

Органическая химия.
Реакции нуклеофильного замещения
Учебное пособие

ИВАНОВО
2010

Министерство образования и науки Российской Федерации

Ивановский государственный химико-технологический университет

Е.М. Кувшинова, О.А. Петров, Л.Ж. Гусева, О.Г. Хелевина

Органическая химия.
Реакции нуклеофильного замещения

Учебное пособие

Иваново 2010

УДК 547.1

Органическая химия. Реакции нуклеофильного замещения: учеб.

пособие / Е.М. Кувшинова Е.М. и др./

Иван. гос. хим.-технол. ун-т. – Иваново, 2010. – 56с.

ISBN

В учебном пособии рассмотрены механизмы реакций нуклеофильного замещения у насыщенного (sp^3 -гибридное состояние), ненасыщенного и входящего в ароматическую систему (sp^2 -гибридное состояние) атомов углерода. Подробно изложены основные характеристики нуклеофильных реагентов и факторы, влияющие на механизм и реакционную способность органических соединений.

Предназначено для студентов ВХК РАН (направление «Химия»), а также может быть полезно для студентов химических высших учебных заведений.

Печатается по решению редакционно-издательского совета
Ивановского государственного химико-технологического университета.

Рецензенты: доктор химических наук М.В. Клюев (Ивановский государственный университет); доктор химических наук Т.Н. Ломова (Институт химии растворов РАН)

ISBN

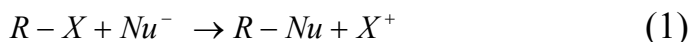
с Ивановский государственный
химико-технологический
университет, 2010

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ	8
I. Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода	8
II. Нуклеофильное замещение у ненасыщенного атома углерода	23
III. Нуклеофильное замещение у атома углерода в ароматических соединениях бензоидного типа	28
IV. Нуклеофильное замещение в гетероциклах пиридинового ряда	47
УПРАЖНЕНИЯ	49

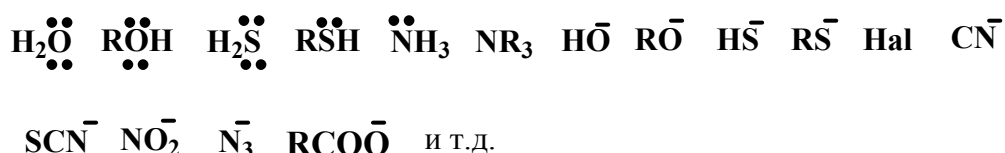
ВВЕДЕНИЕ

Реакции замещения атомов или групп атомов в молекуле на нуклеофил (Nu) называют реакциями нуклеофильного замещения. Реакция нуклеофильного замещения в общем виде может быть представлена уравнением:



Этот тип реакций обозначают символом S_N, причём для молекулярных реакций применяется символ S_N¹, а для бимолекулярных S_N².

Нуклеофильный реагент (нуклеофил) – это частица с электронодонорными свойствами. В качестве нуклеофила может выступать как анион, так и нейтральная молекула, обладающая хотя бы одной неподелённой парой электронов.



Основными характеристиками нуклеофильных реагентов являются: нуклеофильная реакционная способность и основность.

Нуклеофильная реакционная способность

Под нуклеофильной реакционной способностью (нуклеофильной силой) принято понимать способность реагента (аниона или нейтральной молекулы) образовывать за счёт неподелённой пары электронов одного из входящих в него атомов ковалентную связь с положительно заряженным атомом углерода в органической молекуле (субстрате).

Реакционная способность нуклеофила определяется положением его атома в периодической системе элементов Д.И. Менделеева. Чем правее в пределах одного периода находится элемент, тем больше заряд его ядра и тем менее реакционноспособны его неподелённые пары электронов, находящиеся на внешней электронной орбитали. В ряду таких элементов, как углерод (IV группа), азот (V группа), кислород (VI группа) и фтор (VII группа)

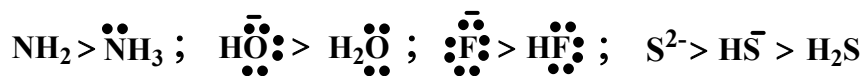
наименьший заряд ядра (наименьшую электроотрицательность) имеет углерод, а наибольший – фтор. Соединения и ионы этих элементов можно расположить в следующий ряд по убыванию нуклеофильной реакционной способности:



Как видно, нуклеофильная реакционная способность не зависит от числа электронных пар атома.

Несмотря на то, что у F^- четыре пары неподелённых электронов, а у $\text{:}\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_3$ только одна, ион $\text{:}\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_3$ имеет большую реакционную способность вследствие большей поляризуемости его неподелённой пары электронов, обусловленной меньшим зарядом атома углерода по сравнению с фтором.

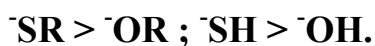
Следует отметить, что нуклеофильная реакционная способность нейтральных молекул уступает соответствующим анионам:



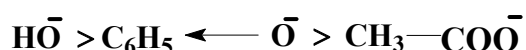
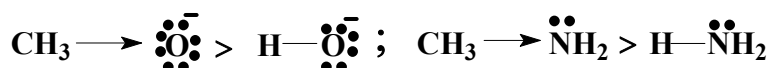
В группах периодической системы нуклеофильность возрастает с увеличением атомной массы. Так, из галогенов наиболее реакционноспособным является йод, хотя заряд атома намного больше, чем заряд ядра атома фтора. Неподелённые пары электронов атома йода находятся на большом расстоянии от ядра, и притяжение их к ядру значительно ослаблено экранирующим действием заполненных внутренних электронных оболочек. Это вызывает большую поляризуемость внешних неподелённых пар, что облегчает их взаимодействие с положительно заряженным атомом углерода и позволяет образовывать связь на больших межъядерных расстояниях.

Таким образом, у галогенид-ионов нуклеофильность уменьшается в ряду: $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$.

По аналогичным причинам нуклеофильная реакционная способность серосодержащих реагентов выше, чем у кислородсодержащих аналогов:



На нуклеофильность одного и того же элемента оказывает влияние природа атома и групп, непосредственно связанных с ним ковалентной связью. Электронодонорные группы (например, CH_3) увеличивают нуклеофильную реакцию способность, а электроноакцепторные (CH_3CO), наоборот, её ослабляют:



На нуклеофильную реакцию способность влияют также объём и число заместителей у нуклеофила. Так, реакция способность третичных алифатических аминов (R_3N) несколько ниже, чем первичных и вторичных, так как заместители создают пространственные затруднения, экранируя неподелённую пару электронов, определяющую нуклеофильные свойства атома азота.

Основность нуклеофильных реагентов

Исходя из концепции кислотности и основности соединения, основания – это вещества, присоединяющие протон. Поэтому все нуклеофильные реагенты должны обладать основными свойствами. Во многих случаях это действительно так. Однако необходимо подчеркнуть, что нет количественной взаимосвязи между основностью и нуклеофильностью. Так, известно, что сильные основания (например, OH^-) являются хорошими нуклеофилами; тем не менее и очень слабые основания могут быть хорошими нуклеофилами (например, I^-).

Основность, как и нуклеофильная реакция способность, зависит от положения элемента в периодической системе. У элементов, находящихся в одном и том же периоде, основность и нуклеофильность увеличивается с

уменьшением номера группы. Например, анион трифенилметила $[(Ar)_3C:]^-$ является более сильным как нуклеофилом, так и основанием, чем анионы $^-NH_2$ и ^-OH . Поэтому он с большей скоростью реагирует с субстратом по механизму S_N^2 , но выход продукта нуклеофильного замещения меньше, так как значительное количество субстрата при этом превращается в алкен (параллельно с реакцией нуклеофильного замещения протекает реакция элиминирования).

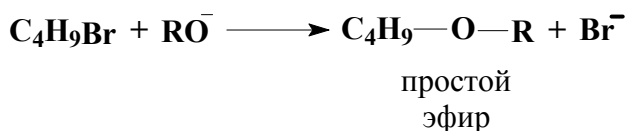
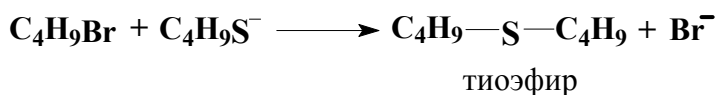
У атомов, входящих в одну и ту же группу периодической системы элементов, но находящихся в различных периодах, нуклеофильная реакционная способность возрастает при увеличении номера периода (1):



а основные свойства уменьшаются (2):

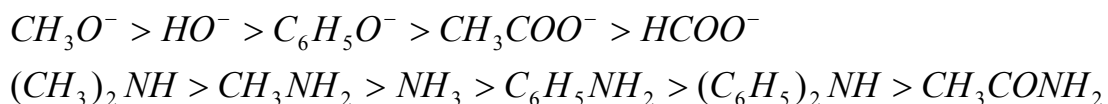


Если при оценке нуклеофильной реакционной способности рассматриваемых галогенид-ионов определяющую роль играет поляризуемость электронных оболочек атомов галогена, то при оценке основности решающая роль отведена размеру иона, и электронная плотность изменяется обратно пропорционально радиусу иона. Поэтому, чем меньше радиус иона, тем сильнее он притягивает к себе протон и тем больше его основность. Так, нуклеофильная реакционная способность RS^- больше, чем RO^- . Например, в спиртовом растворе при 25 °С $C_4H_9S^-$ реагирует с бутилбромидом в 1830 раз быстрее, чем RO^- .



Но поскольку тиолы обладают более кислыми свойствами, чем спирты, выходы тиоэфиров выше, чем выходы простых эфиров, так как в последнем случае конкретно протекает реакция элиминирования.

Основность, как и нуклеофильность, зависит от природы заместителей, непосредственно связанных с атомом, ответственным за нуклеофильные свойства. Электронодонорные группы увеличивают основность, а электроноакцепторные – понижают:



Таким образом, можно сказать, что каждый нуклеофильный реагент в большей или меньшей степени является основанием. Он способен не только предоставлять свою неподелённую пару электронов имеющему дефицит электронной плотности атому углерода, но и отщеплять от субстратов с подвижными атомами водорода протон и образовывать с ними соединения, менее диссоциированные, чем исходный субстрат. Поэтому всегда в большей или меньшей степени параллельно с реакцией нуклеофильного замещения протекает реакция элиминирования (E).

Атом углерода, у которого происходит нуклеофильное замещение, может быть насыщенным (sp^3 – гибридное состояние), ненасыщенным или входить в ароматическую систему (sp^2 – гибридное состояние).

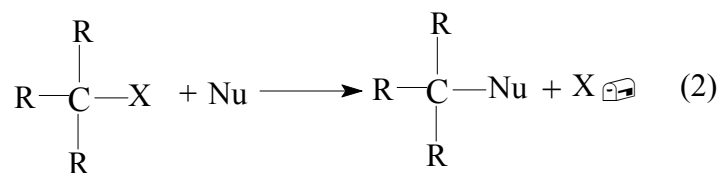
МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

I. Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода

Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода характерны для галогенопроизводных, спиртов и простых эфиров. Для них установлено, что нуклеофильное замещение может протекать по двум механизмам: S_N^1 и S_N^2 .

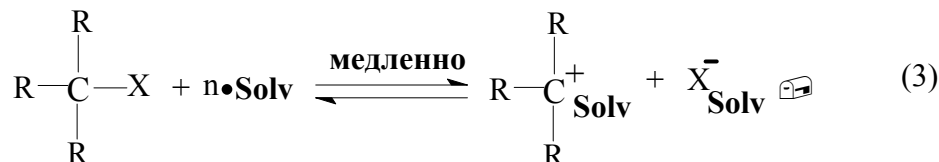
Мономолекулярное нуклеофильное замещение (S_N^1)

В реакцию S_N^1 , как правило, вступают третичные алкилпроизводные:

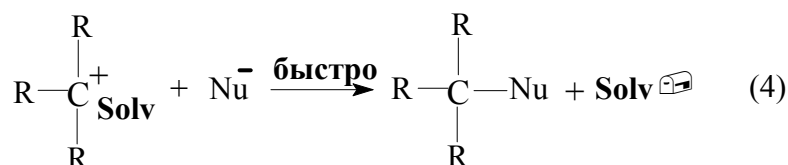


где X = Hal, OH, OR.

При проведении этой реакции протекают следующие последовательные стадии:



где solv. – растворитель



В первой стадии под действием растворителя происходит диссоциация третичного алкилпроизводного, которая не требует большой затраты энергии, как в случае первичного алкилпроизводного. Алкильные группы, проявляя +J-эффект, способствуют рассредоточению (делокализации) положительного заряда атома углерода и образованию карбокатиона.

На второй стадии образовавшийся карбокатион неизбирательно и практически мгновенно взаимодействует с нуклеофильным реагентом (Nu). Общая скорость реакции (2) определяется скоростью медленного разрыва связи C-X (3) с образованием карбониевого иона. Концентрация растворителя очень велика и практически не меняется в ходе реакции, поэтому скорость реакции зависит только от концентрации алкилпроизводного субстрата) и её можно выразить следующим уравнением:

$$V = k_v \left[\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R}-\text{C}-\text{X} \\ | \\ \text{R} \end{array} \right] \left[\text{Solv} \right]^n = k_v \left[\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R}-\text{C}-\text{X} \\ | \\ \text{R} \end{array} \right] \quad (5)$$

т.е. реакция является мономолекулярной. Изменение энергии системы при S_N^1 замещении графически выглядит следующим образом (рис. 1).

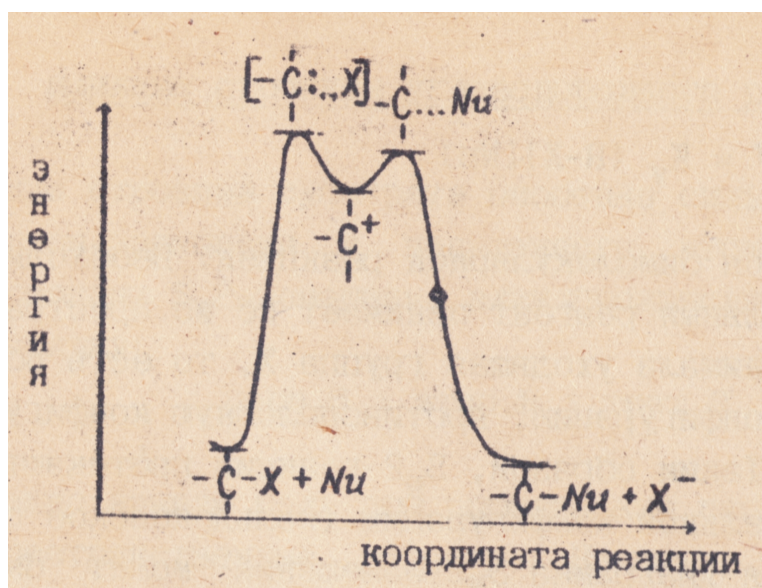


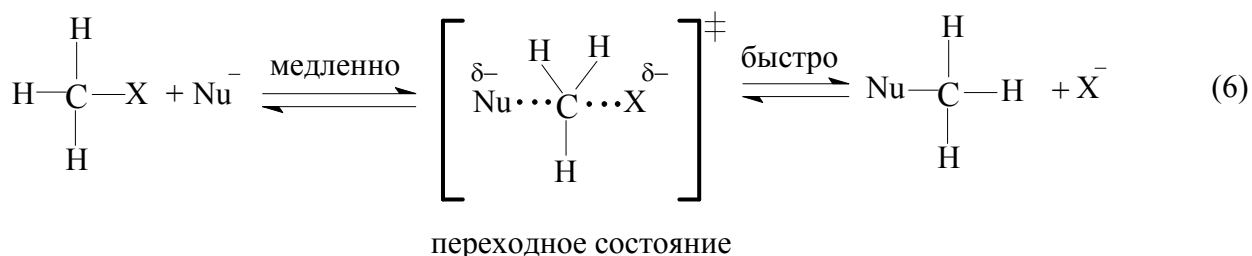
Рис. 1. Энергетический профиль реакции S_N^1 -замещения

Бимолекулярное нуклеофильное замещение S_N^2

В качестве субстратов в S_N^2 – реакциях при насыщенном атоме углерода используют первичные алкилпроизводные $R-X$ ($X = OH, Hal, OR$).

Реакция по S_N^2 -механизму протекает в одну стадию через переходное состояние.

