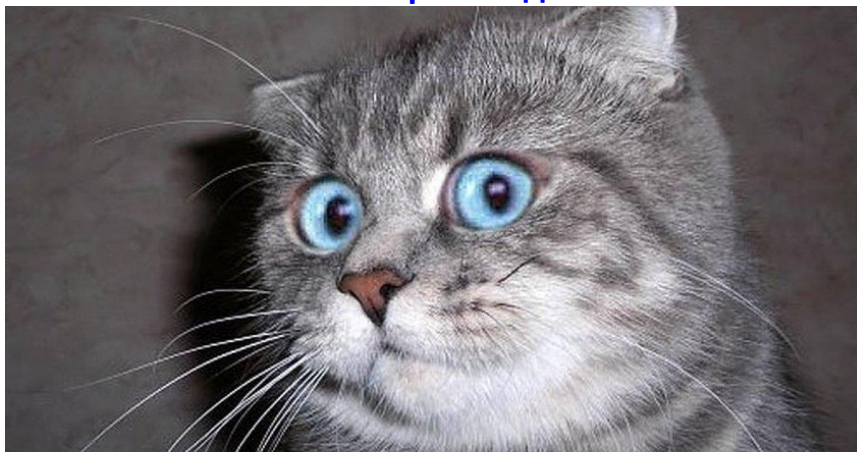


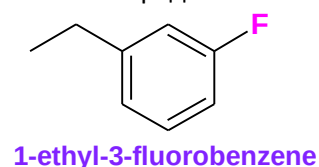
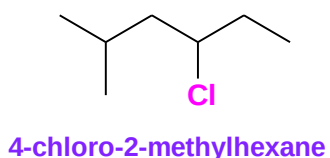
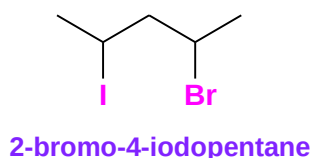
Галогенпроизводные



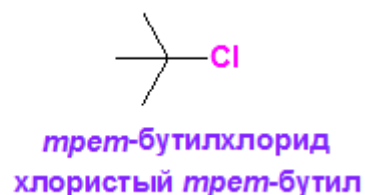
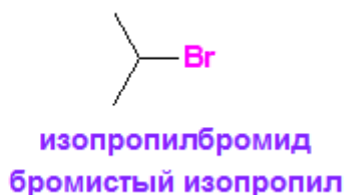
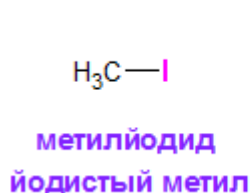
Галогенопроизводные органических соединений образуются при замене атомов водорода в органических молекулах на атомы галогенов.

Номенклатура галогенпроизводных

По правилам IUPAC, галогенпроизводные не образуют особого класса соединений; галогены перечисляются наряду с остальными заместителями в алфавитном порядке:



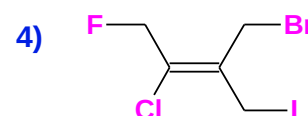
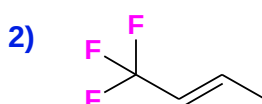
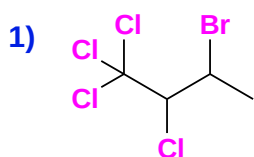
По рациональной номенклатуре галогенопроизводные можно называть двумя способами – как алкил-галогениды и как галоген-алкилы:



Тетрахлорметан (CCl_4) называют также тетрахлоридом углерода или четыреххлористым углеродом. Если в соединении все атомы водорода замещены на галогены, в названии появляется приставка **пер-**: например, C_2F_8 – это **перфторэтан**.

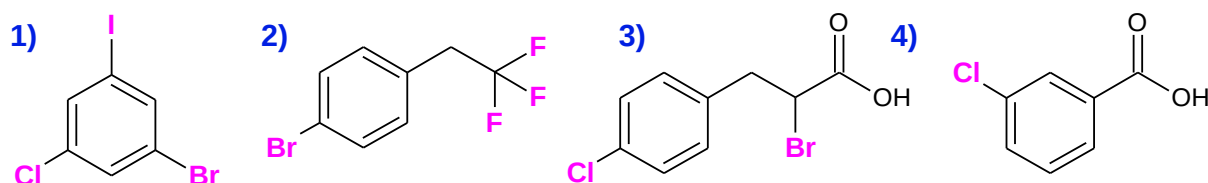
Соединения состава CHHal_3 имеют тривиальные названия **галоформы** – соответственно, **хлороформ** (CHCl_3), **бромформ** (CHBr_3) и **йодоформ** (CHI_3).

Задача 1. Назовите соединения по IUPAC:



Ответ. 1) 3-бром-1,1,1,2-тетрахлорбутан; 2) (2E)-1,1,1-трифторбут-2-ен; 3) 5-йодпент-2-ин; 4) (2Z)-1-бром-2-(йодметил)-4-фтор-3-хлорбут-2-ен.

Задача 2. Назовите соединения по IUPAC:



Ответ. 1) 1-бром-3-иод-5-хлорбензол; 2) 1-бром-4-(2,2,2-трифторэтил)бензол;
3) 2-бром-3-(4-хлорфенил)пропановая кислота; 4) 3-хлорбензойная кислота.

Способы получения галогенпроизводных

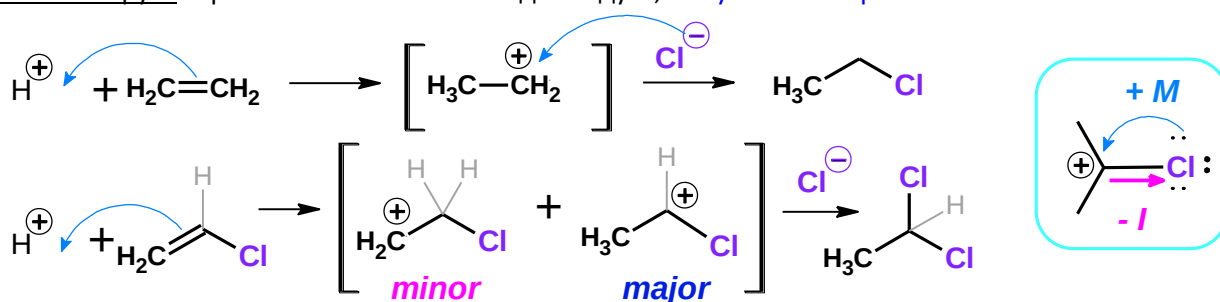
В природе свободные галогенпроизводные практически не встречаются. Галогенпроизводные синтезируют прямым галогенированием алканов, присоединением Hal_2 или HHal к алкенам и алкинам, аллильным галогенированием; они также могут быть получены из спиртов или аминов замещением соответственно OH или NH_2 группы на Hal .

Задача 3. Хлорэтилен присоединяет HCl значительно труднее, чем этилен, но при этом образует дважды-Марковниковский продукт – 1,1-дихлорэтан. Объясните это явление.



Ответ. Наимутнейшая задача из всех возможных. Обсуждается соотношение отрицательного индуктивного $-I$ и положительного мезомерного $+M$ эффекта, проявляемых атомом хлора. За счет $+M$ эффекта хлор стабилизирует карбокатион, а за счет $-I$ эффекта – наоборот, дестабилизирует.

1) Поскольку присоединение HCl к хлорэтилену идет труднее, чем к этилену, значит, в хлорэтилене атом хлора дестабилизирует промежуточный карбокатион (то есть карбокатион $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2^+$ более устойчив, чем $\text{CH}_2^+-\text{CH}_2-\text{Cl}$ и $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}^+-\text{Cl}$). Отсюда следует, что у атома хлора $-I > +M$.
2) С другой стороны, в случае присоединения HCl к хлорэтилену из двух промежуточных карбокатионов более устойчив (судя по продукту) карбокатион с хлором у $\text{C}(+)$, то есть атом хлора стабилизирует карбокатион. То есть отсюда следует, что у атома хлора $+M > -I$.



Аналогичная по мутности задача: объяснить, почему галогены дезактивируют бензольное ядро (то есть являются акцепторами электронов), но при этом остаются *орто/пара*-ориентантами.

Реакции галогенпроизводных

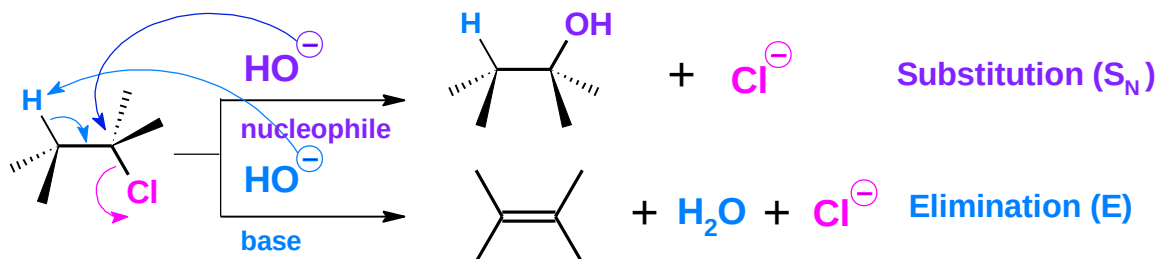
Галогенпроизводные в целом обладают **высокой реакционной способностью**. Они служат важным промежуточным звеном для выхода к другим классам органических соединений (спиртам, аминам и т.д.) путем **замещения галогена** на другие группы.

Наиболее характерными для галогенпроизводных являются реакции с разрывом сильно поляризованной связи $\text{C}-\text{Hal}$. Распределение зарядов в этой связи стандартное – на атоме Hal заряд δ^- , на атоме C заряд δ^+ .

Атом галогена забирает общую пару электронов связи $\text{C}-\text{Hal}$ и уходит в виде аниона Hal^- . При этом возможны два варианта.

1. На место галогена приходит другой **нуклеофил** – это реакция **нуклеофильного ЗАМЕЩЕНИЯ**.
2. Одновременно с уходом галогена нуклеофил/основание **отщепляет протон (H^+)** от соседнего атома углерода, при этом образуется двойная $C=C$ связь – это реакция **ЭЛИМИНИРОВАНИЯ**.

Два этих процесса конкурируют друг с другом:



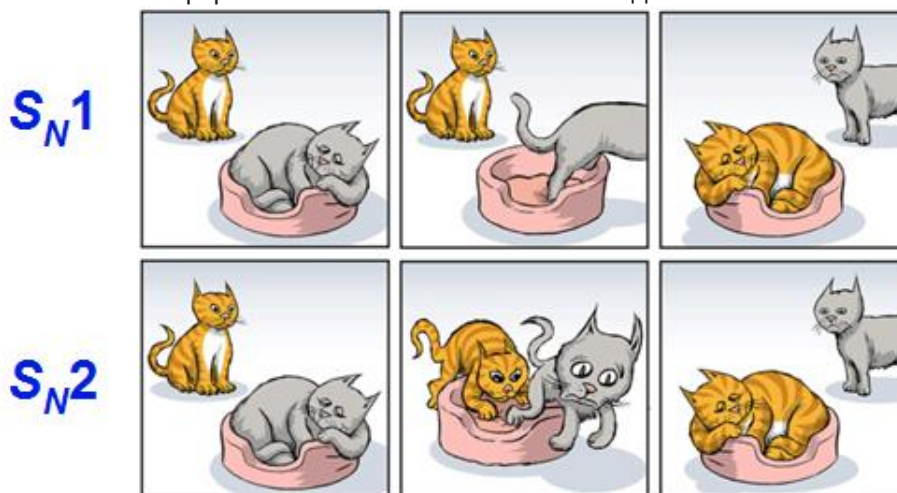
Реакции нуклеофильного замещения (S_N)

Реакции нуклеофильного замещения (S_N , S – substitution, N – nucleophilic) – наиболее характерные реакции для галогенпроизводных. В данном курсе рассматриваются два основных механизма замещения: S_N1 и S_N2 .

Рисунок для объяснения механизма взят с солидного сайта **MasterOrganicChemistry**. Ну раз уж такие люди начали объяснять на кошках, мы тоже будем тренироваться на кошках, не вопрос.

Участники: кот **Nu** (**Нуклеофил**, рыжий), кот **Hal** (**Галоген**, серый), лежанка **S** (**субстрат**).

Кот **Nu** видит кота **Hal** в комфортабельной лежанке **S**. У **Nu** есть два способа занять лежанку **S**:



S_N1 : Кот **Nu** сидит в засаде и ждет, когда кот **Hal** покинет лежанку **S** (*стадия I, медленная*), затем кот **Nu** занимает освободившееся место (*стадия II, быстрая*). Имеем: процесс **двухстадийный, мономолекулярный** (его скорость зависит только от **Hal**), кот **Nu** – слабак и лузер (**слабый Nu**).

S_N2 : Кот **Nu** подлетает (с тыла) и пинком вышибает кота **Hal** с вожаемой лежанки **S**, занимая его место. Имеем: процесс **одностадийный, бимолекулярный** (его скорость зависит как от **Nu**, так и от **Hal**), кот **Nu** – герой и альфа-самец (**сильный Nu**).

При этом, как ни странно, протекание процесса зависит в большей степени не от альфа-самцовости **Nu** (**силы нуклеофила**), а от устройства лежанки **S** и удобства расположения на ней **Hal** (то есть от **строения субстрата**):

О скорости реакции, ее порядке и молекулярности

1. В случае многостадийного процесса **общая скорость реакции определяется скоростью самой медленной ее стадии.**

2. Загадочные цифры **1** и **2** в названии механизмов **S_N1** и **S_N2** означают не количество стадий, а **молекулярность реакции**, которая в случае простых превращений совпадает с экспериментально определяемой величиной – **порядком реакции**. Поскольку существует путаница, проясним значение терминов МОЛЕКУЛЯРНОСТЬ РЕАКЦИИ и ПОРЯДОК РЕАКЦИИ.

Молекулярность реакции – это количество частиц, участвующих в химическом превращении. Молекулярность – понятие **теоретическое**. Чтобы знать молекулярность, нужно представлять, как именно протекает реакция.

Порядок реакции – это число одновременно меняющихся концентраций в кинетическом уравнении реакции. В отличие от молекулярности, порядок реакции **определяется экспериментально**. Известно, что скорость химической реакции прямо пропорциональна произведению концентраций реагирующих веществ, взятых в некоторых степенях. То есть кинетическое уравнение скорости реакции веществ **$A + B + C$** выглядит следующим образом:



$$v = k[A]^a[B]^b[C]^c$$

Показатель степени при концентрации каждого из реагирующих веществ **a , b** или **c** – это **частный порядок реакции** по данному веществу. Сумма показателей степеней (**$a + b + c$**) – это **общий порядок реакции**. В случае элементарных реакций порядок реакции обычно равен сумме коэффициентов в стехиометрическом уравнении; однако в общем случае порядок реакции определяется из экспериментальных данных и зависит от условий проведения реакции.

Для **простых** незатейливых реакций, идущих в полном соответствии с их стехиометрическим уравнением, **порядок реакции и молекулярность реакции совпадают**.

Несмотря на кажущуюся простоту и незатейливость реакций замещения – где всего лишь один заместитель меняется на другой – механизмов замещения множество. Начнем рассмотрение с механизма **S_N1** . Ну хотя бы потому, что этот механизм идет по правилу нашего кота Матроскина (правда, перевернутому):

Прежде чем купить
что-нибудь ненужное,
надо продать
что-нибудь ненужное



В реальности реакции **S_N1** -замещения занимают скромное место в органической химии. Эти реакции капризны плохо управляемы: химику приходится беспомощно наблюдать, как исходный субстрат превращается совсем не в то, что задумывалось.

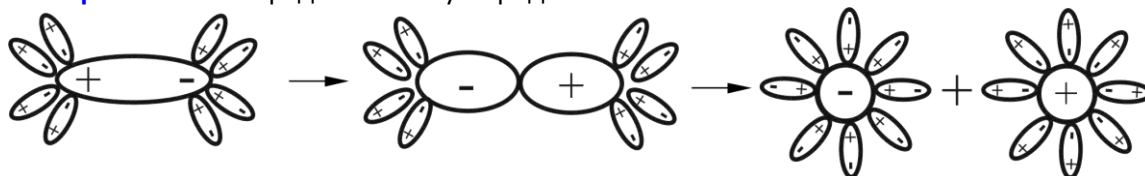
Механизм нуклеофильного замещения **S_N1**



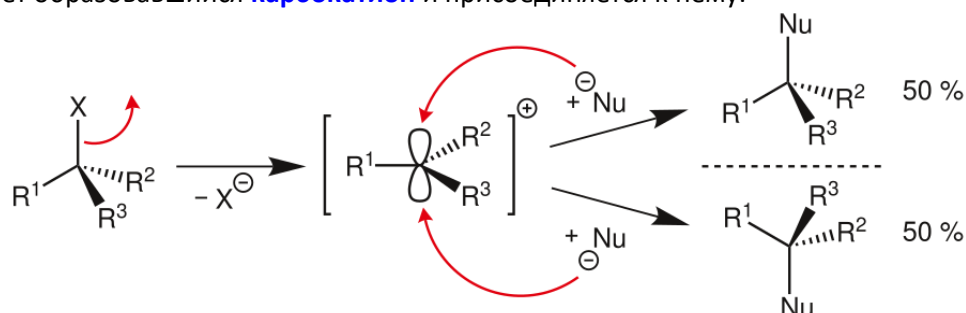
Сначала расставание с прошлым – затем новая встреча

Механизм S_N1 двухстадийный мономолекулярный.

