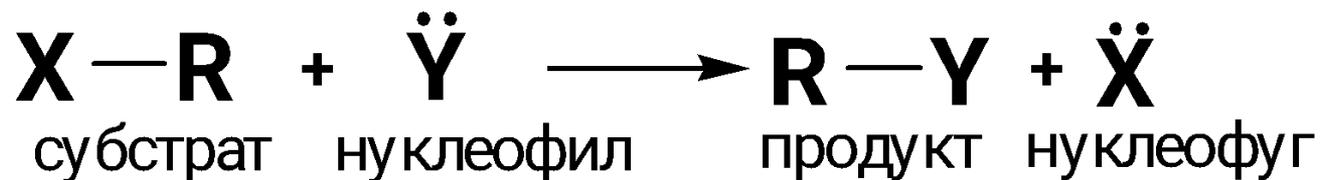


НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

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



Причем атака нуклеофила по электронодефицитному (электрофильному) центру может завершаться присоединением реагента (Ad_N) или замещением уходящей группы S_N . Например, нуклеофильное присоединение к карбонильной группе или алкенам и алкинам, нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода или в ароматическом кольце, нуклеофильное замещение у карбонильного атома углерода. Реакции нуклеофильного замещения находят широчайшее применение в промышленном органическом синтезе: реакции гидролиза, аминирования, щелочного плавления и т.д.

В отличие от реакций S_E , реакции нуклеофильного замещения (S_N) более разнообразны и могут протекать по различным механизмам как в алифатических, так и в ароматических соединениях.

На скорость и механизм реакций S_N определяющее влияние оказывают:

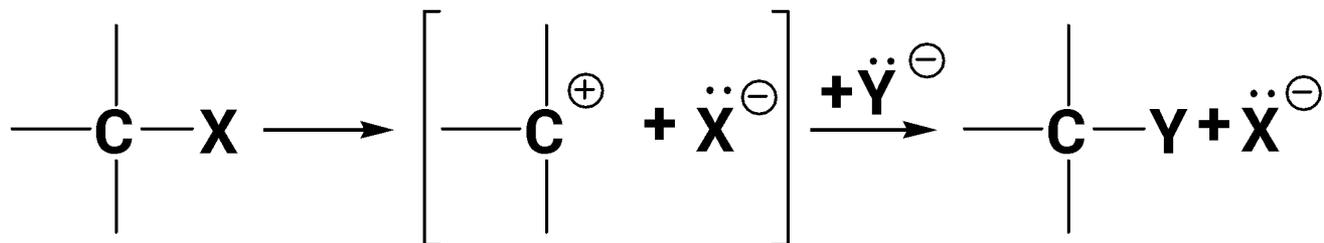
- нуклеофильная способность (**нуклеофильность**) реагента Y^- ;
- **нуклеофугная** способность уходящей группы;
- природа субстрата;
- условия реакции.

Количественной мерой нуклеофильности является константа скорости реакции, поэтому она, в отличие от основности, величина кинетическая, а не термодинамическая.

Рассмотрим 2 предельных случая протекания реакций S_N .

Мономолекулярный механизм S_N1 .

Реализуется как диссоциативный процесс, протекающий с образованием трехкоординированного переходного комплекса:

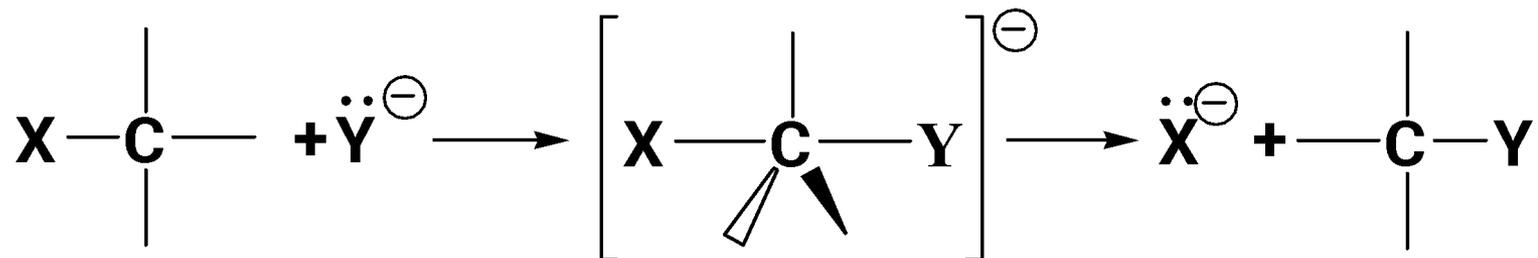


Его можно рассматривать как совокупность двух реакций: отщепления и присоединения.