Пример:



Переходное состояние представляет собой структуру, в которой атом углерода частично связан с Nu и X , связь $\text{C}-\text{Nu}$ ещё полностью не образовалась, а связь $\text{C}-\text{X}$ ещё не совсем разорвалась. Группы Nu и X

располагаются на максимально возможном расстоянии друг от друга; три атома водорода и атом углерода лежат в одной плоскости, причём все углы между связями равны 120° (связи С-Н расположены, как «спицы в колесе»), а связи С-Ну и С-Х ориентированы вдоль оси, перпендикулярной плоскости связей С-Н.

Скорость S_N^2 -реакций определяется стадией столкновения реагирующих частиц и поэтому зависит от концентрации обоих реагентов:

$$V = K_v [RX][Nu^-] \quad (7)$$

S_N^2 -реакция является бимолекулярной реакцией. Необходимо отметить, что нуклеофильный реагент занимает не то пространственное положение, какое занимала уходящая группа Х, то есть образующийся продукт имеет конфигурацию, противоположную конфигурации исходного реагента. Таким образом, S_N^2 -реакции протекают с полным обращением относительной конфигурации (вальденовское обращение).

Энергетическая диаграмма S_N^2 -замещения может быть представлена в следующем виде:

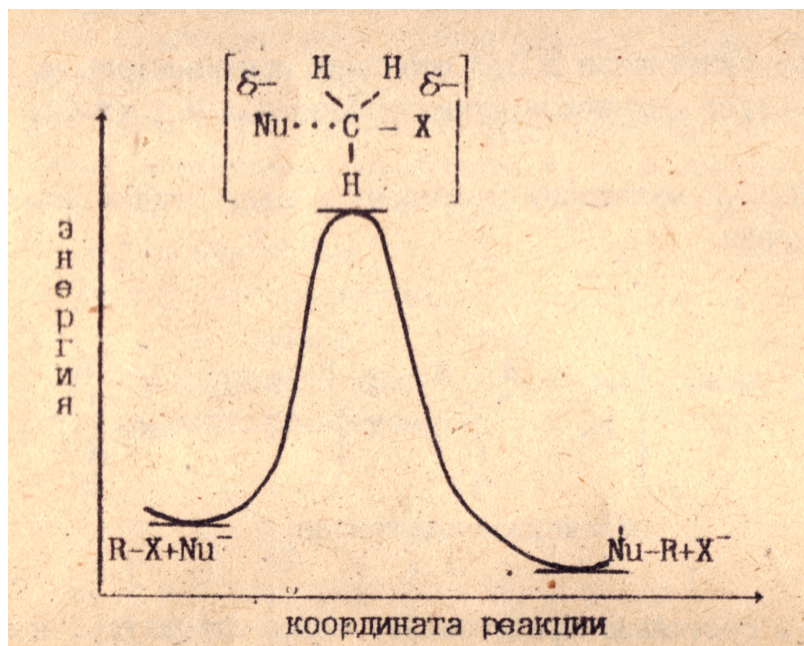


Рис. 2. Энергетический профиль реакции S_N^2 -замещения

Механизм реакций нуклеофильного замещения и реакционная способность органических соединений по отношению к нуклеофилу зависят от строения углеводородного радикала, природы нуклеофила, а также от природы растворителя.

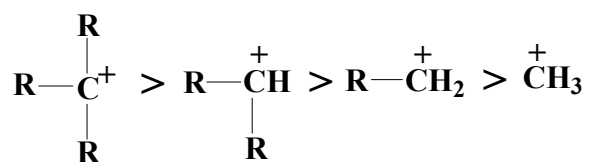
Влияние строения углеводородного радикала

Влияние строения субстрата особенно сильно проявляется при нуклеофильном замещении у насыщенного атома углерода. Так, скорость реакции S_N^2 -замещения алкилпроизводных $R-X$ ($X = \text{Hal}, \text{OH}$) следует порядку: **перв. R > втор. R > трет. R.**

Особенно важную роль при определении скоростей S_N^2 -реакций играют пространственные эффекты. Например, низкая скорость реакции третичных галогенидов объясняется пространственными препятствиями, создаваемыми алкильными группами при α -углеродном атоме приближению нуклеофила.

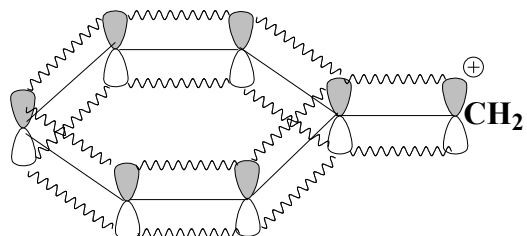
Скорость S_N^1 -реакций алкилпроизводных в противоположность скоростям S_N^2 -реакций следует порядку: **трет. R > втор. R > перв. R.**

Пространственные препятствия в случае S_N^1 -реакций имеют небольшое значение. Стадией, определяющей скорость реакции при S_N^1 -замещении, является стадия образования карбониевых ионов, устойчивость которых изменяется в таком же порядке, что и реакционная способность алкилгалогенидов.

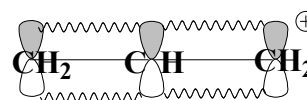


Алкильные группы за счёт +I – эффекта способствуют делокализации положительного заряда, возникающего на атоме углерода при диссоциации молекулы алкилпроизводного. В связи с этим энергетически более выгодно образование третичного карбокатиона, чем первичного.

В ещё большей степени, чем алкильные группы, в делокализации заряда карбокатиона могут участвовать винильные и фенильные группы, которые вступают в единое π -электронное сопряжение с положительно заряженным атомом углерода (имеющим вакантную p-орбиталь):



бензил-катион



аллил-катион

Таким образом, скорости S_N^2 -реакций определяются пространственными факторами, т.е. зависят от размера и числа заместителей, а скорости S_N^1 -реакций – электронными факторами, т.е. зависят от способности заместителей подавать или оттягивать электроны.

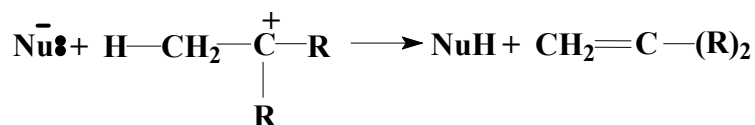
Влияние нуклеофильной реакционной способности и основности реагента

Нуклеофильная реакционная способность реагента практически не влияет на протекание реакции по S_N^1 -механизму. Образовавшийся на первой стадии богатый энергией и не обладающий избирательностью действия карбокатион в первом приближении равновероятно атакует любую, как заряженную, так и незаряженную частицу, в которой имеются атомы с неподелёнными парами электронов, независимо от её нуклеофильной реакционной способности.

В S_N^2 -реакциях скорости пропорциональны нуклеофильной реакционной способности реагента.

Как уже отмечалось, параллельно с реакциями нуклеофильного замещения протекают реакции элиминирования.

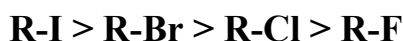
В S_N^1 -реакциях нуклеофильные реагенты, обладающие высокой основностью, с ещё большей лёгкостью, чем в S_N^2 -реакциях, отщепляют от карбокатиона протон:



При использовании, например, таких реагентов, как $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-\text{Na}^+$, реакции S_N -замещения для галогенопроизводных практически не идут, а преимущественно происходит отщепление галогеноводорода.

Влияние характера уходящей группы

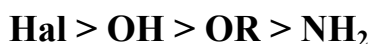
Скорость реакции нуклеофильного замещения отчасти определяется природой уходящей группы X. Так, в алкилпроизводных (R-X) имеется определённая корреляция между реакционной способностью R-X и силой кислоты H-X, где группа X, соответствующая наиболее сильной кислоте, одновременно является наилучшей уходящей группой. Например, H-F более слабая кислота, чем H-I, поэтому порядок реакционной способности в алкилгалогенидах оказывается следующим:



Прочность связи уходящей группы с атомом углерода в R-X зависит не только от природы X, но также и от того, в каком гибридизованном состоянии находится атом углерода. Если уходящая группа связана с атомом углерода в sp^3 -гибридизованном состоянии, то её способность к замещению на нуклеофильные реагенты определяется электроотрицательностью, поляризуемостью и энергией связи C-X. В том случае, когда группа X связана с атомом углерода, находящимся в состоянии sp^2 -гибридизации и обладающим электоронакцепторными свойствами, при решении вопроса о лёгкости замещения группы X на нуклеофильные реагенты следует принимать во внимание эффект сопряжения уходящей группы. Так, наличие +C-эффекта у галогена вызывает некоторое повышение кратности связи C-X,

а следовательно, и повышение энергии этой связи. Например, энергия связи C-I в этилиодиде равна 213 кДж/моль, а винилиодиде она составляет 230 кДж/моль. Снижение реакционной способности винилгалогенидов под влиянием +С-эффекта галогена обусловлено также уменьшением дефицита электронной плотности на атакуемом нуклеофилом атоме углерода.

Уходящие группы X по лёгкости замещения их на нуклеофильные реагенты можно расположить в следующий ряд:

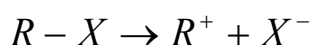


Из этого ряда следует, что спирты менее реакционноспособны в S_N-реакциях чем галогенопроизводные. Скорость реакции S_N спиртов особенно мала в отсутствии катализатора – сильной кислоты. Это связано с тем, что группа OH⁻ - очень «плохая» уходящая группа. Функция кислоты заключается в передаче протона кислородному атому спирта, что превращает гидроксильную группу в относительно более легко уходящую группу H₂O. Кислотный катализ в реакциях простых и сложных эфиров объясняется этой же причиной.

Таким образом, природа уходящей группы обычно мало влияет на механизм замещения, однако существенно изменяет скорость реакции.

Влияние природы растворителя

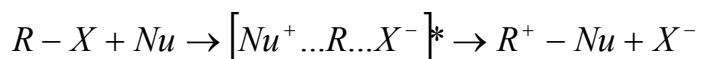
Скорости большинства S_N¹-реакций очень чувствительны к изменению растворителя. Это понятно, так как ионизирующая способность растворителя играет решающую роль в легкости образования ионов: R⁺.....X⁻ из RX, то есть, чем полярнее растворитель, тем больше его сольватирующая способность, и тем быстрее происходит ионизация:



Замена растворителя, например 80 %-го этилового спирта, значительно более полярной водой должна ускорять ионизацию и, следовательно, скорости S_N¹-реакций.

Что касается S_N^2 -реакций, то влияние природы растворителя зависит от «типа заряда» данной реакции, т.е. протекает ли реакция между нейтральными молекулами 1 или между противоположно заряженными ионами 2, или между ионами и нейтральными молекулами 3.

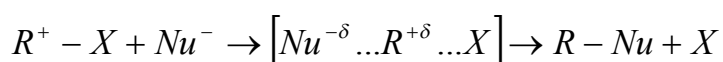
1. Реакции между нейтральными молекулами.



переходное состояние

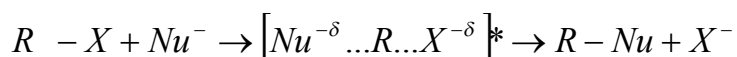
В этом случае переходное состояние сольватируется сильнее, чем реагенты. Это можно обнаружить по отрицательной величине энтропии активации соответствующих реакций. Полярные растворители повышают скорость реакции

2. Реакции между противоположно заряженными ионами.



В этой реакции на пути к переходному состоянию сольватная оболочка теряет молекулы растворителя, ΔS^\ddagger переходного состояния положительна, переход к более полярным растворителям уменьшает скорость реакции.

3. Реакции между ионами и нейтральными молекулами.



В переходном состоянии данной реакции отрицательный заряд делокализуется, вследствие чего сольватация переходного состояния меньше, чем реагентов, и ΔS^\ddagger переходного состояния положительна. Такого типа реакции в полярных растворителях протекают медленнее.

Изложенный подход не учитывает важности специфической сольватации реагентов, а также роль дисперсионной сольватации. Важность специфической сольватации стала особенно ясной при изучении реакций бимолекулярного нуклеофильного замещения (S_N^2) в апротонных биполярных растворителях, для которых характерны высокая диэлектрическая проницаемость и большой дипольный момент (ацетонитрил,

ацетон, пиридин, ДМФА, ДМСО и т.д.). Как известно, эти растворители в отличие от протонных, содержащих в большинстве случаев группы ОН или NH (вода, аммиак, карбоновые кислоты, серная кислота и т.д.), не способны специфически сольватировать анионы. Поэтому многие реакции бимолекулярного замещения проходят в таких растворителях со скоростями, на несколько порядков большими, чем в протонных. Особенно сильно возрастает скорость S_N^2 -реакций при переходе от протонного растворителя к апротонному в реакциях типа 2 и 3.

Необходимо отметить также, что изменение скорости реакции S_N при переходе от протонного растворителя к апротонному зависит от основности и размера анион-нуклеофила. Так, чем меньше размер аниона, тем сильнее он специфически сольватруется протонными растворителями. Кроме того, большие и сильно поляризуемые анионы достаточно хорошо сольватируются апротонными растворителями за счёт неспецифической (дисперсионной) сольватации.

Реакции молекула-молекула 1, как правило, также ускоряются апротонными биполярными растворителями. В этом случае основную роль играет то, что переходное состояние, обладающее сильно делокализованным зарядом, высоко поляризуемо и хорошо сольватруется апротонными биполярными растворителями за счёт дисперсионных сил.

Из всего сказанного следует, что малая реакционная способность высокоосновных нуклеофилов в протонных растворителях связана с их сильной специфической сольватацией. Поэтому при переходе к апротонным растворителям, где специфическая сольватация анионов отсутствует, происходит увеличение их реакционной способности, которое особенно значительно для малых нуклеофилов. В связи с этим относительная нуклеофильность галоген-нуклеофилов в протонных растворителях изменяется в следующем порядке: $F^- < Cl^- < Br^- < I^-$, а в апротонных растворителях меняет порядок на обратный.

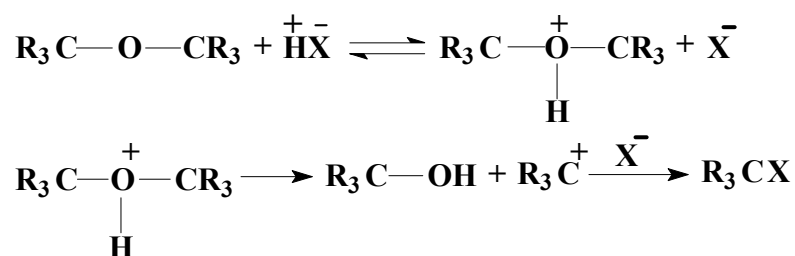
Конкурентность реакций S_N¹ и S_N²-замещения

Вопросы стереохимии

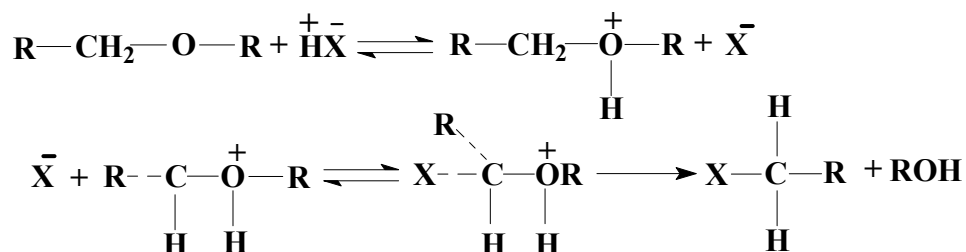
В связи с тем, что порядок изменения реакционной способности в S_N¹ и S_N²-реакциях различен, каждая из них в чистом виде встречается очень редко, а вместо этого имеется последовательность, которая является комбинацией обеих. Это наиболее типично при переходе от первичных к вторичным и третичным алкилпроизводным. Изменяя те или иные условия проведения реакции нуклеофильного замещения, несмотря на склонность определённого класса алкилпроизводных к определённому механизму, можно в какой-то степени контролировать реакцию.

Необходимо также отметить, что реакции нуклеофильного замещения для простых эфиров не так подробно изучены, как для алкилгалогенидов и алканов. Однако известно, что если обе связанные с кислородом группы являются первичными, то реакция протекает по механизму S_N², в то время как третичные простые эфиры будут реагировать по S_N¹-механизму.

