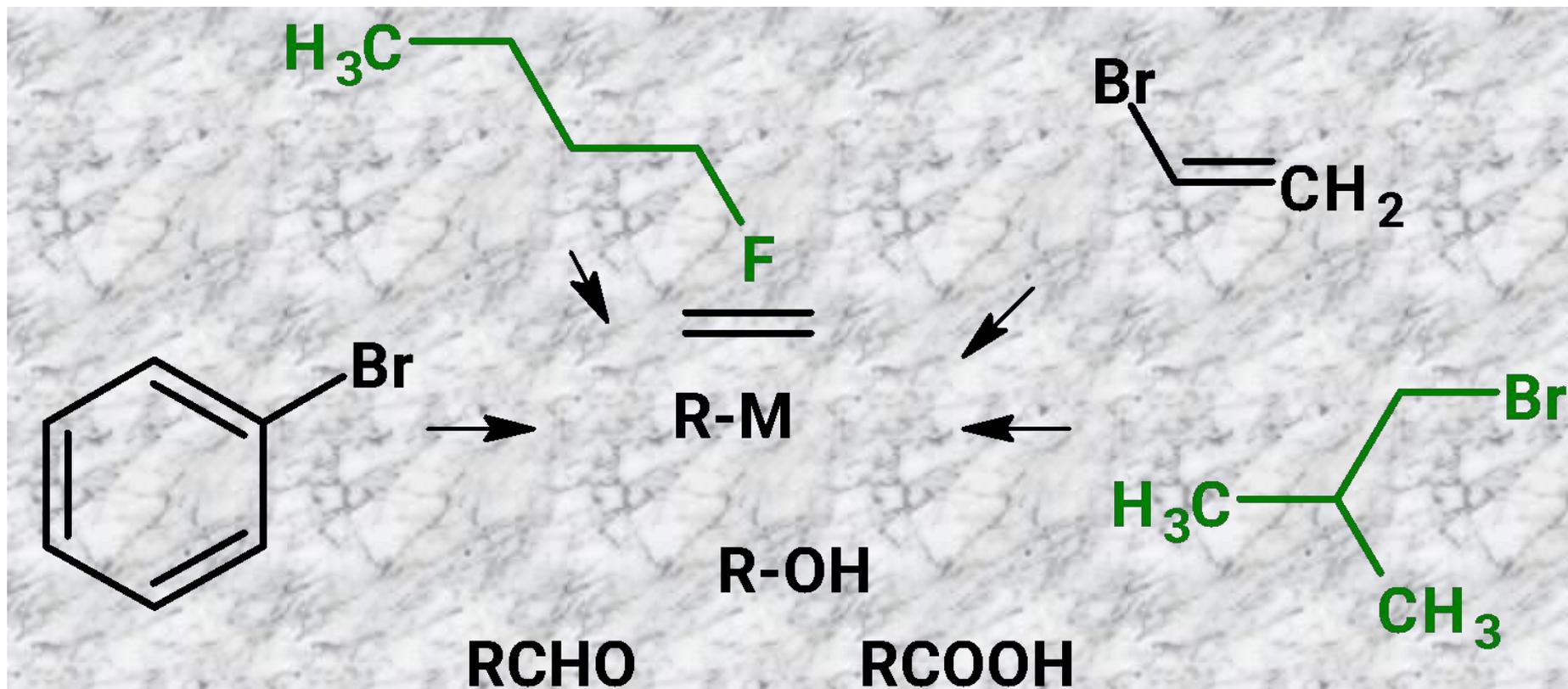


Функциональные производные с простой связью С-“Э”

Часть 2

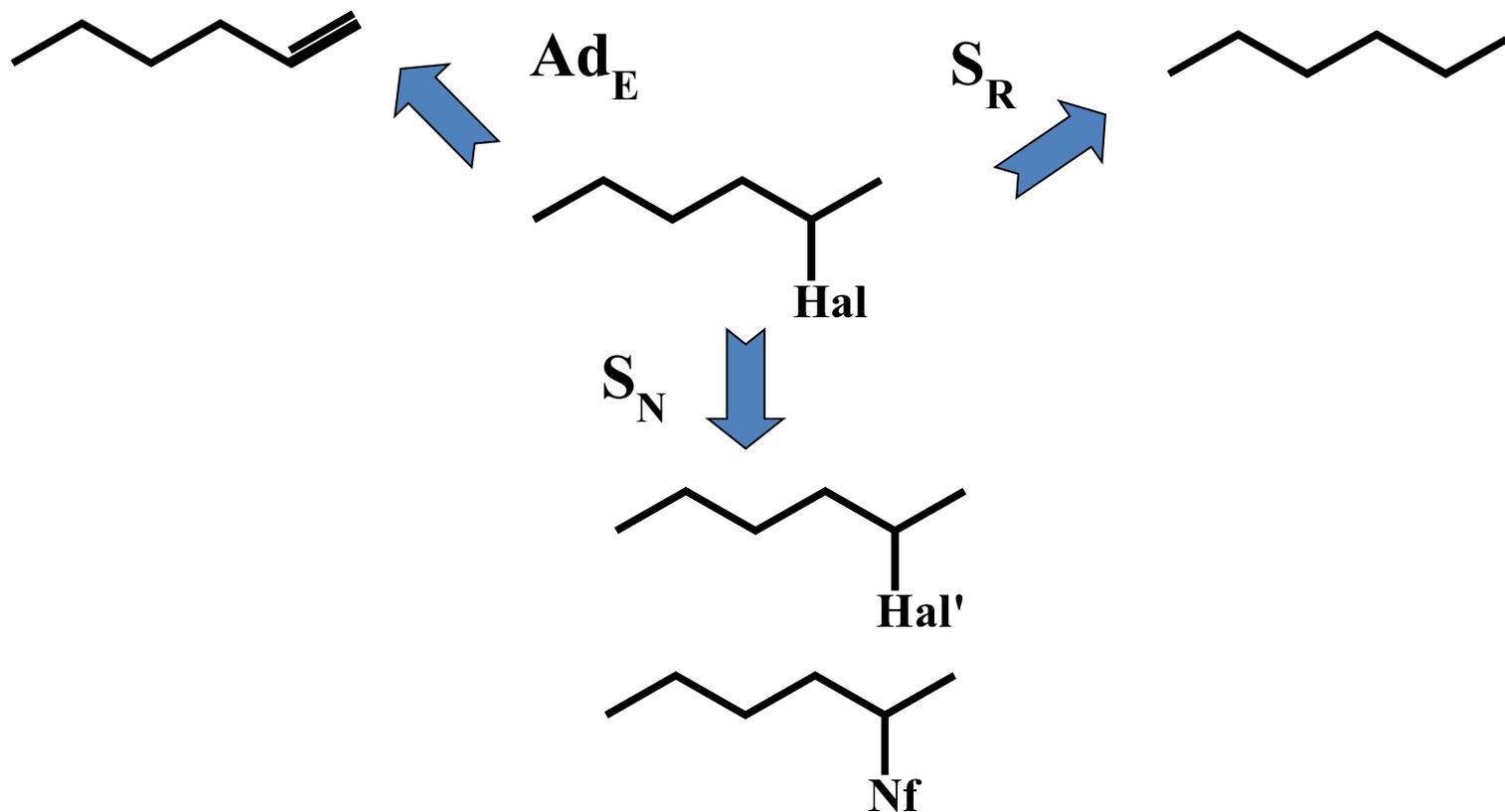
Галогенпроизводные

Галогенпроизводные

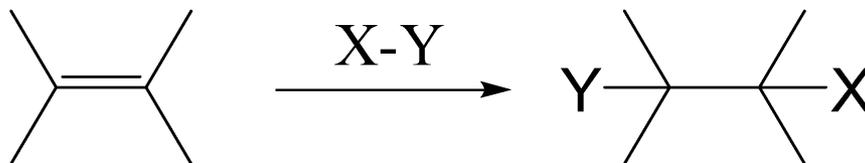


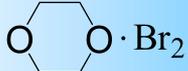
Алкилгалогениды ПЛ

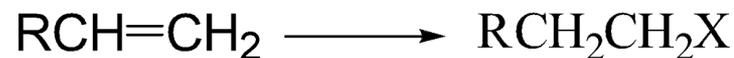
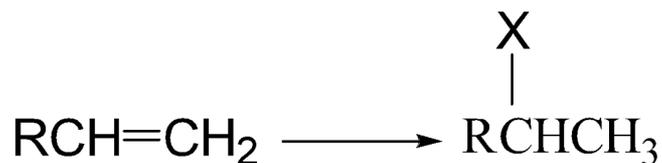
Подходы к синтезу



Алкилгалогениды ПЛ



| X=Y=F | X=Y=Cl | X=Y=Br | X=Cl Y=I | X=Cl Y=OH | X=Br Y=OH |
|------------------|-----------------|---|---------------------|---|------------------------------------|
| F ₂ | Cl ₂ | Br ₂ | Cl-I | Cl ₂ , H ₂ O | Br ₂ , H ₂ O |
| XeF ₂ | | Py ⁺ Br ₃ ⁻ | | <i>t</i> -BuOCl, H ₂ O | <i>t</i> -BuOBr, H ₂ O |
| | |  · Br ₂ | | Ca(OCl) ₂ , CO ₂ , H ₂ O | NBS, H ₂ O |



Алкилгалогениды ПЛ



| X | Присоединение по правилу Марковникова | Присоединение против правила Марковникова |
|-----------|--|--|
| Cl | H-Cl | B₂H₆ или 9-BBN |
| Br | H-Br | HBr, пероксиды/ B₂H₆, Br₂/ 9-BBN, Br₂ |

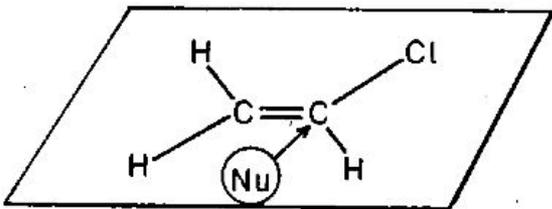
Алкилгалогениды ПЛ

Summary Chart on the Four Mechanisms: S_N1 , S_N2 , E1, or E2

| Alkyl halide type | Conditions | Mechanism |
|--------------------|-----------------------------|-------------|
| 1° RCH_2X | strong nucleophile | S_N2 |
| | strong bulky base | E2 |
| 2° R_2CHX | strong base and nucleophile | $S_N2 + E2$ |
| | strong bulky base | E2 |
| | weak base and nucleophile | $S_N1 + E1$ |
| 3° R_3CX | weak base and nucleophile | $S_N1 + E1$ |
| | strong base | E2 |

Алкенилгалогениды

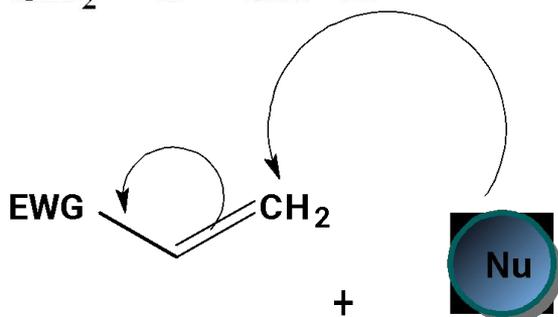
Характеристики хлоридов простейших углеводородов



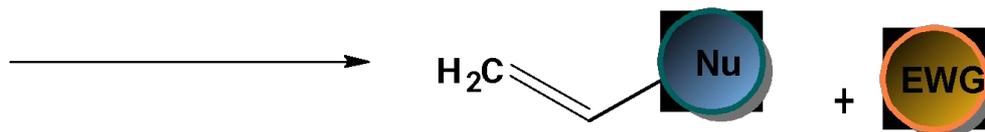
| Соединение | Дипольный момент, D | Длина связи C-Cl, нм | Энергия связи C-Cl, кДж/моль |
|--|---------------------|----------------------|------------------------------|
| $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH}_2\text{Cl}$ | 1,98 | 0,180 | 230 |
| $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ | 1,98 | 0,178 | 335 |
| $\text{CH}_2 = \text{CHCl}$ | 1,45 | 0,169 | 377 |

Таблица Относительные скорости замещения брома на иод в некоторых непредельных соединениях*

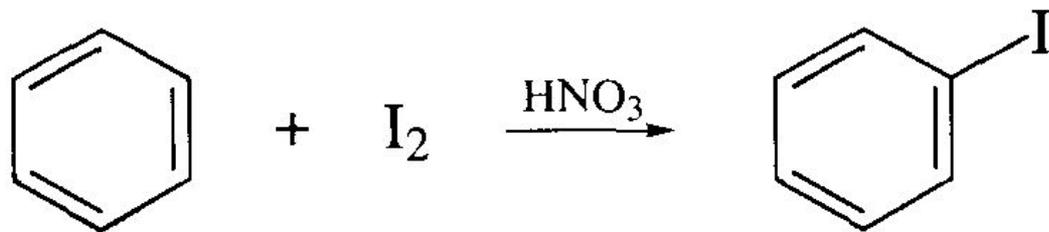
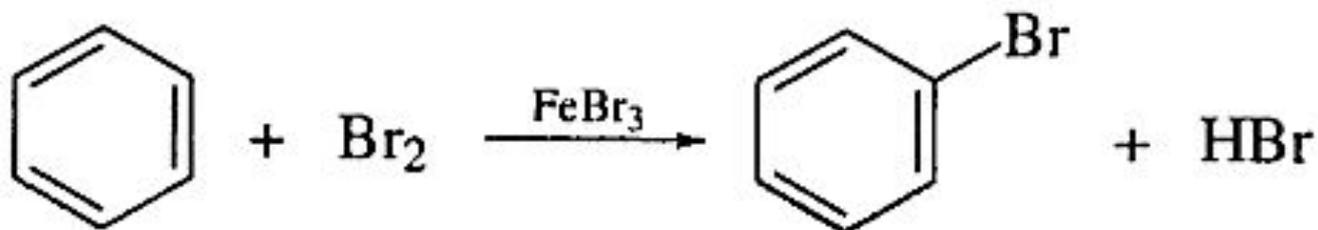
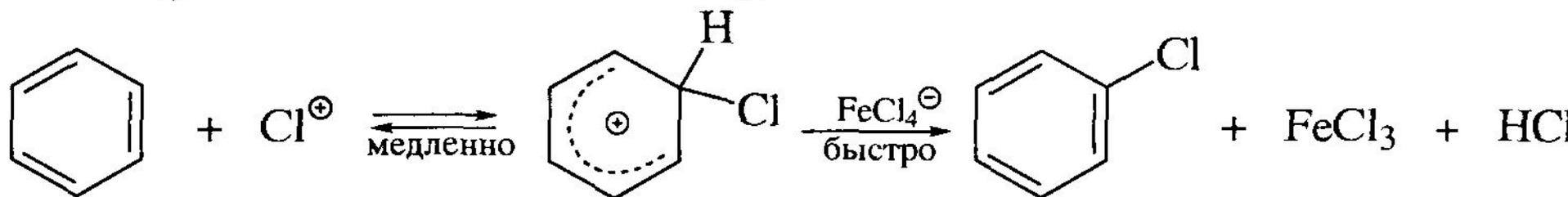
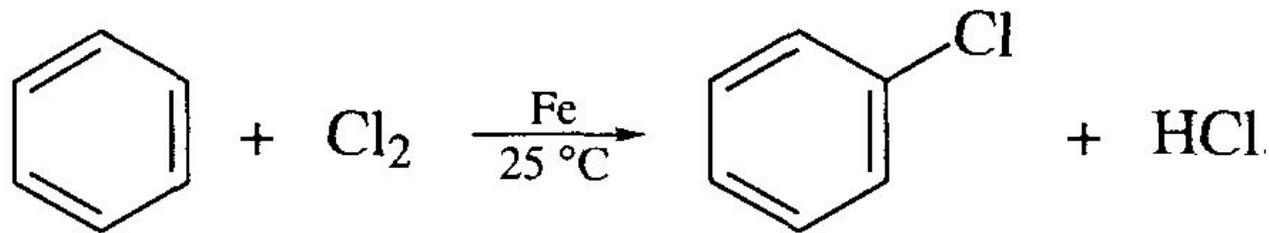
| Соединение | Скорость замещения, моль/ч |
|--|----------------------------|
| $\text{HC} \equiv \text{C}-\text{CH}_2-\text{Br}^{**}$ | 612 |
| $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH}_2-\text{Br}$ | 438 |
| $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{Br}$ | 0,014 |
| $\text{CH}_2 = \text{C} = \text{CH}-\text{Br}$ | 0,012 |



