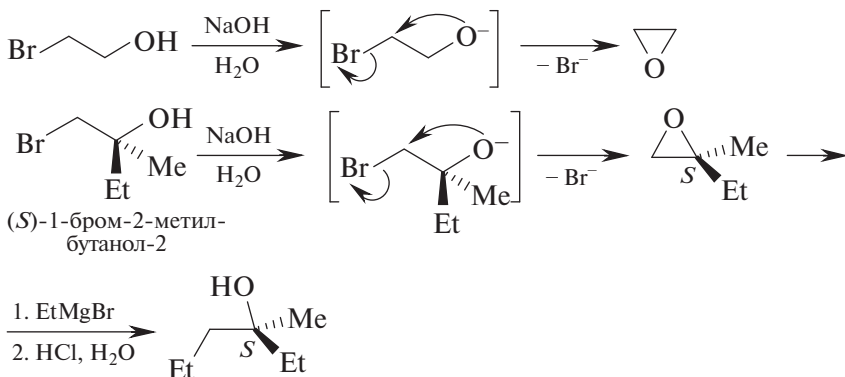
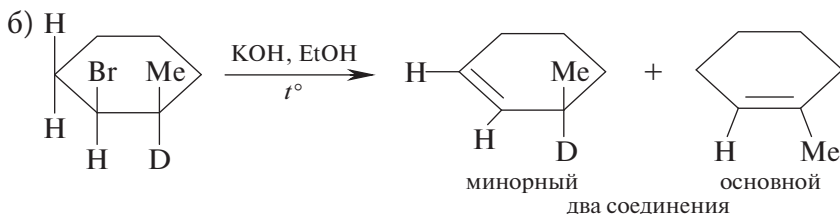
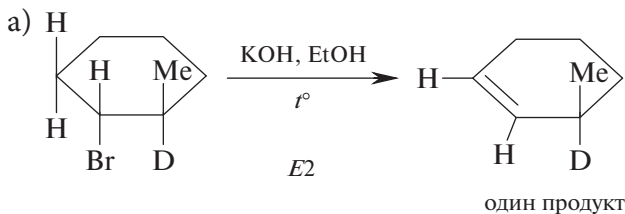


В обоих случаях отщепляется HBr , так как Br^- — хорошая уходящая группа, а F^- — плохая.

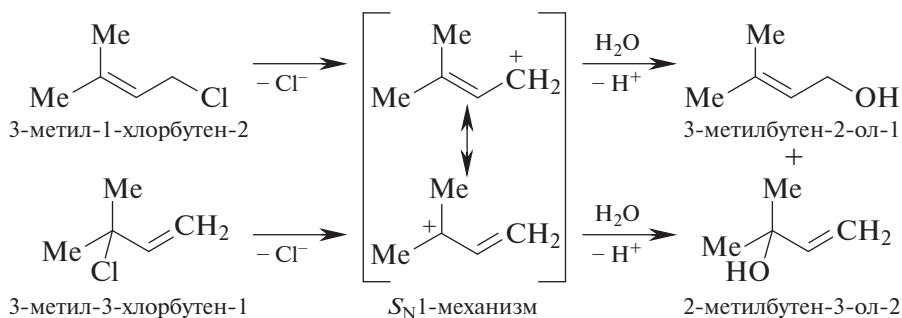
18. Механизм гидролиза 1-хлорбутана:



19. Механизм реакции:

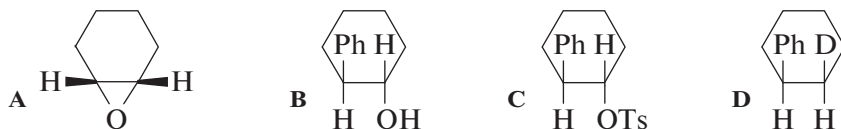
20. При элиминировании реализуется $E2$ -механизм (*анти*-элиминирование).

21. Гидролиз протекает по S_N1 -механизму:



В обоих случаях образуется один и тот же мезомерно стабилизированный карбокатион.

22. Структуры соединений А–D.



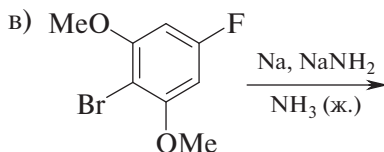
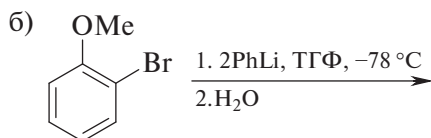
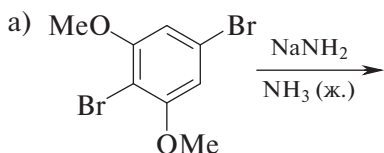
23. Структуры соединений А–D.



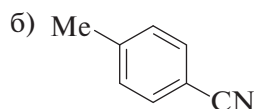
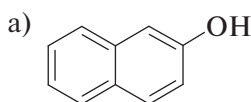
Глава 12. ЗАДАЧИ И УПРАЖНЕНИЯ ПО ТЕМЕ «АРОМАТИЧЕСКОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ»

Задачи и упражнения с ответами

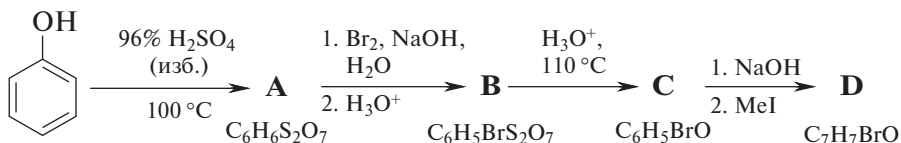
1. Какие соединения образуются в результате следующих превращений?



2. Получите в одну стадию следующие соединения:



3. Использование сульфо-группы для временного блокирования (защиты) определенных положений бензольного кольца продемонстрировано на следующей схеме:

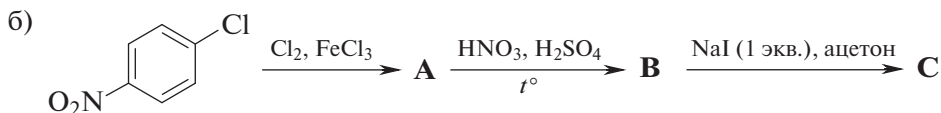
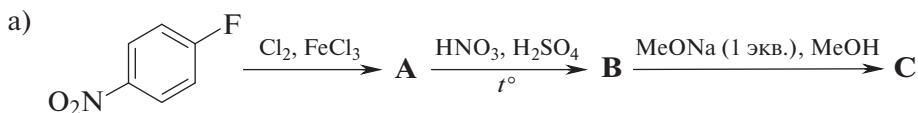


Какое строение имеют соединения **A–D**?

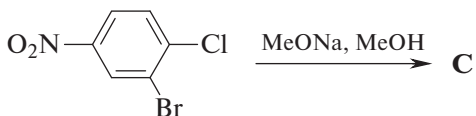
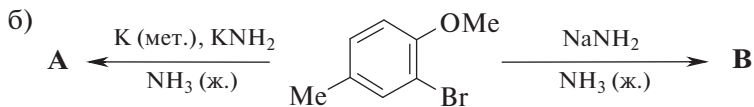
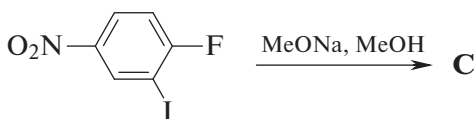
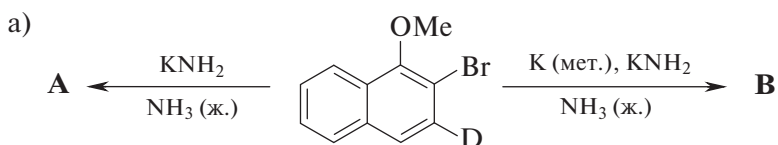
Обработайте соединение **D**:

а) $\text{KNH}_2, \text{NH}_3 \text{ (ж.)}$; б) $\text{K, KNH}_2, \text{NH}_3 \text{ (ж.)}$ или $\text{KNH}_2, \text{NH}_3 \text{ (ж.)}$, *hv*.
Какие продукты образуются в обоих случаях?

