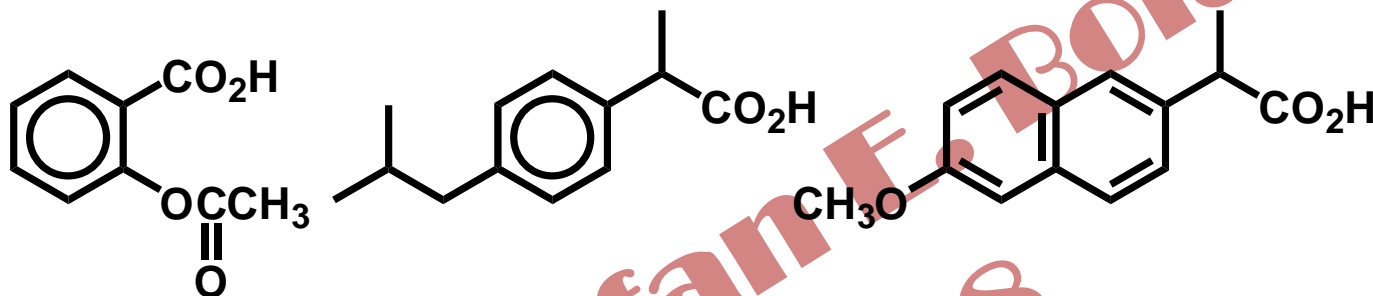


***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018

12. Химични свойства на бензен и монозаместени бензени. Заместителни електрофилни реакции в бензен (S_E2 : халогениране, нитриране, сулфониране, реакции на Фридел-Крафтс: алкилиране и ацилиране). S_E2 Реакции в монозаместени бензени – ориентиращ ефект на заместителя, класификация на заместителите. Региоселективен синтез на ди- и полизаместени бензени. Присъединителни реакции на бензена. Електрофилно заместване в нафтаден. Нуклеофилно заместване в ароматни съединения.

Copyright
PhD, DSC

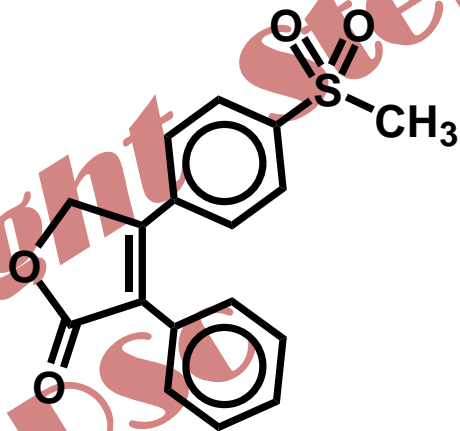
Значителен брой лекарства имат в структурата си бензеново или ароматно ядро. Нестероидалните противовъзпалителни лекарства (NSAID) потискат ензимите циклооксигенази (COX), които синтезират простагландини. Някои от тях са отговорни за болки и възпаление (артрит).



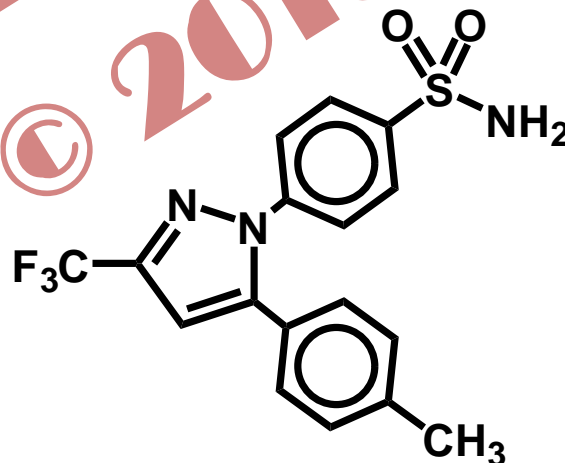
Аспирин

Ибупрофен

Напроксен



Вайокс



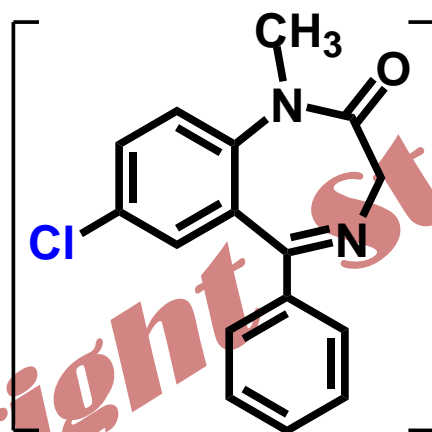
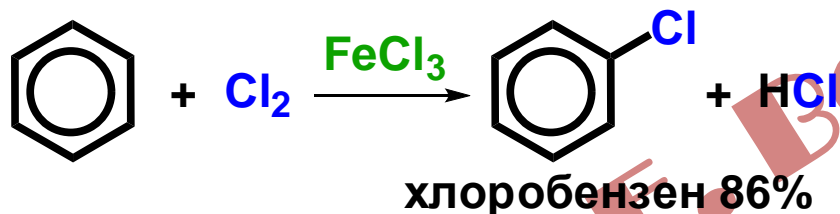
Целебрекс

Как се синтезират сложно заместени бензенови производни е във фокуса на настоящата Тема.

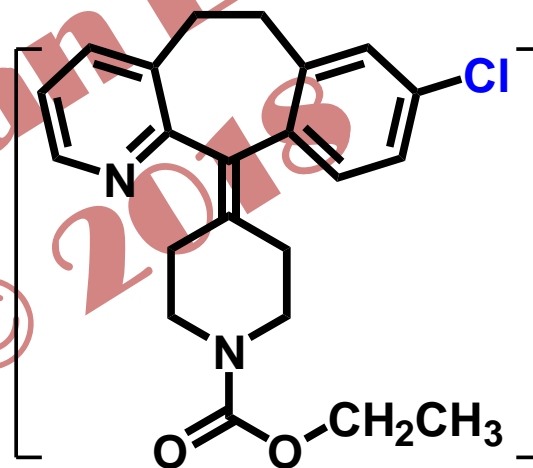
Механизмът на заместителна електрофилна реакция в бензен бе разгледан в Тема 11, S_E2 (предпочитам S_EAr).

Конкретно:

➤ Хлориране



Диазепам (сънотворно)



Кларитин (антиалергиен)

Атакуващият електрофил е или силно поляризирана молекула

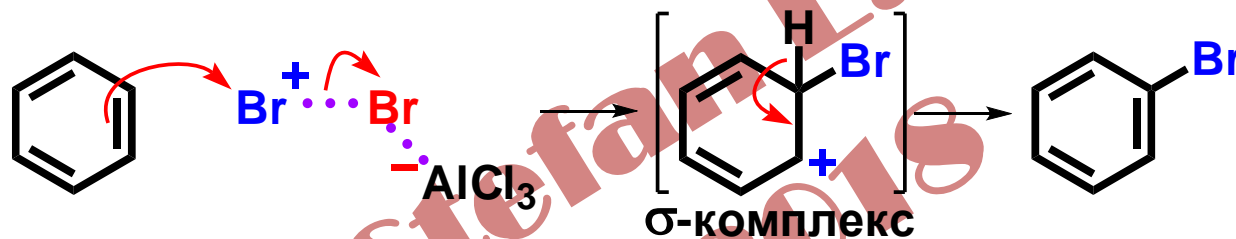
хлор $[\overset{\delta+}{\text{Cl}} \cdots \overset{\delta-}{\text{Cl}} \cdots \text{FeCl}_3]$ или дисоцииран хлорен катион, $\text{Cl}^+ [\text{FeCl}_4]^-$

координиран към катализатора – Люисова киселина.

➤ Бромиране

Електрофилът е комплекс бром-Люисова $\text{Br}^+ [\text{AlCl}_3\text{Br}]^-$ киселина, който действа като бромониев йон.

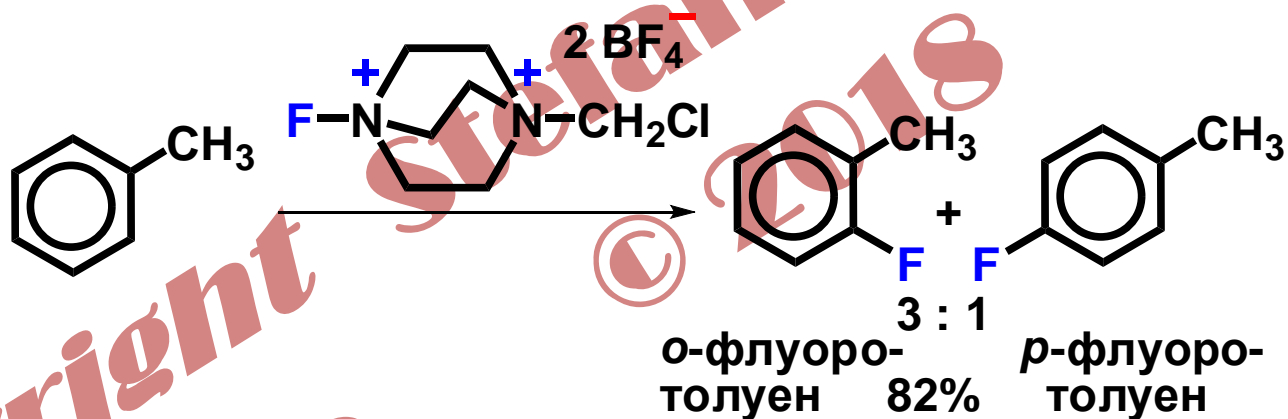
Преглед на опростения механизъм:



➤ Флуориране

Директно с флуор газ не се прилага често тъй като F_2 е много реакционноспособен (окислява експлозивно органични съединения).

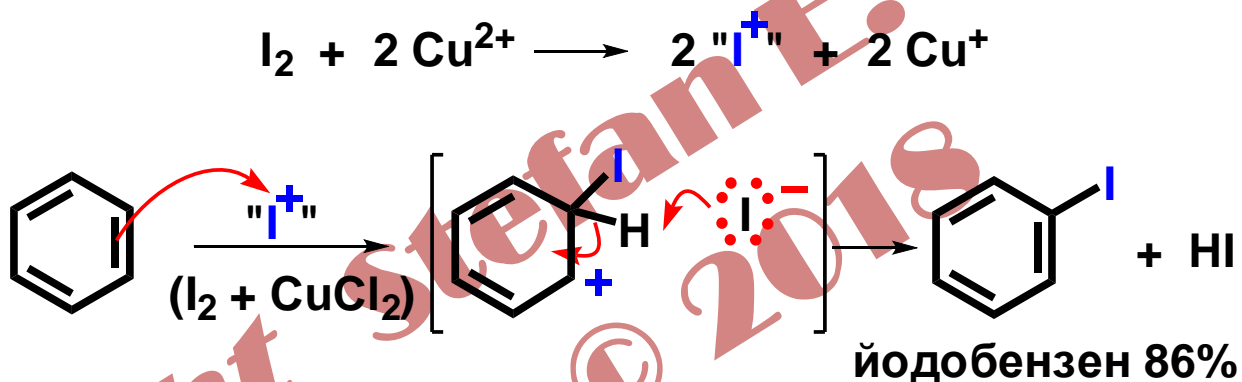
Известни са реагенти, източници на електрофилен флуор, « F^+ », като показания, в който F е свързан с положително зареден азотен атом. Търговското име на реагента е “Selectfluor”.



(Теорията за ориентиращото влияние на CH_3 група следва.)

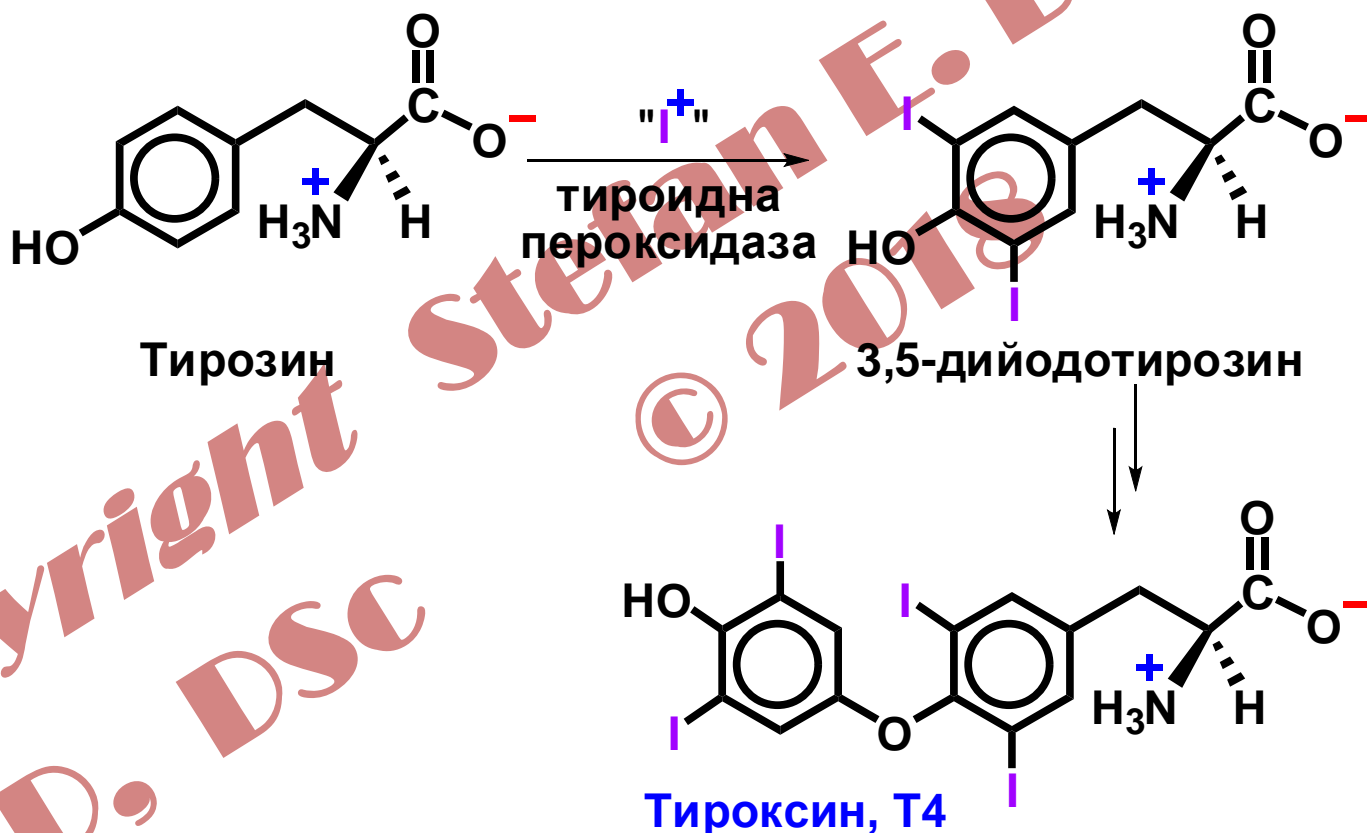
➤ Йодиране

Самият йод не реагира с бензен и подобни ароматни ядра. Необходим е добавен окислител, като H_2O_2 или медна (II) сол, CuCl_2 , който окислява I_2 до по-активна форма. Тя реагира по типичния начин като електрофил, « I^+ »



Електрофилно ароматно халогениране е известно в множество **биосинтези на природни продукти**, особено в тези от морски организми.

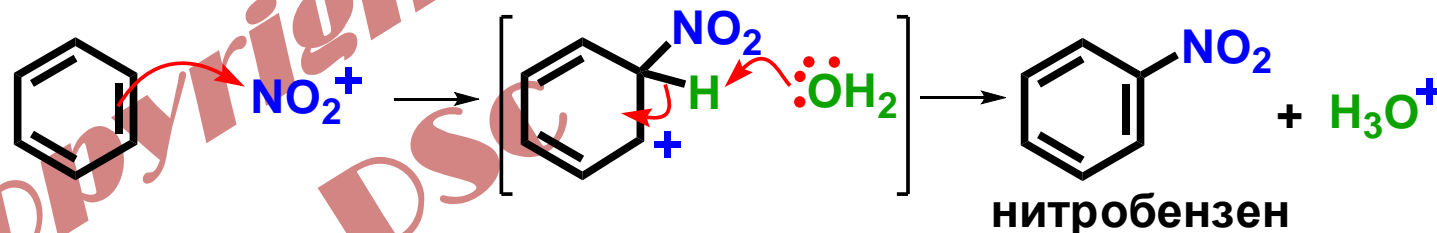
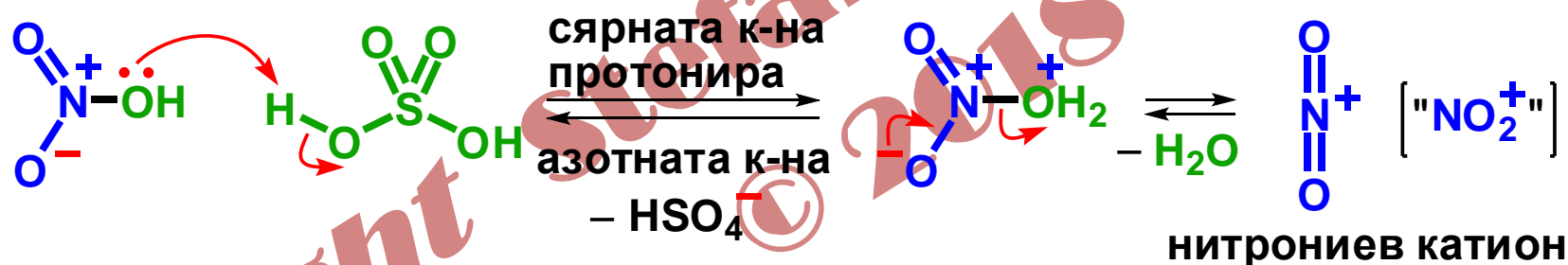
Най-известният пример в хората е биосинтезираният от щитовидната жлеза хормон, **тироксин, T4**. Той е тироиден хормон, който регулира метаболизма и ускорява нервните процеси. Йодирацията електрофилен агент се образува чрез окисление на йодид от H_2O_2 до активен вид йод (0), който се отнася като « I^+ ».



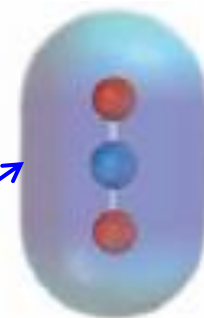
➤ Нитриране

Нитрирането изисква мощни реагенти – най-често се извършва с “нитрирна смес” – конц. H_2SO_4 + конц. HNO_3 .

Електрофилът е **нитрониев катион, NO_2^+** . Той е линеен, изоелектронен с CO_2 , азотът е в *sp* хибридно състояние. Нитрониевият йон се генерира след протониране на HNO_3 от H_2SO_4 и отцепване на вода. Тази $S_{\text{E}}\text{Ar}$ с бензен е необратима под кинетичен контрол.

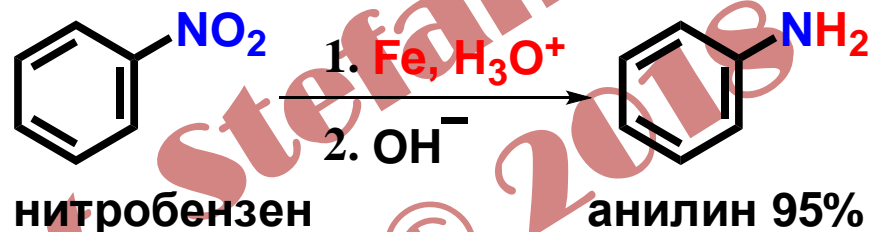


Електростатичният потенциал показва, че главно **N** носи положителния заряд.