Реакции по механизму прямого S_N запрещены



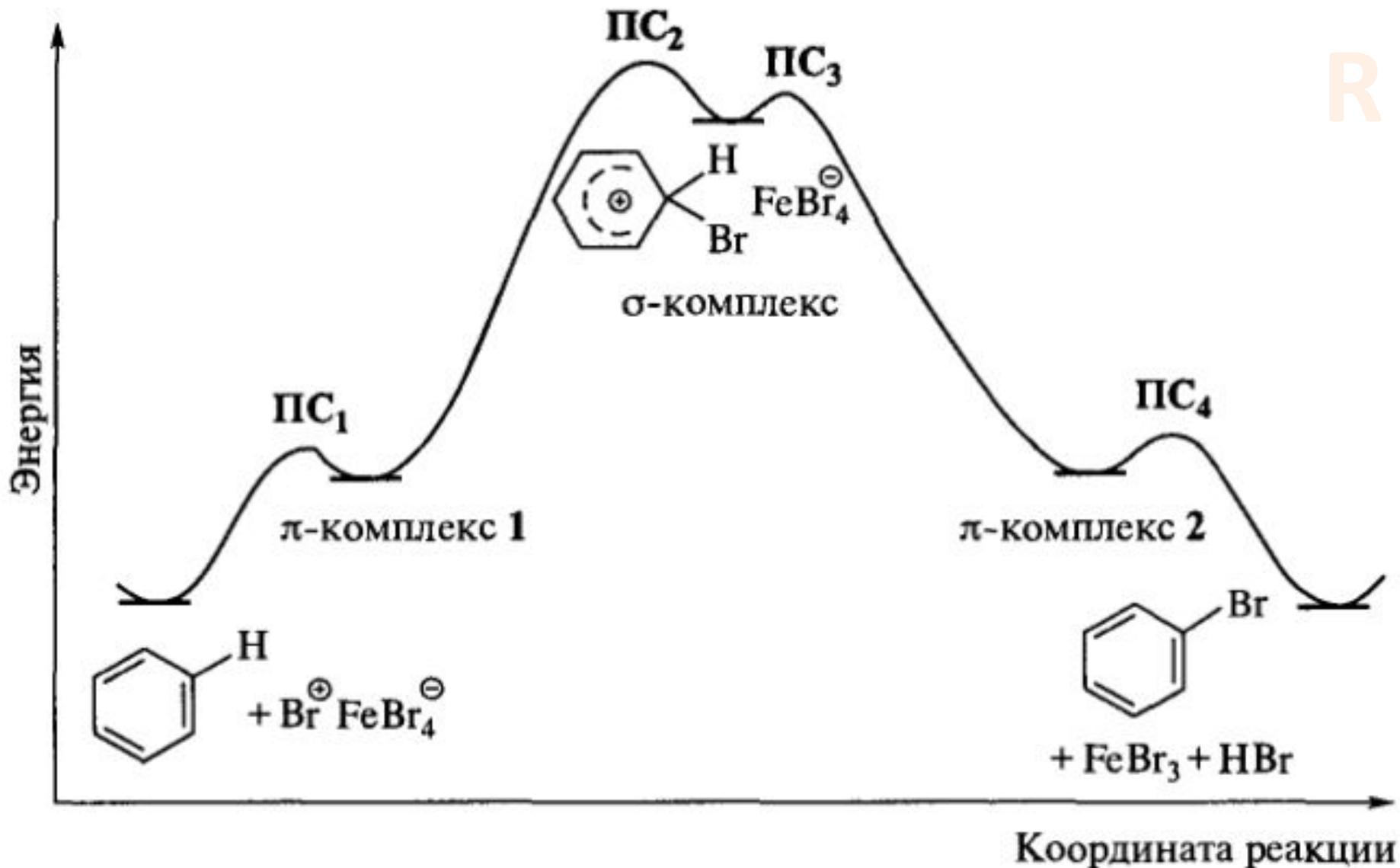
Арилгалогениды ПЛ



бензол

иодбензол (85%)

Арилгалогениды ПЛ



К ориентантам I рода относятся:

OH, OR, OCOR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, NHCOR, -N=N-, CH₃, CH₂R, CHR₂, CR₃, CH₂Cl, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NR₂, CH₂COOH, CH₂CH₂COOH, F, Cl, Br, I

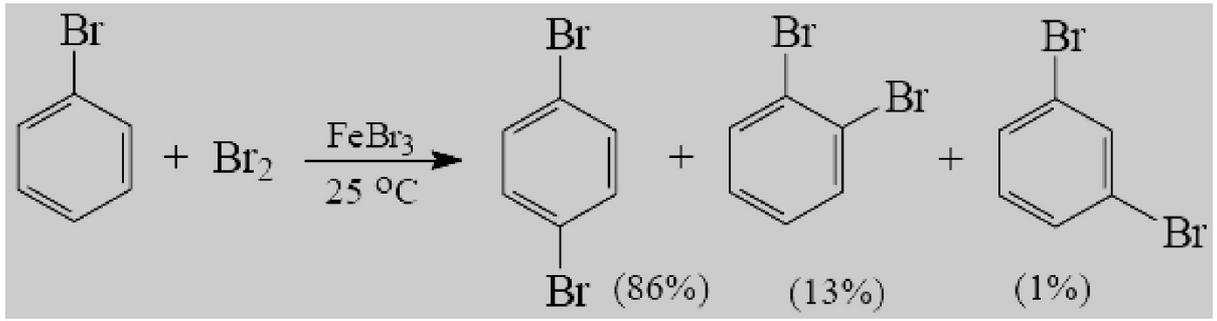
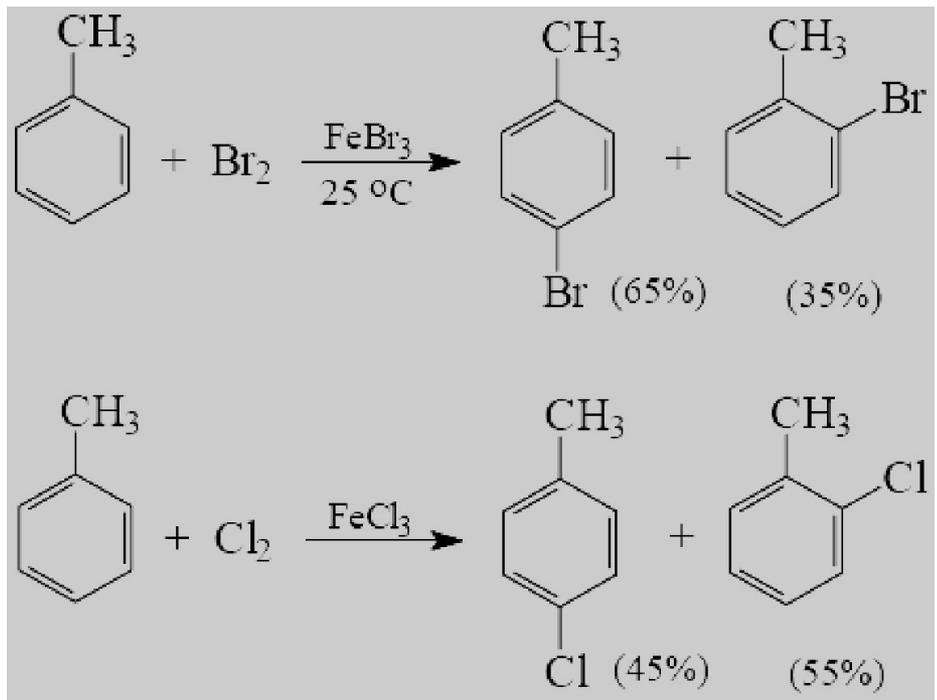
К ориентантам II рода относятся:

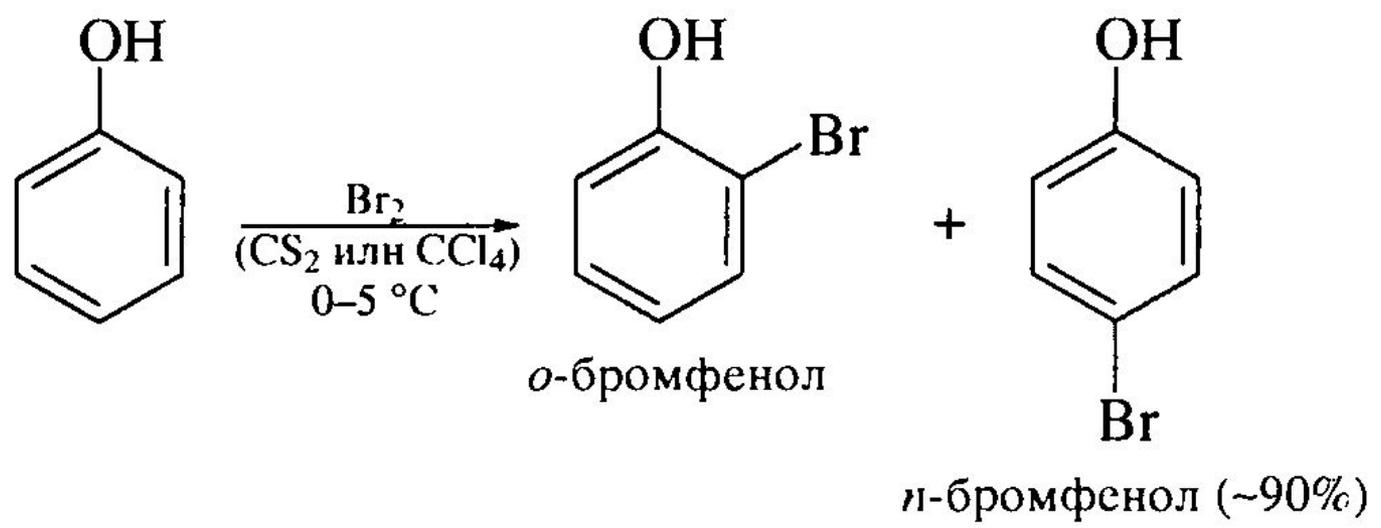
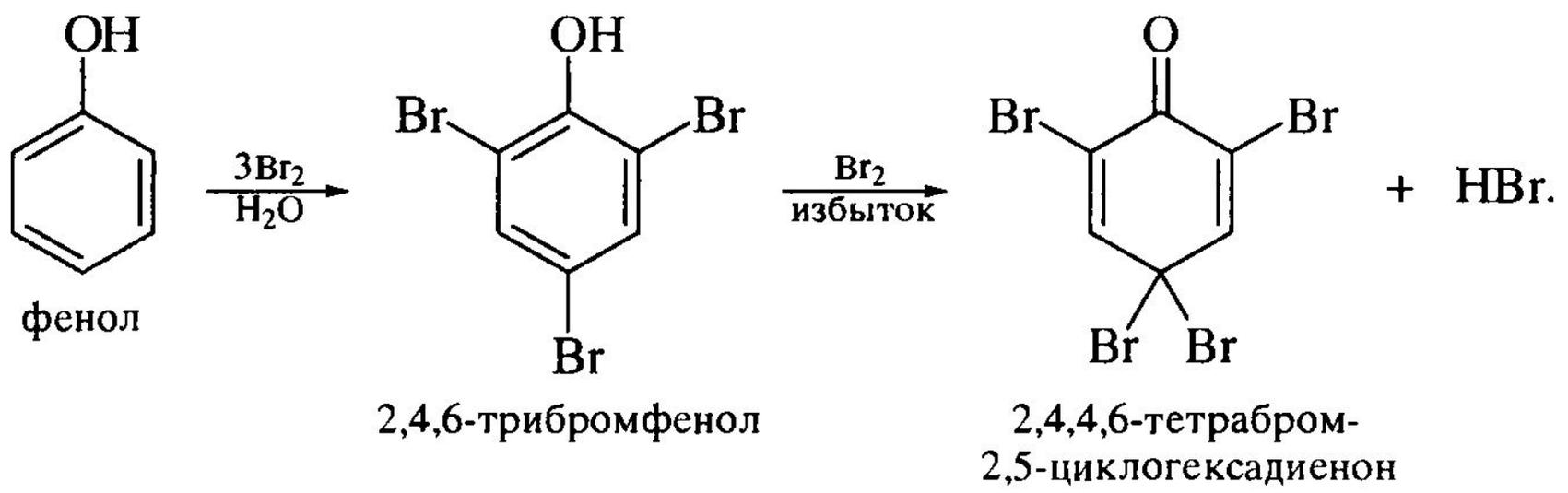
SO₃H, NO₂, COOH, COOR, CONH₂, COCl, SO₂R, NO, CHO, COR, CN, CCl₃; CF₃, NH₃⁺, N⁺R₃, CH₂N⁺R₃

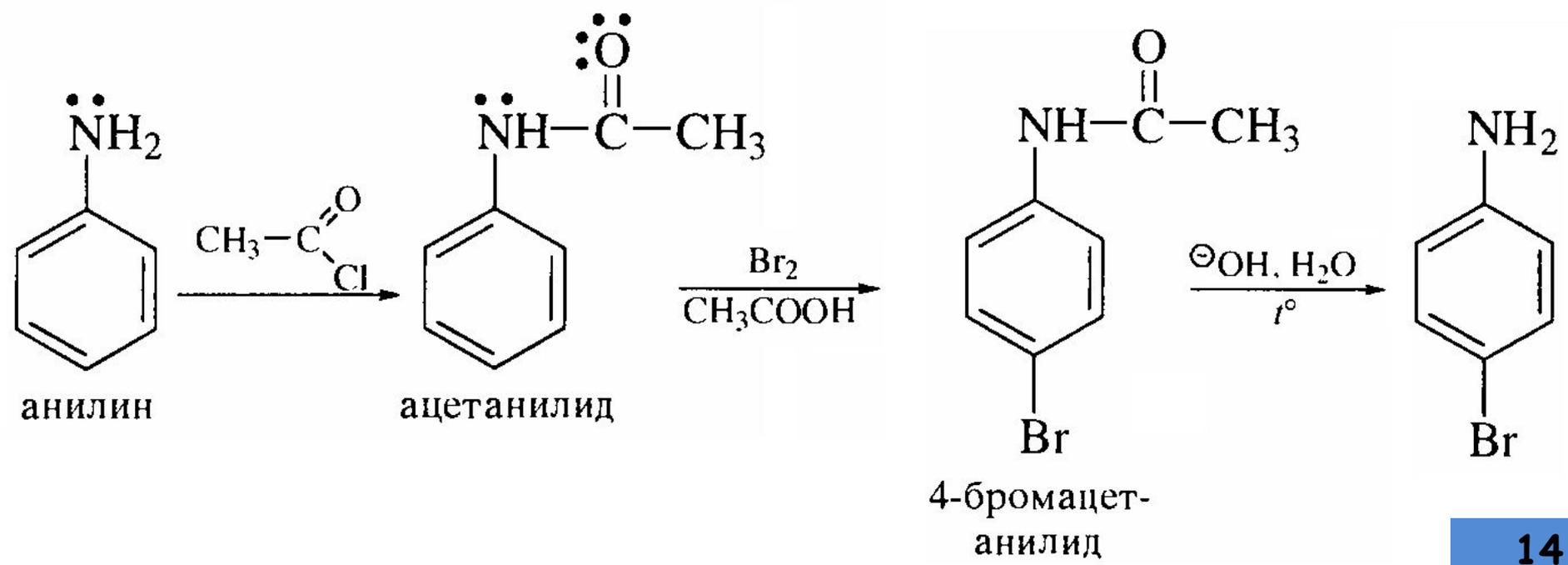
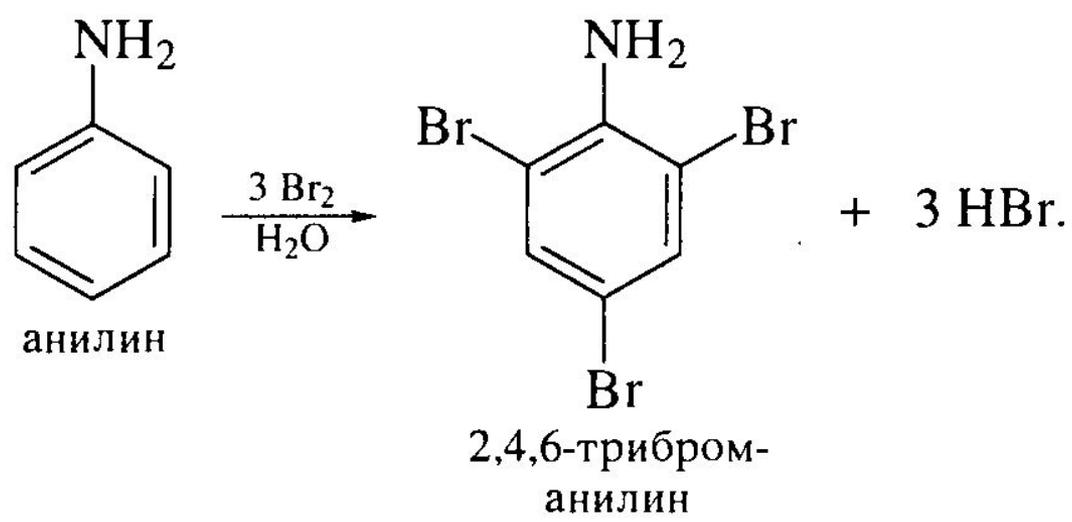
Смешанная ориентация:

CH₂F, CHCl₂, CH₂NO₂, CH₂CH₂NO₂, CH₂CH₂N⁺R₃

S_EAr галогенирование



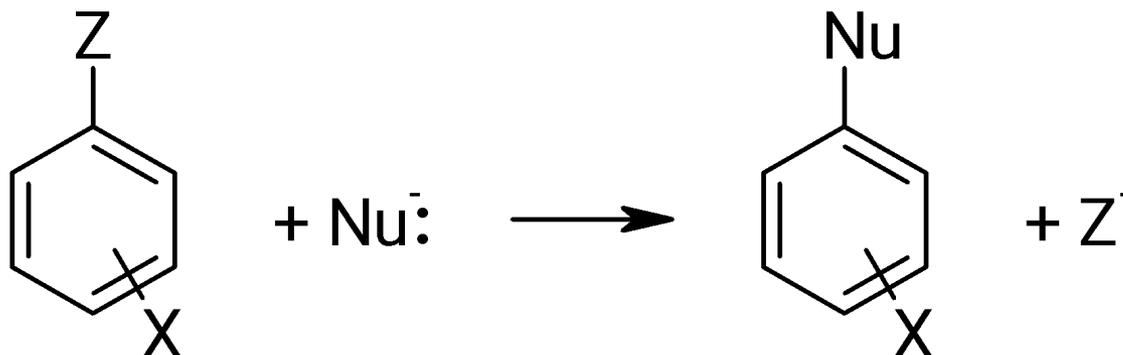




Арилгалогениды ПЛ

S_{Ar}

АРОМАТИЧЕСКОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ



Механизмы:

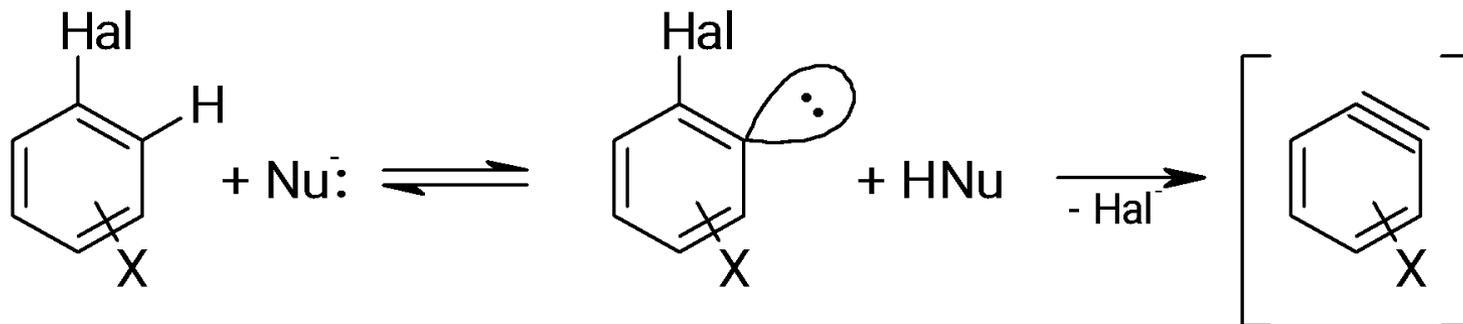
ОТЩЕПЛЕНИЯ-ПРИСОЕДИНЕНИЯ *Ариновый механизм*

ПРИСОЕДИНЕНИЯ-ОТЩЕПЛЕНИЯ $S_{N}Ar$

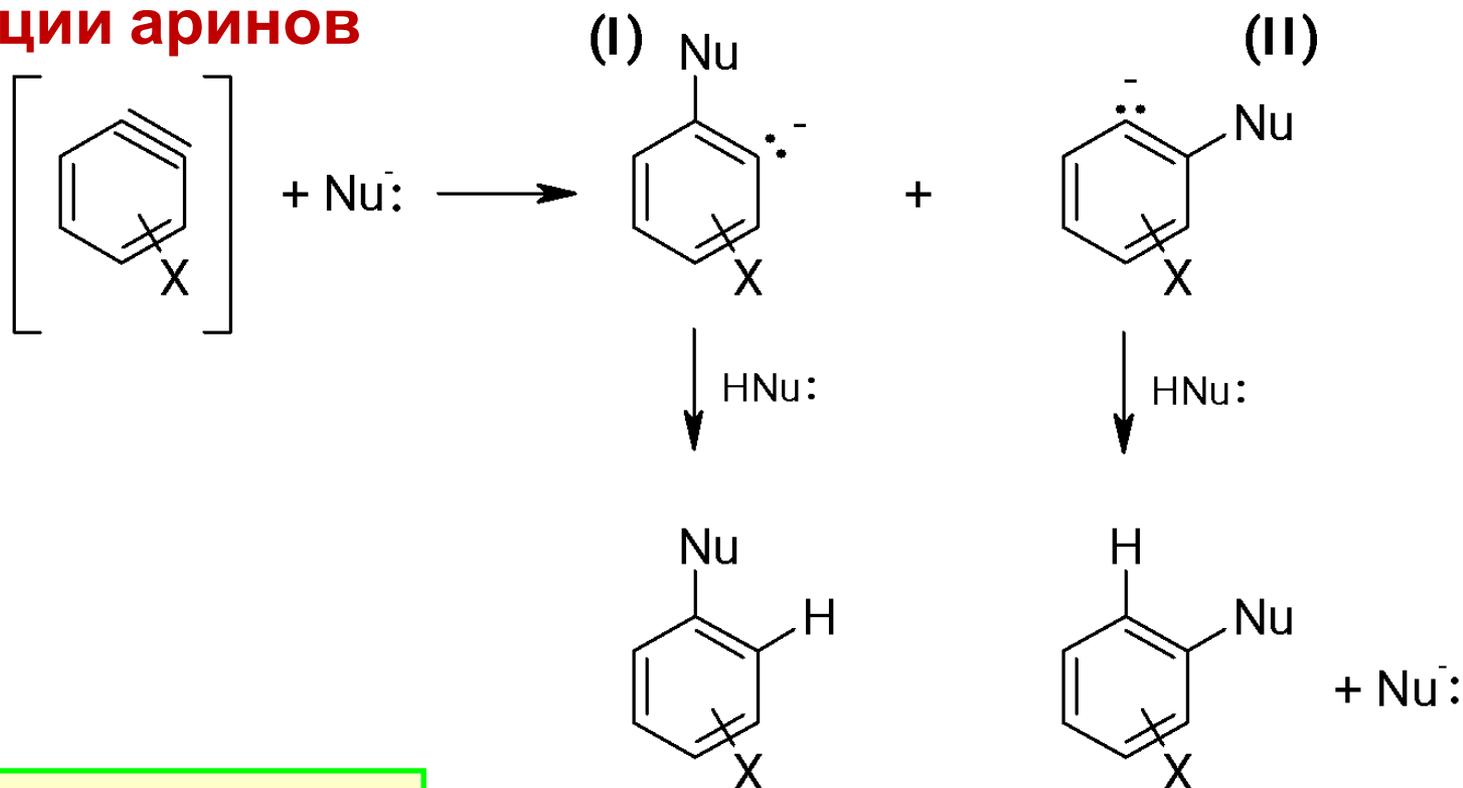
МОНОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ $S_{N}1$

ИОН-РАДИКАЛЬНЫЙ $S_{NR}1$

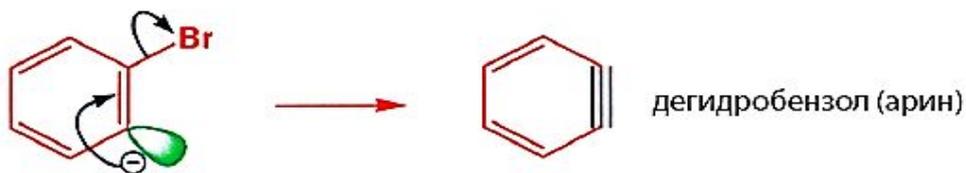
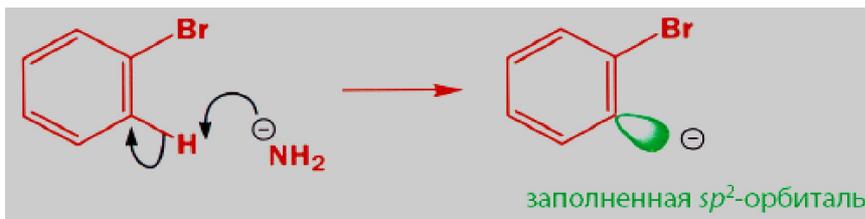
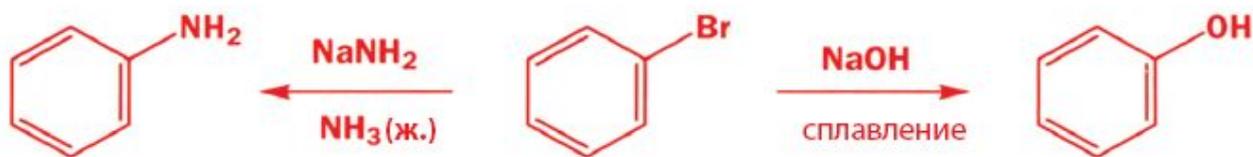
Арилгалогениды ПЛ E_1-Ad_N



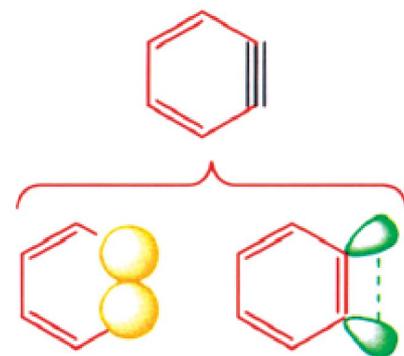
Реакции аринов



Арилгалогениды ПЛ EAd

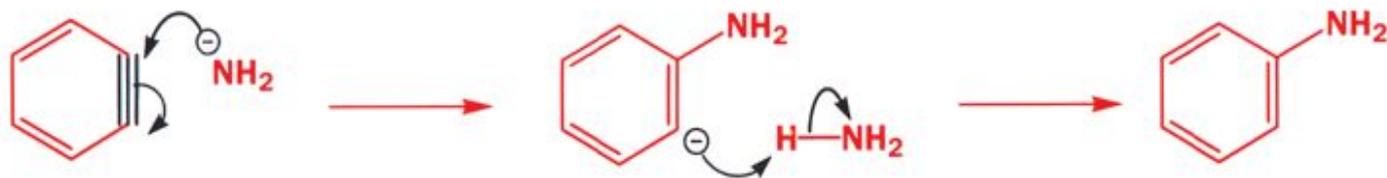


π -орбитали дегидробензола

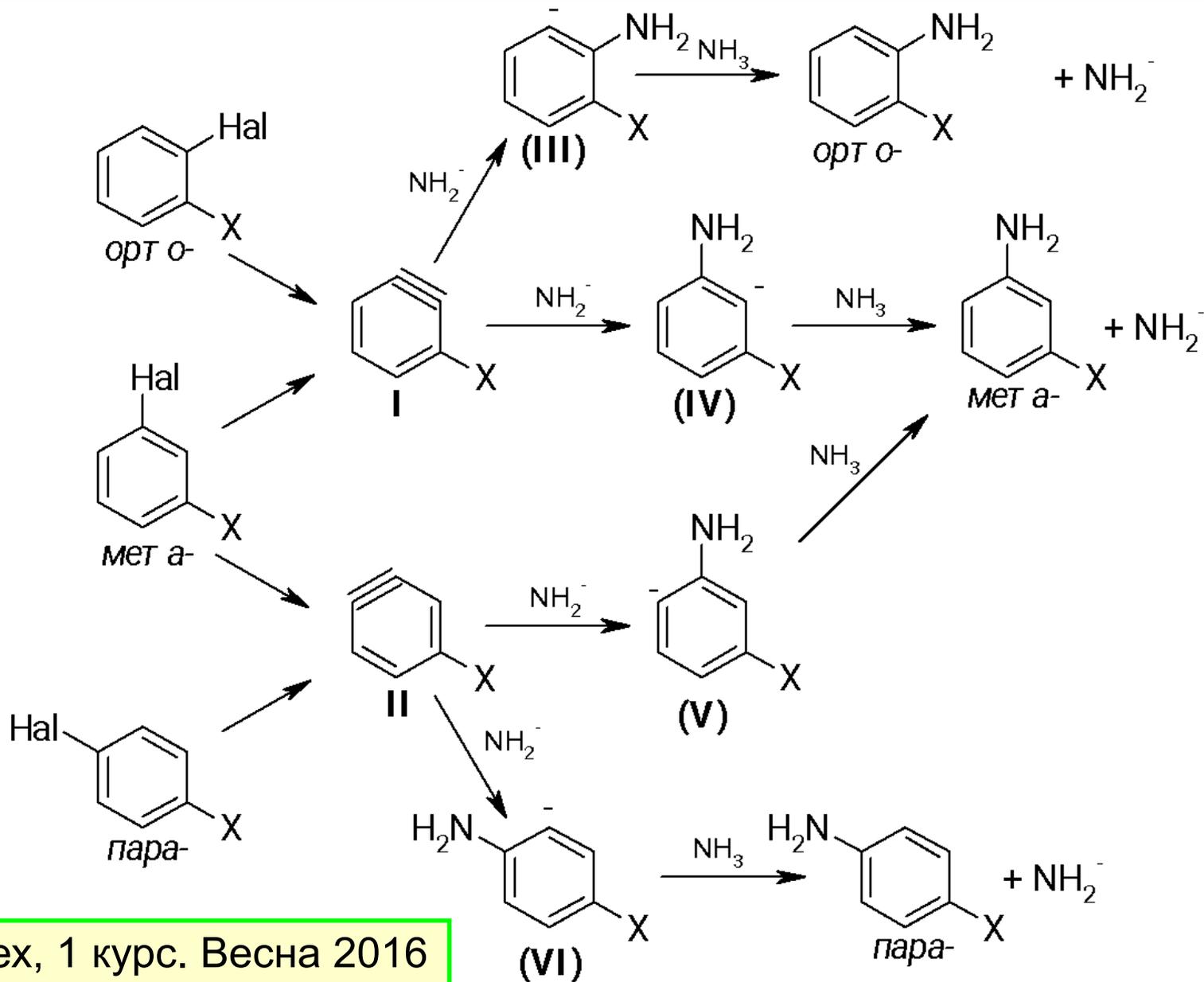


обычная π -связь,
две p -орбитали
внутри цикла

«ненормальная»
 π -связь,
две sp^2 -орбитали
на внешней
стороне цикла



Арилгалогениды ПЛ EAd

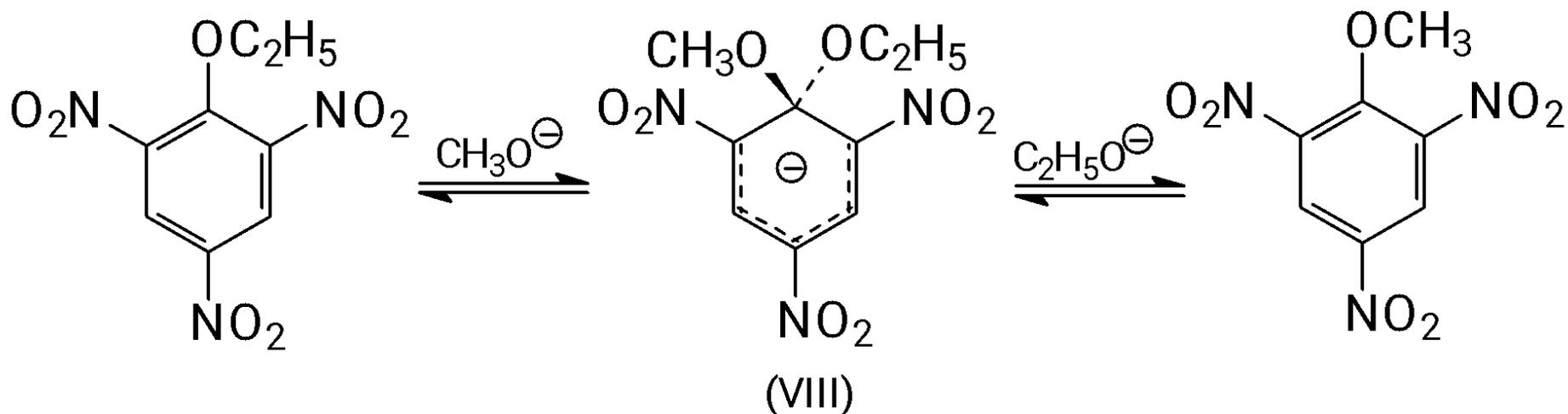
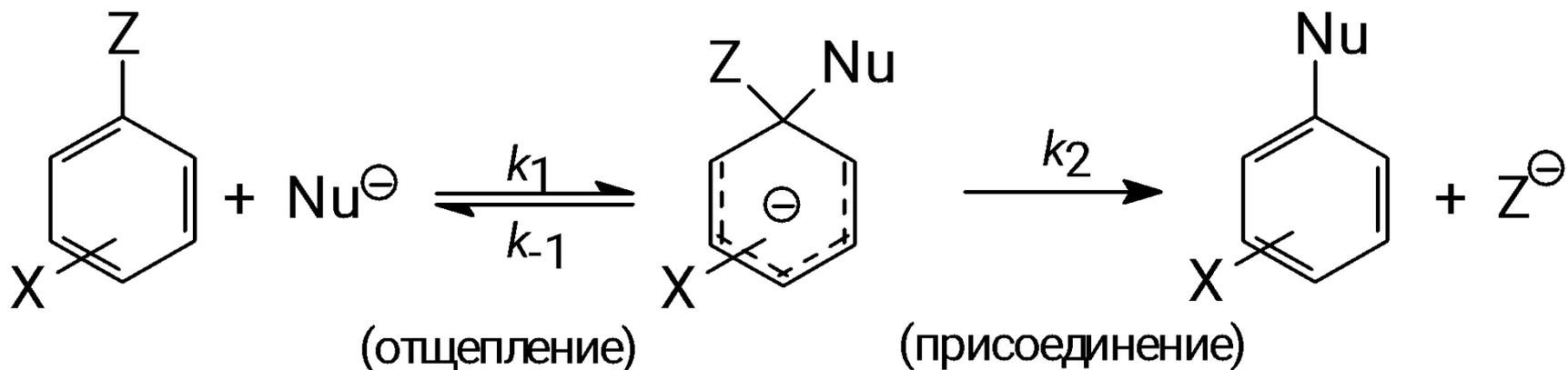


