

Лекция 19

Алифатическое нуклеофильное замещение. Элиминирование

- ◆ *Fas est et ab hoste doceri*
- ◆ Учиться дозволено и у врага

- ◆ Анхимерное содействие. Механизмы S_N1' , S_N2' , S_{ni}
- ◆ Конкуренция процессов $E2$ и S_N2 , $E1$ и S_N1 . Факторы влияющие на эту конкуренцию. Температура, основность, стерическая доступность, растворитель, природа уходящей группы. Ненуклеофильные основания.
- ◆ Использование реакций элиминирования в галогеналканах для синтеза алкенов, диенов и алкинов.
- ◆ Кинетический изотопный эффект в реакциях элиминирования $E2$ и $E1$
- ◆ Направление элиминирования. Правила Зайцева и Гофмана.

Сольватация анионов в растворителях

$\text{H}_2\text{O} > \text{CH}_3\text{OH} > \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} > \text{HCONH}_2 > \text{CH}_3\text{NO}_2 > \text{CH}_3\text{CN}$
> ДМФА > ДМСО > ГМФТА ~ N-метилпирролидон.

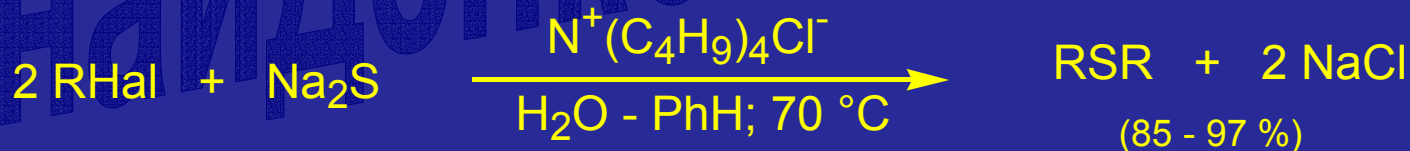
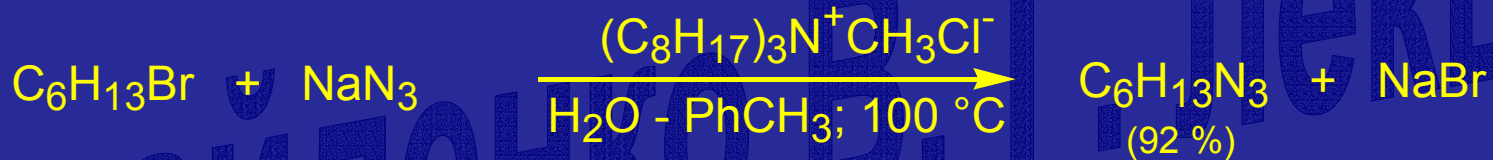
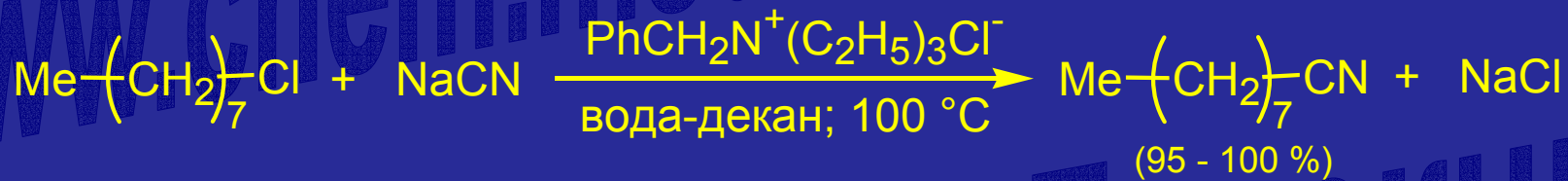
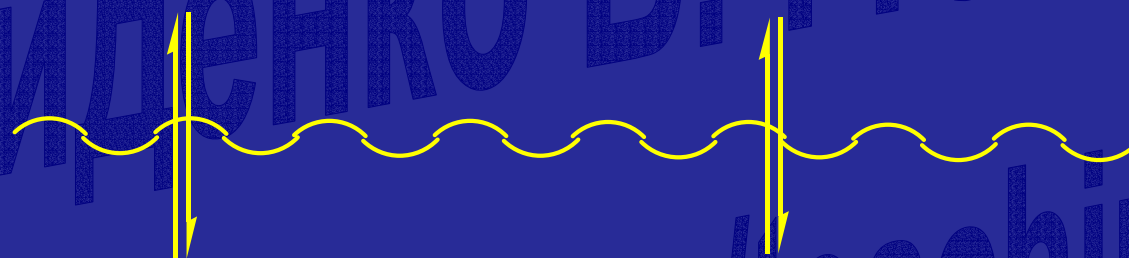


Анион	$\lg (K_{\text{DMF}}/K_{\text{MeOH}})$
Cl^-	5,9
Br^-	4,8
I^-	2,6
N_3^-	5,1
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$	6,3
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$	5,45
CH_3COO^-	6,2

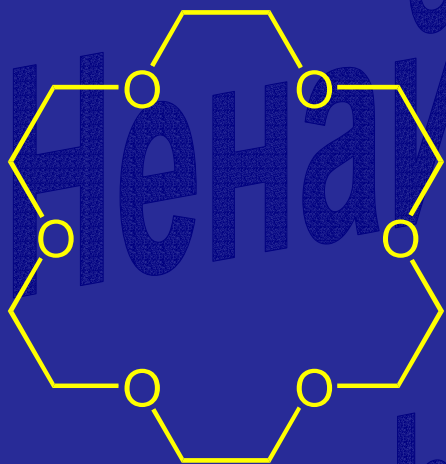
Относительные скорости S_N2 -реакций

Растворитель	K_{20TH}	
	MeI + Cl ⁻	BuBr + N ₃ ⁻
Протонные растворители		
CH ₃ OH	1	1
Вода	1	7
CH ₃ CONHCH ₃	-	8,5
HCONH ₂	12,5	11
CH ₃ NHCHO	45,3	-
Диполярные апротонные растворители		
сульfolан	-	400
CH ₃ CN	45000	5000
CH ₃ COCH ₃	$1,6 \cdot 10^5$	4000
CH ₃ SOCH ₃	-	1260
(CH ₃) ₂ NCHO	$8 \cdot 10^5$	2500
CH ₃ CON(CH ₃) ₂	$2,5 \cdot 10^6$	7950
N-метилпирролидон-2	$7,4 \cdot 10^6$	-
ГМФТА	-	$2 \cdot 10^5$

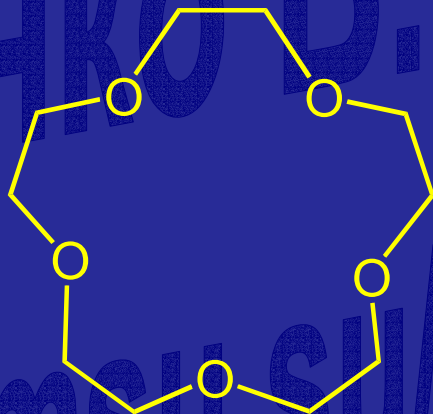
Межфазный катализ



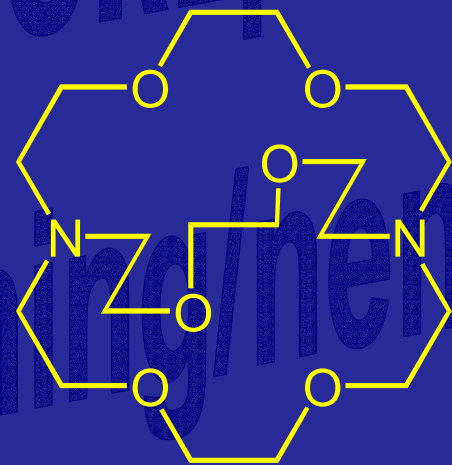
Краун-эфиры и криптанды



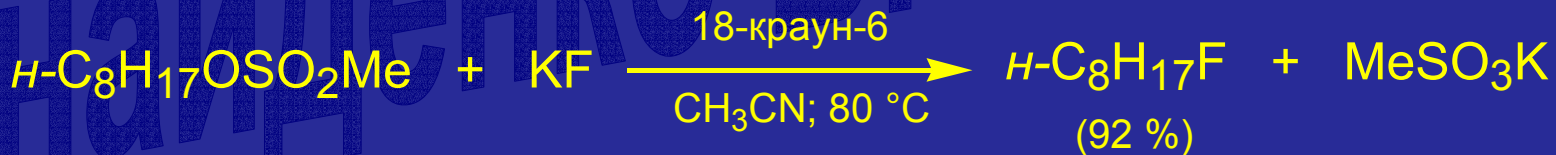
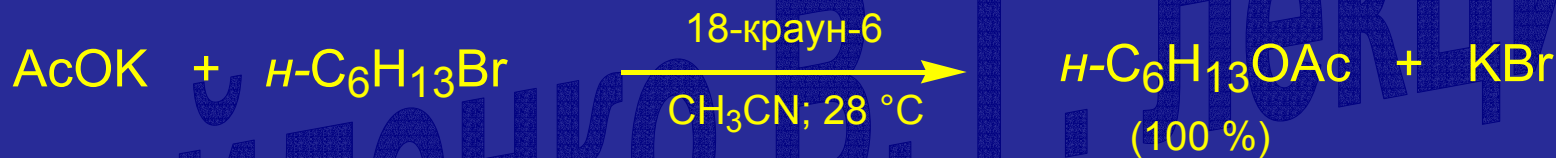
18-краун-6



15-краун-5



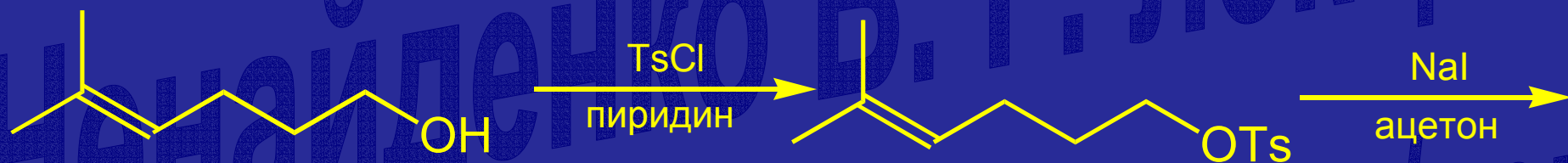
[2,2,2]-криптанд



Нуклеофугность

нуклеофуг	k_{OTn}
$CF_3SO_2O^-$	$1.4 \cdot 10^8$
$4-NO_2C_6H_4SO_2O^-$	$4.4 \cdot 10^5$
$4-CH_3C_6H_4SO_2O^-$	$3.7 \cdot 10^4$
$CH_3SO_2O^-$	$3.0 \cdot 10^4$
I^-	91
Br^-	14
Cl^-	1
F^-	$9 \cdot 10^{-6}$
AcO^-	$1.4 \cdot 10^{-6}$