4. Расшифруйте цепочку превращений:



5. Приведите строение соединений А–С, образующихся в результате следующих превращений:



6. Из фенола, иодметана, ДМФА и неорганических реагентов получите 3-бром-4-метокситолуол и превратите его в 5-метил-2-метоксианилин.

7. Из толуола, йодметана и неорганических реагентов получите 3-бром-4-метокситолуол и превратите его в 2-метил-5-метоксианилин.

8. Из анизол (метоксибензола) получите 3-бром-4-метокситолуол и обработайте его следующими реагентами:

а) KNH_2 , NH_3 (ж.); б) PhSNa , NH_3 (ж.), $h\nu$.

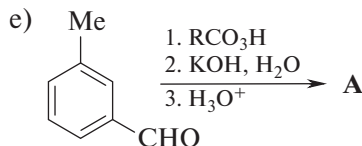
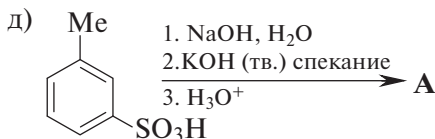
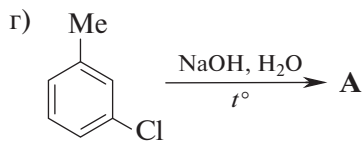
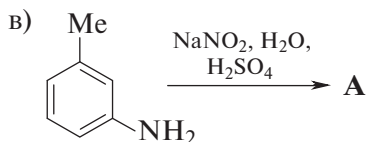
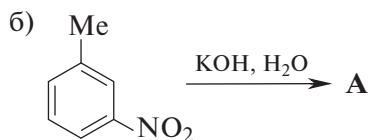
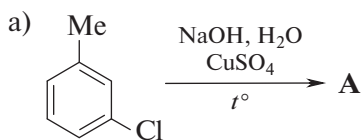
Какие продукты образуются в обоих случаях?

9. Из толуола, метанола и неорганических реагентов получите 2-бром-4-метил-1-метоксибензол и обработайте его следующими реагентами:

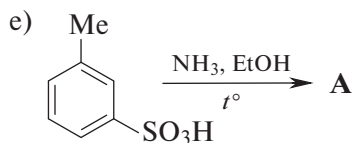
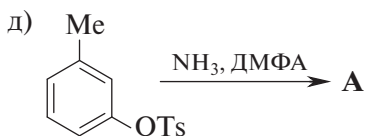
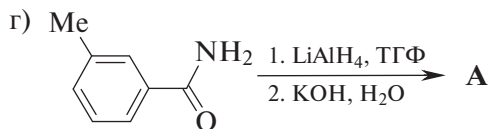
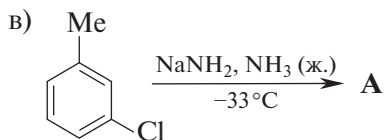
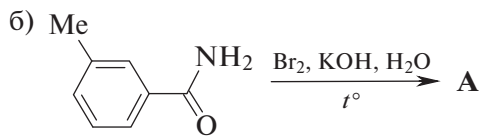
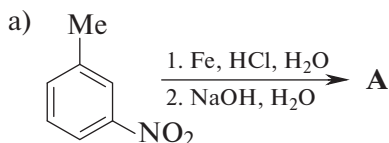
а) PhLi (2 экв.), ТГФ, -78°C ; б) $\text{LiCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, NH_3 (ж.), $h\nu$.

Какие продукты образуются в обоих случаях?

10. Из 2-нитротолуола и любых необходимых реагентов получите 2-фторбензиламин и обработайте его KNO_2 , $\text{HCl-H}_2\text{O}$.
11. Из 4-нитротолуола и любых необходимых реагентов получите 4-бромбензиламин и обработайте его KNO_2 , $\text{HCl-H}_2\text{O}$.
12. Какие из приведенных ниже реакций пригодны для получения 3-метилфенола (**A**)? Ответ кратко обоснуйте.



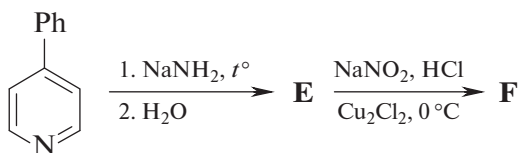
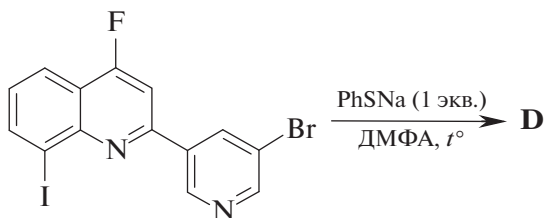
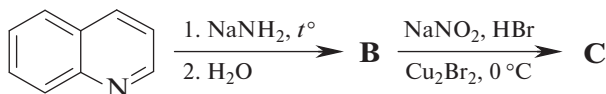
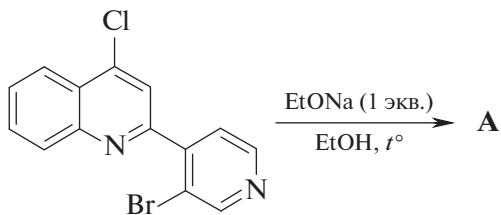
13. Какие из приведенных ниже реакций пригодны для получения 3-метиланилина (**A**) в качестве основного продукта? Ответ кратко обоснуйте.



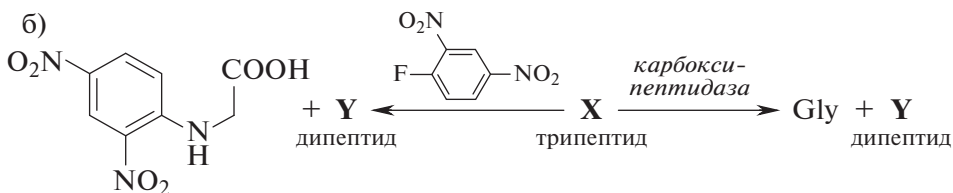
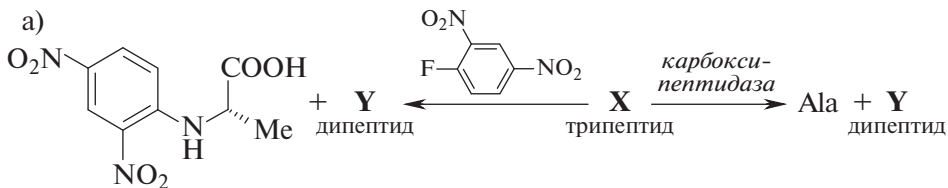
14. Из бензола и любых неорганических реагентов получите 3-иодбензонитрил.
15. Из бензола и любых неорганических реагентов получите 3-фторфенол.

16. Из анилина, а также других необходимых реагентов получите 1-бром-4-фторбензол.

17. Какие гетероциклические соединения **A–F** образуются в результате следующих превращений?

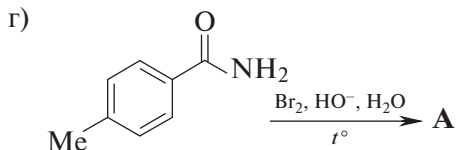
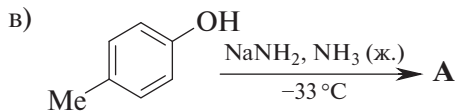
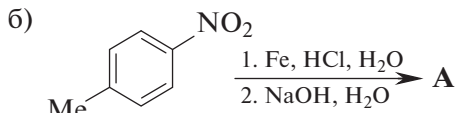
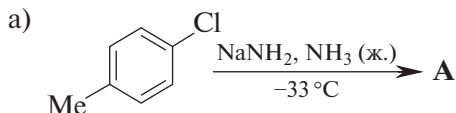


18. Обработка трипептида **X** ферментом карбоксипептидазой и 2,4-динитрофторбензолом приводит к следующим результатам:

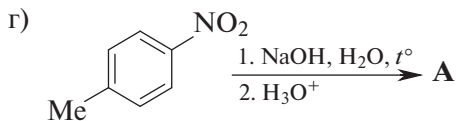
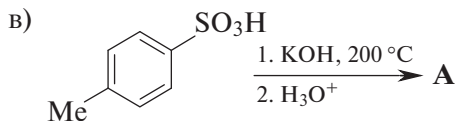
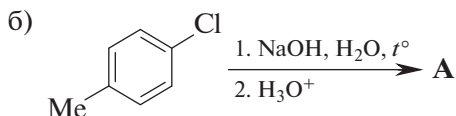
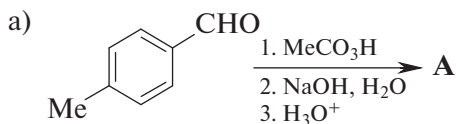


Какое строение имеет исходный трипептид **X**?

