

Сорокин В.В.

Нуклеофильное замещение и элиминирование
в алифатическом ряду

Учебно-методическое пособие
по общему курсу органической химии
для химических специальностей

В пособии даны основные теоретические представления, необходимые для понимания раздела общего курса органической химии «Нуклеофильное замещение в алифатическом ряду», описаны реакции и приведены механизмы нуклеофильного замещения и элиминирования у sp^3 и sp^2 гибридизованного атома углерода.

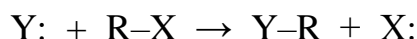
Пособие предназначено для студентов химических специальностей при подготовке к отчету по соответствующей теме, а также при подготовке к экзамену. В частности, оно может быть рекомендовано для бакалавров, обучающихся по направлению подготовки 04.03.01 «Химия», а также может быть полезно для студентов, обучающихся по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия».

Часть 1.

Общие представления

о механизмах реакций нуклеофильного замещения и элиминирования

Реакции нуклеофильного замещения – это гетеролитические реакции замещения, в которых атом углерода субстрата атакуется нуклеофильным реагентом. Условное обозначение: S_N (S – substitution, N – nucleophilic). Общая схема:



Нуклеофильный реагент, нуклеофил (от лат. "ядро" и греч. "люблю") ($Y:$) – анион или молекула, содержащая неподелённую электронную пару электронов или центр с повышенной электронной плотностью. Донор электронов, вместе со входящей группой предоставляет электронную пару для образования новой связи. Любое основание Льюиса может служить нуклеофилом. В зависимости от типа нуклеофильного атома различают C-, N-, O-, S-, P-нуклеофилы, галогенид ионы, H-нуклеофилы (источники гидрид-иона). В зависимости от природы орбитали, с которой уходят электроны: π -нуклеофилы (непредельные и ароматические), n-нуклеофилы – электроны на несвязывающей орбитали (спирты, амины, анионы), σ -нуклеофилы (доноры гидрид-иона H^-).

Некоторые примеры нуклеофилов:

Отрицательно заряженные: OH^- , OR^- , SH^- , SR^- , CN^- , Hal^- , $RCOO^-$ и др.

Нейтральные, с парой электронов: H_2O , ROH , H_2S , RSH , NH_3 , и др.

Нуклеофильность, нуклеофильная сила – это реакционная способность нуклеофильного реагента.

Субстрат предоставляет для образования новой связи атом углерода, и может быть положительно заряженным или нейтральным. Для протекания нуклеофильной атаки по атому углерода субстрата заместитель X должен обладать электроноакцепторным действием. Группа X называется **уходящей группой** или **нуклеофугом**. Группу, склонную к лёгкому отщеплению в ходе нуклеофильной реакции, называют хорошим нуклеофугом, или хорошей уходящей группой, или группой с высокой **нуклеофугностью**.

Реакции нуклеофильного замещения – широкий и важный класс органических реакций. Наиболее распространены реакции нуклеофильного замещения у насыщенного углерода. Наиболее типичные субстраты – галогенопроизводные, спирты и их производные.

Реакции замещения принято называть по группе, которая встаёт на место атома водорода, иного атома или заместителя: галогенирование,

алкилирование, ацилирование, алкоксилирование, аминирование и др. Одну и ту же реакцию можно назвать по-разному, в зависимости от того, на каком участнике мы акцентируем внимание – на субстрате или реагенте. Например, реакцию галогеналкила с амином можно считать аминированием этого галогеналкила, но также и алкилированием амина.

Реакции, в которых реагент является и растворителем и нуклеофилом одновременно, называются реакциями **сольволиза**. К таким реакциям относятся: гидролиз (H_2O), алкоголиз (ROH), ацидолиз (RCOOH), аммонолиз (NH_3) и др.

Некоторые примеры нуклеофильных реагентов и названия реакций:

HNaI , PCl_5 ,	Галогенирование – замещение на галоген $\text{AlkOH} + \text{HCl} \rightarrow \text{AlkCl} + \text{H}_2\text{O}$ $\text{RCOOH} + \text{PCl}_5 \rightarrow \text{RCOCl} + \text{POCl}_3 + \text{HCl}$
H_2O , HO^-	Гидролиз – взаимодействие с водой (разложение под действием воды) $\text{RX} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ROH} + \text{XH}$ $\text{RX} + \text{HO}^- \rightarrow \text{ROH} + \text{X}^-$
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$, $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$, $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$ H_2SO_4	Ацилирование – замещение на ацил (остаток кислородсодержащей минеральной или органической кислоты без OH -группы): $\text{AlkOH} + \text{RCOOH} \rightarrow \text{RCOOAlk} + \text{H}_2\text{O}$ $\text{AlkNH}_2 + \text{RCOOH} \rightarrow \text{RCONHAlk} + \text{H}_2\text{O}$ $\text{AlkOH} + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{AlkOSO}_3\text{H} + \text{H}_2\text{O}$

Далее будут рассмотрены конкретные механизмы нуклеофильного замещения и элиминирования.

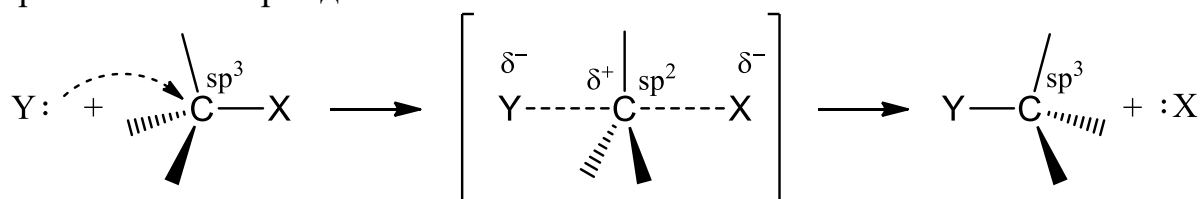
Механизмы $\text{S}_{\text{N}}1$ и $\text{S}_{\text{N}}2$

$\text{S}_{\text{N}}1$ – нуклеофильное замещение мономолекулярное, $\text{S}_{\text{N}}2$ – нуклеофильное замещение бимолекулярное. **Молекулярность** реакции в общем случае – это число частиц, взаимодействующих в одной элементарной реакции. Для органических реакций замещения и элиминирования термины "моно-" и "бимолекулярное", а также цифры 1 или 2 в условном обозначении показывают сколько молекул участвуют в лимитирующей (самой медленной) стадии.

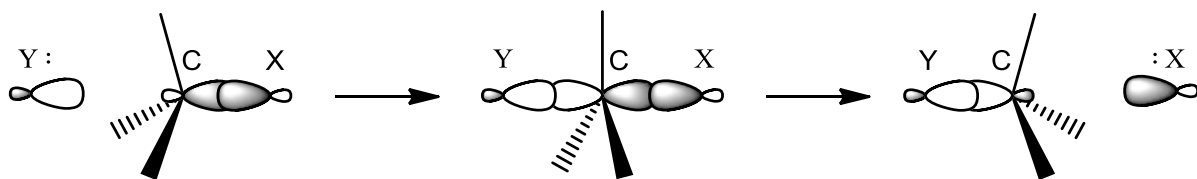
Классификация реакций на $\text{S}_{\text{N}}1$ и $\text{S}_{\text{N}}2$ вместе с теорией, описывающей нуклеофильное замещение, была предложена английскими учёными Эдвардом Хьюзом и Кристофером Ингольдом в 30-х годах 20-го века. Для подтверждения того или иного механизма используют стереохимические или кинетические экспериментальные критерии.

Стереохимия и кинетика реакций S_N1 и S_N2

Реакция S_N2 протекает в одну стадию через переходное состояние, без образования интермедиата:

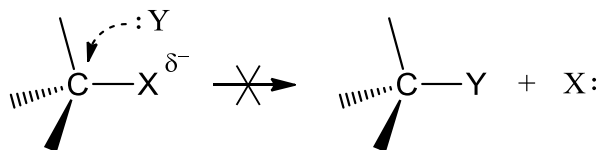


Нуклеофил атакует реакционный центр с тыла, а нуклеофуг одновременно уходит с противоположной стороны. Ковалентным изменениям в реакции подвергаются две молекулы, поэтому она бимолекулярна. Нуклеофил, реакционный центр и уходящая группа должны расположиться в переходном состоянии на одной прямой. При этом, углерод субстрата, участвующий в реакции, становится sp^2 -гибридизованным пентакоординированным, связанным одновременно с нуклеофилом и нуклеофугом за счёт своей р-орбитали. Остальные три заместителя углерода располагаются в плоскости, перпендикулярной оси Y-C-X:



Строго говоря, плоское расположение заместителей центрального углерода в переходном состоянии будет лишь в том случае, если нуклеофил и нуклеофуг одинаковы.

Стереохимический результат реакции S_N2 – обращение (инверсия) конфигурации, которое называют «вальденовским обращением» в честь латышского химика Пауля Вальдена, который в конце 19 века впервые обнаружил этот эффект, но не имел возможности объяснить его на основании имеющихся представлений в химии. Очевидно, что стереохимическое доказательство механизма S_N2 возможно в том случае, если она протекает по асимметрическому центру. Конфигурация не изменялась бы, если бы атака происходила с фронта. Однако это невозможно по стерическим причинам и вследствие электростатического отталкивания электронной пары нуклеофила и частичного отрицательного заряда нуклеофуга:



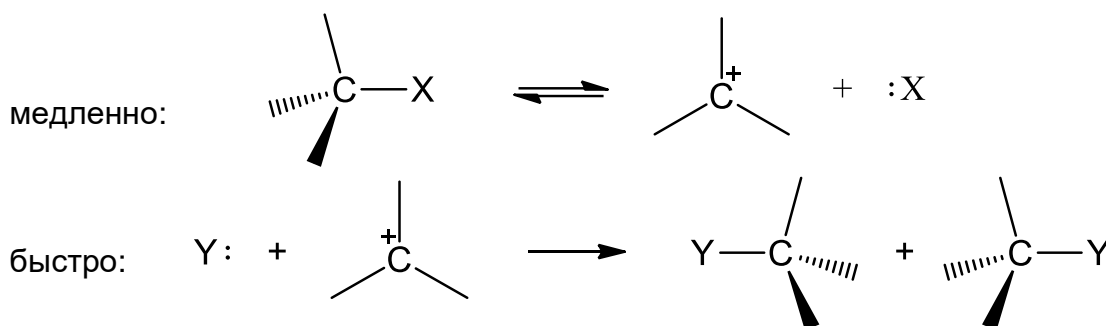
Поскольку реакция S_N2 одностадийна, то её скорость равна скорости этой единственной стадии и зависит от концентраций обеих реагирующих частиц:

$$\text{скорость} = k [\text{Y:}] [\text{RX}]$$

Сумма степеней переменных данного уравнения равна 2. Говорят, что реакция имеет общий **второй кинетический порядок**, но первые порядки по субстрату и реагенту. Порядок реакции определяют с помощью кинетических исследований. Если концентрации субстрата и реагента сопоставимы, то бимолекулярная реакция будет иметь второй порядок.

Порядок реакции не всегда совпадает с молекулярностью. Если концентрация одного реагирующего вещества многократно превосходит концентрацию другого, то реакция будет иметь **псевдопервый порядок**. К таким реакциям относятся реакции сольволиза. Концентрация нуклеофила-растворителя при сольволизе уменьшается незначительно. Экспериментально сложно зафиксировать такие изменения, поэтому кажется, будто концентрация одного из реагирующих веществ не изменяется, а реакция имеет первый порядок.

Реакция S_N1 протекает через образование карбокатиона:



Первая стадия – диссоциация под действием растворителя – медленная, так как требует затраты энергии на разрыв связи C-X. Во второй (быстрой) стадии, образовавшийся плоский карбокатион может быть равновероятно атакован реагентом с обеих сторон плоскости, и если реакция S_N1 протекает у хирального атома углерода, то происходит рацемизация.



Правило:

Скорость многостадийного процесса равна скорости самой медленной стадии

Реакция S_N1 мономолекулярна, т.к. в лимитирующей стадии ковалентным изменениям подвергается лишь одна молекула. Поскольку скорость многостадийного процесса равна скорости самой медленной стадии, то скорость реакции S_N1 зависит только от концентрации субстрата, а быстрая стадия в уравнении не учитывается. Реакция имеет первый порядок:

$$\text{скорость} = k [\text{RX}]$$

Если скорость реакции не зависит от нуклеофильной силы и концентрации реагента Y, то это служит веским аргументом в пользу механизма S_N1. Напротив, добавка в реакционную среду иона X⁻,

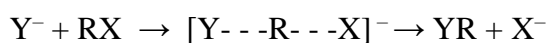
образующегося при диссоциации субстрата, может замедлять реакцию. Такое явление, основанное на *законе действия масс*, называется **эффектом общего иона**, и оно является одним из доказательств S_N1 . Однако добавки других солей, как правило, увеличивают скорость реакций S_N1 за счет повышения ионной силы (полярности) среды, что называется **солевым эффектом**. Причина этого эффекта в том, в большинстве реакций S_N1 переходное состояние более поляризовано по сравнению с исходными веществами (с. 10, см. первый тип реакций S_N). В реакции S_N2 добавка одноимённого иона будет влиять на скорость реакции также, как добавка иных ионов.

Таким образом, механизмы S_N1 S_N2 можно различить экспериментально на основании стереохимических и кинетических исследований.

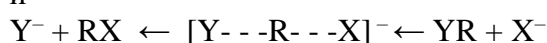


Карбокатион, переходное состояние, энергетические диаграммы

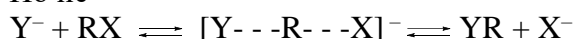
● **Карбокатион** – промежуточная частица (интермедиат), которая хоть и является менее стабильной, чем молекулы исходного соединения и продукта, но всё же существует некоторое время, так как на поверхности потенциальной энергии любому интермедиату соответствует локальный минимум. **Переходное состояние** существует бесконечно малое время, так как на поверхности потенциальной энергии ему соответствует точка максимума энергии. Отклонение от этой точки имеет меньшую энергию, поэтому переходное состояние абсолютно нестабильно и самопроизвольно разрушается до продуктов реакции. Несмотря на то, что в схеме реакции S_N2 пишут две стрелки, это одна стадия. Возникновение и разрушение переходного состояния – необратимые стадии одного процесса. Переходное состояние не может разрушиться в исходные соединения. Если реакция S_N2 обратима, то это означает, что имеют место два процесса:



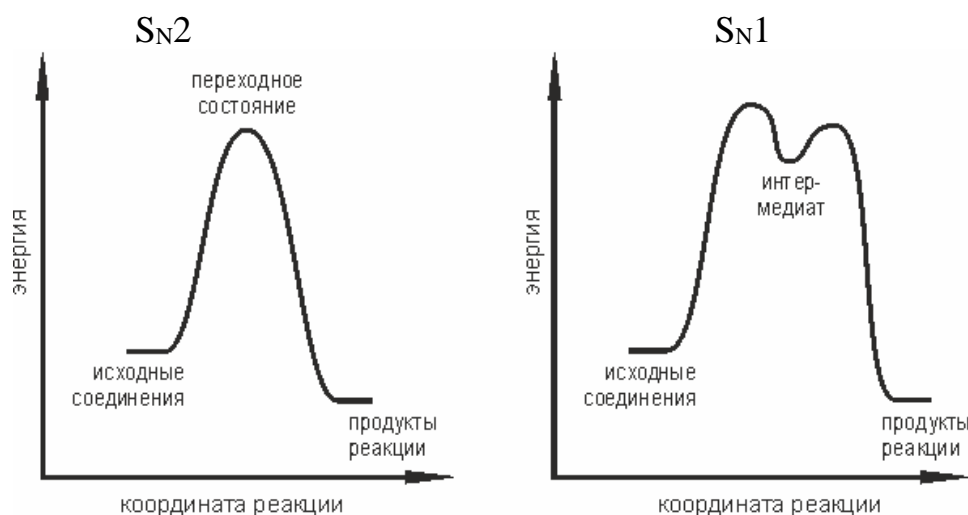
и



Но не



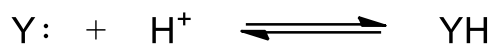
Энергетические диаграммы реакций нуклеофильного замещения, протекающих в растворителе:



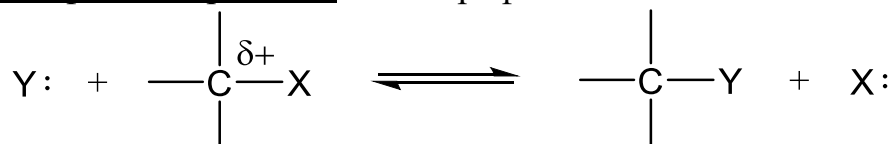
Влияние различных факторов на скорость и механизм реакций S_N

Природа нуклеофильного реагента

Нуклеофильность и основность – не одно и то же, хотя эти свойства часто связаны друг с другом. Основность – это термодинамическая характеристика, которая определяет положение кислотно-основного равновесия реакции данного реагента с кислотой.



Нуклеофильность – кинетическая характеристика, которая определяет скорость нуклеофильной реакции с электрофилом:



Поскольку основность – сродство к протону, а нуклеофильность – сродство к электрофилу, то сильный нуклеофил не всегда является сильным основанием, и наоборот.

Скорость реакций S_N1 не зависит от концентрации и силы нуклеофильного реагента, однако, повышение его нуклеофильности увеличивает вероятность изменения механизма с S_N1 на S_N2 .

От нуклеофильности реагента и его концентрации зависит скорость реакции S_N2 . Повышение же основности реагента способствует протеканию элиминированию – реакциям побочным S_N1 и S_N2 замещению.

Рассмотрим основные закономерности изменения реакционной способности нуклеофила.

1. Отрицательно заряженные нуклеофилы X^- сильнее своей сопряжённой кислоты (протонированной формы) XH .

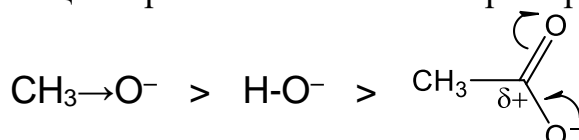
Например, $OH^- > H_2O$; $Alk-O^- > Alk-OH$; $NH_2^- > NH_3$.

2. Нуклеофильность и основность односторонне построенных соединений зависит от положения атакующего атома в периодической системе Д.И.Менделеева.

нуклеофильность и основность в периодах увеличивается влево 	в протонных растворителях	в газовой фазе
		в группах вниз нуклеофильность растёт, а основность уменьшается

В большинстве случаев нуклеофильная сила галогенид-ионов увеличивается в ряду $F^- < Cl^- < Br^- < I^-$. Важно заметить, что порядок реакционной способности может меняться в разных средах. В газовой фазе ионы нестабильны, поэтому взаимодействие между реагентом и субстратом протекает по механизму S_N2 . При этом взаимодействие нуклеофила и субстрата ($Nu:\dots R-Z$) зависит от электростатических факторов, в частности, от концентрации заряда на нуклеофильном центре, и нуклеофильность реагента приблизительно коррелирует с его основностью. Требуется объяснения, почему изменение основности и нуклеофильности атакующих атомов одной группы не совпадает в полярных растворителях. Главная причина в сольватации, которая экранирует пару электронов нуклеофила и уменьшает нуклеофильность. Так, например, в ряду $I^- < Br^- < Cl^- < F^-$ уменьшается радиус иона, следовательно, возрастает плотность его заряда и усиливается основность, что приводит к усилению сольватации и уменьшению нуклеофильности. В апротонных растворителях порядок изменения нуклеофильности подчиняется более сложным закономерностям.

3. Электронодонорные заместители увеличивают нуклеофильность реагента, а электроноакцепторные ослабляют. Например:



Если рядом с нуклеофильным атомом находится другой, несущий одну или несколько неподелённых пар электронов, то наблюдается так называемый **α -эффект** – существенное увеличение нуклеофильности за счёт взаимного влияния соседних электронных пар. Например, гидразин NH_2-NH_2 и гидроксилламин NH_2-OH значительно активнее аминов $R-NH_2$.

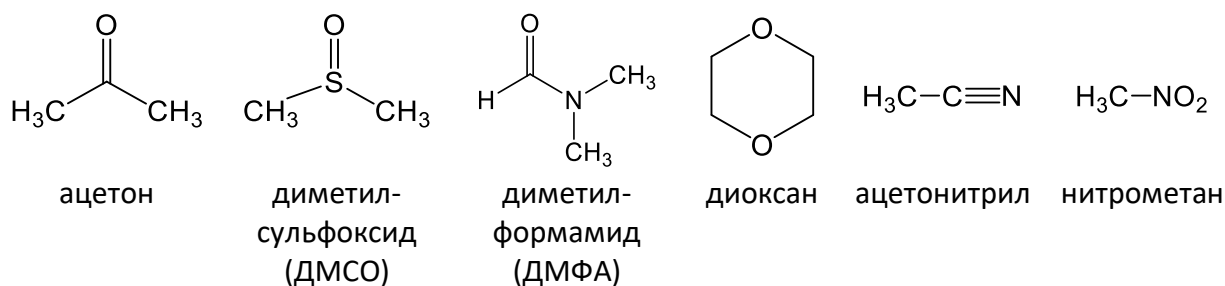
4. Пространственные факторы, способствующие экранированию пары электронов нуклеофила, снижают его активность. Например, третичные амины являются самими слабыми нуклеофилами.

Влияние растворителя

Растворители можно разделить на три типа:

Неполярные апротонные. Молекулы неполярны и не содержат доноров водорода для образования водородных связей. Примеры: углеводороды, третичные амины, дихлорметан, и др.

Полярные апротонные. Молекулы полярны, но не содержат доноров водорода для образования водородных связей. Примеры:



Полярные протонные. Молекулы полярны, способны диссоциировать с образованием протона (или служить донорами водорода для образования

водородных связей). Примеры: вода, спирты, карбоновые кислоты, аммиак.

Полярные протонные растворители способствуют протеканию нуклеофильных реакций по механизму S_N1 , поскольку хорошо сольватируют и стабилизируют промежуточно образующийся карбокатион. Чем выше диэлектрическая проницаемость и дипольный момент растворителя, тем лучше он способствует реакции S_N1 . Муравьиная кислота и вода – одни из лучших растворителей для S_N1 реакций. Понижение полярности растворителя, (например, замена кислоты на спирт) увеличивает вероятность протекания реакции по бимолекулярному механизму. Реакции S_N2 лучше всего проходят в апротонных полярных растворителях (диметилформамид, диметилсульфоксид, нитрометан), которые сольватируют положительно заряженную часть реагента, но не экранируют его неподелённую электронную пару. Для более строгой оценки влияния растворителя необходимо учитывать переходное состояние реакции.

Теория Хьюза-Ингольда

К. Ингольд и Э. Хьюз предложили теорию для качественной оценки влияния растворителя на скорость нуклеофильного замещения. Они предложили учитывать степень разделения или распределения заряда в реагирующих частицах и переходном состоянии. Например, если в переходном состоянии происходит увеличение заряда или повышение его плотности по сравнению с исходными веществами, то полярные растворители лучше сольватируют переходное состояние и тем самым способствуют реакции. Всего возможно три варианта влияния повышения полярности растворителя на скорость реакции:

1. Повышение полярности растворителя увеличивает скорость реакции, если в переходном состоянии плотность заряда увеличивается по сравнению с исходными молекулами. Очевидно, сюда же относится вариант, когда из нейтральных молекул образуется заряженное переходное состояние.

2. Повышение полярности растворителя уменьшает скорость реакции, если в переходном состоянии плотность заряда уменьшается по сравнению с исходными молекулами.

3. Изменение полярности растворителя не сказывается на скорости реакции, если в переходном состоянии плотность изменяется незначительно по сравнению с исходными молекулами.

Обобщая сказанное, можно сформулировать **правило Хьюза-Ингольда: полярные растворители ускоряют реакции, в которых переходное состояние поляризовано сильнее реагентов, а неполярные или малополярные, наоборот, ускоряют реакции, где переходное состояние поляризовано слабее исходных реагентов.**

В зависимости от изменения распределения заряда в переходном состоянии по сравнению с реагентами (и соответственно, влияния растворителя на скорость), реакции S_N1 можно разделить на два типа, а реакции S_N2 – на четыре типа:

Тип механизма	реагенты → переходное состояние	Изменение заряда	Изменение скорости реакции с увеличением полярности растворителя
S_N1	$RX \rightarrow R^{\delta+} \dots X^{\delta-}$	поляризация, разделение разноимённых зарядов	↑ значительное увеличение
	$RX^+ \rightarrow R^{\delta+} \dots X^{\delta+}$	делокализация, распределение заряда	↓ уменьшение
S_N2	$Y + RX \rightarrow Y^{\delta+} \dots R \dots X^{\delta-}$	поляризация, разделение разноимённых зарядов	↑ значительное увеличение
	$Y^- + RX \rightarrow Y^{\delta-} \dots R \dots X^{\delta-}$	делокализация, распределение заряда	↓ уменьшение
	$Y + RX^+ \rightarrow Y^{\delta+} \dots R \dots X^{\delta+}$	делокализация, распределение заряда	↓ уменьшение
	$Y^- + RX^+ \rightarrow Y^{\delta-} \dots R \dots X^{\delta+}$	понижение или нейтрализация заряда	↓ значительное уменьшение

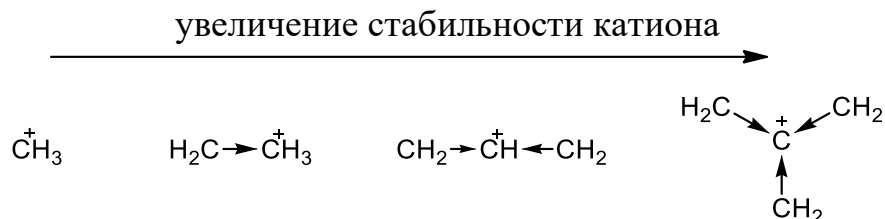
Используя приведённые закономерности можно не только предсказывать скорости реакции, но и изменять механизм. Например, если замена растворителя снижает скорость S_N2 , но меньше снижает или увеличивает скорость S_N1 , то можно сменить механизм реакции с S_N2 на S_N1 .

Строение субстрата

1. Наличие заместителей α - и β -положениях и кратных связей

Разветвления в α - и β -положениях уменьшают скорость реакции S_N2 и увеличивают скорость S_N1 . Реакция S_N2 протекает через образование стерически затруднённого переходного состояния с пентакоординированным атомом углерода. Увеличение количества и объёма радикалов у реакционного центра препятствует нуклеофильной атаке, поэтому данный механизм наиболее легко реализуется лишь для субстратов с первичным атакуемым атомом углерода и практически не реализуется для $R-X$, имеющих третичный или неопентильный радикал.

Реакция S_N1 протекает через образование карбокатиона, поэтому все факторы, способствующие стабилизации этого карбокатиона будут ускорять реакцию.

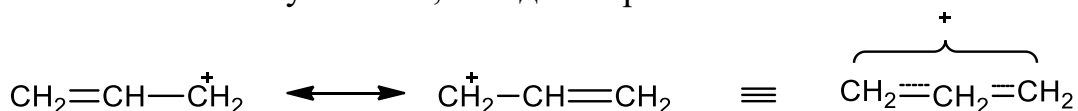


Чем больше алкильных радикалов, тем значительно делокализуется положительный заряд, стабилизируя карбокатион и способствуя реакции S_N1 .

С учётом стерических факторов и стабильности промежуточного карбокатиона ряд изменения реакционной способности субстратов в реакциях S_N1 и S_N2 выглядит так:

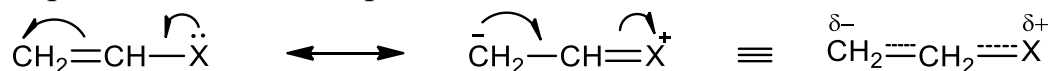


Особое положение занимают субстраты аллильного типа. Их реакционная способность самая высокая не только в реакциях S_N1 , но и в S_N2 . Высокая активность аллильных соединений в реакциях S_N1 , очевидно, обусловлена сопряжением в промежуточном катионе (см. также механизм S_N' , с.17), за счёт чего он намного более устойчив, чем даже третичные катионы:



Высокая же активность аллильных соединений в реакциях S_N2 обусловлена -I эффектом винильной группы, увеличивающий положительный заряд на реакционном центре, меньшим экранирующим действием этой группы по сравнению с алкильными радикалами, а также стабилизацией переходного состояния за счёт сопряжения с аллильной системой, что делает регибридизацию из sp^3 в sp^2 особенно выгодной. По этой причине, замещение в аллильном положении протекает, как правило, по S_N2 типу, и лишь при наличии стерических препятствий по S_N1 типу.

