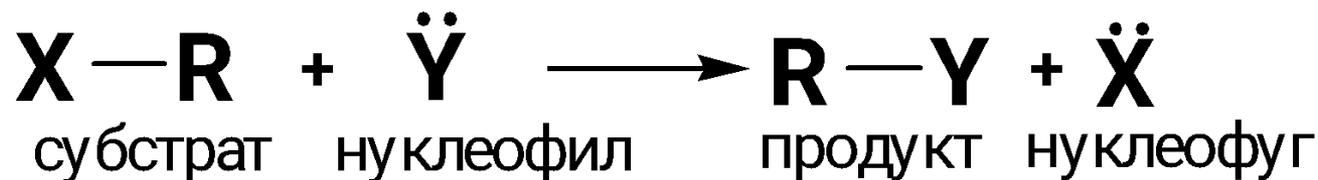


# РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Нуклеофильные реакции – гетеролитические реакции органических соединений с нуклеофильными реагентами. К нуклеофилам относятся анионы и молекулы (органические и неорганические), которые в ходе реакции расходуют свою неподеленную пару электронов на образование новой связи.



**Y: H<sub>2</sub>O, ROH, RSH, NH<sub>3</sub>, NR<sub>3</sub>, ...**

**OH<sup>-</sup>, OR<sup>-</sup>, SR<sup>-</sup>, Hal<sup>-</sup>, CN<sup>-</sup>, RCOO<sup>-</sup>, ...**

**X: Hal, OH, OR, OSO<sub>2</sub>R, COOR, ...**

На скорость и механизм реакции  $S_N$  определяющее влияние оказывают:

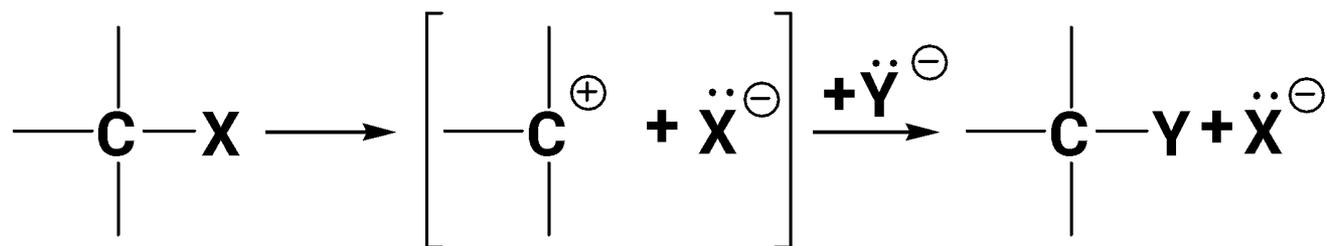
- нуклеофильная способность (нуклеофильность) реагента  $Y$ ;
- природа субстрата;
- нуклеофугная способность уходящей группы;
- условия реакции.

Нуклеофильность, в отличие от основности, величина кинетическая, а не термодинамическая, т.к. количественной мерой нуклеофильности является константа скорости реакции, а не константа равновесия.

Рассмотрим 2 предельных случая  $S_N$ :

### Мономолекулярный процесс $S_N1$ .

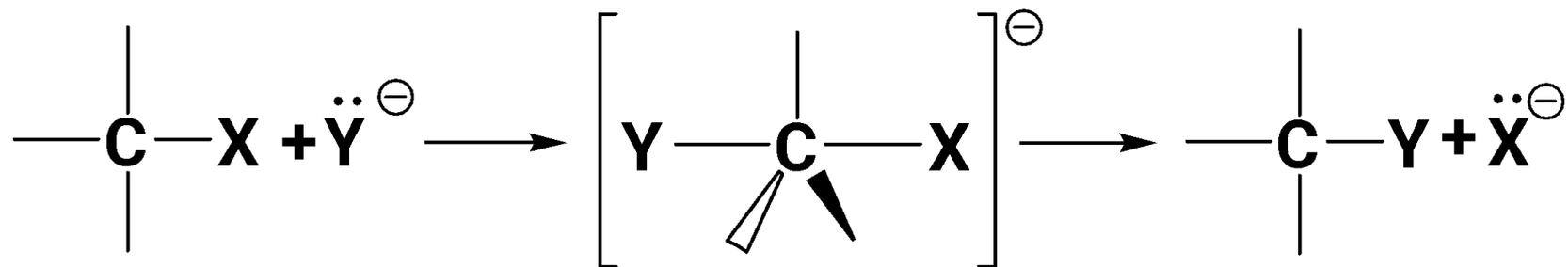
Реализуется как диссоциативный процесс, протекающий с образованием трехкоординированного комплекса:



Его можно рассматривать как совокупность двух реакций: отщепления и присоединения.

Следует отметить, что эти превращения сопровождается конкурирующими реакциями, а именно нуклеофильным отщеплением водорода, который находится в  $\alpha$ -положении к нуклеофильному центру, в результате чего образуются непредельные соединения.

### Бимолекулярный процесс (синхронный) $S_N2$ :

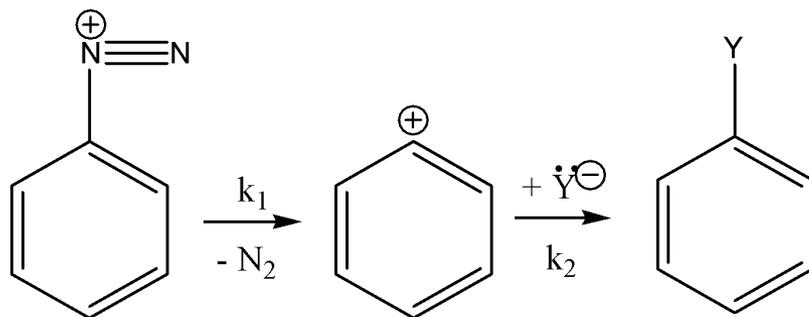


Протекает с образованием пентакоординированного переходного состояния.

# Реакции $S_N$ в ароматических соединениях

## Диссоциативный механизм $S_N1Ar$

Единственным примером диссоциативного механизма  $S_N$  в ароматических соединениях является замена диазогруппы различными нуклеофилами. Это связано с низкой устойчивостью образующихся в данных условиях фенильного катиона, причем орбиталь, несущая положительный заряд, локализована в плоскости фенильного фрагмента и не стабилизируется его  $\pi$ -системой. В случае диазосоединений на первом этапе выделяется молекула азота, образование которой термодинамически очень выгодно, благодаря этому реакция становится термодинамически разрешенной.



Y:  $OH^-$ ,  $H_2O$ ,  $CN^-$ ,  $NO_2^-$ , Hal ...

$$V = k_1 [ArN_2^+]$$

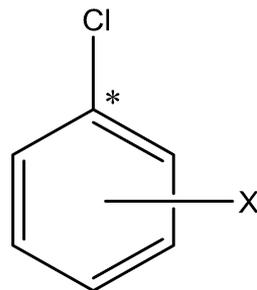
Присутствие в диазосоединениях как ЭД, так и ЭА заместителей существенно замедляет скорость реакции. Это происходит из-за того, что ЭА заместители дестабилизируют промежуточно образующийся продукт (катион), а ЭД – в большей степени стабилизируют исходное диазосоединение, нежели карбокатион.

# Реакции $S_N$ в ароматических соединениях

К такому типу реакций  $S_N$  относятся превращения, в которых новая связь формируется по донорно-акцепторному типу, где в качестве акцептора выступает атом углерода ароматического соединения, а в качестве донора – нуклеофил.