19. Какие из приведенных ниже реакций приведут к получению 4-метиланилина (**A**) в качестве единственного продукта? Мотивируйте свой выбор.



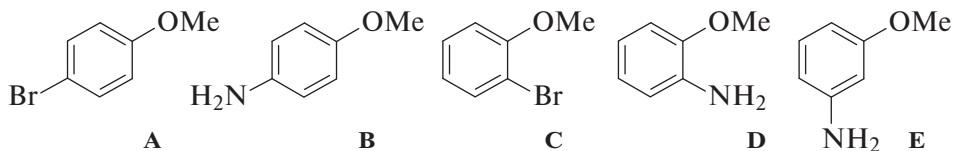
20. Какие из приведенных ниже реакций приведут к получению 4-метилфенола (**A**) в качестве единственного продукта? Мотивируйте свой выбор.



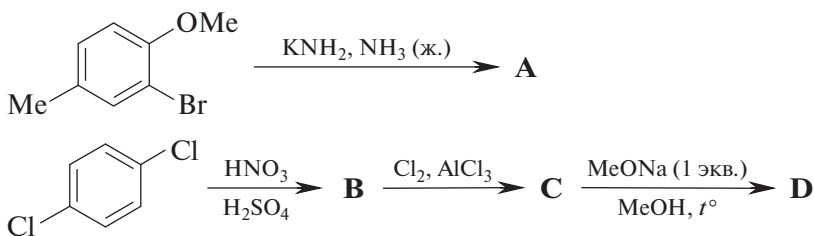
Задачи и упражнения для самостоятельного решения

1. Сульфо-группа в ароматических системах легко подвергается электрофильному и нуклеофильному *ipso*-замещению. Приведите примеры конкретных реакций. Из бензола получите *o*-бромтолуол и подействуйте на него следующими реагентами: а) KNH_2 (изб.), NH_3 (ж.); б) K (мет.), KNH_2 (изб.), NH_3 (ж.); в) Ph_2CuLi (1 экв.).

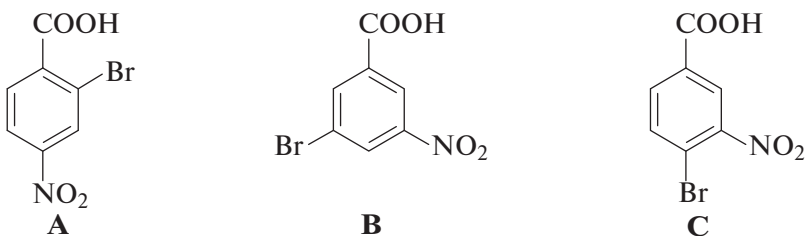
2. Из бензола, метанола и других необходимых реагентов получите соединения **A–E**. Используйте реакции ароматического электрофильного и нуклеофильного замещения, сульфо-группу в качестве защитной, а также перегруппировку Гофмана.



3. Приведите строение основных продуктов, образующихся в результате следующих превращений:

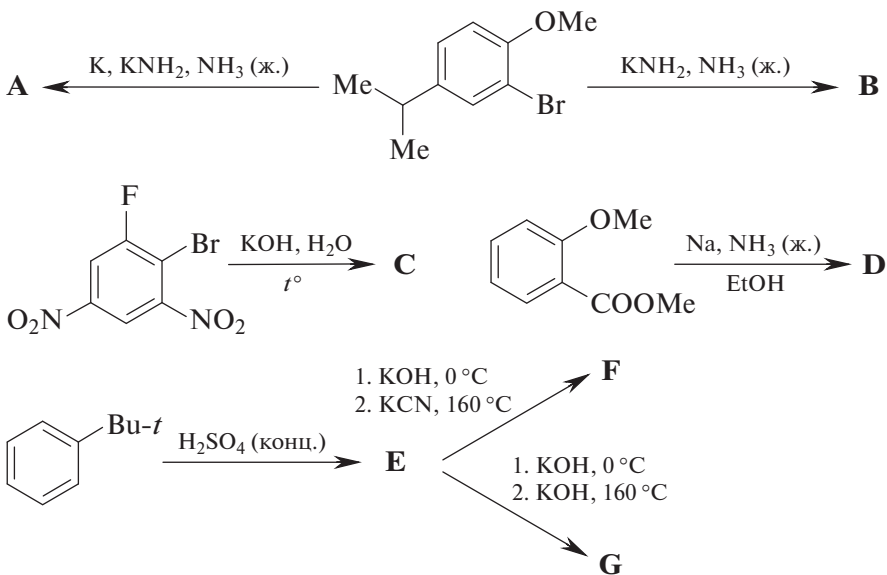


Из бензола и неорганических реагентов получите изомерные бензойные кислоты **A–C**.

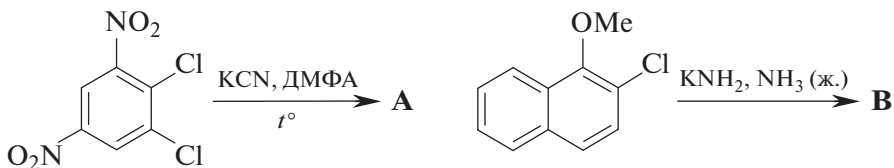


В каком из этих соединений атом брома легче замещается под действием различных нуклеофильных реагентов?

4. Приведите строение основных продуктов, образующихся в результате следующих превращений:

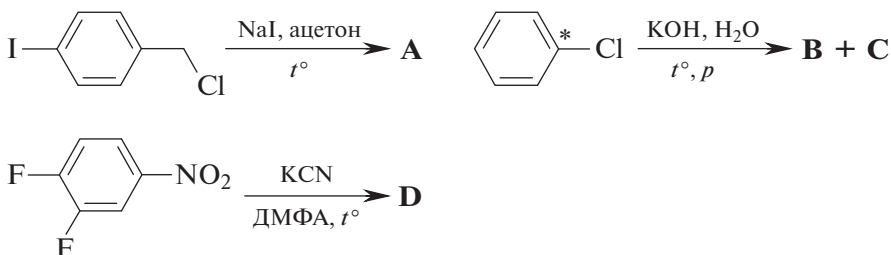


5. Приведите строение основных продуктов, образующихся в результате следующих превращений:

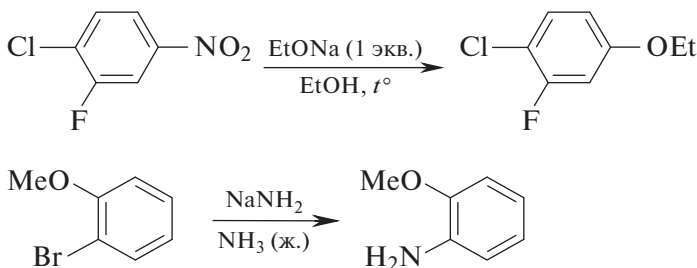


6. Из фенола, метанола, бутанола-1 и неорганических реагентов получите 4-*n*-бутиланизол. Обработайте его последовательно: а) Br_2 (1 экв.) в AcOH ; б) KNH_2 , NH_3 (ж.). Какое соединение при этом образуется? Каким будет результат, если в задании б) вместо KNH_2 , NH_3 (ж.) использовать K , KNH_2 , NH_3 (ж.)?

