

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

13. Халогенопроизводни на въглеродородите. Класификация и номенклатура. Структура и изомерия. Получаване. Химични свойства. Нуклеофилно заместване на халогена. Механизъм на реакциите на нуклеофилно заместване (S_N1 и S_N2). Характерни особености в зависимост от структурата на субстрата. Стереохимия (Валденово обръщане, рацемизация). Конкуренция между нуклеофилно заместване и елиминиране. Нуклеофилност и основност. Механизъм на мономолекулно и бимолекулно елиминиране ($E1$ и $E2$). Органометални реактиви – Гриняр и органолитиеви.

Фундаментална тема!

Органично съединение, което произлиза от въглеродород след заместване на един или повече H атома с халоген се нарича халогенно производно на въглеродорода.

Класификация и номенклатура

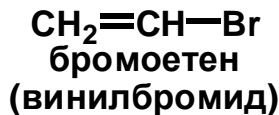
Според вида на въглеродородния остатък и според броя халогенни атоми.

Според вида на въглеродородния остатък

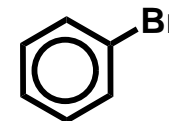
алкилхалогениди алкенилхалогениди алкинилхалогениди циклоалкилхалогениди арилхалогениди

Според броя халогенни атоми

Монохалогенопроизводни

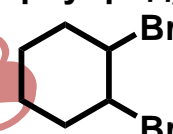
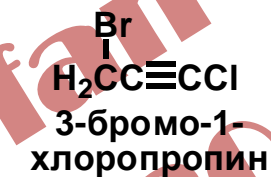
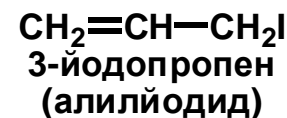


флуороциклопентан
(циклопентилфлуорид)

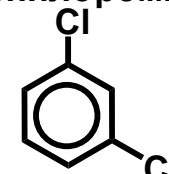


бромобензен
(фенилбромид)

Дихалогенопроизводни

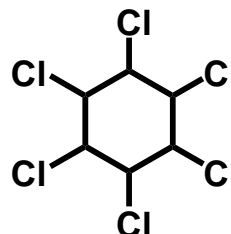
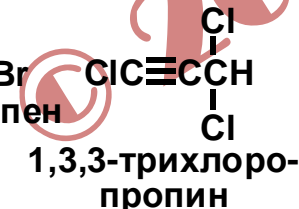
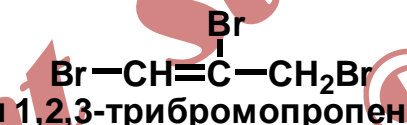


1,2-дибромочиклохексан

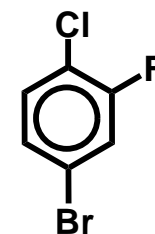


1,3-дихлоробензен
(*m*-дихлоробензен)

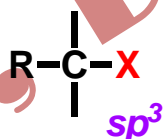
Полихалогенопроизводни



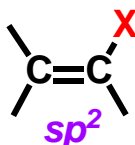
хексахлорочиклохексан



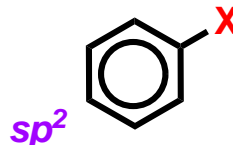
1-бромо-3-флуоро-4-хлоробензен



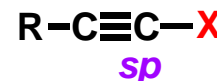
алкилхалогенид



винилхалогенид

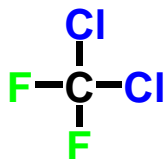
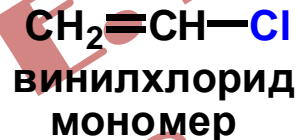
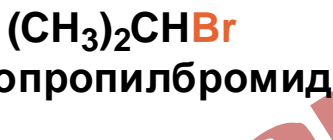
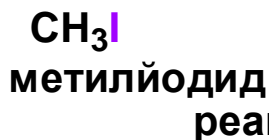


арилхалогенид

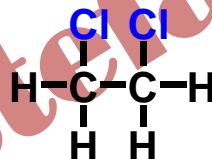


алкинилхалогенид

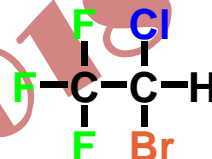
- IUPAC: халогенът е заместител в основната верига. **Пред наименованието на въглеводорода** се поставя това на халогена, заедно с цифра показваща мястото му.
- Несистемна: **след името на въглеводородния остатък** се прибавя «халогенид», съответно «флуорид», «хлорид», «бромид», «йодид». По-удобна за малки молекули и в професионален жаргон.



дифлуородихлорометан
Фреон 12

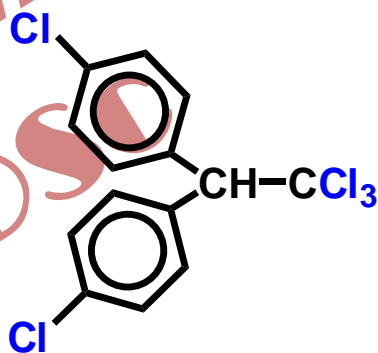


1,2-дихлороетан
разтворител

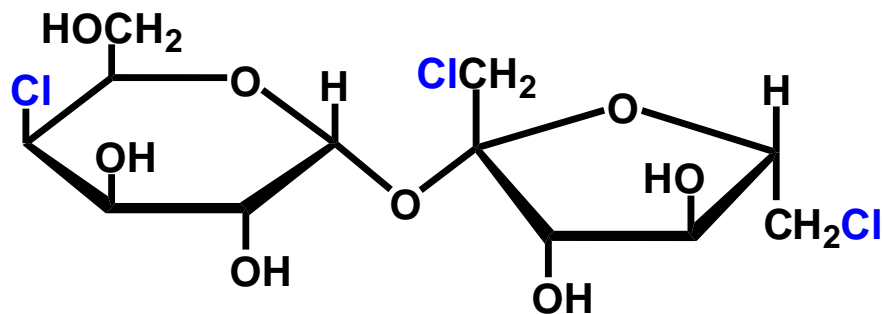


Халотан
инхалационен анестетик

Тривиални
за търговски
продукти:

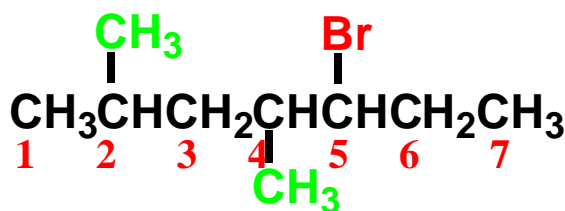


дихлородифенил-
трихлороетан (ДДТ)

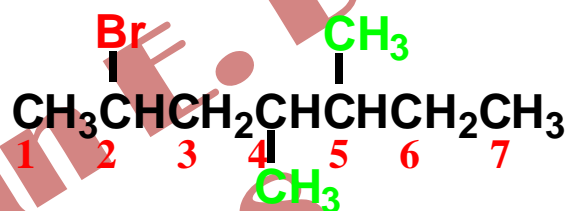


Сукралоза (E955)

1. Избира се най-дългата верига, която трябва да съдържа кратни връзки, ако има;
2. Номерираща се от най-близкия до заместител край (алкил или халоген). Ако има различни халогени, те се подреждат по азбучен ред (възможно несъответствие английски – български);

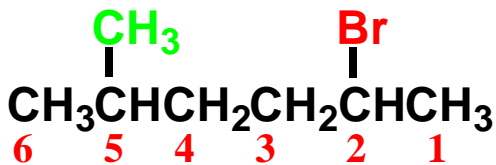


5-бромо-2,4-диметилхептан



2-бромо-4,5-диметилхептан

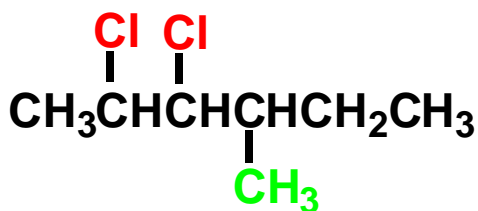
3. Ако веригата може да се номерира по два правилни начина, се започва откъм първия по азбучен ред заместител;



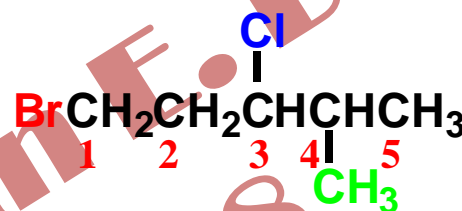
2-бромо-5-метилхексан
(НЕ: 5-бромо-2-метилхексан)

Възможни въпроси по номенклатура на халогенни производни на въглеводороди:

Напишете структурите на съединенията

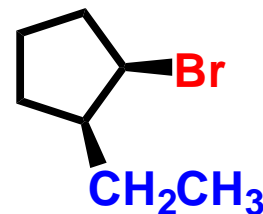


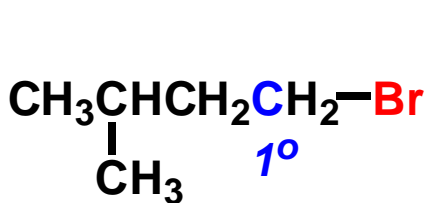
4-метил-2,3-дихлорохексан



1-бромо-4-метил-3-хлоропентан

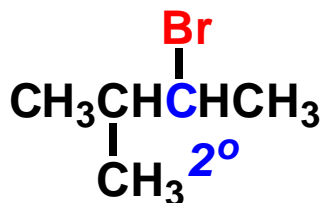
цис-1-бромо-2-етилциклопентан





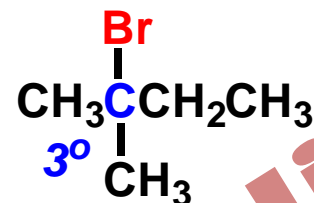
1-бромо-3-метилбутан
(изобутилбромид)

първичен халогенид



2-бромо-3-метилбутан

вторичен халогенид



2-бромо-2-метилбутан

третичен халогенид

Халогеноалканите се подразделят на **първични**, **вторични** и **третични**, в зависимост от степента на заместване на въглеродния атом, свързан с халогена (1° , 2° , 3°).

Те може да се различават драстично по реакционна способност в една и съща реакция.

Copyright
PhD, DSC

Stefan E. Bojadiev,
© 2019

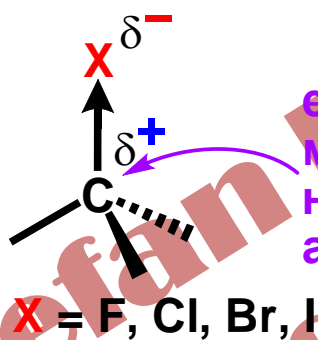
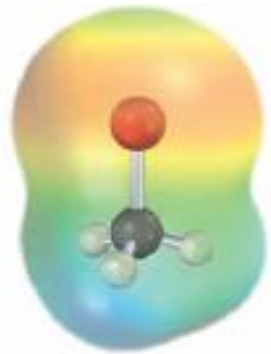
Структура

С увеличаване на атомния радиус на халогена (надолу в VII група), дължината на C–X връзката се увеличава и нейната здравина намалява.

Халогено-метан и др.	Дължина на връзка (pm)	Енергия на връзка (kJ/mol)	Диполен момент (D)
CH ₃ F	139	460	1.85
CH ₃ Cl	178	350	1.87
CH ₃ Br	193	294	1.81
CH ₃ I	214	239	1.62
C=C–Cl	170	436	1.55
C ₆ H ₅ –Cl	170	360	1.60
C≡C–Cl	160	426	–

С увеличаване електроотрицателността на C атома, $C_{sp^3} < C_{sp^2} < C_{sp}$ намалява полярността на C–X връзката. Намаляване на дължината в последните три примера се дължи на $n-\pi$ спрежение между свободна двойка от халогена и π връзка в алкенил-, арил- и алкинилхалогенидите.

Връзката C–X е полярна, което определя поведението на халогеноалканите в множество реакции по полярен механизъм. Въглеродният атом е с частичен (+) заряд и той е обект на атака от нуклеофили.



електрофилно място; на нуклеофилна атака

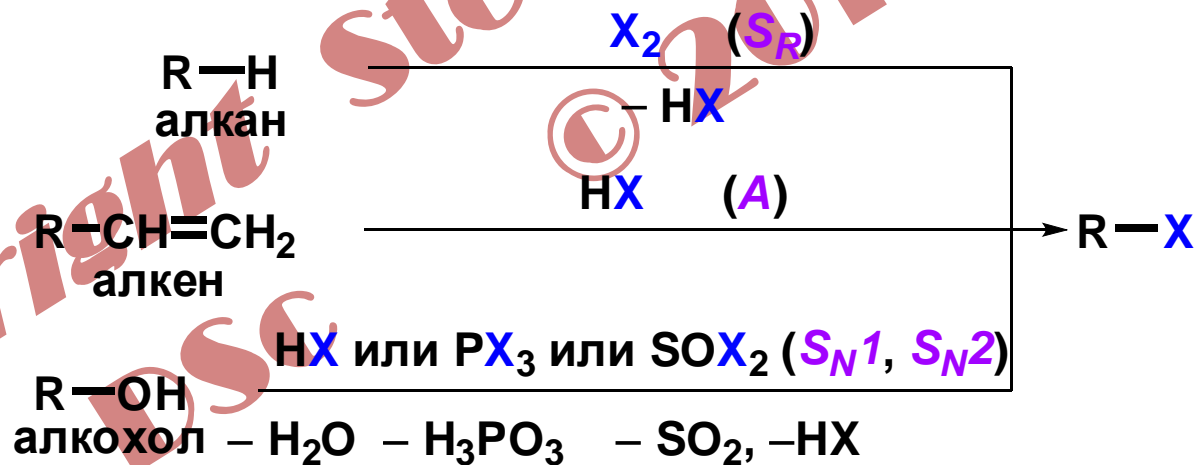
X = F, Cl, Br, I

Copyright
PhD, DSC

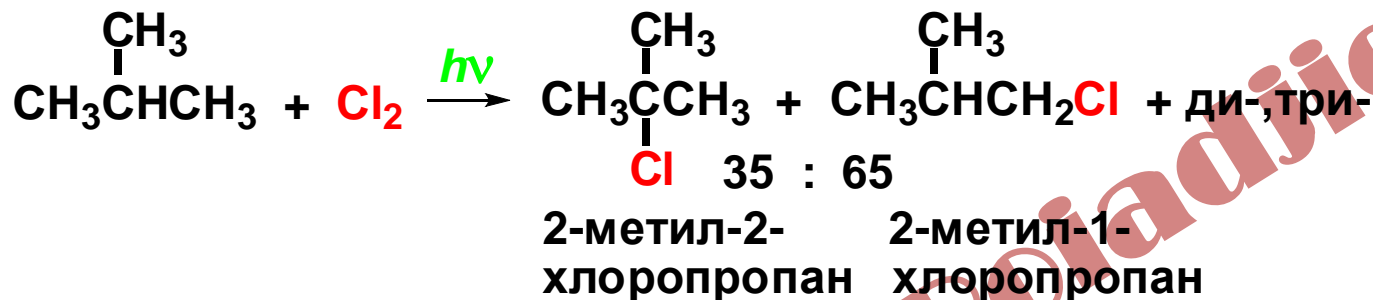
Stefan E. Boiadinev,
© 2018

Синтез на халогенни производни

- Чрез бромиране / хлориране по верижен радикалов механизъм S_R (Тема 04)
- Чрез присъединяване на халогеноводород към алкен (A, Тема 06)
- Чрез директно заместване на OH в алкохол използвайки халогеноводород, фосфорен трихлорид / бромид или тионилхлорид / бромид (S_N1 или S_N2 в зависимост от условията).



Селективност на S_R



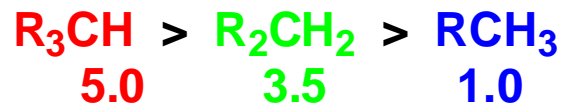
1 Н 9 екв. Н; всеки
дава 35 % 65 / 9 = 7.2%

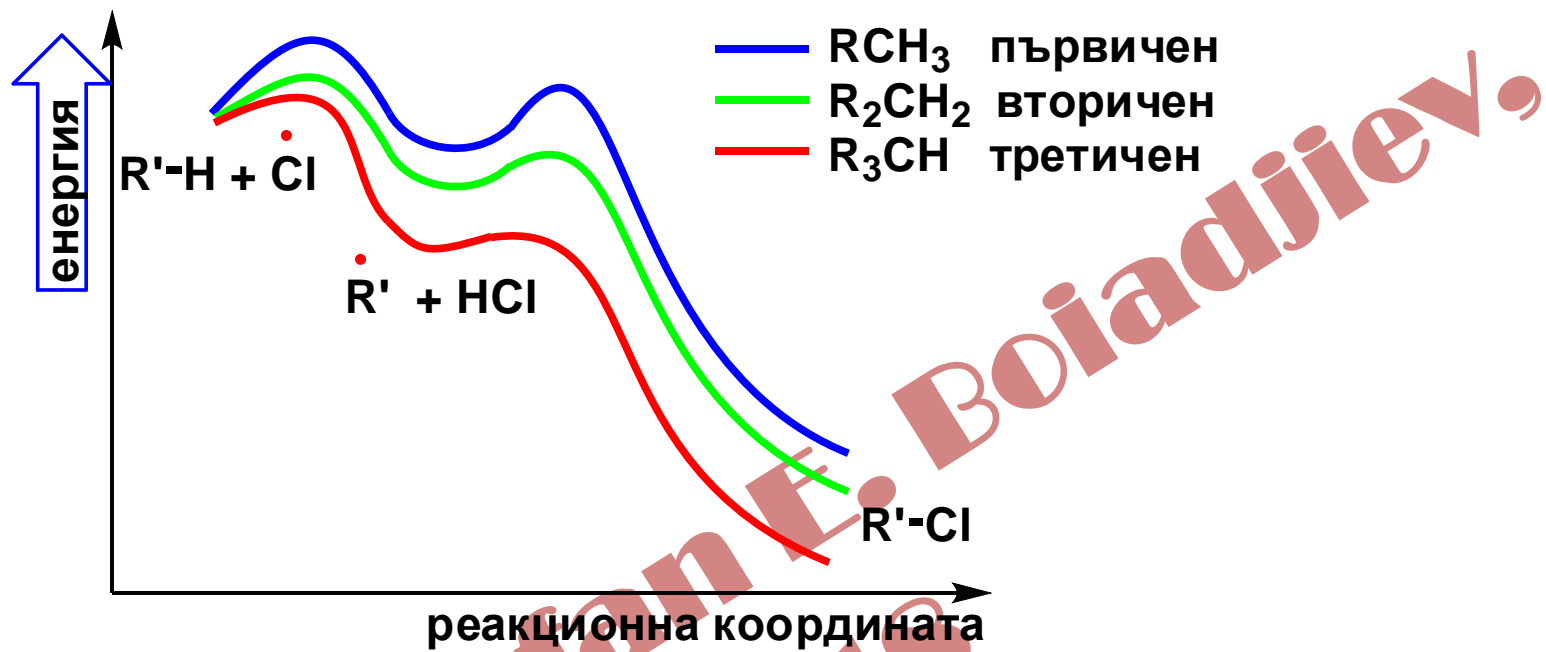
~ 5 пъти по-реактивоспособен

Въпреки че не е особено подходящо за лабораторен синтез на сложни молекули, радикаловото хлориране има фундаментално значение за разбиране на реактивността и стабилността на алкилови радикали.

Примерът индикира, че всеки първичен Н в 2-метилпропана отговаря на 7.2% от продукта, докато единственият третичен водород ($R_3\text{CH}$) – на 35% от продукта. Следователно, третичният Н е ~ 5 пъти по-реактивен от първичния.

