

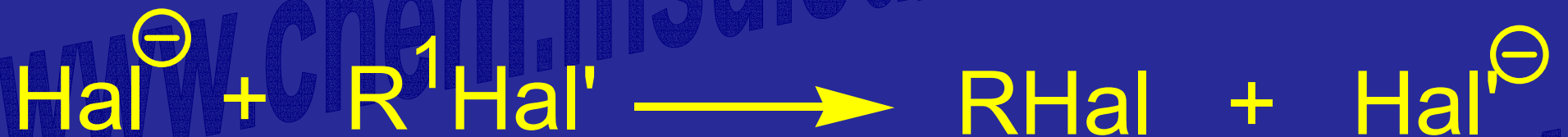
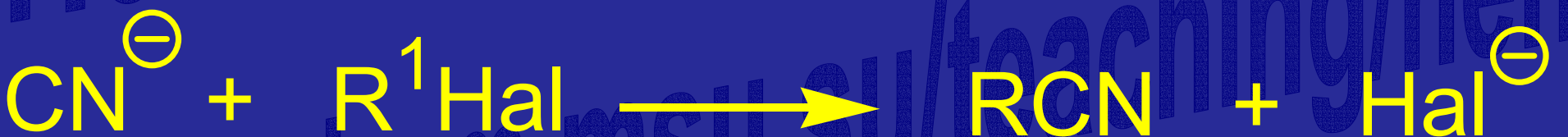
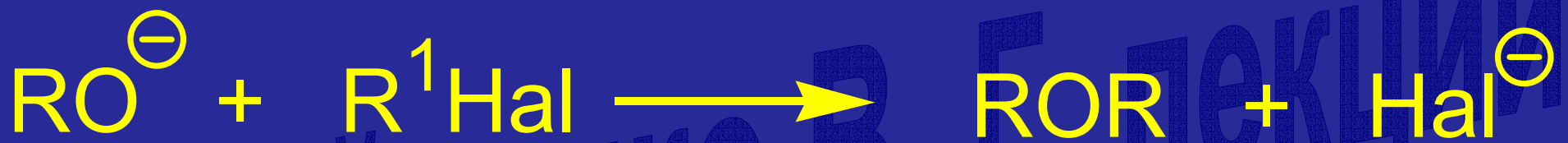
Лекция 18

Алифатическое нуклеофильное замещение

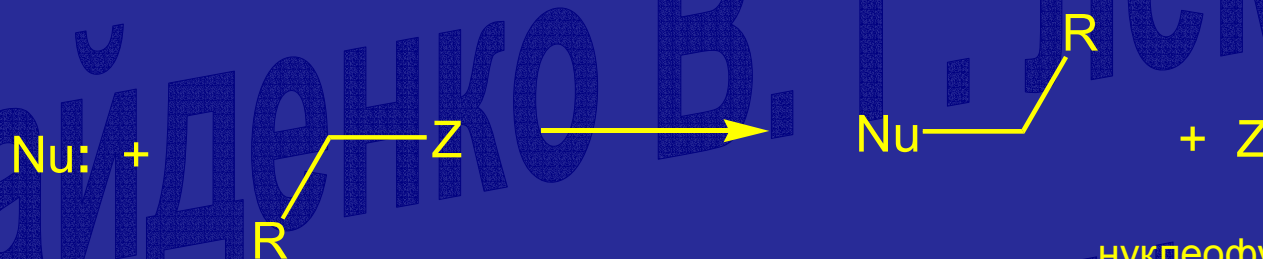
◆ Errando discimus

◆ Мы учимся на ошибках

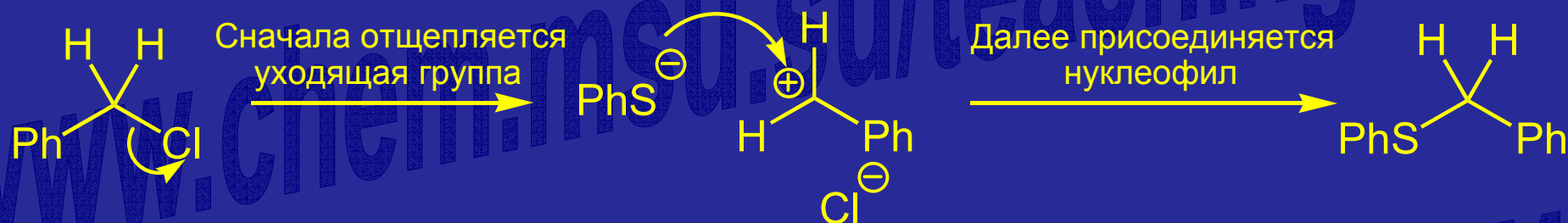
- ♦ Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода в алкилгалогенидах, как метод создания связи углерод-углерод, углерод-азот, углерод-кислород, углерод-сера, углерод-фосфор (получение алкилгалогенидов, спиртов, тиолов, простых эфиров, нитросоединений, аминов, нитрилов, сложных эфиров и др.).
- ♦ Классификация механизмов реакций нуклеофильного замещения. Основные характеристики S_N1 , S_N2 реакций. Энергетический профиль реакций. Реакции S_N2 -типа. Кинетика, стереохимия, вальденовское обращение.
- ♦ Реакции S_N1 -типа. Кинетика, стереохимия, зависимость S_N1 процесса от природы радикала, уходящей группы, растворителя. Карбокатионы, факторы, определяющие их устойчивость.
- ♦ Понятие о нуклеофильности. Факторы влияющие на нуклеофильность, нуклеофильность и основность. α -Эффект. Влияние природы радикала и уходящей группы субстрата, природы нуклеофильного агента и растворителя на скорость S_N2 реакций. Принцип ЖМКО.
- ♦ Метод межфазного переноса и его использование в органическом синтезе.



Два механизма алифатического нуклеофильного замещения



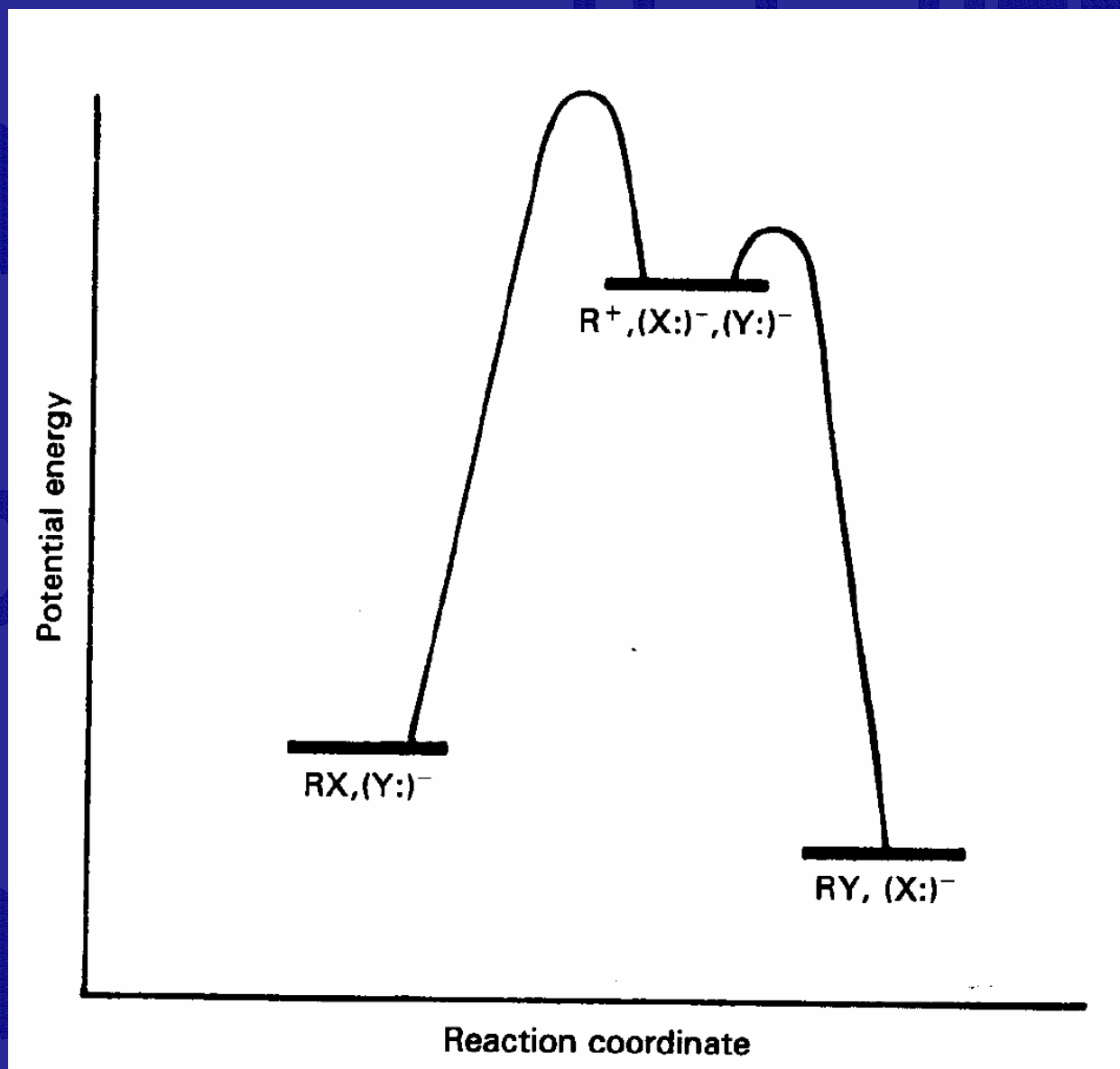
$\text{S}_{\text{N}}1$ механизм мономолекулярный



