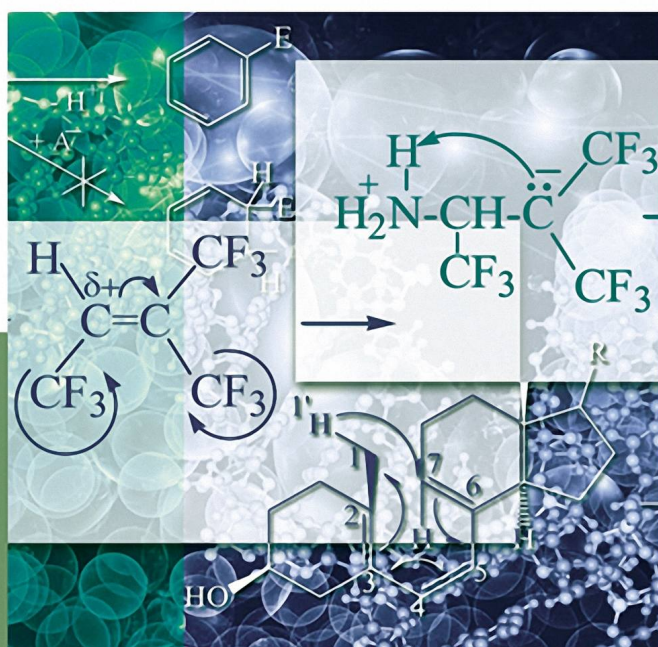


ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Механизмы реакций



А. Е. Щеголев
Н. М. Чернов



ЛАНЬ

E.LANBOOK.COM

А. Е. ЩЕГОЛЕВ, Н. М. ЧЕРНОВ

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ

Учебное пособие

Издание второе, стереотипное



ЛАНЬ

• САНКТ-ПЕТЕРБУРГ •
• МОСКВА • КРАСНОДАР •
• 2020 •

ББК 547
ББК 24.2я73

Щ 34 **Щеголев А. Е.** Органическая химия. Механизмы реакций : учебное пособие для вузов / А. Е. Щеголев, Н. М. Чернов. — 2-е изд., стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2020. — 132 с. : ил. — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-8114-6642-9

В учебном пособии наиболее распространённые органические реакции систематизированы по механизмам. В связи с этим даётся представление об основных типах механизмов химических реакций в органической химии. Особое внимание уделено перипциклическим реакциям. Приведены примеры реакций из разных классов органических веществ.

Книга предназначена для преподавателей, студентов и аспирантов химико-технологических вузов, химико-биологических специальностей медицинских университетов, в частности обучающихся по специальности «Фармация» и направлениям подготовки «Химическая технология», «Биотехнология».

ББК 547
ББК 24.2я73

Рецензенты:

В. Н. КУКЛИН — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета;

Ю. Г. ТРИШИН — доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Санкт-Петербургского государственного университета промышленных технологий и дизайна.

Обложка
Е. А. ВЛАСОВА

© Издательство «Лань», 2020
© А. Е. Щеголев, Н. М. Чернов, 2020
© Издательство «Лань»,
художественное оформление, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ВВЕДЕНИЕ. Классификация механизмов органических реакций	6
НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ	10
Глава 1. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ	10
1.1. Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода	10
1.2. Нуклеофильное замещение у тригонального атома углерода	24
Глава 2. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ	31
2.1. Реакции присоединения к кратным связям «углерод–гетероатом»	31
2.2. Реакции нуклеофильного присоединения к углерод–углеродной связи	39
Глава 3. РЕАКЦИИ ОТЩЕПЛЕНИЯ	43
3.1. Механизм мономолекулярного отщепления	43
3.2. Механизм бимолекулярного отщепления	46
ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ	49
Глава 4. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ	49
4.1. Механизм замещения в бензольном кольце	49
4.2. Частные случаи ароматического электрофильного замещения	53
4.3. Влияние заместителей в бензольном кольце на направление и скорость замещения	61
4.4. Влияние электрофильной частицы на направление замещения в бензольном кольце	69
4.5. Электрофильное замещения в алкинах	70
4.6. Реакции нитрозирования аминов	70
Глава 5. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ	73
5.1. Общая характеристика	73
5.2. Влияние структуры субстрата на скорость реакции	74
5.3. Примеры реакций	75
5.4. Присоединение к циклопропановым системам	79

РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ	81
Глава 6. РЕАКЦИИ РАДИКАЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ	81
6.1. Реакции галогенирования	81
6.2. Другие случаи реакций радикального замещения	84
Глава 7. РЕАКЦИИ РАДИКАЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ	86
7.1. Общая характеристика	86
7.2. Примеры реакций	87
ПЕРИЦИКЛИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ	90
Глава 8. ОСНОВЫ ТЕОРИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОРБИТАЛЕЙ	92
8.1. Общие сведения о теории молекулярных орбиталей. Теория граничных орбиталей	92
8.2. Расширенное понятие об ароматичности. Правило отбора в перициклических реакциях	95
Глава 9. РЕАКЦИИ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ	98
9.1. Реакция Дильса–Альдера	99
9.2. Диполярное циклоприсоединение	107
9.3. Примеры реакций	109
Глава 10. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОЦИКЛИЗАЦИИ	114
Глава 11. СИГМАТРОПНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ	117
11.1. [1,2]-Сигматропные перегруппировки	117
11.2. [1,n]-Сигматропные перегруппировки	123
11.3. [3,3]-Сигматропные перегруппировки	126
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	129

ПРЕДИСЛОВИЕ

Органическая химия – одна из фундаментальных естественных наук, и её предметом являются, прежде всего, принципы и законы, определяющие строение органических веществ, их синтез и превращения. В связи с этим, знание механизмов реакций чрезвычайно полезно и необходимо, потому как оно даёт ключ к пониманию закономерностей этих превращений.

Предлагаемое учебное пособие предназначено для студентов фармацевтических и химико-биологических специальностей высших учебных заведений, в частности для обучающихся по специальностям «Фармация», «Химическая технология» и «Биотехнология». Оно соответствует Государственным общеобразовательным стандартам высшего профессионального образования и Примерной программе по органической химии для этих специальностей. В пособии изложены реакции в органической химии в соответствии с основными типами механизмов, рассмотрены важнейшие закономерности и факторы, влияющие на скорость и направление протекания процессов, представлены наиболее характерные примеры. Книга лишь дополняет существующие учебники органической химии и призвана оказать помощь студентам в изучении механизмов реакций.

В основу данного издания положен курс лекций по органической химии, читаемый авторами в Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом университете. Авторы глубоко признательны рецензентам и коллегам за тщательный просмотр рукописи и ценные советы, немало способствовавшие улучшению книги. Все замечания и предложения по дальнейшему совершенствованию учебного пособия просьба присылать по адресу: *sch29alex@gmail.com*.

ВВЕДЕНИЕ

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕХАНИЗМОВ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Понятие «механизм реакции» широко используется в органической химии. Образование новых веществ всегда сопровождается разрывом старых химических связей и образованием новых. Если первоначально под механизмом реакции понимали набор последовательных стадий сложного процесса, то в настоящее время при рассмотрении механизма реакции подробно исследуют, каким образом каждая из этих стадий осуществляется, как происходит разрыв старых и образование новых связей, какие изменения претерпевает сольватная оболочка, понимая под механизмом реакции описание всех состояний, через которые проходит реагирующая система от реагентов к продуктам.

Большинство химических реакций органических соединений включает несколько последовательных стадий. При этом под *механизмом реакции* понимается детальное описание пути, ведущего от исходного вещества к продуктам реакции со всеми *промежуточными соединениями и переходными состояниями*.

Промежуточные соединения (или *интермедиаты*) образуются на отдельных этапах процесса, это индивидуальные химические соединения, которое могут быть выделены и охарактеризованы. В отличие от исходных веществ и конечных продуктов, они обладают большим запасом энергии и соответственно высокой реакционной способностью.

Переходное состояние — это мгновенное состояние реагирующей системы, которое возникает при столкновении частиц и имеет период жизни, соответствующий периоду двух межатомных колебаний ($\approx 10^{-13}$ с). После этого переходное состояние распадается на исходные или новые вещества. Оно нестабильно, характеризуется максимумом энергии; в свою очередь, энергия, необходимая для его достижения, есть *энергия активации*.

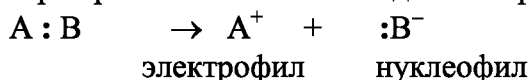
Реакции в органической химии можно классифицировать несколькими способами в зависимости от выбранных критериев. При этом органическими реакциями принято называть реакции, протекающие с участием атома углерода в органической молекуле и сопро-

возжающиеся разрывом и/или образованием химических связей у этого атома.

Направление процесса определяется, как правило, термодинамической устойчивостью продуктов возможных реакций, а скорость — кинетическими факторами.

В зависимости от того, как разрывается химическая связь реакции можно разделить на два типа: *ионные* и *радикальные*. Помимо этого, существует небольшая группа *согласованных (синхронных)* реакций.

Ионные реакции инициируются заряженными частицами, которые образуются при гетеролитическом разрыве ковалентной связи. Общая электронная пара при этом остаётся на одном из фрагментов:



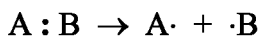
Примеры: $\text{HBr} \rightarrow \text{H}^+ + :\text{Br}^-$



Если в гетеролитических реакциях частица реагента отдаёт пару электронов для образования новой связи, она является *нуклеофилом*, а реакции называются *нуклеофильными*. Нуклеофильная частица может быть заряжена отрицательно (Br^- , OH^- , $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$) или может быть электронейтральна (H_2O , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, NH_3).

Если же в реакциях при образовании новой связи частица реагента принимает пару электронов на вакантную (или частично вакантную) орбиталь, она является *электрофилом*, а реакции называются *электрофильными*. Электрофильная частица может быть заряжена положительно (H^+ , NO_2^+ , Br^+) или может быть электронейтральна (BH_3 , Br_2 , H_2CO).

Радикальные реакции осуществляются при участии частиц, которые называются *радикалами* (или *свободными радикалами*), а сами реакции с их участием — *радикальными*. Радикальные частицы образуются при гомолитическом разрыве ковалентной связи. В образующихся фрагментах остаётся по одному неспаренному электрону

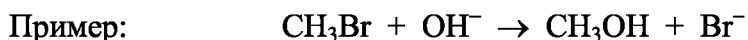


Например: $\text{Cl} : \text{Cl} \rightarrow \text{Cl} \cdot + \cdot \text{Cl}$

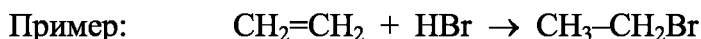
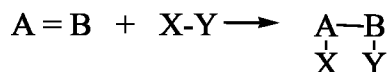
Таким образом, в зависимости от природы атакующей частицы **преобладающее большинство органических реакций** можно разделить на нуклеофильные (обозначаются N), электрофильные (E) и радикальные (R).

При классификации по структурным изменениям в исходных веществах можно выделить следующие типы реакций.

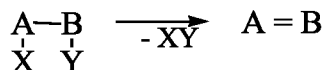
Реакции замещения. Обозначаются буквой *S* (Substitution). Это реакции, протекающие с разрывом σ -связи и образованием новой σ -связи. Реакции данного типа очень распространены. В общем виде их можно представить так:



Реакции присоединения. Обозначаются *A* (или *Ad*) (Addition). Это реакции, сопровождающиеся разрывом π -связей в исходном веществе и образованием новых σ -связей в продукте реакции. Данный тип реакций характерен только для веществ, имеющих π -связи. В общем виде:

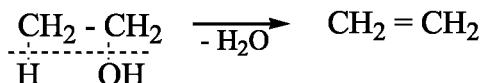


Реакции отщепления (элиминирования). Обозначаются буквой *E* (Elimination). Это реакции, в которых из молекулы удаляются два атома или две группы без замещения другими атомами или группами, сопровождающиеся образованием π -связей в продукте реакции. Они обратны реакциям присоединения. В общем виде:



Элиминирование водорода называют дегидрированием, а отщепление воды — дегидратацией.

Пример:



Другие реакции отщепления — это дегидрогалогенирование (отщепление галогеноводорода), декарбоксилирование (отщепление диоксида углерода), декарбонилирование (отщепление монооксида углерода).

Перечень типов реакций весьма многообразен, для каждого из них имеется своя аббревиатура. Вот некоторые типичные случаи: A_R — радикальное присоединение, A_N — нуклеофильное присоединение, A_E — электрофильное присоединение, S_R — радикальное замещение, S_N — нуклеофильное замещение, S_E — электрофильное замещение, E — отщепление.

Кроме перечисленных, существуют **перициклические реакции**, протекающие через циклические переходные состояния. К ним относятся реакции циклоприсоединения и электроциклизации, в которых происходит образование циклических продуктов, а также сигматропные перегруппировки, протекающие с перемещением σ -связи в молекуле.

НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

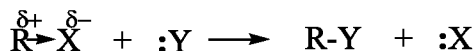
Здесь будут рассмотрены как реакции нуклеофильного замещения и нуклеофильного присоединения, так и реакции отщепления, так как они в большинстве случаев протекают при нуклеофильном содействии реагента.

Глава 1. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

1.1. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У НАСЫЩЕННОГО АТОМА УГЛЕРОДА

Реакции нуклеофильного замещения у sp^3 -гибридизованного атома углерода $S_N(C_{sp^3})$ наиболее изучены в органической химии. В молекуле исходного вещества, называемого еще субстратом, предполагается гетеролитический разрыв σ -связи и образование новой σ -связи в продукте реакции. Для этого молекула исходного вещества (RX) должна быть поляризована, причем у заместителя X должна быть достаточно высокая эффективная электроотрицательность.

Общая схема реакции нуклеофильного замещения:



Субстратами могут быть полярные молекулы, имеющие атом углерода с эффективным положительным зарядом и замещаемую группу X. Атом углерода здесь называется электрофильным центром.

Заместитель X обладает высокой электроотрицательностью и уходит вместе с парой электронов либо в виде аниона, либо в виде незаряженной молекулы, поэтому в нуклеофильном замещении он на-

зывается *уходящей группой*, или *нуклеофугом*. Это, например, гидроксильная группа, галогены, различные алкоксильные группы и др.

Атакующий агент Y, называемый нуклеофилом, за счёт неподелённой пары электронов атакует в молекуле субстрата положительно заряженный центр, а новая ковалентная связь образуется за счёт пары нуклеофильного реагента координационным путем.

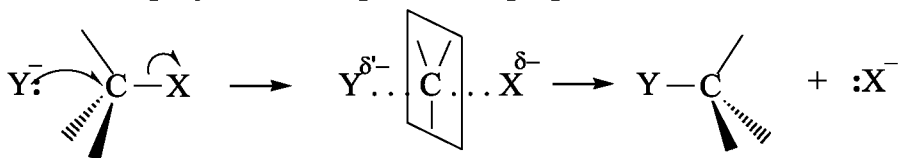
Нуклеофильными реагентами могут быть самые разнообразные частицы, но они должны обязательно иметь неподелённую электронную пару. Это, например, анионы HO^- , RO^- , NH_2^- , F^- , Cl^- , Br^- , I^- , CN^- , H^- , $\text{CH}_2\text{-R}^-$ и нейтральные молекулы H_2O , ROH , NH_3 , RNH_2 , RR'NH , H_2S , RSH . Нуклеофильными свойствами могут обладать и некоторые непредельные и ароматические соединения.

1.1.1. Типы реакций нуклеофильного замещения

В реакциях нуклеофильного замещения в зависимости от природы субстрата, нуклеофила, уходящей группы и от условий реакции могут реализоваться несколько различных механизмов. Для таких реакций наиболее распространёнными являются механизм бимолекулярного нуклеофильного замещения, обозначаемый $\text{S}_{\text{N}}2$, и мономолекулярного нуклеофильного замещения, обозначаемый $\text{S}_{\text{N}}1$.

Механизм бимолекулярного нуклеофильного замещения

Реакция бимолекулярна, потому что протекает при столкновении двух частиц: нуклеофила и молекулы субстрата. Скорость реакции при этом зависит от концентрации субстрата и от концентрации атакующих нуклеофильных частиц. Нуклеофил атакует положительно заряженный центр молекулы субстрата с более выгодной «тыльной» стороны, так как в этом случае на него не действует одноимённый заряд нуклеофуга. Реакция представляет собой одностадийный процесс. Связь C–Y образуется одновременно с разрывом C–X-связи.



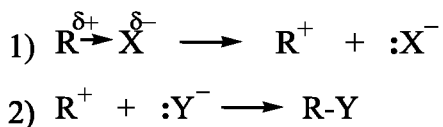
Энергия, необходимая для разрыва C–X-связи, поставляется за счёт синхронного процесса образования связи C–Y. В переходном состоянии исходная sp^3 -гибридизация атома углерода изменяется на sp^2 -

гибридизацию с примерно перпендикулярной p -орбиталью, а нуклеофильный реагент, центральный атом углерода и нуклеофуг находятся на прямой линии. Три нереагирующие группы субстрата и центральный атом углерода лежат в одной плоскости. Они будут строго компланарны, если входящая и уходящая группы одинаковы. В других случаях возможно как более раннее переходное состояние (связи центрального атома углерода еще не приняли тригональную конфигурацию, порядок связи $C...X$ больше порядка связи $C...Y$), так и более позднее.

Стереохимию процесса бимолекулярного нуклеофильного замещения легко наблюдать на примере гидролиза оптически активного субстрата. Три нереагирующие группы при атаке как бы «выворачиваются» внутрь. Поэтому иногда говорят и про атом углерода, что он «выворачивается», но чаще всего пользуются термином «обращение конфигурации» атома углерода, имея в виду изменение пространственного расположения присоединённых к нему групп. Этот процесс сравнивают с выворачиванием зонтика на ветру. Такое изменение конфигурации известно ещё под названием *вальденовское обращение*. Вальденовское обращение — это обращение конфигурации асимметрического атома, сопровождающееся изменением знака оптического вращения. Все реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения сопровождаются вальденовским обращением независимо от строения субстрата.

Механизм мономолекулярного замещения

Идеальный вариант механизма S_N1 включает две стадии:

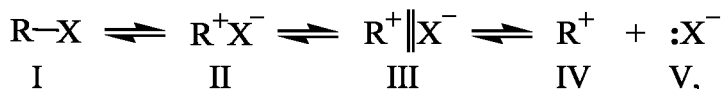


Первая стадия — это медленная ионизация субстрата, и именно она определяет скорость реакции. Ионизации молекул на свободные ионы предшествует переходное состояние, в котором происходит увеличение длины связи $C-X$ и постепенное перемещение электронной пары к уходящей группе. Затем образуется ионная пара. Распад её на ионы происходит при участии молекул полярного растворителя. Вторая стадия — это быстрое взаимодействие промежуточного карбокатиона с нуклеофилом.

Значит, скорость реакции в целом зависит только от скорости наиболее медленной первой стадии, в которой принимают участие только молекулы субстрата. Поэтому реакция мономолекулярна, а её скорость зависит только от концентрации исходного субстрата.

Стереохимия мономолекулярного нуклеофильного замещения менее однозначна, чем замещения S_N2 -типа. В идеальном случае образующийся на первой стадии карбокатион должен иметь плоскую конфигурацию, соответствующую sp^2 -гибридизации орбиталей. Нуклеофил должен с одинаковой скоростью атаковать карбокатион с обеих сторон плоскости, что приведёт к образованию двух новых молекул субстрата, являющихся зеркальными изомерами по отношению друг к другу. В результате образуется рацемическая смесь.

Однако имеется большое число реакций, в результате которых не происходит полной рацемизации. Это объясняется тем, что продукты реакции образуются не из свободных карбокатионов, а из ионных пар:



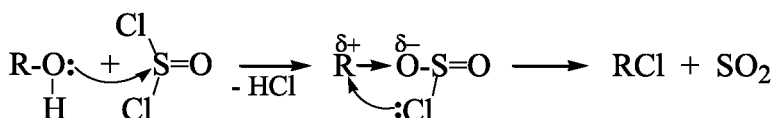
где I — молекула субстрата, II — тесная ионная пара, III — рыхлая ионная пара, IV и V — диссоциированные ионы, каждый из которых окружён молекулами растворителя.

В тесной ионной паре поведение R^+ отличается от поведения свободного иона. Нуклеофильная атака на систему I или II предпочтительнее будет осуществляться с «тыльной» стороны, так как в противном случае на нуклеофил будет действовать электростатическое отталкивание уходящей группы. Это приводит к обращению конфигурации. Но в этом случае, то есть при атаке нуклеофилом систем I, II и, возможно, III механизм уже будет близок к бимолекулярному замещению.

Механизм внутримолекулярного нуклеофильного замещения

Существует группа химических реакций, протекающих по механизму внутримолекулярного нуклеофильного замещения, обозначаемого S_Ni . Особенность этих процессов — полное сохранение конфигурации. Механизм S_Ni встречается сравнительно редко, и в качестве примера можно рассмотреть наиболее типичный случай реализации этого механизма — реакция спиртов с тионилхлоридом, приводящая

к алкилгалогенидам. Начальная стадия здесь — образование алкилхлоросульфитов, которые в дальнейшем и претерпевают изменения по механизму S_Ni :

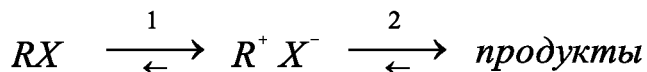


Уходящая группа атакует обязательно с фронтальной стороны, так как этот фрагмент не может подойти с тыла. Результатом этого и является сохранение конфигурации субстрата.

Есть и другие случаи реализации механизма внутримолекулярного замещения, например разложение алкилхлороформатов R-O-COCl .

1.1.2. Факторы, влияющие на протекание реакций по механизмам S_N1 и S_N2

Для многих реакций довольно легко утверждать, что при данных условиях они следуют по механизму либо S_N1 , либо S_N2 . Однако в некоторых случаях механизм реакции охарактеризовать значительно труднее. Существуют промежуточные случаи, так называемая пограничная область механизмов. Для объяснения таких явлений Дженксом в 1982 г. разработаны две теории. Согласно одной из них, пограничное поведение возникает при реализации механизма, который не является ни «чистым» S_N1 , ни «чистым» S_N2 , а относится к промежуточному типу. Таким образом, S_N1 - и S_N2 -реакции могут быть объяснены только ион-парным механизмом. Субстрат диссоциирует с образованием промежуточной ионной пары, которая затем превращается в продукты:



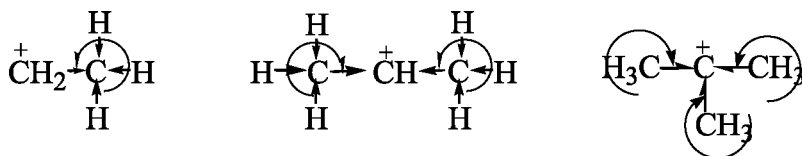
Различие между механизмами S_N1 и S_N2 заключается в том, что в первом случае лимитирующей стадией является образование ионной пары (реакция 1), во втором — лимитирующая стадия — распад ионной пары (реакция 2). Согласно второй теории, никакого промежуточного механизма не существует, а пограничные случаи обусловлены одновременной реализацией в одном сосуде механизмов S_N1 и S_N2 , то есть когда одни молекулы реагируют по мономолекулярному

механизму, а другие — по бимолекулярному. Существуют многочисленные подтверждения как первой, так и второй теорий. Поэтому независимо от того, какой теории придерживаться, реакции будут предпочтительнее протекать по тому механизму, какому будут в большей степени способствовать те или иные факторы. Или же скорость реакции, в целом протекающей по смешанному S_N1 - или S_N2 -механизму, будет определяться, главным образом, скоростью по тому механизму, которому эти факторы способствуют.

Одни и те же факторы могут совершенно различным образом влиять на скорость реакций, протекающих по S_N1 - или S_N2 -механизму: какие-то из них способствуют протеканию реакций по мономолекулярному механизму, а какие-то — по бимолекулярному.

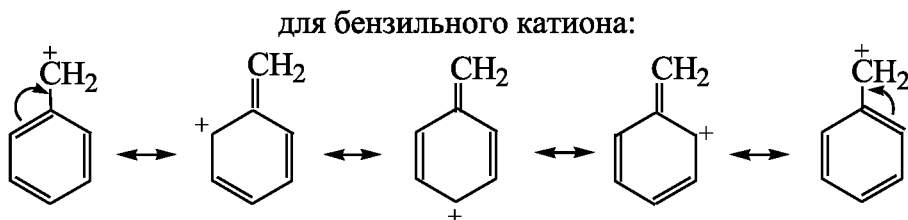
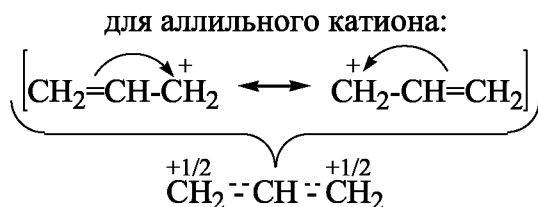
1) *Влияние структуры субстрата.* Увеличение пространственного объема заместителей при реакционном центре субстрата уменьшает скорость бимолекулярного замещения, так как реакционный центр становится менее доступным атаке нуклеофила. При этом в ряду галогеноалканов при переходе от бромметана CH_3-Br к бромэтано C_2H_5-Br скорость S_N2 -реакции уменьшается в 145 раз, а к 2-бромпропану $(CH_3)_2CH-Br$ — в 18 000 раз.

Однако скорость S_N1 -реакции в этом ряду будет возрастать, так как влияние электронных эффектов заместителей в субстрате в большинстве случаев значительно сильнее проявляется в реакциях мономолекулярного замещения. При переходе от первичных систем к вторичным и третичным увеличивается стабильность алкильных катионов:



В данном примере она зависит от количества метильных групп вокруг положительно заряженного атома углерода, которые обладают электронодонорным индуктивным эффектом и поэтому компенсируют заряд реакционного центра. В этом же ряду возрастает и величина эффекта сверхсопряжения p -орбитали карбокатионного атома углерода с электронами $C-H$ -связей. В результате скорость реакции по механизму S_N1 должна увеличиваться в этом ряду.

По сравнению с третичными алкильными катионами еще легче образуются аллильные катионы и катионы бензильного типа. Такие катионы, образующиеся в мономолекулярной реакции, стабильны вследствие резонанса



Наличие двух и трех арильных групп у реакционного центра еще в большей степени ускоряет реакцию замещения, поскольку образующиеся в таких случаях карбокатионы еще устойчивее.

В целом высокая скорость реакций нуклеофильного замещения может быть характерна и для первичных, и для третичных субстратов. В первом случае за счёт лёгкости взаимодействия по S_N2 -механизму (свободный доступ реакционного центра, нет стерических препятствий), во втором — по S_N1 -механизму (лёгкость диссоциации субстратов, стабильность образующегося карбокатиона). Вторичные субстраты в большинстве случаев должны реагировать по смешанному механизму, причём скорость реакций у них будет относительно небольшой, так как есть препятствия для протекания и мономолекулярного, и бимолекулярного замещения.

Введение заместителей в молекулу субстрата по-разному будет влиять на скорость мономолекулярной и бимолекулярной реакций. Электронодонорные заместители должны еще более стабилизировать образующийся катион и, следовательно, увеличивать скорость мономолекулярного замещения.

Влияние электронных эффектов заместителей на скорость бимолекулярной реакции будет зависеть от вида переходного состояния. Если разрыв старой связи обгоняет образование новой (позднее или «рыхлое» переходное состояние), то можно ожидать ускоряющего

действия электронодонорных заместителей. Для реакций же с ранним (или «сжатым») переходным состоянием, когда разрыв старой связи отстаёт от образования новой, скорость должна увеличиваться электроноакцепторными заместителями. Из опыта — большинство S_N2 -реакций ускоряется электроноакцепторными заместителями (образование новой связи обгоняет разрыв старой).

2) *Влияние природы нуклеофила.* В реакциях нуклеофильного замещения практически любая нейтральная или отрицательно заряженная частица, имеющая неподелённую пару электронов, может быть нуклеофилом. Скорости мономолекулярных реакций не зависят от природы нуклеофила, так как он не принимает участия в лимитирующей стадии, поэтому *нуклеофильность реагента*, т. е. способность предоставлять электронную пару для образования ковалентной связи при взаимодействии с положительно заряженным центром в субстрате, влияет только на скорость S_N2 -реакций. Для этих реакций, протекающих в растворе, можно отметить несколько основных принципов, которые определяют влияние нуклеофила на скорость.

Во-первых, нуклеофильность аниона всегда выше, чем у соответствующей нейтральной молекулы. Так, OH^- сильнее, чем H_2O ; NH_2^- сильнее, чем NH_3 , и т.д.

Во-вторых, при сравнении нуклеофилов, атакующие атомы которых находятся в одном периоде Периодической системы, нуклеофильность изменяется так же, как и основность, т. е. таком порядке:



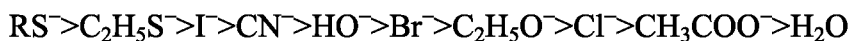
Электронодонорные заместители увеличивают нуклеофильность реагента, так, у RO^- нуклеофильность выше, чем у HO^- ; у RSH выше, чем у H_2S , и т.д. Высокой нуклеофильностью обладают неустойчивые анионы, в частности карбанионы, образование которых для атома углерода энергетически невыгодно (из-за его низкой электроотрицательности).

В-третьих, нуклеофильность возрастает сверху вниз в группах Периодической системы (с увеличением радиуса атома), хотя основность в этом ряду падает. Так, например, обычный порядок нуклеофильности галогенидов выглядит следующим образом: $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$. Это объясняется лёгкостью поляризации атомов и ионов большего размера и меньшей энергией сольватации этих ионов.

В-четвёртых, чем свободнее нуклеофилы, тем больше скорость; сольватация снижает скорость реакции. Так, протонные растворители (см. ниже) снижают нуклеофильную силу реагента за счёт образования водородных связей, если нуклеофильным центром является сильно электроотрицательный элемент (F, O, N).

Однако эти правила не могут учесть всех факторов, влияющих на нуклеофильность реагента. Часто определённую роль играют стерические препятствия. Например, *трет*-бутилат-ион $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ — более сильное основание, чем HO^- или $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$, но значительно менее сильный нуклеофил, так как его большой пространственный объём затрудняет близкий подход к субстрату.

Так, активность наиболее распространённых нуклеофилов уменьшается в ряду (для $\text{S}_\text{N}2$ -реакций в протонных растворителях):



3) *Влияние растворителей и катализаторов.* В мономолекулярном замещении на первой стадии из нейтральной молекулы субстрата образуются ионы, они легко сольватируются молекулами полярных растворителей, особенно протонных. Поэтому протонные растворители будут способствовать протеканию $\text{S}_\text{N}1$ -реакции.

Применение протонного растворителя для проведения реакции по механизму $\text{S}_\text{N}2$ приведёт к дезактивации нуклеофильной частицы за счёт образования водородных связей этой частицы с атомами водорода растворителя и, как результат, замедлению реакции.

В апротонных растворителях нуклеофильные реагенты сохраняют высокую реакционную способность. Кроме того, сольватируя катионы, апротонные растворители способствуют диссоциации молекул реагента на ионы и, следовательно, увеличивают нуклеофильную силу реагента. Таким образом, полярные апротонные растворители способствуют $\text{S}_\text{N}2$ -реакции. Поэтому кислая среда, как правило, не способствует протеканию бимолекулярных реакций, и для этих реакций предпочтительна нейтральная или щелочная среда, так как сильные нуклеофилы — это обычно сильные основания.

В качестве катализаторов в реакциях нуклеофильного замещения используются кислоты Льюиса, т. е. галогениды бора, алюминия, железа, цинка, кадмия, ртути, меди и др. Эти вещества способны акцептировать анионы из раствора за счёт валентных орбиталей метал-

ла, и их применение может лишь замедлить процесс бимолекулярного замещения, но способствует протеканию S_N1 -процесса, так как облегчает диссоциацию субстрата.

4) *Влияние природы уходящей группы.* В ходе реакции уходящая группа отщепляется вместе с парой электронов.

В реакциях, осуществляемых по механизму мономолекулярного замещения, чем легче будет уходящая группа отщепляться, тем быстрее пойдёт реакция, так как именно разрыв связи $C-X$ и является лимитирующей стадией реакции, осуществляемой по механизму S_N1 . На лёгкость же отщепления влияет не только энергия ионизации связи, но и стабильность нуклеофугной группы как свободной частицы. Так, при отрыве галогенид-ионов стабильность этих анионов уменьшается в ряду $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$. Однако этот порядок соблюдается в апротонной среде. Напротив, в протонных растворителях или в присутствии кислотных катализаторов легче всего отщепляются анионы слабых кислот, поэтому **порядок отщепления будет обратный**. Для этих реакций не требуются сильные нуклеофилы, но необходимо, чтобы субстраты имели хорошие уходящие группы, поэтому большинство мономолекулярных реакций протекает в кислой среде.

Для S_N2 -реакций природа уходящей группы заметного влияния на скорость не оказывает, так как лимитирующая стадия здесь — образование переходного состояния, а отщепление замещаемой группы происходит, как правило, быстро. Но такие группы, как OH , OR , NH_2 , удаляются с трудом, так как связь «углерод—кислород» или «углерод—азот» достаточно прочная.

Таким образом, влияние различных факторов на направление и скорость реакций нуклеофильного замещения можно свести к следующим основным положениям.

Факторы, способствующие протеканию S_N1 -реакции:

- 1) образование стабильного карбокатиона;
- 2) применение высокополярного протонного растворителя и кислотных катализаторов;
- 3) стабильность уходящей группы.

