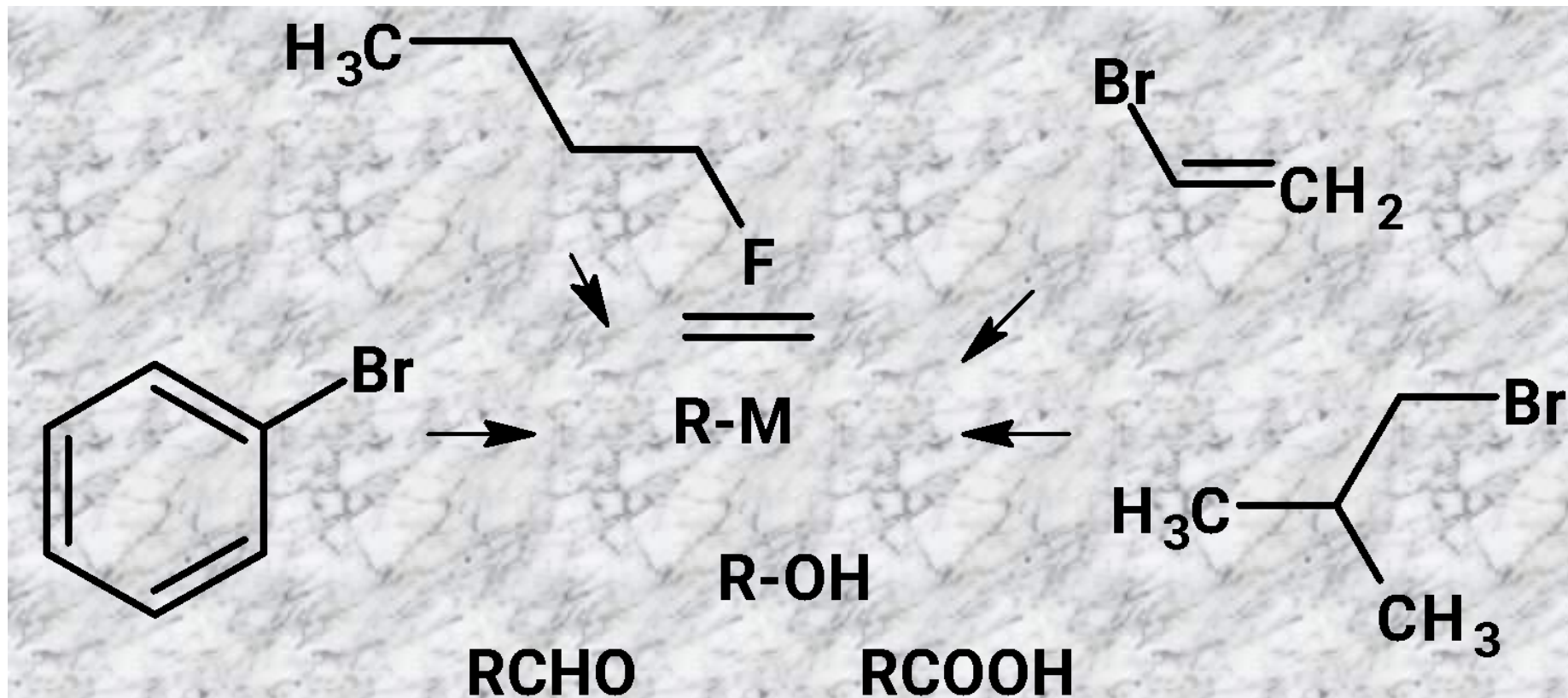


Функциональные производные с простой связью С-“Э”

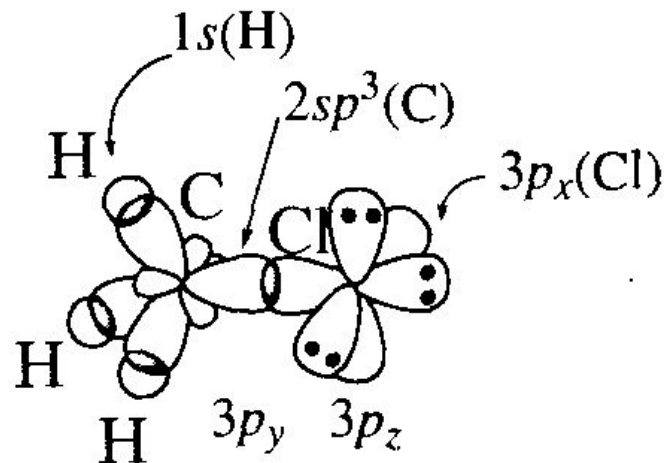
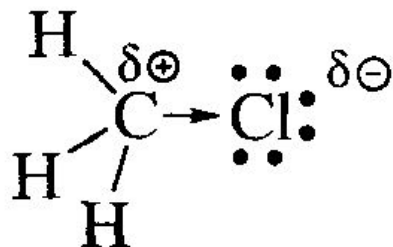
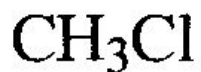
Часть 1

Галогенпроизводные

Галогенпроизводные



Алкилгалогениды



Характеристики связи CH₃-Hal

X	Энергия, ккал/моль	Длина связи, нм
F	107,0	0,141
Cl	66,5	0,176
Br	54,0	0,191
I	46,5	0,210

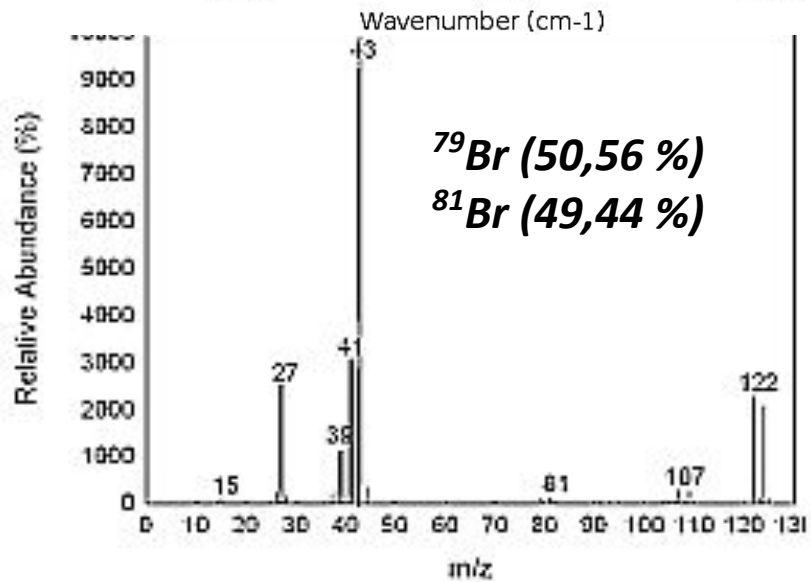
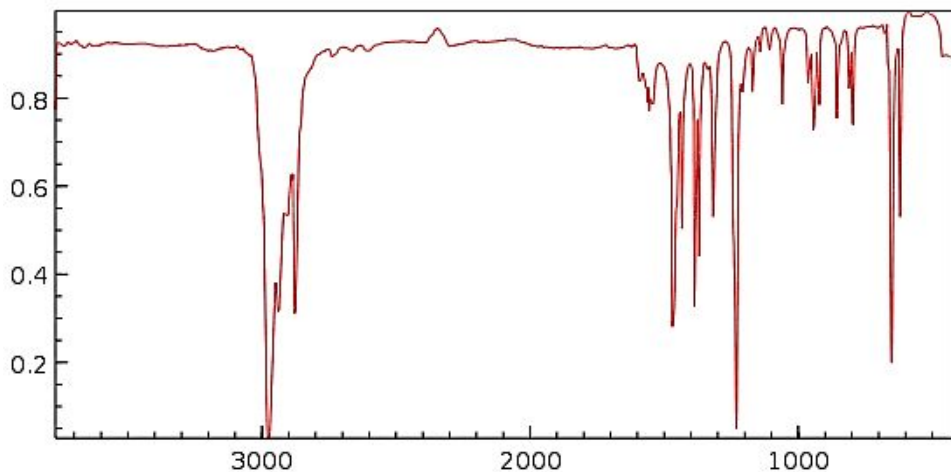


*Полярность
Связи*

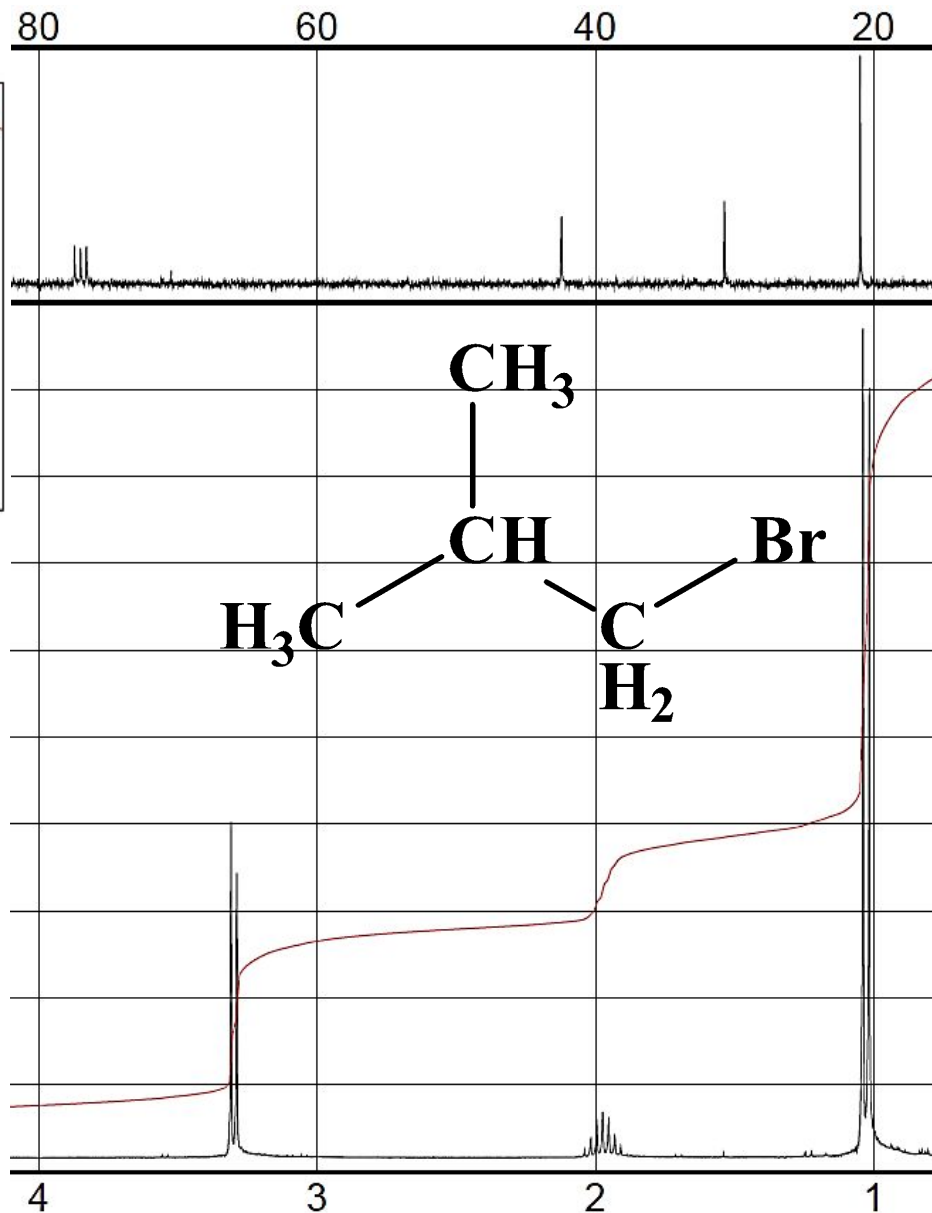
*Поляризуемость
связи*

Алкилгалогениды

1-Bromo-2-methylpropane
INFRARED SPECTRUM



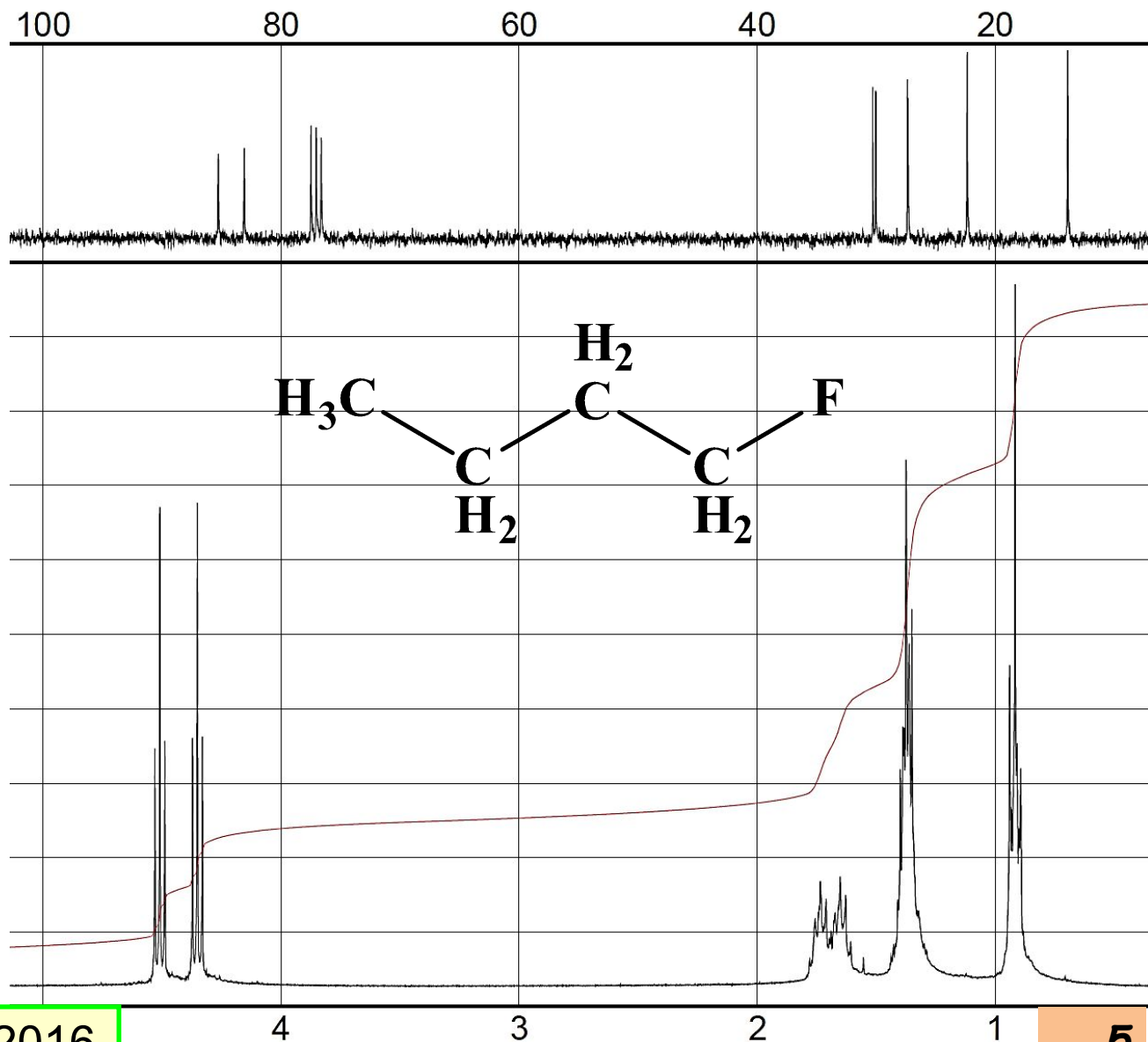
^{79}Br (50,56 %)
 ^{81}Br (49,44 %)



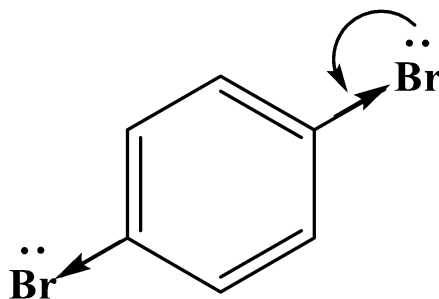
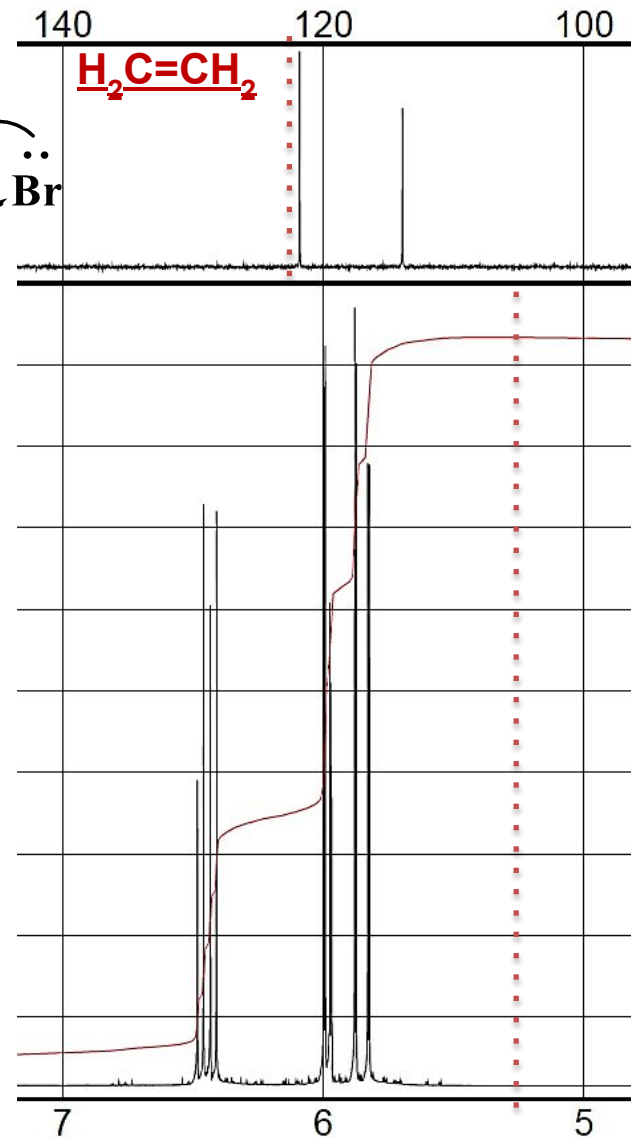
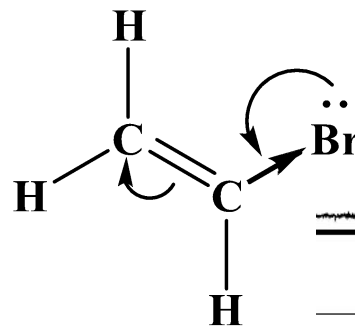
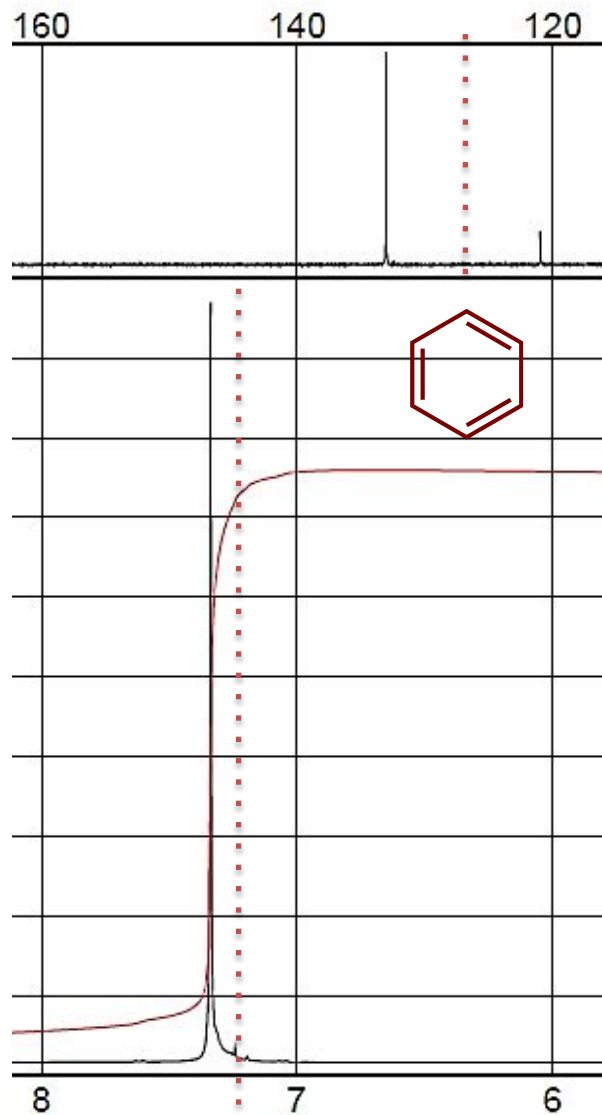
Алкилгалогениды