Арилгалогениды ПЛ EAd

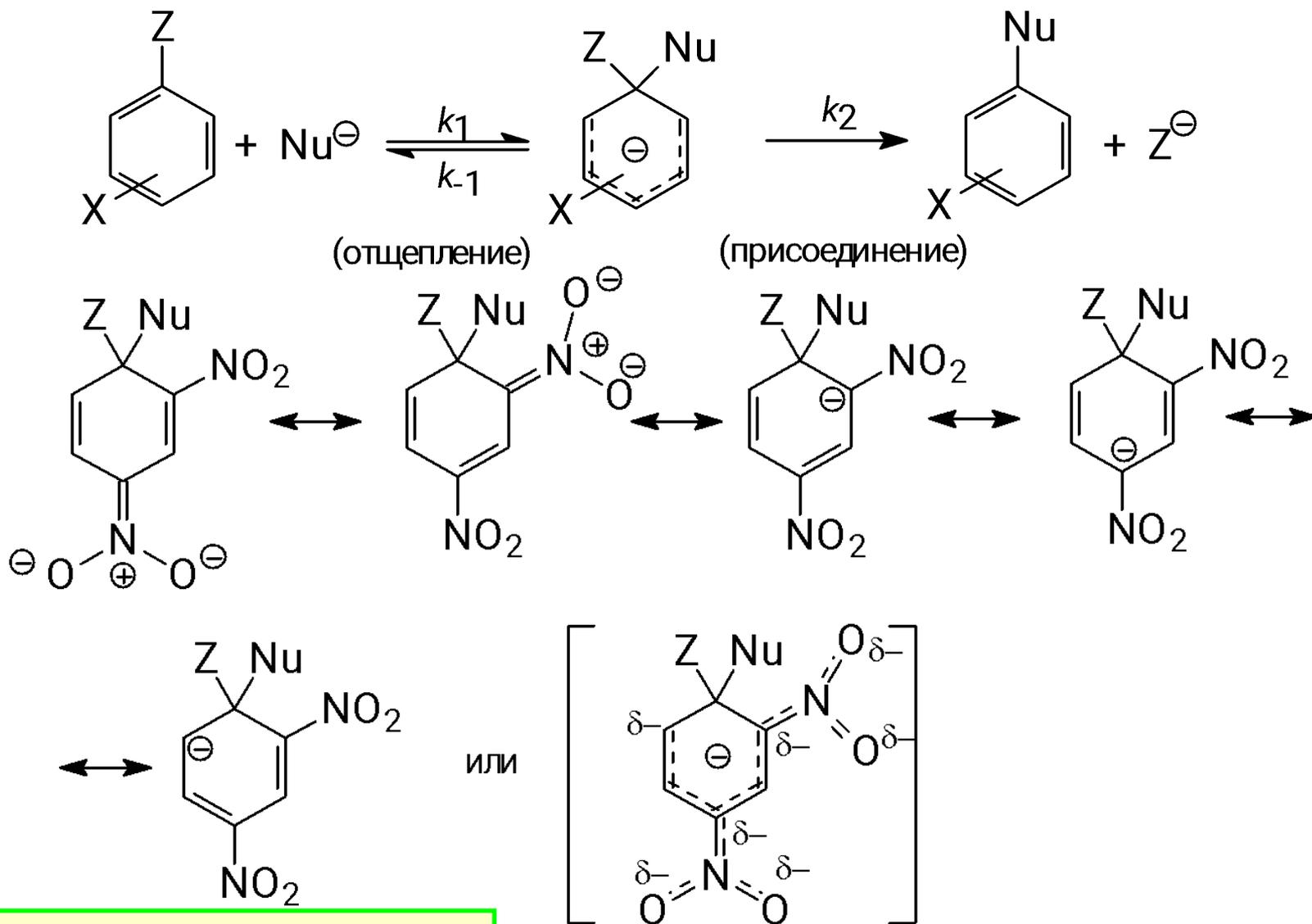
Продукты реакции $\text{XC}_6\text{H}_4\text{Br}$ с KNH_2/NH_3 (%)

| X | Для орто- $\text{XC}_6\text{H}_4\text{Br}$ (через I) | | Для пара- $\text{XC}_6\text{H}_4\text{Br}$ (через II) | |
|------------------|--|----------|---|----------|
| | орто- | мета- | мета- | пара- |
| F | < 1 | > 99 | 20 – 25 | 75 – 80 |
| CN | 10 – 15 | 85 – 90 | 0 – 5 | 95 – 100 |
| OCH ₃ | 0 – 5 | 95 – 100 | 45 – 50 | 50 – 55 |
| CH ₃ | 55 | 45 | 60 | 40 |
| O ⁻ | 85 - 90 | 10 - 15 | 100 | 0 |

Арилгалогениды ПЛ S_NAr

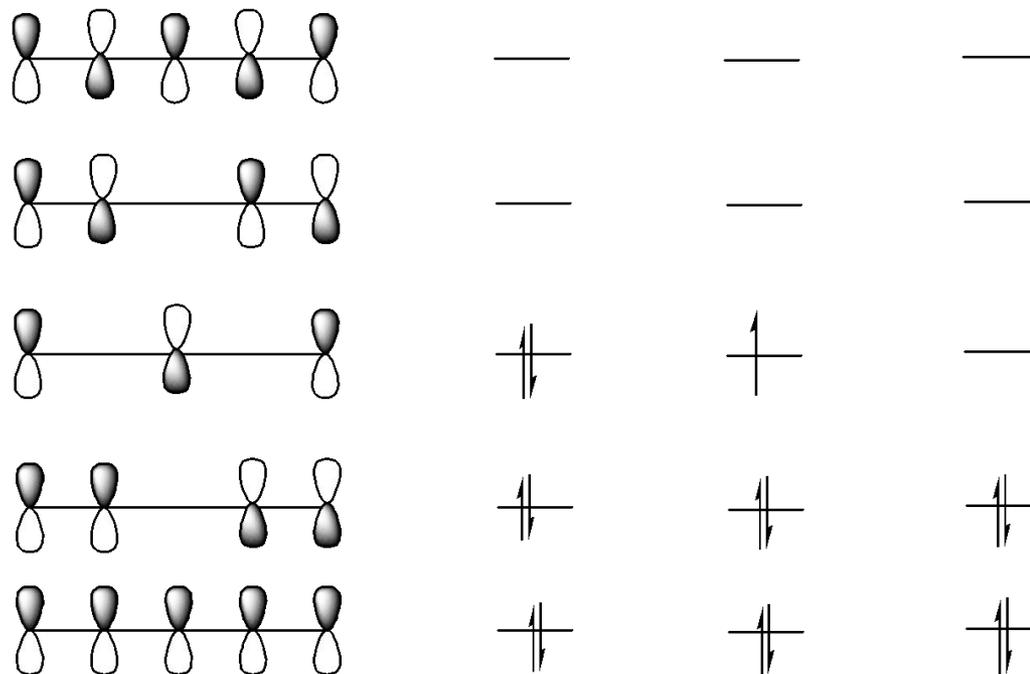
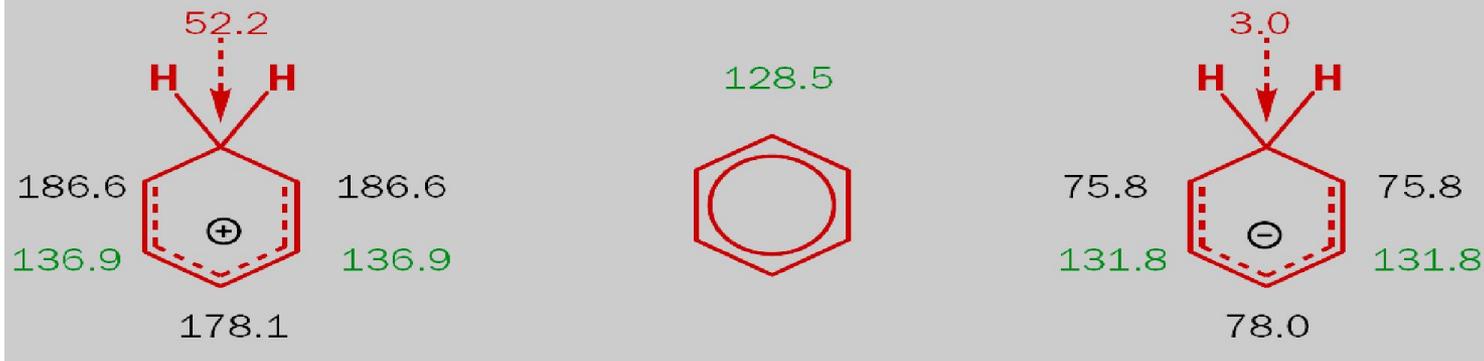


Арилгалогениды ПЛ S_NAr



Арилгалогениды

S_NAr



(Цикло)пентадиенил

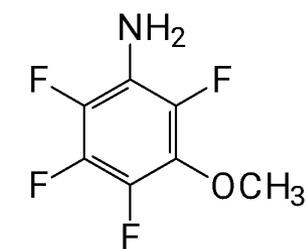
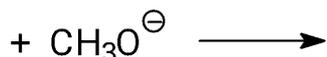
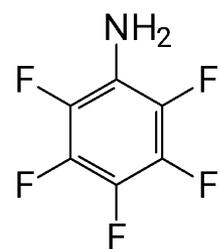
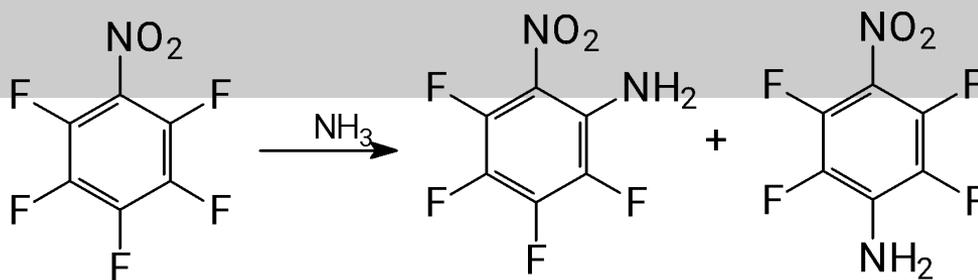
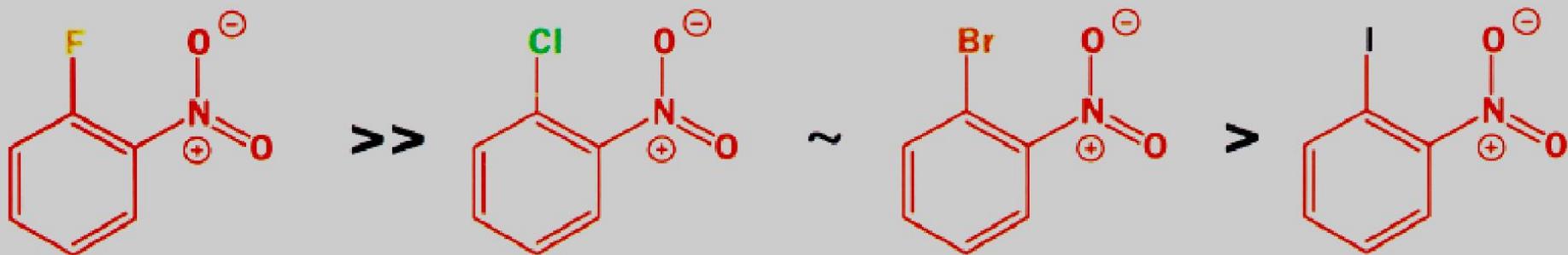
анион

радикал

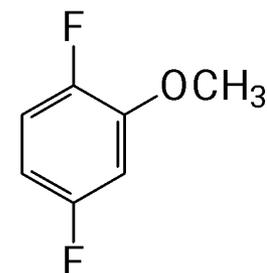
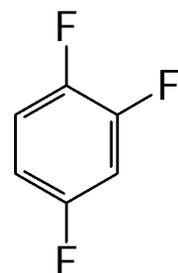
катион

Арилгалогениды $X\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$

Реакционная способность 2-галоген-1-нитробензолов в реакциях нуклеофильного ароматического замещения



(основной продукт)

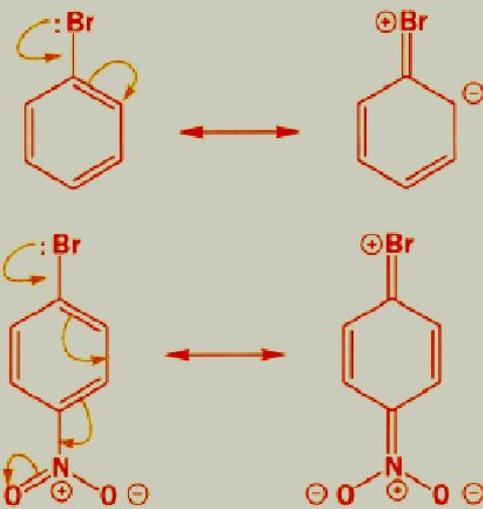


Арилгалогениды XCS_NAr

Опасность для интеллектуального здоровья!

В некоторых учебниках утверждается, что нуклеофильное ароматическое замещение не происходит в случае простых арилгалогенидов вследствие сопряжения между неподеленными парами электронов атома галогена и ароматической системой.

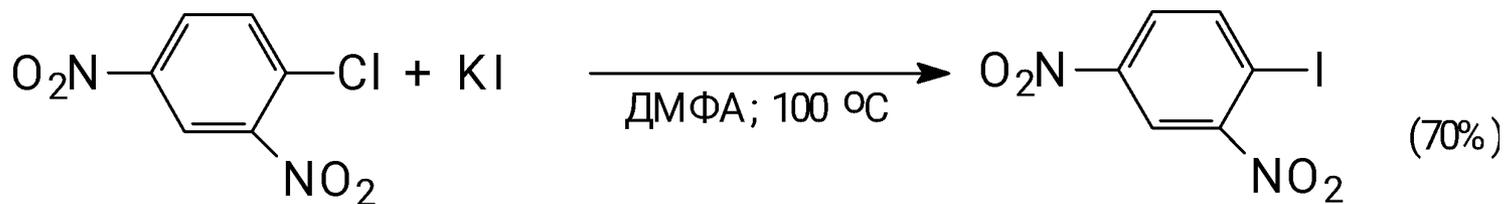
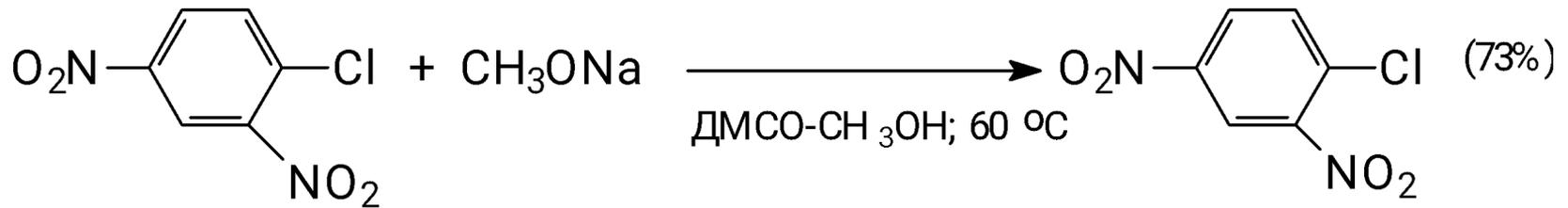
На этом основании можно предположить, что реакцию можно остановить, сделав связь $\text{C}-\text{Br}$ более прочной. Это нонсенс. Реакция не протекает в случае простых арилгалогенидов, поскольку для нее нет приемлемого механизма. Легко показать, что указанная в учебниках причина неверна. Сопряжение в этом нитросоединении намного больше, чем в бромбензоле, так что оно должно быть еще менее реакционноспособным.



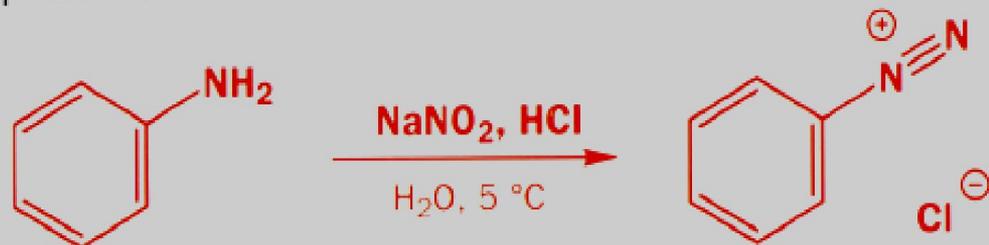
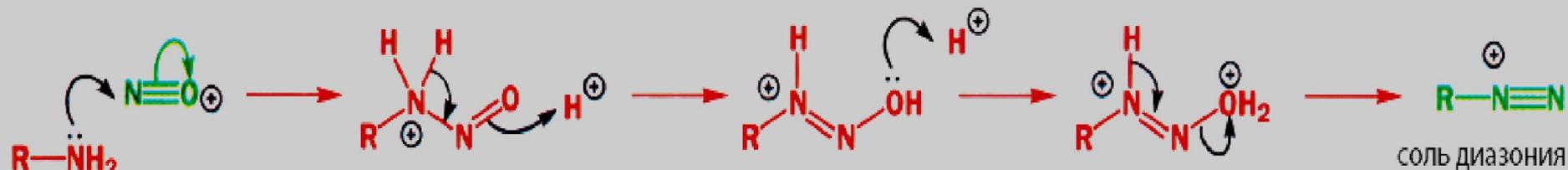
В действительности, как вы знаете, это соединение намного более реакционноспособно по отношению к нуклеофилам. Ошибочная причина, указанная в учебниках, могла бы также означать, что фторид-ион значительно менее эффективен в качестве уходящей группы в данных реакциях, поскольку аналогичное сопряжение еще сильнее в случае фтора, чем других галогенов, так как его p -орбиталь соответствует по размеру ($2p$) p -орбитали атома углерода, с которой происходит сопряжение. Вы уже знаете, что на самом деле ситуация противоположна.