Нуклеофильность атакующей частицы существенного значения не имеет.

Факторы, способствующие протеканию S_N2 -реакции:

- 1) доступность электрофильного центра субстрата;
- 2) применение апротонного растворителя;

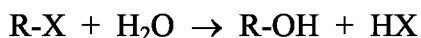
3) высокая нуклеофильность реагента.

Природа уходящей группы существенного значения не имеет.

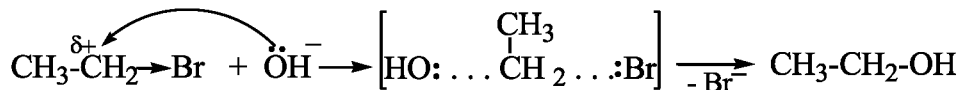
1.1.3. Примеры реакций

Существует множество примеров реакций нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода. К числу наиболее распространенных относятся гидролиз, алкоголиз и аммонолиз галогеноалканов, их взаимодействие с цианидами и нитритами, замещение гидроксильной группы в спиртах на галоген и межмолекулярная дегидратация спиртов.

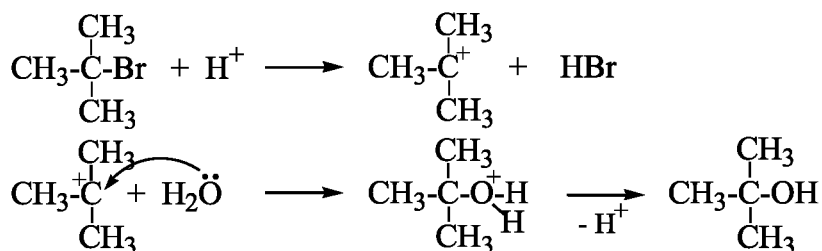
1. *Гидролиз галогеноалканов* — это превращение их в спирты по схеме:



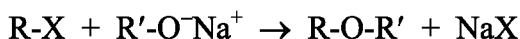
Возможно протекание реакции как в нейтральной, так и в кислой и щелочной средах. Механизм реакции: S_N1 или S_N2 — определяется в основном структурой субстрата, а также другими факторами. Например, щелочной гидролиз бромэтана (S_N2 -механизм):



Кислотный гидролиз 2-бром-2-метилпропана (S_N1 -механизм):

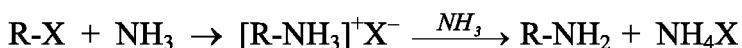


2. *Алкоголиз галогеноалканов* — это взаимодействие галогеноалканов с алкоголями металлов (*реакция Вильямсона*), приводящее к образованию простых эфиров:



Здесь нуклеофильной частицей является алколюят-анион $R'-O^-$. При этом при синтезе смешанных эфиров (с разными R и R') необходимо осуществить правильный выбор галогеноалкана и алколюята (RX и $R'-O^-$ или $R'X$ и $R-O^-$ — в зависимости от структуры углеводородных радикалов) для того, чтобы реакция протекала с наибольшей скоростью. Но в этой реакции не используются третичные алкилгалогениды, так как для них под действием алколюятов протекает элиминирование (образуются алкены, а не эфиры).

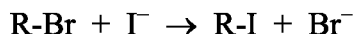
3. *Аммонолиз галогеноалканов* — это взаимодействие галогеноалканов с аммиаком, приводящее к получению аминов:



При взаимодействии галогеноалканов с аммиаком образуются первичные амины ($R-NH_2$), которые также являются нуклеофилами и могут дальше вступать в реакцию с галогеноалканом $R-X$ с образованием вторичного амина R_2NH и далее — до третичного амина R_3N и солей четвертичного аммония $[R_4N]^+X^-$. Такие превращения аминов ещё известны как *алкилирование аминов по Гофману*.

4. Замена одного атома галогена на другой.

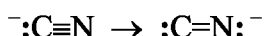
При реакции галогеноалканов с галогеноводородами или галогенидами металлов происходит превращение одного галогеноалкана в другой, например:



Скорость и направление реакции сильно зависят от природы обменивающихся атомов галогена и условий проведения реакции (в частности, природы растворителя). Кислая среда и протонные растворители способствуют замещению атома фтора, а высокополярные апротонные растворители, наоборот, атома йода, так как нуклеофильность галогенид-ионов уменьшается в ряду $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$.

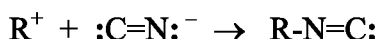
5. *Взаимодействие с цианидами* — это взаимодействие галогеноалканов с солями синильной кислоты, приводящее к образованию органических цианидов (нитрилов) или изоцианидов. Цианид-ион является *амбидентным* нуклеофилом, способным проявлять нуклео-

фильные свойства как за счёт атома углерода, так и за счёт атома азота:

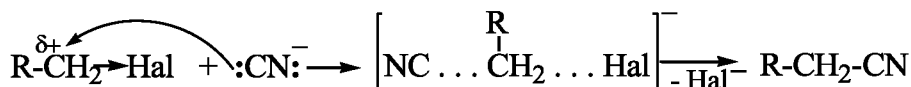


В S_N1 -реакции с карбокатионом преимущественно взаимодействует реакционный центр с наибольшей электронной плотностью (т.е. реакция осуществляется по наиболее электроотрицательному атому). При S_N2 -процессе реагирует атом с большей нуклеофильностью (т. е. в данном случае с наибольшей поляризуемостью). Таким образом, изменяя механизм реакции, можно изменять относительную реакционную способность двух реакционных центров.

В данном случае атом азота будет предпочтительно взаимодействовать с положительно заряженным атомом углерода в карбокатионе — механизм S_N1 . Это приводит к образованию изоцианидов (изонитрилов):



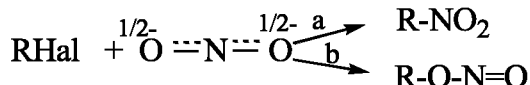
Атом углерода в нуклеофильной частице, в свою очередь, будет предпочтительно взаимодействовать с атомом углерода значительно менее поляризованной (чем карбокатион) молекулы субстрата (механизм S_N2):



При этом образуются цианиды (нитрилы).

6. Взаимодействие с нитритами.

Нитрит-анион, так же как и цианид-анион, является амбидентным нуклеофилом. Поэтому его взаимодействие с галогеноалканами может привести либо к нитросоединениям, либо к алкилнитритам:

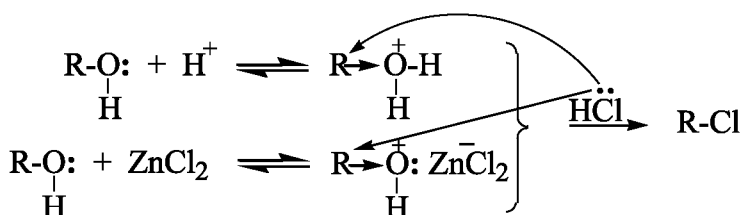


Если внешние факторы способствуют протеканию реакции по S_N2 -механизму, то субстрат реагирует преимущественно с атомом азота в нитрит-ионе (как менее электроотрицательным); это приводит к образованию нитросоединений (путь а). Если же в субстрате достаточно

полярная связь C–Hal и возможна его диссоциация по условиям проведения процесса (механизм S_N1), то карбокатион субстрата будет взаимодействовать с атомом кислорода; это приводит к образованию алкилнитритов (эфиров азотистой кислоты) (путь b).

Определённую роль при этом может играть также и катион металла. Так, катион Ag⁺ способствует отщеплению галогенид-иона, т. е. диссоциации исходного галогеноалкана и образованию карбокатиона. Таким образом, применение нитрита серебра в качестве реагента повышает вероятность образования эфиров азотистой кислоты. Катион Na⁺, напротив, не способствует отщеплению галогенид-иона. Поэтому замена нитрита серебра на нитрит натрия в этой реакции приведёт к уменьшению доли алкилнитрита и увеличению доли нитросоединения в качестве продукта реакции.

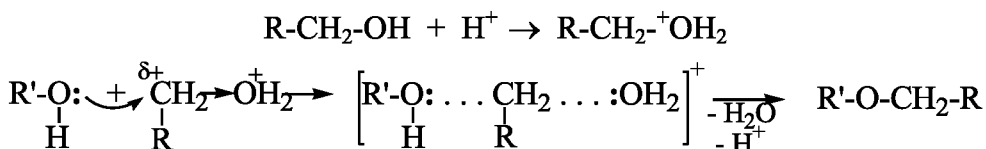
7. *Взаимодействие спиртов с галогеноводородами.* Эти реакции протекают в присутствии чаще всего концентрированной серной кислотой кислот Льюиса для предварительной активации спиртов, что способствует протеканию реакции по механизму S_N1:



Различия в скоростях реакций нуклеофильного замещения первичных, вторичных и третичных спиртов позволяют легко распознать природу спирта с использованием *пробы Лукаса*. Для этого спирт взбалтывают на холоду с раствором хлорида цинка в концентрированной соляной кислоте. Первичные спирты реагируют очень медленно (при нагревании), вторичные — в течение нескольких минут, а третичные — моментально. Об образовании хлоралкана свидетельствует сильное помутнение раствора.

8. *Межмолекулярная дегидратация спиртов* — это реакция образования простых эфиров из спиртов. Она протекает при нагревании в присутствии концентрированной серной кислоты, которая является и катализатором, и акцептором отщепляющейся молекулы воды. Од-

на молекула спирта в этой реакции является субстратом, а другая — нуклеофилом. Механизм реакции S_N1 или S_N2 в зависимости от структуры субстрата. Для первичных спиртов реакция осуществляется преимущественно по механизму S_N2 :

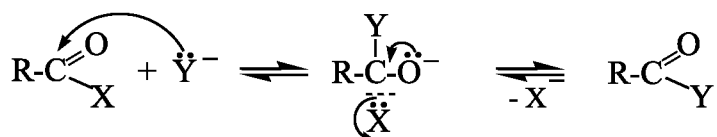


1.2. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У ТРИГОНАЛЬНОГО АТОМА УГЛЕРОДА

К реакциям нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода относится замещение у карбонильного атома (обычно в карбоновых кислотах и их ацильных производных), замещение галогена в субстратах типа винилгалогенидов и им аналогичных и замещение в ароматических системах.

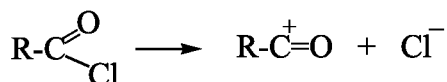
1.2.1. Замещение у карбонильного атома углерода

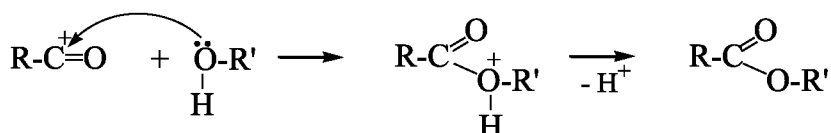
Взаимодействие карбоновых кислот и их производных с нуклеофилами в большинстве случаев можно представить одной общей схемой:



Это механизм бимолекулярного нуклеофильного замещения в ацильной группе (S_{N2Ac}). Нуклеофилами служат спирты, фенолы, амины, вода.

Однако для галогенангидридов (только!) возможен и S_N1 -механизм. На первой стадии образуется ацилий-катион, который дальше взаимодействует с нуклеофильной частицей:



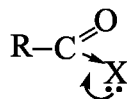


Такой механизм наблюдается обычно в сильноокислой среде (концентрированная серная кислота, а также кислоты Льюиса), которая способствует диссоциации связи C–X в молекулах галогенангидридов.

В целом для карбоновых кислот и их производных замещение по $\text{S}_{\text{N}}2_{\text{Ac}}$ -механизму протекает легче, чем нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода (в галогеноалканах, спиртах, эфирах, аминах). Это происходит по двум причинам: 1) большей доступностью sp^2 -гибридизованного атома углерода в карбоксильной (или ацильной) группе по сравнению с sp^3 -гибридизованным в насыщенных соединениях; 2) более легким разрывом π -связи в карбоксильной (или ацильной) группе по сравнению с разрывом σ -связи C–X при $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизме у sp^3 -гибридизованного атома углерода.

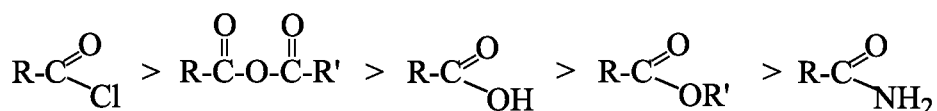
Производные карбоновых кислот между собой могут сильно различаться по своей реакционной способности. На это влияют два фактора: величина донорного мезомерного эффекта заместителя X и устойчивость аниона уходящей группы X^- .

В меньшей степени мезомерный эффект проявляется для галогенов. Фтор наиболее электроотрицателен, и донорный эффект его незначителен. Электроотрицательность от хлора к йоду уменьшается, но в том же ряду сильно увеличиваются размеры орбиталей внешнего энергетического уровня (на котором находится неподелённая пара электронов), поэтому уменьшаются по модулю –I- и +M-эффекты и влияние галогенов мало зависит от их природы. Напротив, наибольшим донорным эффектом обладает аминогруппа, так как азот менее электроотрицателен, чем фтор и хлор.



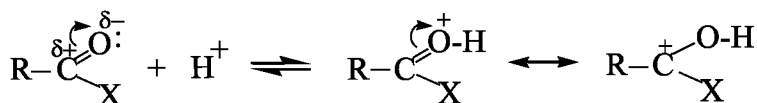
Устойчивость аниона уходящей группы для галогенов является наиболее высокой (галогенид-ионы — это анионы сильных кислот), а в противоположность им амид-ион малостабилен, так как является анионом слабой кислоты — аммиака.

Таким образом, ряд уменьшения реакционной способности ацильных производных в сравнении с самими кислотами в реакциях нуклеофильного замещения можно представить следующим образом: галогенангидриды, ангидриды, кислоты, сложные эфиры, амиды:

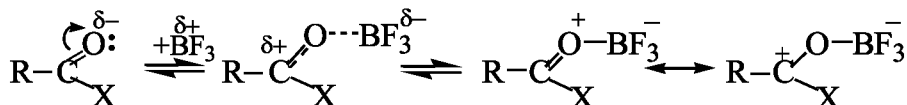


В этих реакциях замещения одни ацильные производные превращаются в другие. Галогенангидриды будут легко превращаться как в сами кислоты, так и в другие их производные. И наоборот, амиды с большим трудом вступают в эти реакции: в жёстких условиях и в присутствии кислотного или основного катализатора.

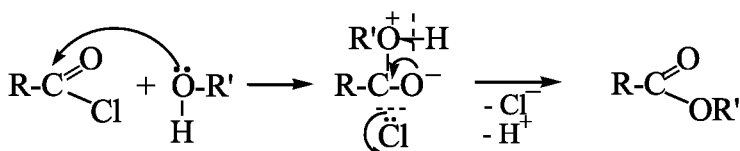
На скорость реакций ацилирования в большинстве случаев оказывают влияние кислотные катализаторы (протонные кислоты и кислоты Льюиса). При этом механизм катализа будет зависеть от типа кислоты:



или

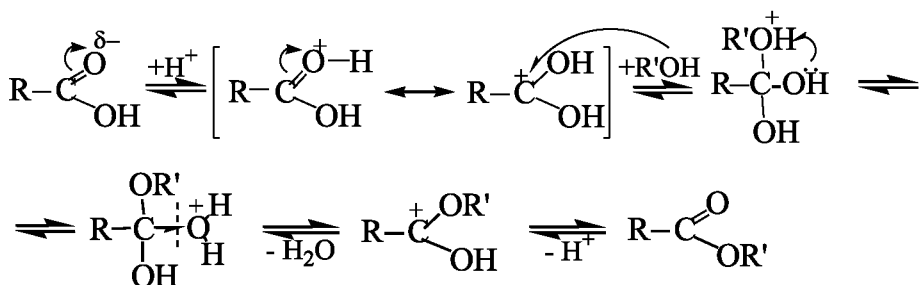


Например:



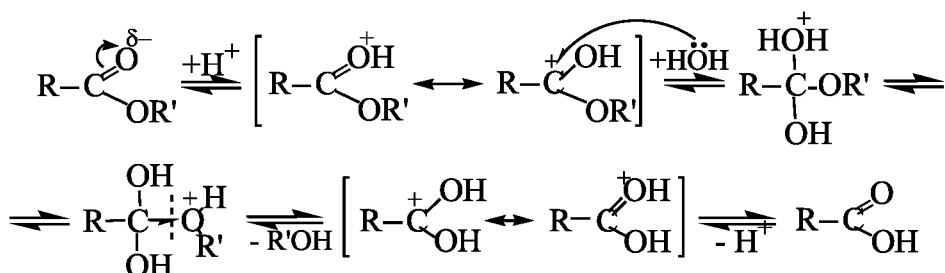
Примеры реакций

1. *Реакция этерификации карбоновых кислот.* Превращение карбоновых кислот в сложные эфиры всегда протекает в присутствии кислотного катализатора. Механизм реакции:

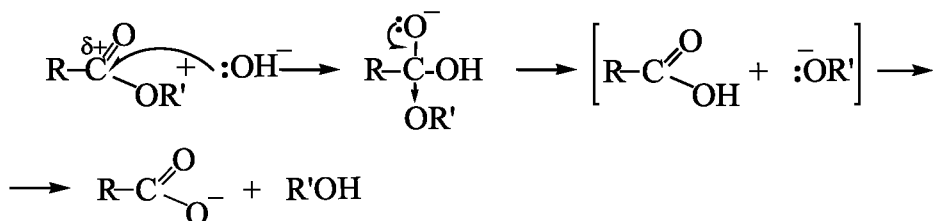


2. *Гидролиз сложных эфиров.* Гидролиз может протекать либо в кислой, либо в щелочной среде.

В кислой среде реакция полностью обратна этерификации:



В щелочной среде (реакция необратима вследствие образования стабильного карбоксилат-иона):



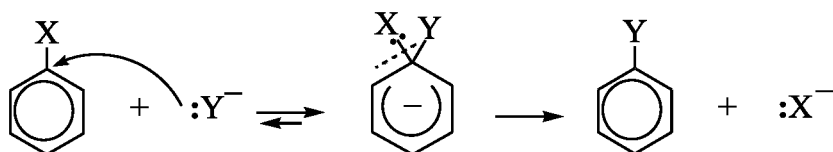
1.2.2. Замещение в субстратах винильного типа

Субстраты типа винилгалогенидов $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}$ характеризуются очень низкой реакционной способностью в реакциях нуклеофильного замещения и по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$, и по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ по сравнению с соответствующими насыщенными аналогами. Механизм реакции здесь аналогичен соединениям предельного ряда, но так как

нуклеофугная группа уходит вместе с парой электронов связи C–X, а электроотрицательность sp^2 -гибридизованного атома углерода выше, чем sp^3 -гибридизованного, то отрыв электронов от атома углерода при двойной связи осуществляется труднее, чем от тетрагонального атома.

1.2.3. Замещение в ароматических системах

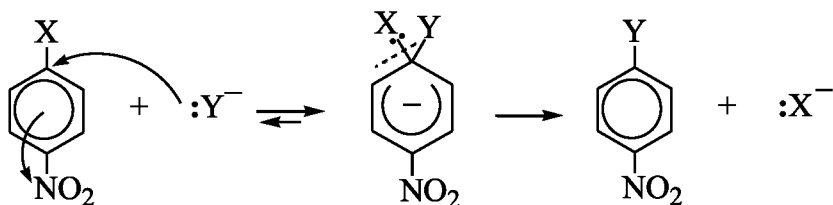
Эти реакции могут осуществляться либо по механизму S_N1 , либо по механизму S_N2 , либо по ариновому механизму. Наиболее часто здесь встречается механизм S_N2 -типа, обозначаемый здесь S_{N2Ar} :



$X = SO_3H, Cl, OH, OR, NO_2, NH_3^+$ и некоторые другие.

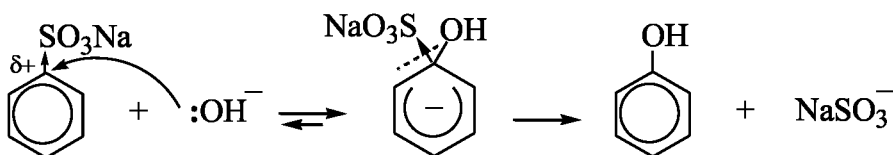
Бимолекулярное замещение в ароматическом ряду имеет ряд существенных отличий от такого механизма для алифатических соединений. Во-первых, это двухстадийный процесс с образованием на первой стадии промежуточного соединения с тетракоординированным атомом углерода вместо переходного состояния, как в случае предельных. Во вторых, направление атаки нуклеофила не с противоположной стороны, а сбоку. В-третьих, при бимолекулярном замещении в ароматических системах сначала образуется новая связь C–Y, а затем разрывается старая C–X. Поэтому данный механизм ещё называют **механизмом присоединения-отщепления** с соответствующим обозначением АЕ.

Реакции S_{N2} -типа могут активировать электроноакцепторные заместители, находящиеся в *орто*- и *пара*-положениях к замещаемой группе. Например, арилгалогениды вступают в реакцию по такому механизму только в присутствии сильных электроноакцепторов, таких как нитрогруппа:



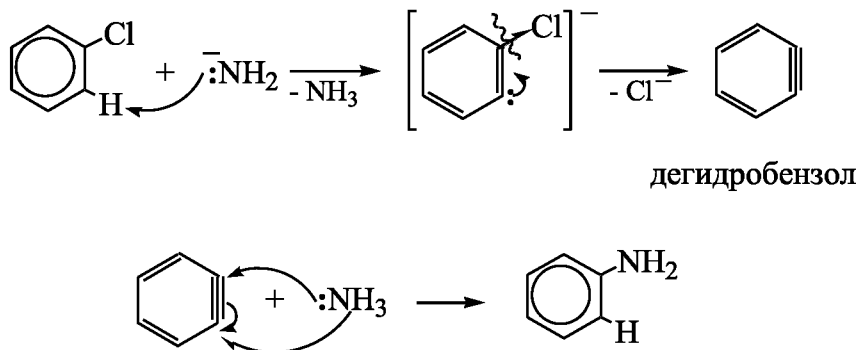
Из галогенид-ионов наиболее легко вытесняется в реакциях замещения фторид-ион, а труднее всего — иодид-ион, так как за счет большого индуктивного эффекта во фторбензолах легко образуется промежуточный комплекс.

Примером S_{N2Ar} -реакций может служить довольно распространенный метод синтеза фенолов:



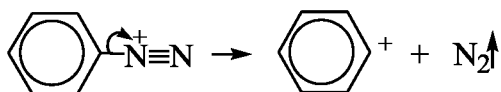
Обычно этот процесс проводят со щёлочью при высокой температуре.

Ариновый механизм встречается чаще всего при взаимодействии арилгалогенидов, **не содержащих активирующих групп**, с сильными основаниями. Эта реакция идет через стадию образования дегидроарена (*арина*), поэтому данный механизм называется также **механизмом отщепления-присоединения (EA)**:

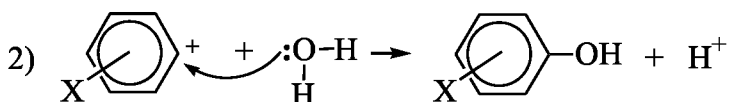
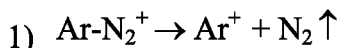


По такому механизму замещение протекает в жестких условиях: водным раствором аммиака при давлении 6–10 МПа и температуре 200–300°C в присутствии медного катализатора. Ещё более жесткие условия применяются при использовании щёлочи в качестве нуклеофила: 40%-ный водный раствор NaOH при температуре 330–380°C и давлении 30 МПа.

Мономолекулярный механизм S_N1 характерен для реакций солей диазония. Катионы диазония малоустойчивы и способны разлагаться с выделением азота:



Эти реакции осуществляются только сильными нуклеофилами, такими как F^- , Cl^- , OH^- . Для замены на фтор используют безводную фтороводородную кислоту или тетрафторбораты HBF_4 и NaBF_4 (*реакция Шимана*). Замена диазогруппы на хлор осуществляется взаимодействием с концентрированной соляной кислотой. А для получения фенолов достаточно бывает нагревания водного раствора соли диазония. Механизм (S_N1_{Ar}) этого процесса:



Первая стадия осуществляется медленно и необратимо (за счёт удаления из реакционной среды газообразного азота). Образующийся при этом катион арилия крайне неустойчив и поэтому быстро взаимодействует с жёсткой нуклеофильной частицей.

Глава 2. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

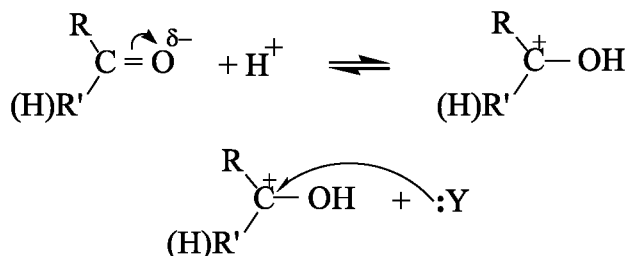
Нуклеофильное присоединение (A_N) возможно как к двойным связям «углерод—кислород», «углерод—азот», к тройной связи «углерод—азот», так и к кратным углерод-углеродным связям.

2.1. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КРАТНЫМ СВЯЗЯМ «УГЛЕРОД—ГЕТЕРОАТОМ»

Механизм и общие закономерности присоединения для всех типов кратных связей «углерод—кислород» и «углерод—азот» аналогичны, поэтому эти общие вопросы рассматриваются на примере двойной углерод-кислородной связи.

2.1.1. Общая характеристика и механизм

Эти реакции могут начинаться либо непосредственной атакой карбонильного атома углерода нуклеофильной частицей, либо предварительным протонированием атома кислорода, т. е. возможно применение кислотного катализа. При этом быстрое и обратимое протонирование предшествует, как правило, более медленной нуклеофильной атаке атома углерода (вместо протонных кислот могут использоваться кислоты Льюиса):



Но многие активные нуклеофилы являются анионами слабых кислот, и в кислой среде ионизация этих кислот будет подавлена, например:



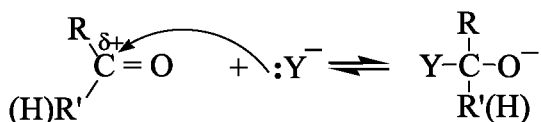
В этом случае в присутствии кислотного катализатора концентрация анионов CN^- будет ничтожна, а молекулы HCN , в свою очередь, не обладают нуклеофильными свойствами. В таких случаях используют катализ основаниями.

Для таких нуклеофилов, как аммиак и его производные, применение кислотных катализаторов вообще может быть неэффективно, так как сильные кислоты превращают молекулу в катион, не обладающий нуклеофильными свойствами:



Поэтому взаимодействие с такими нуклеофилами проводят в нейтральной или слабокислой среде, в которой концентрация нейтральных молекул реагента остаётся достаточной для осуществления нуклеофильной атаки.

Взаимодействие карбонильных соединений с нуклеофилами в отсутствие кислотных катализаторов осуществляется по схеме:

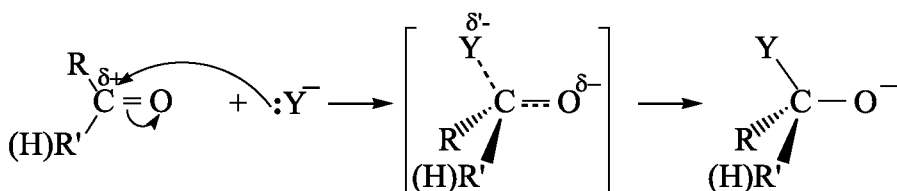


Дальнейшее превращение с образованием продукта присоединения требует наличия в среде хотя бы слабой кислоты, т. е. в данном случае соединения, способного отщепить протон:

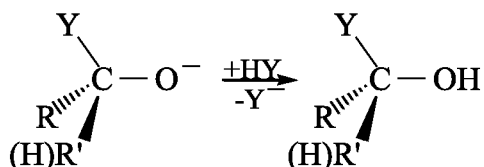


Таким образом, нуклеофильное присоединение в отсутствие кислотных катализаторов включает две стадии:

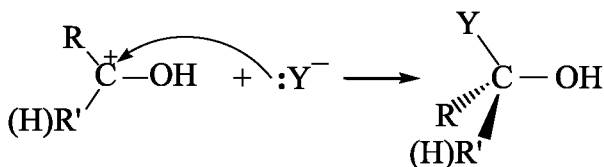
1) взаимодействие субстрата с нуклеофилом с образованием аниона, протекающее через переходное состояние:



2) превращение аниона в нейтральную молекулу:



При кислотном катализе с нуклеофилом взаимодействует карбокатион, образовавшийся при протонировании молекулы субстрата (см. выше). Эта стадия здесь является лимитирующей:



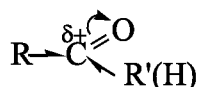
2.1.2. Влияние структуры субстрата на реакционную способность

Как следует из общей схемы, наиболее характерны реакции A_N -типа для субстратов, относящихся к классам альдегидов и кетонов.

При сравнении реакционной способности альдегидов и кетонов необходимо учесть два фактора: электронный и пространственный, но в любом случае **альдегиды оказываются более реакционноспособны, чем кетоны**. Кетоны реагируют обычно в более жёстких условиях, чем альдегиды, а в некоторые реакции не вступают вовсе.

Электронный фактор связан с величиной эффективного положительного заряда на карбонильном атоме углерода и влиянием на него электронных эффектов заместителей R и R'. Легкость взаимодействия с нуклеофилом должна зависеть от величины этого положительного заряда. Электронодонорные заместители будут снижать, а электроноакцепторные, наоборот, повышать реакционную способность карбонильных соединений.

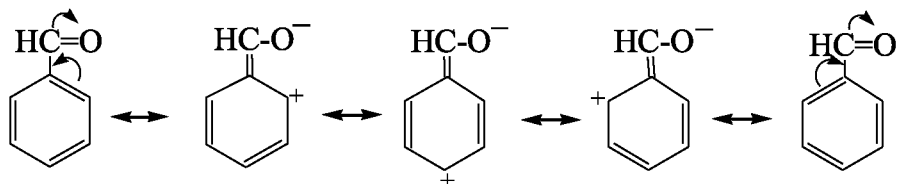
В молекулах кетонов на карбонильный атом углерода действуют индуктивные эффекты двух углеводородных радикалов R и R', а в молекулах альдегидов (R' = H) — только одного (R), поэтому в случае кетонов величина положительного заряда на этом атоме меньше.



Пространственный фактор связан с доступностью реакционного центра ($\text{C}^{\delta+}$) для нуклеофильной атаки, а это зависит от размеров заместителей R и R'. В молекулах альдегидов (они содержат только один радикал R) карбонильный атом углерода оказывается более доступен по сравнению с кетонами.

Поэтому в целом нуклеофильные реакции для альдегидов протекают легче, чем для кетонов.

Реакционная способность карбонильного углерода снижается также и при присоединении к нему ароматического кольца вследствие π - π -сопряжения:



Так, бензальдегид менее реакционноспособен, чем алифатические альдегиды, причём электронодонорные заместители в ароматическом кольце ещё в большей степени уменьшают активность, а электроноакцепторные несколько повышают её в сравнении с незамещённым бензальдегидом.

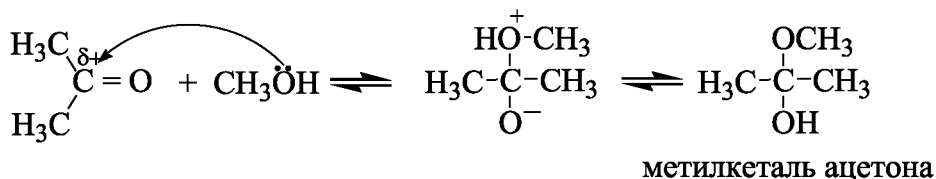
Уменьшение реакционной способности ароматических соединений по сравнению с алифатическими отразилось и на **возможности протекания** некоторых реакций. Так, если в реакцию присоединения гидросульфита натрия вступают любые альдегиды и алифатические метилкетоны, то ароматические кетоны не присоединяют NaHSO_3 (см. далее).

Наиболее типичными примерами нуклеофильного присоединения являются реакции взаимодействия с водой, со спиртами, с аммиаком и его производными, с синильной кислотой, с гидросульфитом натрия, с реактивом Гриньяра.

2.1.3. Некоторые примеры

1. Присоединение спиртов

Это реакция образования полуацеталей и полукеталей. Например:



Реакция катализируется как кислотами, так и основаниями. Однако в присутствии кислотных катализаторов реакция идёт дальше с образованием полных ацеталей и кеталей, но это уже реакция замещения, а не присоединения.

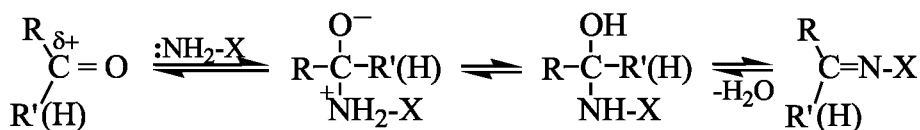
Эти реакции обратимы — ацетали и кетали гидролизуются под действием кислоты.

Большинство альдегидов легко превращаются в ацетали. Для кетонов процесс протекает значительно медленнее.

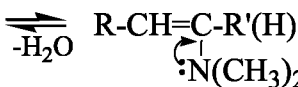
2. Взаимодействие с производными аммиака

Реакции альдегидов и кетонов с такими производными аммиака, как амины, гидразин $\text{NH}_2\text{--NH}_2$ и замещённые гидразины, гидроксиламин $\text{NH}_2\text{--OH}$ и т.д., обычно не требуют катализатора, хотя часто реакцию проводят в слабокислой среде ($\text{pH} = 3\div 5$).