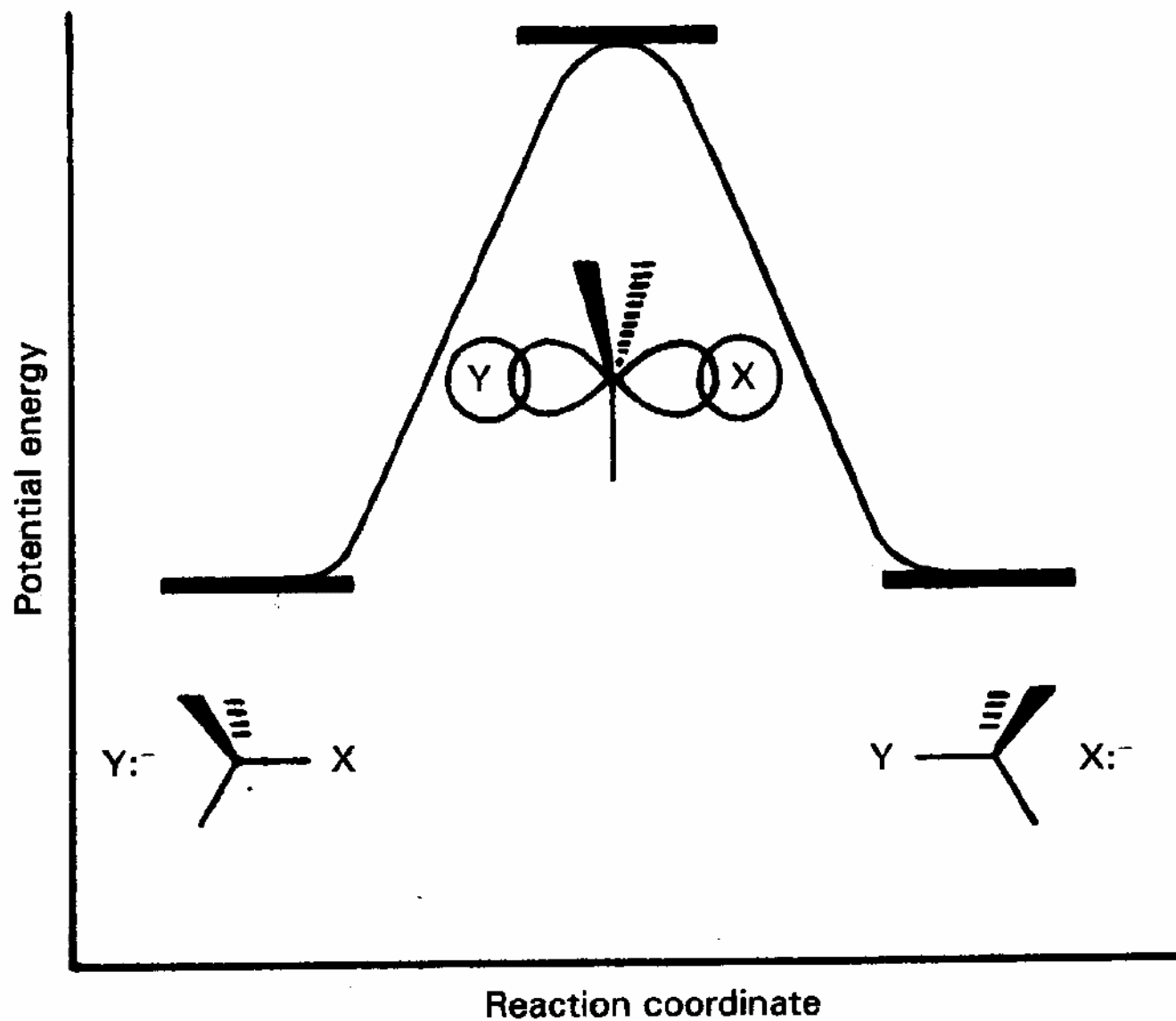
$\text{S}_{\text{N}}2$ механизм бимолекулярный