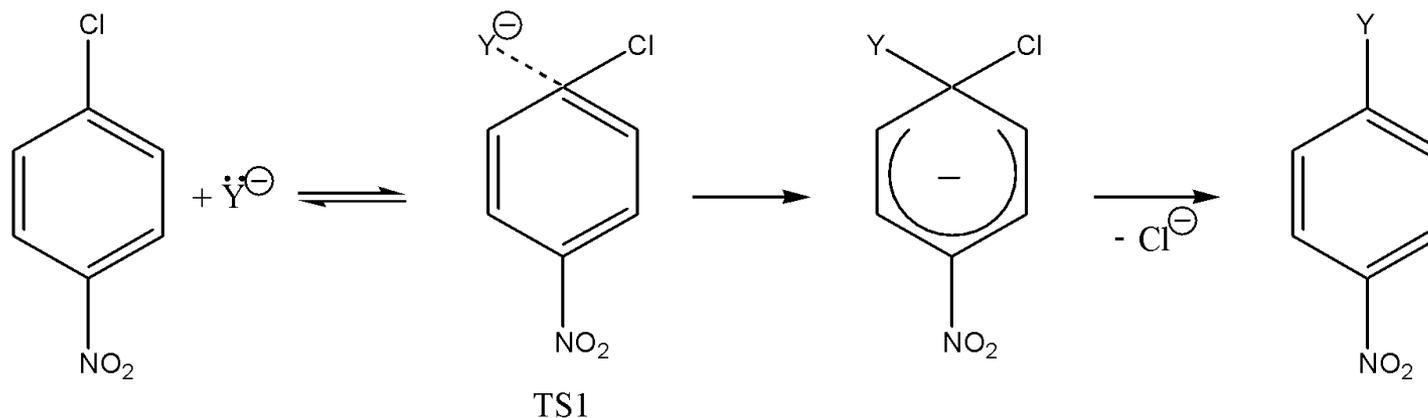
$\pi$ -Электронное облако ароматической системы препятствует присоединению нуклеофила, поэтому реакции  $S_N$  идут труднее, чем реакция  $S_E$ .

Обычно реакциям  $S_N$  подвергаются атомы галогенов и сульфогруппы, нитрогруппы и реже другие. В частности, превращение хлорбензола в фенол или анилин требует очень жестких условий даже при использовании катализатора. Активация этих реакций может достигаться различными методами, что влияет на механизм  $S_N$ . Так активация галогенов достигается введением в ароматическое ядро сильных ЭА заместителей в *o*- и *p*-положения. При этом на фоне общего уменьшения электронной плотности на ядре наблюдается появление положительного заряда на атоме углерода, связанного с нуклеофугом.



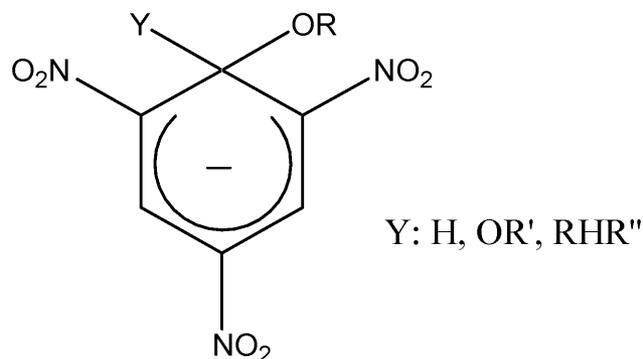
X	H	4-NO <sub>2</sub>	2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2,4,6-(NO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
Заряд на C*	<b>- 0,124</b>	<b>- 0,079</b>	<b>- 0,019</b>	<b>0,028</b>

В этом случае протекает активированное ароматическое замещение S<sub>N</sub>2Ar. На первой стадии идет обратимое присоединение нуклеофила к атому углерода. Это взаимодействие протекает через переходное состояние TS1:



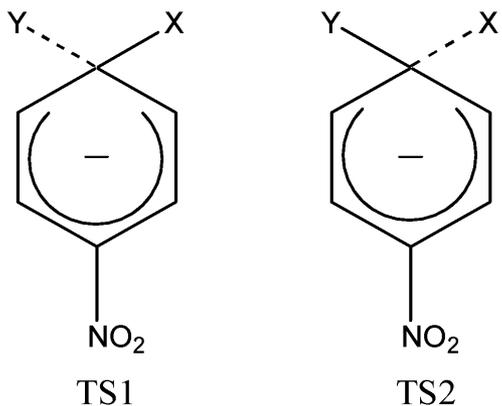
Для того, чтобы выступать в качестве акцептора электрона, атом углерода субстрата предоставляет вакантную атомную орбиталь. При этом нарушается ароматичность молекулы, π-электронная система сокращается до пяти атомов углерода (σ-комплекс) и вмещает в себя 6 электронов. На второй стадии от σ-комплекса отщепляется анион галогена, уносящий отрицательный заряд и пару электронов. Высвобождается вакантная орбиталь, атом углерода возвращается в π-систему кольца и ароматичность восстанавливается. Поэтому отщепление галогена от σ-комплекса происходит легче, чем присоединение нуклеофила к субстрату.

Строение анионных σ-комплексов было доказано экспериментально, так были выделены и идентифицированы σ-комплексы (комплексы Мейзенгеймера) в виде солей со специально подобранными анионами.



# Влияние строения субстрата и нуклеофила

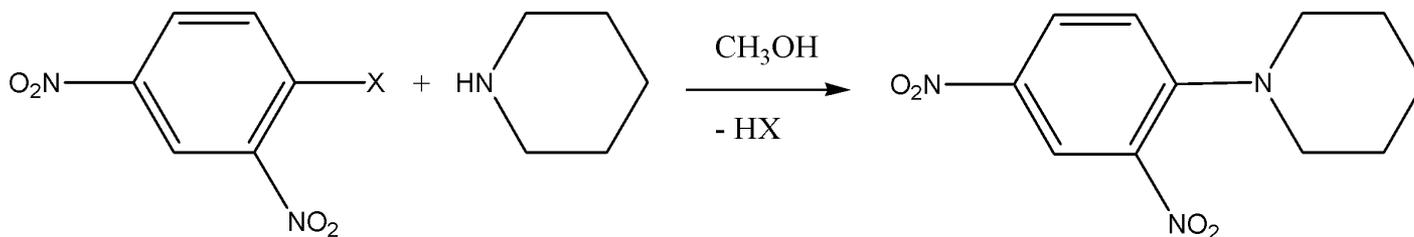
В реакции  $S_NAr$  на первой и второй стадиях образуются переходные состояния, имеющие значительный отрицательный заряд.



Поэтому сильные ЭА заместители в ароматическом ядре будут значительно ускорять реакцию  $S_N2$ . ЭА за счет отрицательного индуктивного эффекта и отрицательного эффекта сопряжения уменьшают электронную плотность на ароматическом кольце и, в первую очередь, на реакционном центре. Причем, чем выше положительный заряд на атоме углерода, который связан с замещаемой группой, тем легче протекает его взаимодействие с нуклеофилом. С другой стороны ЭА заместители эффективно участвуют в делокализации отрицательного заряда в TS1, что приводит к его стабилизации.

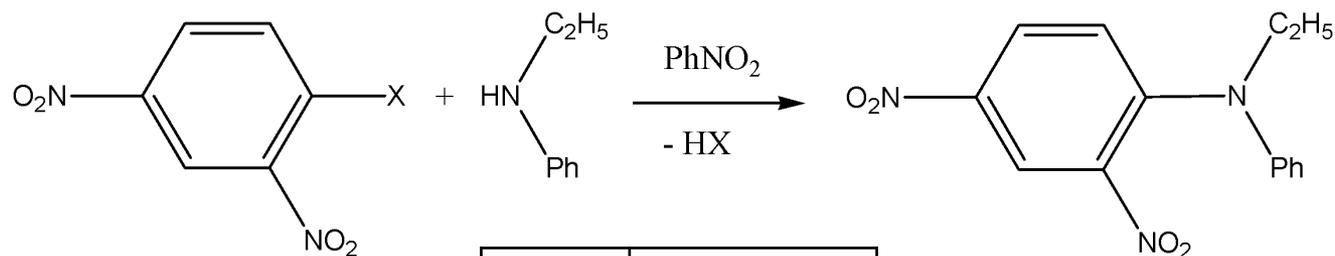
ЭД заместители оказывают противоположное действие: замедляют реакцию  $S_N2$ .