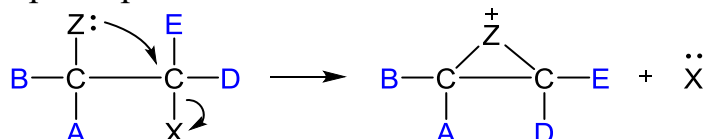
Одну из самых низких реакционных способностей в реакциях нуклеофильного замещения, независимо от механизма S_N1 или S_N2 , имеют винильные и этинические ($\equiv C-X$) производные. Электроотрицательность sp^2 - и sp -гибридизованного атома углерода выше, чем насыщенного, что уменьшает полярность связи $C-X$. Однако более весомая причина устойчивости подобных соединений обусловлена $p-\pi$ сопряжением заселённой p -орбитали нуклеофуга с π -орбиталью ненасыщенного радикала, благодаря чему связь $C-X$ становится частично двоясвязанной, более прочной по сравнению с ординарной. Например, для винильного производного:



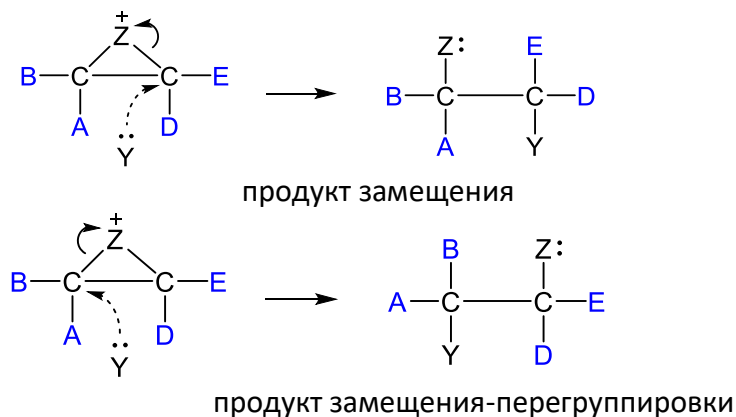
2. Анхимерное содействие.

Содействие реакции со стороны соседней группы за счёт её неподелённой пары, электронов σ - или π -связи, имеющих в субстрате, но не сопряжённых с реакционным центром, называется **анхимерным** содействием (от греч. «анхи» – почти, «мерос» – часть).

В общем виде этот механизм можно представить через две основные стадии. На первой происходит нуклеофильная атака соседней группой на реакционный центр с образованием ониевого катиона:



На второй стадии внешний нуклеофил выталкивает содействующую группу обратно с сохранением хиральности или образованием продукта перегруппировки:

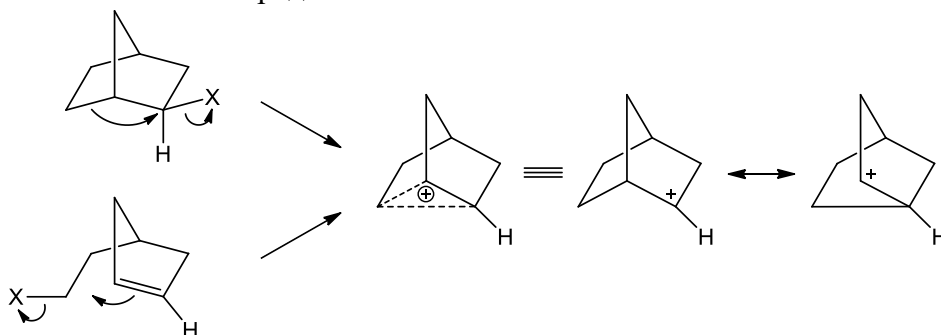


Таким образом, экспериментальные признаки механизма с участием соседней группы: 1) реакция протекает быстрее (часто в тысячи раз), чем можно ожидать; 2) конфигурация хирального реакционного центра не изменяется; 3) реакция осложняется перегруппировкой.



Содействие σ - или π -электронами

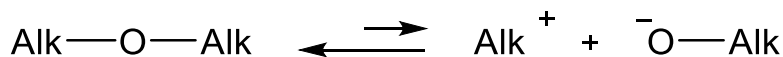
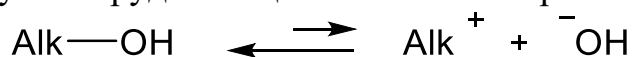
В приведённом выше примере содействующая группа имела неподелённую электронную пару. Однако, возможно содействие σ - или π -электронами. В этом случае промежуточно образуется **неклассический катион**, имеющий двухэлектронную трёхцентровую связь, в котором два электрона рассредоточиваются по трём атомам. Такой катион имеет связи с порядком меньше единицы, для него можно написать резонансные структуры, а реагирует он с нуклеофилом по тем атомам, на которых рассредоточен положительный заряд.



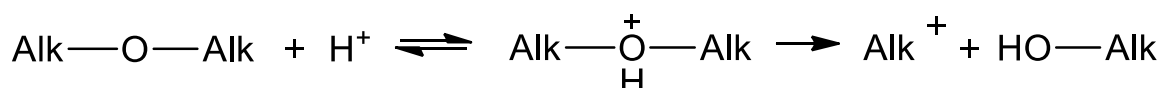
3. Уходящая группа

Различают «хорошие» и «плохие» уходящие группы. Хорошая уходящая группа (нуклеофуг) отщепляется легко, так как соответствующая ей частица стабильна (в виде аниона или нейтральной молекулы).

«Плохие» уходящие группы отщепляются в виде малоустойчивых анионов. Слабые основания являются лучшими уходящими группами по сравнению с сильными основаниями. Например, OH^- или Alk-O^- – сильные основания, поэтому они трудно отщепляются от спиртов и простых эфиров:

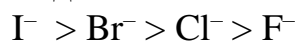


Зато после протонирования от указанных соединений легко отщепляются H_2O или Alk-OH , как более слабые основания, устойчивые в свободном виде:



Подобные реакции замещения через предварительное протонирование – то есть протекающие не с самим субстратом, а с его сопряжённой кислотой – называются как $\text{S}_{\text{N}}1\text{сA}$ (или A1) и $\text{S}_{\text{N}}2\text{сA}$ (или A2), где сA означает сопряжённую кислоту.

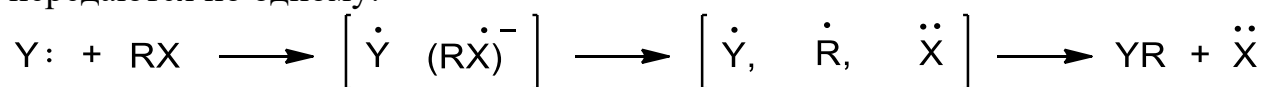
Порядок ухудшения нуклеофугности галогенов также соответствует уменьшению основности галогенид-ионов:



Для более точной оценки лёгкости отщепления нуклеофуга необходимо учитывать влияние других факторов: растворитель, электроотрицательность группы, строение субстрата, механизм реакции и др.

SET-механизм

Теория электронных пар хорошо описывает многие механизмы в органической химии, однако для ряда реакций металлоорганических соединений, нуклеофильного ароматического замещения, гидридного восстановления принят иной механизм – механизм одноэлектронного переноса (single electron transfer) - SET-механизм. В отличие от механизма S_N2 , где электроны перемещаются парами, в SET-механизме электроны передаются по одному:

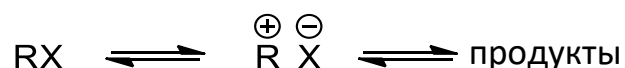


Первоначально в результате перехода одного электрона от нуклеофила к субстрату образуются радикал $Y\cdot$ и анион-радикал $RX\cdot^-$. Далее анион-радикал распадается на радикал $R\cdot$ и анион нуклеофуга X^- . Радикалы реагента ($Y\cdot$) и субстрата ($R\cdot$) объединяются, образуя продукт реакции. Описанные превращения происходят в «клетке» растворителя. Образующиеся промежуточные частицы очень неустойчивы, поэтому доказать SET-механизм бывает весьма сложно. Доказательством служит регистрация радикалов с помощью химических методов (ловушки радикалов, образование характерных продуктов димеризации, перегруппировок и др.) или физических методов исследования (ЭПР – электронный парамагнитный резонанс, ХПЯ – химическая поляризация ядер).

Смешанный S_N1 - S_N2 , ион-парный и обобщённый механизмы

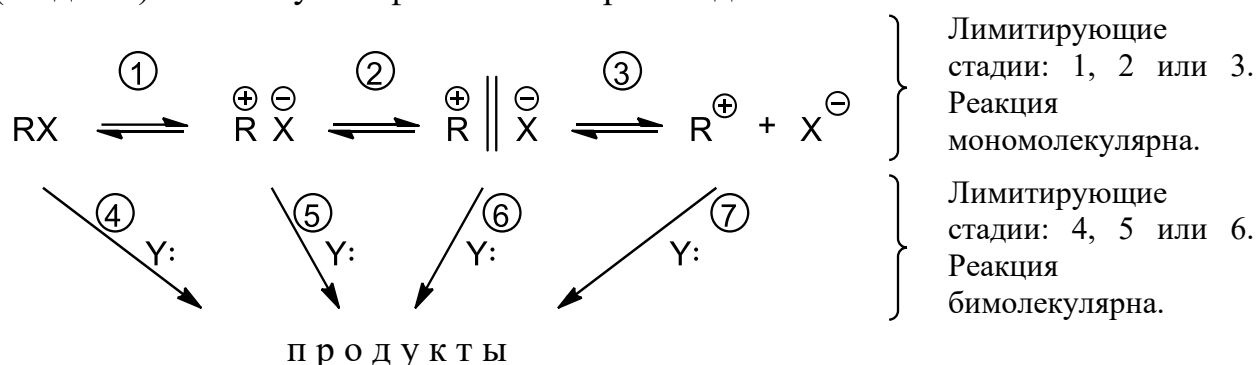
Реакции не всегда протекают по чистому S_N1 или S_N2 механизму. Принято считать, что подобный результат обусловлен двумя причинами: а) наблюдается параллельное течение S_N1 и S_N2 реакций; б) реализуется некий промежуточный механизм.

Промежуточный механизм наряду с S_N1 и S_N2 механизмами может быть объяснён в рамках одного фундаментального ион-парного механизма, который упрощённо можно записать в две главные стадии – диссоциация субстрата с образованием ионной пары и последующее её превращение в продукты:



Если лимитирующая стадия – образование ионной пары, то наблюдается чистый S_N1 . Для чистого S_N2 механизма лимитирующей стадией является распад ионной пары до продуктов. Промежуточный механизм наблюдается, если скорость образования первой и второй стадии близки. Пример реализации промежуточного механизма: ацетоллиз оптически активного 1-фенилэтилхлорида в уксусной кислоте при $50\text{ }^\circ\text{C}$, где наблюдается на 56% инверсия и на 22% рацемизация.

Более строгая схема обобщённого механизма сложнее. Известно, что процесс диссоциации некоторой молекулы RX происходит через последовательное образование различных типов ионных пар. Ниже показаны два типа ионных пар. Вначале образуется тесная (внутренняя, контактная) ионная пара (стадия 1), которая состоит из близкорасположенных ионов, окружённых общей сольватной оболочкой. Затем тесная ионная пара превращается в сольватно-разделенную (внешнюю) ионную пару (стадия 2), которая также окружена сольватной оболочкой, но молекулы растворителя находятся и между ионами. В конце концов, ионы становятся полностью независимы друг от друга и приобретают собственные сольватные оболочки (стадия 3). Атака нуклеофила может происходить на любом этапе:



На какой стадии происходит нуклеофильная атака, и какая стадия лимитирующая – зависит от совокупности многих факторов: реакционная способность нуклеофила, устойчивость ионов, свойства растворителя и др.

Чистому S_N2 механизму соответствует путь: $RX \xrightarrow{4} \text{продукты}$

Чистому S_N1 – путь:

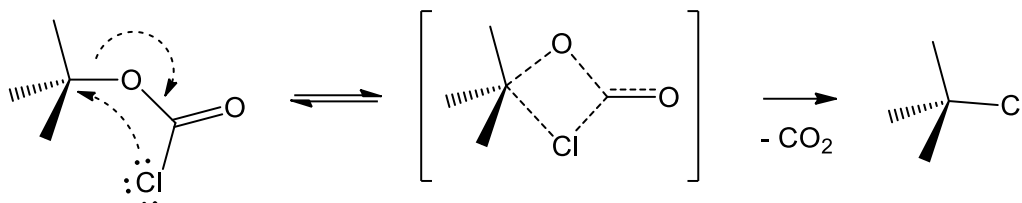
$$RX \xrightleftharpoons{1} \dots \dots \dots \xrightleftharpoons{3} R^{\oplus} + X^{\ominus} \xrightarrow{7} \text{продукты}$$

медленно
быстро

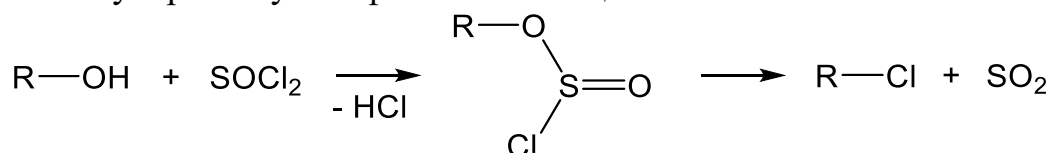
Если карбокатион стабильный, то реализуется чистый S_N1 механизм. Если катион менее стабильный, то нуклеофильная атака начинается раньше, чем пройдёт полная диссоциация. Чем менее стабильны ионы, тем раньше начинается нуклеофильная атака, а в случае очень нестабильных катионов она соответствует чистому S_N2 механизму.

Механизм S_Ni

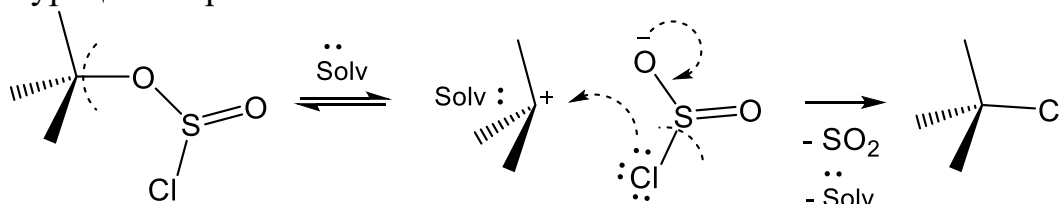
Механизм внутримолекулярного нуклеофильного замещения (substitution nucleophilic internal) S_Ni был предложен для реакций, протекающих с сохранением конфигурации у реакционного центра, но имеющих первый порядок. Это относительно редкий механизм. Он установлен для разложения алкилхлорформиатов, идущего через четырёхцентровое переходное состояние:



Некоторое время считалось, что разложение алкилхлорсульфитов, получаемых из спиртов и хлористого тионила, также протекает как внутримолекулярное нуклеофильное замещение.



Позже выяснилось, что разложение алкилхлорсульфитов – ион-парный S_N1 механизм. На первой стадии происходит диссоциация субстрата с образованием контактной ионной пары. На второй стадии часть уходящей группы атакует катион субстрата, а другая её часть уходит. Поскольку ионы в контактной паре расположены близко друг к другу, то нуклеофильная атака осуществляется со стороны уходящей группы (с фронтальной стороны), а конфигурация сохраняется.

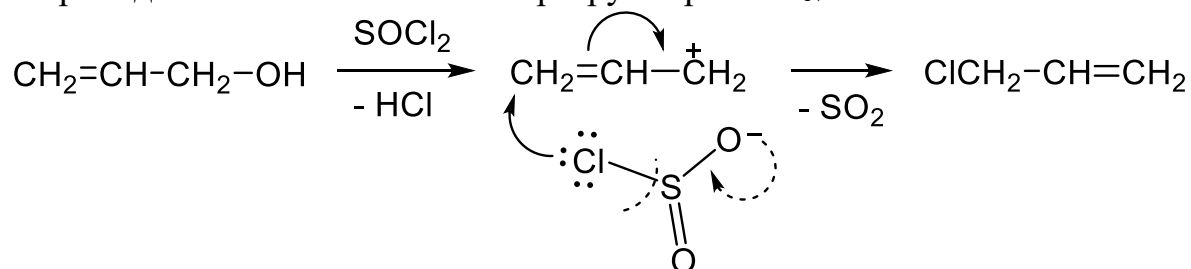


Однако, сохранение конфигурации происходит не всегда. Возможно 3 варианта проведения этой реакции, различающиеся стереохимическим результатом. 1) Сохранению конфигурации способствуют основные растворители (диэтиловый эфир, диоксан и др.), которые стабилизируют тесную ионную пару путём сольватации с тыльной стороны. 2) В отсутствие растворителей или в слабоосновных растворителях с низкой сольватирующей способностью (толуол) – напротив – преимущественно происходит обращение конфигурации, поскольку ионная пара не стабилизируется и наблюдается тыловая атака субстрата галогенид-ионом. 3) В присутствии оснований происходит обращение конфигурации по классическому S_N2 механизму (с. 49).

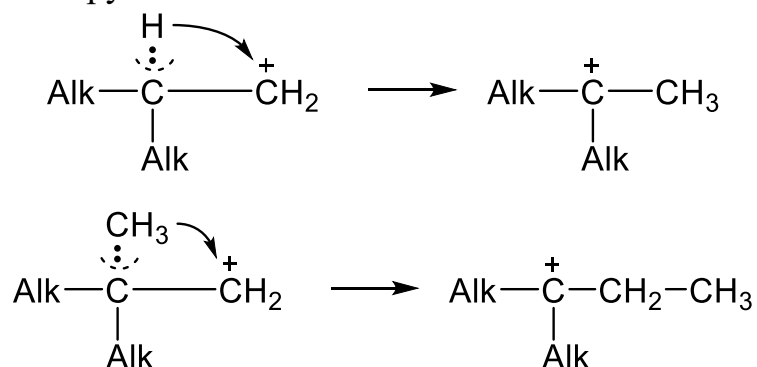
Реакции S_N1' протекают, как правило, через образование ионных пар, а не свободных аллильных катионов, так как добавка одноимённого иона не замедляет реакцию. Понижение полярности растворителя способствует увеличению выхода продукта замещения без перегруппировки, так как происходит образование "несимметричной" тесной ионной пары, в которой уходящий ион X соседствует с тем углеродом, от которого произошло отщепление.

Примеры реакций, в ходе которых наблюдаются аллильные перегруппировки в той или иной степени: щелочной гидролиз или алкоголиз 1-хлорбутена-2 и 3-хлорбутена-1. В ходе ацетолита 2-метил-2-хлор-бутена-3 кроме двух изомерных ацетатов наблюдается также изомеризация исходного субстрата с образованием 1-хлор-3-метилбутена-1.

Реакцию подобной изомеризации 2-метил-2-хлор-бутена-3 в 1-хлор-3-метилбутен-1 можно классифицировать как S_N1' с простой уходящей группой. В реакции 2-бутен-1-ола с тионилхлоридом в диэтиловом эфире, также как и при реакции других спиртов (см. механизм S_Ni) промежуточно возникает алкилхлорсульфит, однако уходящая группа атакует аллильное положение, что приводит к 100% аллильной перегруппировке S_N1' :



Кроме аллильных перегруппировок S_N1' и S_N2' возможны перегруппировки карбокатионов, образующихся в реакциях S_N1 , в более стабильные карбокатионы в соответствии с рядом: первичные > вторичные > третичные. Если в α -положении у катионного центра есть атом водорода, то наблюдается гидридный перенос, в ином случае анионный перенос происходит за счёт миграции алкильной группы.



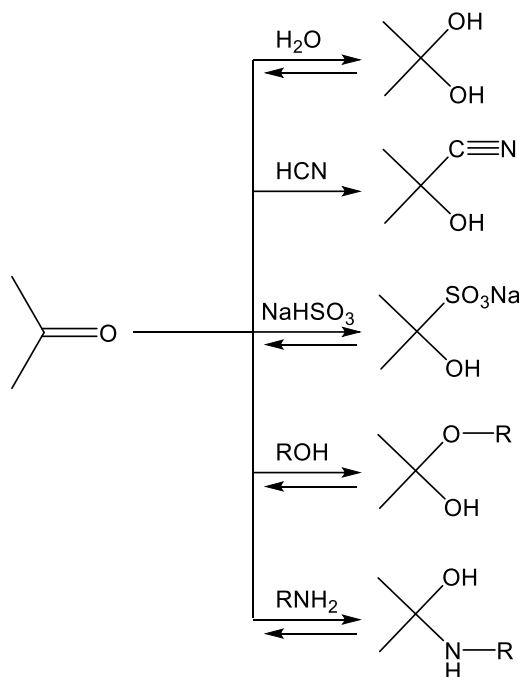
Миграция аллильной группы может осуществляться через образование неклассических карбокатионов с анхимерным ускорением реакции (с. 13). Если же стерические факторы препятствуют образованию мостиковых структур и (или) возможен устойчивый классический карбокатион, то анхимерного ускорения реакции не наблюдается.

Замещение у карбонильного атома углерода.

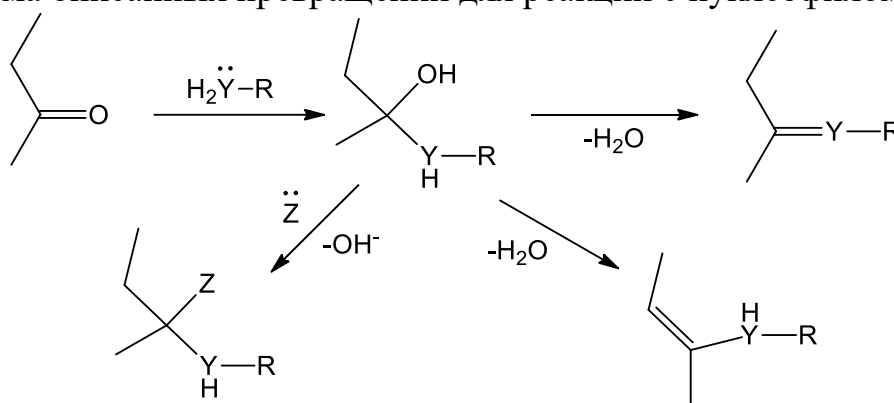
Тетраэдрический механизм

Карбонильные соединения с группой $-C(O)X$ могут реагировать с нуклеофильными реагентами с образованием продуктов присоединения или замещения.

Альдегиды и кетоны присоединяют нуклеофильные реагенты с образованием гидратов, оксинитрилов, гидросульфитов (альдегиды и метилкетоны), полуацеталей (альдегиды), полукеталей (кетоны), аминоспиртов, и др. Образовавшиеся производные далее могут замещать OH группу, либо дегидратироваться с участием водорода гетероатома или при α -углеродном атоме, если подвижности этого водорода достаточно.

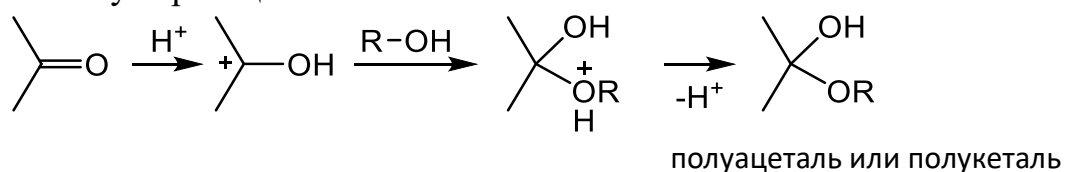


Общая схема описанных превращений для реакций с нуклеофилом $R-YH_2$:

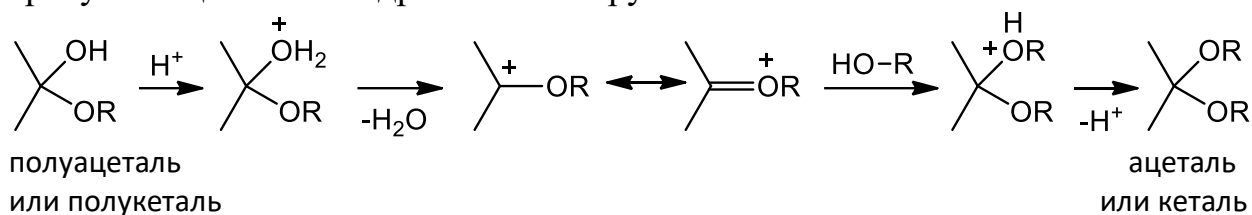


В любом случае реакции идут через образование анионного или нейтрального тетраэдрического интермедиата.

Под действием спиртов альдегиды и кетоны вначале превращаются соответственно в полуацетали или полукетали. Присоединение может протекать без катализатора (особенно легко для альдегидов), но кислотный катализ способствует реакции:

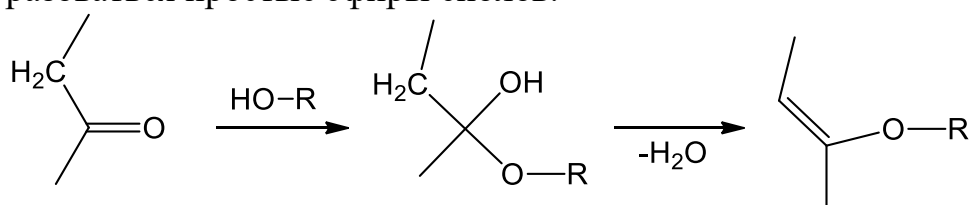


Дальнейшее образование ацеталей или кеталей протекает в более жёстких условиях и обязательно под действием кислого катализатора, поскольку требует отщепления гидроксильной группы:

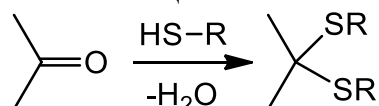


Обратная реакция – гидролиз ацеталей и кеталей до карбонильного соединения и спирта – также возможна только в кислой среде.