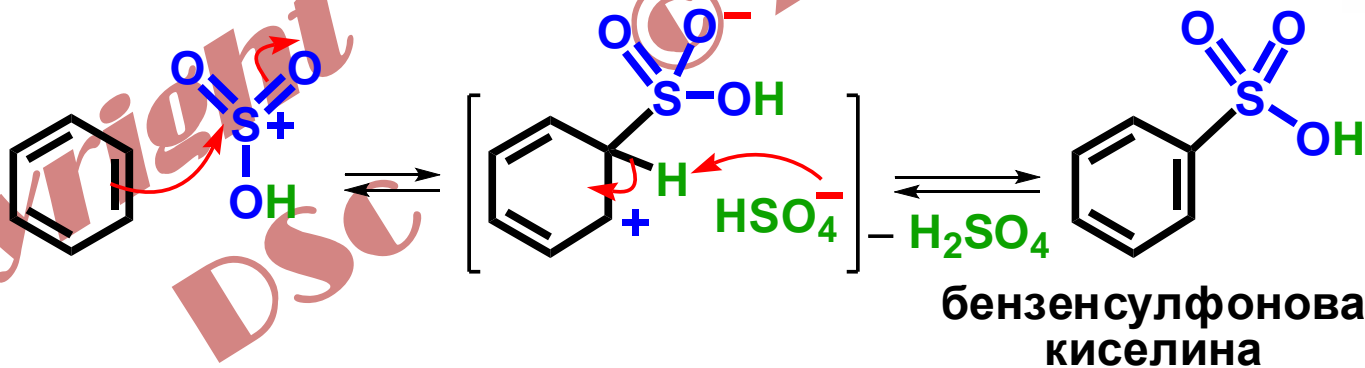
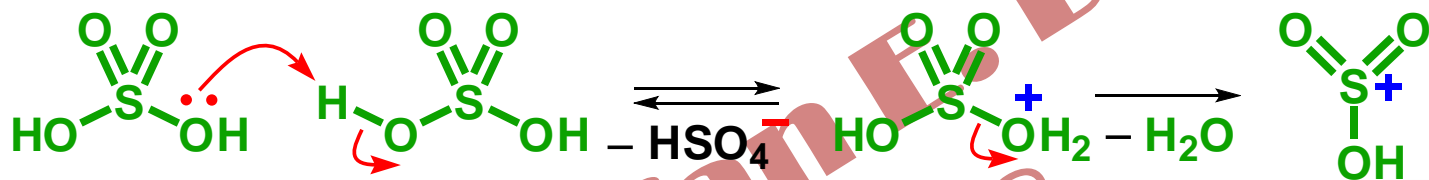
Нитрирането е изключително полезна реакция в лаборатория и в индустрия.

Нитро групата може да се редуцира лесно с обикновени реагенти като (Fe или Sn + киселина), SnCl_2 и др., което дава **ариламини**. Такъв двустадиен синтез се прилага за промишлено получаване на много багрила и фармацевтични препарати.

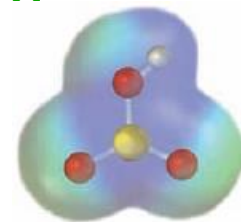


➤ Сулфониране

Бензенът реагира бавно с конц. H_2SO_4 . Друг сулфониращ реагент е разтвор на SO_3 в конц. H_2SO_4 , наречен олеум (димяща сярна киселина). Електрофилът е HSO_3^+ или неутрален SO_3 (в зависимост от реакционните условия).



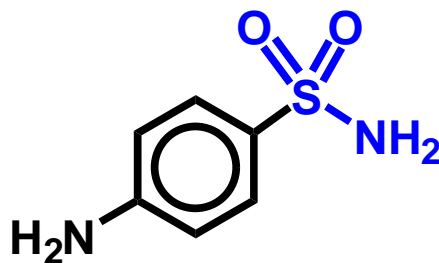
Забелязахте ли? \rightleftharpoons



Сулфонирането, за разлика от нитрирането е **лесно обратима реакция**, под термодинамичен контрол. Активиращите енергии за образуване на σ -комплекс и за превръщането му в продукта са съизмерими.

Сулфонирането (правата реакция) е предпочетено в силна киселина, а десулфонирането (обратната) – в гореща, разрежена киселина.

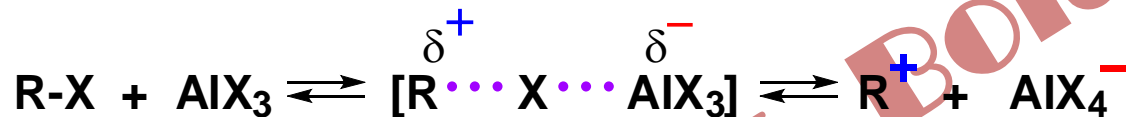
Сулфониране и нитриране не са застъпени в природата реакции. Сулфониране се използва във фармацевтичната промишленост за създаване на сулфамидни лекарства, които са сред първите клинично приложими антибиотици. Въпреки появата на нови структури със същия ефект, сулфаниламидите все още се прилагат, напр. срещу инфекции на уринарния тракт.



сулфаниламид
фармакофор в антибиотици

➤ Алкилиране по Фридел-Крафтс

Въвеждане на алкилова група в ароматно ядро се осъществява чрез реакция на Фридел-Крафтс, която използва алкилхалогенид, $R-X$, поляризиран от AlX_3 .



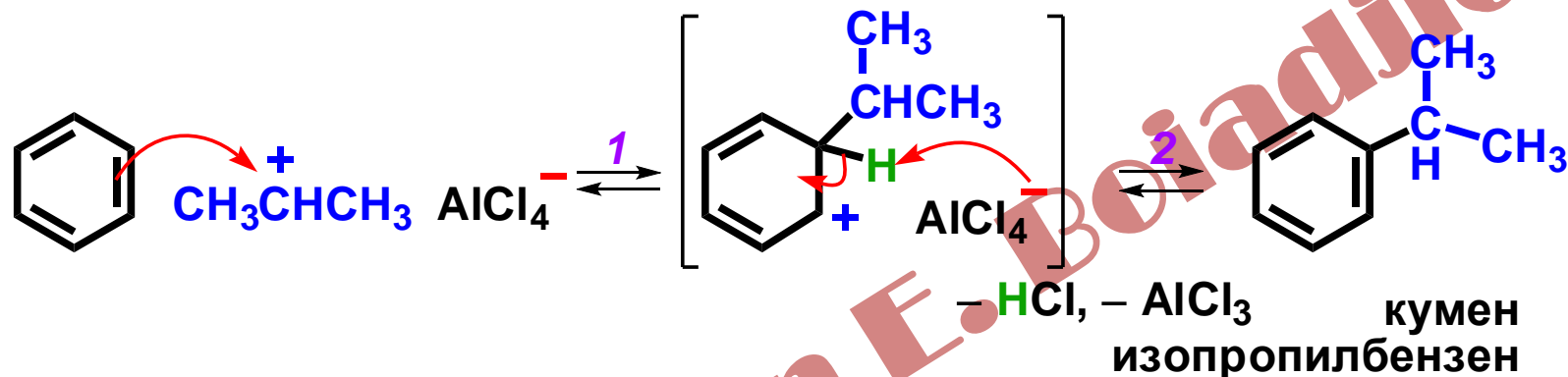
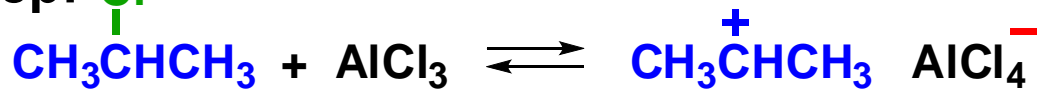
Началната атака върху бензена се извършва от електрофила

– комплекса $[R^{\delta+} \cdots X^{\delta-} \cdots AlX_3]$

– или от карбениев йон R^+ .

Катализаторът, $AlCl_3$, спомага за дисоциацията до карбениев йон по същия начин както в бромирането на бензен.

Пример: Cl



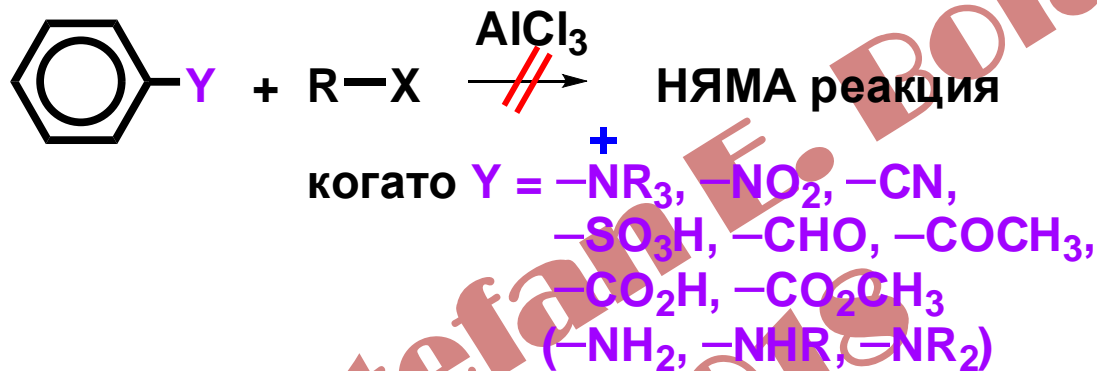
Стадий **1**: електронна двойка от бензеновото ядро атакува карбениевия йон; формира се C–C връзка в нов междинен карбокатион.

Стадий **2**: от него, нуклеофилът AlCl_4^- изтегля протон; образува се заместеният алкилиран продукт с възстановена ароматна система.

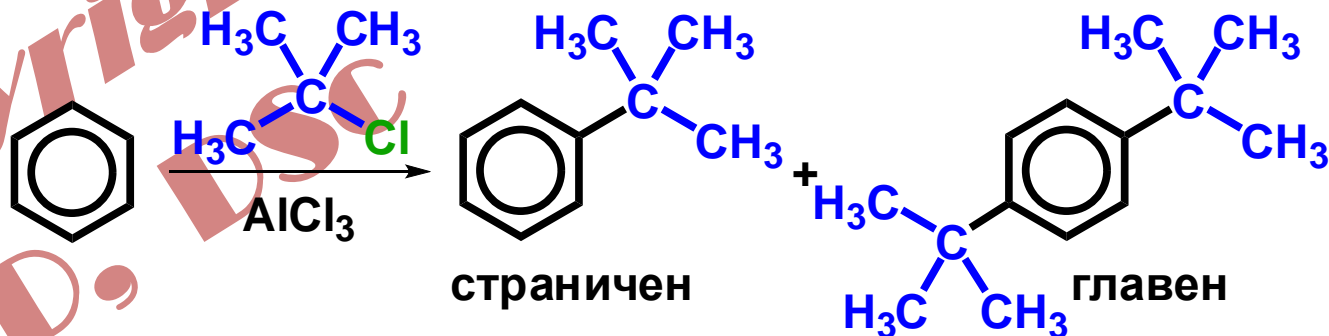
Реакцията е обратима (термодинамичен контрол).

Ограничения: 1) Реагират **само алкилхалиди**. Арилхалогениди и винилхалогениди не реагират, тъй като образуването от тях на карбениев йон изисква висока енергия.

2) Ароматното ядро трябва да е достатъчно активно за реакция на Фридел-Крафтс. Дезактивирано ядро (следва) от наличие на електронакцепторен заместител или amino група, която се координира към катализатора не може да участва в подобно алкилиране.

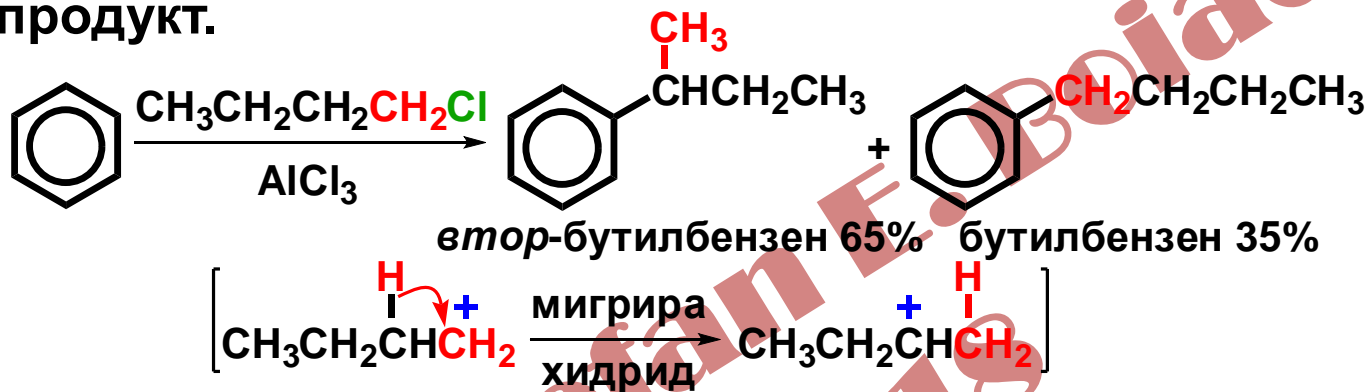


3) Трудно се спира до монозаместен продукт, защото първата въведена алкилова група активира още повече ядрото.



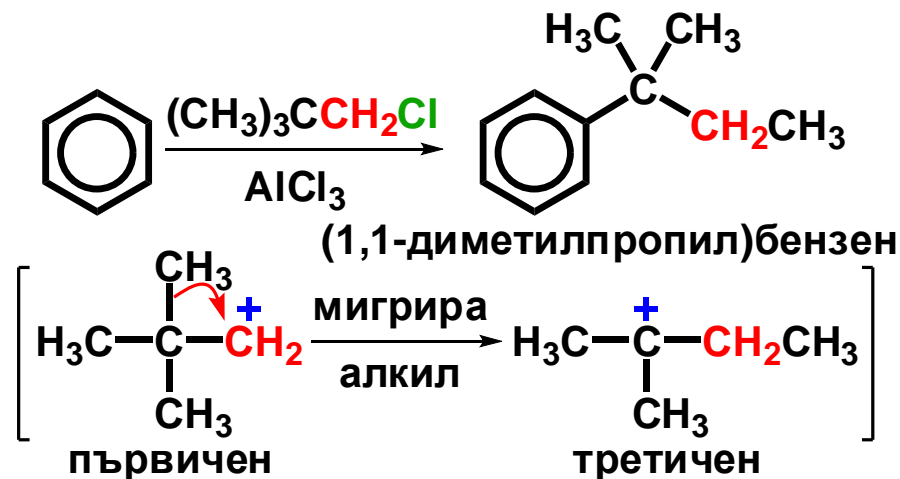
Необходим е голям излишък бензен за монозаместен продукт.

4) Получава се продукт от изомеризация на карбениевия йон, особено с първични алкилхалогениди. Напр., третиране на бензен с 1-хлоробутан при 0°C, дава ~ съотношение 2:1 на продукт от прегрупировка (с втор-бутил) и непрегрупиран (с бутил) продукт.



Причината за прегрупирутката е същата, както спомената за изомеризация на алкени в кисела среда. След миграция на хидриден йон, $\cdot\text{H}^-$, се получава по-стабилен от първичния вторичен карбениев йон.

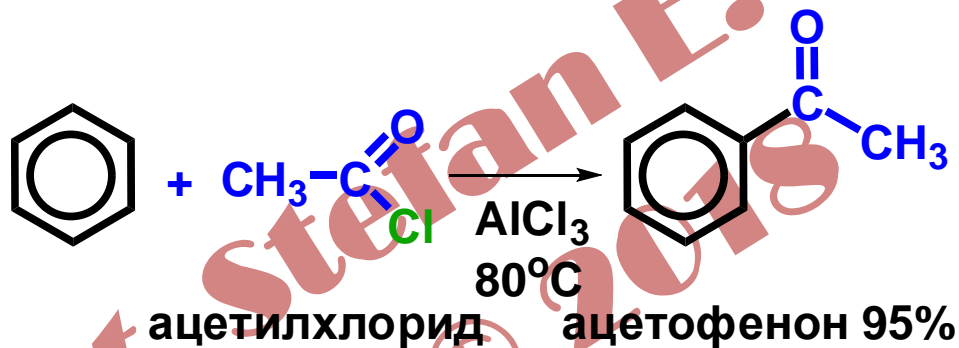
Мигрира метилова група с двойка електрони до по-стабилен третичен карбениев йон.



➤ Ацилиране по Фридел-Крафтс

Ацилиране – реакция за въвеждане на остатък от карбоксилна киселина, наречен **ацилна група**, $\text{RCO}-$, (R – всички възможни въглеводородни остатъци).

Ацилиране в бензен и други ароматни ядра се провежда обикновено с **киселинен хлорид (ацилхлорид)** в присъствие на AlCl_3 .

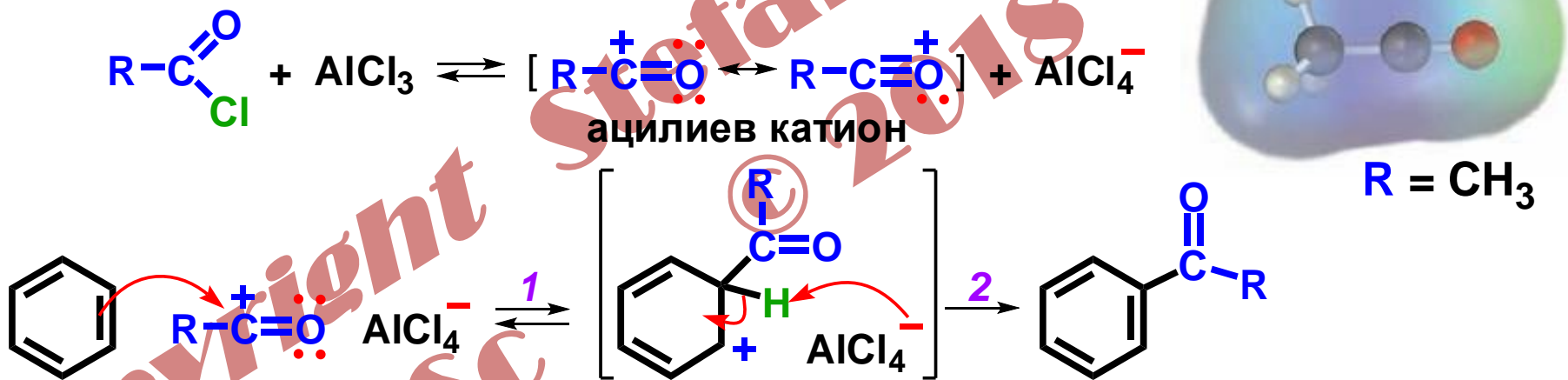


Електрофилът е **ацилиев катион** $\text{R}-\overset{+}{\text{C}}=\text{O}$
генериран от реакция на ацилхлорида с катализатора AlCl_3 .

Механизмът е $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ и реакцията е практически необратима.

Общото наименование на продуктите е **арилкетони**.

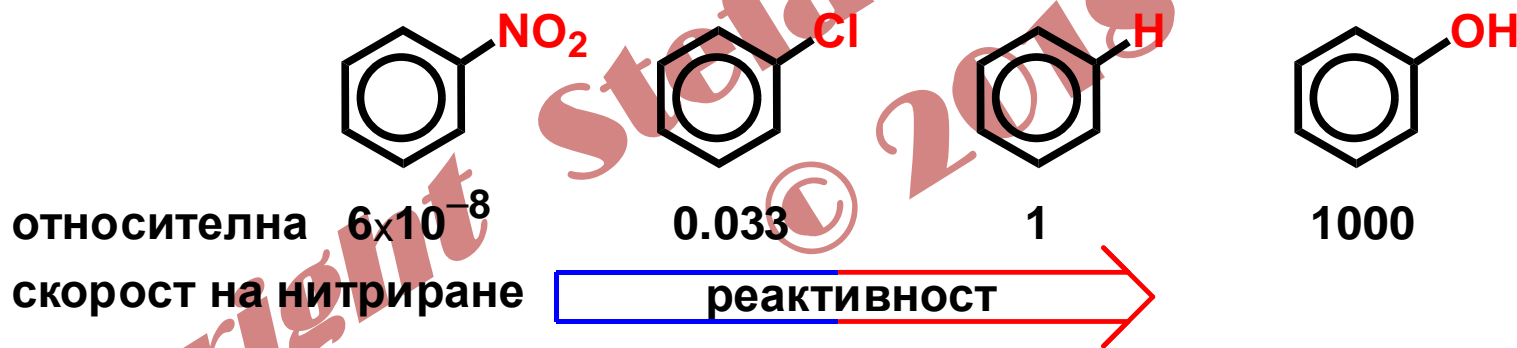
Както е видно от двете структури на ацилиевия йон, той е стабилизирани чрез взаимодействие на свободната орбитала при въглерода с двойка електрони на съседния кислород. Поради тази стабилизация **изомеризация на катиона не се наблюдава** в ацилиране по Фридел-Крафтс. Някои от споменатите ограничения на алкилирането по Фридел-Крафтс са валидни и за ацилирането. Повторно ацилиране, обаче, не протича за разлика от алкилирането, защото продуктът (напр. ацилбензен) е по-малко реактивен от изходния субстрат.



Ацилирането по Фридел-Крафтс спира чисто след една реакция, но алкилирането по Фридел-Крафтс често води до смес от продукти.