^{19}F

$I=1/2$

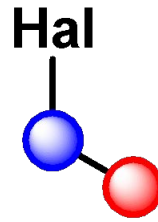


Алкилгалогениды

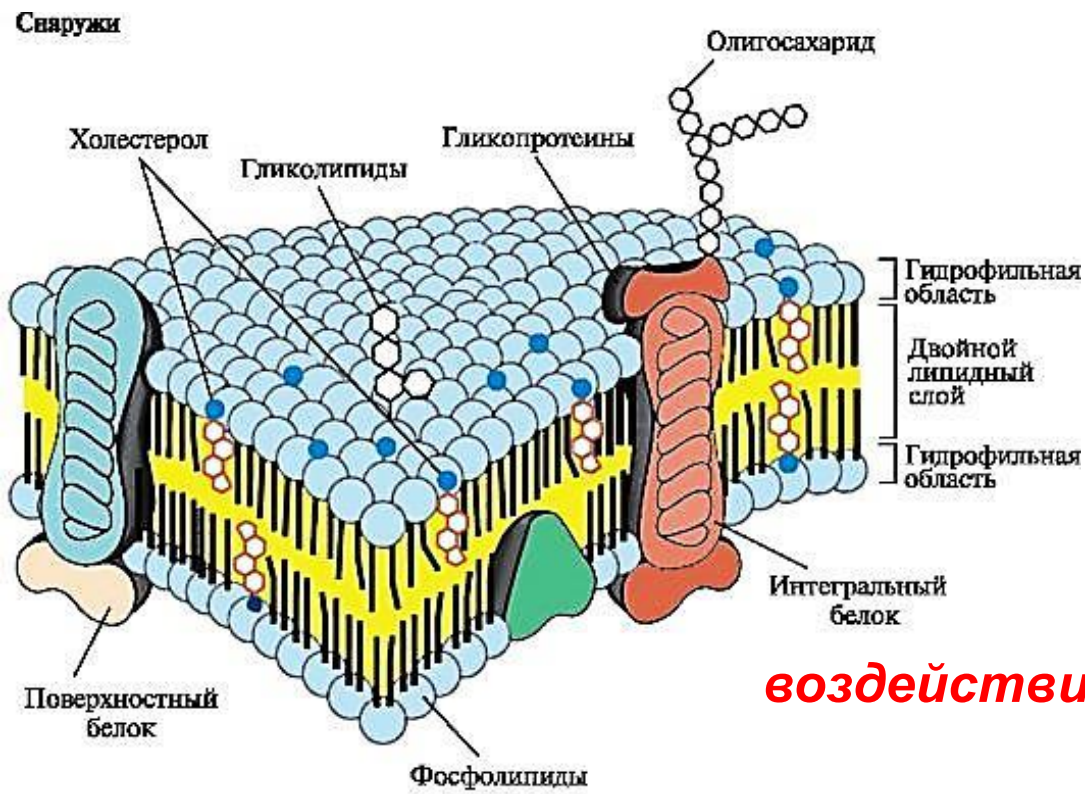
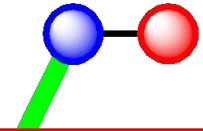


Активация аденилатциклазы

Аденилатциклаза
(неактивная форма)



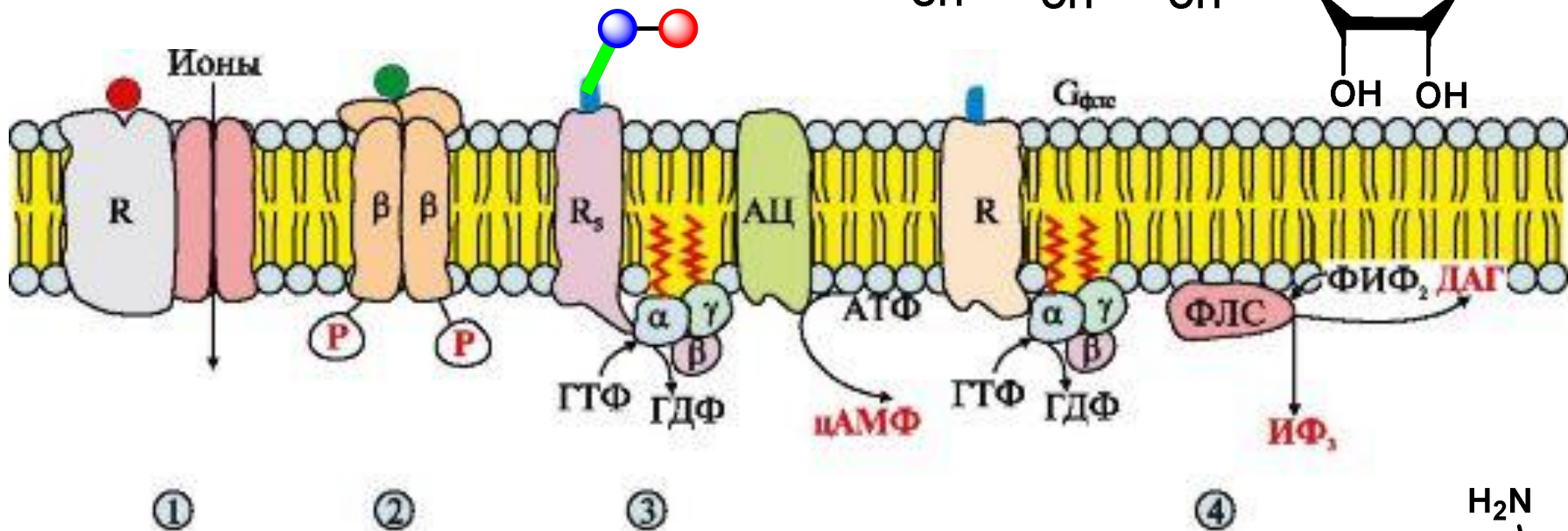
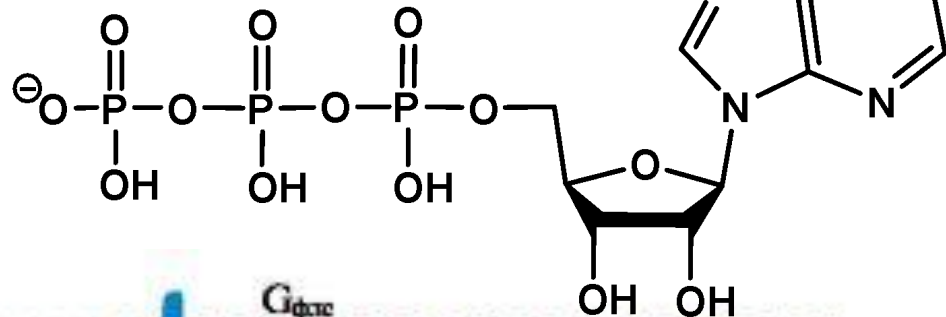
Аденилатциклаза
(активная форма)



воздействие на клеточную мембрану

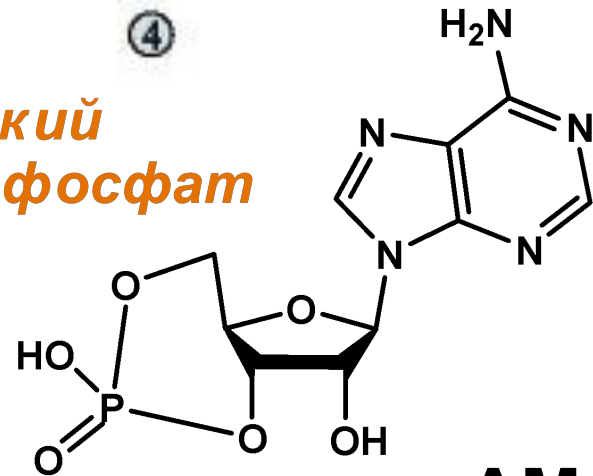
Аденозинтрифосфат

АТФ



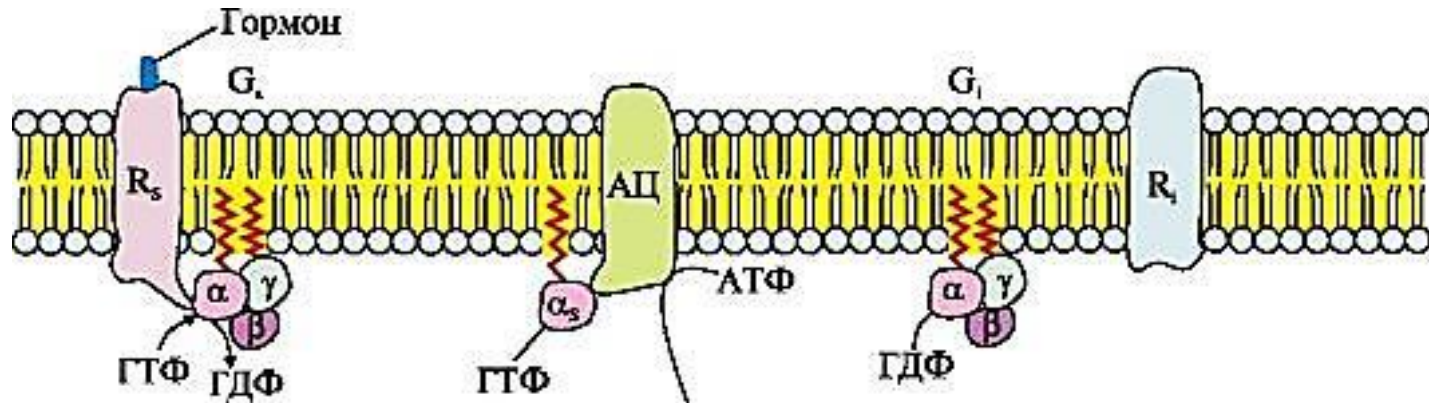
Циклический аденозинмонофосфат

Вторичный посредник распространения сигнала внутри клетки



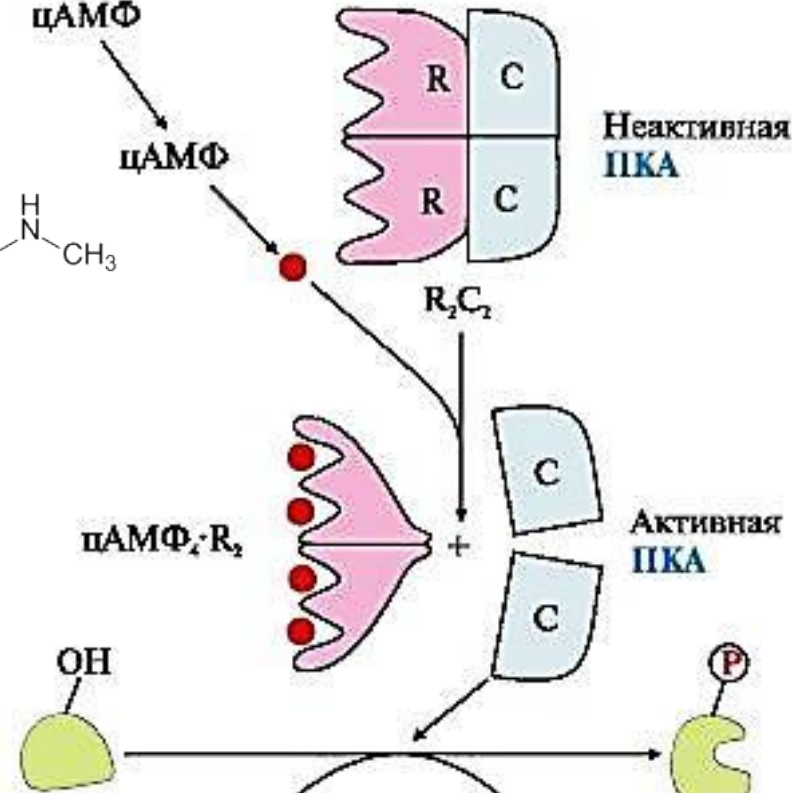
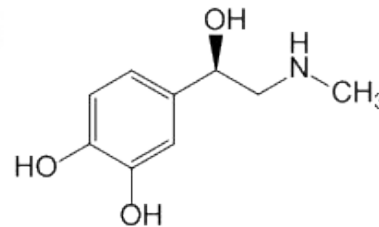
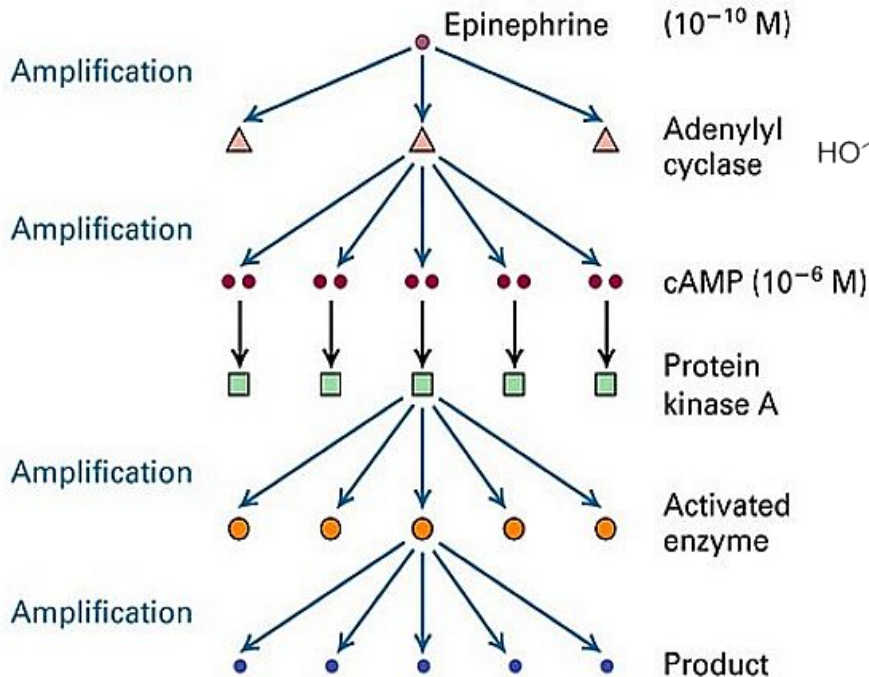
ц-АМФ

Функция аденилатциклазы



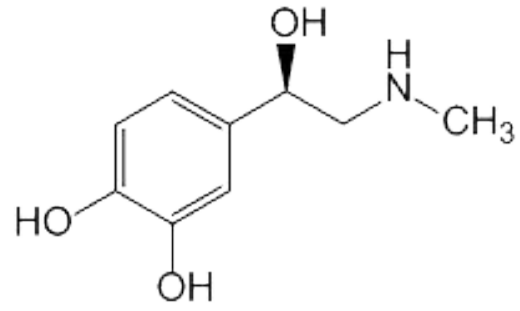
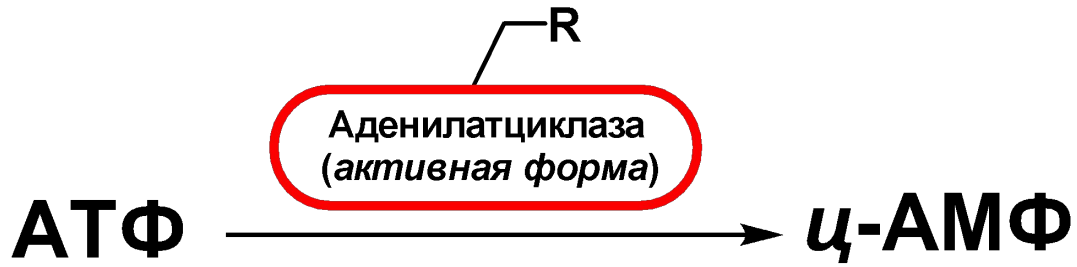
Усиление гормонального сигнала в каскаде, запускаемом вторичным посредником (цАМФ)

PKA - протеинкиназа

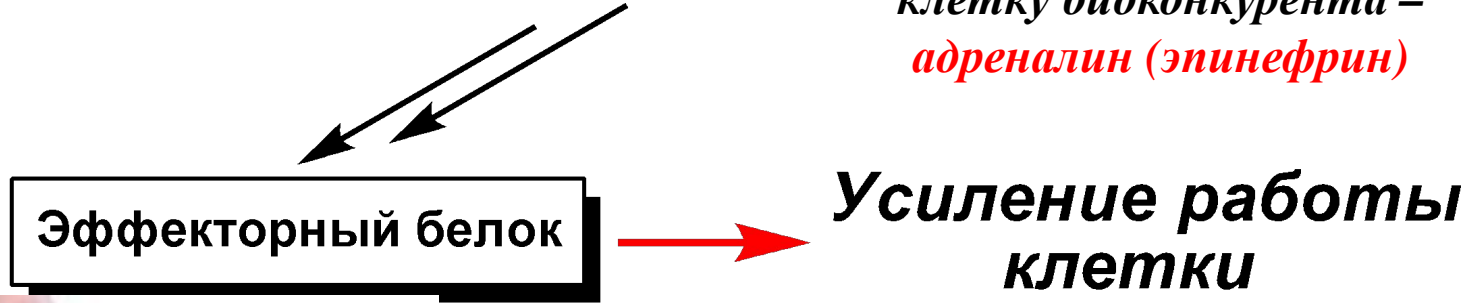


фосфорилирование эффекторных белков

Функция аденилатциклазы



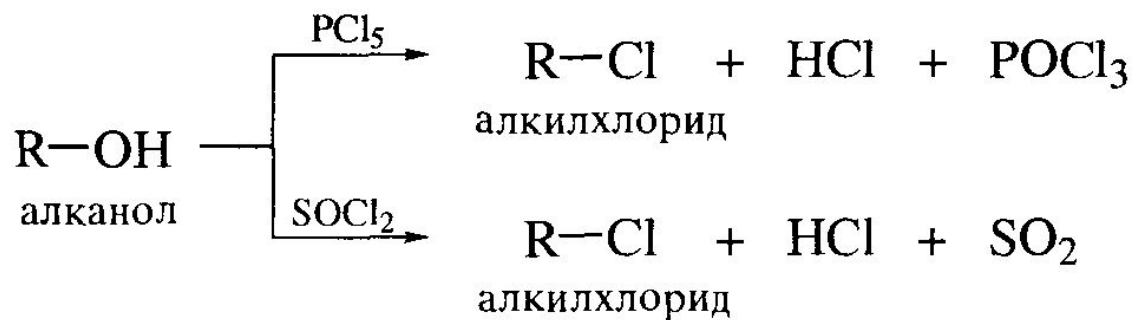
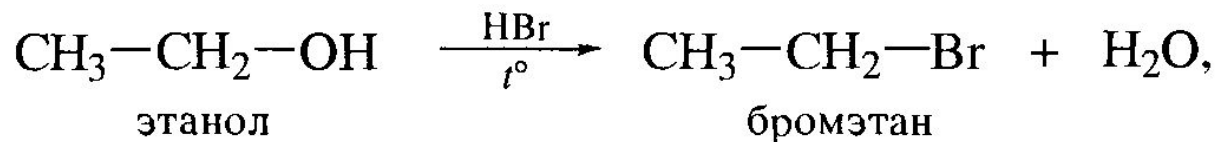
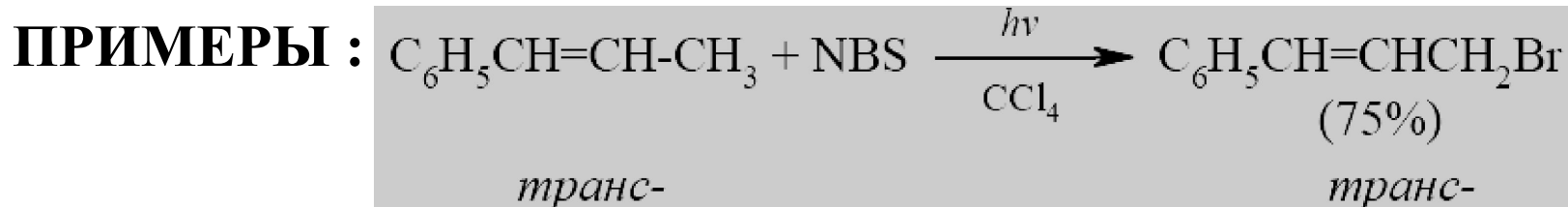
! Решение проблемы - ввести в клетку биоконкурента – адреналин (эпинефрин)