Для производных аммиака, содержащих первичную аминогруппу (в том числе и для первичных аминов), нуклеофильное присоединение сопровождается дальнейшим отщеплением молекулы воды, и потому здесь применимо обозначение данного превращения A_NE :

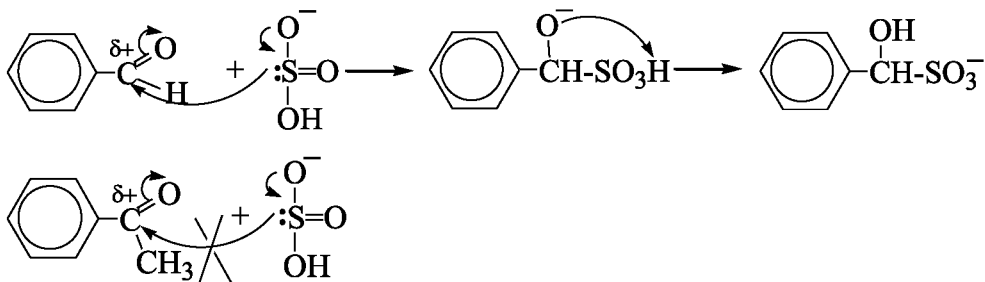


Однако если центром нуклеофильности атакующей молекулы является вторичный атом азота (например, во вторичных аминах), то последующая дегидратация продукта присоединения также возможна, протон при этом отщепляется не от атома азота, а от α -углеродного атома субстрата, и образуется неопределённый амин винильного типа (*енамин*), стабилизированный p - π -сопряжением, например:



3. Присоединение гидросульфита натрия

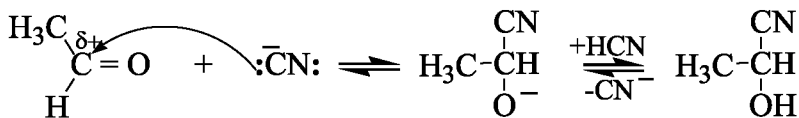
Альдегиды и кетоны при взаимодействии с гидросульфитом натрия образуют бисульфитные производные. Реакция характерна для альдегидов и метилкетонов. Большинство других кетонов (и прежде всего ароматические) в неё не вступают по пространственным причинам. Механизм присоединения на примере бензальдегида:



Реакция обратима. Исходные карбонильные соединения образуются при обработке продуктов реакции либо кислотой, либо основанием.

4. Присоединение синильной кислоты

Это реакция образования циангидринов. Например:

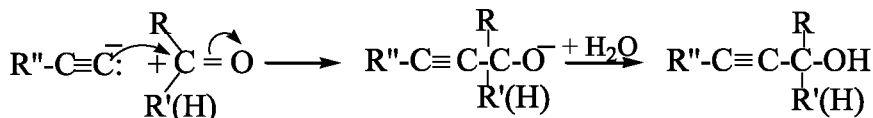


циангидрин ацетальдегида

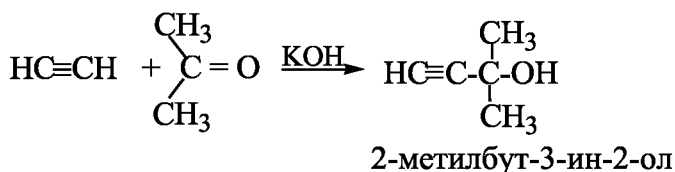
Эта реакция обратима. Присоединение катализируется основаниями, лимитирующей стадией является атака цианид-ионами.

5. Присоединение алкинов и их солей

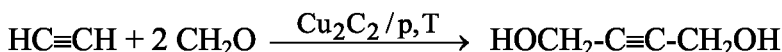
Продуктами реакции присоединения алкинов и их металлических производных (алкинидов) являются непредельные спирты. Пример присоединения алкинид-аниона:



Реакция Фаворского также является примером такого взаимодействия, где гидроксид калия поляризует С–Н связь в молекуле ацетилена и тем самым повышает её нуклеофильность:

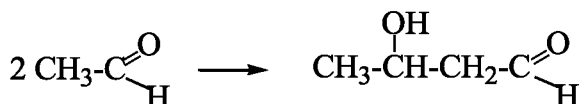


Частным случаем такого присоединения является реакция Реппе:

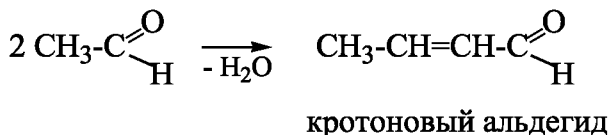


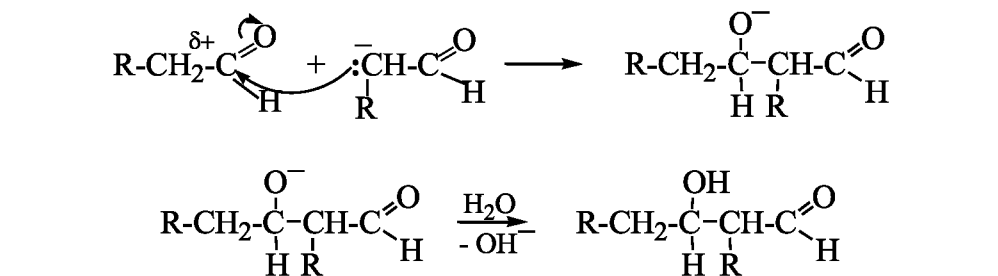
6. Альдольная конденсация

Это реакции, которые характерны для альдегидов и кетонов, имеющих α-водородные атомы. Например для уксусного альдегида:



Полученный альдоль может претерпевать дальнейшее превращение с отщеплением молекулы воды (но это уже кротоновая конденсация):

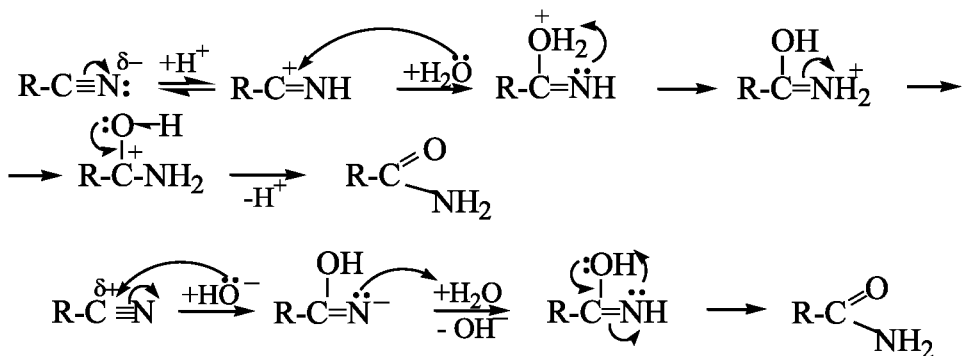


$$\text{R}-\overset{\alpha}{\underset{\text{H}}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \xrightarrow[\text{-H}_2\text{O}]{\text{:OH}^-} \text{R}-\overset{\cdot}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$$


Нитрилы карбоновых кислот вследствие строения их функциональной группы должны вступать в реакции нуклеофильного присоединения аналогично альдегидам. Среди наиболее распространённых примеров — реакции присоединения воды, спиртов, хлороводорода с образованием соответственно амидов кислот, иминоэфиров и хлоримидов:



Присоединение воды возможно как в кислой, так и в щелочной среде. Механизм реакции:



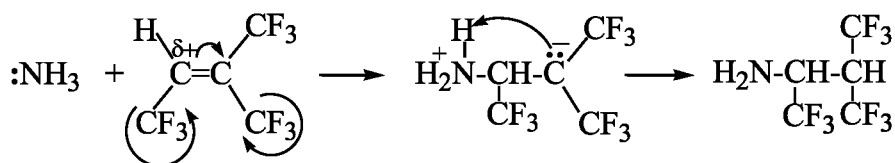
Спирты присоединяются в кислой среде в отсутствие воды. Механизм реакции:



2.2. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ К УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНОЙ СВЯЗИ

Как будет показано в следующих главах, для кратных углерод-углеродных связей более характерен разрыв по электрофильному или радикальному механизму. Однако возможно и нуклеофильное присоединение по месту разрыва углерод-углеродной π -связи.

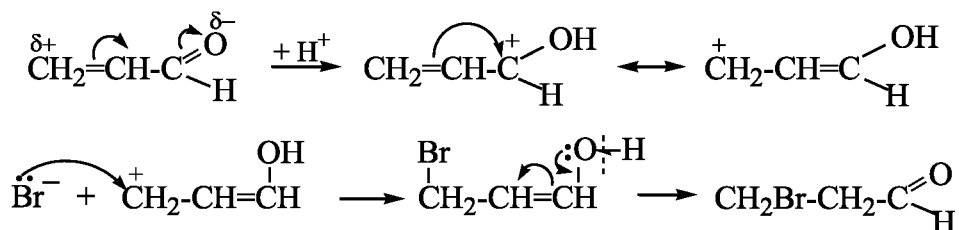
Сами этиленовые углеводороды не вступают в реакции нуклеофильного присоединения из-за высокой электронной плотности π -связи. Однако соединения, содержащие этиленовый фрагмент и несколько сильных электроноакцепторных групп, например $-\text{CN}$ или $-\text{CF}_3$, могут вступать во взаимодействие с нуклеофилами. При этом π -экранирование атомов углерода сильно уменьшено как за счёт индуктивного, так и за счёт мезомерного эффектов заместителей (в случае трифторметильной группы это обратное сверхсопряжение):



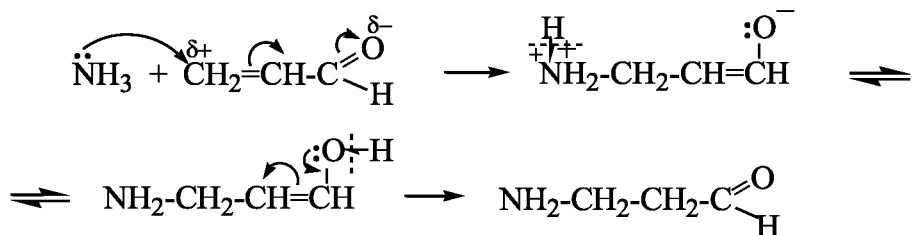
Как показано на схеме, на первой стадии нуклеофил отдает свою пару электронов для образования связи с атомом углерода. π -Электроны при этом смещаются к соседнему атому углерода, образуется карбанион, который далее, на второй стадии, взаимодействует с положительно заряженной частицей X^+ .

Если субстрат содержит в качестве заместителей при двойной связи группы, обладающие значительным электроноакцепторным эффектом, то присоединение молекул типа $\text{H}-\text{Y}$ почти всегда идет по нуклеофильному механизму.

Реакция может начинаться при электрофильном содействии, например протонированием карбонильного атома кислорода. Так, присоединение бромоводородной кислоты к акролеину можно представить следующим образом:



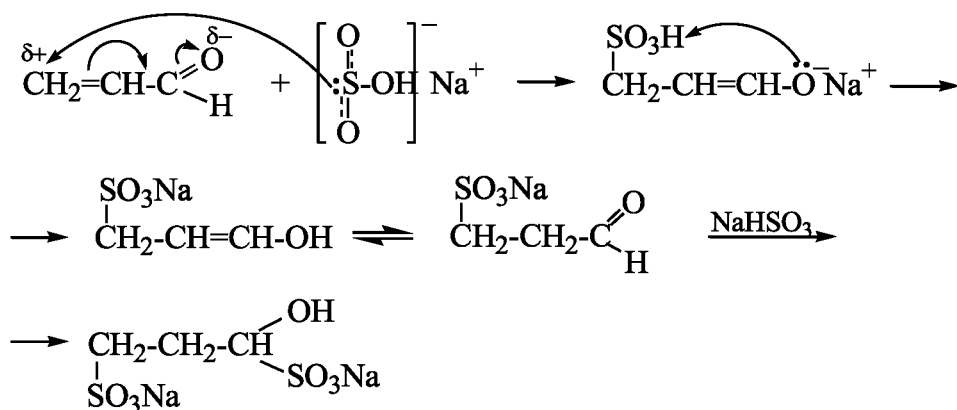
А присоединение аммиака начинается сразу с нуклеофильной атаки молекулы реагента по концевому атому углерода акролеина:



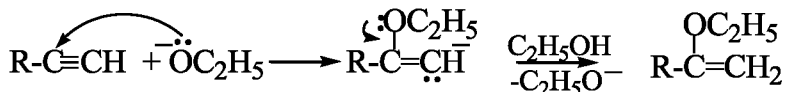
Механизм здесь представляет нуклеофильное 1,4-присоединение к системе $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ и поэтому очень похож на механизм присоединения к двойной углерод-кислородной связи, хотя этот процесс

обычно конкурирует с 1,2-присоединением, то есть обычным присоединением по кратной связи C=O.

Аналогично происходит присоединение первой молекулы гидросульфита натрия (по β-углеродному атому) с образованием β-замещённого альдегида. К образовавшемуся продукту может присоединяться вторая молекула гидросульфита. Схема превращений на примере акролеина:



Субстраты с тройными связями в большинстве случаев легче вступают в реакции нуклеофильного присоединения, чем аналогичные алкены. Например, реакцию с этанолом в присутствии его натриевой соли можно представить так:



На первой стадии нуклеофил отдает свою пару электронов для образования связи с атомом углерода. π-Электроны при этом смещаются к соседнему атому углерода, образуется карбанион, который далее, на второй стадии, взаимодействует с положительно заряженной частицей H^+ или с нейтральной молекулой НУ, от которой может быть оторван катион H^+ (как в приведённом примере).

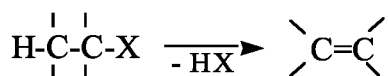
Большая активность алкинов по отношению к нуклеофилам в сравнении с алкенами обусловлена следующими причинами: 1) большей локализацией π-электронной плотности тройной связи, что увеличивает доступность атомов углерода для нуклеофильной атаки; 2) при-

соединение нуклеофила сопровождается возникновением p - π -сопряжённого фрагмента в карбанионе.

Известны и другие случаи нуклеофильного присоединения к кратной углерод-углеродной связи, например присоединение реактивов Гриньяра, малонатов, цианоацетатов, ацетоацетатов и т.д. Многие из них нашли препаративное применение.

Глава 3. РЕАКЦИИ ОТЩЕПЛЕНИЯ

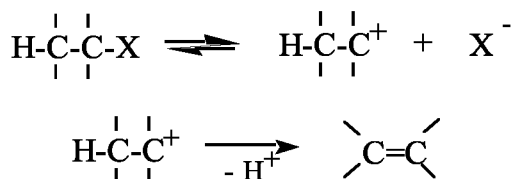
Реакциями отщепления, или элиминирования, называются реакции, при которых из молекулы удаляются два атома или две группы без замещения другими атомами или группами. В большинстве таких реакций атомы или группы уходят от двух соседних атомов углерода, причём очень часто от одного из них отщепляется протон H^+ , а от другого – нуклеофуг X : или X^- , а между атомами углерода образуется кратная связь:



Реакции отщепления могут протекать как по моно-, так и по бимолекулярному механизму. Их обозначают соответственно E1 и E2 по аналогии с механизмами реакций нуклеофильного замещения $\text{S}_{\text{N}}1$ и $\text{S}_{\text{N}}2$, которые часто сопровождаются реакциями отщепления.

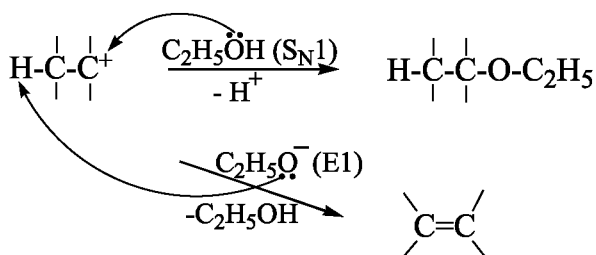
3.1. МЕХАНИЗМ МОНОМОЛЕКУЛЯРНОГО ОТЩЕПЛЕНИЯ

Механизм E1 представляет собой двухстадийный процесс, в котором лимитирующей стадией является ионизация субстрата с образованием карбокатиона; последний быстро отдаёт протон основанию:

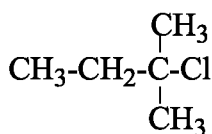


Действительно, первая стадия в механизме E1 в точности совпадает с первой стадией механизма $\text{S}_{\text{N}}1$ (см. гл. 1.1.1). Вторая стадия отличается тем, что отрыв протона от соседнего углеродного атома осуществляется быстрее, чем происходит атака по положительно заряженному атому углерода. При этом реакции отщепления всегда конкурируют с реакциями замещения.

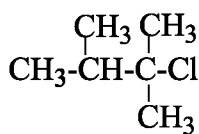
Однако ввиду того, что лимитирующей стадией при мономолекулярном отщеплении, как и в случае мономолекулярного замещения, является диссоциация субстрата по связи С–Х, влияние всех факторов на скорость процесса E1 то же, что и для реакций мономолекулярного замещения. Таким образом, соотношение продуктов, соответствующих замещению и отщеплению, а также соотношение возможных образующихся алкенов зависит от соотношения скоростей быстрых стадий взаимодействия реагента с карбокатионом. Так, если атакующие агенты действуют как нуклеофилы, т. е. как доноры электронной пары по отношению к углеродному атому, то суммарным результатом реакции будет замещение, так как центр электрофильности карбокатиона относится к числу мягких. Скорость нуклеофильной атаки по этому центру определяется в основном поляризуемостью нуклеофила и сравнительно мало зависит от основности последнего. Если же указанные агенты действуют как основания, то есть как доноры электронной пары по отношению к водороду, то в этом случае результатом реакции будет отщепление протона с образованием алкена. Поэтому применение жёстких сильноосновных нуклеофилов создает благоприятные условия для доминирования процесса E1.



Кроме природы атакующего агента, на результаты конкуренции между процессами S_N1 и E1 влияет и строение карбокатиона. Так, разветвление при β-углеродном атоме (соседнем с карбокатионным) способствует отщеплению по механизму E1. Например, для таких алкилгалогенидов, как 2-метил-2-хлорбутан и 2,3-диметил-2-хлорбутан, при взаимодействии с нуклеофилами в сходных условиях в первом случае образуется только 34% алкена, тогда как во втором — 62%.

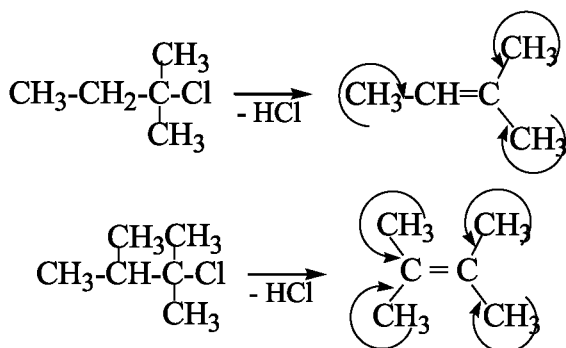


2-метил-2-хлорбутан

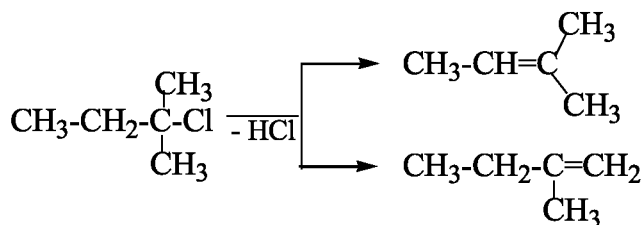


2,3-диметил-2-хлорбутан

Частично это можно объяснить пространственными причинами, но существенное значение здесь имеет сверхсопряжение. В данном случае это σ - π -сопряжение в образующихся алкенах:



Во втором случае у более разветвленного алкена он выражен сильнее. Эффектом сверхсопряжения объясняется и предпочтительное образование одного из нескольких возможных алкенов при отщеплении H^+ по *правилу Зайцева* (формально — *отщепление протона происходит от менее гидрированного атома углерода*). Так, например, для 2-метил-2-хлорбутана возможен отрыв протона от разных β -углеродных атомов, что может привести к разным алкенам:

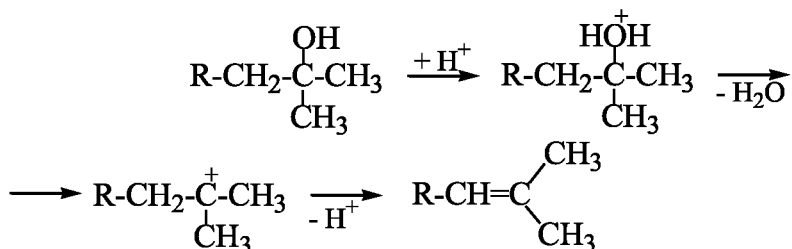


Однако преимущественно будет образовываться более разветвленный алкен, в котором эффект σ - π -сопряжения проявляется сильнее.

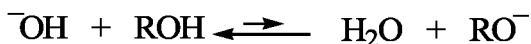
3.1.1. Некоторые примеры

1. Дегидратация спиртов.

Реакции дегидратации спиртов, независимо от их структуры, всегда протекают по механизму E1 и катализируются кислотами:



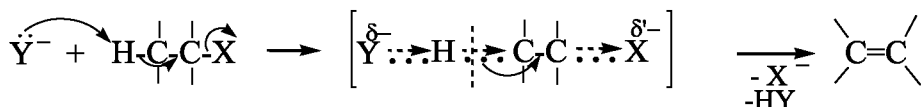
2. Дегидрогалогенирование галогенопроизводных алифатических углеводов. Это другой пример реакций отщепления, которые могут протекать как по механизму E1, так и по механизму E2. Дегидрогалогенирование осуществляется при взаимодействии галогеноалканов с гидроксидом калия в спиртовой среде. В этих условиях за счет наличия равновесия



образуется очень основный жёсткий нуклеофил RO^- в количествах, достаточных для атаки по C-H связи и отщепления протона. И далее реакция развивается по вышеописанной схеме.

3.2. МЕХАНИЗМ БИМОЛЕКУЛЯРНОГО ОТЩЕПЛЕНИЯ

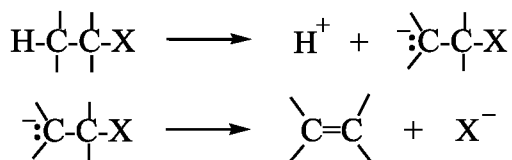
Если в реакциях бимолекулярного отщепления атом водорода (в виде катиона) и группировка X отщепляются одновременно, то это **синхронный механизм E2**, при этом протон выталкивается основанием. Реакция идет в одну стадию без образования промежуточного соединения:



Она аналогична реакциям, протекающим по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$, и часто обе эти реакции конкурируют друг с другом. Применительно к суб-

страту разница между двумя возможными путями реакции заключается в направлении атаки реагентом: либо на углерод (как нуклеофил), либо на водород (как основание).

Однако в том случае, когда не наблюдается одновременное отщепление H и X, а сначала происходит отщепление протона, а только затем разрыв связи C–X, в качестве промежуточной частицы образуется карбанион, и механизм таких реакций часто называют **карбанионным механизмом отщепления**:



Он характерен для всех случаев, когда образующийся карбанион достаточно стабилен.

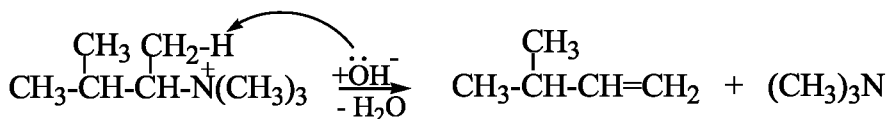
3.2.1. Факторы, оказывающие влияние на скорость и направление протекания E2-реакций

Структура субстрата

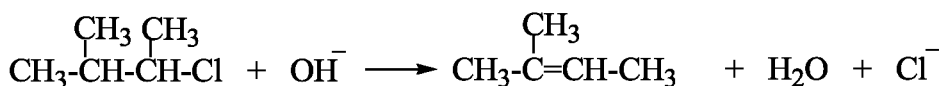
Скорости реакций отщепления, проходящих по механизму E2, как правило, весьма чувствительны к электронным эффектам заместителей. В большинстве случаев реакция сильно ускоряется при введении электроноакцепторных заместителей, таких как -NO₂, -CN, -CRO и др., что говорит о карбанионном характере (хотя бы частично) большинства бимолекулярных реакций отщепления. С другой стороны, возрастание числа алкильных групп способствует отщеплению, а не замещению, поскольку происходит замедление реакций бимолекулярного замещения из-за пространственной затрудненности переходного состояния и ускорение реакций отщепления из-за стабилизации образующегося алкена за счет эффекта сверхсопряжения и меньшей пространственной затрудненности переходного состояния (при отщеплении).

Отщепление протона происходит преимущественно из положения, соответствующего наибольшей кислотности, то есть отщепляется протон наиболее полярной C–H связи. Это положение закреплено правилом Гофмана, согласно которому атом водорода отщепляется формально от наиболее гидрированного атома углерода. Правило

Гофмана удовлетворительно соблюдается для аммониевых солей и других субстратов, содержащих сильноэлектроноакцепторные уходящие группы, обладающие большим отрицательным индуктивным эффектом и повышающие способность β -водородных атомов к ионизации. Например:



Однако в других случаях, когда отрицательный индуктивный эффект уходящих групп не столь велик, решающим фактором при отрыве протона становится эффект гиперконъюгации в молекуле образующегося алкена. Здесь работает правило Зайцева. Оно удовлетворительно соблюдается для, например, галогеноалканов и спиртов:



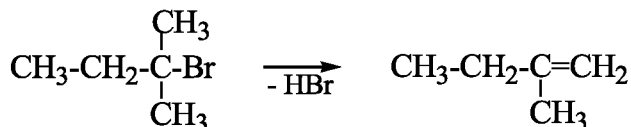
Природа реагента

Очевидно, что скорость отщепления по механизму E2 зависит от силы используемого основания и убывает в последовательности

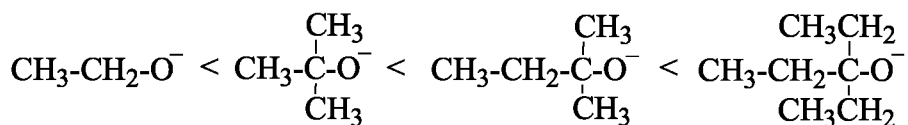


Природа используемого реагента сильно влияет на относительные количества продуктов реакции E2 за счет $\text{S}_{\text{N}}2$, так как основность и нуклеофильность не изменяются строго параллельно в ряду анионов или нейтральных молекул.

Увеличение же размера иона основания приводит к возрастанию доли продукта отщепления по правилу Гофмана. Так, в реакции



выход продуктов отщепления по правилу Гофмана будет увеличиваться при действии на субстрат следующих реагентов:



Другие факторы

Значительное влияние на скорость отщепления оказывает также способность нуклеофугной группы уходить вместе с электронной парой. Таким образом, наиболее легко отщепляемыми группами являются анионы сильных кислот.

Температура — фактор, способный увеличить выход продукта реакции отщепления за счет уменьшения доли продукта нуклеофильного замещения. Это вызвано большей энергией активации реакций элиминирования по сравнению с замещением, и при нагревании реакции E2 ускоряются сильнее, чем реакции S_N2.

ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

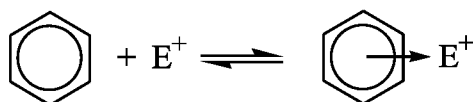
Глава 4. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Замещение, осуществляемое по электрофильному механизму, наиболее характерно для ароматических систем, так как атакующая частица (электрофил) должна взаимодействовать с субстратом, обладающим высокой электронной плотностью. А значительная устойчивость π -электронной сопряжённой системы ароматических соединений делает энергетически выгодным протекание реакций с сохранением этой сопряжённой системы, то есть реакций замещения. Электрофилом в этих реакциях является катион или положительная часть диполя. Уходящая группа (электрофуг) обязательно должна отщепляться без своей электронной пары. Важнейшие уходящие группы — это те, которые устойчивы без пары электронов, необходимой для заполнения внешней оболочки. Наиболее часто в реакциях ароматического электрофильного замещения уходящей группой является протон.

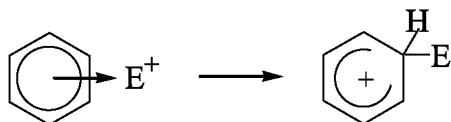
4.1. МЕХАНИЗМ ЗАМЕЩЕНИЯ В БЕНЗОЛЬНОМ КОЛЬЦЕ

Механизм реакции электрофильного замещения атома водорода в бензольном кольце включает несколько стадий:

1) образование π -комплекса за счёт взаимодействия π -электронной системы бензола с вакантными (или частично вакантными) орбиталями электрофильной частицы

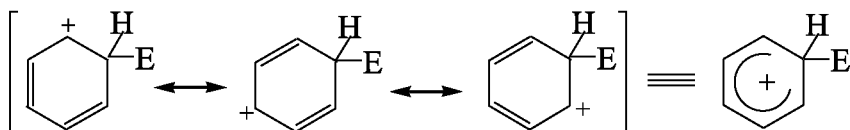


2) превращение π -комплекса в карбокатион (бензолиниевый или, в общем случае, аренииевый катион), который также называют σ -комплексом:

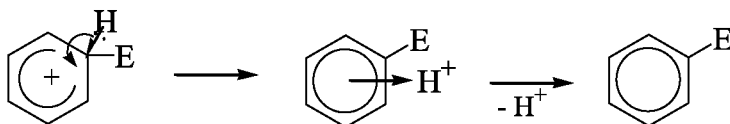


Новая σ -связь C–E образована за счёт пары электронов π -системы.

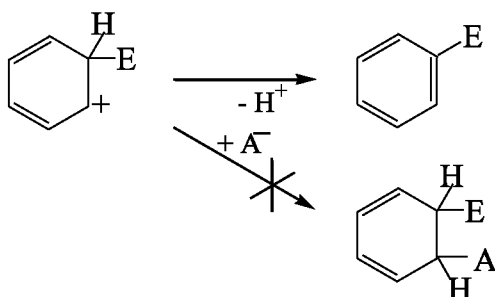
В результате в сопряжении с участием p -орбиталей пяти углеродных атомов задействовано только четыре π -электрона, энергия сопряжения составляет ≈ 109 кДж/моль. σ -Комплекс не обладает ароматическим характером, а распределение электронной плотности соответствует трём граничными структурам:



3) разрыв σ -связи C–H, возвращение пары электронов в π -систему с восстановлением ароматичности; при этом может образоваться новый малоустойчивый π -комплекс, который быстро депротонируется



Образуется энергетически более устойчивая ароматическая система по сравнению со диеновой структурой, которая образовалась бы при присоединении к σ -комплексу аниона из реакционной среды:



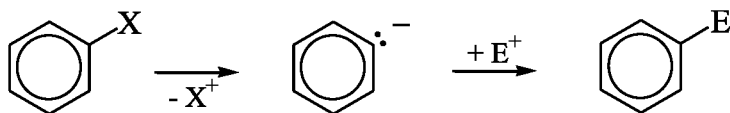
В большинстве случаев (реакции нитрования, галогенирования, алкилирования и ацилирования) самой медленной стадией является стадия образования σ -комплекса, который быстро превращается в продукт электрофильного замещения. А в случае сульфирования лимитирующей стадией является отщепление протона.

Хотя образование σ -комплекса сопровождается нарушением ароматичности системы (происходит изменение гибридизации от sp^2 до sp^3), а значит, должно сопровождаться значительными затратами энергии, тем не менее многие реакции электрофильного замещения протекают в мягких условиях. Это объясняется двумя причинами:

- 1) выделением энергии при образовании σ -комплекса, которое и компенсирует энергетические затраты;
- 2) образованием сопряжённой структуры σ -комплекса (см. выше) с делокализацией положительного заряда:

Во всех этих случаях реакция электрофильного замещения бимолекулярна (в лимитирующей стадии принимает участие и субстрат, и электрофил), и, таким образом, для механизма можно применить обозначение S_E2 .

Значительно реже встречается другой механизм, в котором последовательность стадий обратная, то есть уходящая группа отщепляется до электрофильной атаки. Такой механизм, обозначаемый S_E1 , возможен лишь тогда, когда центральный атом уходящей группы — это атом углерода (реакции декарбоксилирования и деформилирования), или реакции протекают в присутствии очень сильного основания. Он включает две стадии с промежуточным образованием карбаниона:

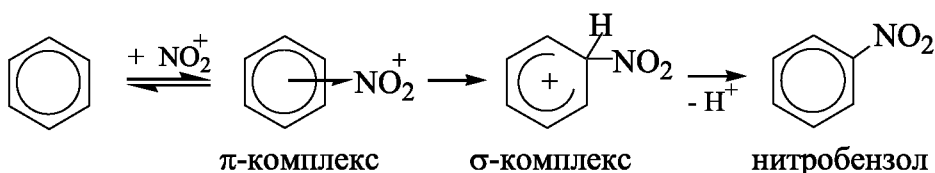


4.2. ЧАСТНЫЕ СЛУЧАИ РЕАКЦИЙ АРОМАТИЧЕСКОГО ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Здесь рассмотрены наиболее типичные примеры S_E -реакций по бензольному кольцу. Это такие, как нитрование, сульфирование, галогенирование, С-ацилирование и С-алкилирование. В эти реакции вступает большинство ароматических субстратов. Другие же реакции, например нитрозирование, азосочетание, карбоксилирование, протекают преимущественно для сильно активированных субстратов (фенолы, ароматические амины) и сюда не включены.