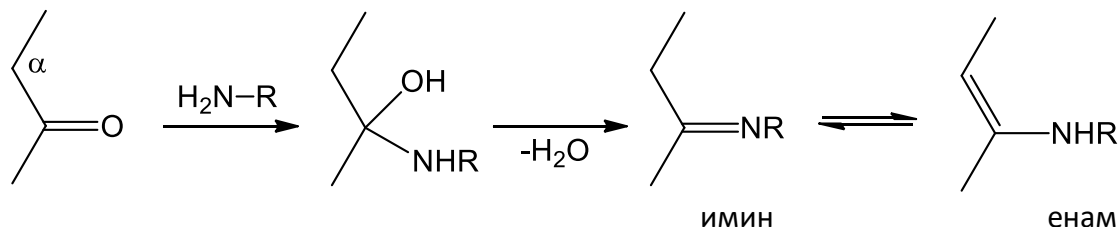
Если альдегиды или кетоны содержат кислый атом водорода при α -углеродном атоме, то из полуацетала или полукетала при отщеплении воды могут образоваться простые эфиры енолов:



Тиоспирты (R-SH) взаимодействуют с альдегидами и кетонами с образованием в конечном итоге тиоацеталей и тиокеталей, соответственно:

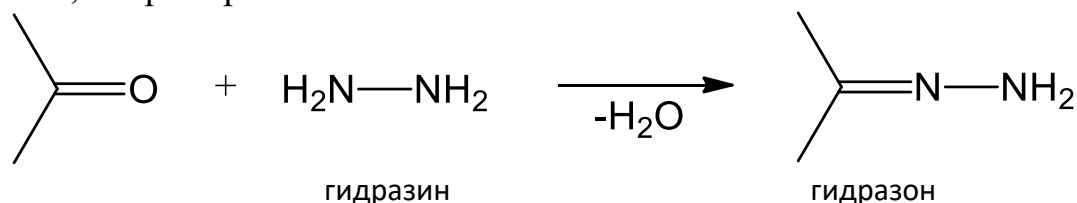


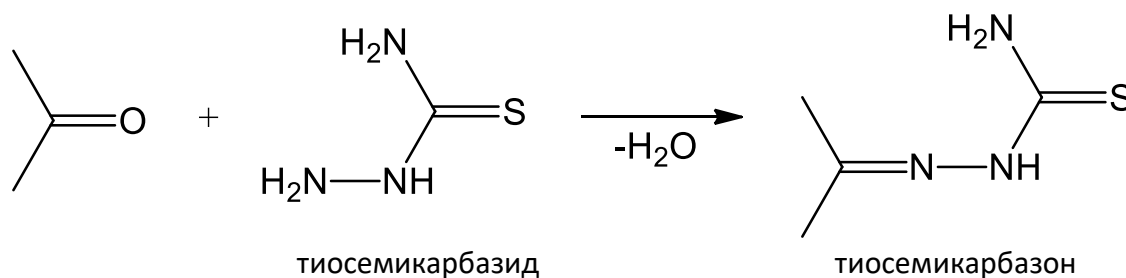
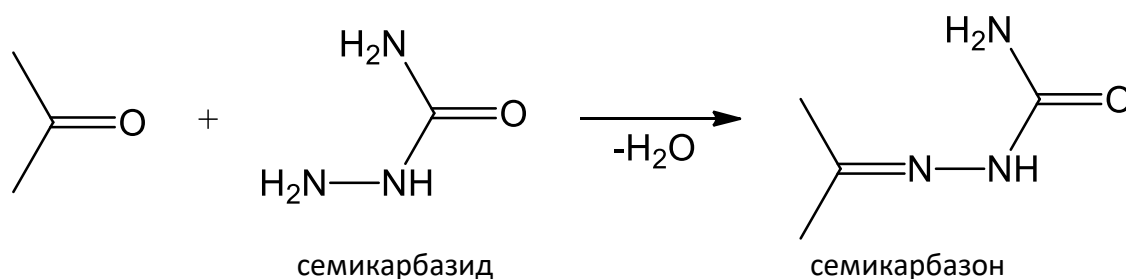
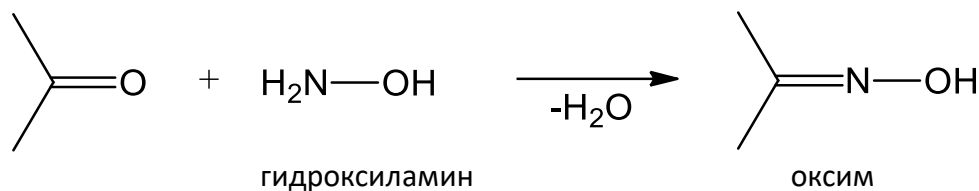
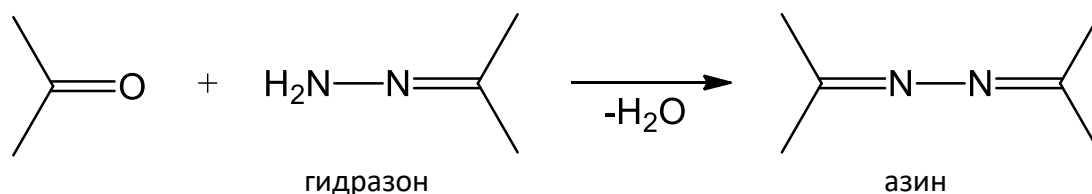
Под действием первичных или вторичных аминов альдегиды и кетоны через аминспирты превращаются в соединения с иминным или енаминным фрагментом:



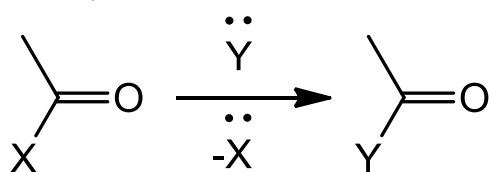
Если при α -углеродном атоме нет подвижных атомов водорода, то образуются только имины. При наличии водорода в α -положении субстрата под действием вторичных аминов образуются только енамины. В остальных случаях возможна имино-енаминная таутомерия продукта реакции.

Другие нуклеофилы с аминогруппой также реагируют с альдегидами и кетонами, например:



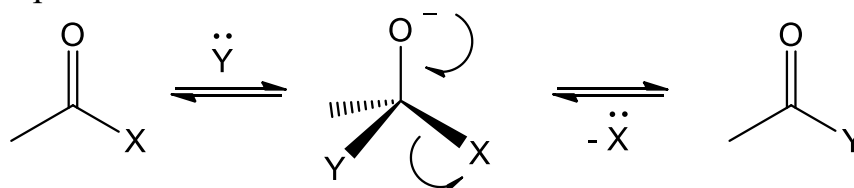


Карбоновые кислоты и их функциональные производные (сложные эфиры, галогенангидриды, амиды), имеющие общий фрагмент $-\text{C}(\text{O})\text{X}$, взаимодействуют с нуклеофильными реагентами с замещением группы X:

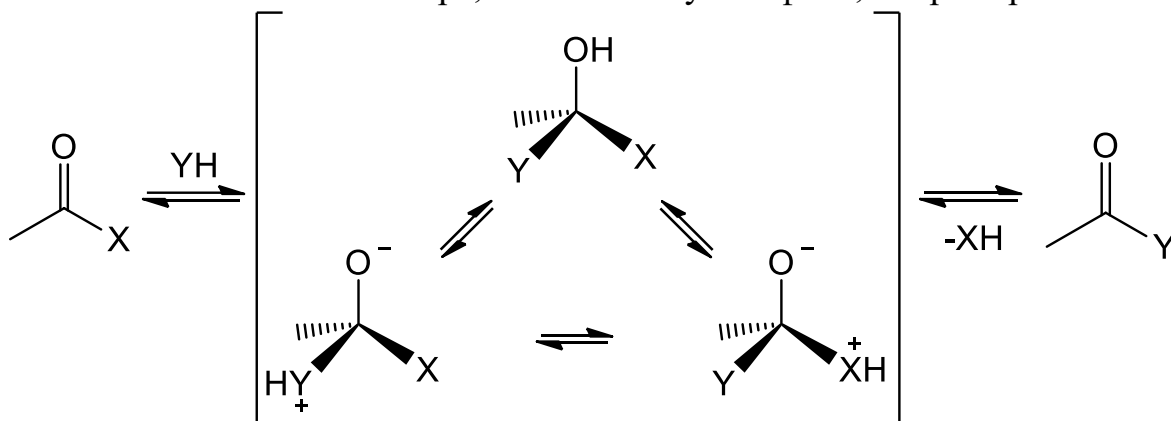


X = OH, OR, Hal, NH₂, NHR и др.

Чаще всего, такие реакции имеют второй порядок, однако их механизм отличается от S_N2. Этот процесс имеет две основные стадии и называется механизмом присоединения-отщепления или **тетраэдрическим** механизмом. Как и в случае с альдегидами или кетонами, в ходе реакции образуется тетраэдрический интермедиат, но отщепляется от него группа X – бывший фрагмент субстрата.

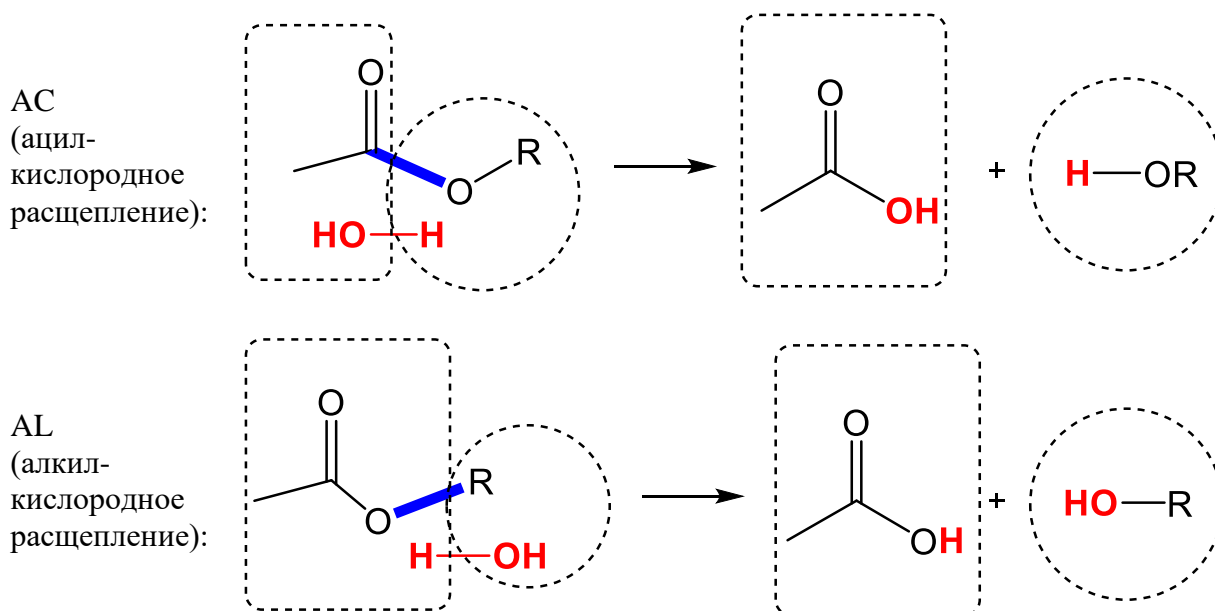


Наличие заряда, а также существование дополнительных стадий зависит от наличия и типа катализатора, а также от нуклеофила, например:



К подобным реакциям относятся: образование сложных эфиров (этерификация, с.40) и гидролиз сложных эфиров (омыление, см. ниже), образование из карбоновых кислот и гидролиз амидов (с.44, с.57) и хлорангидридов (с.50, с. 58), и др.

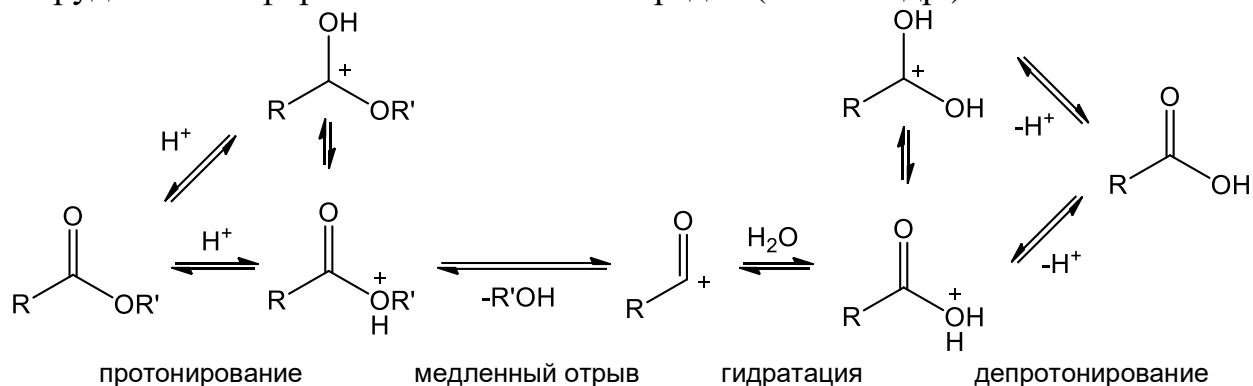
Кроме тетраэдрического механизма теоретически возможны и другие. К.Ингольд предложил классификацию механизмов гидролиза сложных эфиров, основанную на типе катализатора и типе расщепления, а также ввёл условные обозначения, состоящие из трёх частей. Первый символ условного обозначения механизма обозначает катализ: А (кислотный) или В (основной). Подстрочные заглавные символы АС или АL обозначают, соответственно, ацил-кислородный или алкил-кислородный тип расщепления сложноэфирной группы, когда разрывается связь между ацилом и кислородом либо между алкилом и кислородом:



В конце добавляется цифра 1 или 2, обозначающая молекулярность реакции. Таким образом получается 8 комбинаций механизмов гидролиза сложного эфира: А_{АС}1, А_{АС}2, А_{АL}1, А_{АL}2, В_{АС}1, В_{АС}2, В_{АL}1, В_{АL}2. Наиболее часто встречаются механизмы А_{АС}2 и В_{АС}2.

Рассмотрим все перечисленные механизмы, так как другие реакции тригонального атома углерода карбоновых кислот имеют похожие механизмы или являются обратными реакциями.

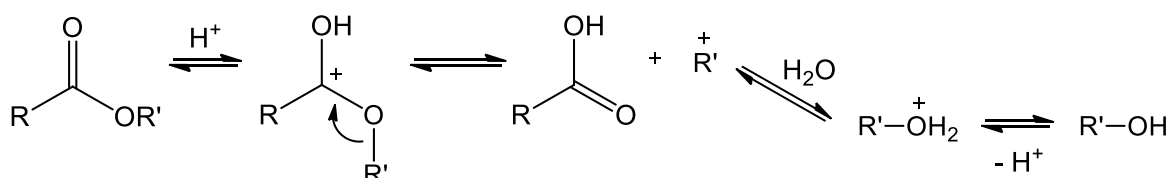
Реакции **A_{AC}1** соответствуют S_N1 типу и наблюдаются для стерически затруднённых эфиров в сильно кислых средах (H₂SO₄ и др.):



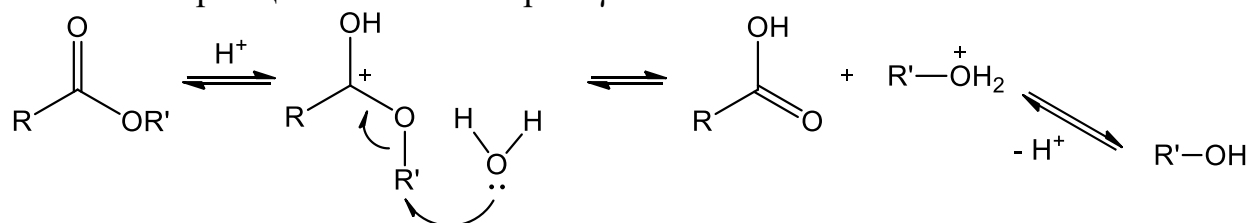
Механизмы **A_{AC}2** соответствуют тетраэдрическому механизму и реализуются при кислотном гидролизе. Обратное направление – реакция этерификации (см. с.40). Это один из наиболее распространённых механизмов:



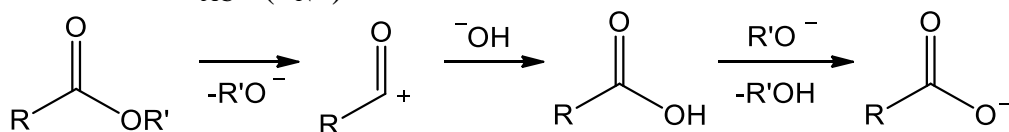
Реакции **A_{AL}1** соответствуют S_N1 типу и наблюдаются при гидролизе сложных эфиров третичных спиртов в нейтральных или кислых средах. В щелочной среде подобные эфиры практически не гидролизуются.



Очень редкий механизм **A_{AL}2** (по типу S_N2) констатирован пока лишь для кислотного расщепления некоторых γ-лактонов:

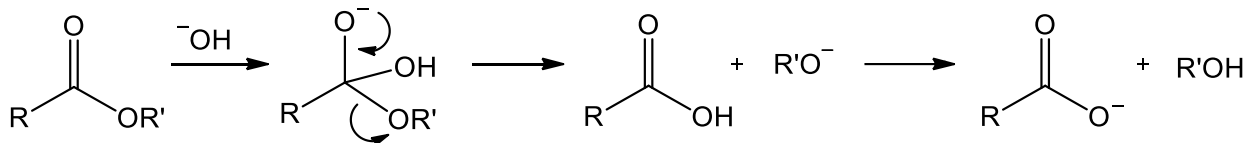


Механизм **B_{AC}1** (S_N2) пока неизвестен:

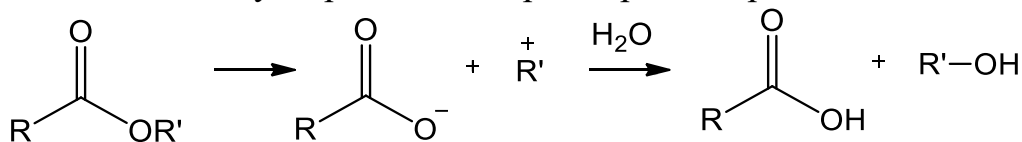


Как видно из схемы реакции, данный механизм является по своей сути некаталитическим, хоть и имеет в условном обозначении букву **B**.

Алкоксильный анион отщепляется от анионного интермедиата в тетраэдрическом механизме **В_{АС2}**. Это самый распространённый механизм щелочного гидролиза:

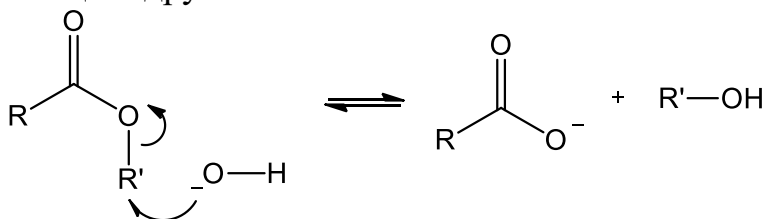


Механизм **В_{АЛ1}** (S_N1) реализуется в нейтральных или слабощелочных средах для тех же субстратов, что и ранее рассмотренный механизм **А_{АЛ1}**.



Несмотря на принятое условное обозначение с буквой **В**, этот механизм, как и **В_{АС1}**, некаталитический.

Редкий механизм **В_{АЛ2}** (S_N2) наблюдается при нейтральном гидролизе β -лактонов, когда стерическое экранирование ацильной группы затрудняет реализацию других механизмов:



Реакции с амбидентными нуклеофилами

Реагенты, которые содержат два или более атома с неподелёнными электронными парами или в которых отрицательный заряд делокализован по нескольким центрам, называются **амбидентными нуклеофилами**. Они способны атаковать субстрат различными своими частями с образованием различающихся продуктов.

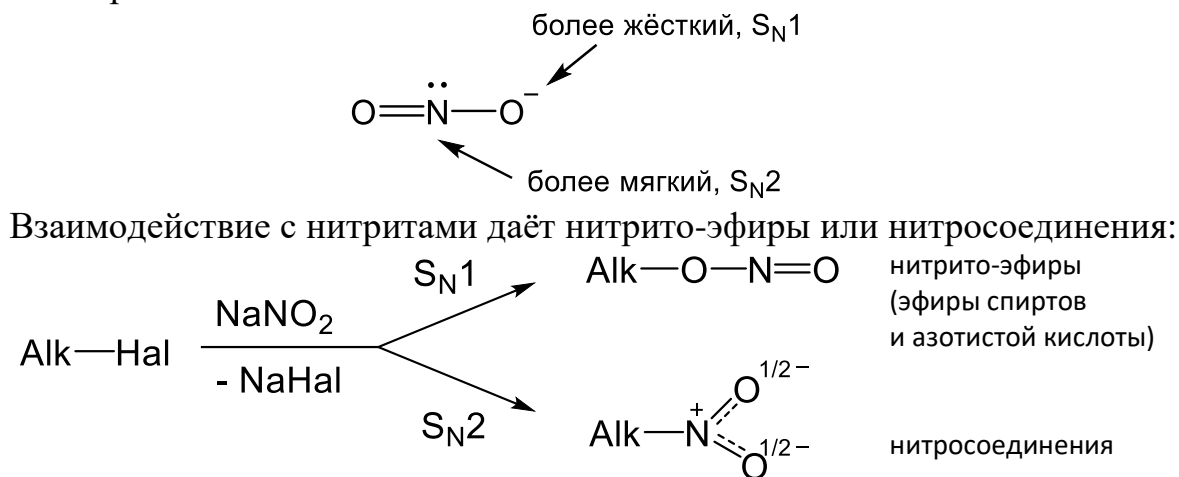
Реакционная способность амбидентных ионов подчиняется **правилу Корнблюма**: в S_N1 -реакциях нуклеофил атакует субстрат своим более электроотрицательным центром (более основным, с большей электронной плотностью); в S_N2 -реакциях нуклеофил реагирует с субстратом своим более нуклеофильным (поляризуемым) центром.

Эти закономерности могут быть объяснены с позиции **ЖМКО**. Углеродный атом субстрата, находящийся в состоянии гибридизации sp^3 , относится к мягким электрофильным центрам. Поэтому реакция S_N2 -замещения протекает по центру реагента, являющемуся мягким основанием. Напротив, S_N1 -замещение идёт по центру реагента со свойствами жёсткого основания, поскольку карбокатионный центр субстрата является более жёстким электрофилом, чем насыщенный атом углерода.

Важно отметить, что указанные подходы являются качественными и применимы лишь в тех случаях, когда различие в электроотрицательности и зарядах на сравниваемых атомах значительны. Например, такой амбидентный нуклеофил, как цианид анион, часто реагирует по атому углерода независимо от механизма.

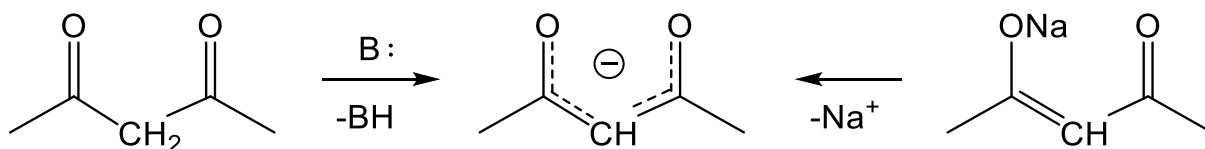
Примеры амбидентных ионов и продуктов их реакций:

1. Нитрит-ион:

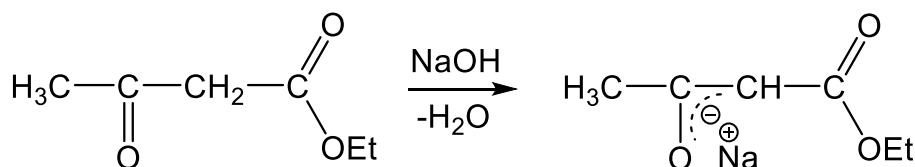


Например, при взаимодействии нормальных алкилгалогенидов с нитритом натрия в диметилформамиде образуются нитросоединения, а при взаимодействии третичных алкилгалогенидов с нитритом серебра в протонных растворителях образуются эфиры азотистой кислоты.

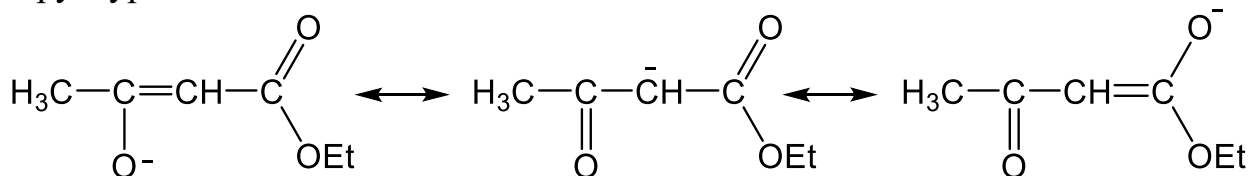
2. Анионы β-дикетонных, β-кетоэфиров и малоновой кислоты:



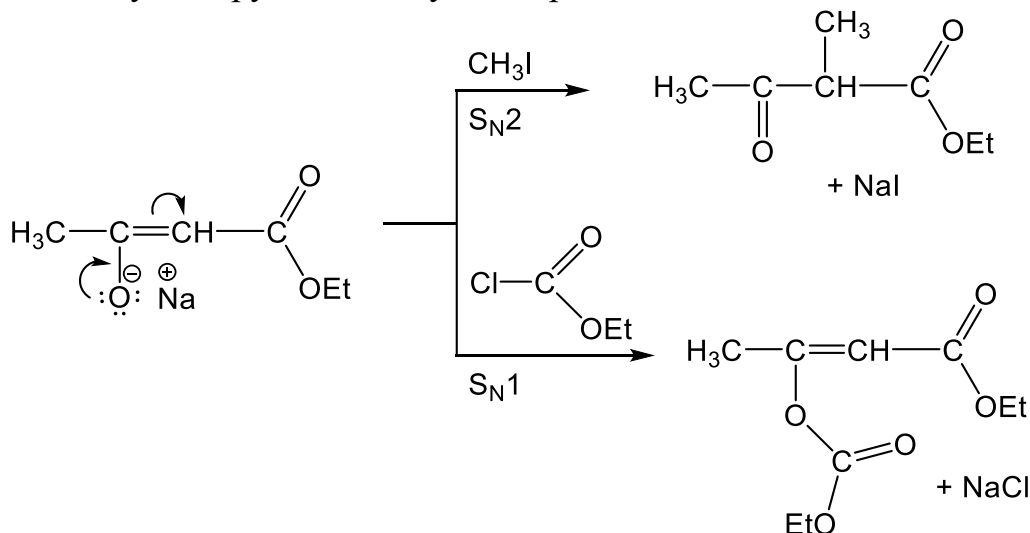
Эти анионы можно считать амбидентными нуклеофильными реагентами или амбидентными субстратами в электрофильных реакциях. Подобные ионы могут быть получены депротонированием дикарбонильного соединения под действием основания или из натриевых производных (натрийацетоуксусный эфир). Оба пути приводят к одному и тому же мезомерному иону, который теоретически может реагировать по любому из атомов кислорода и по «центральному» атому углерода. Строение и соотношение продуктов реакции зависит от конкретных заместителей и других условий реакции. Широко используются в синтетической органической химии реакции с натрийацетоуксусным эфиром, получаемым путём взаимодействия этилового эфира ацетоуксусной кислоты (ацетоуксусного эфира) с натрием или щёлочью:



Натрийацетоуксусный эфир имеет строение, близкое к ионному, а в его мезомерный анион вносят наибольший вклад первые две резонансные структуры:



Указанные особенности электронного строения натрийацетоуксусного эфира проявляются в реакциях алкилирования и ацилирования. Слабые электрофилы взаимодействуют по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ и с перенесением реакционного центра, то есть по атому углерода. С сильными электрофилами (например, $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$, хлоругольный эфир) реакция идёт по атому кислорода по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$. Природа радикала R в молекуле электрофильного реагента также влияет на направление реакции. С введением электроноакцепторных заместителей R становится более жёсткой кислотой и атакует енолят-анион по более жёсткому центру – по атому кислорода.

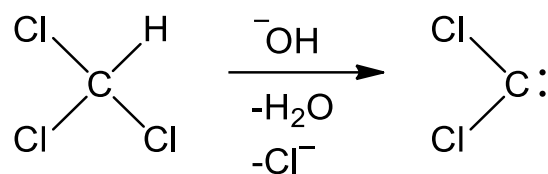


Элиминирование

Элиминирование – это отщепление двух атомов или групп от субстрата без замены их другими. Реакции элиминирования играют важную роль в органическом синтезе, но часто они являются побочными конкурирующими процессами нуклеофильного замещения, имеют с ними общий субстрат и реагент. Чтобы направить реакцию субстрата по пути замещения либо элиминирования необходимо знать механизмы элиминирования и факторы, влияющие на направления превращений.

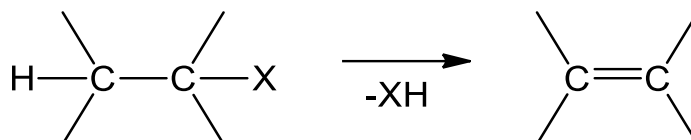
Элиминирование классифицируют по типам в зависимости от взаимного расположения отщепляющихся групп в исходном субстрате.

При *α-элиминировании* обе группы уходят от одного и того же атома углерода с образованием карбенов, например:



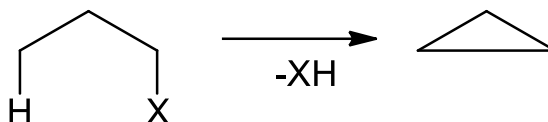
Карбены – частицы, имеющие два спаренных или неспаренных электрона у одного атома углерода, т.е. секстет электронов на внешней оболочке. Благодаря высокой реакционной способности они используются для разнообразных синтезов (с.32).

При ***β-элиминировании*** две группы уходят от соседних атомов углерода, образуя двойную связь:



Далее мы будем рассматривать в основном этот тип элиминирования, поскольку он наиболее часто сопровождает нуклеофильное замещение.