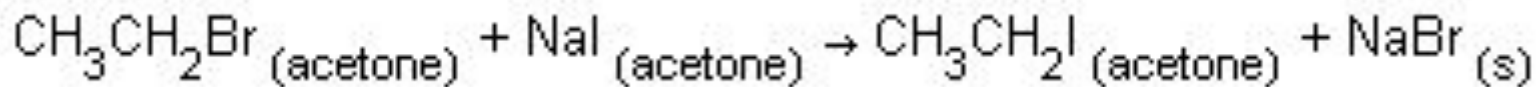
! Основная опасность – это развитие анафилактического шока неконтролируемой работы



Алкилгалогениды ПЛ

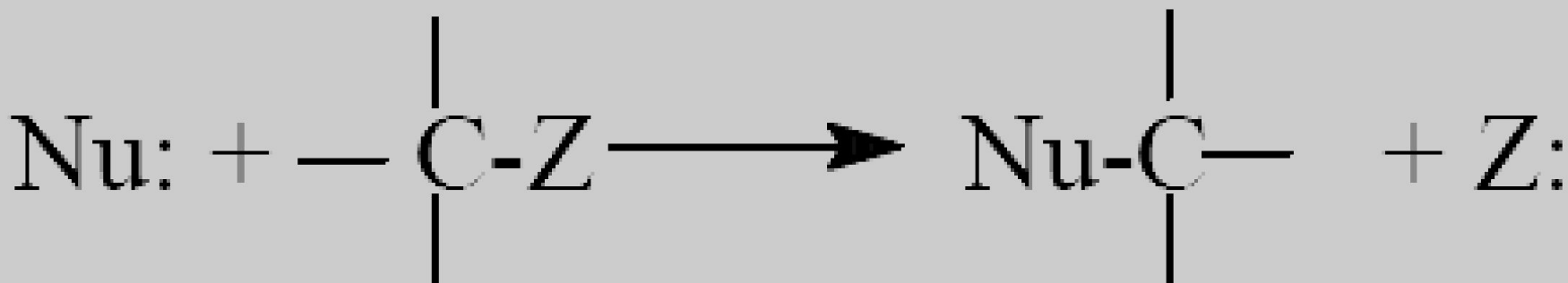


Реакция Финкельштейна



Алкилгалогениды ПЛ

Механизмы реакции:



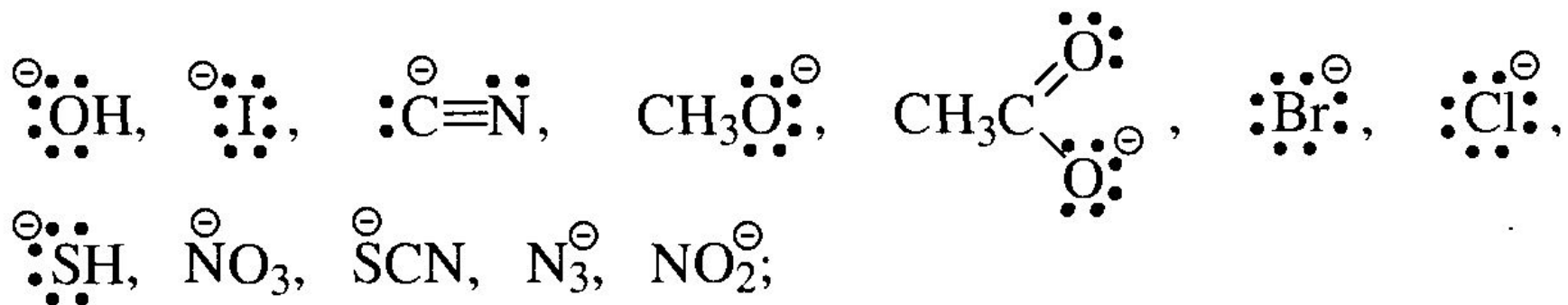
Nu: – «нуклеофил», атакающая группа

Z – «нуклеофуг», уходящая группа

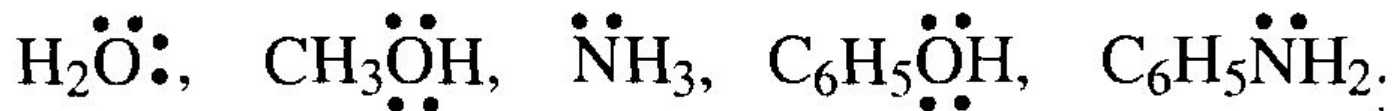
≡C-Z – субстрат

Алкилгалогениды ПЛ

Нуклеофилы – отрицательно заряженные ионы



Нуклеофилы – нейтральные молекулы

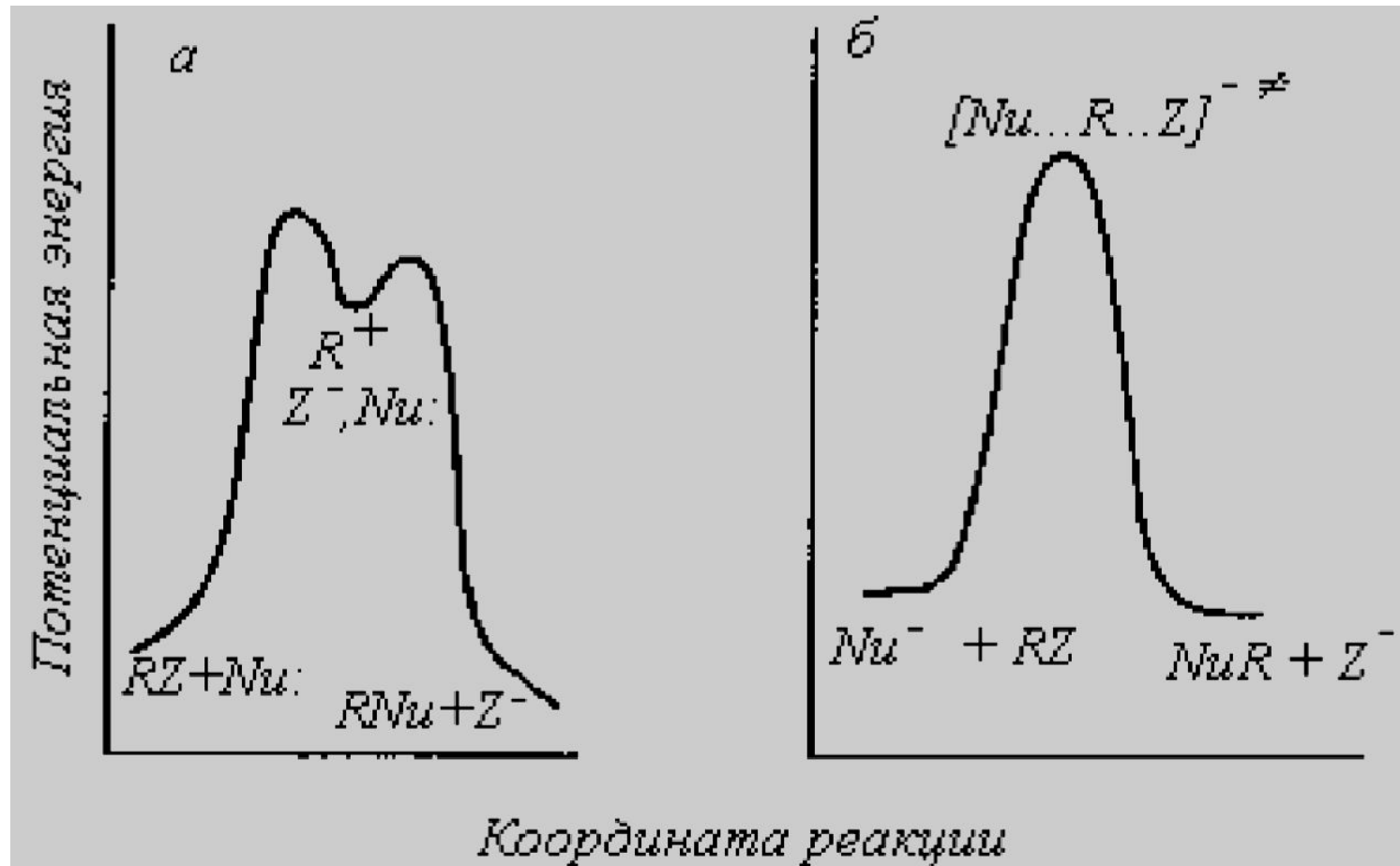


Уходящая группа (нуклеофуг)



