

В.О. Янченко

Механізми органічних реакцій



**Національний університет «Чернігівський колегіум»
імені Т.Г.Шевченка**

В.О. Янченко

Механізми органічних реакцій

**Навчальний посібник
для студентів закладів вищої освіти**

Чернігів - 2024

УДК 547
Я66

*Рекомендовано вченою радою Національного університету
«Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка,
протокол № 4 від 30 жовтня 2024.*

Рецензенти:

Курмакова І.М., –завідувач кафедри хімії, технологій та фармації Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка, професор, доктор технічних наук

Циганков С. А. – доцент кафедри хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя, кандидат хімічних наук

Кузнецова Т. Ю. – доцент кафедри хімії та методики викладання хімії Полтавського національного педагогічного університету імені В.Г. Короленка, кандидат хімічних наук

Янченко В.О.

Я66 Механізми органічних реакцій. Навчальний посібник/
В.О. Янченко Чернігів: НУЧК, 2024. 302 с.

У посібнику висвітлено сучасний погляд на вплив розподілу електронної густини на реакційну здатність органічних молекул. Розглянуто фактори, що впливають на перебіг органічних реакцій, класифікацію органічних реакцій та типи реагентів. Представлено ряд механізмів різноманітних реакцій приєднання, заміщення, елімінування, перегрупування, метатезису, сполучення та оліфінування карбонільних сполук.

Для студентів, магістрантів, аспірантів та викладачів хімічних, фармацевтичних та біологічних спеціальностей закладів вищої освіти та вчителів хімії закладів середньої освіти.

Передмова

Механізм хімічної реакції – це послідовність елементарних стадій (етапів), через які проходять вихідні реагенти, щоб утворити кінцеві продукти. Він описує конкретні проміжні сполуки, перехідні стани та розриви, або утворення хімічних зв'язків, які відбуваються під час реакції. Механізм дозволяє зрозуміти, як і чому реакція проходить певним шляхом, і надає детальну інформацію про динаміку молекулярних перетворень.

Знання механізмів хімічних реакцій допомагає студентам:

- ✓ зрозуміти, як відбуваються реакції на молекулярному рівні, що допомагає краще засвоювати базові поняття органічної хімії;
- ✓ розуміти кожен окрему стадію реакції та її роль в загальному процесі для кращого структурування та організації системи знань;
- ✓ передбачати продукти нових реакцій, що є важливою навичкою у хімічних дослідженнях;
- ✓ сприяти розвитку критичного мислення на основі спостережень та аналізу даних;
- ✓ розв'язувати складні хімічні задачі, використовуючи знання про механізми для знаходження шляхів синтезу потрібних сполук або уникнення небажаних побічних продуктів.

Знання механізмів важливе для проведення лабораторних робіт. Студенти можуть краще зрозуміти, які умови та реактиви необхідні для успішного проведення реакції, як уникнути побічних реакцій та як інтерпретувати результати експериментів.

У випадку науковців знання механізмів допомагає планувати синтези нових органічних сполук, обирати найефективніші шляхи та умови для отримання бажаних продуктів, зменшуючи кількість побічних продуктів та витратних стадій; визначити оптимальні умови (температура, тиск, розчинники, каталізатори) за яких реакція відбувається найефективніше; передбачити можливі побічні реакції та вживати заходів для їх мінімізації або повного уникнення; розробляти нові каталізатори, які можуть прискорювати реакції, бути більш селективними або бути здатними працювати в м'якших умовах; пояснити і передбачити такі

властивості сполук, як кислотність, основність, нуклеофільність, електрофільність тощо.

Вивчення механізмів органічних реакцій є основою для багатьох галузей науки, включаючи біохімію, медичну хімію, матеріалознавство та багато інших.

Цей посібник є втіленням багаторічного досвіду викладання хімічних дисциплін, зокрема органічної хімії та механізмів органічних реакцій викладачами кафедри хімії, технологій і фармації Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка.

У першому розділі посібника наведено сучасний погляд на вплив розподілу електронної густини на реакційну здатність органічних молекул. У розділі розглянуто взаємний вплив атомів в молекулі, просторова будова молекул та кислотно-основні властивості органічних сполук.

Другий розділ присвячений саме механізмам органічних реакцій. У розділі розглянуто: фактори, що впливають на перебіг органічних реакцій; класифікація органічних реакцій та типи реагентів. Представлено ряд механізмів різноманітних реакції приєднання, заміщення, елімінування, перегрупування, метатезису, сполучення та оліфінування карбонільних сполук.