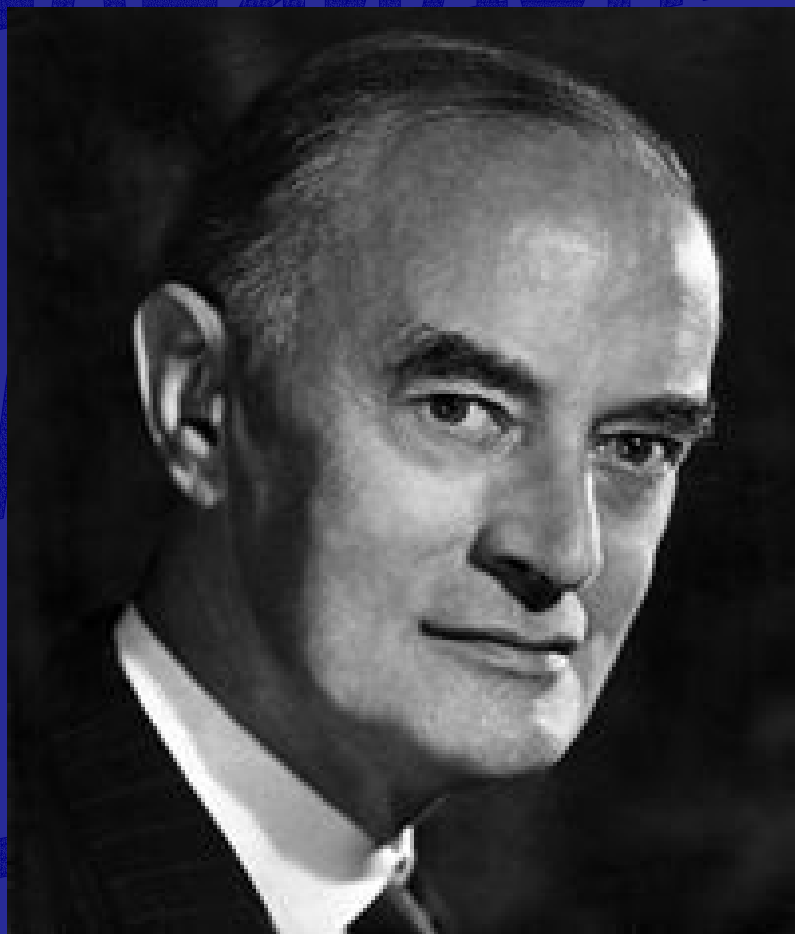
Энергетический профиль S_N1 замещения



Энергетический профиль S_N2 замещения

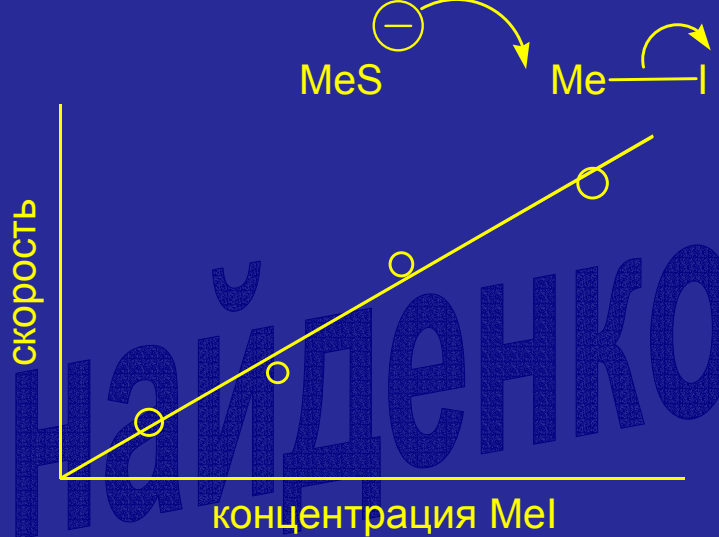


К.Ингольд

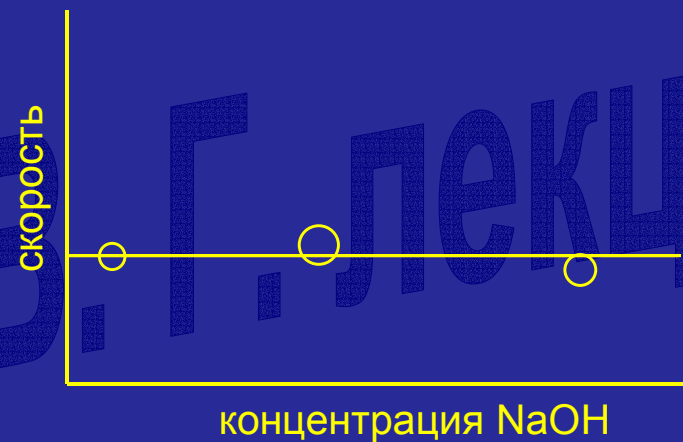
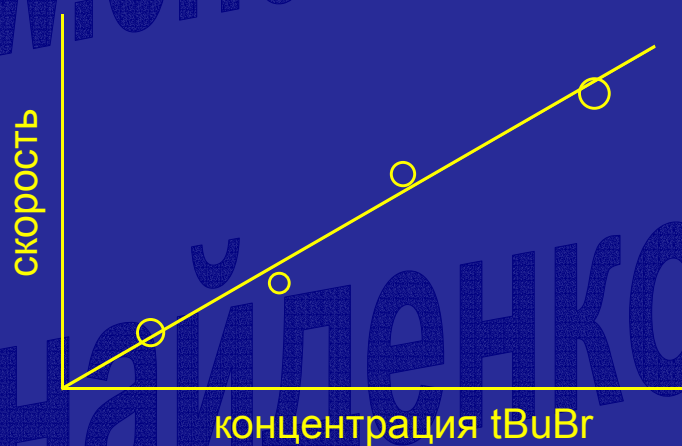


Э. Хьюз





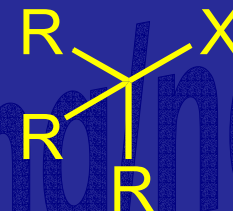
$$v = k_2[\text{MeSNa}][\text{MeI}]$$



$$v = k_1[t\text{-BuBr}]$$

скорость реакции не зависит от концентрации нуклеофила

структура



тип

метил

первичный

вторичный

третичный

$\text{S}_{\text{N}}1$ реакция ?

не идёт

не идёт

да

хорошо

$\text{S}_{\text{N}}2$ реакция ?

хорошо

хорошо

да

не идёт



O-нуклеофил

pK_a сопряжённой кислоты

**Скорость S_N2
реакции**

HO⁻

15.7 (H₂O)

быстро

RCO₂⁻

~ 5 (RCO₂H)

приемлемо

H₂O

- 1.7 (H₃O⁺)

медленно

RSO₂O⁻

-7 (RSO₂OH)

медленно

Галоген X в MeX

pK_a сопряжённой кислоты HX

**Скорость реакции с
NaOH**

F

+ 3

очень медленно

Cl

- 7

средне

Br

- 9

быстро

I

- 10

очень быстро

Относительные скорости реакции ($\text{H}_2\text{O} = 1$) нуклеофилов с MeBr

Нуклеофил	AcO^-	Cl^-	PhO^-	HO^-	PhS^-
Скорость	900	1100	2000	$1.2 \cdot 10^4$	$5 \cdot 10^7$

Скорость реакции ($10^5 k, \text{s}^{-1}$) нуклеофилов с $\text{PhCH}_2\text{SPh}_2^+$

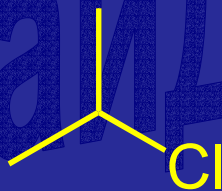
Нуклеофил	AcO^-	Cl^-	PhO^-	HO^-	PhS^-
Скорость	3.9	4.0	3.8	74	107