1. Процесс протекает в **две стадии**. На первой стадии (**медленной**) в полярной молекуле **субстрата S** под действием полярного растворителя разрывается связь **C-Hal**, и субстрат распадается на ионы – **карбокатион** с зарядом «+» на углероде и анион **Hal⁻**:

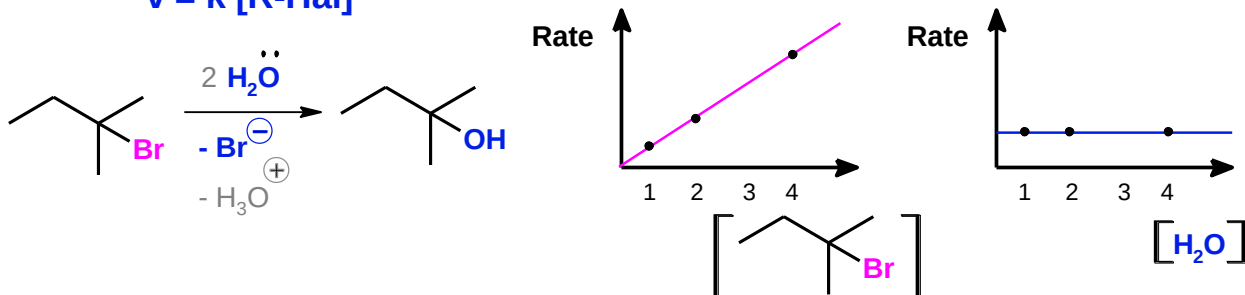


На второй стадии (**быстрой**) нуклеофил **Nu⁻** с помощью своей неподеленной электронной пары атакует образовавшийся **карбокатион** и присоединяется к нему:



2. Общая скорость реакции определяется скоростью наиболее медленной стадии. Поскольку в наиболее медленной стадии (распаде субстрата на ионы) участвует **только молекула субстрата**, это означает, что реакция **мономолекулярная**. Скорость реакции зависит от концентрации только одного вещества – субстрата **R-Hal**, и не зависит от концентрации **нуклеофила** (то есть реакция имеет 1-й порядок по субстрату + 0-й порядок по нуклеофилу = 1-й общий порядок). Загадочная цифра **1** в названии механизма **S_N1** означает **молекулярность реакции**:

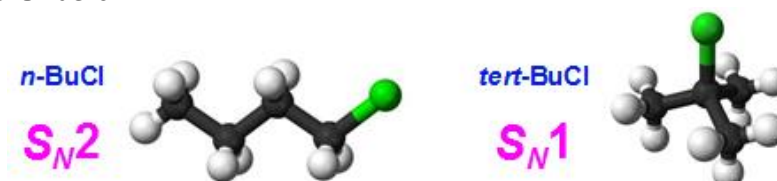
$$v = k [R-Hal]$$



3. На протекание реакции по механизму S_N1 влияет строение **субстрата**. **Определяющий фактор – устойчивость карбокатиона**: чем **устойчивее** образующийся карбокатион, тем легче идет реакция. Легкость S_N1-замещения для алкилгалогенидов **Alk-Hal** падает в ряду:

Alk-Hal **третичный > вторичный > первичный**

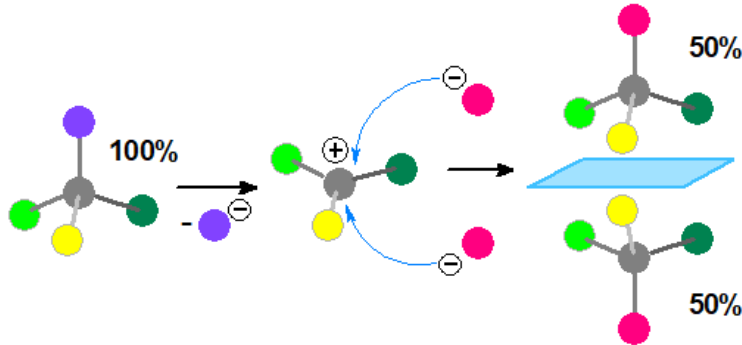
поскольку с уменьшением числа электронодонорных заместителей у атома углерода устойчивость карбокатиона уменьшается.



4. Поскольку нуклеофил не участвует в быстрой (определяющей скорость) стадии, на протекание реакции S_N1 не влияет сила нуклеофила и нуклеофил может быть слабым.

5. Протеканию S_N1 -реакции способствует полярный протонный растворитель, стабилизирующий заряженную частицу – карбокатион.

6. Реакция S_N1 нестереоселективна. Промежуточный карбокатион – это плоская частица (с sp^2 -гибридизацией углерода). Нуклеофил может атаковать карбокатион с равной вероятностью с двух сторон плоскости. Если субстрат был оптически активным, то оптическая активность продукта исчезает – образуется рацемат (смесь двух зеркальных антиподов в соотношении 50:50).



Ситуация осложняется также возможной делокализацией заряда в карбокатионе (в случае расположенных рядом с $C(+)$ кратных связей), а также перегруппировками карбокатионов, на которые практически невозможно повлиять.

P.S. Про стереохимию, оптическую активность, рацематы и пр. см. конспект «Стереизомерия».

Теперь переходим к другому механизму (для которого кот Матроскин не придумал правила), где продажа и приобретение ненужного происходят одновременно. И вот как раз-таки реакции S_N2 -замещения занимают важнейшее место в органической химии. На исследовании именно этого механизма и появилась данная наука, а найденные закономерности затем успешно обобщили на другие реакции. Кроме теоретического интереса, S_N2 -замещение используется в огромном количестве практических реакций.

Механизм нуклеофильного замещения S_N2



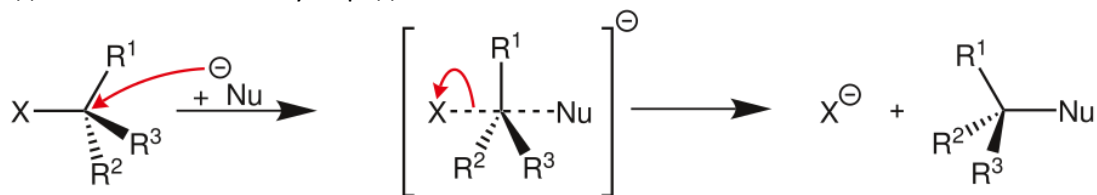
Сначала новая встреча – затем расставание с прошлым

Механизм S_N2 одностадийный бимолекулярный.

1. Замещение по механизму S_N2 – это согласованная реакция. Это означает, что реакция одностадийная и на пути от исходных к конечным нет никаких промежуточных соединений (интермедиатов), которые можно обнаружить экспериментально.

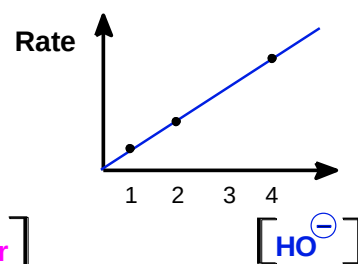
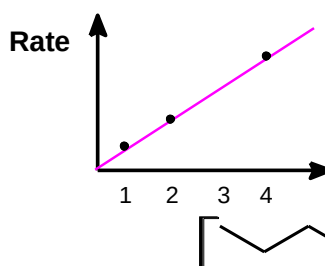
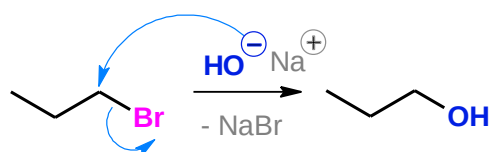
Отрицательно заряженный сильный нуклеофил Nu^- подходит к субстрату S с тыла по отношению к электроотрицательному атому галогена Hal . Нуклеофил Nu^- своей неподеленной электронной парой атакует атом углерода, связанный с галогеном, образуя связь $C-Nu$. Атом

галогена **Hal** забирает общую электронную пару связи **C-Hal** и уходит в виде аниона **Hal⁻**. В переходном состоянии атом углерода пятивалентен:



2. Поскольку в превращении участвуют две частицы – **субстрат** и **нуклеофил**, это означает, что реакция **S_N2 бимолекулярная**. Скорость реакции зависит от концентрации двух веществ (субстрата и нуклеофила), то есть реакция имеет 2-й общий порядок. Загадочная цифра **2** в названии механизма **S_N2** означает **молекулярность реакции**:

$$v = k [\text{R-Hal}] [\text{Nu}]$$

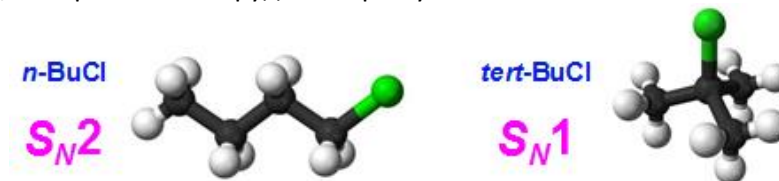


3. На протекание реакции по механизму **S_N2** влияет строение **субстрата**. При оценке субстрата важны два фактора:

- 1) величина δ^+ на атакуемом атоме углерода и
 - 2) **определяющий фактор – стерические затруднения при атаке нуклеофила**.
- Чем меньше стерические затруднения и больше δ^+ , тем легче идет реакция.
Легкость **S_N2**-замещения для алкилгалогенидов **Alk-Hal** падает в ряду:

Alk-Hal первичный > вторичный > третичный

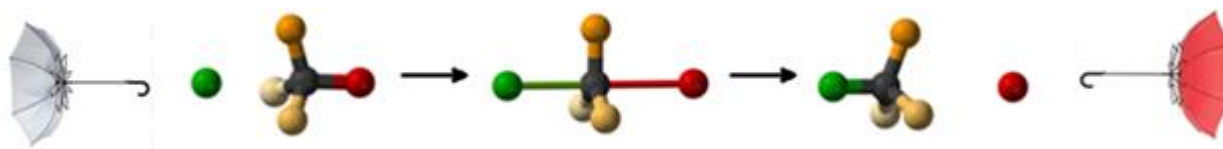
поскольку с увеличением числа электронодонорных заместителей у атома углерода заряд δ^+ на нем уменьшается, а стерические затруднения растут.



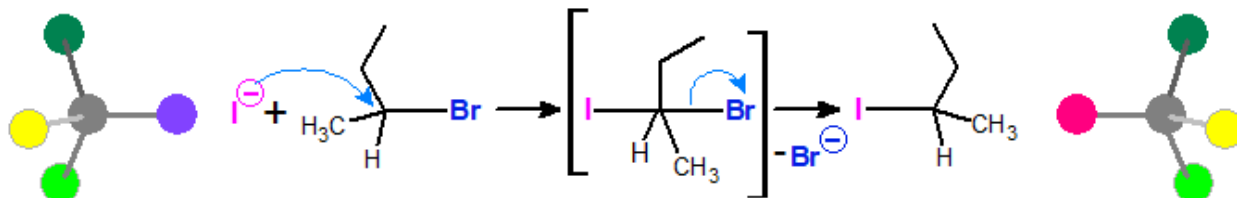
4. Поскольку нуклеофил участвует в определяющем скорость реакции процессе, **нуклеофил** в реакции **S_N2** должен быть **сильным**.

5. Протеканию **S_N2**-реакции способствует **неполярный апротонный растворитель** (так как переходное состояние – неполярное). Однако из-за проблем с растворимостью реагентов реакцию вынужденно проводят в **полярном апротонном растворителе**.

6. Реакция **S_N2 стереоселективна**. Отрицательно заряженный нуклеофил **Nu⁻** подходит к тетраэдрической молекуле субстрата **с тыла** по отношению к электроотрицательному галогену **Hal**, последний уходит в виде аниона **Hal⁻**, а три оставшиеся заместителя «выворачиваются»:



В итоге образуется продукт с «обращенной» (зеркальной) по отношению к исходному субстрату конфигурацией. Если субстрат был оптически активным, то продукт тоже будет оптически активным, но **с инверсией стереоцентра**:



Обычно процесс S_N2 вызывает ассоциации с **выворачиванием зонта при сильном ветре**.
Продвинутые индивидуумы так и пишут в соцсетях:



Freda Chio @AzaPrins

My umbrella just did an S_N2 . I don't enjoy this wet weather.

#thenorthwest

from Cheshire East, Cheshire East



Инверсию хирального центра молекулы в процессе S_N2 -реакции называют **Вальденовским обращением (Walden inversion)** в честь российского (затем германского) химика Павла Ивановича (Пауля) Вальдена. Он впервые наблюдал это явление в 1896 году.



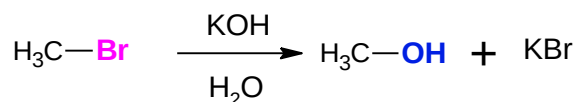
Павел Иванович Вальден (1863-1957)



Задача 8. Как изменится скорость реакции замещения между метилбромидом и гидроксидом калия, если концентрации субстрата и реагента увеличить в 2 раза?

Скорость реакции:

а) увеличится в 2 раза; б) увеличится в 4 раза; в) не изменится; г) уменьшится в 2 раза.

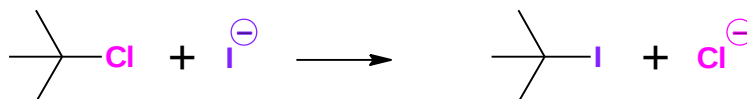


Ответ. (б). Поскольку реакция протекает по механизму S_N2 , ее скорость увеличится в $2 \cdot 2 = 4$ раза.

Задача 9. Как изменится скорость реакции трет-бутилхлорида с иодид-ионом, если концентрацию иодид-иона увеличить в 2 раза?

Скорость реакции:

а) увеличится в 2 раза; б) увеличится в 4 раза; в) не изменится; г) уменьшится в 2 раза.

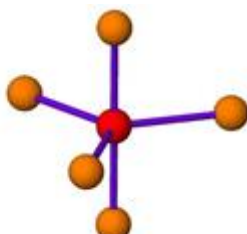


Ответ. (в). Поскольку реакция протекает по механизму S_N1 , то нуклеофил (иодид-ион) не участвует в стадии, определяющей скорость реакции. Поэтому скорость реакции не изменится.

Задача 10. Геометрией переходного состояния в S_N2 -реакции является:

а) планарная тригональная; б) тетраэдрическая; в) пентагональная; г) пентаэдрическая; д) тригональная бипирамидальная; е) октаэдрическая?

Ответ. Смешная задача. Правильный ответ: тригональная бипирамидальная геометрия.



Задача 11. Какое описание соответствует реакциям нуклеофильного замещения S_N1 и S_N2 :

- а) 1-й порядок по AlkHal , 0-й порядок по нуклеофилу, 0-й общий порядок;
- б) 1-й порядок по AlkHal , 0-й порядок по нуклеофилу, 1-й общий порядок;
- в) 1-й порядок по AlkHal , 1-й порядок по нуклеофилу, 1-й общий порядок;
- г) 1-й порядок по AlkHal , 1-й порядок по нуклеофилу, 2-й общий порядок;
- д) 2-й порядок по AlkHal , 0-й порядок по нуклеофилу, 2-й общий порядок.

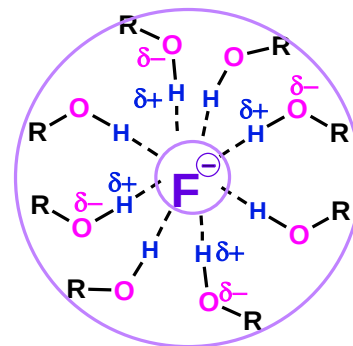
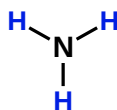
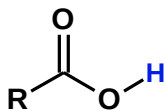
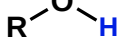
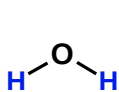
Ответ. Сами-сами.