Прочность связи с уходящей группой не влияет на эффективность реакции нуклеофильного ароматического замещения, поскольку это связь не разрывается на стадии, определяющей скорость реакции. Поймите механизм, и все это станет ясно.

Арилгалогениды XCS_NAr

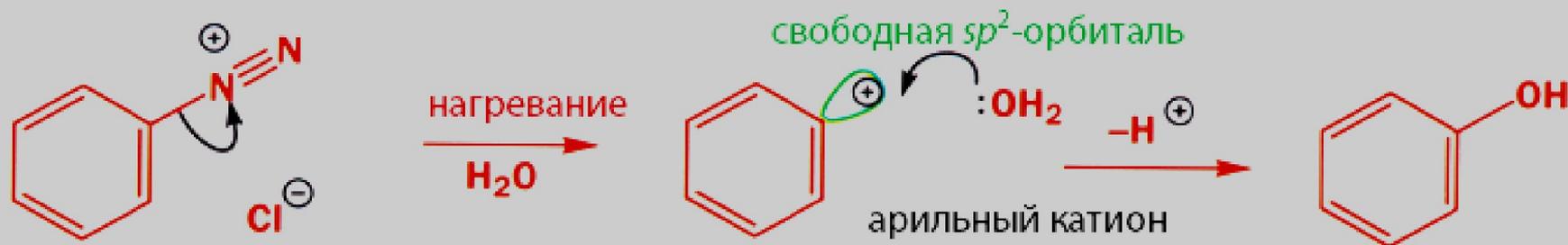


Арилгалогениды ПЛ S_N1



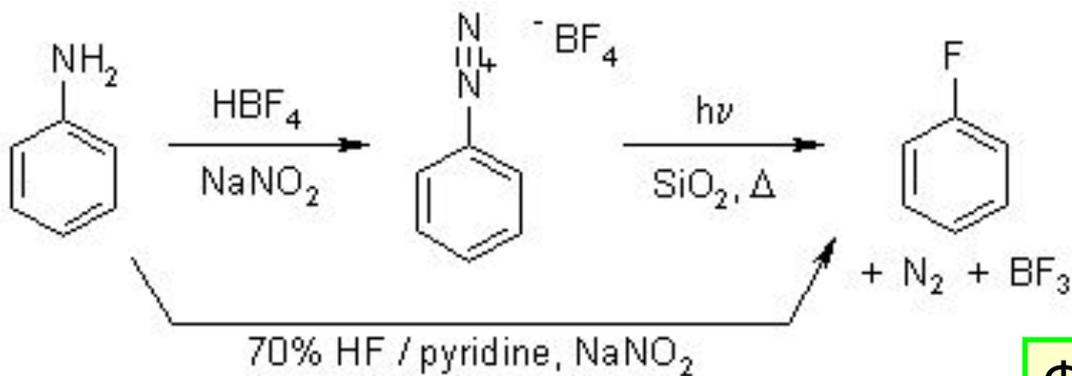
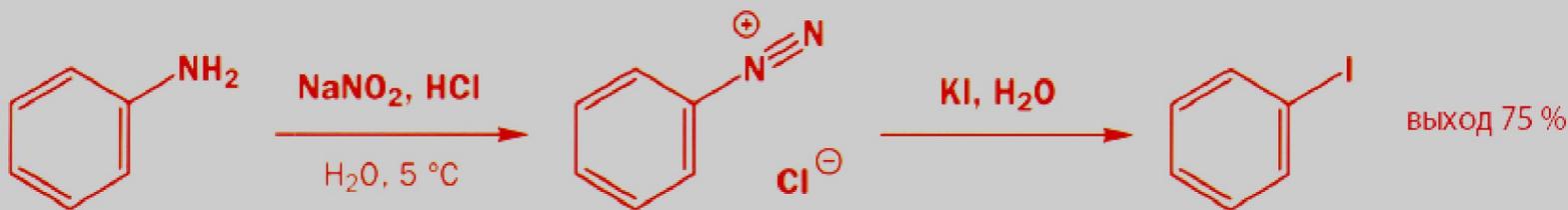
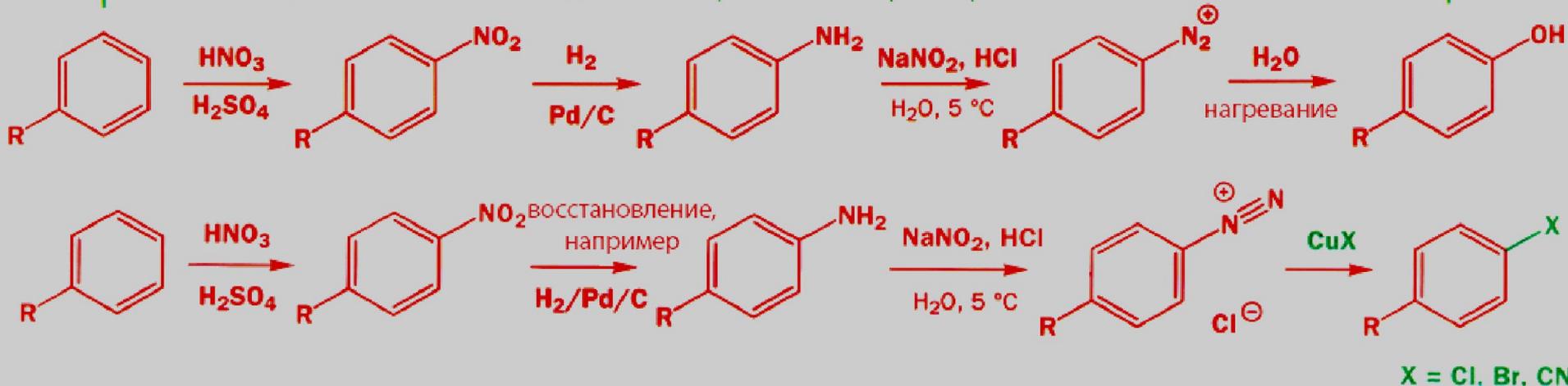
ароматический
первичный амин

соль арилдиазония,
устойчива при низкой температуре



Арилгалогениды ПЛ $S_{N(R)}1$

эта реакция не может быть проведена напрямую, так как не существует реагента, эквивалентного «OH⁺»

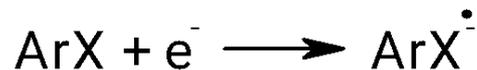


Nu – для жестких нуклеофилов, **R** – для мягких

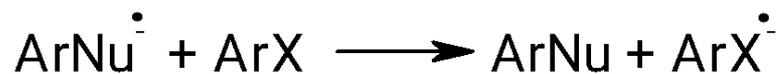
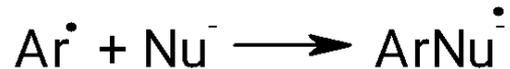
Арилгалогениды ПЛ

Механизм реакции S_R1

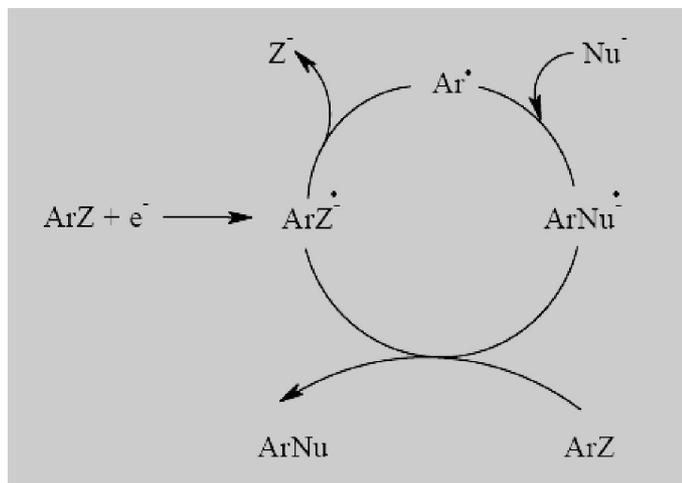
èíèöèèðîâàíèå



ðàçâèòèå öâíèè



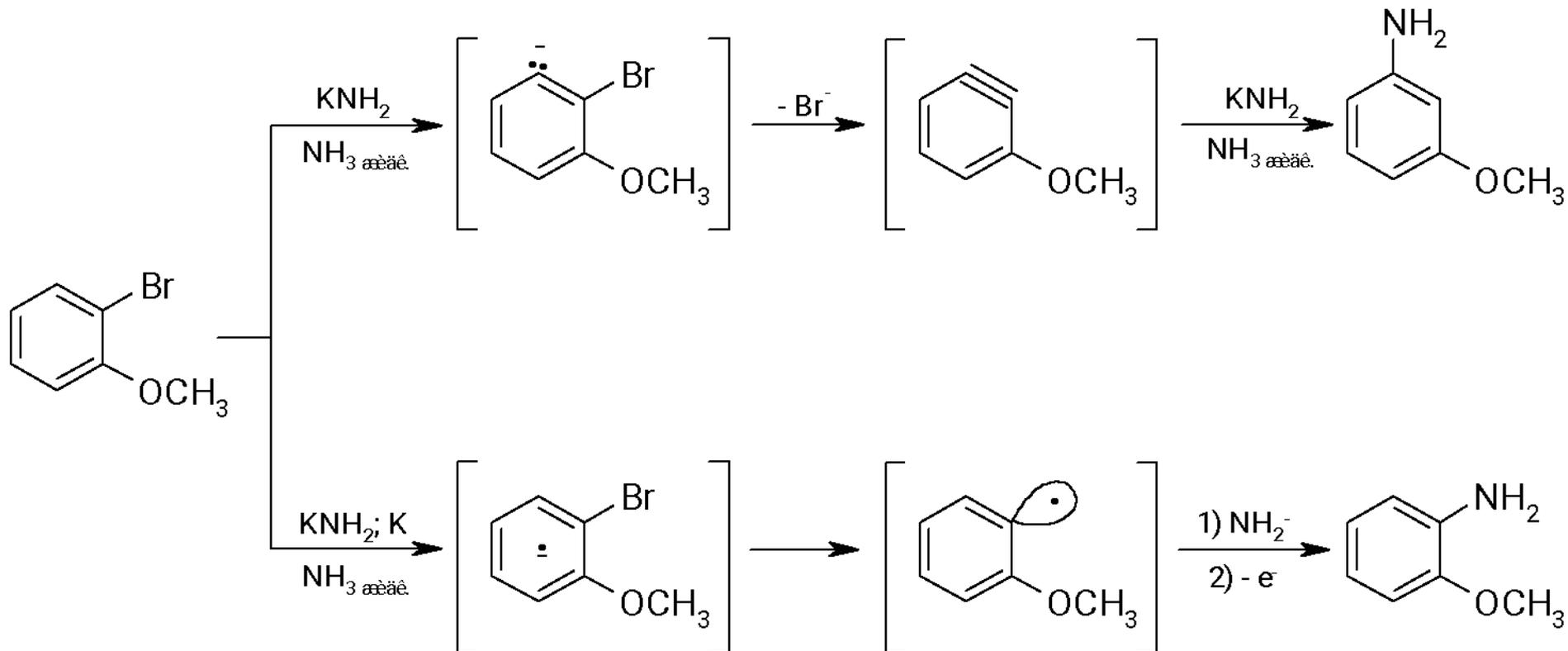
îáðûâ öâíèè



Арилгалогениды ПЛ

S_{Ar}

Различие в продуктах аринового и ион-радикального механизмов

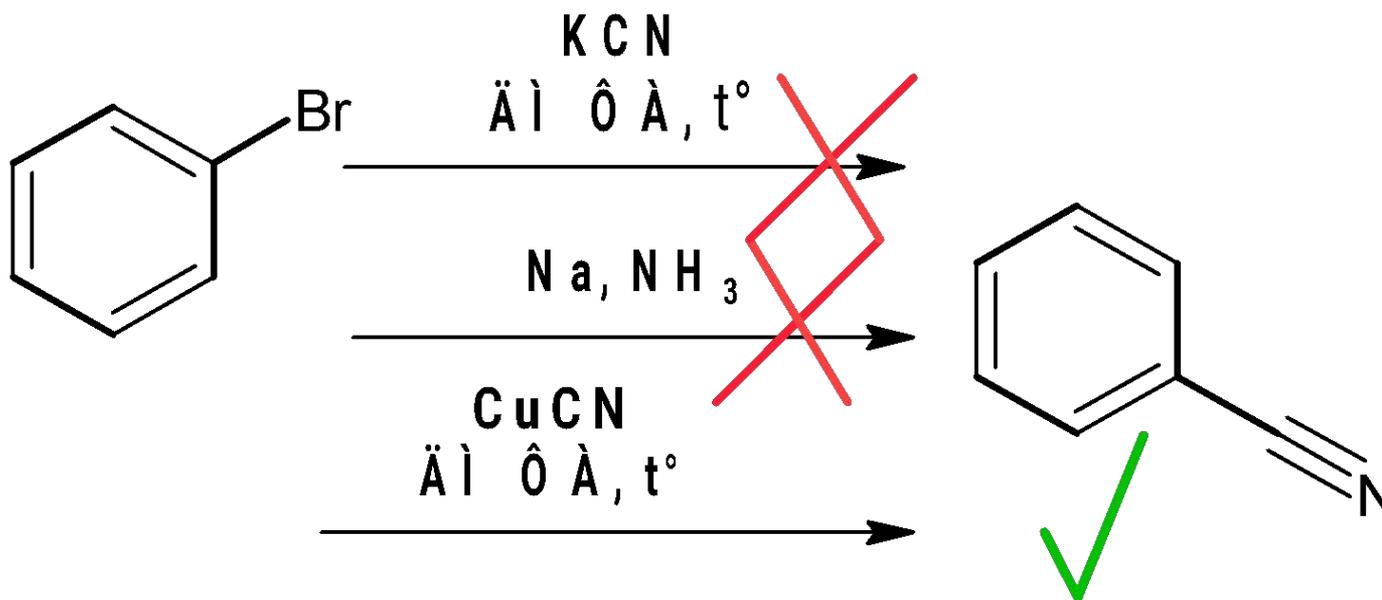
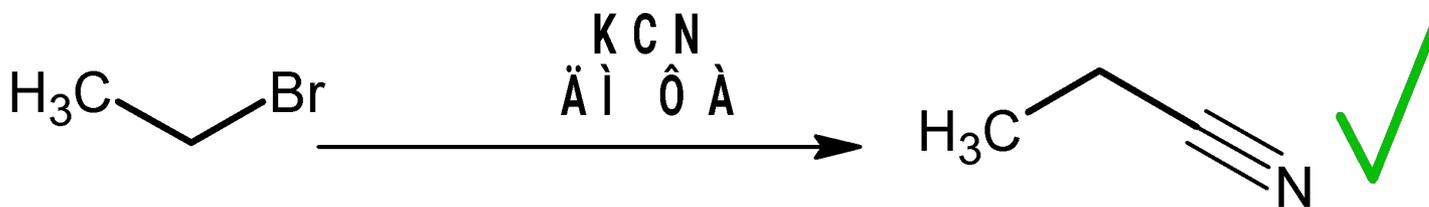


Ряд недостатков метода: (аналогия с р. Бёрча)

Арилгалогениды ПЛ

S_{Ar}

За что наказывают в КР...