S_N¹-механизм:

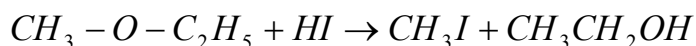


S_N²-механизм:



Если кислород в простом эфире связан с двумя неодинаковыми группами, то возникает вопрос, какая из двух связей С-С будет разрываться? Для диалкилпроизводных точного ответа дать нельзя, и, по-видимому, определяющим фактором будет не столько структура самого эфира, сколько

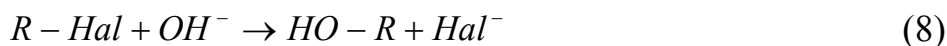
механизм, по которому протекает реакция. Например, S_N²-расщепление метилэтилового эфира иодистым водородом дает этанол и иодистый метил:



Не удивительно, что в этой реакции группа с более сильным +I-эффектом и более затруднительная для атаки иона остаётся связанной с кислородом. С другой стороны, если одна из алкильных групп является первичной, а другая – третичной, то разрывается связь О-трет.-алкил, так как трет.-алкильная группа способна образовывать относительно устойчивый карбониевый ион по S_N¹-механизму.

Для арилпроизводных характерны две следующие особенности: во-первых, в эфирах Ar-O-Ar под действием HBr или HI всегда разрывается связь O-R, а не O-Ar, и, во-вторых, OH-группа в феноле с трудом замещается на нуклеофил. Расщепление диарильных эфиров (Ar-O-Ar) под действием HI не происходит из-за устойчивости связи O-Ar к иодистому водороду.

Дополнительным подтверждением существования обоих механизмов является изучение стереохимии реакции нуклеофильного замещения. С точки зрения стереохимии механизмы S_N¹ и S_N² существенно различаются. А именно, нуклеофил в S_N²-реакции атакует субстрат (R-X) с противоположной стороны к уходящей группе, и в процессе замещения X на нуклеофил связи атома углерода как бы «выворачиваются». Такое изменение связей называется обращением конфигурации у реакционного центра. Это подтверждено образованием оптического изомера – спирта в реакции (8),



который вращает плоскость поляризованного света в противоположном направлении по сравнению с исходным алкилгалогенидом. В случае S_N¹-реакций атом углерода в карбониевом ионе связан с тремя другими атомами за счёт sp²-орбиталей, т.е. имеет тригональную структуру. Карбониевый ион имеет плоское строение,

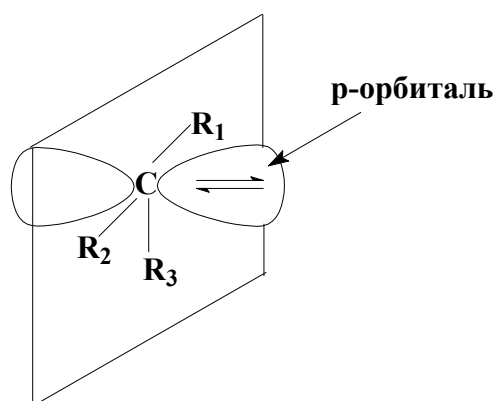


Рис. 3. Строение карбониевого иона

и нуклеофильный реагент может атаковать плоский ион с любой стороны. Следовательно, механизм S_N^1 приводит к образованию двух возможных продуктов, которые являются оптическими изомерами. S_N^1 -реакции протекают с рацемизацией, т.е. с образованием одинакового количества оптических изомеров: лево- и правовращающего.

Примеры реакций нуклеофильного замещения при насыщенном атоме углерода

Реакции нуклеофильного замещения алкилгалогенидов

1. Гидролиз алкилгалогенидов.

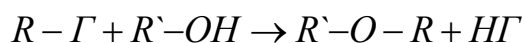
При обработке алкилгалогенида кипящей водой образуется равновесная смесь алкилгалогенида и алканов:



Равновесие может быть сдвинуто в сторону оксисоединения под действием щелочи или окиси серебра (Ag_2O):



2. Алкоголиз алкилгалогенидов.

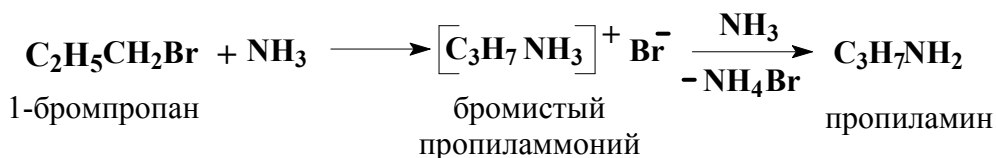


простой эфир

Спирты являются довольно слабыми нуклеофилами, и поэтому для усиления нуклеофильности нейтральную молекулу спирта превращают в алкокси-ион действием металлического натрия, т.е. проводят активацию нуклеофила:



3. Аммонолиз алкилгалогенидов.



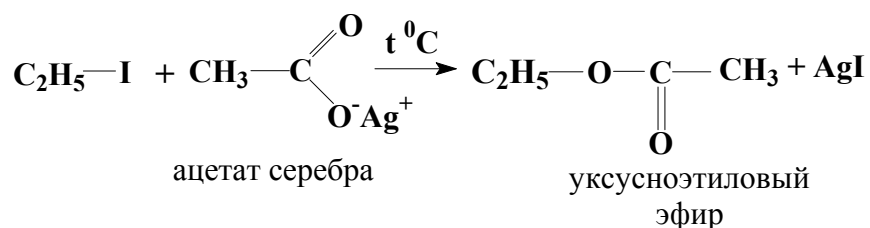
4. Взаимодействие алкилгалогенидов с солями циановодородной кислоты.



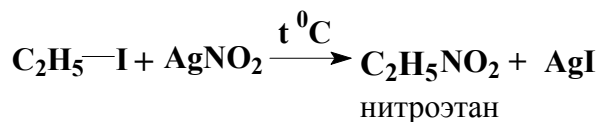
Эта реакция имеет важное значение в органическом синтезе, поскольку позволяет удлинить углеродную цепь исходной молекулы на один атом углерода.

5. Взаимодействие алкилгалогенидов с солями органических кислот.

Реакцию проводят при нагревании:

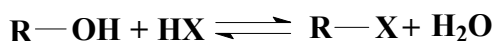


6. Взаимодействие алкилгалогенидов с нитратом серебра.



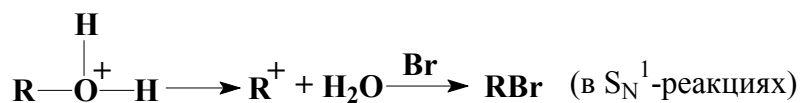
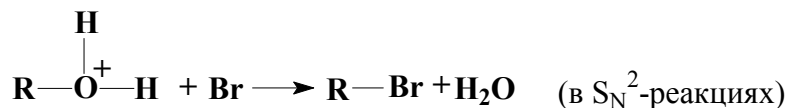
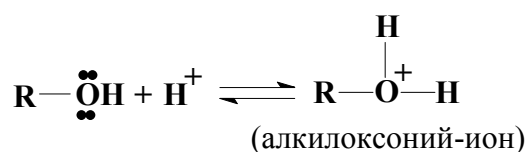
Реакции нуклеофильного замещения спиртов

1. Реакции с галогеноводородами.

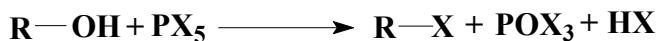


(где X = Cl, Br, I)

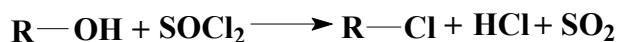
Реакция обратима и катализируется кислотами:



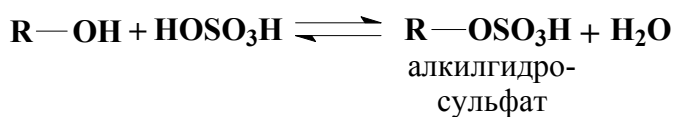
2. Реакция с галогенидами фосфора (V), фосфора (III) и тионилхлоридом.



(где X = Cl, Br, I)

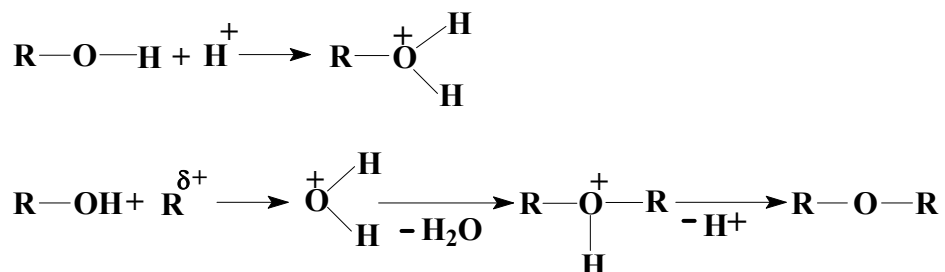


3. Реакция с минеральными и органическими кислотами (образовании сложных эфиров).



Реакция карбоновой кислотой будет рассмотрена в разделе: «Нуклеофильное замещение у ненасыщенного атома углерода».

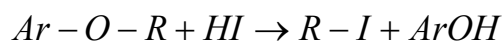
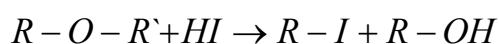
4. Реакция межмолекулярной дегидратации спиртов.



Реакция проходит в присутствии каталитических количеств сильной кислоты и при нагревании (до 140 °С).

Реакции нуклеофильного замещения простых эфиров

1. Расщепление кислотами.



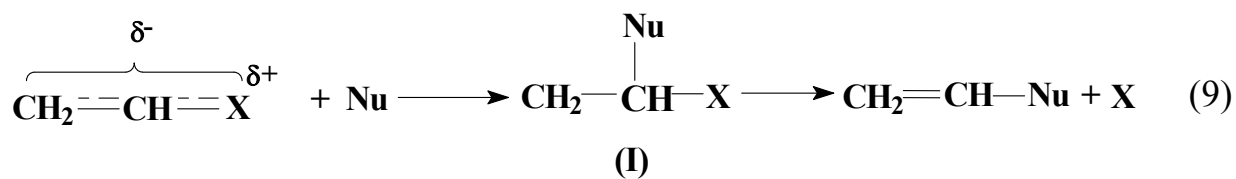
Разрыв связи происходит только в довольно жестких условиях: при нагревании с концентрированными кислотами (обычно HI и HBr).

II. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У НЕНАСЫЩЕННОГО АТОМА УГЛЕРОДА

Этот тип реакций характерен для винилгалогенидов, карбоновых кислот и их функциональных производных.

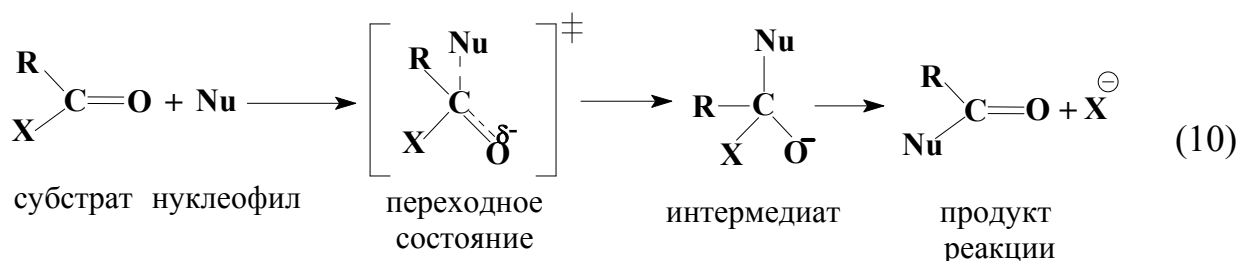
Установлено, что эти классы соединений вступают в реакцию нуклеофильного замещения по бимолекулярному механизму присоединения – отщепления.

Механизм присоединения – отщепления для винилгалогенидов



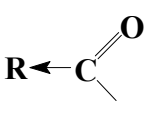
Характерной особенностью химического поведения винилгалогенидов является их инертность в реакциях нуклеофильного замещения. Одна из причин низкой реакционной способности заключается в относительно большой прочности связи C-X по сравнению с алкилгалогенидами, хотя галогены проявляют (-I)-эффект, способствуя приобретению положительного заряда ненасыщенным атомом углерода. Однако действию этого эффекта противостоит электроотрицательность sp^2 -гибридизованного атома углерода. Более того, (+C)-эффект галогена приводит к тому, что молекула приобретает определенную степень стабильности за счёт делокализации электронов, и, прежде чем может произойти S_N -реакция, эта стабильность должна быть нарушена. По этим причинам прямое бимолекулярное замещение, проходящее через анионный интермедиат (I), протекает с большим трудом.

Механизм присоединения-отщепления для карбоновых кислот и их производных



Согласно этому механизму, реакция протекает в две стадии. На первой стадии образуется тетраэдрический интермедиат. Образованию интермедиата благоприятствует то, что он в этой реакции гораздо в меньшей степени стерически затруднен, чем переходное состояние в S_N^2 -реакциях у

насыщенного атома углерода, в котором вокруг центрального атома находится пять заместителей. Реакция не останавливается на стадии интермедиата, так как свободная пара электронов нуклеофила, за счёт сопряжения с вновь образующейся карбонильной группой, создает возможность повышения стабилизации молекулы, и эта возможность реализуется путем отщепления уходящей группы X⁻. Общая скорость реакции определяется скоростью обеих реакций. На скорость первой стадии благоприятное воздействие производит эффект оттягивания электронов

электроноакцепторным заместителем R по связи . Это способствует стабилизации переходного состояния вследствие делокализации электронов.

Наличие объемных групп, связанных с карбонильным агентом углерода и создающих пространственные препятствия, производит обратный эффект, т.е. уменьшает скорость первой стадии.

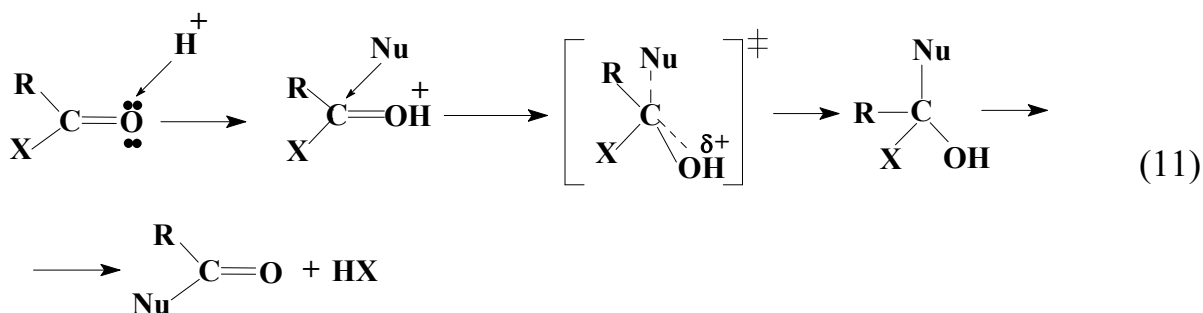
Легкость протекания второй стадии зависит от основности уходящей группы X.

Реакционная способность различных групп COX уменьшается в ряду:

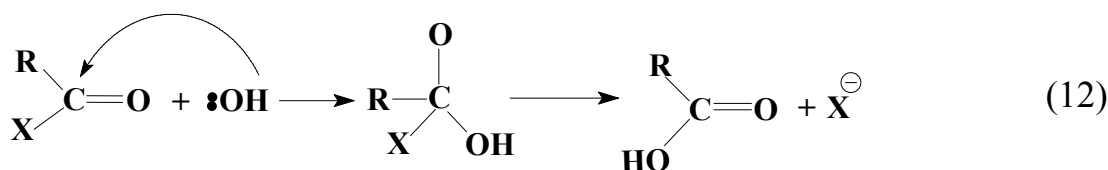


Многие реакции нуклеофильного замещения для этого класса соединений протекают в присутствии кислотных или основных катализаторов.

Минеральная кислота оказывает каталитическое действие на протекание S_N-реакций за счёт протонирования карбонильного атома кислорода. Карбонильная группа при этом становится ещё более доступной для нуклеофильной атаки, в этом случае кислород может приобретать π-электроны, не получая при этом отрицательного заряда.