Влияние растворителя на процесс замещения

1. **Полярные протонные растворители** (вода, спирты, карбоновые кислоты) стабилизируют карбокатионы, поэтому в них проводят S_N1 -реакции.

Поскольку эти растворители способны образовывать водородные связи, они формируют «оболочку» вокруг нуклеофила и понижают его нуклеофильность. Поэтому протонные растворители не годятся для проведения S_N2 -реакций.

Polar Protic Solvents

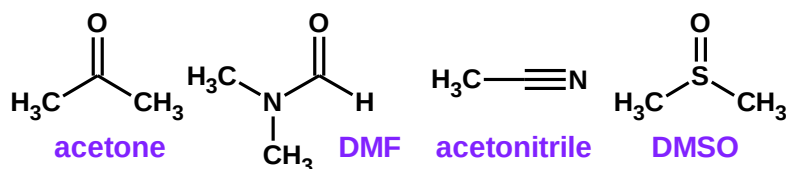


2. Протеканию S_N2 -реакций способствуют **неполярные апротонные растворители** (так как переходное состояние в этой реакции неполярное). Однако из-за того, что полярные исходные соединения (субстрат и нуклеофил) плохо растворяются в неполярном растворителе, реакцию вынужденно проводят в **полярном апротонном растворителе**.

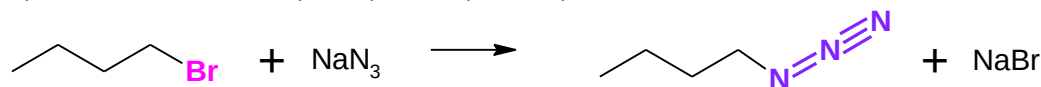
Полярные апротонные растворители не образуют водородных связей с нуклеофилами; нуклеофильность последних не понижается и коррелирует с их основностью.

Чаще всего для S_N2 -реакций используют ацетон, ДМСО (диметилсульфоксид, DMSO), ацетонитрил, ДМФА (N,N-диметилформамид, DMF):

Polar Aprotic Solvents



Задача 12. Объясните экспериментально определенные относительные скорости реакции *n*-бутилбромида с азидом натрия в разных растворителях:



CH ₃ OH	H ₂ O	DMSO	DMF	CH ₃ CN	(Me ₂ N) ₃ P=O
1	7	1.300	2.800	5.000	200.000

Ответ. Поскольку субстрат – первичный алкилгалогенид, реакция идет по механизму S_N2 . Протонные растворители (метанол, вода) уменьшают скорость реакции, так как сольватируют нуклеофил, понижая его активность. Полярные апротонные растворители – ДМСО, ДМФА, ацетонитрил, гексаметилфосфортриамид (ГМФТА) – подходят для S_N2 -реакций, так как они хорошо растворяют соли, но при этом сольватируют катионы, а не анионы (нуклеофилы).

Сила нуклеофилов

Нуклеофильность – это способность частицы **подавать** неподеленную электронную пару.

Основность – частный случай нуклеофильности – это **способность** **подавать электронную пару** **протону**. Чем сильнее атом **удерживает** электроны, тем **слабее он как нуклеофил**.

В Периодической системе в **периодах** способность атомов удерживать электроны растет слева направо (**C → N → O → F**) – потому что электронная оболочка у атомов в одном периоде находится на одинаковом расстоянии от ядра, а заряд ядра увеличивается. А значит, в **периодах нуклеофильность и основность растут справа налево (O → N)**.

В **группах** способность атомов удерживать электроны растет снизу вверх (**I → Br → Cl → F**; **S → O**; **P → N**), поскольку увеличение близости электронной оболочки к ядру перевешивает фактор уменьшения заряда ядра. Поэтому в **группах при движении сверху вниз нуклеофильность растет (O → S; Cl → Br → I)**. А вот **основность при этом уменьшается** (для реакций в протонных растворителях), долго объяснять почему.

Подведем итоги. Нуклеофильность растет в периоде и группе в следующих направлениях:

	I	II	III	IV	V	VI	VII
II	Li 3 Литий	Be 4 Бериллий	B 5 Бор	C 6 Углерод	N 7 Азот	O 8 Кислород	F 9 Фтор
III	Na 11 Натрий	Mg 12 Магний	Al 13 Алюминий	Si 14 Кремний	P 15 Фосфор	S 16 Сера	Cl 17 Хлор
IV							Br 35 Бром
V							I 53 Йод

Задача 13. Объясните, кто более сильный нуклеофил в каждой паре реагентов:

- 1) CH₃OH или CH₃SH;
- 2) H₂O или NH₃;
- 3) KOH или CH₃OK;
- 4) CH₃CH₂ONa или C₆H₅ONa (PhONa)?

Ответ.

- 1) CH₃SH > CH₃OH, поскольку атом S (III период) менее электроотрицателен и менее поляризуем, чем атом O (II период);
- 2) NH₃ > H₂O, поскольку атом N (V группа) менее электроотрицателен, чем атом O (VI группа);
- 3) CH₃O⁻ > HO⁻ из-за донорного эффекта алкильной группы;

4) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^- > \text{PhO}^-$ за счет -M эффекта бензольного кольца (Ph – акцептор).

Задача 14. Укажите порядок увеличения нуклеофильной силы следующих реагентов:

1) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$, 2) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 3) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}^-\text{Na}^+$.

Ответ. $2 < 1 < 3$. В анионе (3) электронная плотность на атоме серы больше, чем в тиоле (1).

А теперь сведем особенности механизмов $\text{S}_{\text{N}}2$ и $\text{S}_{\text{N}}1$ в таблицу для наглядности.

СРАВНЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ $\text{S}_{\text{N}}1$ и $\text{S}_{\text{N}}2$

	$\text{S}_{\text{N}}2$	$\text{S}_{\text{N}}1$
молекулярность	бимолекулярная (субстрат и нуклеофил)	мономолекулярная (только субстрат)
основной фактор	стерические затруднения	стабильность карбокатиона
R-Hal (субстрат)	первичный > вторичный > третичный	третичный > вторичный > первичный
нуклеофил	сильный , обычно с зарядом (-)	слабый , обычно нейтральный
растворитель	неполярный или полярный апротонный	полярный протонный
стереохимия	инверсия стереоцентра , сохранение оптической активности	рацемизация , потеря оптической активности

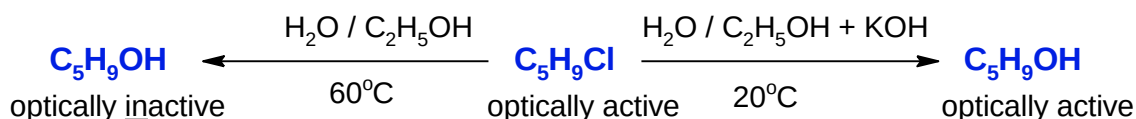
Реакции могут протекать не только по этим двум «крайним» механизмам, но и по смешанным. Так как реакционная способность в $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакциях уменьшается при переходе от метилгалогенидов ($\text{CH}_3\text{-Hal}$) и первичных галогенидов ($\text{RCH}_2\text{-Hal}$) ко вторичным галогенидам ($\text{R}_2\text{CH-Hal}$), то для последних проявляется значительный вклад $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакций. Например, кинетическое уравнение гидролиза **изопропилхлорида** (вторичного галогенида) имеет вид:

$$v = k_1 [\text{iPr-Cl}] + k_2 [\text{iPr-Cl}] [\text{HO}^-]$$

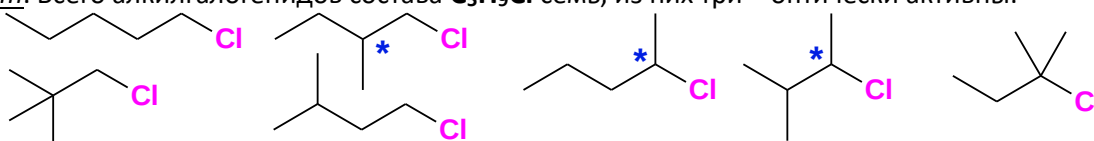
При переходе от вторичных к третичным алкилгалогенидам их реакционная способность в $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакциях резко возрастает. Изменяя условия протекания реакций, можно (в теории) направить процесс преимущественно по тому или иному механизму:

механизм	растворитель	сила нуклеофила	концентрация нуклеофила
$\text{S}_{\text{N}}1$	протонный	более слабый	меньшая
$\text{S}_{\text{N}}2$	апротонный	более сильный	большая

Задача 15. Оптически активный алкилгалогенид состава $\text{C}_5\text{H}_9\text{Cl}$ гидролизуются в водно-этанольном растворе KOH при 20°C , образуя оптически активный спирт $\text{C}_5\text{H}_9\text{OH}$. Этот же галогенид в горячем (60°C) водно-этанольном растворе без KOH образует спирт того же состава $\text{C}_5\text{H}_9\text{OH}$, но уже оптически неактивный. Установите строение исходного галогенида и дайте объяснение описанным явлениям.

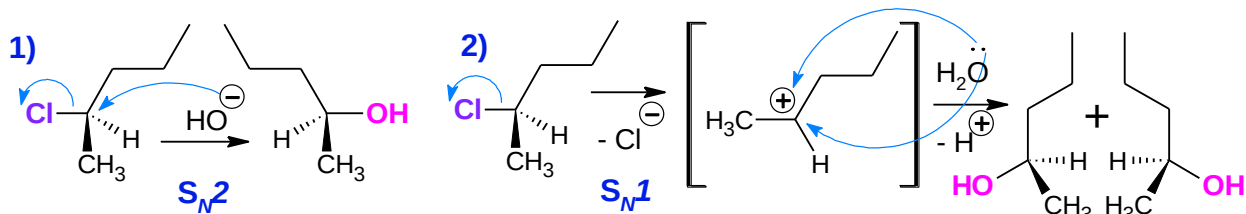


Ответ. Всего алкилгалогенидов состава $\text{C}_5\text{H}_9\text{Cl}$ семь, из них три – оптически активны:

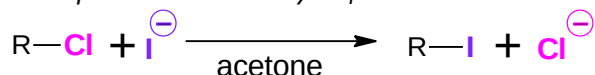


Гидролиз алкилгалогенида под действием KOH (сильный нуклеофил) идет по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ с обращением конфигурации. Гидролиз в водном этаноле (без KOH) идет под действием

слабого нуклеофила H_2O по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$. Поскольку субстрат способен реагировать по обоим механизмам, значит это вторичный галогенид, причем оптически активный:



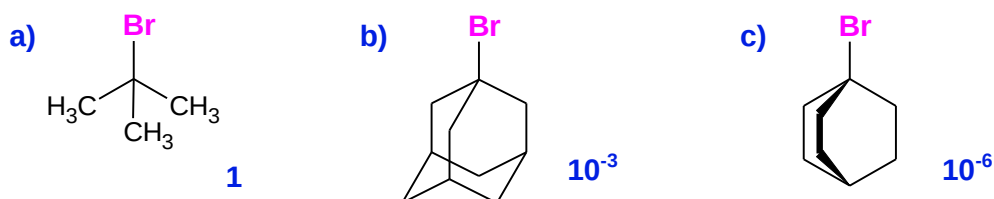
Задача 16. По какому механизму идет реакция замещения с участием R-Cl , если относительные скорости для радикалов R следующие:



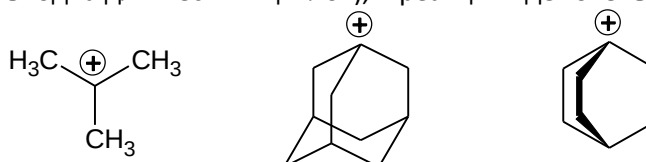
Me	Et	sec-Bu	tert-Bu
1.0	0.06	0.003	0.0003

Ответ. Резкое уменьшение скорости реакции при увеличении стерических препятствий в субстрате свидетельствует о механизме $\text{S}_{\text{N}}2$. Условия реакции также соответствуют механизму $\text{S}_{\text{N}}2$, поскольку ацетон является апротонным растворителем и не годится для $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакций.

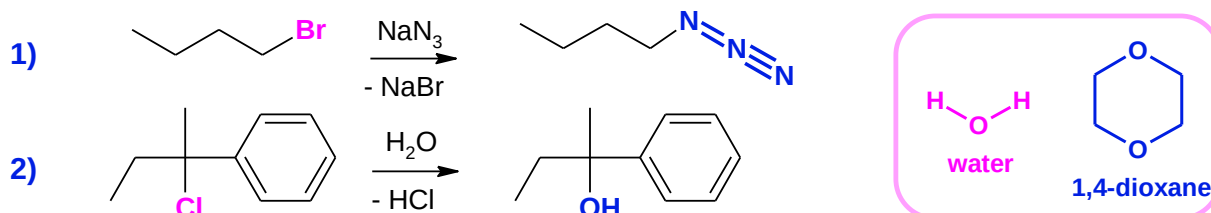
Задача 17. Объясните, с чем связано столь резкое отличие относительной реакционной способности следующих третичных алкилгалогенидов при их гидролизе в водном этаноле:



Ответ. Гидролиз в водном этаноле протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$ через образование плоского карбокатиона. В случае адамантана (**b**) и бицикло[2.2.2]октана (**c**) эти карбокатионы неустойчивы (плоская геометрия невыгодна для жестких циклов), и реакция идет очень медленно:



Задача 18. Объясните, как изменится скорость следующих реакций при замене растворителя с **воды** на **смесь вода-диоксан**?

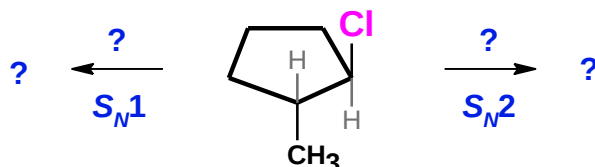


Ответ. 1) Это реакция $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещения в первичном алкилгалогениде. Добавление апротонного растворителя (диоксана) увеличивает скорость $\text{S}_{\text{N}}2$ процесса; протонный растворитель (вода) снижает скорость реакции, уменьшая силу нуклеофила за счет образования водородных связей. 2) Это $\text{S}_{\text{N}}1$ реакция для третичного алкилгалогенида. Добавление апротонного растворителя снижает скорость реакции, ведь механизм $\text{S}_{\text{N}}1$ требует ионизирующего протонного растворителя.

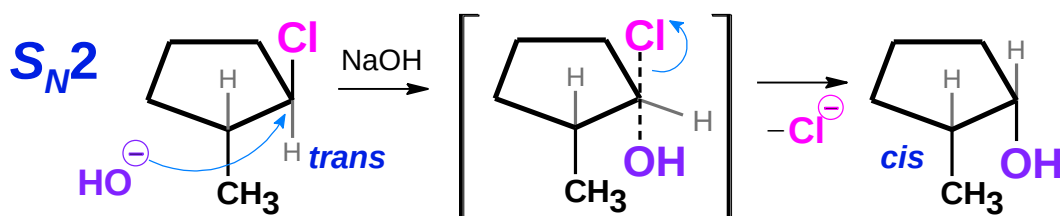
побочного продукта образуются **алкены** (по механизму $E1$); причем проведение реакции при нагревании (с целью ее ускорить) увеличивает выход побочного продукта.

Для **вторичных алкилгалогенидов** стараются избегать S_N1 -реакций, поскольку наряду с потерей оптической активности возможна также перегруппировка вторичных карбокатионов в более устойчивые третичные карбокатионы.

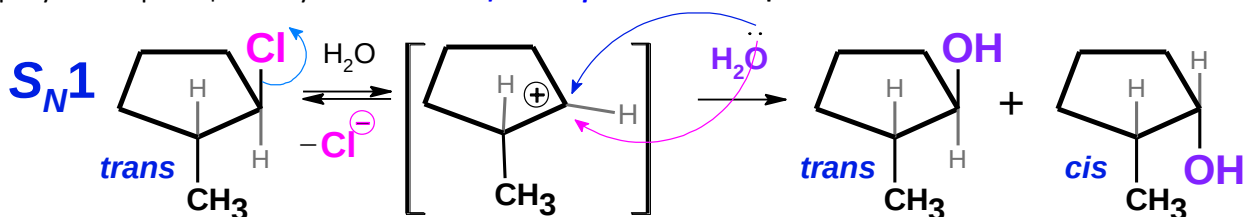
Задача 20. Рассмотрите механизмы нуклеофильного замещения на примере гидролиза **транс-1-метил-2-хлорциклопентана**. Какие нужно выбрать условия реакции, чтобы преобладал один из механизмов?