4.2.1. Нитрование

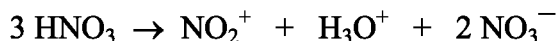
Механизм реакции нитрования бензола можно представить следующим образом:



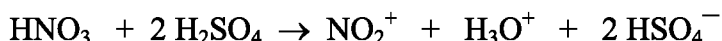
При этом отрыв катиона водорода H^+ — процесс необратимый, и в целом реакция нитрования является необратимой.

Для нитрования бензола используется концентрированная азотная кислота или смеси азотной и серной кислот различных концентраций (нитрующие смеси), а также соли азотной кислоты в смеси с серной кислотой, смесь азотной и азотистой кислот, эфиры азотной кислоты, оксид азота (V) в тетрахлорметане, диоксид азота, соли нитрония ($\text{NO}_2^+ \text{BF}_4^-$, например).

Необходимая для реакции нитрования электрофильная частица, нитроний-катион NO_2^+ , образуется по одной из возможных схем. В концентрированной азотной кислоте:



В смеси концентрированных азотной и серной кислот:



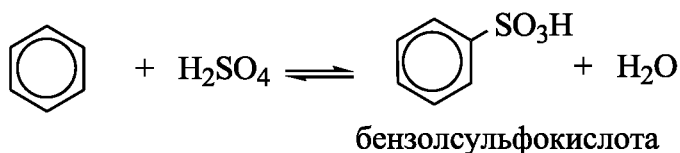
Вместо серной кислоты могут быть использованы фтороводородная, селеновая или хлорная кислоты.

Условия, в которых проводят нитрование, зависят от природы ароматического соединения. Обычно реакцию проводят при относительно низких температурах, так как при высоких температурах больше сказывается окислительное действие азотной кислоты.

При введении в молекулу нитруемого соединения второй нитрогруппы, то есть при образовании динитропроизводных, процесс замедляется примерно в 10^6 раз, поэтому при нитровании бензола динитробензол практически не образуется.

4.2.2. Сульфирование

Сульфирование бензола протекает по схеме:



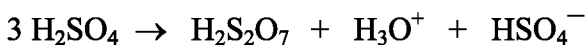
Реакцию проводят в широком интервале температур: от -10°C до $+180^\circ\text{C}$. Электрофильными частицами реакции сульфирования могут быть катион H_3SO_4^+ или полисерные кислоты $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$, $\text{H}_2\text{S}_3\text{O}_{10}$, $\text{H}_2\text{S}_4\text{O}_{13}$ и т.д., хлорсульфоновая кислота ClSO_3H , а также триоксид серы SO_3 и его комплексы с электронодонором (например, с диоксаном, пиридином).

Катион H_3SO_4^+ образуется в серной кислоте концентрации около 80% по схеме:



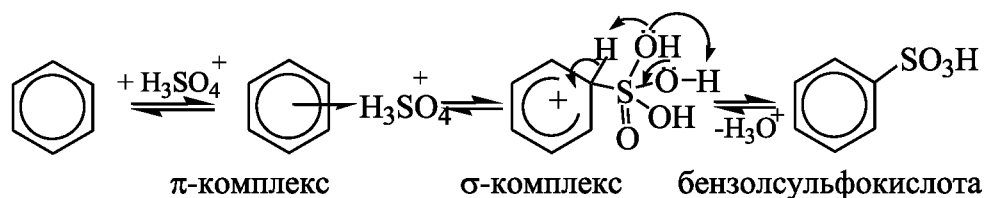
В водном растворе с концентрацией серной кислоты существенно ниже 80% сульфлирующая частица не образуется вследствие того, что кислота практически полностью диссоциирована, поэтому разбавленная кислота не является сульфлирующим реагентом.

При более высокой концентрации серной кислоты в интервале 85–98% основной сульфлирующей частицей является дисерная кислота $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$, которая образуется по схеме:

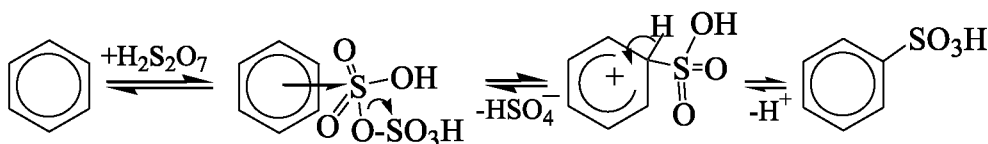


В 100%-ной серной кислоте и в олеуме (раствор SO_3 в H_2SO_4) сульфирование происходит дисерной кислотой $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$, другими полисерными кислотами и несвязанным в комплекс триоксидом серы.

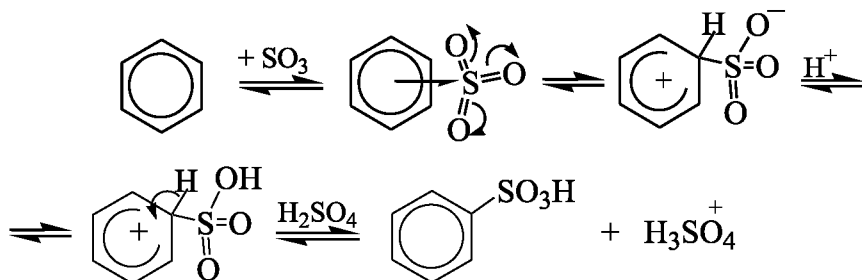
Механизм реакции с участием катиона H_3SO_4^+ можно представить следующим образом:



а при сульфировании дисерной кислотой —



При этом отрыв протона в последнем случае происходит либо гидро-сульфат-ионом HSO_4^- , либо молекулой серной кислоты (в зависимости от содержания в среде воды). При сульфировании с участием триоксида серы:



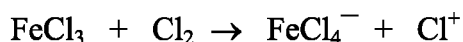
При этом полезно применение полярного растворителя, который способствует переносу протона.

Существенным отличием реакции сульфирования от других реакций электрофильного замещения является её обратимость, хотя и некоторые другие S_E -реакции могут протекать в обратном направлении. Причины обратимости сульфирования связаны с возможностью электрофильного замещения сульфогруппы на атом водорода. Однако при сульфировании олеумом, а также неводными растворами триоксида серы обратимость реакции незначительна.

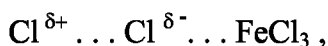
4.2.3. Галогенирование

Из всех реакций галогенирования наиболее широко используются хлорирование, бромирование и йодирование, причём наиболее активно протекает хлорирование. Прямое фторирование практически не используется вследствие очень высокого теплового эффекта реакции, и фторзамещенные бензолы получают косвенным путём.

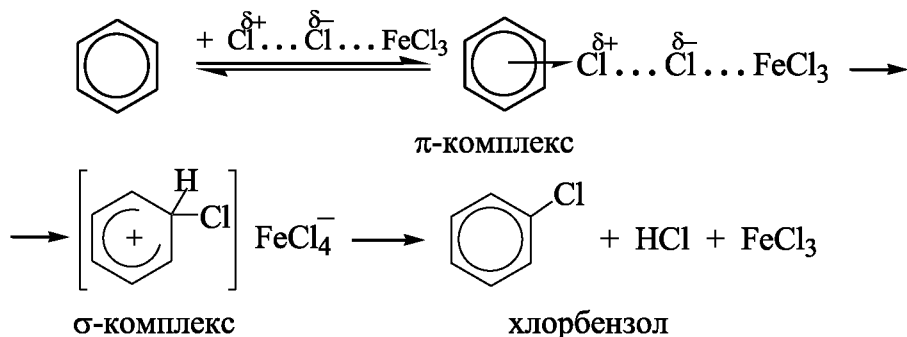
Хлорирование и бромирование芳香ических соединений в ядре представляет собой типичную реакцию электрофильного замещения, но протекающую в достаточно жёстких условиях и поэтому требующую применения катализаторов. В качестве последних часто используют кислоты Льюиса, такие как галогениды железа (III), цинка и алюминия. Катализирующее действие кислот Льюиса может быть представлено следующей схемой:



Но так как хлороний-катион Cl^+ не существует в свободном виде, то принято считать, что образуется комплекс, который и является хлорирующим агентом:

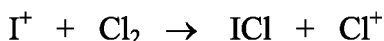
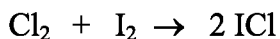


Поэтому механизм реакции можно представить в следующем виде:



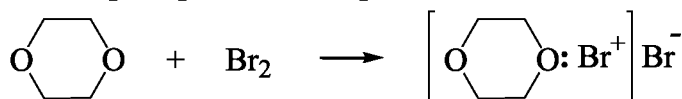
Хлорирование в ароматическое ядро может катализироваться не только железом, но также серной кислотой или молекулярным йодом. В этих случаях образование хлороний-катиона протекает по следующим схемам:





Однако если хлор и йод взяты в эквимолекулярном соотношении, то последняя стадия не осуществляется, хлороний-катион не образуется, но может идти йодирование за счет йодоний-катиона, образующегося на предыдущей стадии. Йод из всех галогенов обладает самой низкой реакционной способностью в реакциях электрофильного замещения, обычно требующих присутствия в этих условиях окислителя для образования электрофильной частицы.

В качестве мягких галогенирующих агентов иногда используются комплексы, например комплекс брома с диоксаном:



Температура оказывает существенное влияние на ход процессов галогенирования. При повышении температуры реакция существенно ускоряется и, как следствие этого, образуется большое число полигалогенпроизводных, поэтому хлорирование в ядро с целью получения моноклорпроизводных предпочтительно вести при сравнительно низкой температуре (20–70°C).

4.2.4. Ацилирование

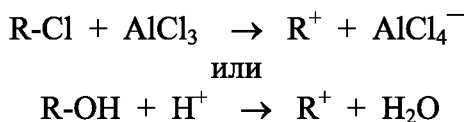
Ацилирование — это реакция замещения атома водорода ацильным остатком (ацилом). Ацилирование, протекающее в бензольное кольцо, относится к реакциям С-ацилирования, так как ацильная группа образует новую связь в молекуле субстрата с атомом углерода. С-Ацилирование, как и С-алкилирование (см. далее) ароматических соединений, — это *реакция Фриделя—Крафтса*. Наиболее широко распространены ацетилирование, т. е. введение ацетильной группы $\text{CH}_3\text{CO}-$, и формилирование — введение формильной группы $\text{HCO}-$. Обычно ацилирование в бензольное кольцо протекает только с использованием галогенангидридов кислот и обязательно в присутствии катализаторов — кислот Льюиса, обычно AlCl_3 . Ангидриды карбоновых кислот как реагенты используются редко. Механизм ацили-

$$\begin{array}{c}
 \text{R}-\overset{\delta^-}{\underset{\text{Cl}}{\text{C}}}=\overset{\delta^+}{\text{O}}: \xrightleftharpoons{+\text{AlCl}_3} \left[\text{R}-\overset{\text{O}^+-\text{AlCl}_3^-}{\underset{\text{Cl}}{\text{C}}} \longleftrightarrow \text{R}-\overset{+}{\text{C}}(\text{Cl})-\text{O}-\text{AlCl}_3^- \right] \\
 \\
 \text{C}_6\text{H}_6 + \text{R}-\overset{+}{\text{C}}(\text{Cl})-\text{O}-\text{AlCl}_3^- \rightleftharpoons \text{C}_6\text{H}_6 \cdots \overset{\text{R}}{\underset{\text{Cl}}{\text{C}}^+}-\text{O}-\text{AlCl}_3^- \rightarrow \text{C}_6\text{H}_6^+ \cdots \overset{\text{R}}{\underset{\text{Cl}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{AlCl}_3^- \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{C(=O)R} + \text{HCl} + \text{AlCl}_3
 \end{array}$$
$$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_5 \xrightarrow{\text{CO, HCl, AlCl}_3} \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{H}$$
$$\text{CO} + \text{HCl} + \text{AlCl}_3 \longrightarrow \text{H}-\text{C}^+=\text{O} + \text{AlCl}_4^-$$
$$\text{C}_6\text{H}_6 + \text{COCl}_2 \xrightarrow[\text{-HCl}]{\text{AlCl}_3} \text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$$

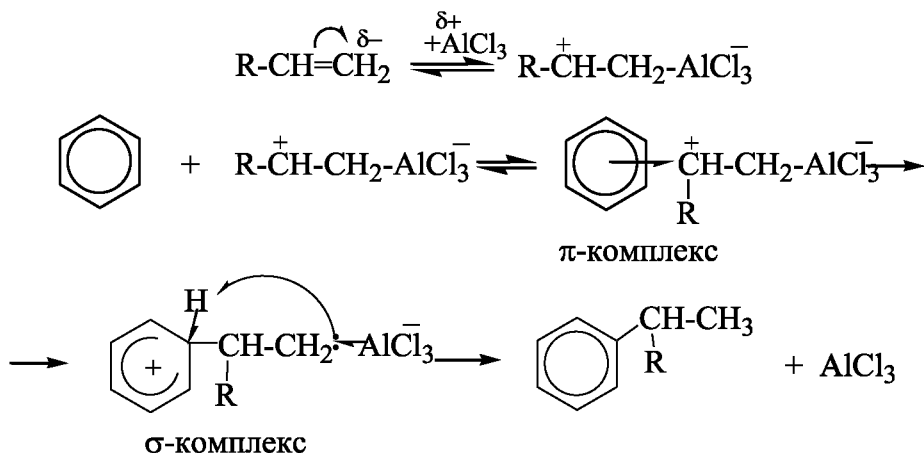
58

матическом ряду может осуществляться также спиртами и алкенами в присутствии кислотных катализаторов.

В зависимости от природы радикала R роль катализатора в реакции может быть различной. Он может лишь способствовать образованию карбокатиона R^+ , являющегося электрофильной частицей:



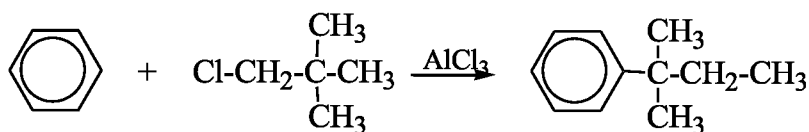
Но если образование карбокатиона невозможно (из-за его неустойчивости), то катализатор образует с молекулой реагента промежуточный комплекс, который участвует в электрофильной атаке по бензольному кольцу. Например:



Для реагентов всех типов реакционная способность соответствует следующему ряду:

аллильный и бензильный тип > третичный > вторичный > первичный. При переходе от первичных алкилгалогенидов ко вторичным и третичным можно наблюдать повышение способности атомов углерода, связанных с галогенами, нести на себе положительный заряд, то есть образовывать более или менее стабильные карбокатионы.

Существенное влияние на направление реакций алкилирования может оказывать природа катализатора и природа атомов галогена в составе алкилгалогенидов. Так, например, при взаимодействии бензола с неопентилхлоридом в присутствии $AlCl_3$ получается исключительно *трет*-амилбензол:



Это происходит вследствие изомеризации первичного карбокатиона в третичный:



Однако если в качестве катализатора используется FeCl_3 , то основным продуктом является неопентилбензол, образующийся из неизомеризованного иона.

Наиболее легко алкилируют фториды RF , так как эти галогеноалканы легче всего образуют комплексы с катализатором; алкильодиды наименее реакционноспособны. При проведении реакции в присутствии катализаторов необходима низкая температура, так как нагревание может вызвать нежелательные процессы изомеризации.

Серная кислота в качестве катализатора используется при алкилировании спиртами и алкенами:



Следует иметь в виду, что реакцию алкилирования трудно остановить на стадии моноалкилирования, образуются ди- и полиалкилпроизводные. Это объясняется тем, что продукты моноалкилирования — алкилбензолы, вступают в эту реакцию легче, чем сам бензол, так как входящая алкильная группа является активирующей, поэтому часто наблюдается ди- и полиалкилирование. Этим алкилирование по Фриделю—Крафтсу отличается от других важнейших реакций электрофильного замещения. Однако в целом активирующее действие алкильных групп невелико, поэтому соединения, содержащие их, подвергаются атаке в реакциях алкилирования лишь в 1,5–3 раза быстрее, чем сам бензол, поэтому наряду с продуктами полиалкилирования также образуются и продукты моноалкилирования.

В некоторых случаях реакции алкилирования могут быть обратимы. Это выражается в возможности электрофильного замещения

алкильной группы на другую функциональную группу (например, при реакциях нитрования ароматических соединений). Однако такие случаи достаточно редки, причём замещаемая алкильная группа должна быть пространственно доступна, а уходящий алкильный катион должен быть достаточно стабильным.

Другие электронодонорные группы в кольце, такие как amino-, гидрокси-, алкокси-, обычно не способствуют ускорению реакций, поскольку катализатор координирует с этими группами.

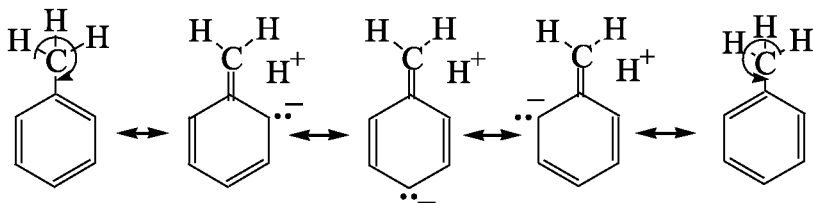
Электроноакцепторные группы в большинстве случаев делают ароматическое кольцо слишком инертным для алкилирования. Например, нитробензол в эту реакцию не вступает вовсе.

4.3. ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В БЕНЗОЛЬНОМ КОЛЬЦЕ НА НАПРАВЛЕНИЕ И СКОРОСТЬ ЗАМЕЩЕНИЯ

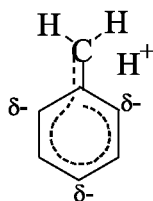
4.3.1. Реакционная способность монозамещенных бензолов

Заместители в бензольном кольце могут влиять на реакционную способность ароматического соединения прежде всего за счёт электронных эффектов (донорных или акцепторных), которые они проявляют по отношению к ароматическому кольцу.

В молекулах **гомологов бензола** в качестве заместителей в ароматическом кольце находятся алкильные группы, являющиеся электронодонорными заместителями, и повышение электронной плотности на бензольном кольце вследствие влияния алкильной группы происходит как за счёт индуктивного эффекта, так и за счёт эффекта сверхсопряжения. Это относится и к толуолу, и к другим алкилбензолам, имеющим хотя бы один атом водорода у α -углеродного атома. На примере толуола распределение электронов можно представить как промежуточное между пятью граничными структурами:



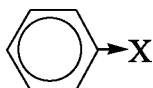
Этому состоянию соответствует мезоформула



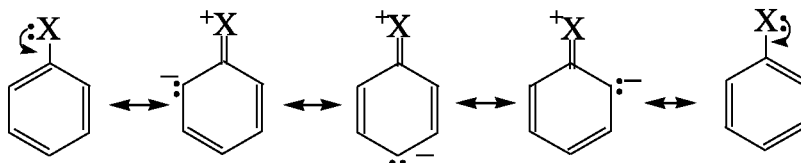
Здесь отрицательный заряд сосредоточен в наибольшей степени в *орто*- и *пара*-положениях, как это следует из граничных структур.

Однако необходимо иметь в виду, что оба донорных эффекта таких алкильных групп (индуктивный и эффект сверхсопряжения) достаточно слабые, и повышение электронной плотности на ароматическом кольце под влиянием этих заместителей невелико.

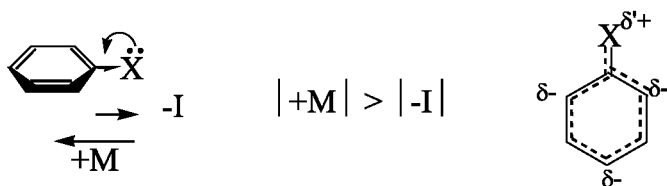
Индуктивные эффекты таких заместителей, как галогены, аминогруппа, гидроксильная и другие группы, будут действовать в направлении понижения электронной плотности ароматической системы, поскольку атомы, непосредственно связанные с кольцом, более электроотрицательны, чем углерод, с которым они связаны:



Однако непосредственно связанные с кольцом атомы галогенов, кислорода или азота содержат неподелённые пары электронов, которые могут взаимодействовать с π -электронами кольца, в результате чего возникает *p*- π -сопряжение и донорный мезомерный эффект. Это можно показать при помощи резонансных структур:



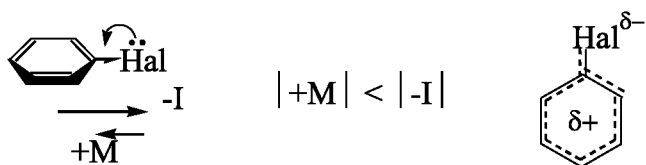
Для заместителей -OH, -OR, -NH₂, -NR₂ величина электронодонорного мезомерного эффекта больше значения акцепторного индуктивного эффекта. Электронная плотность на кольце при этом возрастает.



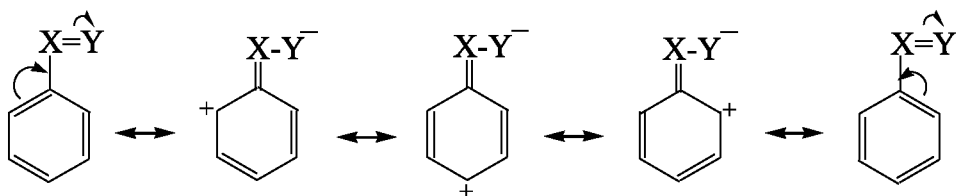
Такие заместители являются в целом электронодонорами, и суммарный электронодонорный эффект для них уменьшается в ряду:



В свою очередь, атомы галогенов, проявляющие такие же по направлению индуктивный и мезомерный эффекты по отношению к бензольному кольцу, напротив, являются в целом электроноакцепторами за счёт бóльшего индуктивного эффекта по сравнению с мезомерным:



Для других заместителей, таких, например, как $-\text{CHO}$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, в структуре которых первый атом заместителя, непосредственно соединённый с кольцом, связан кратной связью с ещё более электроотрицательным атомом, возникает сопряжение, приводящее к уменьшению электронной плотности кольца:



Индуктивный и мезомерный эффекты, проявляемые этими заместителями, акцепторные, т. е. такие заместители являются в целом электроноакцепторами. По силе акцепторного влияния они располагаются в ряд:





Атомы галогенов также в целом проявляют электроноакцепторный эффект, как было рассмотрено выше, но относятся к слабым электроноакцепторам ввиду разнонаправленности электронных эффектов (-I и +M).

Таким образом, всех заместителей в бензольном кольце условно можно разделить на две большие группы: электронодоноры и электроноакцепторы.

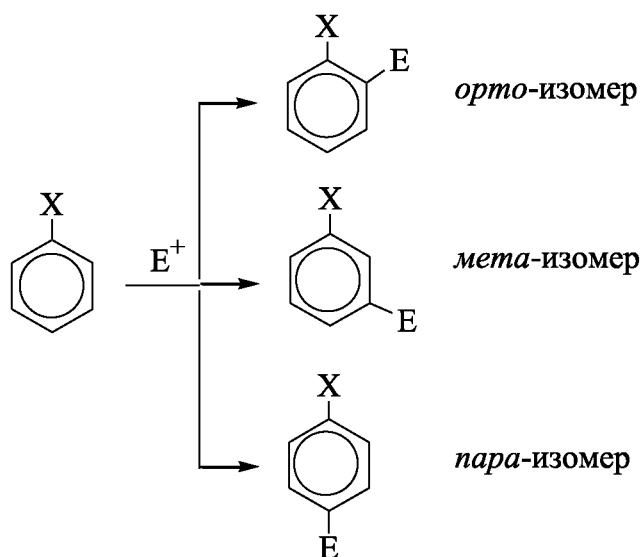
Любой заместитель, являющийся в итоге донором электронов, должен приводить к возрастанию скорости электрофильного замещения, а заместитель, являющийся акцептором электронов, должен снижать скорость такого замещения, поскольку электронная плотность на атомах углерода кольца в первом случае повышается, а во втором — понижается.

Соотношение между величиной электронной плотности и лёгкостью электрофильного замещения можно показать, сравнив относительные скорости атаки некоторых соединений ионом NO_2^+ :

бензол.....	1
толуол.....	2.5
фенол.....	103
хлорбензол.....	0.03

4.3.2. Направление замещения

При введении второго заместителя в монозамещенный бензол возможно образование одного из трёх изомеров:



Поэтому все заместители по ориентирующему действию делят на две группы:

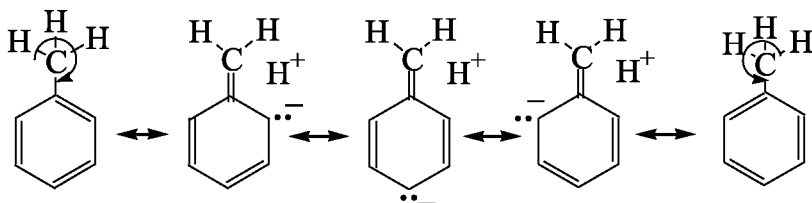
- 1) заместители I рода или *орто-пара*-ориентанты;
- 2) заместители II рода или *мета*-ориентанты.

Направление электрофильных реакций по ароматическому кольцу зависит как от статических факторов заместителей, т. е. от распределения электронной плотности в нереагирующей молекуле, так и от динамических факторов, т. е. от распределения электронной плотности в момент реакции.

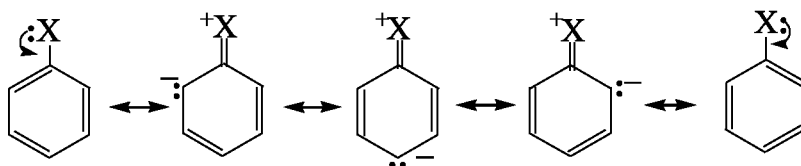
Заместители I рода

К заместителям I рода относятся все электронодонорные заместители и атомы галогенов (которые являются акцепторами).

Как обсуждалось ранее, донорные заместители повышают электронную плотность ароматического ядра. При этом алкильные радикалы это осуществляют за счет положительного индуктивного эффекта и за счет эффекта сверхсопряжения.



А заместители, содержащие неподелённую пару электронов у атома, связанного с ароматическим кольцом, в том числе и атома галогенов, повышают электронную плотность бензольного кольца за счёт p - π -сопряжения (+М-эффект):

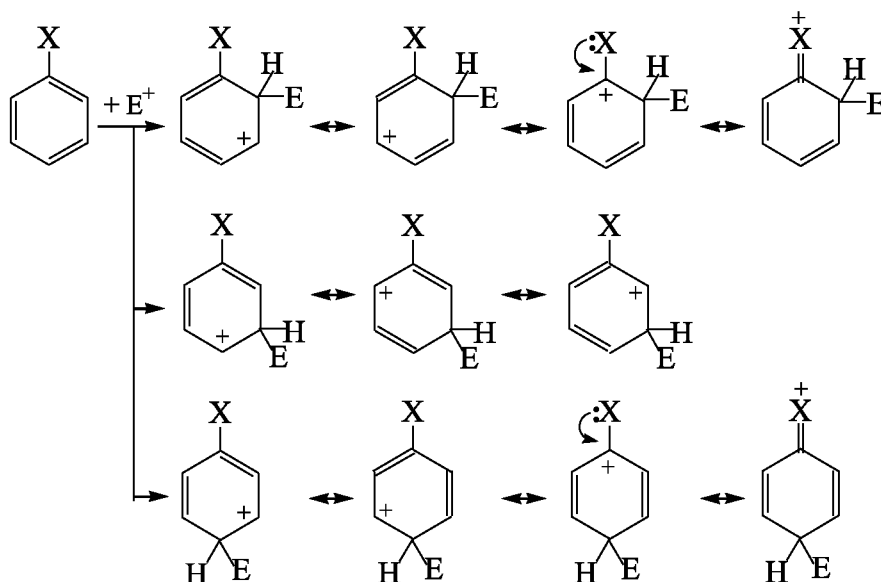


Из этих граничных структур следует, что наиболее подвержены атаке электрофилом положения 2, 4, 6, т. е. *орто*- и *пара*-положения.

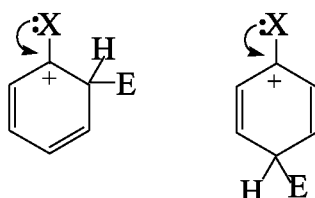
Это статический подход, объясняющий *орто*-*пара*-ориентацию заместителей I рода.

В случае галогенозамещенных бензолов ароматическое кольцо дезактивируется, но тем не менее галогены оказывают сильновыраженное *орто*- и *пара*-ориентирующее действие в результате действия +М-эффекта. Это явление лучше объясняется динамическим подходом, то есть сравнением устойчивости σ -комплексов, образующихся в ходе протекания реакции.

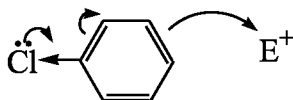
При образовании σ -связи между электрофилом и углеродным атомом, находящимся в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении бензольного кольца, образуются соответственно три σ -комплекса, строение которых описывается следующими граничными структурами:



В случаях вступления электрофила в *о*- и *п*-положения число граничных структур данных σ -комплексов больше, чем при вступлении электрофила в *м*-положение бензольного кольца (четыре против трёх). Несмотря на то что в нейтральной молекуле галогенобензолов взаимодействие неподелённых электронных пар галогена с системой π -орбиталей кольца менее эффективно, чем электронных пар кислорода или азота (в феноле или анилине), однако такое взаимодействие сильно проявляется в положительно заряженных σ -комплексах, о чём свидетельствует наличие таких граничных структур для *орто*- и *пара*-изомеров:



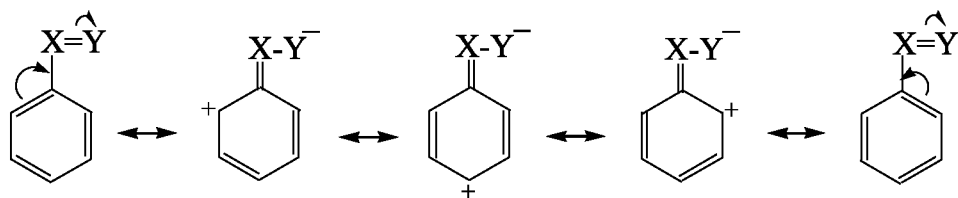
Это приводит к преимущественному замещению *орто*- и *пара*-положений и может быть обусловлено временной поляризацией, вызванной приближением электрофила:



Заместители II рода

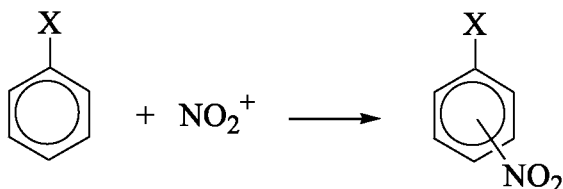
К заместителям II рода относятся все электроноакцепторные заместители, кроме галогенов. Это прежде всего $^+NR_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-SO_3H$, $-CCl_3$, $-CHO$, $-CRO$, $-COOH$.

Из граничных структур видно, что положения 2, 4 и 6 наиболее обеднены электронной плотностью, а значит, и наиболее дезактивированы при атаке молекулы электрофилом:



Таким образом, при общей дезактивации молекулы, в целом менее дезактивированы оказываются положения 3 и 5, т. е. *мета*-положения, куда и должна быть направлена атака электрофила.

Однако, рассматривая правила ориентации, нельзя забывать, что они определяют лишь **преимущественное направление** реакции замещения, то есть замещение идет в то или иное положение преобладающим образом, но не исключительно. Обычно образуется смесь всех трёх изомеров в разных соотношениях. Так, при нитровании монозамещённых бензолов по схеме



образуются *орто*-, *мета*- и *пара*-дизамещённые соединения в разных соотношениях, как показано в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Доля образующихся *орто*-, *мета*- и *пара*-замещённых нитробензолов (в %% от общего количества)

Заместитель X	Доля изомера		
	<i>орто</i> -	<i>мета</i> -	<i>пара</i> -
OCH ₃	44	2	54
OH	40	—	60
F	12	—	88
Cl	29.6	0.9	69.5
Br	36.5	1.2	62.3
CH ₃	58	4	38
CH(CH ₃) ₂	30	7.7	62.3
C(CH ₃) ₃	15.8	11.5	72.7
COOH	18.5	80.2	1.3
NO ₂	6.4	93.3	0.3

4.3.3. Влияние заместителей в бензольном кольце на соотношение *орто*- и *пара*-продуктов

Орто- и *пара*-положения в ароматическом кольце примерно одинаково активированы электронными эффектами, и по статистике должно получаться 67% *орто*- и 33% *пара*-изомеров, так как имеются два *орто*-положения и только одно *пара*-положение. Однако продукта *пара*-замещения часто получается больше. Это объясняется главным образом пространственными эффектами. Заместитель, находящийся в ароматическом кольце, экранирует *орто*-положения и мешает реагенту их атаковать. Стерические препятствия проявляются тем сильнее, чем больше объём заместителя, связанного с бензольным кольцом. Так, при нитровании толуола образуется 58.5% *о*-нитротолуола, 4.4% *м*-изомера и 37.1% *п*-изомера. Это означает, что стерический эффект здесь проявляется, но он невелик, а при нитровании изопропилбензола и *трет*-бутилбензола соотношение *орто*- и *пара*-изомеров изменяется в сторону последних (см. табл. 4.1).

При ацилировании монозамещенных бензолов предпочтительным направлением замещения является реакция в *пара*-положение по отношению к электронодонорному заместителю, что обусловлено большим стерическим эффектом ацильной группы.