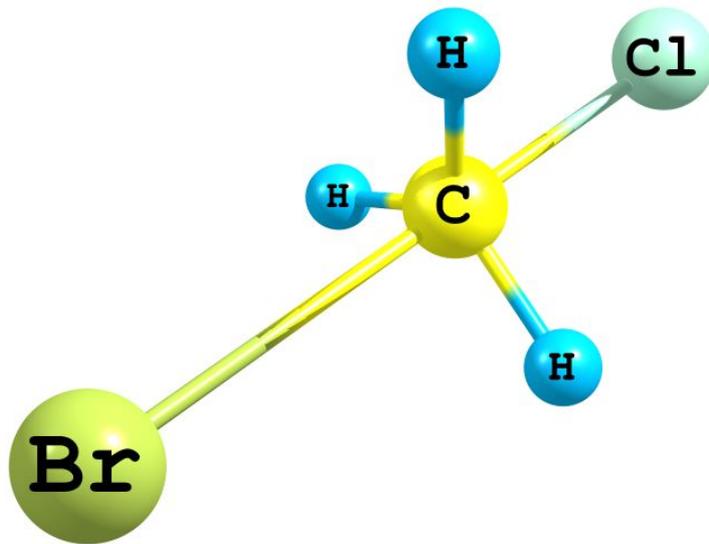
Следует отметить, что эти превращения сопровождается конкурирующими реакциями, связанными с отщеплением водорода, который находится у атома С в α -положении к нуклеофильному центру. В результате образуются непредельные соединения.

Бимолекулярный процесс (синхронный) S_N2

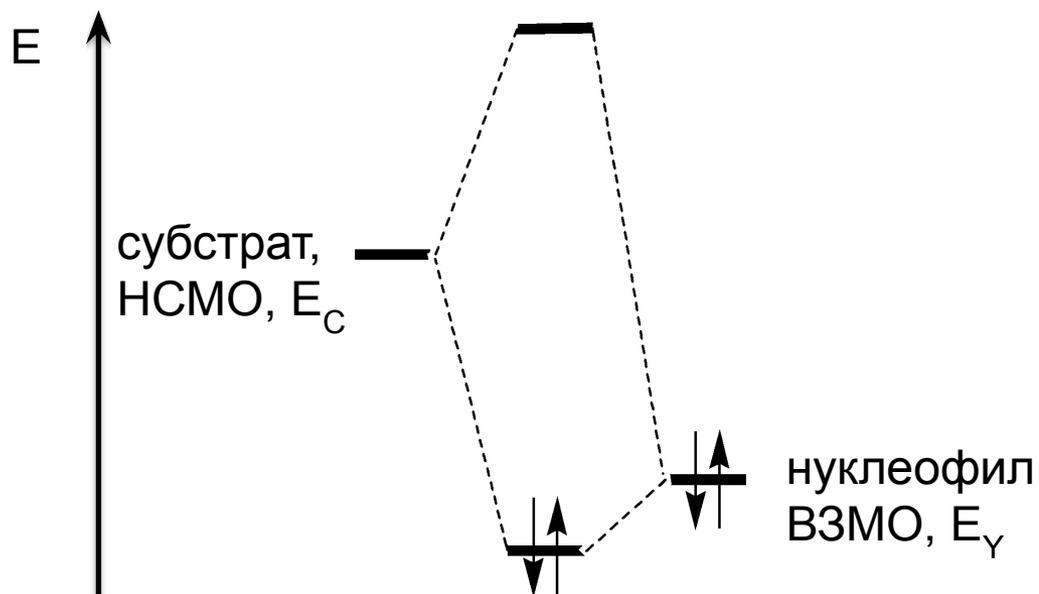
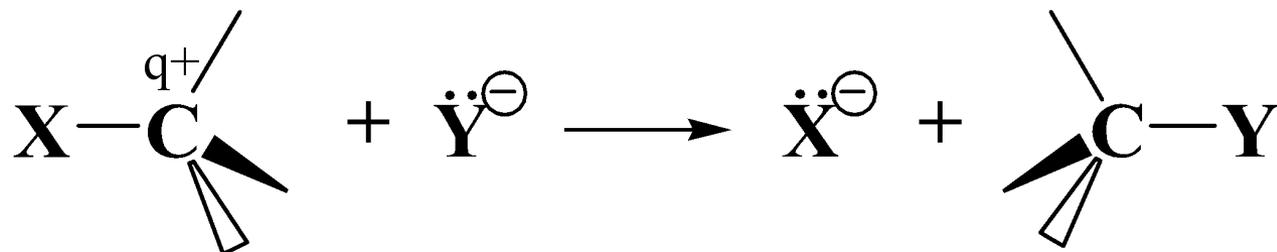
Заключается в синхронном формировании связи нуклеофил-субстрат и разрыхлении связи субстрат-нуклеофуг, которые заканчиваются разрывом последней и образованием новой связи C-Y.