Глави в кінці містять питання та завдання для самостійної роботи.

Запропонований посібник перш за все орієнтований на самостійну роботу здобувачів вищої освіти спеціальностей 102 Хімія, 226 Фармація, промислова фармація та 014 Середня освіта (Хімія) при вивченні курсів «Органічна хімія», «Механізми органічних реакцій», «Органічний синтез» та «Сучасні напрямки синтезу лікарських субстанцій».

На думку автора, матеріал даного посібника може бути корисним також аспірантам та викладачам хімічних, фармацевтичних та біологічних спеціальностей закладів вищої освіти та вчителям хімії і біології закладів середньої освіти, а також для здобувачів вищої освіти за спеціальністю 014 Середня освіта (Біологія та здоров'я людини) при вивченні курсу «Будова та властивості органічних сполук».

Розділ 1.
Вплив розподілу
електронної густини на
реакційну здатність
органічних молекул

1.1. Взаємний вплив атомів в молекулі

Реакційна здатність органічних сполук в переважній мірі залежить від взаємного впливу атомів у молекулі, який зумовлюється характером розподілу електронної густини і особливостями хімічних зв'язків.

Як правило, електрони не розподілені рівномірно по всій молекулі. Навіть у нейтральних молекулах є місце зі зміною розподілу електронної густини (з підвищенням негативного чи позитивного заряду). Тобто молекули, а також окремі зв'язки дещо поляризовані. Полярність ковалентного зв'язку буде тим більшою, чим більшою буде різниця в електронегативності атомів, які утворили цей зв'язок.

Електронегативність (за Полінгом) – це сила, яка утримує електрони близько до атома цього елемента в молекулі та характеризує міру прагнення даного атома до приєднання електронів у разі утворенні хімічного зв'язку.

У періодичній системі елементів електронегативність елементів збільшується знизу догори та зліва направо. Значення електронегативностей елементів наведено в табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Електронегативність деяких елементів

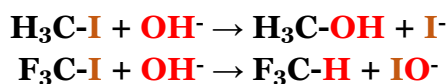
Шкала	Елемент									
	H	C	N	O	F	Mg	S	Cl	Br	I
за Полінгом	2,2	2,55	3,04	3,44	3,98	1,31	2,58	3,16	2,96	2,66
за Сандерсоном	2,31	2,47	2,93	3,46	3,92	1,42	2,66	3,28	2,96	2,50
за Оллредом і Роховим	2,20	2,50	3,07	3,50	4,10	1,23	2,44	2,84	2,74	2,21

Електронегативність елемента не є постійною величиною для його атомів у різних молекулах, і залежить від стану гібридизації. Позитивно заряджений атом сильніше утримує електрони, ніж нейтральний атом.

Залежно від вкладу s і p-орбіталей у гібридизований стан змінюється і здатність утримувати електрони. Збільшення вкладу s-орбіталей, як орбіталей з більш низькою енергією, приводить до зростання енергії

утримання електронів. Так, у метані (вклад s-орбіталі – 25 %) атоми гідрогену малореакційноздатні, електронегативність карбону й гідрогену приблизно однакова. В етилені (sp^2 -гібридизація, вклад s-орбіталі – 33 %) атоми гідрогену більш рухливі, тобто електронегативність карбону вища, ніж у гідрогену. В ацетилені атоми гідрогену можна вважати кислотними, адже ацетилен утворює солеподібні карбіди типу CaC_2 ; електронегативність карбону стає близькою до електронегативності хлору.

Електронегативності карбону і йоду доволі близькі, тому введення певних замісників може змінити характер заміщення електронної густини на протилежний. Так, для йодометану (CH_3I) більш електронегативним є атом йоду й на атомі карбону буде деякий позитивний заряд. Для йодотрифлуорометану (CF_3I) ситуація протилежна й уже на атомі йоду є деякий позитивний заряд. Це приводить до того, що ці сполуки по-різному реагують з нуклеофілами:



Електронний ефект – це зміщення електронної густини в молекулі під впливом замісників чи кратних зв'язків.

Виникнення в молекулі електронних ефектів, які впливають на реакційну активність окремих ділянок молекули, зумовлює специфічні особливості взаємодії між органічними речовинами.