Алкилгалогениды ПЛ

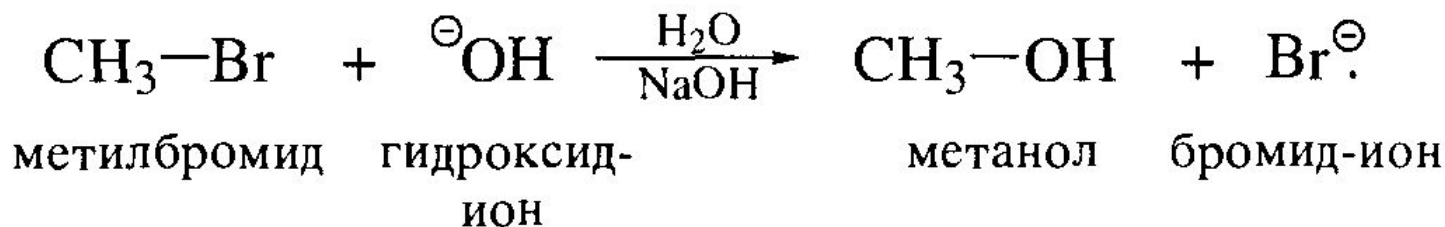
Механизм реакции



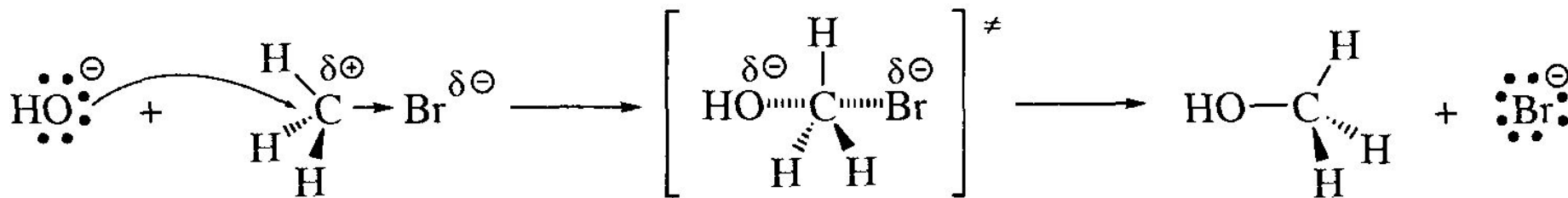
Алкилгалогениды ПЛ

Реакции по механизму S_N2

сильный нуклеофил

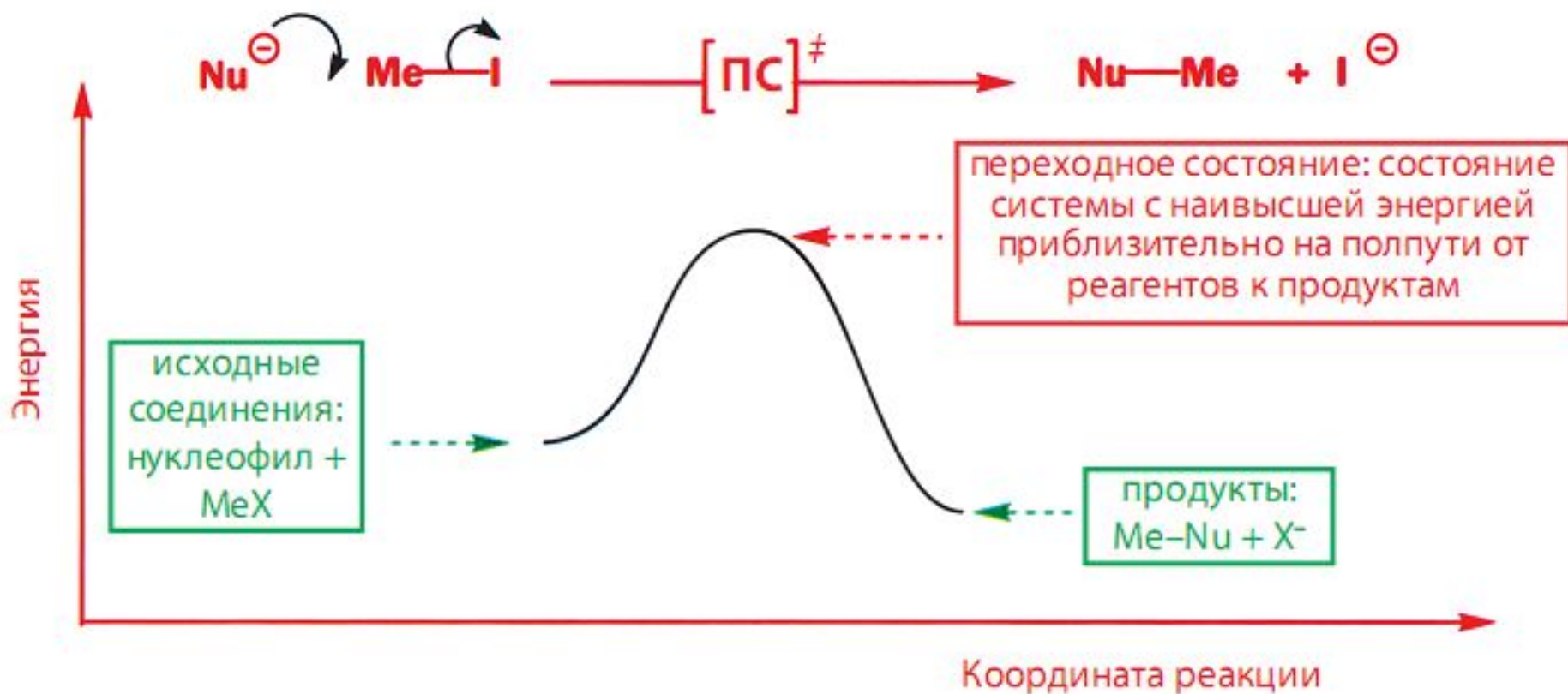


$$w = k_2[\text{CH}_3\text{Br}][\ominus\text{OH}],$$



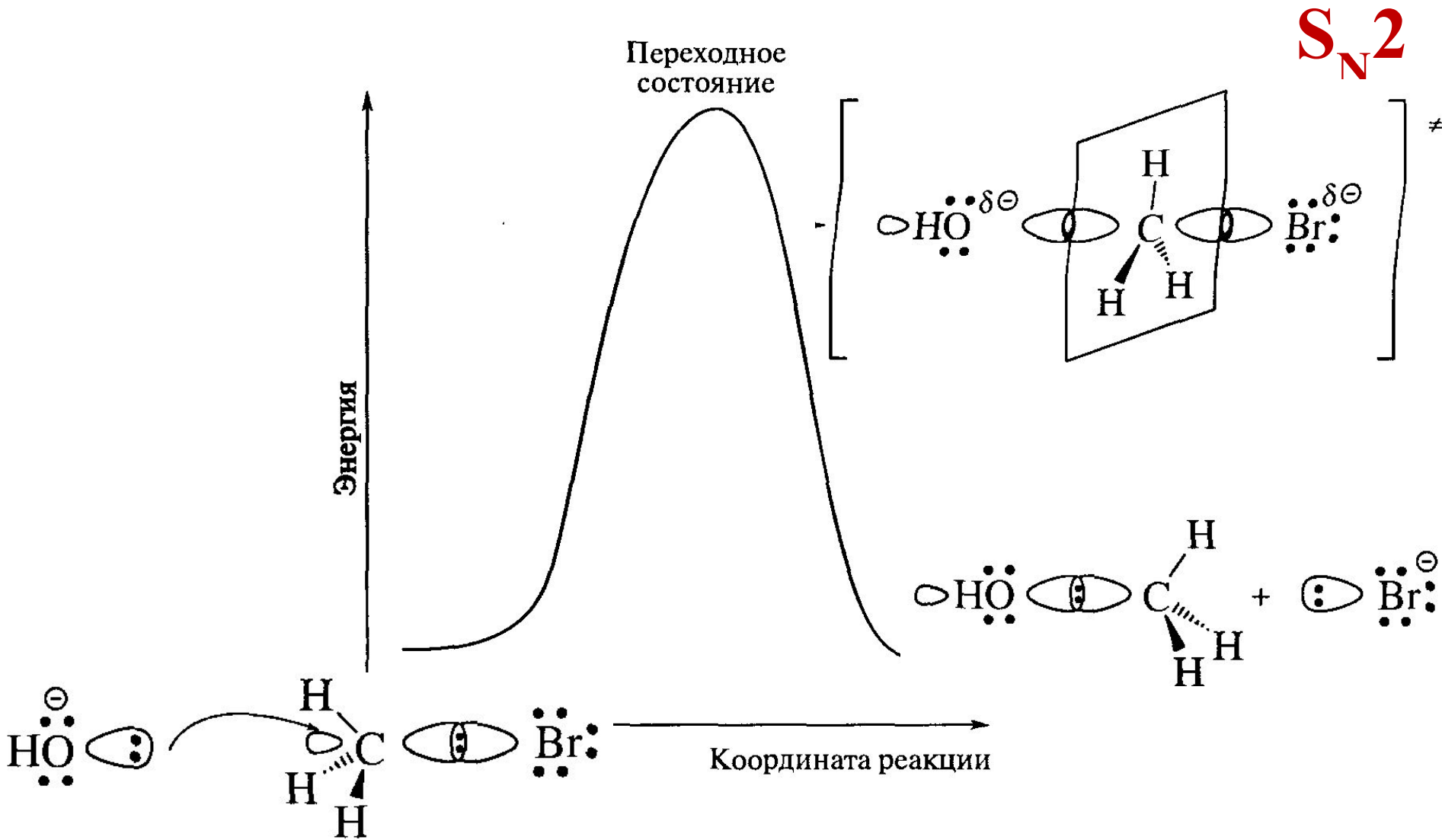
Алкилгалогениды ПЛ

S_N2



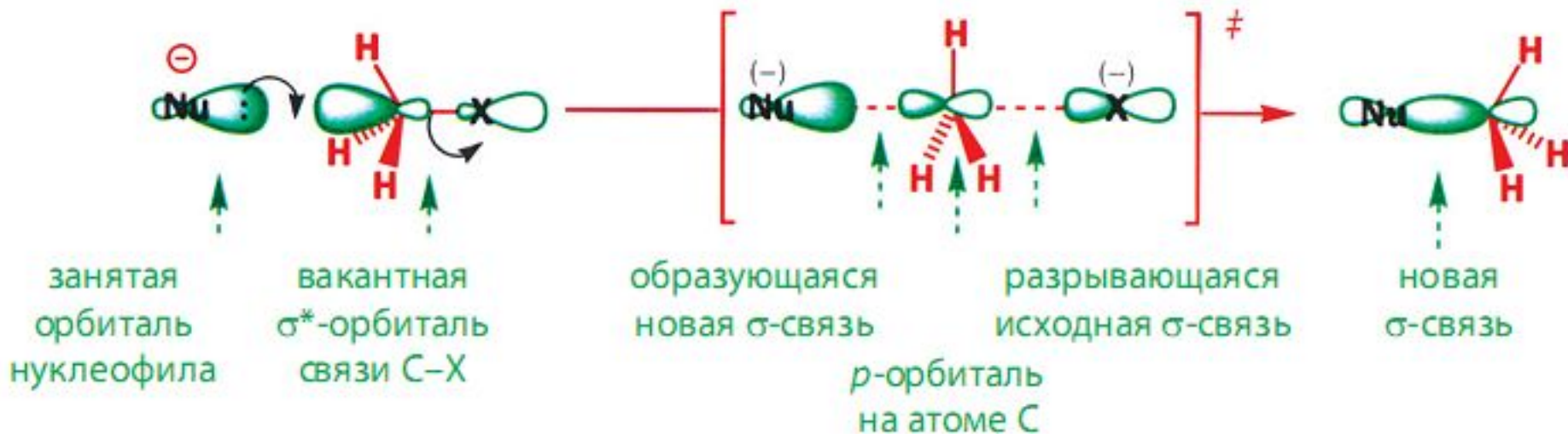
Алкилгалогениды ПЛ

S_N2



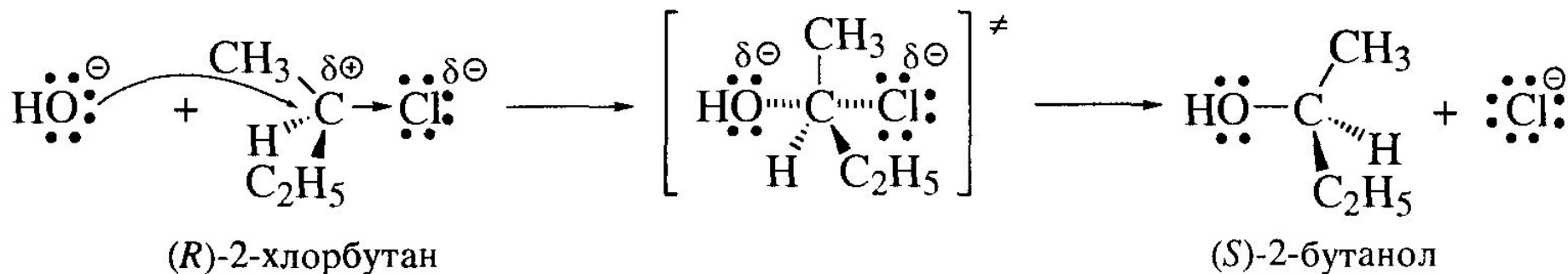
Алкилгалогениды ПЛ

S_N2

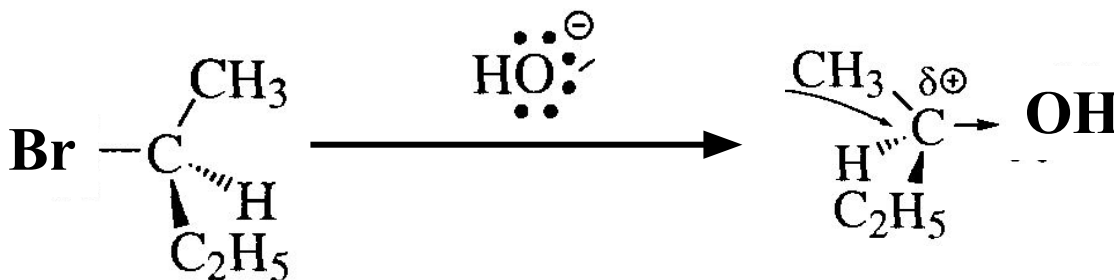


Алкилгалогениды ПЛ

Стереохимия в S_N2



Вальденовское
обращение



P. Walden

Paul Walden (Pavel Ivanovich)

26 July 1863 - 22 January 1957
Latvian-German, b. Cesis, Latvia

Алкилгалогениды ПЛ

S_N2
“FOT”

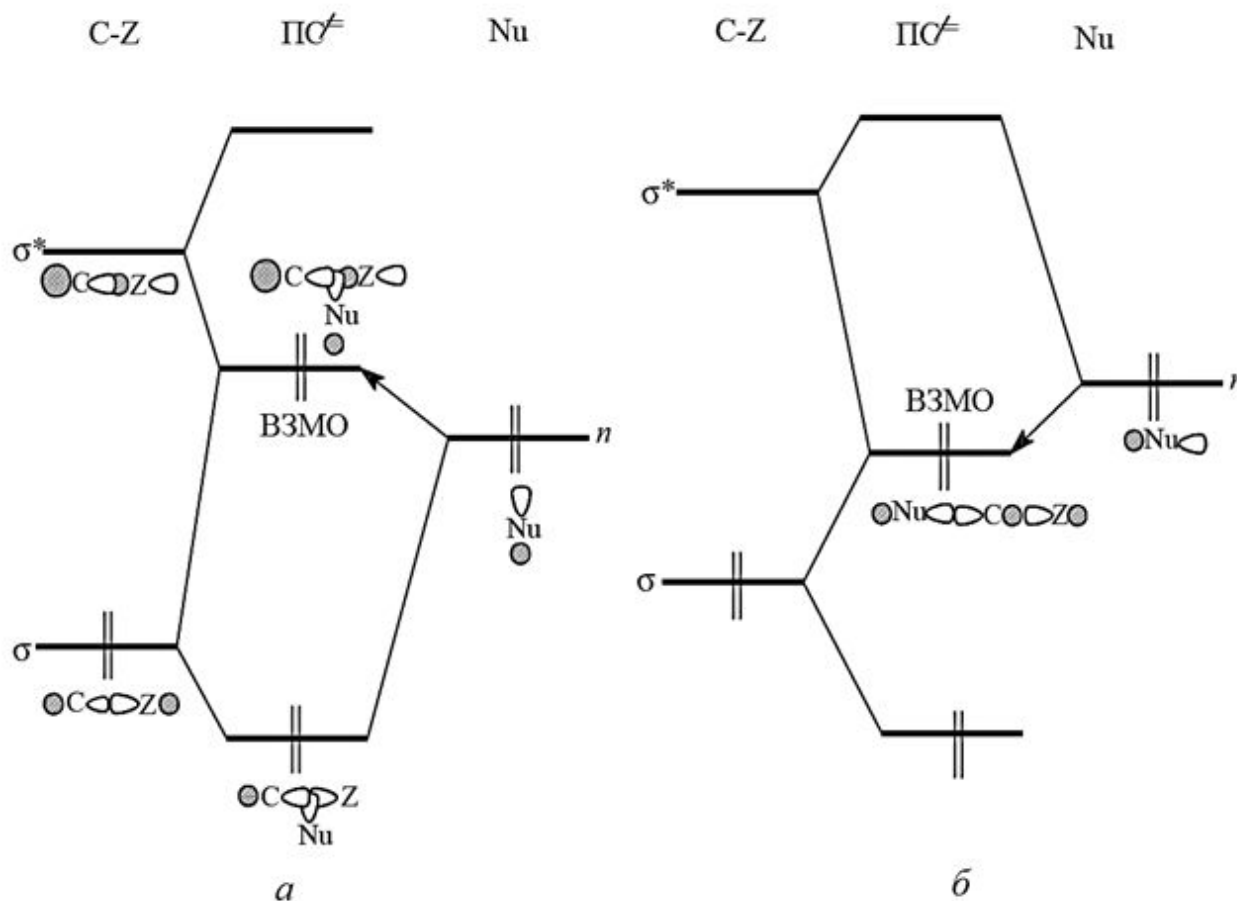


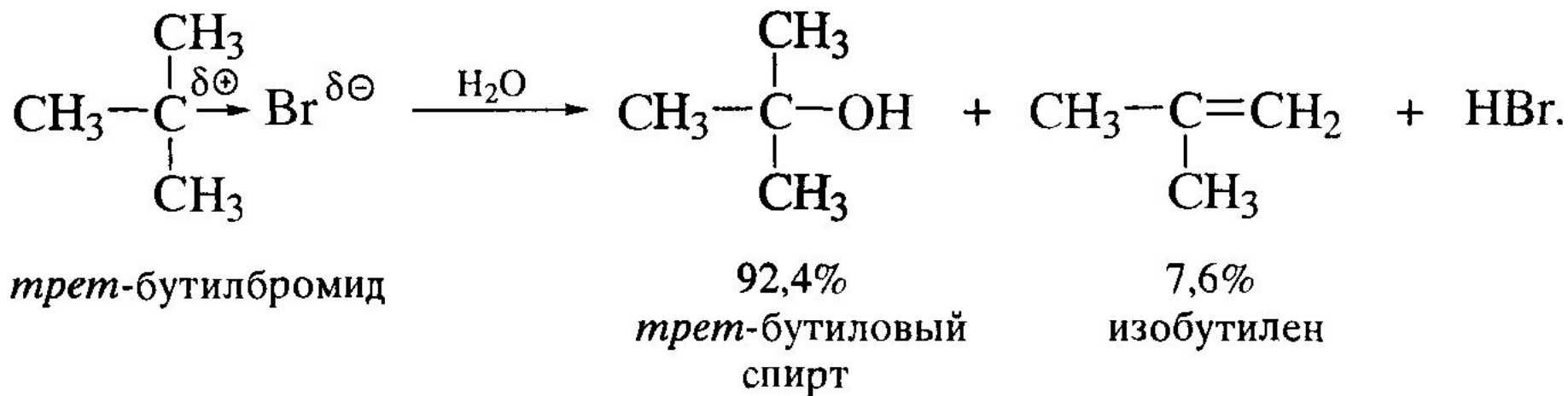
Диаграмма возмущения граничных орбиталей в S_N2 -реакции при фронтальной (а) и тыловой (б) атаке нуклеофила (Nu) на связь C—Z. $\text{П}C^{\ddagger}$ — переходное состояние

Алкилгалогениды ПЛ

S_N1

1. слабый нуклеофил,
2. ионизирующий растворитель

$$w = k_1[(\text{CH}_3)_3\text{CBr}].$$

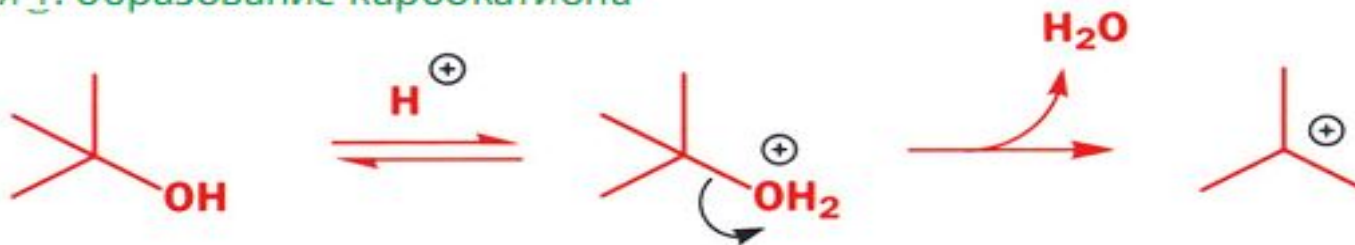


Алкилгалогениды ПЛ

Механизм S_N1 реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода

S_N1

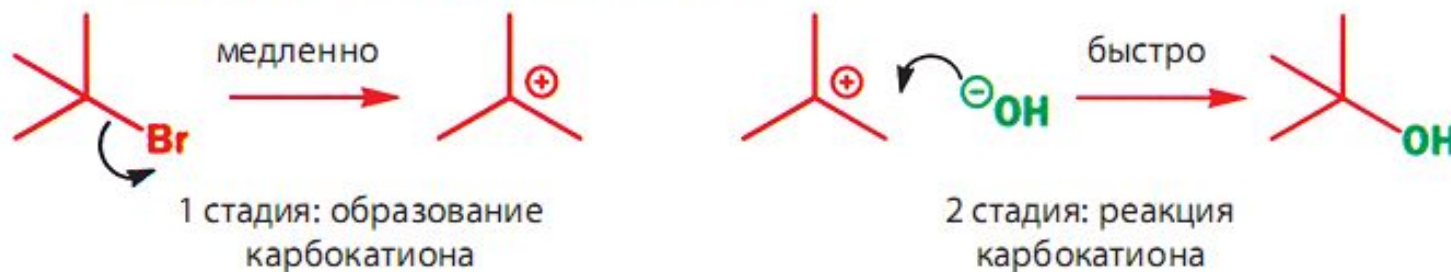
стадия 1: образование карбокатиона



стадия 2: захват карбокатиона нуклеофилом

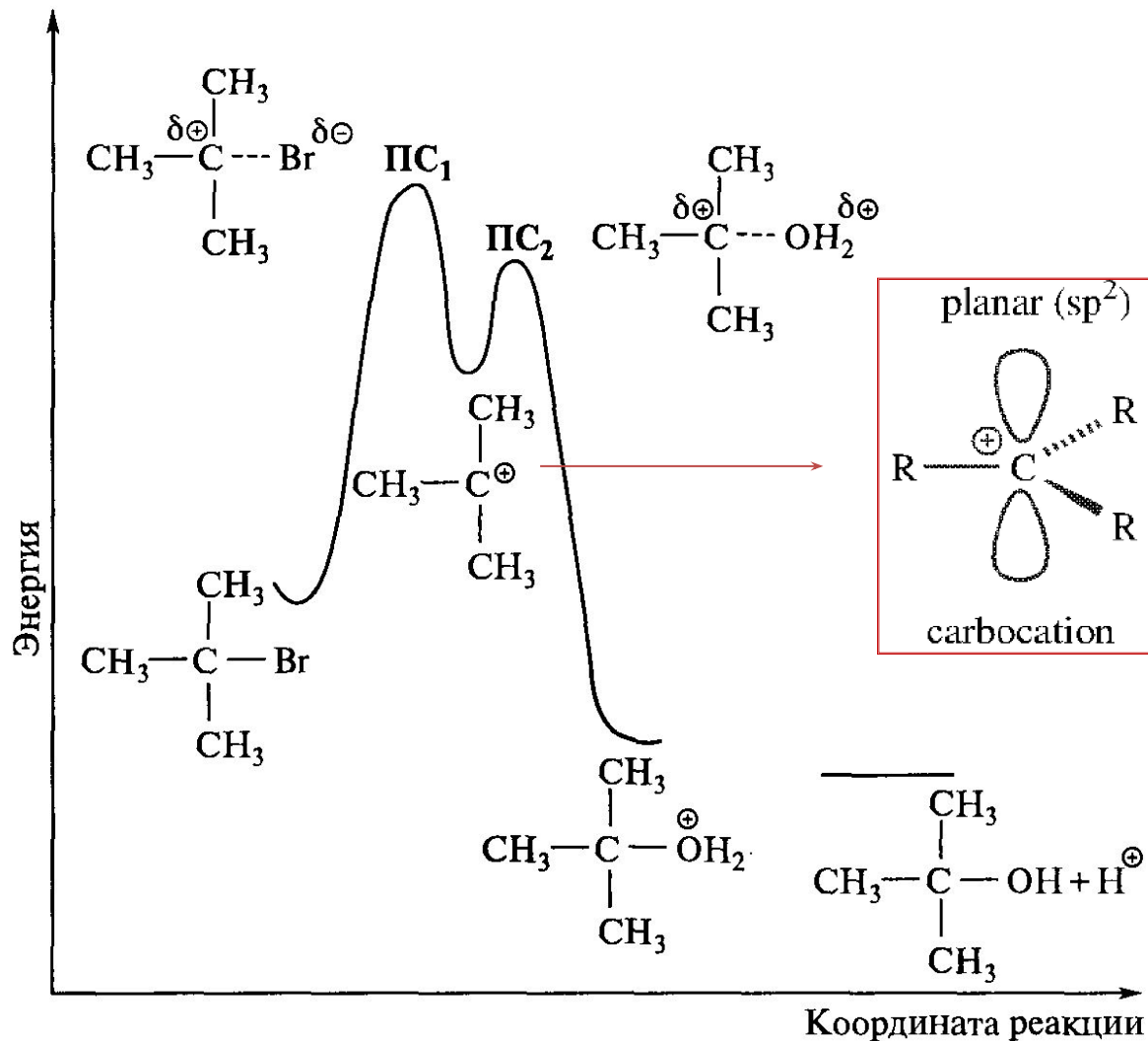


Механизм S_N1 : реакция $t\text{-BuBr}$ с гидроксид-ионом



Алкилгалогениды ПЛ

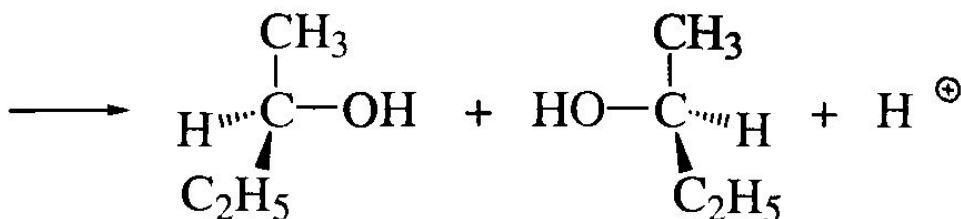
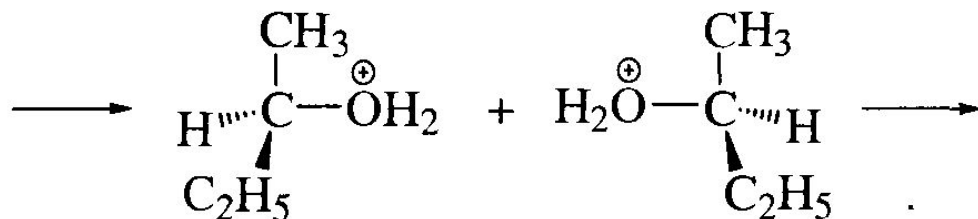
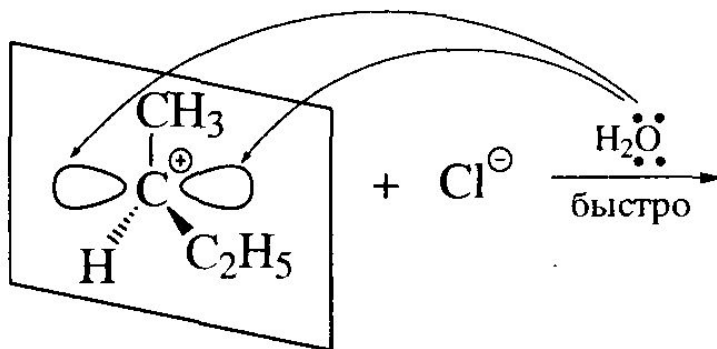
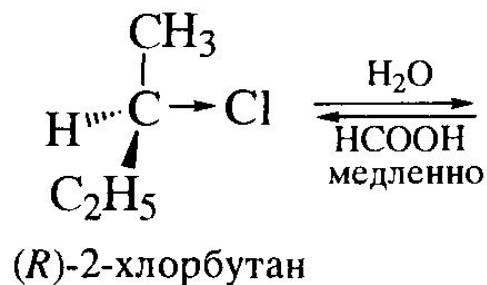
S_N1



