

544
Д, 832

РГУ им. И. Канта

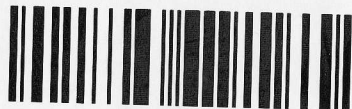


Г. В. Дундене, Н. Е. Мороз

**НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ
У НАСЫЩЕННОГО
УГЛЕРОДНОГО АТОМА**

**Калининград
2008**

Библиотека РГУ им. И. Канта



0035628

РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. ИММАНУИЛА КАНТА

Г. В. Дундене, Н. Е. Мороз

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У НАСЫЩЕННОГО УГЛЕРОДНОГО АТОМА

Материалы к изучению курса «Органическая химия»

БИБЛИОТЕКА
Российского
государственного
университета
им. И. Канта

Калининград

Издательство Российского государственного университета им. Иммануила Канта
2008

УДК 544.43(07)

ББК 24.2я73

Д833

Печатается по решению Редакционно-издательского совета Российского государственного университета им. Иммануила Канта.

Дундене Г. В., Мороз Н. Е.

Д833 Нуклеофильное замещение у насыщенного углеродного атома: Материалы к изучению курса «Органическая химия». — Калининград: Изд-во РГУ им. И. Канта, 2008. — 35 с.

Предназначено для самостоятельного изучения и включает углубленный материал одного из разделов курса органической химии, читаемого студентам специальности «Химия» в РГУ им. И. Канта, касающегося реакций нуклеофильного замещения в алифатическом ряду.

Изложенный материал поможет более полно усвоить курс органической химии, а также найти общие подходы к рассмотрению реакций замещения для разных классов органических соединений. Данные знания будут полезными для подбора условий проведения конкретных реакций замещения и составления методики при планировании органического синтеза при выполнении курсовых и дипломных работ.

Рассмотрены механизмы бимолекулярных и мономолекулярных реакций, а также критерии, определяющие механизм замещения, и факторы, влияющие на ход реакций.

УДК 544.43(07)

ББК 24.2я73

© Дундене Г. В., Мороз Н. Е., 2008

© Издательство РГУ им. И. Канта, 2008

СОДЕРЖАНИЕ

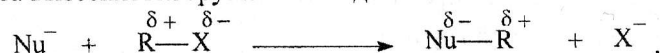
Введение	4
Два основных механизма S_N	5
Бимолекулярное нуклеофильное замещение S_N2	5
Кинетический и стереохимический контроль синхронного замещения	7
Мономолекулярное нуклеофильное замещение S_N1	8
Сtereoхимия S_N1 -реакций	10
Образование изомерных продуктов при S_N1 -реакциях	11
Влияние различных факторов на ход S_N -реакций	12
Структура алкильной группы	12
Нуклеофильный реагент	14
Связь между механизмом и продуктами замещения	17
Полярность растворителя	18
Уходящая группа	22
Пространственные влияния на нуклеофильность	27
Нуклеофильное замещение спиртовой группы	29
Примеры замещения спиртовой группы на аминогруппу	31
Замещение спиртовой группы на алкокси-группу RO^-	32
Список рекомендуемой литературы	34

ВВЕДЕНИЕ

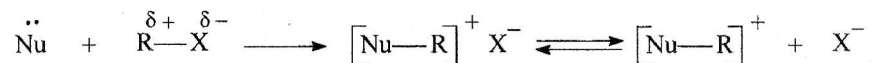
Реакции нуклеофильного замещения (S_N) одновалентной функциональной группы при насыщенном углеродном атоме широко используются в органическом синтезе. Такие реакции в общем виде называются реакциями алкилирования, так как служат средством введения алкильной группы в нуклеофильный центр.

В зависимости от природы атома в нуклеофильном центре реагенты подразделяются на кислород-, серо-, азот-, углерод- или галоген-содержащие нуклеофилы.

Нуклеофильное замещение заключается во взаимодействии нуклеофильного реагента Nu с субстратом R-X, имеющим положительно поляризованный атом углерода, связанный с электроноакцепторной функциональной группой X. Результатом реакции является вытеснение группы X нуклеофильным заместителем Nu. Нуклеофил Nu может быть анионом либо молекулой, содержащей атом с неподеленной парой электронов. Если нуклеофил представляет собой анион, то из субстрата вытесняется группа X в виде аниона:



Если же нуклеофил — нейтральная молекула, то образуется ионная пара, которая при определенных условиях может диссоциировать на ионы:



Функциональная группа X называется уходящей, или нуклеофугной.

В качестве нуклеофильных реагентов могут выступать такие ионы, как OH^- ; I^- ; RO^- ; CN^- ; RS^- ; RCOO^- , а также молекулы NH_3 ; H_2O ; ROH ; R_3N ; RSH . Уходящими группами могут быть OH^- ; I^- ; RSO_2O^- ; NH_2^- ; RCOO^- .

Следовательно, в качестве субстратов в реакциях нуклеофильного замещения используются чаще всего галогенпроизводные алканов и алкенов, реже спирты, амины, сложные эфиры, эфиры сульфокислот. В то же время реакции S_N могут быть использованы для синтеза спиртов, аминов, простых и сложных эфиров и некоторых других соединений.

Таким образом, многообразие потенциальных субстратов и реагентов Nu позволяет успешно планировать синтез различных органических веществ с их участием.

ДВА ОСНОВНЫХ МЕХАНИЗМА S_N

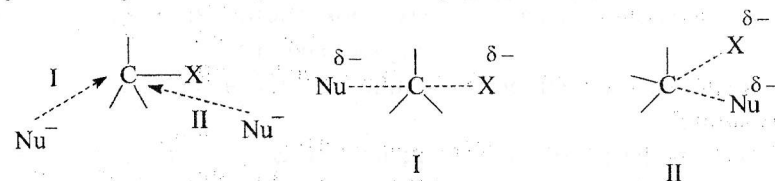
Для реакций нуклеофильного замещения характерны два основных типа реакций — бимолекулярные и мономолекулярные, протекающие по разным механизмам, в зависимости от того, одновременно или последовательно происходит образование новой и разрыв старой связи. Обозначаются они соответственно S_N2 и S_N1 .

Знание механизма реакции дает возможность предсказать ход нуклеофильного замещения и подобрать условия синтеза целевого продукта с максимальным выходом. Поэтому эти представления важны для препаративной органической химии.

Бимолекулярное нуклеофильное замещение S_N2

Механизм прямого замещения одностадийный. Одновременно происходит два ковалентных изменения — разрыв связи C-X и образование связи C-Nu. Такое замещение называется *синхронным*. Оно протекает без образования промежуточных ионов через переходное состояние или активный комплекс. Образование переходного состояния определяет скорость реакции замещения в целом.

Согласно механизму S_N2 субстрат атакуется нуклеофильным реагентом со стороны, противоположной уходящей группе, причем образование связи с нуклеофилом, нарастающее по координате реакции, протекает одновременно с разрывом связи между углеродным атомом и уходящей группой. Такое направление реакции называется «атакой с тыла». Переходное состояние в этом случае достигается с меньшей затратой энергии, чем при атаке со стороны заместителя:

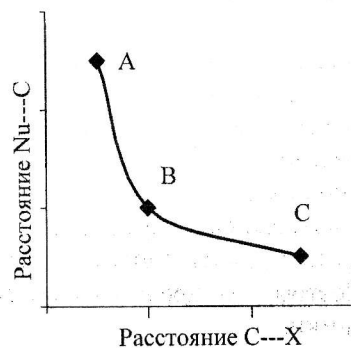


I — атака с тыла, энергия отталкивания ниже;

II — атака со стороны заместителя.

Заместитель X постепенно оттесняется от атома углерода субстрата по мере приближения нуклеофила.

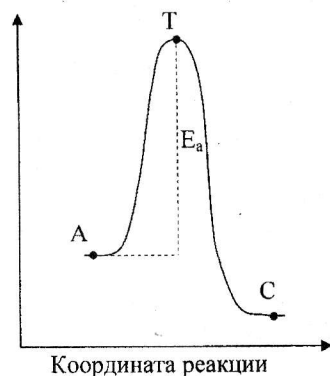
Данный процесс можно проиллюстрировать следующим графиком:



В начальный момент реакции нуклеофил находится на большом расстоянии от связи C---X и не оказывает на неё влияния (точка A). По мере уменьшения расстояния Nu---C усиливается их взаимодействие за счет дисперсионных сил, что приводит к образованию комплекса. Синхронно с этим процессом внедрения нуклеофила в связующую орбиталь углерода возрастает расстояние между последним и заместителем X. Растет потенциальная энергия.