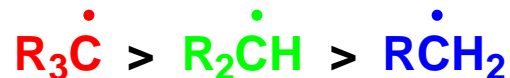
Относителна реакционна
способност в S_R (хлориране):



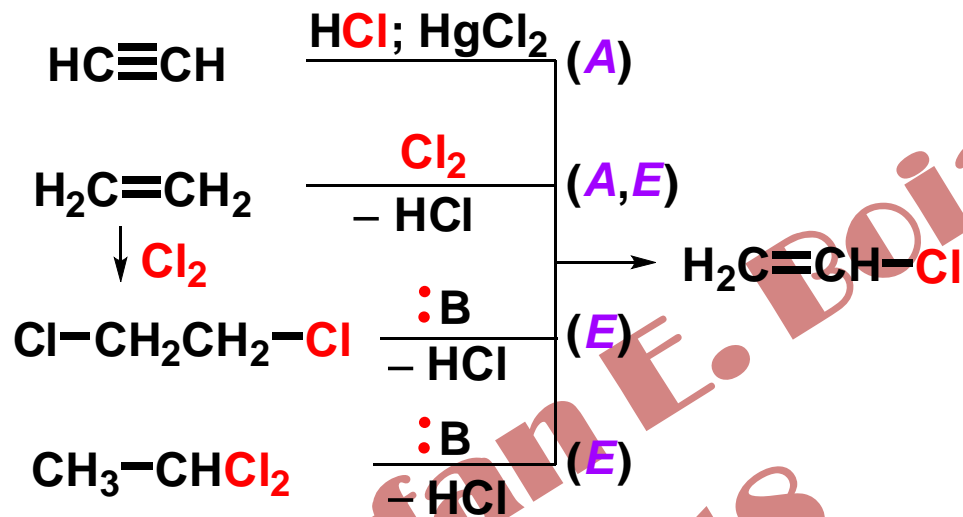


Тъй като е необходима по-малко енергия за хомолитично разкъсване на третичен C–H връзка, отколкото вторичен или първичен C–H връзка, произлизащият **третичен радикал е по-стабилен от първичен или вторичен алкилов радикал.**

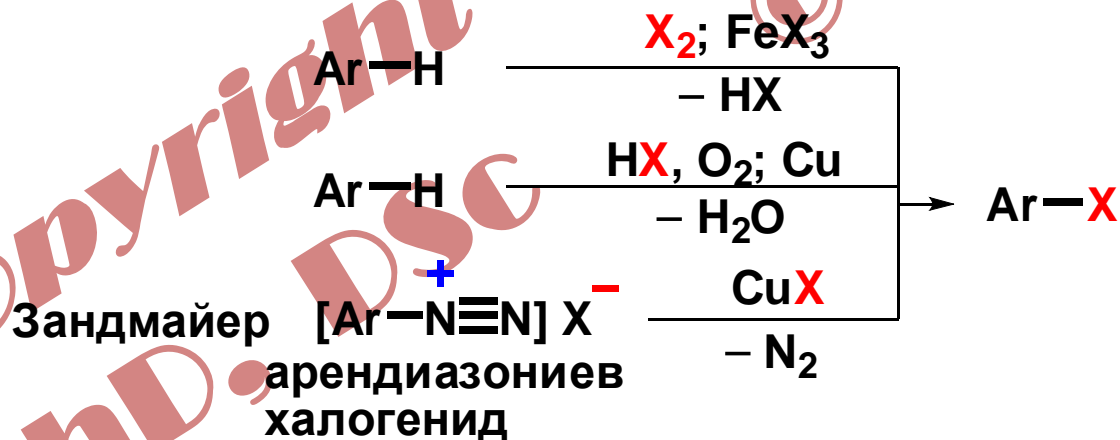
Относителна стабилност на радикала:



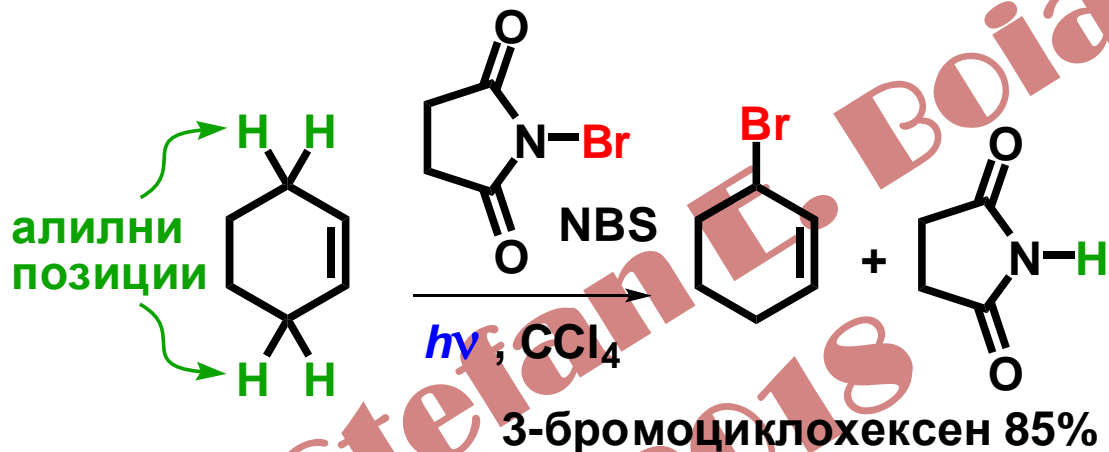
Няколко метода за синтез на алкенилхалогениди, в частност – на винилхлорид



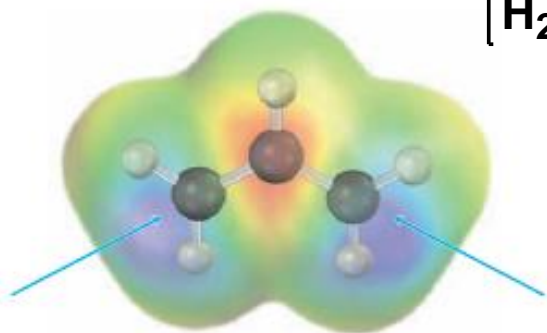
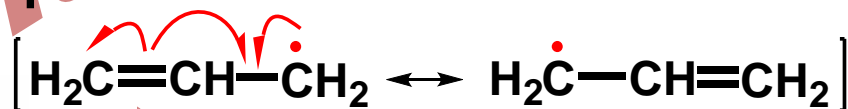
и на арилхалогениди



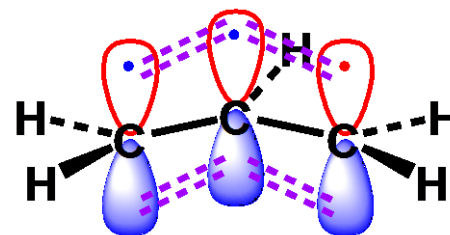
Алилно бромиране – от алкен и NBS (N-бромосукцинимид, имид на янтарна к-на). Фотохимично се генерира бромов радикал, който замества H в съседство с двойната връзка. Механизмът е S_R , верижен. Защо реакцията е толкова селективна на алилно място?



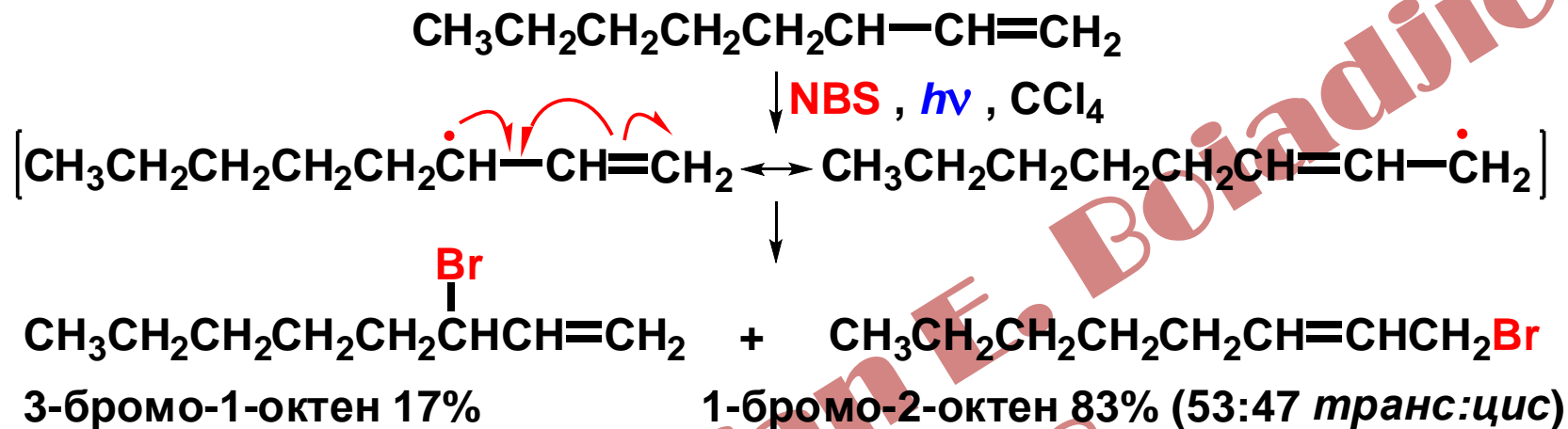
Алилният радикал е стабилизирани от делокализацията на несдвоенния електрон.



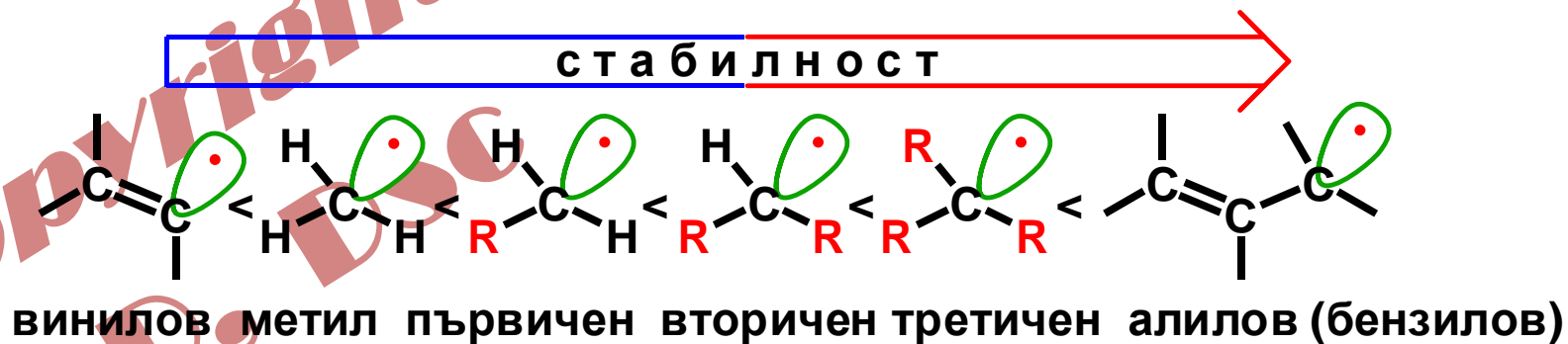
несдвоен електрон



Когато междинният алилов радикал е несиметричен, реакцията е предпочетена на по-малко запречената позиция (C1).

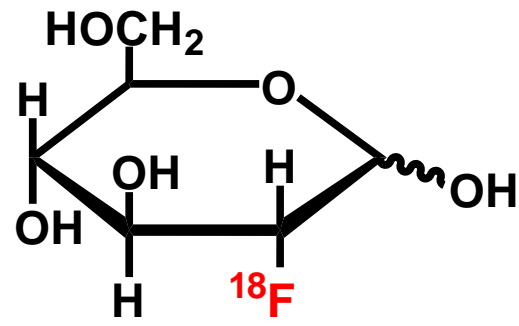
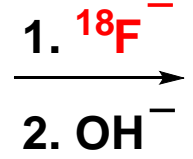
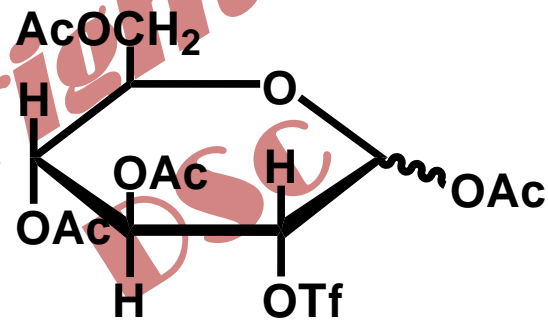
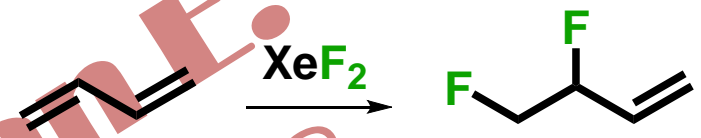
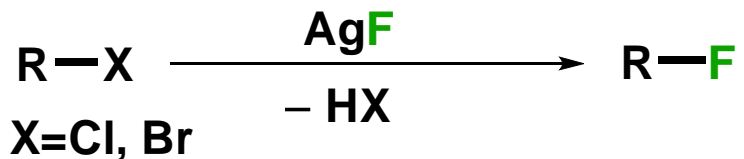
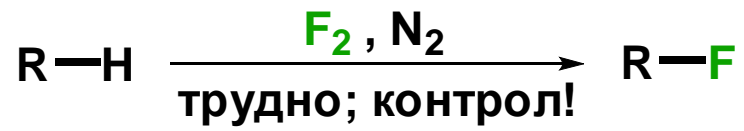


Стабилността на радикалите се градира:



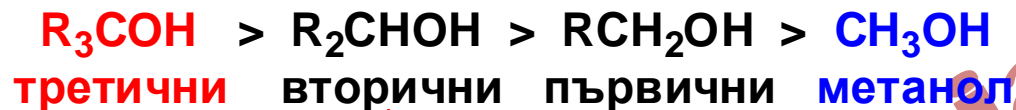
Флуорирането се провежда със специални реагенти.

Някои флуоропроизводни са с ценни качества, напр. тефлон, фреони (екология!), флуороурацил (противораково), 2-дезокси-2-[^{18}F]флуороглюкоза.



емитира позитрони
за ПЕТ

Алкилхалогениди от алкохоли

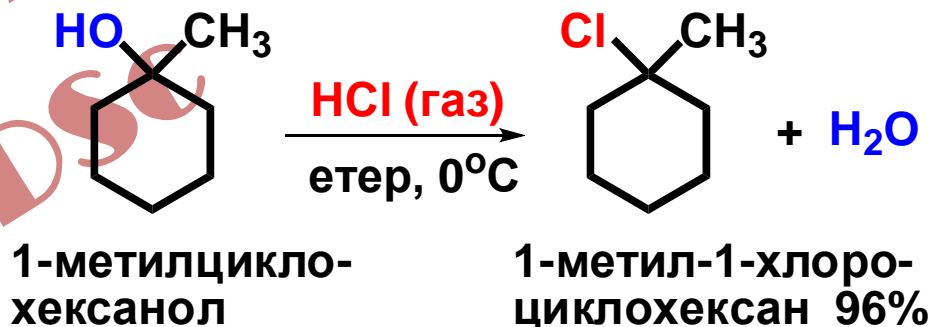


по-реактивно-
способни

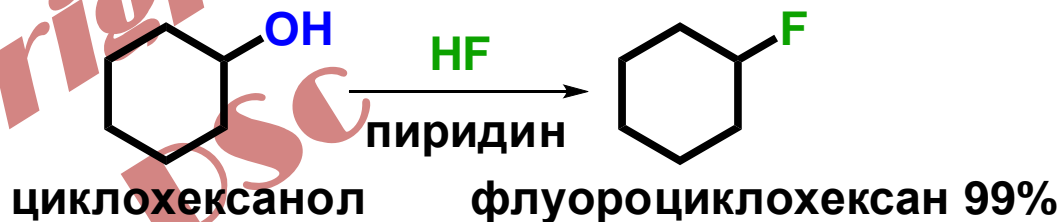
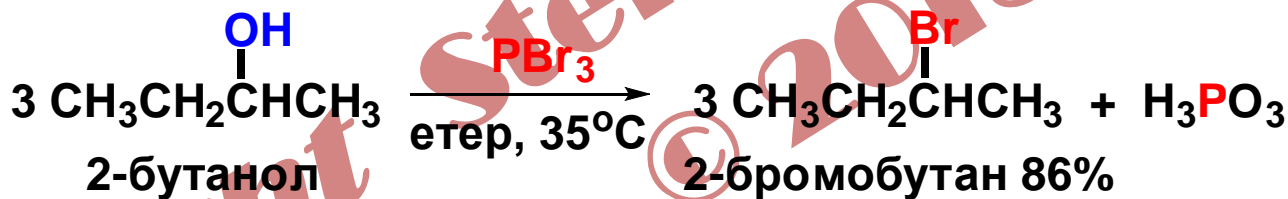


по-малко реакти-
воспособни

Най-прост метод е да се третира алкохол с HCl, HBr, или HI. Най-реакционни са третичните алкохоли, R_3COH (Тема 15), напр. *трет*-бутилхлорид се изолира след обикновено, кратко раклащане на *трет*-бутанол с конц. солна к-на (37%). Първичните и вторични алкохоли реагират по-бавно и при повишена температура.



Първични и вторични алкохоли се превръщат най-успешно в меки условия в алкилхалогениди чрез обработка с тионилхлорид (SOCl_2) или фосфорен трибромид (PBr_3). Тези реагенти не са толкова киселинни и с тях е по-малко вероятна киселинно-катализирана прегрупировка, отколкото в метода с HX .



Алкилфлуориди се синтезират от алкохоли използвайки диетил-аминосерен трифлуорид, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NSF}_3$ или флуороводород разтворен в пиридин.

Химични свойства. Нуклеофилно заместване на халогена.

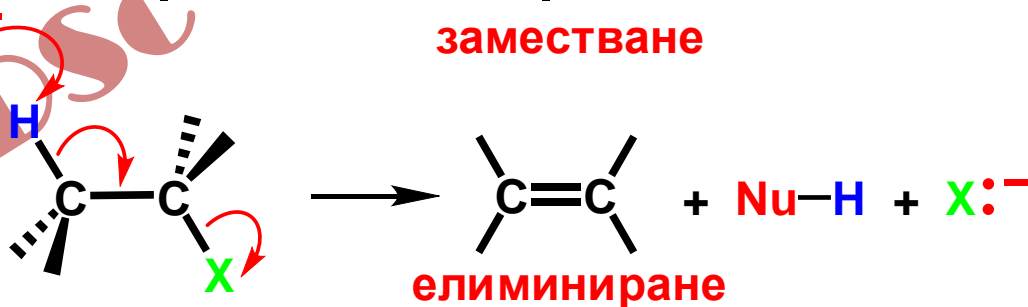
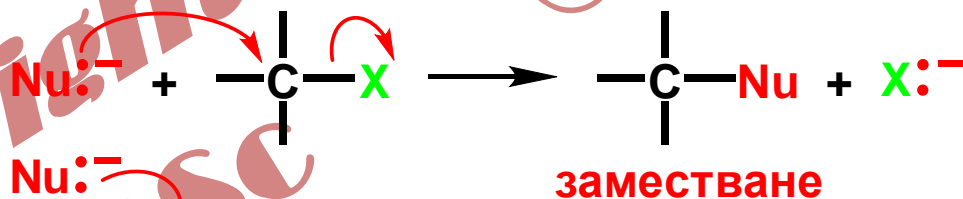
Заместването на **X** от **Nu** става по два начина, в зависимост от структурата на субстрата:

- мономолекулно, S_N1
- бимолекулно, S_N2

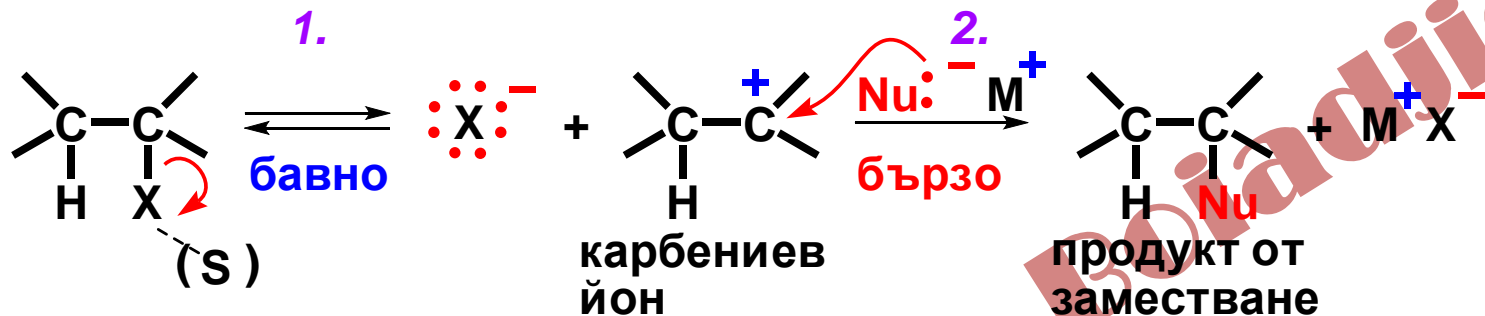
Конкуренция между нуклеофилно заместване и елиминирание.