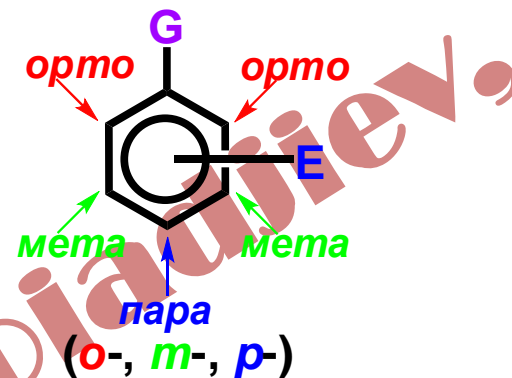
S_EAr Реакции в монозаместени бензени – ориентиращ ефект на заместителя и класификация на заместителите.

Дотук – недвусмислено и ясно за всички S_EAr реакции в бензен. Как ще протече една от тях когато в ароматното ядро вече присъства заместител (един или повече)? Отговорът на “как” трябва да обясни **региохимията** – **къде** ще се извърши заместването и **колко облекчена или затруднена** е реакцията – **сравнение на кинетиката** с тази на еталон (бензен).



- Заместителят **променя реактивността** на ароматната система, както е показано за нитриране на монозаместени бензени.
- Заместителят **управлява ориентацията** на електрофила.

Трите възможни дизаместени продукта, *орто*-, *мета*- и *пара*- не се получават в еднакво количество. Един или два от тях преобладават значително.



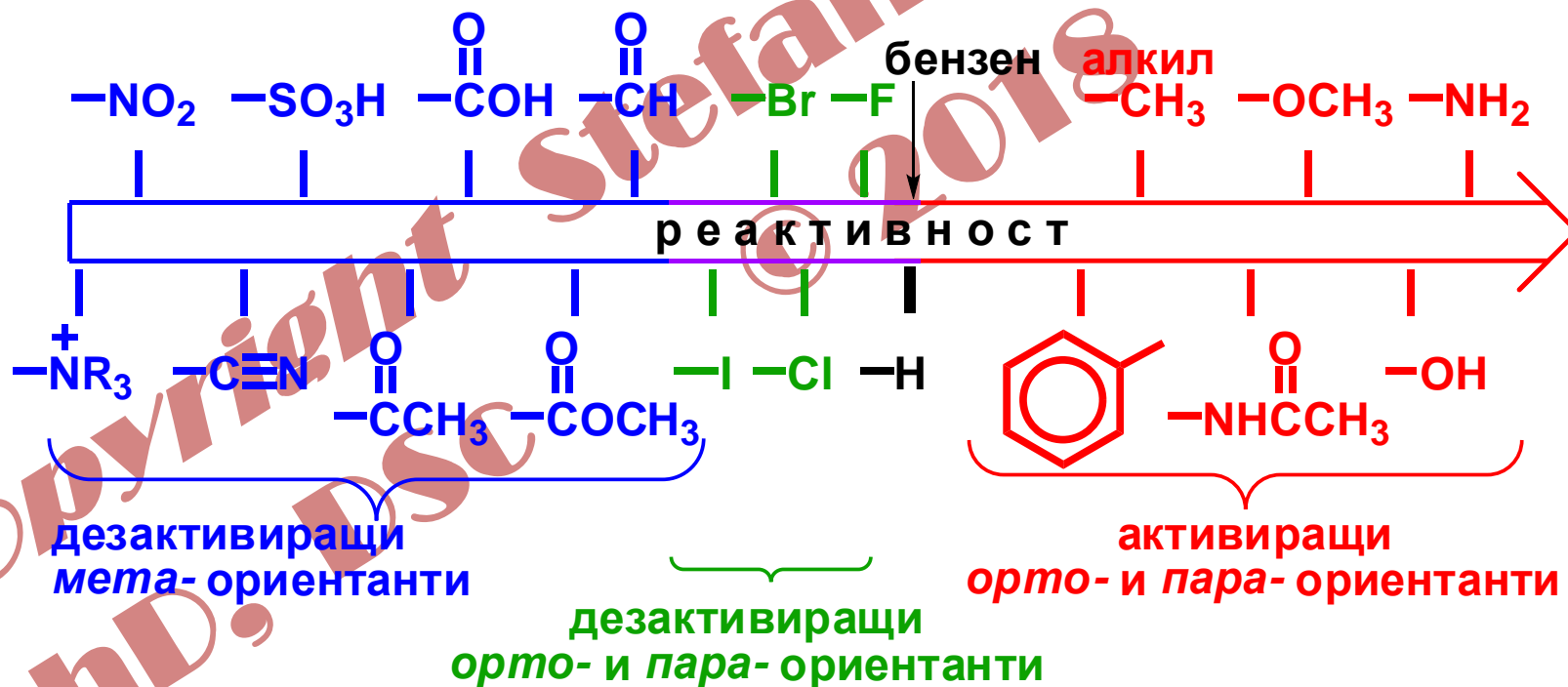
В зависимост от природата на групата, **G**, заместителите се класифицират в три групи:

- **Активиращи ядрото, орто- и пара- ориентанти**
 - силно: $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{NHCOR}$ ($-I \ll +M$ ефект)
 - слабо: $-\text{CH}_3$, алкил, $-\text{C}_6\text{H}_5$, арил ($+I > +M$ ефект)
- **Дезактивиращи, мета- ориентанти**
 - силно: $-\text{NR}_3^+$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, ($-I, -M$ ефект)
 - $-\text{COR}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CHO}$
- **Дезактивиращи, орто- и пара- ориентиращи**
 - слабо: $-\text{I}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, ($-I > +M$ ефект)

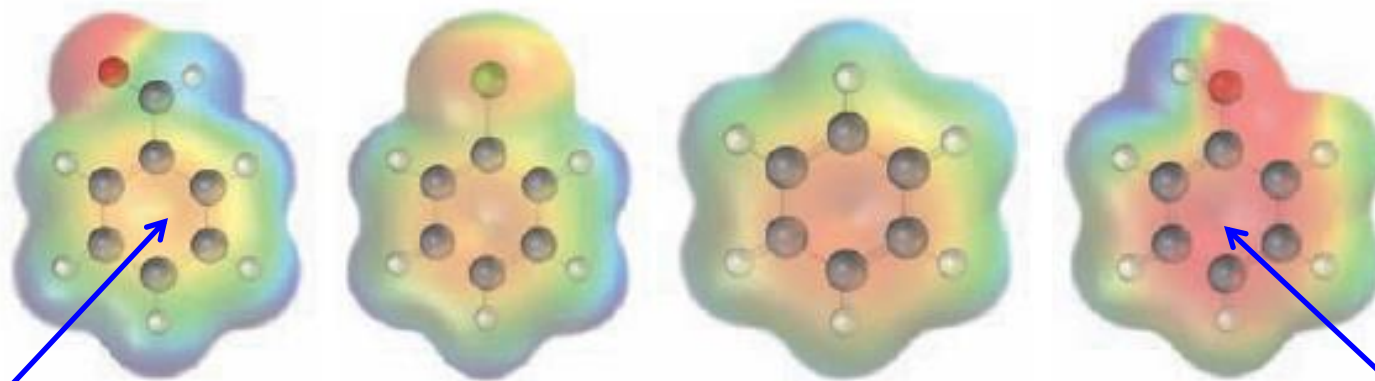
(Няма *мета*-насочващи активатори.)

Забележете как насочващият ефект на групата **G** корелира с реактивността:

- ✓ всички *мета*-ориентанти са силно дезактивиращи;
- ✓ повечето *орто*- и *пара*-ориентанти са активиращи;
- ✓ халогените са обособени като *орто*- и *пара*-ориентанти, но слабо дезактивиращи.

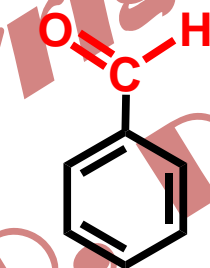


Изчислените електростатични потенциали за няколко заместени бензена, показани на следните карти, потвърждават, че фенолът има повишена електронна плътност в ядрото, в сравнение с бензен, но в бензалдехида и, до по-малка степен, в хлоробензена електронната плътност е понижена.

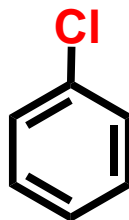


ниска
електронна
плътност

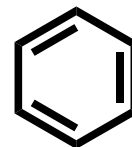
висока
електронна
плътност



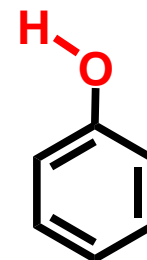
бензалдехид



хлоробензен



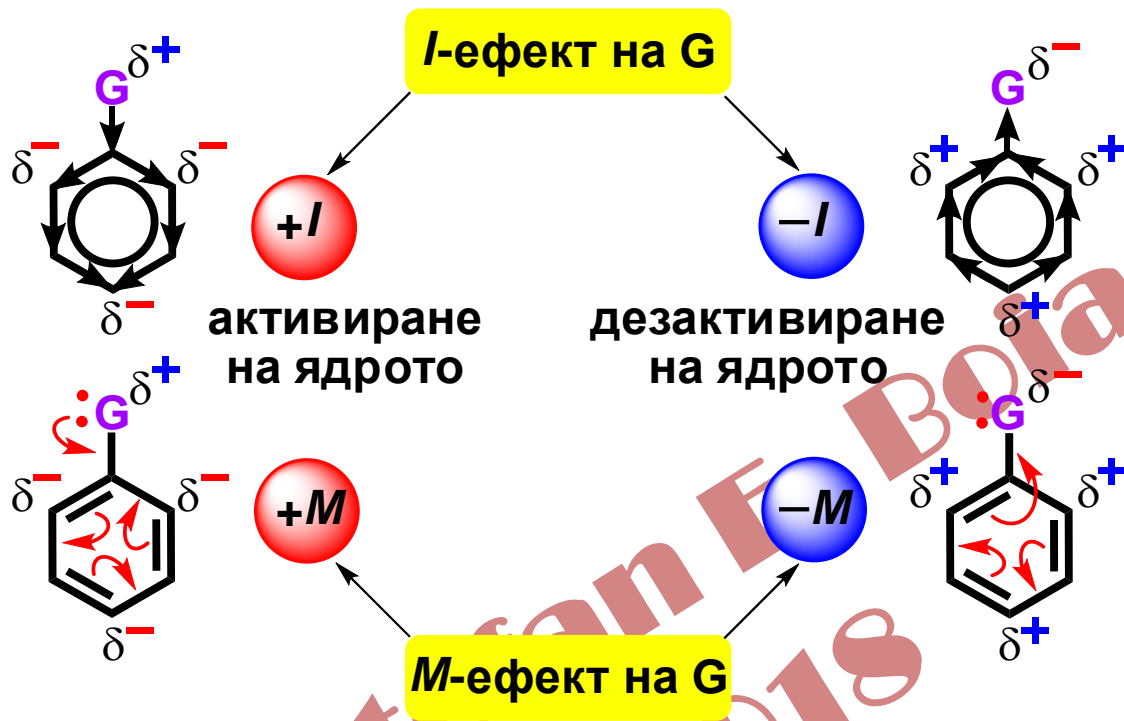
бензен



фенол

Както реакционната способност на ядрото, така и ориентацията на електрофилната атака, се обясняват с индукционния (*I*) и мезомерния (*M*) ефект на групата *G*.





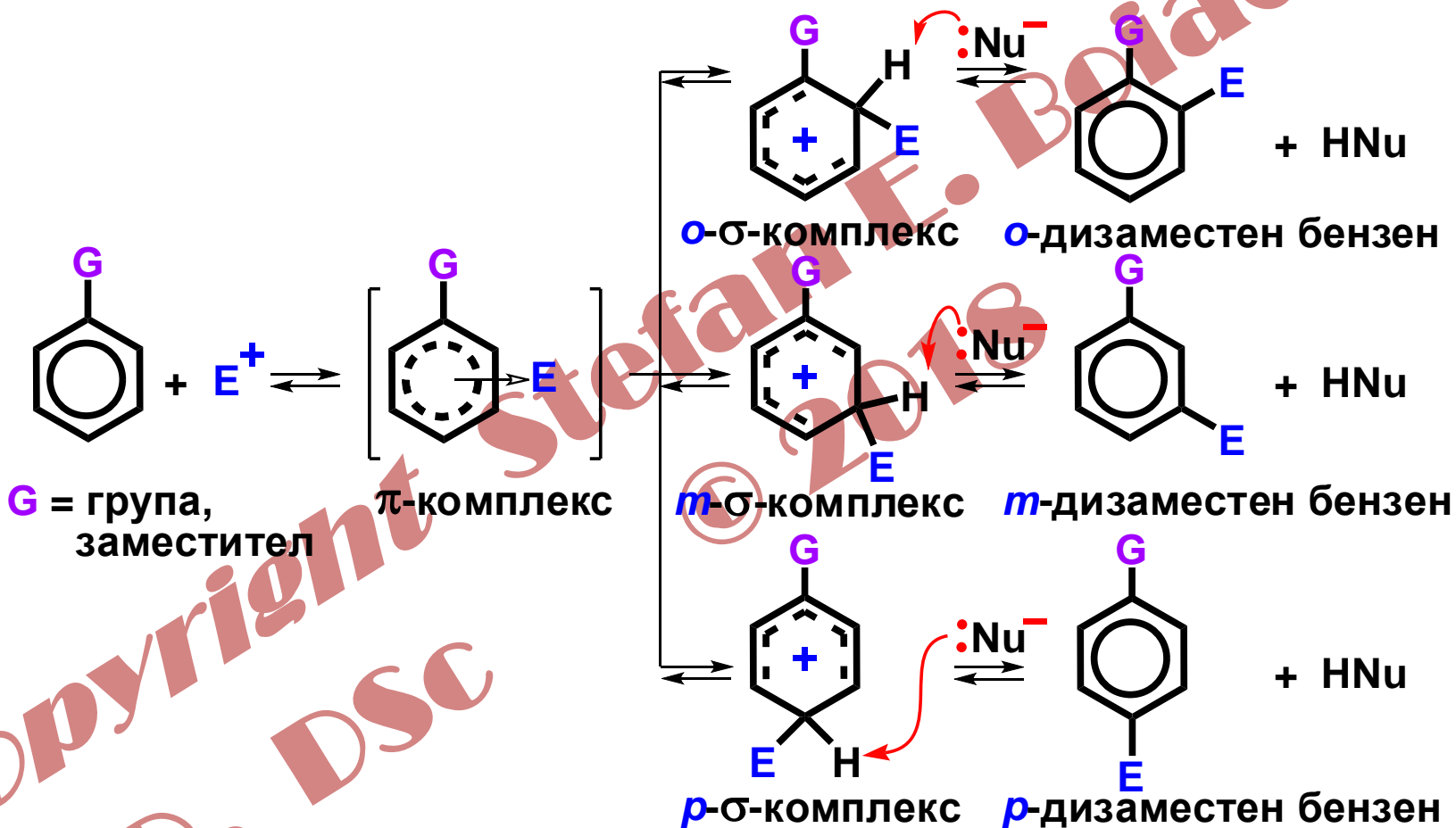
Заместители с **+ I** и **+ M** ефект активират бензеновото ядро, защото увеличават електронната му плътност, с което се спомага по-лесното формиране на π -комплекса. В следващия стадий, σ -комплексът е стабилизирани от такива заместители поради по-ефективна делокализация на положителния заряд.

Заместители с **- I** и **- M** ефект дезактивират бензеновото ядро и дестабилизируют σ -комплекса поради обратното им влияние.

Когато един заместител има противоположни по знак I и M ефекти, резултатът от разнопосочното им влияние върху изменението на бензеновата електронна плътност се определя от по-силния ефект. Обикновено влиянието на M ефекта доминира и той е преобладаващият в стабилизацията на σ -комплекса. Халогените са представители на този тип заместители с $-I > +M$ ефект, слабо дезактивират (индукционно), но ориентират орто- и пара- (мезомерно).

Copyright Stefan E. Boranjaney,
PhD, DSC © 2018

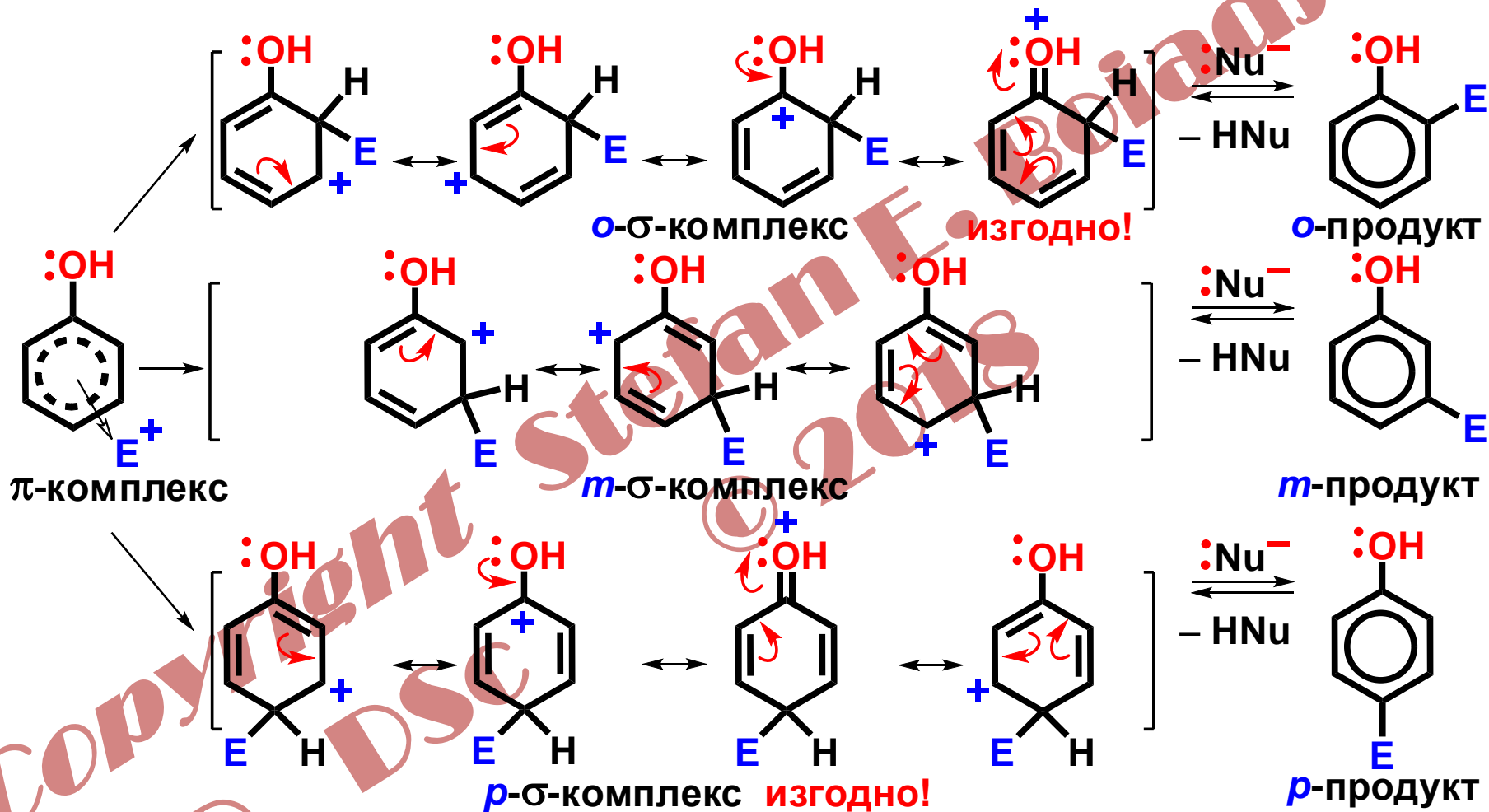
Региоселективността на една S_EAr реакция в монозаместен бензен се обяснява със стабилността на междинния йон, σ -комплекса. По принцип първоначалната атака е възможна на три места спрямо присъстващия заместител.



За прецизно обяснение / предсказване на региоселективността е необходима внимателна оценка на всички изомерни интермедиати.