На энергетической диаграмме это изображается в виде «энергетической горы»:

В точке A — исходное состояние системы:



В точке C — конечное:

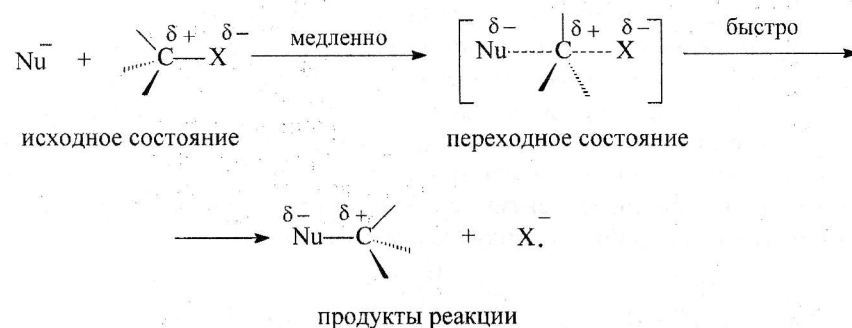


В точке T заключена повышенная потенциальная энергия E_a , называемая энергией активации. Эта точка характеризует переходное состояние системы, активный комплекс. В переходном состоянии существует подвижное равновесие — система может

либо перейти в конечное состояние C, либо вернуться в исходное состояние A.

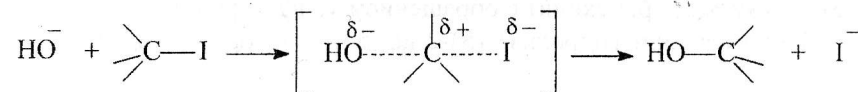
Несмотря на то что энергия конечного состояния C ниже, чем исходного A, система не может перейти из A в C, минуя переходное состояние, т. е. необходима энергия активации.

В переходном состоянии нуклеофил и нуклеофуг связаны с центральным атомом углерода посредством 2p-орбитали атома C, свободных пар электронов уходящего аниона и нуклеофила:



Переходное состояние соответствует максимуму на энергетическом профиле реакции.

Типичным примером S_N2 -замещения является гидролиз йодистого метила в водном или водно-спиртовом растворе:



Кинетический и стереохимический контроль синхронного замещения

Скорость синхронного замещения пропорциональна концентрациям субстрата и реагента, т. е. соответствует кинетическому закону второго порядка.

В случае гидролиза йодистого метила скорость может быть выражена как

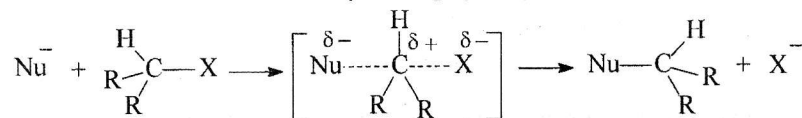
$$v = k [\text{CH}_3\text{I}] [\text{OH}^-].$$

Увеличение концентрации любого из реагирующих веществ вызывает увеличение скорости реакции, что свидетельствует о бимолекулярном процессе. Этот критерий используется для распознавания S_N2 -реакции. Экспериментально наблюдаемая скорость возрастает с повышением концентрации нуклеофильного реагента.

Другим доказательством бимолекулярности механизма замещения является стереохимия реакции. У соединений с оптически активным реакционным центром при S_N2 -реакции активность сохраняется, но происходит обращение конфигурации (инверсия, вальденовское обращение).

В активном комплексе реагирующий атом углерода субстрата имеет плоскую конфигурацию. Три его связи с не участвующими в

реакции заместителями лежат в плоскости, перпендикулярной прямой линии, на которой располагаются все три реакционных центра, т. е. образующаяся и разрывающаяся связи. По мере вытеснения уходящего заместителя происходит возврат в тетраэдрическое состояние реагирующего атома углерода с иной конфигурацией заместителей относительно реакционного центра. В момент отрыва нуклеофуга не участвующие в реакции три связи перебрасываются на сторону ушедшего заместителя подобно зонтику, вывернутому ветром.



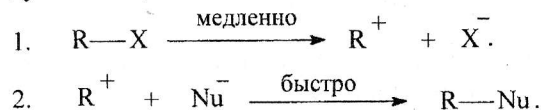
В результате образуется соединение, конфигурация которого противоположна исходному. Следовательно, реакция, протекающая по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$, происходит с обращением конфигурации.

Например, при гидролизе (S)-2-йодгептана образуется (R)-2-гептанол.

Мономолекулярное нуклеофильное замещение $\text{S}_{\text{N}}1$

Асинхронная реакция с промежуточной ступенью — это несогласованный процесс, который включает несколько стадий.

В первой главной медленной стадии происходит ионизация связи в субстрате с образованием карбкатиона. На второй стадии карбкатион быстро реагирует с нуклеофильным реагентом и превращается в продукт замещения:



Скорость определяется медленной стадией, т. е. ионизацией. На этой стадии претерпевает изменение только одна молекула, происходит одно ковалентное изменение — разрыв связи C—X. Скорость пропорциональна концентрации субстрата:

$$v = k[\text{RX}].$$

В соответствии с теорией переходного состояния для диссоциации необходима энергия активации. Реакция протекает через переходное

состояние T, которое возникает так же, как и при синхронном механизме. Облегчают процесс распада на ионы молекулы растворителя, не обнаруживая себя в качестве прямых участников реакции в её конечном продукте.

Сольватированный катион (C_1) выступает в роли конечного продукта на первой стадии. Этот катион приобретает большую или меньшую устойчивость. Однако энергия продукта C_1 достаточно высока, и он становится исходным для последующей реакции — взаимодействия с нуклеофильным реагентом Nu^- . Эта реакция заключается в вытеснении реагентом Nu^- сольватирующих молекул растворителя. Она проходит через переходное состояние T_2 . В сущности это две отдельные реакции, каждая из которых имеет конечное и начальное состояние.

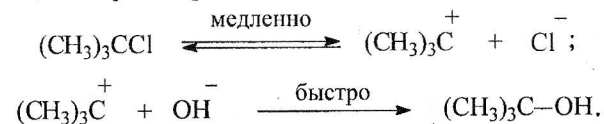
Описанные стадии отражены на энергетическом профиле реакции $\text{S}_{\text{N}}1$.

Точка A соответствует начальному состоянию системы, точка C_2 — конечному (продукту реакции).

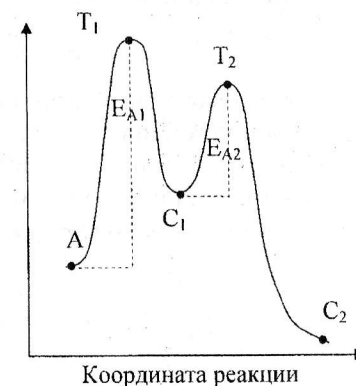
Для первой стадии — ионизации — характерна более высокая энергия активации. Карбкатиону соответствует потенциальная яма на кривой (C_1). Вторая стадия — образование связи R—Nu — имеет невысокий энергетический барьер, $E_{\text{A}2} < E_{\text{A}1}$.

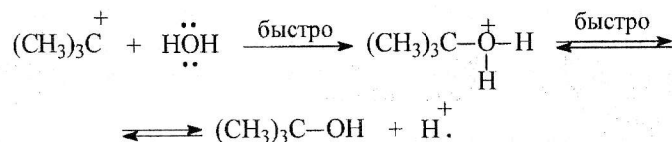
Механизм $\text{S}_{\text{N}}1$ возможен в случае соединений, которые могут давать устойчивые карбкатионы, к примеру третичные галогеналканы, аллил- и бензилгалогениды. Особенно хорошо это видно на примере производных фенилметанов (бензгидрил- и тритилгалогенидов), гидролиз которых осуществляется водой.

Типичной мономолекулярной $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакцией является гидролиз хлористого трет.-бутила с образованием трет.-бутилового спирта под действием водного раствора щелочи:



Гидролиз может осуществляться просто водой.