Помимо этого, на соотношение продуктов *орто*- и *пара*-замещения оказывает влияние и величина индуктивного эффекта заместителя. Чем больше величина отрицательного индуктивного эффекта, тем в большей степени дезактивируется *орто*-положение. Так, при нитровании толуола, фенола и фторбензола, то есть бензолов, имеющих заместители, по объему примерно равные, но сильно различающиеся по величине индуктивного эффекта, доля *орто*- и *пара*-изомеров увеличивается в сторону последних в ряду (см. табл. 4.1).

4.4. ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ ЧАСТИЦЫ НА НАПРАВЛЕНИЕ ЗАМЕЩЕНИЯ В БЕНЗОЛЬНОМ КОЛЬЦЕ

4.4.1. Электрофильная активность

Реакции, протекающие с участием высокоактивных электрофилов, как правило, неселективны или малоселективны; если же электрофильные свойства реагента выражены слабо, то в этом случае се-

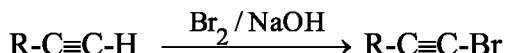
лективность реакции высокая. Так, при взаимодействии толуола с бромом в присутствии AlBr_3 образуется 33% *о*-изомера, 66.7% *п*-изомера и 0.3% *м*-изомера, а при взаимодействии толуола с азотной кислотой – 58% *о*-изомера, 38% *п*-изомера и 4% *м*-изомера, при взаимодействии этого же субстрата с серной кислотой — соответственно 32, 62 и 6%.

4.4.2. Пространственный объём

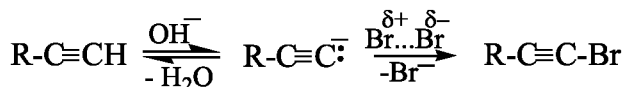
Этот фактор главным образом влияет на соотношение *орто*- и *пара*-продуктов замещения. Так, при сульфировании электрофильная частица имеет больший размер, чем при нитровании. Отсюда и различие в соотношении *орто*- и *пара*-изомеров при взаимодействии толуола с серной и азотной кислотами (см. пример выше).

4.5. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В АЛКИНАХ

Помимо электрофильного замещения в ароматических субстратах возможно замещение, протекающее по S_E -механизму, и в других системах, в частности это наблюдается для терминальных алкинов — при взаимодействии с некоторыми реагентами происходит замещение атома водорода при тройной связи:



Электрофильной частицей является поляризованная молекула брома $\text{Br}^{\delta+} \dots \text{:Br}^{\delta-}$, которая атакует алкилацетиленид-анион $\text{R-C}\equiv\text{C}^-$:

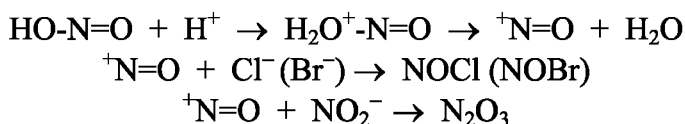


4.6. РЕАКЦИИ НИТРОЗИРОВАНИЯ АМИНОВ

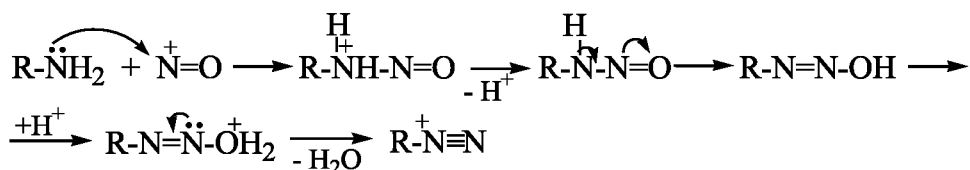
В реакциях нитрозирования первичных и вторичных аминов нитрозирующая частица атакует атом азота, поэтому строго такие реакции нельзя классифицировать как электрофильные или нуклеофильные. (По общей классификации они должны быть определены

как кислотнo-основные.) Но условно такие реакции обычно относят к реакциям электрофильного замещения, поскольку субстратами в этих реакциях являются органические соединения.

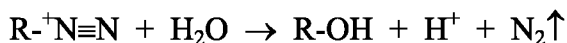
1. Первичные амины на первой стадии нитрозируются нитрозоний-катионом NO^+ , нитрозацидий-катионом H_2ONO^+ , нитрозилгалогенидом NOX или оксидом азота (III) N_2O_3 , которые могут возникать в растворе азотистой кислоты в момент её получения:



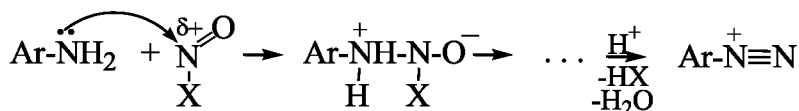
Механизм реакции нитрозирования с участием катиона нитрозония:



Образующийся катион алкандиазония малоустойчив и быстро разлагается с образованием спирта и выделением азота:

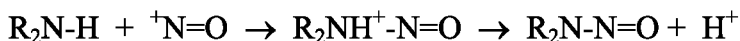


Но из первичных ароматических аминов образуются соли арендиазония (при действии, например NOX):



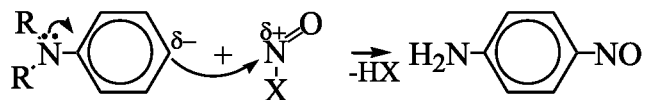
Катион арендиазония стабилизирован за счёт сопряжения с бензольным кольцом.

2. Вторичные амины тоже подвергаются нитрозированию, но реакция заканчивается на стадии образования *N*-нитрозоамин:



3. Однако реакция нитрозирования третичных (ароматических) аминов — это проявление нуклеофильных свойств за счёт ароматиче-

ского кольца, и по отношению к амину данная реакция является типичным электрофильным замещением атома водорода в ароматическом кольце:



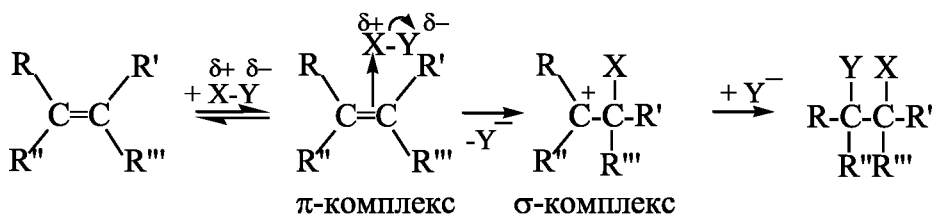
При этом третичные алифатические амины не нитрозируются.

Глава 5. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

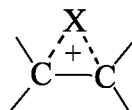
Реакции электрофильного присоединения (A_E) так же, как и реакции электрофильного замещения, характерны для π -электронных систем. Однако, в отличие от замещения, здесь в процессе протекания реакций не происходит нарушение ароматичности системы, и наиболее энергетически выгодным оказывается разрыв π -связи и образование новой σ -связи.

5.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Эти реакции наиболее характерны для соединений, содержащих двойные и тройные неполярные и малополярные углерод-углеродные связи. Первой стадией является атака электрофильной частицей субстрата, содержащего кратную связь. Пара электронов π -связи более диффузна, слабее удерживается ядрами атомов углерода и поэтому является хорошим объектом для атаки электрофилом. Первоначально образуется π -комплекс, затем происходит гетеролитическое расщепление π -связи и образование новой σ -связи C-Y (на примере алкена):



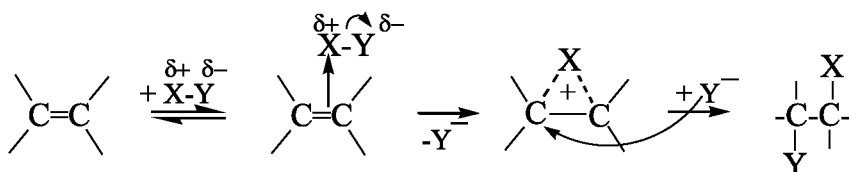
При этом атакующая частица должна быть либо катионом, либо положительной частью диполя. На последней стадии образующийся карбокатион соединяется с частицей, несущей неподелённую пару электронов, обычно это ион (Y^-). Установлено, что в ряде случаев (при присоединении Br_2 , например) образующийся карбокатион имеет мостиковую структуру. В этих



случаях атака нуклеофила на заключительной стадии осуществляется со стороны, противоположной вступлению электрофила.

Разрыв π -связи, т. е. превращение π -комплекса в карбокатион, является наиболее медленной, лимитирующей стадией этого процесса, поэтому скорость реакции в целом будет зависеть от концентрации и субстрата, и электрофила.

Стереохимия электрофильного присоединения бывает различной. В случаях существования промежуточного соединения исключительно в виде мостикового иона подход нуклеофила может осуществляться только с противоположной стороны плоскости молекулы субстрата, что приводит к *анти*-присоединению:



Но для реакций, идущих без образования мостикового иона, предсказать стереохимию не так легко. Если этот ион имеет относительно большое время жизни, то нуклеофил будет атаковать с любой стороны. Если же существует какой-либо фактор, стабилизирующий определённую конфигурацию катиона, то тогда нуклеофильная частица будет присоединяться либо с той же, либо с противоположной стороны, в зависимости от конфигурации.

5.2. ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ СУБСТРАТА НА СКОРОСТЬ РЕАКЦИИ

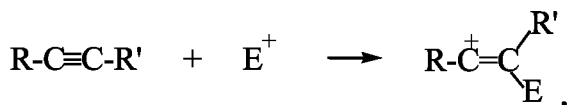
В реакциях электрофильного присоединения электронодонорные заместители повышают реакционную способность π -связи, электроноакцепторные группы снижают её. Примеры сравнения реакционной способности алкенов (относительные скорости реакций с электрофилами в аналогичных условиях):

этилен $\text{CH}_2=\text{CH}_2$	1
этилэтилен $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$	100
<i>цис</i> -метилэтилэтилен $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$	4300
тетраметилэтилен $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	10^6

Это объясняется увеличением электронной плотности π -связи по причине присутствия электронодонорных заместителей.

Однако если атомы углерода двойной связи соединены с акцепторными группами, то происходит уменьшение электронной плотности и снижение реакционной способности. При этом если таких акцепторных групп много (три или четыре), то реакция либо не пойдет вовсе, либо механизм её будет иной (см. реакции S_N). Это относится прежде всего к полигалоген- и полицианзамещённым этиленовым углеводородам.

При сравнении субстратов с двойными и тройными связями наиболее активными в реакциях электрофильного присоединения оказываются вещества с двойными связями, что можно объяснить несколькими причинами: 1) π -электронная плотность тройной связи сильнее притягивается *sp*-гибридизованными атомами углерода из-за меньшего расстояния между ними, и потому атакующему электрофилу труднее оторвать пару электронов от такой связи; 2) катион, образующийся в результате присоединения электрофильной частицы к тройной связи, менее устойчив, так как не может быть стабилизирован ни сверхсопряжением, ни каким-либо другим видом сопряжения:



и мостиковые катионы, полученные из тройных связей, более напряжёнными, чем интермедиаты из этиленовых углеводородов:

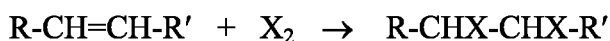


3) превращение образовавшегося катиона в нейтральную молекулу продукта должно произойти при его взаимодействии с анионом из реакционной среды, однако этому препятствует наличие π -электронной плотности в катионе.

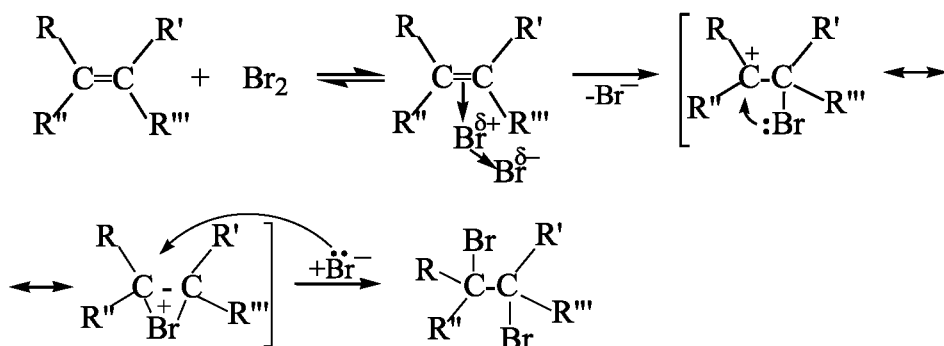
5.3. ПРИМЕРЫ РЕАКЦИЙ

5.3.1. Присоединение галогенов

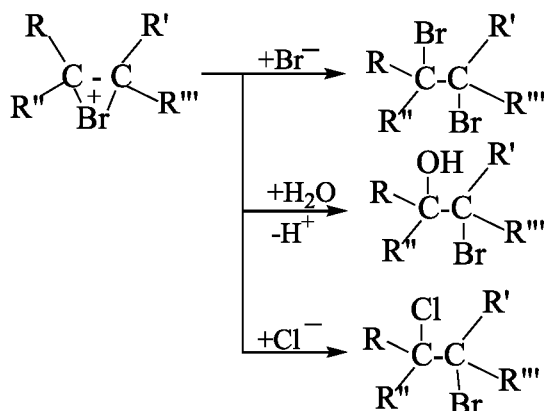
Это один из наиболее типичных случаев электрофильного присоединения. Молекулы галогенов присоединяются к алкенам по схеме:



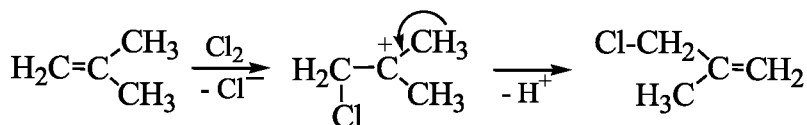
Эта реакция представляет собой ступенчатый процесс, и её механизм не противоречит общей схеме реакций электрофильного присоединения. На примере присоединения брома:



Лимитирующей стадией является образование карбокатиона, а последующая атака бромид-ионами осуществляется очень быстро (электростатическое взаимодействие). Поэтому при проведении реакции в присутствии других нуклеофилов возможно присоединение не только бромид-ионов, но и других анионов из реакционной среды и образование таким образом смеси продуктов:



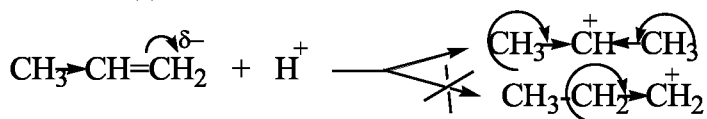
Однако **разветвлённые алкены** при взаимодействии с **хлором** вместо обычных продуктов присоединения образуют непредельные соединения. Например, изобутилен на первой стадии образует карбокатион, который затем выбрасывает протон:



5.3.2. Присоединение галогеноводородов

К двойным связям присоединяются все галогеноводороды. В этой реакции, протекающей по А_Е-механизму в отсутствие пероксидов, лимитирующей стадией является присоединение катиона водорода Н⁺. В результате лёгкость взаимодействия алкенов с галогеноводородами возрастает в ряду: HF < HCl < HBr < HI, т. е. по мере увеличения кислотных свойств реагента.

В случае алкенов несимметричного строения направление реакции электрофильного присоединения в общем случае может быть различным, так как при превращении σ-комплекса в π-комплекс электрофильная частица может присоединиться либо к одному, либо к другому атому углерода двойной связи. Так, например, при присоединении Н⁺ к пропилену (в реакциях с галогеноводородами, водой и аналогичными реагентами) из двух возможных направлений реакции реализуется лишь одно:

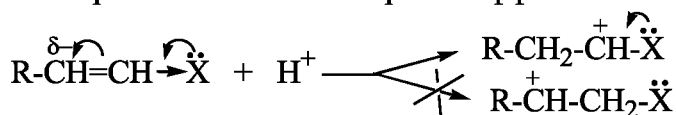


Это объясняется: 1) распределением электронной плотности в молекуле исходного углеводорода и 2) большей устойчивостью образующегося вторичного карбониевого иона за счёт индуктивных эффектов и эффектов σ-р-сопряжения.

Во многих случаях при таком присоединении к непредельным углеводородам применимо эмпирическое *правило Марковникова*: *протон из кислот присоединяется к более гидрированному (менее замещённому) атому углерода кратной связи непредельного углеводорода.*

Аналогично идет присоединение к винилгалогенидам. При этом наблюдается чёткая ориентация присоединения, объясняемая как статическим фактором (распределением электронной плотности в ис-

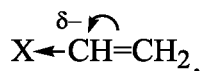
ходной молекуле субстрата), так и динамическим — образующийся катион стабилизирован за счет мезомерного эффекта галогена:



Поэтому присоединение к тройным связям 1 или 2 молей галогеноводорода происходит по схеме:



Если в исходном соединении присутствует электроноакцепторный заместитель (например, -CN, -COOH, -CF₃), поляризующий кратную связь в обратном направлении



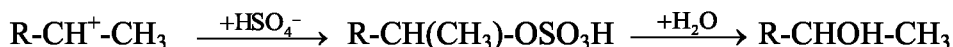
то и направление присоединения будет иным. Правило Марковникова к производным углеводородов неприменимо.

5.3.3. Гидратация двойных связей

Присоединение воды к двойной углерод-углеродной связи алкенов протекает в присутствии кислотных катализаторов. Первой стадией является электрофильная атака протоном молекулы алкена, механизм этой реакции фактически тот же, что и для присоединения галогеноводородов; различия наблюдаются только на стадии взаимодействия карбокатиона с нуклеофилом (здесь это молекула воды):



Наиболее широко применяется серная кислота, но можно использовать и другие кислоты, например азотную или хлорную. При этом первоначально может образоваться эфир серной (азотной, хлорной) кислоты, который затем гидролизуется до спирта:



5.3.4. Другие примеры

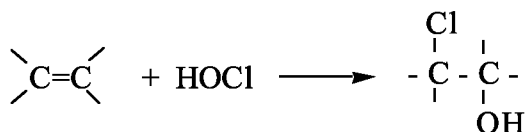
Аналогично рассмотренным примерам протекает кислотнo-катализируемое присоединение спиртов (электрофилом является H^+). При этом реакционная способность спиртов уменьшается в ряду: первичный > вторичный > третичный.

Это связано с тем, что в этом ряду увеличивается основность спиртов (от первичного к третичному) и, следовательно, увеличивается способность связывать катионы H^+ катализатора, а скорость реакции зависит от концентрации ионов H^+ .

Также возможно присоединение хлорноватистой и бромноватистой кислот (реакция гипогалогенирования). В этих реакциях электрофилами являются катионы галогенов Cl^+ и Br^+ , образующиеся в присутствии сильной кислоты по схеме:



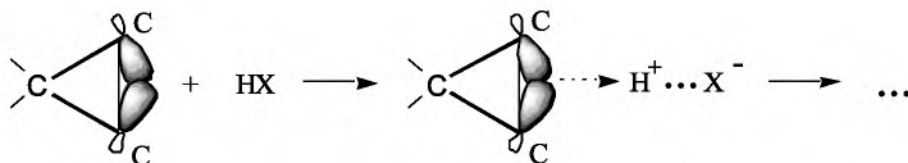
Продуктами присоединения являются галогеногидрины:



При этом HOCl и HOBr могут быть получены непосредственно в реакционной среде из хлора или брома и воды.

5.4. ПРИСОЕДИНЕНИЕ К ЦИКЛОПРОПАНОВЫМ СИСТЕМАМ

Эти реакции идут с разрывом простой углерод-углеродной связи в сильнонапряженном трёхчленном цикле. Разрываемая ковалентная связь не является чистой σ -связью в классическом её понимании и в некотором отношении напоминает π -связь. Поэтому циклопропаны вступают в реакции присоединения, аналогичные реакциям алкенов:



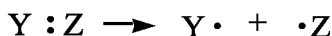
Далее образуется карбокатион, аналогичный либо мостиковому интермедиату, либо катиону открытого типа, то есть с полным разрывом С–С связи. Реакции присоединения к замещенным циклопропанам обычно подчиняются правилу Марковникова.

Конфигурации обоих атомов углерода по месту разрыва цикла и при присоединении электрофила (на первой стадии), и при присоединении нуклеофила (на второй стадии) могут и сохраняться, и изменяться полностью и частично. То есть реакция электрофильного присоединения к циклопропановым кольцам не является стереоселективной.

РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Глава 6. РЕАКЦИИ РАДИКАЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Это реакции с участием свободных радикалов, реакционноспособных частиц, образующихся при гомолитическом разрыве ковалентной связи. В общем виде образование свободных радикалов можно представить:



Реакции с участием радикалов часто протекают в газовой фазе, но могут проходить также и в растворах, особенно в неполярном растворителе и при катализе светом или пероксидами.

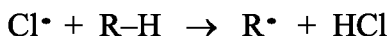
6.1. РЕАКЦИИ ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ

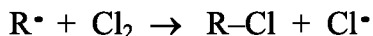
Галогенирование предельных углеводородов и их производных — это наиболее распространённые случаи реакций радикального замещения.

На первой стадии реакций радикального замещения, обозначаемых S_R , протекающих с участием галогенов, образуются свободные радикалы, дающие начало цепному процессу. Это стадия инициирования:



Образование радикалов возможно чаще всего фотохимически или термически. Вслед за инициированием следует цикл цепной реакции:





и т. д.

Эту стадию ещё называют стадией продолжения или роста цепи, так как образовавшийся радикал может реагировать с другой молекулой, давая новый радикал и т. д. до тех пор, пока два радикала не встретятся друг с другом и не произойдёт обрыв цепи. Длина цепи может составлять несколько тысяч и более элементарных стадий. Стадии продолжения цепи являются ответственными за скорость и избирательность реакции замещения. Описанный процесс в целом называют цепной реакцией.

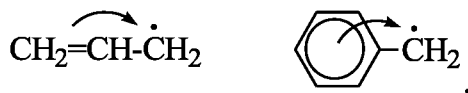
Ввиду того, что атомы водорода в молекуле субстрата в общем случае не идентичны, то и скорость атаки атома галогена на тот или иной атом водорода будет различной. Вследствие этого атом водорода преимущественно отрывается от какого-то одного или нескольких положений. Этим определяются конечные продукты реакции.

1. Чувствительность атома водорода в соединении R-H к радикальной атаке тем выше, чем более стабильный радикал R \cdot возникает в результате этой атаки. Известно, что атомы водорода при третичном углероде замещаются легче, чем при вторичном, а атомы водорода при вторичном углероде легче, чем при первичном. Эта закономерность отражает различия в относительной устойчивости соответствующих радикалов R \cdot за счет индуктивного эффекта и эффекта сверхсопряжения (*p*- σ -сопряжения) разной величины. Например, для *трет*-бутильного радикала возможно взаимодействие *p*-орбитали радикального атома углерода с девятью σ -связями (C-H) и смещение электронов трёх C-C-связей в сторону радикального атома углерода, что характеризует его высокую устойчивость:

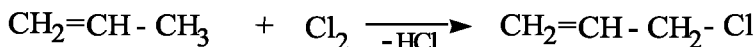


Присутствие электроноакцепторных атомов или групп оказывает ингибирующее действие на процесс радикального галогенирования. Например, для 1-хлорбутана Cl-CH₂CH₂CH₂CH₃ вероятность замещения водорода у третьего углеродного атома в 3 раза выше, чем у вто-

рого и в 17 раз выше, чем у первого. Наоборот, присутствие при реакционном центре атомов или групп, способных стабилизировать образующийся радикал, делает это направление замещения преобладающим. Например, высокой устойчивостью обладают радикалы аллильного и бензильного типов за счёт p - π -сопряжения



которые могут образоваться из пропена и толуола. Действительно, при повышенных температурах (до 450–500°C) пропилен хлорируется с образованием аллилхлорида, а не присоединяет хлор по двойной связи, так как в этих условиях присоединение по кратной связи образимо, а конкурирующее с ним замещение протекает необратимо:



2. Однако если имеется предпочтительное место атаки в молекуле, то выход соответствующего продукта может быть снижен по чисто статистическим причинам. Так, например, в случае изобутана $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ вероятность замещения у первичного атома углерода не намного ниже, чем у третичного, поскольку на один третичный атом приходится девять первичных.

3. Доступность замещаемого атома водорода в молекуле субстрата обычно не играет существенного значения, и только в пространственно сильнозатрудненных субстратах она может либо значительно замедлить скорость реакции замещения, либо определить иное направление её протекания.

Протекание реакций в значительной степени зависит от природы галогена. Фторирование происходит очень легко. Однако ввиду высокой активности F_2 контролировать эту реакцию трудно, так как под действием фтора углеродные цепочки часто разрываются, образуя осколочные фрагменты.

Для проведения реакции хлорирования необходимо использование инициаторов свободных радикалов.

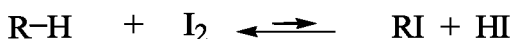
Бромирование осуществляется медленнее, чем хлорирование. Проведение реакции требует нагревания, так как, в отличие от хлорирования, бромирование эндотермично. Однако с метаном бром прак-

тически не реагирует. Кроме того, бромирование в общем случае характеризуется более высокой избирательностью по сравнению с хлорированием, и различия в активности атомов водорода при первичном, вторичном и третичном углеродных атомах при бромировании проявляются сильнее, чем при хлорировании. Так, при наличии в молекуле субстрата третичных атомов углерода бромирование идет исключительно по этим атомам.

Прямое йодирование обычно не протекает, так как, хотя радикал $I\cdot$ легко образуется при гомолитической диссоциации молекулярного йода, он очень стабилен и, значит, малореакционноспособен, а энергия связи в молекуле продукта $H-I$ слишком низка:



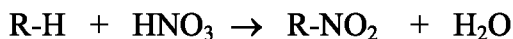
Поэтому равновесие смещено влево:



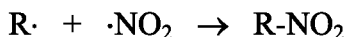
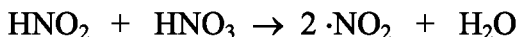
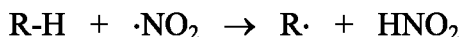
6.2. ДРУГИЕ СЛУЧАИ РАДИКАЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

6.2.1. Нитрование алканов

Нитрование алканов в газовой фазе при температуре около $450^{\circ}C$ или в жидкой фазе при $100-150^{\circ}C$ (по М. И. Коновалову) осуществляется азотной кислотой, содержащей диоксид азота NO_2 по схеме:

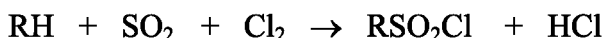


Механизм реакции с участием стабильного радикала $\cdot NO_2$:

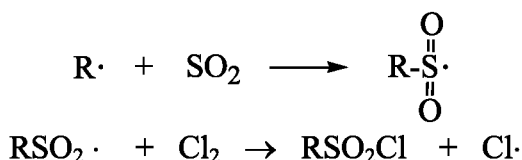


6.2.2. Сульфохлорирование

Сульфохлорирование алканов протекает по схеме:



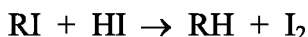
Эта реакция по механизму похожа на хлорирование, за исключением того, что здесь имеются две главные стадии роста цепи:



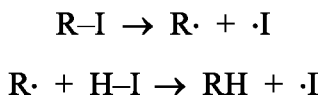
Из-за большого пространственного объёма частицы SO_2 сульфохлорирование осуществляется преимущественно по первичным (наиболее доступным) атомам углеродной цепи.

6.2.3. Восстановление йодалканов йодоводородом

Реакция происходит при нагревании йодоалканов с йодоводородной кислотой:



Вследствие высокой поляризуемости связь $\text{C}-\text{I}$ может претерпевать гомолитический разрыв и реакция с йодоводородом протекает по радикальному механизму:

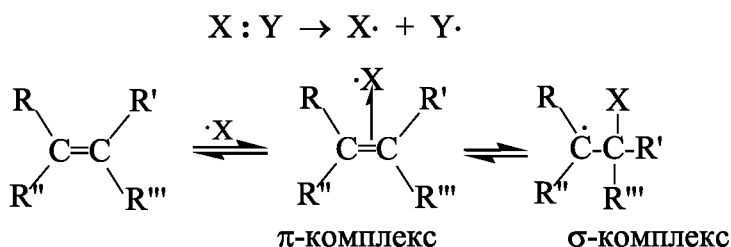


Глава 7. РЕАКЦИИ РАДИКАЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

Как известно, реакции с участием радикалов часто протекают в газовой фазе, но могут происходить также и в растворах, особенно в неполярном растворителе и при катализе светом или пероксидами. Реакции радикального присоединения возможны для непредельных углеводородов в неполярных растворителях в присутствии пероксидов или при инициировании светом.

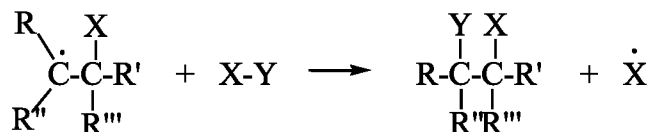
7.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Взаимодействие образовавшихся радикальных частиц с кратными связями протекает менее избирательно, чем электрофилов в реакциях электрофильного присоединения. Это взаимодействие также включает образование π - и σ -комплексов:



Образование σ -комплекса является лимитирующей стадией большинства A_R -реакций (так же как и A_E -реакций).

Затем σ -комплекс, представляющий свободный радикал, взаимодействует с молекулой реагента $X-Y$, отрывая от неё частицу Y .



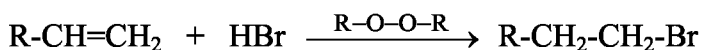
Образование σ -комплекса является лимитирующей стадией большинства A_R -реакций.

Для многих радикалов стадия образования σ -комплекса обратима. В таких случаях радикалы могут вызывать изомеризацию *цис*-алкена в *транс*-алкен.

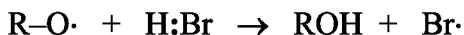
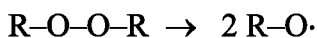
7.2. ПРИМЕРЫ РЕАКЦИЙ

7.2.1. Присоединение бромоводорода

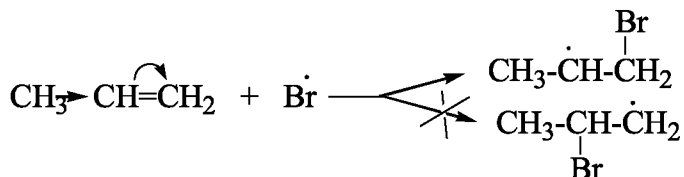
Наиболее распространённой из реакций радикального присоединения является взаимодействие алкенов с бромоводородом:



Она осуществляется **только в присутствии пероксидов**. На стадии инициирования данного радикального процесса образуется атом брома, который атакует молекулу алкена с образованием π -комплекса.



В результате при присоединении к несимметричным алкенам атом брома образует связь с менее замещённым атомом углерода, и правило Марковникова здесь неприменимо. Формально это закреплено как *перекисный эффект Караша: присоединение бромоводорода по кратным связям непредельных углеводородов в присутствии инициаторов радикальных реакций идёт по гомолитическому механизму против правила Марковникова*. Например:



Это направление присоединения объясняется влиянием нескольких факторов: образованием более стабильного радикала, доступностью менее замещённого атома углерода, большей величиной элек-

тронной плотности на этом атоме. При этом основное влияние оказывает стерический фактор.

Устойчивость радикальных интермедиатов обычно изменяется в том же порядке, что и катионных: третичный > вторичный > первичный, но этот фактор оказывает меньшее влияние на направление реакции, чем стерический.

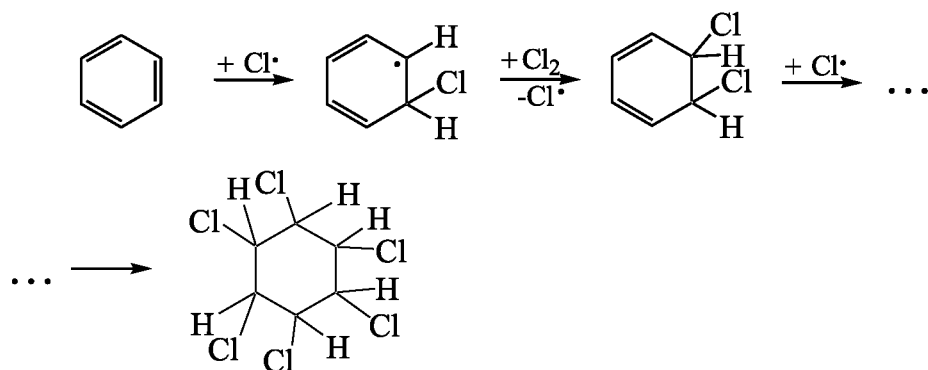
Однако надо заметить, что HBr присоединяется по радикальному механизму только в присутствии пероксидов. И это наблюдается только для бромоводорода. Эта реакция с галогеноводородами (кроме HBr) энергетически не выгодна.

Присоединение хлороводорода по радикальному механизму протекает в редких случаях. При обычных температурах эта цепная реакция не выдерживает конкуренции с A_E-реакцией.

Радикальное присоединение HF и HI никогда не наблюдается. В случае фтороводорода для образования радикала ·F требуется слишком большое количество энергии на стадии взаимодействия радикального интермедиата с HF, а в случае присоединения HI, хотя радикал ·I образуется легко, однако он недостаточно реакционноспособен.