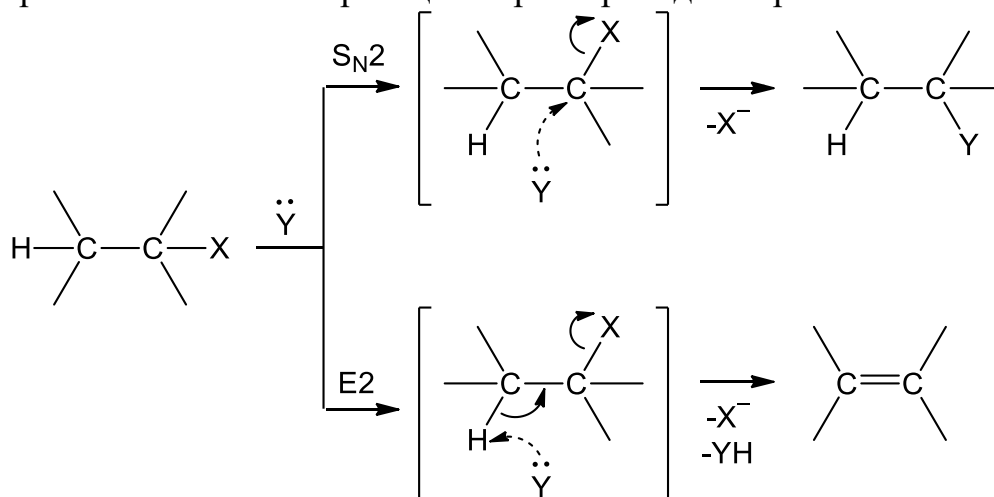
При ***γ-элиминировании*** образуются трёхчленные циклы:



Реакции элиминирования сопровождают нуклеофильное замещение в том случае, когда нуклеофильный реагент выступает как основание Бренстеда, отрывающее протон от субстрата. Молекулярность побочной реакции элиминирования, как правило, совпадает с молекулярностью реакции замещения.

Механизм E2. Элиминирование бимолекулярное.

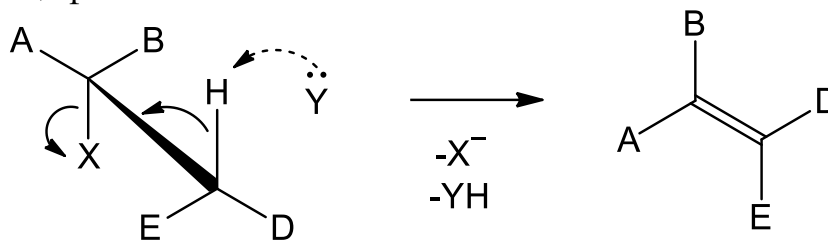
Реакции, идущие по механизму S_N2, сопровождаются бимолекулярным элиминированием E2. Такие реакции характерны для первичных замещённых.



Скорость элиминирования в этом случае, как и скорость замещения, подчиняется уравнению второго порядка:

$$\text{скорость} = k [\text{Y:}] [\text{RX}]$$

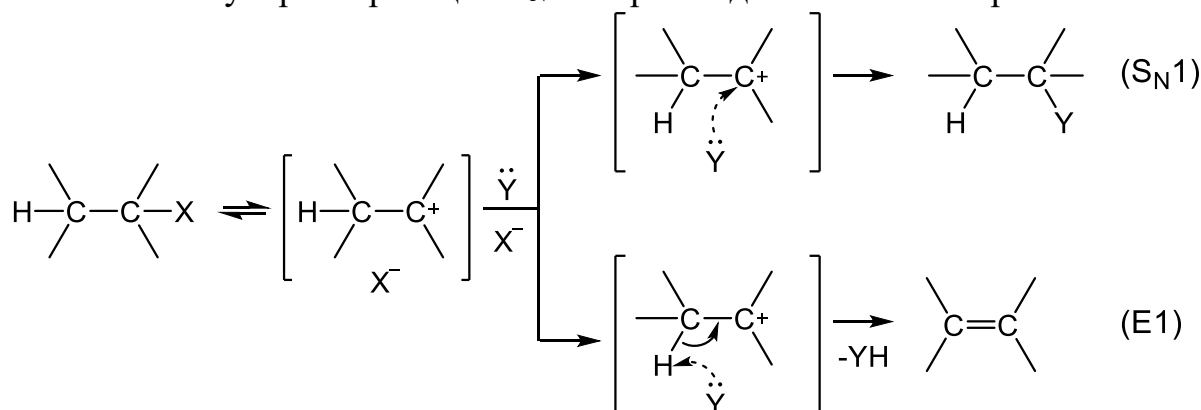
Элиминирование E2 протекает синхронно в одну стадию, при этом реагент атакует субстрат со стороны, противоположной нуклеофугу X (*транс*-элиминирование). Такая особенность реакции E2 может быть использована для стереоспецифичных синтезов:



Элиминирование E2 протекает в том случае, если все пять атомов (Y...H-C-C-X), участвующих в реакции, расположатся в одной плоскости. Факторы, способствующие *транс*-расположению отщепляющихся групп, существенно ускоряют протекание реакции. Таким образом, экспериментальные критерии в пользу механизма E2: 1) кинетика второго порядка; 2) стереоспецифичность реакции.

Механизм E1. Элиминирование мономолекулярное.

Мономолекулярные реакции S_N1 сопровождаются элиминированием E1:



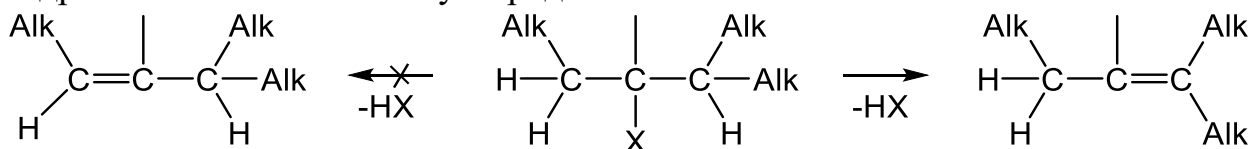
Реакция E1, как и S_N1 характерна для третичных замещённых и протекает в две стадии. Первая стадия – диссоциация – лимитирующая. Это общая стадия как для E1, так и для S_N1. На второй стадии элиминирования реагент, действуя как основание, отрывает протон от углерода, соседнего с катионным.

Экспериментальные критерии механизма E1 следующие.

1) Реакция подчиняется кинетике первого порядка – скорость не зависит от концентрации нуклеофила:

$$\text{скорость} = k [\text{RX}]$$

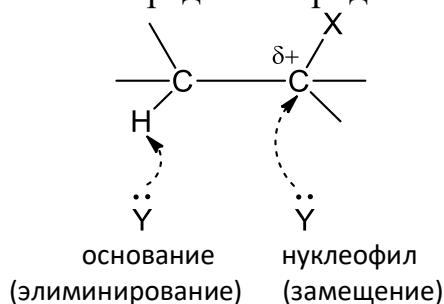
2) Реакция может осуществляться при *цис*-расположении отщепляющихся групп в исходном субстрате. При этом, если есть две альтернативы образования алкена, то получается наиболее замещённый при двойной связи продукт, т.е. действует правило Зайцева – водород отщепляется от менее гидрогенизованного атома углерода:



Причина такого результата – термодинамическая устойчивость более замещённого алкена за счёт гиперконъюгации большего числа алкильных групп.

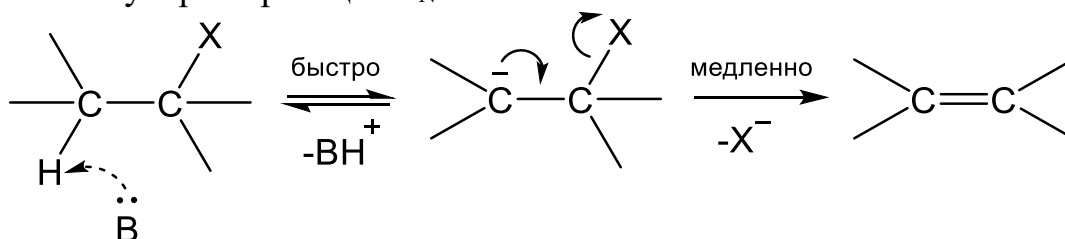
3) Соотношение продуктов элиминирования и замещения при мономолекулярном механизме не зависит от нуклеофуга. Причина этого заключается в том, что S_N1 и $E1$ начинаются с образования общего интермедиата, а во второй стадии (которая собственно и определяет, будет ли это реакция S_N1 или $E1$) ушедшая группа не участвует.

Реакциям элиминирования, независимо от механизма $E1$ или $E2$, способствует повышение основности нуклеофильного реагента Y (с.8), поскольку именно основность определяет сродство к протону:



Механизм $E1cB$. Элиминирование от сопряжённого основания мономолекулярное (или элиминирование с мономолекулярным распадом сопряжённого основания). Наиболее редкий механизм, который наблюдается для субстратов, содержащих подвижный атом водорода и плохую уходящую группу.

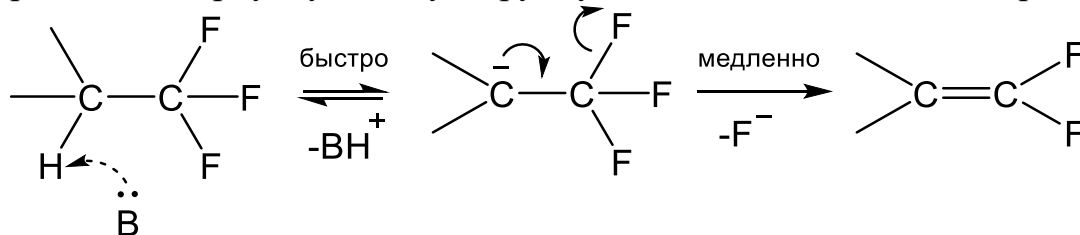
Механизм $E1cB$ так же как механизм $E1$, включает две стадии, но в обратной **последовательности**. Отщепление протона предшествует отрыву уходящей группы. На первой стадии от субстрата, выступающего в роли $C-H$ кислоты, под действием основания отщепляется протон, что даёт карбанион, являющийся сопряжённым основанием субстрата. На второй – лимитирующей – стадии из карбаниона выталкивается галогенид-анион. Протекает как бы внутримолекулярная реакция S_N2 .



Этот двухстадийный механизм является карбанионным, поскольку интермедиатом служит карбанион, а буквосочетание "сВ" указывает на то, что уходящая группа отщепляется от сопряженного субстрату основания.

Механизм $E1cB$ описывается кинетическим уравнением второго порядка с первым порядком по основанию B и по субстрату: $v = k [\text{субстрат}][B]$. Тем не менее реакция является мономолекулярной, поскольку в лимитирующей стадии участвует одна частица.

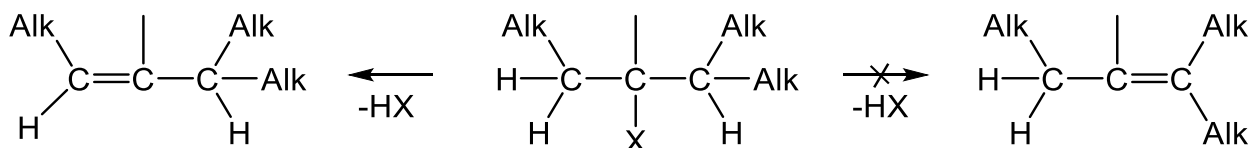
Реакции, протекающие по E1cB-механизму, ограничены такими субстратами, которые содержат электроноакцепторные заместители при β -углеродном атоме, стабилизирующие промежуточно образующийся карбанион, образующейся при отщеплении протона. Например, он наиболее вероятен в том случае, когда уходящая группа находится в β -положении к карбонильной, циано-, нитро- или сульфонильной группе, а также для пентагалогенэтанов типа CHCl_2CF_3 и подобных полигалогеналканов. Этот механизм также возможен для субстратов, содержащих сильную электроноакцепторную уходящую группу: F; $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$; OSO_2CF_3 и др.



Экспериментальные критерии

1. Наблюдается дейтерообмен с растворителем, содержащим OD^- . Однако, если первая стадия медленная, то дейтерообмен не идёт.
2. Реакция идёт против правила Зайцева, то есть по правилу Гофмана.

Правило Гофмана – водород отщепляется от более гидрогенизованного атома углерода:



Причина такого результата – устойчивость менее замещённого карбаниона. Известно, что устойчивость карбанионов возрастает в ряду: третичный < вторичный < первичный.

Часть 2.

Конкретные примеры реакций,
протекающих как нуклеофильное замещение

1. Замещение галогена в галогенопроизводных углеводородов

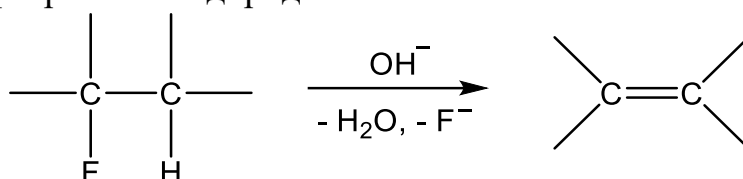
Галогенпроизводные углеводородов легко вступают в реакции нуклеофильного замещения, увеличивая свою реакционную способность в ряду:



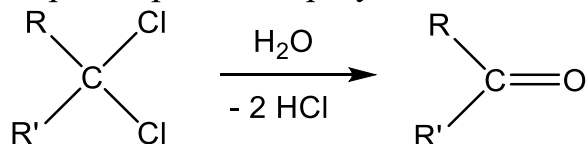
В этом ряду незначительно уменьшается полярность связи C-Hal, но увеличивается её длина, уменьшается энергия, существенно увеличивается поляризуемость, улучшается нуклеофугность (с. 14) галогена. Активность в реакциях S_N определяется прежде всего поляризуемостью связи C-Hal, а не полярностью, поэтому, например, алкилиодиды имеют наибольшую реакционную способность среди всех галогенидов. Зависимость реакционной способности галогенопроизводных от строения углеродного скелета подчиняется общим закономерностям (с. 11), в соответствии с которыми, наименее активны винильные и этинильные галогенопроизводные, а наиболее активны аллилгалогениды. Разница в скоростях нуклеофильного замещения между галогенидами винильного и аллильного типа может составлять десятки тысяч.

Галогенопроизводные широко используются как алкилирующие агенты в реакциях со спиртами (с.36), сероводородом и меркаптанами (37), аммиаком и аминами (с.38). Галоген может быть замещён на другой галоген (с.45) или на группу -ОН (с.54). В настоящем разделе мы остановимся на особенностях нуклеофильных реакций некоторых галогенопроизводных.

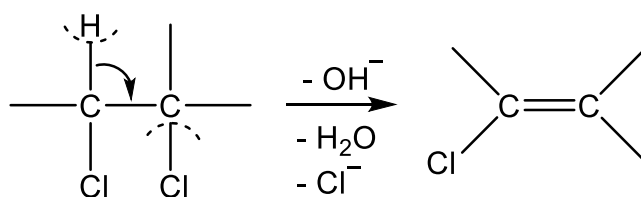
Среди монозамещённых особыми свойствами обладают фторзамещённые углеводороды. Они крайне медленно вступают в реакции замещения, но легко элиминируют фтористый водород:



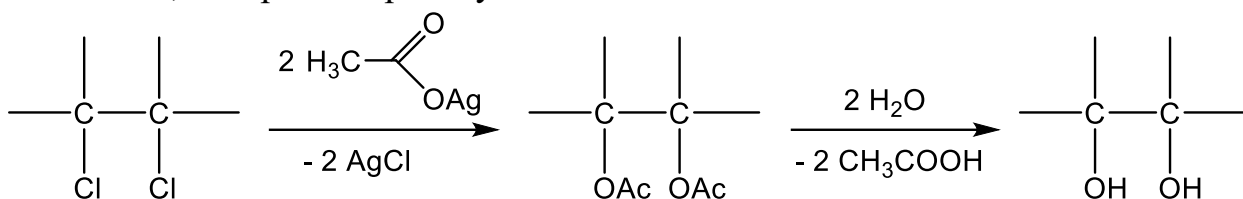
Геминальные ди- и тригалогенозамещённые углеводороды, имеющие хотя бы один атом фтора при том же атоме углерода, инертны в нуклеофильных реакциях, поскольку фтор, прочно удерживаясь, дестабилизирует промежуточный карбокатион или переходное состояние. Геминальные дигалогенозамещённые, не содержащие атома фтора, вступают в нуклеофильное замещение или элиминирование намного легче, чем монозамещённые вследствие повышенного положительного заряда на реакционном центре. При гидролизе образуются альдегиды или кетоны:



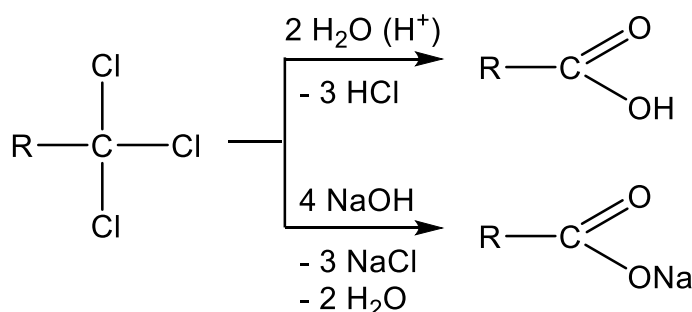
Вицинальные дигалогенозамещённые под действием оснований легко вступают в реакцию элиминирования вследствие повышенной подвижности протонов:



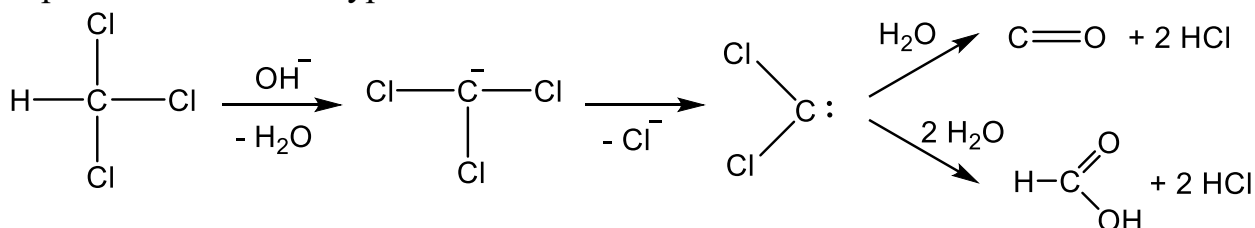
Получить 1,2-диоли из гем-дигалогенопроизводных можно, если использовать ацетат серебра в уксусной кислоте. В этом случае образуются диацетаты, которые гидролизуются до гликолей:



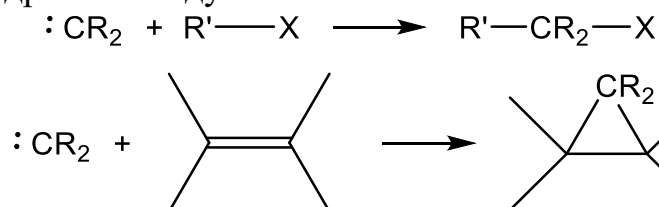
Геминальные тригалогенозамещённые, не содержащие атома водорода в α -положении намного менее активны в нуклеофильных реакциях, чем дизамещённые, поскольку реакционный центр сильно экранирован атомами галогена, несущими отрицательный заряд. В жестких условиях – при нагревании с кислотами или щелочами – подобные соединения гидролизуются до карбоновых кислот:



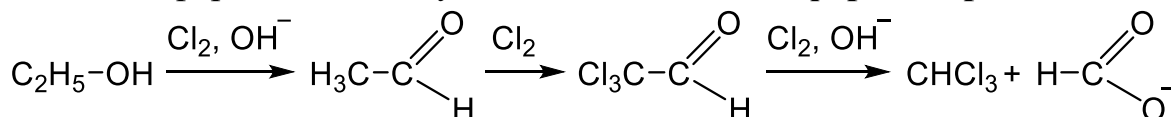
В отличие от тригалогенозамещённых формулы RCHal_3 , галоформы (CHHal_3) легко взаимодействуют с концентрированными щелочами, поскольку имеют подвижный протон. Образующийся на первой стадии карбанион отщепляет анион галогена и образует дигалогенкарбен (с.26). Карбен, имея секстет электронов, моментально реагирует с растворителем с образованием CO и муравьиной кислоты:



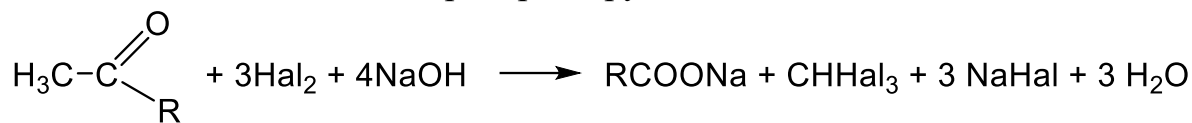
В присутствии других соединений карбены реагирует с ними, электрофильно внедряясь между атомами:



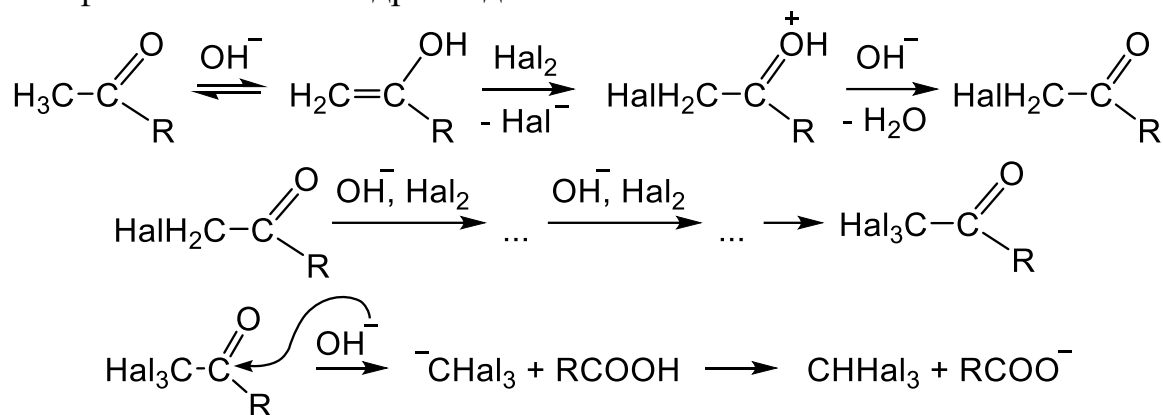
Сам галоформ можно получить с помощью **галоформной реакции**:



В реакцию вступают соединения с ацетильным или этоксильным фрагментом и этанол. Этанол или этоксильные остатки окисляются в условиях реакции в ацетальдегид, который реагирует далее.



Галоформная реакция протекает через последовательные стадии галогенирования метильной группы ацетильного фрагмента, а завершается нуклеофильной атакой гидроксид-аниона:



Галоформная реакция широко используется как качественная в аналитической и фармацевтической химии.

2. Алкилирование

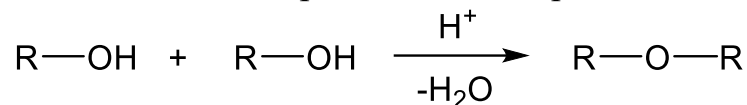
Алкилирование – это реакция замещения подвижного водорода на углеводородный радикал (алкильную группу). В зависимости от того, при каком атоме находится замещаемый водород, различают С-алкилирование, О-алкилирование, N-алкилирование и т.д. В настоящем пособии не будет рассматриваться С-алкилирование, к которому принадлежат реакции алкилирования алканов или алкенов под действием алкенов, протекающие при кислотном катализе или по гомолитическому механизму, а также реакции Фриделя-Крафтса. К N-алкилированию относятся синтезы алифатических аминов по Гофману (с. 38). К реакциям О-алкилирования относится алкилирование спиртов.

2.1. Алкилирование спиртов

При алкилировании спиртов образуются простые эфиры R–O–R. Алкилирование алкоголятов или фенолятов металлов носит название реакции Вильямсона. Известно несколько методов алкилирования спиртов, различающихся алкилирующим реагентом.

2.1.2. Алкилирование спиртов спиртами

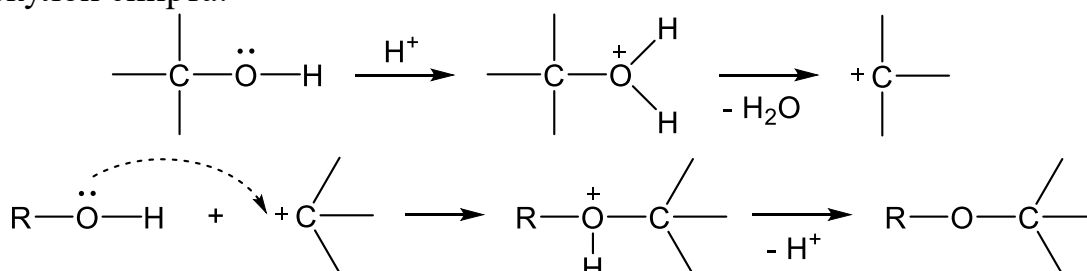
Алкилирование спиртов спиртами чаще всего используется для получения эфиров метилового, этилового и пропилового спиртов:



Реакция протекает в жидкой фазе при нагревании в присутствии небольших количеств кислотного катализатора: H_2SO_4 , HCl , сульфокислоты, фосфорная кислота, KHSO_4 и другие кислые соли, кислоты Льюиса – SnCl_4 , FeCl_3 и др. Увеличение числа атомов углерода в спирте требует более интенсивного нагревания, что увеличивает выход алкенов – продуктов реакции элиминирования.

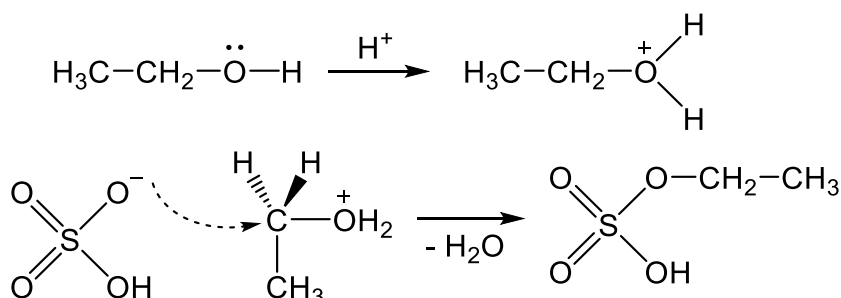
Парофазное алкилирование осуществляют в присутствии Al_2O_3 , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, ThO_2 и др. при температурах до $300\text{ }^\circ\text{C}$. При более высокой температуре преобладающим становится процесс элиминирования.

Образование простых эфиров из спиртов в парофазных условиях или под действием кислотного катализатора, как правило, обратимый процесс, поэтому для смещения равновесия требуется отводить продукт из сферы реакции. Легче всего в реакцию вступают третичные спирты. Для них характерен механизм $\text{S}_{\text{N}}1$. На первой стадии из спирта образуется карбокатион, который далее подвергается нуклеофильной атаке другой молекулой спирта:

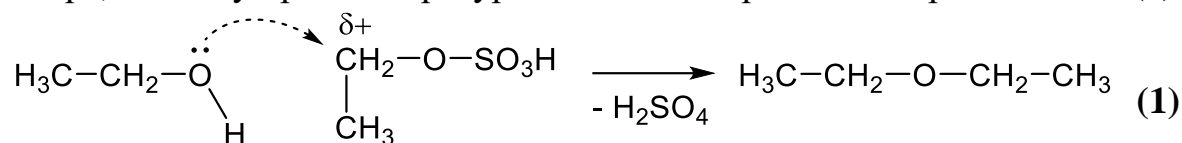


Преобладание замещения над конкурирующей реакцией элиминирования объясняется невысокой основностью спиртов как оснований Льюиса. Для протекания элиминирования (с. 29) необходимо, чтобы реагент обладал достаточным сродством к протону.