Алкилгалогениды ПЛ

Сtereoхимия в

S_N1



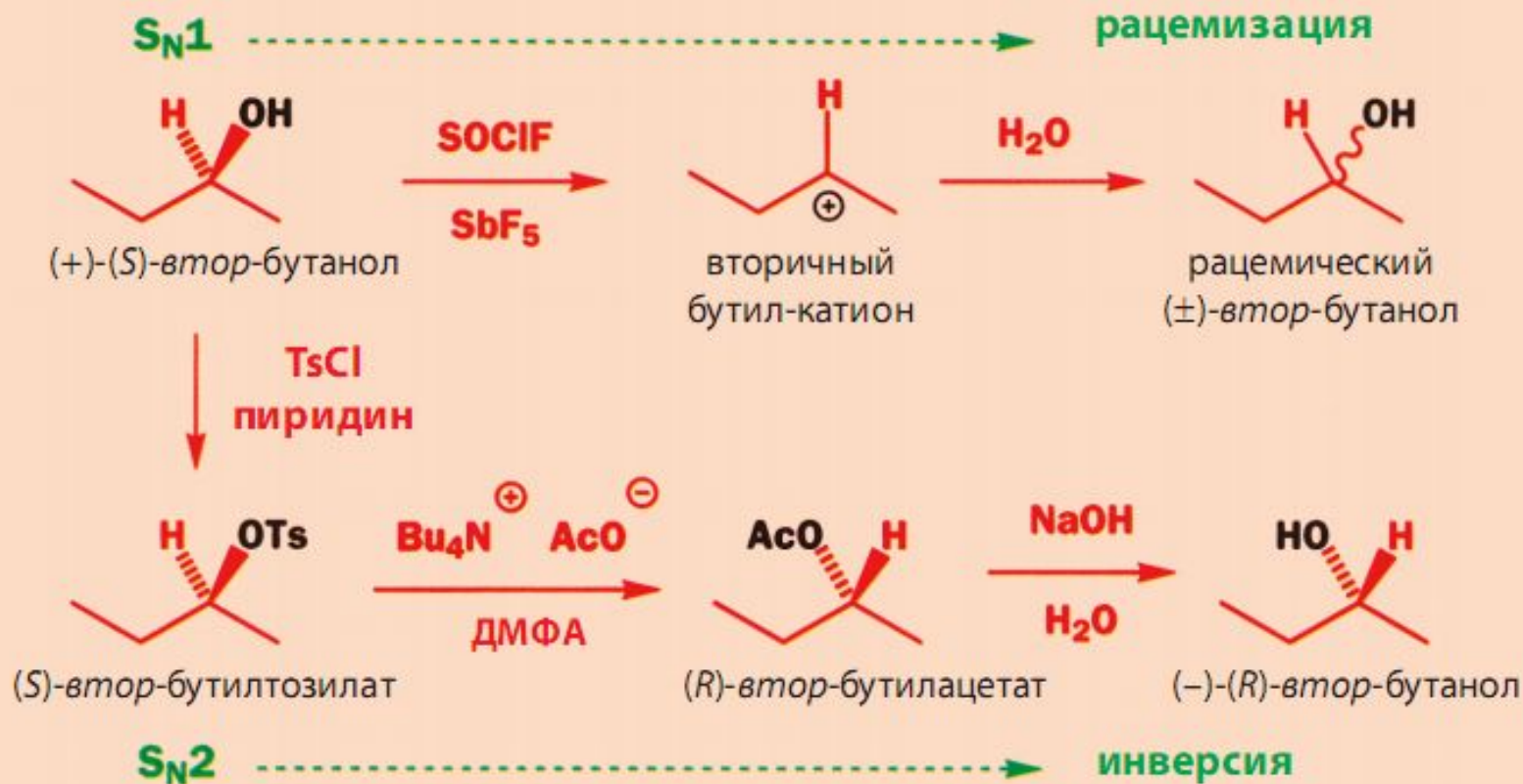
(R)-2-бутанол
(49%)

(S)-2-бутанол
(51%)

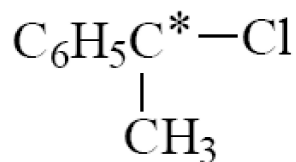
Алкилгалогениды ПЛ

- S_N2 -Реакция протекает с обращением конфигурации при атакуемом атоме углерода, а S_N1 -реакция – с рацемизацией при этом атоме.

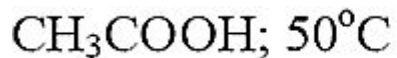
S_N



Алкилгалогениды ПЛ



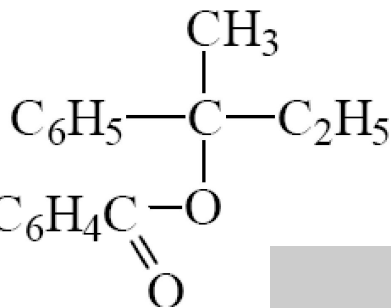
+



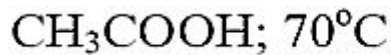
56

22

% инверсии	% рацемизации
------------	---------------



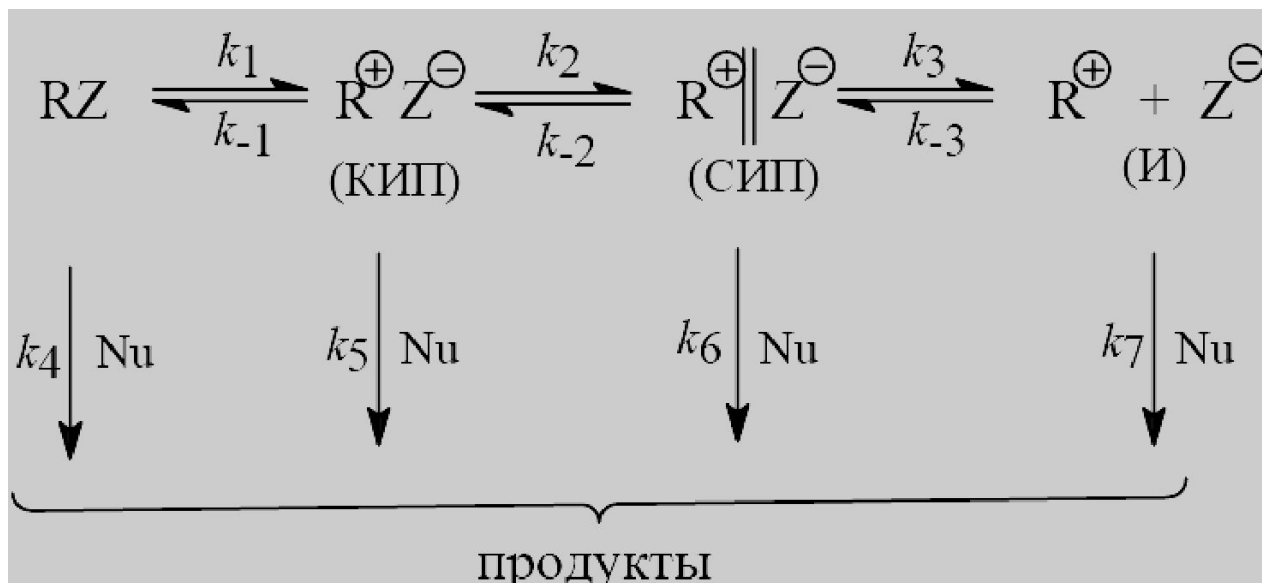
+



-

98

S_N2

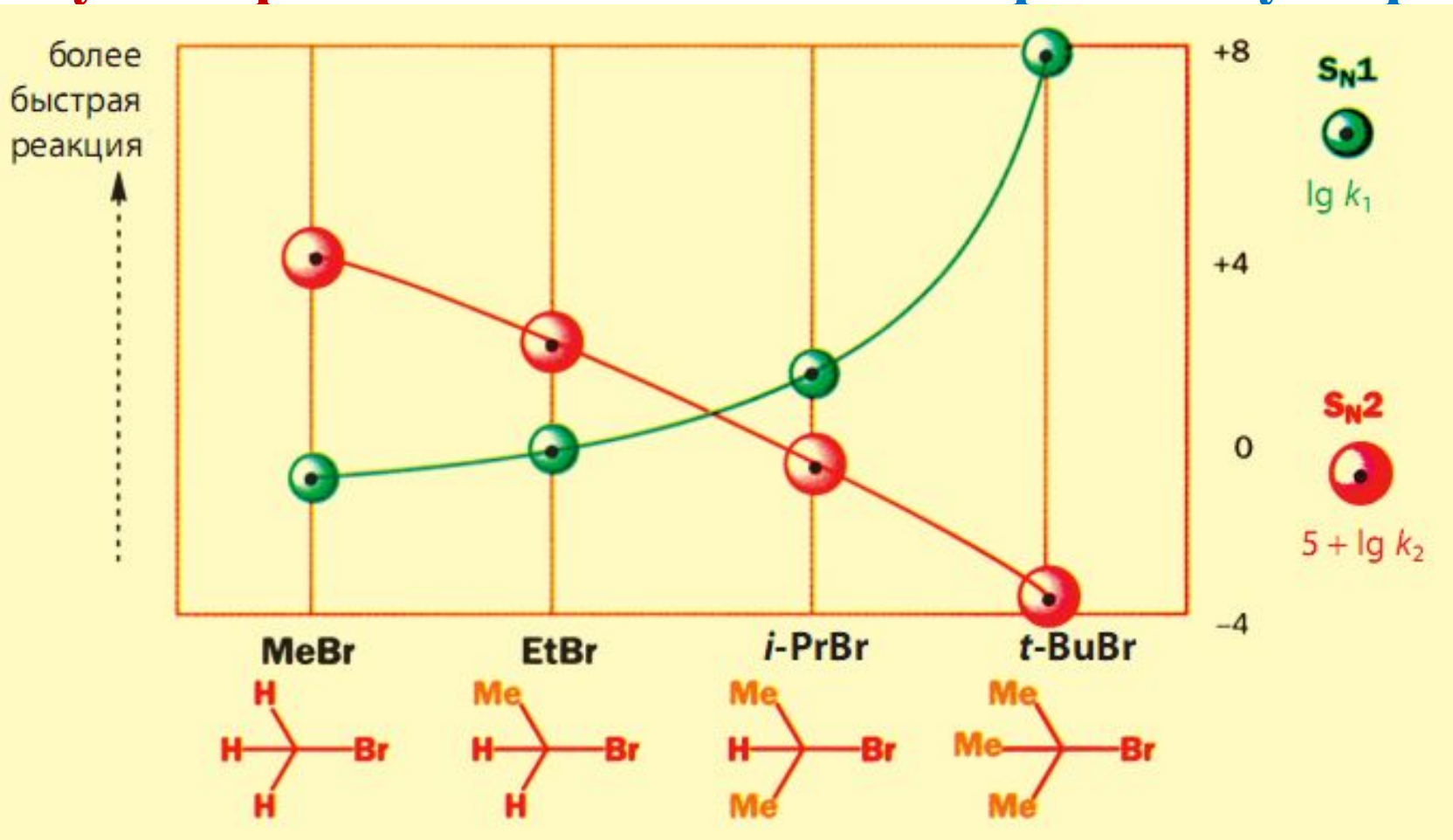


S_N1

КИП — контактная ионная пара, СИП — сольватно-разделенная ионная пара; И — свободные ионы.

Алкилгалогениды ПЛ

Факторы на пути протекания реакций нуклеофильного замещения – Строение субстрата



Алкилгалогениды ПЛ

Факторы на пути протекания реакций
нуклеофильного замещения – Строение субстрата

R	Relative Rate	R	Relative Rate	S_N2
Methyl	30	Isobutyl	0.03	
Ethyl	1	Neopentyl	10^{-5}	
Propyl	0.4	Allyl	40	
Butyl	0.4	Benzyl	120	
Isopropyl	0.025			

S_N1

RBr Substrate	In 60% Ethanol at 55°C	In Water at 50°C
MeBr	2.08	1.05
EtBr	1.00	1.00
<i>i</i> -PrBr	1.78	11.6
<i>t</i> -BuBr	2.41×10^4	1.2×10^6

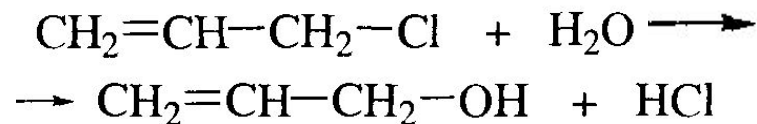
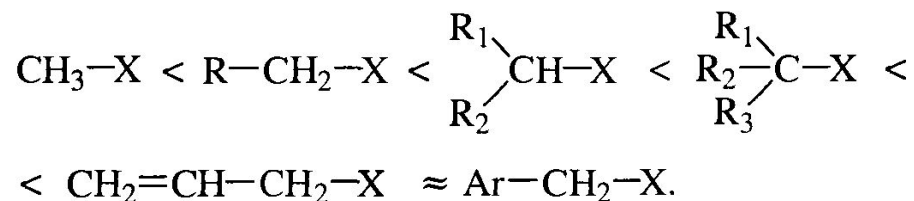
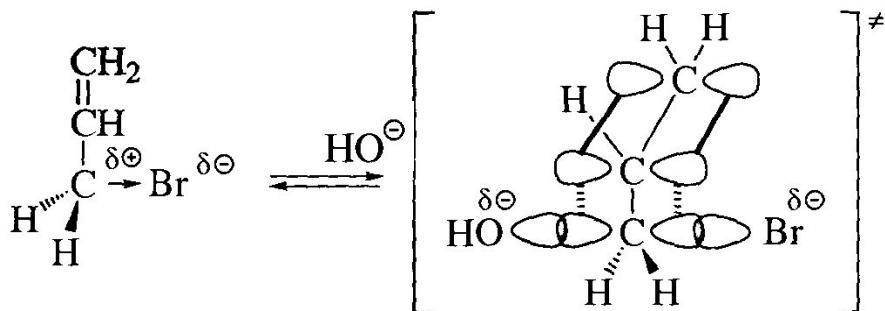
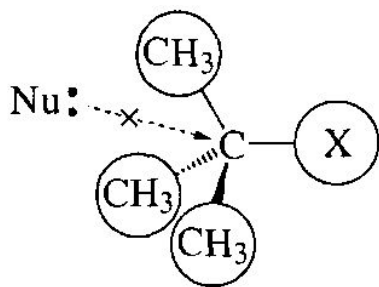
Алкилгалогениды ПЛ

Факторы на пути протекания реакций нуклеофильного замещения –

Строение субстрата

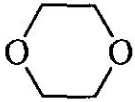
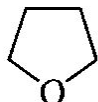


галогенметаны > первичные галогеналканы >
вторичные галогеналканы >>
третичные галогеналканы



Алкилгалогениды ПЛ

Факторы на пути протекания реакций нуклеофильного замещения – Тип растворителя

Неполярные		полярные		полярные	
протонные		апротонные			
ϵ					
Алканы	<2	CH ₃ COOH	6,2		25
CCl ₄	2,23	NH ₃ (жидк.)	17	2,2	CH ₃ -C(=O)-CH ₃ ацетон
C ₆ H ₆	2,28	C ₂ H ₅ OH	24	диоксан	38
CHCl ₃	4,7	CH ₃ OH	32,6	C ₂ H ₅ -O-C ₂ H ₅	4,34
		HO(CH ₂) ₂ OH	37,7	диэтиловый эфир	диметилформаид (ДМФА)
		HCOOH	59		
		H ₂ O	80		7,4
				тетрагидрофуран	46
					диметилсульфоксид (ДМСО)

Алкилгалогениды ПЛ

Факторы на пути протекания реакций
нуклеофильного замещения – Тип растворителя

S_N2

Протеканию по этому механизму способствуют полярные апротонные растворители

S_N1

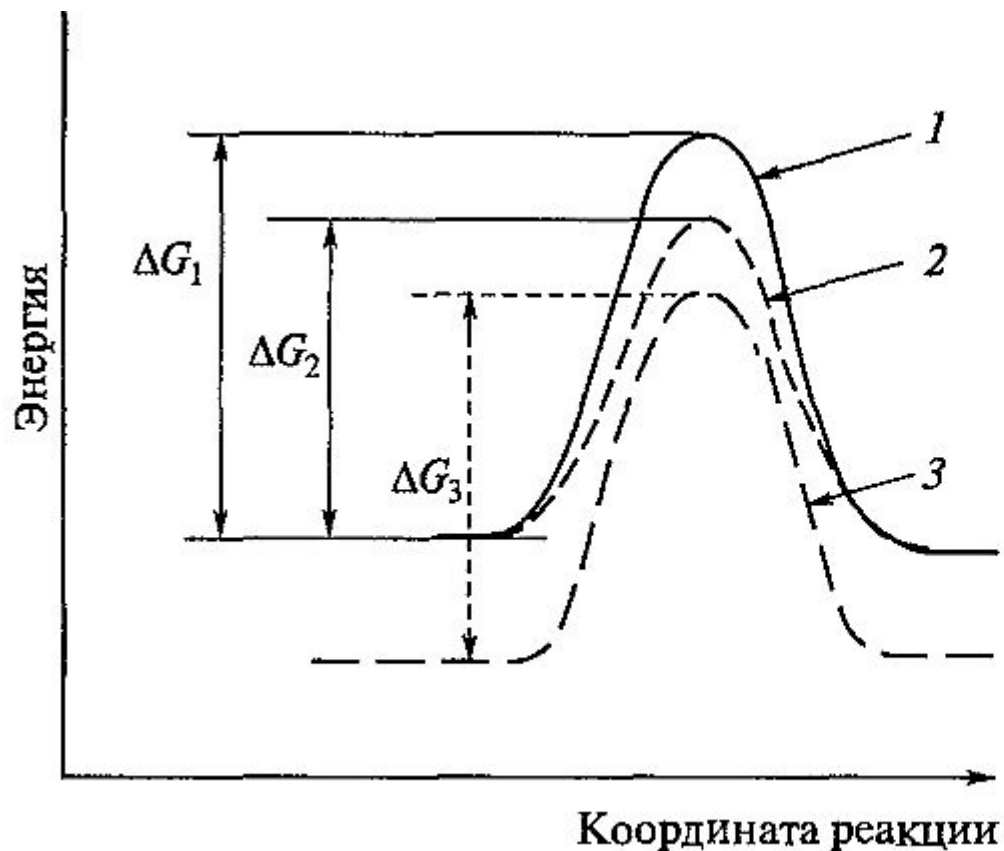
Протеканию по этому механизму способствуют полярные протонные растворители (обладают одновременно нуклеофильными и электрофильными свойствами)