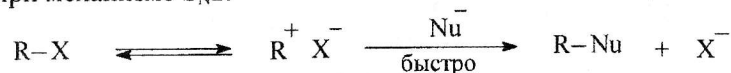
Скорость реакции не зависит от концентрации и типа нуклеофильного реагента. В данном случае увеличение концентрации щелочи не приводит к ускорению реакции, скорость остается практически неизменной. Она пропорциональна только концентрации трет.-бутилхлорида:

$$v = k [(\text{CH}_3)_3\text{CCl}]$$

Это свидетельствует в пользу мономолекулярного механизма замещения.

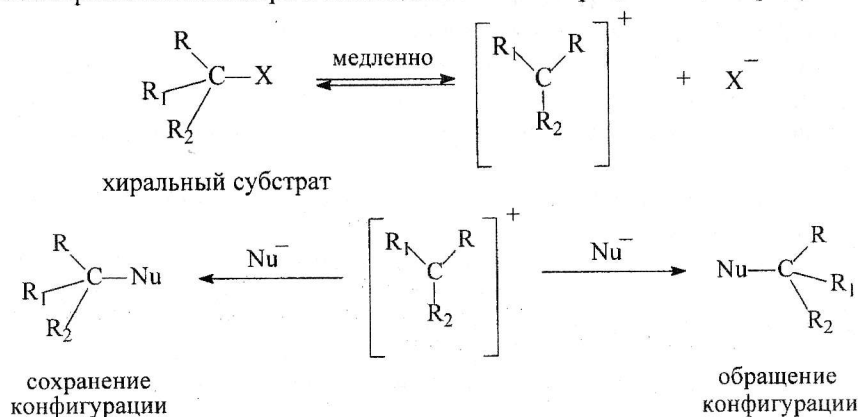
Сtereoхимия S_N1-реакций

Сtereoхимический результат в этом случае менее определенный, чем при механизме S_N2.



Трехвалентный ион карбония имеет плоскую конфигурацию. Если ион устойчив, т.е. существует достаточно долго, он может быть в равной мере атакован с двух сторон, вновь образуя тетраэдр.

Поэтому при S_N1-механизме замещения в равной мере образуются оба зеркальных изомера и наблюдается полная рацемизация продукта.



При S_N1-реакциях обычно наблюдают значительную рацемизацию при частичном сохранении конфигурации с некоторым процентом обращения.

Дело в том, что карбкатион после ионизации обычно существует в составе ионной пары. Расстояние С-Х в ионной паре больше, чем в ковалентном соединении, но не намного. Чтобы атаковать С⁺ со стороны заместителя Х⁻, нужно его потеснить, поэтому легче атаковать с противоположной стороны. При атаке с противоположной стороны образуется изомер с обращенной конфигурацией. Тот же эффект наблюдается, если карбкатион неустойчив, почти каждое столкновение приводит к образованию связи С-Ну, и процент обращения увеличивается.

С возрастанием силы нуклеофила процент рацемизации уменьшается, а обращения возрастает.

Чем более устойчив карбкатион, тем выше доля рацемата в продукте. Так, гидролиз метилфенилбромметана протекает с рацемизацией на 98%, а 2-бромпентан образует пентанол-2, содержащий 34% продукта с обращенной конфигурацией и 66% рацемата.

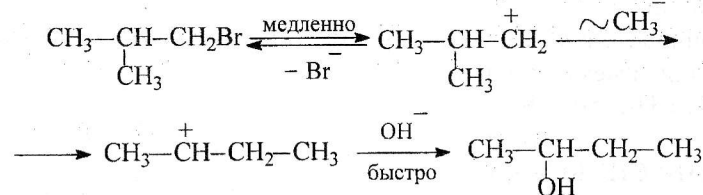
Условием полной рацемизации является образование в ходе реакции свободного симметричного сольватированного карбкатиона.

Таким образом, S_N1-реакции протекают частично с обращением, частично с сохранением конфигурации, но всегда со значительной долей рацемизации. Причина заключается в том, что слишком медленно уходящая группа мешает атаке нуклеофила с фронтальной стороны, хотя такая атака вполне возможна. В результате не наблюдается 100%-ной рацемизации.

Образование изомерных продуктов при S_N1-реакциях

Характерной особенностью мономолекулярного замещения является образование продуктов с изомерным, по сравнению с исходной молекулой, углеродным скелетом. Объясняется это тем, что образовавшийся в результате диссоциации субстрата карбкатион претерпевает перегруппировку и превращается в более стабильный из менее стабильного.

Как известно, чем выше устойчивость иона, тем легче он образуется и тем ниже энергия, затраченная на его образование при диссоциации субстрата. Примером может служить гидролиз изобутилбромида:



вторичный бутиловый спирт

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ХОД S_N -РЕАКЦИЙ

Все реальные реакции могут протекать и по S_N1 -, и по S_N2 -механизмам, только с различными скоростями. В отдельных конкретных случаях может наблюдаться не первый порядок реакции и не второй, а какой-то дробный. Экспериментально возможно вычислить отдельно скорости по S_N1 и по S_N2 .

При рассмотрении реакции нуклеофильного замещения следует учитывать следующие факторы: характер радикала, связанного с нуклеофильной группой; полярность и ионизирующая способность растворителя; нуклеофильность реагента; природа уходящей группы.

Структура алкильной группы

На скорость реакций S_N , протекающих как по бимолекулярному, так и по мономолекулярному механизмам, сильное влияние оказывает количество и структура радикалов, связанных с атакуемым атомом углерода.

S_N2 -замещение атома галогена в бромистом изопропиле осуществляется труднее и с меньшим выходом, чем в бромистом этиле и метиле. Такое уменьшение реакционной способности $(CH_3)_2CHBr$ можно отнести на счет пространственных затруднений, создаваемых метильными группами при атаке нуклеофильного реагента на реакционный центр.

Чем больше пространственно развит радикал, тем больше вероятность протекания реакции по S_N1 механизму.

Из всех первичных галоидных алкилов наиболее реакционноспособны галоидные метилы, которые предпочитают реагировать почти полностью по S_N2 -механизму.

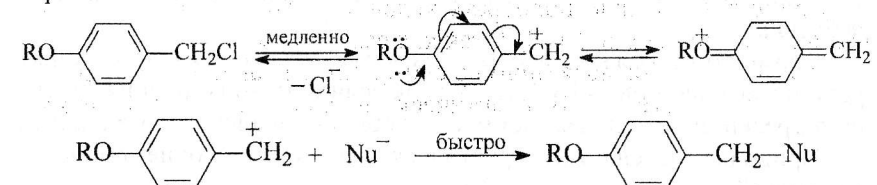
Третичные галоидные алкилы наиболее реакционноспособны в условиях S_N1 -реакций, так как образуют устойчивые карбоионы при диссоциации.

Вторичные алкилы наименее реакционноспособны. Это связано с конкуренцией механизмов S_N :

- CH_3CH_2I 50 % S_N1 ,
50 % S_N2 ;
- $(CH_3)_2CHI$ 80 % S_N1 ,
20 % S_N2 .

В случае вторичных RI скорость замещения не может быть высокой ни при S_N2 -реакции (затруднен подход к реакционному центру), ни при S_N1 -реакции (карбокатионы недостаточно устойчивы по сравнению с третичными).

Реакциям S_N1 благоприятствуют заместители, обладающие +J- и +C-эффектами, стабилизирующие карбокатион и способствующие его образованию:

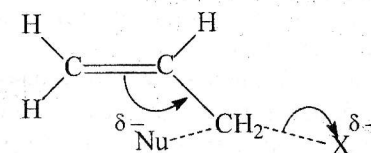


Увеличение положительного заряда на центральном атоме углерода под влиянием заместителей с -J- и -C-эффектами благоприятствует S_N2 -реакциям. Например, при гидролизе бромхлорэтана из-за отрицательного индуктивного эффекта атома хлора становится невозможным образование карбокатиона при разрыве связи C-Br. К тому же нуклеофильный заместитель сильнее притягивается к реакционному центру, возможны атака с противоположной стороны и возникновение переходного комплекса.

Для галоидных аллилов и бензилов более характерны реакции S_N1 , которые более удобны при экспериментальной работе. Причина этого в устойчивости образующихся карбокатионов. Скорость замещения в аллиловых и бензиловых системах в несколько раз выше, чем в алкилгалогенидах.

Однако и по механизму S_N2 аллиловые галогенпроизводные взаимодействуют быстрее, чем алкилы. Важную роль в этом играют меньшие пространственные препятствия при образовании переходного комплекса, а также электронный фактор.