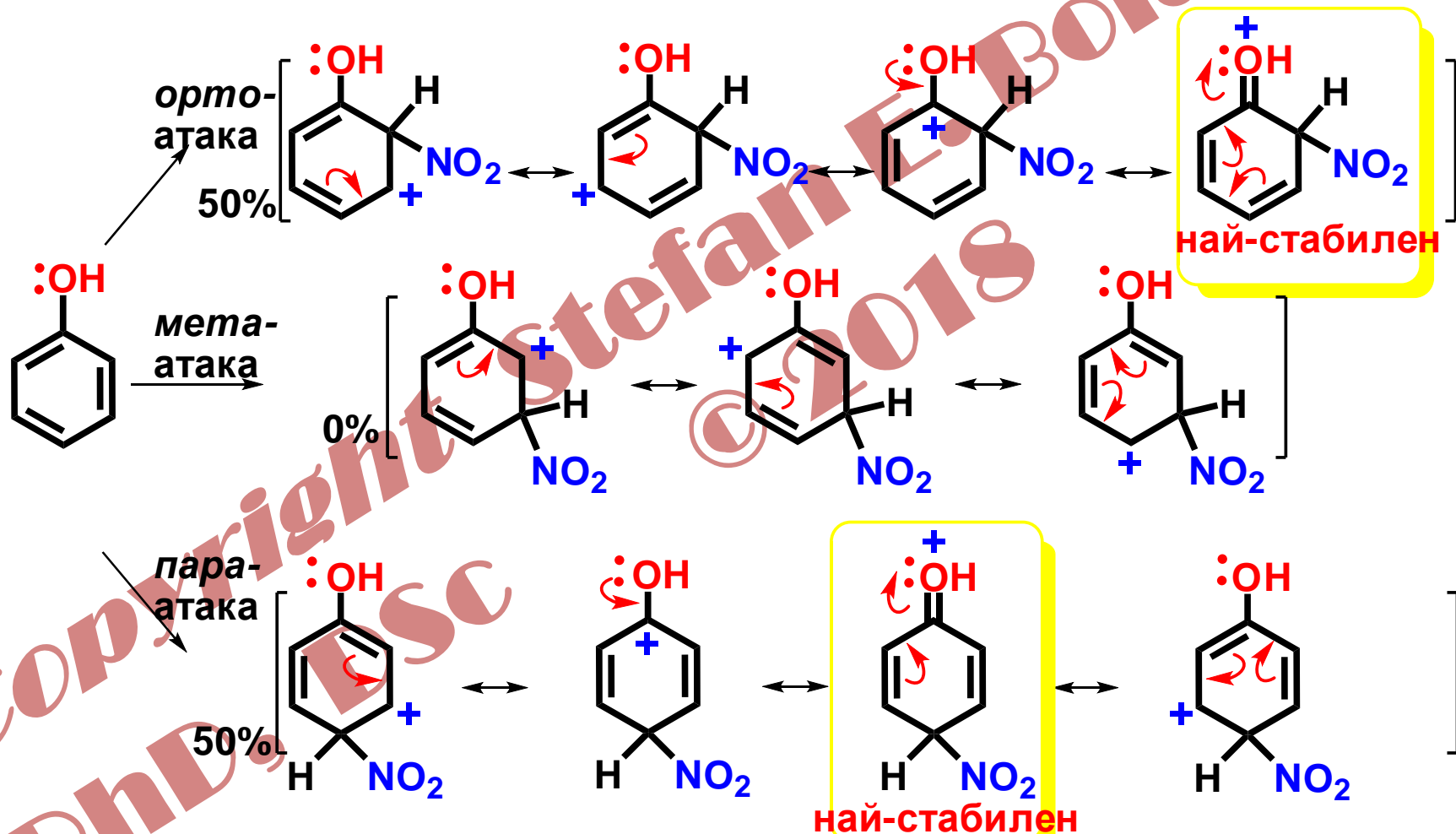
Активиращ заместител, *o*-, *p*- ориентант

Нека преценим стабилността на всички възможни σ -комплекси от S_EAr извършена върху фенол:



Орто- и **пара-** σ -комплексите са стабилизиращи чрез по-голяма делокализация на заряда. Те дават основните продукти.

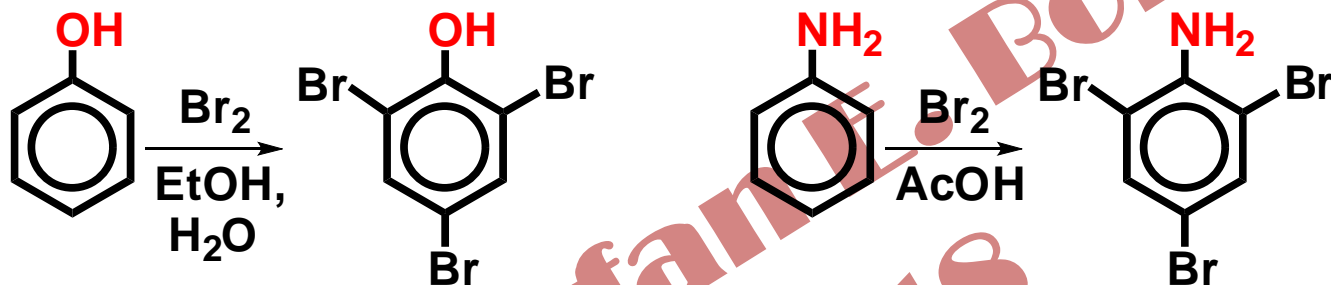
Приложено към нитриране на фенол: ядрото е активирано от силен + *M* ефект на **OH**. Следователно, реакцията е по-лесна и бърза в сравнение с бензен. Интермедиатите от **o**- и **p**- атака имат повече гранични структури, включително по една, стабилизирана от предоставяне на електронна двойка от O атом.



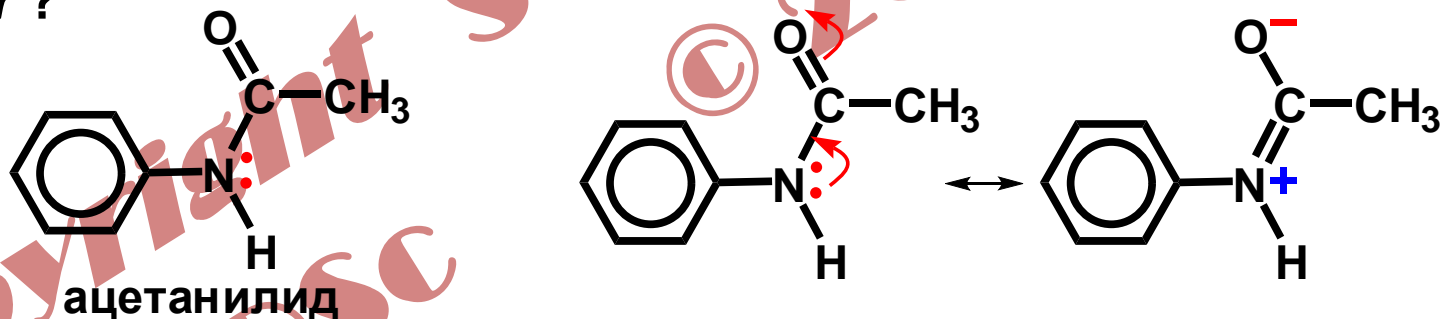
“най-стабилен” – самият йон, не само едната структура

Анилинът се отнася подобно на фенола. Амино групата активира много ядрото за S_EAr и ориентира *орто*- и *пара*- чрез силен + *M* ефект на NH_2 .

Бромирането на фенол и анилин с бром в полярна среда дава 2,4,6-трибромофенол и 2,4,6-трибромоанилин.

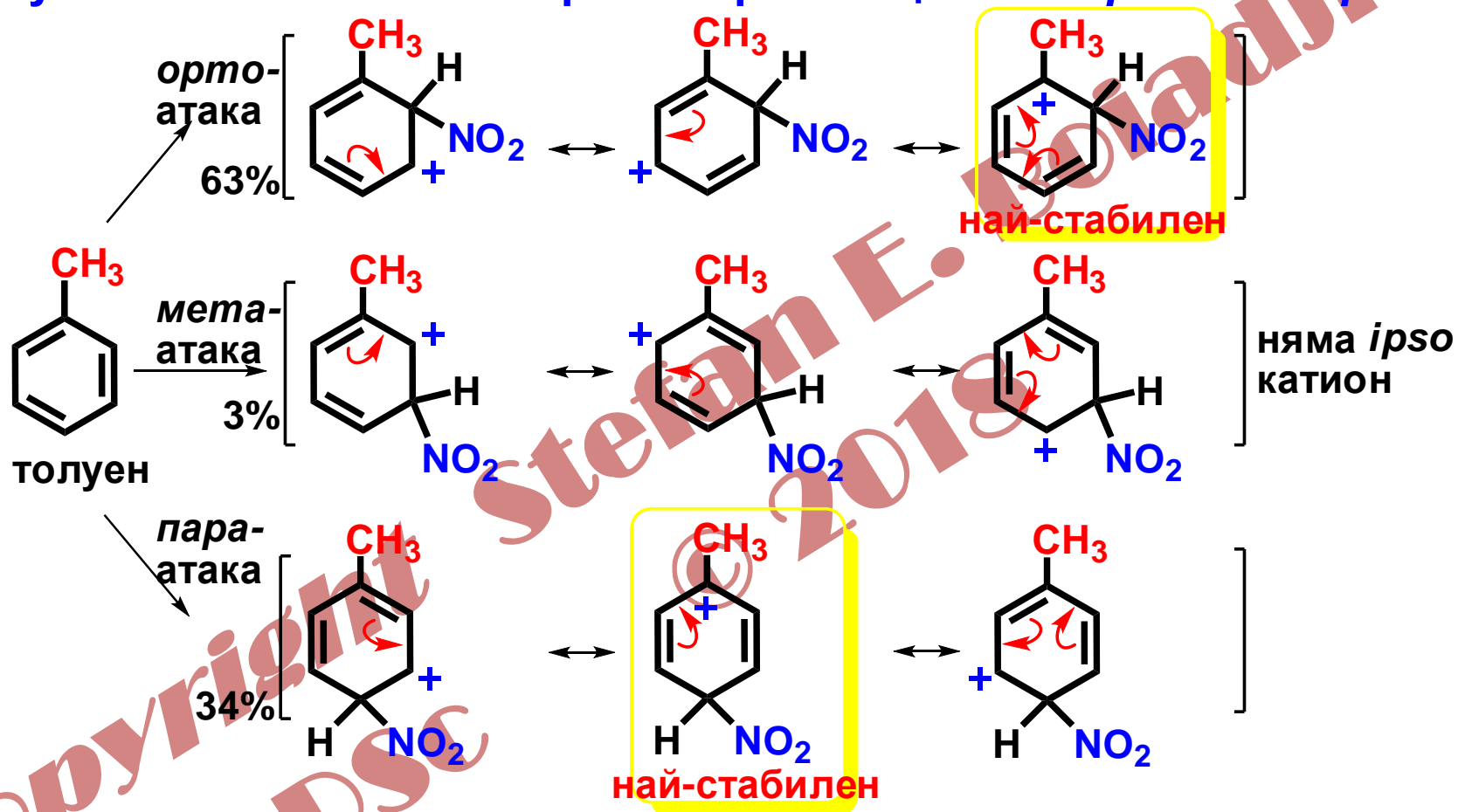


Защо ацетанилидът е значително по-малко реактивен от анилина в S_EAr ?

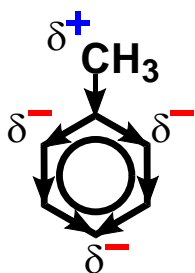


Електронната двойка на N е предоставена също на карбонилния кислород чрез спрежение и тя не е толкова достъпна за ядрото колкото в анилина.

Влияние на CH_3 , алкилови, фенилова и арилови групи. Всички те са със слаб + / ефект, електронодонорни групи. Ядрото в толуен и аналози е активирано. Ориентацията е орто- и пара-



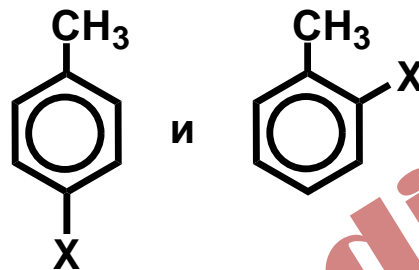
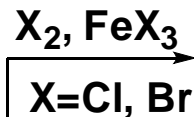
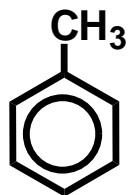
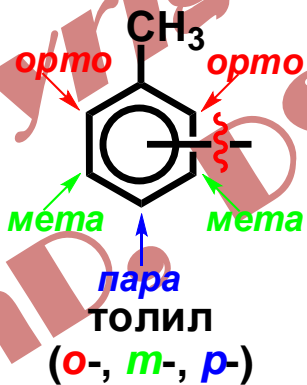
Междинният катион е най-стабилен когато зарядът е в съседство с метиловата група. Затова интермедиатите от орто- и пара-атака са с по-ниска енергия и се образуват по-бързо отколкото от мета-атака.



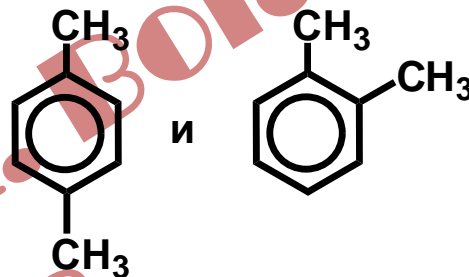
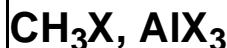
активирано ядро,
особено на **o-**, **p-**

Толуенът е индустриална суровина за получаване на редица съединения чрез S_EAr , които са изходни за синтез на по-сложни продукти.

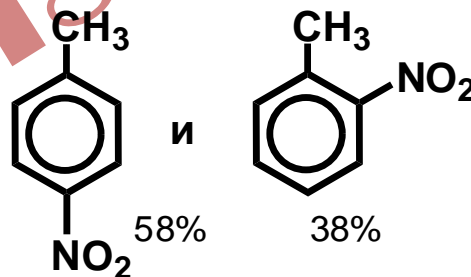
Остатъкът от толуен се нарича толил.



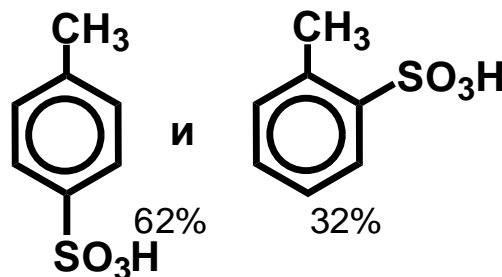
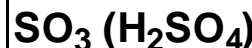
p- (4-) и **o**- (2-) халогенотолуен



p- (4-) и **o**- (2-) ксилен

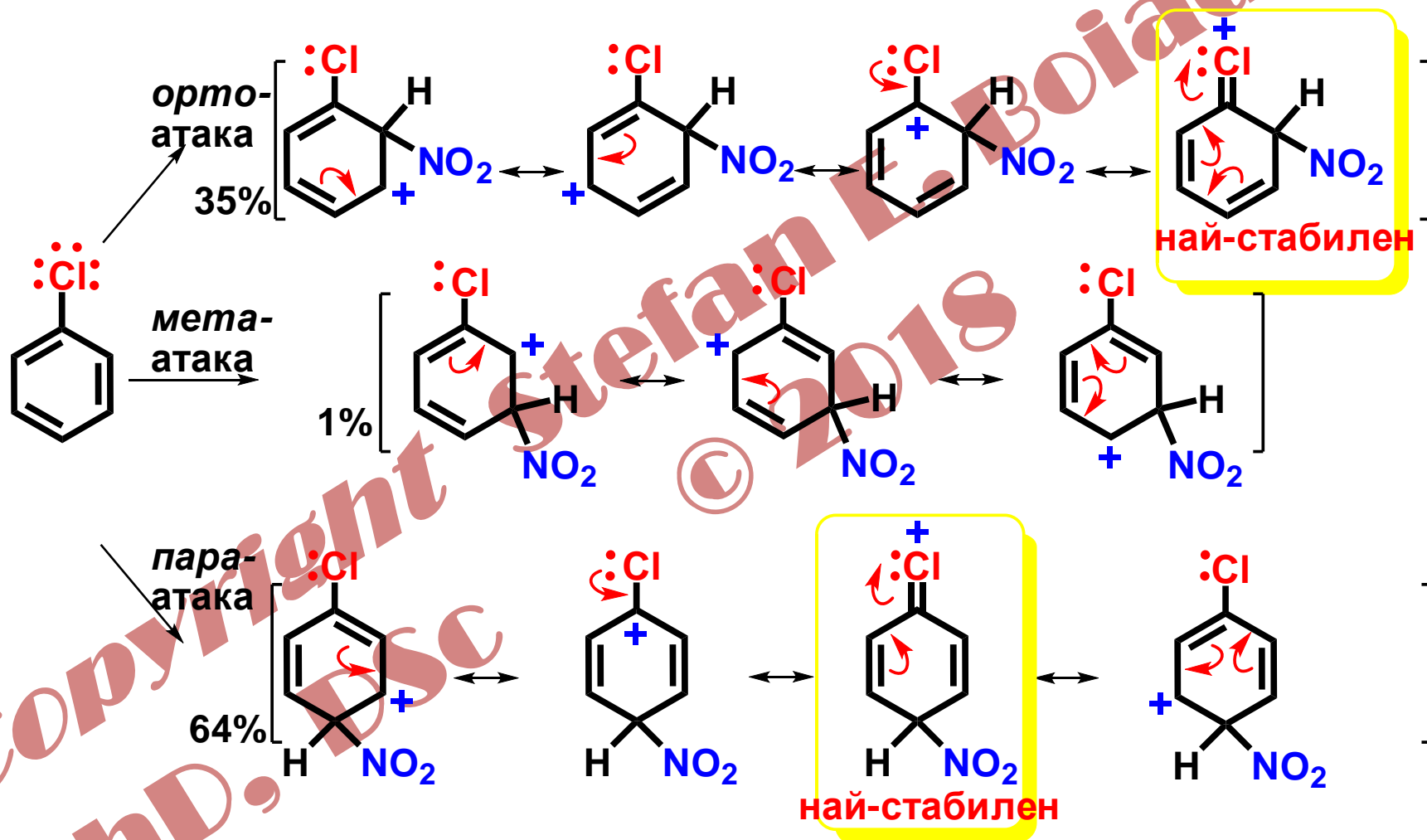


p- (4-) и **o**- (2-) нитротолуен



p- (4-) и **o**- (2-) толуен-сулфонова киселина

Халогените дезактивират ядрото, **-I** ефект (затруднено, по-бавно формиране на π -комплекса), но поради $n-\pi$ спрежение, **+M < -I**, се образуват региоселективно продукти от *орто*- и *пара*-атака.



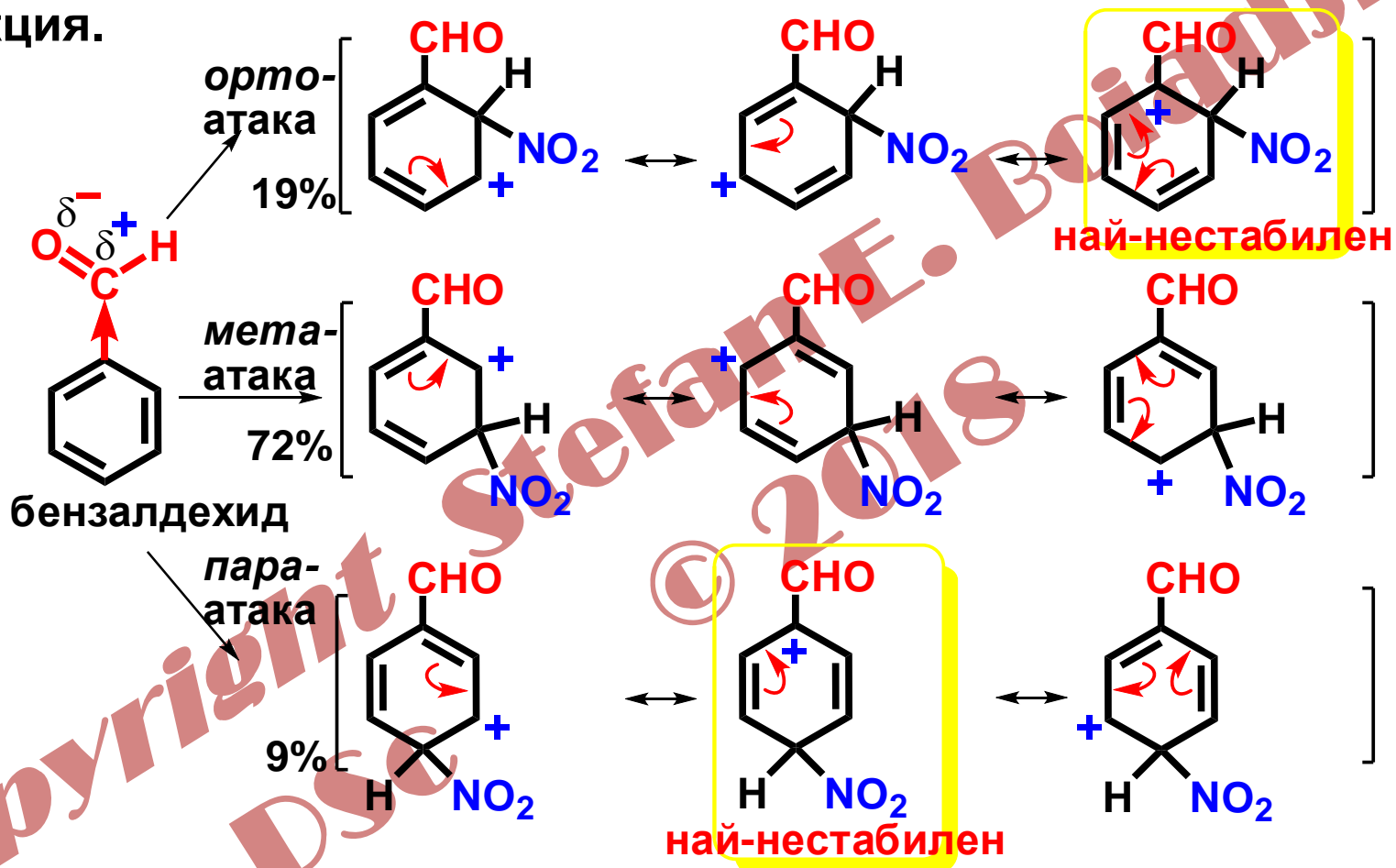
Халогените са дезактивиращи поради техния силен електронакцепторен индукционен ефект ($-I$), който надделява над по-слабия електронодонорен ефект ($+M$). Въпреки че е слаб, този електронодонорен ефект все пак се усеща само на *орто-* и *пара-* позициите, но не и на *мета-* място. Така халогенът може да стабилизира положителния заряд в σ -интермедиатния катион по същия начин както хидроксилна и amino група. Междинният йон от *мета-* атака няма тази стабилизация и затова се образува по-бавно.