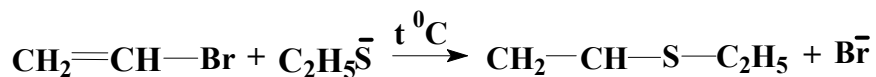


Щелочной раствор служит источником гидроксид-иона, который действует как сильный нуклеофильный реагент

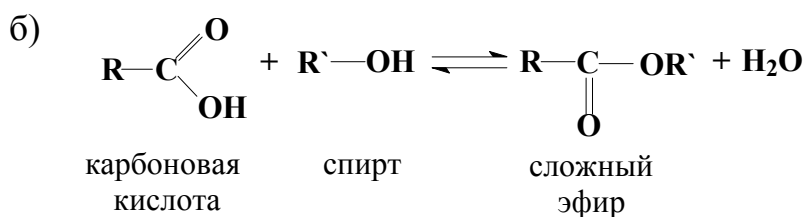
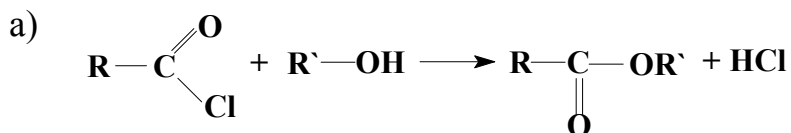


Примеры S_N-реакций для винилгалогенидов карбоновых кислот и их производных

1. Образование тиоэфиров.

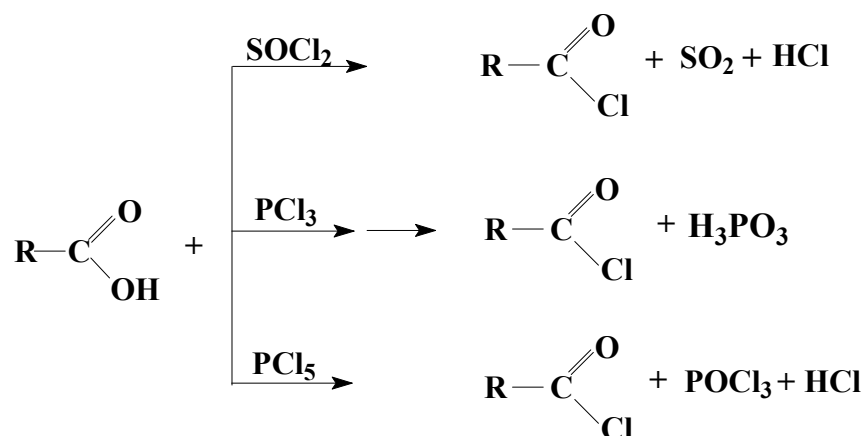


2. Образование сложных эфиров карбоновых кислот.



Взаимодействие карбоновых кислот со спиртами проводят в присутствии небольшого количества минеральной кислоты. Эти реакции обратимы и при достижении равновесия в смеси имеются существенные количества как реагентов, так и продуктов реакции. В связи с этим кислоты превращаются в сложные эфиры через хлорангидриды.

3. Образование хлорангидридов карбоновых кислот.

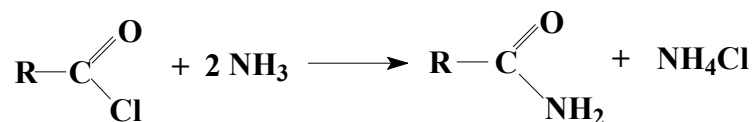


Тионилхлорид наиболее подходит для этой реакции, поскольку вещества, образующиеся кроме хлорангидрида карбоновой кислоты, газообразны и легко удаляются.

4. Образование амидов карбоновых кислот.

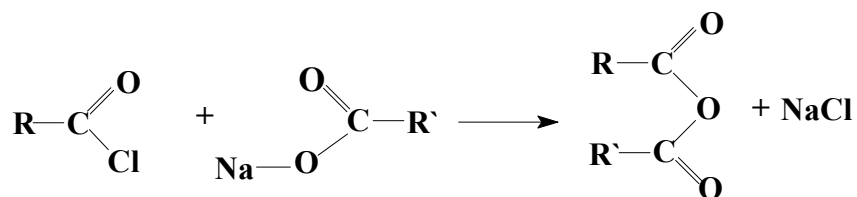


В лаборатории амиды обычно получают из хлорангидридов, а не из самих кислот, так как реакции взаимодействия хлорангидридов с аммиаком протекают быстро и практически необратимо.

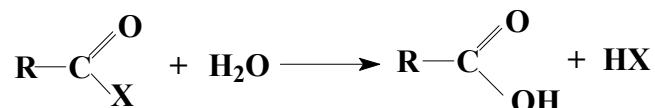


5. Образование ангидридов карбоновых кислот.

Обычно ангидриды карбоновых кислот получают взаимодействием хлорангидридов с безводными солями карбоновых кислот:



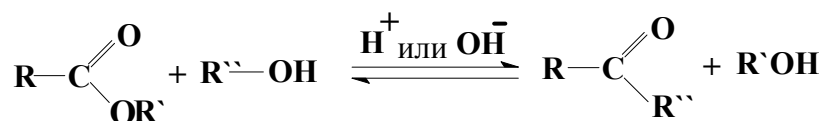
6. Гидролиз функциональных производных карбоновых кислот.



(X = -Hal, -OCOR, -NH₂)

Гидролиз функциональных производных карбоновых кислот, за исключением реакционноспособных хлорангидридов, проводят в кислой или щелочной среде.

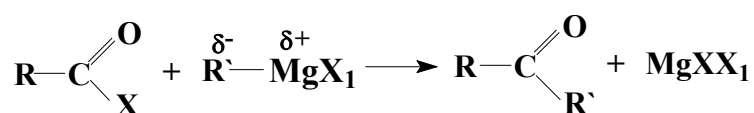
7. Реакция переэтерификации.



В качестве катализатора этой реакции используют минеральную кислоту или основание (обычно алкоксид-ион). Для смещения равновесия вправо используют большой избыток спирта, эфир которого хотят получить, или удаляют один из продуктов реакции из реакционной смеси.

8. Присоединение реактива Гриньяра.

С реакционноспособными производными карбоновых кислот (X = -Hal, -OCOR) первоначально образуется кетон, но его дальнейшее взаимодействие с реагентом приводит к получению оксисоединения.



III. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У АТОМА УГЛЕРОДА В АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ БЕНЗОИДНОГО ТИПА

Арилпроизводные (ArHal, ArOH, ArSO₃ и др.) в целом относительно мало реакционноспособны в реакциях нуклеофильного замещения. При диссоциации по связи C-X в ароматических соединениях образуется арил-катион (фенил-катион), стабильность которого очень мала как из-за большой

электроотрицательности атома углерода, так и из-за отсутствия эффективной делокализации положительного заряда по ароматическому кольцу.

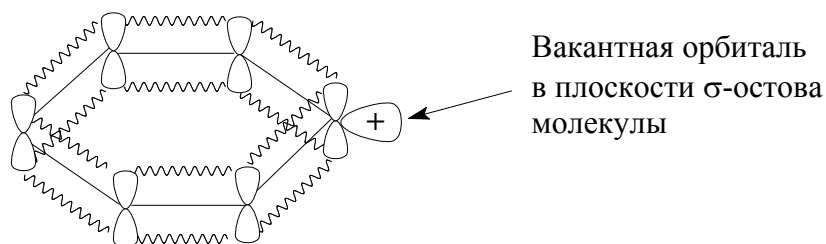
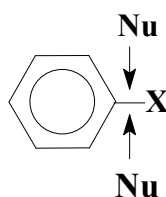


Рис. 4. Фенил-катион

Это приводит к тому, что реакции мономолекулярного замещения (S_N^1) в ароматическом ряду возможны только в случае наличия очень хороших уходящих групп. В основном, для этого класса соединений реакции нуклеофильного замещения протекают по бимолекулярному механизму (S_N^2), одним из доказательств которого является выделение стабильных производных, образующихся при присоединении нуклеофильного реагента к ароматической системе. Их образование подтверждено спектральными исследованиями.

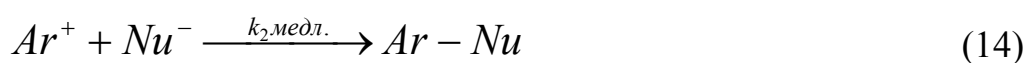
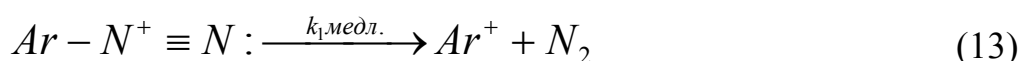
Особенностью S_N -реакций у атома углерода, входящего в ароматическую структуру, является то, что они гораздо менее чувствительны к стерическим препятствиям, чем бимолекулярные S_N^2 -реакции у насыщенного атома углерода. Это обусловлено тем, что в переходном состоянии в реакциях ароматического замещения вокруг атакуемого атома углерода в переходном состоянии участвует пять групп. Вот почему нуклеофил способен подойти к ароматическому субстрату с любой стороны плоского кольца:



Только в тех случаях, когда подход нуклеофила пространственно затруднен одним или двумя орто-заместителями, а нуклеофил является довольно большой группой, становится ощутимой стерическая заторможенность реакции. Поэтому разнообразие ароматических соединений, которые легко вступают в S_N^1 -реакции, лишь в небольшой степени ограничивается стерическими эффектами, но в значительной мере определяется природой заместителя в бензольном кольце. Электронодонорные группы (в любом месте кольца) сильно замедляют этот тип реакций. Более того, оказалось, что степень дезактивации реакции зависит от того, насколько велик донорный эффект группы: NH_2 - или OH -группы сильно дезактивируют ядро, OR -группа – умеренно, а R -радикалы – слабо. Электроноакцепторные группы, наоборот, активируют кольцо в реакциях нуклеофильного замещения.

Мономолекулярное нуклеофильное замещение (S_N^1)

Наиболее типичным примером S_N^1 -реакций является термическое разложение азосоединений. В результате диссоциации образуется молекула азота, имеющая очень большую стабильность, и процесс является термодинамически выгодным:

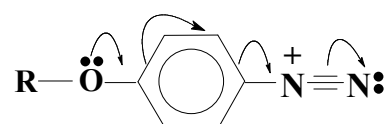


В связи с тем, что $k_1 < k_2$, лимитирующей стадией процесса разложения солей диазония является образование фенил-катиона (Ar^+), и скорость реакции S_N^1 - замещения может быть записана в виде:

$$V = k_1 \cdot [Ar - N^+ \equiv N :] \quad (15)$$

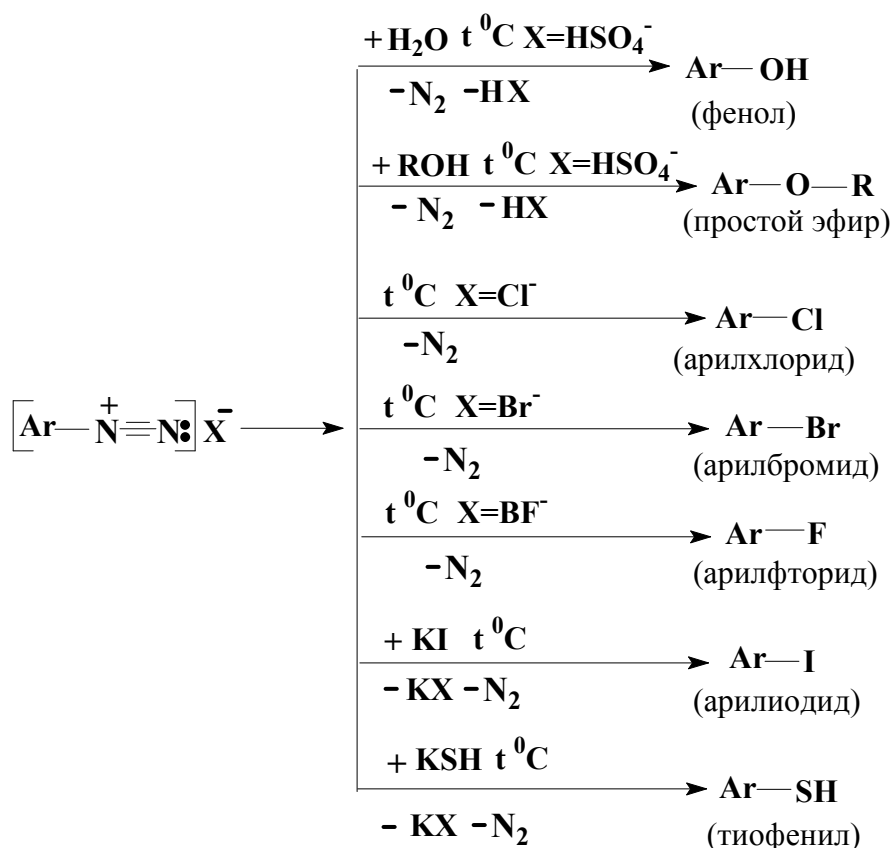
Скорость реакций разложения солей диазония довольно сильно зависит от природы заместителей в ароматическом ядре. Электронодонорные

заместители, увеличивающие электронную плотность в ароматическом кольце, должны стабилизировать образующийся катион и увеличивать скорость реакции, а электроноакцепторные – уменьшать. Этот вывод действителен для мета-замещенных соединений. Следует, однако, отметить, что заместители, находящиеся в пара-положении и способные проявлять (+C)-эффект, замедляют реакцию. Причиной этого, по-видимому, является следующее. Как уже отмечалось, свободная орбиталь арильного катиона не способна взаимодействовать с π -системой ароматического ядра, и поэтому стабилизация Ar^+ за счёт (+C)-эффекта заместителя невозможна. В то же время в исходном состоянии заместитель, проявляющий (+C)-эффект, находится в прямом полярном сопряжении с диазогруппой, имеющей большой (-C)-эффект:



Это приводит к стабилизации исходного состояния и уменьшению скорости реакции.

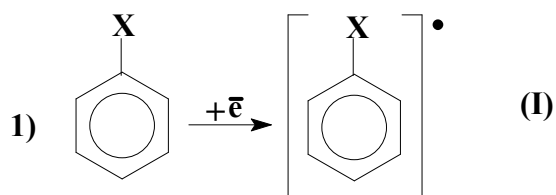
Примеры реакций мономолекулярного нуклеофильного замещения S_N^1 диазогруппы



Мономолекулярное ион-радикальное нуклеофильное замещение

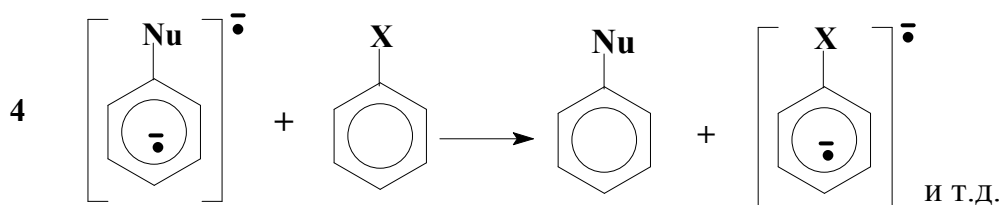
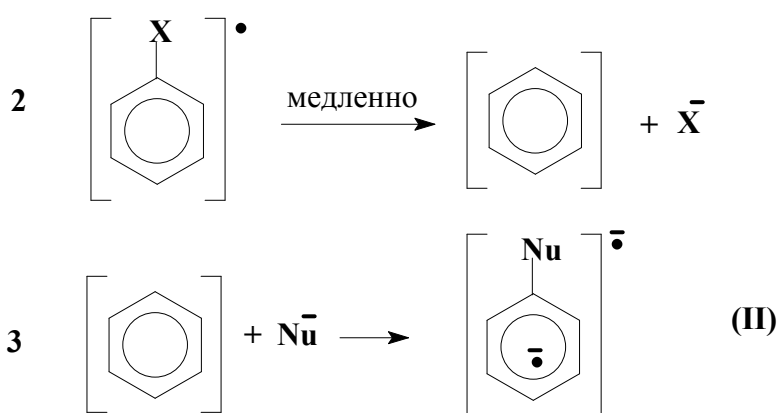
Для реакций замещения диазогруппы в присутствии солей меди (I) или порошкообразной металлической меди, а также для реакций замещения атома галогена в ароматических галогенопроизводных при освещении их УФ-светом может реализовываться мономолекулярный механизм ион-радикального нуклеофильного замещения (S_{RN}^1). (S_{RN}^1)-механизм предполагает гомолитический разрыв связи $C_{sp^2}^{\text{аром}}-\text{X}$ и включает следующие стадии:

1. Стадия иницирования:



На стадии иницирования за счёт одноэлектронного переноса происходит образование ион-радикала (I).

2. Стадия разрыва цепи.