Влияние нуклеофуга на протекание реакции



Ph_3P , кипячение в ксилоле

проходит за несколько дней

Ph_3P , LiI (кат.), кипячение в ксилоле

проходит за два часа



Нуклеофилы

◆ Жесткие

◆ Маленькие

◆ Заряженные

◆ Основные

◆ Низкая энергия НОМО

◆ Любят СО-группу

◆ RO^- , RLi , NH_2^-

◆ Мягкие

◆ Объемные

◆ Нейтральные

◆ Малоосновные

◆ Высокая энергия НОМО

◆ Любят насыщенный атом С

◆ R_3P , RS^- , I^-

Кислоты

Основания

жёсткие

H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Fe^{3+} , BF_3 ,
 $AlCl_3$, SO_3 , RCO^+ , CO_2

H_2O , OH^- , F^- , Cl^- , $RCOO^-$, ROH , R_2O , RO^- ,
 NH_3 , RNH_2 , N_2H_4

промежуточные

Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , SO_2 , R_3C^+ , BR_3 , NO^+

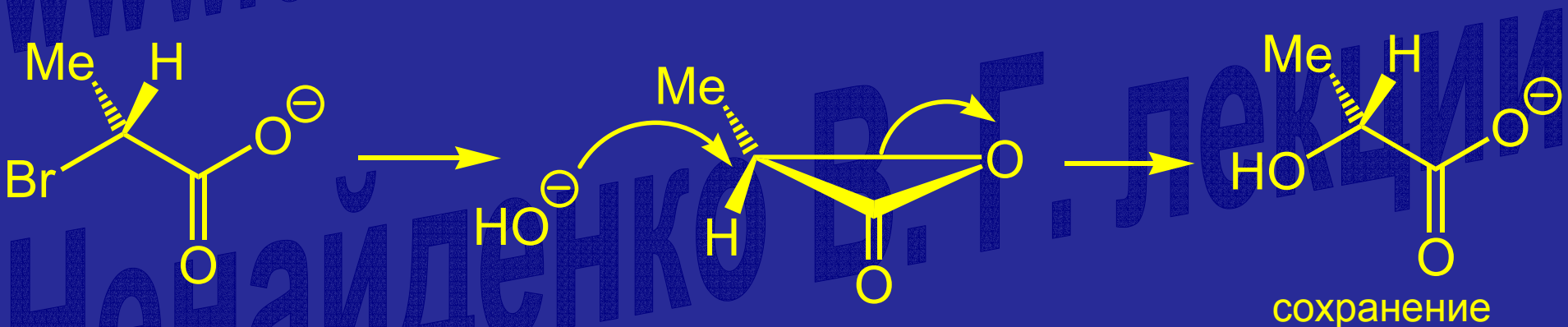
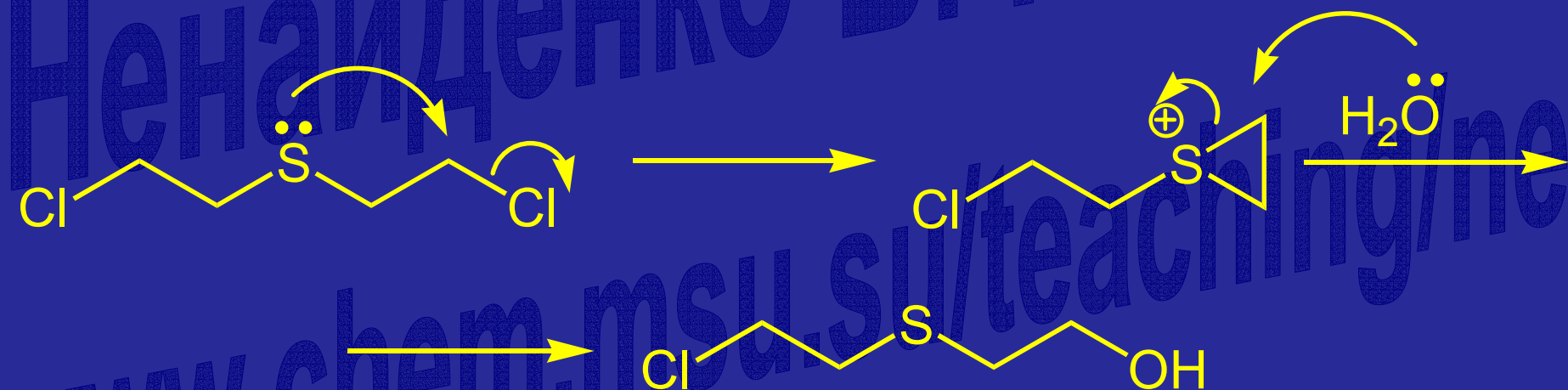
$PhNH_2$, N_3^- , Br^- , SO_3^{2-} , пиридин

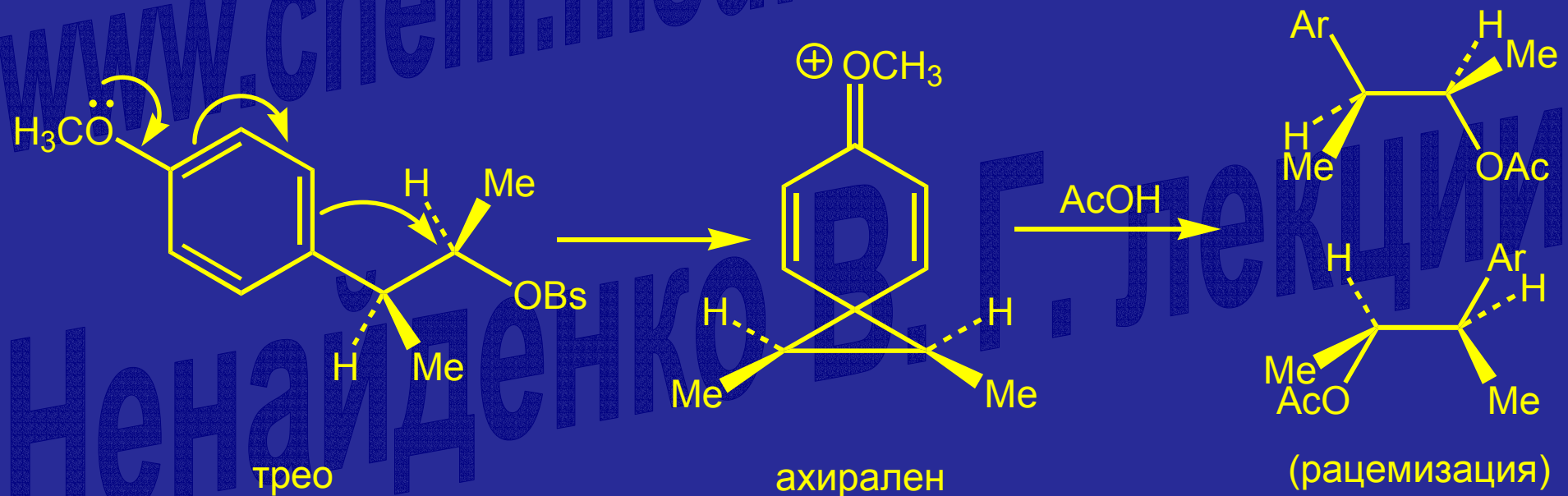
мягкие

$RHal$, $ROTs$, Cu^+ , Ag^+ , Hg^{2+} , BH_3

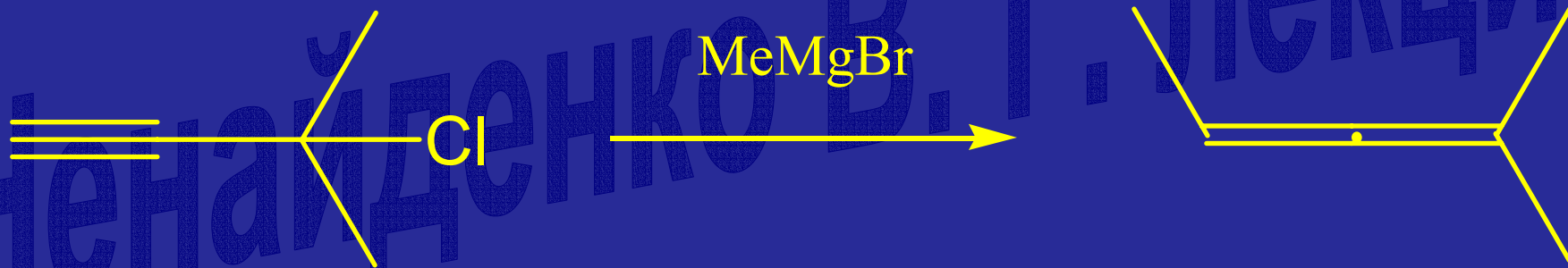
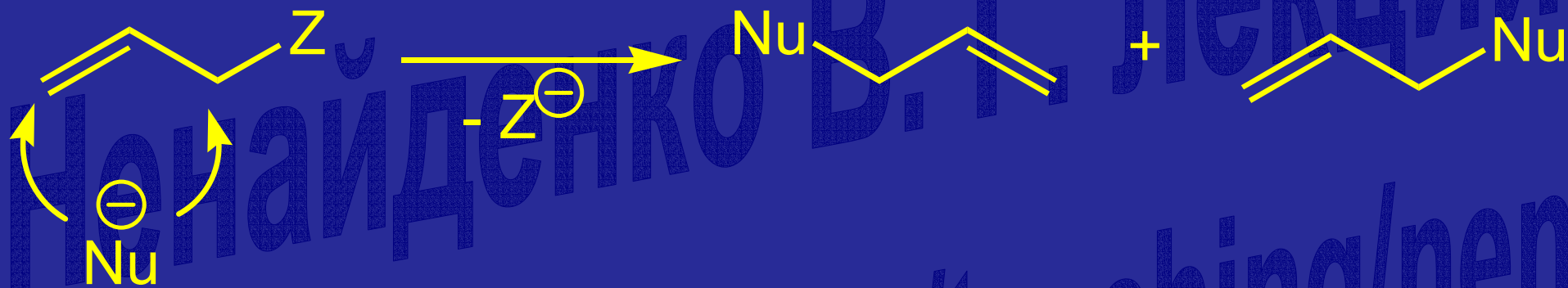
RSH , R_2S , RS^- , S^{2-} , I^- , SCN^- , CN^- , R_3P ,
 $CH_2=CH_2$, бензол, R^- , H^-