Copyright
PhD, DSC

Stefan E. Bojadiev
© 2018

Деактивиращи *мета*-ориентанти

Ядрото има **електронакцепторен заместител**, който понижава електронната плътност. Следователно, по-трудна и бавна реакция.

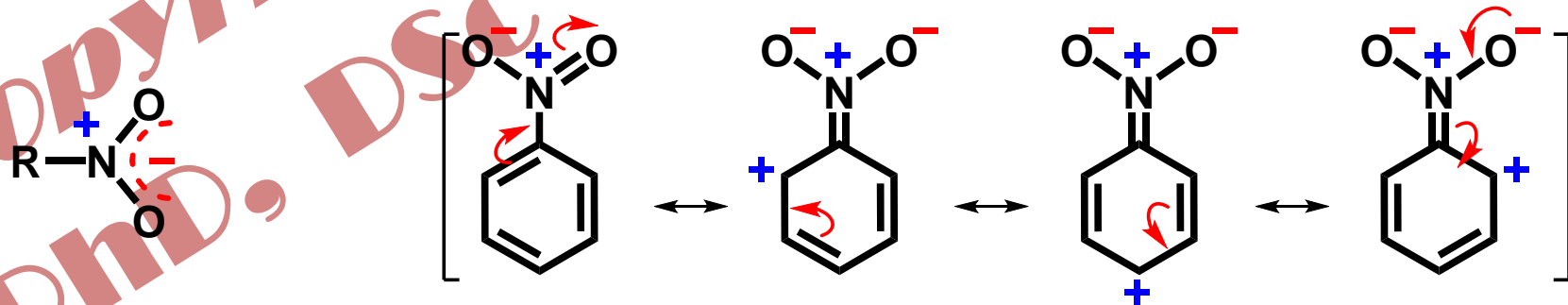


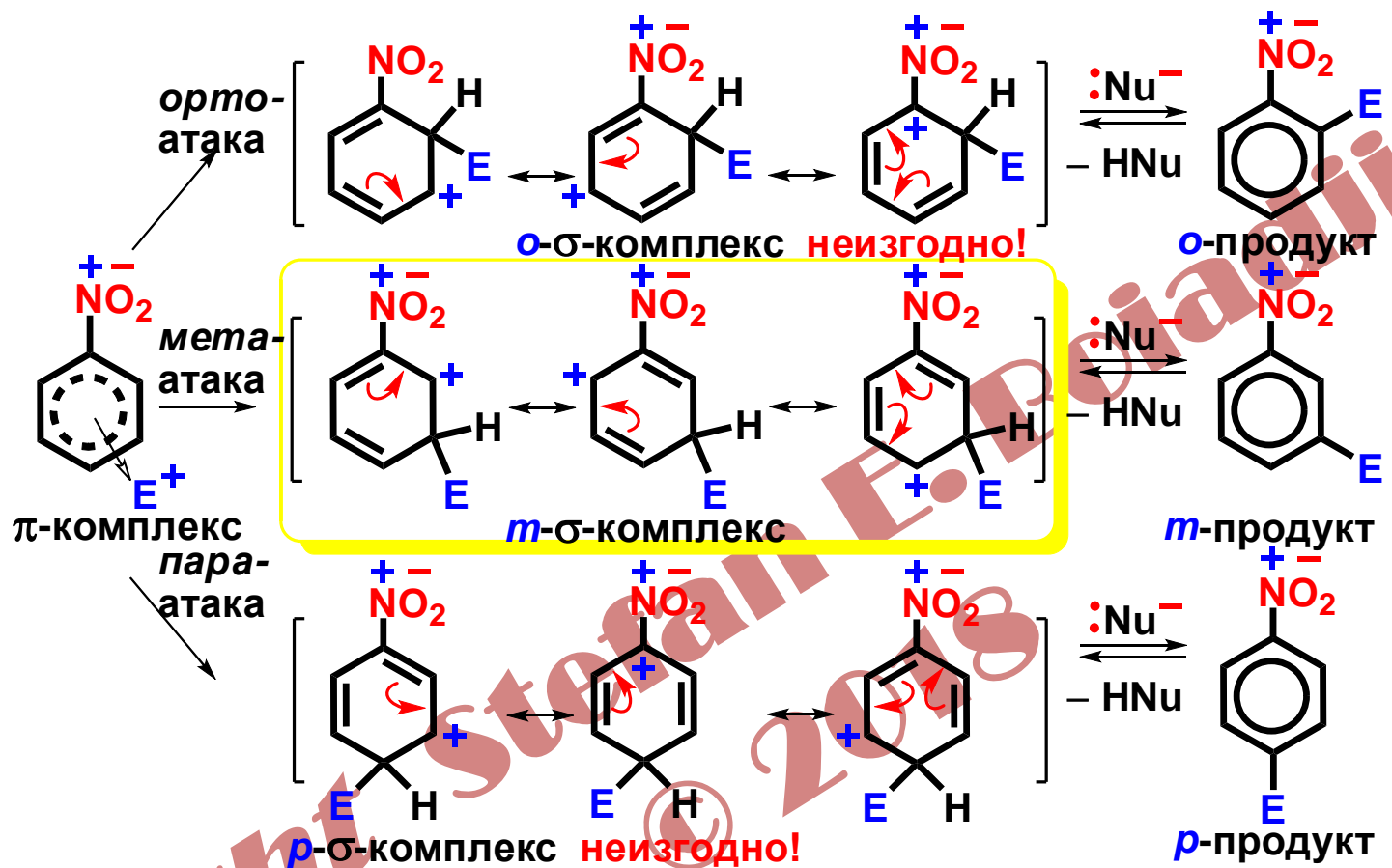
Сравнително по-стабилен е σ -комплексът формиран след *мета*-атака. Останалите имат положителен заряд в непосредствена близост до заместителя с **- / ефект**.

мета-Интермедиатът когато в бензеновото ядро има $-\text{NR}_3^+$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COR}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CHO}$ група с $-I$, $-M$ ефект е предпочетен и се образува по-бързо от орто- и пара-интермедиатите.

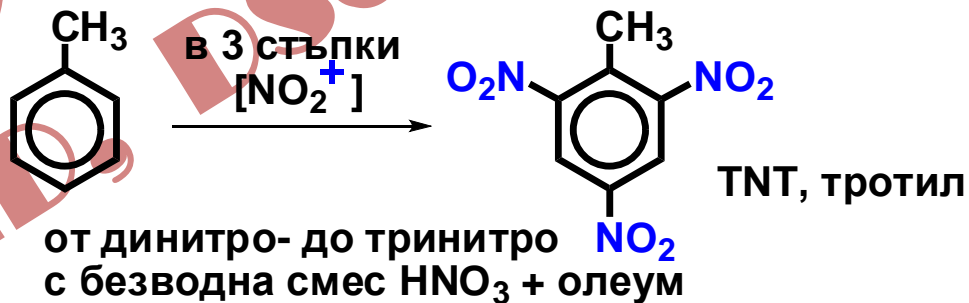
По-принцип, всеки заместител, в който има положително поляризиран атом (с δ^+) директно свързан с ароматния пръстен прави орто- и пара- σ -комплексите неблагоприятни, с висока енергия. Затова такъв заместител ориентира електрофила на мета-позиция. Всички изброени по-горе заместители имат такъв атом с δ^+ .

Нитро групата е особено силен дезактиватор защото структурата и се описва с биполярен йон, в който азотът има значителен положителен заряд.

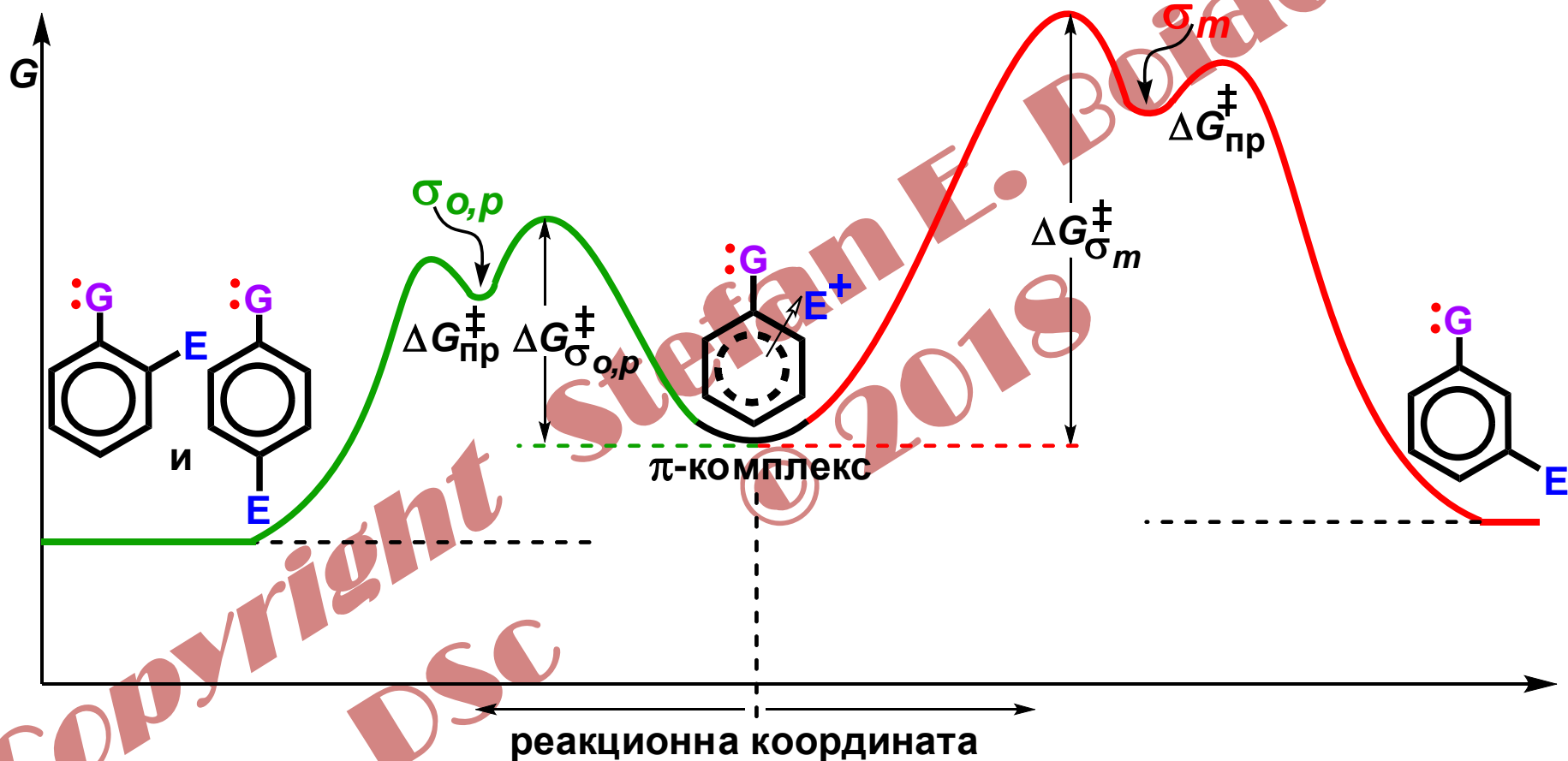




Възможно е да се реализира многократно нитриране, но след първото, ядрото е толкова дезактивирано, че се прилагат твърди условия, както в производството на известен експлозив.



Енергетичната промяна в реакция на електрофил с бензеново ядро, заместено с **активиращ и *o*-, *p*-ориентант** (напр. във фенол) се образуват *o*- и *p*- σ -комплекси, които са по-стабилни от *m*-) е:

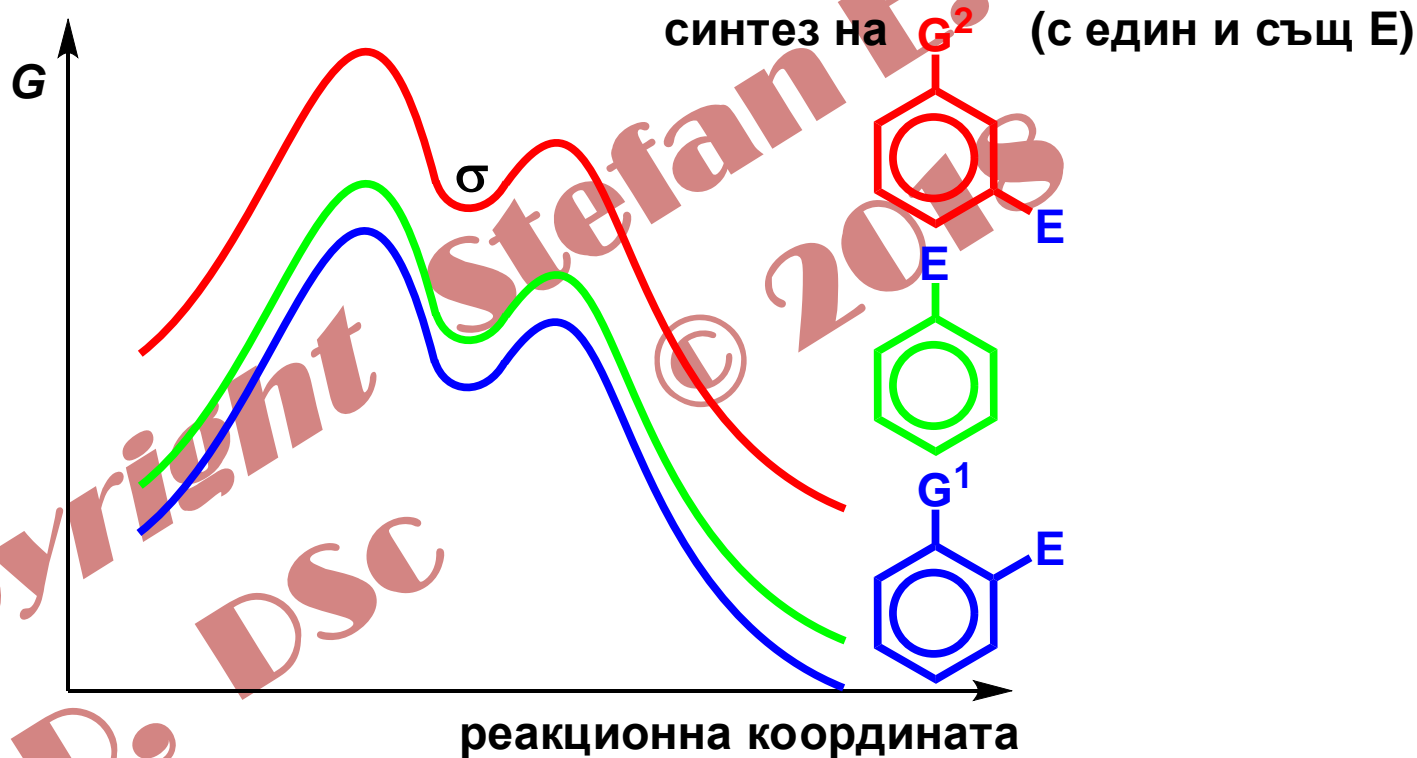


Ефект на заместителя в S_EAr в резюме:

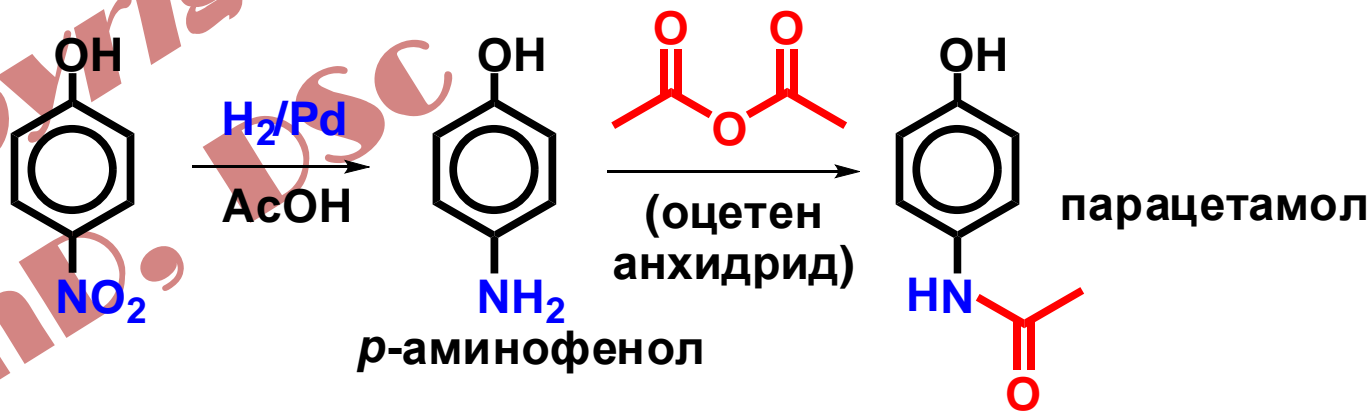
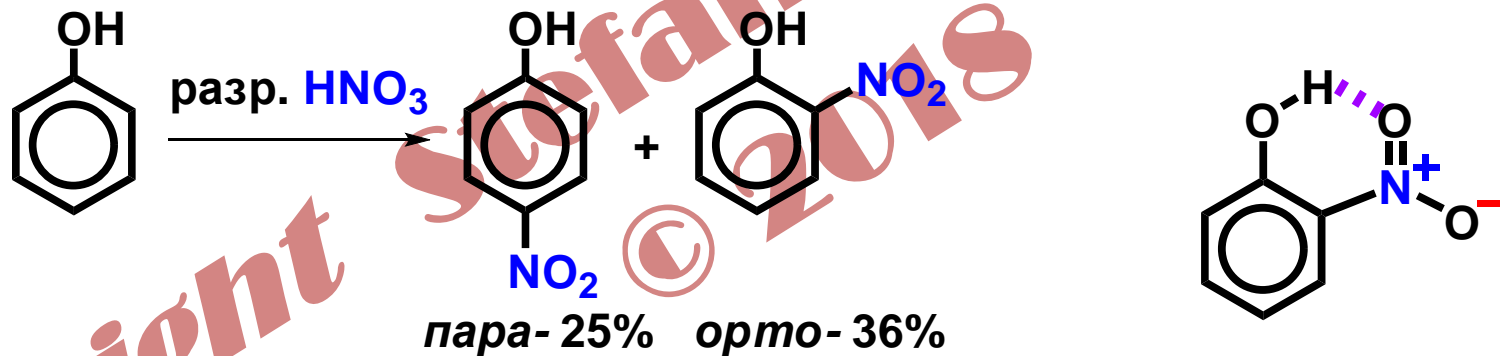
заместител	реактивност	ориентиране	индукционен ефект	мезомерен ефект
$-\text{CH}_3$, алкил	активиращ	орто, пара	слаб донор	—
$-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$	активиращ	орто, пара	слаб акцептор	силен донор
$-\text{F}$, $-\text{Cl}$ $-\text{Br}$, $-\text{I}$	дезактивиращ	орто, пара	силен акцептор	слаб донор
$-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COR}$, $-\text{CO}_2\text{H}$,	дезактивиращ	мета	силен акцептор	силен акцептор

Copyright
PhD, DSC

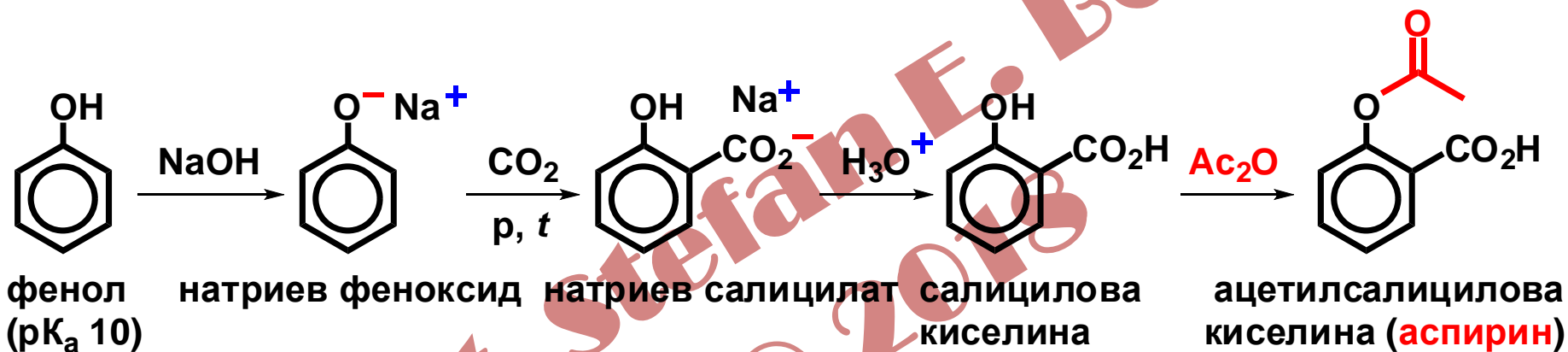
Когато се сравнят скоростите на S_EAr с един и същ електрофил, се установява, че най-бавно (най-трудно) протича с монозаместен бензен с електронакцепторна група (G^2), по-лесно с бензен и най-лесно със заместен с активиращ заместител (G^1 , като алкилови и арилови групи активират по-слабо, а amino и хидроксилна – много по-силно).