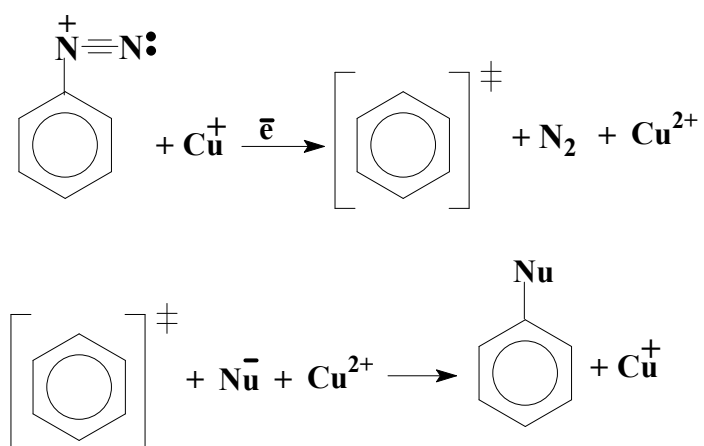
На стадии разрыва цепи ион-радикал медленно распадается на арильный радикал и анион X^- . Неустойчивый и очень реакционноспособный арильный радикал быстро взаимодействует с нуклеофилом и образует новый ион-радикал (II). Перенос электрона с анион-радикала (II) на молекулу исходного соединения приводит к образованию конечного продукта ион-радикала (I).

Таким образом, данный S_N^1 -механизм носит цепной характер, а лимитирующей стадией процесса является стадия мономолекулярного распада ион-радикала.

Наличие в ароматическом кольце электроноакцепторных заместителей способствует стабилизации ион-радикала (I) и замедляет его распад. Это практически не оказывает влияния на скорость реакции S_{RN}^1 . Скорость распада анион-радикала (I) зависит от прочности связи $C_{sp^2}^{аром}-X$, поэтому реакционная способность галогенопроизводных возрастает в ряду:



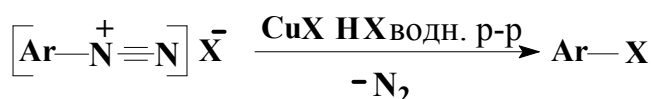
При разложении диазосоединений по S_{RN}^1 -механизму, гомолитическому разрыву связи $C_{sp^2}^{аром}-N$ предшествует передача одного электрона от атома меди к положительному атому азота:



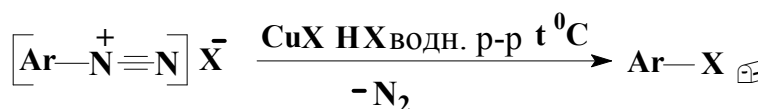
Регенерирование Cu^{2+} в Cu^+ происходит на стадии образования продукта реакции.

Примеры реакций мономолекулярного ион-радикального нуклеофильного замещения

1. Реакция Зендмейера.

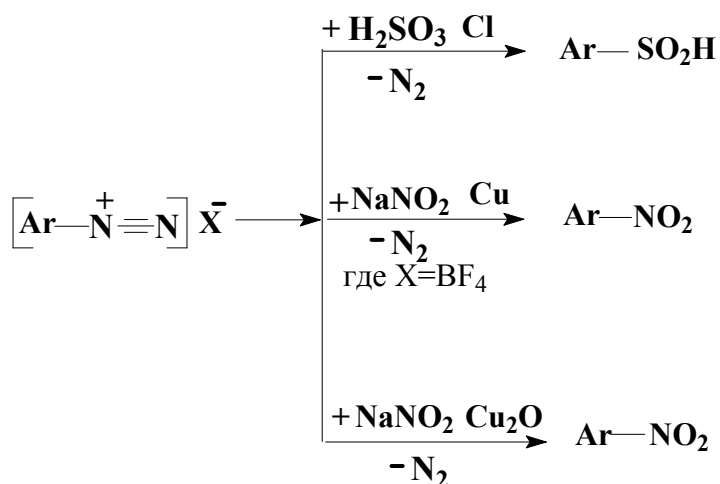


2. Реакция Гаттермана.

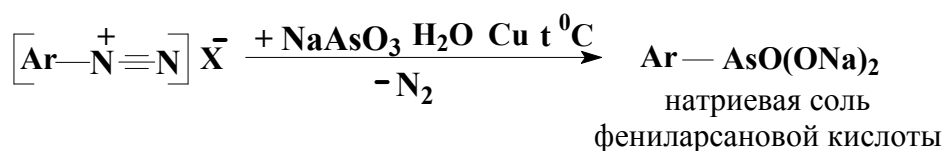


где $X = \text{Cl}; \text{Br}$.

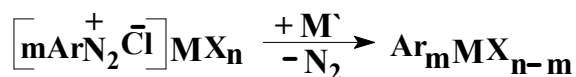
3. Реакции замещения диазо-группы на $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{NO}_2$.



4. Реакция Барта.



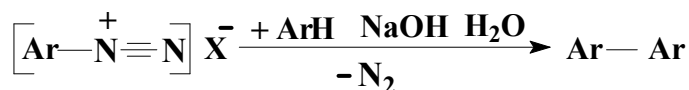
5. Реакция Несмеянова.



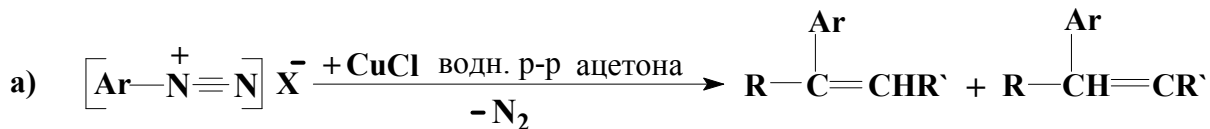
где M = Hg; Sb; Sn; Pb; Ti; As

M' = Cu; Zn; Bi

6. Реакция Гомберга-Бахмана-Хейя.



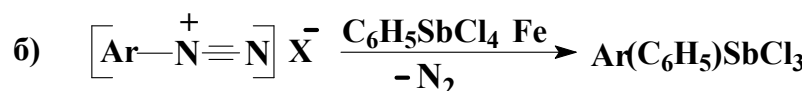
7. Реакция Мейервейна.



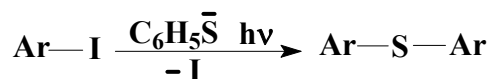
где R = -H; -CH₃; -C₂H₅.....; Ar

R' = COOCH₃; COOC₂H₅.....; CN; CHO

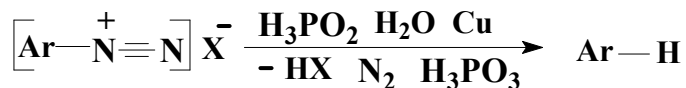
COCH₃; COC₂H₃.....; C₆H₅



8. Реакция замещения I на C₆H₅S.



9. Замещение диазо-группы на водород.

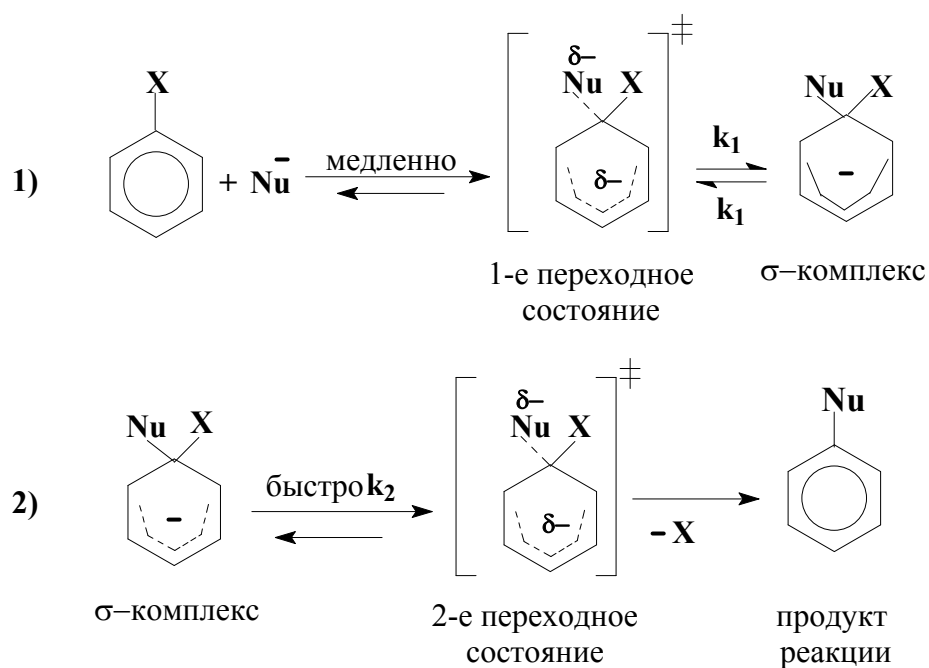


Бимолекулярное нуклеофильное замещение (S_N²)

Реакция бимолекулярного нуклеофильного замещения в ароматических соединениях имеет общий второй порядок: первый порядок по исходному соединению (субстрату) и первый по нуклеофилу. Однако в зависимости от природы ароматического субстрата и нуклеофила реакция S_N² может протекать по различным механизмам.

Двухстадийный механизм реакции S_N²

(механизм присоединения – отщепления)

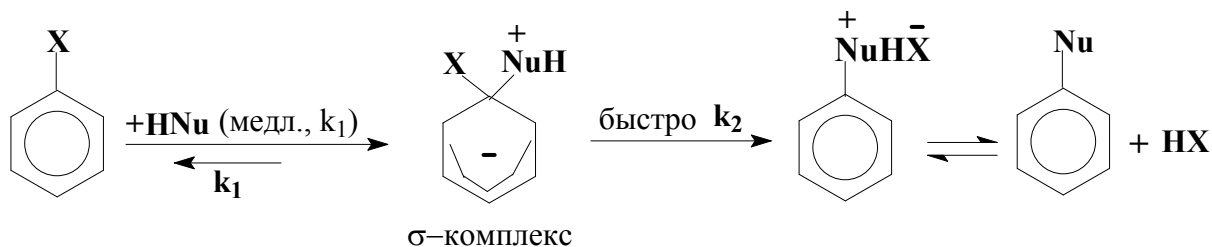


На первой лимитирующей (медленной) стадии процесса нуклеофильный реагент атакует электронодефицитный атом углерода, связанный с заместителем $C^{\delta+} \rightarrow X^{\delta-}$. Присоединение Nu^- происходит за счёт

электронной пары с образованием σ -связи $(\text{C}-\text{Nu})$. При этом тип гибридизации атома углерода в реакционном центре изменяется от sp^2 до sp^3 , ароматичность системы нарушается, и образуется промежуточное соединение – σ -комплекс (анионный интермедиат). σ -Комплекс приобретает отрицательный заряд, так как на пять sp^2 -гибридизованных атомов углерода приходится 6π -электронов. Избыточный отрицательный заряд в σ -комплексе нелокализован на каком-либо из пяти атомов углерода бензольного кольца, а делокализован между ними.

На второй стадии реакции отщепление аниона X^- приводит к восстановлению ароматической системы, и образуется продукт реакции. Данная стадия протекает быстро и мало влияет на скорость S_N^2 -замещения. Изложенный механизм реализуется для активированных (имеющих электроноакцепторные заместители) субстратов и сильных нуклеофильных реагентов (анионов).

Если в качестве нуклеофильного реагента выступает нейтральная молекула (Nu и HNu), то в целом схема превращений будет почти такой же лишь с небольшими изменениями.



Выражение для скорости реакции можно записать в виде:

$$V = k_1 \cdot k_2 [ArX][Nu] / (k_1 + k_2),$$

если учесть, что $k_1 \ll k_2$, то

$$V = k_1 [ArX][Nu]$$

Энергетическая диаграмма для этих реакций имеет вид:

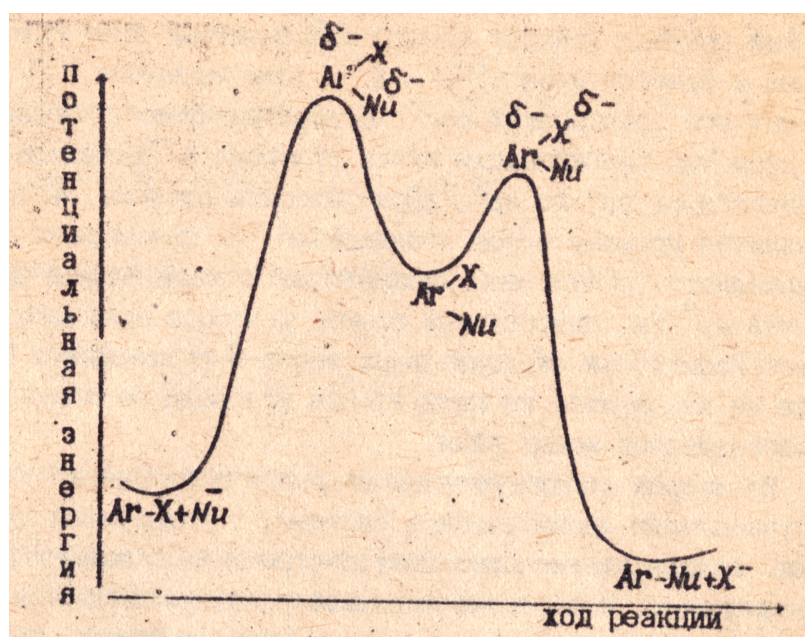


Рис. 5. Энергетический профиль для реакции S_N – замещения

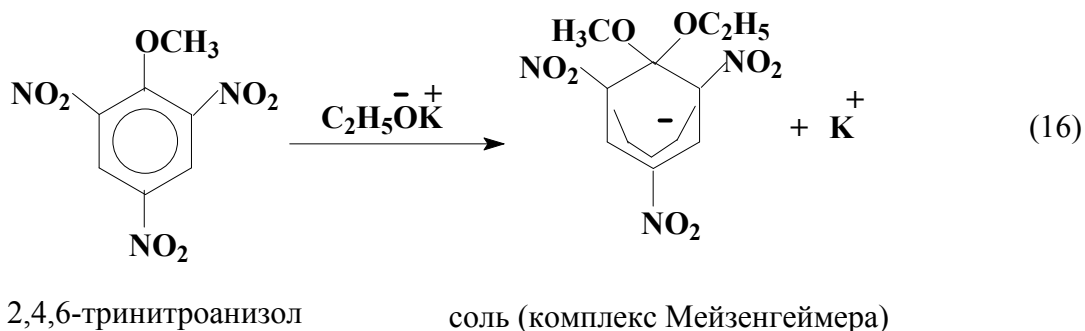
Поскольку в первом и втором переходном состояниях на ароматическом фрагменте сосредоточен значительный отрицательный заряд, то можно ожидать, что введение электроноакцепторных заместителей (проявляющих (-С)-эффект) в орто- и пара-положения по отношению к центру нуклеофильной атаки способствует увеличению скорости реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения за счёт делокализации отрицательного заряда в бензольном кольце.

Таким образом, этот механизм реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения согласно общепринятой классификации можно считать $A_{DN} - E_N$ -механизмом (присоединения – отщепления), так как в этом случае образование новой и разрыв старой связей происходит несинхронно.

В некоторых реакциях нуклеофильного замещения бензоидных систем σ -комплексы были выделены из реакционной смеси и получили название комплексов Мейзенгеймера. Их строение было изучено физико-химическими

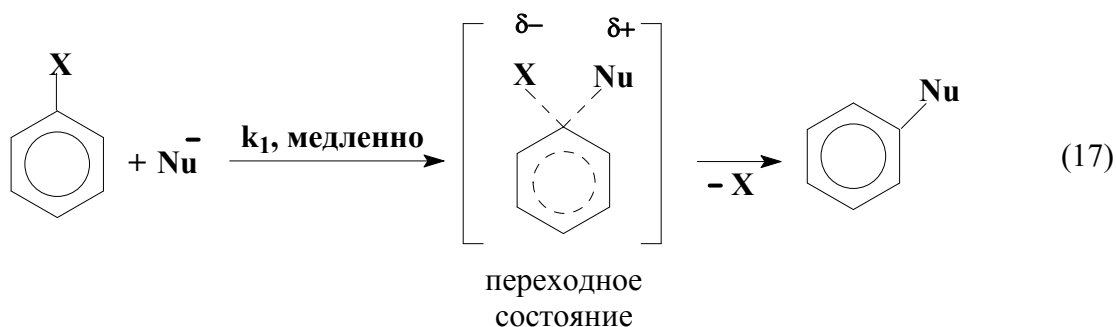
методами анализа и установлено, что они являются карбанионами.

Например:



Одностадийный «синхронный» S_N²-механизм

Наряду с двухстадийным механизмом реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения в ароматическом ряду может реализоваться одностадийный S_N²-механизм. В этом случае реакция протекает как нуклеофильный синхронный процесс.