7.2.2. Присоединение хлора к бензолу

Присоединение хлора к бензолу — одна из немногих реакций присоединения к неактивированному бензольному кольцу — также протекает по радикальному механизму. Хлор присоединяется к бензолу только при интенсивном облучении светом. Присоединяются сразу три моля хлора:

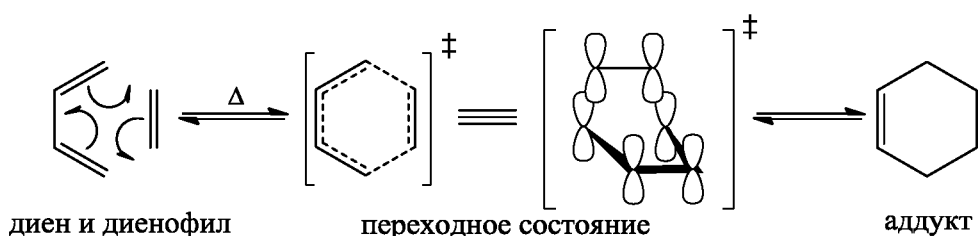


При этом образуется несколько геометрических изомеров, соответствующих приведённой структуре, один из них — гексахлоран, обладающий сильными инсектицидными свойствами.

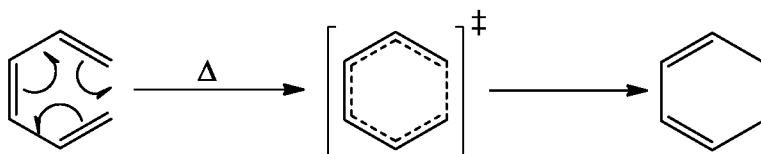
ПЕРИЦИКЛИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Перициклические реакции — это реакции, протекающие через циклические переходные состояния. В связи с большим количеством этих процессов их делят на три основные группы.

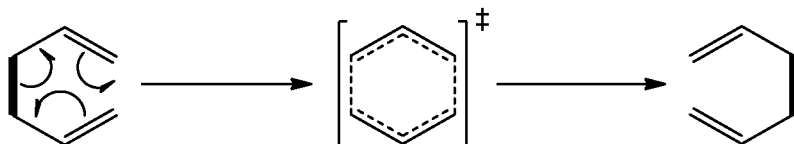
1. *Циклоприсоединение* (и обратная реакция *циклораспад*), например реакция Дильса—Альдера, состоящая во взаимодействии *диена* в цисоидной конформации и алкена (называемого обычно *диенофилом*) с образованием циклического аддукта:



2. *Электроциклизация*, в ходе которой происходит перегруппировка π -связей и между концами сопряженной π -системы возникает σ -связь:



3. *Сигматропные перегруппировки*, протекающие с перемещением σ -связи в молекуле, например, как в перегруппировке Коупа:



Наиболее часто перициклические реакции наблюдаются среди *ненасыщенных соединений*: алкенов, алкинов, алкадиенов.

Перициклические реакции являются важной составляющей современных методов органического синтеза по нескольким причинам.

В первую очередь это *высокая стереоселективность*. Поскольку в циклическом переходном состоянии невозможно вращение вокруг простой связи, то конфигурация продукта реакции соответствует конфигурации исходных веществ. Также обычно в перициклических процессах удается достигать *высокой региоселективности*, что в итоге приводит к высоким выходам целевых продуктов.

Наконец, многие перициклические реакции в условиях *термической* или *фотохимической активации* способны давать различные продукты, иногда отличающиеся между собой лишь пространственной конфигурацией атомов, что позволяет, варьируя условия, получать разные *оптические изомеры*.

Дальнейшее подробное изучение путей, условий протекания и вида образующихся продуктов перициклических реакций потребует рассмотрения базовых понятий теории молекулярных орбиталей. После чего с позиции данной теории будут рассмотрены реакции циклоприсоединения, электроциклизации и сигматропные перегруппировки.

Глава 8. ОСНОВЫ ТЕОРИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОРБИТАЛЕЙ

8.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ТЕОРИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОРБИТАЛЕЙ. ТЕОРИЯ ГРАНИЧНЫХ ОРБИТАЛЕЙ

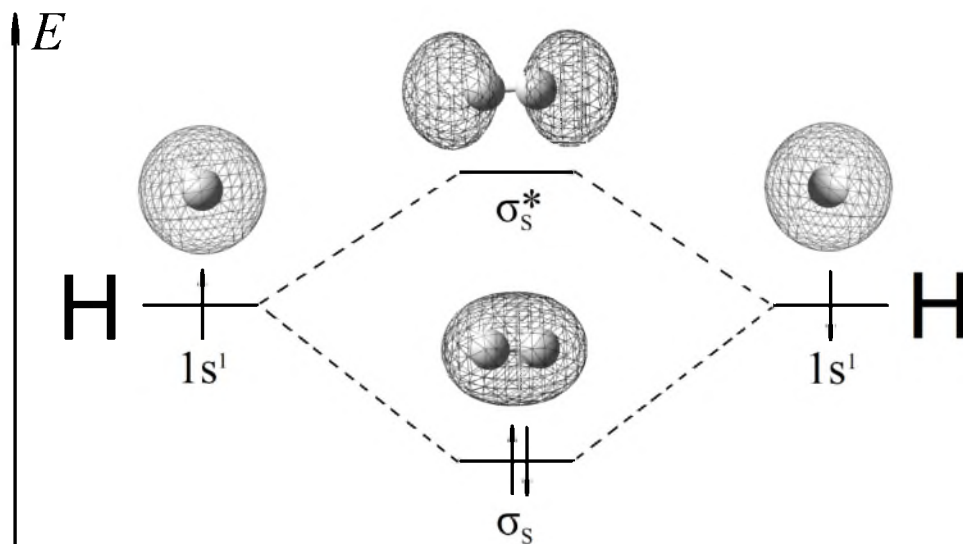
Наиболее часто в курсе органической химии строение молекул и их реакционная способность объясняются с позиции *теории валентных связей* (ТВС). Согласно ТВС, каждая пара атомов в молекуле удерживается друг с другом за счет перекрывания орбиталей каждого из атомов. При этом вводится понятие гибридизации, то есть смешения и выравнивания по форме и энергии орбиталей одного атома.

В некотором смысле *теория молекулярных орбиталей* (ТМО) является развитием этой идеи. С позиции ТМО при образовании молекулы все атомные орбитали всех атомов взаимодействуют между собой, при этом близкие по энергии орбитали смешиваются, образуя в итоге новый — и по форме, и по энергии — набор орбиталей, общих для всей молекулы. Такие орбитали называются *молекулярными*. Молекулярные орбитали (МО) подчиняются тем же правилам, что и атомные, заполнение их происходит в соответствии с принципом наименьшей энергии, принципом Паули, правилами Клечковского и т.д.

В основе ТМО лежит представление о молекуле как о единой системе, в которой все электроны обобществлены и движутся вокруг неподвижных атомных ядер. Рассмотрим для примера образование молекулы из двух атомов водорода.

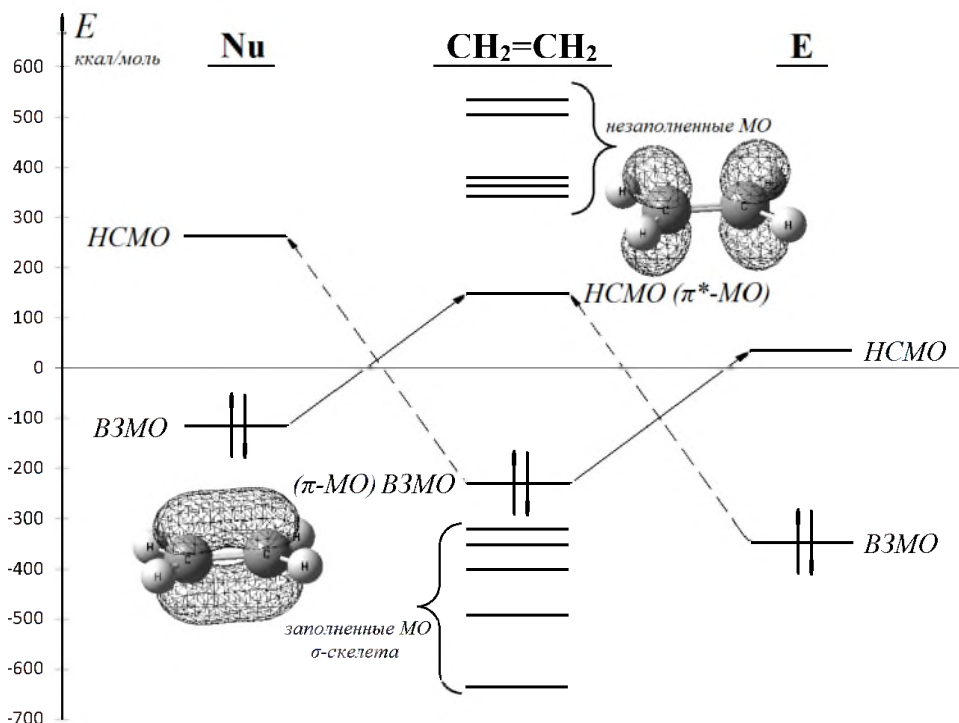
При сближении атомов водорода между их ядрами нарастает электростатическое отталкивание, одновременно нарастает и сила притяжения каждого ядра к электрону другого атома. На определенном расстоянии силы притяжения и отталкивания уравниваются и возникает устойчивая система — молекула. При этом сферические $1s$ -орбитали атомов водорода смешиваются с образованием равного числа молекулярных орбиталей: связывающей σ -орбитали и разрыхляющей σ^* . Можно сказать, что электроны находят более выгодный (низкий по энергии) путь движения между обоими ядрами, который и является новой молекулярной σ -орбиталью. С другой стороны, обра-

зуются еще одна возможная траектория движения электронов — разрыхляющая σ^* -орбиталь, локализованная в основном вне пространства между ядрами. Заняв её, электрон будет дестабилизировать связь между атомами.



Для рассмотрения химической реакции с позиции ТМО существует разработанная К. Фукуи *теория граничных орбиталей* (ТГО). Среди всех МО конкретной молекулы наиболее значимыми являются так называемые *граничные орбитали*: заполненная орбиталь с максимальной энергией (*высшая занятая молекулярная орбиталь*, ВЗМО, англ. НОМО) и пустая орбиталь с минимальной энергией (*низшая свободная молекулярная орбиталь*, НСМО, англ. LUMO). Экспериментально энергию ВЗМО молекулы можно определить как первый потенциал ионизации (энергия переноса электрона с орбитали с максимальной энергией (то есть ВЗМО) в бесконечность). Энергия НСМО тогда определяется как сродство к электрону, то есть энергия, необходимая для переноса электрона из бесконечности на орбиталь с минимальной энергией (то есть на НСМО).

Теория Фукуи описывает химическую реакцию как взаимодействие электронов ВЗМО одной молекулы с НСМО другой. Так, в молекуле этилена существуют 12 МО, из них 6 заполнены. При этом, поскольку π -связь менее крепкая, чем связи σ -скелета, она находится выше по энергии, следовательно, именно π -МО является ВЗМО.



Рассмотрим взаимодействие этилена с некоторой другой более нуклеофильной молекулой (на рисунке она обозначена как Nu). В начальный момент реакции может происходить один из двух процессов: а) переход электронов с ВЗМО этилена на НСМО нуклеофила и б) переход электронов с ВЗМО нуклеофила на НСМО этилена. Из рисунка видно, что проще осуществить второй переход, поскольку разница энергий НСМО этилена и ВЗМО нуклеофила заметно меньше, чем между ВЗМО этилена и НСМО нуклеофила. Аналогично рассмотрим поведение этилена с электрофилом (обозначен Е), имеющим более низколежащие НСМО и ВЗМО. Более энергетически выгодным при этом будет переход электронов с ВЗМО этилена на НСМО электрофила. Таким образом, этилен (как и любая другая молекула) в зависимости от вещества, с которым он реагирует, может выступать либо донором, либо акцептором электронов.

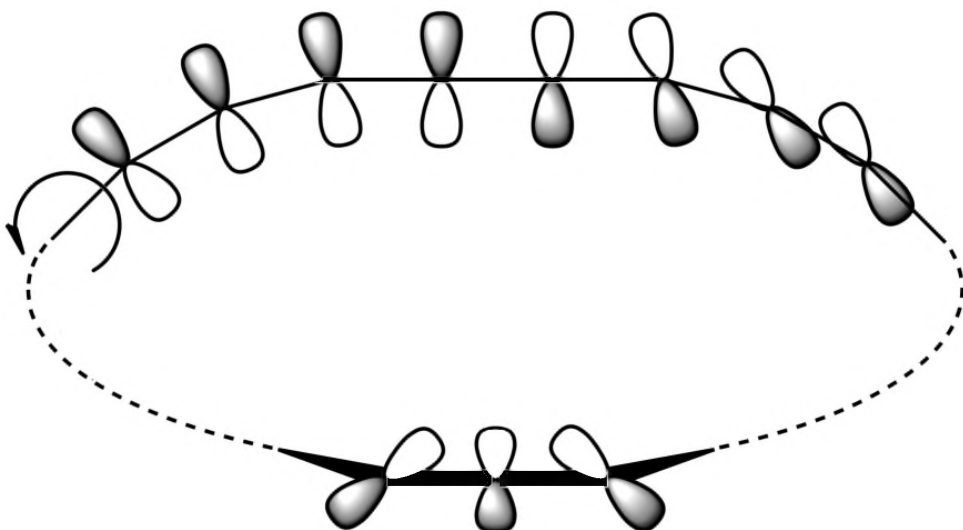
Такая точка зрения переопределяет понятия нуклеофила и электрофила. С позиции ТГО *нуклеофилом* является молекула, предоставляющая для образования новой связи электроны со своей ВЗМО,

а *электрофил* — это молекула, принимающая в ходе реакции электроны на свою НСМО.

8.2. РАСШИРЕННОЕ ПОНЯТИЕ ОБ АРОМАТИЧНОСТИ. ПРАВИЛО ОТБОРА В ПЕРИЦИКЛИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ

Ароматичность — это особое свойство циклических сопряжённых соединений, в которых замкнутая система π -связей проявляет аномально высокую стабильность. Ключевым является количество электронов в π -системе. Все известные ароматические соединения содержат $N=4n+2$ электронов, где n — целое неотрицательное число. Данный критерий называется правилом Хюккеля, а число N — *числом Хюккеля*. Одновременно системы с замкнутой системой из $4n$ электронов, наоборот, дестабилизируются и называются *антиароматичными*.

Теоретически возможно проявление ароматичности и для числа электронов $N=4n$. Для этого структура молекулы должна быть подобна ленте Мёбиуса — ленте, имеющей только одну поверхность. Число N в данном случае называют *числом Мёбиуса*. Пусть в гипотетической циклической молекуле с сопряженными π -связями плоскость этих связей будет постепенно вращаться до тех пор, пока не провернется на 180° по сравнению с исходной.

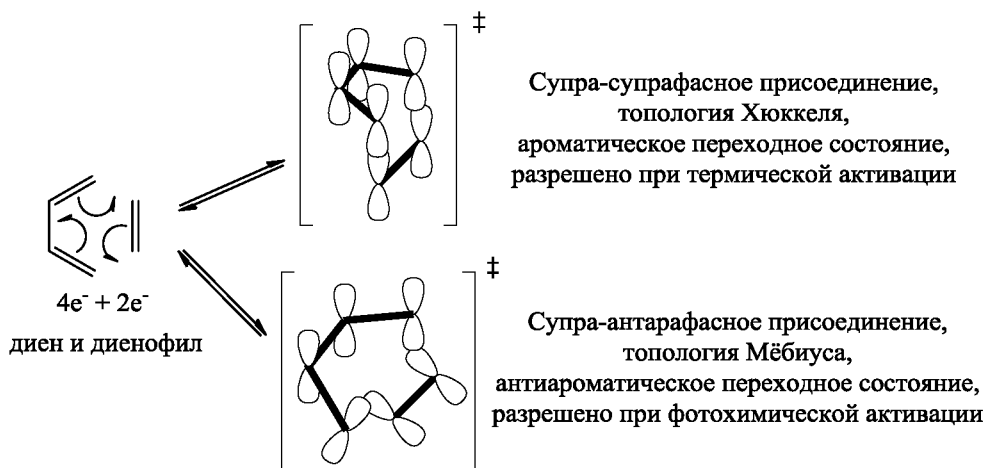


Если в этот момент система π -связей замкнется, то образуется своеобразная лента Мёбиуса из π -орбиталей. Важным при этом является то, что в какой-то момент *плоскость π -связей пересекает плоскость самой молекулы*. Такое расположение связей в замкнутой системе называется *мёбиусовской топологией* в противовес привычным для нас системам с *хюккелевской топологией*. В системах с топологией Мёбиуса ароматическими будут являться системы с числом электронов $N=4n$, а системы с $4n+2$ (числом Хюккеля) будут антиароматичными.

Расширенное понятие об ароматичности требуется для описания направления перициклических реакций. Теоретически перициклических процессов может быть крайне много, но далеко не все из них протекают, поскольку некоторые «запрещены по симметрии». Запрет связан с *правилом сохранения орбитальной симметрии*, сформулированным Р. Хофманом и Р. Вудвордом, которое гласит: «Согласованные реакции протекают легко тогда, когда в ходе процесса сохраняется орбитальная симметрия». «Запрет по симметрии» означает лишь невыгодность протекания данной реакции, а не принципиальную невозможность. В редких случаях запрещенные по симметрии процессы все же осуществляются.

Несмотря на простоту правила, применение его затруднено, поскольку необходимо знать форму молекулярных орбиталей исходных реагентов и продукта реакции для сравнения их симметрии. Более доступным является следствие из правила Хофмана—Вудворда: разрешенные по симметрии перициклические реакции протекают через *ароматические переходные состояния* в случае термической активации и через *антиароматические* — в случае фотохимической.

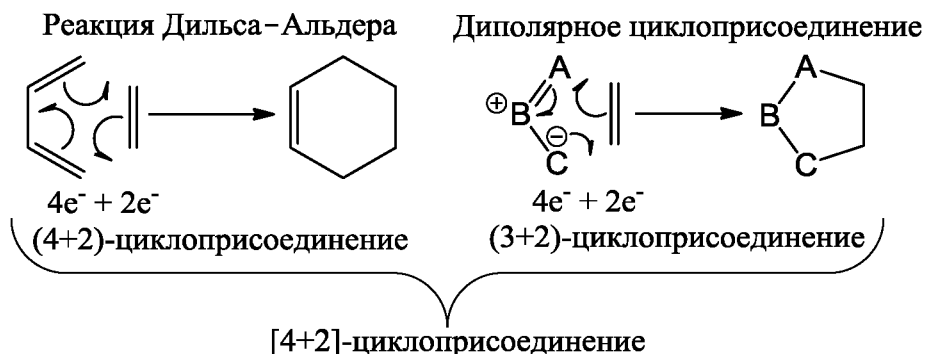
Возьмем для примера реакцию Дильса—Альдера, приведенную в начале главы. Теоретически можно представить себе два варианта присоединения. В первом случае перекрывание орбиталей диена с орбиталями диенофила будет протекать по одну сторону как плоскости диена, так и плоскости диенофила (так называемое *супра-супрафасное* присоединение). Такое переходное состояние будет иметь *топологию Хюккеля* и является *ароматичным*, поскольку в нем взаимодействуют 6 π -электронов. Следовательно, реакция, протекающая через такое переходное состояние, разрешена по симметрии при *термической активации*.



Во втором случае теоретически возможно такое расположение диена и диенофила, что перекрывание орбиталей будет происходить по обеим сторонам плоскости диена (*супра-антарафасное присоединение*). Такое переходное состояние как будто «перекручено» подобно ленте Мёбиуса, а потому является *антиароматичным* при том, что так же образовано 6 π -электронами. Реакция, протекающая по этому пути, разрешена по симметрии только при *фотохимической активации*. Однако на практике реакции циклоприсоединения крайне редко протекают по этому пути из-за геометрических затруднений при образовании переходного состояния с топологией Мёбиуса. Подобные состояния часто наблюдаются в реакциях электроциклизации, что будет подробно рассмотрено в соответствующей главе.

Глава 9. РЕАКЦИИ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

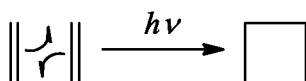
Согласно определению ИЮПАК, *циклоприсоединение* — это реакция образования циклического соединения из двух и более ненасыщенных фрагментов. Для классификации реакций циклоприсоединения используют обозначения $(i+j+k+\dots)$ и $[i+j+k+\dots]$, при этом в круглых скобках указывается *число атомов* в каждом из соединяющихся фрагментов, а в квадратных — *число взаимодействующих электронов* в них же. Рассмотрим два типичных примера $[4+2]$ -циклоприсоединения: реакцию Дильса—Альдера и дипольное циклоприсоединение.



В реакции Дильса—Альдера взаимодействуют два фрагмента: четырёхатомный и двухатомный, поэтому данная реакция является (4+2)-циклоприсоединением. Во втором случае реагируют трёх- и двухатомная системы, то есть это (3+2)-циклоприсоединение. Но в обоих примерах в первом фрагменте 4 взаимодействующих электрона, а во втором — 2, поэтому и та и другая реакция является $[4+2]$ -циклоприсоединением.

Как уже сказано в главе 8, часто реакции циклоприсоединения протекают как супра-супрафасные процессы (то есть переходные состояния имеют топологию Хюккеля). Отсюда следует, что обе приведенные реакции являются *термически активируемыми*, поскольку имеют 6-электронное ароматическое переходное состояние. Но существуют примеры реакций циклоприсоединения, протекающие через антиароматическое (например, 4-электронное) переходное состояние.

Такой является *фотохимически индуцируемая* [2+2]-димеризация алкенов:

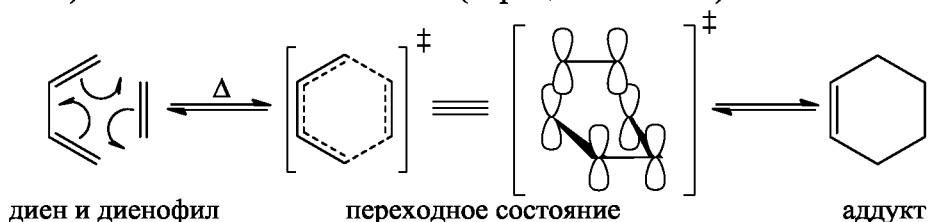


Далее подробно будут разобраны лишь два самых практически важных вида циклоприсоединения: реакция Дильса—Альдера и дипольное циклоприсоединение.

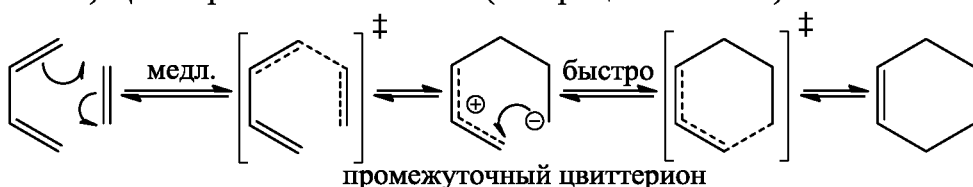
9.1. РЕАКЦИЯ ДИЛЬСА—АЛЬДЕРА

Реакция Дильса—Альдера (или *диеновый синтез*) заключается во взаимодействии *диена* и алкена (или алкина), который обычно называют *диенофилом*. Теоретически реакция протекает по одному из трех путей:

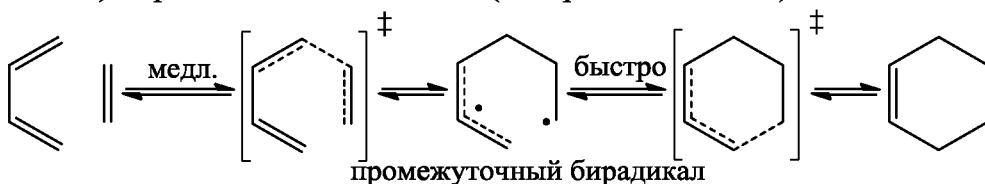
А) Согласованный механизм (перициклический)



Б) Цвиттерионный механизм (неперициклический)



В) Бирадикальный механизм (неперициклический)



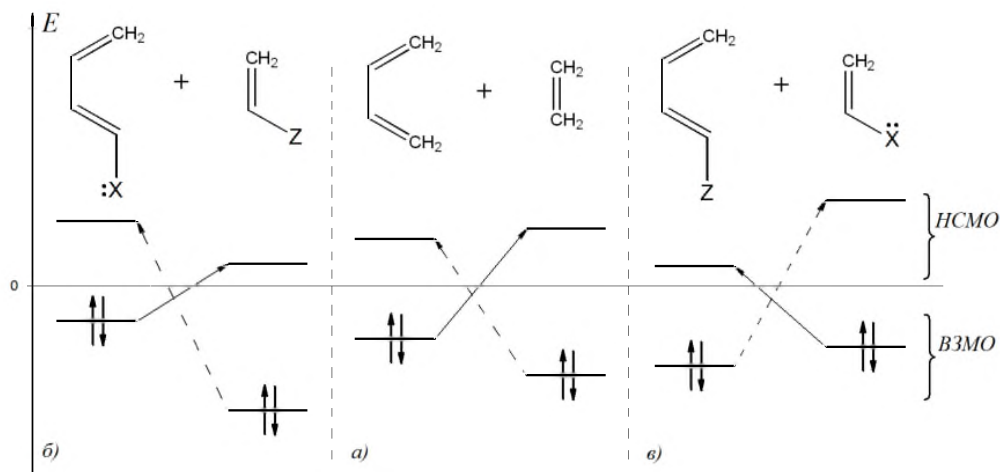
Именно по первому — согласованному — пути и протекают (за редким исключением) реакции между диенами и диенофилами, при этом реакция начинается с одновременного перекрывания π -орбиталей диена с π -орбиталями диенофила, после чего новые σ -связи образуются синхронно.

9.1.1. Скорость и направление реакции Дильса—Альдера

В отличие от большинства ионных (нуклеофильных и электрофильных) процессов скорость реакции Дильса—Альдера мало зависит от растворителя, поскольку реакция протекает через малополярное переходное состояние, и ключевую роль здесь играет строение реагентов и применяемый катализатор.

О. Дильс и К. Альдер заметили, что реакция диенового синтеза между самым бутадиеном и этиленом протекает крайне тяжело, но значительно ускоряется, если в диене присутствуют донорные заместители (например, алкильные и алкоксигруппы, обозначены X), а в диенофиле — акцепторные (карбонильные, циано- и нитрогруппы, обозначены Z). Впоследствии выяснилось, что возможен и обратный вариант, при котором взаимодействуют электронодефицитный диен и обогащенный электронной плотностью алкен. Первый случай назван реакцией Дильса—Альдера с *нормальными*, а второй — с *обращёнными электронными требованиями*.

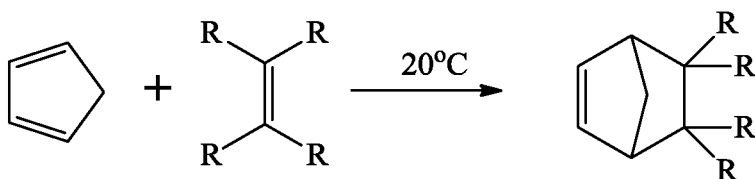
Рассмотрим три варианта влияния строения реагентов на ход реакции с позиции теории граничных орбиталей.



При взаимодействии бутадиена с этиленом (вариант а) у первого π -электронная плотность более подвижна, то есть его ВЗМО расположена выше по энергии, чем ВЗМО этилена. Поэтому более выгодным является взаимодействие («смешение») ВЗМО бутадиена с НСМО этилена. Введение донорного заместителя (X) в диен (вариант б) повысит его нуклеофильность и, следовательно, *поднимет ВЗМО диена* выше по энергии. Одновременно введение акцептора электронной плотности (Z) в диенофил (этилен) приведет к *уменьшению энергии НСМО*. Таким образом, по сравнению с вариантом а) во втором случае *энергетический зазор* между взаимодействующими орбиталями (ВЗМО диена и НСМО диенофила) значительно уменьшился, то есть «смешение» этих орбиталей *пройдет легче*. Практическим результатом будет *увеличение* скорости реакции. Оба варианта являются реакцией Дильса—Альдера с нормальными электронными требованиями, в которой электронная плотность переходит *от диена к диенофилу*.

Однако возможна и такая ситуация (вариант в), когда введение донорного заместителя в диенофил и акцепторного в диен сделают более выгодным другой путь протекания реакции. В этом случае наименьший энергетический зазор будет наблюдаться между ВЗМО диенофила и НСМО диена, а сам процесс будет протекать как реакция Дильса—Альдера с обращенными электронными требованиями, то есть с переходом электронной плотности *от диенофила к диену*.

Наглядно влияние заместителей на скорость реакции Дильса—Альдера можно продемонстрировать реакциями циклопентадиена с цианэтиленами:

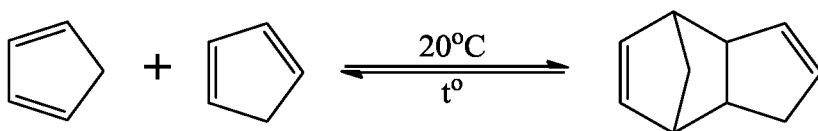


Диенофил	Относительная скорость реакции
Цианоэтилен	1
Транс-1,2-дицианоэтилен	81
1,1,2-Трицианоэтилен	483 000
1,1,2,2-Тетрацианоэтилен	48 000 000

Поскольку диенофил содержит акцепторные цианогруппы, процесс протекает как реакция Дильса—Альдера с нормальными электронными требованиями. Введение всё новых электроноакцепторных групп приводит к резкому увеличению скорости реакции.

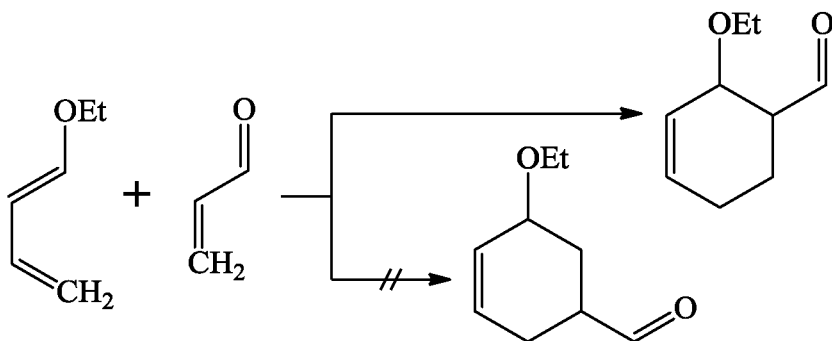
Увеличение скорости реакции Дильса—Альдера также достигается использованием кислот Льюиса. Взаимодействие катализатора с электрофилом (диенофилом в «нормальной» реакции Дильса—Альдера и диеном в «обращенной») снижает энергию НСМО, что приводит к уменьшению энергетического зазора и увеличивает скорость реакции.

Реакция Дильса—Альдера часто является обратимой. Само собой разумеется, что увеличения скорости реакции можно достигнуть увеличением температуры процесса, но одновременно с ростом температуры равновесие смещается в сторону образования исходных реагентов (*ретро-реакция Дильса—Альдера* или *циклораспад*). Классическим примером может служить димеризация цикlopentadiена. Вместе с тем перегонка димера обычно приводит к циклораспаду и образованию исходного цикlopentadiена.



9.1.2. Региоселективность реакции Дильса—Альдера

Если исходные реагенты несимметричны, теоретически возможно образование в реакции Дильса—Альдера двух структурных изомеров. Рассмотрим реакцию 1-этоксипутадиена с акролеином:

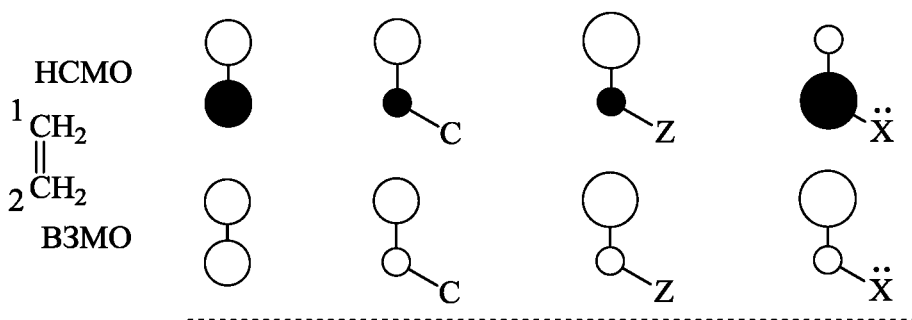


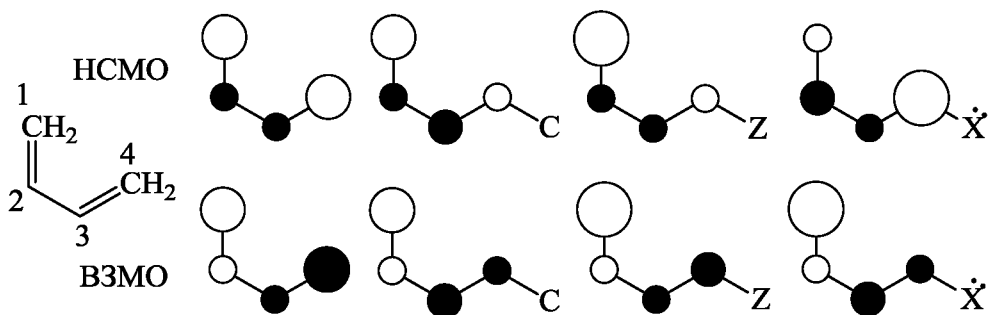
Экспериментально установлено, что образуется преимущественно *о*-изомер. Подобная закономерность — ориентация реагентов *голова к голове* при циклоприсоединении — достаточно распространена.