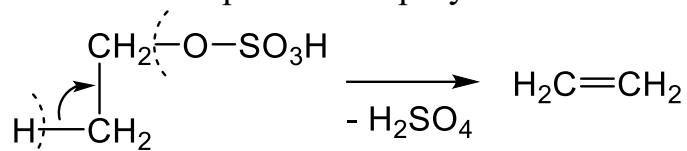
Первичные и вторичные спирты подвергаются алкилированию спиртами по механизму по $\text{S}_{\text{N}}2$. Соотношение продуктов замещения и элиминирования определяется температурой. При использовании в качестве катализатора серной кислоты промежуточным продуктом реакции является алкилсерная кислота:



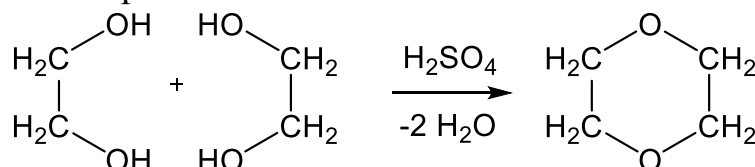
Частичного положительного заряда на α -углеродном атоме алкилсерной кислоты достаточно для успешной атаки таким слабым нуклеофилом, как спирт, поэтому при температуре 120-140 °С преобладает реакция S_N2 (1):



При температуре выше 150 °С алкилсерная кислота становится нестабильной и разлагается раньше, чем происходит атака, и в результате внутримолекулярного элиминирования образуется алкен:



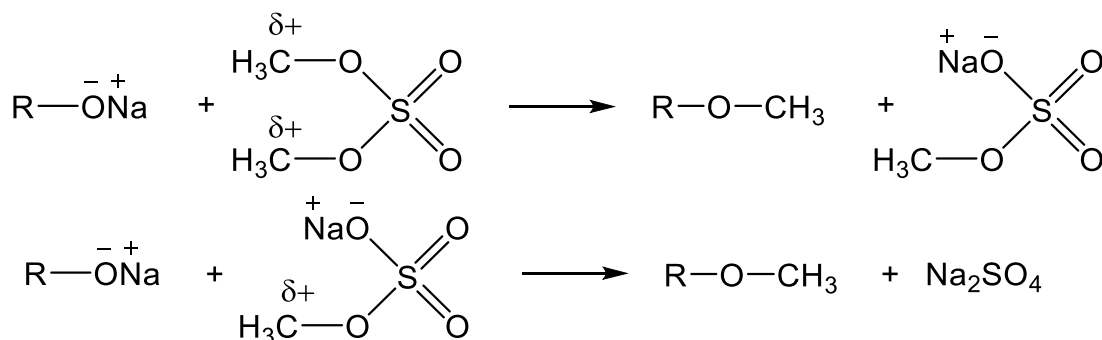
При наличии двух гидроксильных групп в молекуле спирта возможна циклизация. В промышленности используется разработанный Фаворским способ получения диоксана из этиленгликоля в присутствии концентрированной серной кислоты:



2.1.2. Алкилирование спиртов алкилсульфатами и эфирами сульфокислот

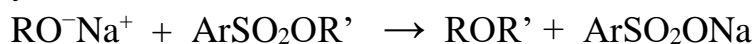
Обратим внимание, что в реакции 1 (с.35) происходит алкилирование спирта алкилсерной кислотой, которая является интермедиатом реакции. Сложные эфиры серной кислоты (алкилсульфаты), а также эфиры ароматических сульфокислот могут быть введены в реакцию непосредственно как алкилирующие реагенты. Невысокая стоимость и значительная реакционная способность обуславливает широкое синтетическое использование указанных реагентов. Чаще всего используют: диметилсульфат ($\text{CH}_3\text{O}-\text{SO}_2-\text{OCH}_3$), монометилсульфат натрия ($\text{CH}_3\text{O}-\text{SO}_2-\text{ONa}$), метиловый эфир *n*-толуолсульфокислоты ($n\text{-CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{OCH}_3$), другие эфиры ароматических сульфокислот (ArSO_2OR).

При использовании в качестве нуклеофилов алколюлятов щелочных металлов (реакция Вильямсона) реакция проходит особенно легко и с высокими выходами. В этом случае наблюдается механизм S_N2 . Диметилсульфат отдаёт алкильную группу в две стадии – вначале на холоду, а затем при нагревании в закрытых аппаратах, поскольку соль кислого эфира серной кислоты менее активна:



Диметилсульфат имеет преимущества перед иными метилирующими реагентами (в том числе алкилгалогенидами) благодаря хорошим выходам (до 100%), невысокой стоимости, а также достаточной для протекания реакции температурой кипения (188 °С).

Моноэфиры, например, эфиры ароматических сульфокислот, расходуются в большем количестве, поскольку несут лишь один метилирующий фрагмент, однако, таким путём можно вводить и высшие алкилы:

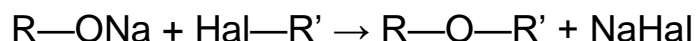


2.1.3. Алкилирование спиртов алкилгалогенидами и оксидами алкенов

Эти реакции применяются для введения алкильных и оксиалкильных групп (в том числе высокомолекулярных) в оксигруппы не только спиртов, но и полифункциональных соединений алифатического и жирноароматического ряда. Реакцию проводят при небольшом избытке алкилгалогенида без растворителя, либо в подходящем спирте, либо в виде суспензии в индифферентном растворителе. В случае реакции Вильямсона (алкилирование алкоголятов или фенолятов) окончание процесса определяют лакмусом по исчезновению щелочной реакции.

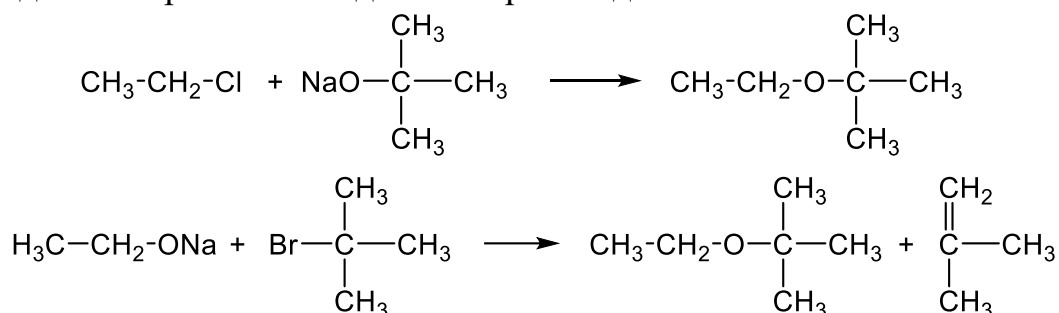
Низшие алкилгалогениды имеют невысокую температуру кипения (например, т. кип. иодистого метила 42 °С), что затрудняет их использование. Алкилиодиды наиболее активны, однако имеют высокую стоимость, поэтому в промышленности чаще применяют алкилхлориды при высокой температуре и часто под давлением. Подвижность галогена зависит также от природы связанного с ним углеродного скелета (с.11): наименее активны винилгалогениды и ароматические галогенопроизводные, а наиболее активны аллилгалогениды, однако реакции с ними сопровождаются перегруппировками.

Взаимодействие алкоголятов с алкилгалогенидами протекает по механизму S_N2:



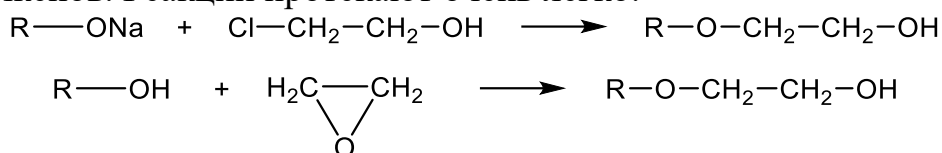
При планировании синтезов эфиров, содержащих различающиеся радикалы следует учитывать, что выход продуктов побочной реакции элиминирования возрастает при переходе от первичным к третичным

алкилгалогенидам, при увеличении их молекулярного веса, а также при переходе от хлористых к йодистым производным:

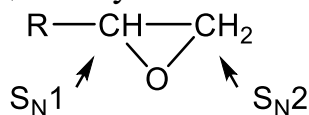


Следует учитывать также относительную реакционную способность. Так, при синтезе жирноароматических эфиров исходят из фенолятов и алифатических галогеналкилов, а не алкоголятов и менее активных арилгалогенидов.

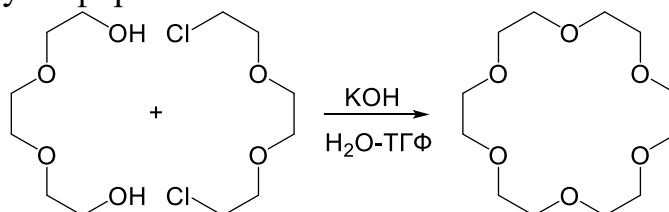
Для введения оксиалкильного радикала используются галогенгидрины и оксиды алкенов. Реакции протекают очень легко:



При наличии заместителей в оксирановом кольце направление его раскрытия зависит от механизма реакции: при $\text{S}_{\text{N}}1$ механизме нуклеофильная атака направляется по наиболее замещенному атому углерода, при $\text{S}_{\text{N}}2$ механизме – по наименее замещенному:

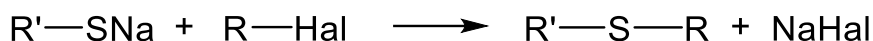
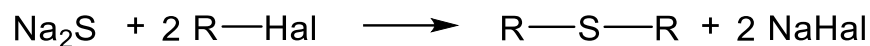
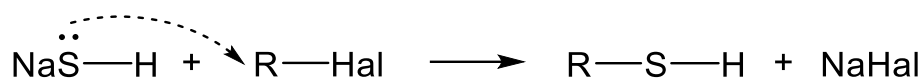


Реакцию Вильямсона в водно-тетрагидрофурановой среде (тетрагидрофуран: $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{O} \quad \text{CH}_2 \end{array}$) используют для получения макроциклических полиэфиров – краун-эфиров:



2.2. Алкилирование сероводорода и меркаптанов

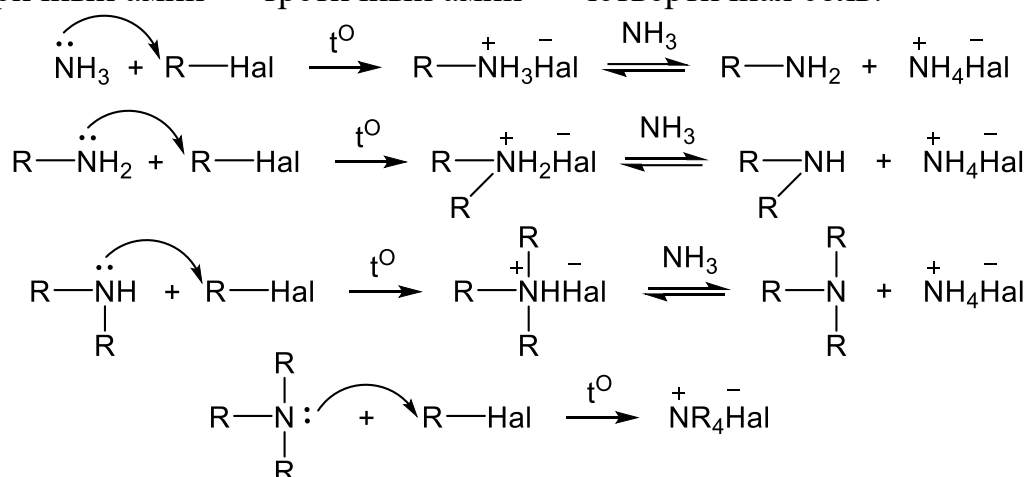
Взаимодействие алкилгалогенидов с гидросульфидами, сульфидами и тиолятами (меркаптидами) в спиртовом растворе приводит к образованию меркаптанов и диалкилсульфидов:



Реакция с меркаптанами похожа на алкилирование спиртов (с. 36), а алкилирование гидросульфида похоже на щелочной гидролиз алкилгалогенидов (с. 54). Отличительной особенностью взаимодействия с сернистыми аналогами являются хорошие выходы, так как анионы HS^- , RS^- , S_2^- , в отличие от OH^- и RO^- , являются слабыми основаниями и не вызывают конкурентных реакций элиминирования.

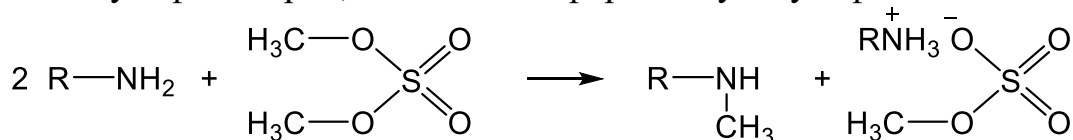
2.3. Алкилирование аммиака и аминов

Замещение водорода аммиака или амина на алкильную группу можно осуществить нагреванием с соответствующими алкилгалогенидами. Эту реакцию, открытую А.Гофманом в 1949 году, используют для получения аминов из алкилгалогенидов либо для переходов: аммиак \rightarrow первичный амин \rightarrow вторичный амин \rightarrow третичный амин \rightarrow четвертичная соль:



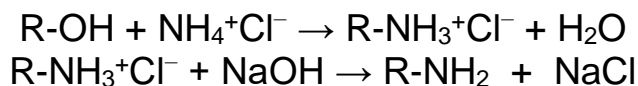
Механизм реакции $\text{S}_{\text{N}}2$, поэтому реакции способствуют полярные апротонные растворители (диметилформамид). Избыток аммиака способствует повышению выхода первичного амина, а избыток алкилгалогенида повышает выход галогенида тетраалкиламмония, однако, остановить реакцию на конкретной стадии невозможно, поэтому всегда присутствуют примеси других аминов.

Удобными алкилирующими агентами аммиака и аминов являются алкилсульфаты поскольку они вводят только одну алкильную группу. Как и для алкилирования спиртов, используются диметилсульфат, монометилсульфат натрия, метиловый эфир *n*-толуолсульфокислоты и др.:

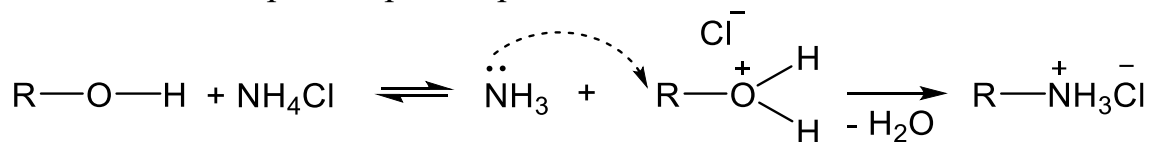


R = H, Alk

Алкилирующим агентом может выступать спирт в присутствии кислотных катализаторов:



Реакция идёт через O-протонирование:



В избытке спирта реакция идёт дальше с образованием солей вторичных и третичных аминов, а далее – четвертичных солей. Реакцию можно проводить также в газовой фазе при температуре 350-450 °С на гетерогенных катализаторах: Al_2O_3 , ThO_2 , алюмосиликаты, фосфаты алюминия и др. Механизм взаимодействия в этом случае может быть более сложным, нежели прямое замещение, и включать стадии дегидрирования спирта до карбонильных соединений, аминирования альдегидов или кетонов и последующего восстановления образующихся иминов.

Побочными продуктами реакции алкилирования аминов являются простые эфиры и олефины, выход которых повышается с увеличением длины цепочки, поэтому алкилирование аммиака спиртами применяют в основном для синтеза низших алифатических аминов в промышленности.

3. Ацилирование

Ацилирование – это реакция замещения подвижного водорода на ацил, т.е. на остаток (без ОН группы) кислородсодержащей минеральной или органической кислоты. Часто названия ацилов строят из корня названия кислоты (иногда тривиального) и окончания – ил. Так, ацил муравьиной кислоты (лат. *acidum formicicum*) называется формилом, уксусной (*acidum aceticum*) – ацетилом. В таблице представлены важнейшие ацилы и соответствующие им кислоты.

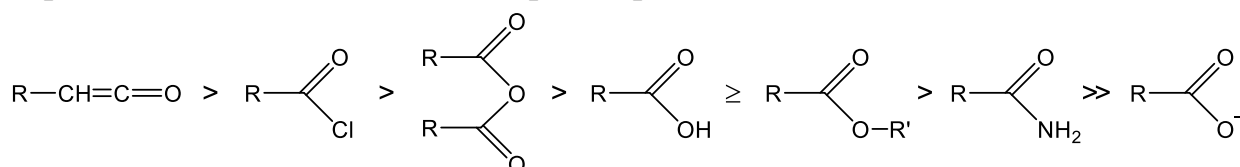
При ацилировании спиртов и фенолов получают сложные эфиры RCOOR^1 , ацилирование аминов даёт амиды кислот RCONHR^1 .

Ацилирующими реагентами являются минеральные кислоты, а также органические кислоты и их производные: ангидриды, галогенангидриды, амиды, сложные эфиры, кетены. Активность ацилирующего агента зависит от величины положительного заряда на центральном ацильном атоме.

Таблица

Название кислоты	Ацил	
	Название	Формула
Серная	Сульфонил	HO-SO ₂ -
	Сульфурил	-SO ₂ -
Угольная	Карбоксил	
	Карбонил	-CO-
Муравьиная	Формил	
Уксусная	Ацетил	
Пропионовая	Пропионил	
Бензойная	Бензоил	

В органических ацилах – это углерод карбонильной группы R-CO-X. Таким образом, соотношение +M и -I эффектов заместителей -X определяет порядок изменения активности среди производных одной и той же кислоты:

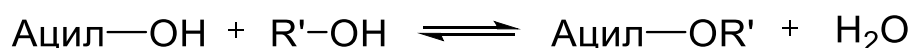


Соли кислот практически не обладают ацилирующей способностью так как не имеют необходимого положительного заряда на углероде карбонильной группы, однако вступают в реакции ацилирования галогенопроизводных в качестве нуклеофильных реагентов (с. 42).

3.1. Ацилирование спиртов

3.1.1. Этерификация

Этерификация – это реакция образования сложных эфиров при взаимодействии спиртов с карбоновыми либо кислородсодержащими неорганическими кислотами:



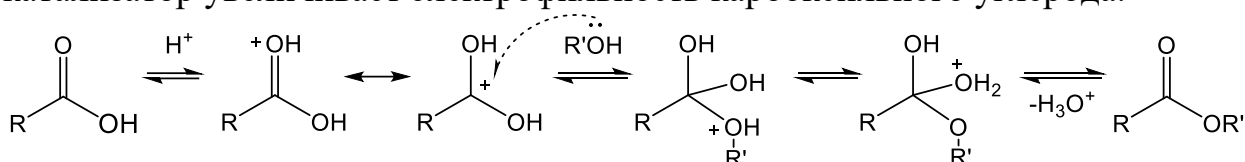
Обратной реакцией является гидролиз сложных эфиров, который был рассмотрен ранее (с. 22, 23). Несмотря на свои особенности механизма этерификации, отличающих его от более простых S_N1 и S_N2, реакция может быть моно- либо бимолекулярной.

Взаимодействие между кислотой и спиртом обратимо, поэтому, в случае кинетики второго порядка выход сложного эфира можно повысить увеличивая концентрацию спирта или кислоты, либо удаляя из реакционной среды сложный эфир или воду. Если эфир имеет невысокую температуру кипения, то удобнее отгонять его. При получении высококипящих эфиров отгоняют воду, часто в виде азеотропа с бензолом. Воду можно связывать химически например, с помощью молекулярных сит или добавляя в реакционную смесь хлорангидриды неорганических кислот (PCl_3 , SOCl_2 и др.).

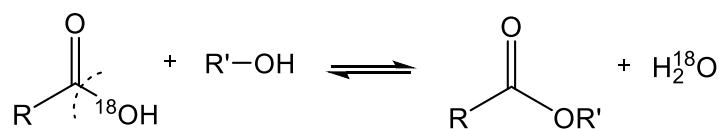
Реакция этерификация сильно ускоряется в присутствии катализаторов – минеральных кислот. Чаще всего используют концентрированную серную кислоту или сухой хлористый водород, подаваемый в реакционную массу.

От природы кислоты и спирта зависит роль, которую они выполняют в реакции этерификации, а также места разрыва связей в них.

При реакции первичного или вторичного спирта с органической кислотой, роль субстрата выполняет органическая кислота. При этом кислотный катализатор увеличивает электрофильность карбоксильного углерода:



Приведённый механизм является обратным $\text{A}_{\text{AC}}2$ для гидролиза эфиров (с. 22). Как видно из схемы, атом кислорода для образования воды уходит из молекулы карбоновой кислоты. Это можно доказать с помощью изотопной метки:

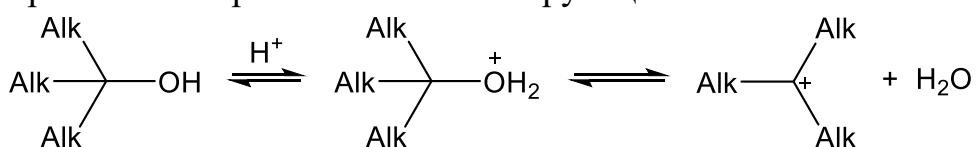


В данном случае наблюдается разрыв связи между ацилом и атомом кислорода (O-ацильное расщепление).

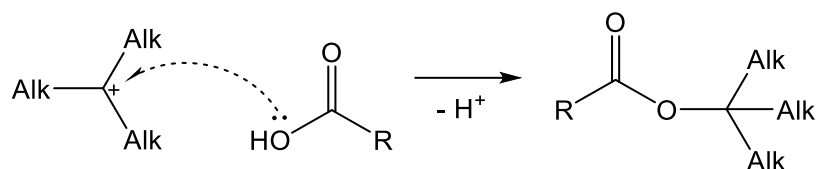
При реакции спирта с минеральной кислородсодержащей кислотой, либо третичного спирта с карбоновой кислотой, роль субстрата выполняет спирт и атом кислорода уходит из молекулы спирта (O-алкильное расщепление).

Образование сложного эфира неорганической кислородсодержащей кислоты – алкилсерной кислоты – в результате нуклеофильной атаки серной кислоты на молекулу спирта обсуждалось ранее (с. 34).

Реакция третичного спирта с карбоновой кислотой мономолекулярна. Стадия образования карбокатиона лимитирующая:

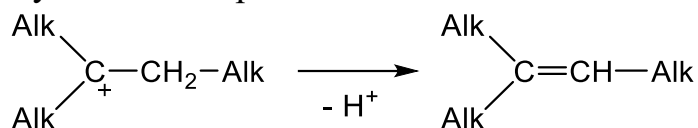


Вторая стадия – нуклеофильная атака молекулой карбоновой кислоты на карбокатион – протекает быстрее:

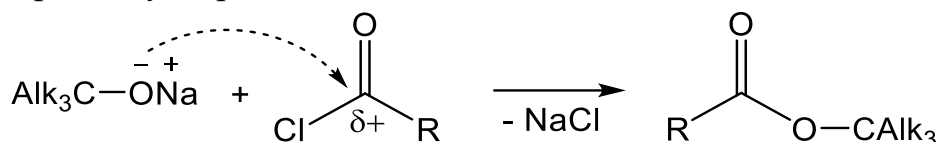


Обратная реакция – гидролиз соответствующих эфиров – протекает по механизму $A_{AL}1$ (с. 23).

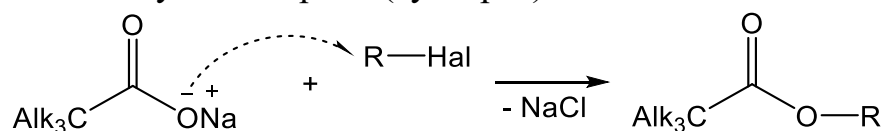
Строение кислоты и спирта влияет не только на механизм, но и на скорость реакции. Наиболее активными являются первичные спирты, наименее – третичные. Кроме того, третичные спирты в условиях этерификации подвергаются элиминированию, поскольку это один из путей стабилизации промежуточно образующегося карбокатиона:



По этим причинам сложные эфиры третичных спиртов получают на основе более реакционноспособных алкоголята и галогенангидрида кислоты. Очевидно, что в этом случае алкоголят – нуклеофильный реагент, а галогенангидрид – субстрат.

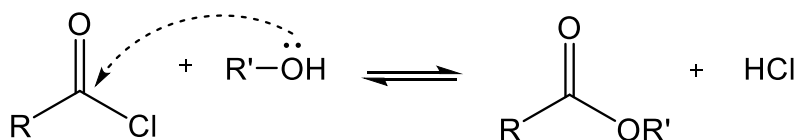


Разветвление по соседству с карбоксильной группой также снижает скорость реакции этерификации из-за стерических препятствий, поэтому сложные эфиры с третичным атомом в α -положении кислотного остатка получают из соли карбоновой кислоты (нуклеофильный реагент) и галогенопроизводного углеводорода (субстрат):

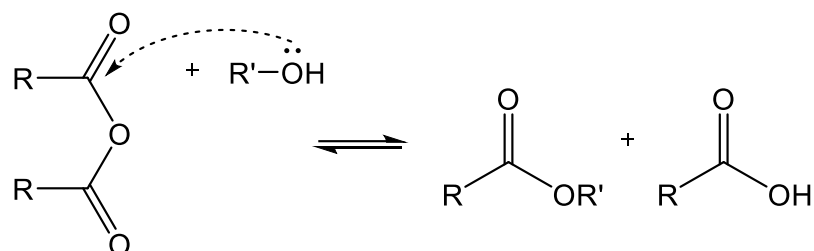


3.1.2. Ацилирование кетенами, галогенангидридами и ангидридами кислот, сложными эфирами

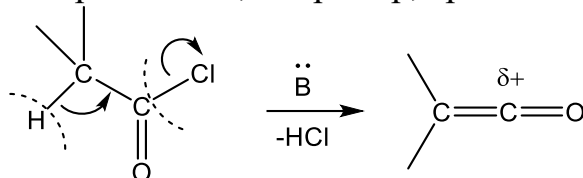
Галогенангидриды и ангидриды кислот являются активными ацилирующими агентами, выполняя роль субстрата в нуклеофильной реакции замещения. Наиболее активны галогенангидриды. Реакцию с ними проводят либо в бензоле в присутствии органических оснований, либо в водном растворе щёлочи (реакция Шотен–Баумана), если их щелочной гидролиз протекает медленно.



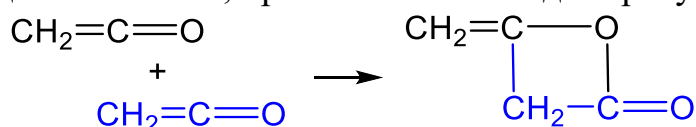
Ацилирование ангидридами проводят либо в присутствии растворителя, не вступающего в реакцию, либо вовсе без растворителя. Время реакции и температура (нагревание либо охлаждение) зависят от строения субстрата и реагента.



Чрезвычайно высокой ацилирующей активностью, большей, чем у галогенангидридов, обладают кетены, которые формально можно считать внутренними ангидридами карбоновых кислот. В промышленности кетены получают пиролизом уксусной кислоты в присутствии триэтилфосфата или пиролизом ацетона над глинозёмом (при 500-700 °С, с выделением метана). В лаборатории кетены получают обработкой хлорангидридов карбоновых кислот элиминирующим реагентом, например, триалкиламином:

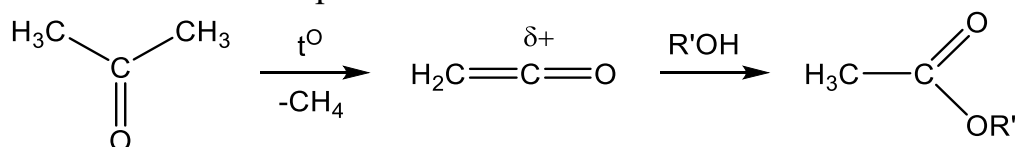


В кетенах имеется кумулированная система двойных связей с sp-гибридизованным атомом углерода группы C=O. Стерическая доступность указанного атома и высокий положительный заряд обуславливают высокую реакционную способность кетенов, которые уже при низкой температуре димеризуются в дикетены. Так, простейший кетен димеризуется при -20 °С:



Дикетены также являются очень активными ацилирующими агентами.

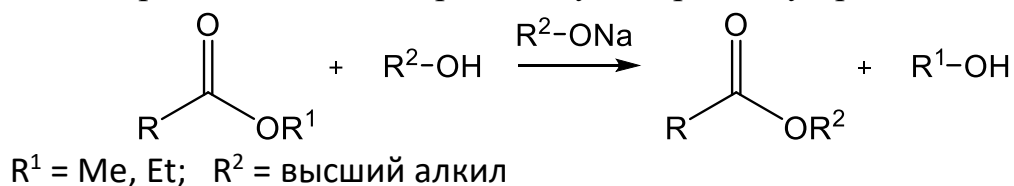
Поскольку сами кетены неустойчивы, то их вводят в реакцию ацилирования в момент образования:



Ацилирование кетенами относится к реакции присоединения, при этом побочные продукты практически отсутствуют.