Вместо заместване може да се реализира елиминирание на **HX** в присъствие на **Nu**. Елиминирането също бива:

- мономолекулно, $E1$
- бимолекулно, $E2$



Механизъм на мономолекулно нуклеофилно заместване, S_N1



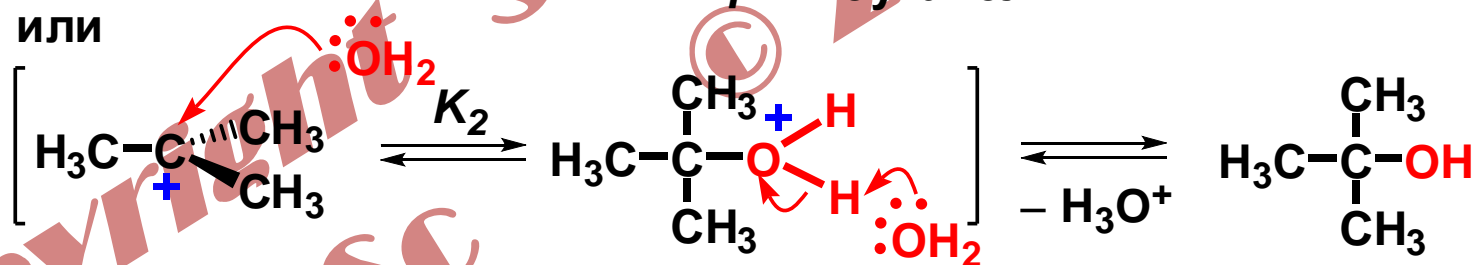
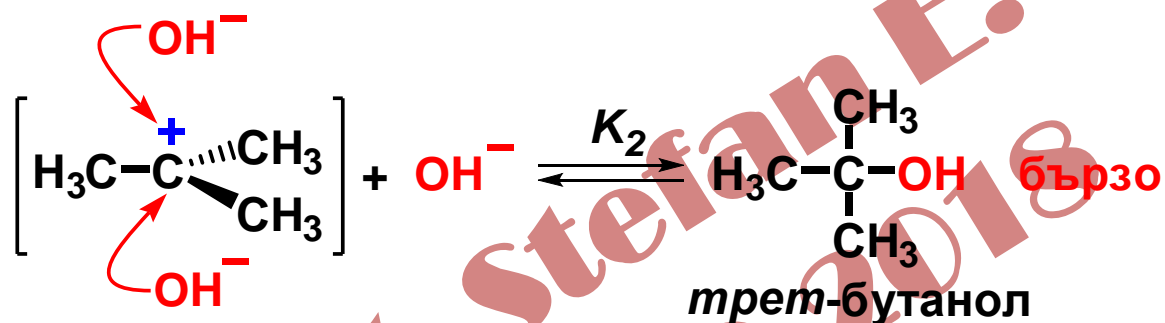
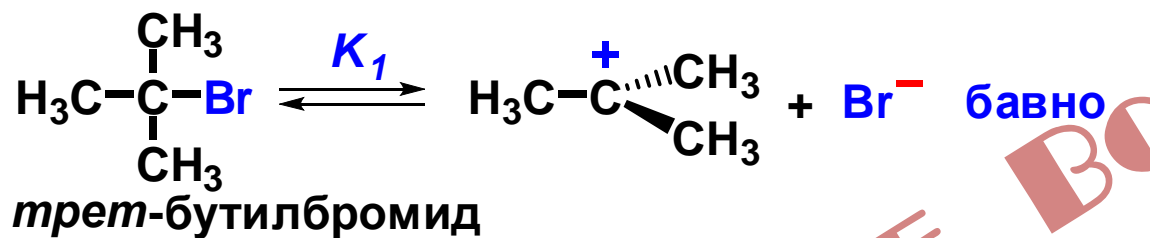
$:\text{Nu}^- = \text{OH}^-, \text{RO}^-, \text{RS}^-, \text{NH}_3$ и др.; $\text{M} = \text{H}$, метален йон

$\text{S} =$ разтворител

Протича в два стадия

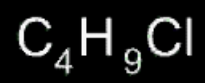
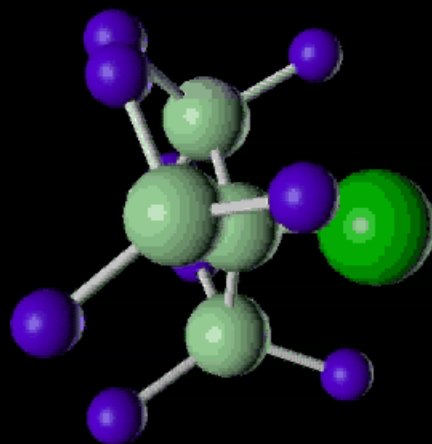
- 1. дисоциация на халогена до карбениев йон и халогениден анион; **мономолекулен и скоростопределящ стадий**;
- 2. атака на нуклеофила върху карбениевия йон; бърз стадий водещ до продукт на заместване.

Пример: **солволиза на трет-бутилбромид**. Протича и в неутрална вода.

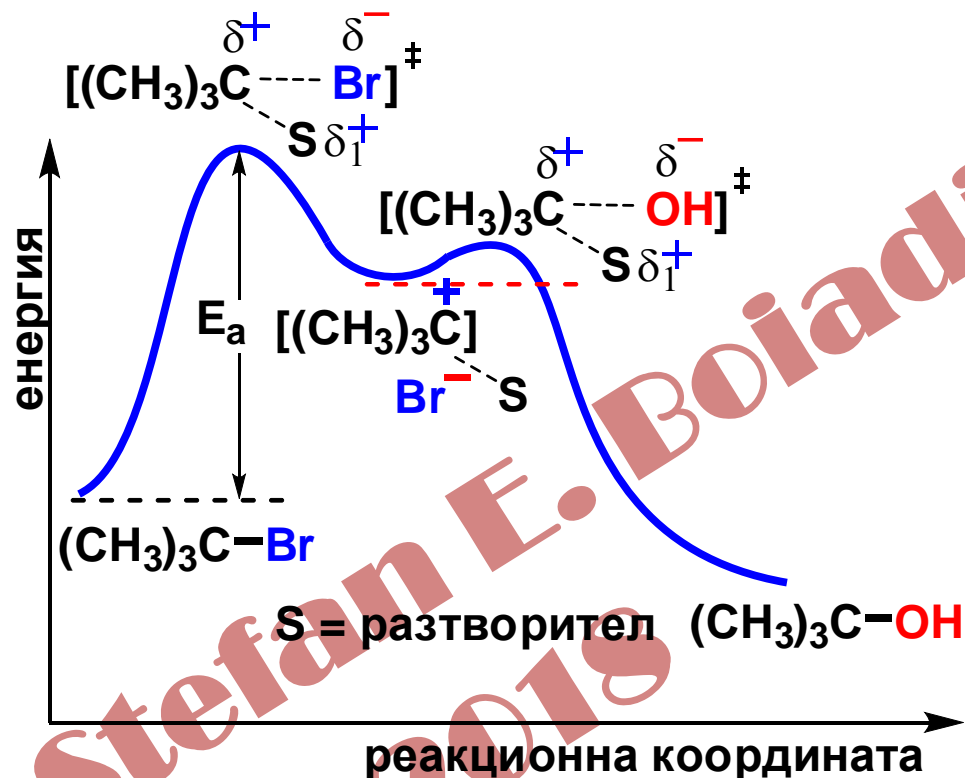


$$\text{Скорост} = K_1 [(\text{CH}_3)_3\text{CBr}]$$

SN1 Substitution



Енергетичната промяна в S_N1 е:



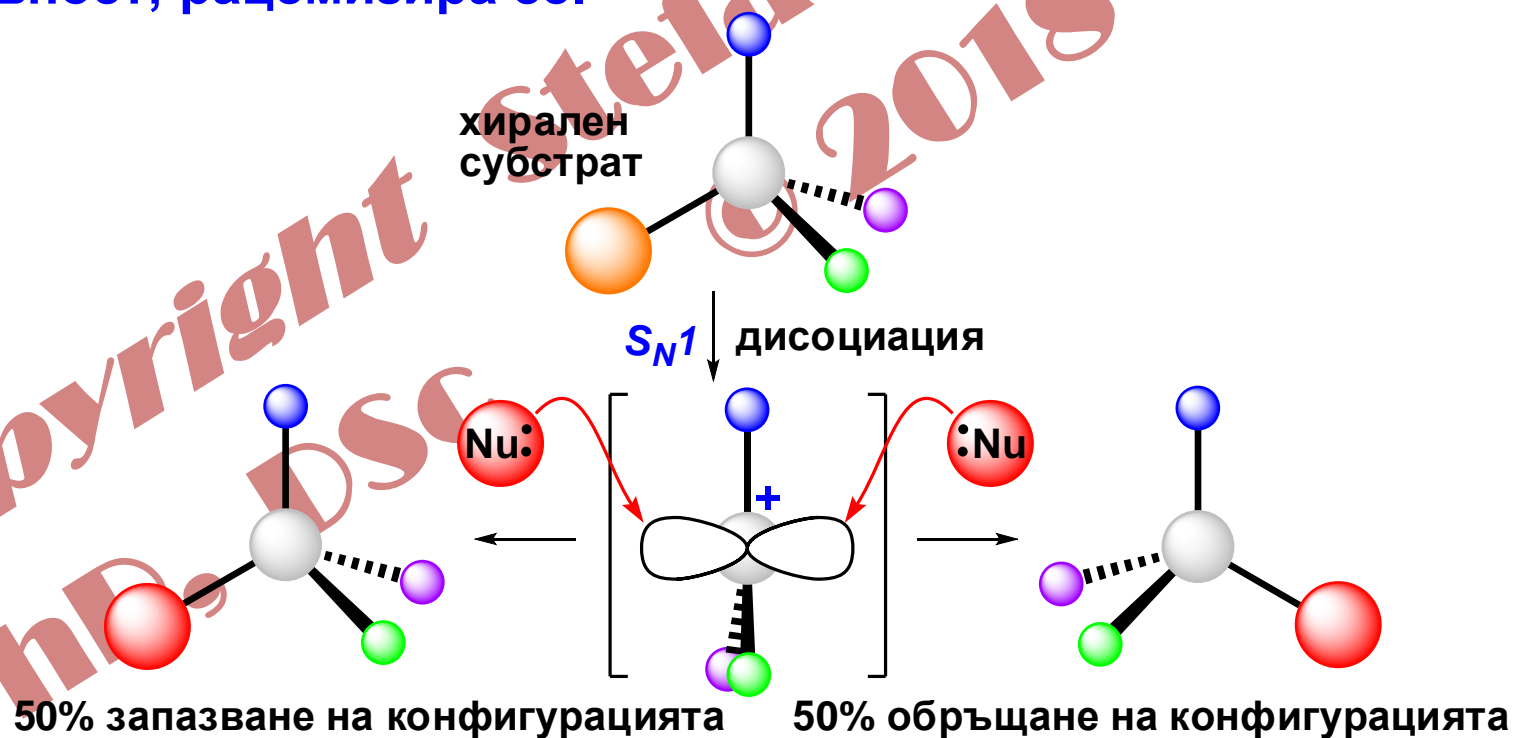
За втория стадий е необходима много малка активираща енергия. Той е бърз и затова скоростта на реакцията $(\text{CH}_3)_3\text{CBr} + \text{H}_2\text{O}$ зависи само от концентрацията на алкилхалогенида и не зависи от концентрацията на нуклеофила. С други думи, **реакцията е от първи порядък; концентрацията на нуклеофила не участва в кинетичното уравнение.**

$$\begin{aligned} \text{скорост на реакцията} &= \text{скорост на намаляване [RX]} \\ &= K_1 [(\text{CH}_3)_3\text{CBr}] \end{aligned}$$

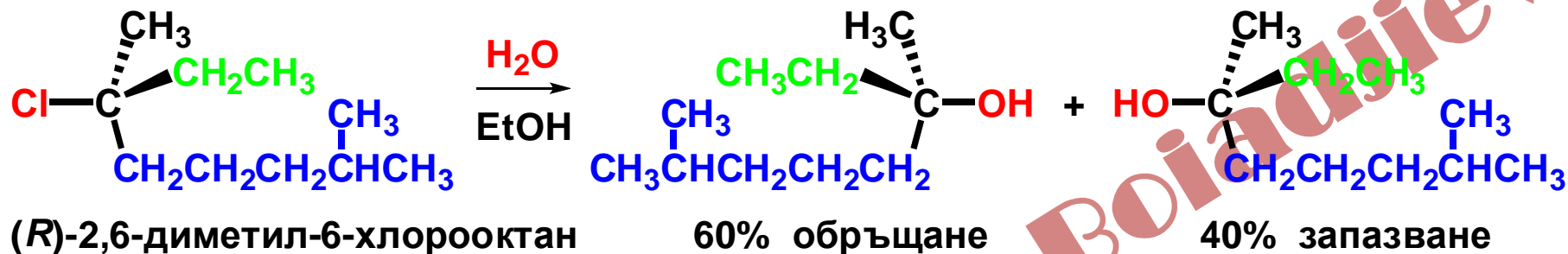
Характеристики на S_N1

- ❖ скорост, кинетично уравнение
- ❖ **стереохимия, рацемизация**

Карбениевият йон е планарен, sp^2 -хибридизиран и ахирален. Затова Nu може да атакува симетричния йон от двете страни на равнината съдържаща йонизирания въглерод (с почти еднаква вероятност) и това води до смес 50:50 от енантиомери – рацемат. Когато S_N1 реакция се провежда с хомохирален субстрат, продуктът обикновено губи (частично или изцяло) оптична активност; рацемизира се.



В действителност има предпочитание към обръщане (0-20%).



Обяснението е със стеричен фактор в **йонна двойка**, в която двата йона са асоциирани и анионът запречва подхода на Nu откъм страната на напускащата група. Ако заместването става *преди* двата йона да са напълно дифузно разделени, се наблюдава обръщане на конфигурацията.

Copyright
PhD, DSC

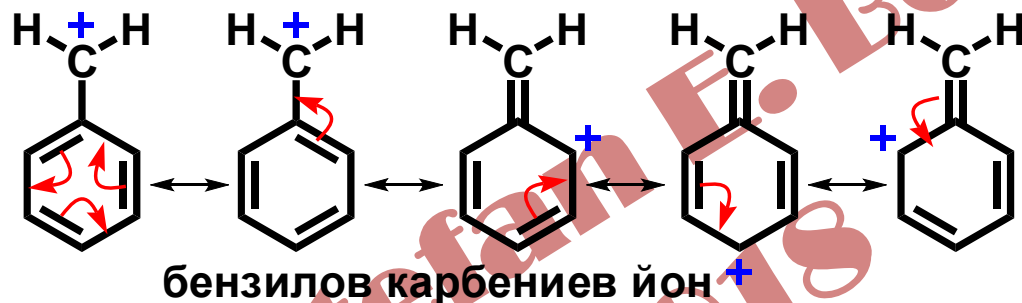
❖ Природа на субстрата

Съгласно постулата на Хамънд, всеки фактор стабилизиращ високоенергетичен интермедиат, стабилизира също преходното състояние, което води до него. Тъй като скорост-определящата стъпка в S_N1 е спонтанна, мономолекулна дисоциация на субстрата до карбениев йон, реакцията се извършва по-лесно когато дава по-стабилен карбениев йон. **Колкото по-стабилен е карбениевият йон, толкова по-облагодетелствана и бърза е S_N1 реакцията.** Стабилността на алкилови йони намалява в реда (Тема 07):

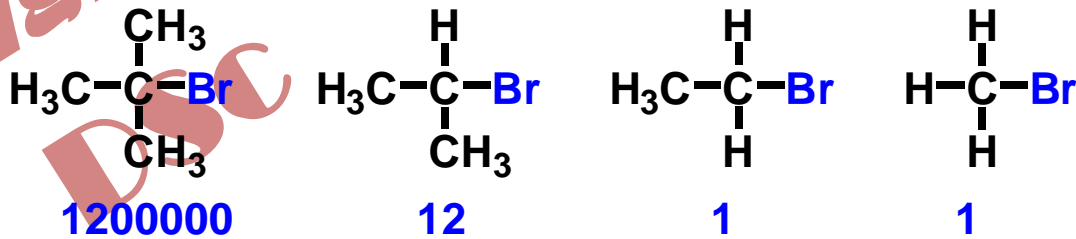


Най-реактантни в S_N1 са **трет-алкил** ~ бензил- ~ алил- > втор-алкил > първ-алкил- > метилхалогенид.

Делокализацията на заряда в алилов и бензиков карбениев йон го стабилизира.



Относителната скорост на хидролиза на *трет*-бутилбромид е > **милион пъти по-голяма** от тази за метилбромид.

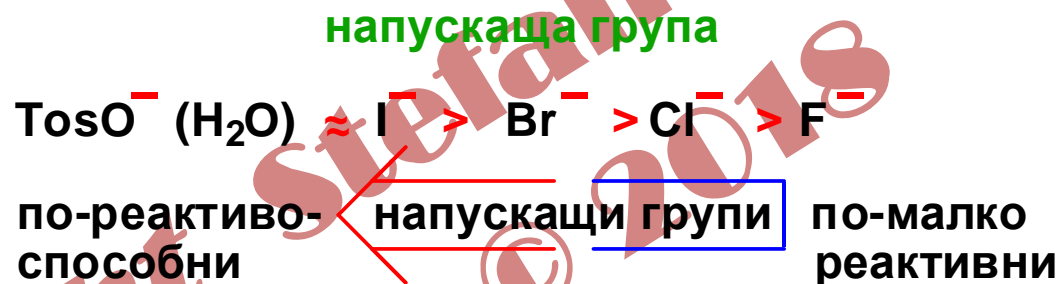


относителна реактивоспособност

по-реактивоспособни < като субстрат в S_N1 по-малко реактивни

❖ Природа на напускащата група
(по-подробно в дискусията на S_N2)

Най-добрите напускащи групи са тези с голяма стабилност. Добри напускащи групи са спрегнатите основи на силни киселини. Редът на реактантност е същият както в S_N2 реакция, тъй като напускащата група участва директно в скоростопределящия стадий.

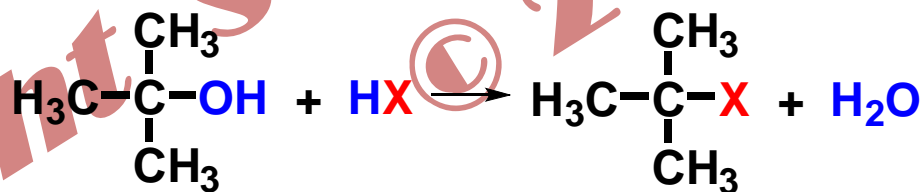


В кисела среда, напускащата група е вода – неутрална и стабилна, вместо OH^- . Аналогично, NH_2^- и SR^- не са добри напускащи групи, затова се използват NR_3^+ и SR_2^+ , които напускат като неутрални молекули.

❖ Природа на нуклеофила

Природата на нуклеофила играе съществена роля в S_N2 , но тя не засяга S_N1 реакцията.

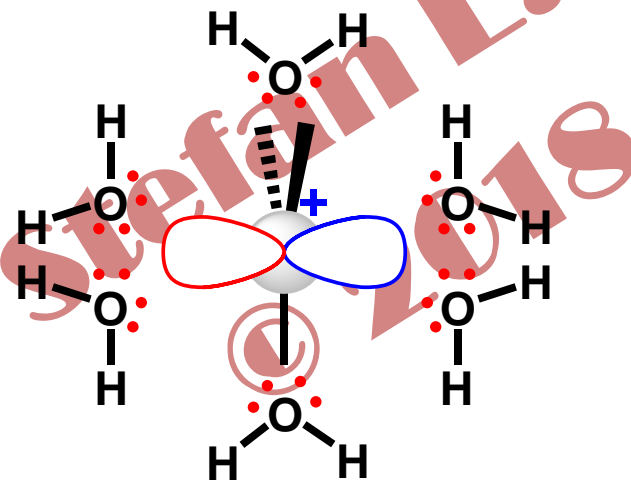
Нуклеофилът не участва в скоростопределящия етап на S_N1 , затова той не влияе върху скоростта. Например, реакцията на 2-метил-2-пропанол с различни HX протича с една и съща скорост, без значение дали X е Cl , Br или I . Освен това, електронеутрални нуклеофили са също толкова ефективни колкото анионните. Затова S_N1 реакции често се провеждат в неутрална или кисела среда (няма нужда да се генерира анион с база).



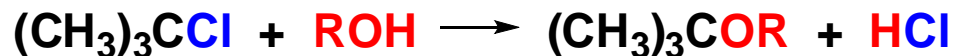
еднаква скорост на S_N1 за $X = Cl, Br, I$

❖ Влияние на разтворителя

Отново според постулата на Хамънд – разтворители, които стабилизират карбениевия йон чрез ефективно солватиране ускоряват S_N1 реакцията. Способността за стабилизация на йон е свързана с полярността на разтворителя. **Заместването по S_N1 протича по-бързо в много полярни разтворители, като вода и метанол, отколкото в неполярни, като етер и хлороформ.**



Молекули разтворител се ориентират около карбениевия йон, така че отрицателният край на дипола им е насочен към положителния заряд. По-този начин се намалява енергията на йона и се подпомага неговото формиране.