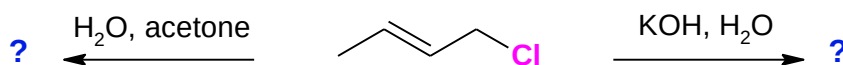
Ответ. Полярный протонный растворитель в отсутствие сильного нуклеофила благоприятствуют протеканию реакции по механизму S_N1 , апротонный растворитель и наличие сильного нуклеофила – по механизму S_N2 . Если реакция идет по механизму S_N2 , то происходит обращение конфигурации стереоцентра и образуется только **цис-2-метилциклопентанол**:



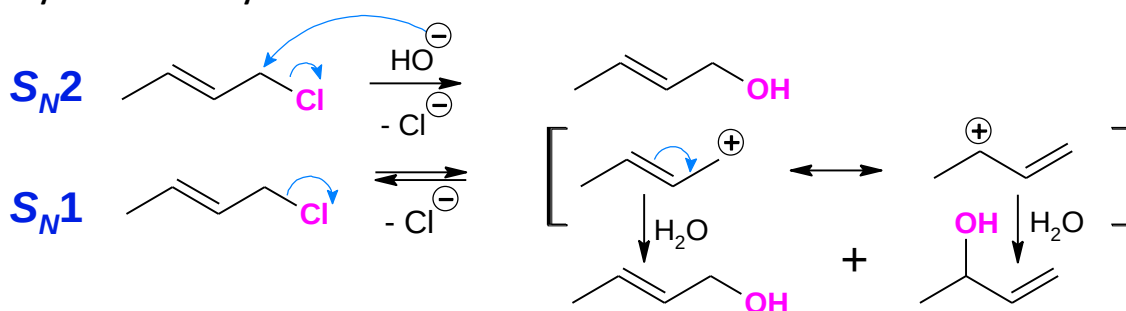
Механизм S_N1 идет через образование промежуточного плоского карбокатиона, и в результате реакции получается смесь **цис-** и **транс-2-метилциклопентанолов**:



Задача 21. Какие соединения образуются в результате гидролиза хлористого кротила (1-хлорбутена-2) 1) водным раствором KOH; 2) водой в ацетоне?



Ответ. Субстрат – очень активный аллильный галогенид. При гидролизе в присутствии KOH (сильного нуклеофила) реакция будет идти преимущественно по механизму S_N2 , и образуется только **бутен-2-ол-1** (кротильный спирт). При гидролизе водой механизм меняется на S_N1 с образованием аллильного карбокатиона с делокализованным зарядом. В результате получится смесь **бутен-2-ола-1** и **бутен-3-ола-1** в соотношении ~ 1:1:



Влияние строения субстрата на скорость реакции нуклеофильного замещения. Сравнительная легкость замещения атомов фтора, хлора, брома и йода

Легкость замещения галогенов зависит от **прочности связи C-Hal**. Прочность связи **C-Hal** уменьшается в ряду **C-F > C-Cl > C-Br > C-I** вследствие увеличения длины связи и уменьшения энергии ее разрыва. В соответствии с этим, легкость реакций замещения (как в реакциях **S_N1**, так и **S_N2**) растет в ряду **F < Cl < Br < I**.

Задача 22. Какой из этилгалогенидов реагирует быстрее всего в реакции: а) **S_N1**, б) **S_N2**?

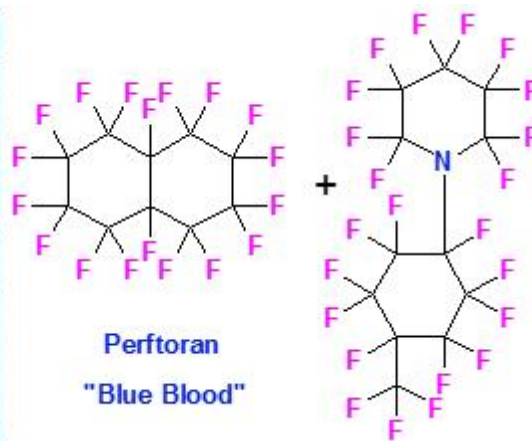
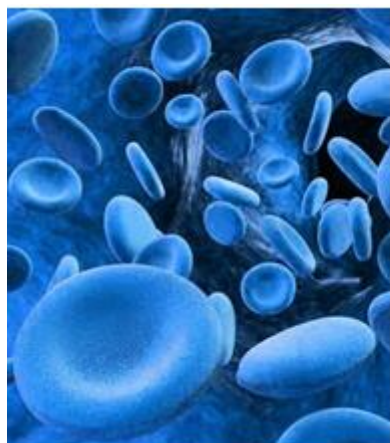


Ответ. В обоих случаях это этилиодид (4).

Алкилиодиды как самые активные субстраты полезны в органическом синтезе, но они чувствительны к свету и кислороду, и работа с ними требует специальных методов. Поэтому в лабораторном синтезе наиболее часто используют **акилбромиды** как более реакционноспособные по сравнению с **алкилхлоридами**. Однако бромиды дороже, поэтому в промышленности чаще работают с более дешевыми **алкилхлоридами**.

С **алкилфторидами**, как обычно, всё непросто. **Фторсодержащие** молекулы часто бывают неустойчивы до тех пор, пока все водороды в них не будут замещены галогенами. Зато, например, полностью фторированные (**перфторированные**) молекулы очень устойчивы и, соответственно, химически инертны из-за чрезвычайной прочности связи **C-F**.

В качестве примера можно привести знаменитый **перфторан**, он же «**голубая кровь**» – разработанный в СССР **кровезаменитель с функцией переноса кислорода**(!). **Перфторан** – это смесь полициклических перфторуглеродов. **Перфторан** химически инертен (и потому безопасен для человеческого организма) и обладает аномально высокой способностью растворять газы (в частности, **O₂** и **CO₂**). Поскольку перфторан не растворяется в воде, для введения в кровь приходится делать из него эмульсию (она голубая). Погруженная в эту эмульсию мышь может дышать(!) – правда, недолго, но не будем о грустном:



Заметим, что голубая кровь реально существует в природе; в ней переносчиком кислорода служит медьсодержащий дыхательный пигмент **гемоцианин**. Голубая кровь, в частности, течет в жилах **осьминога**, добавляя проблем и без того несчастному существу:

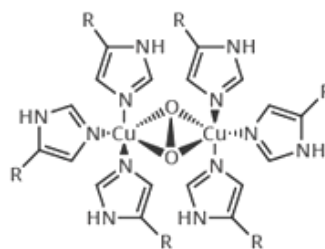
**КОГДА ВАМ ПЛОХО,
ВСПОМНИТЕ ОСЬМИНОГА!
У НЕГО И РУКИ ИЗ ЖОПЫ, И НОГИ
ОТ УШЕЙ, И ГОЛОВА В ЖОПЕ,
И САМА ЖОПА С УШАМИ...**



**НИЧЕГО, ЖИВЕТ ЖИВОТНОЕ,
НЕ ЖАЛУЕТСЯ.**



НАЕМОСЯНИН



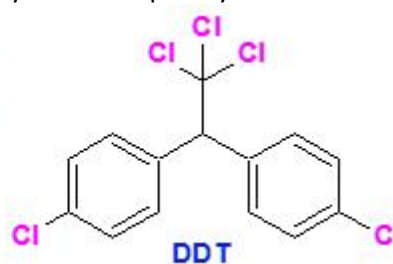
Токсичность ХЛОРсодержащих веществ. «Грязная дюжина»

Международным договором 2004 года было ограничено производство и использование стойких органических загрязнителей (Persistent Organic Pollutants), причем наиболее опасные 12 из них («Грязная дюжина») – это сплошь хлорсодержащие вещества. Любопытно, не правда ли?

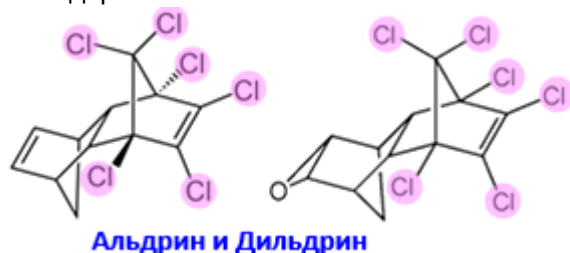
Хлорсодержащие вещества токсичны и могут накапливаться в организме, вызывая серьезные отравления. Хлорированные углеводороды особенно ядовиты для насекомых, поэтому ранее они были популярными **инсектицидами**. Эти вещества не разрушаются в природе, накапливаясь в почве, воде и живых организмах.

Представители «грязной дюжины» имеют разное химическое строение и свойства; единственное, что их объединяет – **наличие атомов хлора**. **Почему же наличие именно атомов хлора в веществе вызывает токсичность?** Все дело в схожести атома Cl с OH группой. Частицы Cl и OH имеют почти одинаковые размеры и плотность заряда (но различаются по химической активности). Хлорсодержащие инсектициды аналогичны природным веществам – за исключением того, что вместо OH групп у них атомы Cl. Хлорированные молекулы являются **антагонистами** природных веществ – они блокируют активные центры рецепторов (которым точно геометрически соответствуют), в итоге подавляя/изменяя функции рецепторов в живых организмах.

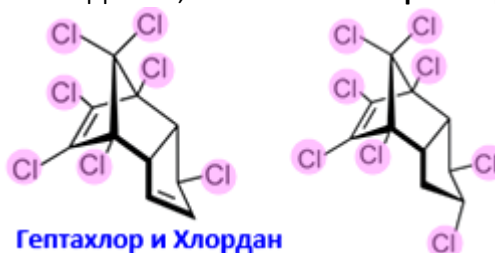
Самым известным веществом из «Грязной дюжины» является **ДДТ (ДихлорДифенил-Трихлорэтан)**, или **дуст**, от англ. «dust» – пыль) – инсектицид с крайне занимательной историей. На картинке – реклама ДДТ в США; за разработку ДДТ Пауль Мюллер получил Нобелевку в 1948 году:



К «Грязной дюжине» относятся также инсектициды **дильдрин** и **альдрин**, полученные Куртом Альдером в 1940-х и названные в честь него и Отто Дильса, а также **гептахлор** и **хлордан**:

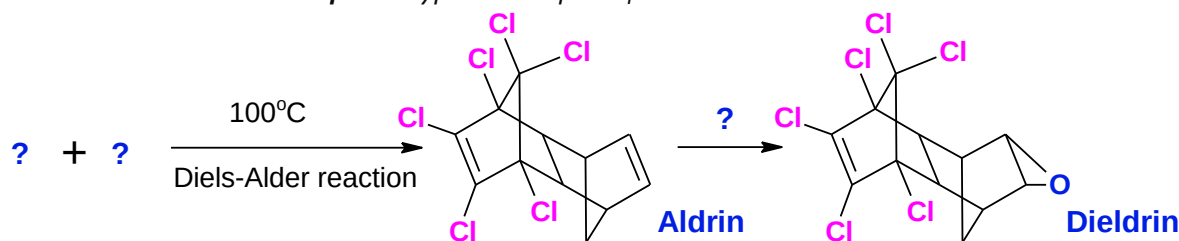


Альдрин и Дильдрин

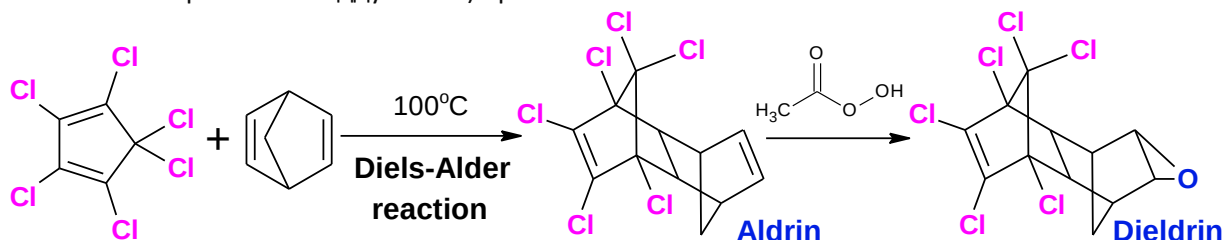


Гептахлор и Хлордан

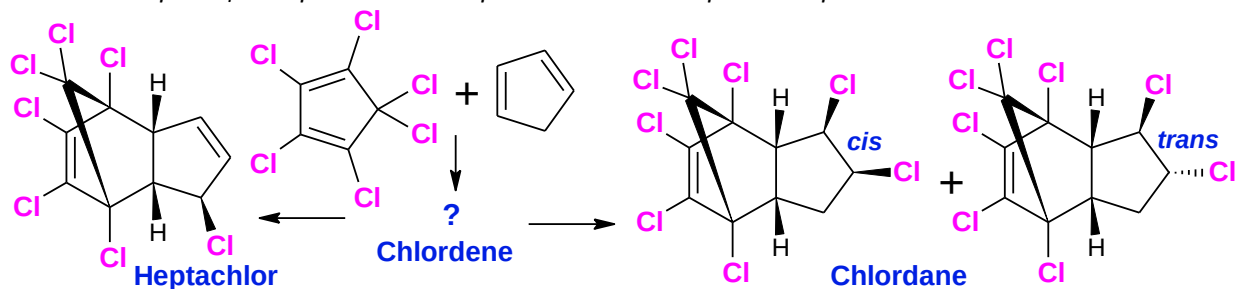
Задача 23. Дильдрин синтезируют эпексидированием альдрина надуксусной кислотой. Исходный альдрин получают по реакции Дильса-Альдера. Напишите структуры исходных соединений в синтезе альдрина и уравнения реакций.



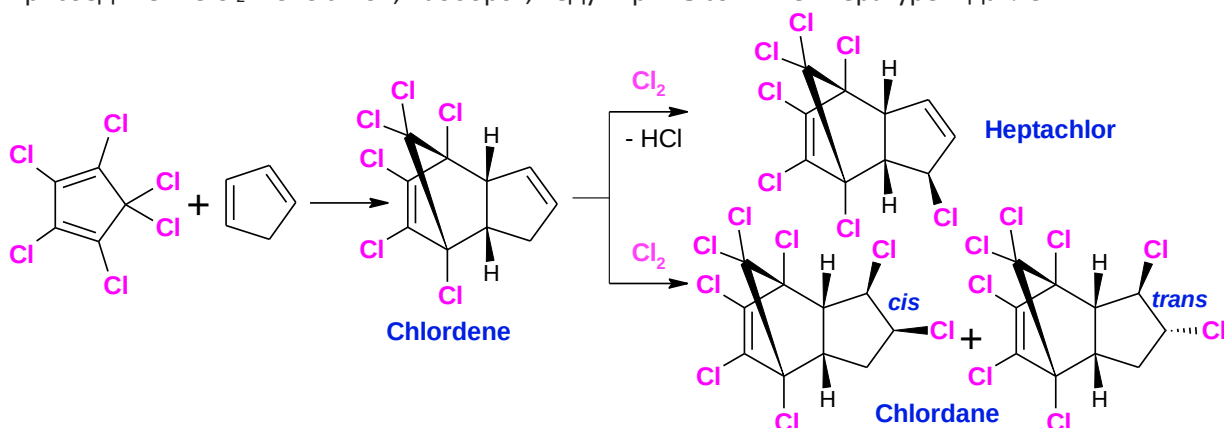
Ответ. Альдрин получают в реакции гексахлорциклопентадиена с избытком норборнадиена (во избежание образования аддукта 2:1) при 100°C.



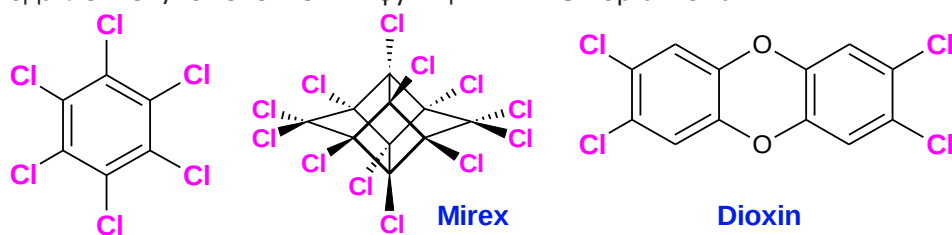
Задача 24. Инсектициды гептахлор и хлордан получают в промышленности из одного и того же вещества – хлордена, который синтезируют по реакции Дильса-Альдера из циклопентадиена и его перхлор-аналога. Напишите уравнения реакций и поясните, каковы механизмы реакций образования хлордана и гептахлора из хлордена.