Скорость сольволиза в 50% водном этаноле



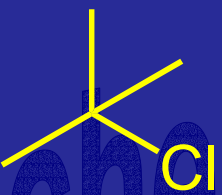
0.07

S_N2



0.12

S_N1 , но плохо



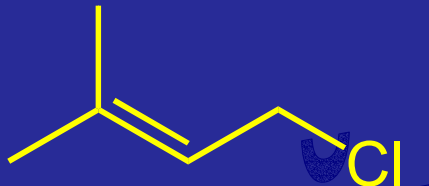
2100

S_N1 прекрасно



1.0

S_N1



130000

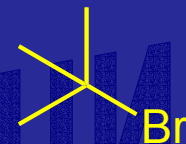
S_N1 аллильный
третичный



7700

S_N1 бензильный

третичные
спирты



аллиловые
спирты

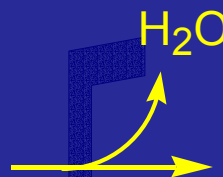


бензиловые
спирты

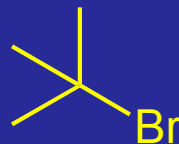


стабильные
карбокатионы

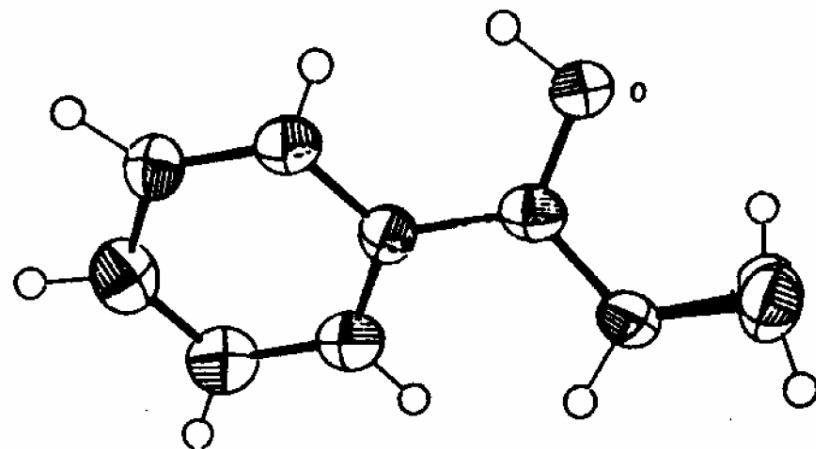
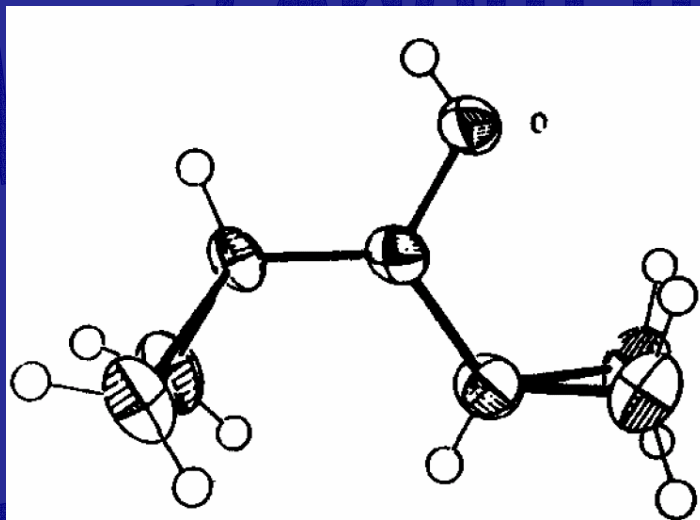
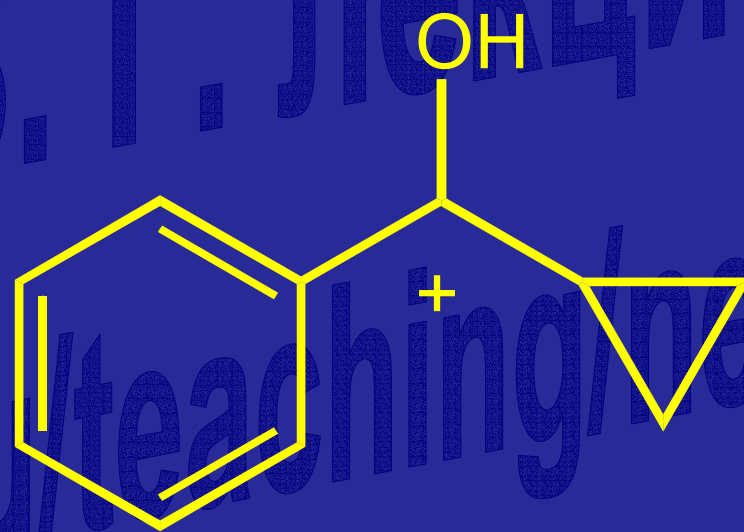
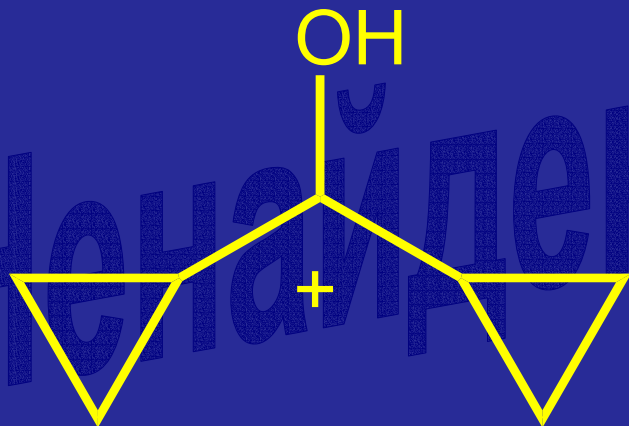
Стадия 1: образование карбокатиона