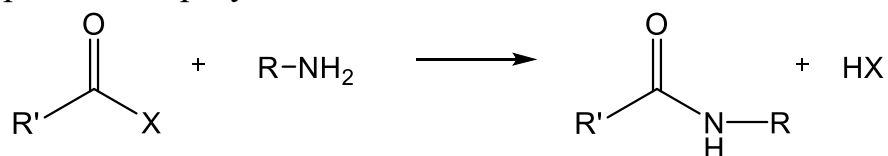
Сложные эфиры являются слабыми ацилирующими агентами. Их взаимодействие со спиртами называют реакциями переэтерификации, поскольку из одного сложного эфира образуется другой. Реакцию удобно использовать для получения эфиров высших спиртов из эфиров метилового или этилового спирта. Процесс проводят в присутствии каталитических

количеств алкоголятов щелочных металлов при нагревании, а образующийся низший спирт отгоняют, что препятствует обратному протеканию реакции:



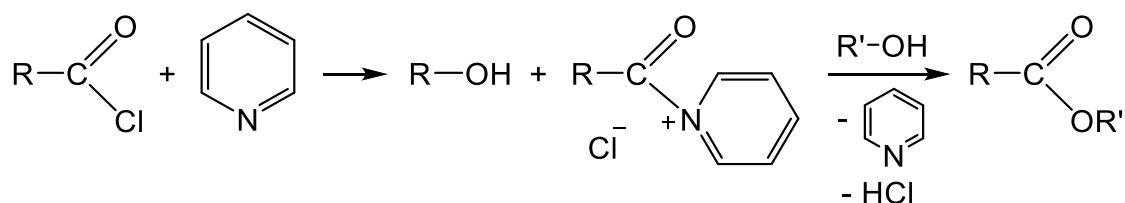
3.2. Ацилирование аминов

Амины ацилируются карбоновыми кислотами и их производными: сложными эфирами, ангидридами, галогенангидридами, кетенами. В результате реакции образуются амиды:

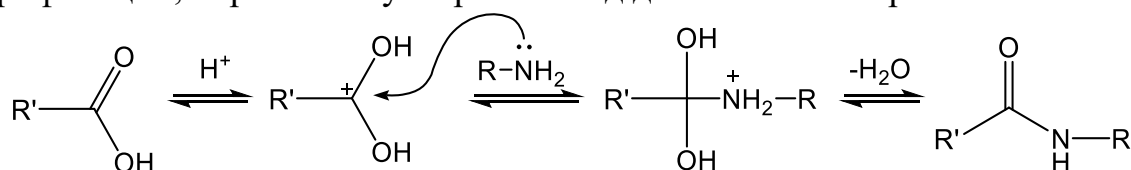


$\text{X} = \text{Hal, OH, OR, R-COO}^-$

Как правило, ацилирование аминов протекает легче, чем ацилирование спиртов, так как амины нуклеофильнее спиртов. Скорость конкретной реакции зависит от природы ацилирующего агента и амина. Первичные амины наиболее активны и ацилируются под действием карбоновых кислот и даже сложных эфиров. Вторичные амины менее активны, поэтому ацилируются предпочтительно галогенангидридами или ангидридами кислот. Третичные амины с кислотами дают неустойчивые соли слабой кислоты и слабого основания. С галогенангидридами третичные амины образуют очень неустойчивые N-ацилиевые соли триалкиламмония типа $[\text{R-CO-N}(\text{R})_3]^+\text{Hal}^-$, которые сложно выделить в чистом виде, но они сами являются ацилирующими агентами, превосходящими по активности сами галогенангидриды. Использование пиридина в качестве катализатора ацилирования основано на подобной реакции промежуточного образования неустойчивой N-ацилпиридиновой соли, выполняющей роль ацилирующего агента:

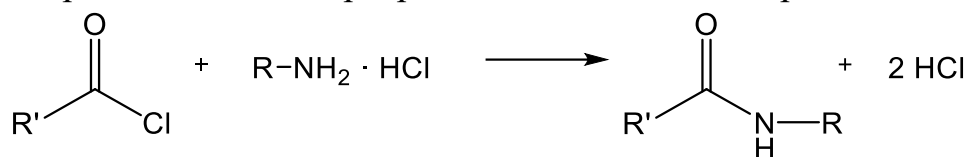


Взаимодействие аминов с карбоновыми кислотами, как и реакция этерификации, обратимо и ускоряется под действием минеральных кислот:



Для смещения равновесия вправо берут избыток карбоновой кислоты или отгоняют образующуюся воду.

Хлорангидриды и ангидриды реагируют с аминами быстро, необратимо и с количественным выходом. Для предотвращения чрезмерно бурного протекания процесса реакции амины берут в виде гидрохлоридов, и реакцию проводят в среде бензола до прекращения выделения хлористого водорода:



С ещё более активным ацилирующим агентом – кетеном – реакцию проводят на холоду в разбавленных эфирных растворах.

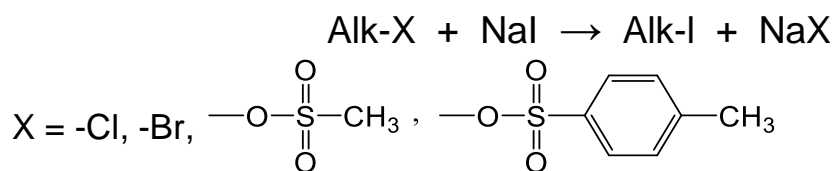
4. Галогенирование

В реакцию нуклеофильного галогенирования вступают многие субстраты: галогенопроизводные углеводородов, спирты, простые эфиры, альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, и др. На галоген замещается атом или группа атомов, а также могут протекать более сложные процессы. Агентами нуклеофильного галогенирования являются галогеноводородные кислоты, галогениды фосфора, а также галогенангидриды сернистой, серной и других кислот.

4.1. Замещение галогена или сульфонатной группы

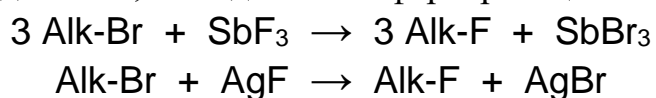
Подобные реакции имеет смысл использовать для получения труднодоступных галогенопроизводных углеводородов. Например, прямое фторирование алканов протекает слишком активно, не селективно, с возгоранием и другими побочными процессами. Прямое иодирование алканов, напротив, не протекает. Поэтому фтор- и иодалканы получают из более доступных хлор- и бромалканов путём обмена атомов галогена (реакция Финкельштейна).

Зависимость от строения субстрата такая же, как и для S_N2 реакций (с.11). Обмен галогенов обратим, но равновесие реакции смещено в сторону образования алкилгалогенида, содержащего более нуклеофильный галоген. (Об изменении нуклеофильности галогенид-ионов см. на с. 8.) Равновесие реакции можно сместить в любую сторону выводя продукт из сферы реакции отгонкой или экстракцией. Так, синтез алкилиодидов ведут в безводном ацетоне из алкилхлоридов или бромидов и иодида натрия или калия, поскольку иодиды щелочных металлов растворимы в ацетоне, а их бромиды выпадают в осадок, что приводит к смещению равновесия. Вместо алкилгалогенидов можно брать алкилсульфонаты: мезилаты (эфиры метансульфокислоты), тозилаты (эфиры п-толуолсульфокислоты) и др.



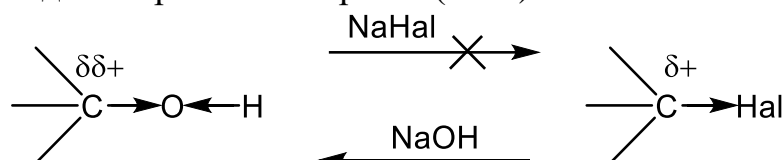
Синтез алкилфторидов из алкилбромидов проводят с межфазным катализом в гетерогенной системе: раствор субстрата в органическом растворителе / водный раствор фторида или твёрдая соль. Межфазный катализатор переносит фторид-ион в органическую фазу, где протекает реакция.

Другой способ получения фторалканов – действие трехфтористой сурьмой или фторидом серебра на алкилгалогениды. Фторалканы, как более низкокипящие соединения, выводятся из сферы реакции отгонкой:



4.2. Замещение гидроксильной группы в спиртах

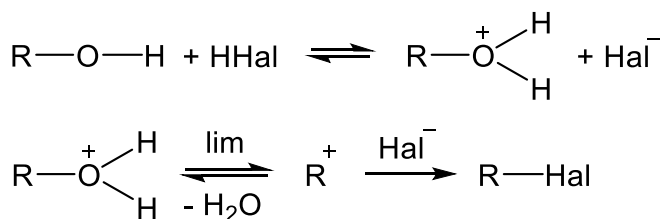
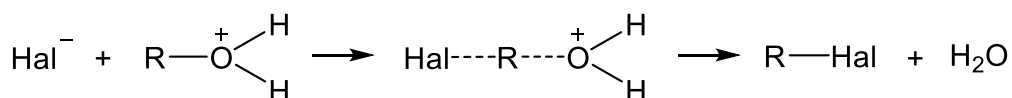
Гидроксильная группа «плохой» нуклеофуг (с. 13), а её нуклеофильная сила больше, чем у галогенид-ионов. Кроме того, частичный положительный заряд на электрофильном центре спирта меньше, чем у алкилгалогенида. По этим причинам непосредственно гидроксильная группа не замещается под действием аниона галогена, то есть спирты не реагируют с солями галогеноводородных кислот. Обратная же реакция гидролиза галогенопроизводных протекает хорошо (с. 54).



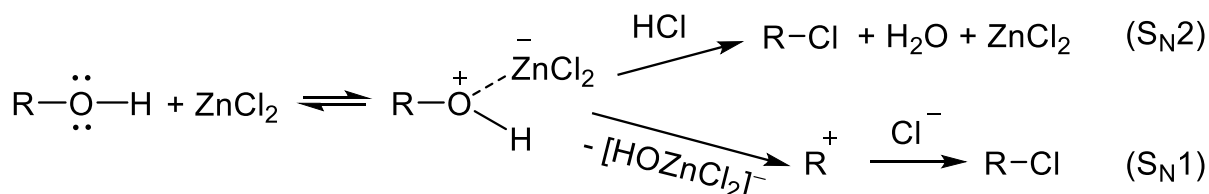
Для превращения спиртов в галогенопроизводные углеводородов необходимо увеличить положительный заряд на реакционном центре и (или) превратить гидроксильную группу в «хороший» нуклеофуг. Это достигается в реакциях с галогеноводородными кислотами, галогенидами фосфора или хлористым тионилем.

4.2.1. Реакции спиртов с галогеноводородными кислотами

При взаимодействии спирта с галогеноводородной кислотой прежде всего происходит протонирование гидроксильной группы, что превращает её в хороший «нуклеофуг» – воду и увеличивает положительный заряд на реакционном центре. Далее протекает реакция с галогенид-ионом по механизму S_N2 (для первичных и вторичных спиртов) или S_N1 (для третичных спиртов).

S_N1:S_N2:

Взаимодействие спиртов с галогеноводородной кислотой обратимо, но равновесие можно сдвинуть вправо, предотвратив обратную реакцию гидролиза, что достигается использованием водоотнимающих средств: концентрированной серной кислоты, хлорида цинка и др. Хлорид цинка, кроме того, является кислотой Льюиса и действует каталитически, способствуя отщеплению гидроксильной группы как при S_N1 так и при S_N2 механизме:

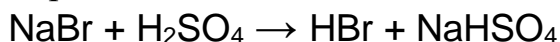


Скорость реакции определяется природой спирта и кислоты. Реакционная способность спиртов уменьшается в ряду: третичные > вторичные > первичные. Активность аниона и сила кислоты обуславливают ряд активности для галогеноводородных кислот: HI > HBr > HCl.

Для протекания реакции наименее активного реагента (хлористого водорода) с наименее активным субстратом (первичным спиртом) требуется нагревание и использование катализатора ZnCl₂. Раствор хлорида цинка в концентрированной соляной кислоте называется *реактивом Лукаса*. Реакция Лукаса основана на различии реакционной способности спиртов с соляной кислотой в условиях, благоприятствующих механизму S_N1. Третичные спирты при встряхивании с реактивом Лукаса моментально образуют два слоя – водную фазу и несмешивающийся с ней маслянистый алкилхлорид. Вторичные спирты реагируют с реактивом в течение нескольких минут давая помутнение за счёт медленного образования эмульсии. Первичные же спирты с раствором Лукаса при комнатной температуре дают гомогенные прозрачные растворы, так как медленно реагируют лишь при нагревании. При этом вторичные спирты могут реагировать с HCl и без ZnCl₂, а третичные – даже с разбавленной HCl.

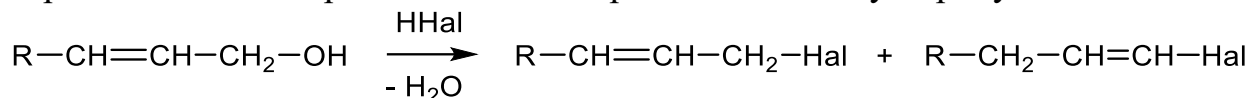
Замещение гидроксильной группы в малоактивных субстратах можно осуществить, если вместо использования раствора кислоты пропускать сухой галогеноводород. Ещё предпочтительнее генерировать галогеноводород

непосредственно в реакционной среде путём взаимодействия щелочных солей и концентрированной серной кислоты:

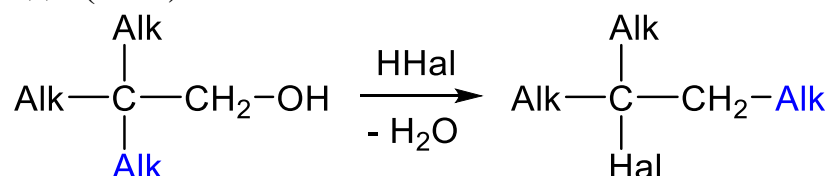


Кроме преимуществ, связанных со смещением равновесия в сторону продуктов, такой способ ещё и экономичен, поскольку используемые соли дешевле галогеноводородной кислоты, а необходимая избыточная кислотность среды создаётся за счёт серной кислоты.

Побочными реакциями замещения гидроксильной группы на галоген являются перегруппировки. Аллильная перегруппировка (с. 17) приводит к образованию из спирта аллильного строения смеси двух продуктов:

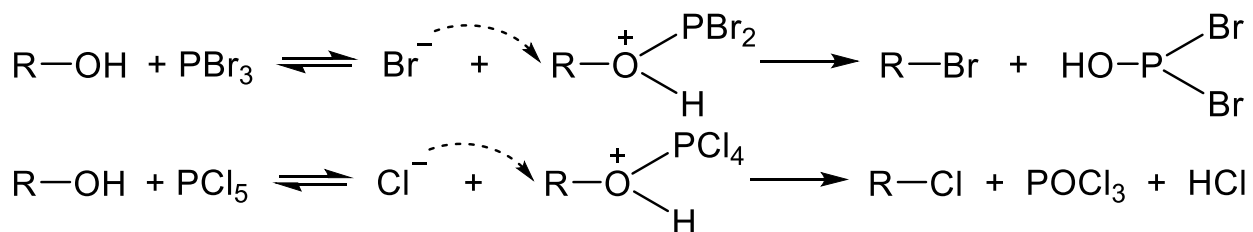


Первичные или вторичные спирты, имеющие четвертичный атом углерода по соседству с карбинольным, могут перегруппировываться в третичные алкилгалогениды (с. 18):

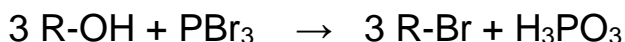


4.2.2. Реакции спиртов с галогенидами и оксигалогенидами фосфора, с хлористым тионилом

Для замещения гидроксильной группы на галоген используются такие реагенты как галогениды и оксигалогениды фосфора, мышьяка, серы и селена. Наибольшее применение нашли соединения фосфора и серы: PCl_3 , PBr_3 , PI_3 , PCl_5 , POCl_3 , SOCl_2 . Являясь кислотами Льюиса, они облегчают отрыв гидроксильной группы за счёт превращения её в хороший «нуклеофуг» и повышения положительного заряда на реакционном центре. Кроме того, указанные реагенты генерируют нуклеофильную частицу – анион галогена.

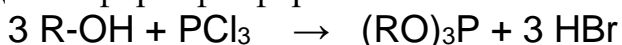


Образующиеся неорганические продукты могут сохранять галогенирующие свойства и вступать далее в нуклеофильный процесс, хотя и не так активно. Например, один моль трёхбромистого фосфора может прогалогенировать до 3-х молей спирта, превращаясь последовательно в HO-PBr_2 , $(\text{HO})_2\text{PBr}$ и H_3PO_3 :

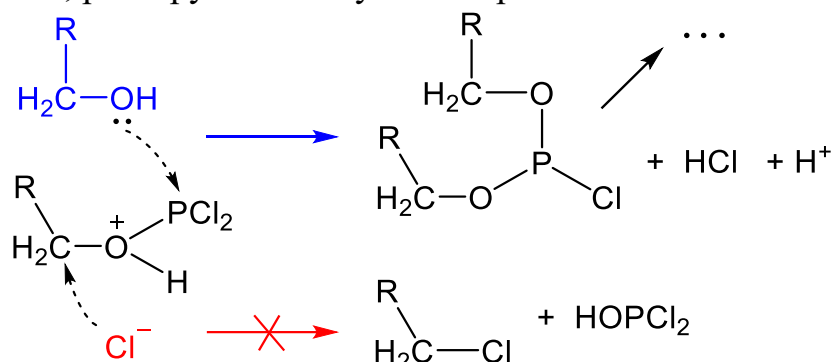


Реакционная способность тригалогенидов фосфора возрастает в ряду: PCl_3 , PBr_3 , PI_3 , в соответствии с возрастающей нуклеофильностью генерируемого ими иона Hal^- . Активность реагента возрастает и при переходе от тригалогенида фосфора PNa_3 к пятигалогениду PNa_5 вследствие увеличения положительного заряда на центральном атоме.

Галогениды фосфора используют в основном для галогенирования третичных спиртов. С первичными и вторичными спиртами протекают побочные процессы. Первичные спирты вместо галогенирования преимущественно дают эфиры фосфористой кислоты:

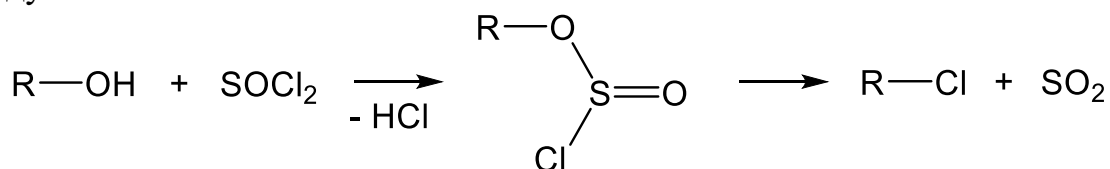


Такая побочная реакция наиболее выражена для трёххлористого фосфора. Связано это с тем, что промежуточно возникающие алкилгалогенфосфиты, вместо реакции со слабым нуклеофилом Cl^- , активнее проявляют себя как кислоты Льюиса, реагируя с молекулой спирта:



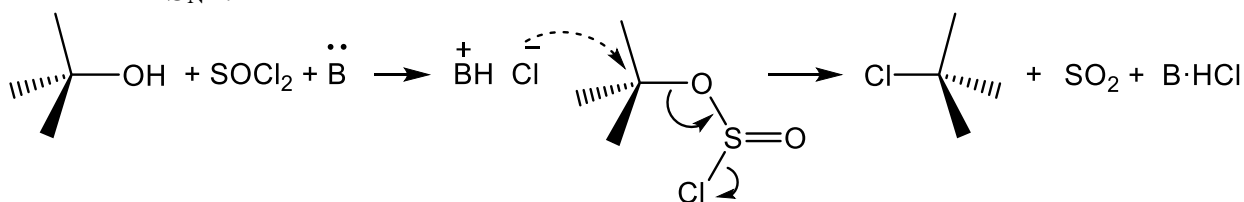
Вторичные же спирты под действием галогенидов фосфора легко дегидратируются, давая алкены. Кроме перечисленных побочных реакций, галогениды фосфора, являясь кислотами Льюиса, вызывают перегруппировки и изомеризации тех спиртов, для которых это возможно. Для некоторого снижения побочных процессов реакции проводят в присутствии оснований. Галогенирование спиртов под действием галогенидов фосфора протекает с обращением конфигурации.

Удобным галогенирующим агентом является хлористый тионил, так как целевое соединение легко очищается от неорганических газообразных продуктов:



В отличие от галогенидов фосфора, хлористый тионил даёт хорошие выходы продукта (до 90%) в реакциях с первичными спиртами. Для вторичных и особенно третичных с этим реагентом преобладают реакции дегидратации. Для предотвращения побочных процессов используют основания (пиридин, хинолин, третичные основания – триэтиламин, диметиланилин, и др.). Они снижают побочные процессы намного существеннее, чем в реакциях с галогенидами фосфора. В присутствии

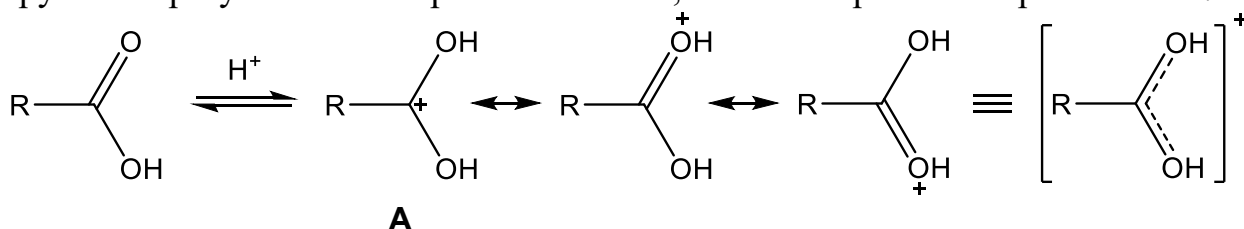
основания замещение идёт с обращением конфигурации, так как реализуется механизм S_N2 :



Ион-парный механизм, реализующийся в отсутствие оснований, был описан ранее (с.16).

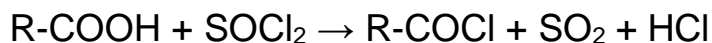
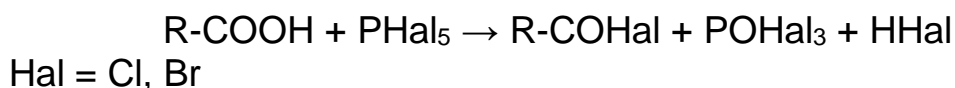
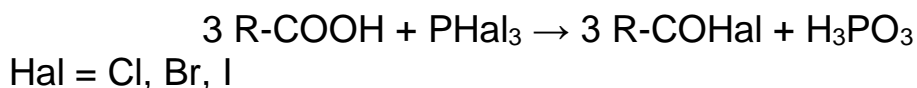
4.3. Замещение гидроксильной группы в карбоновых кислотах и их производных

Карбоновые кислоты, в отличие от спиртов, не вступают в реакции замещения гидроксильной группы на галоген под действием галогеноводородных кислот. При протонировании спиртов образуется «хороший» нуклеофуг – H_2O (с. 46). При протонировании же карбоксильной группы образуется симметричный катион, стабилизированный резонансом:

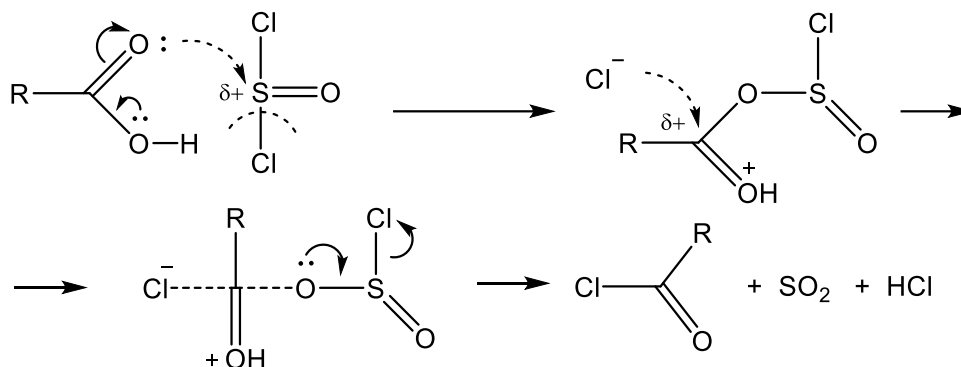


Несмотря на то, что в резонансных структурах положительно заряженными указаны атомы С или О, наибольший положительный заряд оказывается на атомах водорода, поскольку они наименее электроотрицательны. По этой причине положительного заряда на атоме углерода оказывается недостаточно для атаки таким слабым нуклеофилом, как галогенид-анион.

Чтобы заместить гидроксильную группу карбоновых кислот на галоген необходимо использовать более активные реагенты галогенирования: галогениды фосфора, хлорангидриды неорганических и некоторых органических кислот. Реакции формально похожи на замещение гидроксильной группы в спиртах:

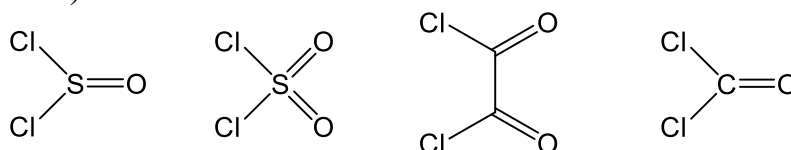


Взаимодействие карбоновой кислоты с тионилхлоридом протекает через образование смешанного ангидрида с последующей S_N2 атакой галогенид-иона:

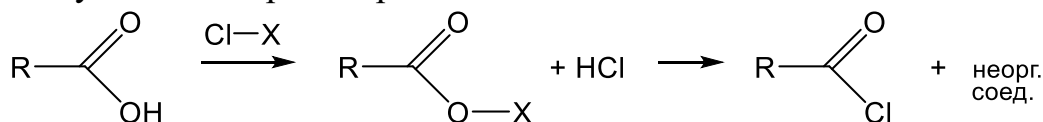


Катализаторами галогенирования кислот под действием перечисленных выше реагентов служат третичные амины или диметилформамид, которые образуют промежуточные соединения, проявляющие нуклеофильные свойства.