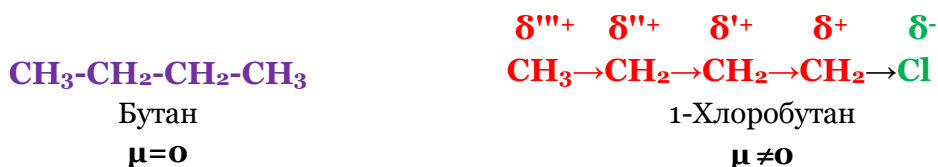
В органічних сполуках розрізняють два види електронних зміщень:

- зміщення електронної густини в ланцюгах по σ -зв'язках отримало назву **індуктивний ефект**;
- зміщення електронної густини в ланцюгах по системі π -зв'язків – **мезомерний ефект**.

1.1.1. Індуктивний ефект

При утворенні ковалентного зв'язку між двома атомами з однаковою електронегативністю електронна пара однаково належить кожному із двох атомів (неполярний ковалентний зв'язок). Якщо атоми мають різну електронегативність, електронна густина ковалентного зв'язку зміщується до більш електронегативного атома (полярний ковалентний зв'язок).

У складних органічних молекулах полярний ковалентний зв'язок несе вплив на сусідні зв'язки, призводячи зміни їх електронного стану, тобто викликаючи поляризацію:



У молекулі бутану карбон-карбон зв'язки неполярні, електронна густина між ними розподілена симетрично, тому молекула не має дипольного моменту. Введення в молекулу бутану атома хлору (1-хлоробутан) призводить до поляризації не тільки зв'язку **C-Cl**, а й сусідніх карбон-карбон зв'язків. Атом хлору, маючи більшу електронегативність, порівняно з атомом карбону, відтягує до себе електрони від зв'язку **C-Cl**. Як результат такого зміщення на атомі хлору з'являється частковий негативний заряд (δ^-), а на атомі карбону відповідно рівний за значенням частковий позитивний заряд (δ^+). Зниження електронної густини на атомі **C₁** частково компенсується відтягуванням у його бік електронної густини із сусіднього атома карбону **C₂**, що призводить також до поляризації зв'язку **C₂-C₁** та виникнення часткового позитивного заряду на атомі **C₂**. Той, у свою чергу, викликає поляризацію зв'язку **C₃-C₂** і т.д. У міру видалення від зв'язку **C-Cl** дробовий заряд на атомах карбону поступово зменшується: $\delta^+ > \delta'^+ > \delta''^+ > \delta'''^+$. Таким чином, поляризація зв'язку **C-Cl** викликає асиметричний розподіл електронної густини в молекулі та появу дипольного моменту.

Передача електронного впливу замісника вздовж ланцюга σ -зв'язків називається індуктивним (індукційним) ефектом.

Індуктивний ефект графічно позначається символом **I**, напрямком зміщення електронної густини по σ -зв'язках – прямою стрілкою (\rightarrow).

Дія індуктивного ефекту на структурні компоненти молекул проявляється нерівномірно. Найбільш сильно вона проявляється на двох найближчих σ -зв'язках (у випадку 1-хлоробутану це **C₂-C₁** та **C₃-C₂** зв'язки). Завдяки слабкій поляризації зв'язків індуктивний ефект згасає, як правило, через 3 - 4 зв'язки.

В залежності від напрямку електронного впливу замісника розрізняють позитивний (**+I**) та негативний (**-I**) індуктивний ефект. За стандарт оцінки напрямку індуктивного ефекту замісника прийнято індуктивний ефект атома гідрогену, який через малий дипольний момент зв'язку C-H вважається рівним нулю.

Таким чином *замісники, які притягують до себе електрони σ -зв'язку більшою мірою, ніж атом гідрогену, виявляють негативний індуктивний ефект (-I), а замісники, що «відштовхують» від себе електрони σ -зв'язку сильніше за атом гідрогену, виявляють позитивний індуктивний ефект (+I).*

Отже, направленість електронного впливу цілком обумовлена різною електронегативністю атома гідрогену та замісника.