Причина – возникновение в ходе реакции катионов и анионов, возможна стабилизация и катиона и аниона

Алкилгалогениды ПЛ

Факторы на пути протекания реакций нуклеофильного замещения – Тип растворителя

S_N2

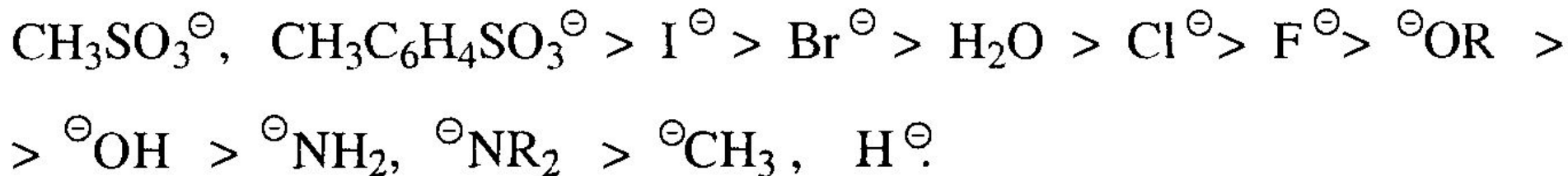


Энергетическая диаграмма реакции S_N2 с участием заряженного нуклеофила

1 – в неполярном, 2 – в полярном апротонном, 3 – в полярном протонном растворителе

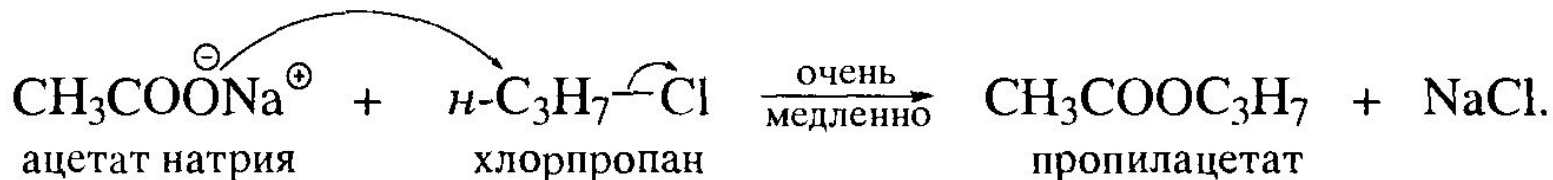
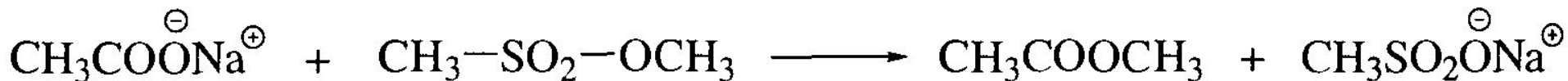
Алкилгалогениды ПЛ

Факторы на пути протекания реакций нуклеофильного замещения – Нуклеофуг



Реакция идет тем быстрее, чем менее «энергетична» уходящая группа

Чем более сильная сопряженная кислота уходящей группы, тем выше ее нуклеофугность



Алкилгалогениды ПЛ

Факторы на пути протекания реакций нуклеофильного замещения – сила нуклеофила



Замещение протекает тем легче, чем выше нуклеофильность реагента (способность нуклеофила отдавать электроны)

Нуклеофильность связана с основностью и с поляризуемостью реагента (большая основность и поляризуемость – большая N.)

Нуклеофильность зависит от природы растворителя

Анион более сильный нуклеофил, чем сопряженная кислота

Таблица Нуклеофильность некоторых нуклеофилов

Степень нуклеофильности	Нуклеофилы	Относительная активность
Очень сильные нуклеофилы	I^{\ominus} , HS^{\ominus} , RS^{\ominus}	$>10^5$
Сильные нуклеофилы	Br^{\ominus} , HO^{\ominus} , RO^{\ominus} , $^{\ominus}\text{CN}$, N_3^{\ominus}	10^4
Умеренные нуклеофилы	NH_3 , Cl^{\ominus} , F^{\ominus} , RCOO^{\ominus}	10^3
Слабые нуклеофилы	H_2O , RON	1
Очень слабые нуклеофилы	RCOON	10^{-2}

Алкилгалогениды ПЛ

Уравнение Свэйна-Скотта (k_n – вода, $s = 1$ для MeBr):

S_N

$$\log \frac{k}{k_0} = sn$$

Nucleophile	n	Nucleophile	n
SH ⁻	5.1	Br ⁻	3.5
CN ⁻	5.1	PhO ⁻	3.5
I ⁻	5.0	AcO ⁻	2.7
PhNH ₂	4.5	Cl ⁻	2.7
OH ⁻	4.2	F ⁻	2.0
N ₃ ⁻	4.0	NO ₃ ⁻	1.0
Pyridine	3.6	H ₂ O	0.0

RS⁻ > ArS⁻ > I⁻ > CN⁻ > OH⁻ > N₃⁻ > Br⁻ > ArO⁻ > Cl⁻ > pyridine > AcO⁻ > H₂O

Алкилгалогениды ПЛ

Факторы на пути протекания реакций
нуклеофильного замещения – нуклеофильность

S_N2 Нуклеофильность=Основнос
ТВ?

Метилбромид и нуклеофил в воде?



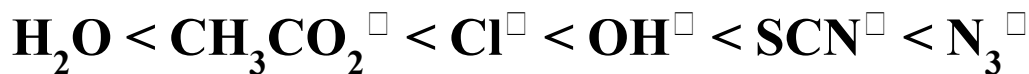
Метилбромид и нуклеофил в ДМФА



Отсутствие сольватации основных, малополяризуемых ионов приводит к увеличению их нуклеофильности

S_N1

Трифенилметил-катион / вода + ацетон



Алкилгалогениды ПЛ

Мягкость и жесткость нуклеофила.

Принцип ЖМКО

Пирсон (1963): жесткие основания Льюиса предпочитают координироваться с жесткими кислотами; мягкие основания - с мягкими кислотами.

Жесткость основания :

увеличивается в группе Периодической системы снизу вверх,

например: $\text{I}^- < \text{Br}^- < \text{Cl}^- < \text{F}^-$

возрастает в периоде (в изоэлектронных сериях) слева направо:

$\text{NH}_2^- < \text{OH}^- < \text{F}^-$

Жесткость кислот:

в группах периодической таблицы возрастает снизу вверх,

например: $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+$

Алкилгалогениды ПЛ

Принцип ЖМКО

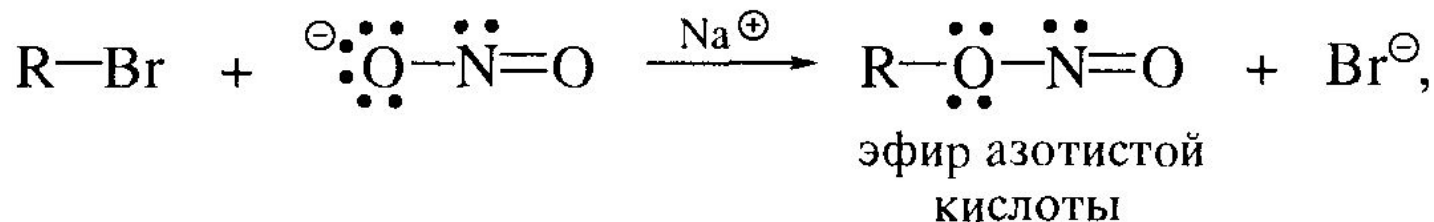
Качественное деление на жесткие, промежуточные и мягкие кислоты и основания

Кислоты	Основания
Жесткие	
H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , BF_3 , Me_3Al , $AlCl_3$, SO_3 , RCO^+ , CO_2	H_2O , OH^- , F^- , Cl^- , $RCOO^-$, PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , ClO_4^- , NO_3^- , ROH , R_2O , RO^- , NH_3 , RNH_2 , N_2H_4
Промежуточные	
Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , SO_2 , R_3C^+ , BR_3 , NO^+	$PhNH_2$, N_3^- , Br^- , SO_3^{2-} , пиридин
Мягкие	
$RHal$, $ROTs$, CH_3^+ , RCH_2^+ , Cu^+ , Ag^+ , Hg^{2+} , CH_3Hg^+ , BH_3 , хиноны, металлы (0)	RSH , R_2S , RS^- , HS^- , S_2^{2-} , I^- , SCN^- , CN^- , $S_2O_3^{2-}$, R_3P , $CH_2=CH_2$, бензол, R^- , H^-

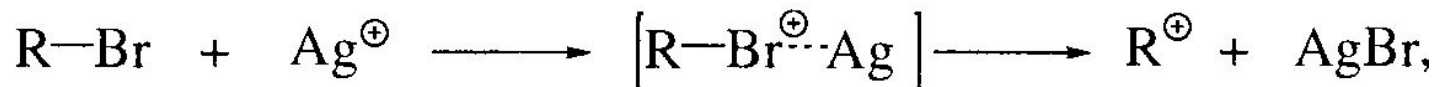
Алкилгалогениды ПЛ

Принцип ЖМКО

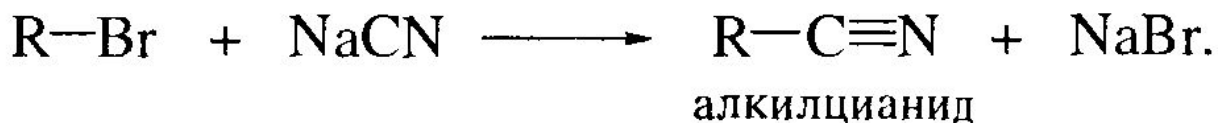
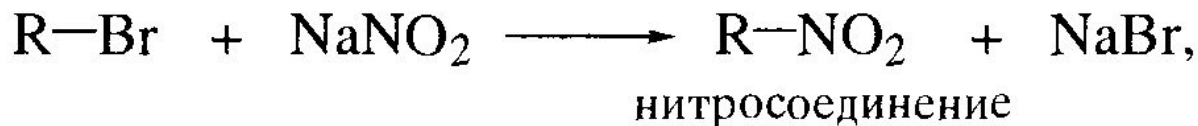
Амбидентные нуклеофилы



S_N1



S_N2



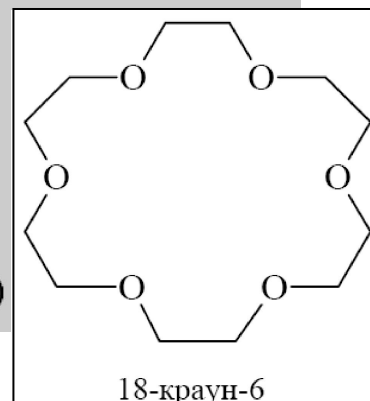
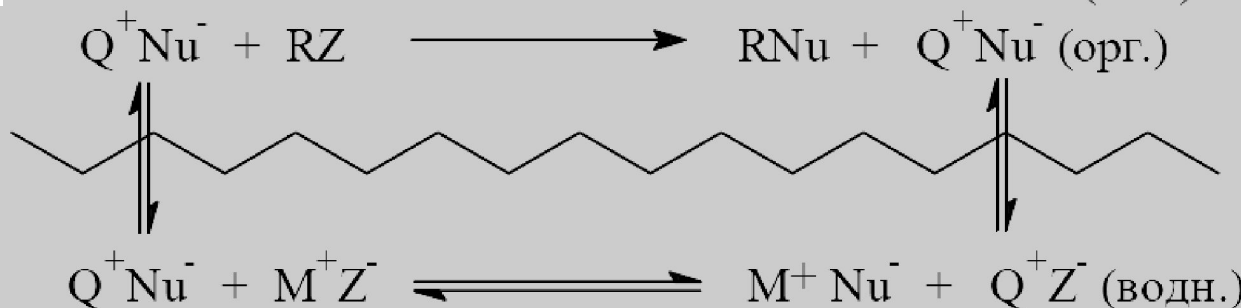
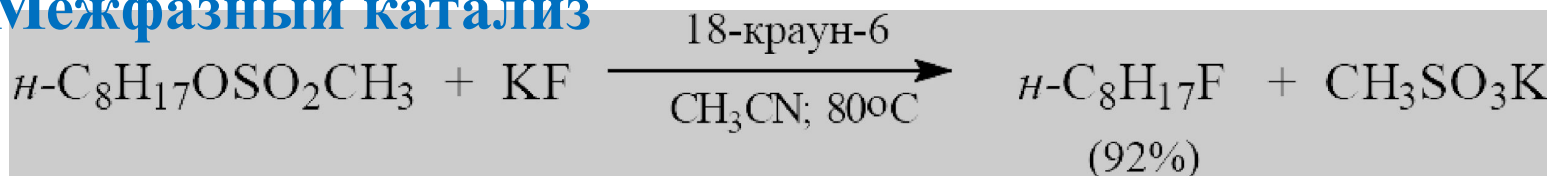
Алкилгалогениды ПЛ

Факторы на пути протекания реакций нуклеофильного замещения – иные факторы

α -Эффект

1. гидразин NH_2-NH_2 или гидроксилламин NH_2OH значительно более сильные нуклеофилы, чем аммиак и первичные амины
2. пероксид-анион HOO^- значительно более сильный нуклеофил по сравнению с HO^-

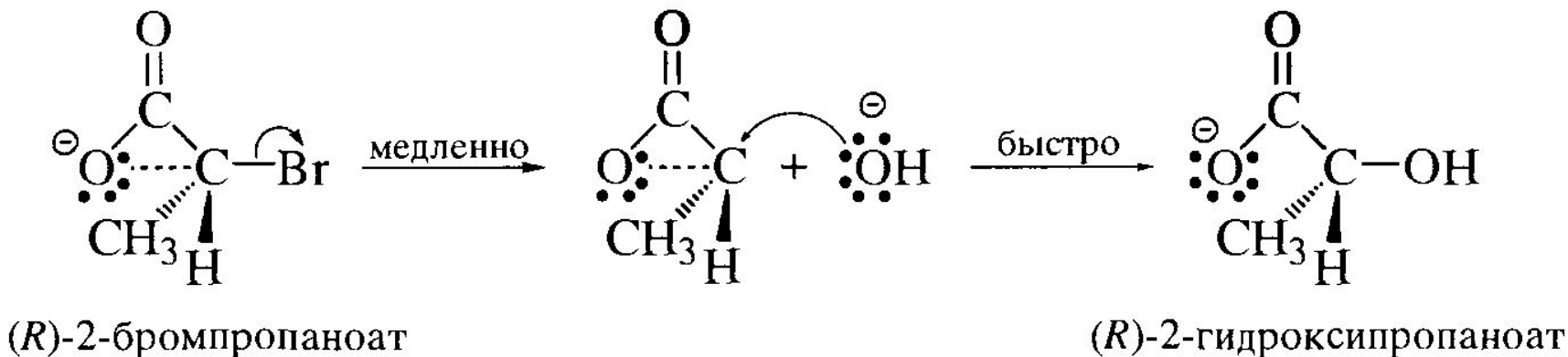
Межфазный катализ



Алкилгалогениды ПЛ

Факторы на пути протекания реакций нуклеофильного замещения – иные факторы

Анхимерное содействие = Две последовательные S_N2 реакции

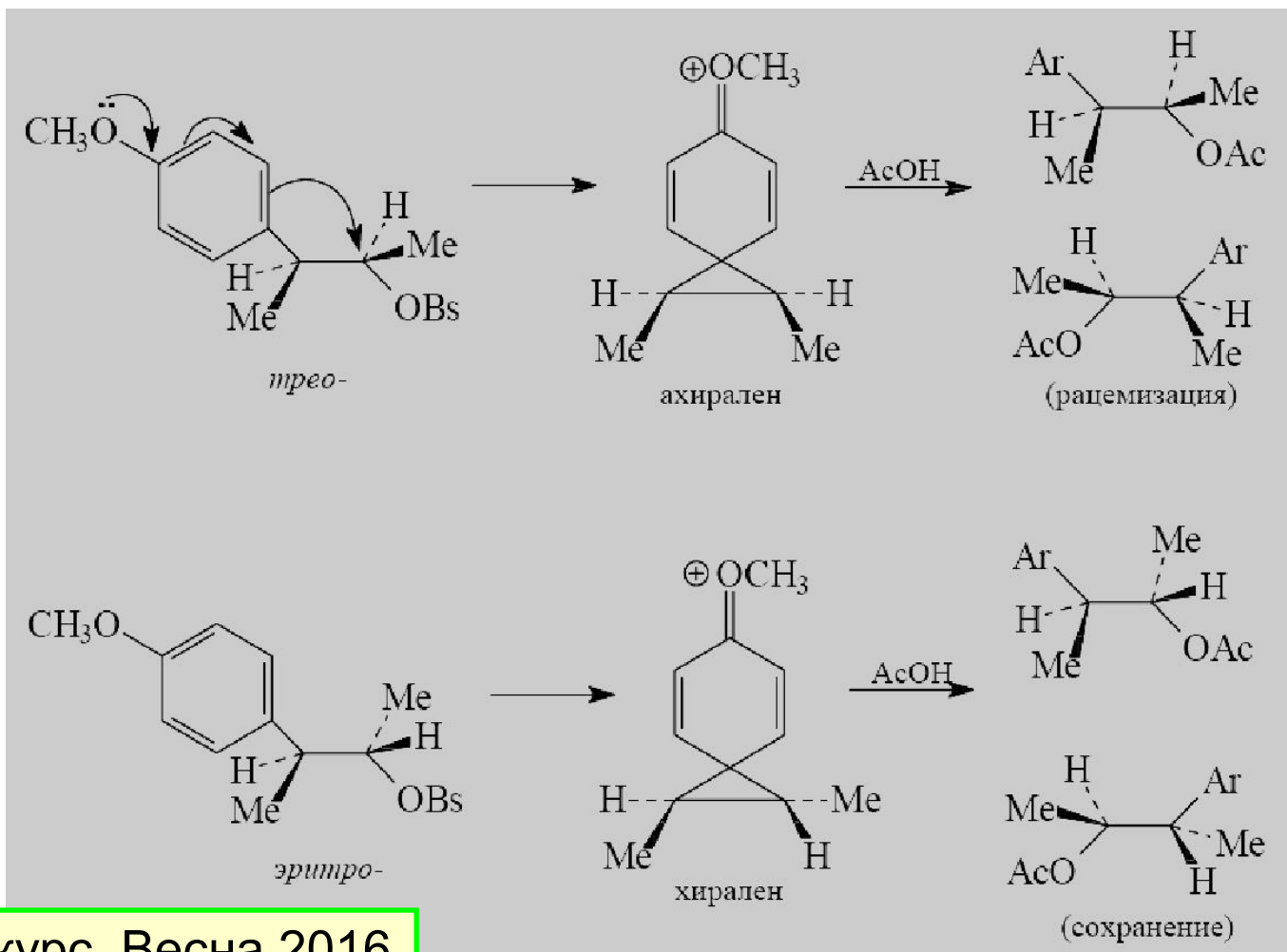


Группы, способные к анхимерному содействию (в порядке уменьшения способности)

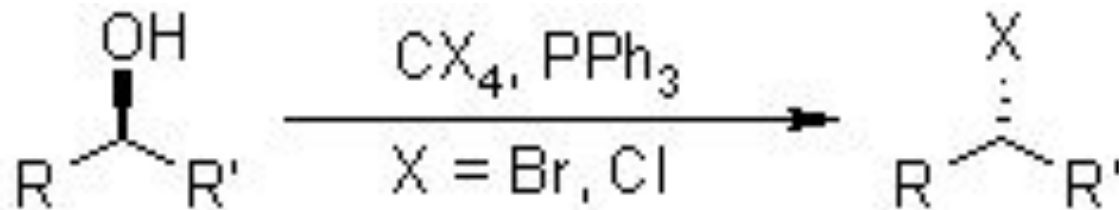
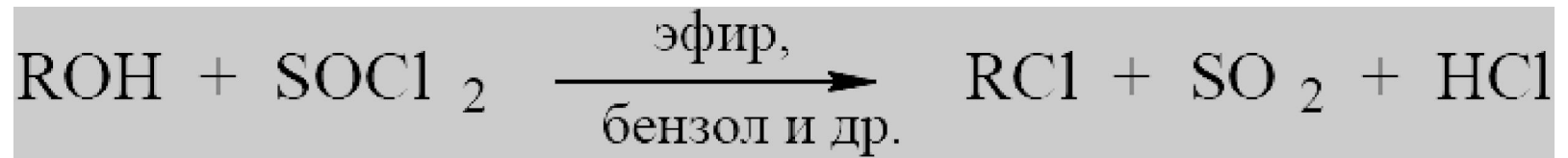
COO^\ominus , OCOR , COOR , COAr , O^\ominus , OR , OH , NH_2 , NHR , NR_2 , NHCOR , S^\ominus , SH , SR , I , Br , Cl .