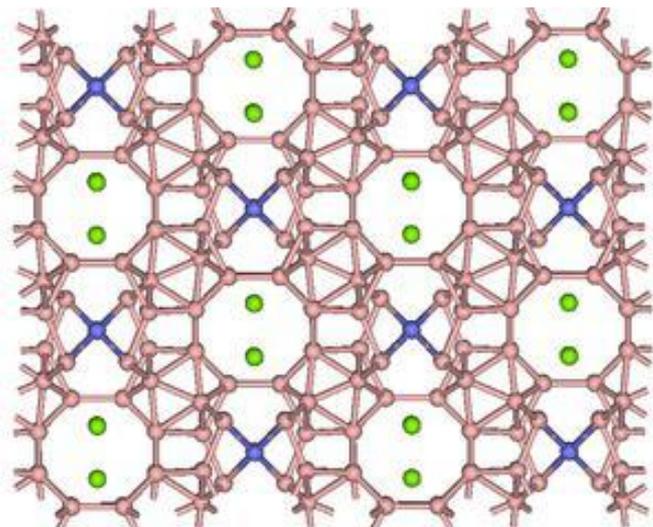
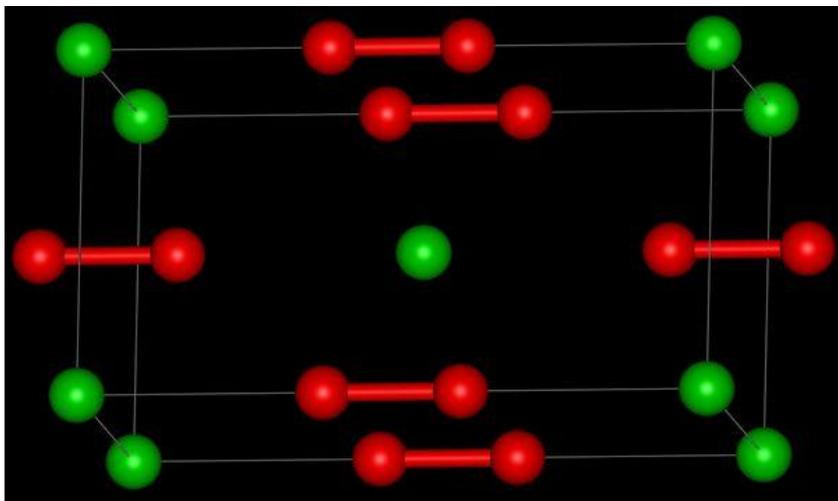


Функциональные производные с простой связью С-“Э”

Часть 3

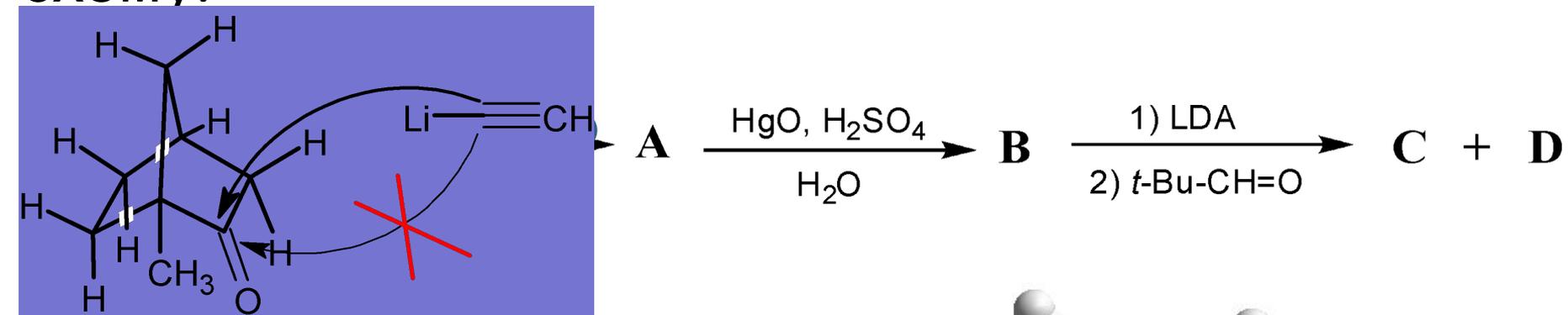
Металлорганические производные

Карбиды и Метаниды

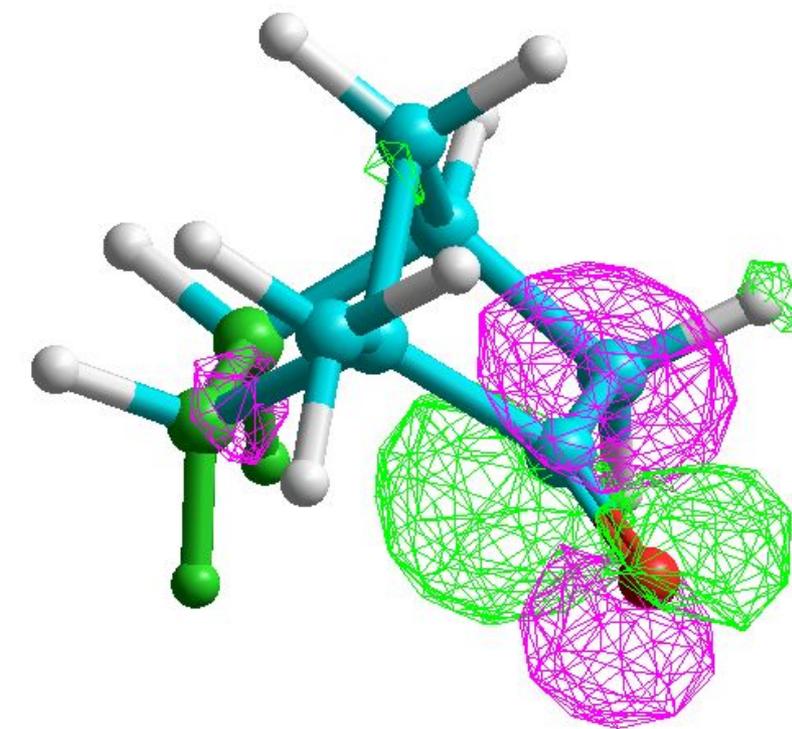
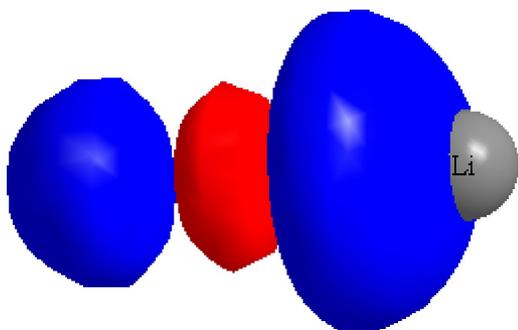


Расшифруйте следующую

схему:



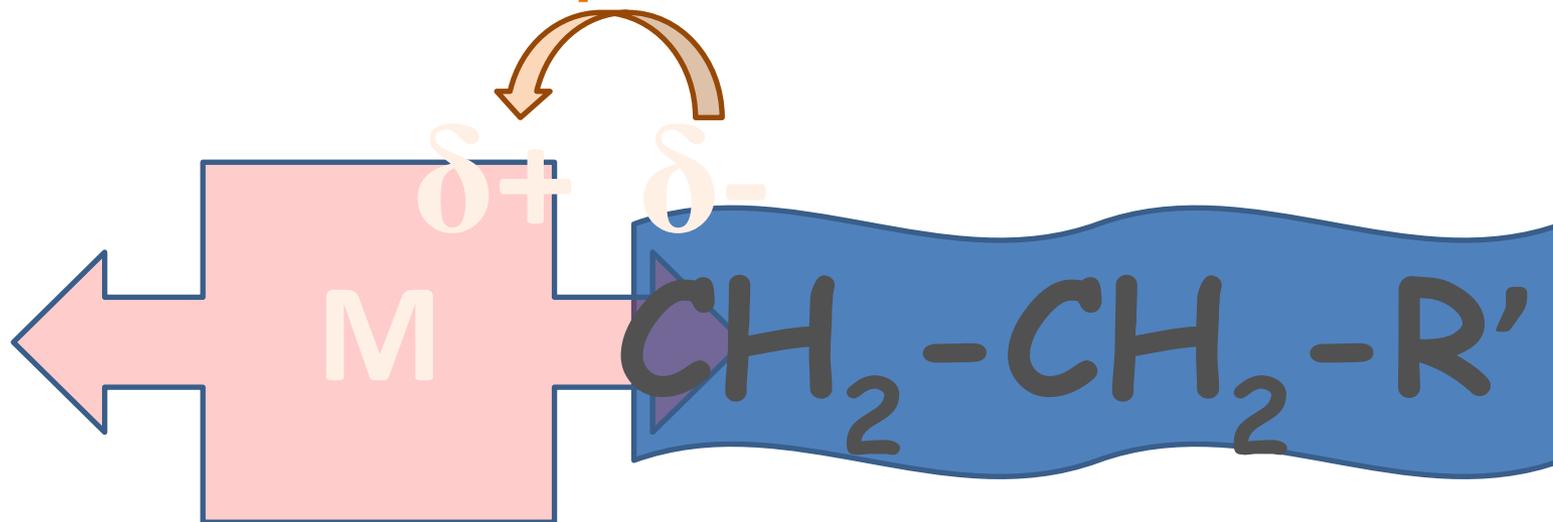
ВЗМО ацетиленида лития



НСМО кетона

«Литийорганика»

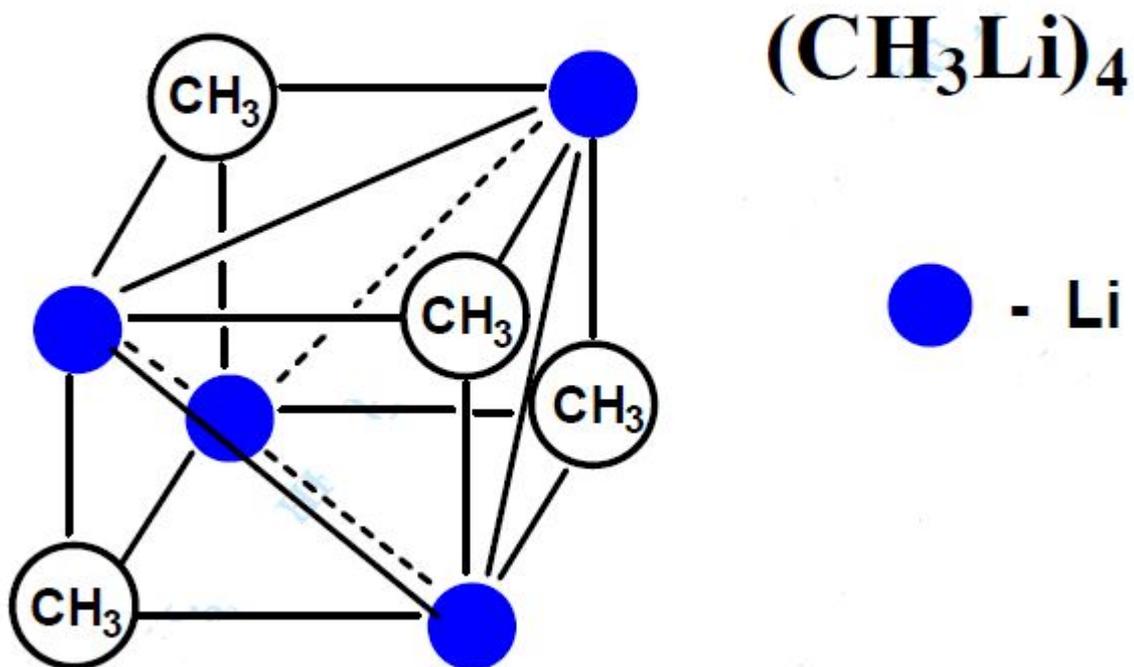
особенности строения МОС



*С ростом ионности связи С-М стабильность
уменьшается,
реакционность растет.*

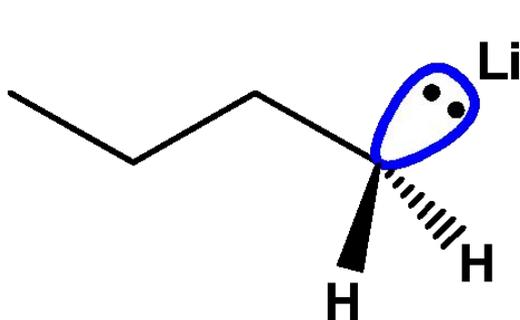
«Литийорганика»

Тетрамер метиллития



«Литийорганика»

s-Характер гибридных орбиталей

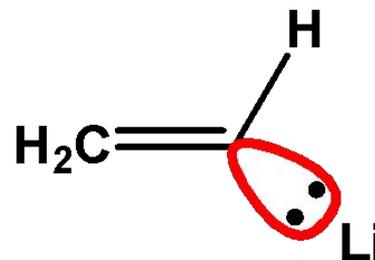


Гибридизация

sp^3

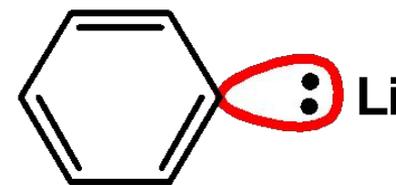
Вклад
s-орбитали

25%



sp^2

33%



sp^2

33%

C-H кислотность углеводородов в апротонных растворителях

| Углеводород, RН | pK _a | Углеводород, RН | pK _a |
|--|-----------------|---|-----------------|
| Алкан, C _{sp3} -H, CH ₄ | ~56 | CHCl ₃ | 15 |
| Алкен, C _{sp2} -H, CH ₂ =CH ₂ | 36 | CHF ₃ | 26 |
| Арен, C _{sp2} -H, PhH | 37 | CF ₂ =CFH | ~25 |
| Алкин, C _{sp} -H, CH≡CH | 25 | C ₆ F ₅ H | 24 |
| Толуол, C _{sp3} -H, PhCH ₃ | 35 | циклопентадиен | 18 |
| CH ₃ COOEt | ~27 | CH ₃ COCH ₂ COOEt | 14 |
| CH ₃ CN | 29 | (CF ₃) ₃ CH | 7 |
| CH ₃ SO ₂ X | ~26 | (NO ₂) ₃ CH | <-1 |

<http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>

Большой свод данных по CН-кислотности
(Bordwell acidity scale)

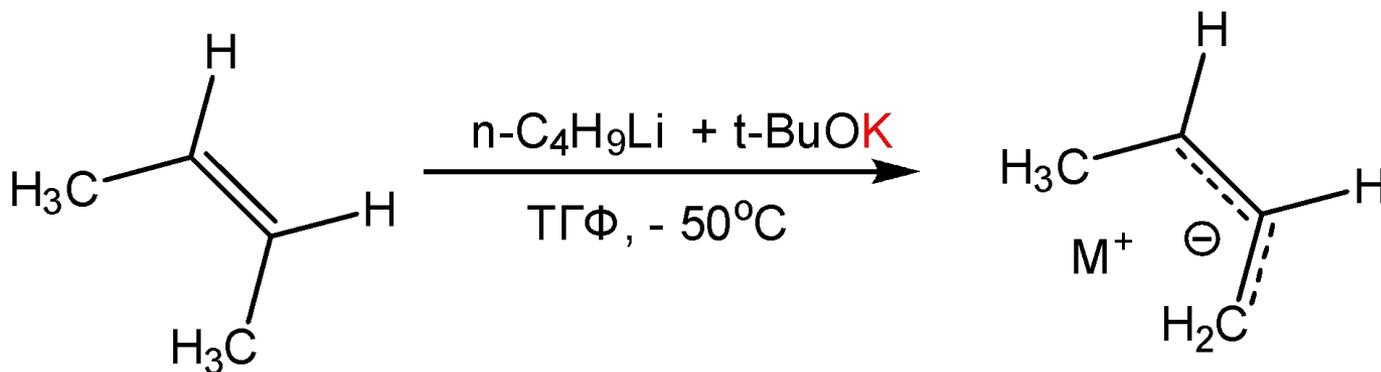
Реакция металлирования C-H связей



Необходимо:

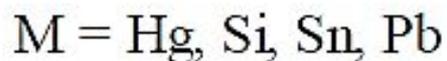
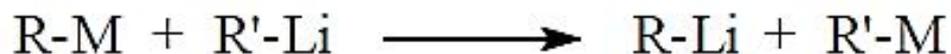
- 1) $pK_a(RH) \ll pK_a(R'H)$
- 2) $pK_a(RH) < 30$ (В присутствии TMEDA $= < 37$)

Реагент Шлоссера (*n*-BuLi+t-BuOK, “LICKOR”) – пример “супероснования”

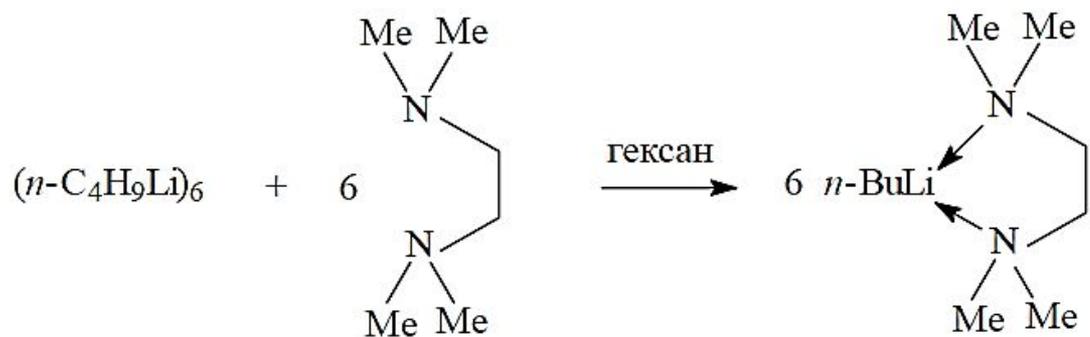


Manfred Schlosser
(1934–2013)

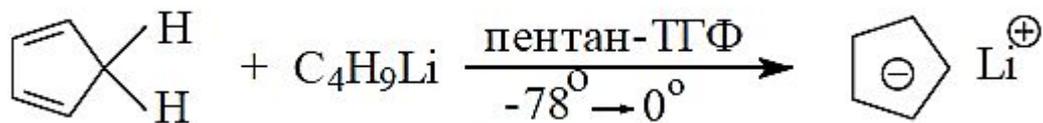
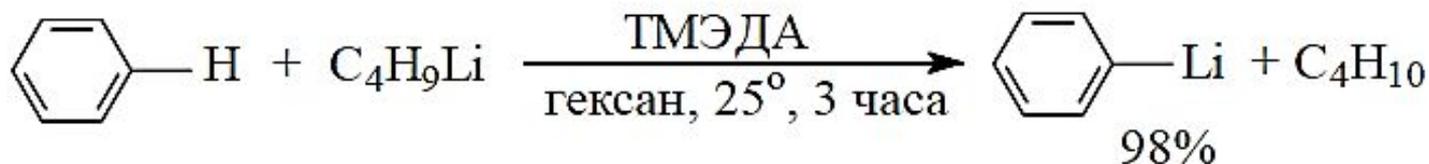
«Литийорганика»