вода	80% аq. етанол	40% аq. етанол	етанол
100000	14000	100	1
относителна скорост			

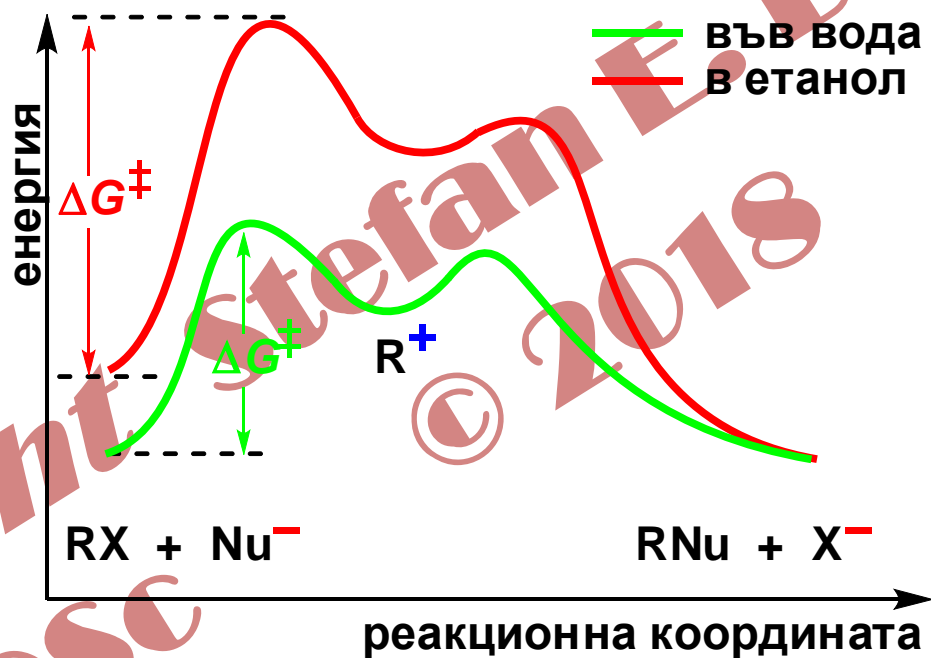
по-реактивно-
способен

разтворител за $\text{S}_{\text{N}}1$

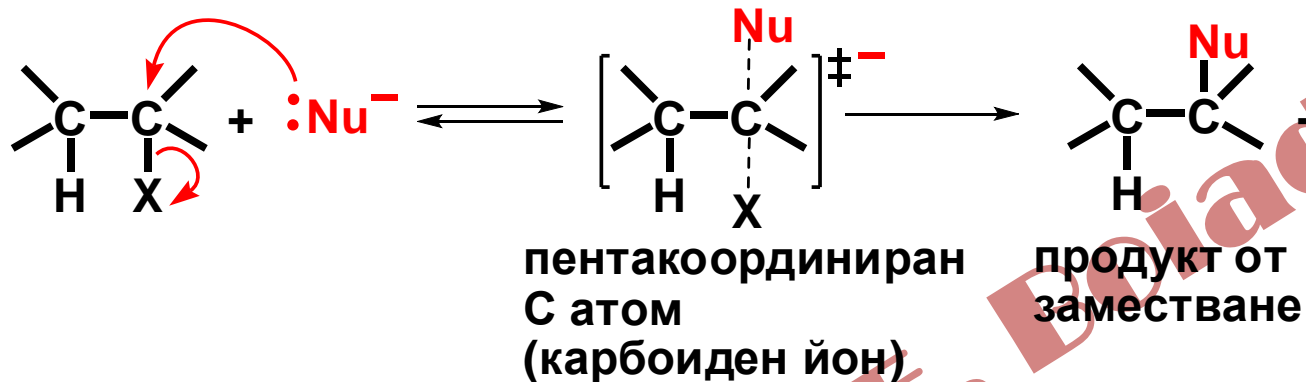
по-малко реакти-
воспособен

Илюстративен пример е заместването на хлорен атом в 2-метил-2-хлоропропан с алкокси група. Ускоряването е толкова значително при преход от въглеводороден разтворител към вода, че скоростта не може да се измери точно.

Нуклеофилното заместване по S_N1 механизъм се облагодетелства в протни разтворители защото те намаляват енергията на преходното състояние водещо до карбениев йон чрез солватиране.



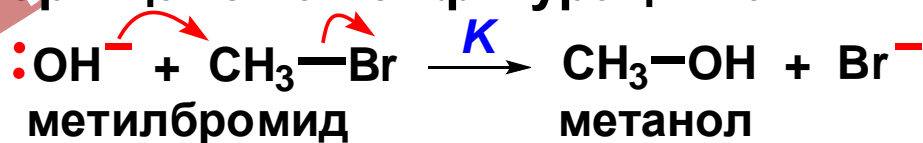
Механизъм на бимолекулно нуклеофилно заместване, S_N2



Реакцията е съгласуван процес. Нейната най-съществена характеристика е

- протича в един стадий, без интермедиат,
- през едно преходно състояние; **бимолекулна, кинетично уравнение.**

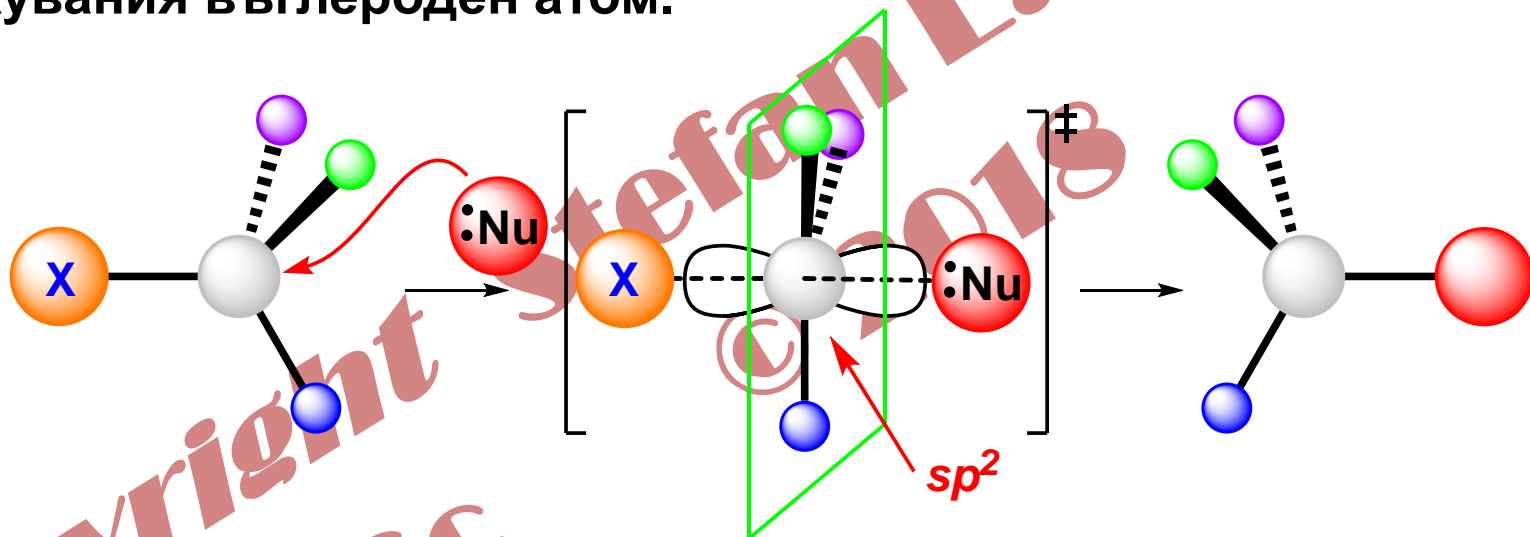
Нуклеофилът атакува субстрата (X , халогенид, тозилат) от посока противоположна на групата, която се замества (напускащата група). Когато Nu идва от едната страна и се свързва с въглерода, едновременно X напуска от другата страна, което води до обръщане на конфигурацията.



$$\text{Скорост} = K [\text{CH}_3\text{Br}][\text{OH}^-]$$

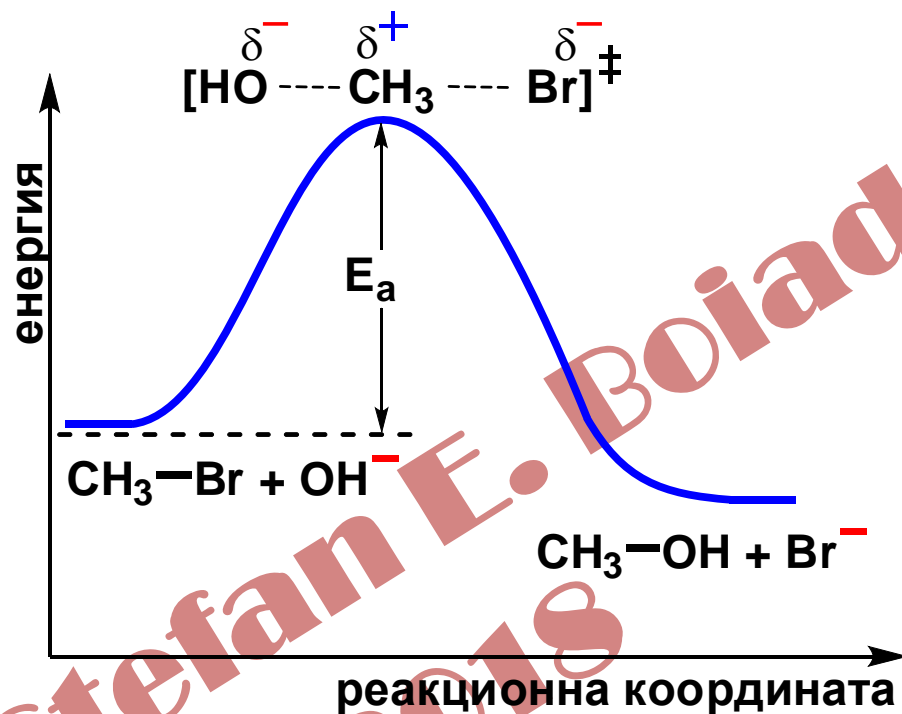
➤ **Стереохимия, обръщане на конфигурацията**

В преходното състояние атакуваният sp^3 -C атом преминава в sp^2 -хибридна конфигурация с формиране на квази-*p*-орбитала. В това състояние и трите атома (заместителя), свързани с пента-координирания въглерод в карбоидния йон се намират в една равнина. При пълното разкъсване на “старата” C–X връзка и образуване на “новата” C–Nu се обръща конфигурацията на атакувания въглероден атом.



Реакцията се случва когато електронна двойка на Nu изтласква групата X, която взема със себе си електронната двойка от C–X връзката. В преходното състояние C–X не е напълно разкъсана и C–Nu не е напълно формирана.

Енергетичната промяна в S_N2 е:

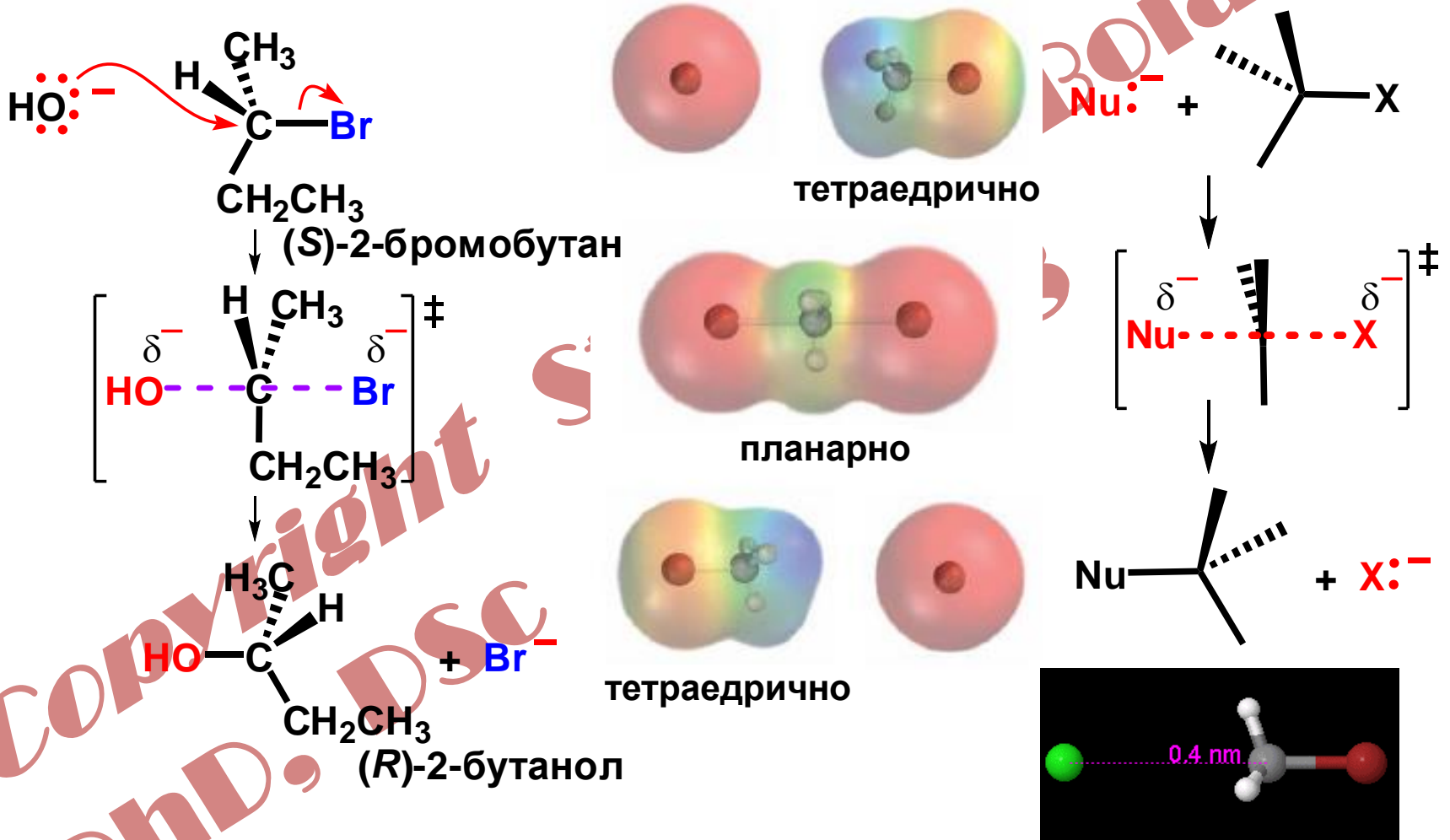


Скоростта на реакцията $\text{CH}_3\text{Br} + \text{OH}^-$ зависи от концентрациите на алкилхалогенида и на нуклеофила. Реакцията е бимолекулна и от втори порядък (в случая); концентрациите на субстрата и на нуклеофила участват в кинетичното уравнение.

Обръщане на конфигурацията и преходно състояние

То е с планарно разположение на трите незасегнати групи.

Електростатичният потенциал показва **делокализация на отрицателния заряд в преходното състояние.**



Cl – C (OTs) разстояние

SN2 Substitution



KOH

Характеристики на S_N2

Механизмът, базиран на кинетика от втори порядък и обръщане на конфигурацията, е предложен от Е. Хюгес и сър Кр. Инголд в 1937 г. Те въвеждат съкращението S_N2 (substitution, nucleophilic, bimolecular – две участващи молекули в стадия, чиято кинетика се измерва.



1893-1970

❖ скорост, кинетично уравнение

скорост на реакцията = скорост на намаляване
концентрациите на $[RX]$ и $[Nu] = k [CH_3Br] [OH^-]$

❖ стереохимия, Валденово обръщане

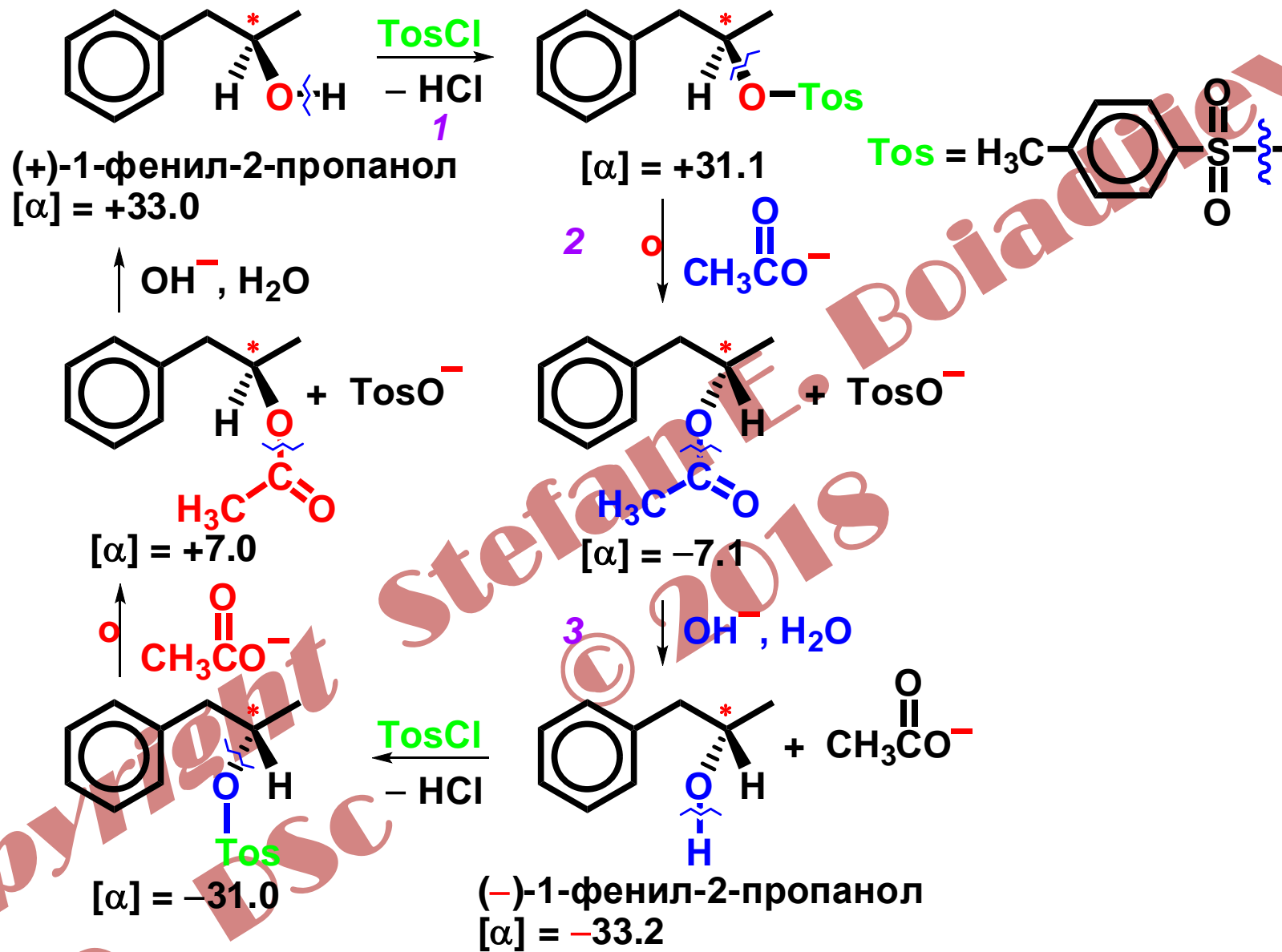
Откритието на нуклеофилно заместване в алкилхалогениди датира от 1896 г. в работите на П. Валден. Той доказва, че енантиомерно чисти (+)- и (-)-ябълчена киселини може да се превръщат една в друга, преминавайки през хлорантарна киселина. Е. Фишер е казал: "Това е най-забележителното наблюдение в областта на оптичната активност след Луи Пастър".



Заклучение – в една от стъпките трябва да се е променила, обърнала конфигурацията на стереогенния въглерод.

Но в коя и как?

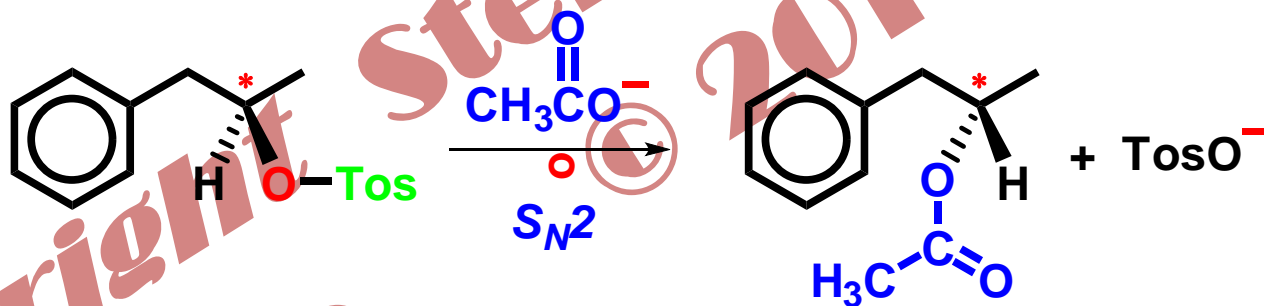
С цел отговори на тези въпроси е изследвано взаимното превръщане на енантиомерите на 1-фенил-2-пропанол.



Реакциите 1 и 3 не засягат връзки до стереогенния център, следователно обръщането става в реакция 2.

