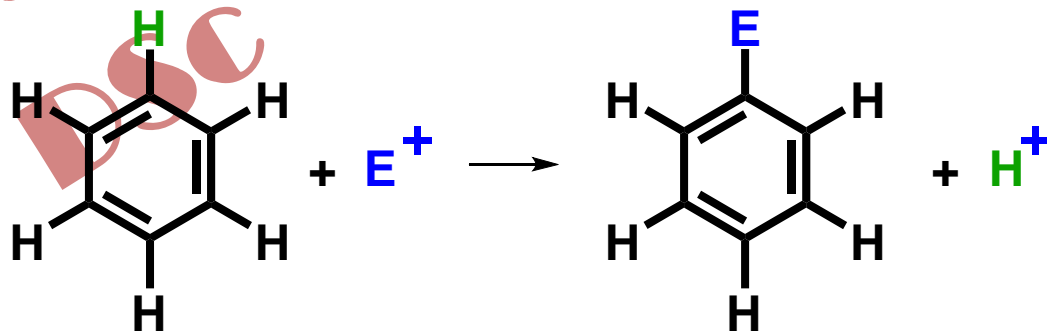


***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018

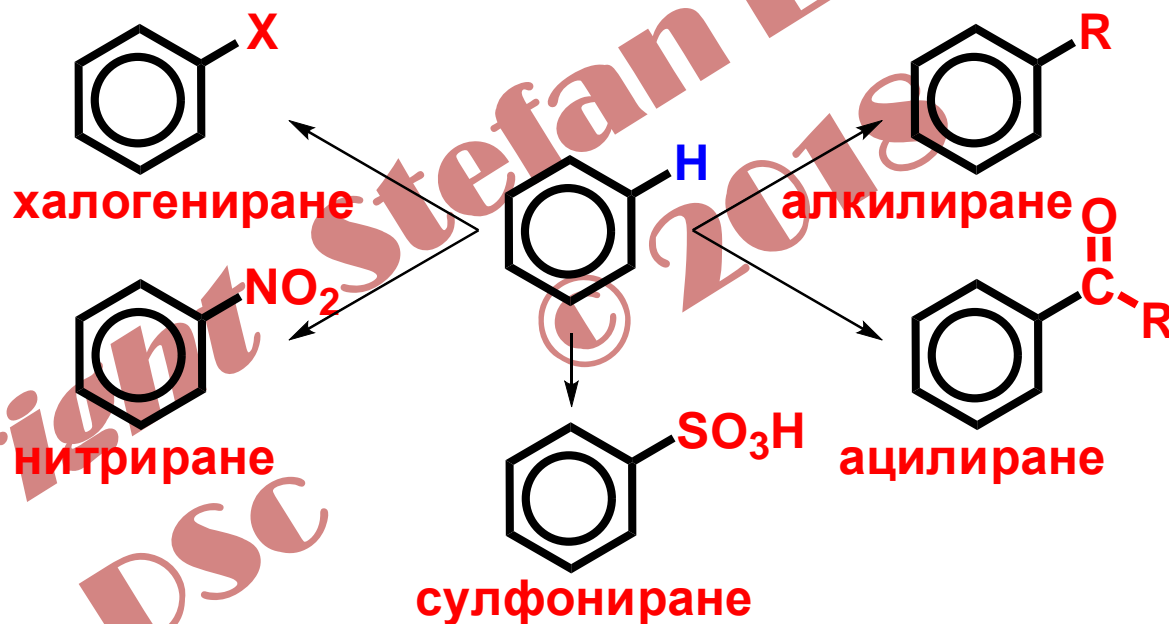
11. Основни реакционни механизми в органичната химия (2). Механизъм на електрофилни заместителни реакции в бензен (S_E2). Механизъм на заместителни реакции в електрон-дефицитни арени – бензин и механизъм с елиминиране-присъединяване.

Ароматните съединения реагират най-типично в **електрофилна заместителна реакция**, S_E2 (също S_EAr Ar = арил). Тя е характерна не само за бензен и заместени бензени, но и за всички ароматни ядра и е признак и тест за ароматичност.

В S_EAr реакция един електрофил (E^+) замества един водород от ароматния пръстен.

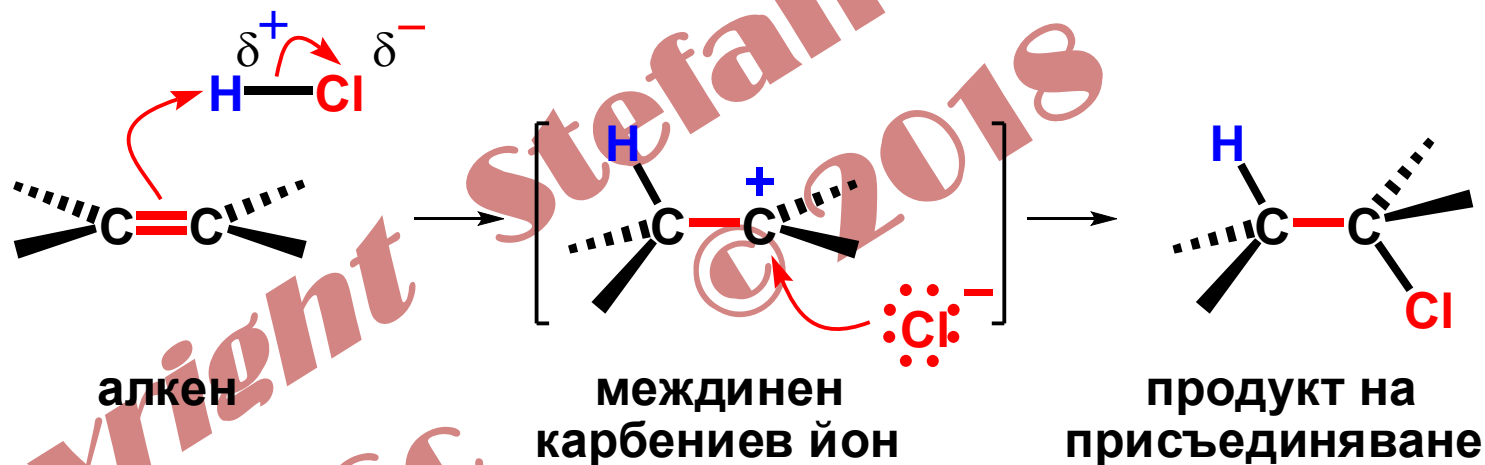


Много различни заместители може да се въведат чрез S_EAr реакция, напр. ароматен пръстен може да бъде заместен с халоген ($-Cl, -Br, -I$), нитро група ($-NO_2$), хидроксилна група ($-OH$), сулфонова киселина ($-SO_3H$), алкилова група ($-R$), ацилна група ($-COR$). По този начин, започвайки от няколко прости изходни съединения, може да се синтезират хиляди заместени ароматни продукта.



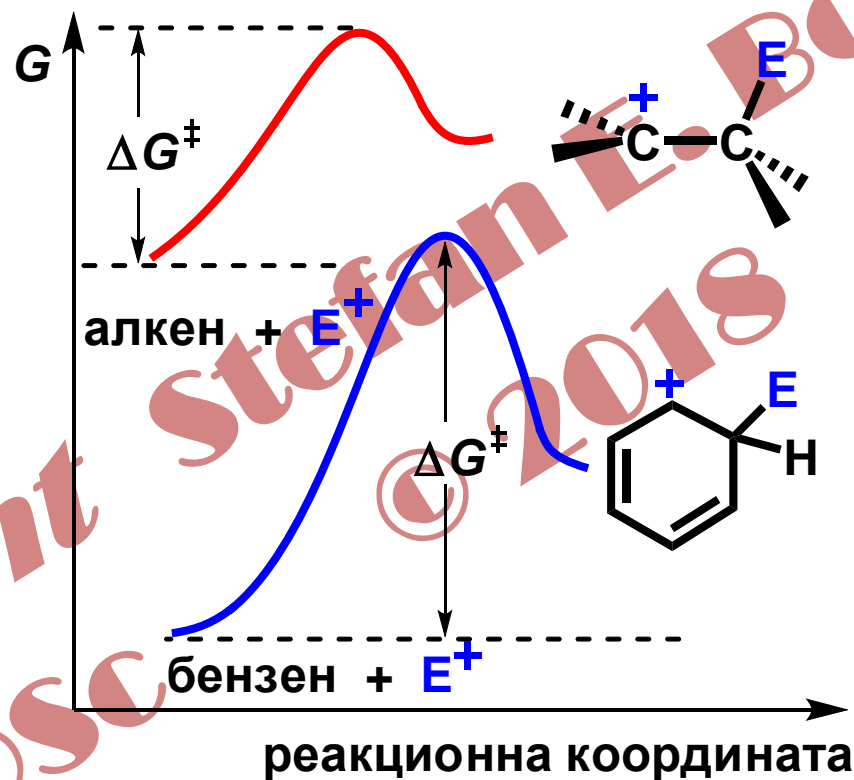
Преди да разгледаме подробно механизма на S_E2 , да си припомним електрофилното присъединяване по A_E2 към алкен. Когато реагент като HCl се присъединява, електрофилният водород ($H^{\delta+}$) приближава π електроните от двойната връзка и формира връзка с единия C, оставяйки положителен заряд на другия въглерод. Този междинен карбениев йон реагира с нуклеофилния Cl^- йон и дава продукт на присъединяване.