7. Приведите строение основных продуктов, образующихся в результате следующих превращений:

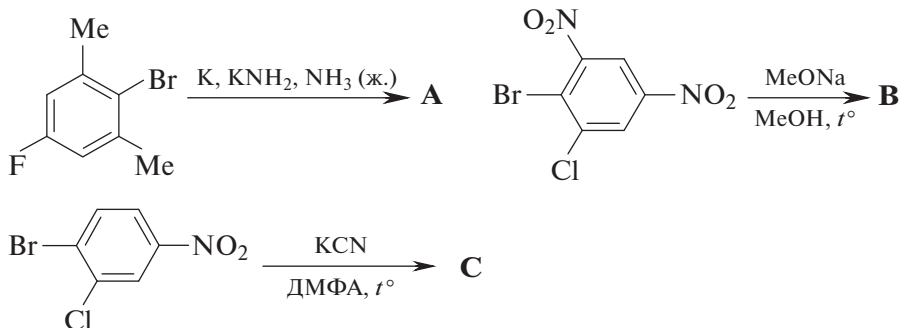


8. В приведенных ниже схемах допущены ошибки: неверные условия, неправильно написаны конечные соединения, необходимо использовать иные реагенты. Исправьте допущенные ошибки.



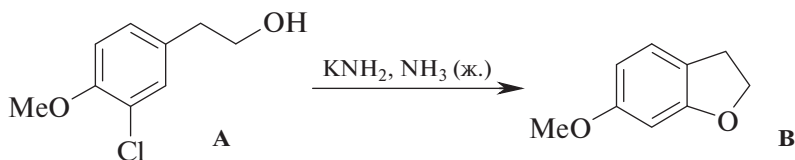
9. Из бензола получите *o*-бромтолуол. Подействуйте на него следующими реагентами и напишите продукты реакций: а) Br_2 , $h\nu$, затем NaI , ацетон, t° ; б) Mg , Et_2O , затем D_3O^+ ; в) KNH_2 , NH_3 (ж.); г) K , KNH_2 , NH_3 (ж.); д) CuCN , KCN , DMF , t° .

10. Какие продукты образуются в результате следующих превращений?



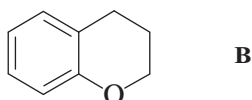
11. Получите 2,4-диметилбензойную кислоту из *m*-ксилола несколькими способами, используя на одной из стадий: а) электрофильное замещение; б) нуклеофильное ароматическое замещение; в) литий- или магнийорганические соединения.

12. Предложите механизм следующего превращения:

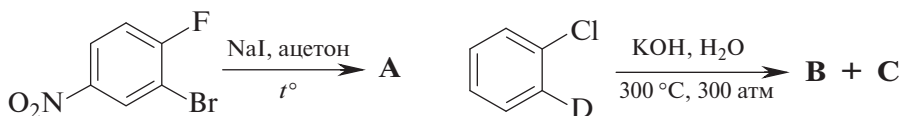


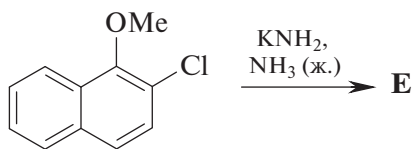
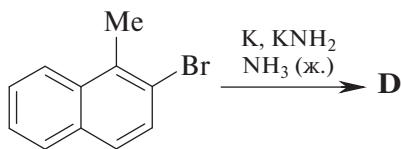
Соединение **B** обработайте Na, NH₃ (ж.), EtOH. Какое соединение при этом образуется?

13. Получите 3-(*o*-хлорфенил)пропанол-1 (**A**) из *o*-хлортолуола, маленового эфира и других неорганических реагентов. Обработка соединения **A** диизопропиламидом лития приводит к соединению **B**. Предложите механизм этого превращения.



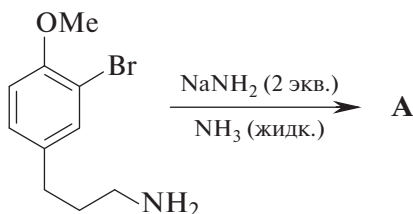
14. Приведите строение основных продуктов, образующихся в результате следующих превращений:





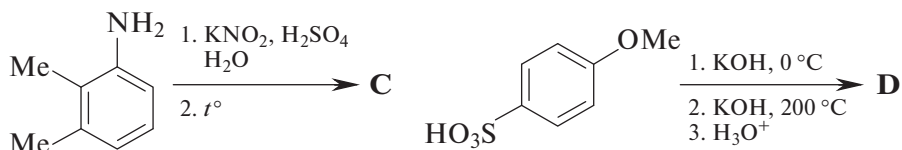
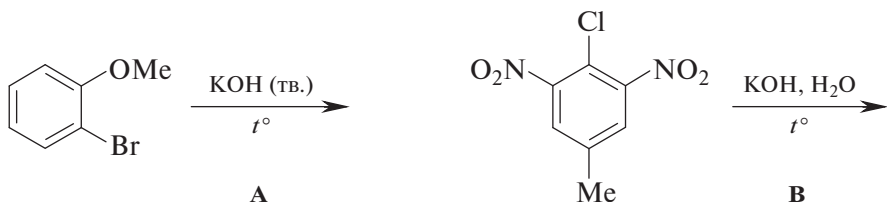
15. Сколько изомерных метил(бром)анизолов существует? Обработайте их $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3$ (ж.). Какие соединения при этом образуются? Какой из изомерных метил(бром)анизолов не реагирует с NaNH_2 и почему?

16. Какое строение имеет соединение **A**, образующееся в результате следующего превращения? Приведите механизм данной реакции.



17. Из толуола получите 3-бром-4-фтортолуол и превратите его в 3-бром-4-фторбензонитрил. Какое соединение образуется при взаимодействии этого вещества с пиперидином?

18. Какие продукты образуются в результате следующих превращений? Приведите механизмы реакций.

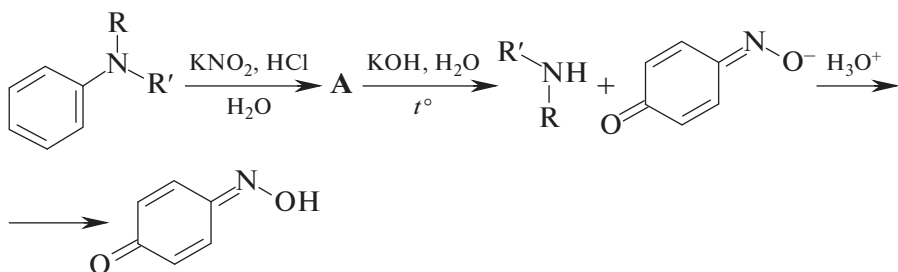


19. Из анилина и любых других реагентов получите изомерные нитрофторбензолы.

20. Из бензола и любых реагентов получите *m*-иодбензойную кислоту.

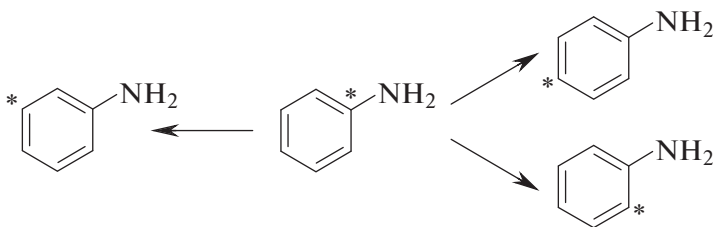
21. Из анилина и любых неорганических реагентов получите 1-бром-3-фтор-5-хлорбензол.

22. Из фенола и метанола получите 3,5-дибром-4-фторанизол.
23. Получите *m*-нитроанилин а) из толуола; б) из бензола. Превратите его в *m*-йодфторбензол.
24. Из бензола и неорганических реагентов получите изомерные 2,4-динитробромбензол и 2,5-динитробромбензол. Какой из них будет легче реагировать с водным раствором NaOH?
25. Из бензола получите *m*-фторбензойную кислоту и превратите ее в 3-фторбензонитрил.
26. Из бензола получите 4-фтордифенил, используя на одной из стадий синтеза: а) реакцию Гомберга—Бахмана; б) бензидиновую перегруппировку; в) реакцию кросс-сочетания (любой вариант).
27. Вторичные амины можно получать по следующей схеме:

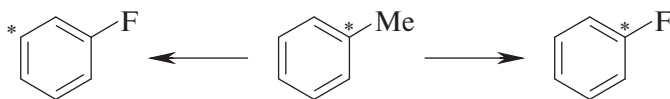


Вторая стадия — нуклеофильное замещение диалкиламино-группы, активированное нитрозо-группой. Приведите механизм всех стадий.