Направление реакции Дильса—Альдера определяется *вкладами атомных орбиталей* в граничные МО в диене и в диенофиле. Вклад атомной орбитали (в соответствии с теорией МО ЛКАО) показывает, насколько электроны данного конкретного атома заняты в образовании данной МО. Одновременно можно говорить о том, что молекулярная орбиталь преимущественно *локализована* на тех атомах, которые имеют наибольшие вклады в эту орбиталь. Вклад может быть *положительным* (условно обозначены как незакрашенные окружности) и *отрицательным* (обозначены закрашенными окружностями). Знак вклада определяет симметрию орбитали. Электронная плотность на атомах с равным по модулю, но разным по знаку вкладом будет одинакова, поскольку она пропорциональна квадрату данного вклада.

При определении направления реакции решающими будут вклады взаимодействующих атомов (то есть 1,4 в диене и 1,2 в диенофиле) в ВЗМО и НСМО. Разумеется, что в симметричной системе, такой как бутadiен, вклады 1-го и 4-го атомов будут совпадать, но введение в него заместителей будет приводить к смещению электронной плотности и, как следствие, к тому, что та или иная МО будет по-разному локализована на том или ином атоме.

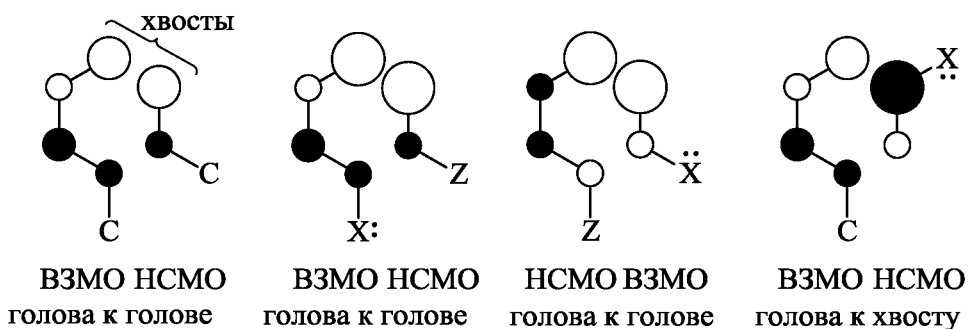
Все заместители можно условно поделить на три типа: электроноакцепторные (Z), электронодонорные (X) и сопряженная углеводородная система (например, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ или $-\text{Ph}$, обозначена C). Введение в этилен заместителя *C-типа* приводит к удлинению системы сопряжения и локализации как ВЗМО, так и НСМО преимущественно на конце молекулы.





Аналогичная ситуация наблюдается с электроноакцепторными заместителями. В большинстве случаев заместители типа *Z* содержат кратные связи ($-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CH}=\text{O}$, $-\text{N}(\text{O})=\text{O}$), то есть удлиняют систему сопряжения. Поэтому, как и при введении заместителя *C*-типа, введение электроноакцептора вызывает преимущественную локализацию обеих граничных орбиталей на конце π -системы. Совершенно также происходит с ВЗМО при введении донорных заместителей *X*-типа. Однако же НСМО ведет себя иначе и при введении электронодонаора локализуется на атоме, ближайшем к *X*-заместителю в случае как диена, так и диенофила.

Каким же образом вклады атомных орбиталей в граничные МО определяют направление реакции? Дело в том, что реагенты ориентируются между собой так, чтобы достигнуть максимального перекрытия граничных орбиталей. Это реализуется в случае, если реагировать будут атомы с *максимальными* вкладами в МО.

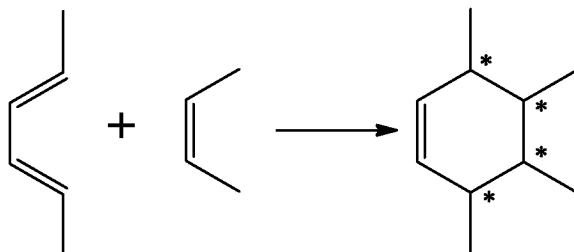


Максимальными вкладами обычно обладают концевые атомы (так называемые *хвосты*) как диена, так и диенофила, то ориентация реагентов будет, как и указано в начале раздела, «голова к голове». И лишь сравнительно редко возможны ситуации (когда заместителя-

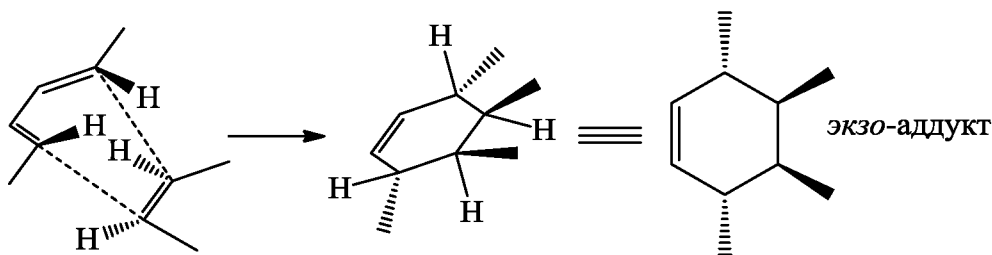
ми являются электронодоноры X-типа), в которых приоритетной является ориентация *голова к хвосту*.

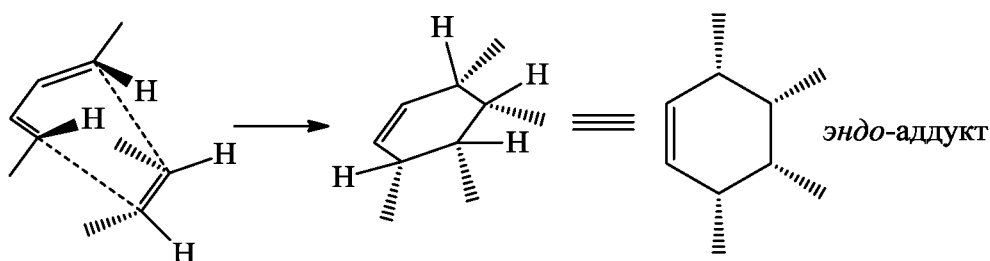
9.1.3. Стереоселективность реакции Дильса—Альдера

Практически важной особенностью реакции Дильса—Альдера является ее *стереоселективность*. В зависимости от заместителей и симметрии реагентов в циклоаддукте может появиться до четырех новых стереоцентров. То есть теоретически возможно образование 16 стереоизомеров, попарно являющихся энантиомерами. Однако далеко не все из них образуются на практике. Наиболее важным моментом является перицикличность реакции — протекание через циклическое переходное состояние, в котором невозможно вращение вокруг простой связи.

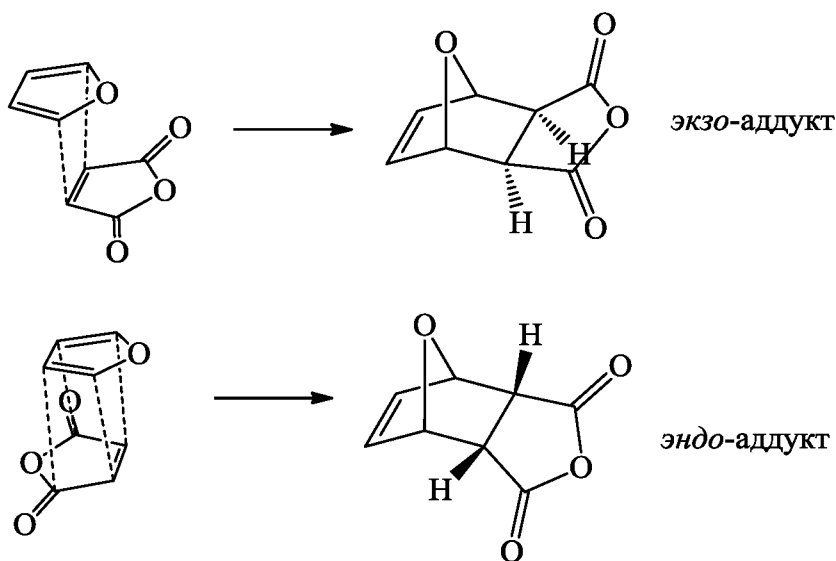


В связи с этим *относительная конфигурация заместителей* в реагентах сохраняется. Данная закономерность известна как *цис-правило Альдера*. В изображенном алкене два абстрактных заместителя имеют *цис*-конфигурацию, следовательно, и в образующемся аддукте они будут находиться по одну сторону циклогексенового цикла. В итоге *цис*-правило Альдера из 8 возможных диастереомерных аддуктов оставляет только два.





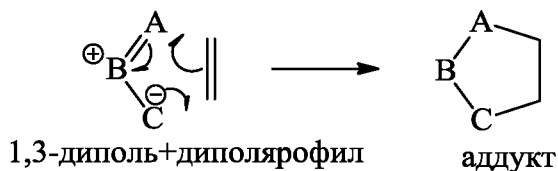
Эти два диастереомера обычно называются *эндо* (заместители направлены «внутрь» молекулы) и *экзо*. Обычно они образуются в неодинаковых количествах, причем преобладают *эндо*-аддукты (*эндо-правило Альдера*). Чаще всего диенофил содержит в боковой цепи группы с π -орбиталями, которые вступают с π -орбиталями диена во *вторичные орбитальные взаимодействия*. Возьмем, например, реакцию фурана с малеиновым ангидридом.



Реагенты ориентируются между собой таким образом, чтобы образовать перекрывание между π -орбиталями диена (фурана) и π -орбиталями двойных $C=O$ связей малеинового ангидрида. Данное перекрывание стабилизирует систему, в результате продуктом реакции в основном является *эндо*-аддукт.

9.2. ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ

Диполярное циклоприсоединение (ДПЦП), как указывалось ранее, является [4+2]- и (3+2)-циклоприсоединением. Данный класс реакций имеет большую схожесть с реакциями Дильса—Альдера, в частности протекает тоже как супра-супрафасное термически индуцируемое циклоприсоединение. Реакция состоит во взаимодействии 1,3-диполя (который может быть устойчивым соединением или получаться как нестабильный интермедиат в ходе реакции) и так называемого *диполярофила*.



В качестве диполярофила может выступать практически любое соединение, имеющее кратную связь. Наиболее практически важными диполярофилами являются алкены, алкины и нитрилы.

В настоящее время обнаружено большое количество 1,3-диполярных соединений, наиболее важные представлены в таблице:

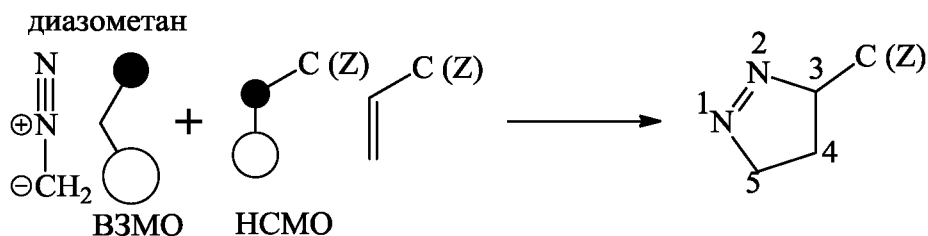
1,3-Диполь	Формула
Азид	$\text{—}\overset{\ominus}{\text{N}}\text{—}\overset{\oplus}{\text{N}}=\text{N:} \longleftrightarrow \text{—}\overset{\ominus}{\text{N}}\text{—}\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\text{N}$
Озон	$\text{O}^{\ominus}\text{—O—O}^{\oplus}: \longleftrightarrow \text{O}^{\ominus}\text{—O}^{\oplus}=\text{O}$
Диазоалкан	$\text{>C}^{\ominus}\text{—N}^{\oplus}=\text{N:} \longleftrightarrow \text{>C}^{\ominus}\text{—N}^{\oplus}\equiv\text{N}$
Нитрилимин	$\text{—}\overset{\ominus}{\text{N}}\text{—}\overset{\oplus}{\text{N}}=\text{C—} \longleftrightarrow \text{—}\overset{\ominus}{\text{N}}\text{—}\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\text{C—}$
Нитрилоксид	$\text{O}^{\ominus}\text{—N}^{\oplus}=\text{C—} \longleftrightarrow \text{O}^{\ominus}\text{—N}^{\oplus}\equiv\text{C—}$

В связи с перциклическим характером реакции для ДПЦП действуют те же *правила стереоизомерии*, что и для реакции Дильса—Альдера, а именно сохранение относительной конфигурации заместителей в продукте реакции и преобладание *эндо*-изомера.

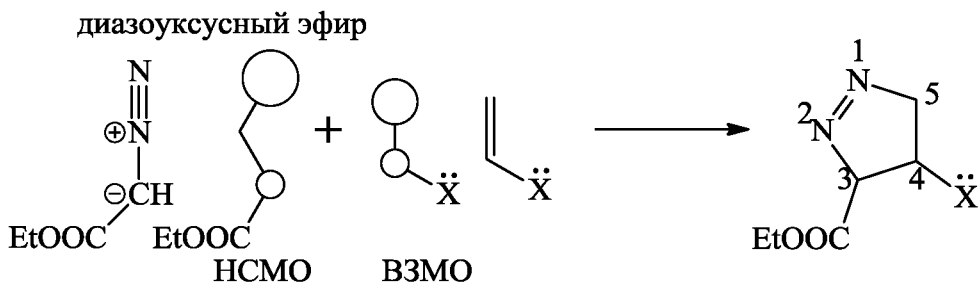
Однако *скорость и региоселективность* реакции крайне сильно зависят от конкретного 1,3-диполя и предсказываются только на основе анализа граничных орбиталей диполя и диполярофила.

9.2.1. Диазоалканы

Диазоалканы — это малоустойчивые соединения, которые можно поделить на две основные группы: простые (то есть алифатические, главный представитель которых *дiazометан*) и C-ацилзамещенные диазоалканы (например, *дiazоуксусный эфир*). Первая группа имеет достаточно высоко лежащую ВЗМО, а потому взаимодействует с алкенами, обладающими низко расположенной НСМО (то есть алкенами с заместителями C- или Z-типа, например фенил-, нитро- и карбоксильными группами). С учетом того, что между вкладами атомов 1 и 3 в ВЗМО наблюдается значительная разница, реакция протекает региоселективно и приводит к 3-замещенным 4,5-дигидро-3H-пиразолам.



Введение в *дiazометан* сложноэфирной группы в качестве сильного акцептора значительно снижает энергию как ВЗМО, так и НСМО. А потому *дiazоуксусный эфир* легко реагирует с алкенами, имеющими π-донорный заместитель (алкокси- или диалкиламино-группу).

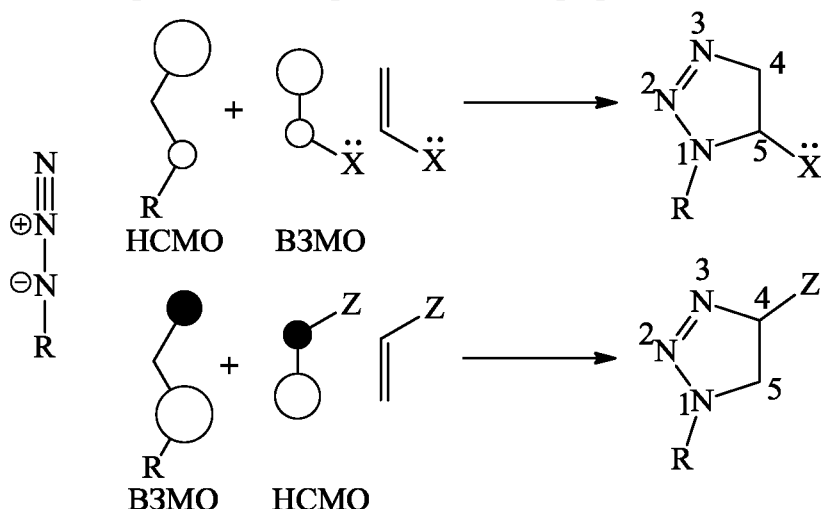


Памятуя о том, что введение заместителя с кратными связями (в данном случае —C=O) приводит к изменению вкладов в граничные орбитали, легко понять, почему изменяется и направление реакции.

Основными продуктами в данном случае являются *4-замещенные 4,5-дигидро-3H-пиразолы*.

9.2.2. Азиды

Направление и скорость реакции азидов с алкенами в значительной степени определяются строением диполярофила.



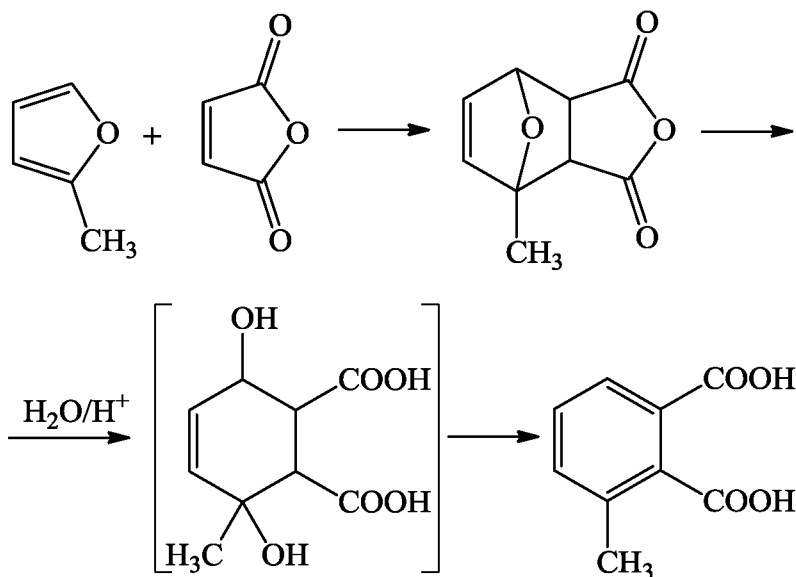
Имея достаточно низкую по энергии HСМО, азиды могут выступать электрофилами в реакциях с донорнозамещенными алкенами. В этом случае продуктами являются *5-замещенные 4,5-дигидро-1H-1,2,3-триазолы*. В то же время электронная пара на ВЗМО азида находится достаточно высоко по энергии, чтобы реагировать с электронодефицитными алкенами. Поскольку меняются реагирующие орбитали, меняется и направление реакции и в качестве продуктов образуются *4-замещенные триазолы*.

9.3. ПРИМЕРЫ РЕАКЦИЙ

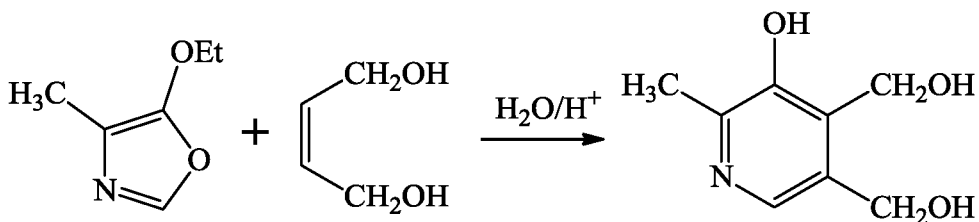
Данный раздел посвящен распространенным и практически (в том числе промышленно) важным реакциям циклоприсоединения.

9.3.1. Примеры реакций Дильса—Альдера

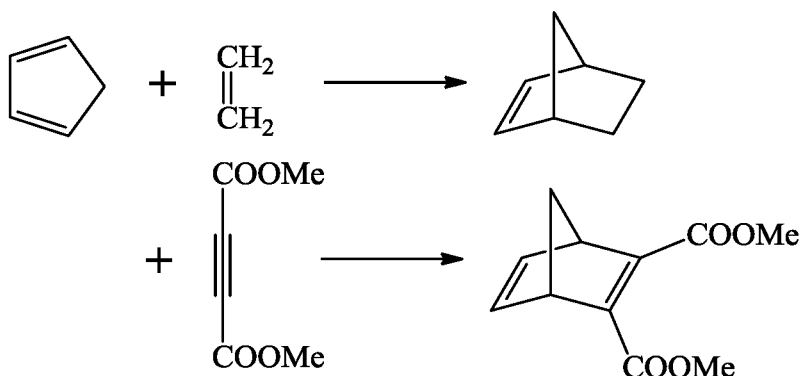
1. Часто в качестве диенов выступают фураны. Аддукт может служить предшественником ароматического соединения.



2. Подобная стратегия синтеза ароматического скелета пригодна и для построения гетероциклических соединений, например при получении пиридоксина (витамина B_6).

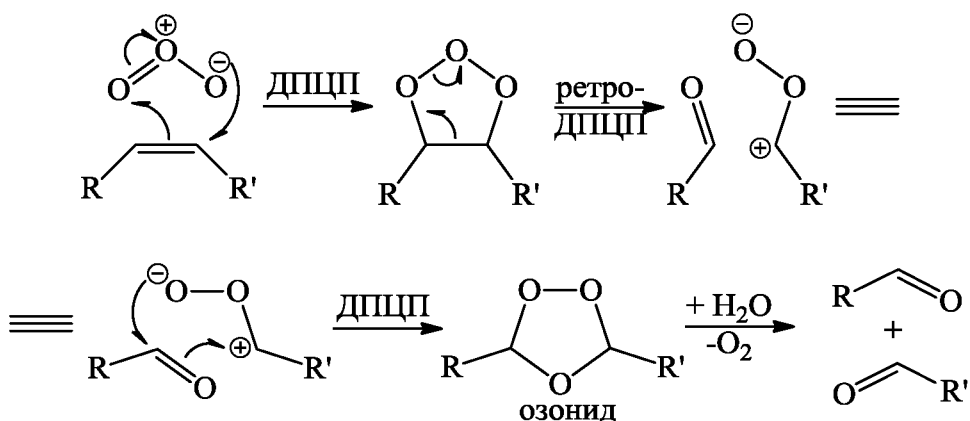


3. Реакцией Дильса—Альдера синтезируют производные бицикло[2.2.1]гептана (норборнана), являющиеся терпеноидами.

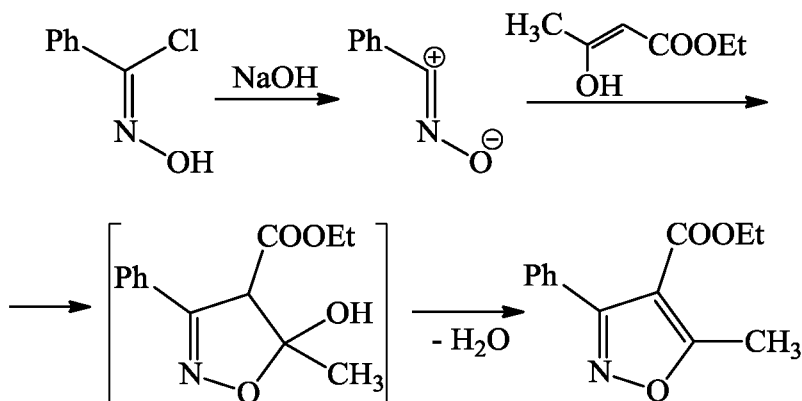


9.3.2. Примеры реакций диполярного циклоприсоединения

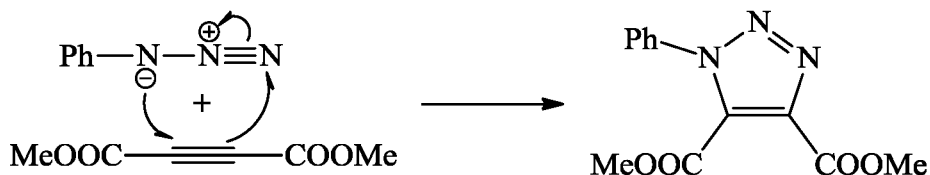
1. Пожалуй, наиболее распространенной реакцией ДПЦП является реакция Гарриеса — озонлиз алкенов. Данный процесс, согласно механизму *Криге*, протекает каскадом реакций: ДПЦП — циклораспад (ретро-ДПЦП) — ДПЦП. В апротонной среде можно выделить циклический аддукт последней реакции — озонид. При проведении же процесса в водной среде продуктами являются альдегиды (или продукты их окисления выделяющимся кислородом — карбоновые кислоты).



2. Большое практическое значение (например, при получении полусинтетических антибиотиков) имеют реакции ДПЦП с участием нитрилоксидов. Нитрилоксиды неустойчивы и генерируются *in situ* из хлорангидридов гидроксамовых кислот. Образующийся нитрилоксид вступает в реакцию ДПЦП с енольной формой ацетоуксусного эфира.

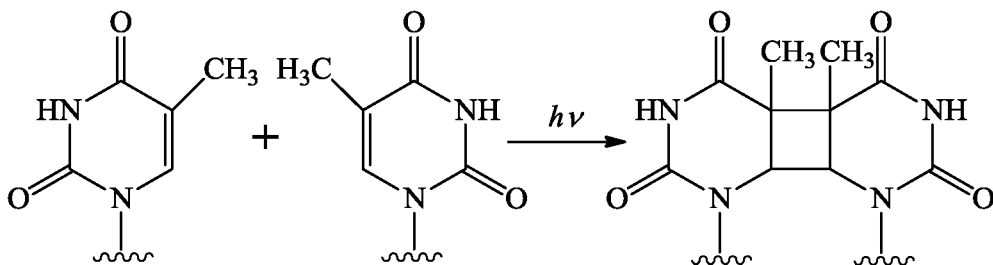


3. Классическим примером ДПЦП является так называемое *азид-алкиновое циклоприсоединение* или *реакция Хьюзгена*:



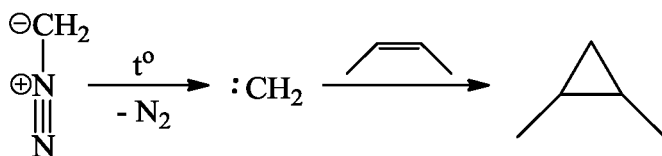
9.3.3. Примеры других реакций циклоприсоединения

1. Реакция [2+2]-циклоприсоединения, а именно фотохимическая димеризация алкенов, лежит в основе повреждающего действия ультрафиолетового излучения на ДНК за счет образования тимидиловых димеров.



2. Уместно выделить также [2+1]-циклоприсоединение карбенов к алкенам. Карбены генерируются разложением диазоалканов либо из

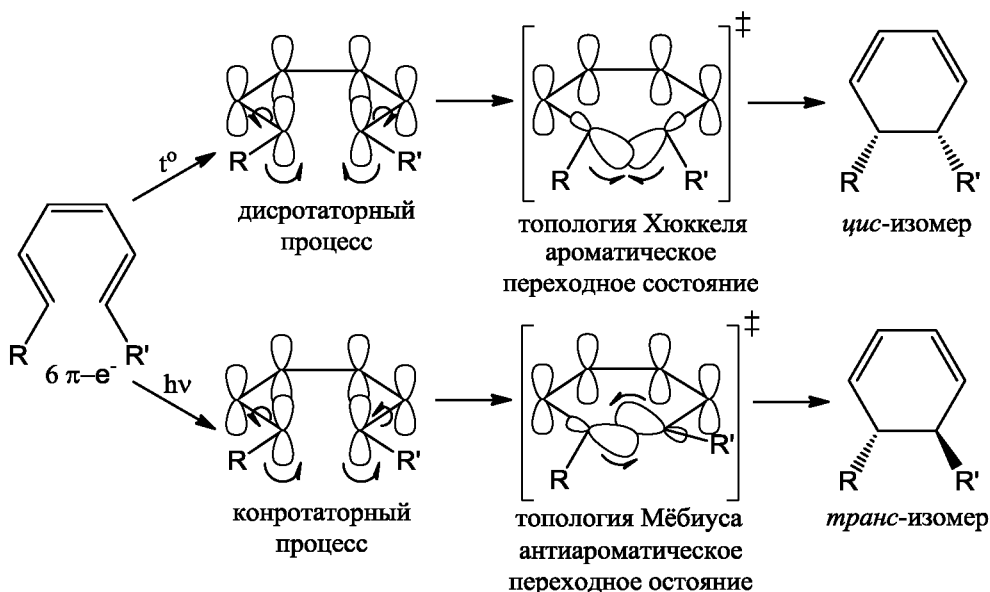
галоформов. Реакция протекает как термически индуцируемая и является важным методом синтеза циклопропанов.



Глава 10. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОЦИКЛИЗАЦИИ

Электроциклизация — это реакции, в которых происходит образование простой σ -связи между концами сопряженной π -системы. Данная группа реакций является высоко стереоселективной из-за правила сохранения орбитальной симметрии.

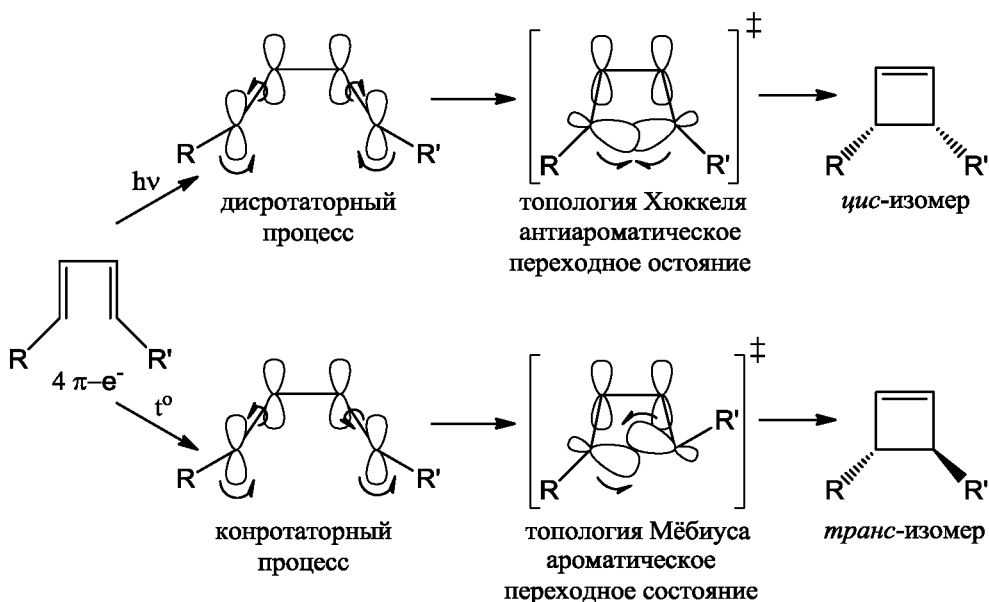
Принципиально число электронов в π -системе N может быть равным числу Хюккеля $4n+2$ ($N = 2, 6, 10, \dots$) или числу Мёбиуса $4n$ ($N = 4, 8, 12, \dots$). Рассмотрим в качестве примера шестизлектронную систему из трех сопряженных двойных связей. Реакция электроциклизации заключается в перегруппировке этих связей и образовании из них двух π - и одной σ -связи. Негибридные p -орбитали для получения σ -связи могут двигаться (поворачиваться) «навстречу» друг другу — *дисротаторный процесс*, или же синхронно поворачиваться в одну и ту же сторону — *конротаторный процесс*.



В первом случае образуется *цис*-изомер, поскольку заместители R и R' двигались «навстречу» друг другу под плоскость молекулы. Так как переходное состояние имеет топологию Хюккеля (перекры-

вание орбиталей достигается без пересечения плоскости молекулы) и образовано шестью электронами, оно является ароматическим. Следовательно, оно разрешено по симметрии при термической активации (см. главу 8). То есть системы с числом π -электронов $4n+2$ при термической активации образуют *цис*-изомеры.

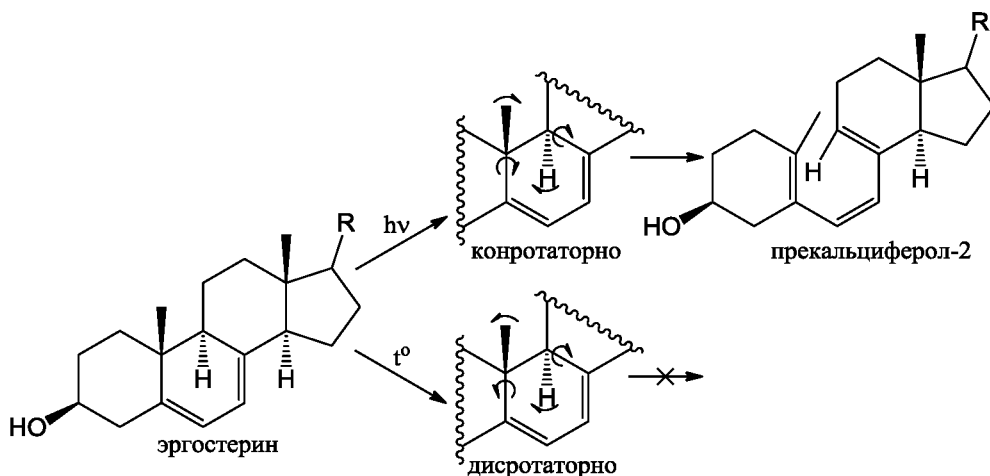
Аналогичные рассуждения можно провести для конротаторного процесса. При этом переходное состояние будет антиароматическим, поскольку имеет топологию Мёбиуса. Антиароматическое переходное состояние разрешено по симметрии при фотохимической активации, в результате продуктом реакции будет *транс*-изомер. Теперь рассмотрим электроциклизацию системы, содержащей четыре π -электрона.



Система с $4n$ электронами антиароматична тогда, когда имеет топологию Хюккеля. Значит, дисротаторный процесс и, следовательно, *цис*-изомер имеют место в случае фотохимической индукции. Напротив, в ходе термической активации наблюдается конротаторная электроциклизация и образуется *транс*-изомер.