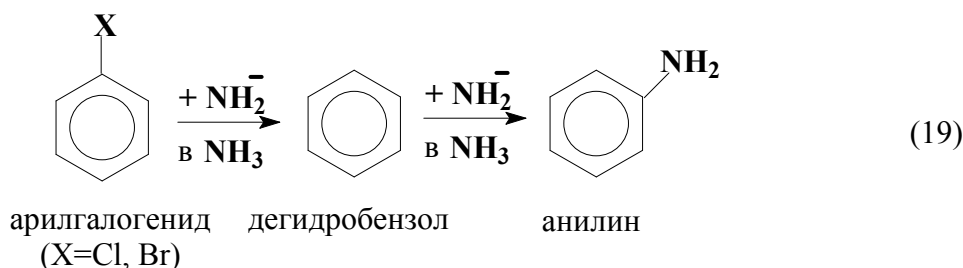
На стадии образования переходного состояния происходит одновременное ослабление связи с уходящей группой (X) и образование связи с нуклеофилом (Nu), причем реакция имеет бимолекулярный характер, и скорость её может быть записана в виде:

$$V = k[ArX][Nu] \quad (18)$$

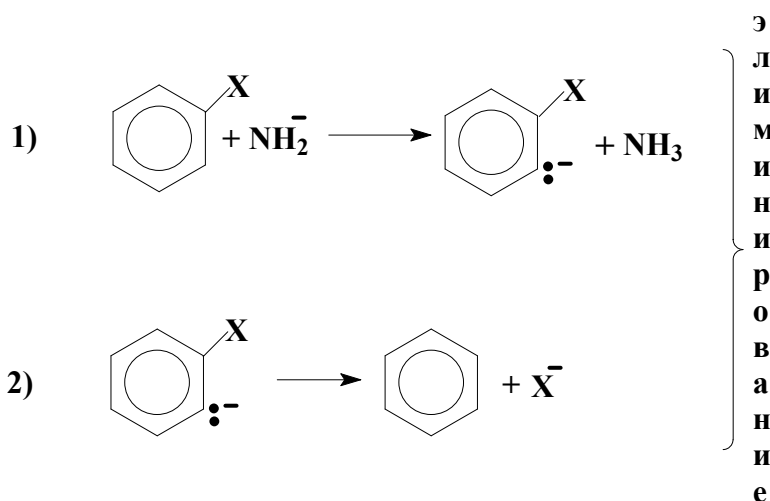
Однако вероятность прохождения реакций по этой схеме ничтожно мала, так как синхронный S_N²-механизм не учитывает влияние заместителей в субстрате на скорость процесса.

Механизм отщепления – присоединения

Если в ароматическом соединении отсутствуют электроноакцепторные заместители, то для проведения реакции нуклеофильного замещения необходимо использовать очень сильные нуклеофильные реагенты, например, амид-ион в жидком аммиаке. Установлено, что в этих случаях реакция не идет по обычному ассоциативному механизму нуклеофильного замещения, а осуществляется с промежуточным образованием дегидробензола:



Механизм данной реакции включает элиминирование (отщепление) с последующим присоединением. Процесс элиминирования включает две стадии: отрыв иона водорода (1) амид-ионом с образованием аммиака и карбаниона (I), который далее теряет галогенид-ион (2) в результате чего образуется дегидробензол.



Дегидробензол напоминает молекулу бензола, в которой отсутствуют два атома водорода. За счёт этого в молекуле образуется дополнительная связь между двумя атомами углерода. Образование новой связи происходит за счёт бокового перекрывания sp^2 -орбиталей, которое не является

достаточно эффективным. Поэтому новая связь, лежащая в полости σ -секстета бензольного кольца, не может взаимодействовать с ароматическим секстетом и является чрезвычайно лабильной и достаточно реакционноспособной.

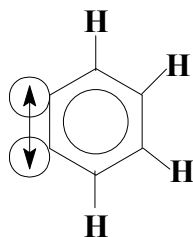
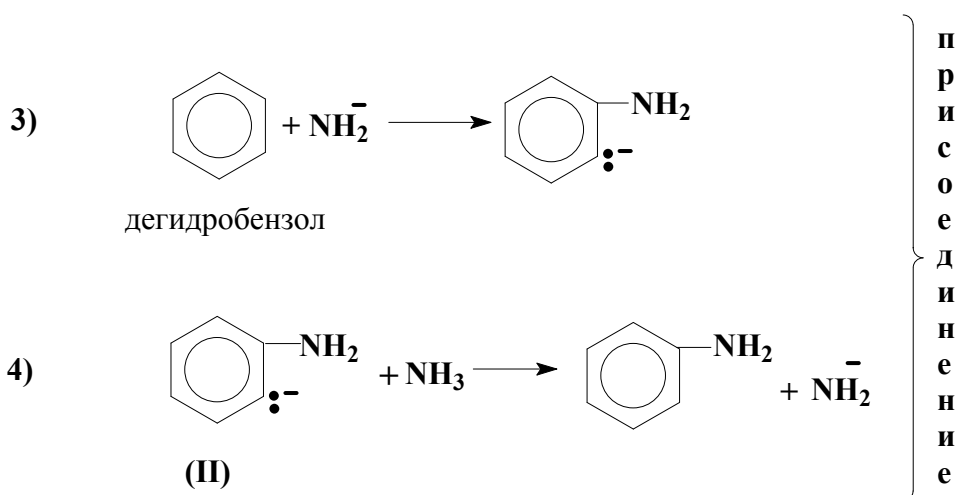


Рис. 6. Дегидробензол

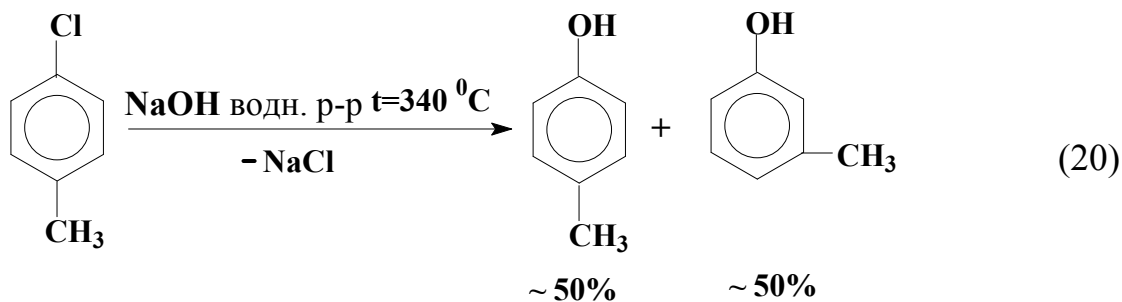
Процесс присоединения может также включать две стадии: присоединение амид-иона (3) с образованием карбаниона (II), который далее реагирует с кислотой (аммиаком) с отрывом иона водорода (4)



Вероятно, стадии (3) и (4) протекают синхронно и присоединение происходит как одностадийная реакция, в этом случае переходное состояние, по-видимому, является структурой, в которой присоединение азота произошло в большей мере, чем присоединение водорода, и поэтому оно имеет значительный карбанионный характер.

Реакции нуклеофильного замещения в неактивированных ароматических субстратах сопровождаются перегруппировкой и приводят к эквимолекулярной смеси изомерных продуктов.

Например:

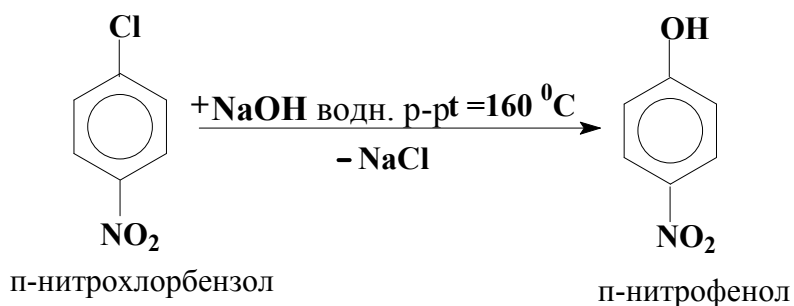
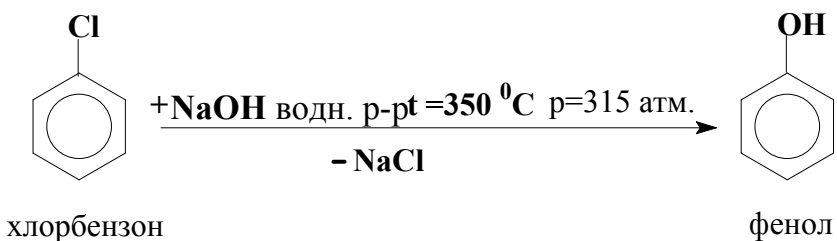


Наличие перегруппировок подтверждено методом меченых атомов. Такие реакции по предложению Беннета (1951 г.) получили название кинезамещения.

Примеры реакций нуклеофильного замещения в ароматических системах

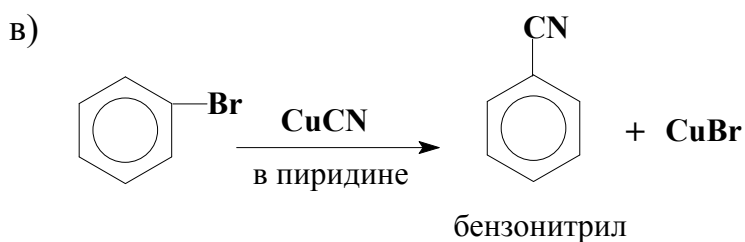
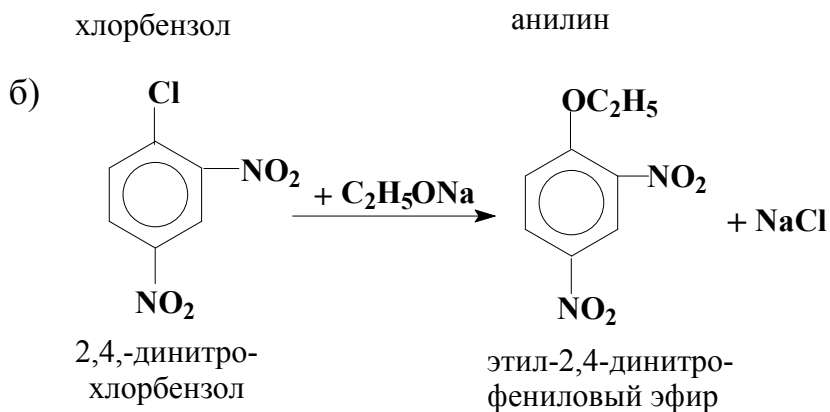
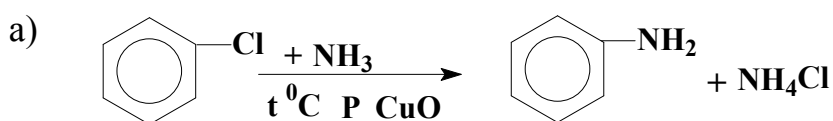
1. Замещение атома галогена.

а)

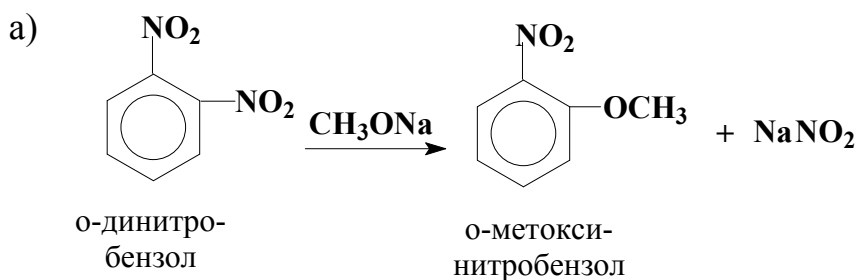


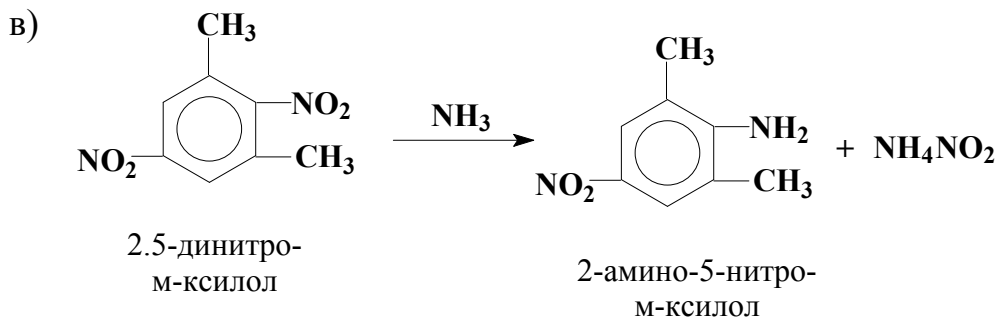
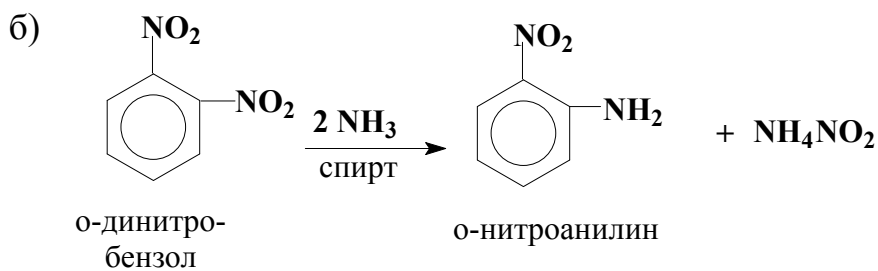


Подобно нитрогруппе активирующее влияние на реакцию S_N^2 -замещения оказывают и другие π -электроноакцепторные группы: $-\text{CN}$; $-\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{COOH}$; $-\text{CHO}$; $-\text{COR}$; $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$.



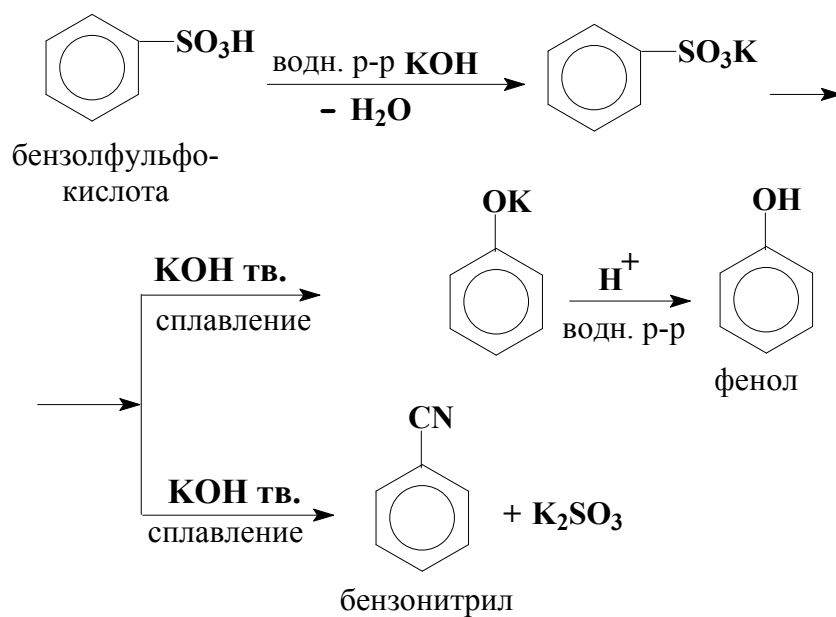
2. Замещение нитрогруппы





Нитрогруппа замещается во втором положении вследствие того, что она выведена из плоскости бензольного кольца из-за стерических препятствий, создаваемых метильными группами. Это уменьшает взаимодействие π -электронов NO_2 -группы с π -электронами бензольного кольца.