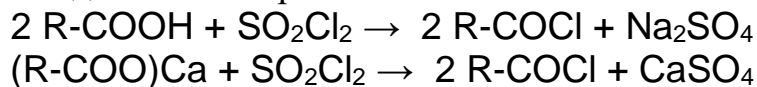
Вместо тионилхлорида, который представляет собой хлорангидрид сернистой кислоты, можно использовать и другие галогенангидриды кислот – сульфурилхлорид (хлористый сульфурил, хлорангидрид серной кислоты), оксалилхлорид (хлорангидрид щавелевой кислоты), фосген (хлорангидрид угольной кислоты):



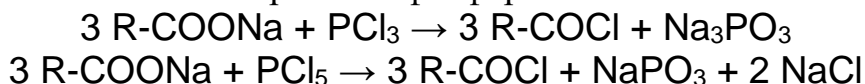
Механизм их действия, как и в случае тионилхлорида, будет включать промежуточное образование смешанного ангидрида $R-OOX$, где X – фрагмент соответствующего хлорангидрида:



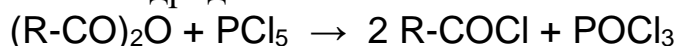
Разница будет заключаться в том, какие неорганические соединения, образуются в реакции. Например, из оксалилхлорида получится $CO + CO_2$, а из фосгена только CO_2 . Поскольку в этих случаях не образуется избыток HCl , как из тионилхлорида, то оксалилхлорид и фосген используются для мягкого галогенирования карбоксильной группы в соединениях, склонных к побочным реакциям в кислой среде. Хлористый сульфурил, напротив, реагент более «кислый», чем тионилхлорид, так как образует серную кислоту, поэтому его используют только для галогенирования солей кислот:



Соли кислот можно перевести в галогенангидриды также под действием трёххлористого или пятихлористого фосфора:

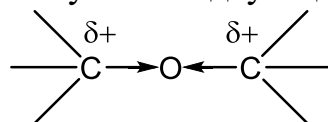


Пятихлористый фосфор используется также для получения галогенангидридов из ангидридов кислот:

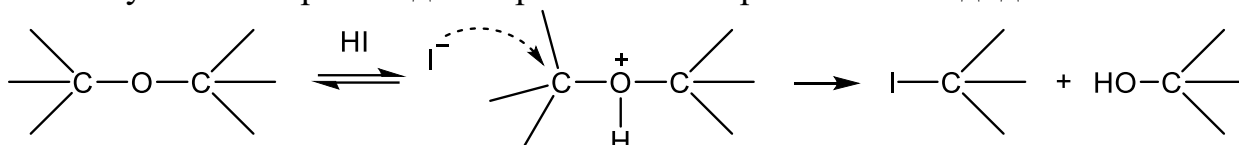


4.4. Замещение алкоксильной группы в простых эфирах

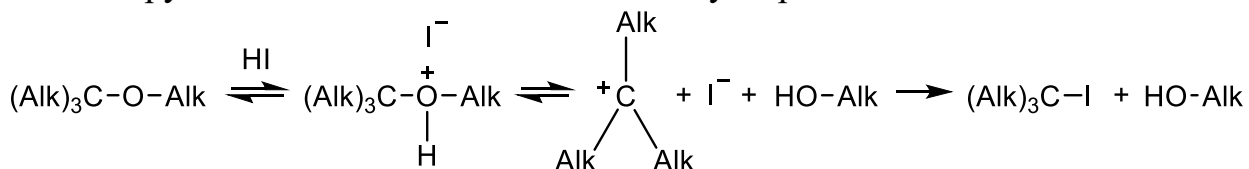
Простые эфиры обладают очень низкой активностью в реакциях нуклеофильного замещения, поскольку необходимый частичный положительный заряд делокализуется по двум центрам:



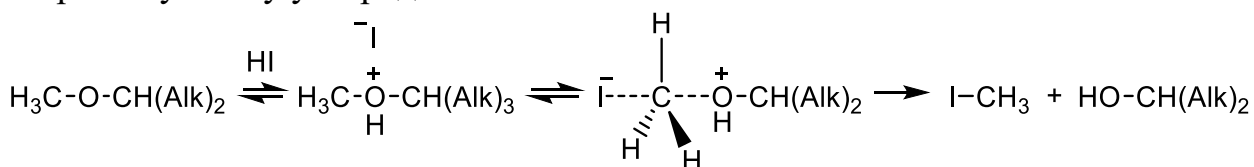
Реагент, который способен заместить алкоксильный радикал на галоген – иодистоводородная кислота, поскольку из всех галогеноводородных кислот она наиболее сильная и имеет наиболее нуклеофильный галогенид-ион. В мягких условиях происходит образование спирта и алкилиодида:



Если эфир имеет несимметричное строение, то направление атаки галогенид-ионом зависит от механизма реакции. Направление реакции S_N1 соответствует образованию наиболее устойчивого карбокатиона, то есть галогенируется наиболее замещённый атом углерода:



Замещение по механизму S_N2 происходит по наиболее пространственно открытому атому углерода:



Алкилариловые эфиры под действием иодоводородной кислоты расщепляются до алкилиодида и фенола.

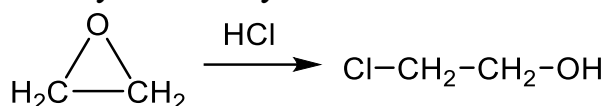
В жёстких условиях – при нагревании с избытком иодоводородной кислоты – происходит замещение гидроксильной группы у образующегося на первой стадии спирта, и эфир полностью превращается в алкилиодид:



Образующийся алкилиодид далее может подвергаться гидролизу, а результатом всей реакции является гидролиз эфира до спирта (с.55).

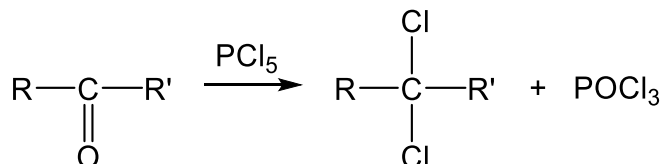
Под действием иодоводородной кислоты расщепляются и циклические простые эфиры. Однако для расщепления оксида этилена, имеющего высокое

угловое напряжение, вместо иодоводородной кислоты можно использовать даже разбавленную соляную кислоту:

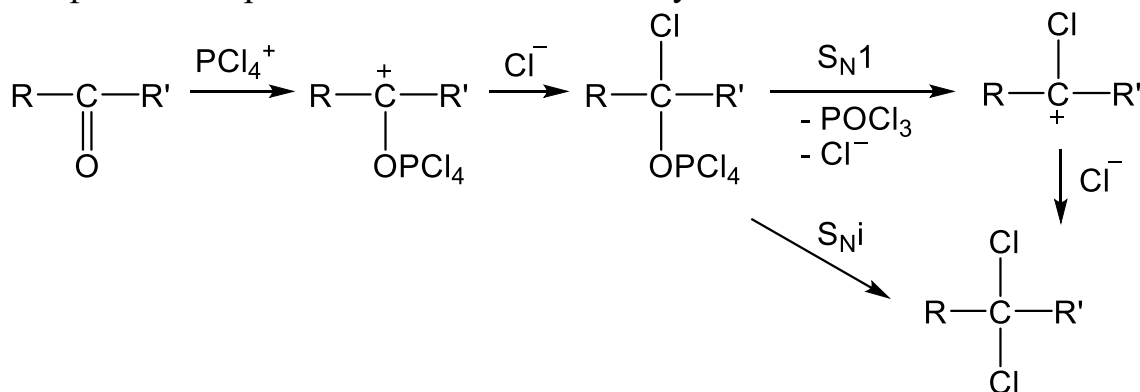


4.5. Замещение кислорода карбонильной группы в альдегидах и кетонах

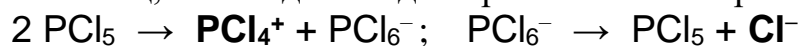
Пятихлористый фосфор замещает кислород в альдегидах и кетонах на два атома хлора.



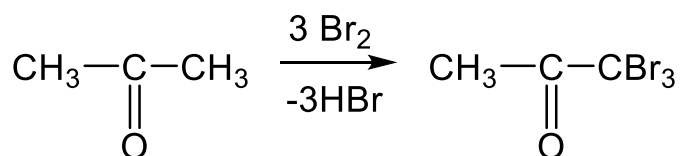
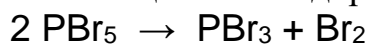
Реакция протекает через стадии электрофильного присоединения PCl_4^+ , нуклеофильного присоединения Cl^- и последующего $\text{S}_{\text{N}}1$ или $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ замещения:



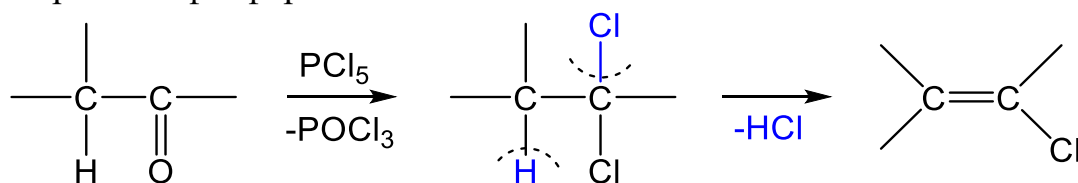
Твёрдый пятихлористый фосфор служит источником и электрофильных и нуклеофильных частиц, необходимых для протекания этой реакции:



Пятибромистый или пятииодистый фосфор не используются для подобных реакций, так как с ними преобладает диссоциация с образованием свободного галогена, который участвует в замещении α -водородных атомов. Например:



Атомы водорода в α -положении обуславливают побочную реакцию и с пятихлористым фосфором:



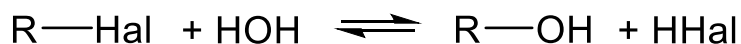
По этой причине перевод альдегидов и кетонов в *гем*-дигалогениды под действием PCl_5 применяется в основном для представителей ароматического ряда, не содержащих атомов водорода в α -положении к карбонильной группе.

5. Гидролиз

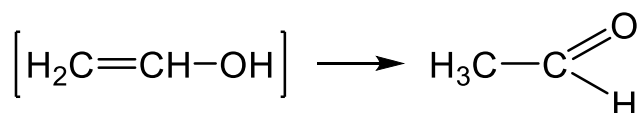
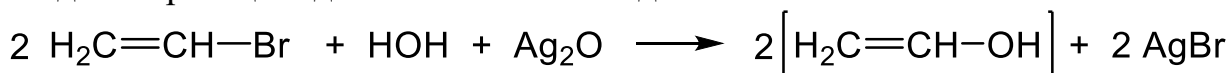
Некоторые реакции сольволиза (алкоголиз, аммонолиз, ацидолиз) были рассмотрены нами ранее при изучении реакций спиртов, аминов или кислот. Реакции гидролиза, вследствие их широкого разнообразия и высокой важности будут рассмотрены отдельно. Гидролиз используют для замещения атомов и групп на гидроксильную группу, для расщепления органических соединений с целями синтеза либо анализа. Многие из рассмотренных ниже реакций гидролиза тех или иных веществ являются обратными по отношению к реакциям получения этих веществ.

5.1. Гидролиз алкилгалогенидов

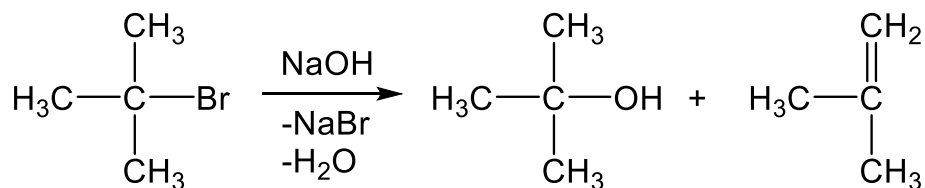
Взаимодействие алкилгалогенидов с водой обратимо (см. обратную реакцию: с. 46):



Чтобы сместить равновесие в сторону продуктов и ускорить реакцию, необходимо связывать образующийся галогеноводород, например, добавкой окиси серебра (в виде суспензии) или щёлочи. Окись серебра позволяет вводить в реакцию даже винилгалогениды:



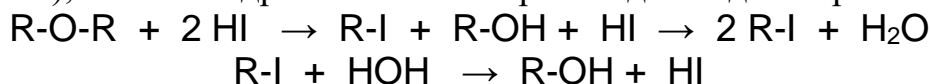
Добавка щелочи ускоряет реакцию не только за счёт связывания HHal , но и за счёт большей нуклеофильной силы OH^- по сравнению с H_2O . С другой стороны, большая основность OH^- способствует протеканию побочных реакций элиминирования, которые могут преобладать для третичных галогенидов:



5.2. Гидролиз простых эфиров

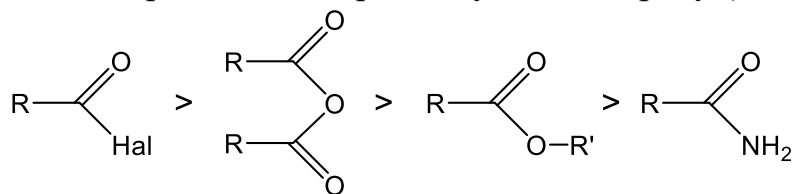
Простые эфиры – весьма устойчивые к расщеплению соединения, особенно под действием оснований, поскольку на соседних с кислородом атомах углерода положительный заряд уменьшен, а алкоксильная группа является плохим нуклеофугом (с.13). Гидролизовать простые эфиры можно при высокой температуре в паровой фазе на Al_2O_3 , либо под действием кислотных катализаторов. В обоих случаях может установиться равновесие с обратной реакцией (см. Алкилирование спиртов спиртами, с.34).

Наиболее легко гидролизуются эфиры, имеющие хотя бы один третичный радикал, аллильную или бензильную группы. Их гидролиз идёт уже низкой 0-10 °С под действием HI, HBr или CF_3COOH по механизму S_N1 . Эфиры, не содержащие перечисленных групп, расщепляются в жёстких условиях – в паровой фазе либо при нагревании с концентрированными водными растворами HI или HBr до 120-150 °С. Наиболее активна иодоводородная кислота. На первой стадии происходит замещение алкоксильной группы на галоген (с.52), а затем гидролиз галогенопроизводного до спирта:



5.3. Гидролиз функциональных производных карбоновых кислот

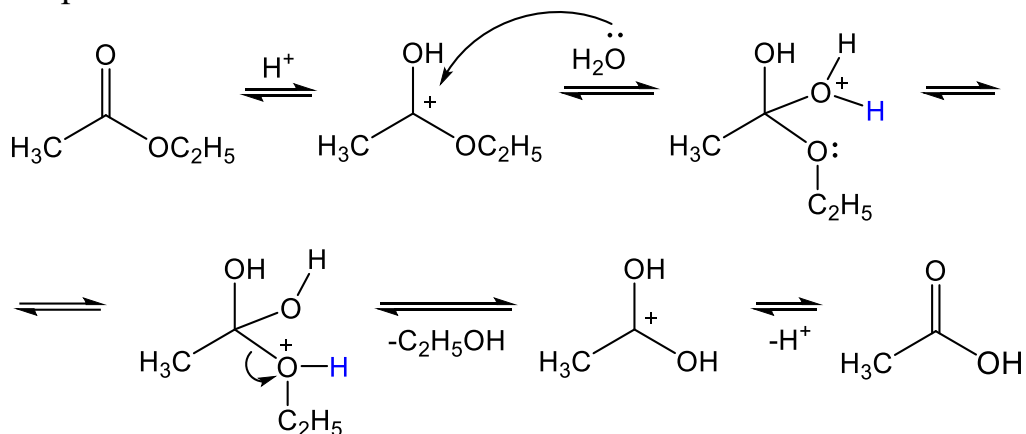
Функциональные производные карбоновых кислот, имеющие группу $-C(O)X$ (сложные эфиры, амиды, галогенангидриды), чаще всего гидролизуются по так называемому «тетраэдрическому» механизму (с.21), включающему, как минимум, стадии присоединения нуклеофила и перехода карбонильного углерода в тетраэдрическое состояние с последующем отщеплении группы X и образованием карбоновой кислоты. Возможны механизмы и без образования тетраэдрического интермедиата. Активность производных $R-C(O)X$ в реакциях гидролиза убывает в ряду (с.40):



5.3.1. Гидролиз сложных эфиров

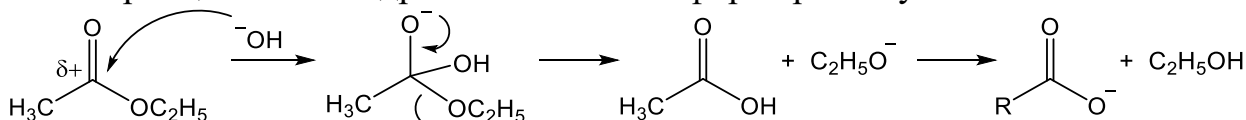
Удобную классификацию для механизмов гидролиза сложных эфиров ввёл К.Ингольд (с. 22). Эта классификация акцентируется не на геометрии интермедиатов, а на типе катализа (А – кислотный, В – основной), месте расщепления связи (АС – между ацилом и кислородом, AL – между алкилом и кислородом) и молекулярности реакции (1 или 2). Из восьми вариантов подобного механизма мы рассмотрим на конкретных примерах три наиболее распространённые.

1. Большинство сложных эфиров гидролизуются при кислотном гидролизе по механизму $A_{AC}2$. Вначале кислота протонирует карбонильный кислород, активируя субстрат для атаки слабым нуклеофилом – водой. После нуклеофильной атаки водой образуется тетраэдрический интермедиат, в котором происходит перенос протона от H_2O^+ к RO^- и образование хорошего нуклеофуга. На последнем этапе происходит отщепление спирта и депротонирование:



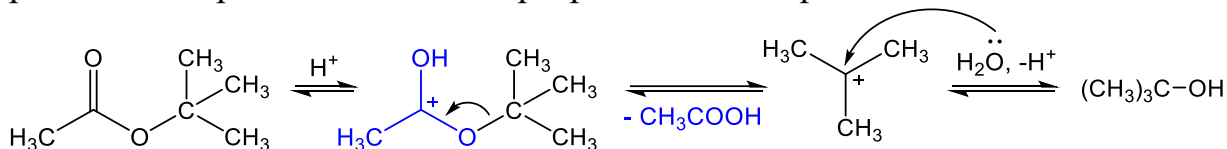
Электронодонорные заместители увеличивают вероятность протонирования сложного эфира, но уменьшают вероятность нуклеофильной атаки водой. Электроноакцепторные – действуют противоположным образом. Поэтому электронные эффекты слабо влияют на скорость кислотного гидролиза сложных эфиров.

2. При щелочном гидролизе сложных эфиров реализуется механизм $B_{AC}2$.



Очевидно, что электроноакцепторные заместители (в ацильном или алкильном фрагменте) ускоряют реакцию, а электронодонорные – замедляют. Щелочной гидролиз в большинстве случаев предпочтительнее кислотного, так как связывание образующейся карбоновой кислоты щёлочью делает реакцию необратимой и существенно увеличивает скорость.

3. Сложные эфиры третичных спиртов гидролизуются в нейтральных или кислых средах по механизму $A_{AL}1$ через протонирование, отщепление третичного карбокатиона и его превращение в спирт под действием воды:



В щелочной среде подобные эфиры гидролизуются очень медленно поскольку нуклеофильной атаке OH^- на углерод карбоксильной группы препятствуют электронные и стерические факторы.

В целом стерические факторы замедляют как щелочной, так и кислотный гидролиз. Заместители в α -положении ацильного фрагмента расположены

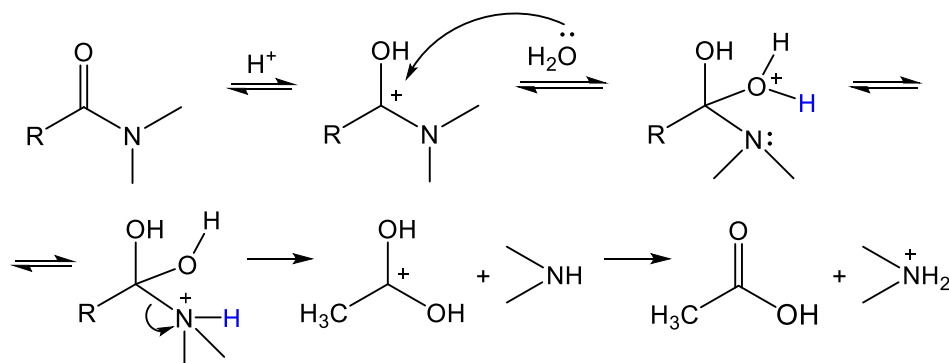
ближе к реакционному центру и оказывают большее стерическое влияние, чем в α -положении алкильного фрагмента.

Широкое практическое использование нашёл гидролиз жиров (триглицеридов) – природных сложных эфиров высших жирных кислот (пальмитиновой $C_{15}H_{31}COOH$, стеариновой $C_{17}H_{35}COOH$, олеиновой $C_{17}H_{33}COOH$ и др.) и глицерина. Этот процесс позволяет получить глицерин, а также высшие жирные кислоты в чистом виде или в виде солей, что зависит от способа проведения реакции. Гидролиз жира можно проводить перегретым паром (200–225 °С, 20–25 атм.), а также под действием кислотных либо щелочных катализаторов. Наибольшее распространение получили гидролиз перегретым паром и щелочной гидролиз. В первом случае образуется водный раствор глицерина и не растворимая в нём смесь высших жирных карбоновых кислот. При гидролизе щёлочью получается глицерин и соли высших жирных кислот – мыла, что исторически обусловило название реакции «омыление». В дальнейшем этот термин расширился, и сейчас **омылением** называют не только щелочной гидролиз жира, но любой гидролиз функциональных производных кислот, а также простых эфиров и галогенопроизводных.

5.3.2. Гидролиз амидов кислот

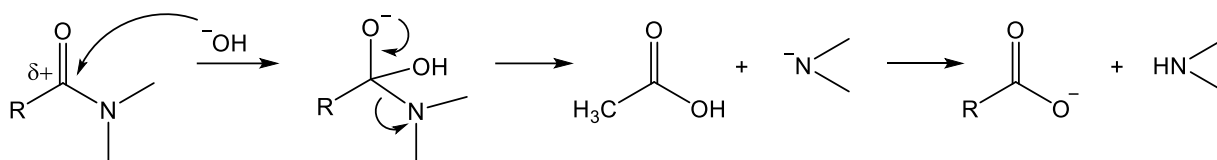
В отличие от сложных эфиров, гидролиз амидов необратим при любом катализе, поскольку и кислотный и основной катализаторы образуют соли с продуктами реакции. Амиды гидролизуются медленнее сложных эфиров, так как аминогруппа более «плохой» нуклеофуг по сравнению с алкоксильной группой. Для амидов, как и для сложных эфиров, теоретически возможно также восемь механизмов, однако наиболее распространены **A_{AC}2** и **B_{AC}2**.

Для кислотного катализа можно представить механизм **A_{AC}2**, который, как и для сложного эфира, начинается с протонирования амида по атому кислорода, поскольку это направление протонирования преобладает над N-протонированием.



Предполагается, что N-протонированный амид также может участвовать в реакции. Фрагмент $-N<$ в схеме реакции обозначает остаток первичного, вторичного либо третичного амина.

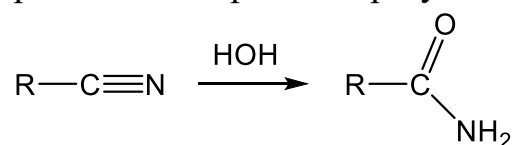
Под действием оснований амиды гидролизуются по механизму **B_{AC}2**.



Распад тетраэдрического интермедиата может проходить и по более сложной схеме, через дополнительное депротонирование до дианиона и его последующий распад.

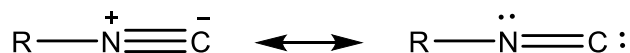
5.3.3. Гидролиз нитрилов и изонитрилов

На первой стадии гидролиза из нитрилов образуются амиды.

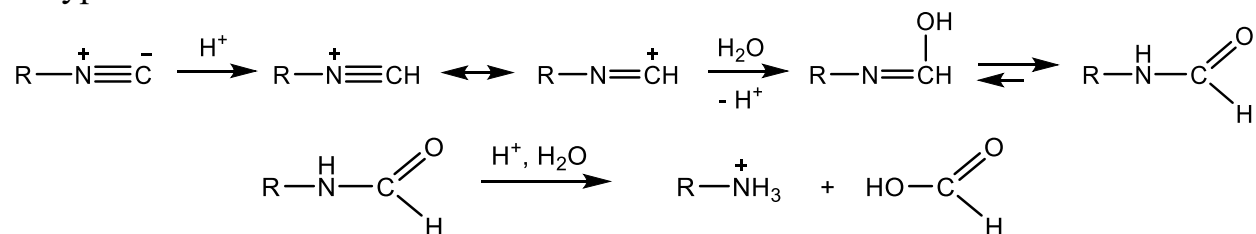


Если реакцию не останавливать на этой стадии и не выделять амиды, то они гидролизуются далее по описанной ранее схеме. Гидролиз нитрилов протекает очень медленно и в жестких условиях (100-200 °С). Кислоты или щелочи оказывают каталитическое действие, а также смещают равновесие за счёт связывания продуктов реакции, но реакция всё равно протекает от нескольких часов до нескольких суток.

Изонитрилы существенно отличаются по химическим свойствам от нитрилов, что обусловлено особенностью их электронного строения, которое может быть представлено в виде двух резонансных структур, одна из которых имеет разделение зарядов, а другая пару электронов на азоте и карбеновом углероде:

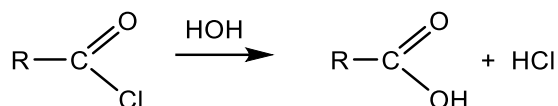


Таким образом, для изонитрилов нехарактерны реакции с нуклеофилами, в том числе щелочной гидролиз. Электрофильные же реакции, наоборот, протекают легко. При протонировании образуется катион, который быстро вступает в реакции с нуклеофилами, поэтому кислотный гидролиз протекает легко. Вначале образуется формамид, который далее гидролизуеться до амина и муравьиной кислоты.



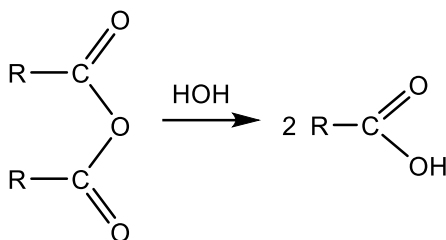
5.3.4. Гидролиз ангидридов и галогенангидридов кислот

Ангидриды и галогенангидриды намного более чувствительны к гидролизу, чем сложные эфиры. Наиболее активны галогенангидриды, которые даже «дымят» на воздухе из-за гидролиза их паров влагой воздуха:

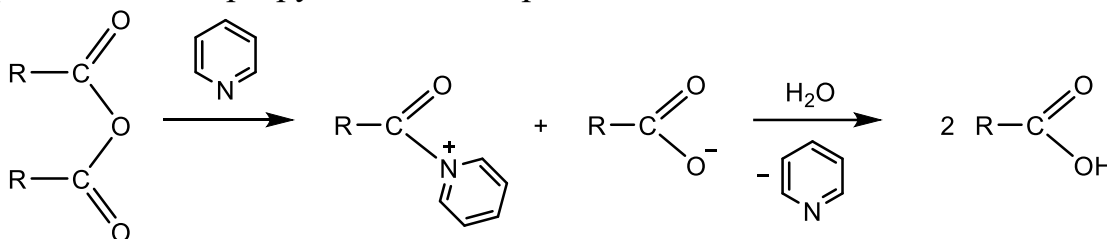


Механизм тетраэдрический либо S_N1 , но иногда S_N2 . Активность галогенангидридов возрастает в ряду $F < Cl < Br < I$. Реакция в большинстве случаев не имеет синтетического значения, так как карбоновые кислоты доступнее галогенангидридов.

Ангидриды гидролизуются уже при комнатной температуре и без катализатора:



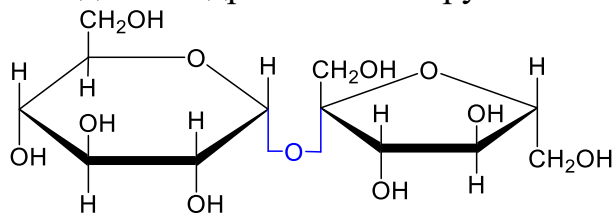
Механизм тетраэдрический или S_N1 . Основания и кислоты катализируют реакцию. На примере ангидридов был изучен ещё один тип катализа – **нуклеофильный катализ**, когда реакция протекает благодаря первоначальной атаке некоторым нуклеофилом с последующим гидролитическим разрушением интермедиата:



5.3.5. Гидролиз полисахаридов и белков

Гидролиз природных ди- и полисахаридов – сахарозы, крахмала, целлюлозы, пентозанов – применяется как основной или промежуточный этап для получения практически ценных соединений: моносахаридов, этанола, фурфурола. Все олиго- и полисахариды содержат гликозидные связи, а гликозиды устойчивы к щелочам и гидролизуются кислотами.