Трансметаллирование

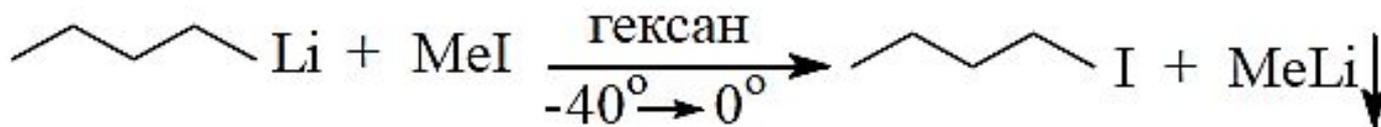
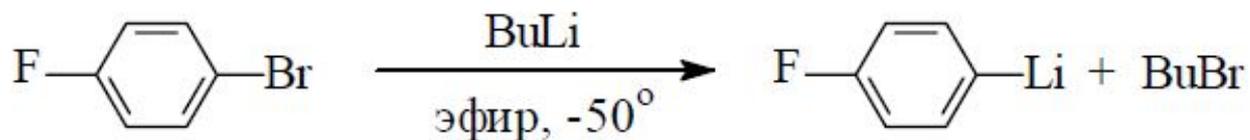
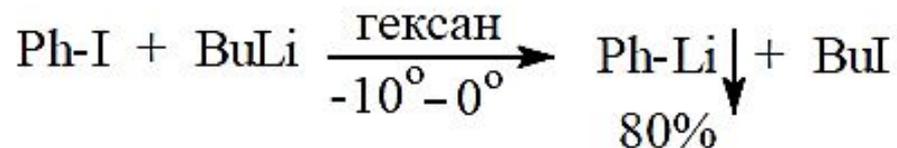


СН-металлирование



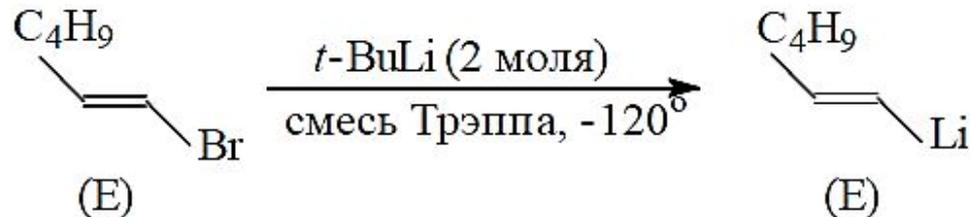
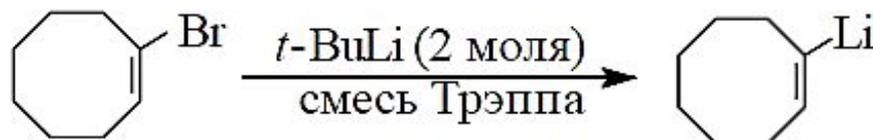
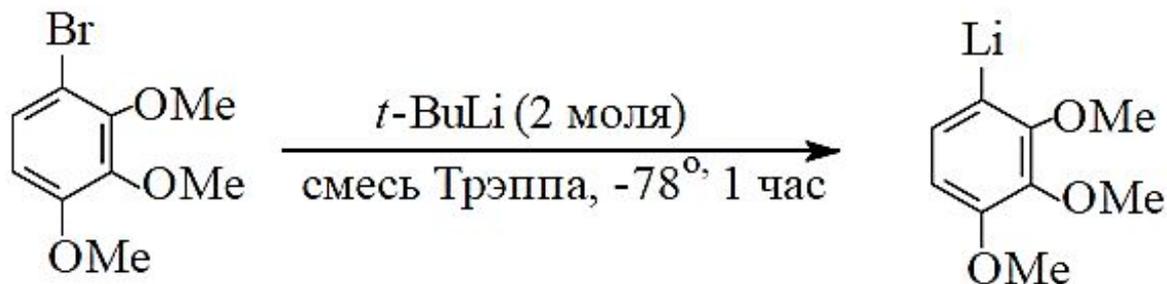
«Литийорганика»

Получение арил и алкиллитиевых соединений по реакции обмена металл-галоген



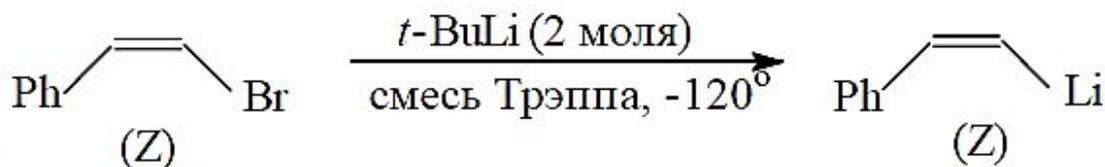
«Литийорганика»

Обмен металл-галоген с помощью $t\text{-BuLi}$



смесь Трэппа

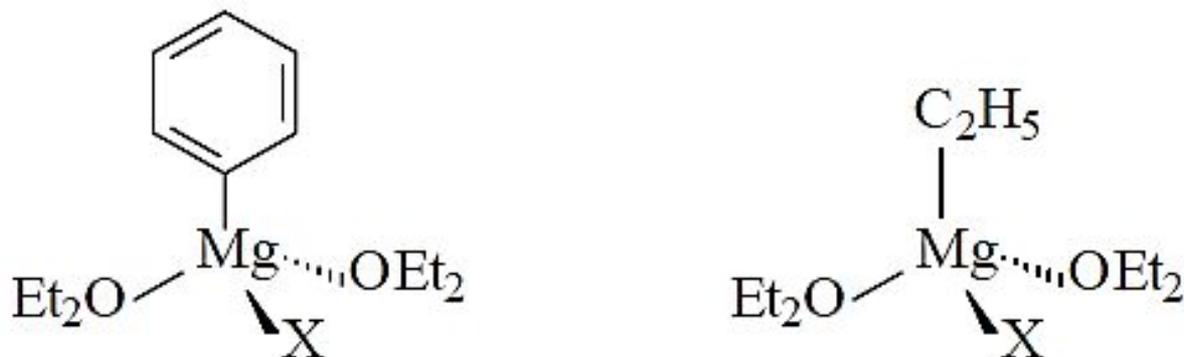
ТГФ-эфир-пентан – 4:1:1



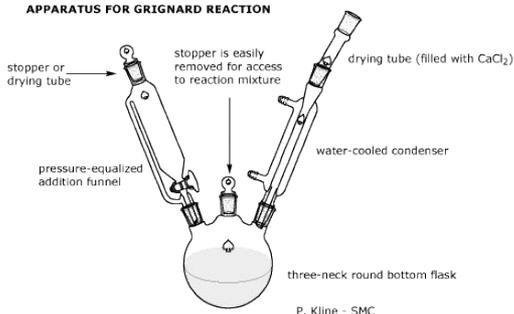
«Магнийорганика»

Франсуа Огюст Виктор Гриньяр
(1871-1935)

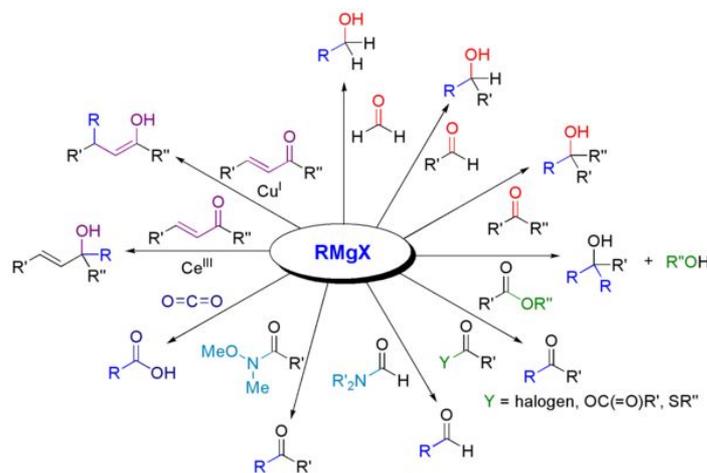
НПХ -1912 совм. с Полем
Сабатье



APPARATUS FOR GRIGNARD REACTION

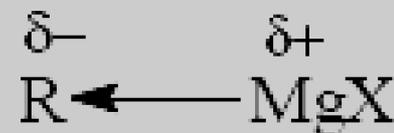
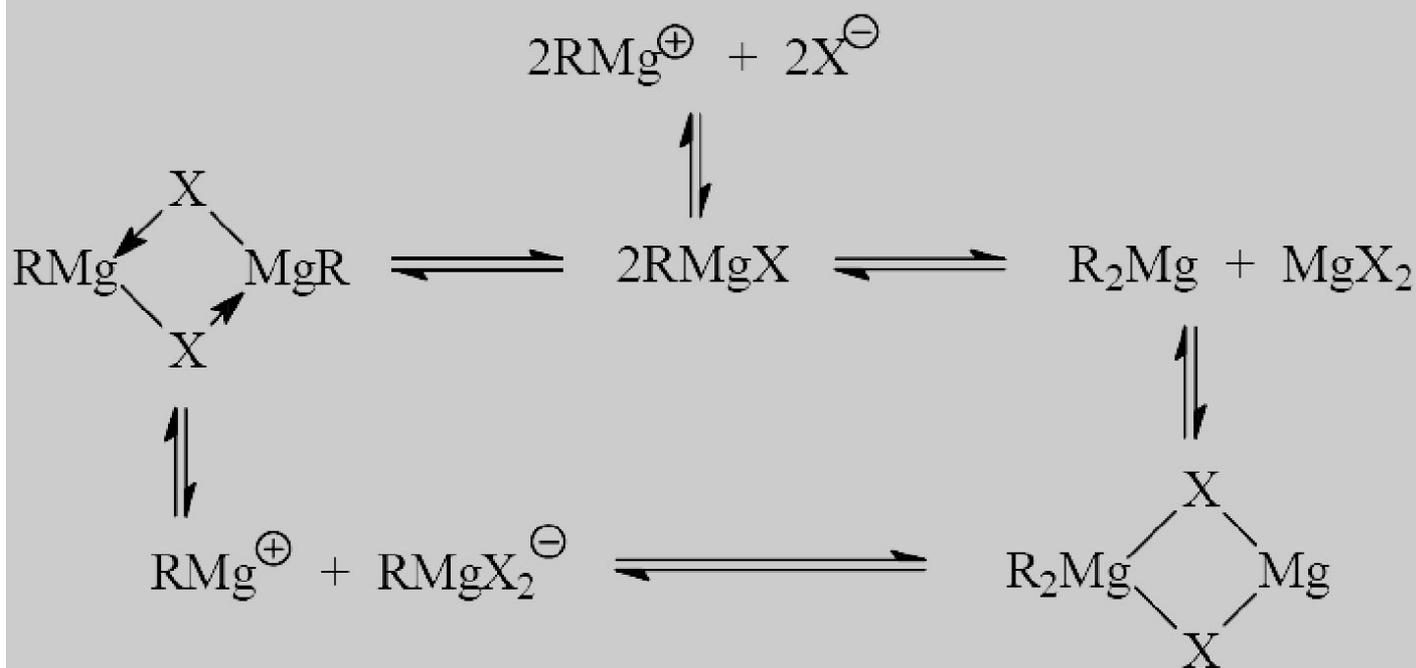
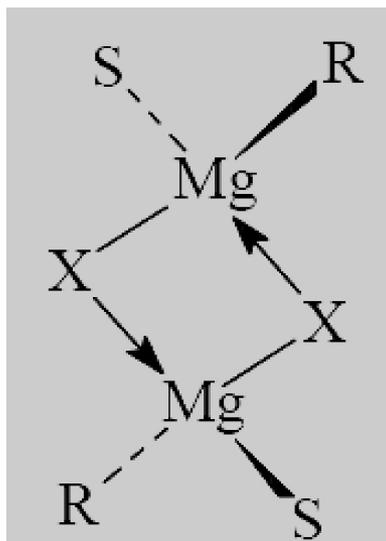
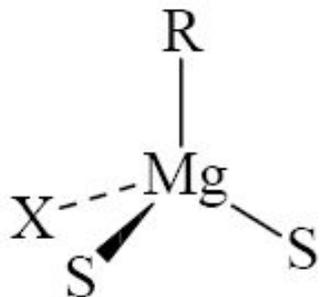


P. Kline - SMC



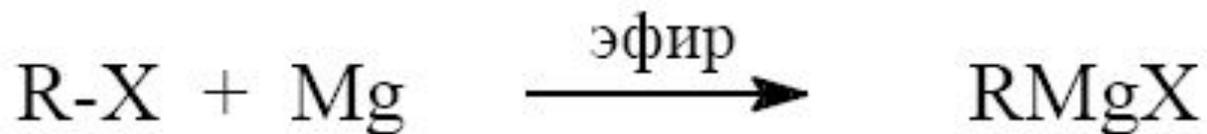
«Магнийорганика»

Равновесие Шленка



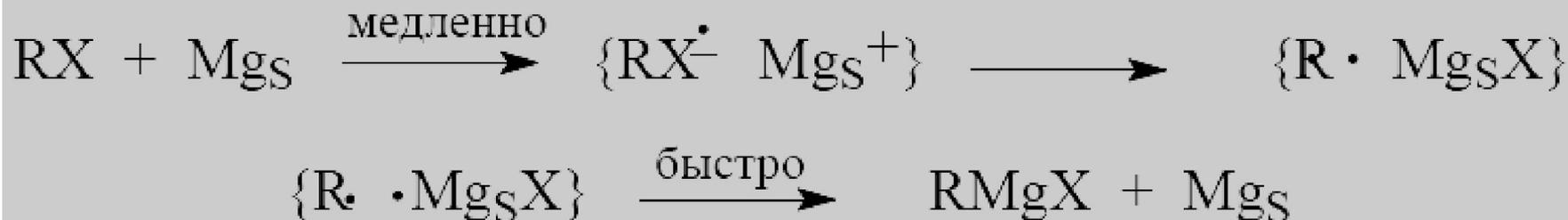
«Магнийорганика»

Синтез реактивов Гриньяра R-Mg-X



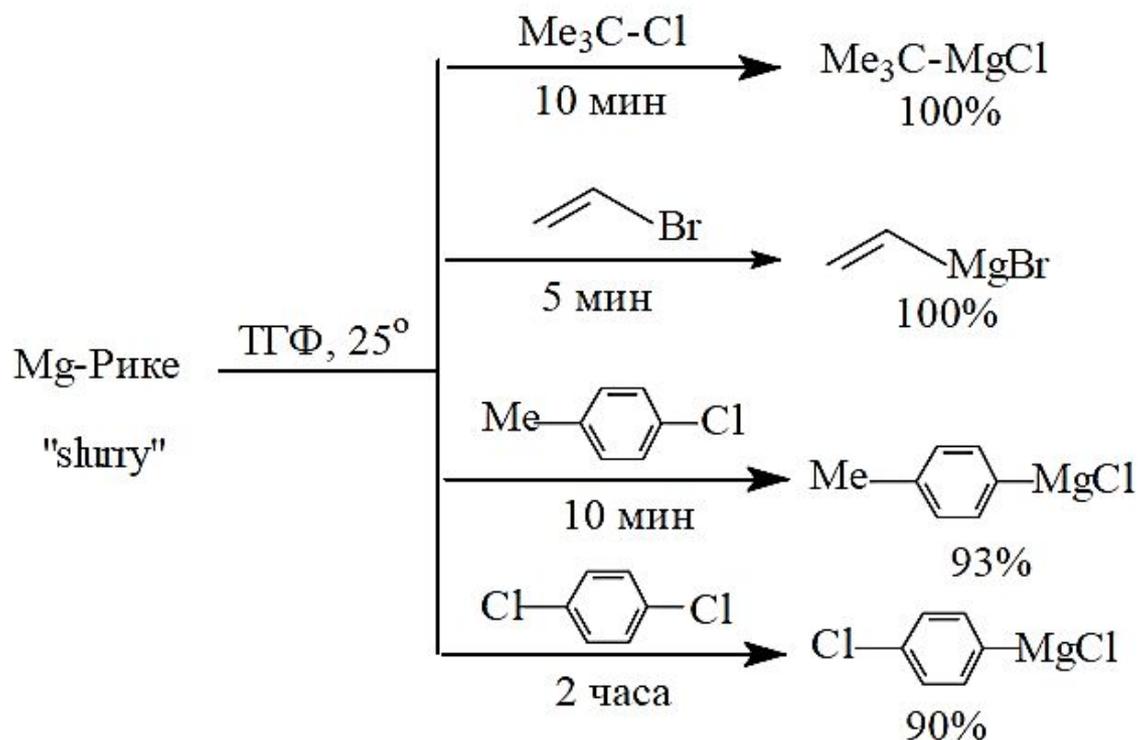
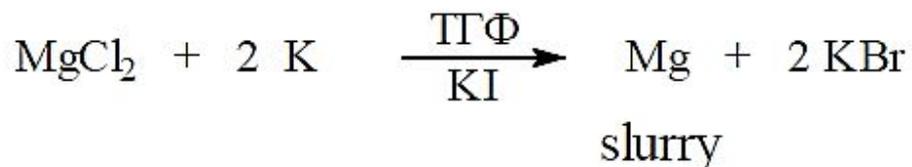
(X=Cl, Br, I, очень редко F)

Реакционная способность RX уменьшается в ряду $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl}$, причем алкилгалогениды более реакционноспособны, чем арил- или винилгалогениды



«Магнийорганика»

Синтез реактивов Гриньяра R-Mg-X



«алкил-Li, алкил-Mg-X –

жестки основания»