Реакции электроциклизации во многих случаях обратимы. В этом случае *ретро-электроциклизация* протекает строго через те же самые переходные состояния, что и сама электроциклизация. Например, при размыкании шестичленного цикла в условиях фотохимиче-

ской активации ретро-реакция будет протекать *конротаторно*. Это может быть важно при проведении реакции в малоподвижных системах, например полициклических. Так, фотоиндуцируемая ретро-электроциклизация является критической стадией в промышленном синтезе витамина D₂ (эргокальциферола) из эргостерина.

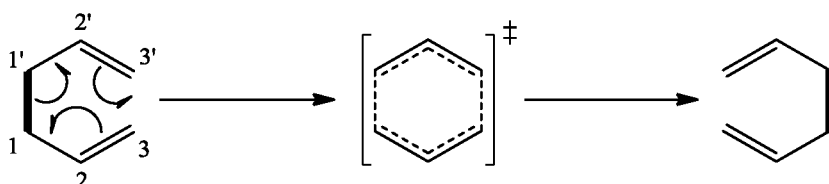


Размыкаемый цикл в эргостерине связан с двумя другими циклами и имеет *транс*-расположенные метильную группу и водород. Из вышеприведенной схемы видно, что циклы затрудняют вращение связей при ретро-электроциклизации. В результате фотоиндуцируемый конротаторный (связи вращаются в одну сторону) процесс приводит к необходимому продукту — прекальциферолу-2.

В то же время термически активируемая ретро-электроциклизация требует дисротаторного процесса, который стерически невозможен, так как либо водород, либо метильную группу (на схеме — метильную группу) надо «провернуть» внутрь соседнего цикла.

Глава 11. СИГМАТРОПНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ

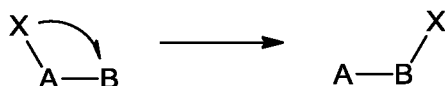
Сигматропные перегруппировки — реакции, протекающие с внутримолекулярным перемещением σ -связи. Для классификации перегруппировок используют обозначение $[i,j]$, в котором i и j — число атомов между разорвавшейся и вновь образованной σ -связями в мигрирующем фрагменте (i) и в основном скелете молекулы (j). Для примера рассмотрим типичный пример $[3,3]$ -сигматропной перегруппировки — перегруппировку Коупа:



В первую очередь необходимо выделить мигрирующую группу, которая отрывается от основной части молекулы (разрывающая σ -связь выделена). Затем проведем нумерацию обоих фрагментов, начиная от разрывающейся связи, местоположение которой можно обозначить как $1,1'$. Тогда место образования новой σ -связи (выделена в конечном продукте) будет $3,3'$, что и является обозначением данного типа сигматропной перегруппировки — $[3,3]$.

11.1. $[1,2]$ -СИГМАТРОПНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ

Из всех сигматропных перегруппировок наиболее распространены, пожалуй, именно $[1,2]$ -перегруппировки. В отличие от других перегруппировок, рассматриваемые реакции часто протекают в насыщенных системах. В общем виде их можно представить следующей схемой.



Группа X обычно представляет собой водород (такие реакции называются *H-сдвигами*), алкил или арил. В зависимости от характера

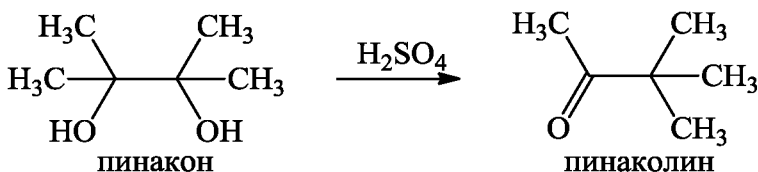
группы X, которая может мигрировать с 0, 1 или 2 электронами, различают *электрофильные, радикальные и нуклеофильные* перегруппировки соответственно.



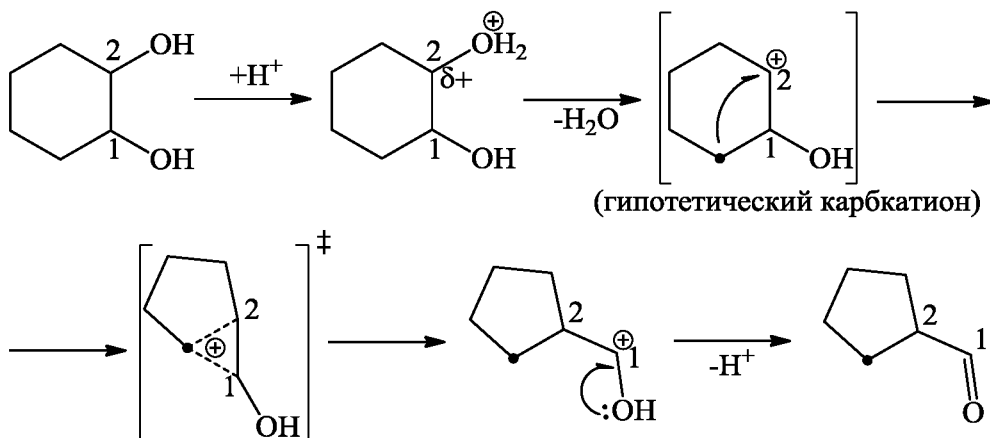
Некоторые [1,2]-перегруппировки не являются перициклическими. Так, электрофильные и радикальные перегруппировки во всех случаях протекают как двустадийные процессы (отщепление мигрирующей группы X и присоединение ее к атому В). Это происходит из-за того, что циклические переходные состояния должны содержать 4 (в случае электрофильных) или 3 (в случае радикальных перегруппировок) электрона. Из-за стерических препятствий переходное состояние может иметь лишь топологию Хюккеля, а потому разрешены по симметрии только реакции, протекающие через *двухэлектронное ароматическое* переходное состояние. Такими являются *нуклеофильные перегруппировки*, которые и протекают как перициклические реакции.

11.1.1. Пинаколиновая перегруппировка

Данная реакция является [1,2]-сдвигом (чаще всего алкильным) к электронодефицитному атому углерода в ряду α-гликолей. Название перегруппировка получила от обнаруженного Р. Фиттигом превращения пинакона в пинаколин:



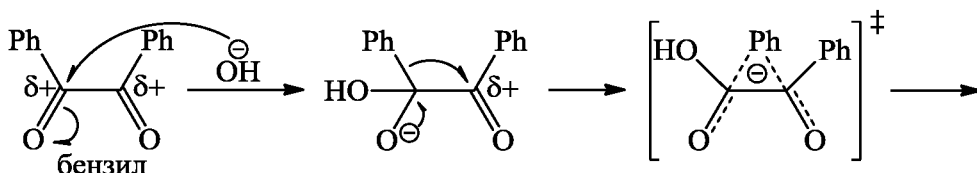
Реакция катализуется кислотами и широко применяется для синтеза кетонов. Рассмотрим ее механизм на примере получения циклопентанкарбальдегида из циклогексан-1,2-диола. После протонирования одной из гидроксильных групп соответствующий атом углерода становится *электронодефицитным*. Гипотетически протонированный гидроксил может отщепиться в виде молекулы воды, создав карбка-тион. Именно к нему происходит миграция атома углерода (помечен точкой) через циклическое переходное состояние.

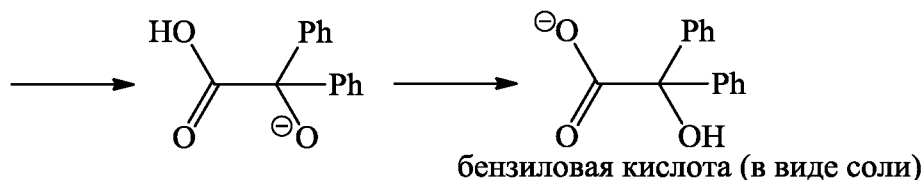


Тем не менее исследования механизма реакции показывают, что образование карбка-тиона маловероятно. Скорее всего, миграция атома углерода и отщепление воды протекают одновременно.

11.1.2. Бензиловая перегруппировка

Родственной пинаколиновой перегруппировке является реакция, протекающая в ряду α -дикетонов, — *бензиловая перегруппировка*. Поскольку в карбонильной группе атом углерода достаточно электронодефицитен, здесь используется не кислотный, а основной катализ. Название перегруппировки происходит от первого вещества, для которого была обнаружена обсуждаемая реакция — бензила.

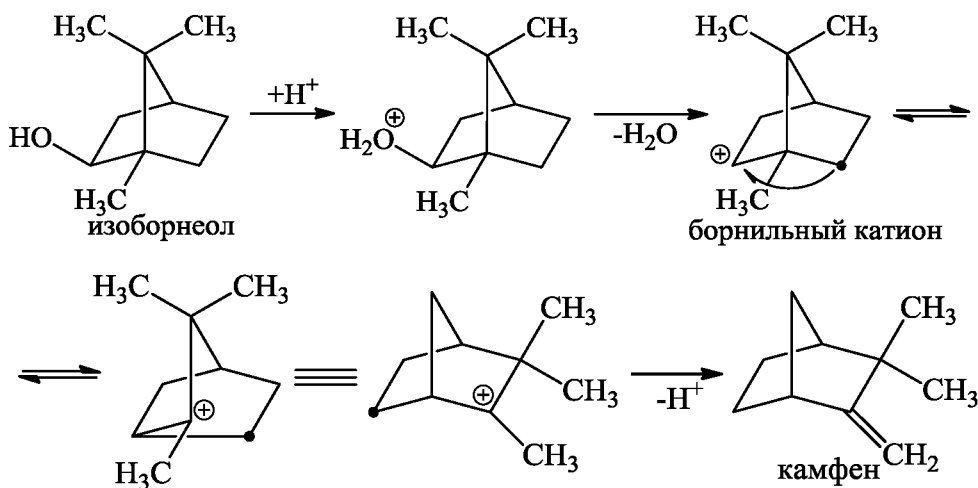




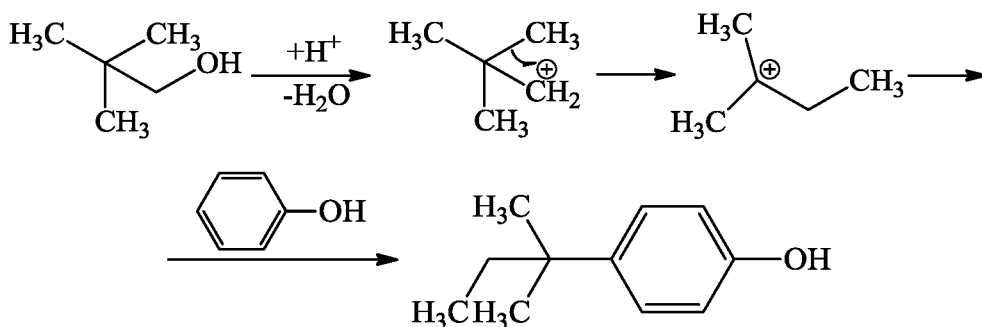
Роль основного катализа в данном случае заключается в создании избытка электронной плотности на атоме, *от которого* мигрирует фенильная группа. Отрицательный заряд на атоме кислорода, образно говоря, «подталкивает» арильный заместитель к соседнему электронодефицитному атому кислорода.

11.1.3. Перегруппировка Вагнера—Меервейна

Важнейшим подклассом нуклеофильных [1,2]-перегруппировок являются *перегруппировки Вагнера—Меервейна*. Строго говоря, данный термин описывает алкильные сдвиги в ряду терпенов в условиях кислотного катализа. Классическим примером является превращение изоборнеола в камфен.



Однако на сегодняшний день под перегруппировками Вагнера—Меервейна обычно понимают любые [1,2]-алкильные сдвиги, протекающие в карбкатионах. Так, именно по предложенному Меервейном карбкатионному механизму перегруппировываются алкильные катионы в реакциях алкилирования аренов.



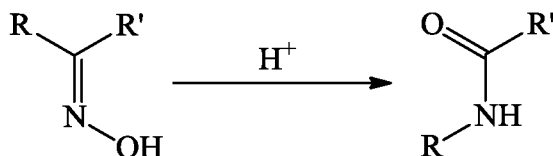
Хорошо известно, что алкилирование фенола неопентиловым спиртом в кислой среде обычно приводит не к неопентилфенолу, а к *трет.*-пентилфенолу. Образующийся под действием кислоты первичный неопентильный катион претерпевает [1,2]-алкильный сдвиг и превращается в более термодинамически стабильный третичный катион.

Аналогично катализ может осуществляться и кислотами Льюиса. Достаточно часто первичные алкилгалогениды, введенные в реакцию Фриделя—Крафтса, приводят к *втор.*-алкиларенам.

11.1.4. Перегруппировка Бекмана

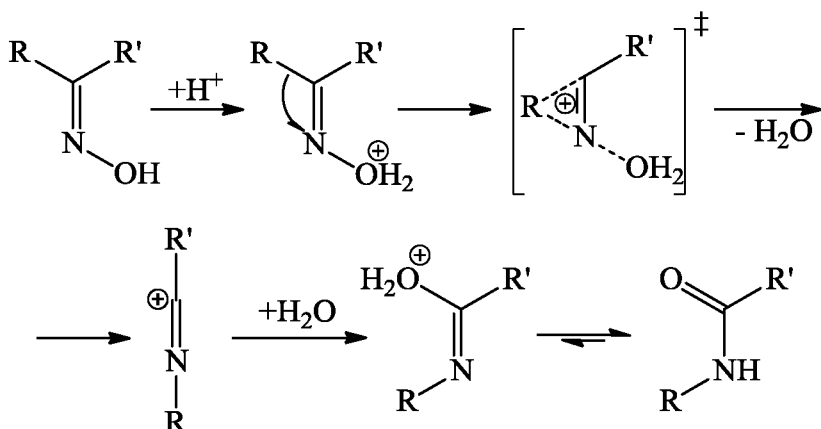
Помимо рассмотренных выше перегруппировок к электродефицитному атому углерода, большое значение имеют [1,2]-миграции алкильных и арильных групп к атому азота. Таковой является, например, *перегруппировка Бекмана*.

Реакция состоит в кислотнo-катализируемом превращении оксимов кетонов (кетоксимов) в N-замещенные амиды. Альдоксимы (оксимы альдегидов) обычно в аналогичных условиях превращаются в нитрилы.



В качестве катализатора используются серная или фосфорная кислоты, а также хлорирующие реагенты, например PCl_5 или SOCl_2 . Реакция обычно характеризуется высокой селективностью: мигрирует тот заместитель, который находится в *транс*-положении (*анти*) по

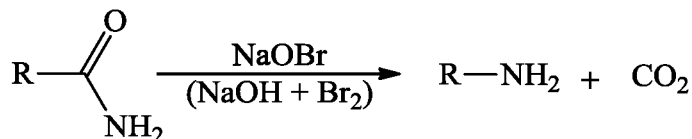
отношению к гидроксильной группе оксима. По своему механизму перегруппировка Бекмана имеет много общего с пинаколиновой.



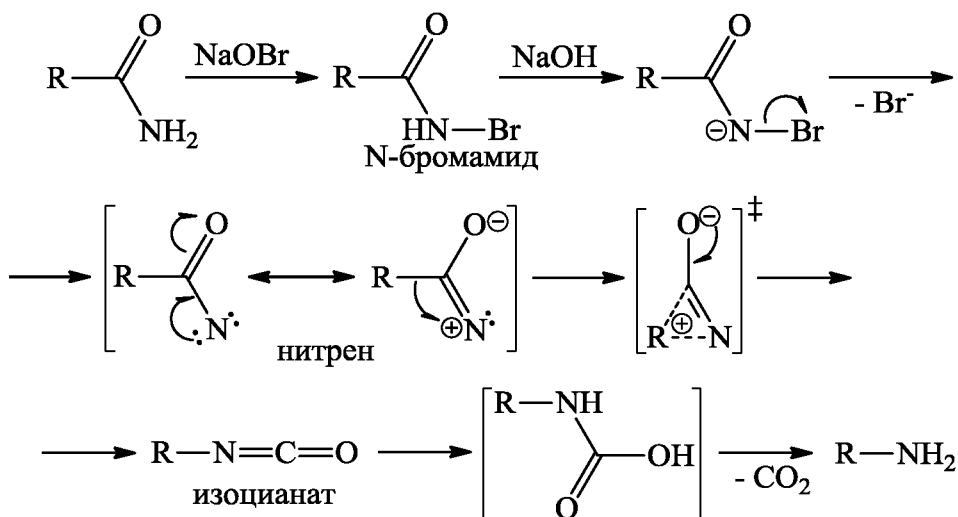
Реакция начинается с протонирования гидроксильной группы, при этом атом азота становится *электронодефицитным*. Селективность миграции заместителя строго из *транс*-положения показывает, что молекула воды отщепляется *синхронно* с миграцией заместителя R к атому азота. Образующийся после перегруппировки катион присоединяет к себе молекулу воды и таутомеризуется с образованием конечного N-замещенного амида.

11.1.5. Перегруппировка Гофмана

Другой нуклеофильной перегруппировкой к атому азота является перегруппировка Гофмана, также известная как *расщепление амидов по Гофману*. Субстратом реакции являются первичные амиды алифатических или ароматических карбоновых кислот, которые под действием гипогалогенитов (чаще всего гипобромитов) щелочных металлов превращаются в амины.

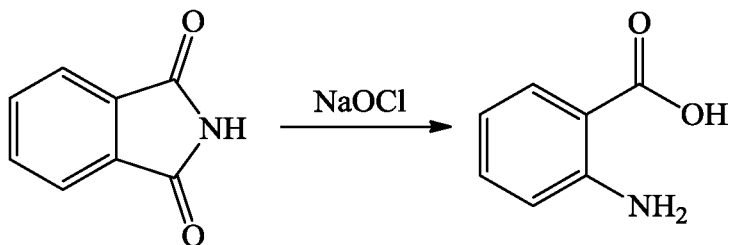


Соответствующий гипогалогенит можно генерировать и в самой реакционной массе из свободного галогена и щелочи. Реакция начинается с N-галогенирования амида.



Образующийся N-галогенамид депротонируется под действием щёлочи. За счет отщепления галогенид-аниона образуется реакционноспособный нитрен, в котором и происходит [1,2]-перегруппировка. Полученный изоцианат быстро гидролизуеться до неустойчивой карбаминовой кислоты. Последняя самопроизвольно декарбоксилируется с образованием целевого амина.

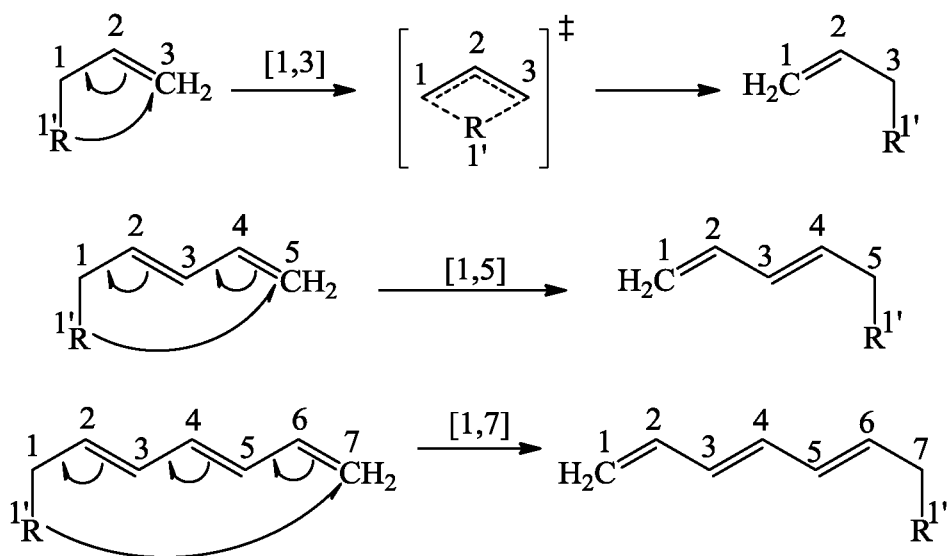
Расщепление амидов по Гофману широко применяется в органическом синтезе. Примером промышленного применения является получение антраиловой кислоты из фталимида:



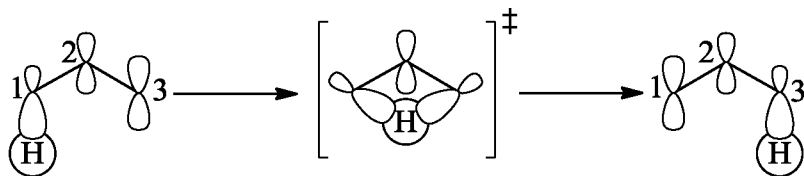
11.2. [1,n]-СИГМАТРОПНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ

В отличие от [1,2]-сдвигов, все остальные сигматропные перегруппировки происходят в ненасыщенных системах. Простейшим видом таких систем являются алкены и сопряженные полиены. Мигра-

ция в этих системах водорода или алкила (группа R) от положения 1 к положению n называется *[1,n]-сигматропной перегруппировкой*.



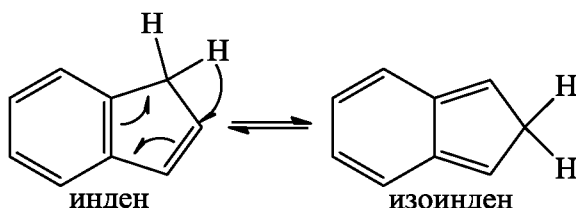
Возможность и направление таких реакций в полной мере подчиняются правилам сохранения орбитальной симметрии. Так, в переходном состоянии [1,3]-сдвига принимают участие 4 электрона ($2\pi+2\sigma$). Переходное состояние такой реакции имеет хюккелевскую топологию — перекрывание орбиталей и 1-го, и 3-го атомов происходит с одной стороны молекулы. Переходное состояние с хюккелевской топологией и с числом электронов $N=4$ антиароматично, а значит, реакция разрешена по симметрии только в случае фотохимической активации.



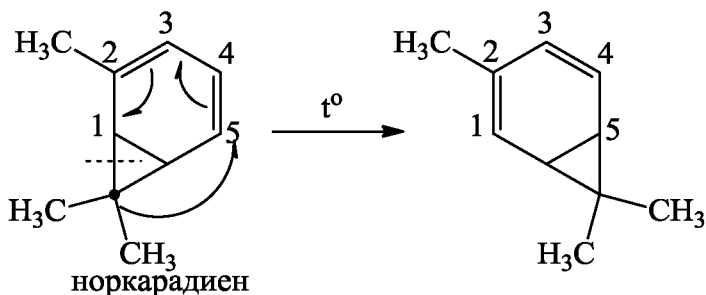
11.2.1. [1,5]-Сигматропные перегруппировки

Данный вид перегруппировок довольно распространен, в качестве мигрирующей группы может выступать водород, алкил или

группы $-\text{CHO}$ и $-\text{COOEt}$. Как и для [1,3]-сдвигов, для этих реакций антарафасное перекрывание стерически затруднено. Поэтому [1,5]-перегруппировки протекают как термически индуцируемые. Часто [1,5]-сигматропные сдвиги протекают в пяти- и шестичленных циклах. Например, очень легко превращаются друг в друга инден и изоинден.



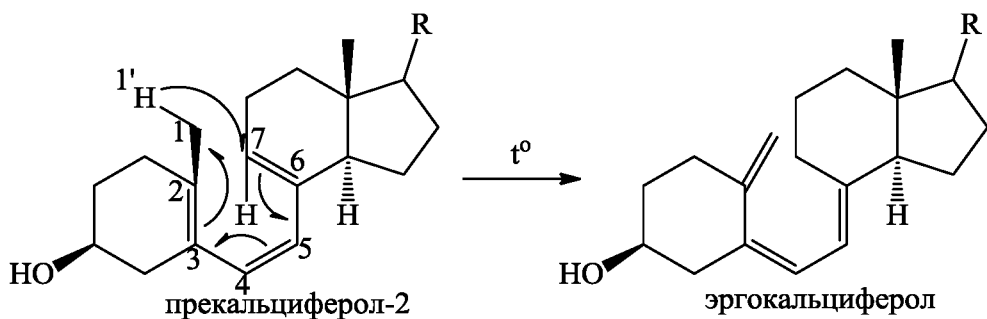
Для перегруппировок в шестичленных циклах обычно требуется нагревание. Хорошим примером [1,5]-алкильного сдвига является перегруппировка норкарадиена.



11.2.2. [1,7]-Сигматропные перегруппировки

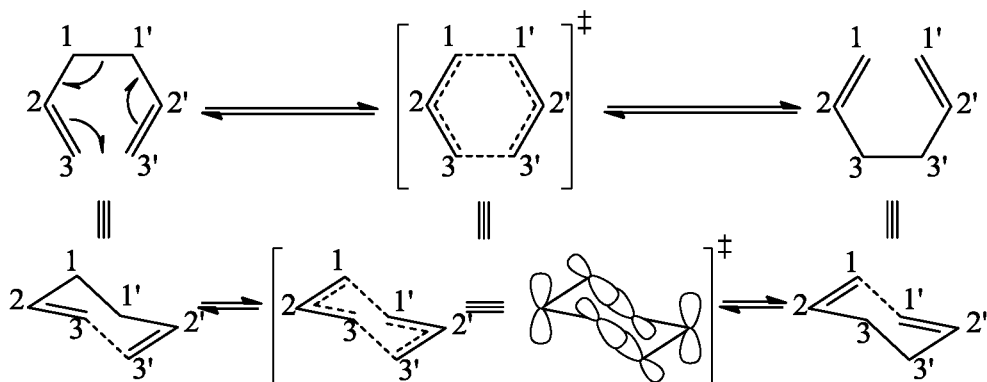
В [1,7]-сигматропных перегруппировках участвуют 8 электронов, а потому такие реакции могут протекать супраповерхностно через антиароматическое переходное состояние, то есть фотохимически. В то же время становится стерически возможной антарафасная реакция, когда перекрывание орбиталей происходит по разные стороны плоскости молекулы. Такие перегруппировки термически активируемы.

Продолжим пример синтеза витамина D_2 (см. главу 10). После ретро-электроциклизации в сопряженной системе протекает термически индуцируемый антарафасный [1,7]-H сдвиг с образованием эргокальциферола (витамина D_2).

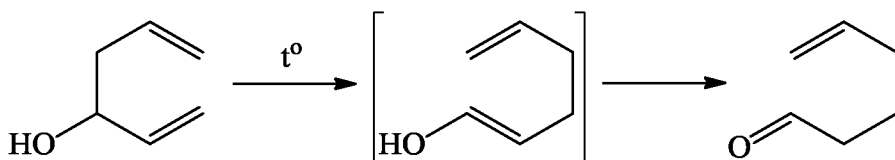


11.3. [3,3]-СИГМАТРОПНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ

Прообразом [3,3]-перегруппировок является *перегруппировка Коупа*, которая состоит в перемещении связей в 1,5-гексадиенах. Сам 1,5-гексадиен реагирует при нагревании, превращаясь в себя же.

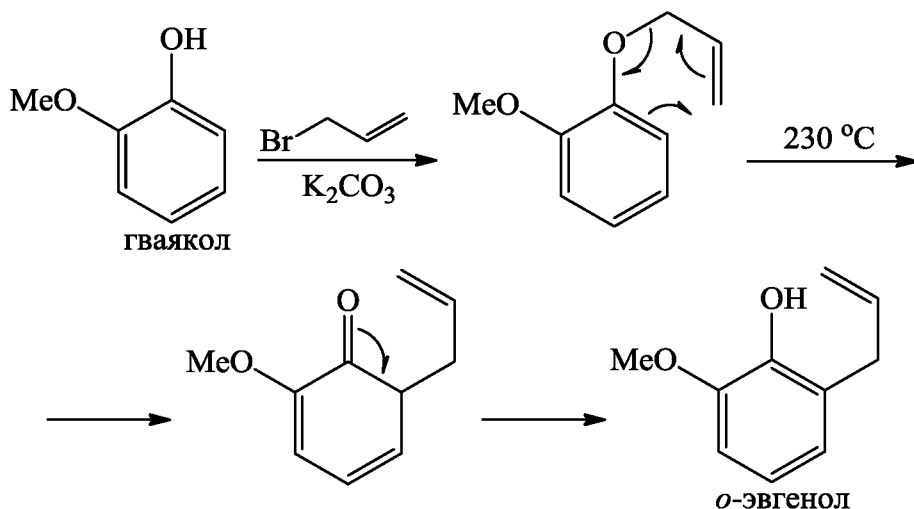


Термическая активация логична, поскольку реакция протекает через ароматическое 6-электронное переходное состояние ($2\pi+2\sigma+2\pi$). Можно заметить, что циклическое переходное состояние имеет конформацию кресла как наиболее термодинамически устойчивую. В общем случае реакция Коупа обратима, если только те или иные заместители не обуславливают большую термодинамическую устойчивость одной из структур. Такой необратимой реакцией является *окси-перегруппировка Коупа*, в которой образующийся енол таутомеризуется в нереакционноспособный альдегид:



11.3.1. Перегруппировка Кляйзена

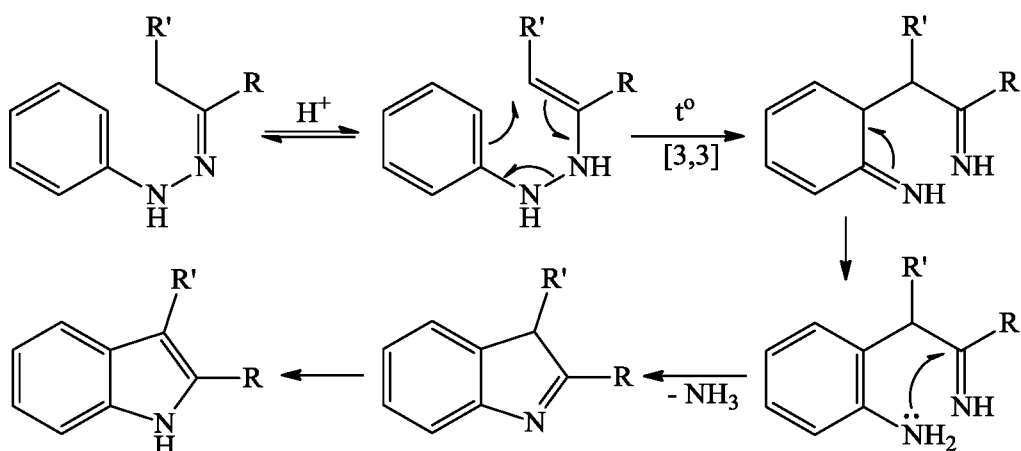
Данная реакция является [3,3]-перегруппировкой в ряду винил- и фенилаллиловых эфиров. Можно заметить значительное сходство перегруппировки Кляйзена и реакции Коупа как в условиях, так и в геометрии переходного состояния. Однако реакция Кляйзена обычно необратима. Большое значение имеют перегруппировки аллилфениловых эфиров. Например, синтез *o*-эвгенола из гваякола.



В нем перегруппировке подвергается аллилфениловый эфир гваякола. Характерной особенностью реакции является ее высокая температура — выше 200°C.

11.3.2. Синтез индолов по Фишеру

Одним из ключевых и наиболее универсальных методов получения индолов является *синтез Фишера*, полный механизм которого включает в себя [3,3]-сигматропную перегруппировку. В данной реакции используются фенилгидразоны альдегидов и кетонов.



За счет amino-иминной таутомерии (для ее ускорения применяется либо кислотный катализ, либо нагревание) в арилгидразоне возникает способная к [3,3]-перегруппировке система. В ходе реакции разрывается связь N-N, после чего происходит замыкание индольного цикла, сопровождающееся выделением аммиака.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Днепроvский А. С. Теоретические основы органической химии / А. С. Днепроvский, Т. И. Темникова. — Л. : Химия, 1991. — 560 с.
2. Марч Дж. Органическая химия: реакции, механизмы и структура. Углублённый курс для университетов и химических вузов : в 4 т. — М. : Мир, 1987–1988.
3. Органикум : в 2 т. : Пер. с нем. — 4-е изд. — М. : Мир, 2008. — 504 с.
4. Реутов О. А. Органическая химия : учебник : в 4 т. / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. — М. : Бином. Лаборатория знаний, 2013–2014.
5. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. — М. : Химия, 1991. — 320 с.
6. Щеголев А. Е. Органическая химия: для фармацевтических и химико-биологических специальностей вузов : учеб. пособие / А. Е. Щеголев, И. П. Яковлев. — СПб. : Лань, 2017. — 544 с. : ил. — (Учебники для вузов. Специальная литература).
7. Vitamins / M. Eggersdorfer, G. Adam, M. John [et al.] // Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry – Germany : Wiley-VCH, 2005. — 136 p.
8. March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure / M.B. Smith, J. March. 6th ed. — USA : John Wiley & Sons, Inc., 2007. — 2357 p.
9. Pericyclic reactions / I. Fleming. — UK : Oxford Chemistry Primers, 1998. — 90 p.
10. The conservation of orbital symmetry / R. B. Woodward, R. Hoffmann. — Germany: Verlag Chemie, GmbH, 1971. — 178 p.
11. IUPAC Gold Book [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://goldbook.iupac.org/index.html>.

*Александр Евгеньевич ЩЕГОЛЕВ,
Никита Максимович ЧЕРНОВ*
ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ
Учебное пособие
Издание второе, стереотипное

Редакция
естественнонаучной литературы

ЛР № 065466 от 21.10.97
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб
Издательство «ЛАНЬ»
lan@lanbook.ru; www.lanbook.com;
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, 1, лит. А.
Тел.: (812) 412-92-72, 336-25-09.
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

Подписано в печать 24.09.20.
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 84×108^{1/32}.
Печать офсетная. Усл. п. л. 6,93. Тираж 30 экз.
Заказ № 1134-20.
Отпечатано в полном соответствии
с качеством предоставленного оригинал-макета
в АО «Т8 Издательские технологии».
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.