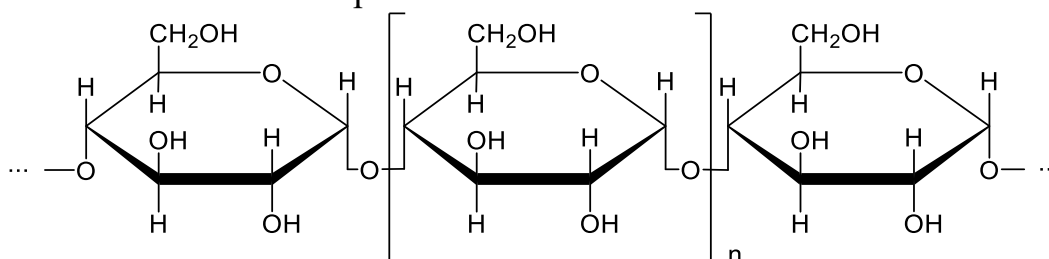
Сахароза построена из остатков α -D-глюкопиранозы и β -D-фруктофуранозы, соединённых гликозид-гликозидной связью, которая представляет собой фрагмент простого эфира, образованный при взаимодействии гликозидных гидроксильных групп:



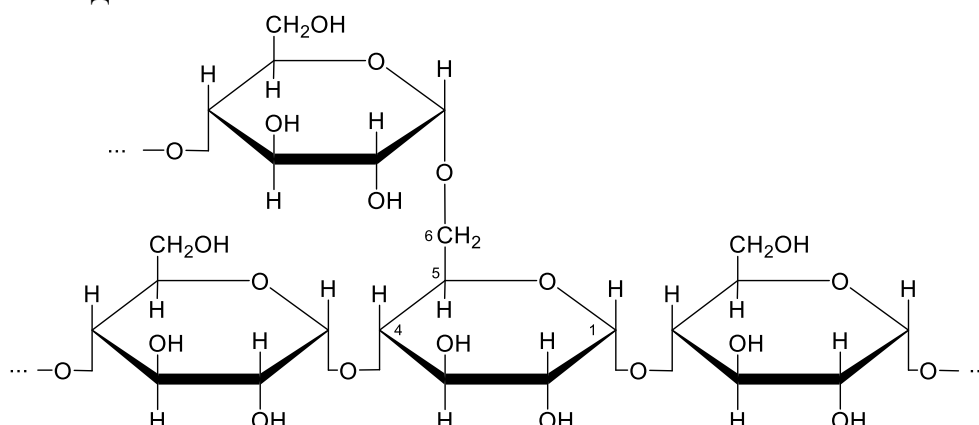
В молекуле сахарозы имеется полуацетальный (со стороны глюкозы) и полукетальный (со стороны фруктозы) фрагменты, поэтому гидролиз протекает в кислой среде (с. 19). Гидролиз сахарозы называется инверсией, т.к. образуется смесь равных количеств D-глюкозы (+52°) и D-фруктозы

(-92°), обладающих суммарным левым вращением, а удельное вращение растворов самой сахарозы $+66,5^\circ$. Мёд – природный инвертированный сахар, содержащий глюкозу и фруктозу в соотношении $\sim 1:1$.

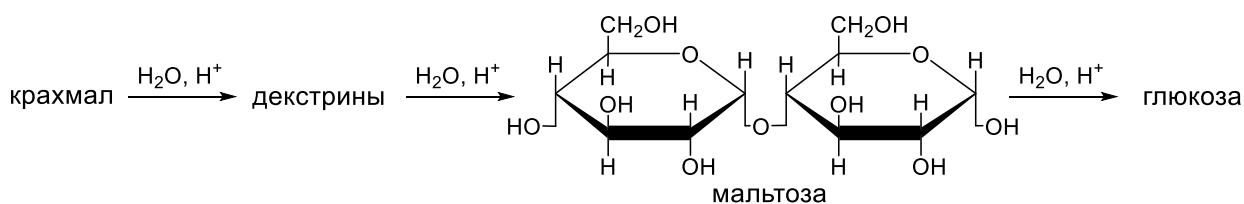
Крахмал и целлюлоза состоят из остатков D-глюкозы: $(C_6H_{10}O_5)_n$. Крахмал состоит из 2-х фракций: амилоза и амилопектин. Амилоза – внутренняя часть зерна крахмала, растворима в воде. Амилопектин почти не растворим в холодной воде, но в горячей образует студенистую часть клейстера. Молекула амилозы содержит до 6000 остатков глюкозы, соединённых α -1,4-гликозид-глюкозной связью. Иначе говоря, в связывании участвуют гидроксильные группы полуацетального фрагмента и спиртовые гидроксильные группы. Амилоза имеет линейное строение:



Молекула амилопектина сильно разветвлённая, содержит до 50000 остатков глюкозы. В неразветвлённых частях связи α -1,4-гликозид-глюкозные, как и в амилозе, а местах разветвления образуется дополнительно α -1,6-гликозид-глюкозные связи:

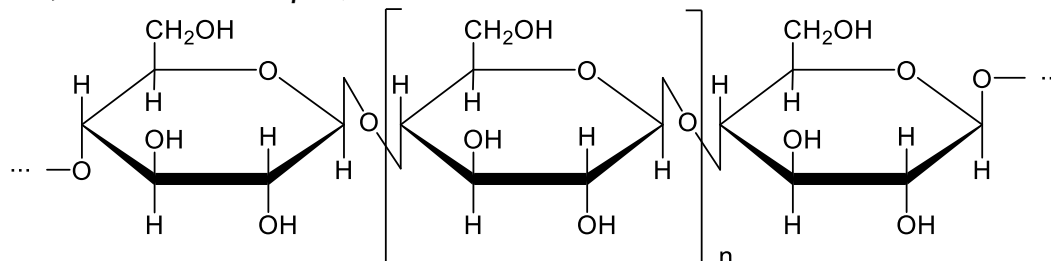


Поскольку в молекуле крахмала имеются ацетальные фрагменты, то гидролиз легко протекает в кислой среде. Вначале образуются более короткие фрагменты декстрина, которые многократно расщепляясь далее превращаются дисахарид мальтозу. Конечным продуктом гидролиза является глюкоза:



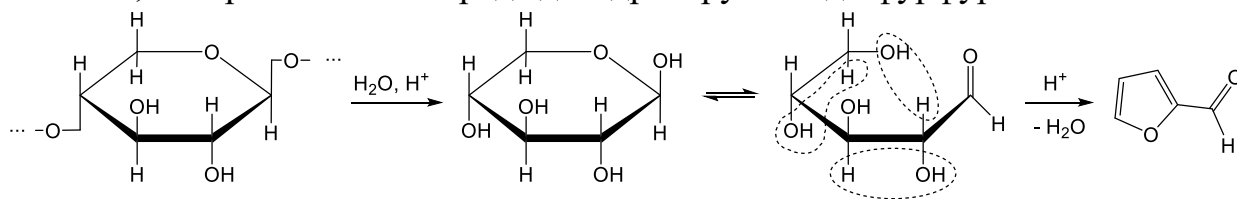
Этапы гидролиза можно определять с помощью иодкрахмальной реакции и реакции серебряного зеркала: крахмал окрашивается в синий цвет, декстрины – в коричневый, а мальтоза и глюкоза не окрашиваются иодом, но дают реакцию серебряного зеркала.

Целлюлоза (клетчатка), в отличие от крахмала, построена из остатков не α -глюкозы, а β -глюкозы. Молекула линейная, состоит из 300—10 000 остатков глюкозы, соединённых β -1,4-гликозид-глюкозными связями:



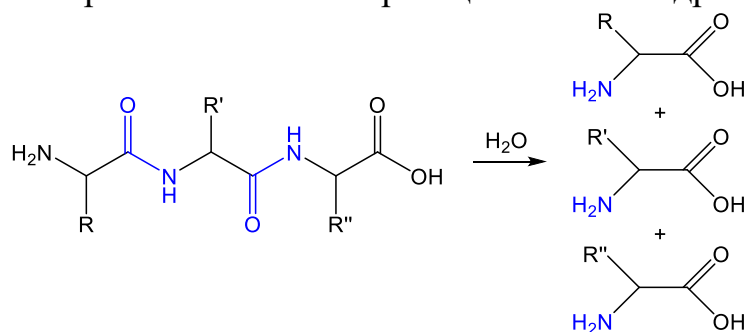
Линейное строение молекул целлюлозы и многочисленные водородные связи между ними обуславливают эластичность и прочность. Кислотный гидролиз целлюлозы с последующим брожением глюкозы используется для получения технического (так называемого «гидролизного») спирта.

Пентозаны – природные полисахариды, построенные из пентоз: $(C_5H_8O_4)_n$. Они содержатся в древесных опилках, пшеничных и ржаных отрубях, лузге подсолнечника, овсяной шелухе, кукурузных початках и др. Кислотный гидролиз пентозанов имеет большое практическое значение, так как позволяет из отходов деревоперерабатывающей промышленности и сельского хозяйства получать ценный продукт – фурфурол. Чаще всего в качестве кислотного катализатора используют серную кислоту. На первом этапе образуются пентозы, которые в кислой среде дегидратируются до фурфурола:



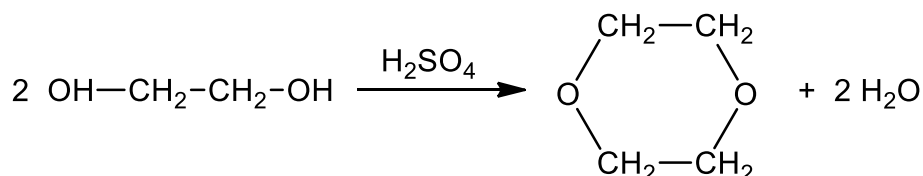
Фурфурол – гетероциклический альдегид, широко использующийся в органическом синтезе для получения пластмасс, лекарственных соединений, красителей и др.

Белки построены из полипептидных цепочек с пептидными (амидными) связями между аминокислотными остатками. Гидролиз белка протекает при кипячении в воде, что используется при приготовлении пищи. Щелочные и кислотные катализаторы значительно ускоряют гидролиз, однако для практических целей используется кислотный катализ, так как в этом случае в меньшей степени выражены побочные реакции. Схема гидролиза трипептида:



Примеры синтезов

Диоксан-1,4

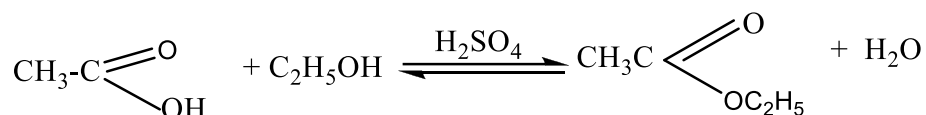


В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную дефлегматором с термометром и нисходящим холодильником, помещают 50 г (0,8 моля) (уд.в. 1,113) сухого этиленгликоля в 4,5 мл серной кислоты (уд.в. 1,84). Содержимое колбы осторожно нагревают до кипения (на асбестовой сетке). Спустя некоторое время начинается отгонка продукта реакции (температура паров 84-88 °). Медленную отгонку ведут до тех пор, пока при температуре паров 102° содержимое колбы не начинает резко чернеть и вспениваться. На этом нагревание заканчивают. Из полученного погона диоксан высаливают углекислым калием. Всплывший легкий слой отделяют при помощи делительной воронки и сушат сначала безводным K₂CO₃, а затем оплавленным едким калием (едкое кали вызывает конденсацию находящегося в продукте реакции альдегида и удаление его из реакционной смеси в виде смолы).

Высушенный продукт реакции перегоняют, собирая фракцию о т.кип. 100-103°, выход 19 г (15% от теоретического).

Диоксан – жидкость с т.кип. 102-103°, $n_d^{20}=1,4140$

Уксусноэтиловый эфир



В колбу Вюрца емкостью 100 мл вливают 2,5 мл (0,4 моля) этилового спирта (уд.в. 0,789) и затем осторожно при перемешивании приливают 2,5 мл концентрированной серной кислоты.

Колбу закрывают пробкой, в которую вставлена капельная воронка, соединяют с нисходящим холодильником и нагревают на масляной или песчаной бане до 140° (термометр погружен в баню!). В нагретую смесь из капельной воронки начинают постепенно приливать смесь 20 мл (0,34 моля)

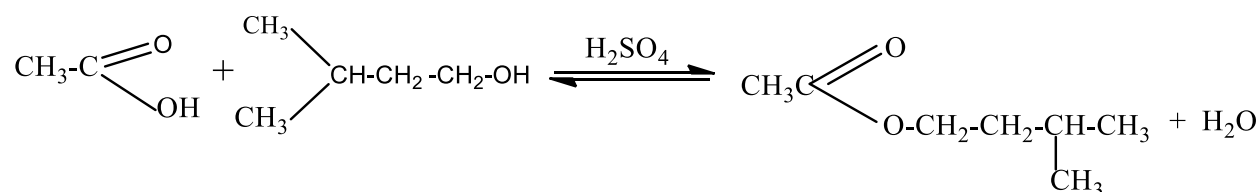
этилового спирта и 20 мл (0,33 моля) ледяной уксусной кислоты с такой скоростью, с какой отгоняется образующийся эфир.

После прекращения отгонки эфира, погон переносят в делительную воронку и взбалтывают его с конц. раствором соды до тех пор, пока синяя лакмусовая бумажка, опущенная в верхний слой, не перестанет краснеть. Отделяют эфирный слой и встряхивают его с насыщенным раствором хлористого кальция (для удаления примеси спирта, который связывается с хлористым кальцием в комплекс $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

Отделив эфир, его сушат прокаленным хлористым кальцием и перегоняют на водяной бане. При $71-75^\circ$ отгоняется азеотропная смесь эфира со спиртом и водой, при $75-78^\circ$ переходит практически чистый уксусноэтиловый эфир, выход 20 г (70%)

Уксусноэтиловый эфир – жидкость с т.кип. 77° $n_d^{20}=1,3722$

Изоамилацетат (грушевая эссенция)



Метод А

В круглодонной колбе на 100 мл к 15 г (0,17 моля) изоамилового спирта (уд.в. 0,81) постепенно приливают 15 г концентрированной серной кислоты (уд.в. 1,84). Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем приливают 10 г (0,17 моля) ледяной уксусной кислоты (100%-ной уд.в. 1,0).

К колбе присоединяют обратный холодильник и раствор нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 часов. После нагревания содержимое колбы охлаждают и выливают тонкой струйкой в 150 мл холодной воды. В делительной воронке выделившийся слой грушевой эссенции отделяют от водного слоя, промывают 5% раствором соды до слабо щелочной реакции (проба на лакмус), а затем 2-3 раза холодной водой.

Отделенную от воды грушевую эссенцию помещают в сухую колбу, прибавляют несколько кусочков прокаленного хлористого кальция, присоединяют к колбе обратный холодильник и нагревают на водяной бане в течение 20-39 минут.

По окончании высушивания сливают грушевую эссенцию с хлористого кальция в колбу Вюрца и перегоняют, собирая фракции:

1. до 138° – непрореагировавший изоамиловый спирт.

2. $139-142^\circ$ – грушевая эссенция, выход 11 г (50%)

Грушевая эссенция – жидкость с т.кип. 142° , $n_d^{20} = 1,3999$

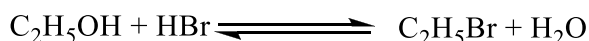
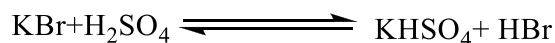
Метод Б

В круглодонную колбу емкостью 100мл помещают смесь 20 г (0,34 моля) ледяной уксусной кислоты (уд.в.1,0) и 37 мл (0,34 моля) изоамилового спирта (уд.в.0,81), прибавляют 2 мл конц. серной кислоты. Колбу соединяют посредством двурогого форштосса с обратным холодильником, между ними помещают «ловушку» для воды, образующейся при реакции. Смесь нагревают на песчаной бане. В ловушке собирается вода, которую сливают в мерный цилиндр и измеряют. Спирт и эфир, попавшие в «ловушку», возвращают обратно в колбу. Реакция считается законченной, когда выделится все количество воды, рассчитанное по уравнению.

Полученный эфир промывают сначала водой (в делительной воронке), затем раствором соды до нейтральной реакции по лакмусу – и вновь водой. Отделив от водного слоя, высушивают его прокаленным сернокислым натрием и перегоняют, собирая главную фракцию при 138-142°, $n_D^{20} = 1,3999$, выход 30 г (70%).

Примечание: Для реакции можно брать вместо ледяной уксусной кислоты соответствующее количество воды концентрированной уксусной кислоты.

Бромистый этил



В колбу Вюрца на 250 мл наливают 20 мл (0,34 моля) этилового спирта, добавляют 17 мл воды и при постоянном перемешивании и охлаждении постепенно приливают 37 мл концентрированной серной кислоты (уд.в. 1,84).

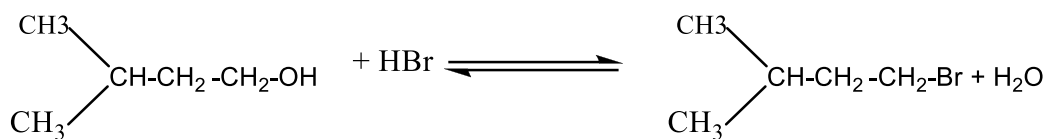
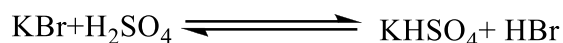
Колбу соединяют с нисходящим холодильником. На конце форштосса холодильника закрепляют аллонж, конец которого должен быть погружен на 1 см в воду, налитую в приемник.

После окончания сборки установка в колбу Вюрца засыпают 30 г растертого бромистого калия, колбу закрывают пробкой и нагревают на песочной бане. Нагревание заканчивают, когда в приемник перестанут поступать тяжелые маслянистые капли бромистого этила. Содержимое приемника переливают в делительную воронку, отделяют нижний слой, его промывают 10%-ным раствором соды, переносят в сухую колбочку и сушат прокаленным хлористым кальцием.

Перегонку бромистого этила производят из колбы Вюрца при нагревании на водяной бане. Холодильник хорошо охлаждают водой, приемник помещают в ледяную баню.

Получают 26 г (93%), т.кип. 38%, уд.в. 1,431

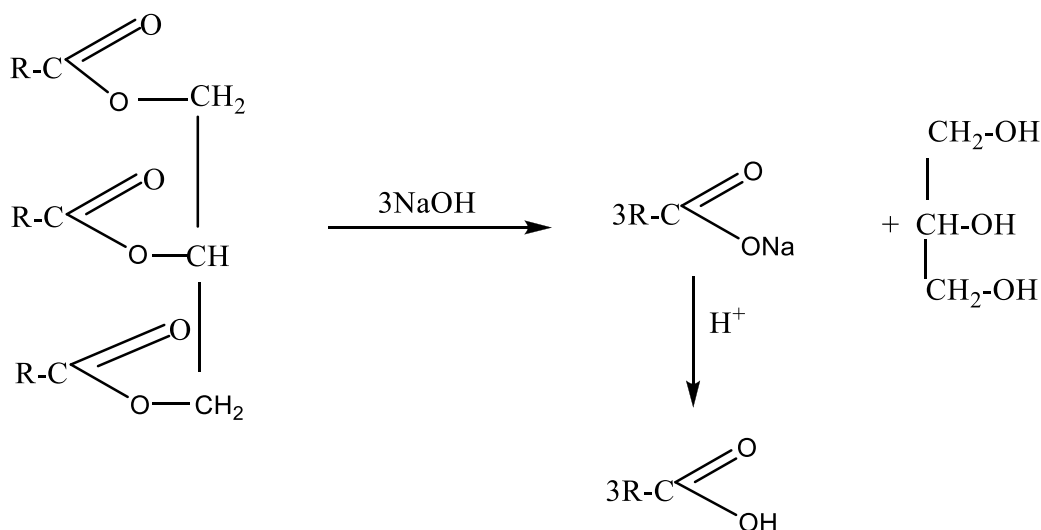
Бромистый изоамил



В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещают 30 мл воды и 40 г мелко растертого бромистого калия. Затем прибавляют 25 г (~ 0,3 моля) изоамилового спирта (уд.в. 0,81) и постепенно, при частом взбалтывании приливают 20 г конц. серной кислоты (уд.в. 1,84). Затем к колбе присоединяют обратный холодильник, через который при взбалтывании приливают еще 25 г конц. серной кислоты. После прибавления кислоты смесь кипятят на сетке на небольшом пламени в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждают, отделяют декантацией маслянистый водный слой от выпавших кристаллов. Изоамилбромид отделяют от водного слоя в делительной воронке, промывают водой, сушат прокаленным CaCl_2 и перегоняют из колбы Вюрца, отбирая фракцию с т.кип. 120-120,5°, выход 30 г (66%).

Бромистый изоамил – жидкость с т.кип. 120-120,5°, 1,4412

Омыление жиров (варка мыла)



В фарфоровой чашке взвешивают 25 г жира, подогревают слегка на песчаной бане и небольшими порциями при помешивании прибавляют раствор щелочи, приготовленный из 5 г NaOH и 25 мл воды. Затем нагревание несколько увеличивают и продолжают все время помешивать, не

допуская подгорания масла. По мере выкипания добавляют воду до первоначального объема (примерно 50 мл). Когда жидкость начнет густеть, дают чашке остыть, приливают 30-40 мл воды и снова нагревают. Затем наливают еще 50 мл воды и нагревают до небольшого загустения, мыло выливают в форму.

Проба на полноту гидролиза

В процессе варки делают пробу на полноту гидролиза. В пробирку наливают горячей воды и бросают маленький кусочек мыла, взбалтывают. Если мыло полностью растворяется и на поверхности воды не появляется маслянистых капель – гидролиз прошел полностью.

Выделение свободных жирных кислот

15 г сырого мыла нагревают почти до кипения в 100 мл воды и приливают 25% серной кислоты при энергичном встряхивании до тех пор, пока раствор не будет показывать явно кислую реакцию на конго. Смесь жирных кислот выделяется на поверхности воды в виде маслянистого слоя. Его отделяют, взвешивают, вычисляют процентный выход.

В состав растительных масел входят главным образом непредельные жидкие одноосновные кислоты, среди которых преобладает олеиновая $C_{17}H_{31}COOH$, линоленовая $C_{17}H_{29}COOH$ и некоторые другие.

Программа отчёта

Что такое реакция нуклеофильного замещения? Понятие о субстрате и реагенте. Нуклеофильные реагенты и их классификация. Нуклеофильная сила реагента. Нуклеофуг, нуклеофугность. Механизмы S_N1 и S_N2 . Что такое молекулярность реакции? Карбокатион и переходное состояние. Энергетические диаграммы реакций нуклеофильного замещения в растворителе. Экспериментальные доказательства механизмов S_N1 и S_N2 : стереохимические и кинетические. Эффект одноименного иона, солевой эффект. Кинетические особенности реакций сольволиза. Влияние различных факторов на скорость и механизм нуклеофильного замещения: природа и нуклеофильная сила реагента, строение субстрата, свойства нуклеофуга, природа растворителя. Анхимерное содействие. Теория Хьюза-Ингольда. SET-механизм. Смешанный S_N1-S_N2 , ион-парный и обобщённый механизмы. Механизм внутримолекулярного нуклеофильного замещения S_Ni . Механизм S_N' и перегруппировки сопровождающие нуклеофильное замещение. Образование «неклассических» катионов.

Замещение у карбонильного атома углерода. Реакции альдегидов и кетонов с нуклеофильными реагентами. Реакции карбоновых кислот и их функциональных производных с нуклеофильными реагентами. Тетраэдрический механизм. Классификация Ингольда механизмов гидролиза сложных эфиров. Ацил-кислородное и алкил-кислородное расщепление.

Амбидентные нуклеофилы и субстраты. Нитрит-ион, анионы β -дикетонов, β -кетозэфиров и малоновой кислоты. Правило Корнблума. Объяснение реакционной способности амбидентных реагентов с позиции ЖМКО.

Реакции элиминирования, их классификация. Механизмы $E1$ и $E2$, $E1cB$. Экспериментальные критерии механизмов элиминирования. Правило Зайцева и правило Гофмана. Факторы, способствующие протеканию реакции замещения и элиминирования.

Замещение галогена в галогенопроизводных углеводов. Общие закономерности. Сравнение подвижности галогена в зависимости от природы галогена и строения субстрата. Особенности поведения фторзамещённых и полигалогензамещённых углеводов. Галоформная реакция.

Алкилирование. Алкилирование спиртов. Алкилирование спиртами, алкилсульфатами, эфирами сульфокислот, алкилгалогенидами, оксидами алкенов. Алкилирование сероводорода и меркаптанов. Алкилирование аммиака и аминов. Механизмы реакций и способы их проведения.

Ацилирование. Ацилирующие реагенты: кислоты, галогенангидриды и ангидриды кислот, амиды, сложные эфиры, кетены, N -ацилиевые соли. Получение и реакционная способность ацилирующих реагентов. Ацилирование спиртов и аминов. Механизмы этерификации.

Галогенирование. Замещение галогена или сульфонатной группы на галоген. Замещение гидроксильной группы в спиртах на галоген. Замещение на галоген гидроксильной группы карбоновых кислот. Замещение алкоксильной группы в простых эфирах на галоген. Замещение на галоген кислорода карбонильной группы альдегидов и кетонов.

Гидролиз. Гидролиз алкилгалогенидов, простых эфиров, функциональных производных карбоновых кислот: эфиров, амидов, нитрилов, изонитрилов, ангидридов и галогенангидридов кислот. Гидролиза жиров и его практическое значение. Нуклеофильный катализ. Гидролиз ди- и полисахаридов. Получение фурфурола. Гидролиз белков.

Литература:

1. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия в 4 ч. — 7-е изд. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. Т.1-4.
2. Шабаров Ю.С. Органическая химия. Издательство: Лань, 2011, 848с.
3. Smith M.B., March J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (7th ed.) Wiley-Interscience. 2013. 2075p.

Оглавление

ЧАСТЬ 1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ И ЭЛИМИНИРОВАНИЯ	3
МЕХАНИЗМЫ S_N1 И S_N2	4
СТЕРЕОХИМИЯ И КИНЕТИКА РЕАКЦИЙ S _N 1 И S _N 2	5
ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА СКОРОСТЬ И МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ S _N	8
СЕТ-МЕХАНИЗМ	14
СМЕШАННЫЙ S_N1-S_N2, ИОН-ПАРНЫЙ И ОБОБЩЁННЫЙ МЕХАНИЗМЫ	14
МЕХАНИЗМ S_NI	16
МЕХАНИЗМ S_N' И ПЕРЕГРУППИРОВКИ	17
ЗАМЕЩЕНИЕ У КАРБОНЛЬНОГО АТОМА УГЛЕРОДА. ТЕТРАЭДРИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ	19
РЕАКЦИИ С АМБИДЕНТНЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ	24
ЭЛИМИНИРОВАНИЕ	26
ЧАСТЬ 2. КОНКРЕТНЫЕ ПРИМЕРЫ РЕАКЦИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ КАК НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ	30
1. ЗАМЕЩЕНИЕ ГАЛОГЕНА В ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ	30
2. АЛКИЛИРОВАНИЕ	33
2.1. Алкилирование спиртов	33
2.1.1. Алкилирование спиртов спиртами	34
2.1.2. Алкилирование спиртов алкилсульфатами и эфирами сульфокислот	35
2.1.3. Алкилирование спиртов алкилгалогенидами и оксидами алкенов	36
2.2. Алкилирование сероводорода и меркаптанов	37
2.3. Алкилирование аммиака и аминов	38
3. АЦИЛИРОВАНИЕ	39
3.1. Ацилирование спиртов	40
3.1.1. Этерификация	40
3.1.2. Ацилирование кетенами, галогенангидридами и ангидридами кислот, сложными эфирами	42
3.2. Ацилирование аминов	44
4. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ	45
4.1. Замещение галогена или сульфонатной группы	45
4.2. Замещение гидроксильной группы в спиртах	46
4.2.1. Реакции спиртов с галогеноводородными кислотами	46
4.2.2. Реакции спиртов с галогенидами и оксигалогенидами фосфора, с хлористым тионилем	48
4.3. Замещение гидроксильной группы в карбоновых кислотах и их производных	50
4.4. Замещение алкоксильной группы в простых эфирах	52
4.5. Замещение кислорода карбонильной группы в альдегидах и кетонах	53
5. ГИДРОЛИЗ	54
5.1. Гидролиз алкилгалогенидов	54
5.2. Гидролиз простых эфиров	55
5.3. Гидролиз функциональных производных карбоновых кислот	55
5.3.1. Гидролиз сложных эфиров	55
5.3.2. Гидролиз амидов кислот	57
5.3.3. Гидролиз нитрилов и изонитрилов	58
5.3.4. Гидролиз ангидридов и галогенангидридов кислот	58
ПРИМЕРЫ СИНТЕЗОВ	62
Диоксан-1,4	62
УКСУСНОЭТИЛОВЫЙ ЭФИР	62

	70
ИЗОАМИЛАЦЕТАТ (ГРУШЕВАЯ ЭССЕНЦИЯ).....	63
БРОМИСТЫЙ ЭТИЛ.....	64
БРОМИСТЫЙ ИЗОАМИЛ.....	65
ОМЫЛЕНИЕ ЖИРОВ (ВАРКА МЫЛА).....	65
ПРОГРАММА ОТЧЁТА.....	67
ЛИТЕРАТУРА:	68
ОГЛАВЛЕНИЕ.....	69