π -Электронная пара, перекрываясь с зарождающейся связью, стабилизирует её.



Что касается бензилгалогенидов, то по S_N2 -механизму скорость их взаимодействия в 200—300 раз выше, чем галоидных алкилов. Причины в следующем:

1) бензольное кольцо плоское, не создает пространственных затруднений при образовании комплекса;

2) электронное влияние ароматического кольца стабилизирует зарождающуюся связь и способствует разрыхлению связи C—X.

В общем по структуре радикала можно предположить, какой механизм замещения наиболее благоприятен для данного соединения, т.е. при котором будет обеспечена максимальная скорость взаимодействия.

Кроме того, можно подобрать условия, чтобы исключить конкуренцию механизмов S_N1 и S_N2, так как если есть конкуренция, то скорость реакции небольшая (пример с вторичными алкилгалогенидами).

Природа галогена в RГ практически не влияет на ориентацию механизмов.

Нуклеофильный реагент

Влияние нуклеофильного реагента на S_N-реакции зависит от нуклеофильной силы атакующего реагента, его основности и концентрации.

Под нуклеофильностью — нуклеофильной силой реагента — понимают способность реагента образовывать ковалентную связь с положительно поляризованным атомом углерода субстрата за счет *p*-электронов, а также способность взаимодействовать за счет своей электронной пары с любым электрофильным атомом, кроме протона.

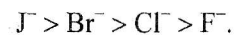
Основность — это способность предоставить пару электронов протону. Основность проявляется в способности отщеплять протон от соединения с подвижным атомом водорода и образовывать с ним соединение менее диссоциированное, чем исходный субстрат.

Нуклеофильность агентов не всегда изменяется параллельно основности. Сильный нуклеофил не обязательно должен быть сильным основанием, и наоборот.

Нуклеофильная сила и основность реагента зависят от характера атакующего атома, от размера его аниона.

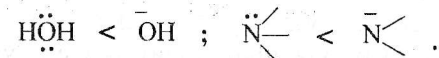
В ряду галогенов наибольшей нуклеофильностью обладает йод, заряд его атома (53) больше, чем у фтора (9), но определяющие электрофильность электроны находятся на большем расстоянии от ядра, и поэтому более поляризуемы. Это позволяет завязывать ковалентную связь на больших межъядерных расстояниях.

Нуклеофильность галогенид-ионов возрастает в ряду

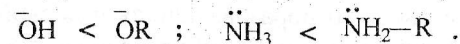


По той же причине $^-SH > ^-OH$; $^-SR > ^-OR$.

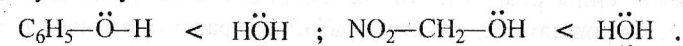
Нейтральные молекулы по силе нуклеофильности уступают анионам:



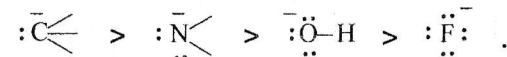
Имеющиеся донорные заместители усиливают нуклеофильность:



Электроноакцепторные заместители, наоборот, ослабляют нуклеофильную силу:



Чем правее в пределах одного периода находится элемент, тем больше заряд его ядра и тем менее подвижны его электронные пары на внешней оболочке:

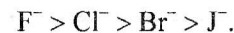


Нуклеофильная сила не зависит от количества электронных пар у каждого атома.

Следует отметить, что нуклеофильность и основность атакующих атомов, находящихся в одном периоде, изменяется параллельно.

В группах периодической системы нуклеофильность возрастает сверху вниз, а основность, наоборот — снизу вверх.

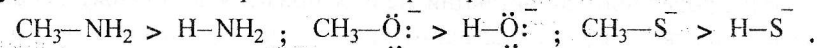
Например, основность галогенид-анионов возрастает в ряду



Таким образом, нуклеофильная сила определяется поляризуемостью электронных оболочек при воздействии внешних полей. Зависимость прямая.

Для основности решающую роль играет размер аниона. Чем меньше размер аниона, тем сильнее притягивается протон и тем больше его основность.

Электронодонорные группы увеличивают как нуклеофильную силу, так и основность реагента. Например,

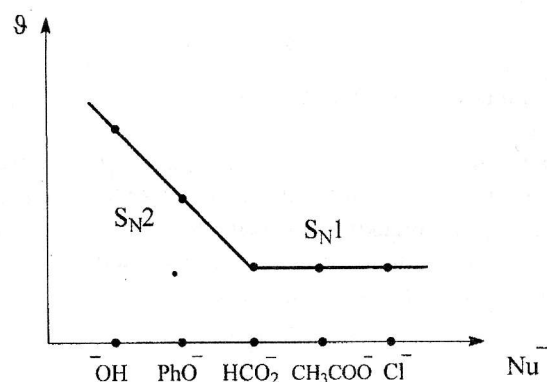
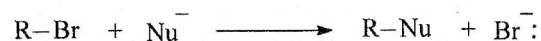


Чем сильнее нуклеофил, тем выше скорость реакции по механизму S_N2. В переходном состоянии разрыхление связи C—X и вытесне-

ние уходящей группы X^- происходит при участии реагента Nu^- . При этом концентрация Nu^- прямо пропорциональна скорости замещения (если в реакции не использован значительный избыток реагента).

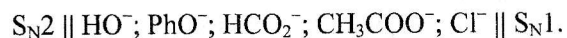
При S_N1 -реакции до взаимодействия с Nu^- связь $C-X$ уже сильно растянута, такое состояние мало чувствительно к влиянию нуклеофила, образование карбокатиона происходит без его участия. Нуклеофильная сила реагента при S_N1 -механизме не влияет на скорость реакции. Причина в том, что образовавшийся в первой стадии катион обладает высокой энергией, он не избирателен к любым частицам с неподелёнными парами электронов.

Влияние силы реагента Nu^- на скорость замещения может быть проиллюстрировано следующим графиком, рассмотренным для реакции

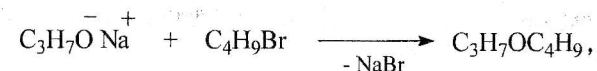


Реагент Nu^- в медленной стадии не участвует — это участок с постоянной скоростью S_N1 -механизма.

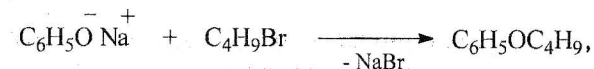
С уменьшением силы нуклеофила условия все более благоприятствуют механизму S_N1 :



При проведении S_N1 -реакции нельзя применять сильные основания в качестве Nu^- , так как легко происходит отщепление протона, идет реакция элиминирования и выход продукта замещения снижается. Например, получение простых эфиров по Вильямсону из бутилбромидов и пропилата или фенолята натрия:



в данной реакции образуется только 26 % простого эфира, остальное — бутилен;



в этом случае образуется 90 % простого эфира.

Это объясняется тем, что пропилят-ион является более сильным основанием, чем фенолят-ион.

Связь между механизмом и продуктами замещения

При переходе от S_N1 - к S_N2 -реакциям возрастает их избирательность к нуклеофилам. Различия селективности при реакциях S_N2 и S_N1 сформулированы в виде правила Корнблюма.

При механизме S_N1 карбокатион предпочтительно взаимодействует с нуклеофилом, имеющим наибольшую электронную плотность, при S_N2 -механизме связь предпочтительней образуется с реагентом наибольшей нуклеофильности.

Это правило позволяет предсказывать продукты реакций с нуклеофилами, имеющими два активных атома, отличающихся по электронной плотности и нуклеофильной силе. Такие нуклеофилы называются бифункциональными, или «амбидентными».

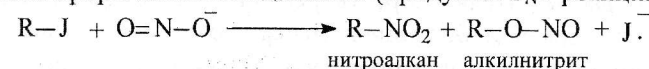
Примеры амбидентных нуклеофилов:

— нитрит $O=N-\ddot{O}^-$, нуклеофильность $N > O$;

— цианид $:\bar{C}\equiv N:$, нуклеофильность $C > N$;

— роданид $:\bar{S}-C\equiv N:$, нуклеофильность $S > N$.