Замісники розташовують у ряди в порядку зменшення **-I** або **+I** ефектів по відношенню до атома гідрогену:

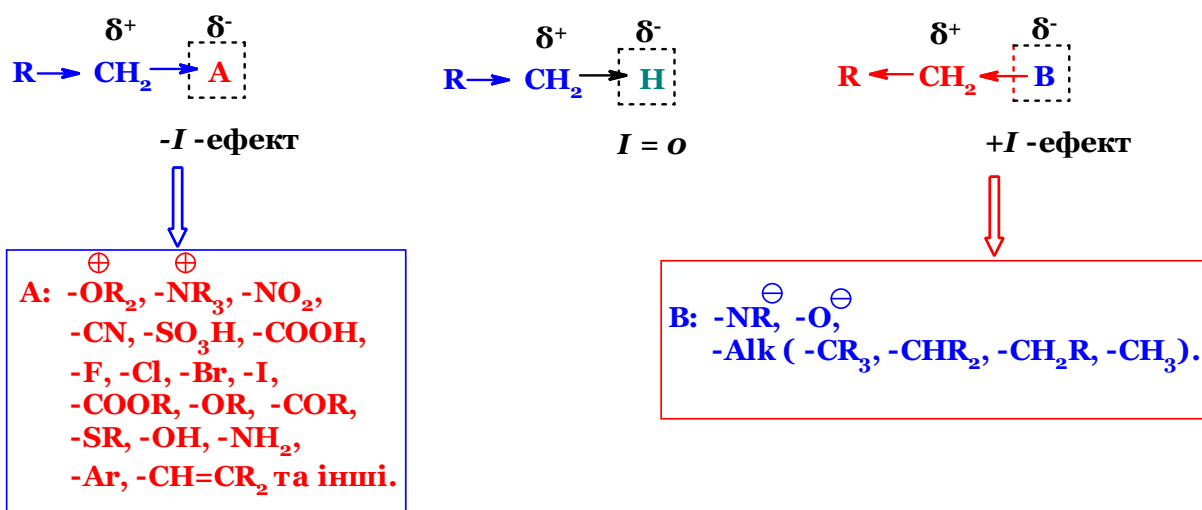
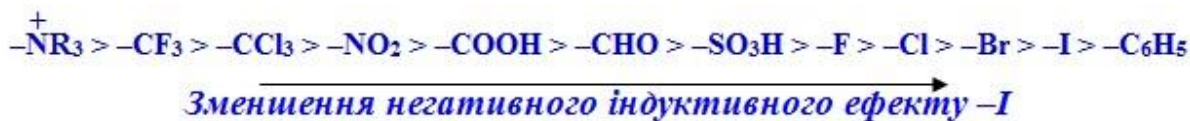


Рис. 1.1.1. Деякі замісники, що проявляють позитивний (+I) та негативний (-I) індуктивний ефект

Негативний індуктивний ефект замісника, як правило, тим більший, чим вище електронегативність атома, з'єднаного з вуглеводневим ланцюгом. Найбільший негативний індуктивний ефект виявляють групи, які мають позитивний заряд. За інших рівних умов *sp* гібридизовані атоми мають більшу електроноакцепторну здатність, ніж *sp*², а ті, у свою чергу, більшу, ніж *sp*³ гібридизовані атоми. Цим пояснюється негативний індуктивний ефект залишків ненасичених та ароматичних вуглеводнів:



Сила негативного індуктивного ефекту **-I** зменшується у ряді:



Найбільший позитивний індуктивний ефект виявляють замісники, які мають негативний заряд.

Електронодонорні властивості алкільних груп при переході від первинних до третинних радикалів збільшуються:

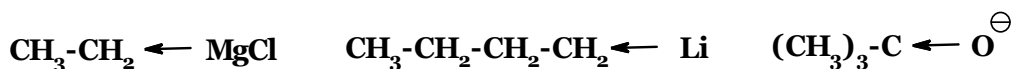


У ряді первинних алкільних радикалів позитивний індуктивний ефект зростає із збільшенням карбонового ланцюга:



Таким чином, індуктивний ефект являє собою перерозподіл заряду в молекулі, викликаний відмінностями в електронегативності різних атомів, поширюється по σ -зв'язках і після 3 - 4 зв'язку в ланцюзі згасає.

Відомо, що хлороцтова кислота ($pK_a=2,86$) сильніша за оцтову ($pK_a=4,76$) приблизно на 2 порядки, що пов'язано з проявом атома хлору +I-ефекту. У результаті такого перерозподілу електронної густини відбувається послаблення зв'язку O-H і з'являється можливість легшої дисоціації протона. Сила дихлороцтової і трихлороцтової кислоти зростає ще більше (pK_a відповідно 1,29 і 0,65).



Атоми з низькою електронегативністю, а також негативно заряджені атоми чи групи, які мають надлишок електронної густини, проявляють позитивний (+I) індуктивний ефект.