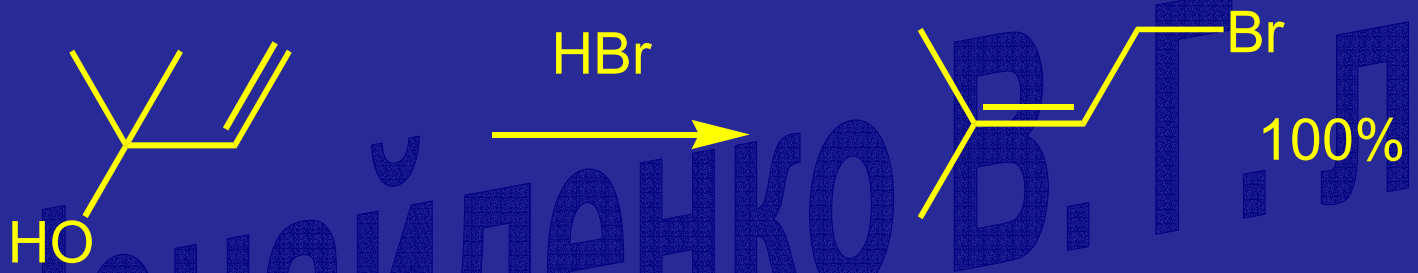
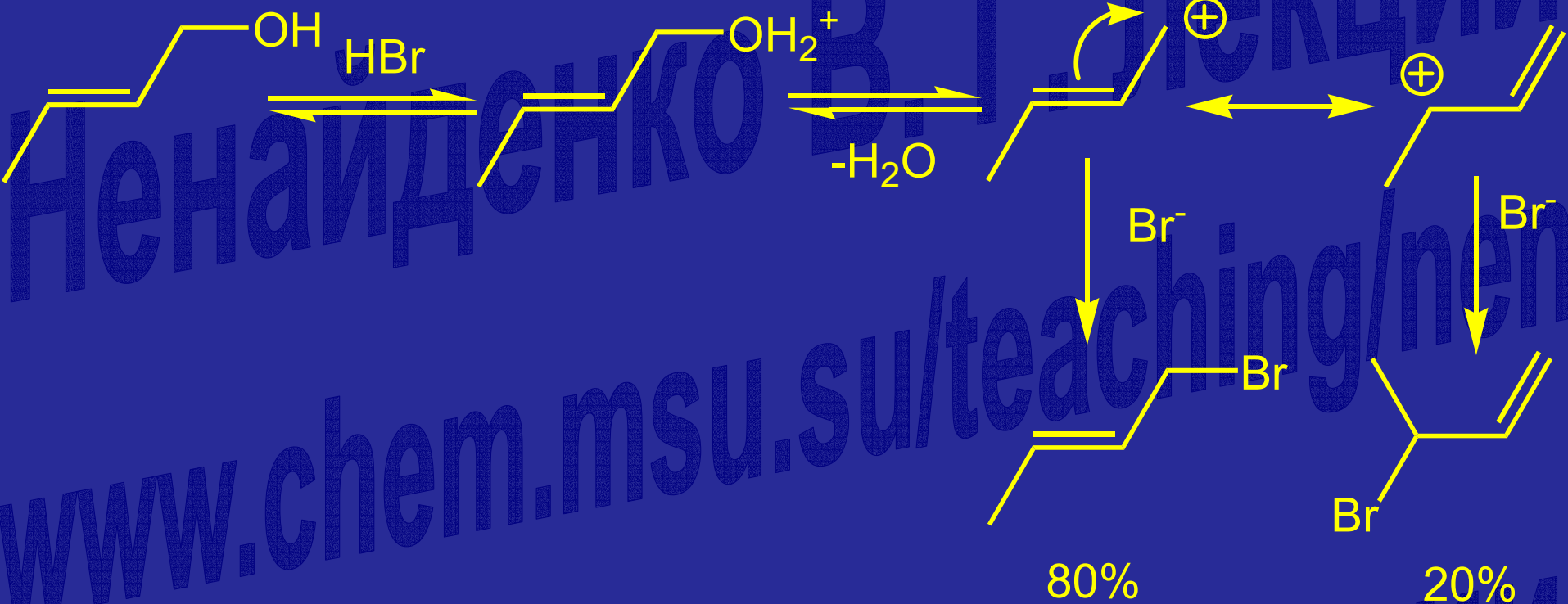
Анхимерное содействие



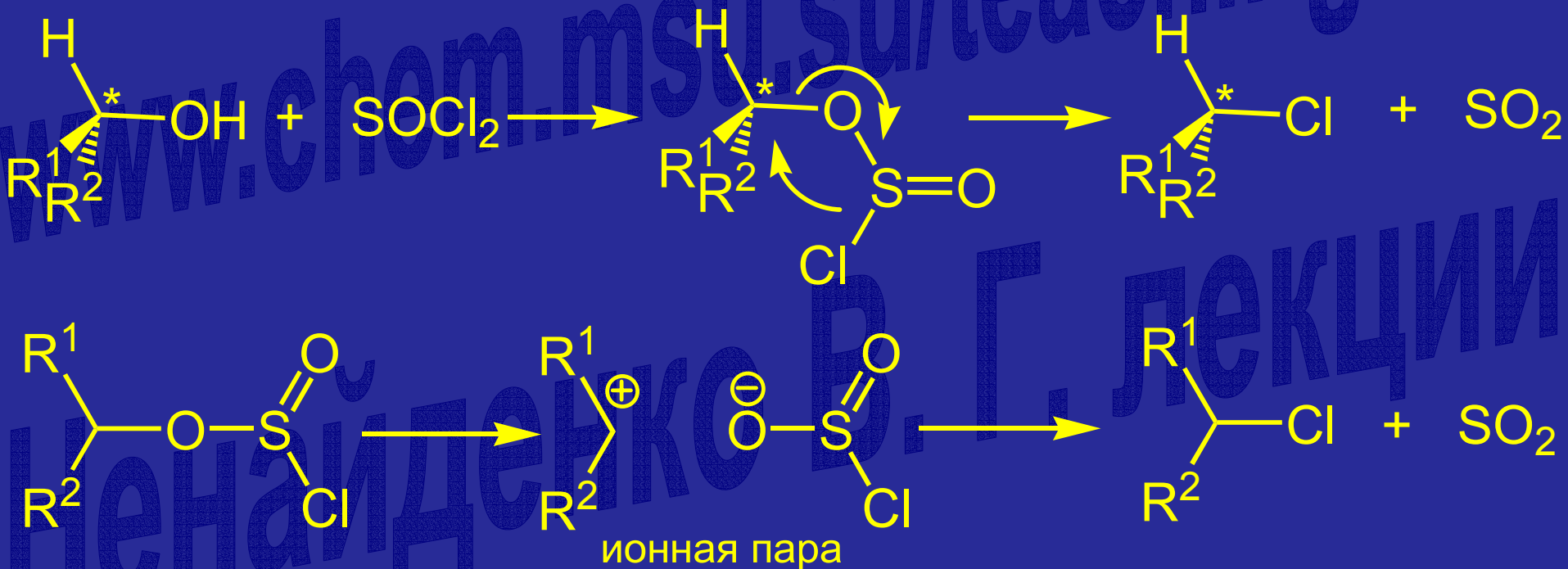


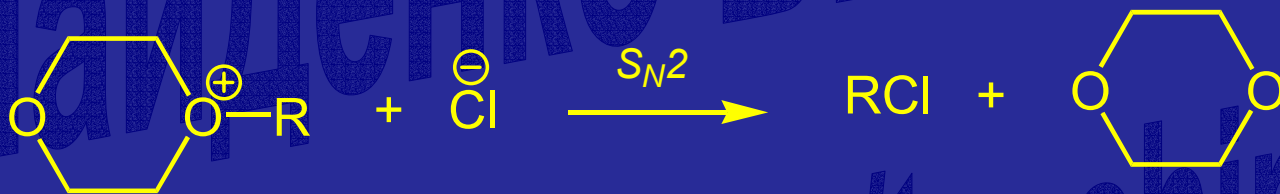
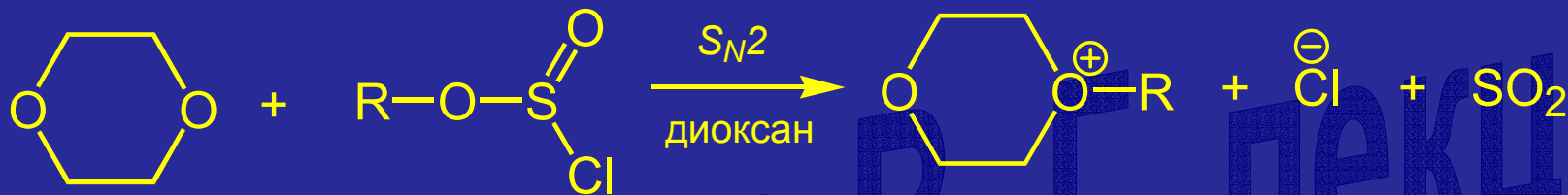
Механизмы S_N1' и S_N2'