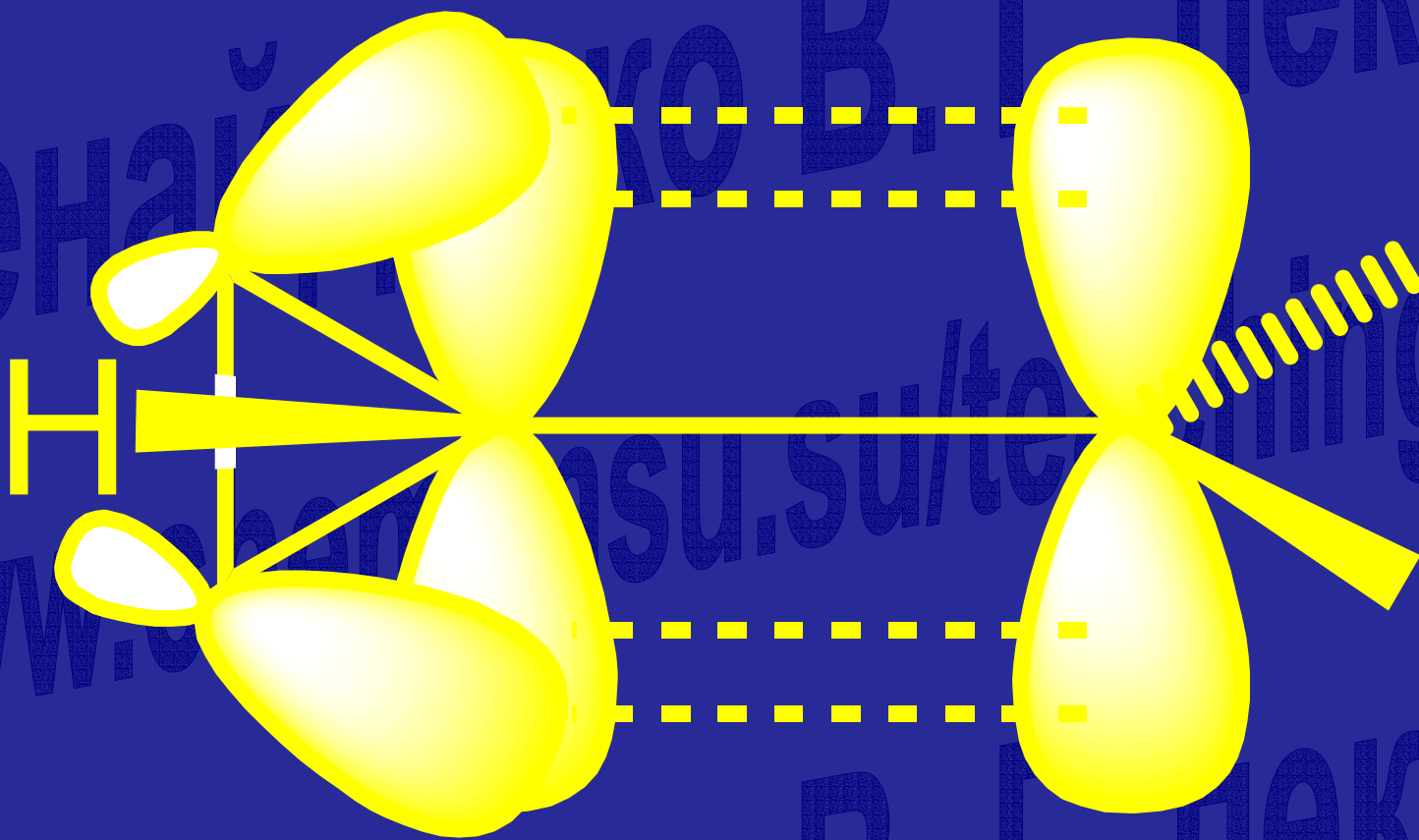


Стадия 2: присоединение нуклеофила к карбокатиону



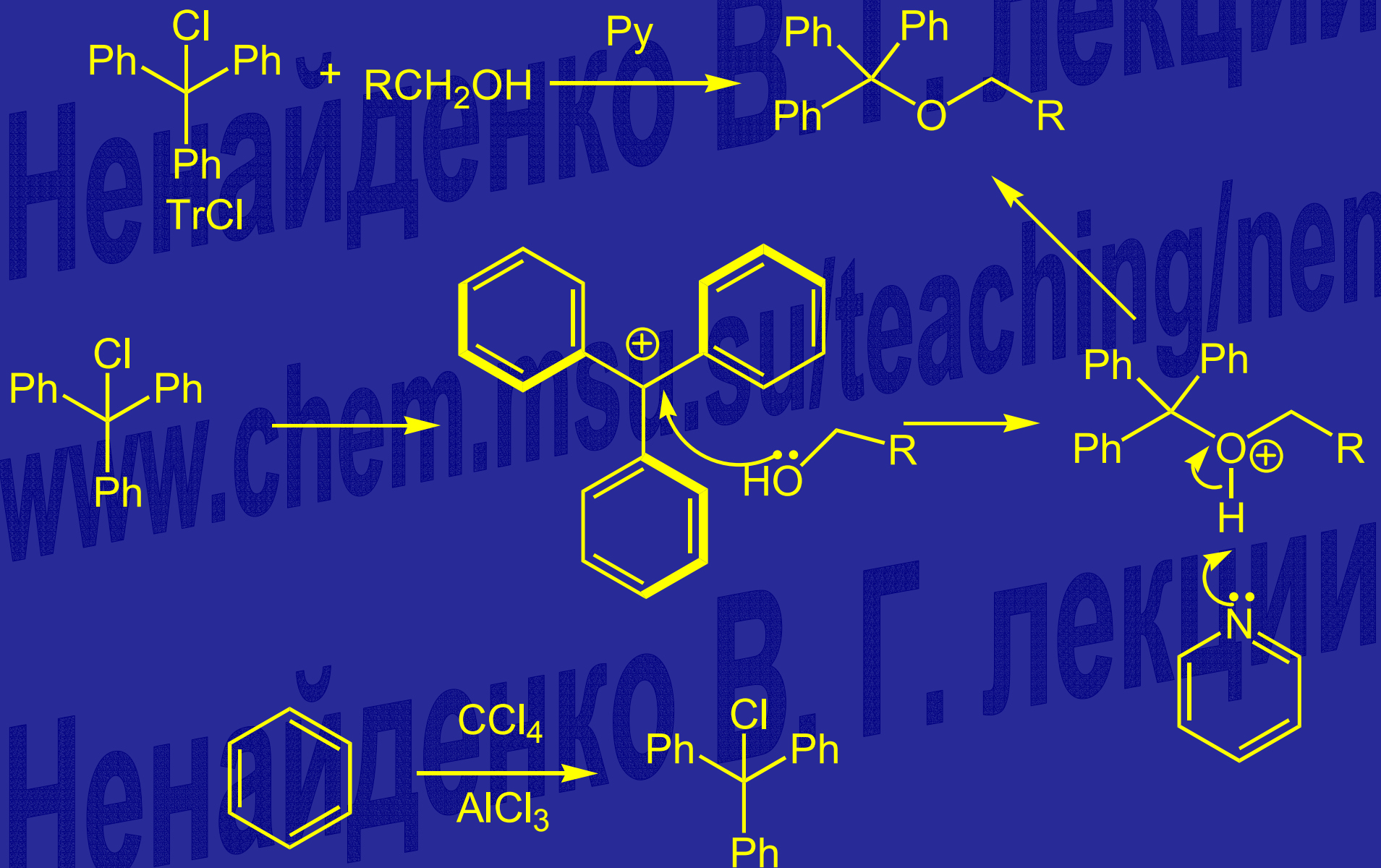
Устойчивые карбокатионы





рассеченная конформация

Получение тритиловых эфиров



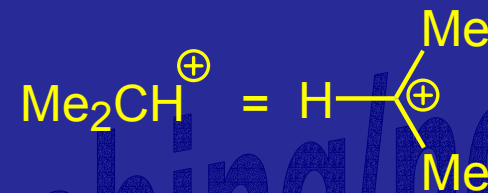
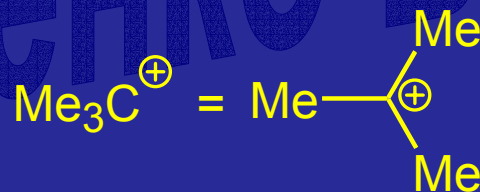
Стабильные карбокатионы как интермедиаты в S_N1 реакциях

Тип катиона

алкильный
простой

третичный (хорошо)
t-Bu катион

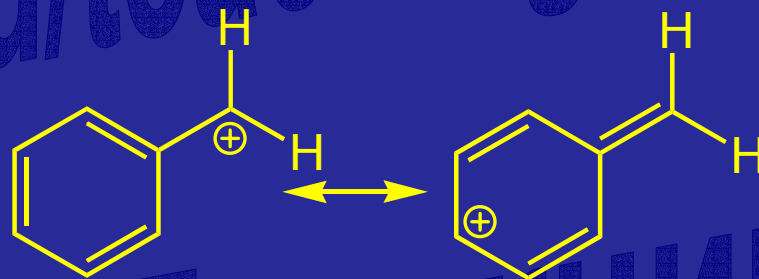
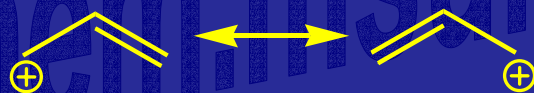
вторичный (не так хорошо)
i-Pr катион



сопряжённый

аллильный

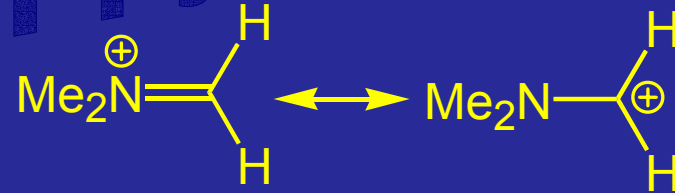
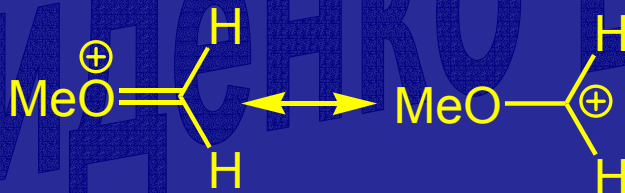
бензильный



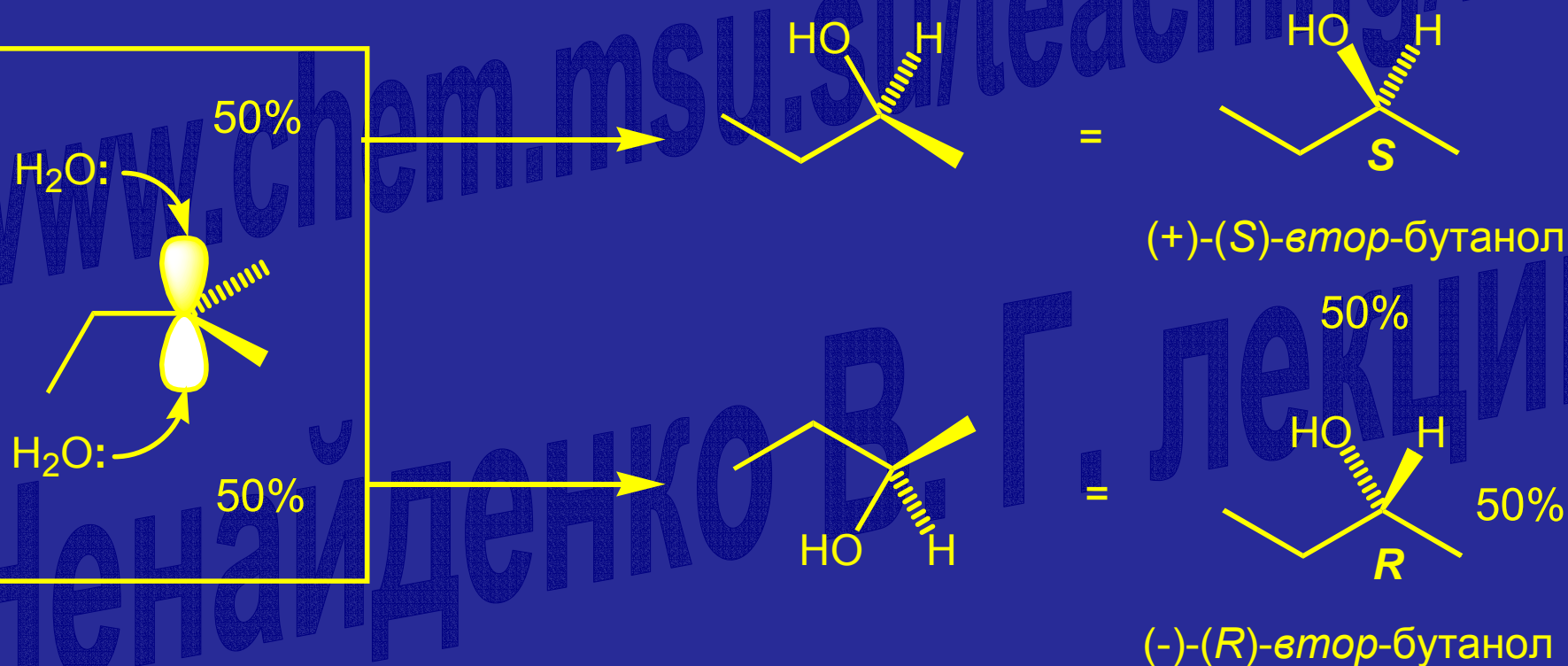
стабилизированный
гетероатомом

кислородом
(ион оксония)