Ответ. В промышленности многие процессы идут не так, как мы тут изучаем в теории. Перхлорциклопентадиен (его получают хлорированием циклопентадиена) вступает в реакцию Дильса-Альдера в роли диена, а циклопентадиен – в роли диенофила (хотя в теории диенофил должен содержать акцепторы). Аллильное хлорирование хлордена (это радикальное замещение) приводит к гептахлору, а электрофильное присоединение Cl_2 по $C=C$ связи – к хлордану (в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров). При этом аллильное хлорирование ведут в мягких условиях (в присутствии катализаторов типа силикагеля при 0-5°C в растворе CCl_4), а вот электрофильное присоединение Cl_2 к $C=C$ связи, наоборот, ведут при высоких температуре и давлении:



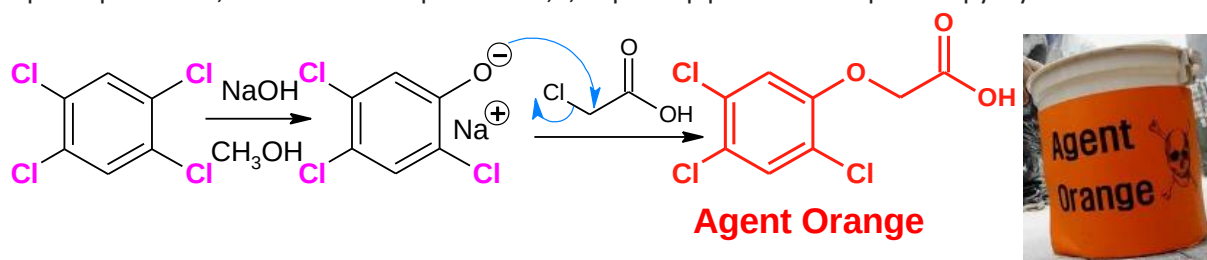
В «Грязную дюжину» также входят пестицид-фунгицид **гесаклорбензол**, инсектицид для муравьев и термитов **Мирекс** (продукт димеризации перхлорциклопентадиена) и, конечно же, печально знаменитые **диоксины** (самый опасный из них – 2,3,7,8-тетрахлордибензо[b,e]-1,4-диоксин). Причина токсичности диоксинов – связывание с рецепторами типа *AHR* (*Aryl hydrocarbon receptor*) с подавлением/изменением их функций в живых организмах.



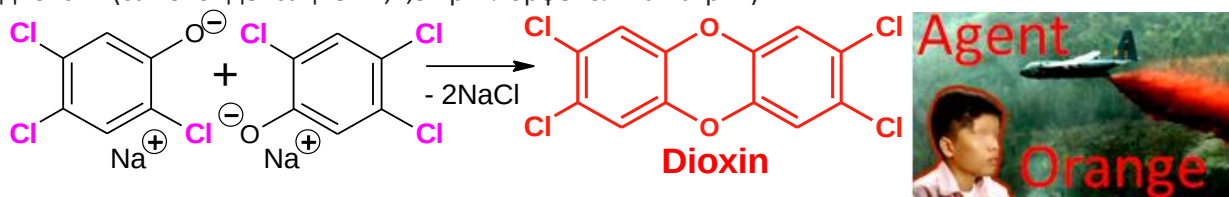
Диоксины образуются в качестве побочного продукта при производстве хлорфенольных **гербицидов** (солей и эфиров хлорфеноксиуксусных кислот). Действие этих гербицидов занятное: заменяя гормоны роста растений, они **обеспечивают сорняку ненормально быстрое развитие**, в результате чего тот погибает от истощения энергетических запасов(!).

Военные преступники из США во время войны во Вьетнаме (1961–71 годы) для уничтожения джунглей применяли дефолиант **Agent Orange** (**2,4,5-трихлорфеноксиуксусную кислоту**). Реагент делали по упрощенной технологии, в связи с чем тот содержал убийные количества полихлорбензодиоксинов. Вьетнам до сих пор страдает от диоксинов, которые так и остаются в почве (они медленно разлагаются, а из-за гидрофобности не вымываются водой).

Производство **2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты** включает щелочной гидролиз тетрахлорбензола, а затем алкилирование 2,4,5-трихлорфенолята натрия хлоруксусной кислотой:

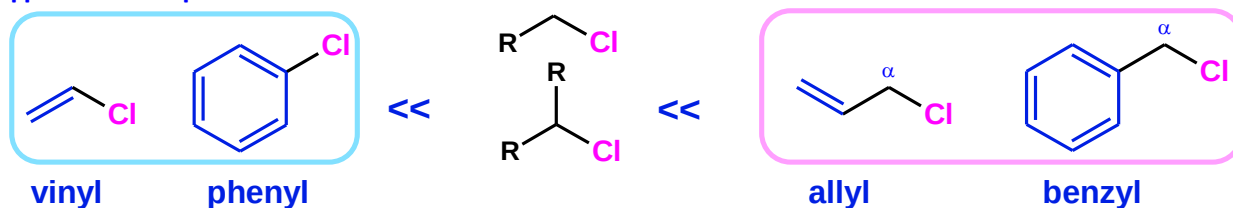


На обеих стадиях в качестве побочного продукта образуется 2,3,7,8-тетрахлордибензо-1,4-диоксин (самоконденсацией 2,4,5-трихлорфенолята натрия):



Влияние строения субстрата на скорость реакции нуклеофильного замещения. Особенности замещения в аллильном/бензильном и винильном/фенильном положениях

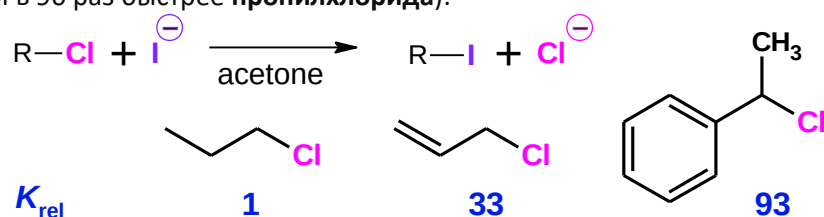
Легкость реакций нуклеофильного замещения зависит от наличия рядом с галогеном фрагмента с кратными связями:



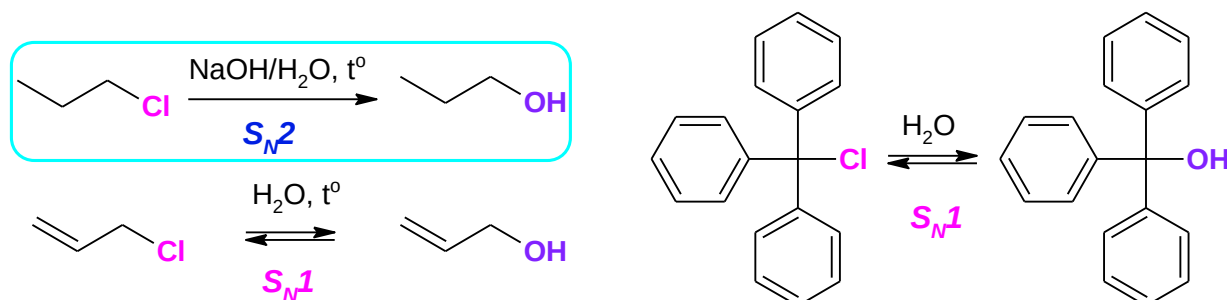
1. Аллил- и бензилгалогениды гораздо **БОЛЕЕ** реакционноспособны, чем обычные алкилгалогениды. При этом как S_N1 -, так и S_N2 -реакции у них протекают легче, чем у **первичных** алкилгалогенидов. В **аллил- и бензилгалогенидах** атом галогена находится у α -атома углерода, соседнего с кратной связью. Более высокая подвижность галогена обусловлена низкой энергией диссоциации связи **C–Hal**:



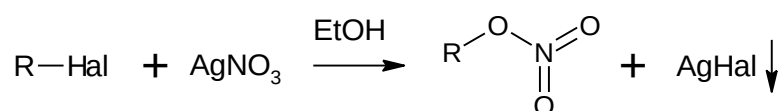
Аллил- и бензилгалогениды реагируют, как правило, по механизму S_N1 . Ниже приведены относительные скорости нуклеофильного замещения в реакции перегалогенирования. **Аллилхлорид** реагирует в 30 раз быстрее **пропилхлорида**, а **бензилхлорид** в 3 раза быстрее **аллилхлорида** (и в 90 раз быстрее **пропилхлорида**):



Аллил- и особенно **бензилгалогениды** легко гидролизуются водой, в отличие от алкилгалогенидов, которым требуется присутствие щелочи:

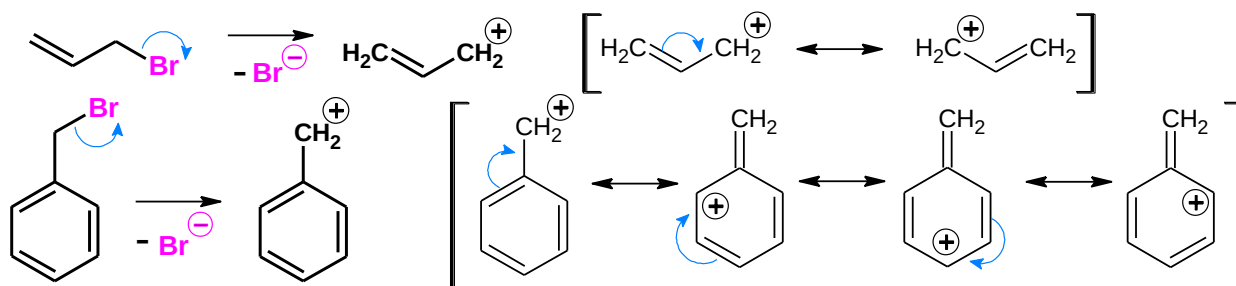


Тестом на наличие **подвижного атома галогена** служит реакция со спиртовым раствором **нитрата серебра(I)**. Галоген обнаруживают по выпадению осадка галогенида серебра:

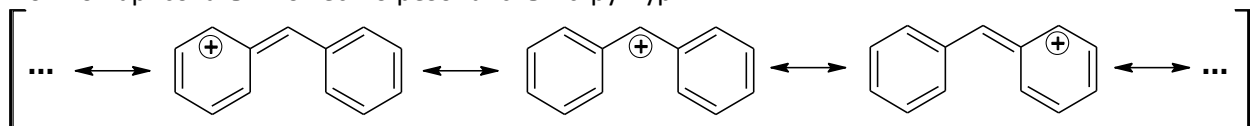


Аллильные, бензильные и третичные галогенопроизводные реагируют с нитратом серебра практически мгновенно. А вот в случае **первичных и вторичных галогенопроизводных** осадок галогенида серебра появляется в течение нескольких минут.

Механизм S_N1 может реализоваться **ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО** в случае достаточной устойчивости промежуточно образующегося карбокатиона. Легкость реагирования аллил- и бензилгалогенидов по механизму S_N1 связана с **повышенной устойчивостью карбокатионов аллильного/бензильного типа**. Эти карбокатионы резонансно стабилизированы за счет делокализации заряда с участием соседних π -электронов кратной связи или бензольного кольца:



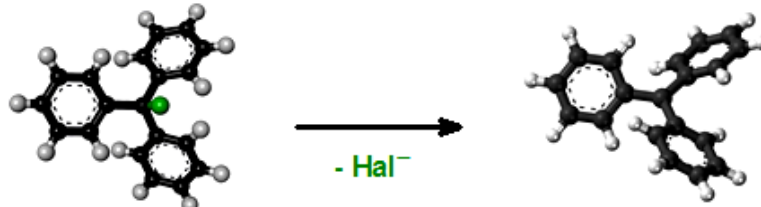
Карбокатионы с двумя ароматическими кольцами (Ar_2HC^+) называют **бензгидрильными**; они еще более устойчивы по сравнению с обычными бензильными карбокатионами, и для них можно нарисовать множество резонансных структур:



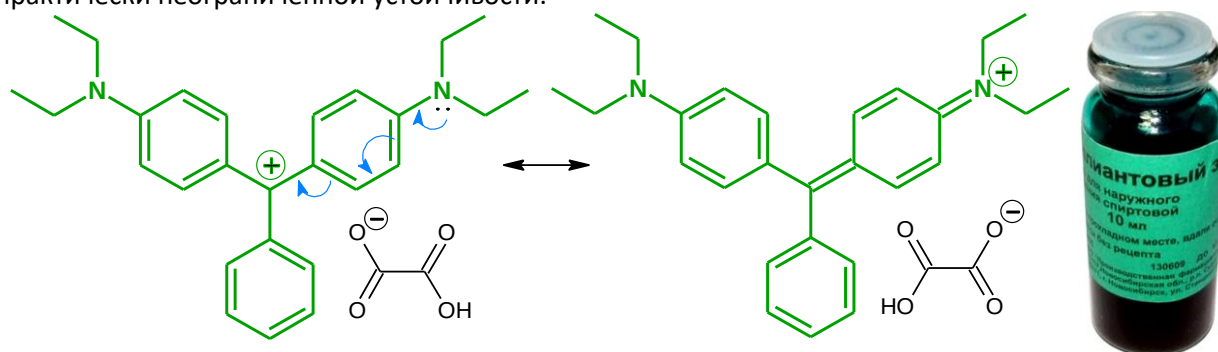
Фактически все, что написано в учебниках про $\text{S}_{\text{N}}1$ реакции, было реально изучено на субстратах бензгидрильного типа (а все, что говорится про третичные алкилы – результат обобщения, не подтвержденный экспериментально).

Стабилизация карбокатиона с тремя ароматическими кольцами (Ar_3C^+) становится настолько значительной, что это уже мешает замещению. Такие катионы очень легко образуются и настолько устойчивы, что нарушают главное правило $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакции: карбокатион реагирует с любым нуклеофилом, не выбирая. Трифенилметильные же катионы, наоборот, проявляют избирательность или даже вообще не реагируют со слабыми нуклеофилами.

Кстати, катион Ar_3C^+ не является плоским (в отличие от большинства карбокатионов): в нем в одной плоскости лежат только три связи центрального атома углерода, а вот бензольные кольца находятся под углом 54° друг к другу, что придает катиону форму пропеллера. Поворот колец возникает из-за отталкивания атомов H в *орто*-положениях:



Если у карбокатиона Ar_3C^+ в кольцах находятся сильные доноры (OH или NH_2), то такие катионы становятся сверхстабильными. Они спокойно живут в водных растворах, не проявляя никакого желания реагировать с водой или другими нуклеофилами. Такие карбокатионы обычно имеют яркий цвет, поэтому они служат красителями. Одним из них является знаменитая «зелёнка» (краситель **бриллиантовый зеленый**). Из соответствующего спирта в кислой среде легко образуется карбокатион; его стабилизации двумя группами Et_2N вполне достаточно для практически неограниченной устойчивости:

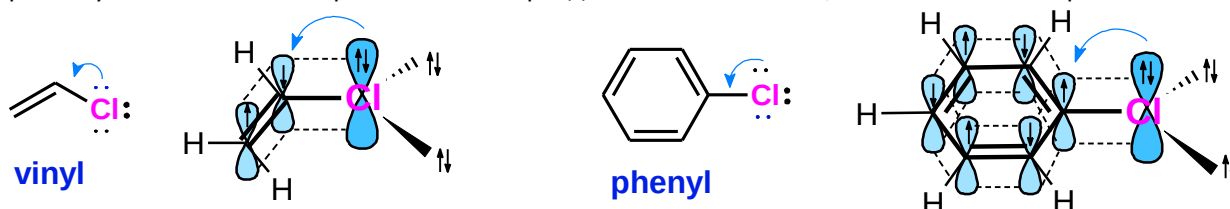


Аллил- и бензилгалогениды могут реагировать не только по механизму S_N1 , но и S_N2 . Для этого потребуются более сильные нуклеофилы, более высокая их концентрация и апротонный растворитель. При этом S_N2 -реакции у **аллил- и бензилгалогенидов** также протекают легче, чем у первичных алкилгалогенидов. Почему – это длинная заунывная песня, поэтому будем считать, что все дело в высокой подвижности атома галогена в α -положении к $C=C$ связи/бензольному кольцу.

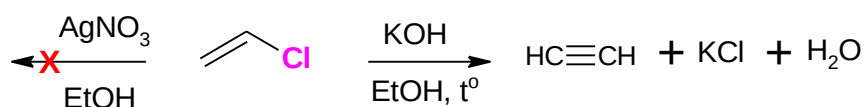
2. Винил- и арилгалогениды гораздо **МЕНЕЕ** реакционноспособны, чем обычные **алкилгалогениды**. Уменьшение подвижности галогена у **ненасыщенного атома углерода** обусловлено высокой энергией диссоциации связи $C-Hal$:



В результате взаимодействия неподеленной пары электронов галогена с π -электронами $C=C$ связи или бензольного кольца (+M-эффект) связь $C-Hal$ становится **более короткой и прочной** и менее полярной. Условия для S_N2 реакции ухудшаются: на атоме углерода связи $C-Hal$ уменьшается заряд $\delta+$, а подходу нуклеофила с противоположной от Hal стороны препятствует π -электронное облако. А протекание реакции по механизму S_N1 и вовсе невозможно, поскольку промежуточные винил- и арил-катионы гораздо менее стабильны, чем алкильные карбокатионы.