1. Для синтеза нитроалканов Мейером была использована реакция алкилгалогенидов с нитритом серебра в абсолютном эфире при низких температурах. Наряду с нитроалканами (продукты S_N2 -реакции) образуются эфиры азотистой кислоты (продукты S_N1 -реакции):



В данном случае переходное состояние лежит в переходной области между S_N1 - и S_N2 -механизмами. Ион серебра выступает в роли

тиона, т.е. смещению в S_N1 -область. Нуклеофильный растворитель наоборот, способствует S_N2 -реакции.

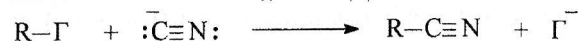
В условиях, предложенных Мейером, первичные алкилгалогениды в абсолютном эфире образуют 70—80 % нитроалканов и 10 % алкилнитритов.

Вторичные алкилгалогениды в тех же условиях образуют 10—20 % нитроалканов и 30 % алкилнитритов.

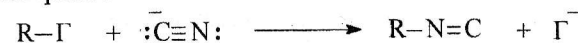
Третиные алкилгалогениды не образуют нитроалканов, а только 60 % алкилнитритов.

Если полностью сместить переходное состояние в S_N2 -область, то можно получить только нитроалканы. Для этого нужно использовать вместо нитрита серебра нитрит натрия, а вместо эфира — диметилформамид (ДМФА). Доказательством S_N2 -механизма в этом случае служит полное вальденовское обращение.

2. Синтез нитрилов по Кольбе идет с хорошими выходами только в условиях чистого механизма S_N2 — в ДМФА или ацетоне:



Если применить сольватирующий растворитель (например, водно-спиртовую смесь) и цианид серебра вместо цианида калия, то реакция становится ориентированной на атом с большей электронной плотностью, переходное состояние сдвигается в область S_N1 . При этом образуются изонитрилы:



Полярность растворителя

Согласно классическим представлениям о влиянии растворителей на реакции нуклеофильного замещения считается, что если в переходном состоянии образуются ионы или дробные заряды, то при повышении полярности растворителя реакция ускоряется. Если же в переходном состоянии заряды локализованы или исчезают, то с повышением полярности растворителя скорость реакции уменьшается. При этом растворитель должен стабилизировать переходное состояние.

Известно также, что чем более устойчивы образующиеся в промежуточной стадии карбониевые ионы, тем большая вероятность протекания реакции S_N1 .

В таблице 1 приведены исходные и переходные состояния нескольких типов реакций S_N и показано изменение скоростей замещения при возрастании полярности растворителя.

Следовательно, если переходное состояние более полярно, чем исходное, то увеличение полярности растворителя сильно ускоряет реакцию.

Особенно чувствительны к изменению природы растворителя скорости S_N1 -реакций, так как ионизирующая способность растворителя играет решающую роль в легкости образования ионов из $R-X$.

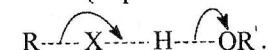
Полярность растворителя характеризуется некоторыми константами и связана с сольватационными свойствами.

По своим ионизирующим и сольватационным свойствам растворители можно разделить на три группы:

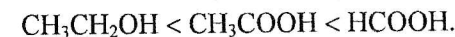
- 1) протонные, проявляющие нуклеофильные и электрофильные свойства;
- 2) апротонные, проявляющие нуклеофильные свойства;
- 3) с нуклеофильными свойствами.

Протонные растворители могут служить донорами протонов при образовании водородных связей с ионами или полярными ковалентными связями растворенных веществ. К таким растворителям относятся H_2O , ROH , $RCOOH$, $ArOH$. Их нуклеофильные и электрофильные свойства проявляются еще и в том, что они могут подвергаться самосольватации.

При S_N в нейтральных молекулах созданию переходного состояния способствует сольватация образующегося аниона (уходящей группы). При этом энергия для разрыва связи $R-X$ уменьшается на величину энергии взаимодействия $X \cdots H$ (образования водородной связи):



Сродство протонного растворителя к уходящему заместителю тем выше, чем выше его кислотность:



Протонные растворители действуют на субстрат ионизирующим образом.

Чем сильнее водородная связь или чем больше электрофильное влияние растворителя на уходящую группу, тем выше тенденция к механизму S_N1 . Карбокатион стабилизируется нуклеофильным центром протонного растворителя. Таким образом, протонные растворители благоприятствуют мономолекулярному замещению. Их кислотность способствует ионизации, а полярность — диссоциации.

Влияние полярности растворителя на реакцию по механизмам S_N1 и S_N2

Механизм	Исходное состояние	Переходное состояние	Влияние на скорость реакции возрастания полярности растворителя
S_N2	$R-X + Nu^- \longrightarrow R-OH + J^-$	$\delta^- \begin{array}{c} Nu \cdots R \cdots X \end{array}$ менее полярно	Замедление в результате дисперсии заряда по сравнению с исходным состоянием
	$R-X + Nu \longrightarrow R-OH + HJ$	$\delta^+ \begin{array}{c} Nu \cdots R \cdots X \end{array}$ более полярно	Сильное ускорение вследствие стабилизации; переходное состояние более полярно по сравнению с исходным
	$R-X^+ + Nu^- \longrightarrow R-OH + N(CH_3)_3$	$\delta^- \begin{array}{c} Nu \cdots R \cdots X \end{array}$ менее полярно	Сильное замедление в результате дисперсии двух зарядов
	$R-X^+ + Nu \longrightarrow R-SH_2 + N(CH_3)_3$	$\delta^+ \begin{array}{c} Nu \cdots R \cdots X \end{array}$ менее полярно	Слабое замедление (аналогично 1-му типу)
S_N1	$R-X \longrightarrow R^+ + Nu^-$	$R^+ + X^-$ (первая стадия) более полярно	Сильное ускорение обусловлено образованием двух ионов, сольватированных растворителем

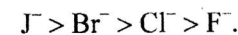
Апротонные (нуклеофильные) растворители не способны образовывать водородные связи. В их молекулах имеется некоторое разделение заряда. Они обладают довольно высокой диэлектрической проницаемостью (ϵ). Если диэлектрическая проницаемость растворителя выше 15, то его называют дипольным апротонным растворителем.

К группе нуклеофильных растворителей относятся: диметилформамид (ДМФА, $\epsilon = 38$); диметилсульфоксид (ДМСО, $\epsilon = 48$); ацетонитрил ($\epsilon = 36$); нитрометан ($\epsilon = 38$); ацетон ($\epsilon = 20,5$); тетрагидрофуран ($\epsilon = 7,4$); диэтиловый эфир ($\epsilon = 4,2$); диоксан ($\epsilon = 2,21$) гексаметилфосфортриамид ($[(CH_3)_2N]_3P=O$, $\epsilon = 30$).

Эти растворители хорошо сольватируют активированный комплекс, образующийся в переходном состоянии, и в них легко протекают реакции S_N2 .

В отличие от протонных растворителей апротонные не гасят силу оснований, анионы ими стабилизируются плохо. Катионы же стабилизируются лучше, чем в протонных.

Вообще, растворитель может повлиять на изменение относительной нуклеофильности реагента. Так, в протонных растворителях, например в этиловом спирте, нуклеофильность галогенид-анионов изменяется в ряду



Анионы малого размера с большей плотностью заряда сольватируются протонными растворителями в большей степени. Поэтому сильное взаимодействие между растворителем и анионом малого размера подавляет нуклеофильность аниона.

В апротонных растворителях порядок нуклеофильности изменяется на противоположный:



Дело в том, что сольватация анионов в этих растворителях осуществляется за счет дисперсионных сил, дипольных взаимодействий, а реакционный центр остается обнаженным. Анионы в такой среде называют «голыми», подразумевая, что их свойства не подавляются влиянием растворителя. Поэтому в этих условиях небольшой анион является более сильным нуклеофилом.

Растворители с электрофильными свойствами стабилизируют лишь один из образующихся из субстрата ионов — анион. Катион ино-

гда стабилизируется за счет электронных эффектов в оставшейся части молекулы. Например, аллильный или бензильный катионы. Они активно взаимодействуют с нуклеофильным реагентом. Электрофильные растворители способствуют протеканию S_N1 -реакций.

К растворителям с электрофильными свойствами относятся жидкий SO_2 ($\epsilon = 14$), трифторуксусная кислота, фторсульфоновая кислота FSO_3H .

Они энергично вмешиваются в процесс диссоциации $R-X$.

Способность стабилизировать катионы у этих растворителей очень мала, так как основность кислородных атомов подавлена сильным отрицательным индуктивным эффектом фтора.