Реакция протекает с образованием пентакоординированного переходного состояния.



Квантово-химические представления



В рамках теории граничных орбиталей энергию взаимодействия нуклеофила с субстратом можно представить в виде суммы электростатического и орбитального вкладов:

$$\Delta E = \frac{q_Y q_C}{\varepsilon \cdot l_{C-Y}} + 2 \frac{(C_Y C_C \Delta\beta)^2}{E_Y - E_C}$$

где q_Y и q_C – заряды на реакционном центре нуклеофила Y (нуклеофильный центр) и атоме углерода субстрата, по которому осуществляется атака (электрофильный центр);

l_{C-Y} – расстояние между реагирующими центрами;

ε – диэлектрическая проницаемость растворителя;

C_Y – коэффициент АО атома нуклеофила в ВЗМО, который является нуклеофильным центром;

C_C – характеризует вклад АО атома углерода – электрофильного центра – в НСМО субстрата;

$\Delta\beta$ – изменение резонансного интеграла, характеризующее эффективность перекрывания ВЗМО Y и НСМО субстрата;

E_Y, E_C – энергии ВЗМО Y и НСМО субстрата.

В том случае, когда доминирует вклад первой составляющей, говорят, что реакция идет при **зарядовом контроле**. Так, в случае S_N1 , где реакционный центр несет положительный заряд, определяющей является кулоновская составляющая и относительная реакционная способность нуклеофилов растет с увеличением их основности. Реакция идет при **зарядовом контроле**.

В случае S_N2 на характер взаимодействия оказывают существенное влияние такие факторы, как сольватация, природа нуклеофила и субстрата. В газовой фазе и апротонных растворителях, где сольватация аниона мала и положительный заряд главным образом локализован на нуклеофиле, также наблюдается зарядовый контроль. Однако в протонных растворителях (спирты) заряд на нуклеофиле делокализован в результате сольватации. Если заряд на реакционном центре невелик, то основной вклад в энергию взаимодействия вносит орбитальная составляющая. Говорят, что реакция идет при **орбитальном контроле**.

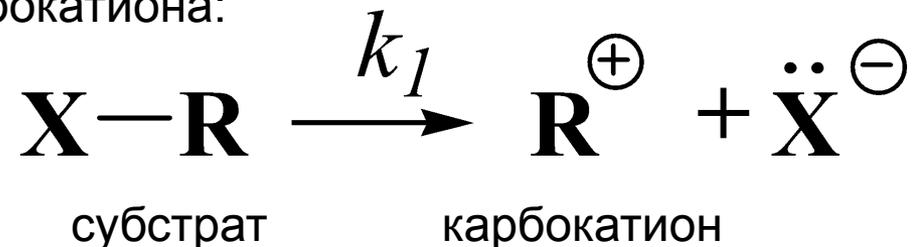
Присутствие ЭД в нуклеофиле увеличивает отрицательный заряд на его нуклеофильном центре. При этом вклад зарядовой составляющей увеличивается. Кроме того, присутствие ЭД заместителя приводит к некоторому увеличению энергии ВЗМО нуклеофила и, следовательно, к увеличению орбитальной составляющей. Т.о., введение ЭД в молекулу нуклеофила приводит к увеличению скорости реакции как за счет зарядовой, так и орбитальной составляющих.