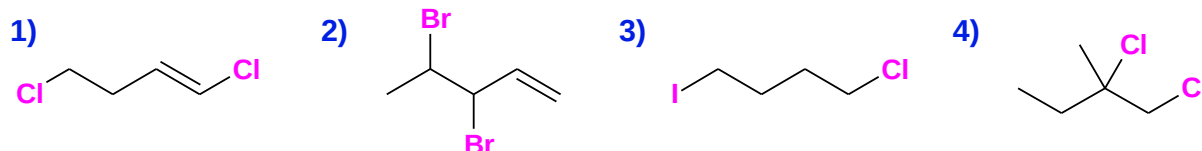


В итоге **винил- и арилгалогениды** с большим трудом вступают в реакции нуклеофильного замещения. **Винилгалогениды** практически не реагируют с обычными нуклеофильными реагентами; при нагревании и в присутствии сильных оснований у них с трудом идут реакции **элиминирования**. Например, **винилхлорид** не дает качественной реакции на подвижный галоген (с $AgNO_3$), а при взаимодействии со спиртовым раствором KOH очень медленно и с низким выходом образует продукт элиминирования – **ацетилен**:



Атомы галогенов в молекулах **арилгалогенидов** все-таки замещаются, но в крайне жестких условиях и по особому механизму (см. конспект по теме «Фенолы»).

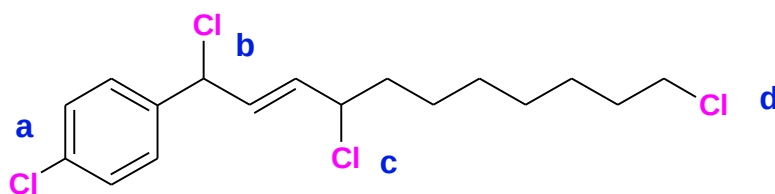
Задача 25. Какой из двух галогенов легче замещается на OH группу в каждом из соединений:



Ответ. Более активными будут:

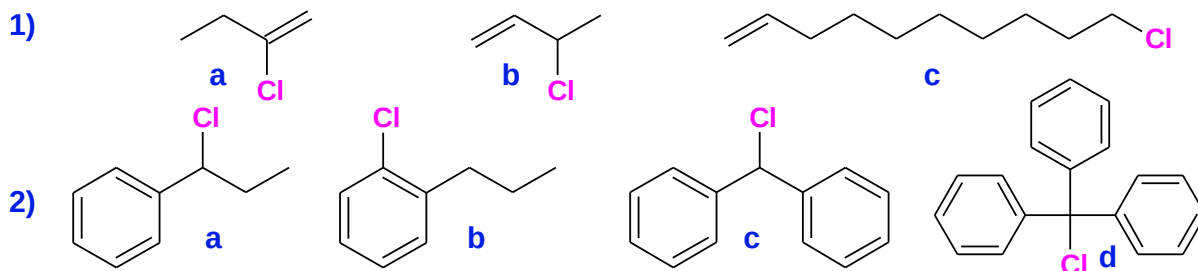
- 1) атом хлора не в винильном положении (не при $C=C$ связи), механизм замещения S_N2 ;
- 2) атом брома в аллильном положении (S_N1 и S_N2);
- 3) атом йода (S_N2);
- 4) в зависимости от механизма – атом хлора или в положении 1 (S_N2), или в положении 2 (S_N1).

Задача 26. Расположите атомы хлора в порядке увеличения легкости замещения Cl на OH в этом гипотетическом субстрате:



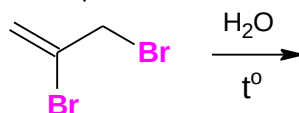
Ответ. $a < d < c < b$.

Задача 27. Расположите в порядке увеличения легкости гидролиза (замещения Cl на OH):

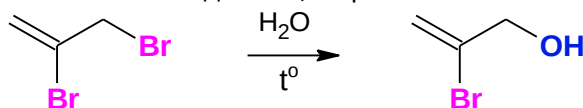


Ответ. 1) $a < c < b$, 2) $b < a < c < d$.

Задача 28. Какое вещество получится при кипячении в воде 2,3-дибромпропена-1?



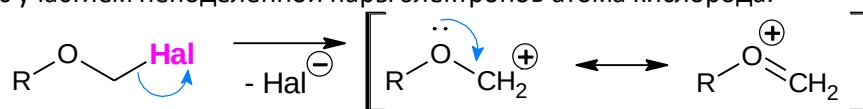
Ответ. Бром в аллильном положении подвижен, а бром в винильном положении – нет:



Задача 29. Большинство первичных галогенидов типа $R-CH_2-Hal$ вступают в S_N2 -реакции, в то время как для первичных галогенидов типа $RO-CH_2-Hal$ характерны S_N1 -реакции. Чем это объяснить?



Ответ. Соединения, реагирующие по механизму S_N1 , образуют стабильный карбокатион. В отличие от $R-CH_2Hal$, галогениды типа $RO-CH_2Hal$ образуют карбокатионы, устойчивые за счет стабилизации с участием неподеленной пары электронов атома кислорода:



Далее идет дополнительная информация про реакции нуклеофильного замещения для эрудированных и любознательных. Остальные никуда не расходятся, а просто пролистывают несколько страниц до темы о конкуренции замещения и элиминирования.

Влияние строения субстрата на скорость S_N2 -реакций. Подробный анализ

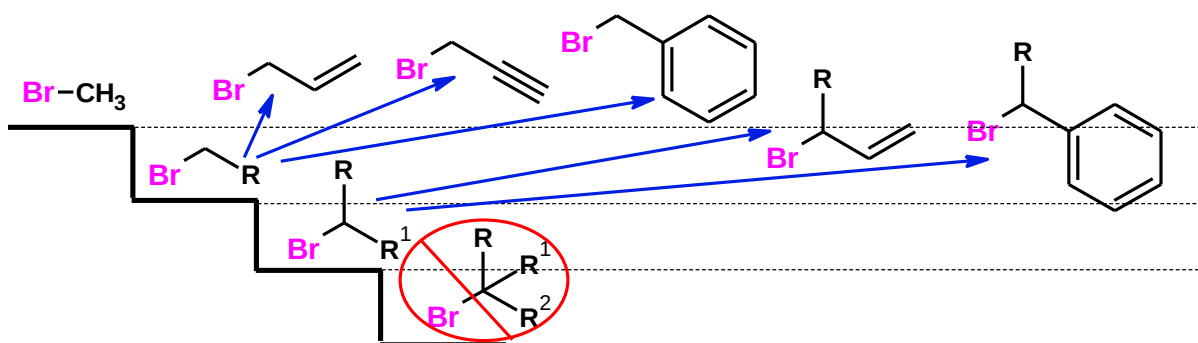


Для тех, кто вынужден решать задачи повышенной сложности и копать ~~чересчур~~ глубоко, далее приводится краткий пересказ материала с сайта А.В.Чепракова orgchem@avchem.ru. За достоверность информации отвечает автор сайта.

Структура субстрата играет важнейшую роль в определении самой возможности S_N2 -замещения и в том, какова будет относительная скорость реакции. Поскольку на скорость реакции влияют также **сила нуклеофила** и **растворитель**, то для выяснения роли субстрата берут **модельную систему** – стандартную реакцию алкил- или арилгалогенида с галогенид-ионом (Cl^- , Br^- или I^-) в растворителях типа ацетона или ацетонитрила.

Если простые алкилы разделить на **третичные**, **вторичные**, **первичные** и отдельно **МЕТИЛ** (этот маленький радикал играет большую роль в S_N2 -замещении), то получится лестница. Каждая ступень этой «реакционной лестницы» соответствует изменению константы скорости реакции минимум на 2-3 порядка (то есть в 10^2 - 10^3 раз). Если реакция с субстратом на самом верху занимает секунды, то следующая ступень – часы, следующая – месяцы, следующая – столетия. Понятно, что **третичные субстраты** (последняя ступень) **безнадежны** в S_N2 -замещении.

Было бы очень грустно, если бы в таком важной для химии реакции, как S_N2 -замещение, верхом совершенства оставались **метилгалогениды**. Поэтому во утешение нам и посланы **аллильные** и **бензильные** галогениды. Вообще, S_N2 -замещение очень любит, когда **рядом с атакуемым углеродом находится любая кратная связь** (обычно это объясняют взаимодействием орбитали, вовлеченной в замещение, и π -орбитали кратной связи). Кратные связи $C=C$ и $C\equiv C$ фактически смещают субстрат по «реакционной лестнице» на одну ступеньку **вверх**: то есть **аллильные**, **пропаргильные** (с тройной связью) и **бензильные** первичные субстраты по скорости замещения становятся похожи на метильные, а аналогичные вторичные субстраты поднимаются на уровень первичных алкилгалогенидов, становясь хорошими. Но при этом лучше не вешать два непредельных заместителя на один центр из-за непредвиденных осложнений:

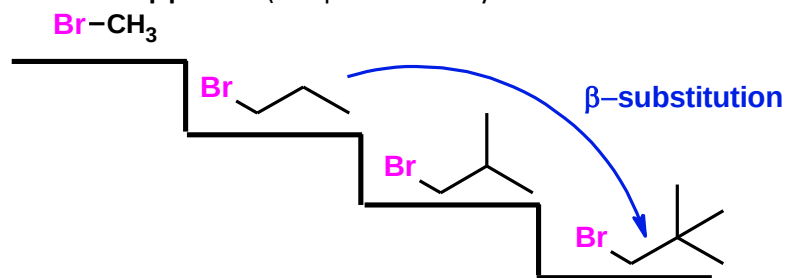


Задача 30. Сравните реакционную способность **хлорметилциклогексана** и **хлористого бензила** в реакциях нуклеофильного замещения S_N1 и S_N2 :

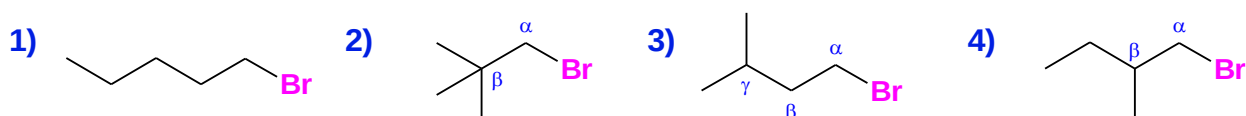


Ответ. Бензилхлорид несопоставимо активнее первого субстрата – почти обычного первичного алкилгалогенида (далее сами).

Положение субстратов на «реакционной лестнице» меняет еще один фактор – **наличие β -замещения**, то есть **разветвление на втором от реакционного центра атоме углерода**. Это очень сильный замедлитель: даже маленький заместитель (метил) в β -положении опускает субстрат на одну ступень, а более серьезное разветвление (два метила) – на две ступени. Этот фактор еще называют **неопентильным эффектом** (по тривиальному названию неопентила – $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$):

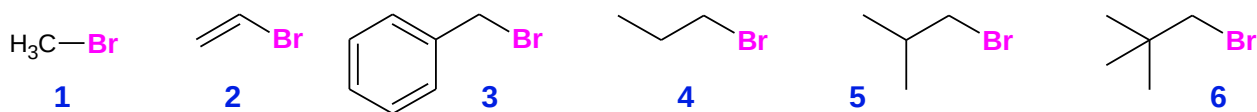


Задача 31. Расположите следующие бромпентаны в порядке уменьшения их реакционной способности в реакциях $\text{S}_{\text{N}}2$:



Ответ. $1 > 3 > 4 > 2$. Хотя все субстраты **1-4** являются первичными алкилбромидами, однако на скорость $\text{S}_{\text{N}}2$ -процесса влияют **стерические затруднения у реакционного центра**. Разветвление в β -положении у реакционного центра резко уменьшает скорость $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещения.

Задача 32. Расположите в ряд по скорости гидролиза следующие бромпроизводные:



Ответ. $3 > 1 > 4 > 5 > 6 > 2$. Для данных субстратов гидролиз будет проходить преимущественно по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$. Самым реакционноспособным является **бензилбромид (3)**, который легко реагирует как по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$, так и по $\text{S}_{\text{N}}2$. В субстратах **1, 4, 5 и 6** снижение скорости гидролиза происходит в результате возрастания стерических препятствий для атаки нуклеофила. **Винилбромид (2)** гидролизу не подвергается.

К глубочайшему сожалению, это еще не все. Но, к счастью, материал про **АНХИМЕРНОЕ СОДЕЙСТВИЕ** глубоко факультативный. Очень глубоко.

Анхимерное содействие нуклеофильному замещению



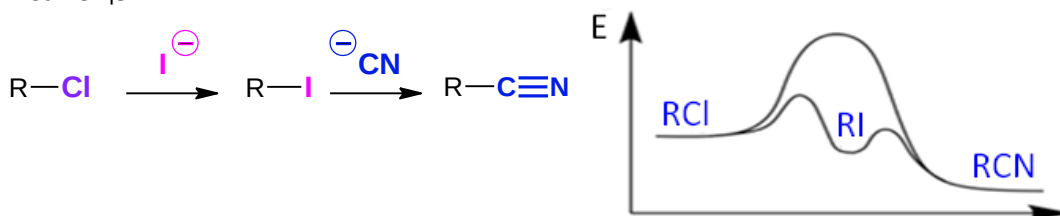
Помимо варьирования уходящей группы, нуклеофила и растворителя, управлять реакционной способностью в S_{N} реакциях можно с помощью еще одного приема.

Начнем издалека. Например, требуется ускорить реакцию замещения **Cl** на **CN** в алкилхлориде **R-Cl**. Цианид-анион CN^- – нуклеофил средней силы, а **Cl** – самая плохая уходящая группа из галогенов (при этом хлорид – самый дешевый субстрат). В результате реакция замещения **Cl** на **CN** идет очень медленно.

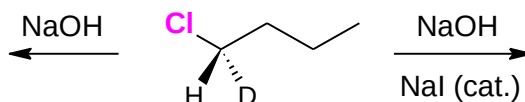
Обычно действует правило: **хорошая уходящая группа – это плохой нуклеофил**. Однако из этого правила есть **исключение – йодид-анион**, который является как очень хорошей уходящей группой, так и сильным нуклеофилом. Добавление в реакционную смесь алкилхлорида с цианид-анионом каталитического количества I^- резко ускоряет $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакцию:



За счет чего происходит резкое увеличение скорости реакции? Это происходит за счет т.н. **нуклеофильного катализа**. Йодид-анион выступает в роли катализатора – оказывает **внешнее содействие**. Сначала I^- реагирует с субстратом **R-Cl** с образованием промежуточного продукта **R-I**, а затем основной нуклеофил CN^- (которого в реакционной смеси намного больше) замещает в **R-I** атом йода на **CN** группу. Йодид-анион, меняя путь реакции, понижает энергию активации в реакции замещения:



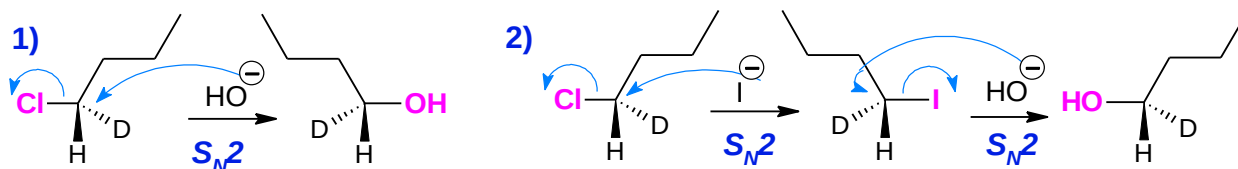
Задача 33. Реакция **n**-бутилхлорида с **NaOH** в водно-спиртовой среде катализируется **NaI**. Предложите механизм, объясняющий катализ йодид-ионом. Каким будет стереохимический результат гидролиза оптически активного **1-дейтеро-1-хлорбутана** в присутствии **NaI** и **без него** (сохранение конфигурации, ее инверсия или рацемизация)?



Ответ. Объяснение механизма катализа см. выше.

1) Гидролиз оптически активного субстрата **без катализа йодидом натрия** будет протекать по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ с **инверсией стереоцентра**.

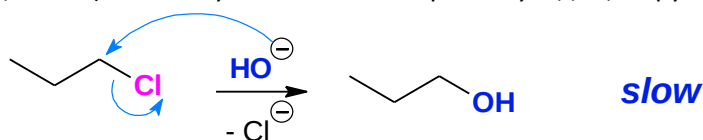
2) Гидролиз оптически активного субстрата при катализе йодидом натрия будет протекать как два $\text{S}_{\text{N}}2$ -процесса с результатом: **инверсия + инверсия = сохранение конфигурации стереоцентра**.