Електронната π система на алкена е разрушена.



Електрофилното ароматно заместване започва по подобен начин, но има две съществени разлики.

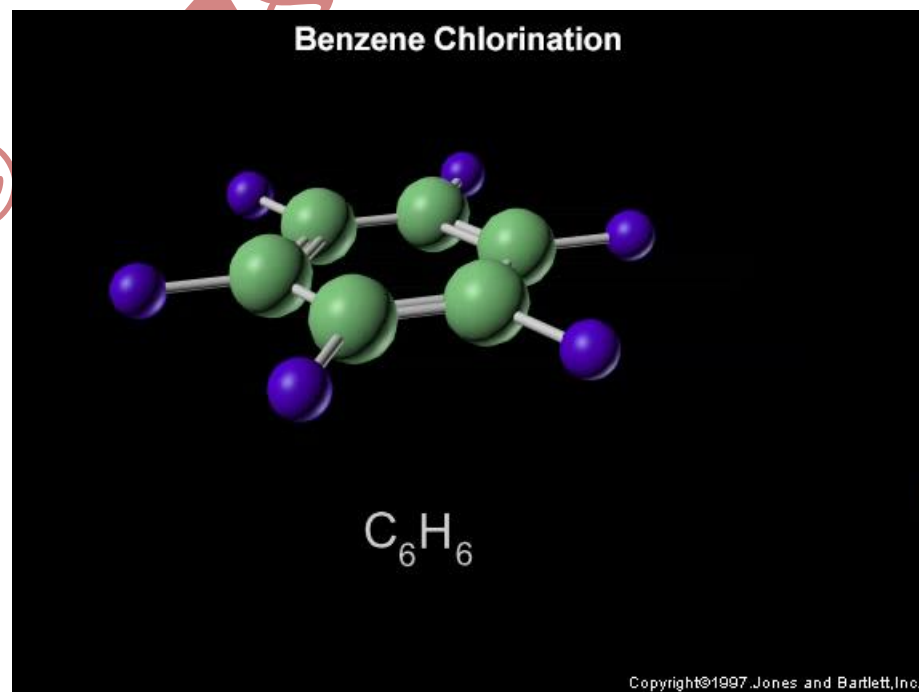
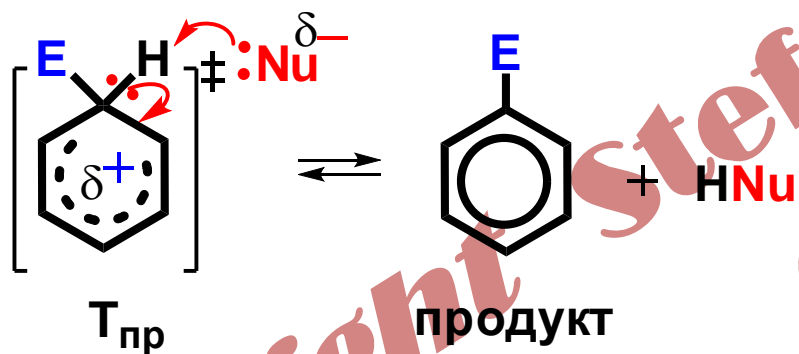
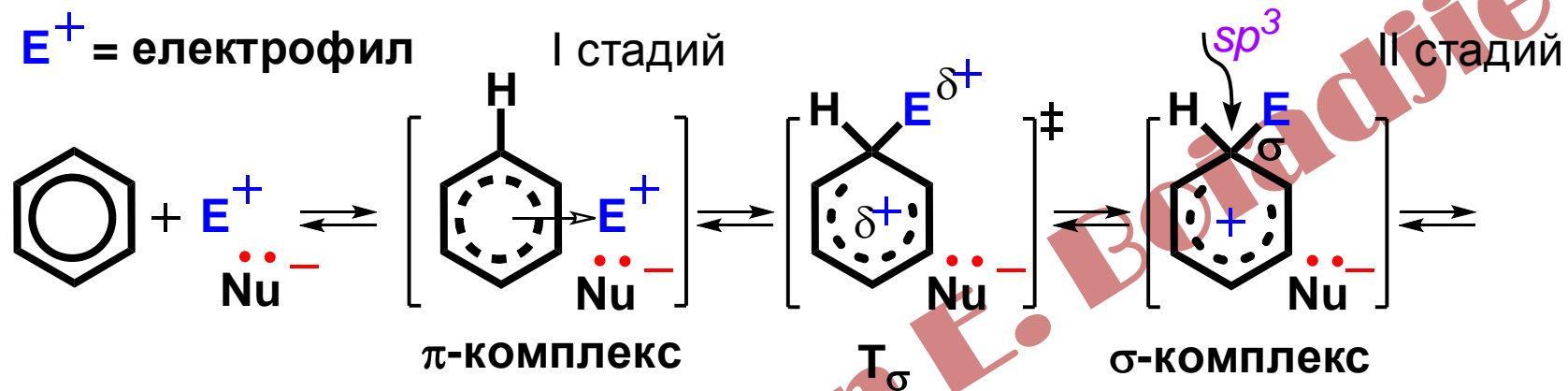
1. Ароматното ядро е много по-малко реактивно към електрофил спрямо реактивността на един алкен.
2. След формиране на междинен карбениев йон в S_E2 , той губи H^+ от въглерода, свързан с E^+ и се възстановява ароматната π система в продукта.



Първият стадий в S_E2 е много по-бавен с бензен, в сравнение с алкен, поради по-висока активираща енергия, дължаща се главно на ароматната стабилизация в бензен (152 kJ/mol).

Общ механизъм на S_EAr с електрофил от полярна молекула $E \rightarrow Nu$

E^+ = електрофил



- I стадий – присъединяване на електрофила с образуване на **σ -комплекс**
- II стадий – **елиминиране на H^+** и получаване на заместителен продукт (т.е. присъединяване-елиминиране).

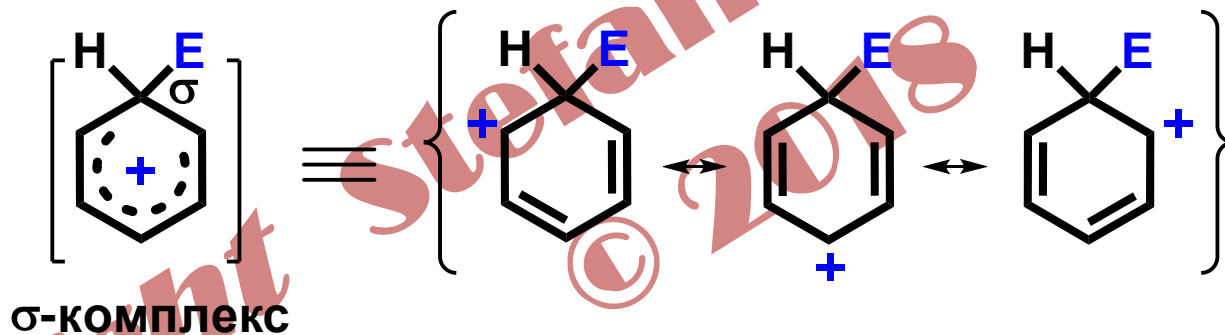
В началния етап на I стадий E^+ атакува под ъгъл π ароматната система и формира π комплекс (донорноакцепторен).

Двойка π e^- напуска ароматната система за да образува **σ -връзка с E**. Формира се **σ -комплекс**, през преходно състояние T_σ , който е деароматизиран (с 4 π e^-) и положително зареден (бензениев йон). Хибридно състояние на C, свързан с E, е променено от sp^2 до sp^3 .

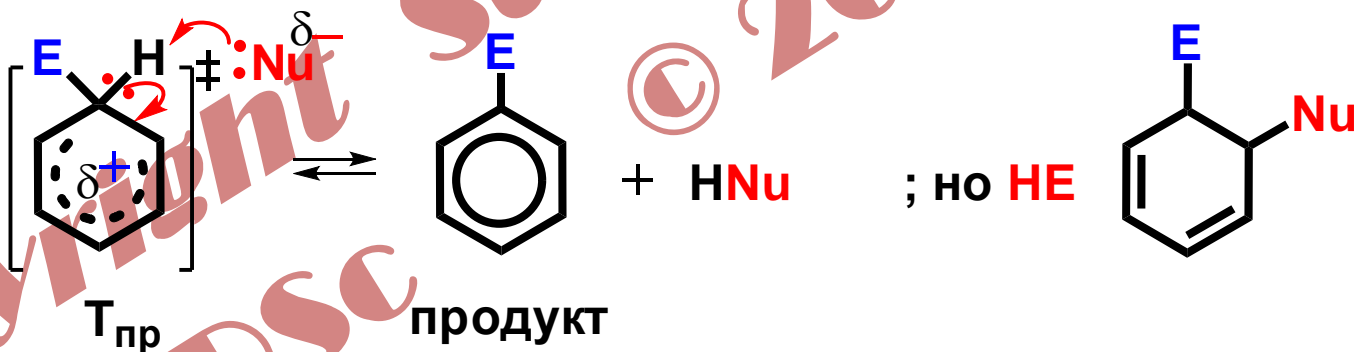
Първият стадий е бавен. Изисква голяма активационна енергия, поради стабилността на изходния бензен.