Няколко важни, индустриално приложими примера:
Синтезът на популярното болкоуспокояващо средство **Парацетамол** започва с нитриране на фенол с разредена HNO_3 (силно активирано ядро). *Орто*-изомерът се отделя чрез дестилация с водна пара. Следва редукция на нитро до amino група и нейното ацетилиране.
(Здрава вътрешномолекулна водородна връзка намалява достъпността на OH за междумолекулни H връзки и затова *орто*-нитрофенолът е с по-ниска температура на кипене.)



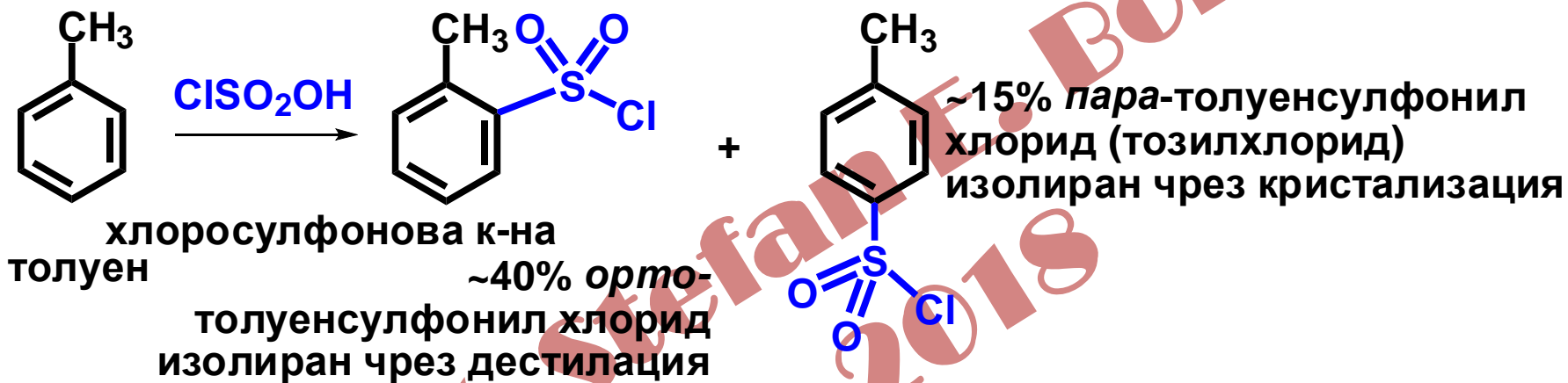
Феноксидният йон е дори по-активиран от фенола за електрофилна атака. Този йон може да реагира със слаб електрофил, като въглероден диоксид в реакцията на Колбе-Шмид, от която се получава салицилова киселина (2-хидроксибензоена к-на). Тя е предшественик в синтеза на **Аспирин**.



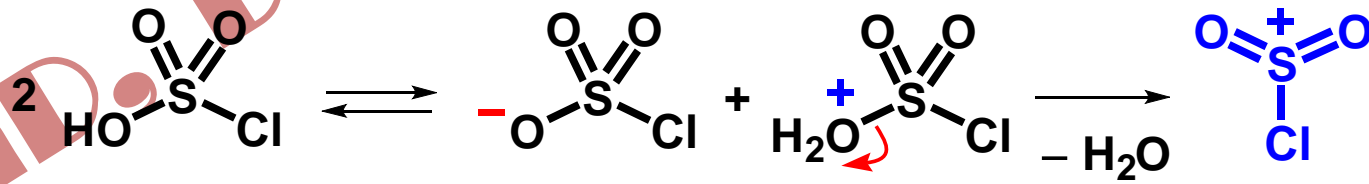
Copyright
PhD, DSC



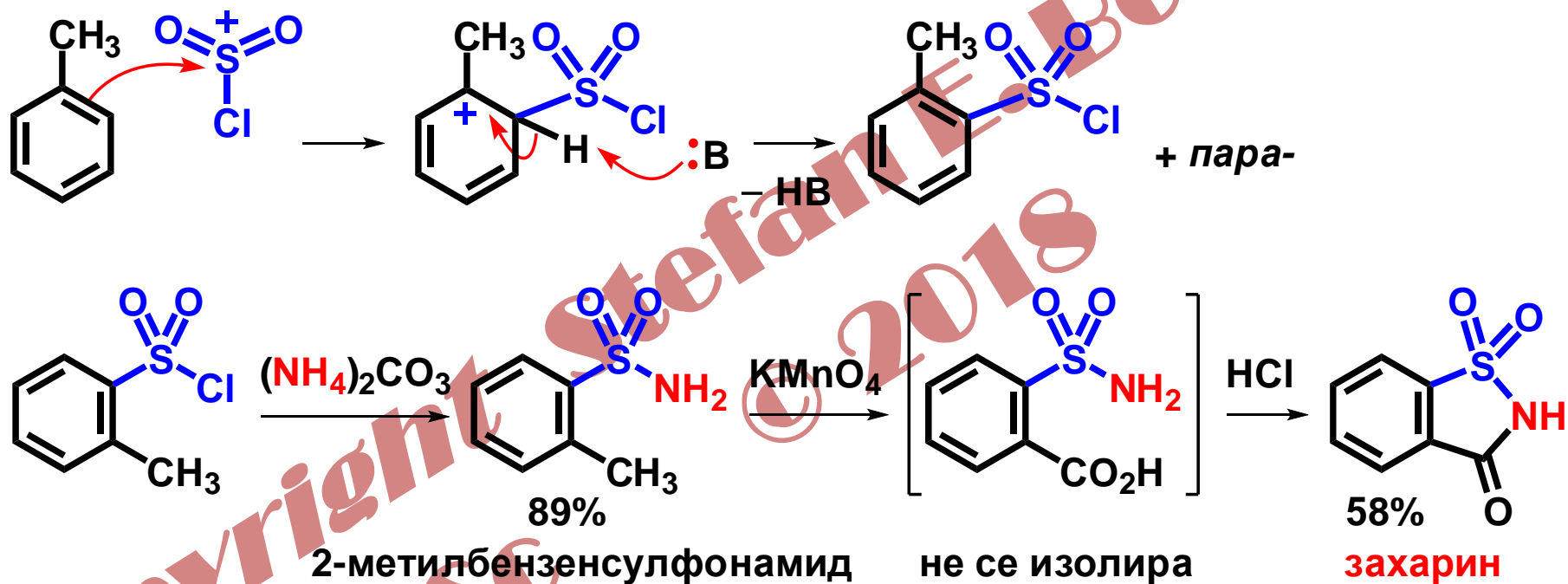
p-Толуенсулфонатната група (OTs, тозилат) е важна напускаща група. Тя се формира използвайки *p*-толуенсулфонилхлорид (TsCl, тозилхлорид), който се синтезира направо от толуен чрез хлоросулфониране, без да се преминава през стадий сулфонова к-на → хлорид.



Реакцията е S_EAr . За генериране на електрофила не е необходима друга к-на защото HSO_3Cl е достатъчно силна за да се самопротонира. С това се обяснява защо напуска вода, а не хлорид и става хлоросулфониране, но не сулфониране.

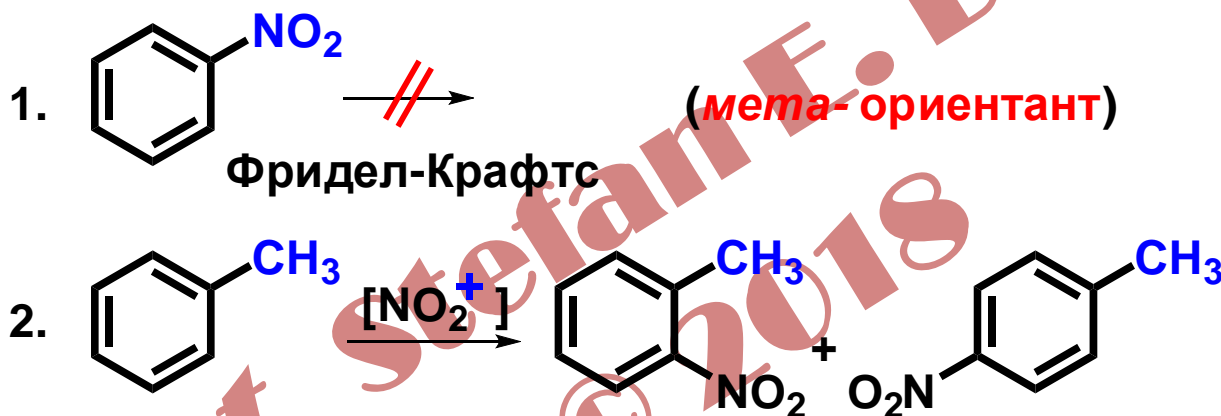


Хлоросулфонирането на толуен, за щастие, дава повече *орто*-(2-метилбензен)сулфонилхлорид, който е необходим предшественик в синтеза на **захарин** – некалоричен стар подсладител.



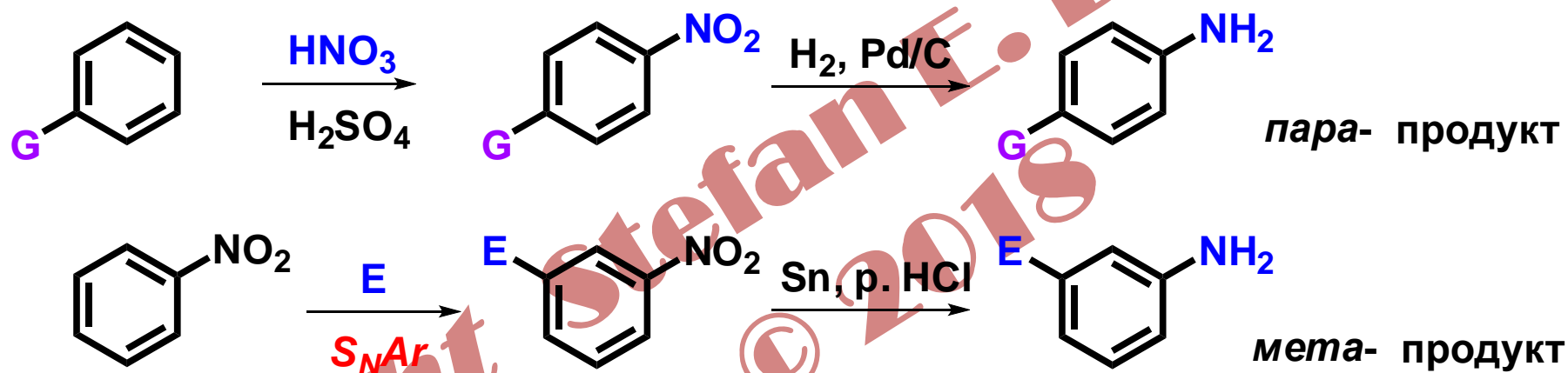
Региоселективен синтез на ди- и полизаместени бензени

Всички използвани досега примера са малко или повече региоселективни синтези на дизаместени бензени. Лесна и разбираема логика! Да предположим, че ни е необходим 2-нитротолуен. За го получим има две възможности:



Естествено 2-нитротолуенът не може да се синтезира от нитробензен. Остава само втората възможност – нитриране на бензен, последвано от разделяне и пречистване (както е обикновено; в начален курс се показват идеализирани химични уравнения, без странични продукти, остатъчни реагенти и изходни съединения).

Ако ни е необходим **пара-заместен анилин** с алкилова или алкокси група е логично да се синтезира от заместен със същата група бензен чрез последователността нитриране – редукция. В случай, че ни трябва **мета-заместения изомер**, тогава този подход ще е неуспешен. Логиката е да се използва нитробензен като изходно съединение и се търси подходящ електрофил.



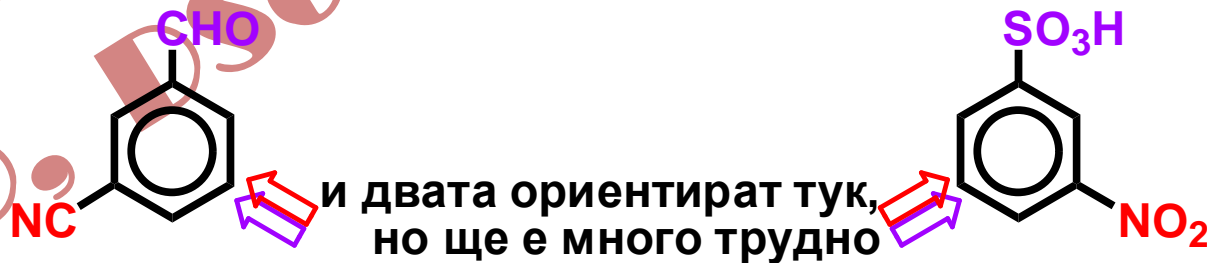
Когато присъстват два или повече заместителя, те може да си кооперират или да се противопоставят. **Влиянието на заместителите е адитивно.**

Изглежда трудно, но обикновено са достатъчни три правила.

1. Когато ориентационните ефекти на двете групи взаимно се усилват и насочват към една и съща позиция, ситуацията е недвусмислена. Единственият очакван (но само силно преобладаващ) продукт в примера е от електрофилно заместване на *орто*- спрямо CH_3 и *мета*- спрямо NO_2 .



Подобни са случаите на еднопосочно ориентиране от две дезактивиращи групи, но $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ ще бъде много трудна (нетипични примери).

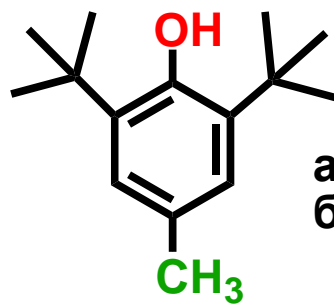
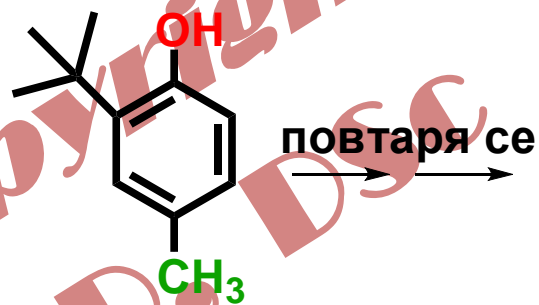
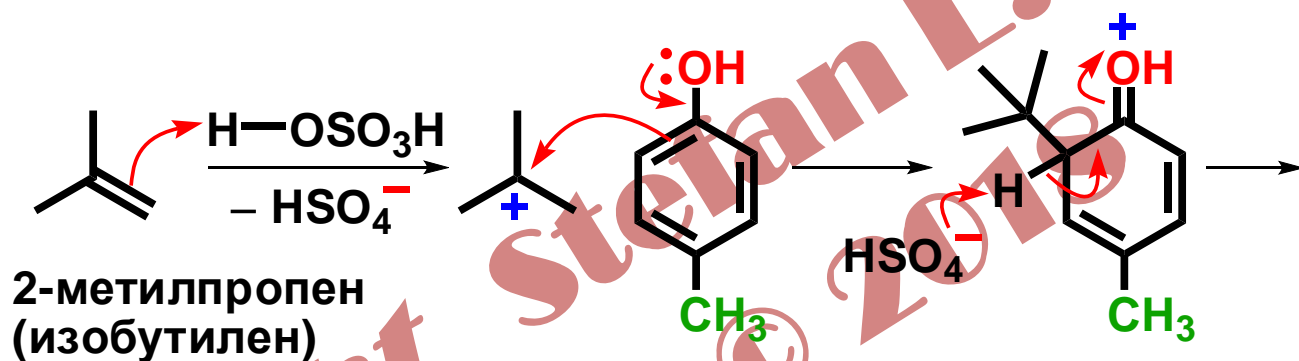


2. Когато насочващите ефекти на двете (активиращи, в случая) групи се противопоставят, доминиращо влияние има по-мощната активираща група. В примера ОН активира по-силно от CH_3 , но се очаква смес от продукти.



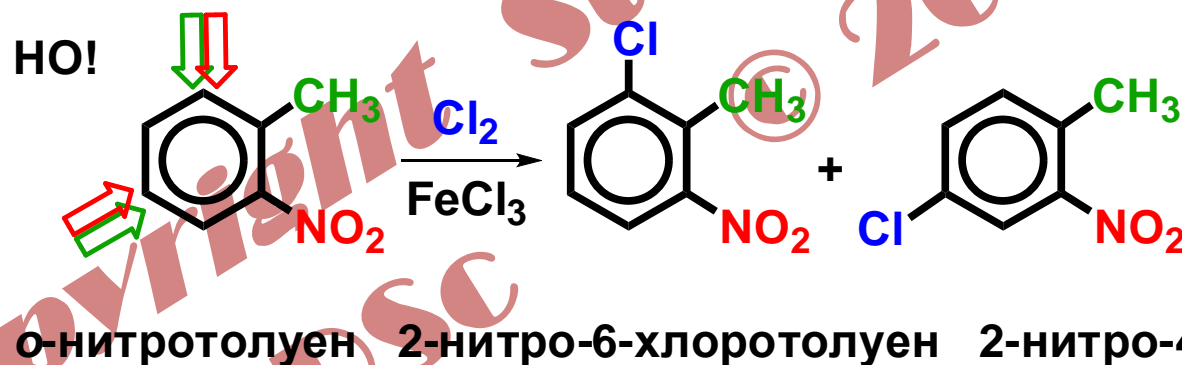
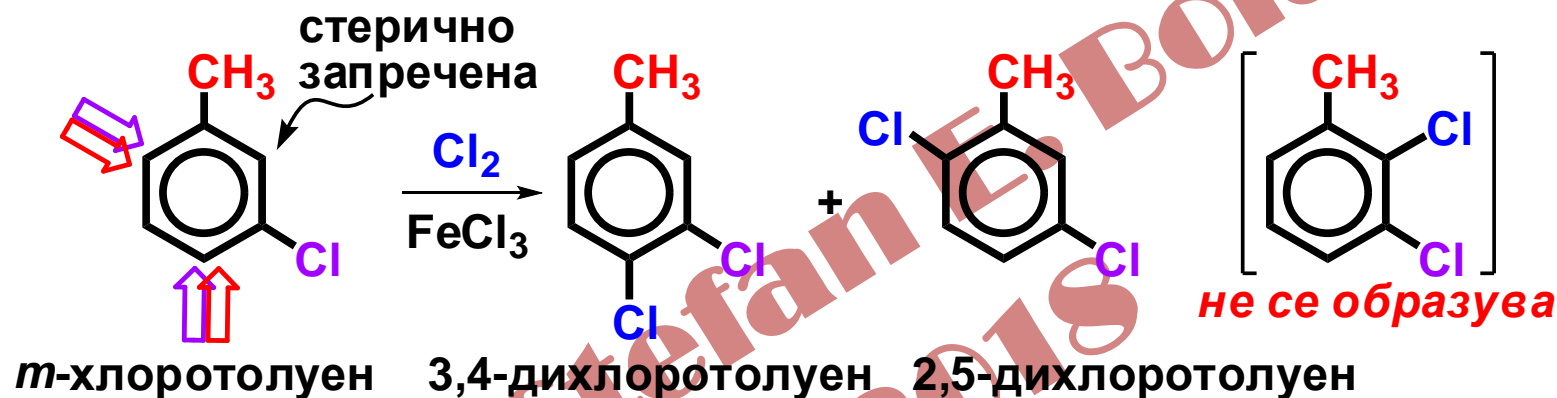
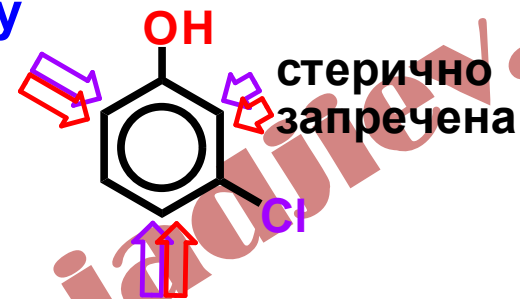
Същата концепция е илюстрирана с **двойно алкилиране по Фридел-Крафтс** до индустриален продукт, който е антиоксидант. Електрофилът, *трет*-бутилов катион е получен от алкен и сярна киселина. Други алтернативи са: *трет*-бутанол с киселина или *трет*-бутилхлорид с AlCl_3 .