В ряду галогенов как нуклеофилов кулоновское взаимодействие уменьшается от фтора к йоду, что является следствием уменьшения локализации отрицательного заряда и увеличения расстояния между атомами. В то же время орбитальное взаимодействие несколько увеличивается, т.к. повышается энергия ВЗМО галогенов.

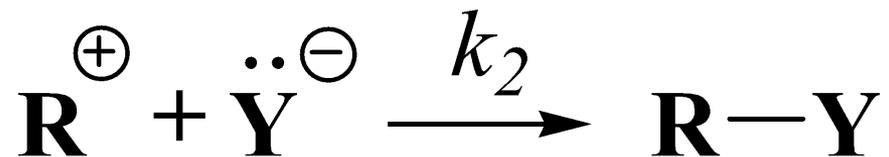
Присутствие ЭА заместителей в молекуле субстрата увеличивает положительный заряд на его электрофильном центре, что сопровождается повышением кулоновского вклада.

Реакции S_N1 в алифатических соединениях

На первом этапе происходит диссоциация молекулы субстрата с образованием карбокатиона:



Затем карбокатион быстро реагирует с нуклеофилом с образованием продукта реакции R–Y.



Таким образом, первая стадия лимитирует скорость реакции: $k_2 \gg k_1$
Кинетическое уравнение реакции S_N1 имеет вид:

$$V = k_1 [RX]$$

Реакции, протекающие по диссоциативному механизму, имеют первый порядок, т.е. их скорость не зависит от концентрации нуклеофила. Энтропия активации таких процессов имеет отрицательное значение.

Факторы, стабилизирующие образующийся карбокатион, должны приводить к ускорению S_N1 . В связи с этим скорость реакции должна увеличиваться при введении в α -положение к реакционному центру заместителей, способных делокализовать положительный заряд. Поэтому введение фенильных или аллильных заместителей, способных к сопряжению с реакционным центром, или алкильных заместителей, способных к сверхсопряжению, увеличивает скорость S_N1 .

Сольволиз хлоридов, протекающий по механизму S_N1

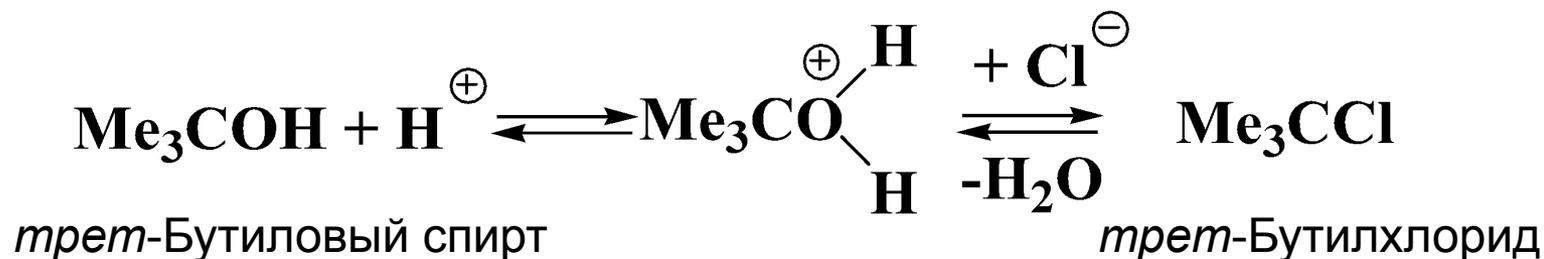
Субстрат	$k_{отн.}$
$CH_2=CH-CH_2Cl$	1,0
$CH_3CH=CHCH_2Cl$	$2 \cdot 10^3$
$(CH_3)_3CCl$	$4 \cdot 10^4$
Ph_3CCl	$2 \cdot 10^{10}$

Присутствие ЭД приводит к стабилизации карбокатиона, что сопровождается увеличением скорости S_N1 . Стабилизация образующегося катиона возможна и в тех случаях, когда в α -положении к реакционному центру находится атом, имеющий неподеленную пару электронов.

Присутствие ЭА в уходящей группе приводит к делокализации на ней отрицательного заряда и к увеличению скорости S_N1 .