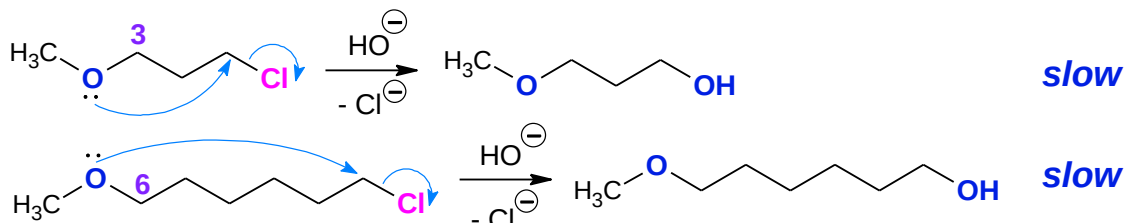
А теперь подходим к заявленной теме – анхимерному содействию. **Нуклеофил** для **нуклеофильного катализа** может содержаться в самой молекуле субстрата – в этом случае будет идти **внутримолекулярное содействие**. Такое **ускорение реакции замещения одной из соседних групп** за счет электронов неподеленной пары или π -связи называют **АНХИМЕРНЫМ СОДЕЙСТВИЕМ нуклеофильному замещению** (от греч. «анхи» – почти, «мерос» – часть).

В ходе анхимерного содействия образуется **циклический интермедиат**, который (как и все циклы) устойчив **ТОЛЬКО В ТРЕХ СЛУЧАЯХ**: при образовании **3-, 5- и 6-членных циклов**.

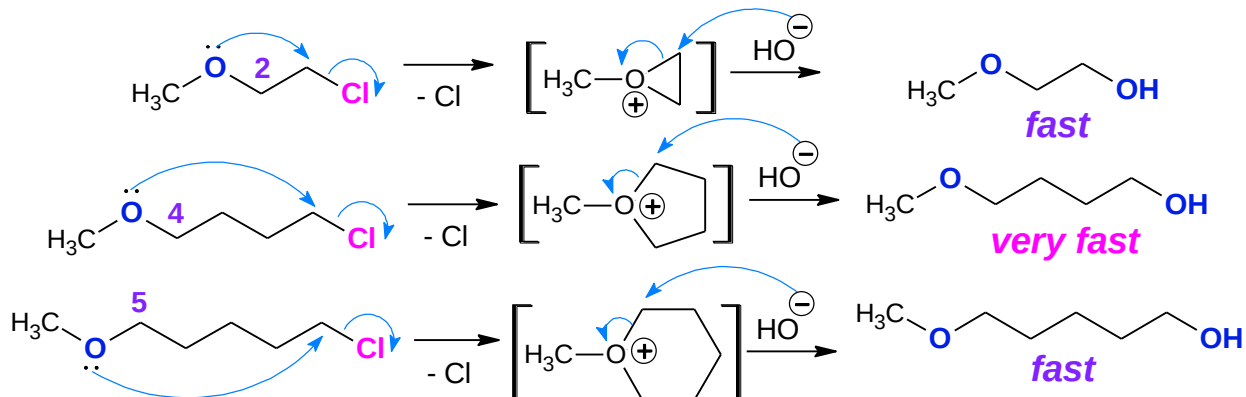
Рассмотрим гидролиз ***n*-пропилхлорида** в водном растворе KOH. Эта реакция S_N2 -замещения идет медленно (поскольку Cl – не очень хорошая уходящая группа):



Появление $OSCH_3$ группы в субстрате резко увеличивает скорость замещения, но только в том случае, когда **$OSCH_3$ группа находится в положении 2, 4 или 5 по отношению к реакционному центру**. Группа $OSCH_3$ в положении 3, 6 (7, 8 ...) от реакционного центра не ускоряет реакцию:

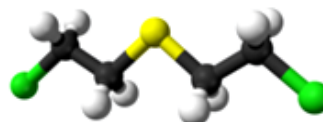
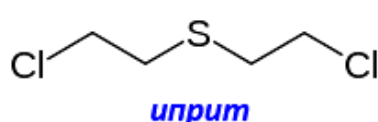


Если **$OSCH_3$ группа находится в положении 2, 4 или 5 по отношению к реакционному центру**, то происходит резкое ускорение скорости реакции нуклеофильного замещения. Это ускорение вызвано **АНХИМЕРНЫМ СОДЕЙСТВИЕМ** $OSCH_3$ группы – в процессе реакции образуются энергетически выгодные 3-, 5- и 6-членные циклические интермедиаты. На первой стадии происходит нуклеофильная атака $OSCH_3$ группы по реакционному центру с образованием циклического катиона. На второй стадии внешний нуклеофил вытесняет содействующую $OSCH_3$ группу обратно. Поскольку последовательно идут две S_N2 -реакции, конфигурация реакционного центра (если он есть) в итоге сохраняется (**инверсия + инверсия = сохранение конфигурации**):



Анхимерное содействие нуклеофильному замещению могут оказывать не только гетероатомы с неподеленными электронными парами (Hal, O, S), но и другие электроноизбыточные группы – например, C=C связи или бензольные кольца. Поэтому в задачах на сопоставление реакционной способности в реакциях нуклеофильного замещения следует быть осторожными, поскольку на эту способность могут оказывать влияние разные спецэффекты.

Анхимерное содействие на примере ИПРИТА

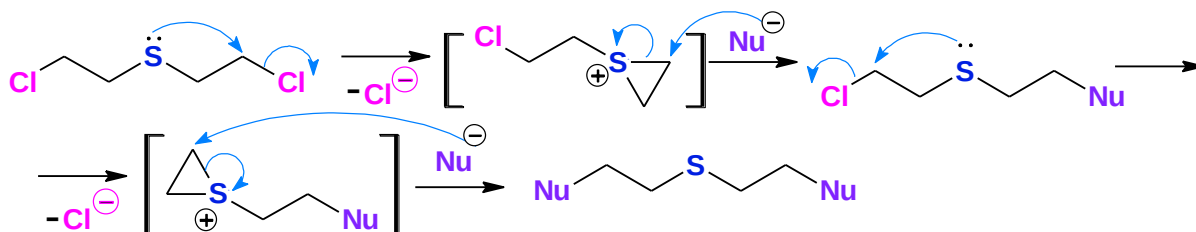


Иприт – одно из самых страшных отравляющих веществ. Его также называют **горчичным газом (Mustard gas)**, поскольку он пахнет горчицей (но если верить плакату ниже, то чесноком). Если от отравляющих веществ типа **хлора** или **фосгена** ($O=CCl_2$) помогает противогаз, то от иприта спасения нет. Иприт проникает внутрь через дыхательные пути и кожу, а затем беспощадно алкилирует все, что встретит на своем пути. В результате наступают необратимые изменения

клеток – апоптоз и некроз, а тело покрывается нарывами изнутри и снаружи. **Календарь 1944 года для солдат ВВС США** наглядно (в стиле пин-ап) объясняет, кто чем пахнет и как спастись от беды:



Иприт является активнейшим субстратом в реакциях S_N2 -алкилирования. Он легко реагирует со всеми **слабыми нуклеофилами** в теле человека (а там их немеряно). Столь высокая активность иприта объясняется тем, что в реакциях замещения с его участием наблюдается **сверхэффективное АНХИМЕРНОЕ СОДЕЙСТВИЕ**, поскольку атом **серы** в молекуле **иприта** является намного более сильным нуклеофилом, чем тот же атом кислорода:



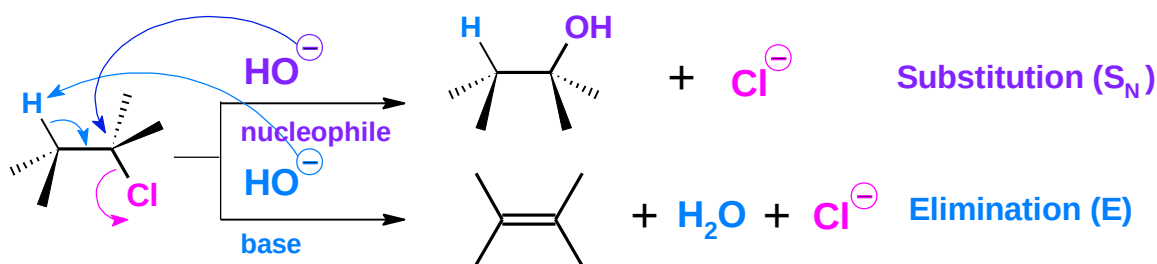
Реакции элиминирования (E)

Элиминирование (от лат. *elimino* – *изгоняю*) – это **отщепление** атомов или групп атомов без замены их на другие:



Элиминирование (от лат. *elimino* – *изгоняю*)

Реакции **элиминирования (E)** составляют конкуренцию реакциям **нуклеофильного замещения (S_N)**. Если в реакции нуклеофильного замещения **ужесточить условия**, то нуклеофил начинает действовать как основание, атакуя водород при атоме углерода, соседнем с $C-Hal$. В результате вместо замещения галогена на нуклеофил происходит отщепление (элиминирование) молекулы $HHal$ с образованием алкена:



В реакции элиминирования нуклеофил (nucleophile, **Nu**) выступает в роли основания (base, **B**). Чем отличается нуклеофил от основания? **Основность** – это частный случай нуклеофильности: способность подавать неподеленную электронную пару конкретно **протону**. При обсуждении силы нуклеофилов про основность не говорилось, и не зря. Это отдельный длинный разговор; для интересующихся напомним, в какую сторону копать.

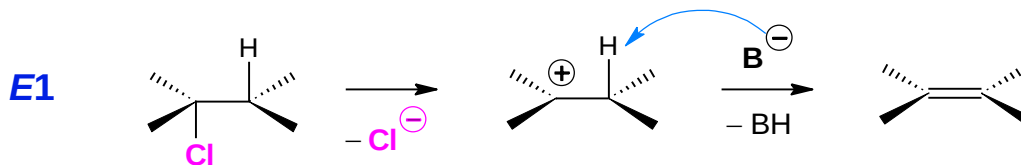
Нуклеофильность – это кинетическое явление, связанное со скоростью реакции. Она определяется на основе относительной скорости реакции нуклеофила со стандартным субстратом в стандартном растворителе (реакция слева). **Основность** – это термодинамическое явление, основанное на положении равновесия (равновесие справа):



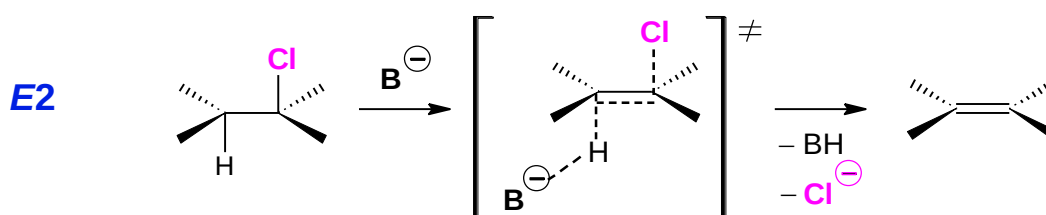
Ряды нуклеофильности и основности не всегда совпадают, что можно использовать для направления в нужную сторону реакции при конкурировании замещения и элиминирования.

Механизмов элиминирования несколько, из них два основных похожи на механизмы **S_N1** и **S_N2** – в случае элиминирования это будут соответственно **E1** и **E2**.

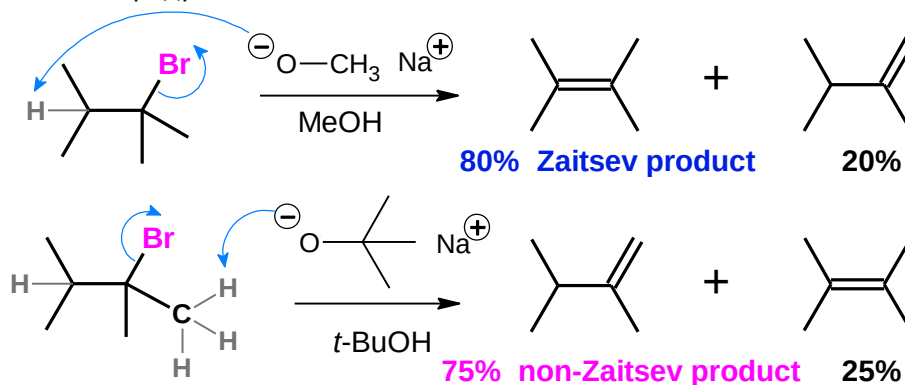
Механизм E1 похож на **S_N1**; он **двухстадийный мономолекулярный**. Первые стадии механизмов **E1** и **S_N1** **СОВПАДАЮТ**: на первой стадии (**медленной**) под действием полярных молекул растворителя субстрат диссоциирует на карбокатион и галогенид-анион. На второй стадии (**быстрой**) карбокатион избавляется от заряда «+», но не за счет присоединения **Nu⁻**, а за счет отщепления протона (**H⁺**) от атома углерода, соседнего карбокатионным центром; при этом образуется π-связь. То есть нуклеофил выступает в роли **основания (B, от Base)**, отщепляя **H⁺**:



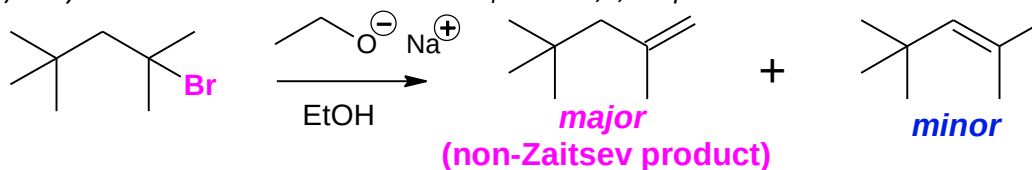
Механизм E2 похож на **S_N2**; он **одностадийный бимолекулярный**. Нуклеофил выступает в роли **основания (B)** и атакует атом водорода у соседнего с C-Hal атома углерода, затем **Hal⁻** и **NH** одновременно отщепляются с образованием π-связи. **E2**-реакция протекает как синхронный процесс (согласованная реакция), в котором необходимым условием является **параллельность уходящих групп по отношению друг к другу**. То есть **связи C-H и C-Hal** должны быть **анти-перипланарны** (другими словами, располагаться **в одной плоскости** в **транс-положении**). Такое положение уходящих групп облегчает образование π-связи:



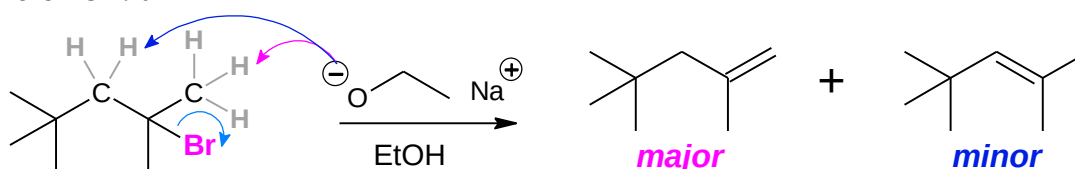
Элиминирование идет по **правилу Зайцева**: преимущественно образуется более устойчивый, то есть более замещенный алкен. Правило Зайцева нарушается только в случае пространственных затруднений: если **субстрат** или **нуклеофил содержат объемные заместители**, мешающие процессу элиминирования, то образуется менее замещенный алкен. Например, замена компактного **метилата натрия** на объемный **трет-бутоксид натрия** резко увеличивает % «анти-Зайцевского» продукта:



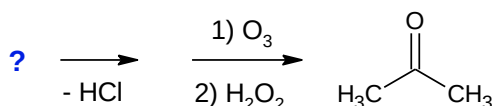
Задача 34. Объясните, почему при действии алкоголята натрия на 4-бром-2,2,4-триметилпентан вместо ожидаемого более замещенного 2,4,4-триметилпент-2-ена (по Зайцеву) получается в основном менее замещенный 2,4,4-триметилпент-1-ен?



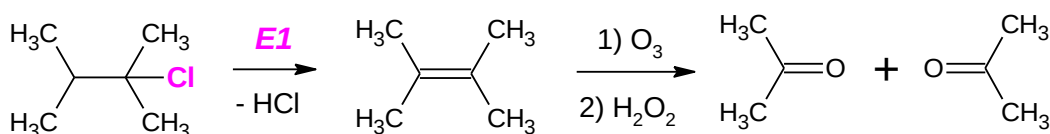
Ответ. Скорость реакции элиминирования зависит от стерических препятствий в реакционном центре. Образование более замещенного пентена-2 термодинамически более выгодно, но процесс его образования сильно замедляется за счет соседства объемного трет-бутильного заместителя. Поэтому основание (EtO^-) отрывает протон от менее стерически затрудненного концевого метила:



Задача 35. Алкилхлорид состава $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{Cl}$ при дегидрохлорировании дает алкен, при озонлизе которого в качестве единственного продукта образуется ацетон (диметилкетон). Приведите структуру исходного алкилхлорида и укажите механизм его дегидрохлорирования.



