

**Лекция 8. Теоретические основы реакций нуклеофильного замещения на примере галогенпроизводных углеводородов. Классификация, номенклатура, строение и химические свойства. Лекарственные препараты на основе галогенпроизводных углеводородов**

Галогенпроизводными углеводородов называются органические соединения, образующиеся при замене атомов водорода в углеводородах на атомы галогенов

В зависимости от числа атомов водорода, замещенных галогеном, различают моно-, ди-, тригалогенпроизводные и т.д.

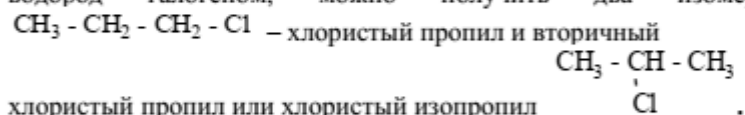
Например:

$\text{CH}_3 - \text{Cl}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{CHCl}_3$	$\text{CCl}_4$
хлористый метил	хлористый метилен	хлороформ	четырёххлористый углерод

Моногалогенпроизводные предельных углеводородов называются алкилгалогенидами: их состав можно выразить общей формулой  $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}\text{Hal}$  ( $\text{Hal} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ). В зависимости от положения галогена в углеводородной цепи различают первичные, вторичные и третичные галогенпроизводные. В молекулах метана и этана все атомы водорода по положению равноценны. Поэтому замещение атома водорода в метане или этане каким-либо галогеном, например хлором, дает только одно галогенпроизводное:

$\text{CH}_3\text{Cl}$ – хлористый метил (метилхлорид)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ – хлористый этил (этилхлорид)
---	--

Но уже из пропана, имеющего первичный и вторичный углеродные атомы, замещая водород галогеном, можно получить два изомерных галогенпроизводных:

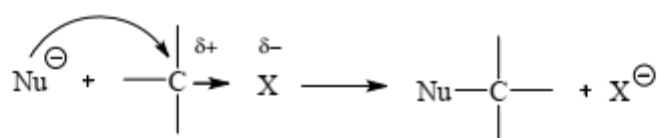


Если в углеводороде присутствует *и кратная связь, и атом галогена*, то начало нумерации углеводородной цепи определяет кратная связь:  $\text{BrCH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CCl} = \text{CH} - \text{CH}_3$  (3-хлор-5-бром-пентен-2).

Ди- и полигалогенпроизводные называются по тем же правилам, что и моногалогенпроизводные:  $\text{CH}_2\text{Cl} - \text{CH}_2\text{Cl}$  – 1,2-дихлорэтан,  $\text{CH}_3 - \text{CHCl}_2$  – 1,1 дихлорэтан.

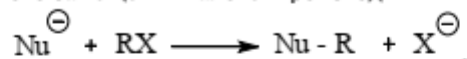
Когда два атома галогена находятся у двух соседних атомов углерода, то их называют *вицинальными* (1,2-дихлорэтан) дигалогенпроизводными, в случае их расположения у одного атома углерода – *геминальными* (1,1-дихлорэтан).

В алкилгалогенидах  $\sigma$ -связь углерод-галоген сильно поляризована, так как атом любого галогена обладает большим сродством к электрону, чем атом углерода (лекция 1), при этом отрицательный полюс диполя находится на атоме галогена (-I-эффект), а атом углерода, связанный с атомом галогена, несет частичный положительный заряд ( $\sigma^+$ ). Такой атом углерода является электрофильным и в процессе химической реакции он будет принимать атаку нуклеофильного реагента:



В процессе реакции происходит гетеролитический разрыв связи C-X, причем электроны связи переходят к электроотрицательному элементу X, и образуется новая связь C-Nu за счет пары электронов нуклеофильного реагента.

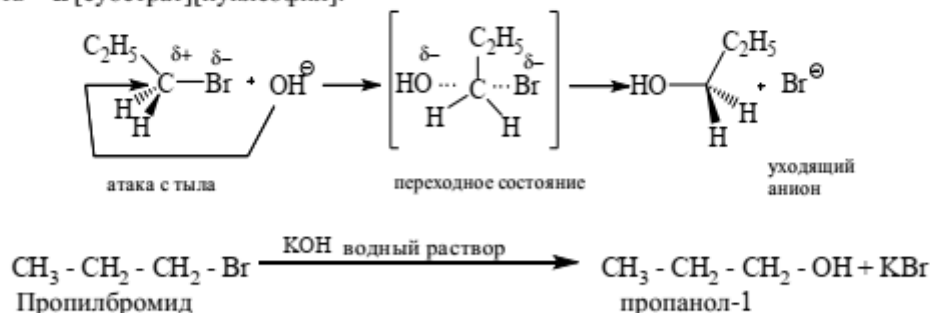
Реакция нуклеофильного замещения галогенпроизводных имеет вид:



**Нуклеофилы и представители некоторых классов органических соединений, получаемых из алкилгалогенидов (RX)**

Нуклеофил	Источники нуклеофилов	Продукты реакции с R-X
SH-	NaSH	RSH тиолы (меркаптаны)
SR-	NaSR	RSR тиоэфиры
CN-	RCN, HCN	RCN нитрилы
OR-	NaOR	ROR простые эфиры
OH-	KOH (водный раствор)	ROH спирты
$\text{H}_2\ddot{\text{O}}$	$\text{H}_2\text{O}$	ROH спирты
Cl-, Br-, I	HCl, HBr, HI	RHal галогенпроизводные
$\ddot{\text{N}}\text{H}_3$	$\text{NH}_3$	$\text{RNH}_2$ первичные амины
$\text{RNH}_2$	$\text{RNH}_2$	$\text{R}_2\text{NH}$ вторичные амины
$\text{R}_2\ddot{\text{N}}\text{H}$	$\text{R}_2\text{NH}$	$\text{R}_3\text{N}$ третичные амины
$\text{RCOO}^-$	$\text{RCOONa}$	$\text{RCOOR}$ сложные эфиры
$\text{NO}_2^-$	$\text{AgNO}_2$	$\text{RNO}_2$ нитросоединения