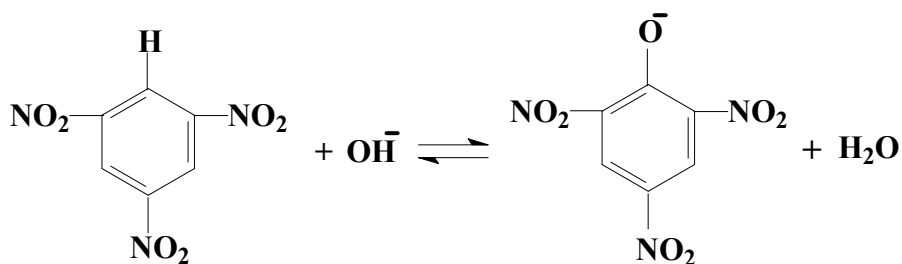
3. Замещение сульфогруппы



4. Замещение атома водорода

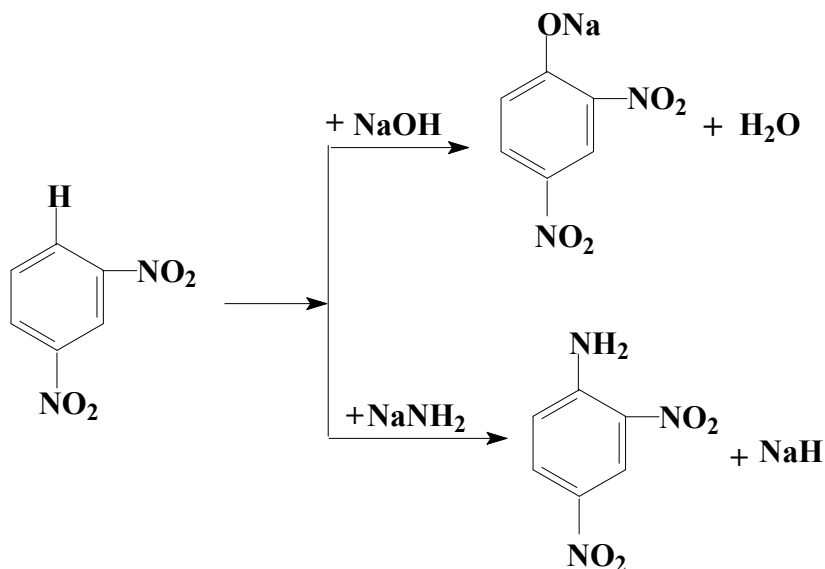
В соединениях, содержащих электроноакцепторные заместители, атом водорода может быть замещен по нуклеофильному типу на группы $-\text{OH}$ и $-\text{NH}_2$.

Наиболее известная реакция такого типа – получение пикриновой кислоты из 1,3,5-тринитробензола.



Реакцию проводят в водном растворе Na_2CO_3 в присутствии $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, который выполняет роль окислителя гидрид-иона ($:\text{H}^-$), являющегося сильным нуклеофилом. В отсутствие $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ реакция энергетически невыгодна, и равновесие смещается влево.

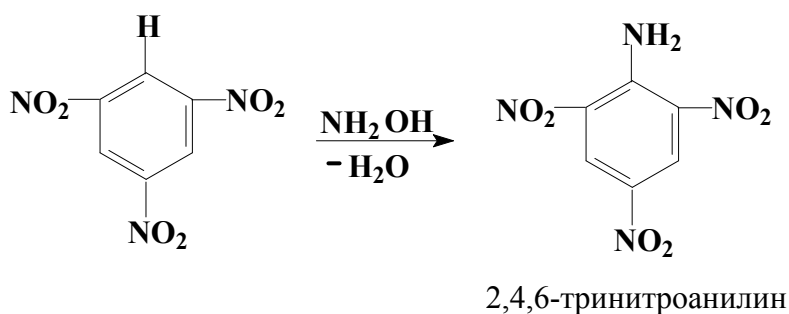
В жёстких условиях атом водорода может замещаться в метадинитробензоле.



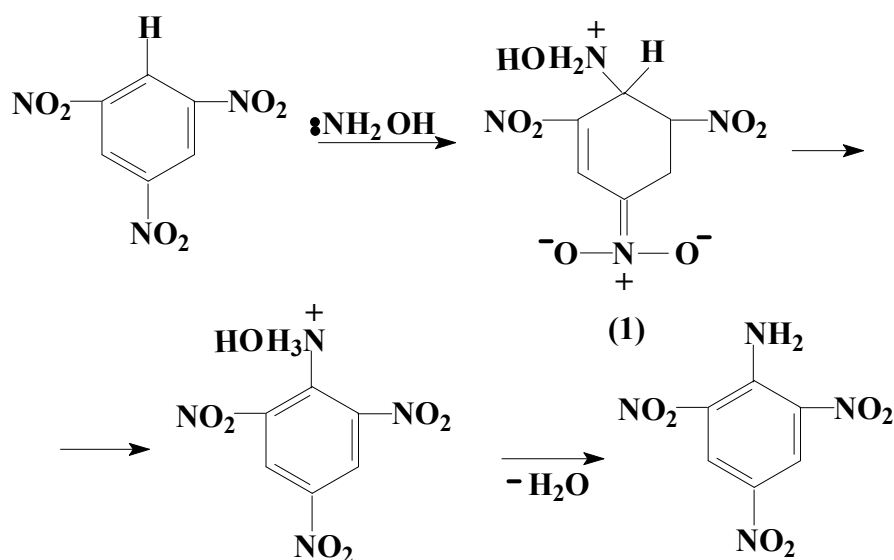
Окислителем образующегося гидрид-иона является метадинитробензол, который берется в избытке.

При действии гидроксилamina ($\text{NH}_2\text{-OH}$) реакция протекает сравнительно легко.

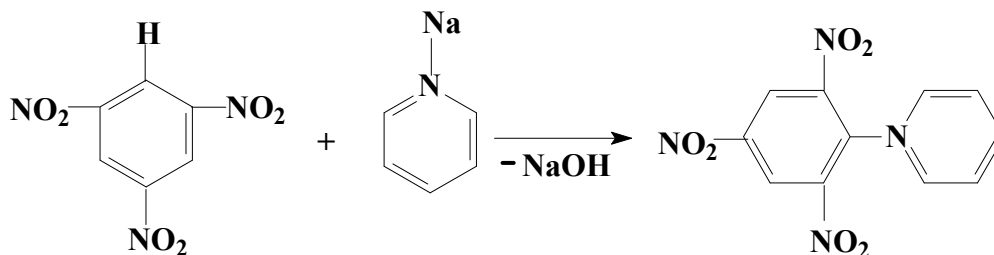
В этом случае в результате реакции выделяется не гидрид-ион, а молекула воды.



Гидрид-ион не отщепляется от промежуточного соединения, а мигрирует к атому азота, вытесняя группу –ОН, что приводит к образованию лабильного аммонийного основания.



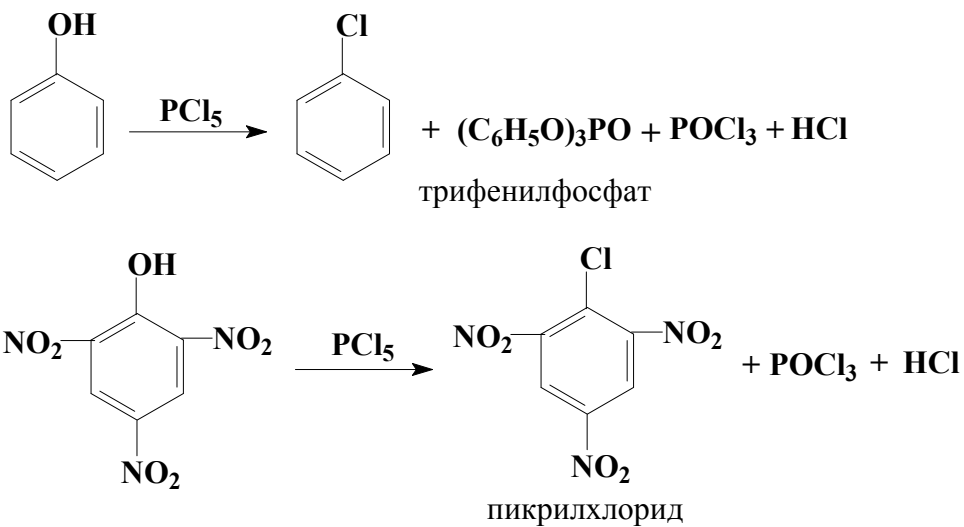
Сильно активированный тремя нитрогруппами атом водорода может замещаться и на остаток пиперидина.



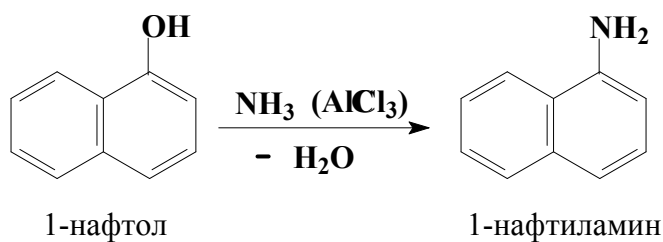
5. Замещение фенольных гидроксильных групп.

Взаимодействие фенола и его нитрозамещенных с хлоридом фосфора (V) приводит к замене гидроксильной группы на атом хлора. Реакция

проходит с большим трудом и сопровождается образованием трифенилфосфата.



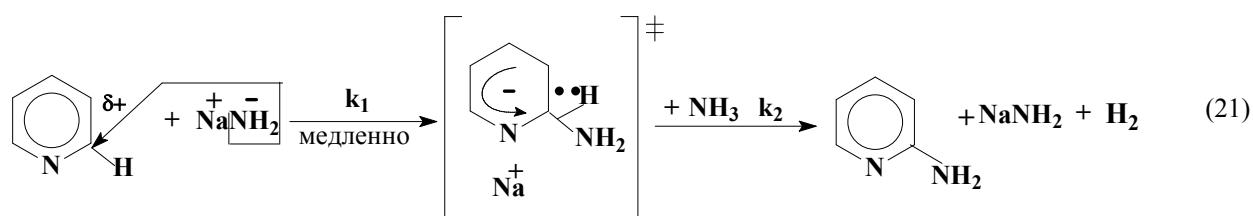
Гидроксильная группа может быть замещена на аминогруппу в присутствии хлорида алюминия при температуре 400 °С.



IV. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В ГЕТЕРОЦИКЛАХ ПИРИДИНОВОГО ТИПА

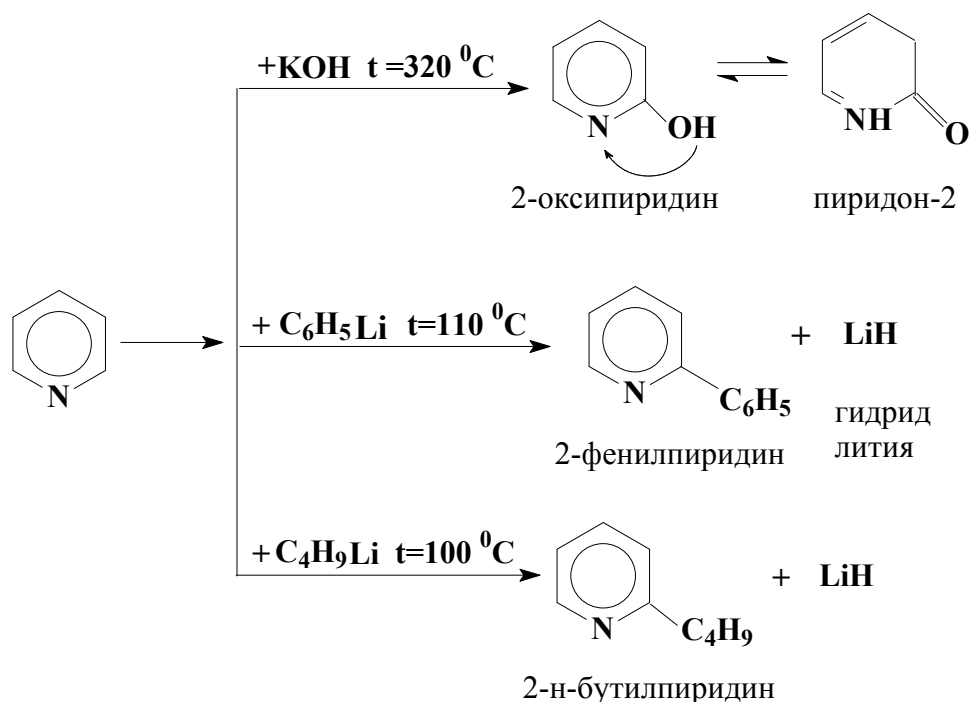
Пиридин проявляет высокую реакционную способность в нуклеофильном замещении. Причина такого явления заключается в электроноакцепторном влиянии атома азота на электронную плотность молекулы.

В качестве примера рассмотрим реакцию аминирования пиридина амидом натрия (реакция Чичибабина).



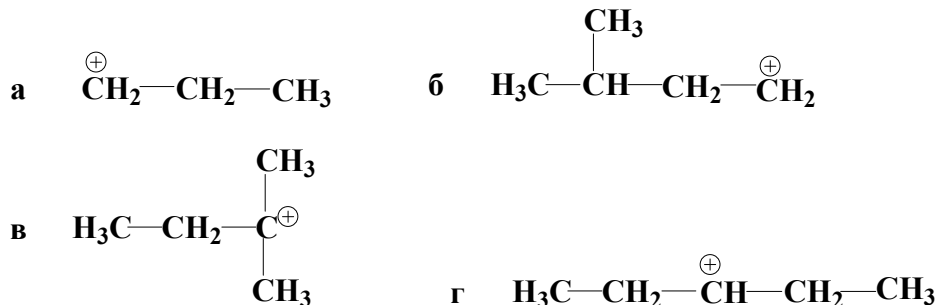
На первой лимитирующей стадии амид-анион атакует α (или β)-положение молекулы пиридина, которое в небольшой степени испытывает недостаток электронной плотности. В результате присоединения амид-аниона образуется отрицательно заряженный интермедиат (σ -комплекс), который частично стабилизируется за счёт электроноакцепторного влияния азота.

Реакция завершается отрывом гидрид-иона с последующим образованием водорода. Пиридин вступает в реакции гидроксирования, алкилирования и арилирования, которые протекают как S_N -замещение.



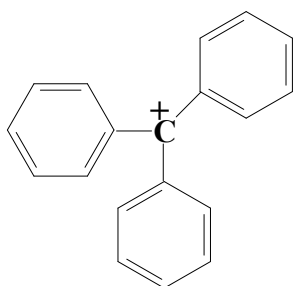
УПРАЖНЕНИЯ

1. Расположите карбокатионы в ряд по увеличению их устойчивости.

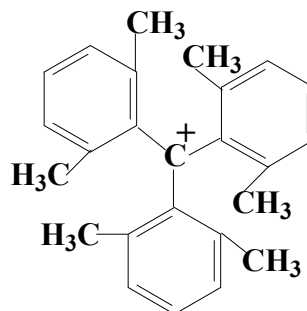


Какие карбокатионы образуются в результате S_N^1 -, а также – S_N^2 -замещения?

2. Объясните, почему карбокатион (1) обладает большей устойчивостью, чем карбокатион (2)?



1

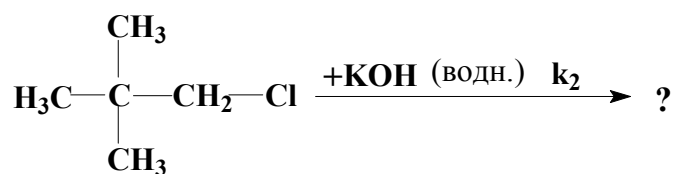


2

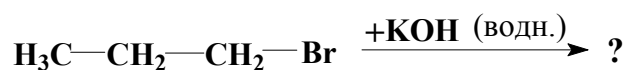
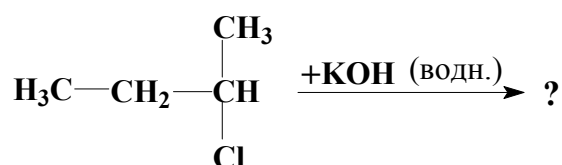
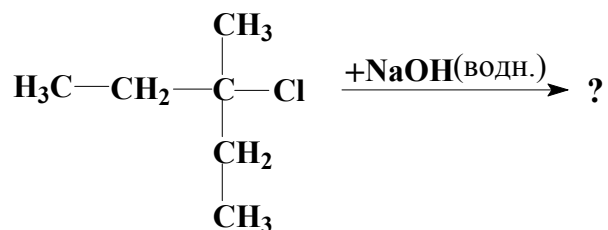
3. Почему аллил-галогениды более реакционноспособны в нуклеофильном замещении, чем винил-галогениды?

4. Сравните скорость S_N^2 -замещения для реакций:

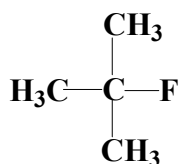




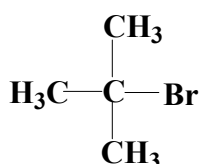
5. Какие побочные продукты могут образоваться наряду с продуктами S_N^1 и S_N^2 -замещения в следующих реакциях?