Ответ. Алкилхлорид третичный, элиминирование будет идти по механизму **E1**.

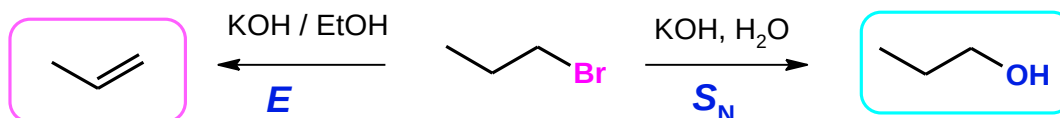


Конкуренция реакций замещения и элиминирования

Лайфхак для студентов (99 случаев из 100).

Если **реагент** в задаче – водный раствор щелочи (**NaOH/H₂O** или **KOH/H₂O**), то это реакция **нуклеофильного замещения** с образованием **спирта**.

Если **реагент** в задаче – раствор спиртовой щелочи или алкоголята в спирте (**KOH/EtOH** или **EtONa/EtOH**), то это реакция **элиминирования** с образованием **алкена**:



Всё, дальше можно не читать (ШУТКА).



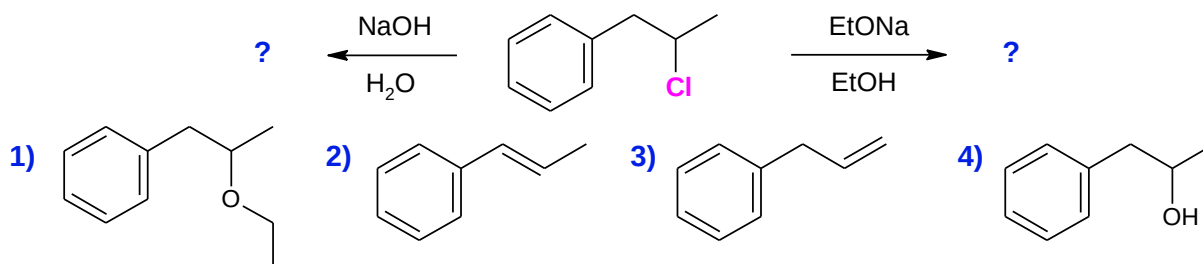
Нуклеофильный реагент может действовать и как **нуклеофил** по отношению к атому углерода, и как **основание** по отношению к атому водорода при соседнем углеродном атоме. Поэтому реакции нуклеофильного замещения и элиминирования конкурируют друг с другом.

При попытке увеличить скорость реакции замещения **ужесточением условий** (например, повышением температуры или увеличением концентрации и силы нуклеофила) обычно получают **уменьшение выхода продукта замещения и увеличение выхода продукта элиминирования**.

Скорость S_N1 -реакции не зависит от концентрации и силы нуклеофильного агента, однако повышение нуклеофильности реагента увеличивает вероятность изменения механизма с S_N1 на S_N2 . Повышение же основности реагента способствует реакциям элиминирования.

Задача 36. Укажите основной продукт реакции **1-фенил-2-хлорпропана** с:

а) водным раствором гидроксида натрия, б) спиртовым раствором этилата натрия:



Ответ. а) 4 (продукт замещения); б) 2 (продукт элиминирования по Зайцеву).

Задача 37. В каких условиях следует проводить гидролиз этилбромиды и трет-бутилбромиды, чтобы получить спирты с наибольшими выходами?

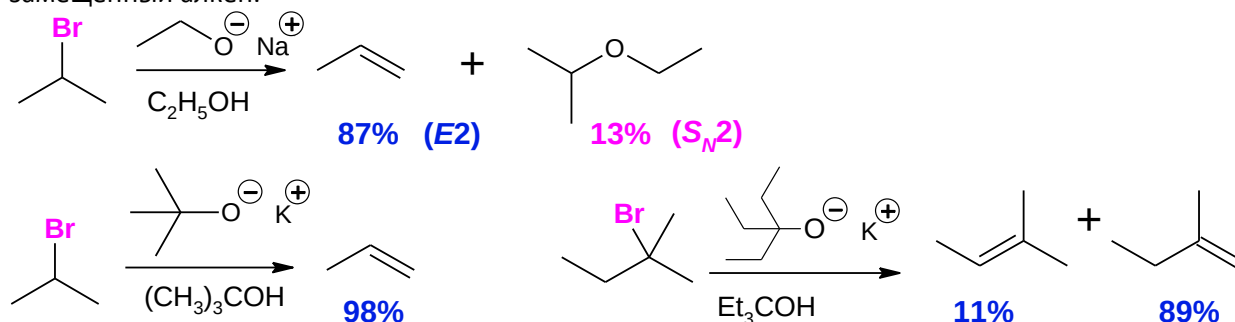


Ответ. Гидролиз этилбромида как первичного алкилгалогенида надо проводить в условиях, благоприятствующих механизму S_N2 – то есть щелочью в водном растворе. В этих условиях для третичного алкилгалогенида *трет*-бутилбромида будет преобладать реакция элиминирования с образованием изобутилена. Заменить Br на OH в *трет*-бутилбромиде можно кипячением его с водой, связывая образующийся HBr каким-либо органическим основанием.

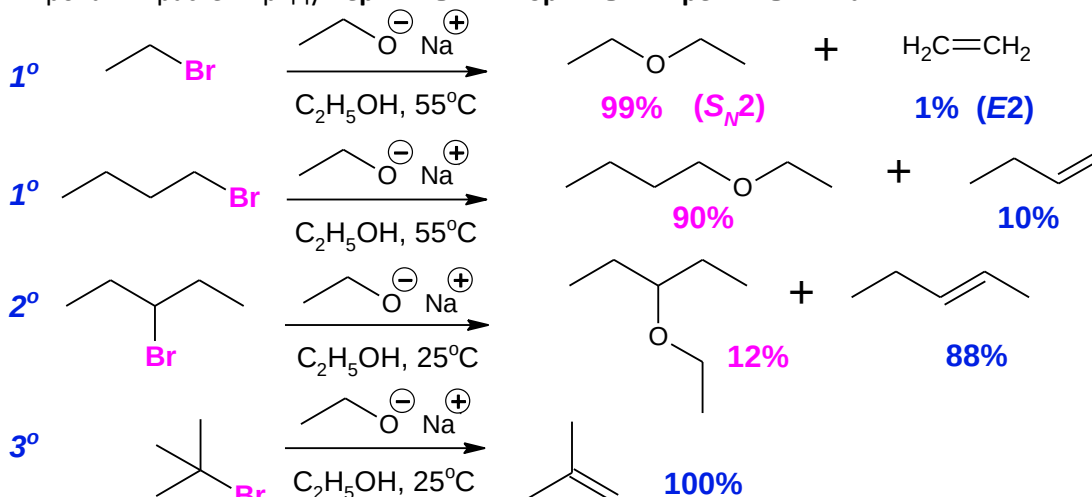
$E1$ -механизм конкурирует с S_N1 -механизмом. Первая стадия у них одинаковая – ионизация субстрата растворителем с образованием карбокатиона. На второй стадии **$E1$ -процесса** растворитель отщепляет протон от соседнего C, тогда как при S_N1 -механизме происходит атака растворителя по C^+ . Для карбокатионов скорость «захвата» нуклеофильного агента превышает скорость депротонирования, то есть $S_N1 > E1$ (это соотношение не удастся изменить заменой растворителя или реагента). Более сильный нуклеофил способствует замещению, а более сильное основание вызывает изменение механизма элиминирования с $E1$ на $E2$.

Соотношение продуктов **S_N2 -замещения и $E2$ -элиминирования** зависит от ряда факторов, важнейшими из которых являются **природа радикала в RHal** и **природа основания** (выполняющего одновременно роль нуклеофильного агента). Более сильные основания способствуют $E2$ -элиминированию, более сильные нуклеофильные агенты – S_N2 -замещению.

Применение более сильных **пространственно затрудненных оснований** типа $(CH_3)_3COK$, Et_3COK , $(i-Pr)_2NLi$ резко смещает направление реакции для **вторичных RHal** в сторону элиминирования, а для третичных RHal получаются исключительно продукты $E2$ -элиминирования. Одновременно происходит изменение направления отщепления, которое для этих оснований определяется не правилом Зайцева, а **правилом Гофмана** (оно открыто для реакции разложения гидроксидов четвертичных аммониевых солей), согласно которому образуется наименее замещенный алкен:



Структура субстрата также играет важнейшую роль в конкуренции S_N2 -замещения и $E2$ -элиминирования. Разветвление углеродного скелета субстрата способствует $E2$ -элиминированию (что связано со стерическими препятствиями для нуклеофильной атаки). Выход продуктов элиминирования растет в ряду **первичный < вторичный < третичный RHal**:



На соотношение продуктов S_N2 -замещения и $E2$ -элиминирования оказывает влияние также **температура**. При повышении температуры скорость реакции **элиминирования** растет намного быстрее по сравнению со скоростью **замещения**.

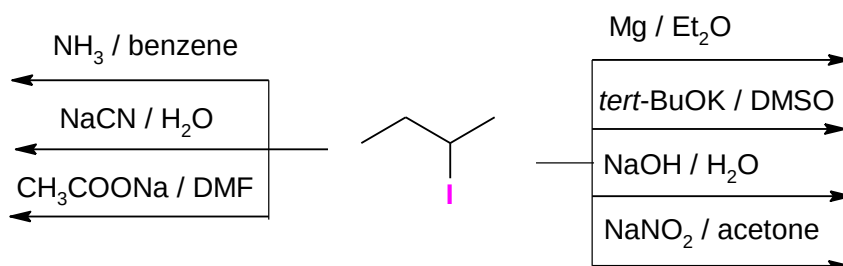
Подведем итоги. Алкилгалогениды $RHal$ реагируют следующим образом:

Первичные $RHal$: основной механизм S_N2 ; $E2$ только с сильными или объемными основаниями.

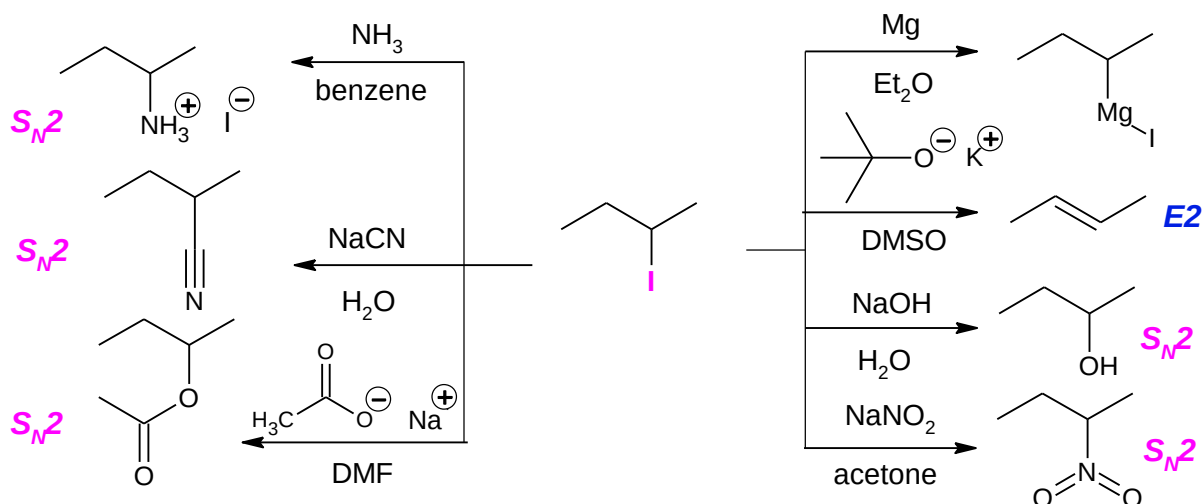
Вторичные $RHal$: основные механизмы S_N2 , $E2$ (с сильными основаниями); $S_N1/E1$ (только со слабыми нуклеофилами/основаниями).

Третичные $RHal$: основной механизм $S_N1/E1$ (со слабыми нуклеофилами/основаниями), $E2$ только с сильными основаниями.

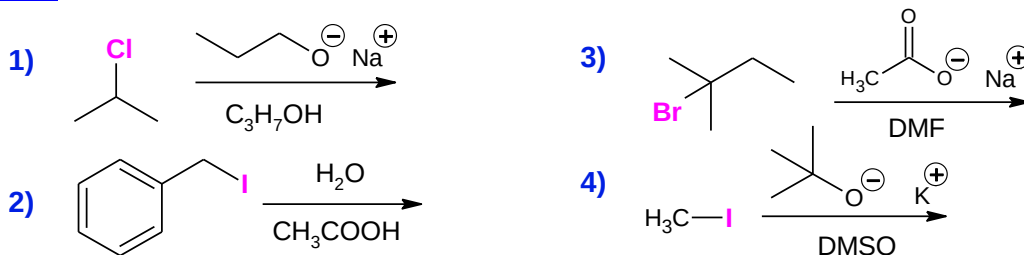
Задача 38. Напишите, какие продукты образуются при взаимодействии втор-бутилиодида с реагентами: а) магний в абсолютном эфире; б) трет-бутилат калия в ДМСО; в) $NaOH$ в воде; г) нитрит натрия в ацетоне; д) аммиак; е) цианид натрия в воде; ж) ацетат натрия в ДМФА.



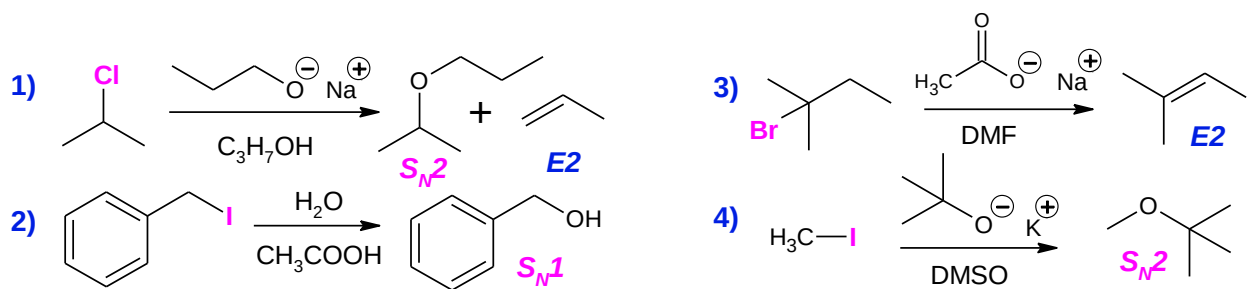
Ответ. Задача для любителей БДСМ фильма «50 оттенков серого». Что касается реакции алкилгалогенида с магнием, см. отдельный конспект «Магнийорганические соединения».



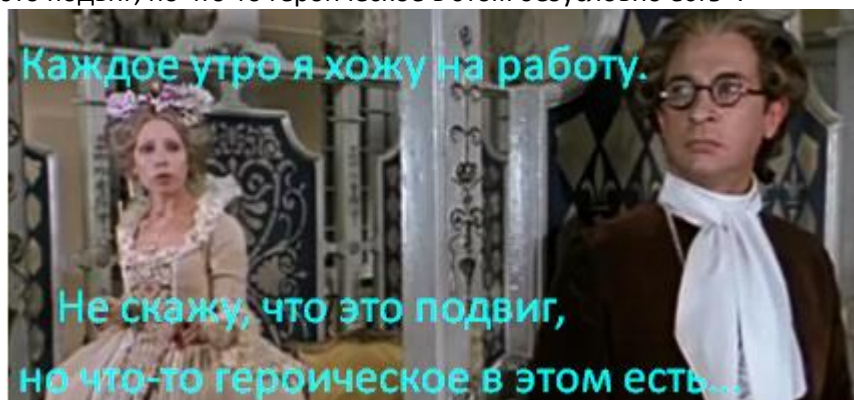
Задача 39. Предскажите продукты реакции и механизм в следующих процессах:



Ответ. Задача для о-о-очень больших любителей фильма «50 оттенков серого».



Всем дошедшим досюда – наши поздравления. Как говорили в одном хорошем фильме: «Не скажу, что это подвиг, но что-то героическое в этом безусловно есть».



Тот самый Мюнхгаузен (1979)