Моноалкилираното междинно съединение е по-активирано от изходното.



антиоксидант, ВНТ
бутилиран хидрокситолуен

3. Рядко може да е успешно заместване **между две групи в мета-дизаместен бензен** защото това място е трудно достъпно за електрофила поради **пространствено пречене**.



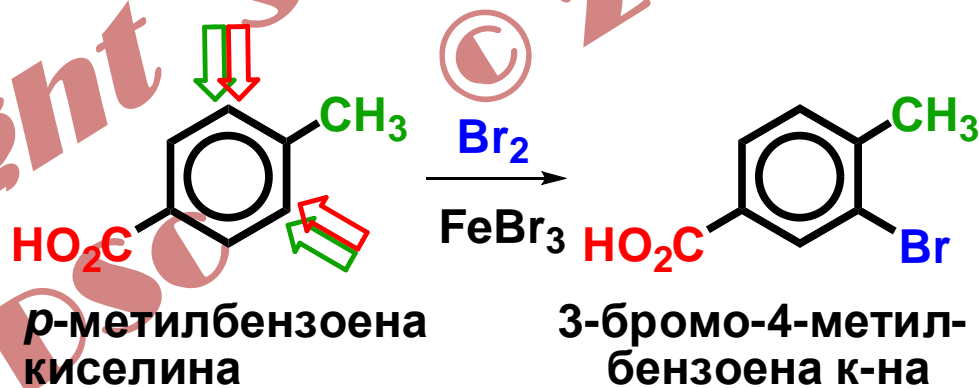
Затова ароматни ядра с три съседни групи се синтезират по друг път, напр. чрез S_{EAr} в *орто*-дизаместено съединение.

Кой продукт се очаква от бромиране на *p*-метилбензоена к-на?

Стратегия

Идентифицират се двата присъстващи заместителя. Преценява се какъв е ориентиращият ефект на всеки заместител. Решава се кой е с по-силно активиращо/дезактивиращо влияние. В случая, карбоксилната група ($-\text{CO}_2\text{H}$) дезактивира и ориентира *мета*-, а метиловата група ($-\text{CH}_3$) активира и насочва *орто*- / *пара*-. И двете групи ще насочат бромирането към съседното на $-\text{CH}_3$ място, давайки 3-бромо-4-метилбензоена киселина (вероятно не много лесно и без голямо количество страничен продукт).

Отговор



Селективност орто- / пара-

Стъпка обратно: Феноли и анилини реагират по електронна причина на орто- и/или пара- позиции. Както се запознахме, те са толкова много активирани, че дават трибромо производни.

Как да предотвратим прекаленото заместване?

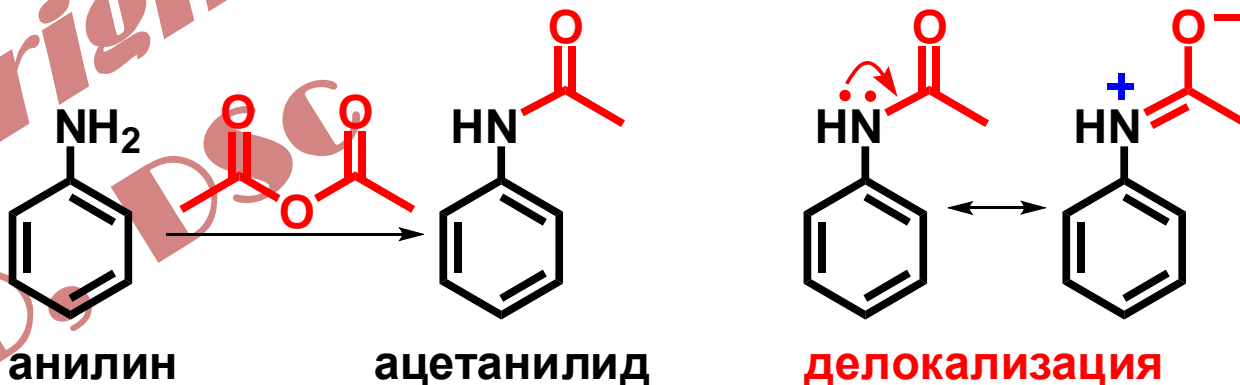
Като се преобразува анилинът в по-малко реактивен чрез възпрепятстване на азотната свободна двойка e^- да

взаимодейства така силно с π системата на ядрото.

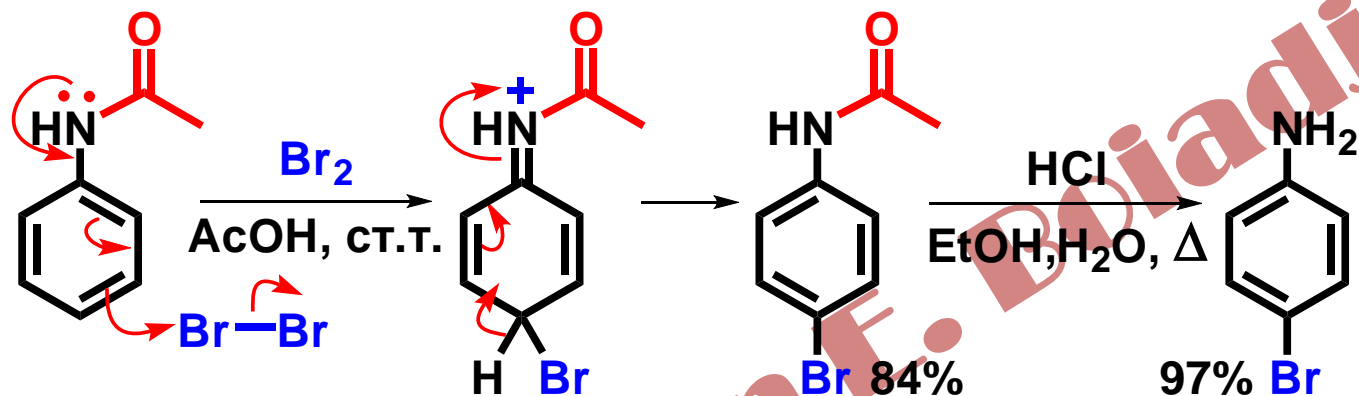
Това се постига с ацилиране (най-просто – ацетилиране).

Свободната двойка е пак там, но “нейната сила е обуздана”. Тя е спрегната с карбонилната група, но нейната делокализация в бензеновото ядро е по-малка отколкото в амина.

Амидният N предава по-малко електронна плътност и затова S_{EAr} е контролирана.



Електрофилно заместване все пак става в анилиди на *орто*- и на *пара*- място (главно на *пара*-), **но то става само веднъж.**



Анилините реагират бързо с електрофили давайки полизаместени продукти. Техните амиди реагират по контролиран начин, главно до *пара*-заместени продукти.

Ако по-горната реакция протича и на *орто*-позиция, би трябвало да се очаква повече от *орто*-продукта, защото има достъпни две такива места и само едно *пара*-.

Намесват се още два ефекта, които намаляват успеха на *орто*-атаката.

1. Отрицателен индукционен ефект:

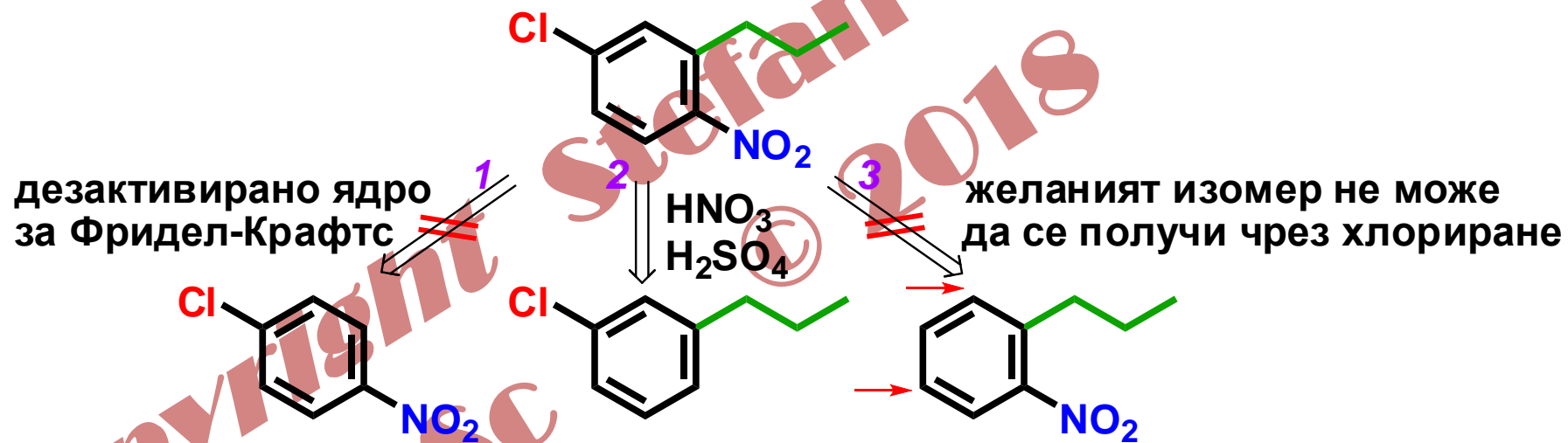
Азотът, (както и кислородът), са по-електроотрицателни от С и връзката с ядрото е поляризирана. Азотът и кислородът увеличават π електронната плътност (електронодонорни от техните e^- двойки), но изтеглят електронна плътност от σ -скелета. Този индукционен ефект засяга най-близките атоми – тези на *орто*-местата. Затова там е намален успехът на атаката.

2. Пространствено запречване:

По-големият амиден заместител по-ефективно екранира и предпазва *орто*-местата от успешен подход на електрофила. Стеричното пречене в ацетанилида и на двете *орто*-позиции е значително в сравнение с анилина поради свободно въртене около $C_{ar}-N$ връзката.



Задача: От бензен да се синтезира 4-нитро-3-пропил-хлоробензен
Подобни проблеми се решават по принцип (в много по-сложни синтези) чрез **ретросинтетичен анализ**. Мисловната логика върви “обратно” отговаряйки последователно на «Кой е **непосредственият предшественик на това съединение?**». Избира се най-вероятният отговор и въпросът се поставя отново, докато се достигне до най-простото изходно съединение (търговски продукт).

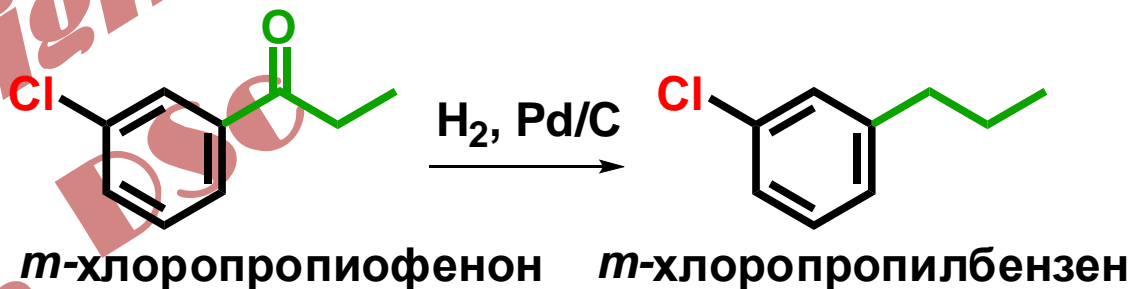


По път 1 алкилиране с 1-бромпропан по Фридел-Крафтс няма да бъде успешно, защото ядрото е дезактивирано.

По път 3 – хлорирането няма да даде желания региоизомер.

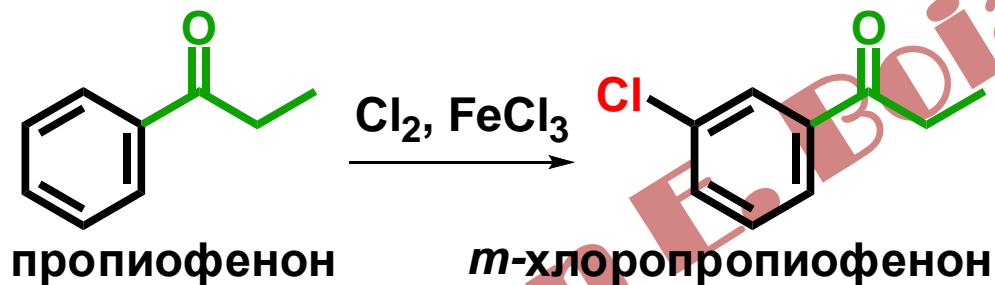
Следователно – път 2 е предпочетен. Тогава, как може да се получи *m*-хлоропропилбензен?

Тъй като двата заместителя са в *мета*-позиции, първият въведен в бензена заместител трябва да е *мета*-ориентант. Следователно, не може да се приложи хлориране на пропилбензен или Фридел-Крафтс върху хлоробензен (наличните заместители ориентират *о*- / *р*-). Още повече, първични алкилови групи не могат да се въведат директно чрез алкилиране по Фридел-Крафтс. Вероятният предшественик е *m*-хлоропропиофенон, чиято карбонилна група може да се редуцира.



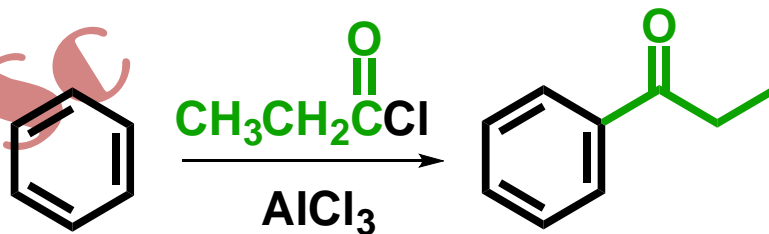
Кой е непосредственият предшественик на *m*-хлоропропиофенон?

Пропиофенон, който ще се хлорира на *мета*- място.

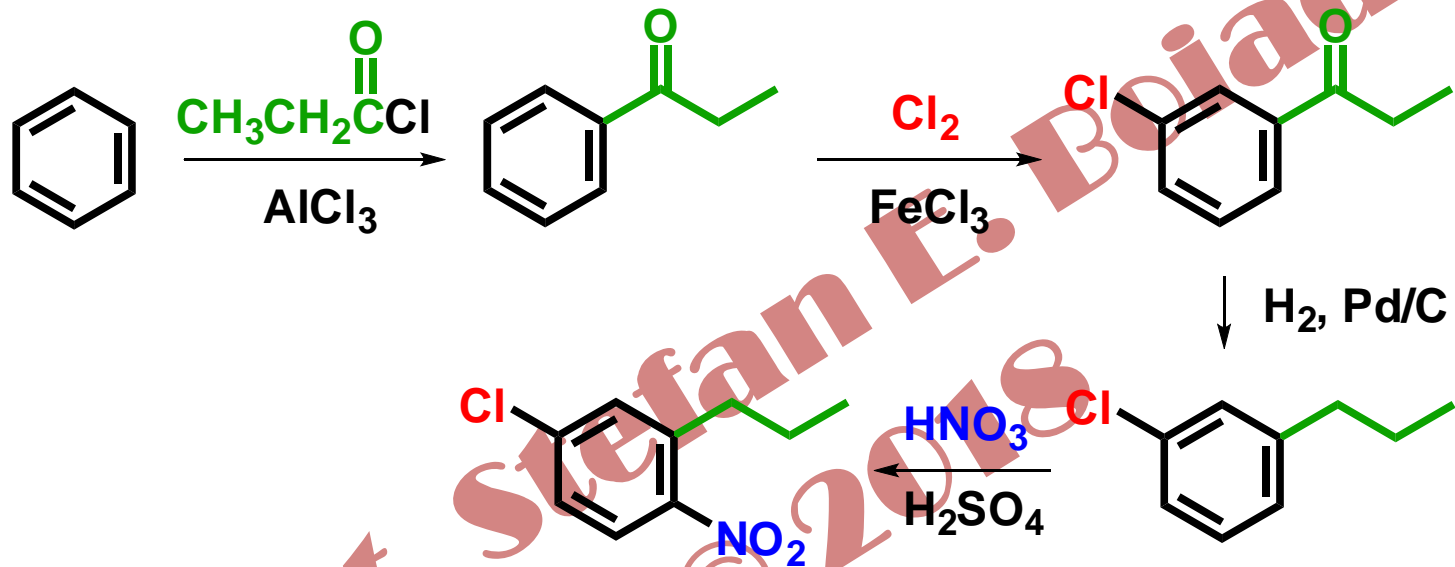


Как ще се получи пропиофенон от бензен?

Чрез ацилиране на бензен с пропаноилхлорид в присъствие на AlCl₃ по Фридел-Крафтс.