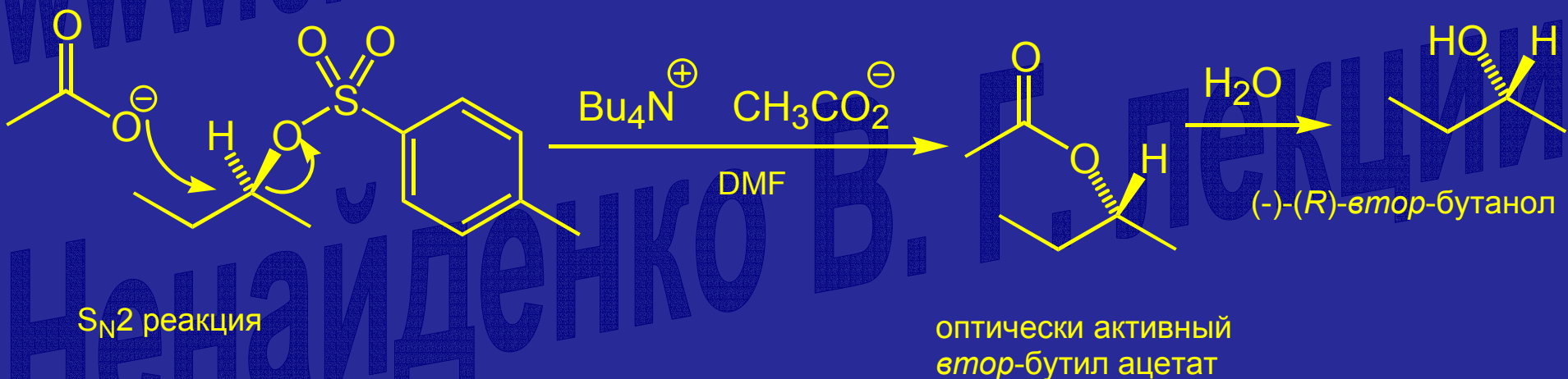
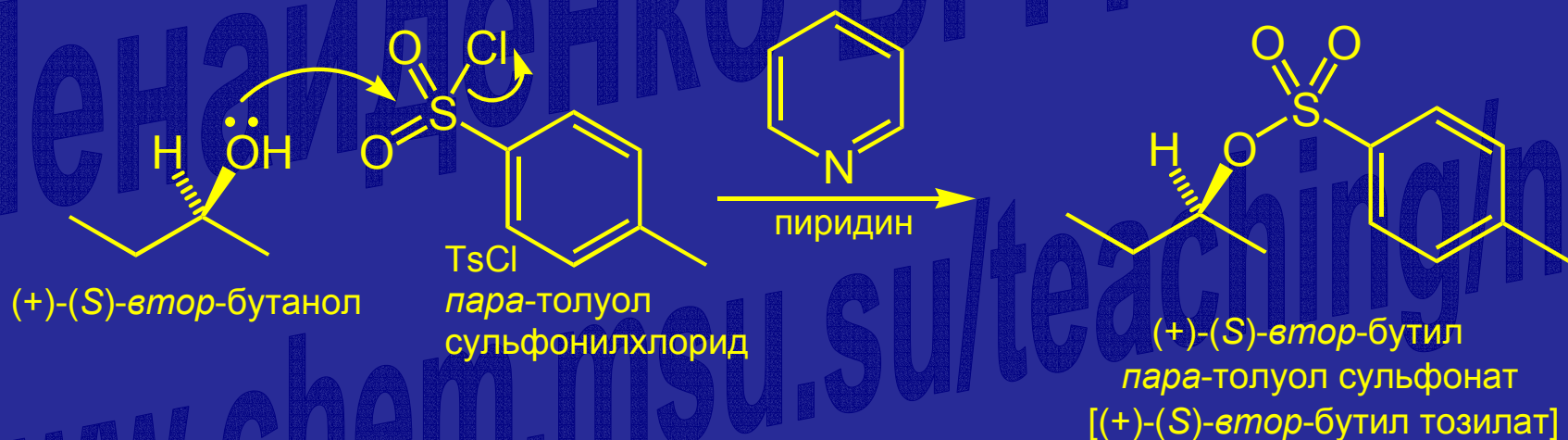
азотом



Разные стереохимические результаты S_N1 и S_N2

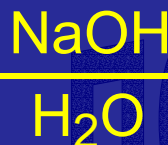
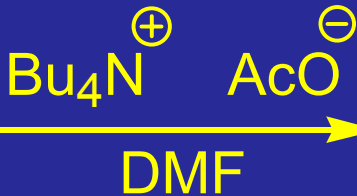
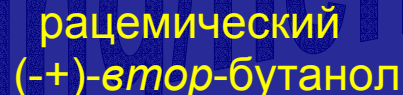