Также к этой группе относят и кислоты Льюиса — галогениды бора, алюминия, хлорид цинка, пентагалогениды сурьмы, дихлориды меди и ртути, соль серебра. Но чаще эти соли применяются как катализаторы (например, в реакциях Фриделя — Крафта).

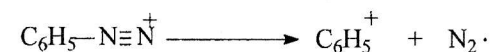
Особенно сильным ионизирующим свойством обладает смесь фторсульфоновой кислоты и пентафторида сурьмы в жидком SO_2 . В этих условиях из алкилгалогенидов образуются устойчивые карбокатионы при температурах ниже $-60^\circ C$. При низких температурах эти карбокатионы достаточно устойчивы, что дает возможность исследовать их строение с помощью ЯМР-метода, а также их реакционную способность.

Уходящая группа

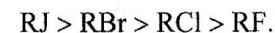
Способность заместителя X в субстрате отщепляться с парой электронов называется нуклеофугностью, или тенденцией к отщеплению. Она зависит от энергии связи, пространственных и электронных эффектов в радикале, растворителя, от влияния нуклеофильного реагента при S_N2 -замещении. Отчасти определяется природой самой уходящей группы. Поэтому необходимо учитывать все эти факторы при определении тенденции к отщеплению. Обычно учитывают лишь относительные величины, действительные для определенного типа замещения, характера радикала и растворителя.

При S_N важно, чтобы тенденция заместителя к отщеплению была обратно пропорциональна его нуклеофильности. Так как в принципе реакции S_N обратимы, то заместитель X после отщепления может играть роль нуклеофильного реагента в обратной реакции.

В качестве примера можно указать легко отщепляемую diazonиевую группу, так как выделяющаяся молекула N_2 обладает ничтожной нуклеофильностью:



Реакционная способность алкильного производного $R-X$ при нуклеофильном замещении зависит от природы группы X . Наблюдается определенная корреляция между реакционной способностью RX и силой кислоты HX . Группа X , соответствующая наиболее сильной кислоте, является наилучшей уходящей группой. Поскольку HJ — очень сильная кислота, а HF — более слабая, то ряд активности алкилгалогенидов в S_N -реакциях оказывается следующим:

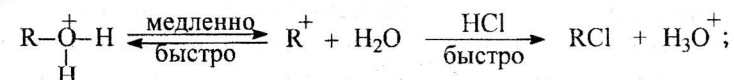


Большая легкость разрыва связи $C-OSO_2C_6H_5$ в эфире сульфокислоты по сравнению со связью $C-Cl$ при S_N2 -реакции соответствует большей силе кислоты $C_6H_5SO_2OH$ по сравнению с HCl .

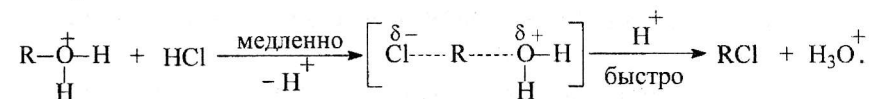
Группы OH^- и OR^- обладают высокой нуклеофильностью. Вследствие этого их невозможно отщепить в виде аниона по S_N1 - и по S_N2 -механизму. Отщепление возможно лишь в кислой среде через образование оксониевого иона, обладающего повышенной тенденцией к отщеплению. При этом если образуется карбокатион, то механизм S_N1 . Если требуется содействие нуклеофильного реагента, когда сила отщепления недостаточна, то механизм S_N2 . При малых концентрациях HCl реакция замещения в первичных, вторичных и третичных спиртах идет по механизму S_N1 , при больших — по S_N2 :



S_N1 :



S_N2 :



Наиболее подходящим реагентом для расщепления простых эфиров является HJ . Причины заключаются в следующем:

а) высокая кислотность НЈ способствует превращению слабоосновного эфира в оксониевый ион;

б) оксониевый ион особенно легко подвергается атаке сильнонулеофильного иона иода.

Простые арилалкиловые эфиры расщепляются серной кислотой по мономолекулярному механизму, а диалкиловые — по бимолекулярному. Фенолят-анион обладает большей тенденцией к отщеплению.

Трудно отщепляемыми группами являются цианограппа $-\text{C}\equiv\text{N}$ и ацилоксигруппа $\text{R}-\text{COO}^-$. Сульфонилоксигруппа отщепляется относительно легко, так как она слабоосновна и стабилизирована за счет электронных эффектов внутри образовавшегося иона.

Влияние растворителя. Если растворитель стабилизирует уходящий заместитель, то он способствует его отщеплению. В протонных растворителях могут образовываться водородные связи с заместителем Х в субстрате или в виде отщепившегося иона. Этому способствует «жесткость» заместителя, т. е. его малая поляризуемость:



В апротонных растворителях тенденция к отщеплению возрастает с поляризуемостью, или «мягкостью» заместителя:



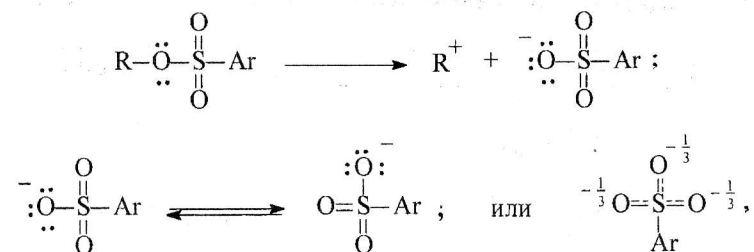
Легко поляризуемые заместители мало поддаются влиянию протонных растворителей.

Поляризуемость — наиболее существенный фактор для тенденции заместителя к отщеплению. Отщепление облегчается в протонных растворителях. В апротонных биполярных растворителях отщепившийся заместитель стабилизируется за счет дисперсионного взаимодействия в соответствии с поляризуемостью или «мягкостью».

Электронные влияния. В общем большой отрицательный индуктивный эффект заместителя облегчает его уход. Например, трифторэтилсульфон $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$ реагирует в 30 тысяч раз быстрее, чем этилтозилат $n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OR}$ вследствие большого $-\text{I}$ -эффекта CF_3 -группы.

Однако «жесткость» заместителя с большим $-\text{I}$ -эффектом может затруднить отщепление (например, F^-). В таких случаях следует использовать протонные растворители.

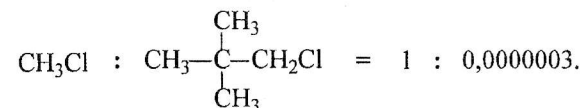
Отщепившийся заместитель может стабилизироваться за счет делокализации переходящих к нему электронов:



поэтому сульфонильные группы легко отщепляются.

Электронная природа и структура радикалов, связанных с реакционным центром. На тенденцию уходящей группы к отщеплению сильное влияние оказывает количество, структура и электронная природа радикалов, связанных с атакуемым атомом углерода.

Отщепление галогена в бромистом изопропиле при $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции осуществляется труднее, чем в бромистом этиле и метиле. Уменьшение реакционной способности можно объяснить как уменьшением дефицита электронной плотности на атоме углерода, так и пространственными затруднениями, создаваемыми нуклеофильному реагенту метильными группами. Если сравнить относительные скорости гидролиза по $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму хлористого метила и неопентила, то получится соотношение



Следовательно, при оценке влияния заместителей необходимо учитывать их электронную природу и пространственное строение.

При $\text{S}_{\text{N}}1$ -механизме решающим является образование катиона. Если при диссоциации субстрата образуется устойчивый катион, то в связи с легкостью распада на ионы исходного соединения $\text{R}-\text{X}$ тенденция уходящей группы к отщеплению высока. Электронная природа радикалов в ряду CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ определяется индукционными эффектами, которые выведены из силы кислот и оснований (табл. 2).