Положителният заряд в σ -комплекса е делокализиран по останалите 5 C атома, като **най-голяма част от него е върху двата орто- и един пара- въглеродни атома**. Този факт има значение за ориентационния ефект на вече присъстващ заместител в C_6H_5Y .

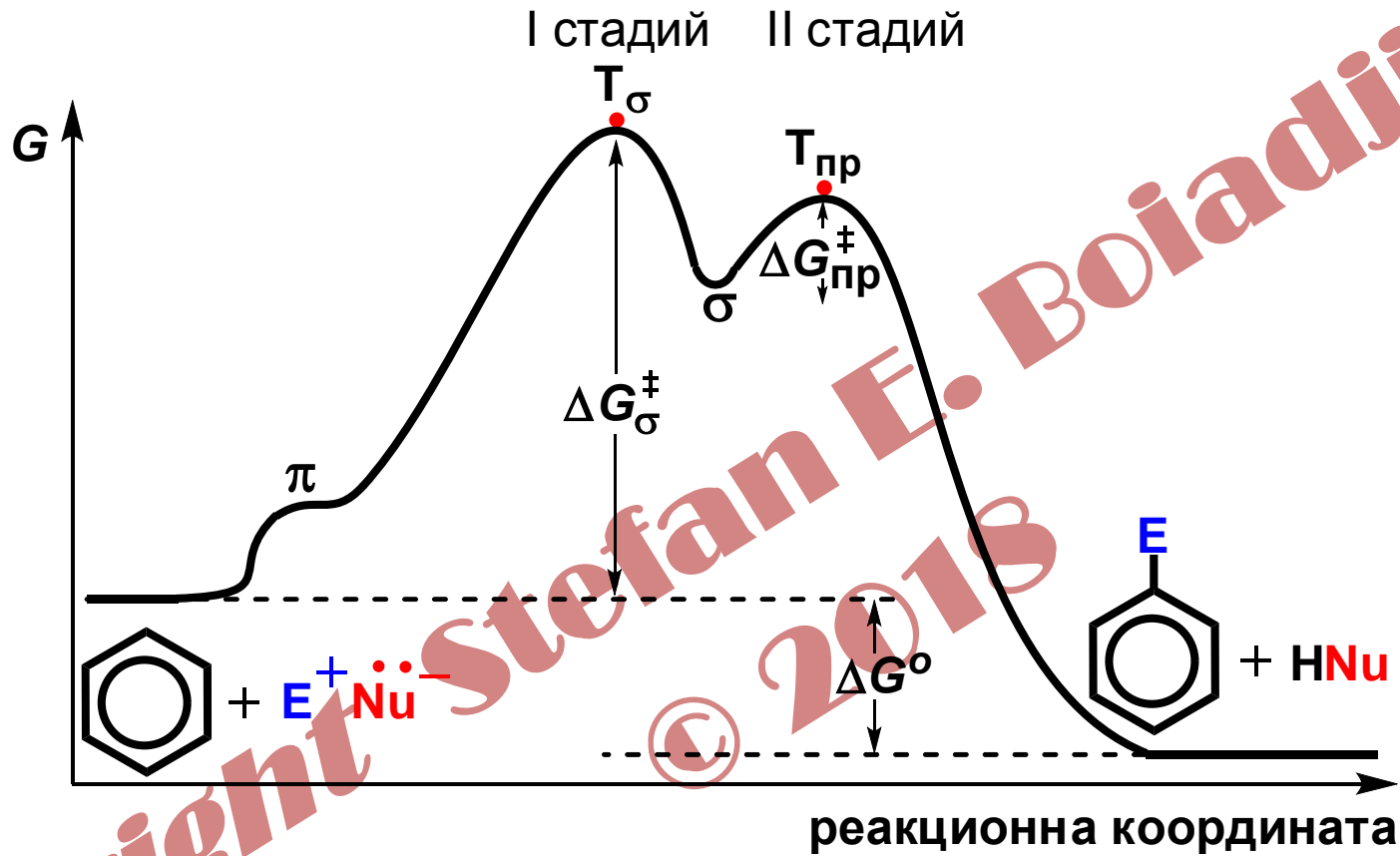
Междинният йон е много по-нестабилен от самия бензен. (на следваща енергетична диаграма)



В стадий II, σ -комплексът се превръща в продукт през преходно състояние $T_{пр}$ чрез отделяне на H^+ под действие на $Nu:^-$ от полярната молекула. Електронната двойка от връзката $C_{sp^3}-H$ се възвръща в пръстена и се възстановява стабилна шест-електронна ароматна π система. Тази е съществена разлика от A_E реакцията на алкени – насочването на S_EAr към заместителен продукт се дължи на силното понижаване на енергията му вследствие възстановяване на π секстета; затова не настъпва присъединяване на нуклеофила $Nu:^-$.



Енергетичен профил на S_EAr реакция



Стадий I е бавен; Стадий II е бърз, с много по-малка енергия на активация.

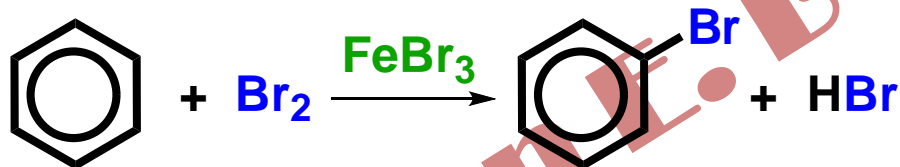
Съществуват няколко разновидности на S_EAr реакцията, в зависимост от природата на електрофилния реагент E^+ , съответно реактанта – полярната молекула $E \rightarrow Nu$. Те протичат по общия механизъм, но се различават по:

- атаката на реактанта $E-Nu$ върху бензеновото ядро, която може да е:
 1. атака на полярната молекула $E-Nu$ с електрофилната си част;
 2. атака на дисоцииран от $E-Nu$ електрофил E^+
- кинетичния контрол (необратимо протичане на двата стадия) или термодинамичния контрол (обратимо протичане на двата стадия) на S_EAr реакцията.

Разновидностите ще се отбележат в конкретни примери в Тема 12. Следва само един илюстративен пример на бромиране на бензен.

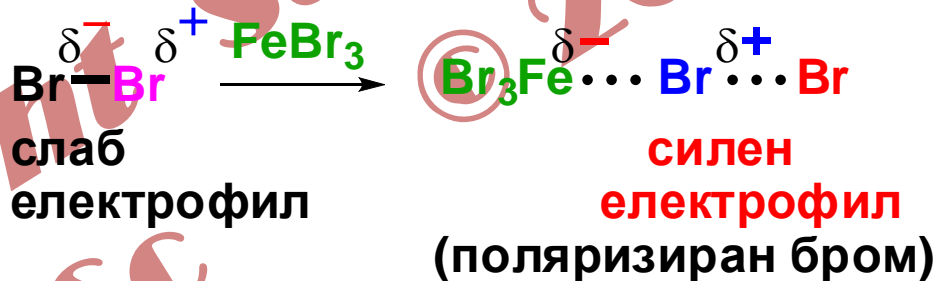
Разтвор на Br_2 в CH_2Cl_2 се обезцветява бързо в присъствие на алкен. Продуктът е дибромоалкан – от електрофилно присъединяване.

Същият разтвор не реагира с бензен. За бромiranje на бензен е необходим катализатор (Люисова киселина, най-добре FeBr_3 , или Fe прах, по чиято повърхност се образува малко FeBr_3).