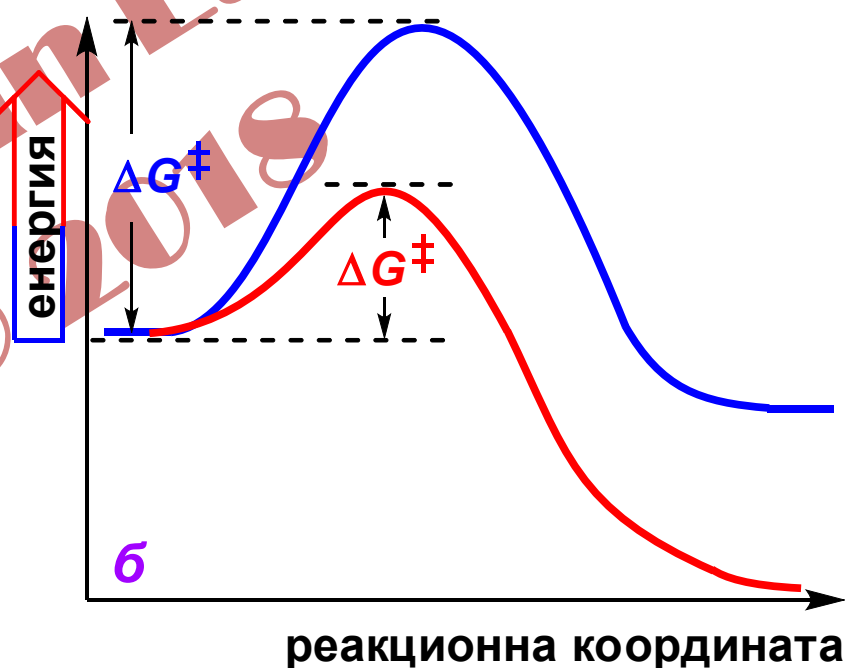
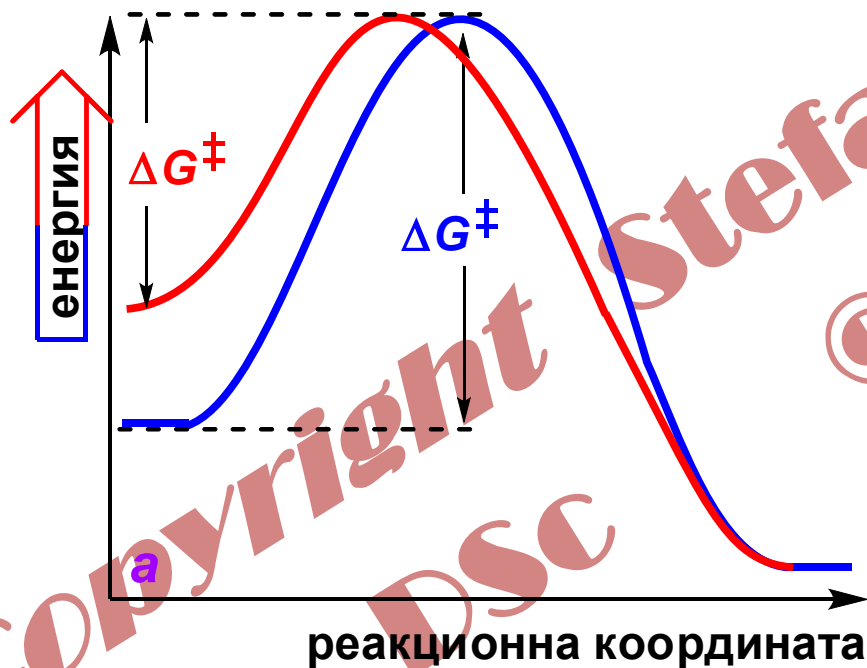
В показаната серия реакции се използва напускащата група алкил *p*-толуенсулфонат (тозилат, Tos или Ts, $p\text{-H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{-}$), която по същество участва в същата реакция, както изследваната от Валден с хлор.

Обръщането на стереохимичната конфигурация се дължи на нуклеофилното заместване на тозилатен йон с ацетатен йон по S_N2 механизъм.



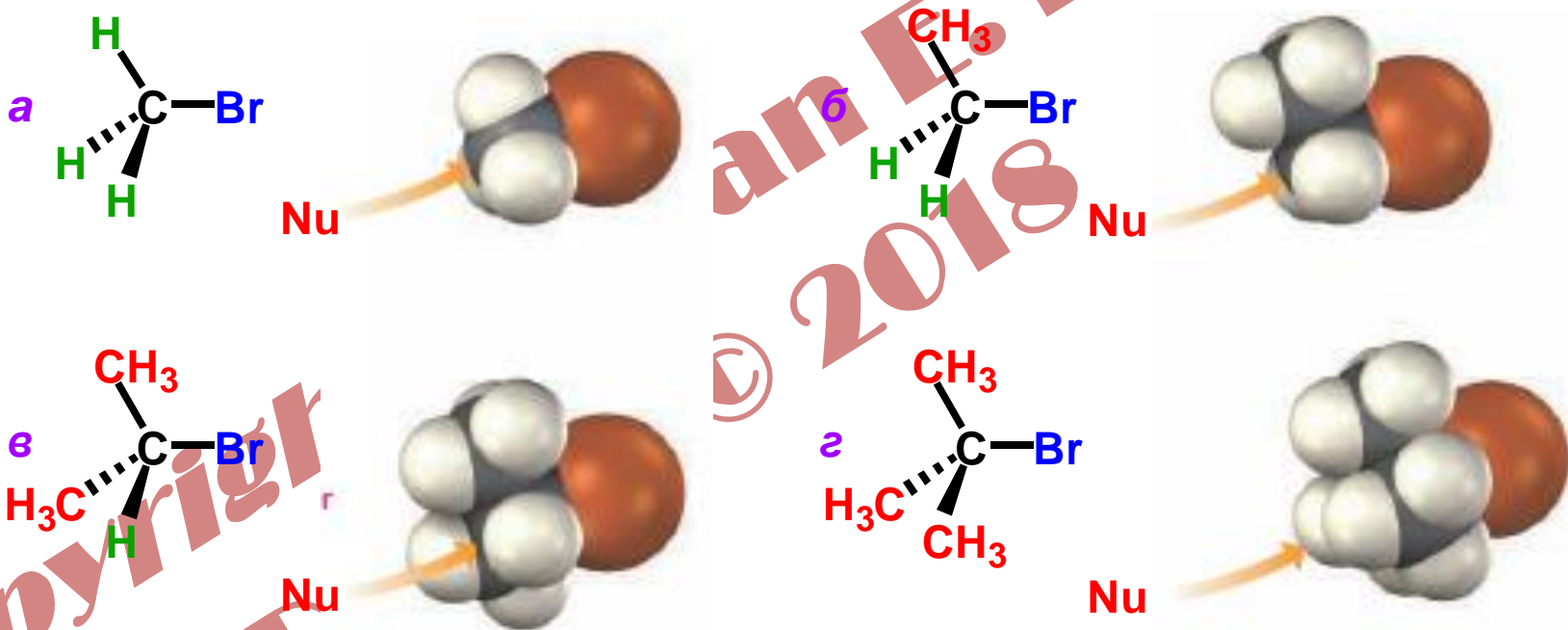
Кои фактори влияят върху скоростта и добива на S_N2 ?

От общи енергетични съображения – активиращата енергия, ΔG^\ddagger е по-малка когато реактантите са с по-висока енергия (а) или когато преходното състояние е с по-ниска енергия (б) и в тези случаи скоростта е по-голяма. Кривите с червен цвят описват по-бързи S_N2 реакции. Ще разгледаме ефектите от променливи фактори, които повлияват на споменатите състояния.



❖ Природа на субстрата
Стеричен ефект в S_N2 реакция.

Тъй като преходното състояние описва частично образуване на връзка между Nu и C носещ напускащата група, е логично да се предположи, че обемист, пространствено запречен субстрат ще затрудни подхода на Nu и създаване на връзката му ще е трудно.



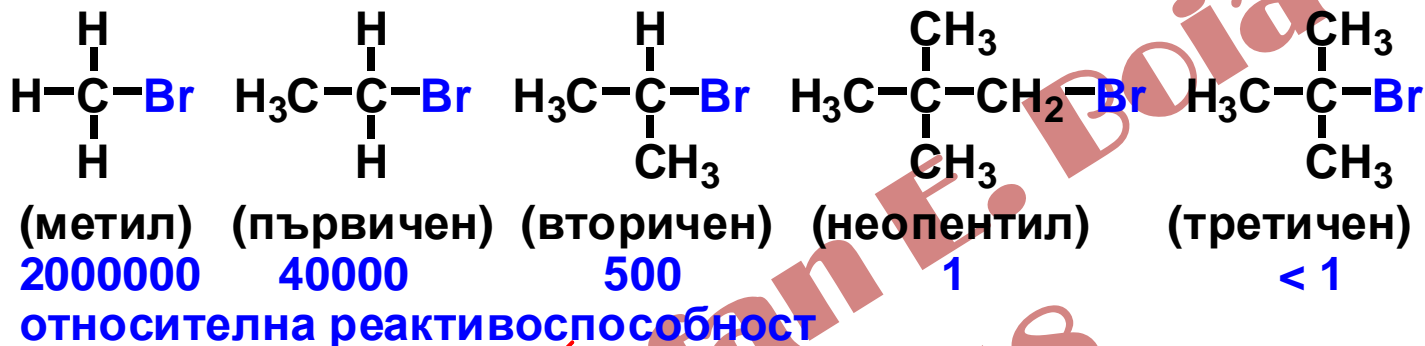
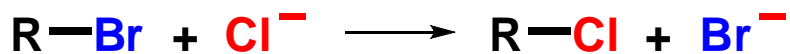
Колкото по-запречен е субстратът $a \rightarrow г$, толкова по-трудна е реакцията.

С други думи – преходното състояние на реакция с пространствено възпрепятстван субстрат, чийто атакуван С атом е стерично “екраниран” от големи заместители, е с по-висока енергия отколкото за стерично свободен субстрат. В следствие – реакцията е много по-бавна.

Метилхалогенидите са най-реактивните субстанции в S_N2 , следвани от първични алкилхалогениди, като етил- и пропил-. Алкилово разклонение при реакционния център, като в изопропилхалогениди (2°), забавя значително заместването. Още едно разклонение, като в *трет*-бутилхалогениди (3°), ефективно спира тази реакция. Дори разклонение намиращо се на съседен С, като в 2,2-диметилпропилхалогенид (неопентил), забавя съществено нуклеофилното заместване.

В реакцията се прилагат успешно и обикновено метилхалиди, първични халиди и някои прости вторични халиди.

Относителната реакционна способност на различни алкилбромиди в една и съща S_N2 реакция е:



по-реактивоспособни \leftarrow като субстрат в S_N2 \rightarrow по-малко реактивни

Copyright
PhD, DSC



Stefan F. Bojadiev, © 2018

Винилхалогениди ($R_2C=CRX$) и **арилхалогениди** не са включени в подреждането защото те **не реагират** в S_N2 заместване поради пространствени причини: атакуващият Nu би трябвало да подходи в равнината на двойната връзка C=C или “отвътре” на ароматния пръстен и да “пролази” през част от молекулата за да осъществи атака от противоположната на напускането посока.



Copyright
PhD, DSC

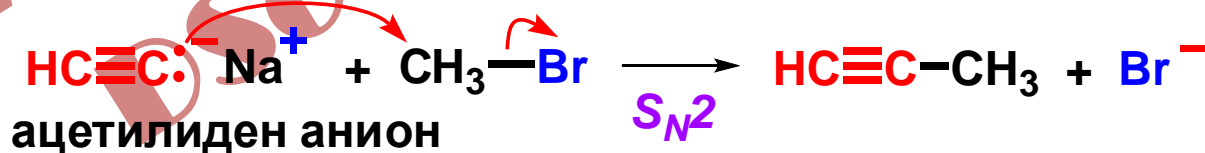
Stefan E. Bolchev
© 2018

❖ Природа на нуклеофила

Всяка отрицателно заредена или неутрална частица може да играе ролята на **нуклеофил** стига да притежава свободна електронна двойка, т.е. да е **Люисова основа**. Когато Nu е анион, продуктът е електронеутрален; когато Nu е неутрален – продуктът е положително зареден.

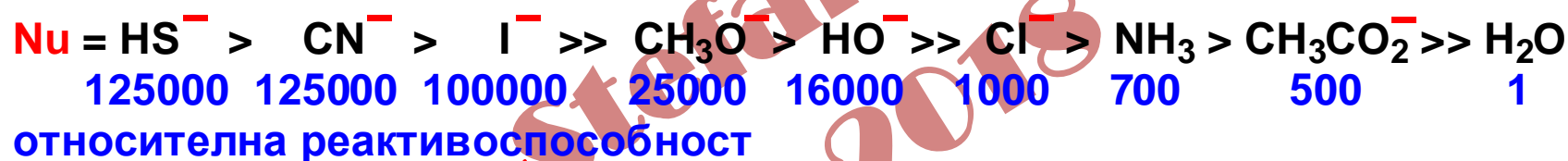
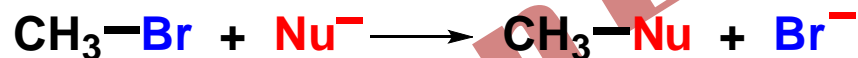


Нуклеофилите съставят широка и разнообразна група реагенти, напр. в Тема 09 ацетиленов йон участва в $\text{S}_{\text{N}}2$ реакция.



Не винаги отговорът на въпроса “Кой нуклеофил е по-активен?” е еднозначен; самият термин “нуклеофилност” не се дефинира точно. Афинитетът на един Nu към C атом в S_N2 реакция може да се променя от една реакция към друга.

Все пак редът на активност може да се проследи в реакцията на бромометан с различни нуклеофили:



по-реактивоспособни < нуклеофили в S_N2 > по-малко реактивни

В случая (и често прилагани) цианидният и йодидният аниони са най-активните нуклеофили, докато неуспешните са амоняк, ацетатен анион и вода.

Нуклеофилност и основност

Обикновено под «**нуклеофилност**» се разбира склонността на частица да отдава двойка електрони на електрофилен център за образуване на връзка, в частност, афинитетът на една Люисова основа към въглероден атом в S_N2 реакция; «**основност**» («базичност») е афинитетът на една основа към протон. Точната нуклеофилност на частицата в дадена реакция зависи от субстрата, разтворителя, дори от концентрацията на реактантите.

Общи тенденции:

- Нуклеофилността приблизително следва реда на основност, когато се сравняват нуклеофили реагиращи с еднакъв атом. **По-силни основи – по-активни нуклеофили.** Напр., OH^- е по-силна основа и по-нуклеофилна от CH_3CO_2^- , който от своя страна е по-силна основа и по-нуклеофилна от H_2O . (Разбираемо от корелацията по-силна Люисова основа – по-активен Nu и заедно с това по-голям афинитет към протон.)

- **Нуклеофилността обикновено нараства надолу в група** от Периодичната таблица, напр. HS^- е по-нуклеофилен от HO^- ; реактантността на халогенен анион е: $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$

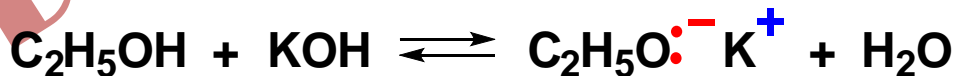
В посока надолу в групата, елементите имат валентни електрони в нарастващи по размер електронни слоеве; последователно по-отдалечени от ядрото, по-слабо задържани от него и в следствие, повишена склонност да бъдат отдадени. Зависимостта е по-сложна, тъй като редът на нуклеофилност може да се промени от използвания разтворител.

- **Отрицателно заредени нуклеофили са обикновено по-реактантни от неутралните.** В резултат на това $\text{S}_{\text{N}}2$ реакциите често се провеждат в основна среда, вместо в кисела или неутрална. Това е разлика от $\text{S}_{\text{N}}1$.

Някои нуклеофили притежават еднаква нуклеофилност и основност, напр. $\text{RO}^- > \text{HO}^- > \text{C}_6\text{H}_5\text{O}^- > \text{CH}_3\text{COO}^-$. Други реагенти имат твърде различна нуклеофилност и базичност, напр. Br^- има голяма нуклеофилност (като HO^-), но сравнително малка основност (по-малка от CH_3COO^-).

След сравнение на ролята на нуклеофила в $\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{S}_{\text{N}}2$, $\text{E}1$ и $\text{E}2$ – реакциите, може да се прецени, че S_{N} – реакциите **протичат по-успешно с реагенти с по-голяма нуклеофилност**, докато конкурентните E – реакции **се извършват предпочетено с реагенти с по-голяма основност** (съобразно механизма им – следва).

Затова дехидрохалогенирането (E) с цел синтез на алкен (Тема 06) се провежда в алкохолен разтвор на KOH , в който се генерира и участва нуклеофилът $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ (етоксиден анион) притежаващ голяма основност.



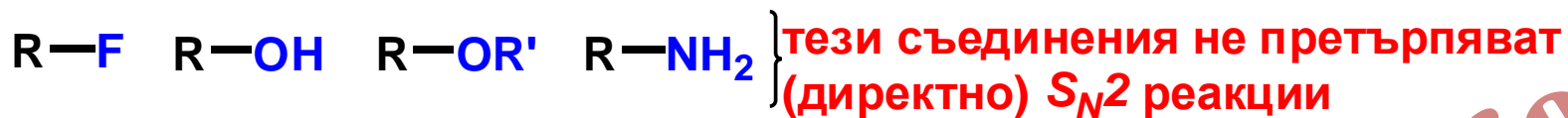
❖ Природа на напускащата група

Друга много важна променлива засягаща S_N2 реакцията е групата, която се замества. Тя се отстранява от атакуващия нуклеофил, в повечето случаи, с отрицателен заряд. Най-добрите напускащи групи са тези, които най-ефективно стабилизират отрицателния заряд в преходното състояние. Колкото по-голяма е степента на стабилизация на заряда от напускащата група, толкова по-ниска е енергията на преходното състояние и реакцията е по-бърза. Групите, които стабилизират най-много отрицателен заряд са също най-слабите основи (с нищожен афинитет към протон; «задържат си e^- за себе си»).

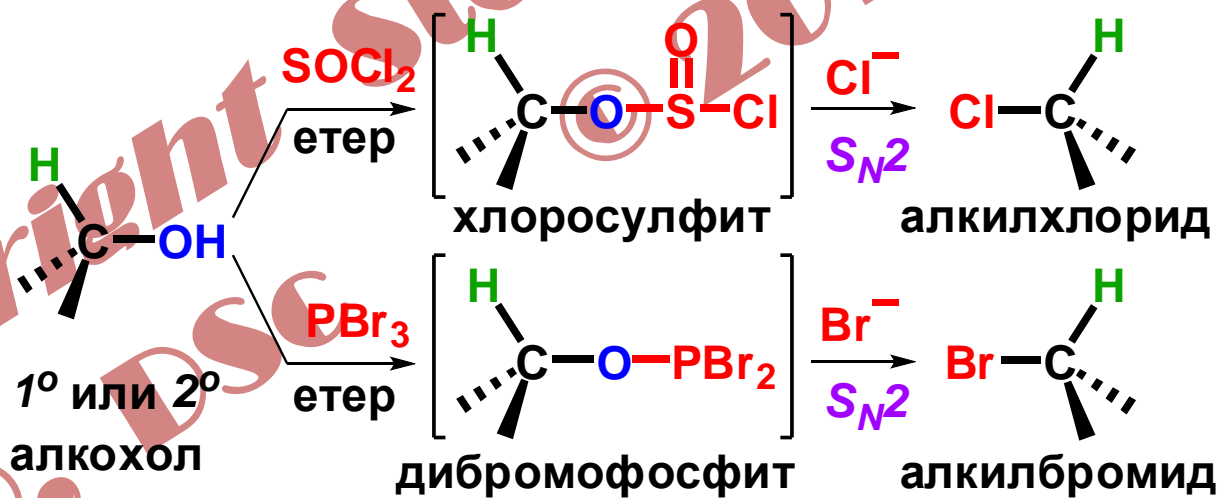
Слаби основи, като Cl^- , Br^- и тозилатен анион са добри напускащи групи, но силни основи, като OH^- и NH_2^- са много лоши напускащи групи.

напускаща група						
TsO^-	I^-	Br^-	Cl^-	F^-	HO^- , H_2N^- , RO^-	
60000	30000	10000	200	1	~ 0	
относителна реактивоспособност						

по-реактивоспособни < напускащи групи > по-малко реактивни

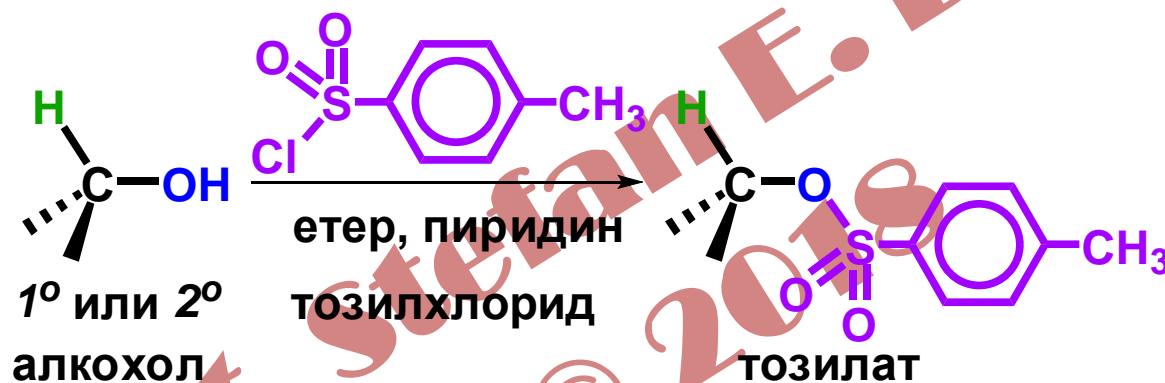


Толкова важно, колкото познаването на добрите напускащи групи е знанието на групите, които **не могат да се заместят директно** с нуклеофил, като F^- , HO^- , RO^- и H_2N^- . Алкилфлуориди, алкохоли, етери и амини не реагират в типична S_N2 реакция. За да се проведе S_N2 реакция с алкохол трябва ОН групата му да се превърне в по-добра напускаща група. Това се постига, напр. чрез реакция на първични или вторични алкохоли с тионилхлорид или с фосфорен трибромид.