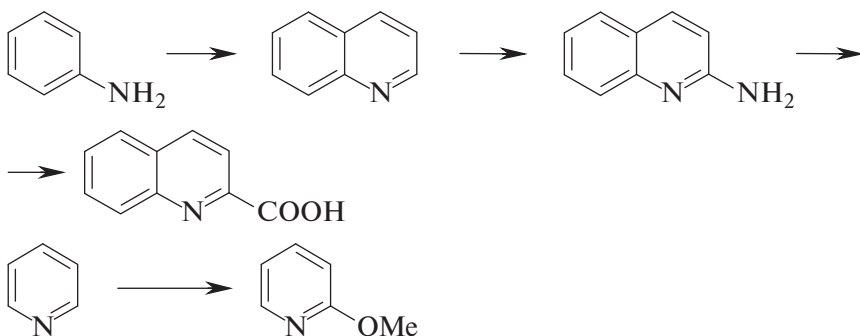
28. Объясните, почему при диазотировании *n*-броманилина в соляной кислоте с последующей обработкой Cu_2Cl_2 наряду с основным продуктом (каким?) образуется небольшое количество 1,4-дихлорбензола, а при диазотировании *n*-хлоранилина в бромоводородной кислоте с последующим азосочетанием с *N,N*-диметиланилином образуется значительное количество 4-бром-4'-*N,N*-диметиламиназобензола. Приведите уравнения реакций и механизм образования приведенных соединений.
29. Из анилина получите 3-фторбензонитрил и 3-йоднитробензол.
30. Осуществите следующие превращения:



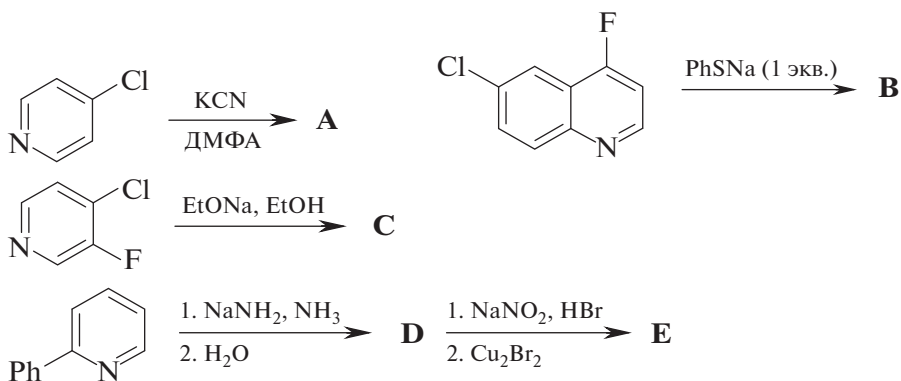
31. Осуществите следующие превращения:



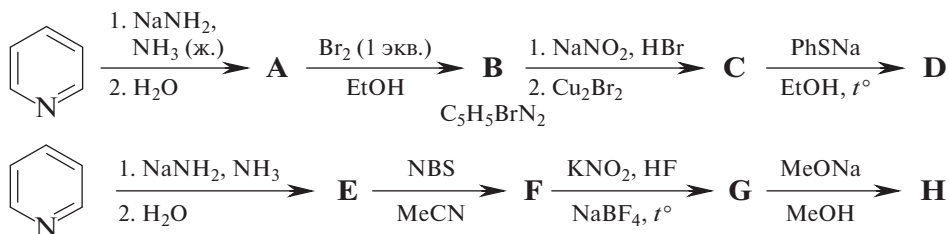
32. Осуществите превращение (реагенты — любые, число стадий — произвольное):



33. Приведите механизмы следующих превращений:



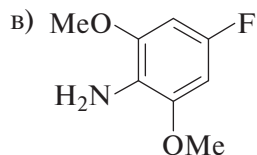
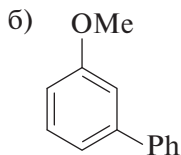
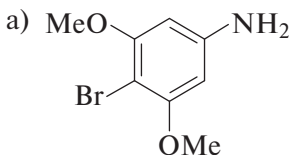
34. Расшифруйте цепочку превращений:



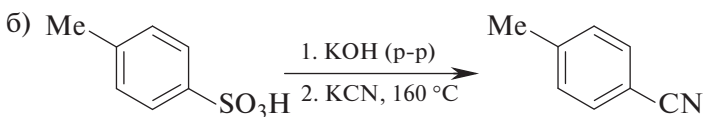
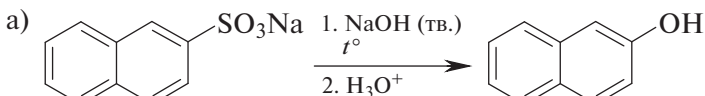
35. Из пиридина получите все изомерные фторпиридины.

Ответы к задачам по теме «Ароматическое нуклеофильное замещение»

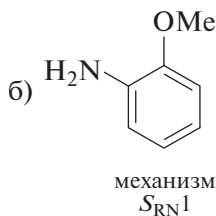
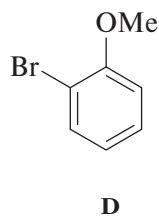
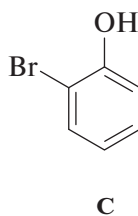
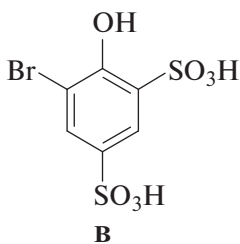
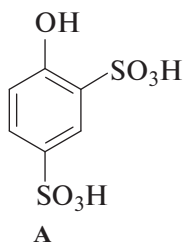
1. Продукты реакций:



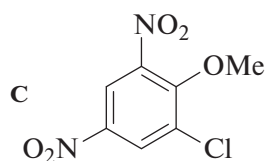
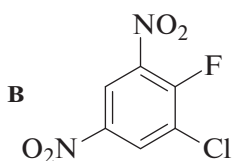
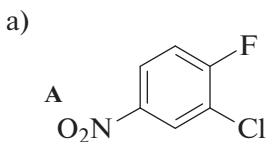
2. Возможные реакции:



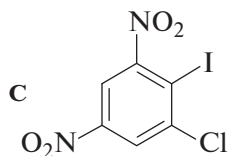
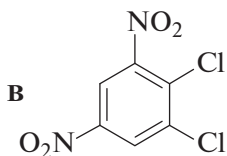
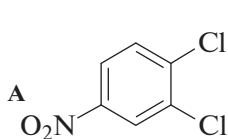
3. Структуры соединений А–D:



4. Структуры соединений А–С:

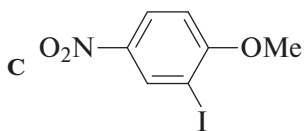
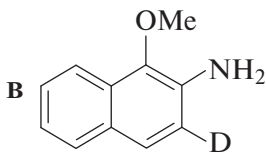
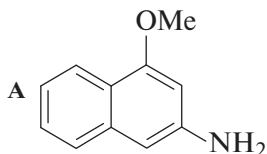


б)

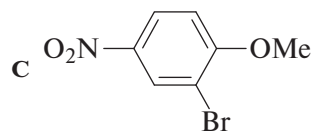
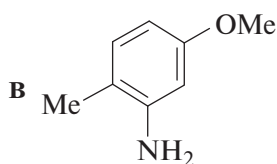
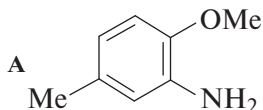


5. Структуры соединений А–С:

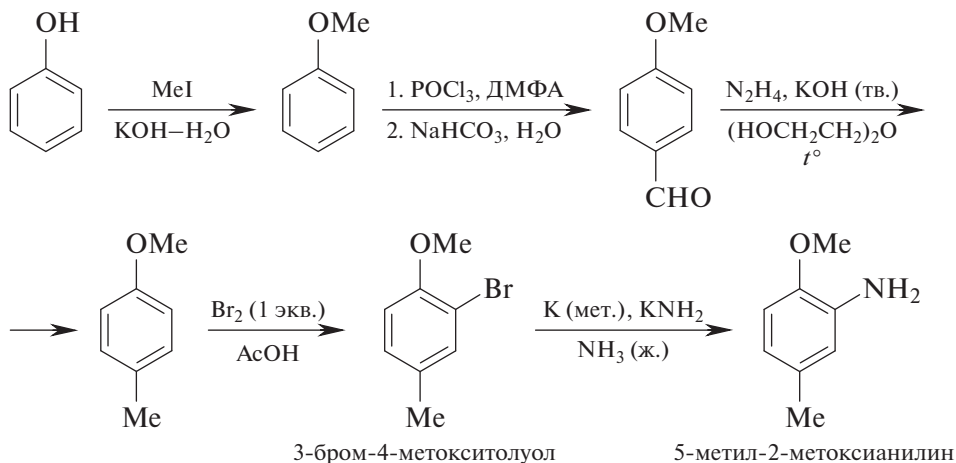
а)



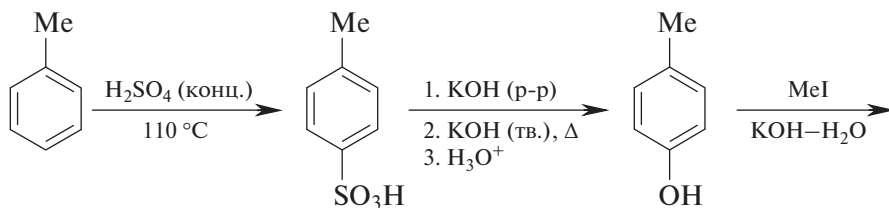
б)

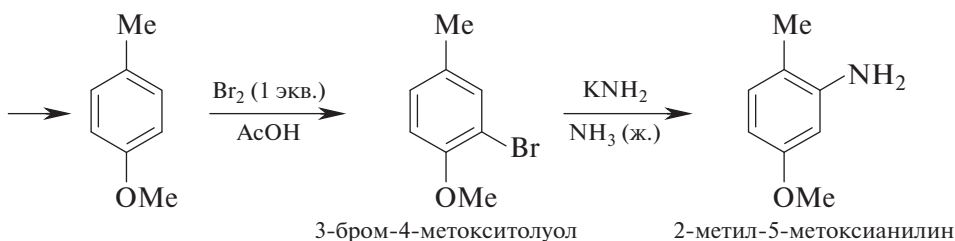


6. Возможная схема синтеза:

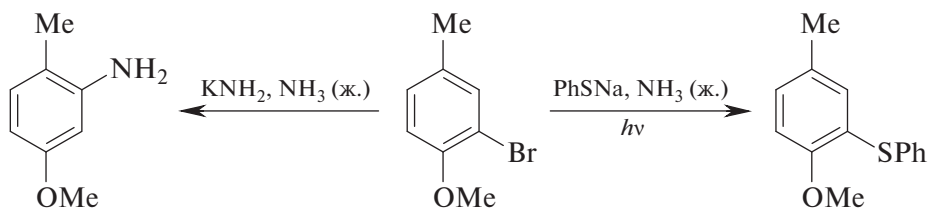


7. Возможная схема синтеза:

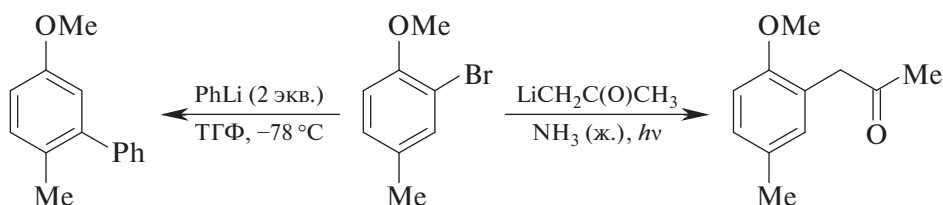




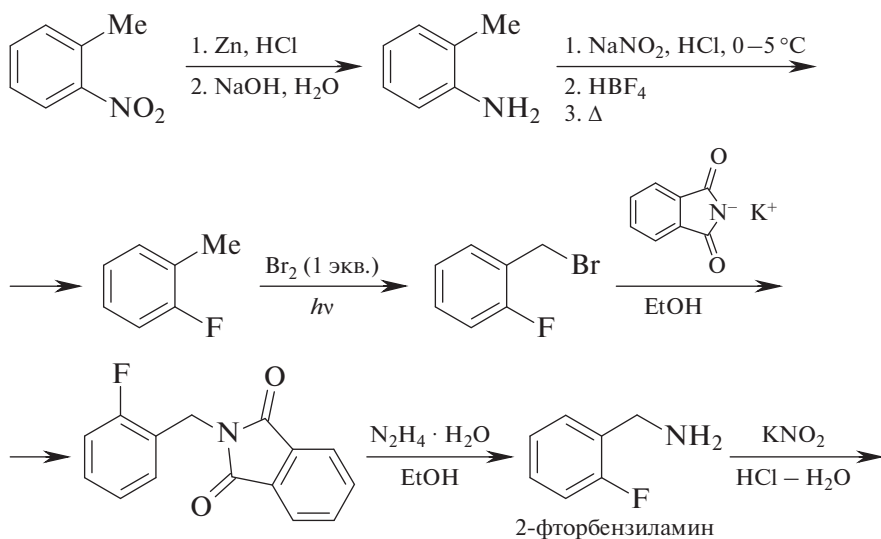
8. Получение 3-бром-4-метокситолуола из анизола — см. задачу 6.

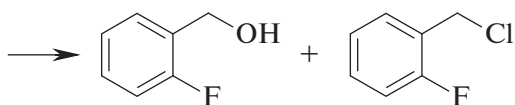


9. Синтез 2-бром-4-метил-1-метоксибензола из толуола — см. задачу 7.

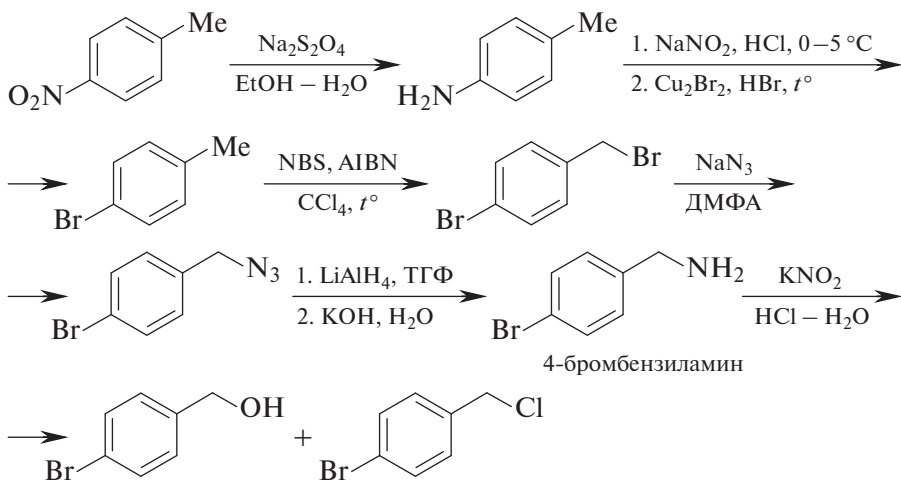


10. Одна из возможных схем синтеза:

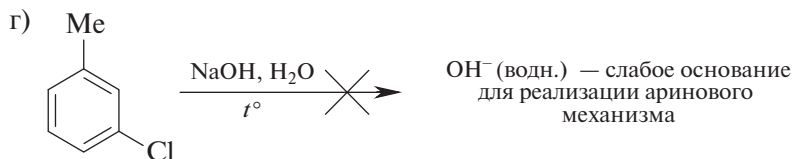
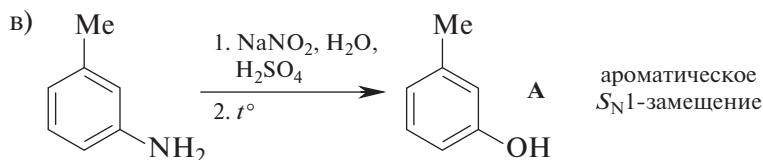
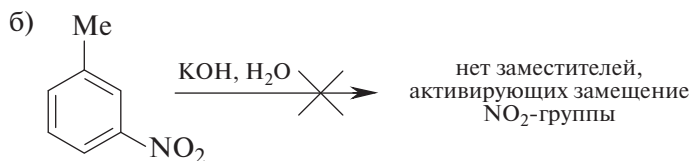
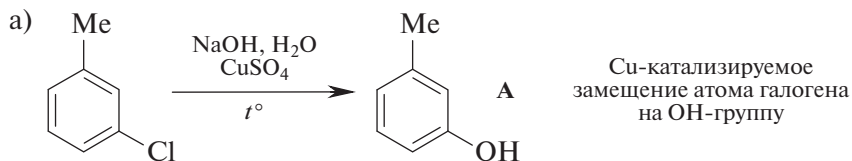