Вальденовское обращение конфигурации при S_N2



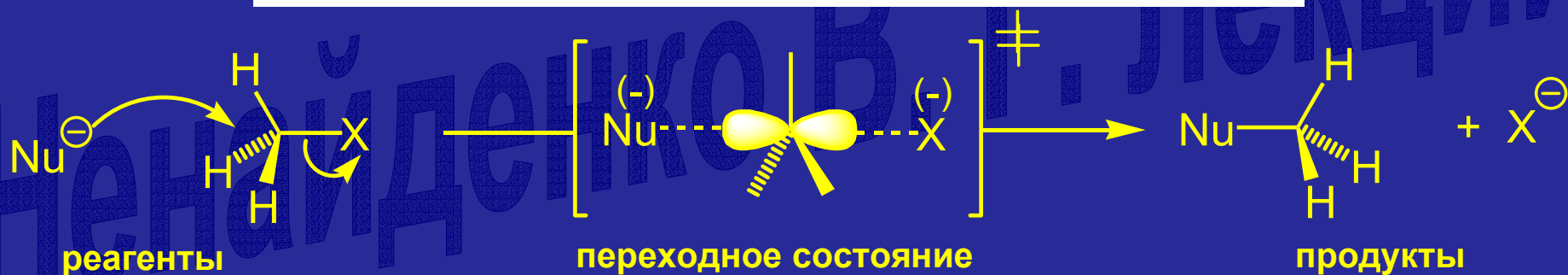
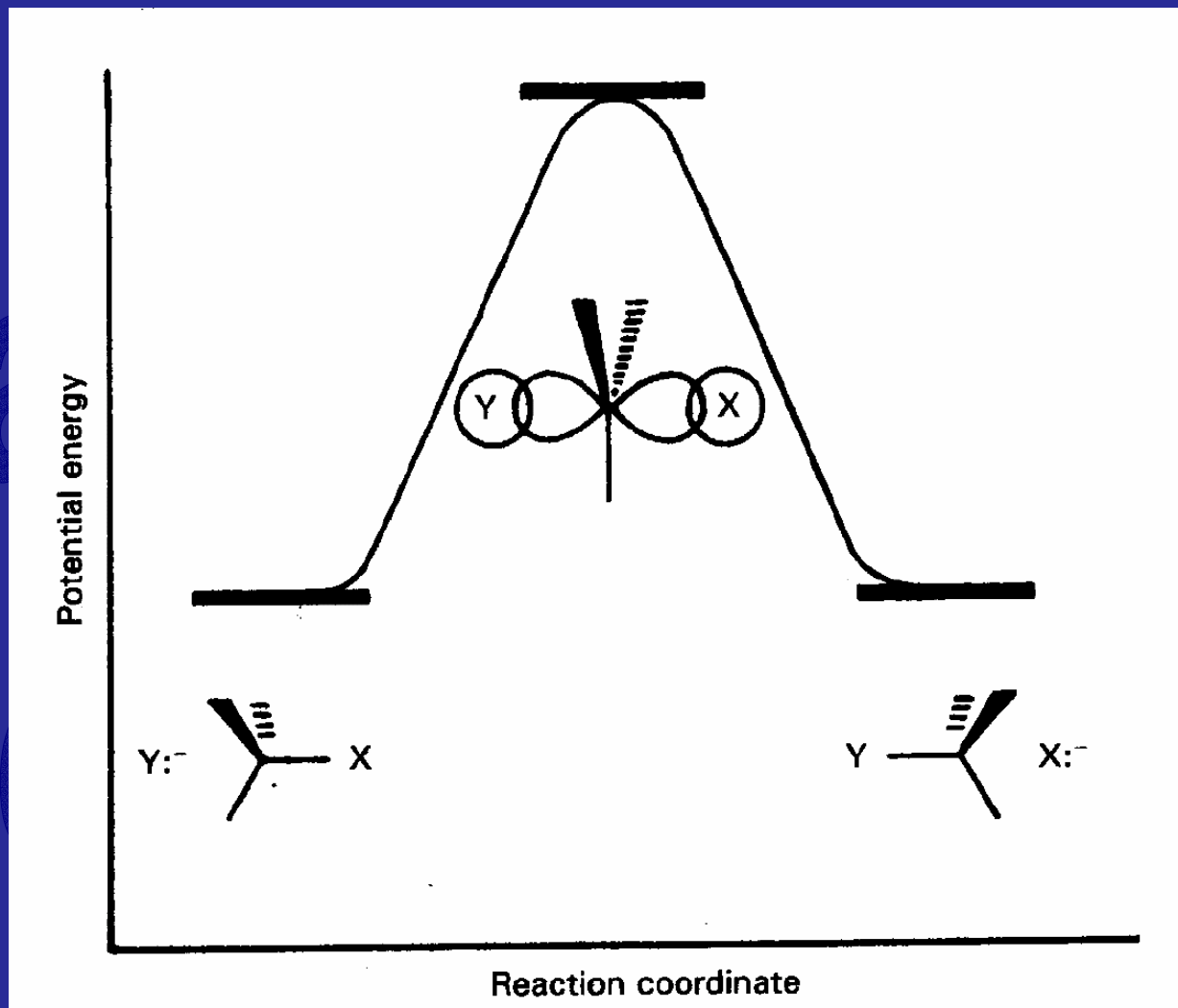
S_N1

РАЦЕМИЗАЦИЯ



SN2

ИНВЕРСИЯ



П. Вальден (1895г.)



Относительные скорости S_N2 реакции алкил хлоридов с иодид ионом

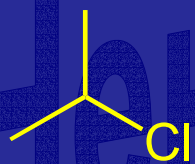
Алкил хлорид

Относительная скорость

MeCl

200

наименее затруднённый алкил хлорид



0.02

вторичный алкил хлорид; медленно из-за стерических затруднений



79

аллил хлорид; π -сопряжение в переходном состоянии



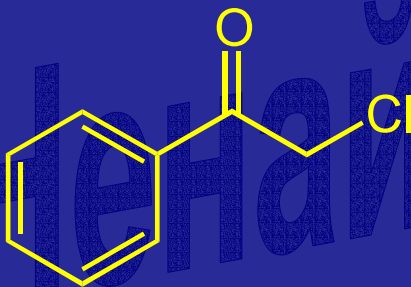
200

бензил хлорид; π -сопряжение в переходном состоянии лучше чем в случае аллил хлорида



920

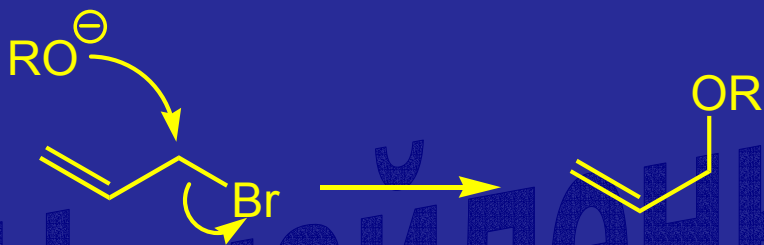
сопряжение со свободной электронной парой кислорода ускоряет реакцию



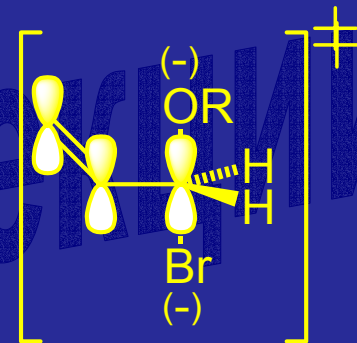
100 000

сопряжение с карбонильной группой более эффективно, α -карбонил галогениды наиболее реакционноспособные

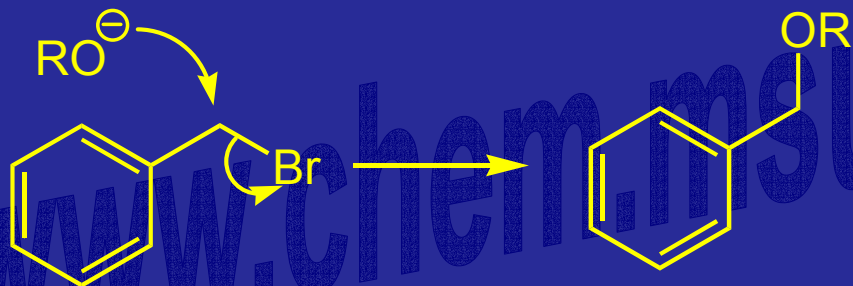
S_N2 реакция аллил бромида



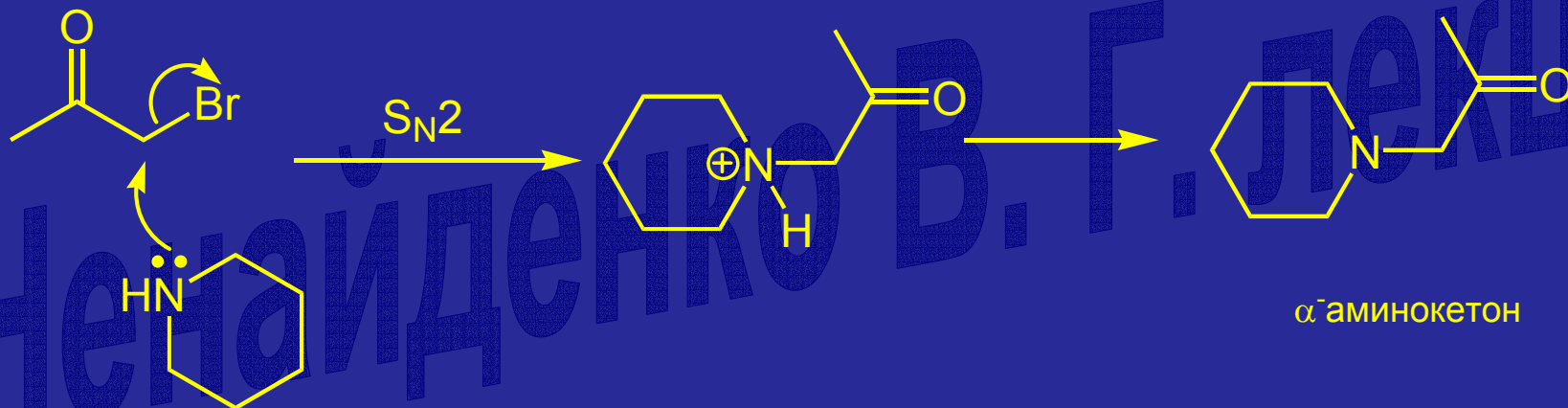
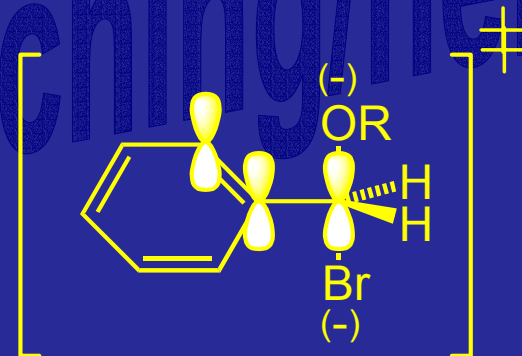
стабилизация
переходного состояния
вследствие сопряжения
с π -аллильными электронами