Таблица 2

Влияние эффектов заместителей на константы диссоциации

Соединение	Константа диссоциации
$\text{H}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	$17,6 \cdot 10^{-5}$
(+J) $\text{CH}_3 \rightarrow \text{C}(=\text{O})\text{OH}$	$1,76 \cdot 10^{-5}$
(-J) $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	$1,55 \cdot 10^{-5}$

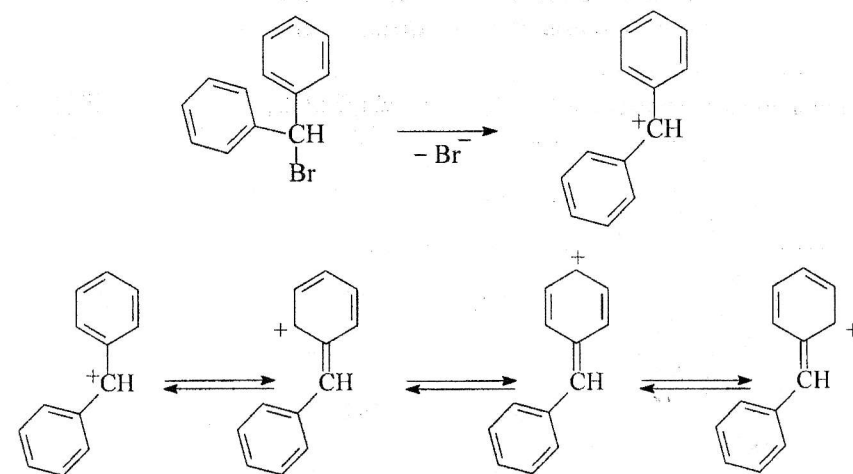
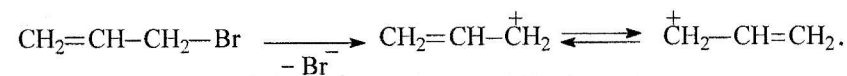
Рассмотрим, как изменяется +J-эффект в ряду радикалов на примере ионизационного потенциала алкилгалогенидов (э.в.):

$\text{H}-\text{Cl}$	— 12,84;
CH_3-Cl	— 11,28;
$\text{C}_2\text{H}_5-\text{Cl}$	— 10,89;
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{Cl}$	— 10,7;
$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{Cl}$	— 10,2.

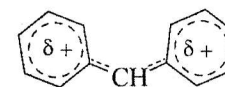
Ионизационный потенциал — это та энергия, которую нужно затратить, чтобы оторвать атом хлора.

Чем больше +J-эффект, тем легче отщепляется атом хлора в виде Cl^- , значит, +J-эффект в приведенном ряду соединений возрастает в направлении стрелки. По мере перехода от H_3C^+ к $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$ возрастает устойчивость ионов и вероятность замещения по $\text{S}_{\text{N}}1$ -механизму.

В случае аллилсодержащих субстратов и фенилметановых производных легкость отщепления уходящих групп также связана с легкостью образования устойчивых карбокатионов, стабилизированных сопряжением.



Делокализация положительного заряда происходит по обоим кольцам:



Пространственные влияния на нуклеофильность


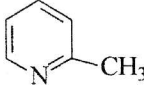
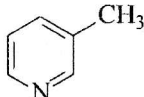
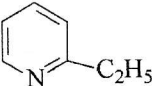
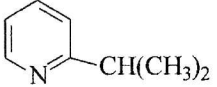
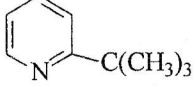
Пространственные эффекты, возникающие в ходе нуклеофильного замещения с участием нуклеофила, содержащего различные заместители, изучены на примере кватернизации пиридиновых оснований алкилгалогенидами. Данные, полученные в ходе исследований, приведены в таблице 3.

Поскольку реакционный центр постоянный, то активность пиридиновых оснований должна возрастать с повышением основности:



Таблица 3

Скорость кватернизации производных пиридина
алкилгалогенидами в нитробензоле при 25 °С

Пиридиновое основание	pK _a	Скорость реакции 10 ⁶ · к ₂ л/моль · с		
		CH ₃ J	C ₂ H ₅ J	(CH ₃) ₂ CHJ
	5,23	343	18,3	0,941
	5,97	162	4,27	0,051
	5,68	712	40,0	—
	5,97	76,4	1,95	—
	5,83	24,5	0,56	—
	5,76	0,08	—	—

Самым слабым основанием в ряду производных пиридина является пиридин. Однако лишь 3-пиколин превосходит его по скорости реакции. Алкилзамещенные пиридины мало различаются по основности, но скорости их кватернизации существенно отличаются друг от друга. В 3-пиколине пространственные препятствия отсутствуют, поэтому +I-эффект метильной группы повышает основность и сильно ускоряет реакцию. В остальных случаях скорости реакций сильно уменьшаются из-за пространственных препятствий. В йодистом этиле и йодистом изопропиле к тому же реакционные центры субстратов мало доступны, пространственные препятствия усиливаются, скорость падает.

Нуклеофильное замещение спиртовой группы

Атом галогена в алкилгалогенидах может быть замещен большим числом нуклеофильных реагентов.

Гидроксильная группа в спиртах является трудноуходящей группой, заместить её можно только несколькими реагентами. Чаще всего используются такие нуклеофилы, как Γ^- ; H_2N^- ; RO^- .

Как уже отмечалось, спиртовая группа сама по себе не способна замещаться даже на сильные нуклеофильные реагенты.

Причина инертности спиртов в реакциях S_N заключается в том, что гидроксил-анион чрезвычайно богат энергией и его вытеснение энергетически невыгодно.

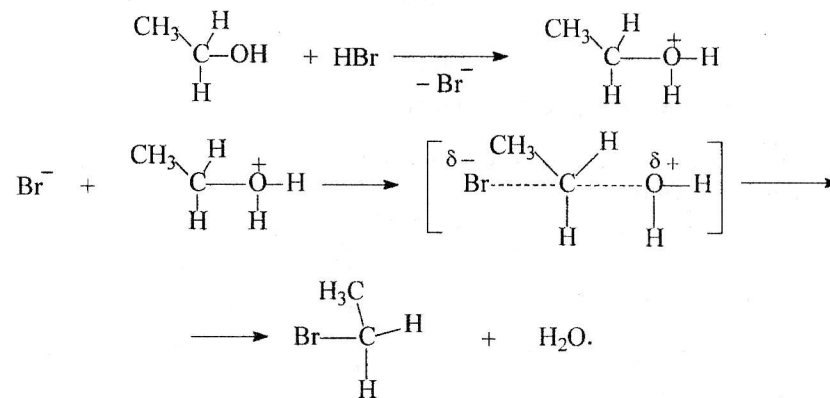
Для облегчения замещения спиртовой группы используют два способа активации:

а) протонирование кислорода, т. е. получение оксониевого соединения либо с помощью минеральной кислоты, либо солями Льюиса;

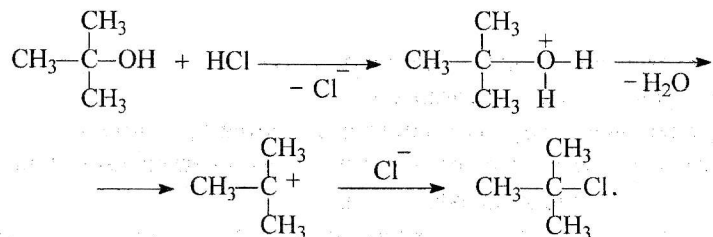
б) замещение атома водорода в OH-группе на электроотрицательную легкоуходящую группу.

Замещение на галоген. Такое замещение используется для получения бром- и хлоралканов из спиртов под действием галогеноводородных кислот.

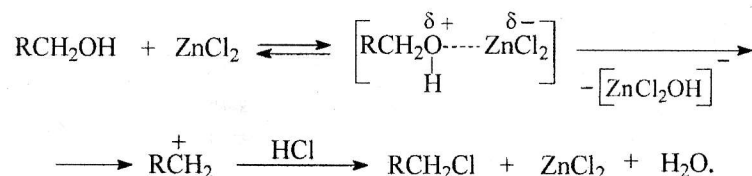
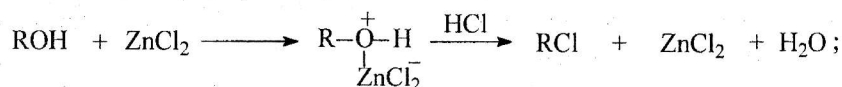
Реакция протекает по $\text{S}_\text{N}2$ -механизму. Вначале происходит протонирование, а затем атака галоид-иона с «тыла»:



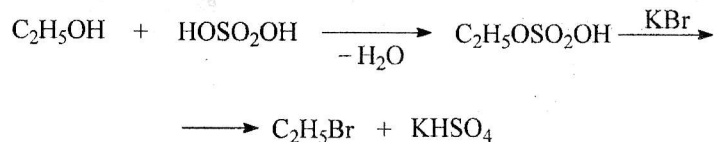
Для третичных спиртов реакция осуществляется легче по механизму $\text{S}_\text{N}1$:



Первичные и вторичные спирты чаще всего активируют кислотами Льюиса, например ZnCl_2 :

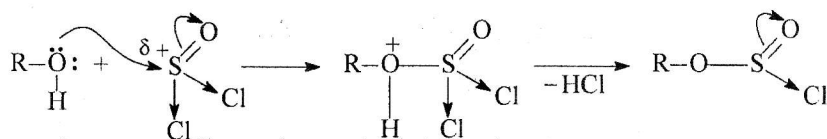
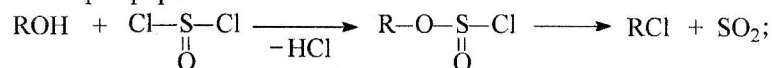


Второй тип активации — через эфиры серной кислоты. Вначале получают алкилсерный эфир, который затем обрабатывают галогенид-ионом:



$-\text{SO}_2\text{OH}$ — легкоуходящая группа.