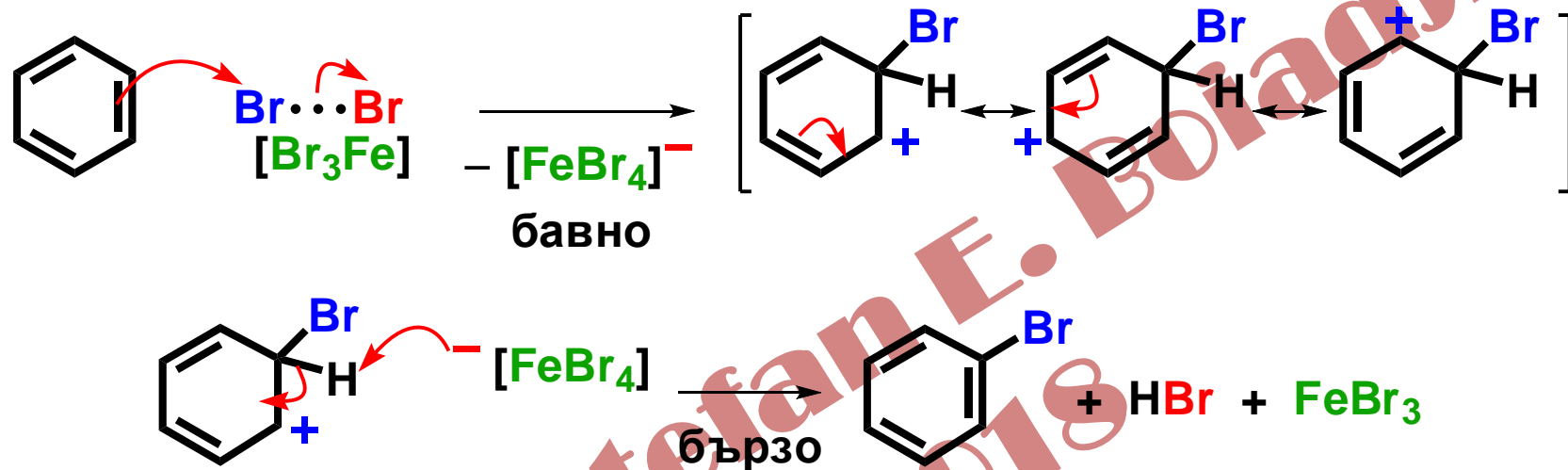
бромобензен 80%

Катализаторът поляризира бромната молекула и я прави силно електрофилна.



Началната атака може да се дължи на комплекса $[\text{Br}_3\text{Fe} \cdots \text{Br} \cdots \text{Br}]$ който реагира като бромониев йон $[\text{Br}^+]$ (или на дисоцииран Br^+).

Поляризираната бромна молекула реагира с нуклеофилното бензеново ядро и дава междинен неароматен катион, който е стабилизирани от спрежение.

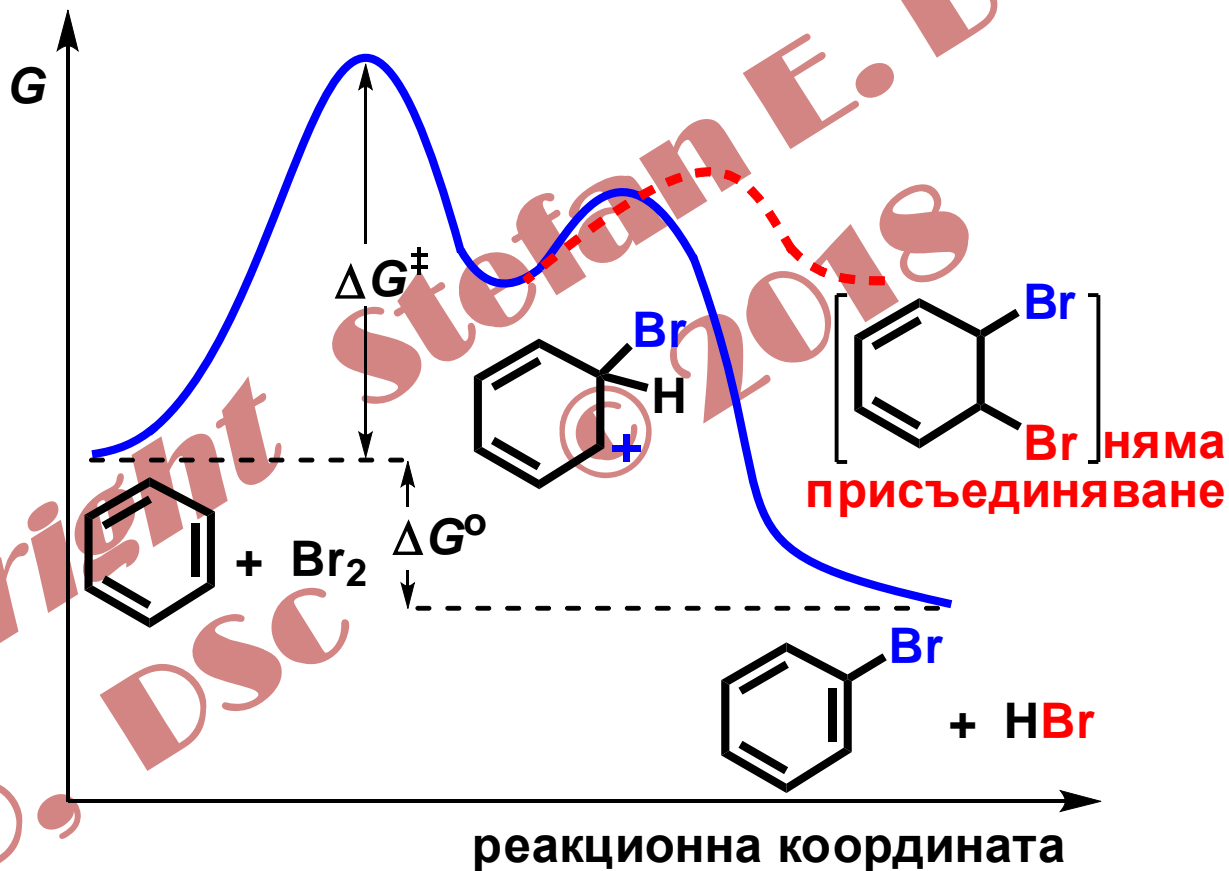


Нуклеофилът, $[\text{FeBr}_4]^-$ вместо присъединяване на Br^- , отцепва протон от катиона, с което се възстановява ароматната шест-електронна π система заедно с катализатора. Халогенирането на бензен е необратима S_E2 реакция под кинетичен контрол.

Защо електрофилната реакция на Br_2 с бензен поема различен курс от тази на Br_2 с алкен? Отговорът е директен и е свързан с относителните енергии на реактантите и продуктите.

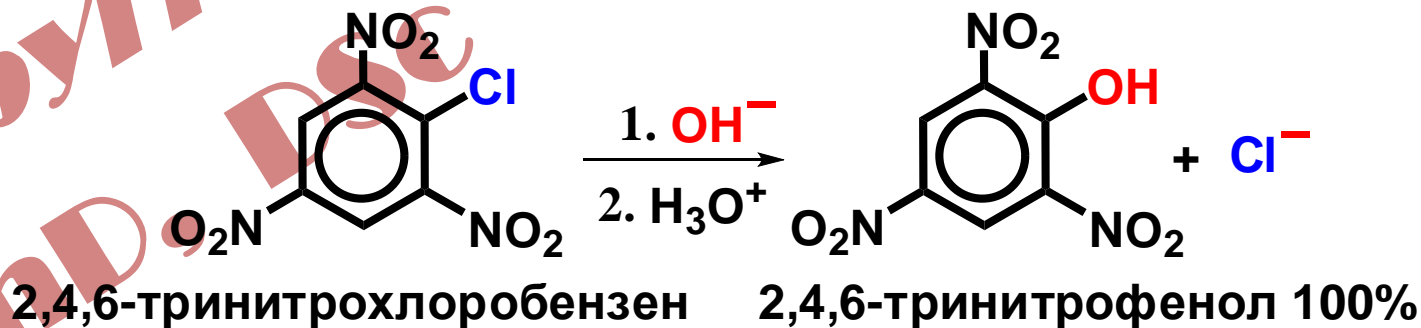
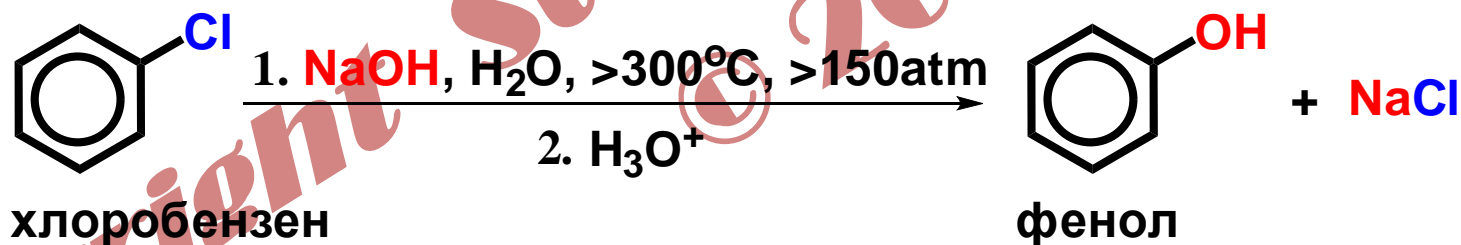
Ако се осъществи присъединяване на Br_2 към бензен, енергията на стабилизация (152 kJ/mol) от ароматичност би била загубена и реакцията би станала ендергонна.

Когато става заместване на един водород с бром в бензен по $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ механизъм, стабилността на ароматното ядро се запазва и реакцията е екзергонна, както е видно от енергетичната диаграма.