Скорость реакции  $S_NAr$  может лимитироваться как первой стадией присоединения нуклеофила, так и второй стадией отщепления нуклеофуга. Если первая стадия является скоростью лимитирующей, то переходное состояние имеет вид  $TS1$ , т.е. на этой элементарной стадии не происходит разрыва связи с уходящей группой. Роль нуклеофуга  $X$  в этом случае будет сводиться к стабилизации возникающего аниона за счет индуктивного эффекта. Так для галогенов, обладающих выраженным  $-I$ -эффектом, скорость активированного ароматического замещения изменяется в ряду:  $F \gg Cl \geq Br \geq I$



X	$k_{om}$
F	3300
Cl	4,3
Br	3,3
I	1

Если скорость-определяющая – вторая стадия, то переходное состояние соответствует TS2. На этой стадии происходит разрыв связи C–X, причем, чем больше прочность этой связи, тем меньше скорость отщепления. В этом случае наблюдается обратный порядок зависимости от природы галогена. Изменение скорости лимитирующих стадий можно наблюдать при переходе от протонного растворителя (CH<sub>3</sub>OH) к апротонному (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>).



<b>X</b>	$k_{om}$
<b>F</b>	<b>1</b>
<b>Cl</b>	<b>15</b>
<b>Br</b>	<b>46</b>

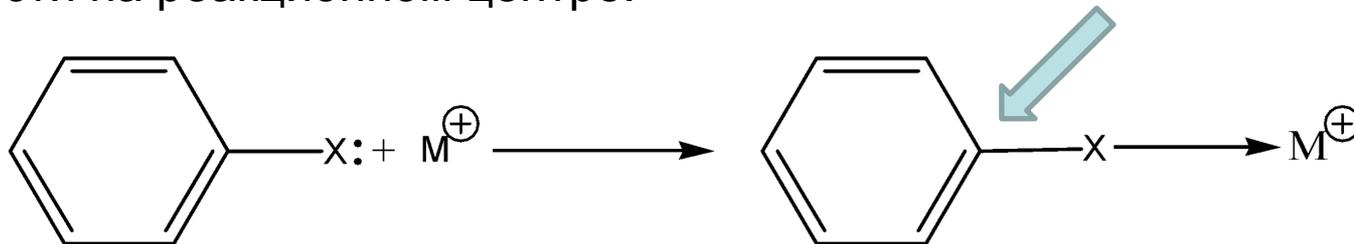
Для близких по строению нуклеофильных реагентов увеличение их основности приводит к увеличению скорости S<sub>N</sub>2, иначе говоря, присутствие ЭД заместителя в составе нуклеофила, увеличивает скорость реакции.

## Активация галогенов в S<sub>N</sub>2

В тех случаях, когда отсутствует внутренняя активация, т.е. отсутствуют ЭА заместители в молекуле субстрата, при проведении S<sub>N</sub>2 прибегают к различным методам внешней активации, а также к электрохимическим методам.

### Координация с катионом металла.

Эффективный способ внешней активации галогензамещенных субстратов. В результате координации металла с галогеном происходит разрыхление связи С–Х с одновременным понижением электронной плотности на реакционном центре.



Причина уменьшения электронной плотности на электрофильном центре состоит в том, что за счет координации происходит смещение неподеленной пары электронов заместителя к катиону металла, электронная плотность на галогене уменьшается. В результате связь С–Х разрыхляется и на атоме углерода увеличивается положительный заряд. Скорость реакции S<sub>N</sub> увеличивается.

Лучшим катализатором являются катион меди. Скорость реакции в его присутствии возрастает в 7-9 раз. Если в молекулу субстрата входят два и более галогена и присутствует другой заместитель, способный к координации с катионом меди, то возможно селективное замещение галогена, находящегося в о-положении к данной группе.