1.1.2. Ефект поля

Крім вище описаного індуктивного ефекту, вплив замісників на реакційний центр передається не через зв'язки, а безпосередньо через простір або молекули розчинника за механізмом диполь-дипольної взаємодії. Цей процес називається **ефектом поля (F-ефект)**. Він залежить від геометрії молекули і проявляється при наближенні через простір взаємодіючих груп.

Класичним прикладом існування ефекту поля є вплив замісників на константу дисоціації карбоксильної групи:

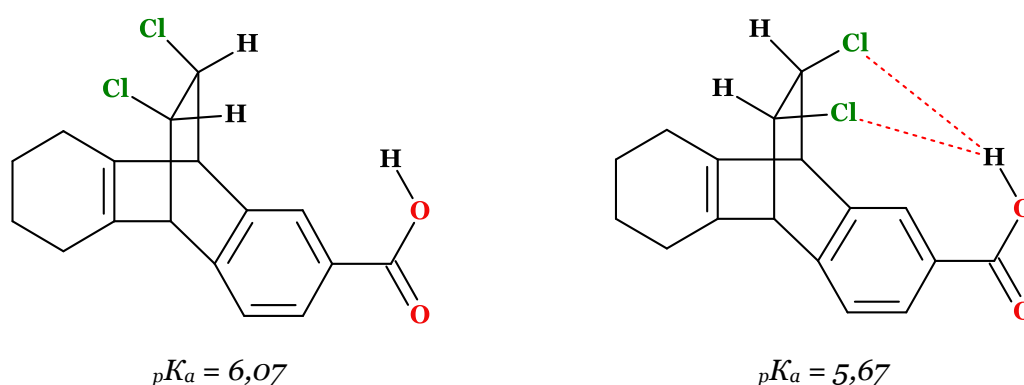


Рис. 1.1.2. Прояв ефекту поля на прикладі 15,16-дихлоротетрацикло[6.6.2.0^{2,7}.0^{9,14}]гексадека-2(7),3,5,9(14)-тетраєн-4-карбонової кислоти

Експериментальні та розрахункові дані по розподілу електронної густини в молекулі показує, що в деяких випадках ефект поля грає важливу роль в передачі електронного впливу замісників. Як правило,

ефект поля та індуктивний ефект діють одночасно і визначити вклад кожного на сумарний вплив замісника практично неможливо. Тому прийнято розглядати вплив індуктивного ефекту, вважаючи спільний вплив як через систему зв'язків, так і простір.

1.1.3. Спряжені системи

Спряженими називають системи (молекули, іони, радикали), у структурі яких одинарні зв'язки чергуються з кратними, або коли поруч з атомом карбону кратного зв'язку, знаходиться атом з неподіленою електронною парою, вакантною або частково заповненою *p*-орбіталлю.

Спряжені системи називаються ще кон'югованими, а явище спряження – кон'югація (від лат. conjugate – перекривання, накладення), оскільки відбувається додаткове перекривання *π*- і *p*-атомних орбіталей, які мають паралельні осі симетрії, – так звані компланарні орбіталі. В загальному випадку обов'язковою умовою спряження є компланарність – розташування в одній площині всіх атомів, що беруть участь в цьому процесі.

До спряжених систем належать:

- 1) молекули, в яких спостерігається правильне чергування простих і кратних зв'язків;
- 2) молекули, в яких sp^2 - чи sp -гібридизований атом карбону при кратному зв'язку одночасно є сполученим з гетероатомом, який має вакантну орбіталь;
- 3) молекули, в яких поруч з атомом карбону при кратному зв'язку знаходиться гетероатом, що має неподілену пару електронів.

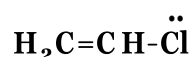
Спряжені системи існують з відкритим:



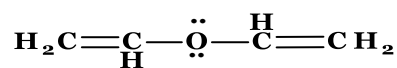
бута-1,3-дієн



акрилонітрил

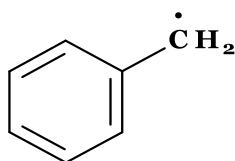


вінілхлорид

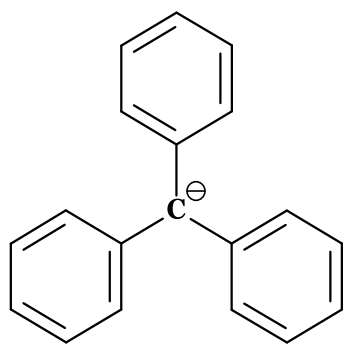


дивініловий етер

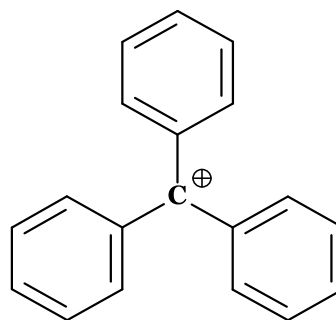
та замкнутим ланцюгом:



бензильний радикал



трифенілметильний аніон



трифенілметильний катіон

У таких системах має місце спряження – додаткове перекриття орбіталей (π -, p - або σ -).

Розрізняють π, π -спряження (перекривання двох π -орбіталей) та p, π -спряження (перекривання p - з π -орбіталлю). Поєднання можливе лише у разі паралельності осей симетрії взаємодіючих орбіталей.

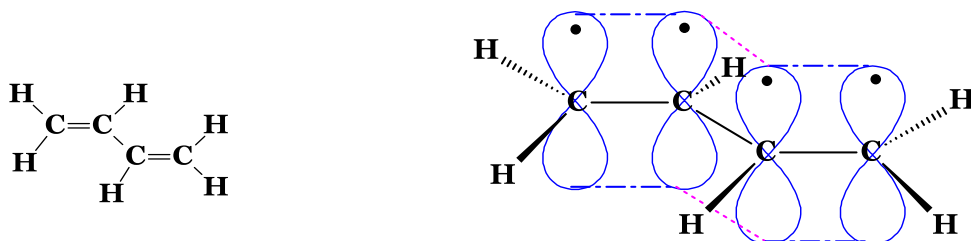


Рис. 1.1.3. Схематичне зображення π, π -спряження на прикладі бута-1,3-дієну

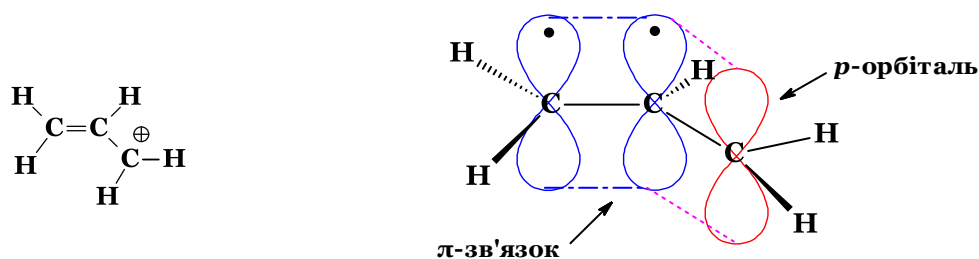


Рис. 1.1.4. Схематичне зображення p, π -спряження на прикладі алільного катіону

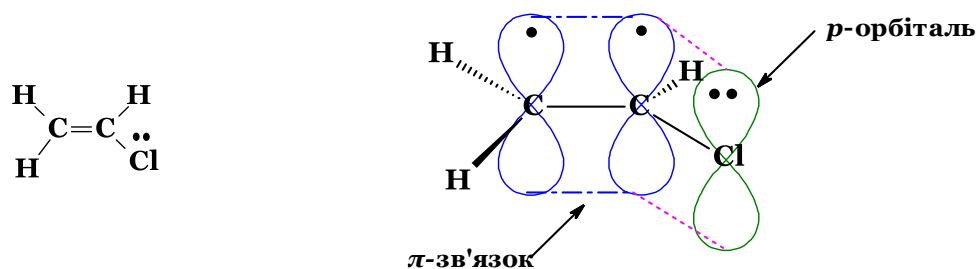
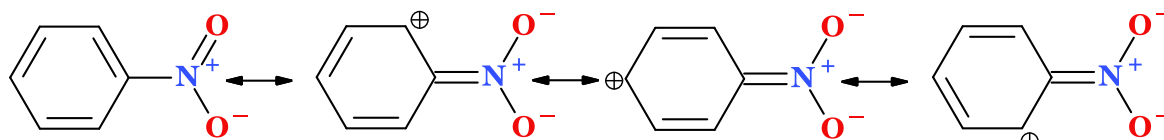


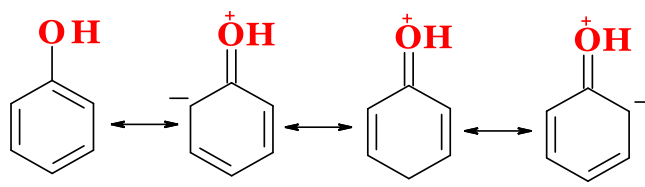
Рис. 1.1.5. Схематичне зображення p, π -спряження на прикладі вінілхлориду

Внаслідок спряження утворюється єдина π -електронна система та відбувається перерозподіл (делокалізація) електронної густини.