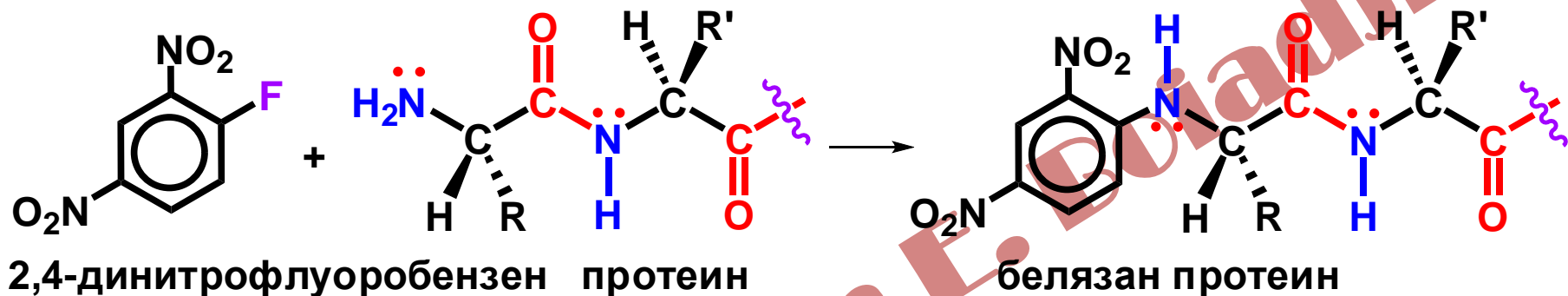


Нуклеофилни заместителни реакции в заместени бензени, S_NAr механизъм с присъединяване-елиминиране и чрез елиминиране-присъединяване – бензин.

Въпреки че заместване в ароматно съединение обикновено протича по електрофилен механизъм, арилхалиди, особено с други електронакцепторни групи може да участват в реакции на нуклеофилно заместване, S_NAr и S_N2 . Нуклеофилът OH^- замества хлор в хлоробензен в много твърди условия, но реакцията протича при стайна температура в 2,4,6-тринитрохлоробензен.

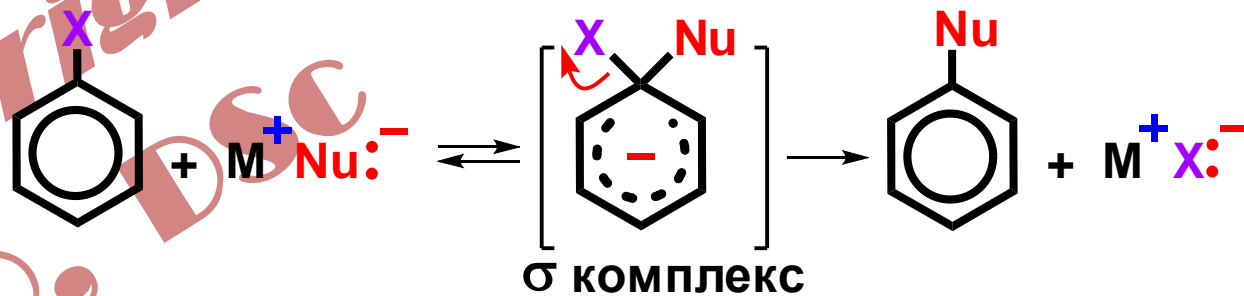


Същата реакция е много полезна за белязване на протеини по NH₂-края с 2,4-динитрофенилна група с характерна UV-vis абсорбция (реактив на Сангър, Fr. Sanger).



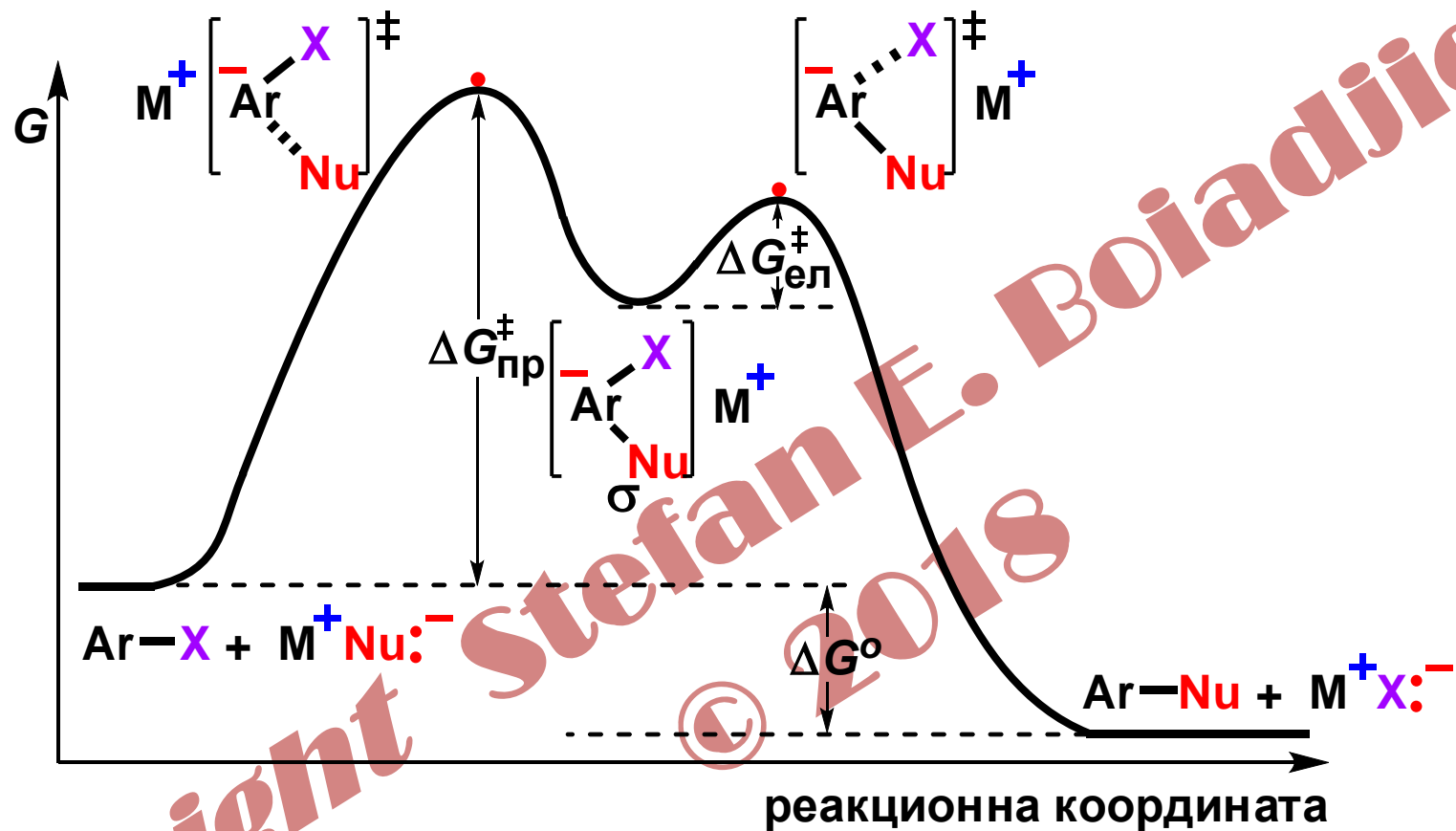
Механизмът е нуклеофилно присъединяване-елиминиране, S_NAr . Той се описва както S_EAr .

Nu атакува C от силно полярната C–X връзка.