Замещение осуществляется с помощью хлористого тионила и соединений фосфора:

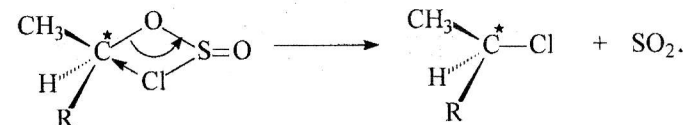


Если в реакционной среде присутствует основание, являющееся акцептором протонов (например, пиридин), то освободившийся анион

хлора атакует образовавшееся промежуточное соединение с тыла, тогда протекает $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакция с обращением конфигурации:

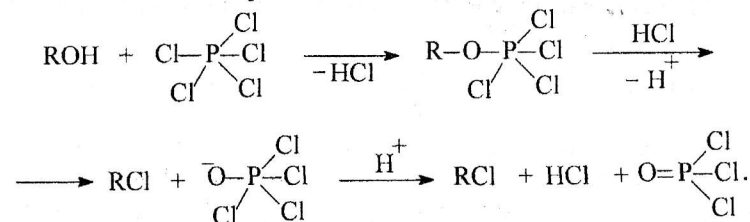


В эфирном растворе HCl плохо диссоциирует, реакция идет по внутримолекулярному механизму. Субстрат — оптически активный спирт.



Конфигурация полностью сохраняется.

По такой же схеме протекает взаимодействие спиртов с PCl_5 :

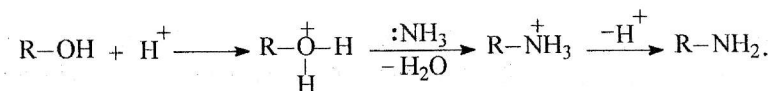


Примеры замещения спиртовой группы на аминогруппу

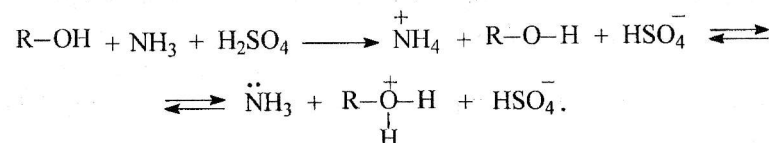
Общая схема замещения выглядит следующим образом:



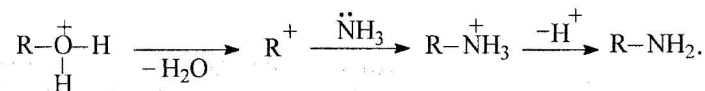
Активация происходит с помощью протонирования:



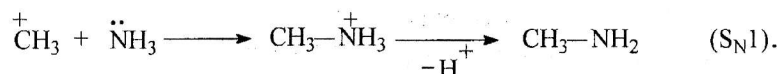
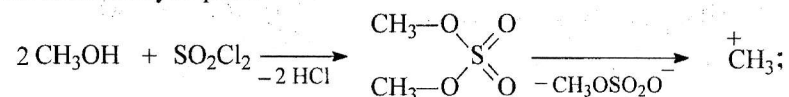
1. На практике аминирование аммиаком проводят в присутствии серной кислоты:



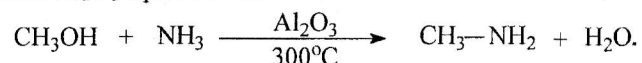
Спирт более слабое основание, чем аммиак, но все же равновесие есть:



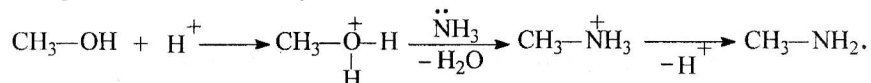
2. Замещение водорода на электроноакцепторную группу, образование диалкилсульфата:



3. В промышленных условиях алкилирование спирта проводят в присутствии Al_2O_3 при 300°C :



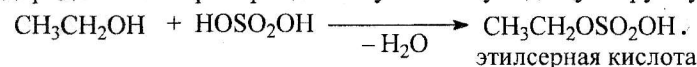
Реакция протекает по той же схеме, что и в кислой среде. Катализ окисью алюминия сводится к протонированию спирта активными гидроксильными группами кислотного характера, находящимися на поверхности катализатора:



Замещение спиртовой группы на алкокси-группу RO^-

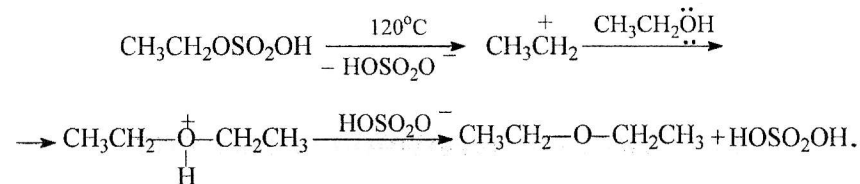
Используется для получения простых эфиров. Алкокси-анион обладает несколько большей нуклеофильностью, чем HO^- . Однако для замещения в этом случае также используют активацию спирта.

1. Образование эфиров через алкилсерные кислоты, т.е. замещение водорода на электроотрицательную легкоухватывающую группу:



В зависимости от условий образовавшийся эфир ведет себя по-разному.

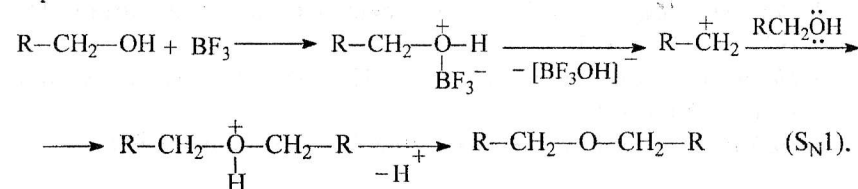
При избытке спирта и температуре $110-120^\circ\text{C}$ образуется простой диэтиловый эфир:



При высокой температуре от эфира отщепляется молекула серной кислоты и образуется этилен:



2. В промышленности для активации спирта используют фторид бора:



СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Органическая химия (основной курс)* / Под ред. Н. А. Тюкавкиной. М.: Дрофа, 2002.
2. Беккер Г. Введение в электронную теорию органических реакций. М.: Мир, 1977. С. 132—217.
3. Агрономов А. Е. Избранные главы органической химии. М.: Изд-во МГУ, 1975. С. 8—113.
4. Робертс Дж., Касерио М. Основы органической химии. М.: Мир, 1978. Кн. 1. С. 315—334.
5. Несмеянов А. Н., Несмеянов Н. А. Начала органической химии. М.: Химия, 1969. Кн. 1.
6. Нейланд О. Я. Органическая химия. М.: Высш. шк., 1990.

Учебное издание

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У НАСЫЩЕННОГО УГЛЕРОДНОГО АТОМА

Материалы к изучению курса «Органическая химия»

Галина Вацлавовна Дундене
Наталья Егоровна Мороз

Редактор М. В. Королева
Оригинал-макет подготовлен Ю. Ю. Филипповым

Подписано в печать 29.12.2008 г.
Бумага для множительных аппаратов. Формат 60×90 ¹/₁₆.
Гарнитура «Таймс». Ризограф. Усл. печ. л. 2,3. Уч.-изд. л. 1,1.
Тираж 100 экз. Заказ 9

Издательство Российского государственного университета им. И. Канта
236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14