(По време на напускане, О е свързан с електроотрицателен атом.)

Както бе отбелязано, **тозилатите са по-реактантни от халогенидите в S_N2** . Затова много често прилагана алтернатива **да се модифицира алкохол** с цел повишаване способността му за нуклеофилно заместване е превръщането му **в естер на *p*-толуенсулфоновата к-на** с използване на нейния киселинен хлорид – тозилхлорид.



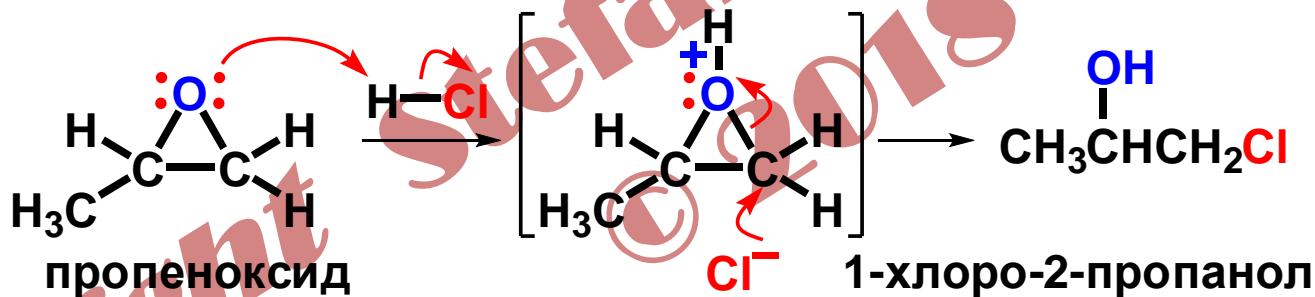
Забележете: формирането на тозилат не променя конфигурацията на свързания с кислорода С атом защото връзката С–О не участва в реакцията.

(Пиридин е необходим като основа да “хване в капан” отделения HCl, чийто хлориден йон може да атакува продукта.)

Тозилатният анион е отлична напускаща група.

Изключение от правилото, че етери не реагират в S_N2 реакция са епоксидите (оксирани, Тема 16). Те имат голямо ъглово напрежение в тричленния пръстен и са много по-реактивоспособни от етерите.

Пръстенът се отваря във воден разтвор на киселина и те дават 1,2-диоли. Епоксидите реагират и с други нуклеофили, напр. с Cl^- от HCl , който атакува от противоположната страна на $C-O$ връзката по-малко стерично задръжания въглероден атом.



Copyright
PhD, DSC

❖ Влияние на растворителя

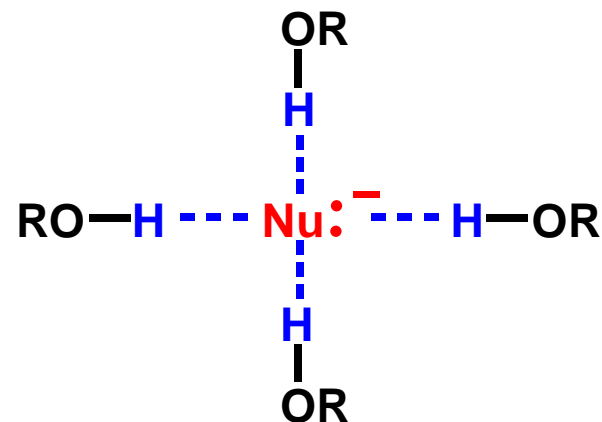
Скоростта на една S_N2 реакция се влияе силно от растворителя. Протонни растворители – тези съдържащи $-OH$ или $-NH$ група са най-неприемливи. Полярни, апротонни растворители, които нямат $-OH$ или $-NH$ група са най-добрите.



растворител = HMPA	CH ₃ CN	DMF	DMSO	H ₂ O	CH ₃ OH
200000	5000	2800	1300	7	1
относителна реактивоспособност					

по-реактивоспособни <— растворители — по-малко реактивни

Протонни растворители, като метанол и етанол, забавят S_N2 реакциите поради солватиране на нуклеофила. Той е обграден като в клетка от мрежа H-връзки, с което енергията и реактивността на Nu намаляват.



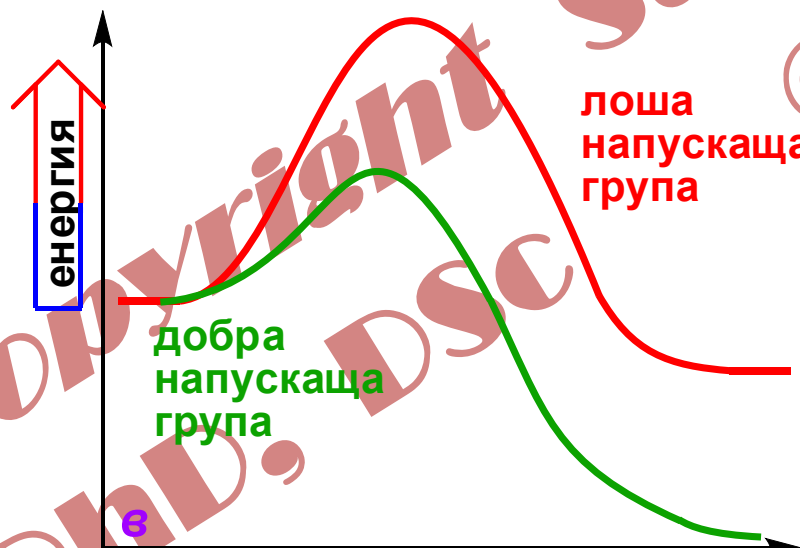
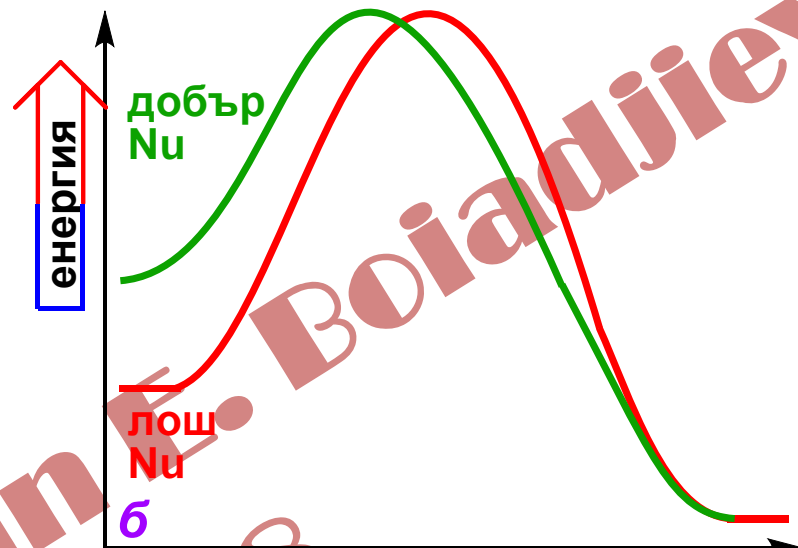
За разлика от протонните разтворители, които намаляват скоростта на S_N2 реакции чрез понижаване енергията в основно състояние на Nu, полярните апротонни разтворители ускоряват S_N2 реакции чрез повишаване енергията в основно състояние на Nu. Ацетонитрил (CH_3CN), диметилформаид (CH_3)₂NCHO, DMF, диметилсулфоксид (CH_3)₂SO, DMSO и хексаметилфосфорен амид [(CH_3)₂N]₃PO, HMPA са особено полезни, тъй като те разтварят много соли (висока полярност) и имат склонност да солватират металните катиони вместо нуклеофилните аниони. В резултат, “голите”, несолватирани аниони са по-нуклеофилни и, съответно, реакцията е по-бърза. В сравнителната реакция между 1-бромобутан и азиден анион, използването на HMPA ускорява заместването 200 000 пъти.

Ефектът на разтворителя в една S_N2 реакция се дължи главно на стабилизация или дестабилизация на нуклеофила, за разлика от S_N1 реакция, в която разтворителят стабилизира или дестабилизира преходното състояние.

S_N1 – в протонни разтворители

S_N2 – в полярни, апротонни разтворители

Сумарно: зелени – желателна; червени – нежелателна S_N2 реакция



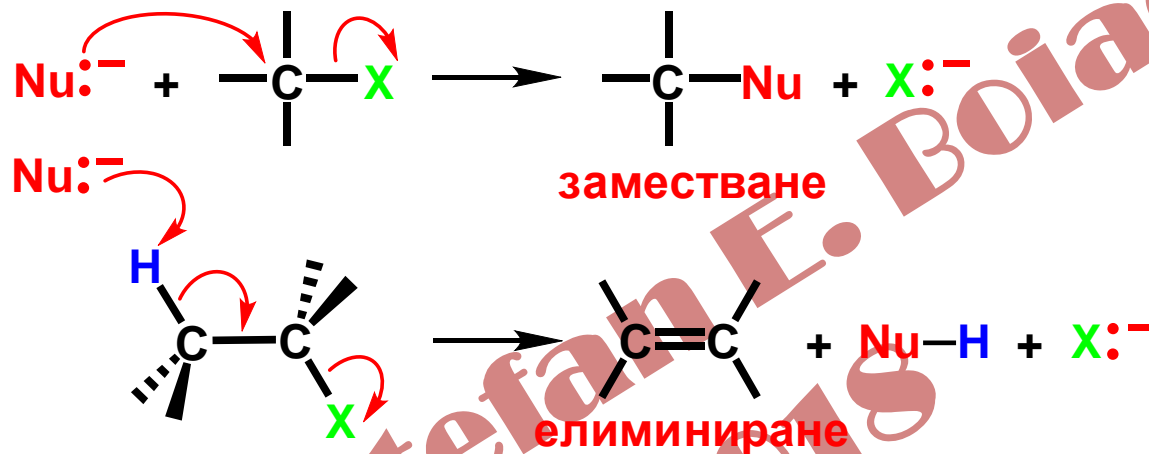
реакционна координата

реакционна координата

реакционна координата

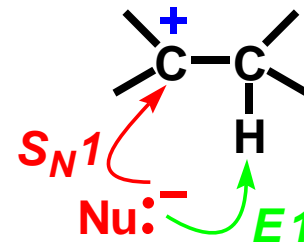
реакционна координата

Конкуренция между нуклеофилно заместване и елиминиране
Вече бе споменато, че два типа реакции са възможни между алкилхалогенид и нуклеофил / Люисова основа.

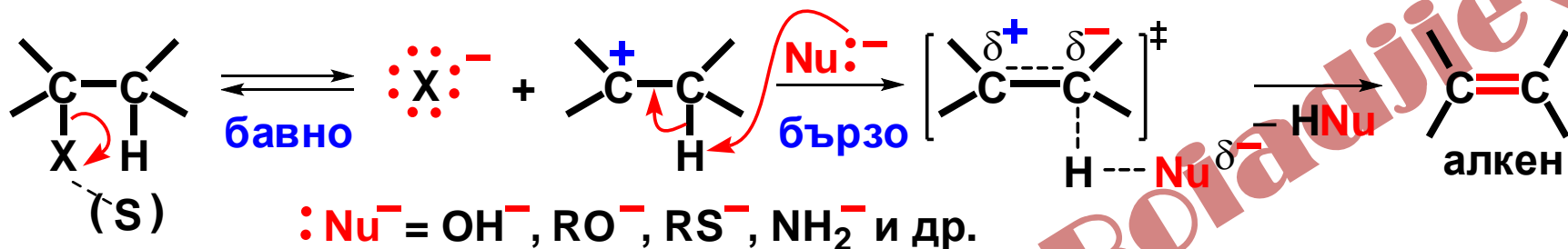


Елиминирането се извършва по три разграничени механизма:
E1, *E1cB* и *E2*.

Конкурентна на *S_N1* е реакцията на елиминиране по *E1* механизъм. В случай че нуклеофилът атакува съседен на X-C водороден атом, той се отцепва и резултатът е елиминиране на HX.



Механизъм на мономолекулно елиминиране, $E1$



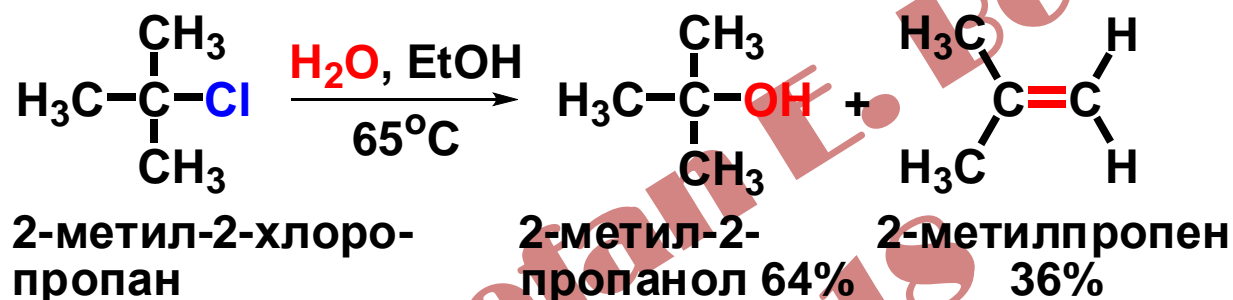
S = разтворител

Първият стадий в $E1$ реакцията е същият както в S_N1 – спонтанно, хетеролитично, подпомогнато от разтворител разкъсване на $C-X$ връзка водещо до карбениев йон. След това той претърпява бързо отнемане на протон от нуклеофила, който действа като основа и се образува алкен.

Доказателства за механизма:

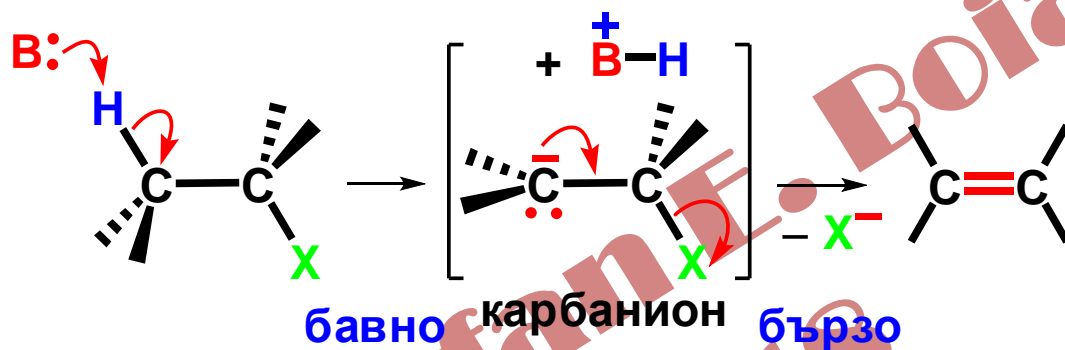
- кинетика за реакция от първи порядък, която съответства на първи скоростопределящ стадий;
- отсъствие на изотопен деутериев ефект (следва за $E2$), което означава, че разкъсването на $C-H$ (или $C-D$) връзката става след скоростопределящия стадий, а не в него. Затова скоростите на деутериран и недеутериран субстрат не се различават.

Всъщност, $E1$ и S_N1 реакциите протичат обикновено заедно когато един алкилхалогенид е в контакт с небазичен нуклеофил в протонен разтворител. Затова най-активните субстрати (3° халогениди) в S_N1 са също най-добрите субстрати за $E1$.

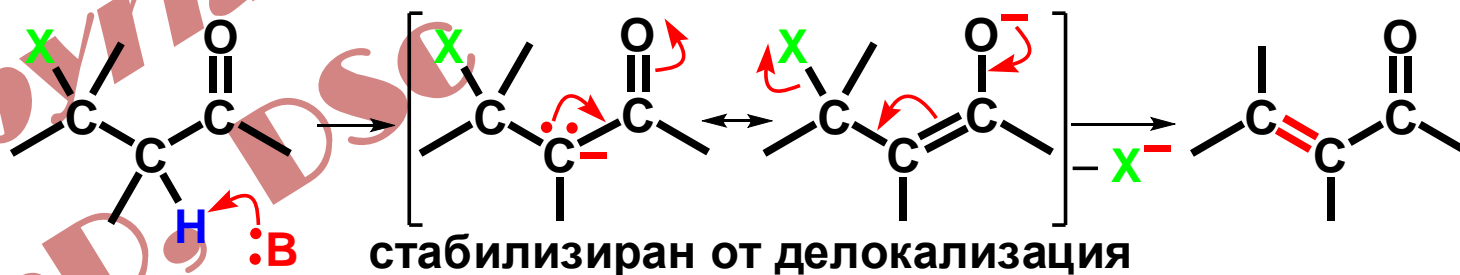


➤ Доказателство за $E1$ механизма е и стереохимията на елиминирание, разгледана заедно с $E2$ механизма.

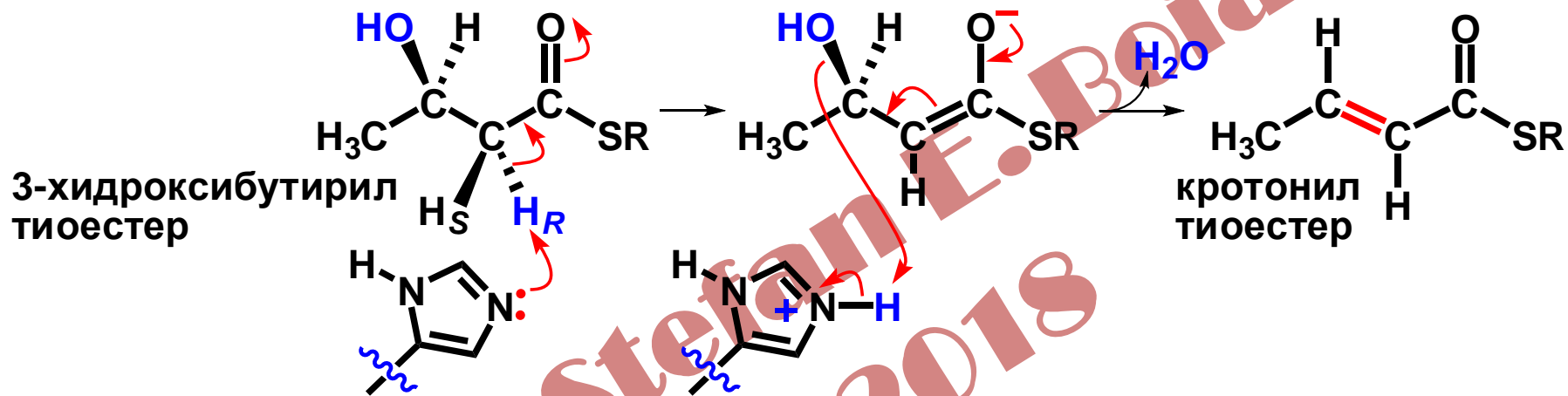
В $E1cB$ реакция (cB означава «спрегната основа») основата отнема първо протон давайки карбанионен интермедиат ($R:^-$). Този анион, който е спрегната основа на субстрата «киселина», загубва във втората стъпка X^- и се получава алкен.



Тази реакция се случва често в субстрати с лоша напускаща група, като $-OH$ на β -въглерод спрямо карбонилна група. Лошата напускаща група осуетява $E1$ и $E2$ възможностите, а и карбонилната група прави водородния атом твърде киселинен.



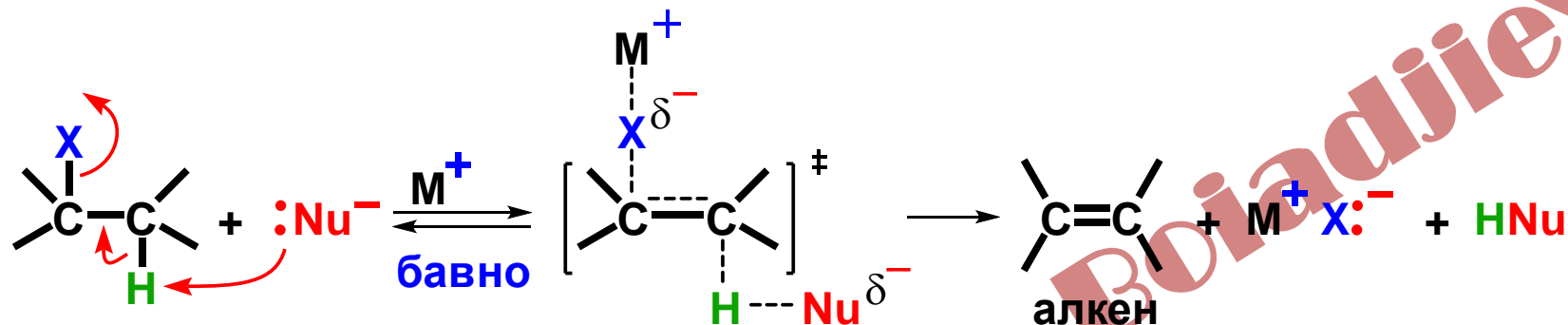
Механизмът ***E1cB*** доминира в биохимични пътища, напр. в биосинтеза на мазнини.