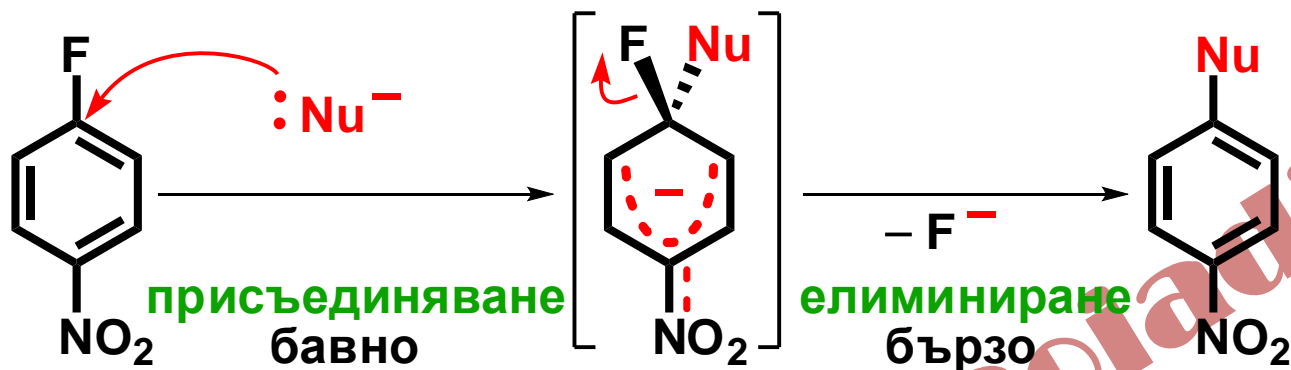


$Nu:^- = OH^-, RO^-, NH_2$; $M^+ =$ метален йон

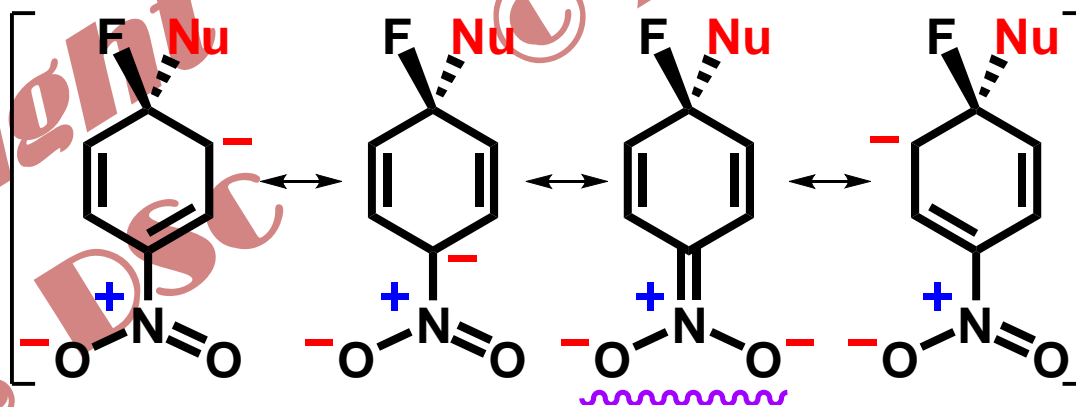
Енергетичната промяна на S_NAr е същата както за S_EAr .



Елиминирането изисква много по-ниска активираща енергия отколкото присъединяването на нуклеофила.

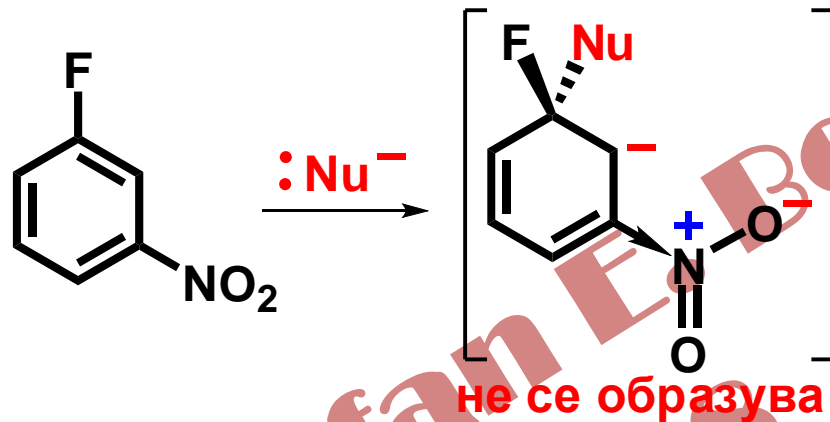


Реакцията по S_NAr (присъединяване-елиминирание) е изключително успешна когато в ароматното ядро се намира електронакцепторна група; особено ефективна е нитро групата, когато се намира на *орто*- или *пара*-място спрямо халогена. Тя стабилизира σ -комплекса чрез делокализация с една повече гранична структура.



С *o*-флуоронитробензен – подобна стабилизация с участие на подчертаната структура.

В *мета*-флуоронитробензен не може да се реализира необходимата стабилизация и реакция не протича.



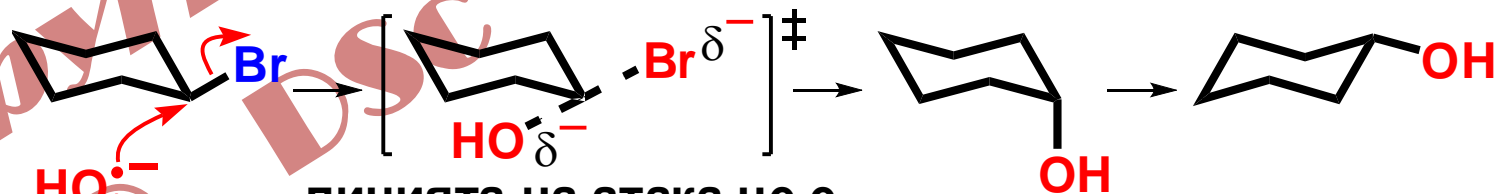
Copyright
PhD, DSC

Stefan E. Boiadjiev,
© 2019

Защо реакцията не протича по типичните за алкилхалогениди S_N1 или S_N2 (за тях – по-подробно в Тема 13)?

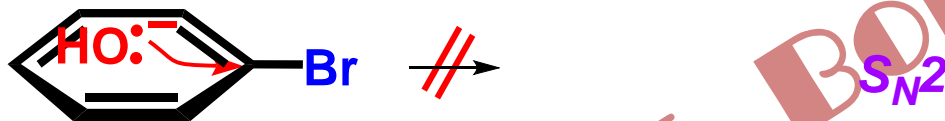


В S_N2 реакцията атаката трябва да стане по линията на C–Br връзката, от противоположната страна на бромния атом. Това е възможно за алифатния пръстен на бромциклохексана, в който тази връзка не е в равнината на пръстена (тетраедричен C).



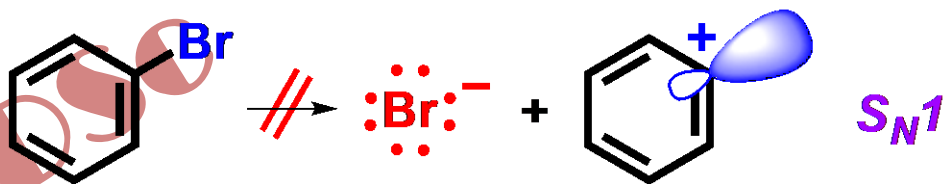
линията на атака не е в равнината на пръстена

Връзката C–Br в бромобензена е в равнината на пръстена (тригонален C) и нуклеофилът не може да подходи “отвътре” в пръстена по абсурден път. Затова реакция по такъв механизъм не е възможна с арилхалогениди.



Запомнете отсега: $\text{S}_{\text{N}2}$ при sp^2 въглерод не може да се извърши!

$\text{S}_{\text{N}1}$ в ароматни халогениди също не протича защото дисоциацията на бром дава нестабилен арилов катион, в който p орбиталата е заета, но свободната е sp^2 орбитала извън пръстена.

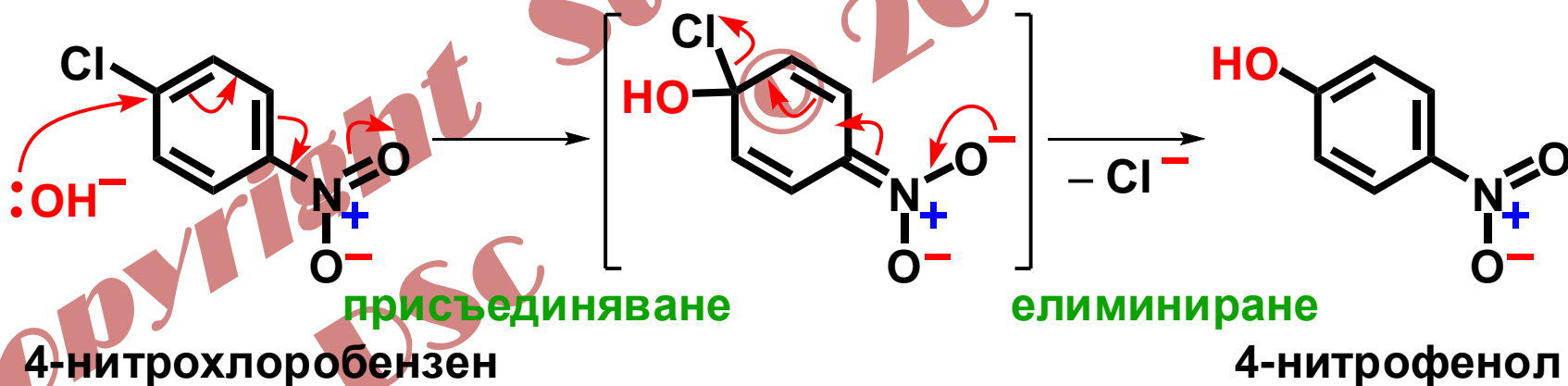


($\text{S}_{\text{N}1}$ е възможна с diazonиеви соли – механизъм в Тема 31.)

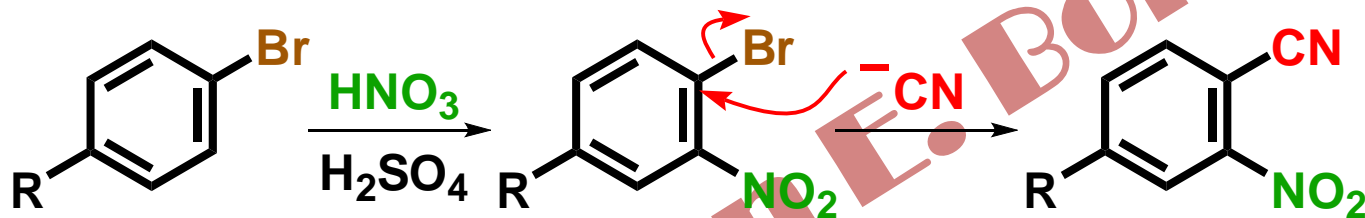
Типичното нуклеофилно ароматно заместване се характеризира с:

- напускащата група е халоген;
- кислороден, азотен или цианиден нуклеофил;
- нитро, циано или карбонилна група *орто*- и / или *пара*- към напускащата група. Присъстващи NO_2 , $\text{C}\equiv\text{N}$, SO_3H , COR групи и др. са съществени за стабилизация на междинния арилов анион (σ -комплекса).