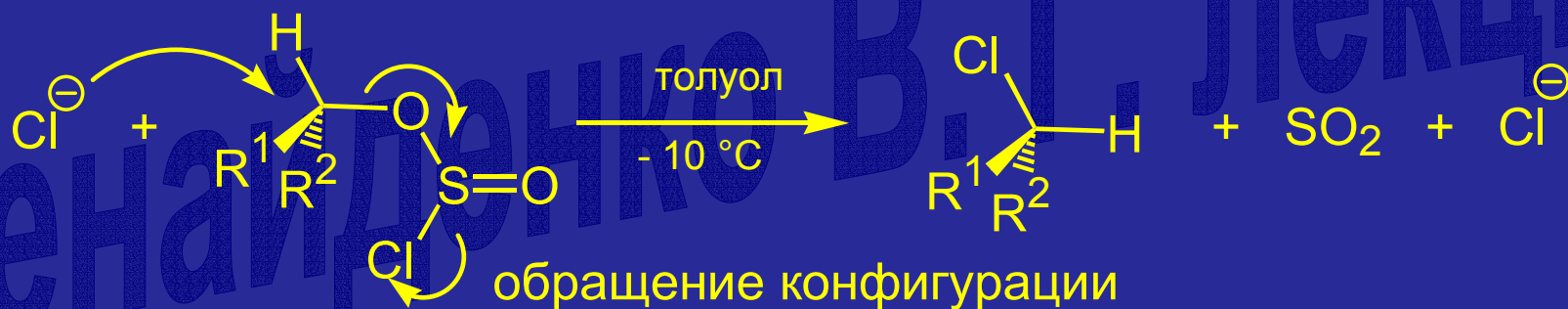


S_Ni внутримолекулярное нуклеофильное замещение

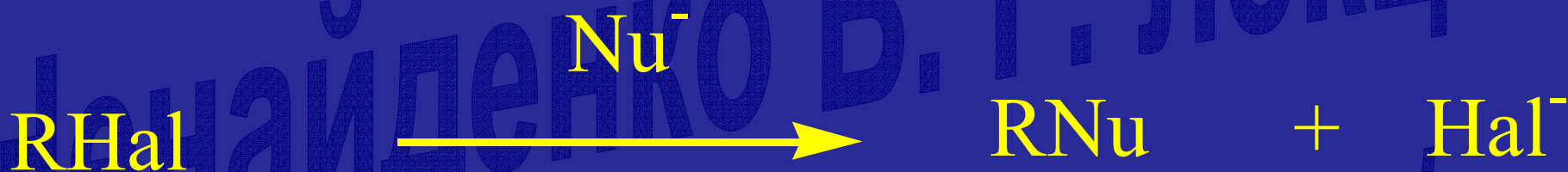




сохранение конфигурации

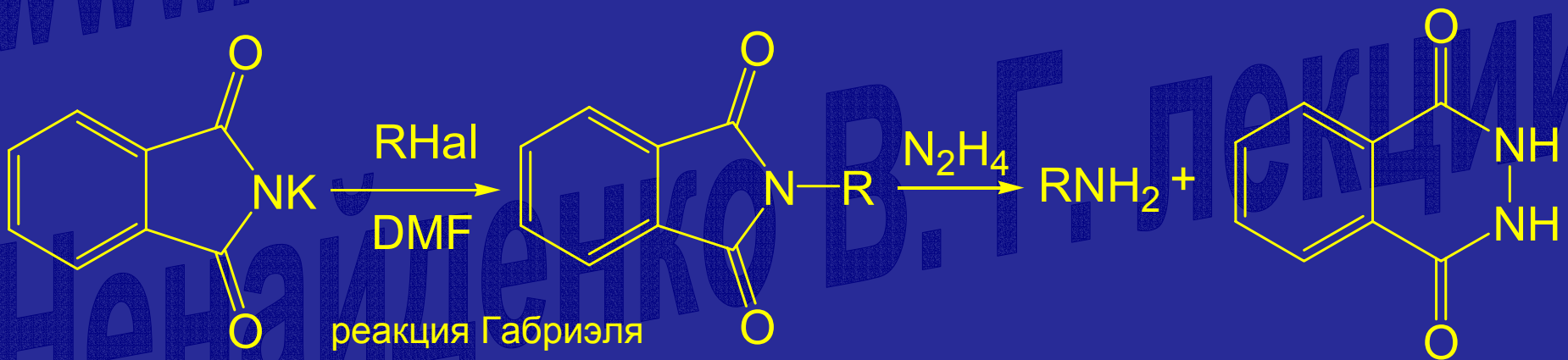
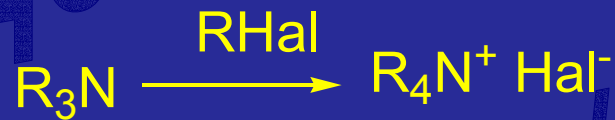


Использование галогенидов в синтезе

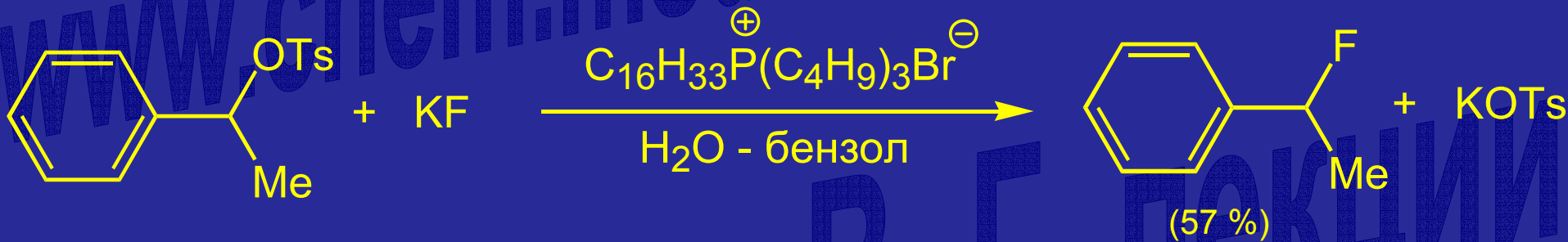
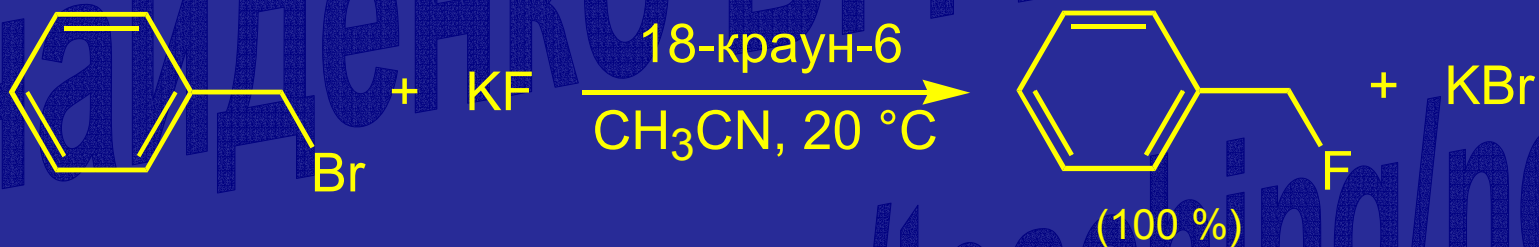


- O – нуклеофилы (OH^- , OR^- , RCOO^-)
- S – нуклеофилы (SH^- , SR^- , тиомочевина, RCOS^-)
- N – нуклеофилы (амины, N_3^- , реакция Габриэля)
- P – нуклеофилы (фосфины)
- C – нуклеофилы (CN^- , R_2CuLi , RMgX , RLi)
- Hal – нуклеофилы (обмен галогенов)

Синтез первичных аминов



Синтез фторидов



Реакция Финкельштейна

Ненайденко В. Г. лекции

www.chem.msu.su/teaching/nen

Ненайденко В. Г. лекции

Винил-галогениды плохо
вступают в реакцию
нуклеофильного замещения

Ненайденко В. Г. лекции
www.chem.msu.su/teaching/nen

Ненайденко В. Г. лекции

Конкуренция реакций замещения и элиминирования

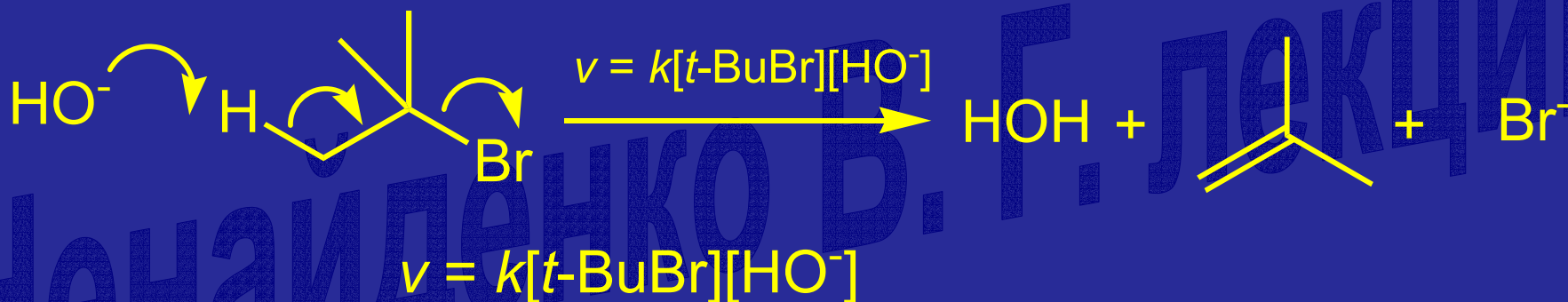
Реакция нуклеофильного замещения t -BuBr