Copyright
PhD, DSC

Stefan E. Bojadiev,
© 2018

Механизъм на бимолекулно елиминиране, E2

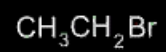
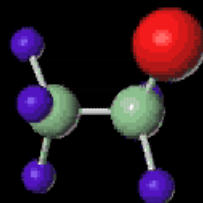


$$\text{Скорост} = K [\text{R-X}][\text{Nu}^-]$$

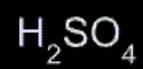
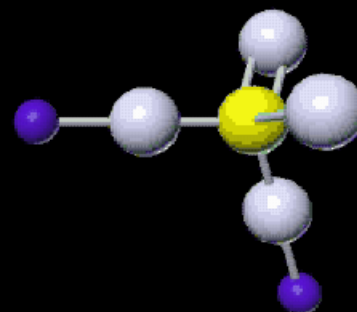
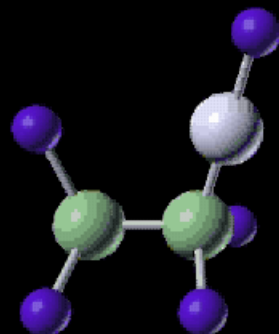
Бимолекулно елиминиране става когато един алкилхалогенид се третира със силна основа, като хидроксиден или алкоксиден анион (RO^-), отбелязани с **Nu**.

По този механизъм се реализира индуцирано от основа (Nu) разкъсване на C-H връзка и едновременно късане на C-X в един единствен стадий. Както $\text{S}_{\text{N}}2$, **E2** реакцията протича в една стъпка, без интермедиат. В единственото преходно състояние, основата започва да отнема протон от съседния C на напускащата група X, двойна C-C връзка започва да се образува и X – да напуска, вземайки със себе си двойка e^- от C-X връзката.

E2 Elimination

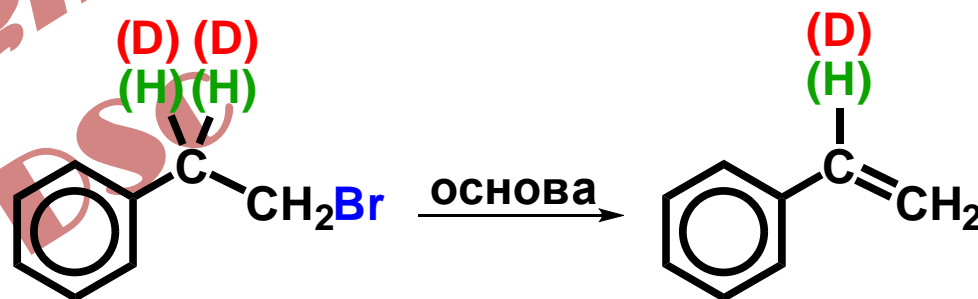


Dehydration of Alcohol



Доказателства подкрепящи механизма:

- **Кинетика за реакция от втори порядък.** Следователно и основата, и алкилхалидът участват в скоростопределящия стадий.
- Важно доказателство е доказаният феномен – **деутериев изотопен ефект (първичен кинетичен ИЕ)**. Без подробности – връзката C–D е с около 5 kJ/mol по-голяма енергия отколкото C–H (C–D е по-здрава от C–H). Затова **разкъсването на C–H е по-лесно отколкото C–D и скоростта е по-голяма.** Индуцираното от основа елиминиране на HBr от 1-бromo-2-фенилетан е 7.1 пъти по-бързо от съответното елиминиране на DBr от 1-бromo-2,2-дидеутеро-2-фенилетан. Резултатът показва, че **скъсването на C–H (C–D) връзката става в скоростопределящия етап, което отговаря на едностадийен процес в E1.**

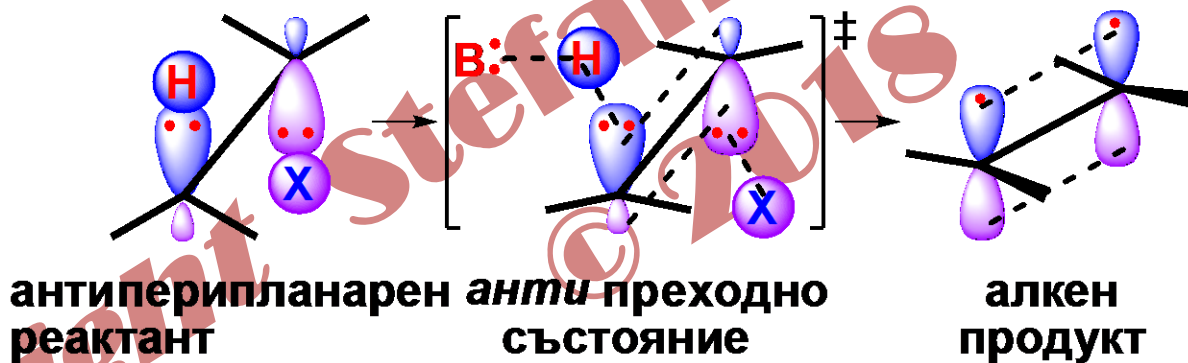


(H) – по-бърза реакция
(D) – по-бавна реакция

➤ **Стереохимия на E2 елиминирание.** Отцепването на йоните H^+ и X^- може да стане по два начина – *син* – H^+ и X^- са от една и съща страна на C–C, или *анти* – H^+ и X^- са от противоположни страни на C–C. Многобройни експерименти са доказали, че **E2** **реакцията протича с антиперипланарна геометрия**, което означава – H, напускащата група и двата C лежат в една и съща равнина. Антиперипланарната конформация (скосени групи) е по-стабилна от синперипланарна или син- (засенчени групи).

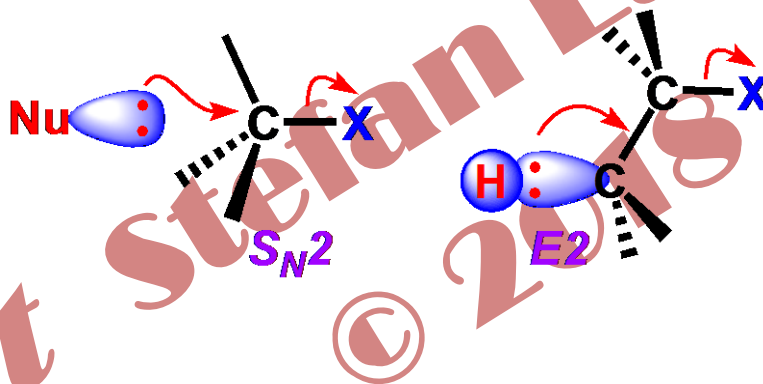


Защо антиперипланарната конформация е специална за $E2$?
Тъй като $sp^3 \sigma$ орбиталите на C–H и C–X връзките трябва да се припокриват и се превърнат в $p \pi$ орбитали, те трябва да имат известно припокриване в преходното състояние. Това е възможно най-лесно ако всички орбитали лежат в една и съща равнина, т.е. в антиперипланарно разположение (в синперипланарното няма свързващо взаимодействие).



Copyright ©
PhD, DSC

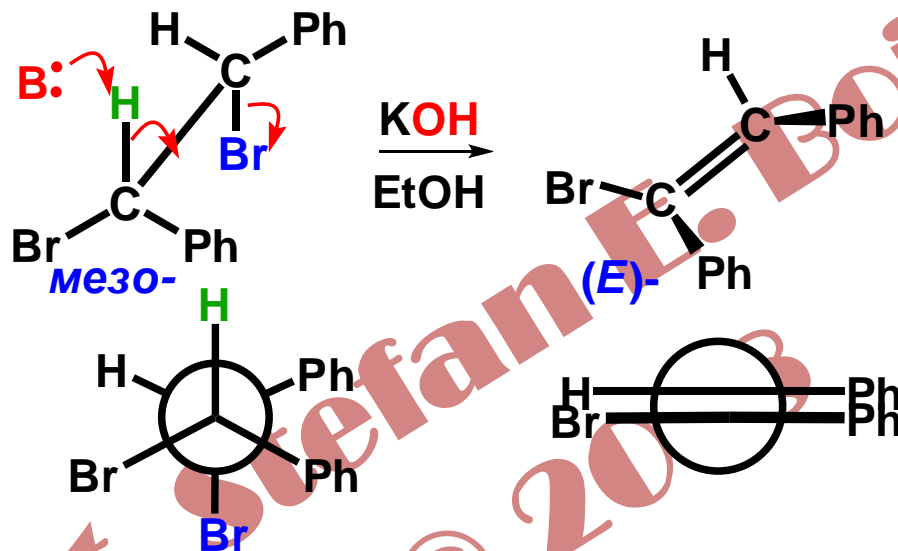
Има геометрично сходство между S_N2 реакция и $E2$ елиминирање в антиперипланарна конформација. В првата, електронна двойка од влизајачиот Nu изтласква напуската група во противоположна насока, во $E2$ – електронна двойка од соседна $C-H$ врска избутва напуската група X кон противоположната страна на молекулата.



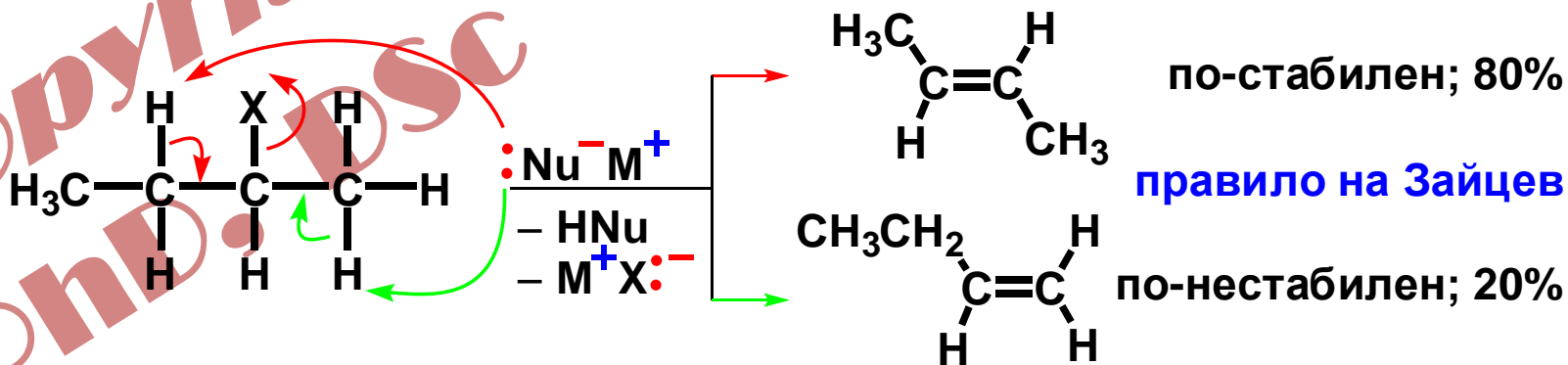
Сtereoохимията на $E2$ е силно доказателство за механизмот.

Геометричните изисквања на $E2$ се одговорни за селективното формирање на (E)- или (Z)- алкен.

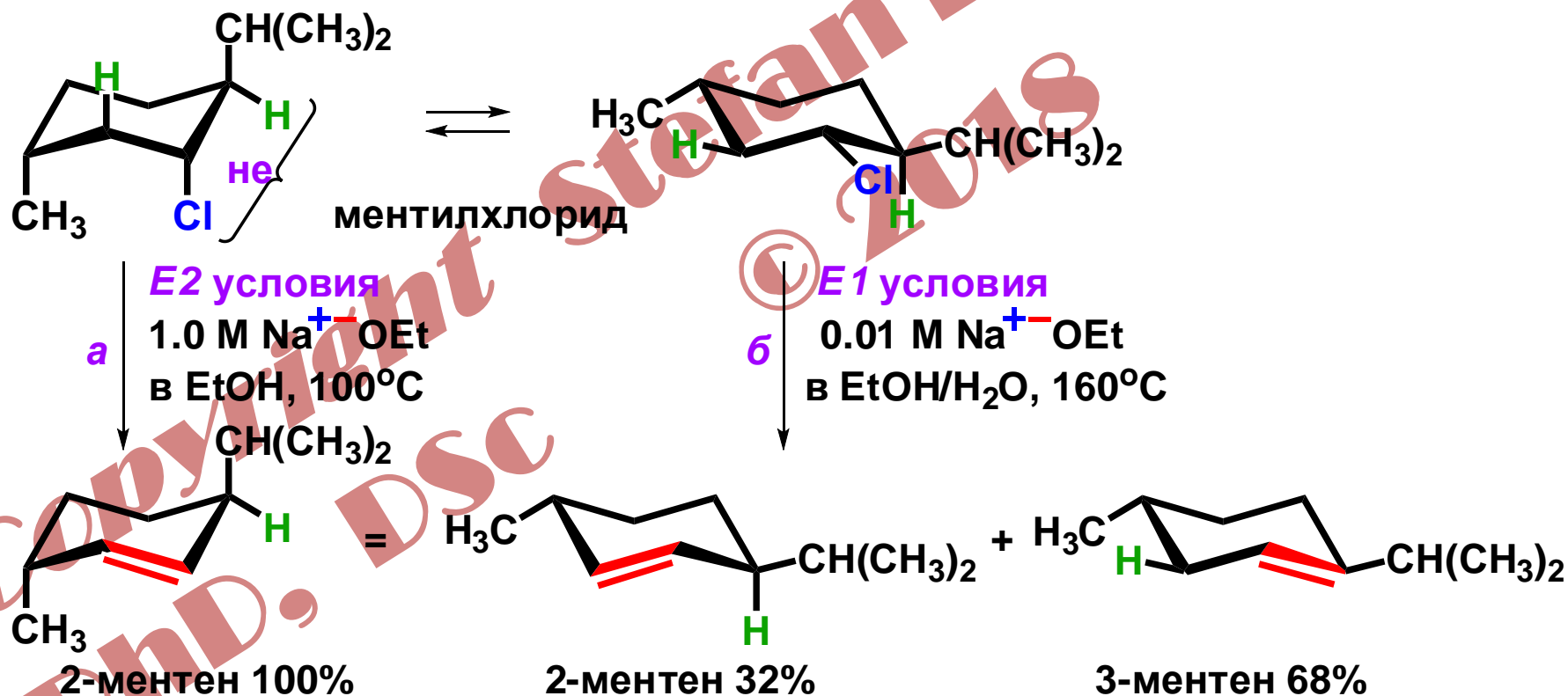
Например, мезо-1,2-дибромо-1,2-дифенилетан чрез третиране с основа дава **само** (*E*)-1-бромо-1,2-дифенилетен. Изомерният (*Z*)-алкен не се образува, защото нужната за него синперипланарна конформация е с по-висока енергия.



Освен диастереоселективност се наблюдава и региоселективност когато основата има избор между два H.



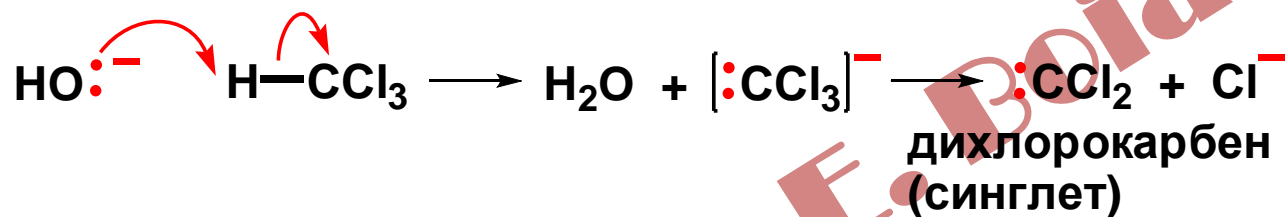
За разлика от **E2**, няма стереохимично изискване в **E1** механизъм защото водородът и халогенът се отделят в различни стадии. В примера, по **E1** (**б**, с разредена основа в по-полярен 80% воден етанол) се очаква да се получи повече от по-заместения алкен (Зайцев), което се наблюдава – 3-ментенът преобладава. В условия способстващи **E2** реакция (**а**, концентрирана основа в по-неполярен етанол) реагира само една от възможните 4 комбинации Cl / H – тази с антиперипланарни диаксиални атоми.



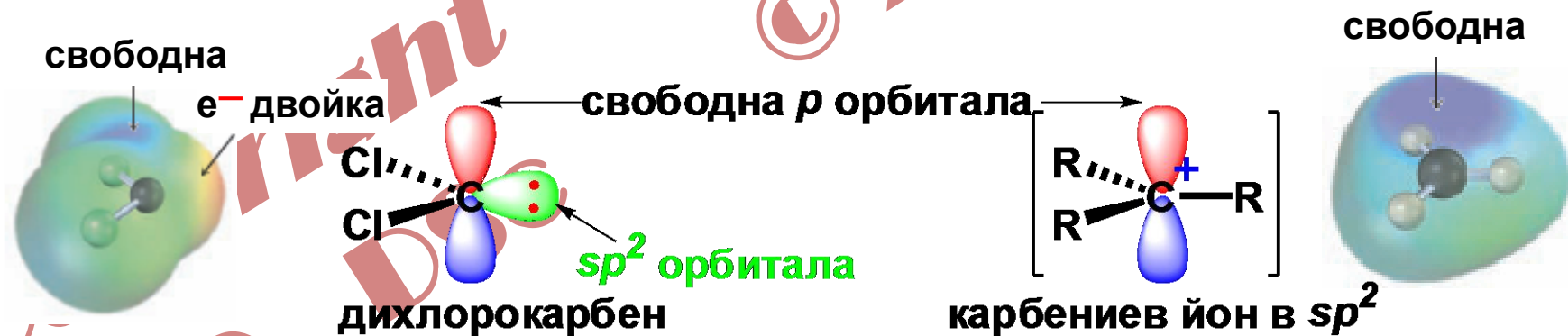
В резюме – класове съединения, които се синтезират от алкилхалогениди:



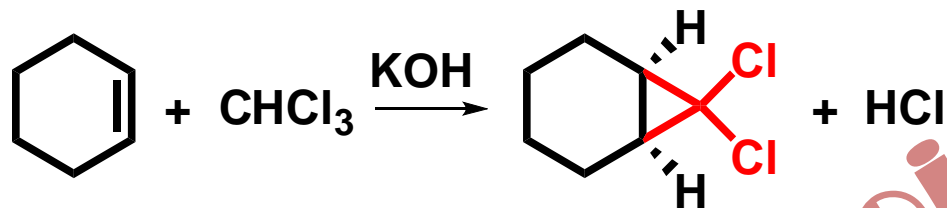
Ди- и полихалогениди също може да участват в S_N и E реакции. Хлороформът реагира с OH^- по друг механизъм – α -елиминиране на HCl , с което се образува дихлорокарбен (двата електрона са сдвоени, спин 0).



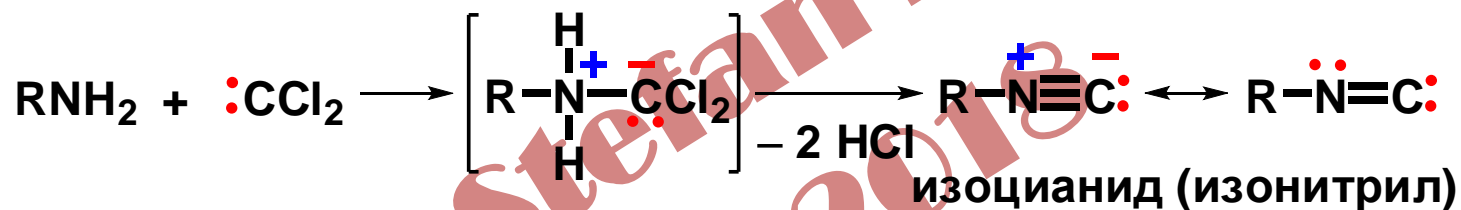
В :CCl_2 въглеродният атом е sp^2 хибриднизиран и двойката е⁻ заема третата хибридна орбитала, а p орбиталата е вакантна. По това си прилича с един карбениев йон.



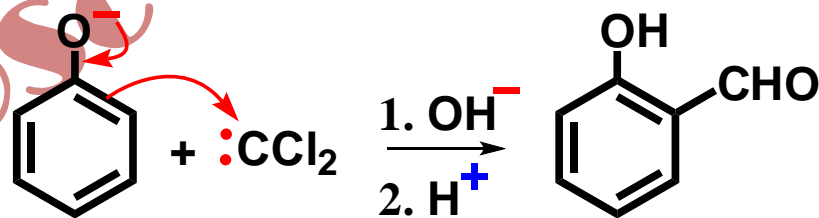
Дихлорокарбен се присъединява леко към алкен до циклопропанови производни.