Примери за $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ чрез присъединяване-елиминирание:



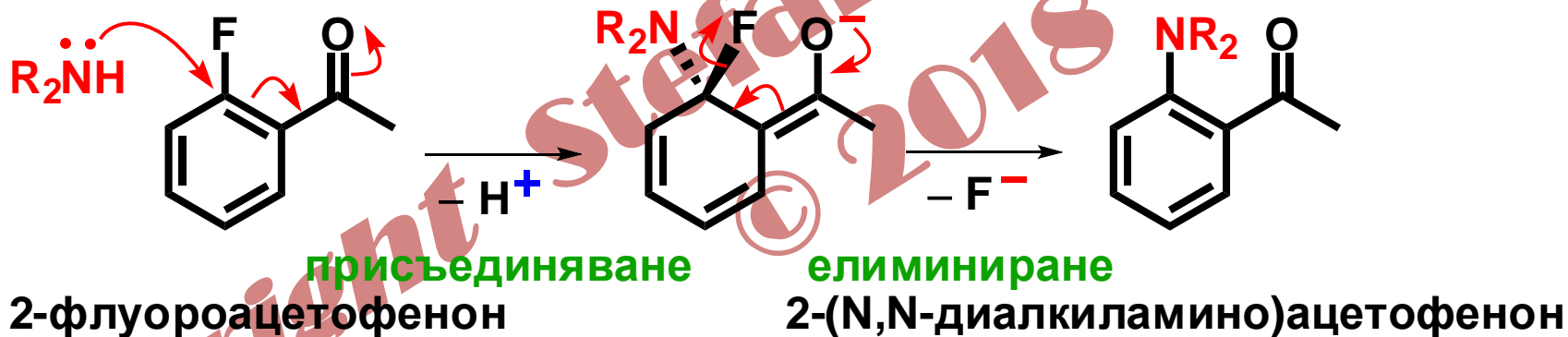
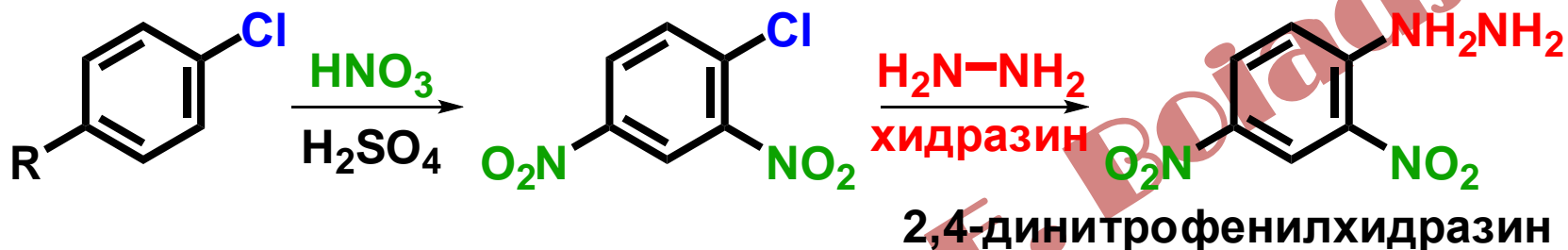
Тъй като нитро група обикновено се въвежда чрез електрофилно ароматно заместване и халогените ориентират *орто*- / *пара*- (Тема 12), често срещаща се последователност е нитриране на арилхалид, последвано от S_NAr на халогена.



Желаният в този случай продукт не може да се синтезира чрез нитриране на *p*-алкилбензонитрил, тъй като циано групата е *мета*-ориентираща, а алкиловата (R) – *орто*-/*пара*-ориентираща.

(След като сте запознати с ориентиращия ефект на групи в S_EAr , възможен изпитен въпрос: как да се синтезира 2-нитро-4-изопропилбензоена киселина.)

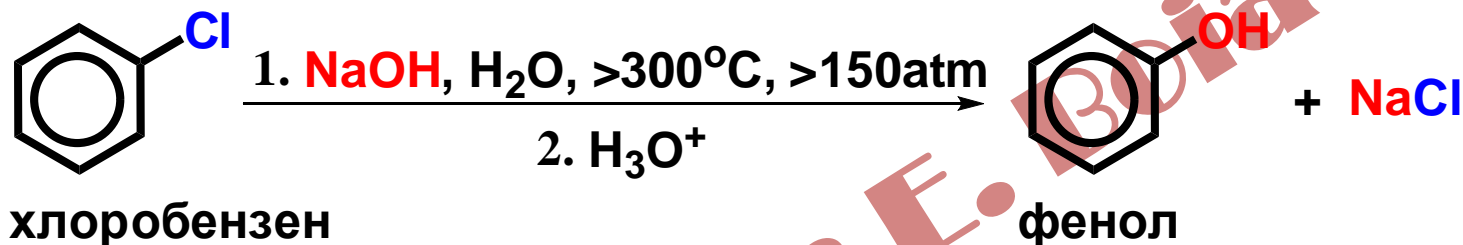
Подходящи нуклеофили са амини и хидразин (NH_2NH_2).
Активиращият заместител може да е кето група.



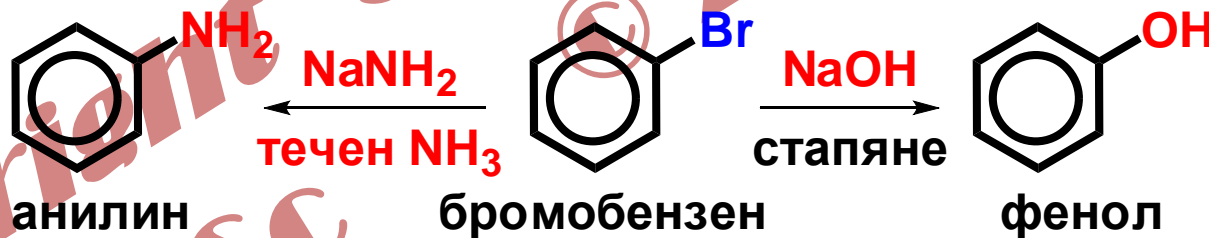
В резюме: анион-стабилизиращи групи (електронакцепторни), които са *орто*- или *пара*- спрямо потенциална напускаща група, благоприятстват нуклеофилното заместване на халоген в ароматни съединения, по S_NAr чрез **присъединяване-елиминиране**.

Механизъм чрез елиминиране-присъединяване, бензин

Още в 1928 г. химиците в Dow Chemical company са разработили индустриален метод за синтез на фенол:

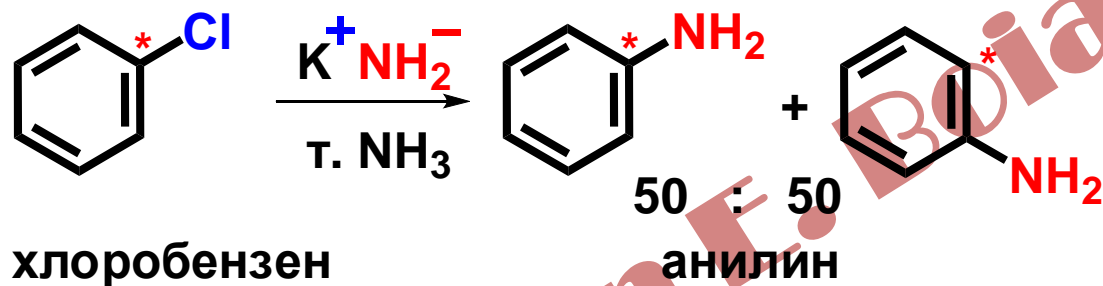


Значително по-късно е установено, че подобна трансформация протича със силни нуклеофили, като амиден анион, при значително по-ниска температура (течен амоняк т.к. -33°C).

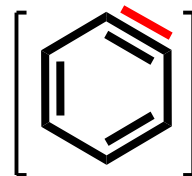


Тъй като ядрото не е активирано с електронакцепторна група е било предположено, че тези трансформации протичат по различен начин от S_NAr чрез присъединяване-елиминиране.

Класически експеримент (1953 г.) с използване на белязани с радиоактивен ^{14}C в хлоробензен-1- ^{14}C е доказал, че в анилина маркерът се намира на С-1 и С-2 в еднакво количество.