$v = k[t\text{-BuBr}]$ скорость реакции не зависит от концентрации нуклеофила

Реакция t -BuBr с концентрированным NaOH

E2 элиминирование

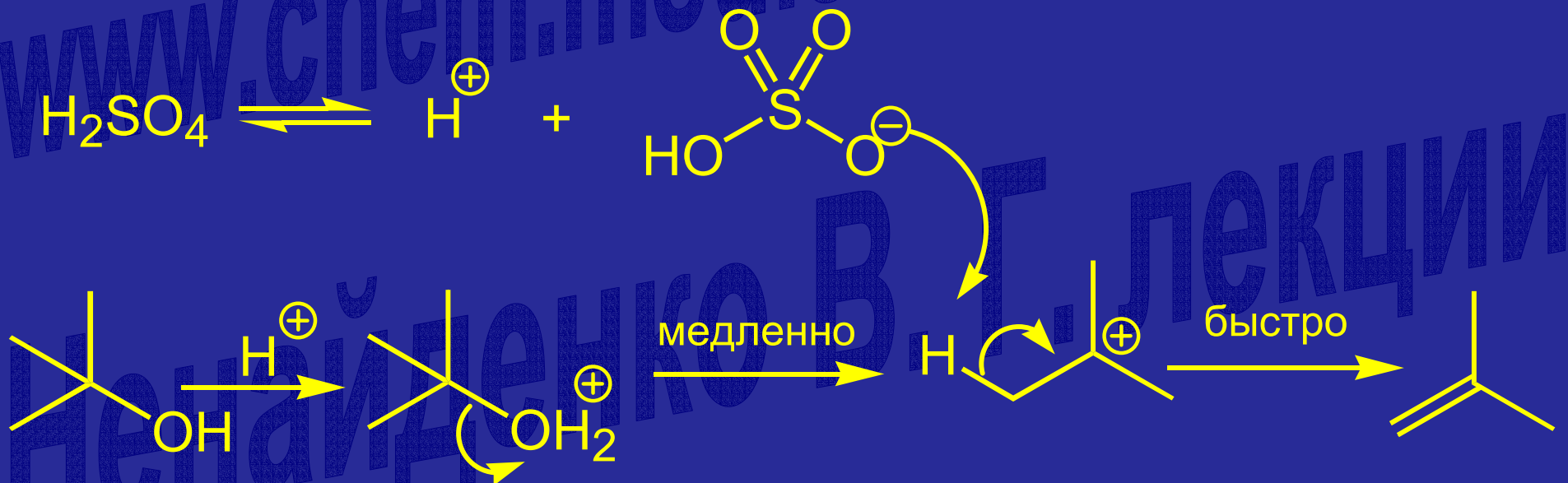


скорость определяющая стадия включает две молекулы

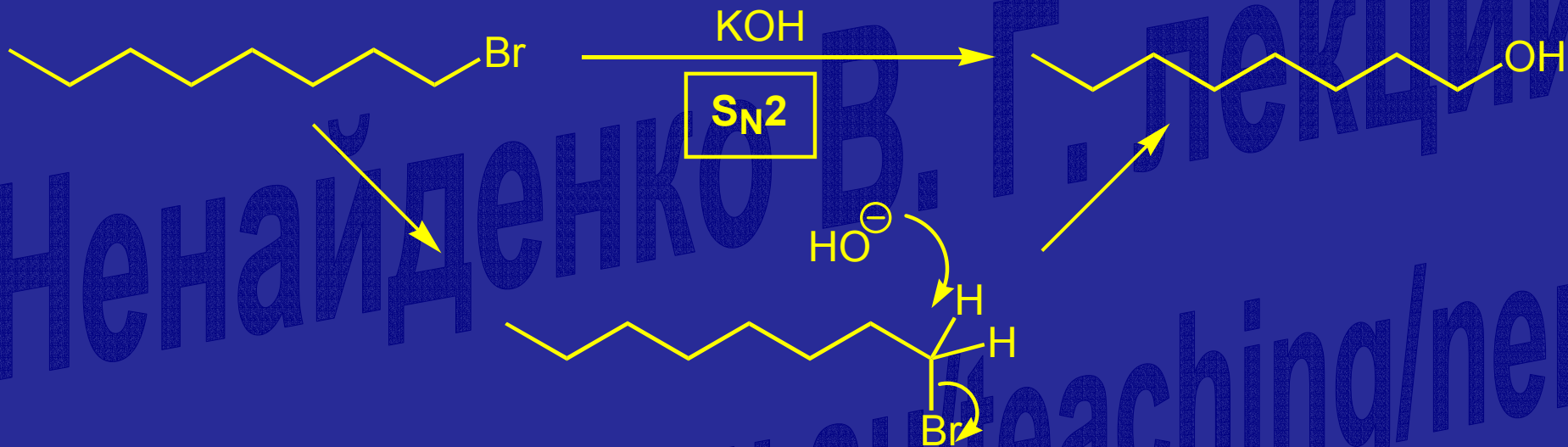
Реакция нуклеофильного замещения *t*-BuOH с HBr



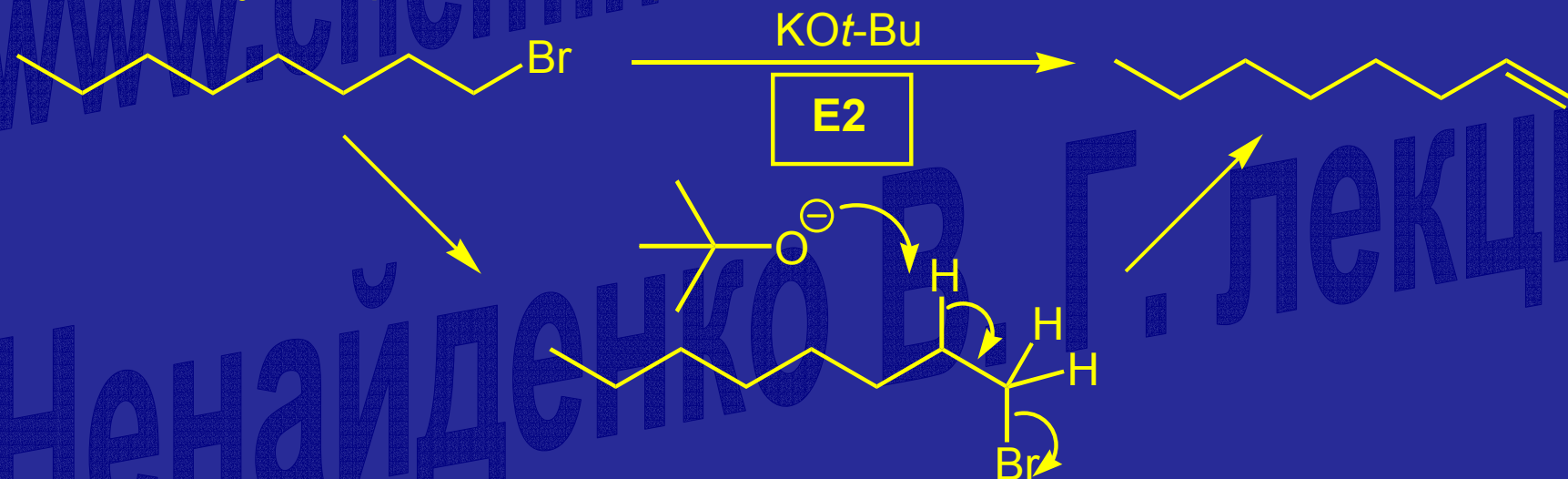
E1 элиминирование *t*-BuOH в H₂SO₄



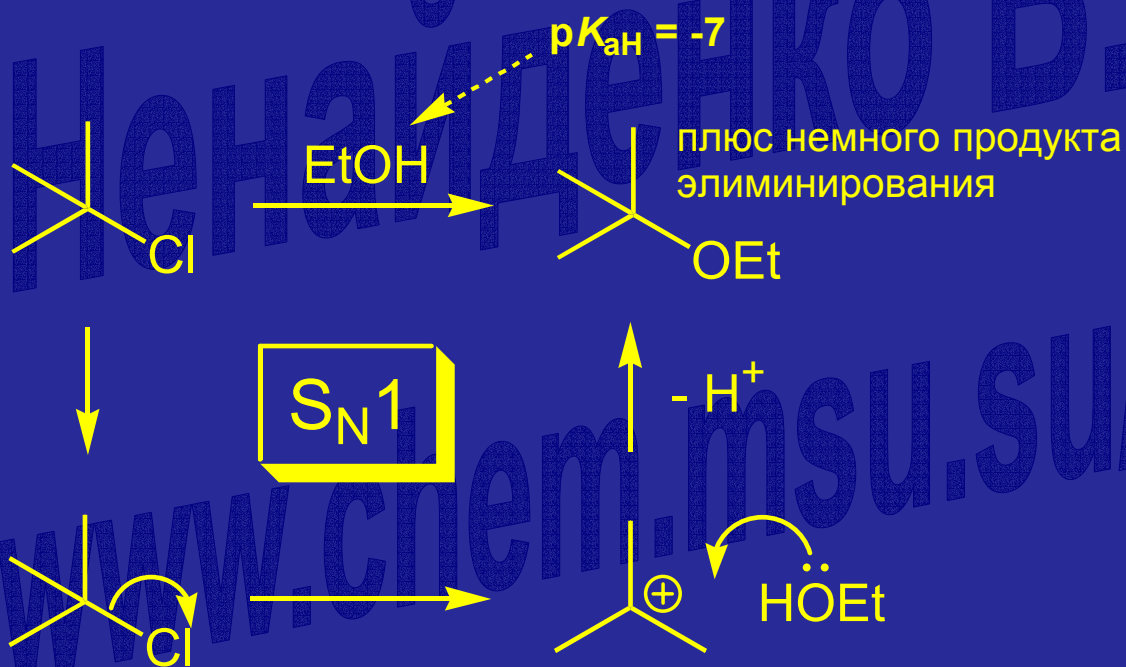
маленький нуклеофил: замещение



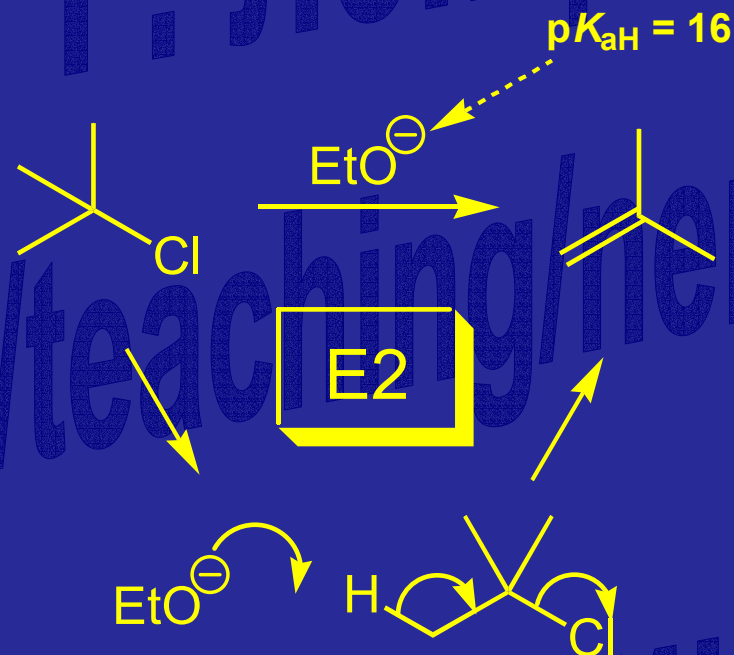
большой нуклеофил: элиминирование



слабое основание: замещение



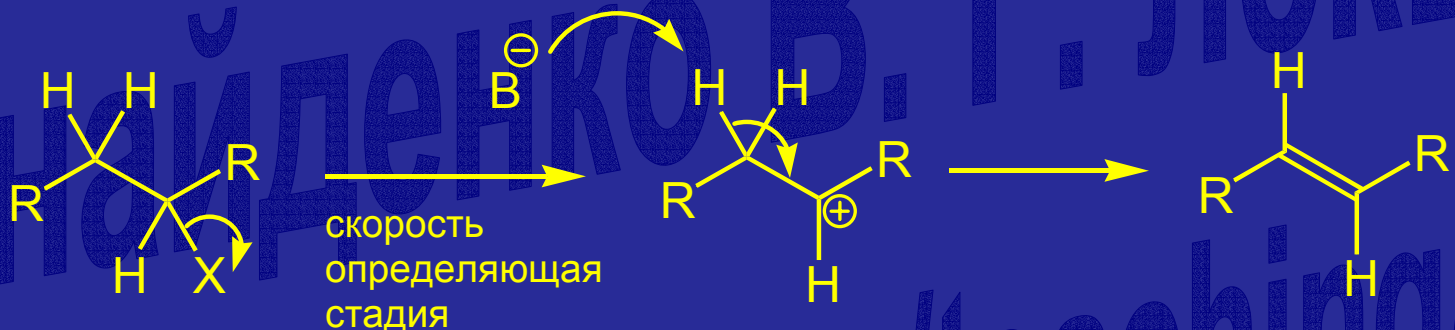
сильное основание: элиминирование



- Нуклеофилы, которые являются сильными основаниями
 - Затруднённые нуклеофилы (или основания)
 - Высокие температуры $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$
- Растворитель (менее полярный)
способствуют образованию продукта элиминирования