Алкилгалогениды ПЛ

Факторы на пути протекания реакций нуклеофильного замещения – иные факторы

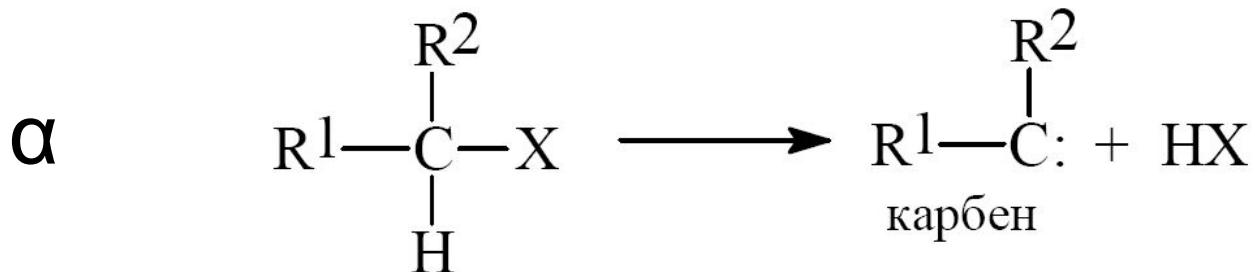


Алкилгалогениды ПЛ

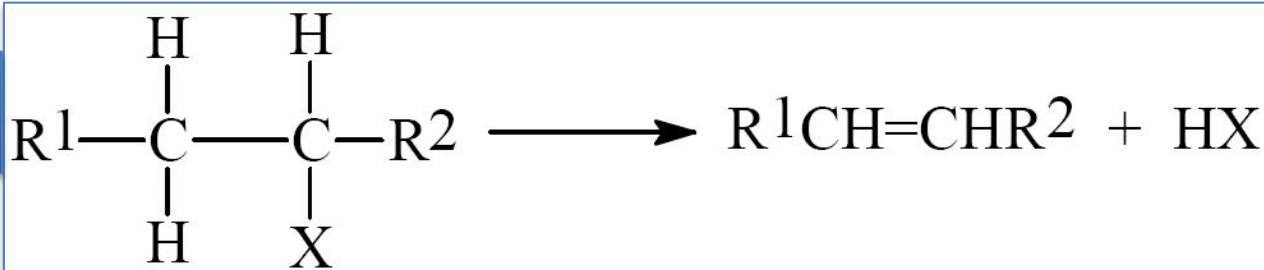


Реакции

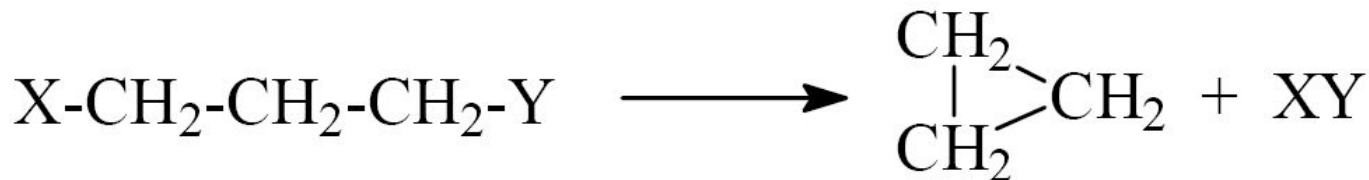
Элиминирования



β



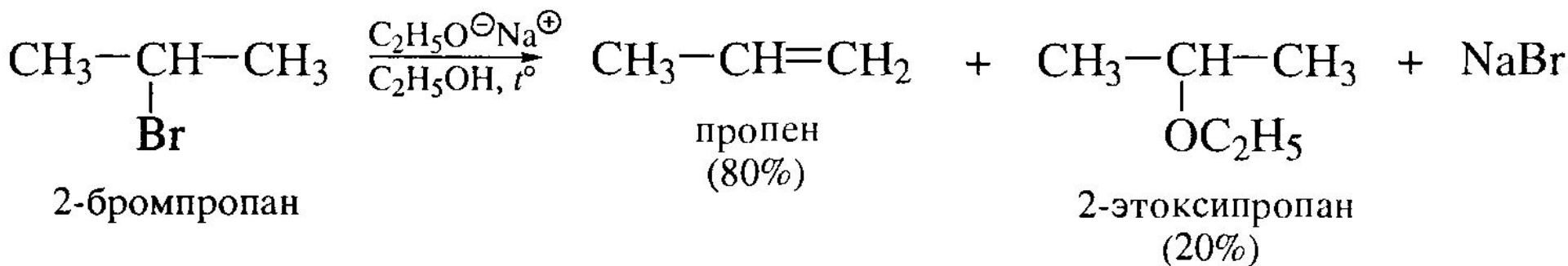
γ



Реакции

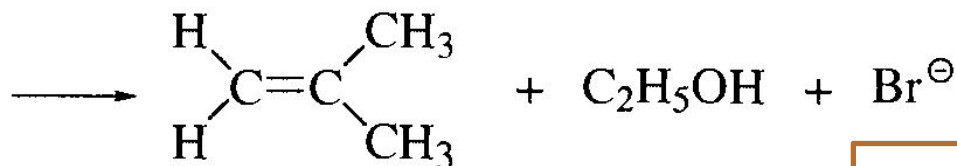
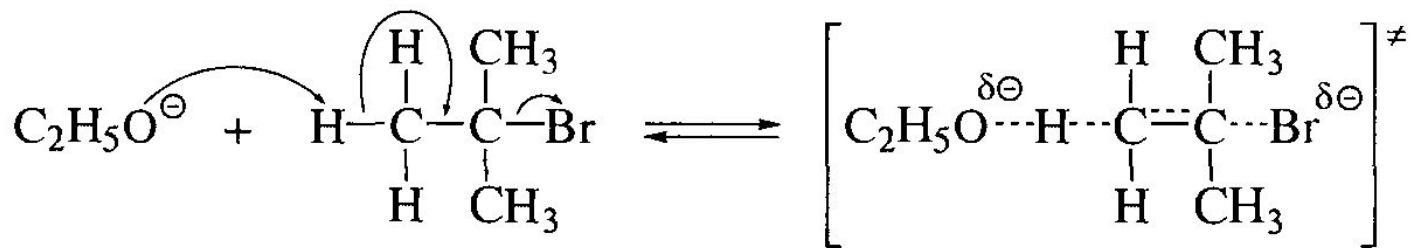
Элиминирования

E2



сильное основание □ *элиминирование*

слабое основание (OH⁻, KOH/H₂O) □ *замещение*

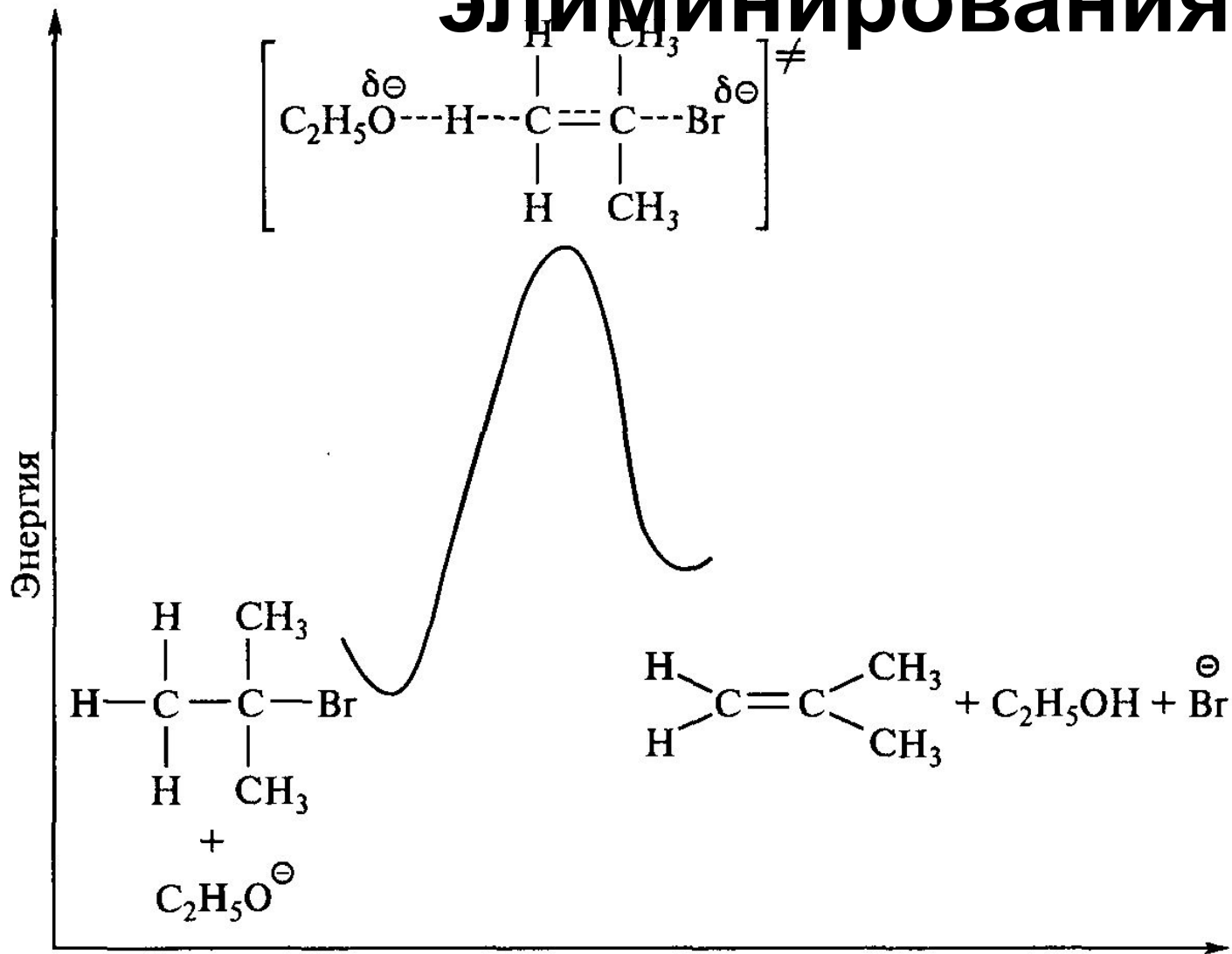


$$w = k_2[(\text{CH}_3)_3\text{CBr}][\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^\ominus]$$

Реакции

ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

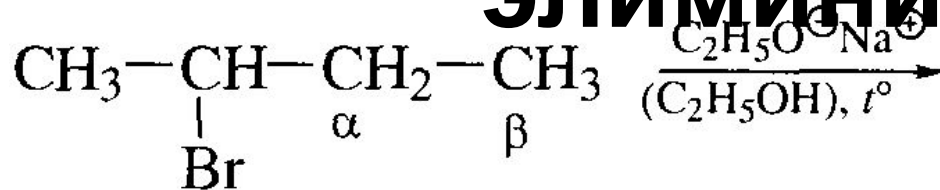
E2



Реакции

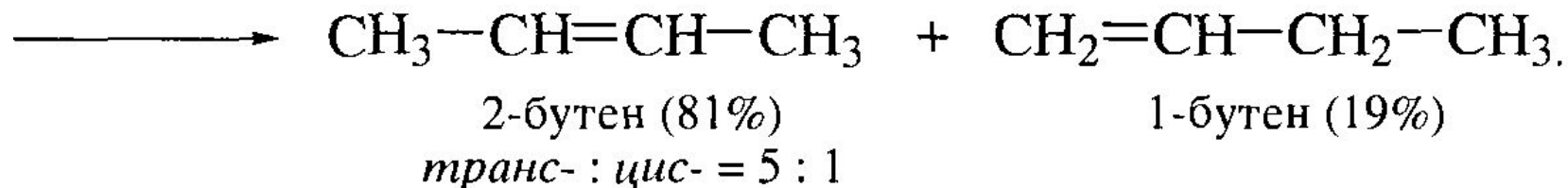
Элиминирование

Региоселективность



2-бромбутан

E2



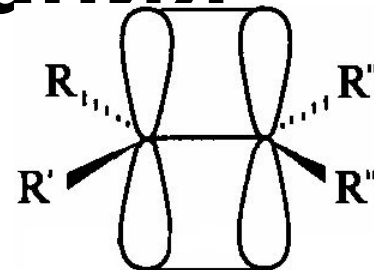
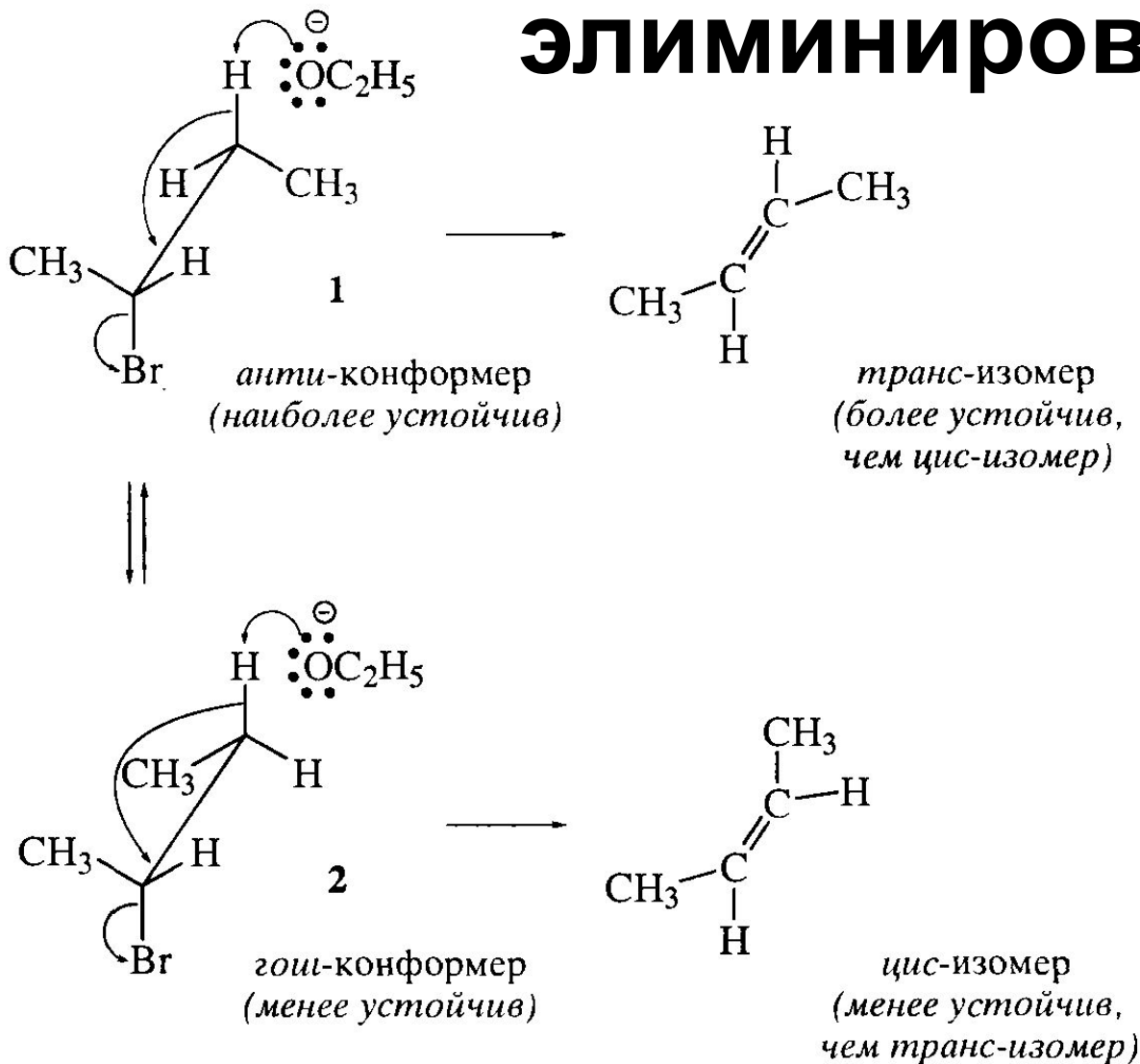
Правило Зайцева (верно для случаев, когда уходящая группа - анион)

протон отщепляется преимущественно от наименее гидрогенизированного C_β-атома с образованием наиболее замещенного при двойной связи алкена.

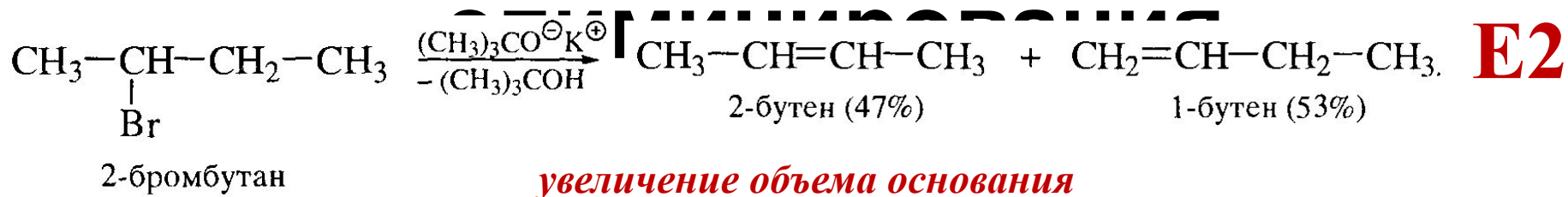
Реакции

Элиминирования

E2



Реакции



Правило Гофмана

(верно для случаев, когда уходящая группа – нейтральная молекула)

протон отщепляется от наиболее гидрогенизированного C_β-атома, при этом образуется наименее замещенный при двойной связи алкен.