В ряду галогензамещенных субстратов реакционная способность изменяется в следующем порядке: $F \ll Cl < Br < I$, это связано с уменьшением энергии диссоциации связи $C-Hal$ в этом ряду.

Спирты обычно не вступают в реакции S_N1 , т.к. связь $C-OH$ очень прочная. Однако в результате протонирования по атому кислорода реакция становится возможной, т.к. в данном случае уходящей группой становится молекула воды:



Влияние стерических факторов

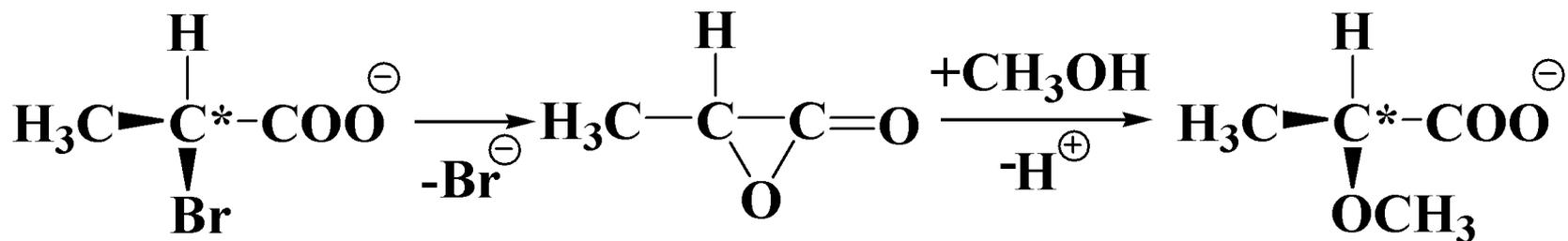
В TS, которое является карбокатионом, центральный атом углерода имеет sp^2 гибридизацию: связи расположены под углом примерно 120° . В исходном субстрате атом углерода находится в состоянии sp^3 ($108,9^\circ$) гибридизации. Если увеличивать объем заместителей при центральном атоме углерода, то это приведет к усилению их пространственного отталкивания и увеличению энергии системы. Однако это увеличение будет большим в исходном состоянии по сравнению с TS. Т.о., увеличение объема заместителя дестабилизирует исходное состояние больше, чем переходное. Энергия активации уменьшается, а скорость диссоциации увеличивается.

Важную роль играет и стерическое взаимодействие углеродного радикала с уходящей группой, которое также уменьшается в переходном состоянии. Чем больше объем субстрата, тем в большей степени ускоряется реакция при увеличении объема уходящей группы.

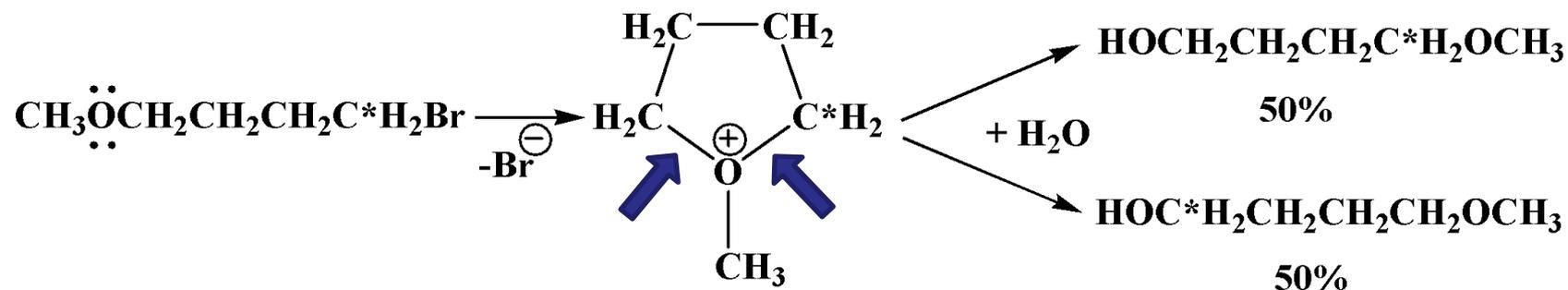
Участие соседних групп. Анхимерное содействие

Присутствие в молекуле субстрата группировок, способных стабилизировать образующийся карбокатион за счет взаимодействия с ним, увеличивает скорость диссоциации. Такое участие соседних групп называется **анхимерным содействием**. При этом на первой стадии образуется циклическая структура, на второй стадии нуклеофил атакует ее с той же стороны, где и находилась ушедшая группа. В результате, реакции, идущие при анхимерном содействии, протекают с сохранением конформации при реакционном центре.