Окончателната реакционна схема с 4 стъпки и пълен отговор на задачата е:

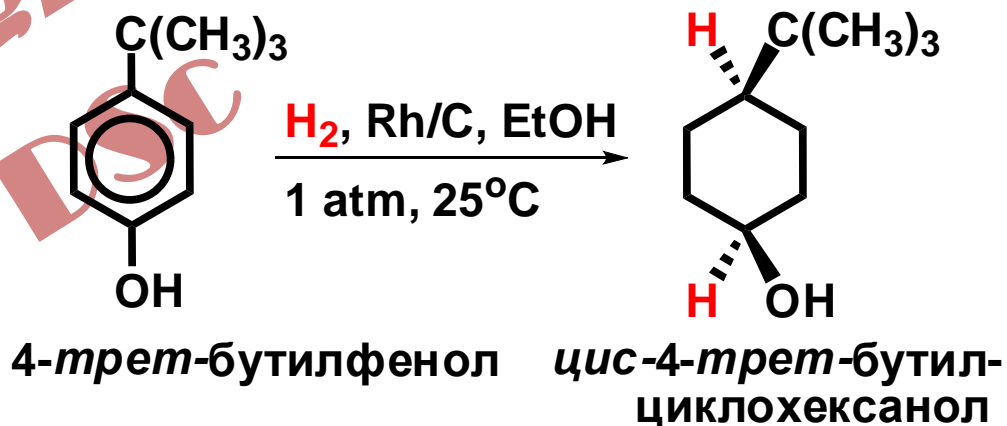
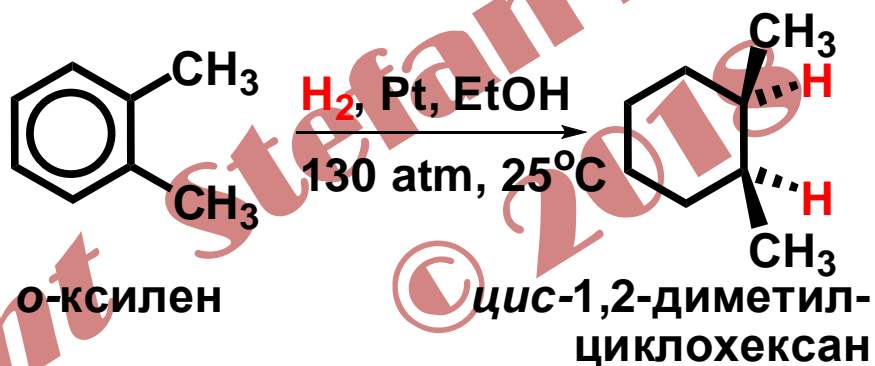
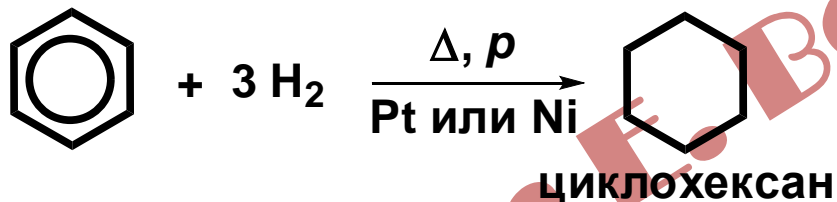


4-нитро-3-пропил-хлоробензен

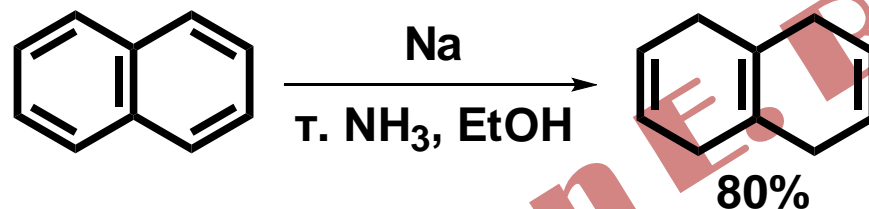
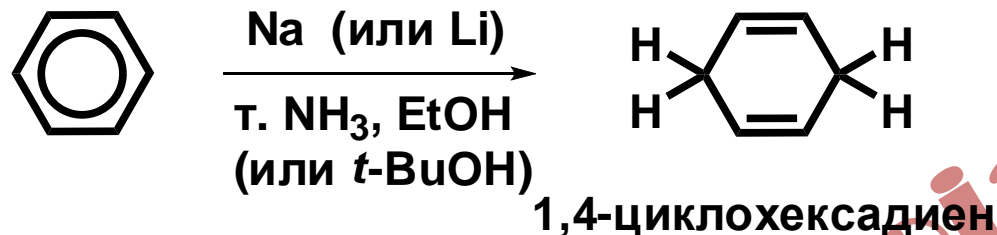
Copyright
PhD, DSC

Присъединителни реакции на бензена Те не са типични. Хетерогенно хидриране

За него се прилага катализатор Pt и H₂ газ под високо налягане или по-ефективния Rh / C. Ядрото се хидрогенира напълно до циклохексани. Присъединяването на водородите е *цис*-.

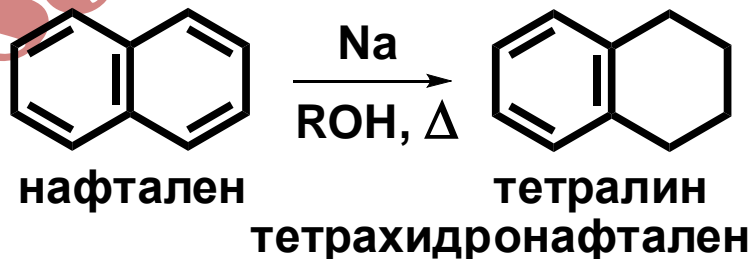


Редукция по Бърч; хидриране в разтвор с алкален метал в течен амоняк

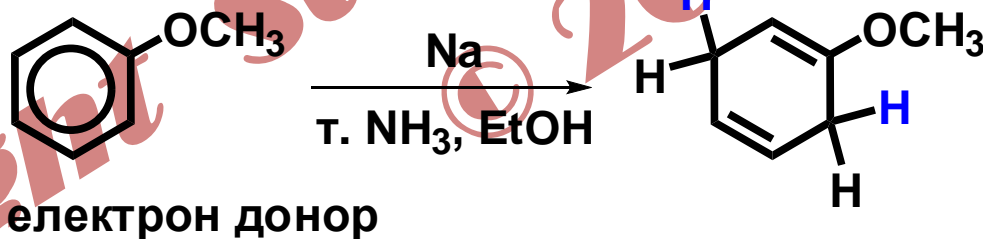
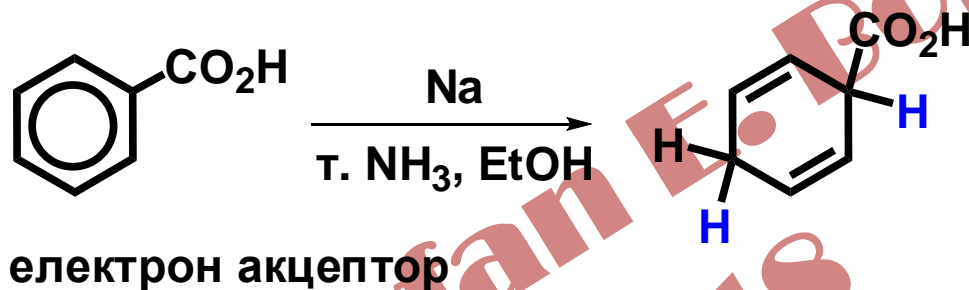


Наглед невероятно защото ароматната система се превръща в неспрегнат диен. Механизмът обяснява това. Той преминава през анион-радикал в ядрото, след отдаване на електрон от Li.

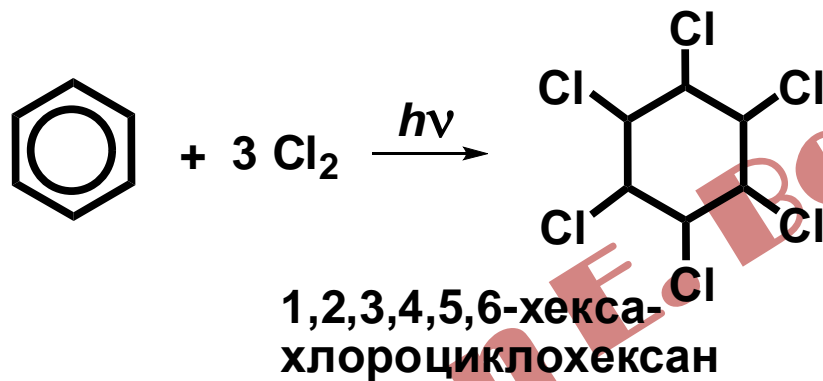
Нафтаден се хидрира частично с натрий в алкохол като се запазва едното ароматно ядро. (“насцентен” водород – изоставен, дори с присмех, термин)



Механизмът на редукцията по Бърч е в подкрепа на региоселективността: електронакцепторни групи способстват *ипсо-* / *пара-* присъединяването, а електронодонорни групи способстват *орто-* / *мета-* редукция.



Фотохимично радикалово присъединяване на хлор



Copyright
PhD, DSC

Stefan E. Boiadjiev,
© 2018

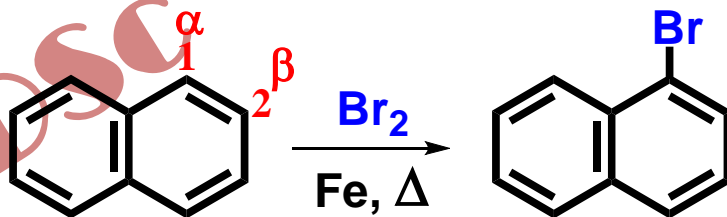
Електрофилно заместване в нафтален.

По стандартния S_EAr механизъм протичат нитриране, сулфониране, алкилиране и ацилиране на нафтален, антрацен и фенантрен. Хлорирането и бромилането на нафтален може да се извършат по същия механизъм или чрез присъединяване / елиминиране.

Нафталенът е по-нуклеофилен от бензена и бромилането става по-лесно дори без Люисова киселина като катализатор.

От S_EAr в нафтален е възможно получаване на два региоизомера тъй като има само два вида въглеродни атоми – α - и β -.

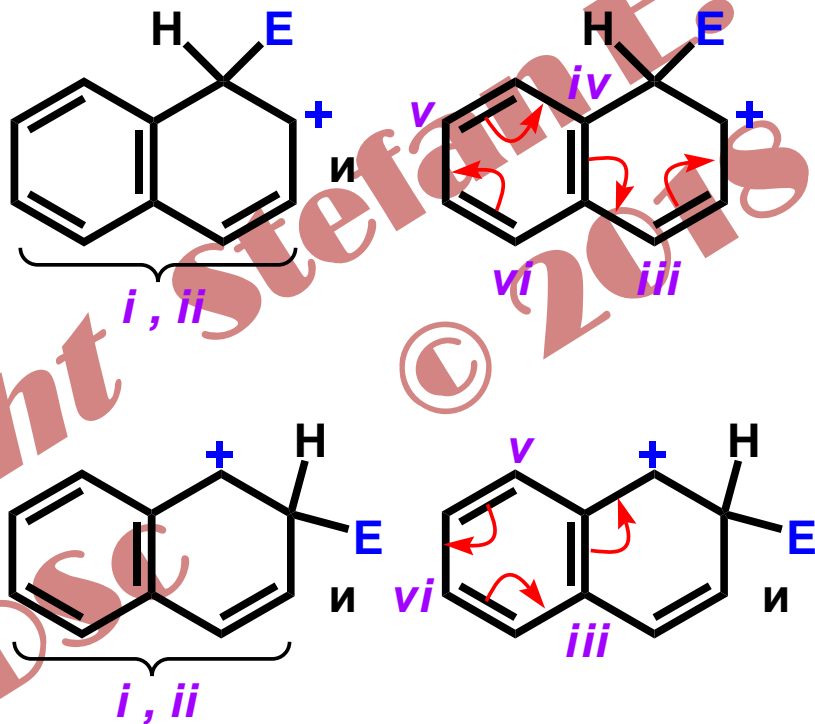
Електрофилното заместване нормално става на съседното място до местата на кондензиране (α -).



1-бромонафтален 75%
(α -бромонафтален)

Региоселективността на електрофилното заместване се обяснява с **по-голямата стабилност на α - σ -комплекса** в сравнение с β - σ -комплекса.

Запишете (и за изпита) всички гранични структури на катионния σ -комплекс след α - (6 на брой) и β - (5 на брой) електрофилна атака.

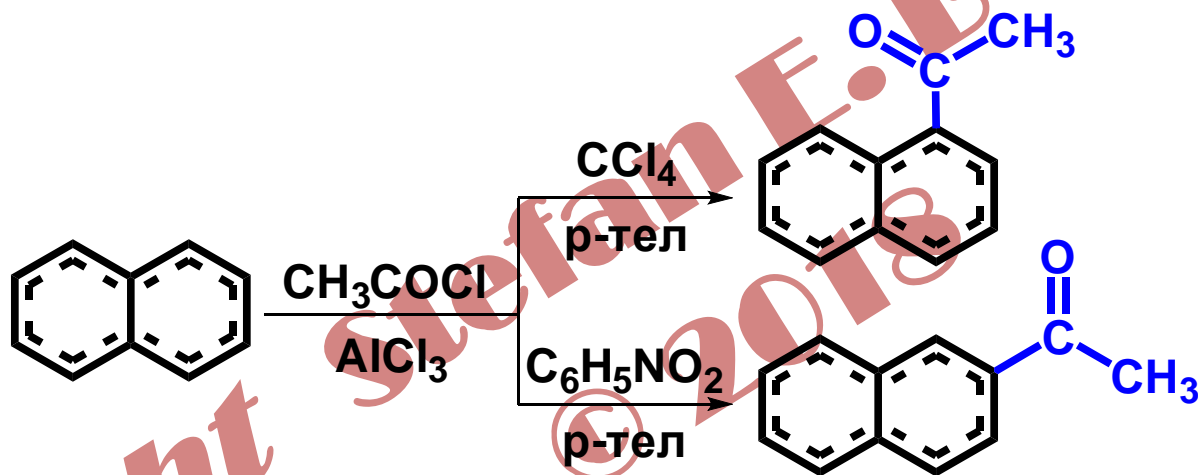


(Римските цифри указват местата на положителния заряд.)

Друго виждане е, че след α -атака в катиона не е нарушена ароматичността на второто ядро, но след β -атака всички, освен една, гранични структури са неизгодни поради нарушена ароматичност в това ядро.



Установено е, че мястото на ацетилиране на нафтаден зависи от природата на разтворителя. Счита се, че нитробензенът участва в общ комплекс $\text{CH}_3\text{COCl} / \text{AlCl}_3$ и затова β -атаката е пространствено по-благоприятна.

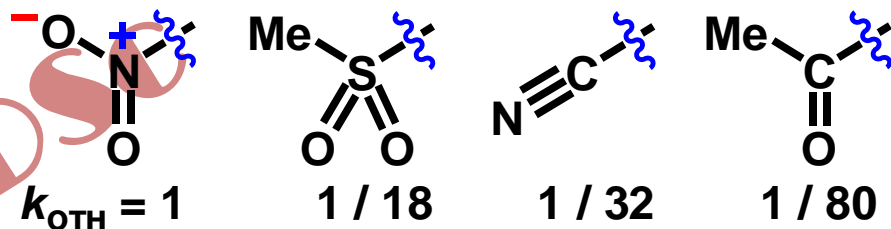


Нуклеофилно заместване в ароматни съединения

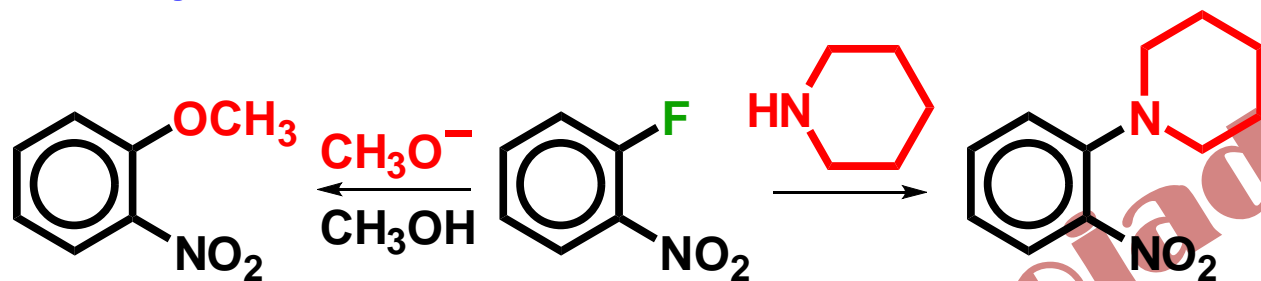
В Тема 11 бяха дадени достатъчно примери по S_NAr (присъединяване-елиминиране и елиминиране-присъединяване, бензин).

Допълнение – в diazonиеви соли се осъществява нуклеофилно заместване по мономолекулен (S_N1) или в присъствие на медна (I) сол по радикалов (S_{NR} , реакция на Зандмайер) механизъм. Те ще се споменат в Тема 31.

В Тема 11 бе подчертано, че S_NAr (присъединяване-елиминиране) се реализира когато силна електронакцепторна група е разположена *орто*- или *пара*- спрямо напускащата група – халоген. **Нитро групата е най-силната активираща тази реакция група.**



Напускащата група $F \gg Cl > Br \gg I$

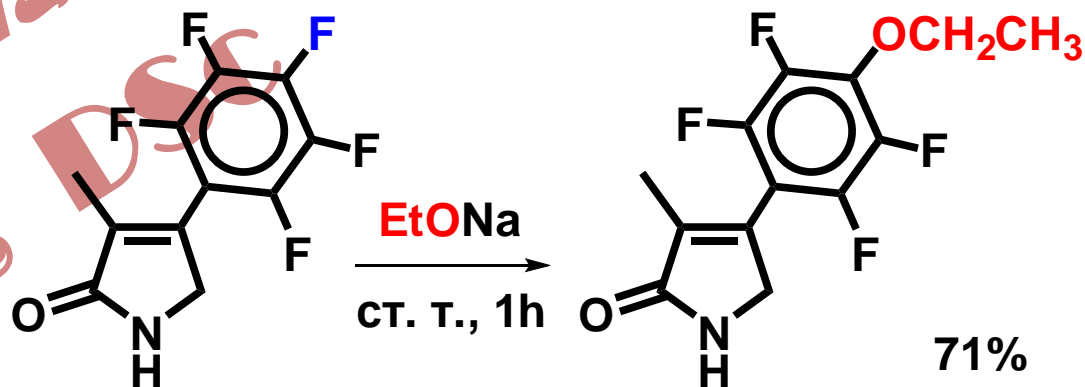


Същите реакции стават и с други 2-халоген-нитробензени, но $> 100-1000$ пъти по-бавно, а с I – дори по-бавно.

Хлорът не се засяга в следния пример за синтез на хербицид.

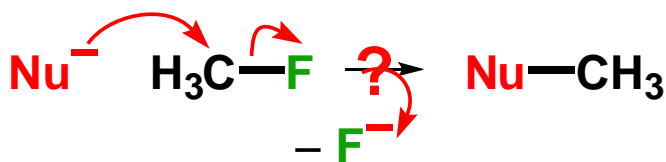


От мой собствен експеримент:



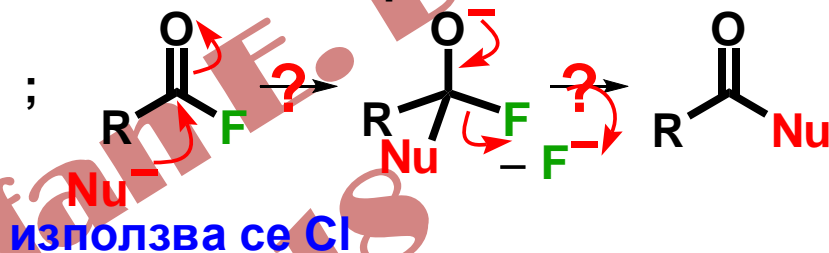
В други нуклеофилни заместителни реакции – в халогеноалкани (Тема 13) и в ацилхалогениди (Тема 23), флуорът е най-малко желан за заместване поради здравата C–F връзка. Припомнете от Тема 02: дължина C–I 213 pm, C–F 142 pm; енергия C–I 213 kJ/mol, C–F 448 kJ/mol.

Никога не се използва F!



използва се Cl, Br и най-добре - I

Рядко се прилага.



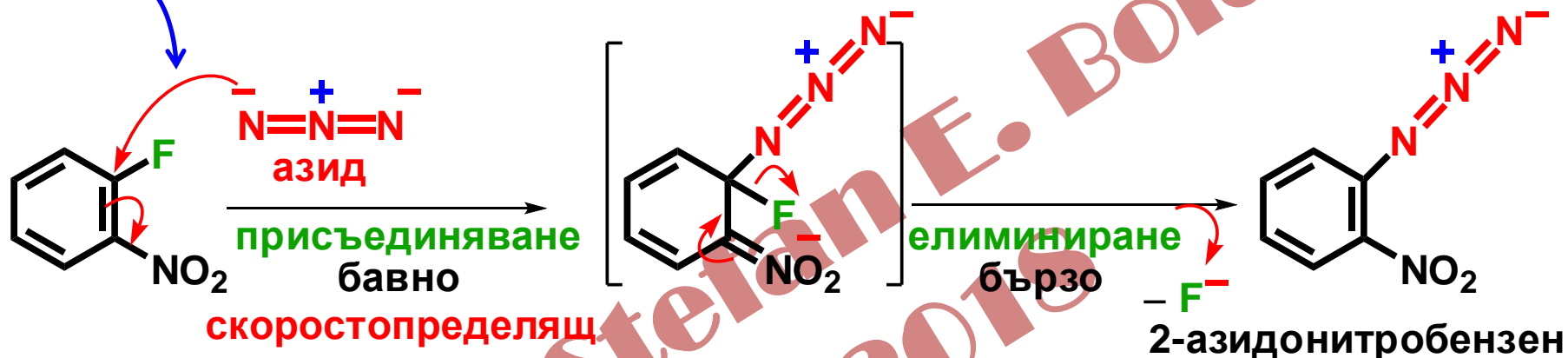
използва се Cl

Защо флуор / флуорид е така удобен / активен в S_NAr , но в други S_N е точно обратното ?

Механизмът на S_NAr е двустадиен – присъединяване-елиминиране. Първият стадий е бавен защото се нарушава ароматичността и е скоростопределящ. Вторият стадий е бърз и няма значение за общата скорост. Ефектът на флуорида (или на всяка друга напускаща група) се проявява само във втория стадий.

Флуорът ускорява първата стъпка чрез силния си индукционен ефект.

Флуорът ускорява тази стъпка защото е много електроотрицателен.



Флуорът стабилизира анионния интермедиат, като асистира приемането на електрони от бензеновото ядро.

Региоселективност

Най-успешна е $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ в халогенобензен, който има орто- или пара-активираща електронакцепторна група. Мета-заместените не реагират.

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