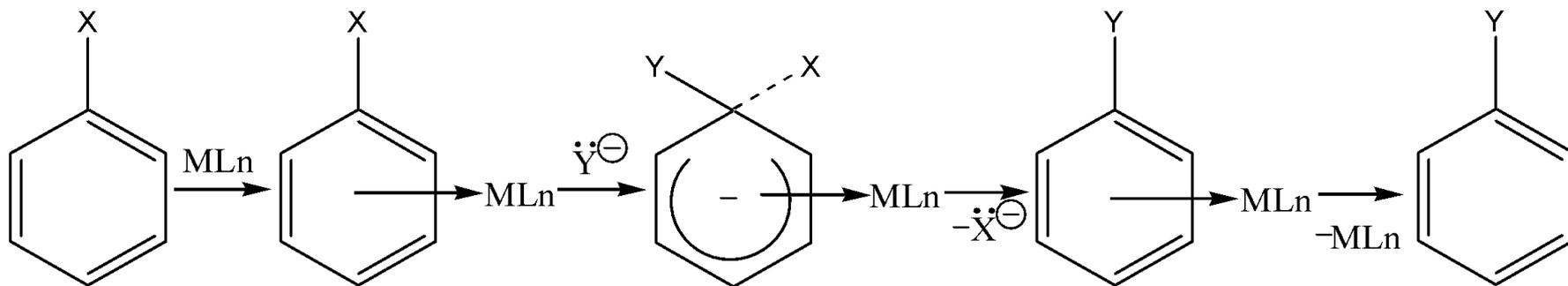
### **Пример** **Координация ароматических соединений с металлокомплексами.**

Некоторые металлокомплексы способны воздействовать непосредственно на  $\pi$ -электронную систему молекулы. Это приводит к усилению ЭА свойств субстрата, а также облегчает разрыв связи C–Hal. В результате такой внешней активации скорость реакции значительно увеличивается. Установлено, что ЭА влияние металлокомплекса определяется природой металла и связанных с ним лигандов ( $ML_n$ ).

$\pi$ -Координационная активация может быть осуществлена в виде катализа. Для этого комплекс должен сочетать два свойства:

- 1) проявлять сильный активирующий эффект, для максимального облегчения замещения галогенов.
- 2) обеспечить легкость выделения продукта замещения из реакционной массы (по завершению процесса).

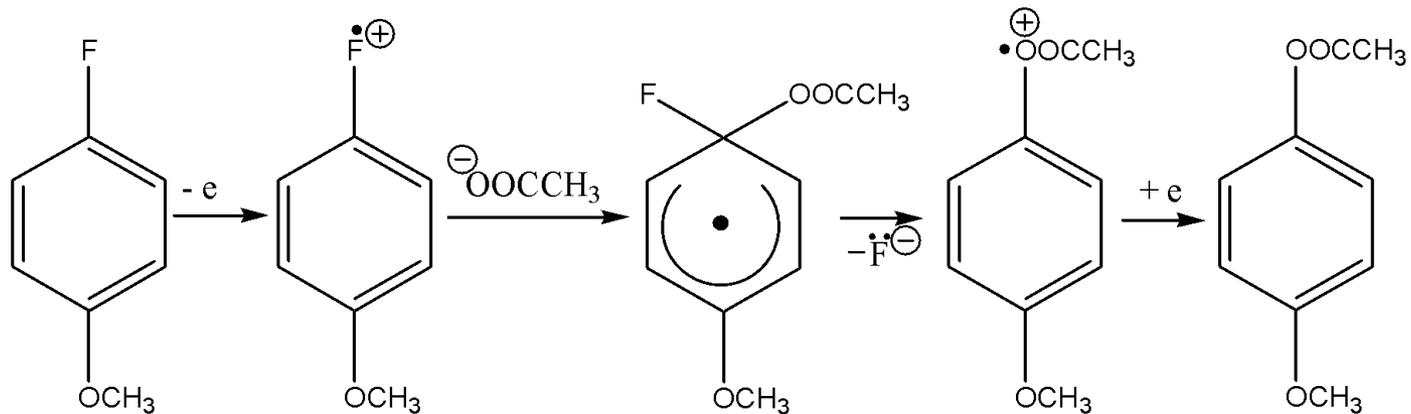
Оказалось, что многие металлокомплексные соединения активны в этих реакциях, однако наиболее эффективными оказались дикатионы родия и рутения. Благодаря этим комплексам удается заместить атом фтора под действием слабых нуклеофилов, как спирты, в мягких условиях:



$ML_n$					
$k_{om}$	1	$10^4$	$10^{13}$	$10^{16}$	$10^{20}$

# Электрохимическое окисление

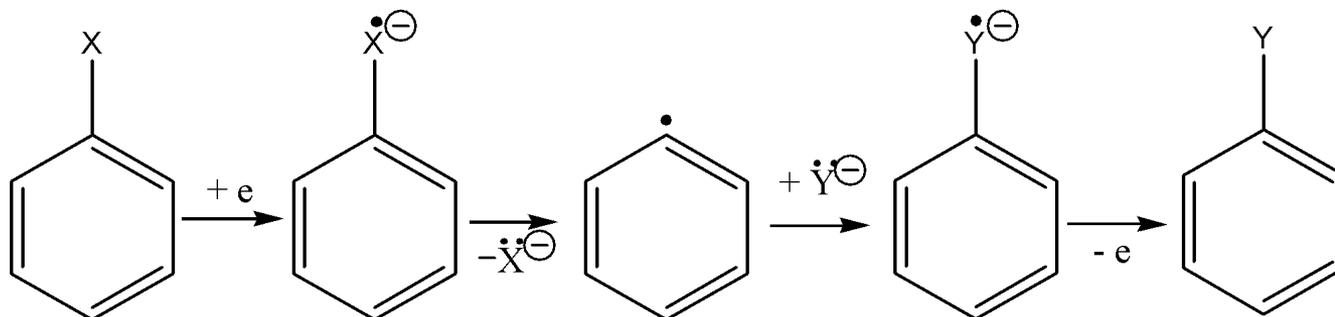
Активация ароматического соединения достигается в результате его одноэлектронного окисления на катоде, либо при использовании химического окисления (такой механизм – катион-радикальный).



Наблюдается образование нейтрального переходного состояния и реакция протекает очень легко уже при комнатной температуре. Одним из требований при проведении этого процесса – устойчивость нуклеофила к действию окислителей.

## Электрохимическое восстановление

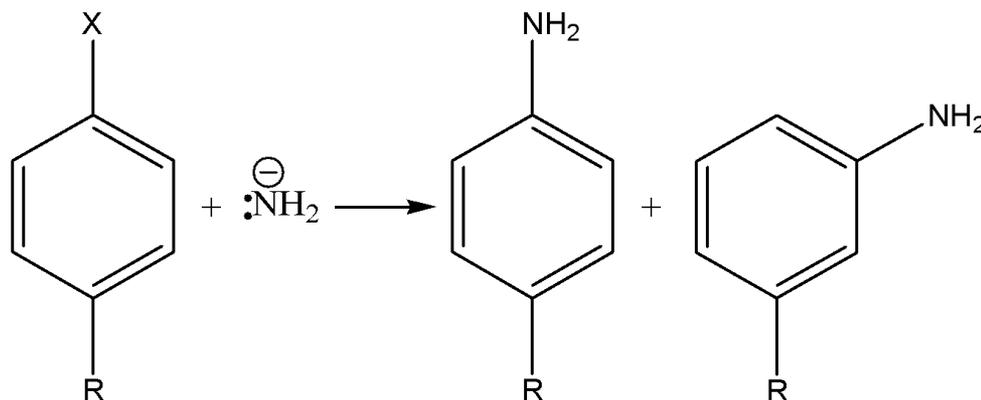
Одноэлектронное восстановление субстрата также приводит к существенной активации  $S_N$



В этом случае в качестве реагента могут выступать и слабые нуклеофилы:  
As, P, Sn, Pb ...