Большинство случаев

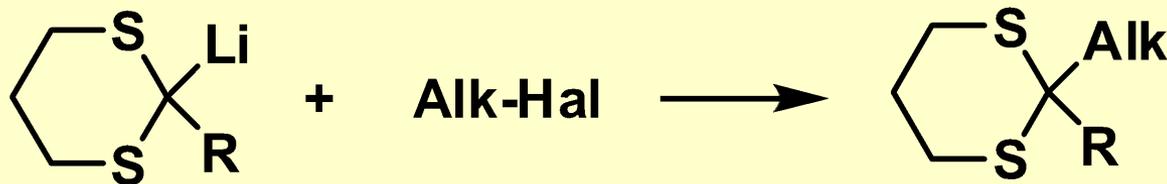
реакций RLi и RMgX с алкилгалогенидами



**Низкий выход Alk-R,
много побочных продуктов**



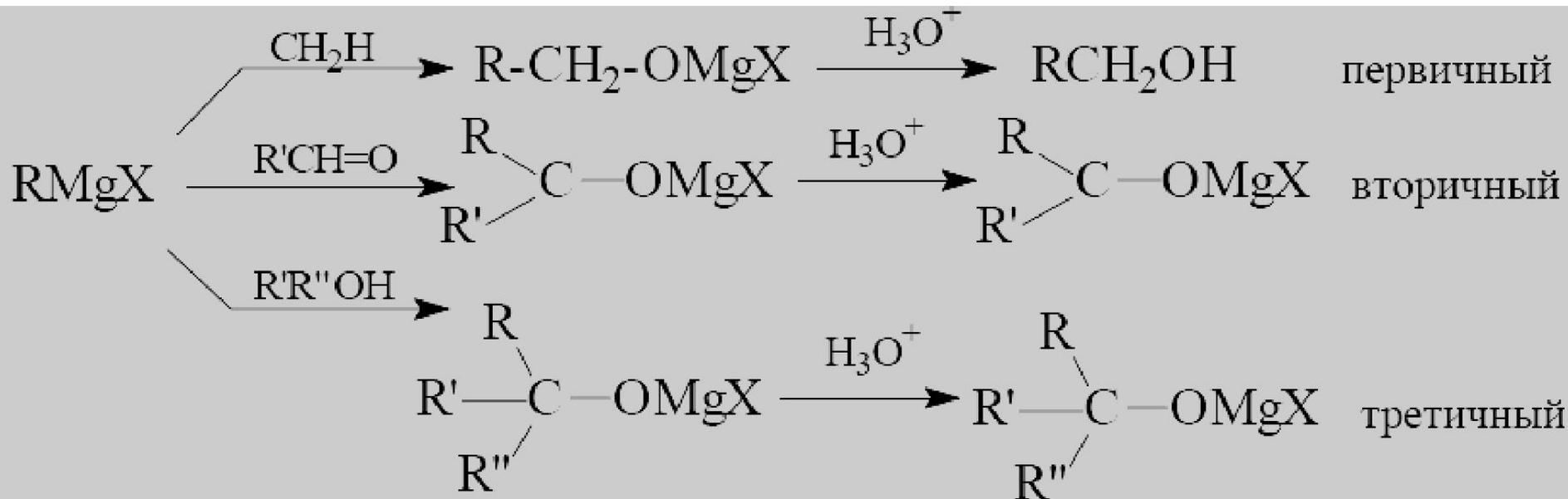
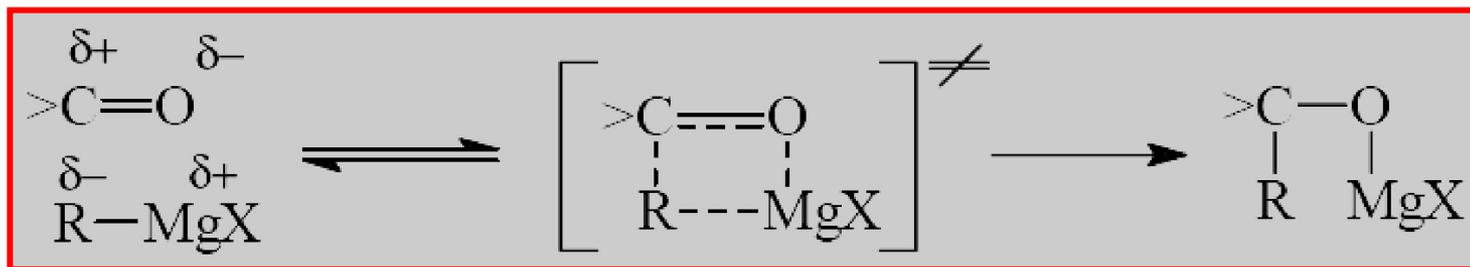
Реакции сочетания RLi и $RMgX$, имеющие **препаративное** значение



«Магнийорганика» задает “генетический вектор”

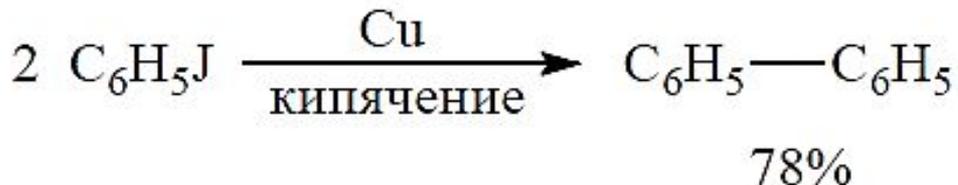


Реакция с карбонильными соединениями



«Медьорганика»

Медьорганические соединения и медный катализ в органическом синтезе

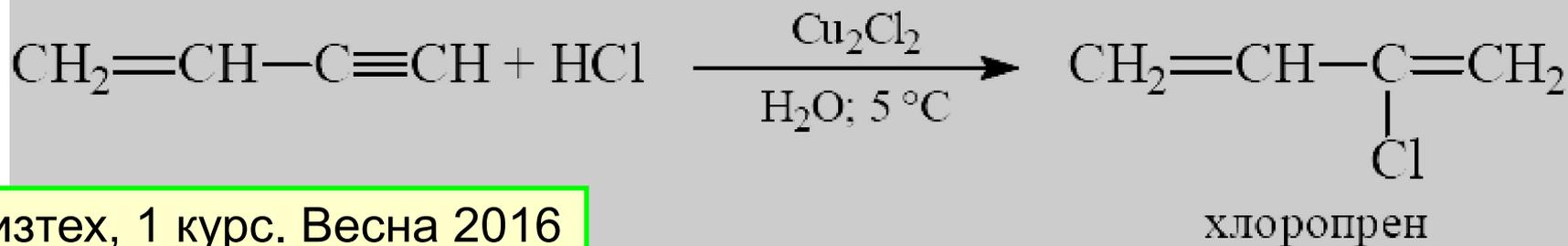
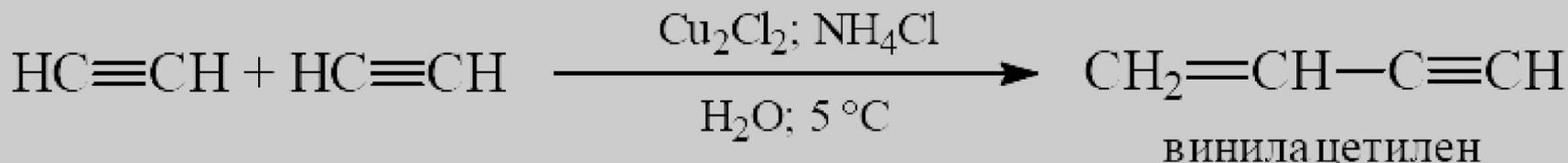


р. Ульмана (1903)



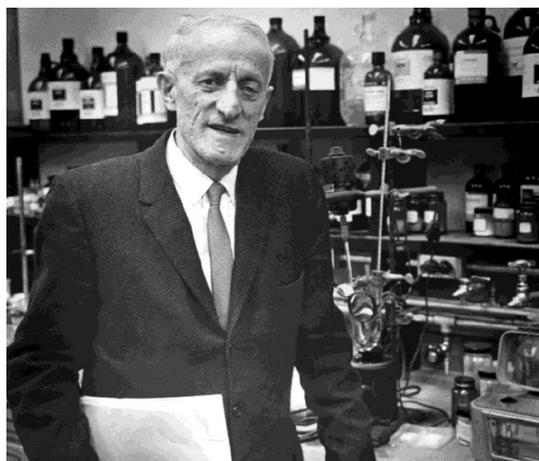
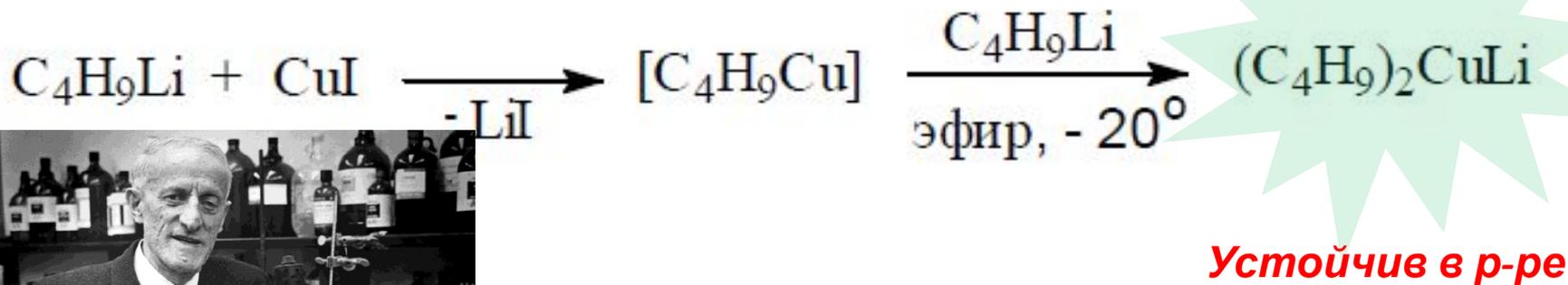
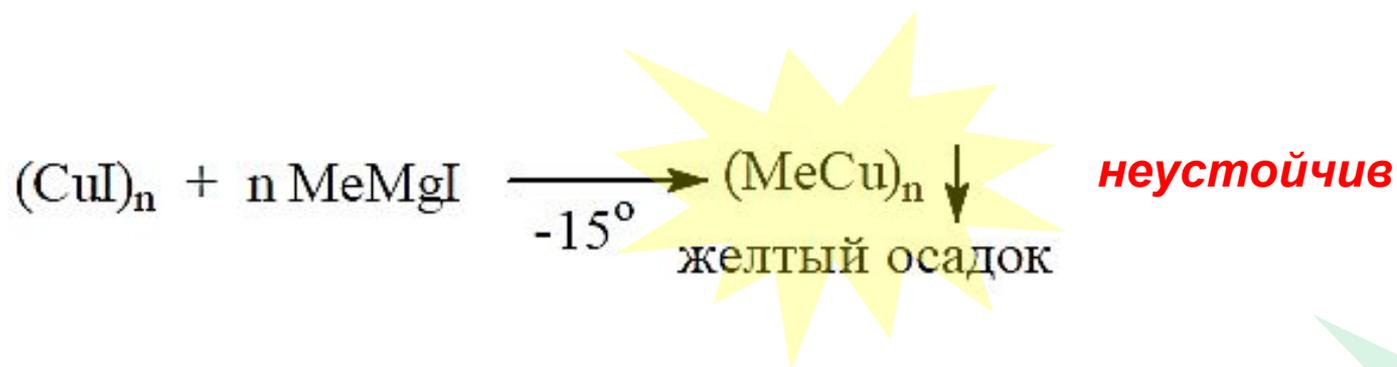
р. Стефенса-Кастро (1963)

Катализатор Ньюланда (1931)



«Медьорганика»

Гомокупраты (1952)



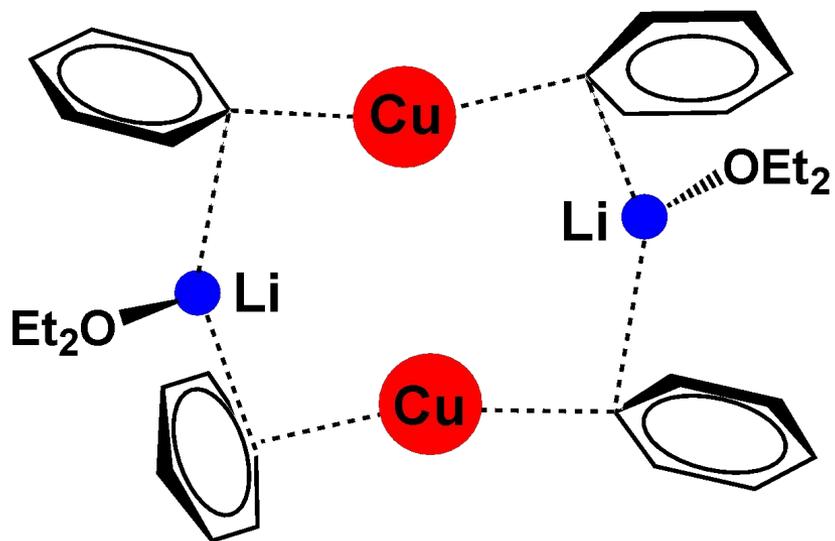
Генри Гилман



«Медьорганика»

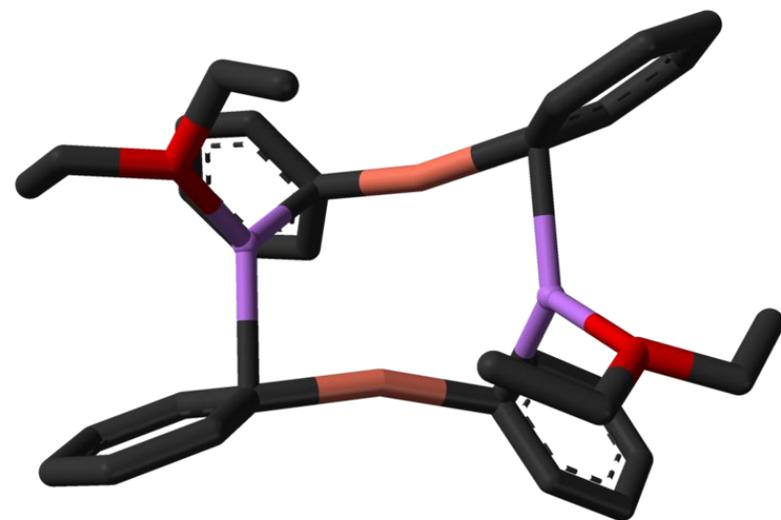
Структура дифенилкупрата лития

N.P.Lorenzen, E.Weiss, *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, v.29, p.300



Cu -C 1,912 - 1,928 Å

Li-C 2,211 - 2,282 Å

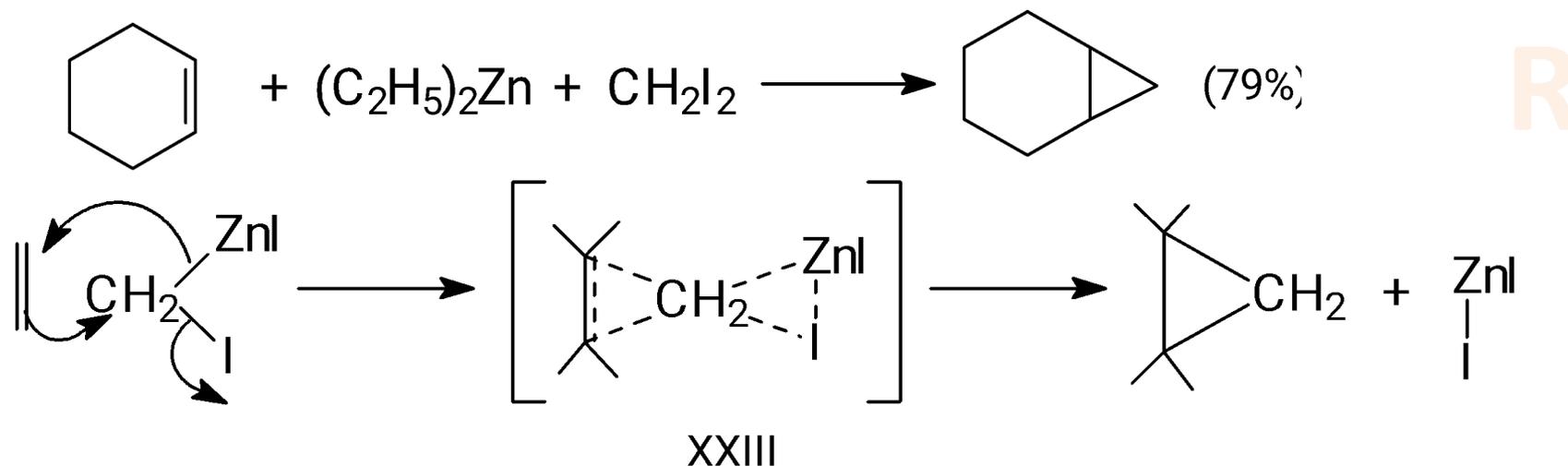
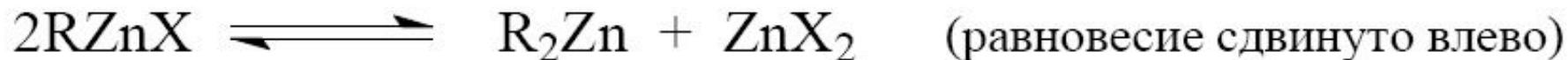


Cu....Cu 3,075 Å

углы C-Cu-C: 163,3° и 165,2°

«Zn-органика»

Более мягкие и селективные для RZnX, жесткие для R₂Zn



Коротко о главном

1. Алкилгалогениды – базовый, доступный и в то же время реакционноспособный класс ОС.
2. Для насыщенных полярных связей, характерно протекание S_N -реакций.
3. Природа субстрата и нуклеофила задают регио- и стереоспецифичность таких превращений (S_N и E-пути).
4. Для ненасыщенных алкилгалогенидов предпочтительны реакции из 2х стадий присоединения и отщепления.
5. Ключевые интермедиаты при переходе к оксисоединениям – МОС.

Основные понятия

- Субстрат, нуклеофил, нуклеофуг.
- Конкуренция S_N -и E-реакций.
- S_NAr и E-Ad замещение в ароматическом ядре.
- Синтез МОС, роль нуклеофильности и основности.
- Принципы ЖМКО.