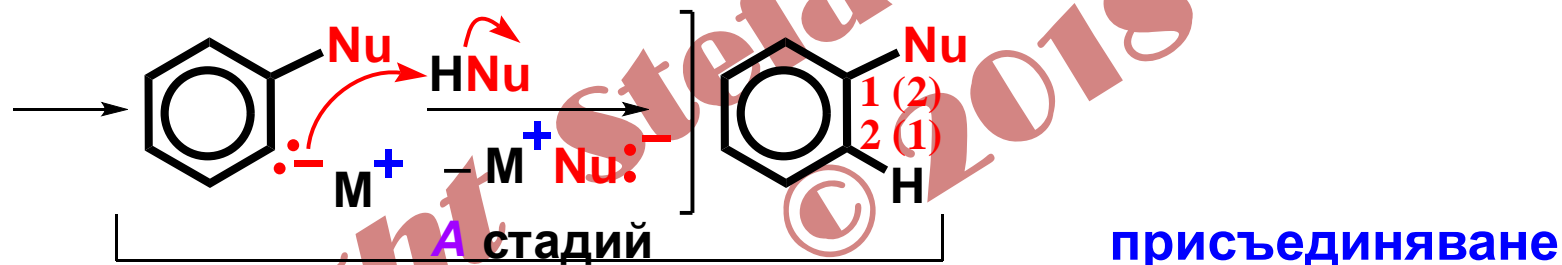
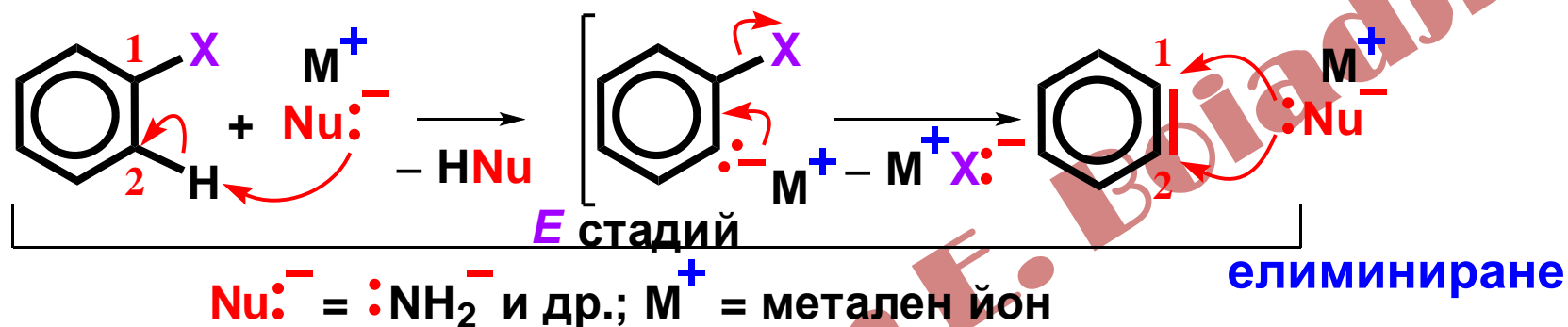
Този резултат налага включване в механизма на междинна, симетрична структура, позната днес като **бензин (дехидробензен)**.



бензин

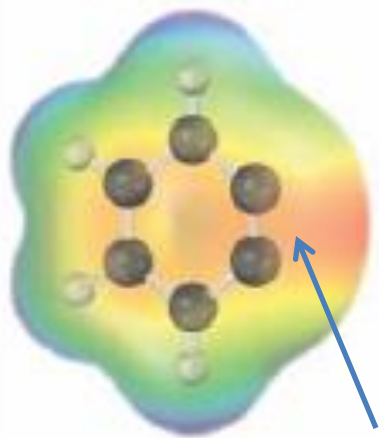
Допълнително механистично доказателство са дали улавящи експерименти, в които междинното съединение от по-горната реакция реагира като диенофил в реакция на Дилс-Алдер с фуран (диен), с което се доказва, че бензин се образува чрез елиминиране на HCl от хлоробензен.

Общият механизъм се описва като S_NAr чрез елиминирание-присъединяване.



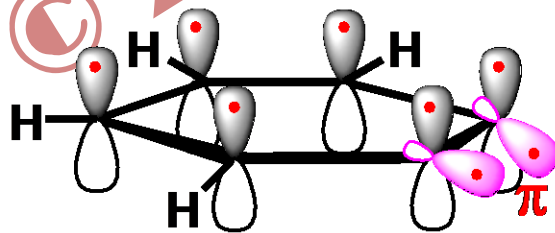
По този механизъм хлор и бром (X) може да се заместят с OH, OR, NH_2 и Ar (вероятно в реакцията на Улман).

Електронната структура на бензина е на силно деформиран алкин. Тройната връзка в типичен алкин е образувана между sp -хибридизирани въглеродни атоми. “Тройната” връзка в бензин използва sp^2 -хибридизирани въглероди. В един алкин, тройната връзка се състои от две взаимно перпендикулярни π връзки, образувани от $p-p$ припокриване (VB), но в бензина тройната връзка има една π връзка формирана от $p-p$ припокриване и една π връзка формирана от sp^2-sp^2 припокриване. Тази π връзка лежи в равнината на пръстена и е много слаба.

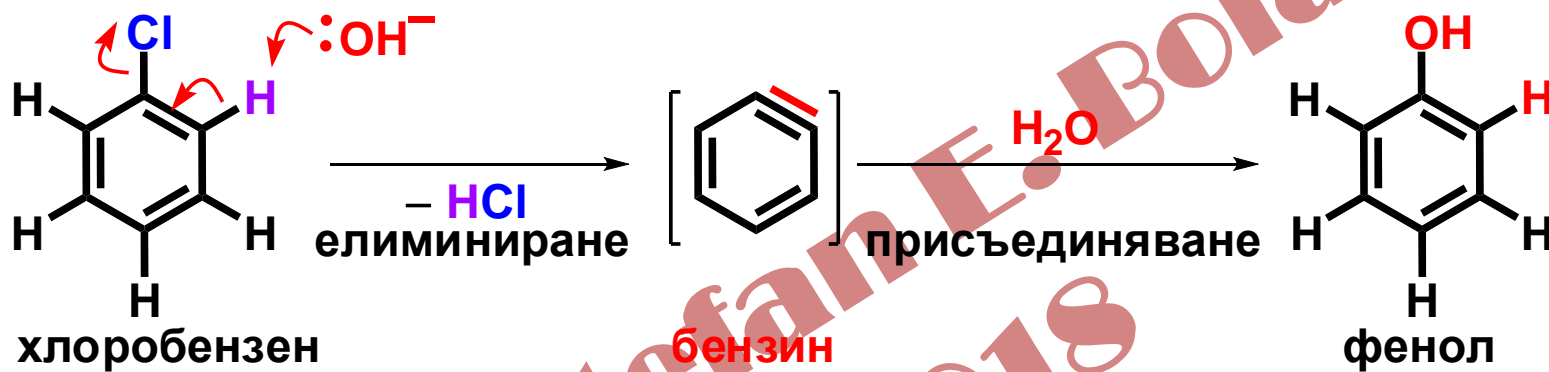


бензин

III



В много твърдите условия на превръщането хлоробензен – фенол, не протича директно заместване на Cl атом, а по-точно се извършва елиминиране (на HCl) – присъединяване.

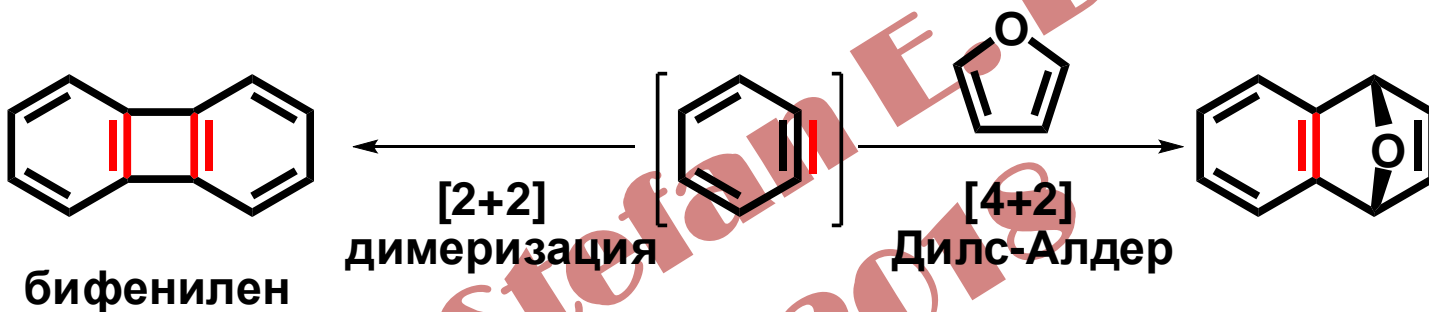


Copyright
PhD, DSC

Stefan E. Boiadjev,
© 2018

Допълнителна информация

Бензинът е все пак с ароматен характер, но е МНОГО реактивно-способен. Този интермедиат е бил “уловен” (trapped, trapping experiment) като участник в [2+2] и [4+2] (Дилс-Алдер) циклоприсъединяване.



***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018