## Реакции S<sub>N</sub> в неактивированных ароматических соединениях

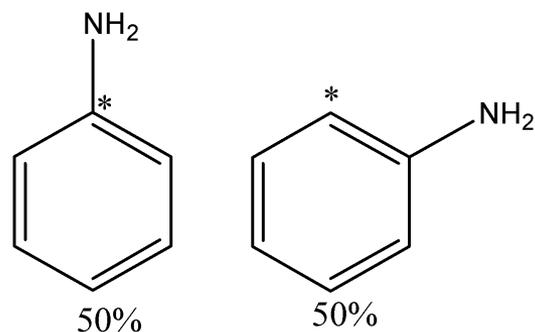
Если в составе ароматического галогенсодержащего субстрата отсутствует ЭА заместитель, то реакция S<sub>N</sub> галогена требует очень сильных нуклеофилов и жестких условий. В этих случаях наблюдается образование смесей изомеров.



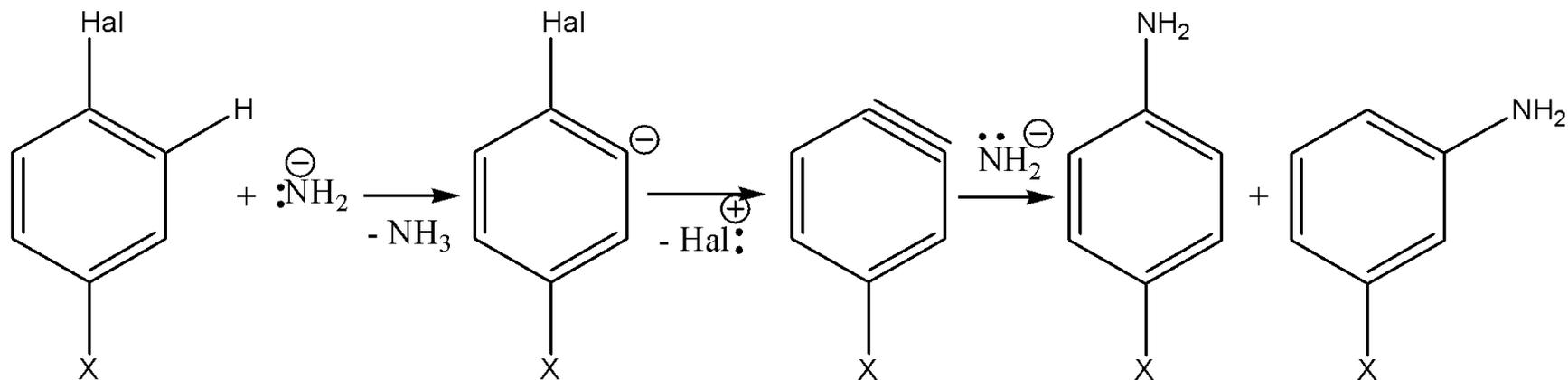
X: Hal

R:  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ , Cl, Br ...

В случае галогенпроизводных, не содержащих заместителей, перегруппировка обнаруживается при использовании меченных атомов



Если R – ЭД, находящийся в *o*- или *l*- положении к замещаемому галогену, то в продуктах реакции обнаруживается соответствующий *meta*-изомер. Установлено, что в данных случаях реализуется так называемый аринный (кине-) механизм.



Образование в ходе реакции дегидроарина, являющегося диенофилом, подтверждено его фиксацией в виде продуктов присоединения с такими диенофилами, как фуран и антрацен. Кроме того, арины могут быть генерированы из других соединений. Например, диазотированная антраниловая кислота при нагревании дает дегидробензол, который обладает двумя вакантными орбиталями на соседних атомах углерода, очень активно реагирует с нуклеофилами.

Существует мнение, что дегидробензол имеет строение бирадикала.