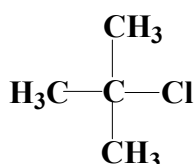
6. Как изменяется скорость S_N^1 -замещения для галогенопроизводных углеводородов?



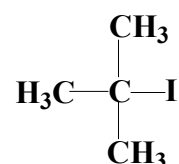
а



б



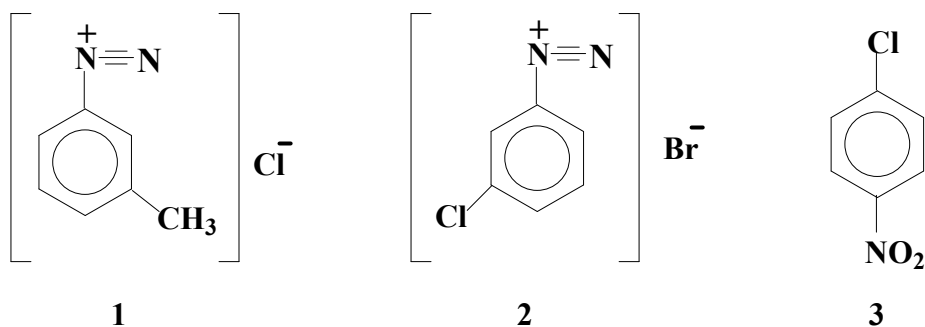
в



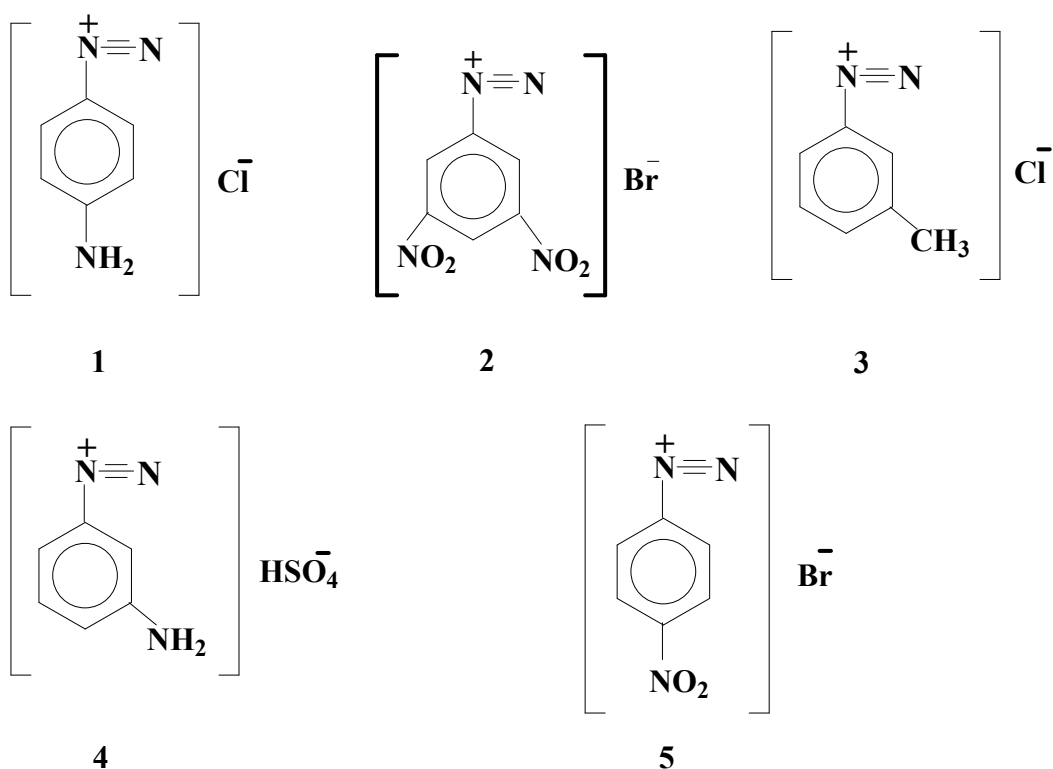
г

7. Почему нуклеофильная замена аминами ($-\text{NH}_2$)-группы на хлор ($-\text{Cl}$) в алкилгалогенидах практически невозможна? Предложите схему замены $\text{NH}_2 \rightarrow \text{Cl}$, используя химические свойства других классов соединений.

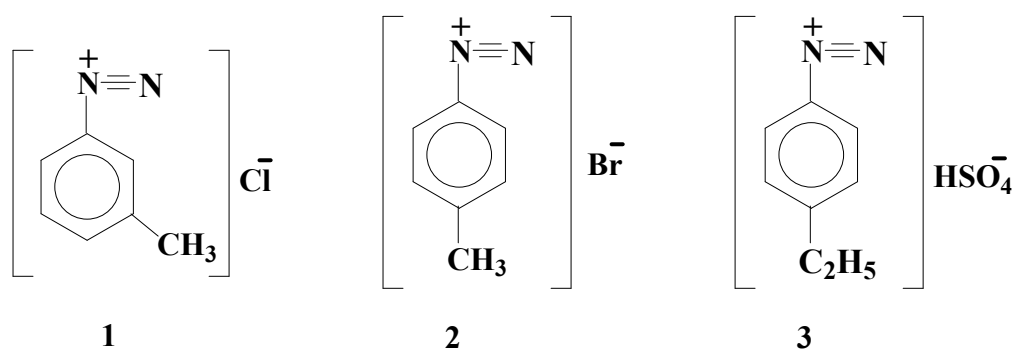
8. Какие из приведенных ниже соединений взаимодействуют с NaSH по S_N^1 -механизму?



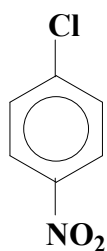
9. Как изменяется скорость S_N^1 -замещения для нижеприведенных соединений в реакции с CH_3OH при нагревании?



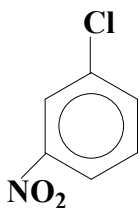
10. Напишите побочные продукты, которые могут образоваться в реакции Зендмейера для соединений:



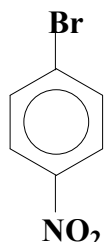
11. Как изменится скорость реакции S_N^2 -замещения для дизамещенных бензола?



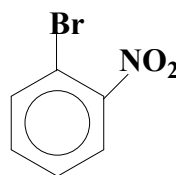
1



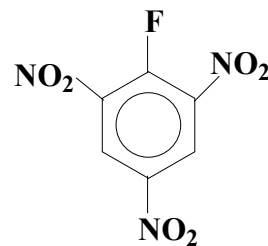
2



3

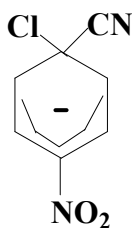


4

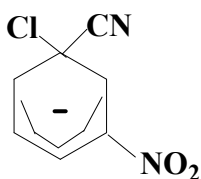


5

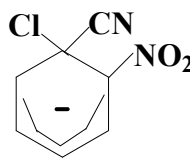
12. Расположите карбоанионы в ряд по увеличению их устойчивости:



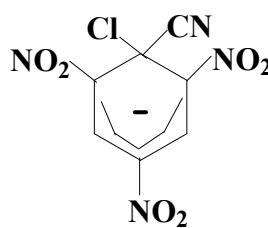
1



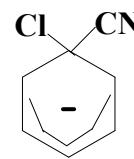
2



3

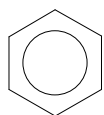


4

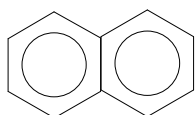


5

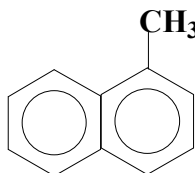
13. Какие из приведенных ниже соединений вступают в реакции нуклеофильного замещения?



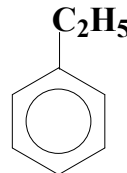
1



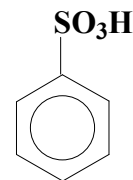
2



3

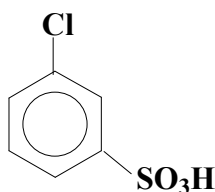


4

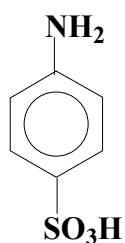


5

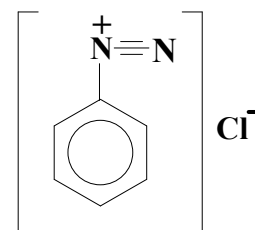
14. В каких из приведенных ниже соединений предпочтительнее будет реализовываться S_N^1 , а в каких S_N^2 -механизм?



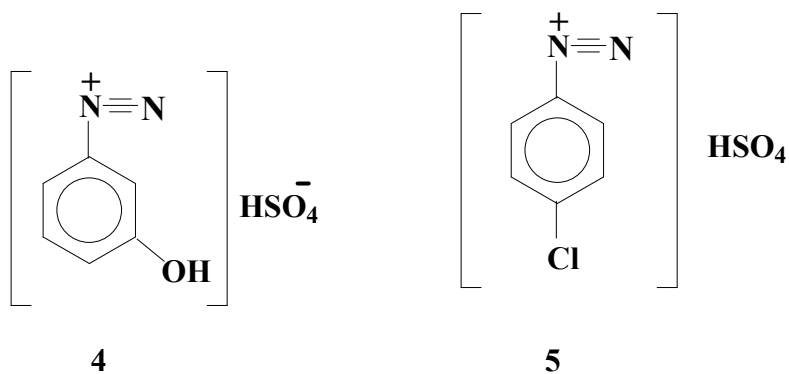
1



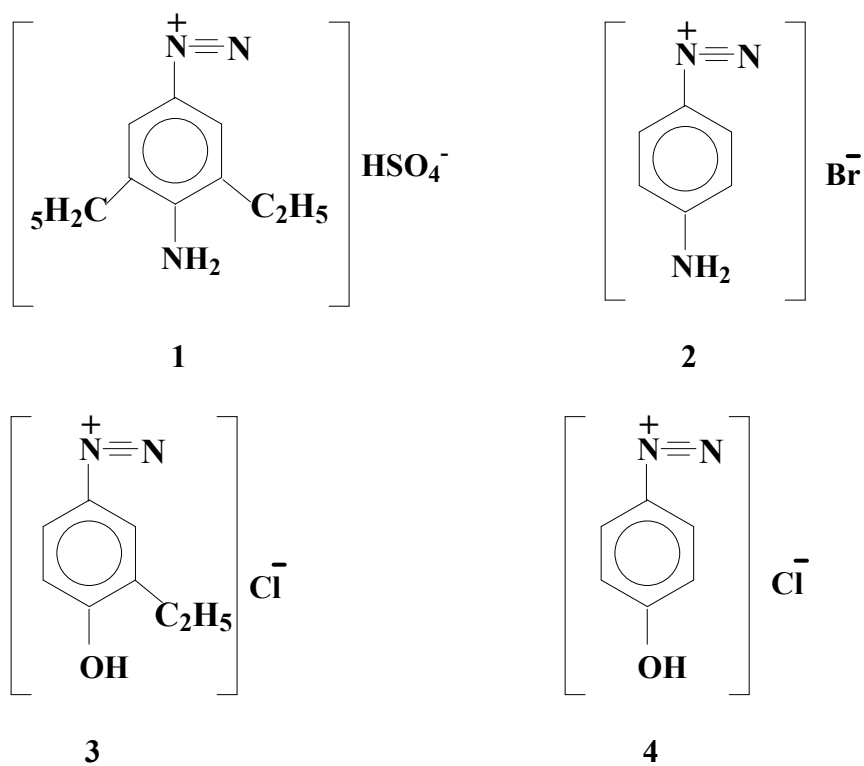
2



3



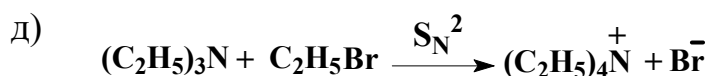
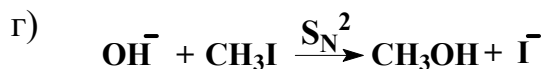
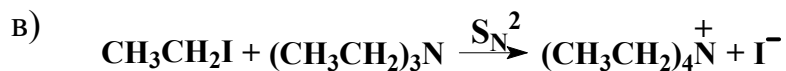
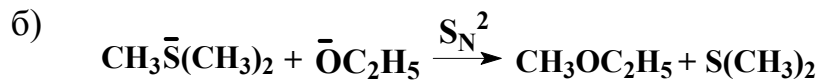
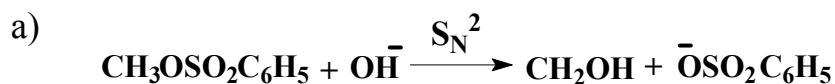
15. В каких соединениях π -электронодонорные заместители замедляют, а в каких ускоряют S_N^1 процесс?



Объясните с точки зрения электронных и пространственных эффектов.

16. С помощью электронных эффектов объясните стабилизацию 1-го переходного состояния ЭА-заместителями и дестабилизацию ЭД-заместителями в S_N^2 -замещении?

17. К какому «типу заряда» относятся следующие реакции:

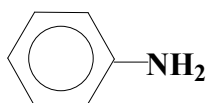


Возрастает или уменьшается скорость каждой из приведенных выше реакций при увеличении ионизирующей способности растворителя?

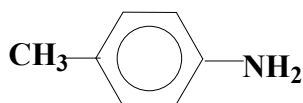
18. Какой будет скорость S_N^2 -реакции NaCN с CH_3Br при проведении её в диметилсульфоксиде по сравнению со скоростью этой реакции в этиловом спирте?

19. Как изменяется скорость взаимодействия следующими нуклеофильными реагентами:

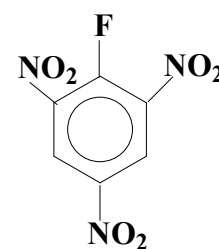
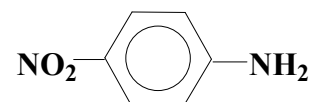
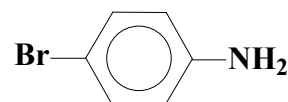
а)



б)



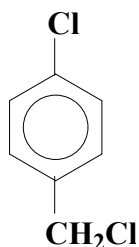
в)



со

20. Сравните химические свойства изомерных галогенопроизводных – бромистого бензила и *p*-бромтолуола. Укажите причину различной подвижности атома брома в этих соединениях. Напишите уравнения реакций нуклеофильного замещения атома брома.

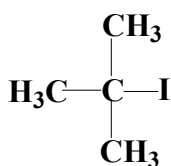
21. Какие соединения образуются при нагревании *p*-хлорбензилхлорида



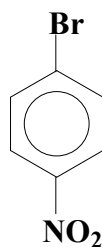
в спиртовом растворе со следующими веществами: этилат натрия ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{ONa}$), уксуснокислый натрий ($\text{CH}_3\text{-COONa}$) ?

22. Расположить в ряд по возрастающей подвижности галогена в реакциях нуклеофильного замещения следующие соединения: хлористый аллил, хлористый винил, хлористый этил, хлористый бензил.

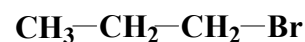
23. В каких из приведенных ниже соединений предпочтительнее будет реализовываться S_N^1 , а в каких S_N^2 -механизм



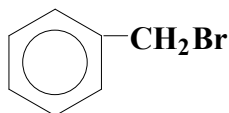
а



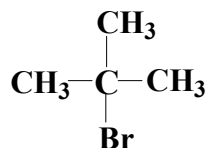
б



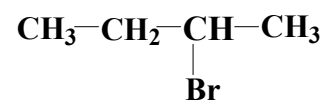
в



г



д



е

Учебное издание

Кувшинова Елизавета Михайловна

Петров Олег Александрович

Гусева Лариса Жоржевна

Хелевина Ольга Григорьевна

Органическая химия. Реакции нуклеофильного замещения

Учебное пособие

Редактор В.Л. Родичева

Подписано в печать 27.12.2010.

Формат 60 x 84 1/16

Бумага писчая. Усл. печ. л. 3,26. Уч.- изд. л. 3,61.

Тираж экз. Заказ

ГОУВПО Ивановский государственный
химико-технологический университет

Отпечатано на полиграфическом оборудовании
кафедры экономики и финансов ГОУВПО «ИГХТУ»

153000. г. Иваново, пр. Ф.Энгельса, 7