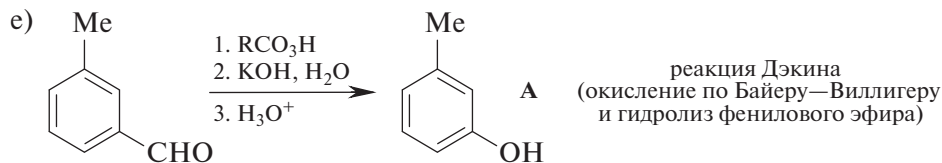
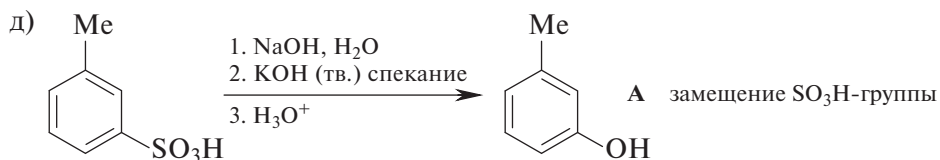


11. Одна из возможных схем синтеза:

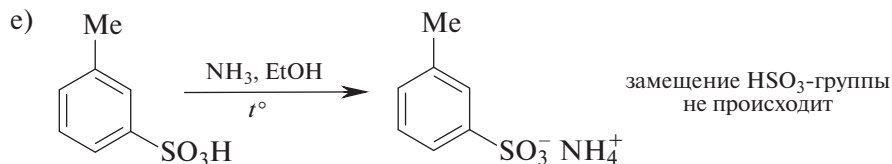
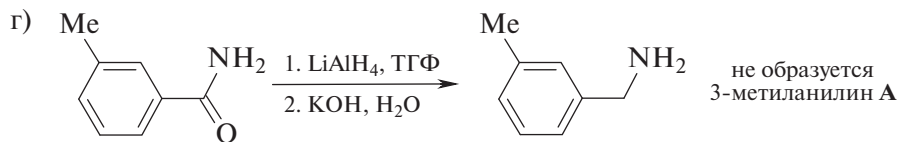
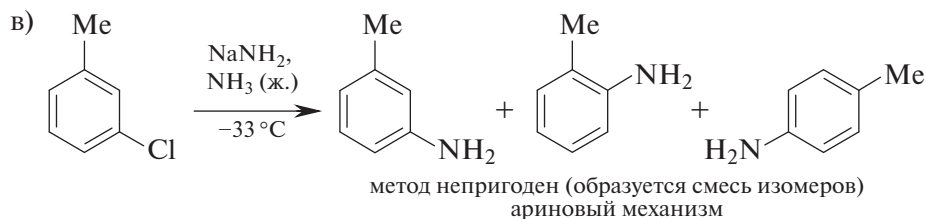
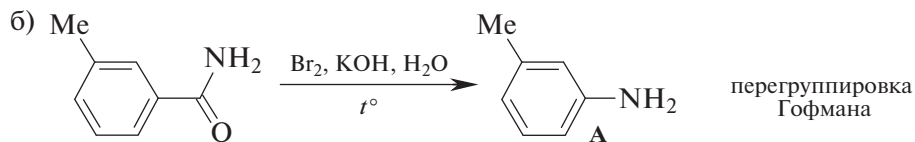
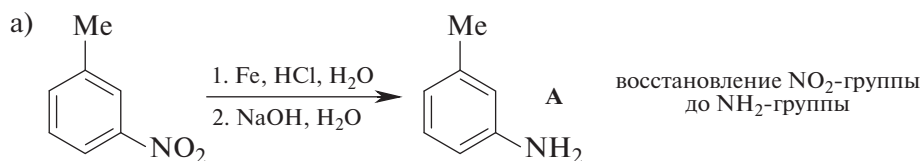


12. Схемы синтеза 3-метилфенола:

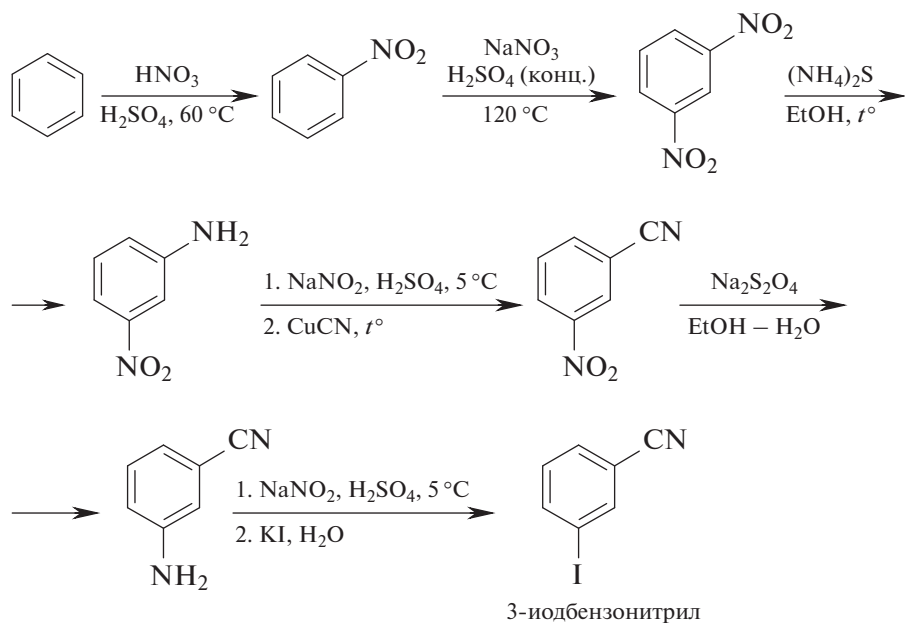




13. Схемы синтеза 3-метиланилина:

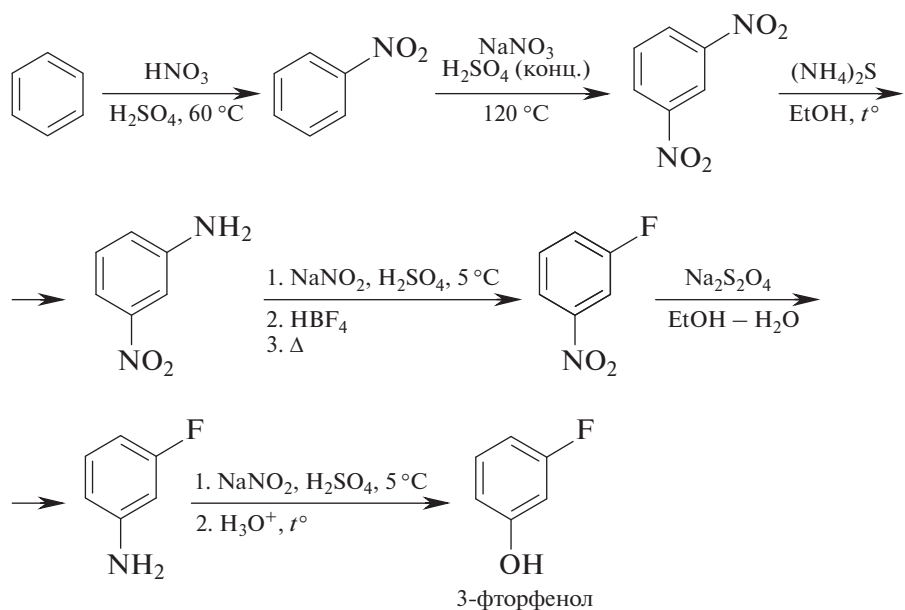


14. Возможная схема синтеза 3-иодбензонитрила:

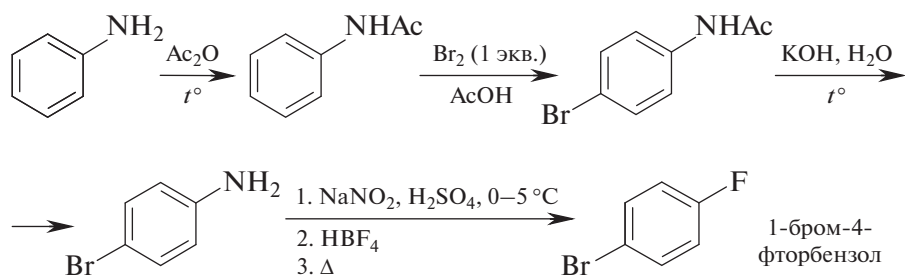


Можно сначала ввести I-, а потом CN-группу.