Общий механизм E1 элиминирования

$$v = k^*[\text{алкил галогенид}]$$

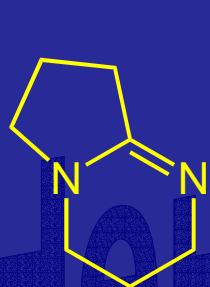


Общий механизм E2 элиминирования

$$v = k^*[\text{B}^-][\text{алкил галогенид}]$$



Использование ненуклеофильных оснований



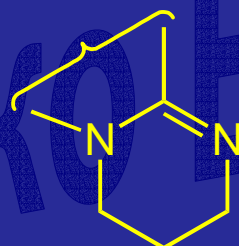
DBN

1,5-диазацикло-
[3,4,0]-нонен-5

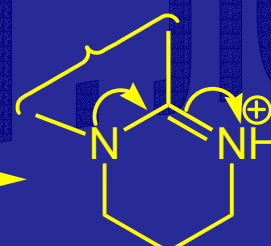


DBU

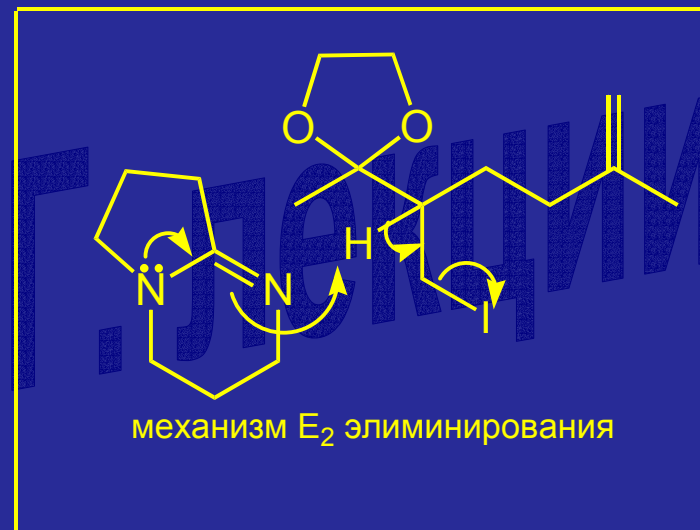
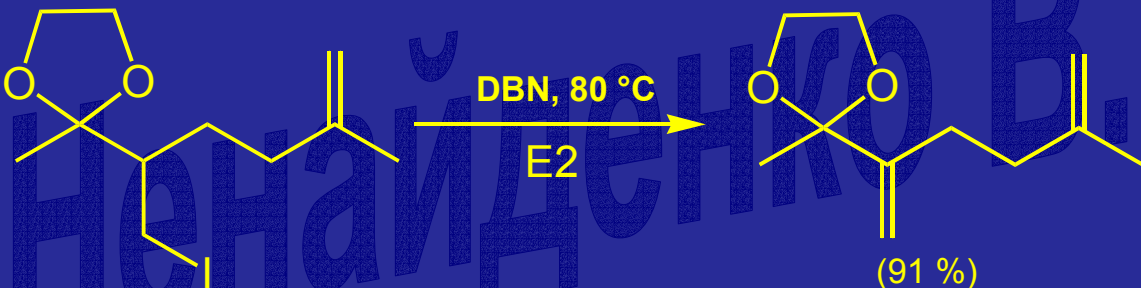
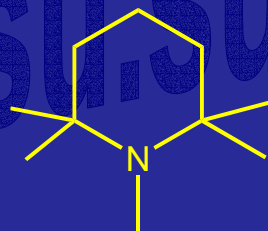
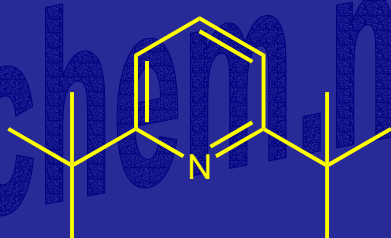
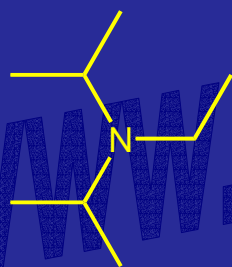
1,8-диазацикло-
[5,4,0]-ундецен-7



делокализация
в амидиновой
системе



делокализация стабилизирует
протонированный амидиниевый ион



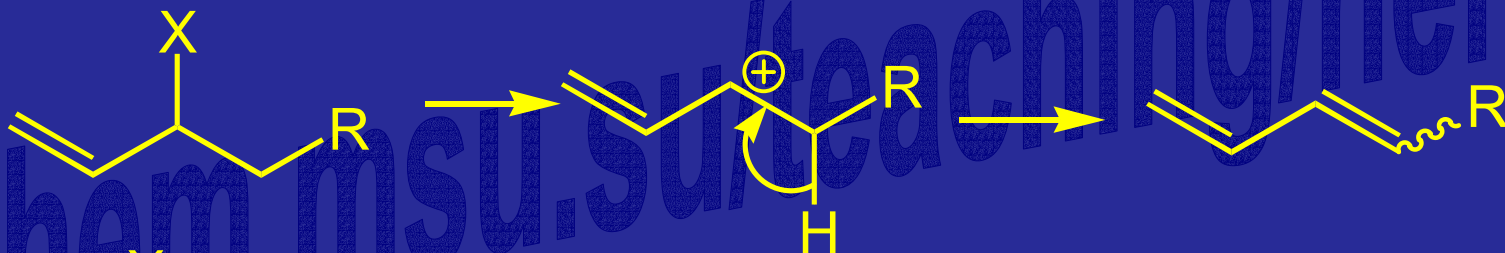
Субстраты, легко подвергающиеся элиминированию E1

стабилизированные карбокатионы

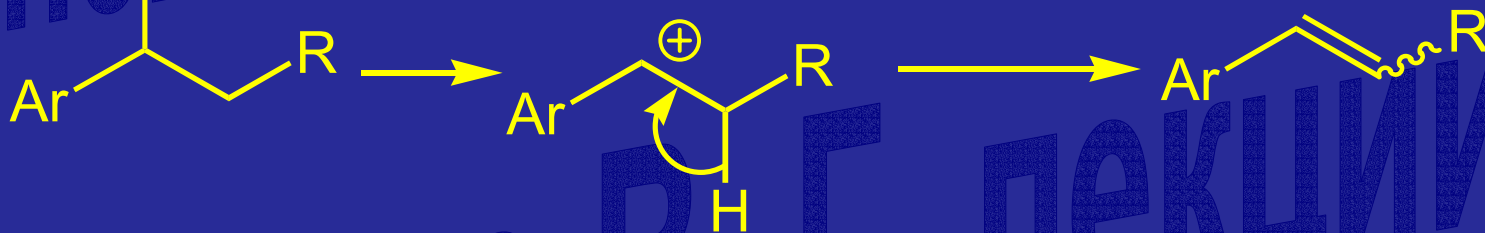
третичные



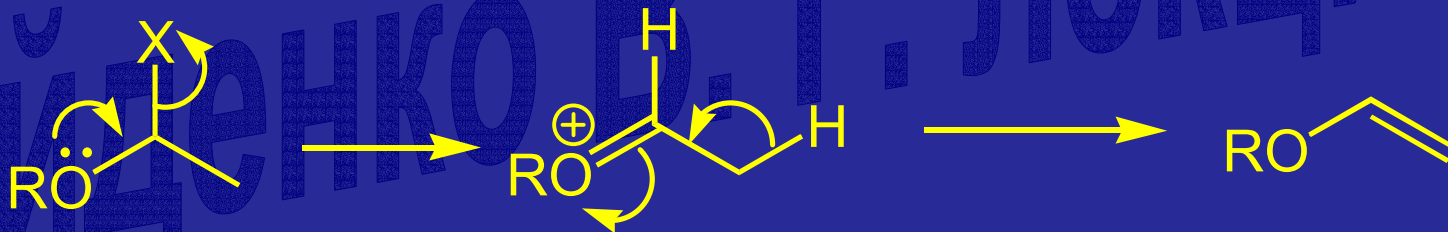
аллильные



бензильные

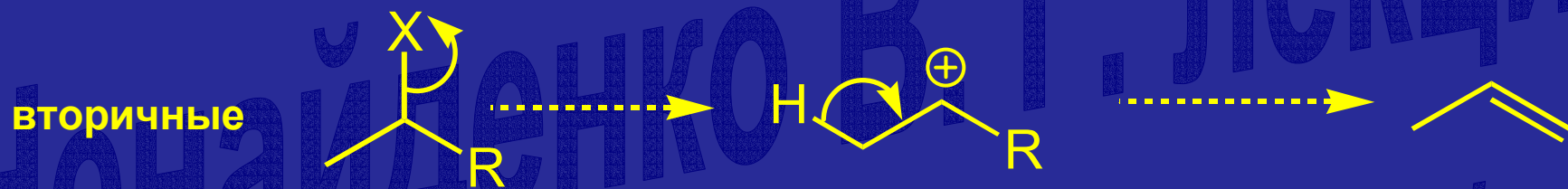


α-гетеро
замещённые



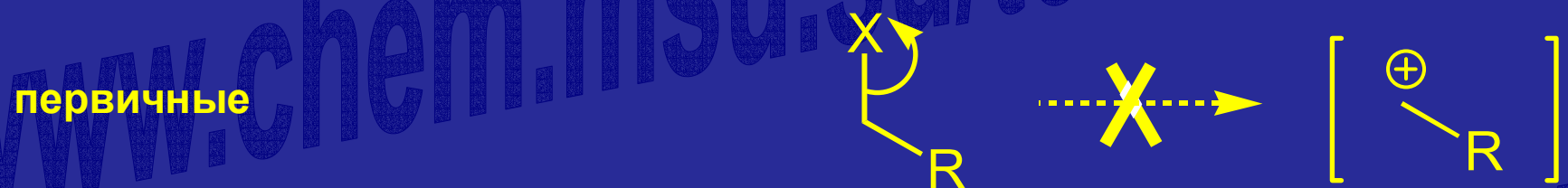
Субстраты, которые могут подвергаться элиминированию E1