Например, метанолиз солей α -бромпропионовой кислоты:



Анхимерное содействие могут проявлять и другие атомы, обладающие неподделенной парой электронов. Эффективность содействия зависит от размера образующегося цикла и максимальна для (5-6)-членных циклов. При этом в результате анхимерного содействия катион может быть стабилизирован таким образом, что последующее раскрытие цикла может идти по двум направлениям:



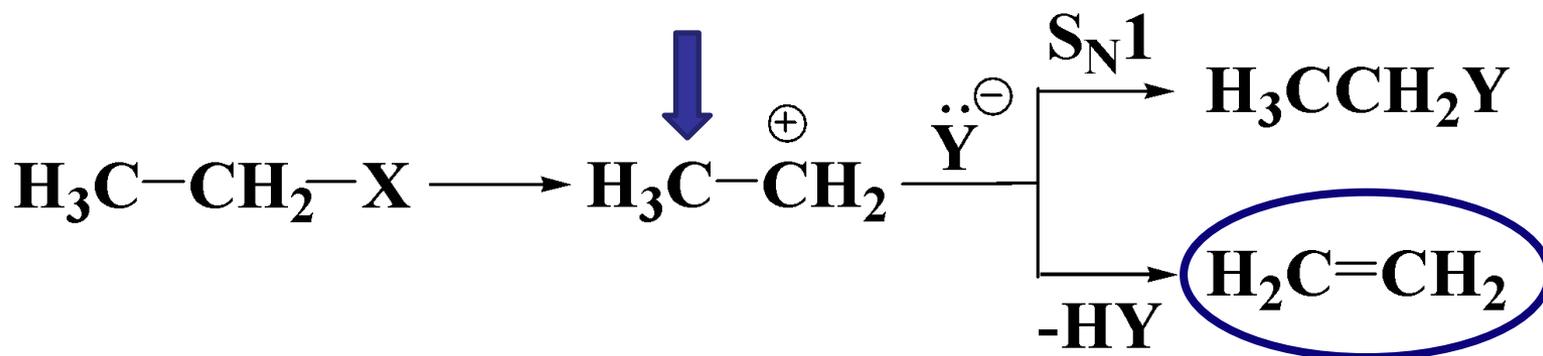
Чем менее стабилен образующийся катион, тем больше вклад анхимерного содействия в его стабилизацию, причем этот вклад больше в случае первичных, чем вторичных систем. У третичного центра анхимерного содействия не наблюдается.

Реакции отщепления

Взаимодействие нуклеофила с карбокатионом, образовавшемся на стадии, которая лимитирует скорость процесса в целом, может идти двумя путями:

1) нуклеофил присоединяется к электрофильному центру, реализуется S_N1 ;

2) нуклеофил отрывает протон от атома углерода, находящегося в α -положении к электрофильному центру, происходит мономолекулярное отщепление протона, в результате которого образуется ненасыщенное соединение.



Соотношения первого и второго маршрутов реакций определяется кислотностью атома водорода в α -положении к реакционному центру и природой нуклеофила: чем выше отрицательный заряд на нуклеофиле и чем больше его объем, тем с большей скоростью идет **реакция отщепления**.

В присутствии нескольких нуклеофилов соотношение образующихся продуктов будет определяться основностью и объемом атакующих частиц. При этом взаимодействие между катионом и нуклеофилом будет тем сильнее, чем больший заряд локализован на нуклеофиле и чем выше концентрация этого заряда.

Если нуклеофил является анионом и отрицательный заряд распределен между двумя атомами (например, CN^- , NO_2^-), то возможна атака субстрата различными нуклеофильными центрами. В результате образуются продукты различного строения. Такие нуклеофилы называются **амбидентными**.

В случае $\text{S}_{\text{N}}1$ нуклеофил преимущественно реагирует по тому атому субстрата, на котором локализован наибольший положительный заряд. При этом амбидентный нуклеофил преимущественно реагирует тем центром (атомом), на котором сосредоточен наибольший отрицательный заряд.