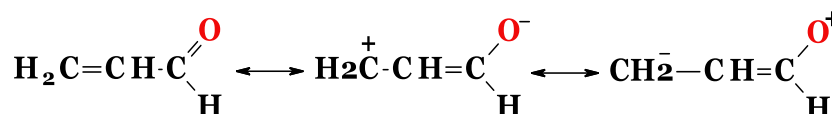
Делокалізація π -електронів у спряженій системі приводить до того, що кратність зв'язків набуває дробових значень, тобто зв'язки вже не можна віднести ні до подвійних (або потрійних), ні до одинарних. Тому для графічного зображення спряжених систем при необхідності звертаються до запропонованих Л.Полінгом форм запису, які відображають резонансні структури – уявний набір проміжних станів, через які спряжена система миттєво переходить в обидва боки з однієї пограничної структури в іншу. Наприклад, для нітробензену $C_6H_5-NO_2$ резонансні структури можуть мати такий вигляд:



для фенолу:



для акролеїну:



Спряжені системи характеризуються підвищеною термодинамічною стійкістю, оскільки кон'югація є енергетично вигідним процесом. Делокалізація π -електронної густини (тобто її більш-менш рівномірний розподіл по всій спряженій системі, по всіх зв'язках і атомах) супроводжується виділенням енергії.

Енергія, що вивільняється за рахунок спряження, називається **енергія делокалізації**, або **енергія спряження**.

Для бута-1,3-дієну енергія делокалізації складає 15 кДж/моль. Завдяки утворенню спряженої системи довжини зв'язків частково вирівнюються і стають меншими, ніж довжина одинарного зв'язку в алканах, але більшими, ніж довжина подвійного зв'язку в алкенах.

Серед сполук, що містять замкнену спряжену систему π -електронів, найбільший інтерес представляють ароматичні сполуки. Незважаючи на високий рівень ненасиченості, ароматичні сполуки стійкі до дії окиснювачів і температури, більш схильні вступати в реакції заміщення, а не приєднання. Дані сполуки мають підвищену термодинамічну стабільність у порівнянні зі спряженими системами з відкритим ланцюгом.

Класичним прикладом делокалізації зв'язків у замкненій системі є колове π, π -спряження у бензені та його гомологах. У молекулі бензену C_6H_6 всі шість атомів карбону перебувають в стані sp^2 -гібридизації, тому осі трьох sp^2 -гібридизованих орбіталей кожного атома карбону знаходяться на одній площині під валентним кутом 120° , а вісь четвертої, негібридизованої p_z -орбіталі розміщується перпендикулярно до них.

Кожний атом карбону утворює за рахунок гібридизованих орбіталей три σ -зв'язки: два – з сусідніми атомами карбону, а третій – при перекриванні зі сферичною s -орбіталлю атома гідрогену. Осі всіх σ -зв'язків в молекулі C_6H_6 лежать на одній площині, тому шість атомів карбону без напруження замикаються через σ -зв'язки в правильний ідеальний шестикутник, утворюючи молекулу. Шість негібридизованих p_z -орбіталей з компланарними осями взаємно перекриваються, що призводить до виникнення єдиної делокалізованої π -електронної хмари (**колове π, π -спряження**).

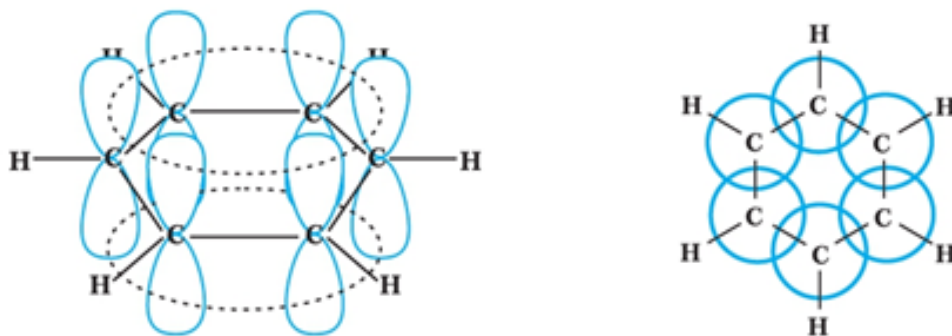
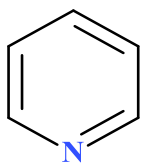