менее стабилизированные карбокатионы

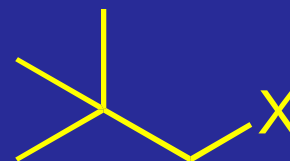


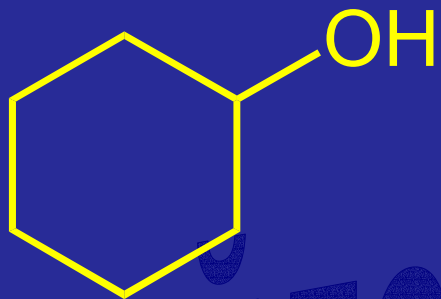
Субстраты, которые никогда не подвергнутся элиминированию E1

нестабильные карбокатионы

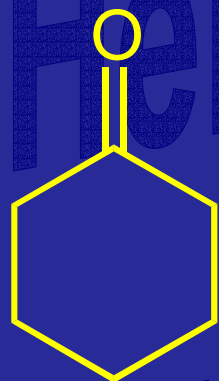


Субстраты, которые никогда не подвергаются элиминированию
- нет атома водорода в β -положении

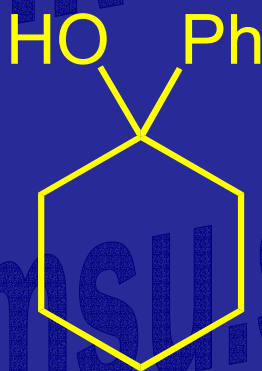




$\text{H}_3\text{PO}_4, \text{H}_2\text{O}, 165^\circ\text{C}$

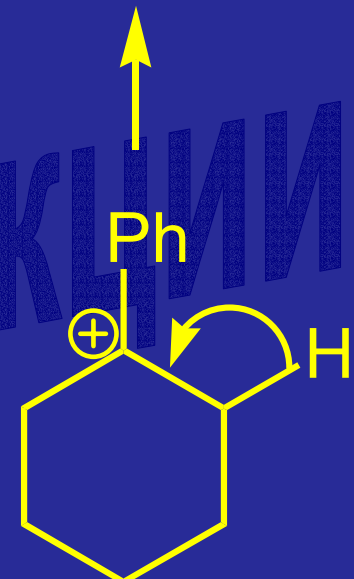
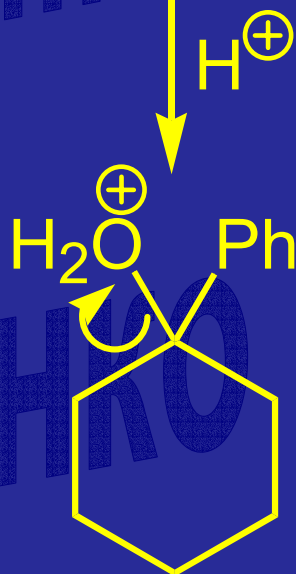


PhMgBr

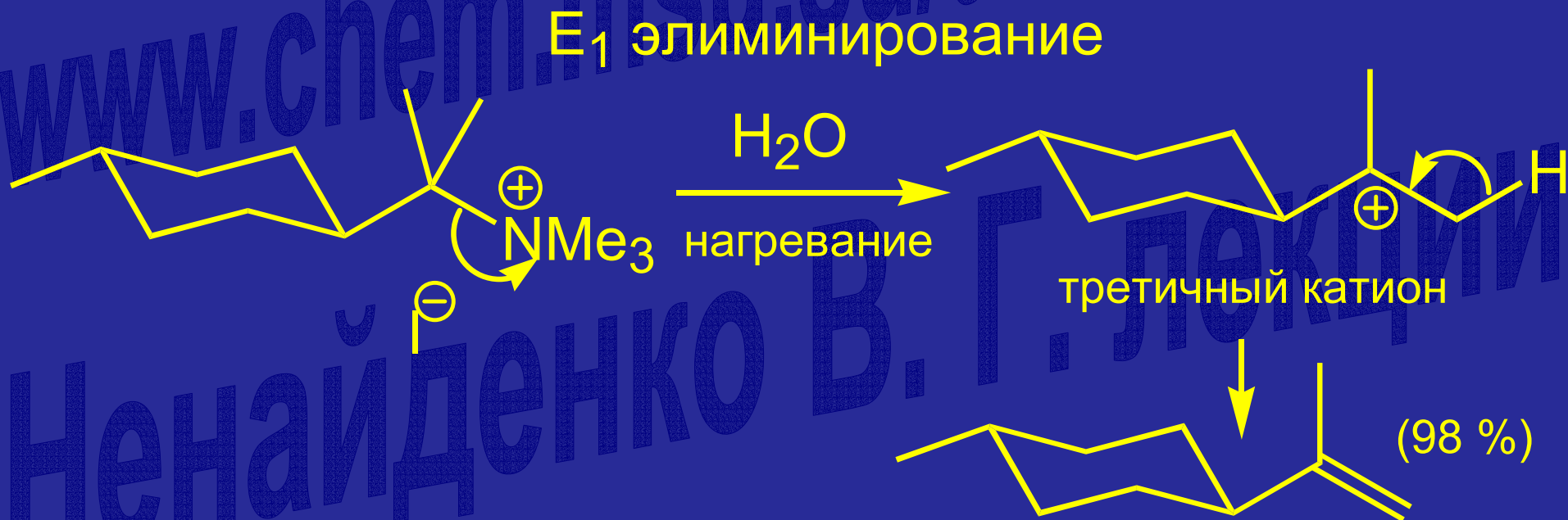


$\text{H}_2\text{SO}_4, \text{H}_2\text{O}$

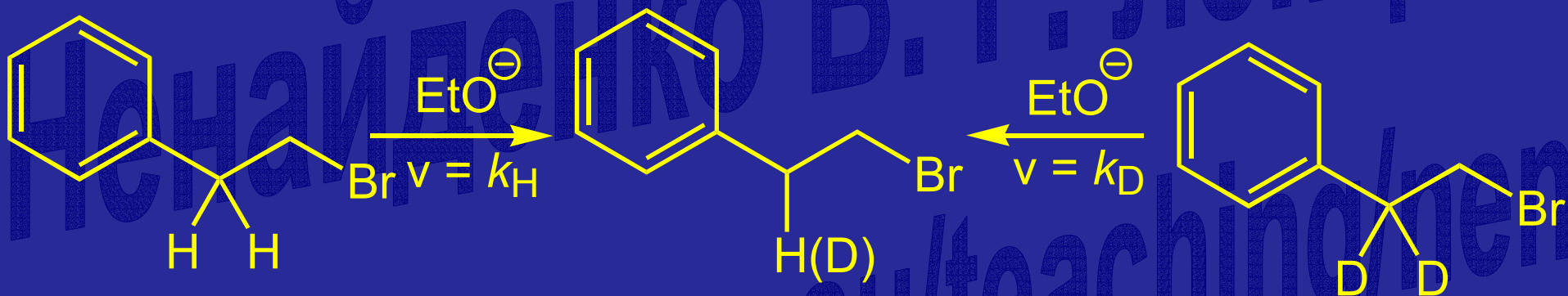
E1



Элиминирование четвертичных аммониевых солей



Отличить механизм E₁ и E₂ можно с помощью КИЕ



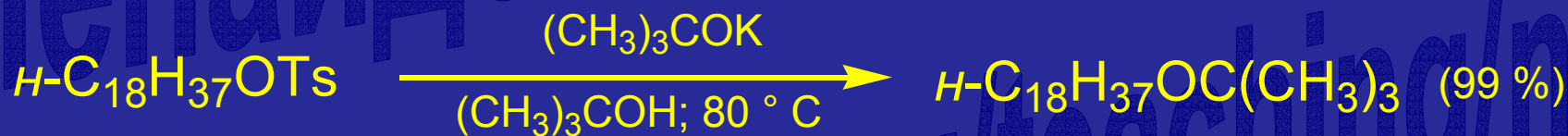
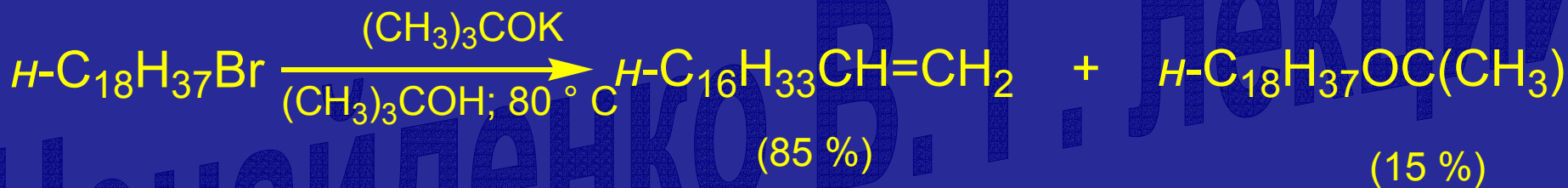
скорость с субстратом
содержащим ¹H