Реакции

Влияние различных факторов на

ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

E2



Таблица 13.4. Скорости реакций и выходы алкенов в реакции E2

R в RBr	Относительная скорость	Алкен	Выход, %
Этил	1,0	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	1,0
Изопропил	7,9	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}_2$	79
трет-Бутил	50	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$	~100

Реакции

Конкуренция между S_N2 и E2

природа уходящей группы:



ряды одинаковы

природа атакующего реагента

S_N2

E2

Сильные нуклеофилы и слабые основания:
 NH_3 , I^-
нуклеофила

Маленький объем

Сильные основания: NH_2^- , $OC(CH_3)_3^-$
Большой объем нуклеофила

растворитель

S_N2

E2

более полярный: OH^- в воде (заряд на трех атомах в ПС)

менее полярный: OH^- в спирте (заряд на пяти атомах в ПС)

температура

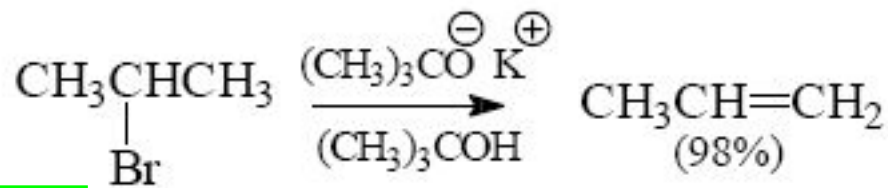
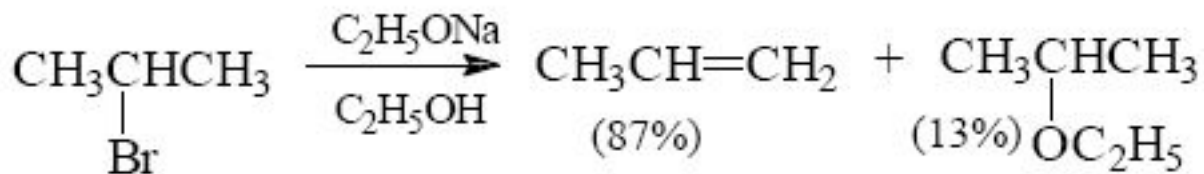
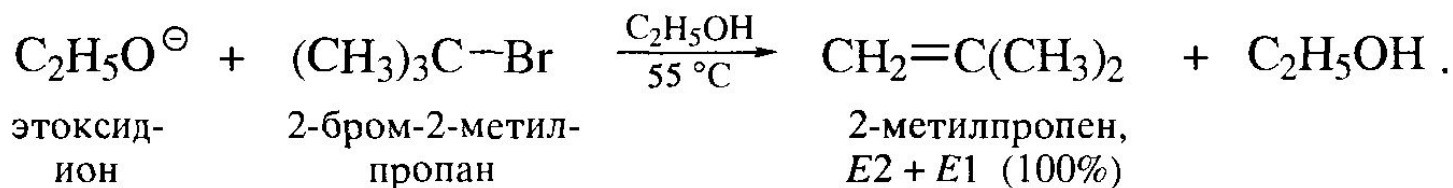
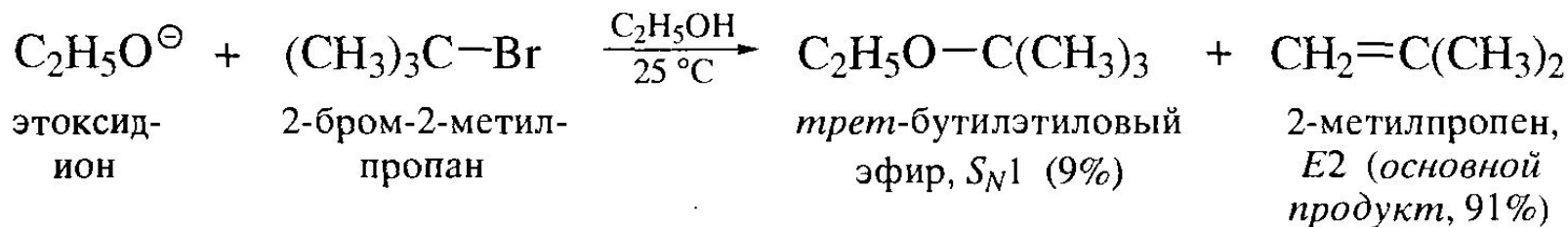
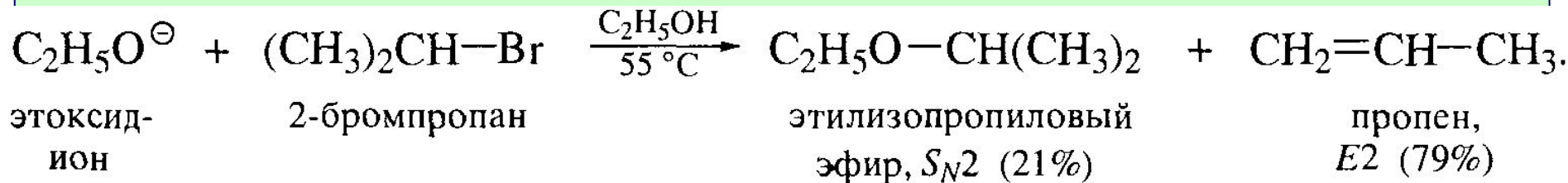
S_N2

E2

низкая

высокая ($E_{акт}$ выше т.к. разрываются 2 связи)

Реакции



E

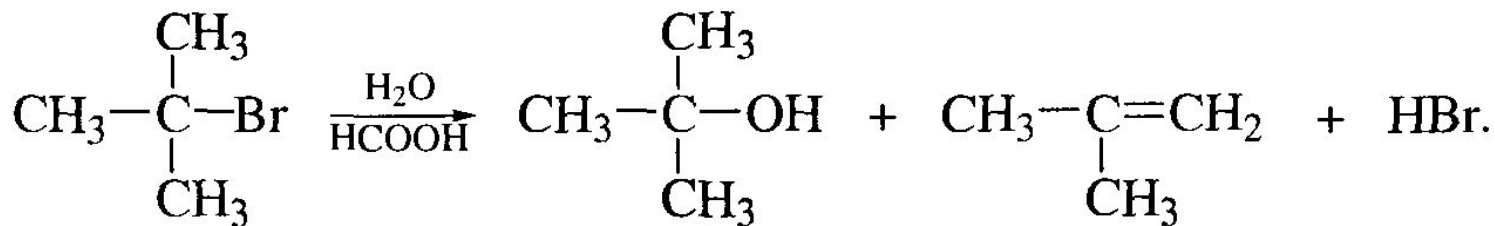
vs

S_N

Реакции

ЭПИМИНИРОВАНИЯ

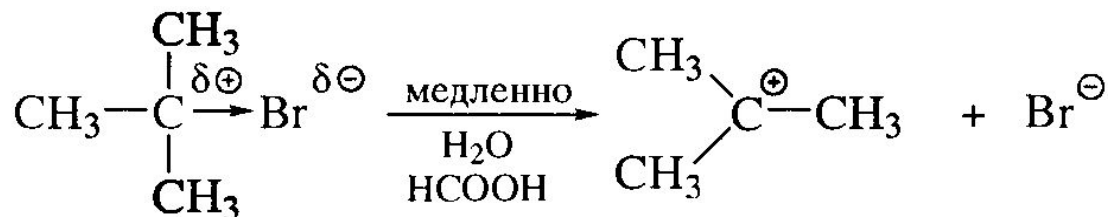
E1



трет-бутил-
бромид

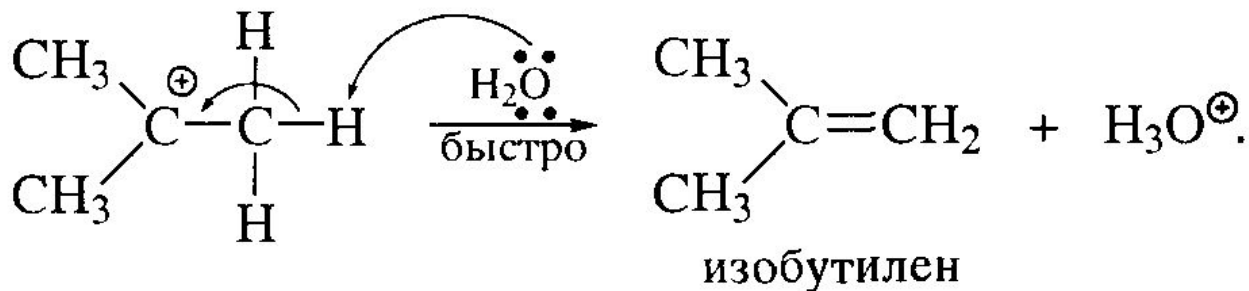
трет-бутиловый
спирт, S_N1 (92,4%)

изобутилен
E1 (7,6%)



трет-бутил-
бромид

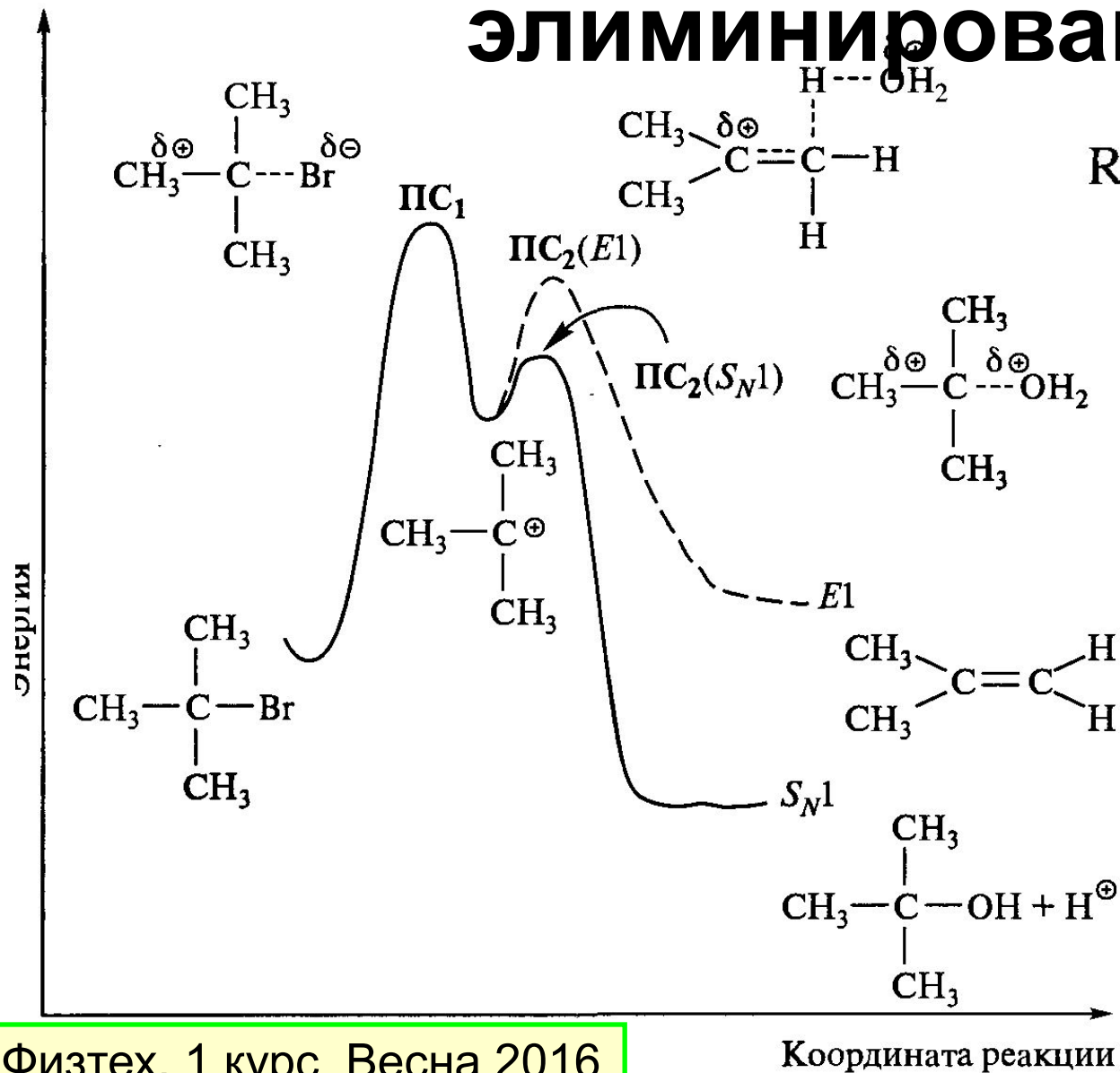
$$w = k_1 [(\text{CH}_3)_3\text{CBr}].$$



Реакции

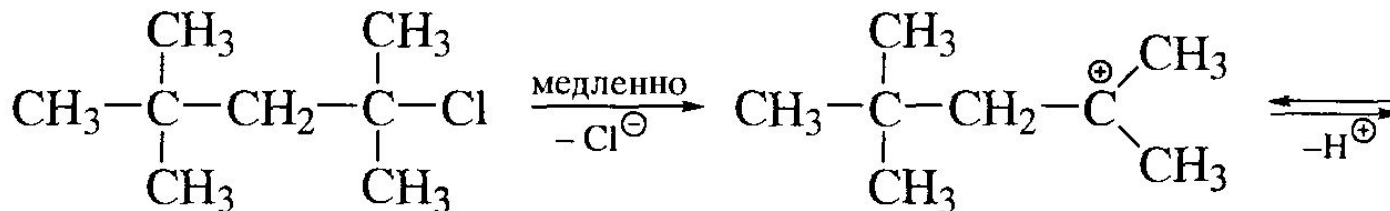
ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

E1

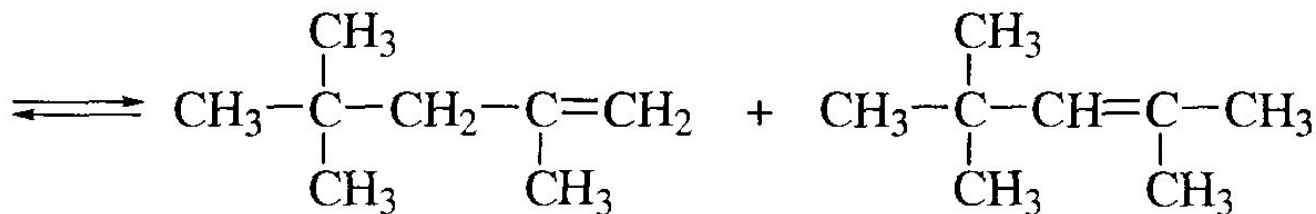


Реакции

ЭЛИМИНИРОВАНИЕ



2,4,4-триметил-2-хлорпентан



2,4,4-триметил-1-пентен
(основной продукт)

2,4,4-триметил-2-пентен
(примесь)

Против правила Зайцева – стерические препятствия отрыва бета-Н

E1

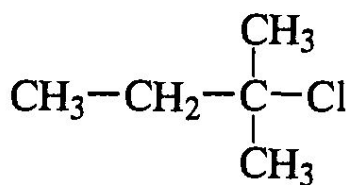
Реакции

Элиминирование Конкуренция между S_N1 и $E1$ растворитель

S_N1

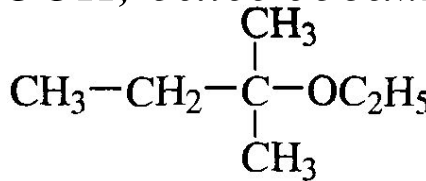
$E1$

протонные с высокой ионизирующей способностью: H_2O , CH_3OH , $HCOOH$; более объемные

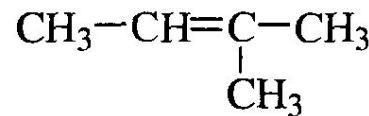


2-метил-2-хлорбутан

C_2H_5OH

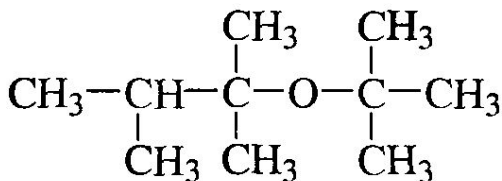


2-метил-2-этоксипутан
(56%)

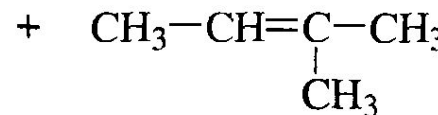


2-метил-2-бутен (44%)

$(CH_3)_3COH$



2-трет-бутоксипутан-2,3-диметилбутан
(следы)



2-метил-2-бутен
(основной продукт)

температура

S_N1

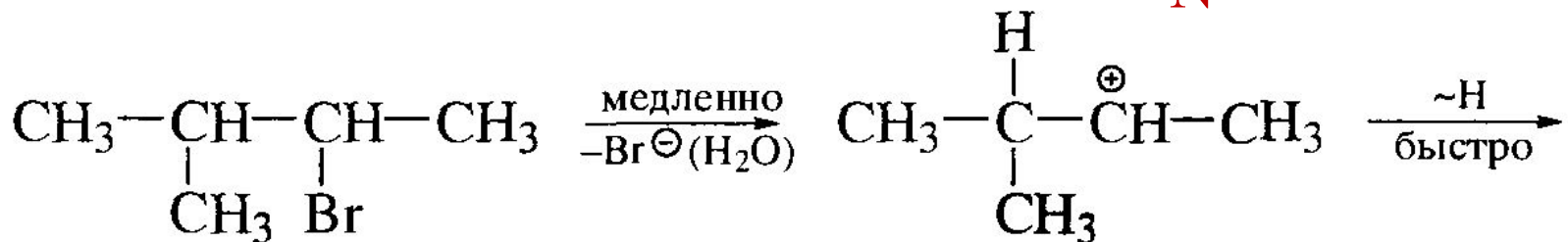
низкая

высокая

$E1$

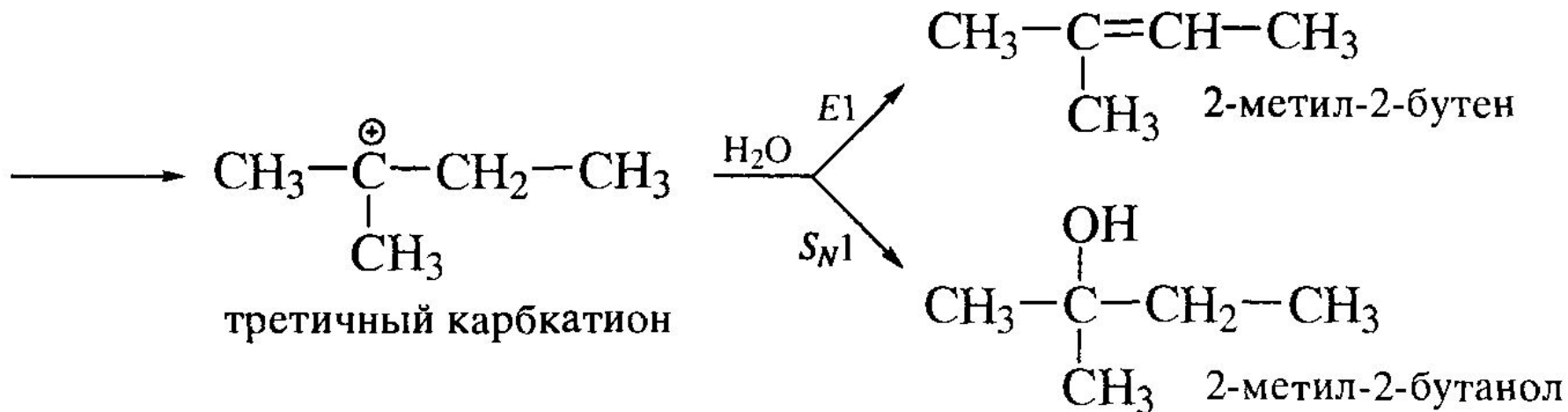
Реакции

ЭЛИМИНИРОВАНИЯ Перегруппировки в S_N1 и $E1$



2-бром-3-метилбутан

вторичный
карбокатион



третичный карбокатион

2-метил-2-бутанол