Взаимодействие **первичного** алкилбромида, например, пропилбромида с гидроксид-ионом, поставляемым водным раствором KOH, происходит по механизму  $\text{S}_{\text{N}}2$ , пропорционально концентрациям субстрата и нуклеофила, и имеет следующий вид: скорость = k [субстрат][нуклеофил]:



Механизм и схема взаимодействия пропилбромида с гидроксидом калия

Механизм реакции называют  $\text{S}_{\text{N}}2$  – «бимолекулярное нуклеофильное замещение». Установлено, что для одного и того же галогена (X) скорость реакции уменьшается в ряду: метилгалогенпроизводные > первичные галогенпроизводные > вторичные галогенпроизводные > третичные галогенпроизводные. Это обусловлено тем, что объемистые заместители вокруг атома углерода затрудняют к нему подход нуклеофила.

**Третичные алкилгалогениды** реагируют по другому механизму – через лимитирующую промежуточную стадию образования третичного карбокатиона  $\text{R}_3\text{C}^+$ ,

образованию которого способствует полярность растворителя, поскольку сольватация стабилизирует промежуточные карбониевые ионы. Устойчивость образующегося третичного бутил-катиона достигается за счет делокализации положительного заряда на три алкильные группы, обладающие +I-эффектом:

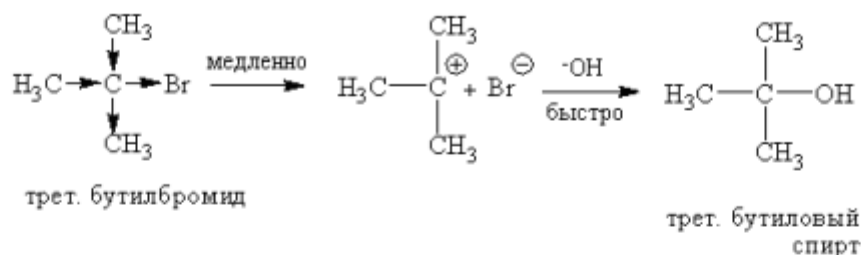


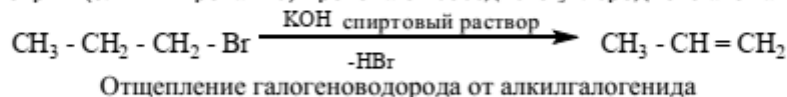
Схема взаимодействия третичного бутилбромид с гидроксид ионом

Скорость лимитирующей стадии реакции в случае третичных алкилгалогенидов не зависит от концентрации нуклеофила, а зависит только от концентрации галогенпроизводного, а именно от скорости образования его карбкатиона, и поэтому такой процесс называется  $S_N1$  – «мономолекулярное нуклеофильное замещение». Уравнение скорости реакции, протекающей по механизму  $S_N1$ , имеет вид: скорость =  $k$  [субстрат].

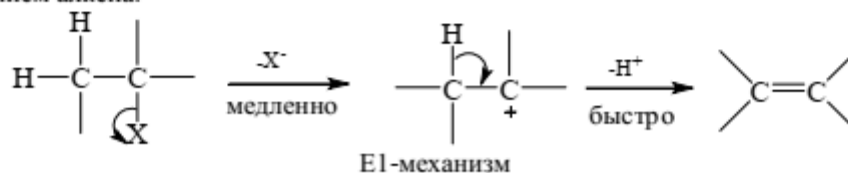
Таким образом, общий результат реакций нуклеофильного замещения алкилгалогенидов таков, что первичные галогенпроизводные обычно реагируют по  $S_N2$ -механизму, а третичные по  $S_N1$ -механизму.

Для вторичных галогенпроизводных ситуация менее ясна и они могут реагировать по любому механизму в зависимости от природы нуклеофила, уходящей группы и растворителя.

Для алкилгалогенидов характерны не только реакции замещения, но и реакции элиминирования (отщепления) и эти реакции часто конкурируют с замещением. Под влиянием атома галогена электронная пара связи C-H у соседнего углеродного атома смещается к атому углерода и водород становится более подвижным (более "кислым"). Этот эффект приводит к появлению в молекуле еще одного реакционного центра – атома водорода (CH-кислотный центр). Если в реакционной среде присутствует сильное основание, которое одновременно является и нуклеофилом, то наряду с вытеснением галогена может происходить отрыв (элиминирование) протона от соседнего углеродного атома



Результатом реакции элиминирования является образование алкена. Как и в случае замещения, возможны два механизма E1 (элиминирование мономолекулярное) и E2 (элиминирование бимолекулярное). В механизме E1 лимитирующей является отщепление уходящей группы с образованием карбониевого иона, от которого затем отщепляется  $\text{H}^+$  с образованием алкена.



Как и в  $S_N1$ -реакциях, ряд реакционной способности соответствует ряду стабильности образующихся карбониевых ионов, т.е. третичные > вторичные > первичные > метильный.

Реакции E2 имеют лишь одну стадию (рисунок 4.1.5) и при этом отщепление протона