$$\text{KIE} = \frac{k_H}{k_D}$$

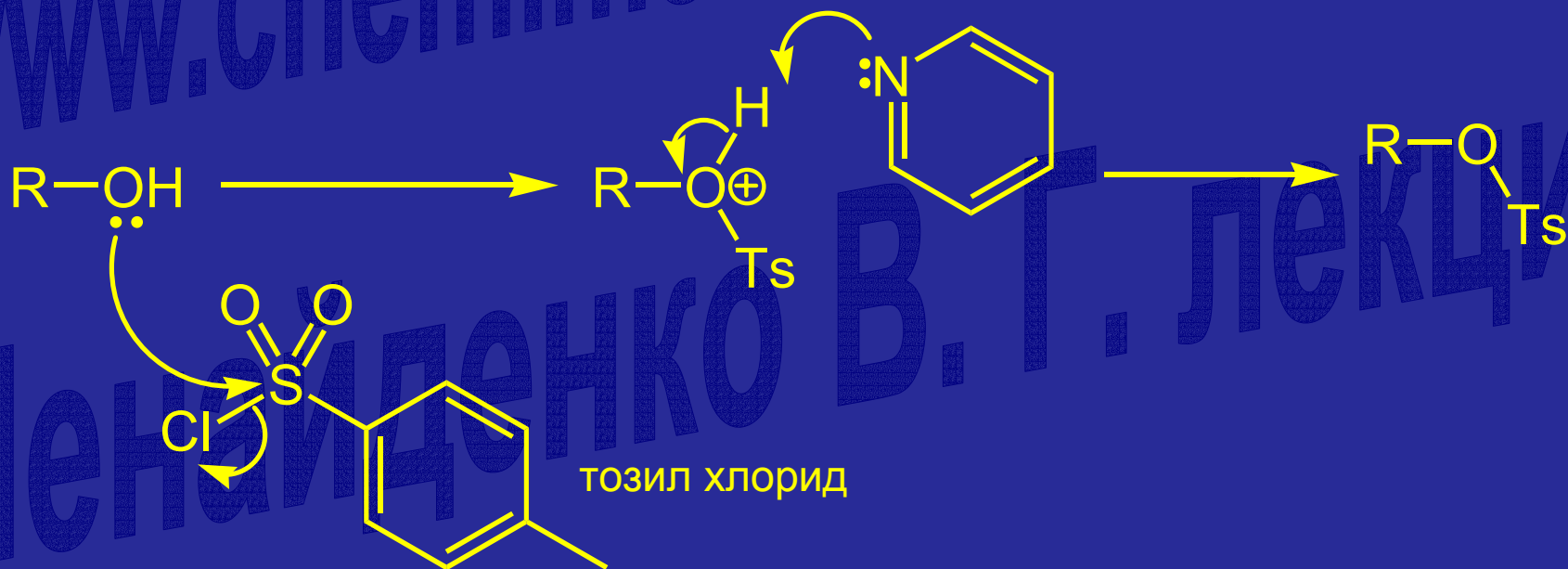
достигает 7

скорость с субстратом
содержащим ²H

Тозилаты дают продукты замещения



получение тозилатов: реагенты ROH + TsCl + Py

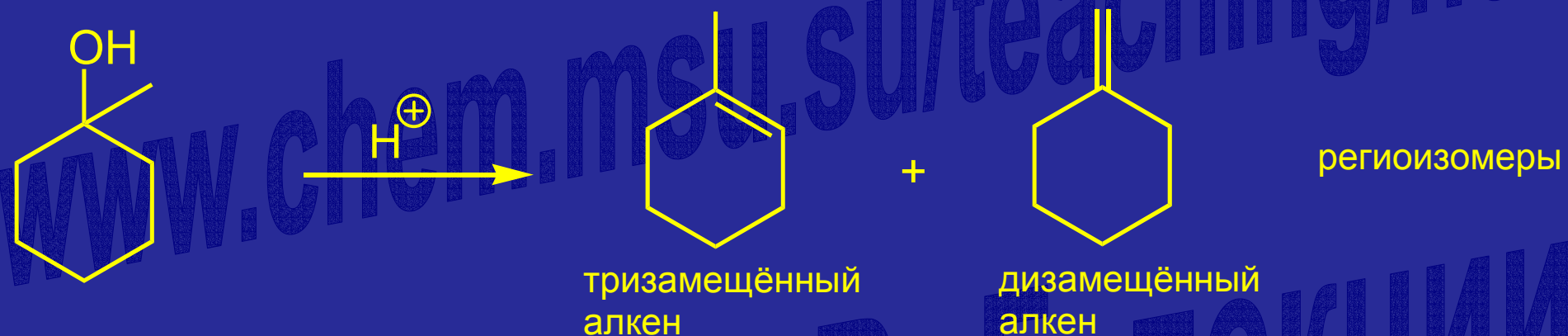


Регио- и стереоселективность элиминирования

возможен только один алкен



возможно два региоизомерных алкена



возможно два стереоизомерных алкена



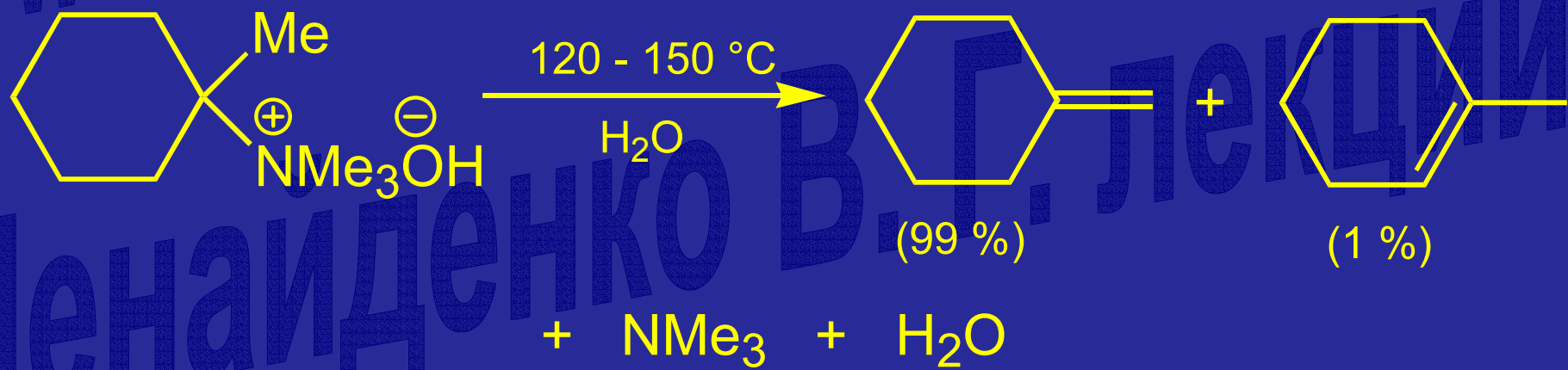
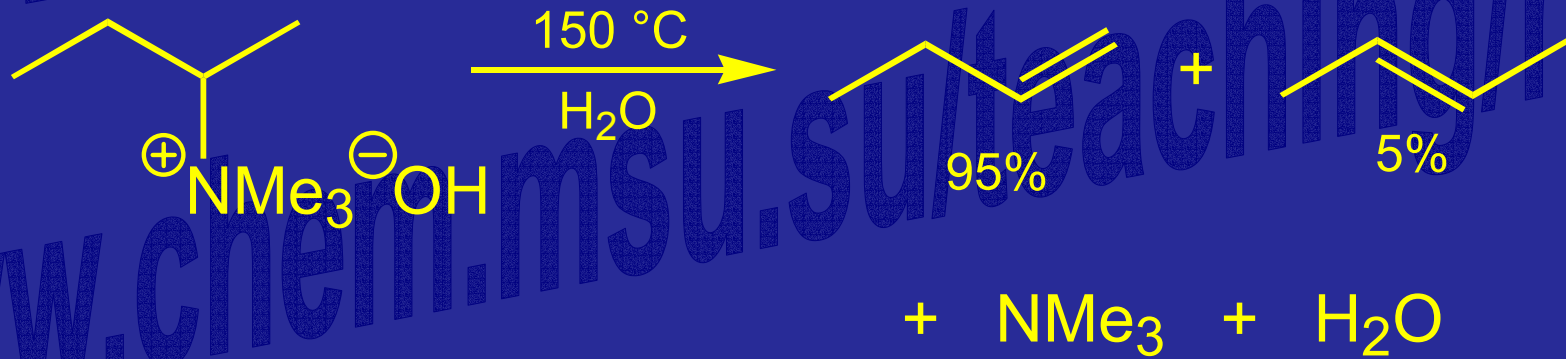
Региоселективность элиминирования

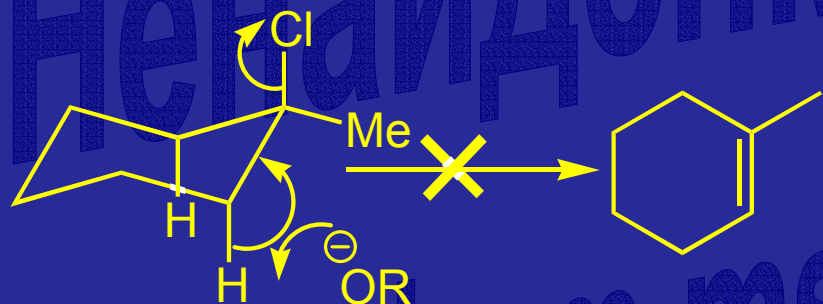
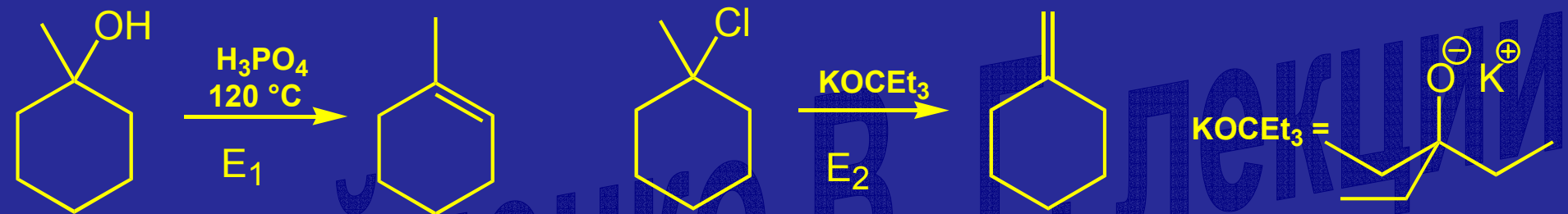
Зайцев

- ◆ Образуется наиболее замещенный (термодинамически более устойчивый алкен)
- ◆ E1

Гофман

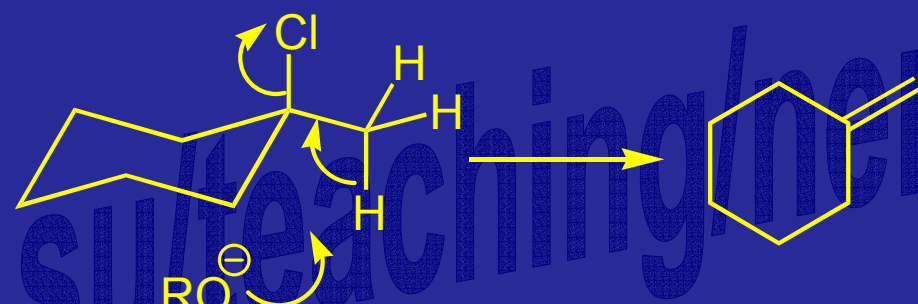
- ◆ Образуется наименее замещенный (термодинамически менее устойчивый алкен)
- ◆ E2 (аммониевые и сульфониевые соли)
- ◆ Объемное основание





два кольцевых водорода
анти-перипланарны Cl

кольцевые водороды более
затруднены: реакция не идёт



метильный водород
анти-перипланарен Cl

метильные водороды
более доступны;
затруднённые основания
способствуют образованию
менее замещённого алкена