Този карбен може да се внедри в амин давайки изонитрил (изоцианид)

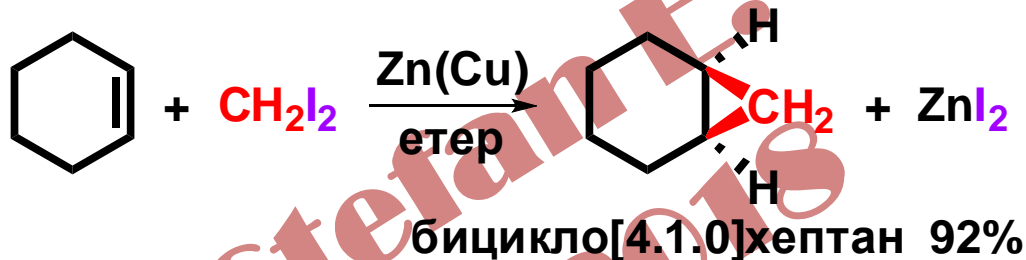
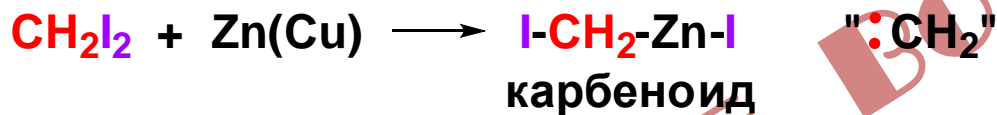


и да реагира в реакцията на Раймер-Тийман – орто- формилиране на фенол след нуклеофилна атака върху бензеновото ядро.



Раймер-Тийман

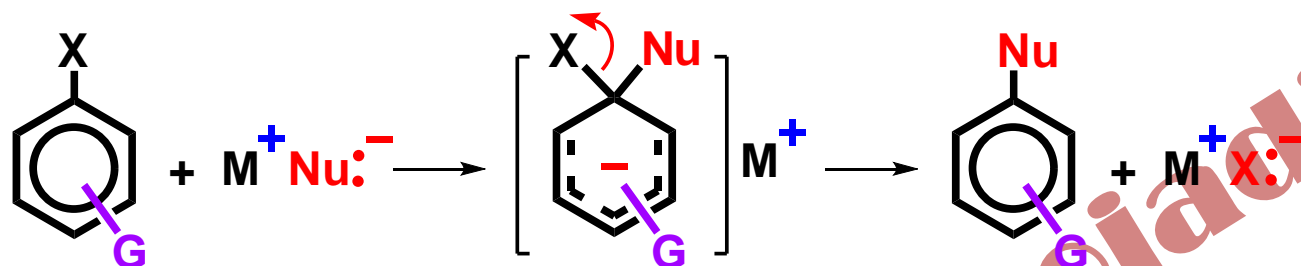
Ефективен метод за синтез на нехалогенирани циклопропани е реакцията на Симонс-Смит. Тя не използва свободен карбен, а комплексиран към метал (цинк, I-CH₂-Zn-I) реагент ((йодометил)цинков йодид) с подобна на карбен реактивност.



Сместа Zn/Cu се синтезира по специален начин.

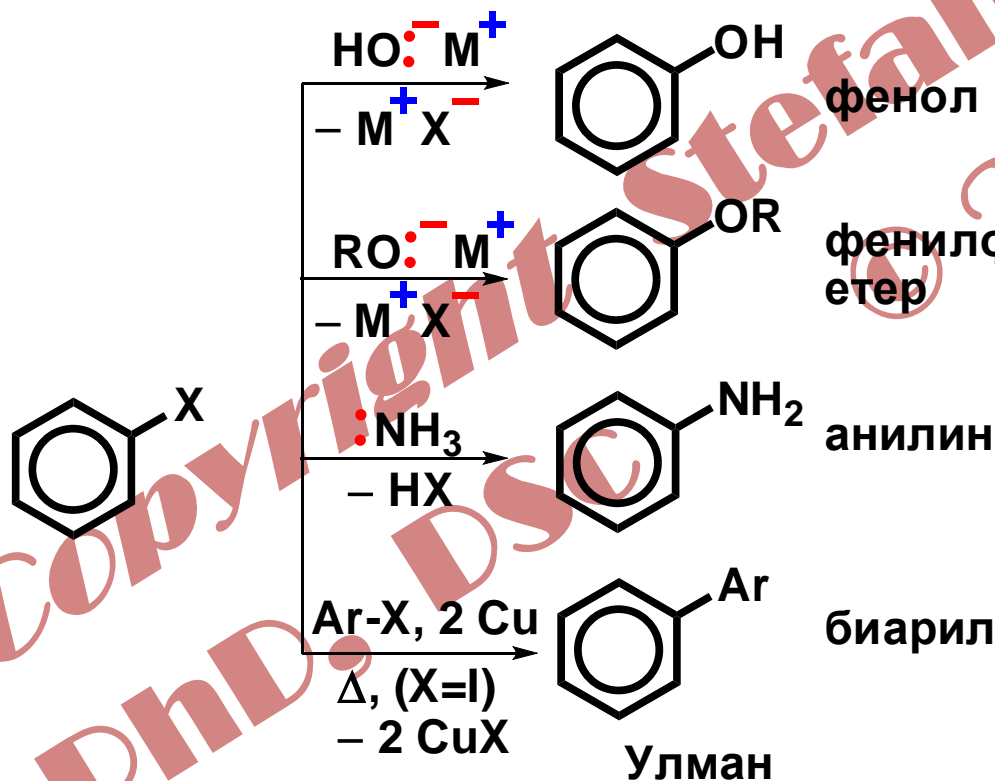
Copyright
PhD, DSC

Заместването на халоген в арилхалогениди бе вече обсъдено.



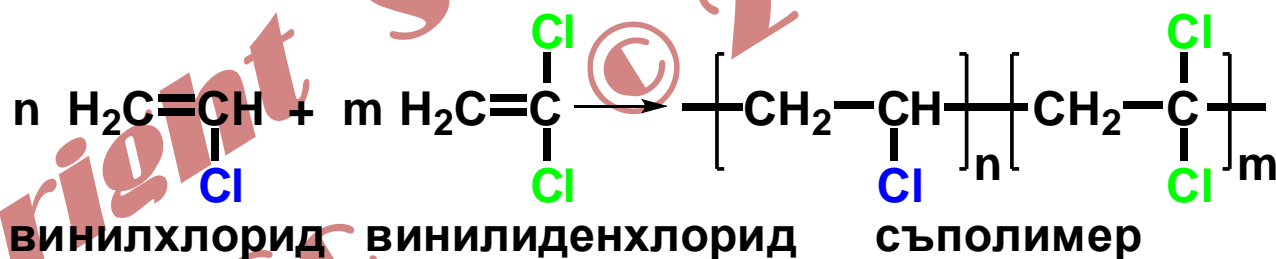
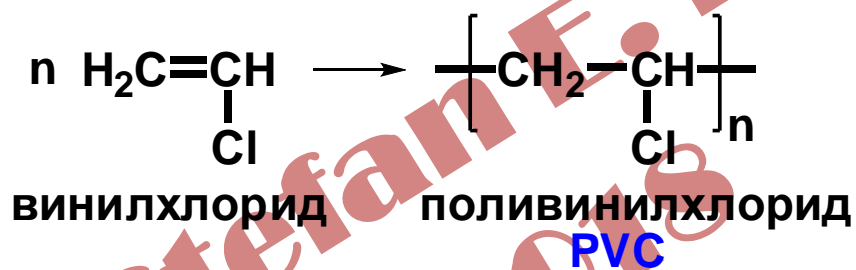
σ -Комплекс, стабилизирани когато на *o*- и *p*- са: $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$

$\text{Nu}^- = \text{HO}^-$, RO^- и др.; $\text{M} =$ метален йон



Механизмът на реакцията на Улман не е радикалов. Вероятно, органометално (RCuX) съединение реагира по $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ в ароматно ядро.

Алкенилхалогенидите полимеризират и съполимеризират в присъствие на катализатор. Полимерните продукти се прилагат широко в бита и индустрията.



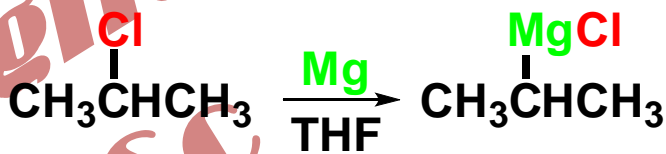
Органометални реактиви – Гриняръ и органолитиеви.
Алкилхалидите реагират с магнезий в етер или THF образувайки Гринярови реагенти, RMgX . Те са примери на органометални съединения съдържащи връзка въглерод-метал (много широка и все още развиваща се област). Хлоридите са по-малко реактивни от бромидите и йодидите. Флуоридите рядко реагират.



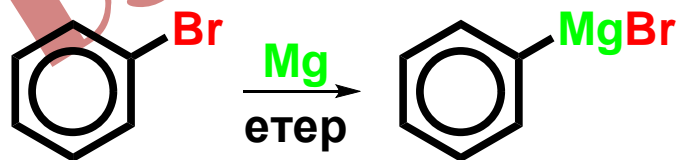
Гриняров реактив

R = 1°, 2° или 3° алкил, арил, алкенил

X = Cl, Br, I

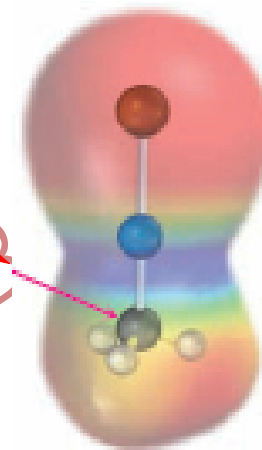
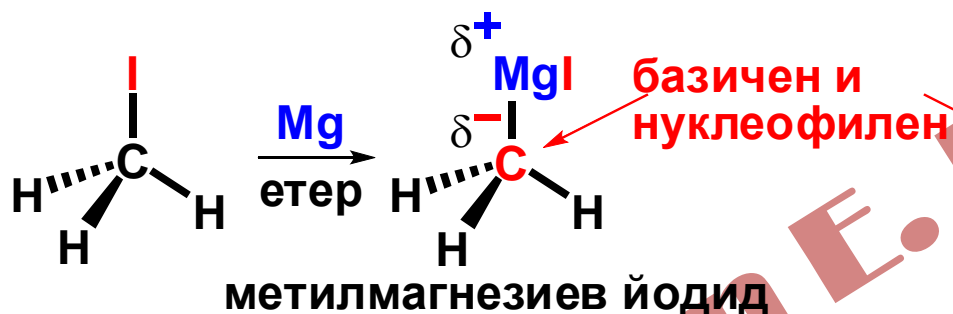


изопропилмагнезиев хлорид

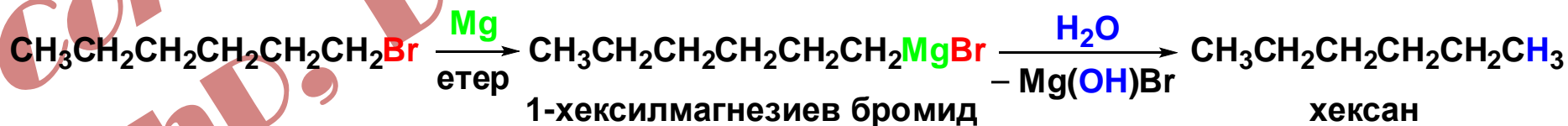


фенилмагнезиев бромид

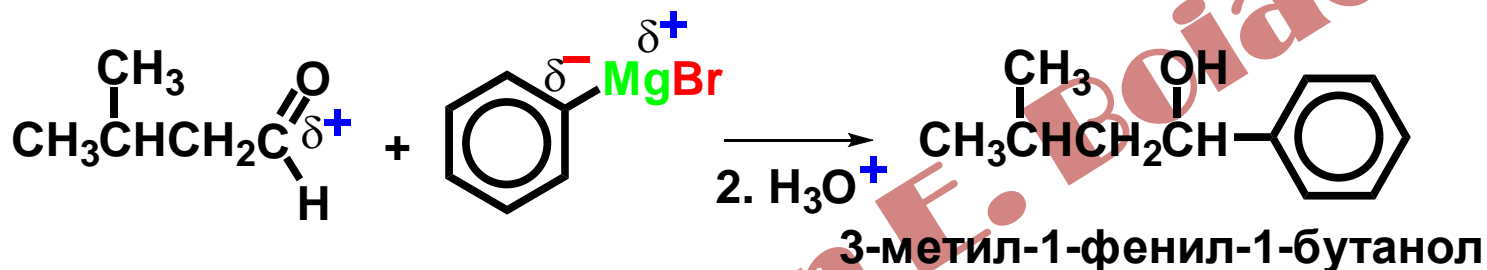
Като се има предвид електроотрицателността, връзката **C–Mg** е силно поляризирана, като въглеродът е както основа, така и нуклеофил.



Гриняровият реагент формално е сол, $R_3C^- + MgX^+$, на въглеродна киселина, R_3C-H и е карбанион. **Въглеводородите са много слаби киселини, pK_a 44-60; следователно карбанионите са много силни спрегнати основи.** Затова Гриняровите реактиви трябва да се защитават от взаимодействие с влага от въздуха или в разтворителя – те хидролизират и се разрушават от киселинно-основна реакция.

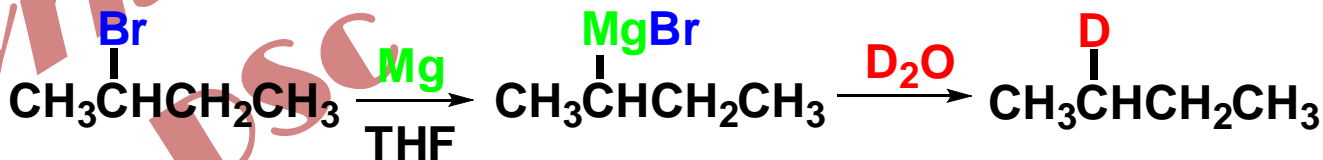


Като нуклеофили, Гриняровите реагенти имат разнообразно приложение, напр. в присъединителна реакция с електрофилен център, какъвто е алдехидният въглерод. Ще се срещнем с още подобни превръщания.

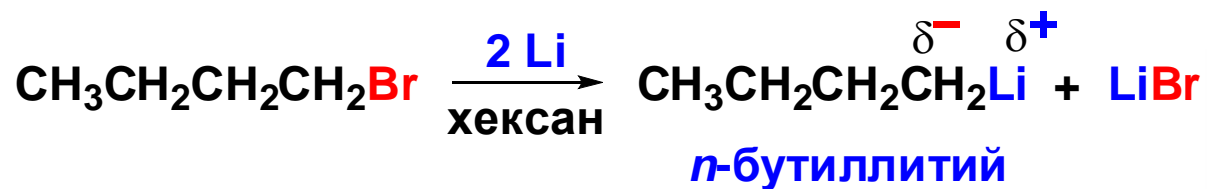


Как може да се получи селективно 2-деутериобутан?

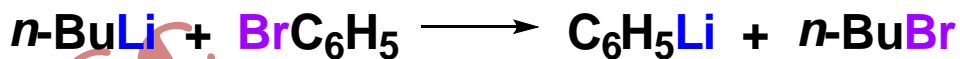
След като 2-бромобутан се превърне в Гриняров реактив и той се хидролизира с тежка вода.



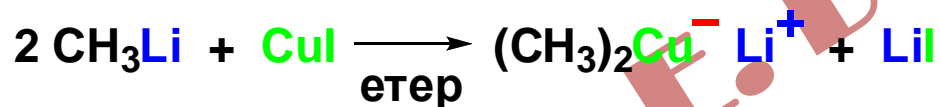
Алкиллитиеви реагенти, RLi, може да се синтезират директно от алкилхалид и метален литий.



Въглеродородният остатък в RLi е отличен нуклеофил и много силна основа. Алкиллитиевите реагенти се използват в присъединителни реакции и за синтез на други органолитиеви съединения чрез халоген-метален обмен.

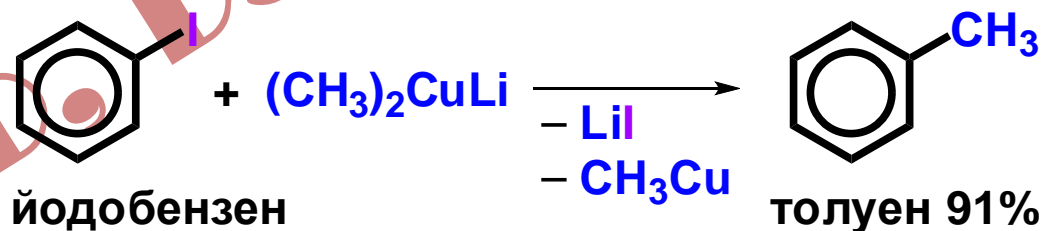
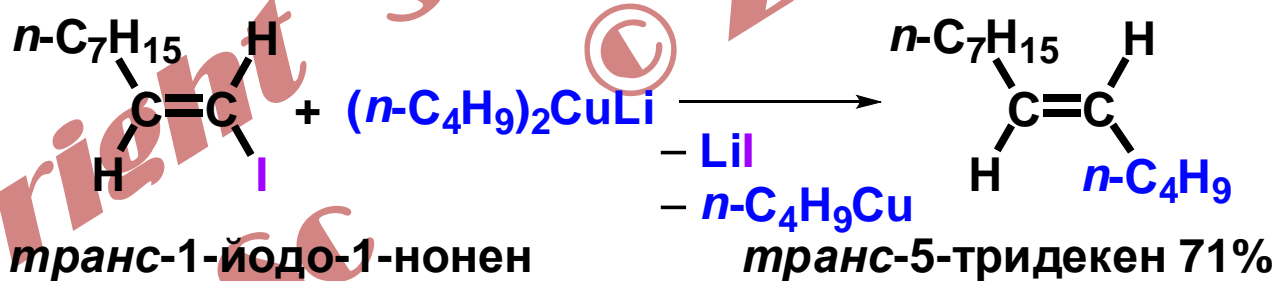


Ценна реакция на алкиллитиевите реагенти е трансформацията им в литиеви диорганомедни съединения, R_2CuLi , чрез реакция с меден (I) йодид в етер. Реактивите се наричат **реагенти на Гилман**. Те са полезни за свързване с органохлориди, бромиди и йодиди. Едната алкилова група в R_2CuLi замества халогена в субстрата с формиране на нова C–C връзка във въглеродород.



литиев диметилкупрат
реагент на Гилман

Напр., литиев диметилкупрат взаимодейства с 1-йододекан давайки ундекан с 90% добив. Примери за създаване на C–C връзка.

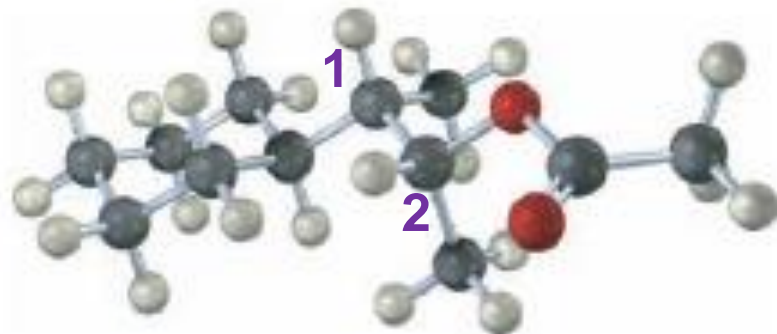


Задача:

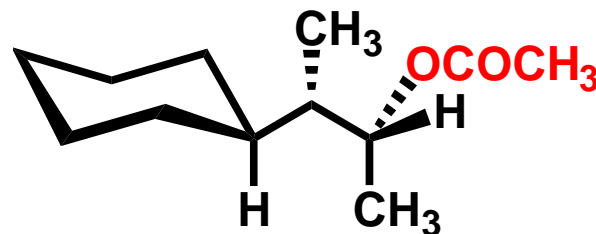
От кой алкилбромид е синтезирано чрез S_N2 показаното съединение? Напишете реакцията показвайки относителната (абсолютната) конфигурация на субстрата и на продукта?

Задачата е по-скоро упражнение за превръщане на пространствена структура с топки/пръчки (ball and sticks) във формула на лист хартия и указвайки със символи отпред/отзад заместителите.

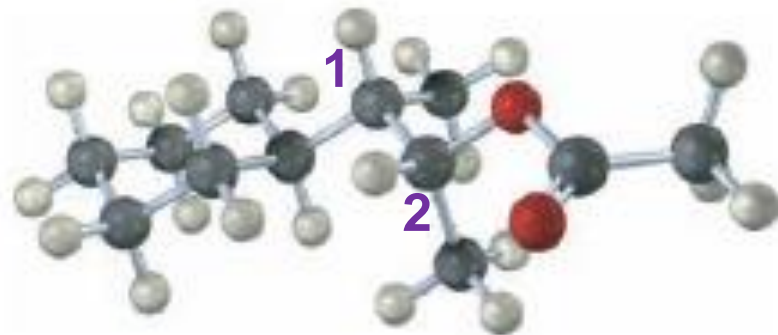
След като структурата се завърти така че C(1)-C(цх) и C(1)-C(2) връзките са в равнината на екрана, метиловата група на C(1) е назад и ацетилната на C(2) – също назад.



Структурата в две измерения е:



След като необходимата реакция е S_N2 , следва че бромният атом в субстрата трябва да е отпред (за да бъде атакуван от нуклеофила, CH_3COO^- , ацетатен анион, неговият С отзад).



Желателно е алкиловата верига да е обтегната като зиг-заг. Затова, след въртене на 180° около $\text{C}(1)-\text{C}(2)$ се достига до отговора в професионално изписване .

За синтез на продукта трябва *син*-(2-бromo-1-метилпропил)-циклохексан.

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