S_N2 реакция бензил бромида

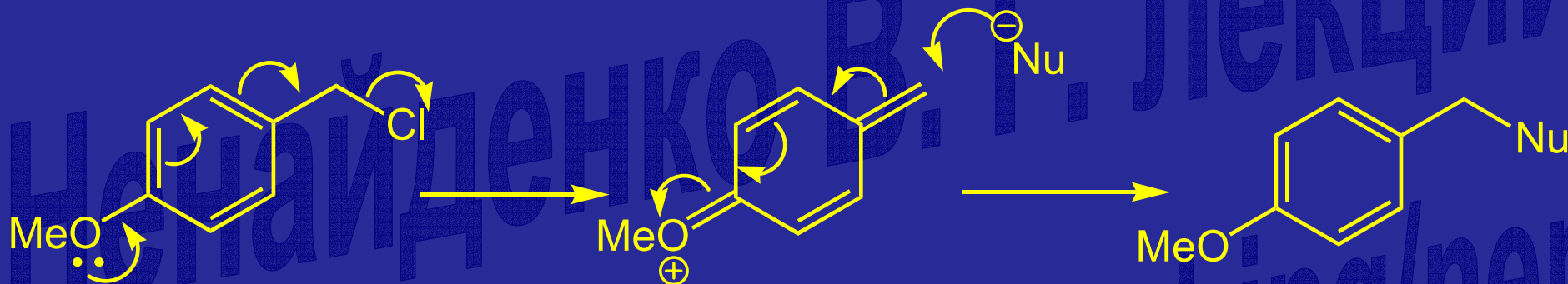


стабилизация
переходного состояния
вследствие сопряжения
с бензольным кольцом



α -аминокетон

Бензил хлорид для которого характерен S_N1 механизм

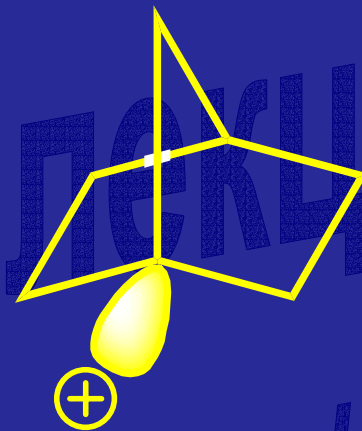
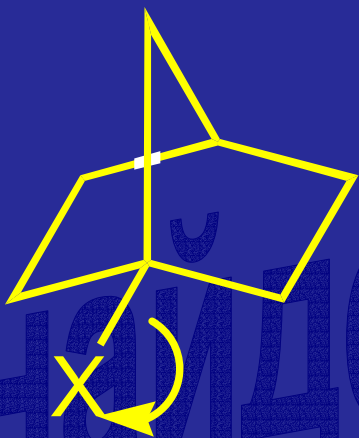


Бензил хлорид для которого характерен S_N2 механизм

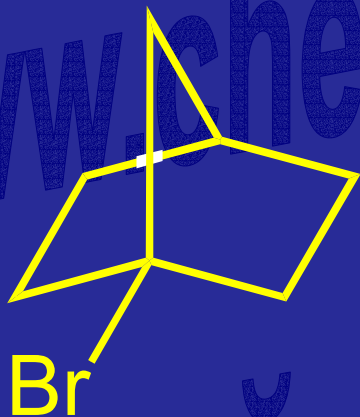


Структурные вариации для S_N1 и S_N2 реакций

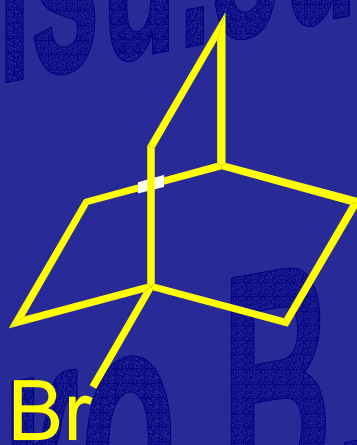
Тип электрофильного атома углерода	S _N 1 реакция	S _N 2 реакция
метил (CH ₃ -X)	не идёт	очень хорошо
первичный алкил (RCH ₂ -X)	не идёт	хорошо
вторичный алкил (R ₂ CH-X)	идёт	идёт
третичный алкил (R ₃ C-X)	очень хорошо	не идёт
аллильный (CH ₂ =CH-CH ₂ -X)	идёт	хорошо
бензильный (ArCH ₂ -X)	идёт	хорошо
α-карбонил (RCO-CH ₂ -X)	не идёт	отлично
α-алкокси (RO-CH ₂ -X)	отлично	хорошо
α-амино (R ₂ N-CH ₂ -X)	отлично	хорошо



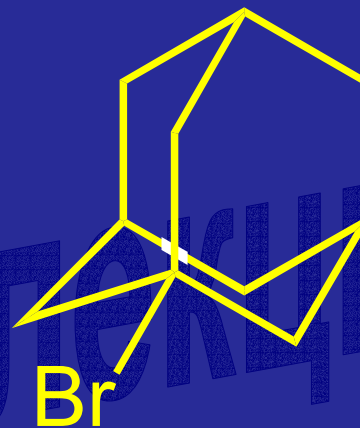
скорость нуклеофильного замещения



1



10^7



10^{10}

Влияние нуклеофила на протекание реакции

Относительные скорости ($\text{H}_2\text{O} = 1$) реакции с MeBr в EtOH

Нуклеофил X	$\text{p}K_{\text{a}} \text{HX}$	Относительная скорость
I^-	-10	$1.2 \cdot 10^5$
Br^-	-9	$5.0 \cdot 10^3$
Cl^-	-7	$1.1 \cdot 10^3$
F^-	+3	0

Нуклеофильность - кинетическое понятие,
Основность - термодинамическое понятие.

- ◆ Нуклеофильность возрастает при переходе к аниону $\text{HO}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$
- ◆ возрастает для нуклеофилов одной природы с увеличением основности $\text{HO}^- \rightarrow \text{PhO}^- \rightarrow \text{AcO}^- \rightarrow \text{TsO}^-$
- ◆ возрастает в периоде $\text{CH}_3^- \rightarrow \text{NH}_2^- \rightarrow \text{OH}^- \rightarrow \text{F}^-$
- ◆ возрастает в группе $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$
- ◆ возрастает при уменьшении сольватации
- ◆ α -эффект (NH_2NH_2 , NH_2OH , HOO^-)

Уравнение Свена-Скотта

$$n = \lg(k_{\text{nu}}/k_{\text{MeOH}})$$

Нуклеофил	n	pK_a сопряженной кислоты	Нуклеофил	n	pK_a сопряженной кислоты
CH_3OH	0,0	-1,7	NH_2OH	6,6	5,8
NO_3^-	1,5	-1,6	NH_2NH_2	6,6	7,9
F^-	2,7	3,45	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	6,7	10,75
CH_3COO^-	4,3	4,74	CN^-	6,7	9,3
Cl^-	4,4	-6	I^-	7,4	-10
$(\text{CH}_3)_2\text{S}$	5,3	-5,2	HOO^-	7,8	11,6
NH_3	5,5	9,24	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{P}$	8,7	8,7
N_3^-	5,8	4,72	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$	9,9	6,6
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$	5,8	9,9	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}^-$	10,7	
Br^-	5,8	-8			
CH_3O^-	6,3	15,7			
HO^-	6,5	15,7			