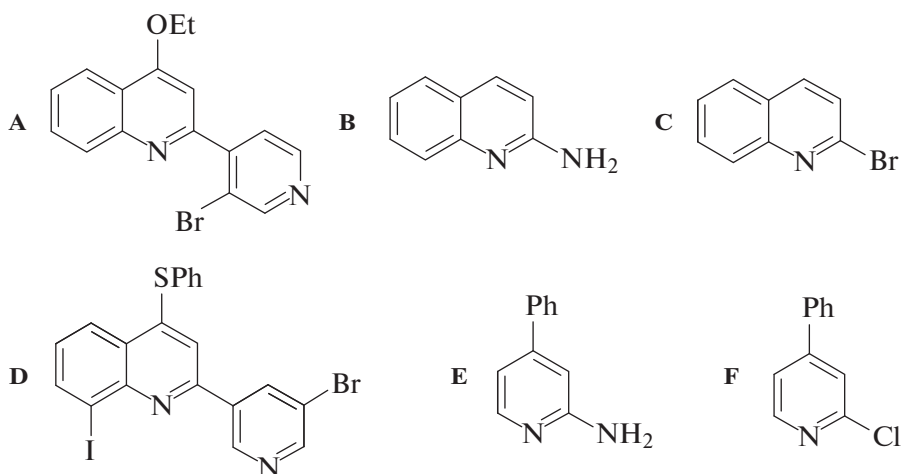
15. Возможная схема синтеза 3-фторфенола:



16. Возможная схема синтеза:

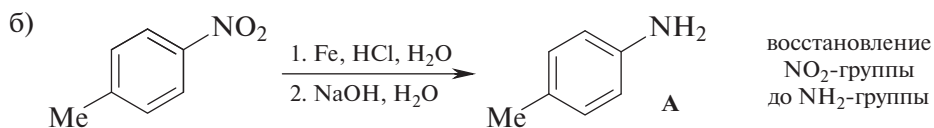
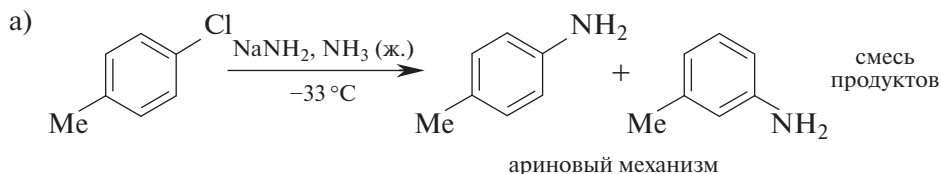


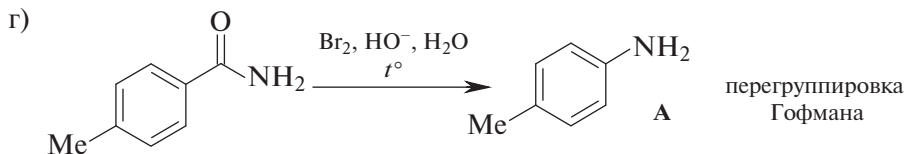
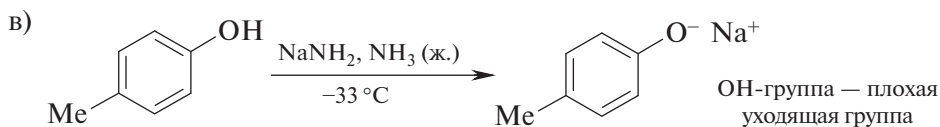
17. Структуры соединений А–F:



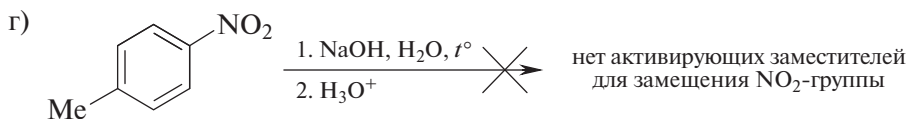
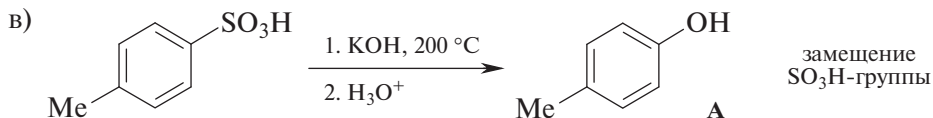
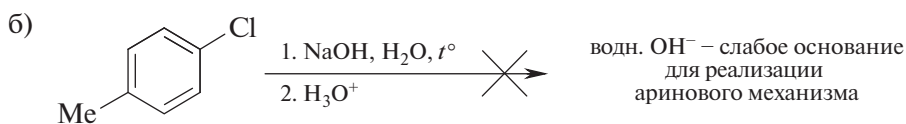
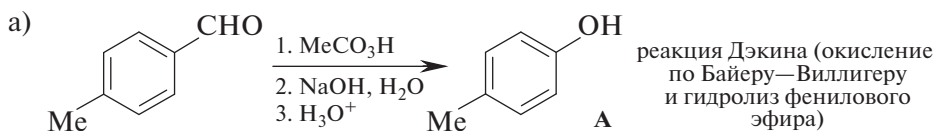
18. Из условий задачи следует, что трипептиды X имеют симметричное строение и состоят из остатков одной и той же аминокислоты: а) Ala–Ala–Ala; б) Gly–Gly–Gly.

19. Схемы синтеза *para*-толуидина:





20. Схемы синтеза *пара*-крезола:



Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программ Adobe Reader версии не ниже 11-й либо Adobe Digital Editions версии не ниже 4.5 для платформ Windows, Mac OS, Android и iOS; экран 10"

Учебное электронное издание

Серия: «Учебник для высшей школы»

Алексеев Роман Сергеевич

Карлов Сергей Сергеевич

Ливанцов Михаил Васильевич и др.

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ И ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Учебное пособие для студентов высшей школы

Ведущий редактор *А. С. Золотова*

Художник *М. А. Владимирская*

Технический редактор *Т. Ю. Федорова*

Корректор *И. Н. Панкова*

Компьютерная верстка: *О. Г. Лапко*

Подписано к использованию 18.01.24.

Формат 145×225 мм

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272

e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>



Авторы пособия - опытные преподаватели кафедры органической химии химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, ведущие большую работу в различных областях науки, включая химию элементоорганических и гетероциклических соединений.

В книге подробно рассмотрены предельные механизмы реакций алифатического нуклеофильного замещения и основные механизмы реакций элиминирования, которые вызывают большие трудности при изучении учащимися. Также довольно исчерпывающе представлено многообразие возможных механизмов реакций ароматического нуклеофильного замещения, в том числе на примере ароматических гетероциклических систем. Весь теоретический материал детально проиллюстрирован многочисленными примерами конкретных реакций. Достоинством пособия является наличие подборки задач и вопросов, часть из которых подробно разобрана, а другая требует самостоятельной работы.

Данное учебное пособие будет полезно для всех студентов вузов, изучающих органическую химию, а также аспирантов и преподавателей.