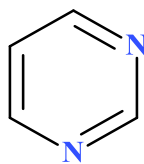
Рис. 1.1.6. Виникнення єдиної делокалізованої π -електронної хмари (**колове π, π -спряження**) на прикладі бензену

Електронна густина в цій спряженій системі розміщується над і під площиною σ -скелету молекули і в однаковій мірі охоплює всі шість атомів карбону у циклі.

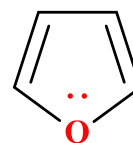
Замкнений ланцюг може складатися не тільки з атомів карбону (карбоцикли), але й містити гетероатоми (гетероцикли). Єдина (спільна) замкнута система π -електронів може утворюватися за допомогою як π, π -, так і p, π -спряження. Сукупність характерних властивостей таких систем була об'єднана загальним поняттям ароматичності.



піридин
містить
 π, π -спряження



піримідин
містить
 π, π -спряження



фуран
містить π, π -, та
 p, π -спряження

Критерії ароматичності. На підставі великого теоретичного та експериментального вивчення циклічних спряжених систем було встановлено, що сполука є ароматичною, якщо вона має:

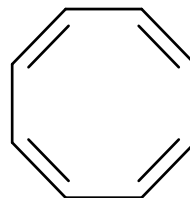
- *плоский циклічний σ -скелет;*
- *спряжену замкнуту π -електронну систему, що охоплює всі атоми циклу містить $4n + 2$ π -електрони (значення n для підрахунку числа π -електронів дорівнює 0, 1, 2, 3 і т.д.).*

Якщо всі три умови виконуються, то говорять, що для даної сполуки виконується так зване правило Хюккеля, тобто сполука є ароматичною.

Критерії ароматичності дозволяють відрізнити спряжені ароматичні системи від решти. Бензен містить секстет π -електронів та відповідає правилу Хюккеля при $n = 1$. Для циклобутадієну, що містить чотири π -електрони, правило Хюккеля не дотримується, так як сума $4n + 2$ дорівнюватиме чотири при $n = 0,5$. Не відповідає правилу Хюккеля і циклооктатетраєн з його октетом електронів.

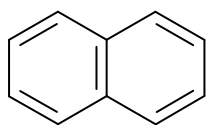


циклобутадієн

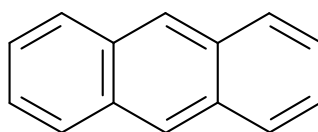


циклооктатетраєн

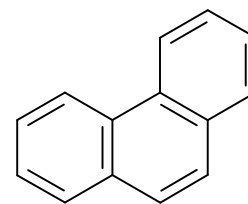
Правило Хюккеля було сформульовано щодо плоских моноциклічних систем. Але його можна застосувати також і до плоских конденсованих систем, у яких немає атомів, які є загальними більш ніж для двох циклів. До таких систем відносяться багатоядерні ароматичні вуглеводні: нафтален, антрацен, фенантрен.



нафтален



антрацен



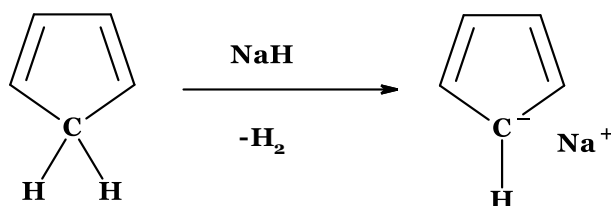
фенантрен

У цих сполук всі атоми карбону перебувають у стані sp^2 -гібридизації, циклічний σ -скелет плоский, π -електронна хмара охоплює всі атоми карбону циклів, число π -електронів підпорядковується правилу Хюккеля. У конденсованих аренах немає повного вирівнювання електронної густини і тому вони відносно менш термодинамічно стабільні.

Існують циклічні спряжені системи, які не містять шестичленних циклів, але відповідають критеріям ароматичності і, як наслідок, мають

ароматичні властивості. Правило Хюккеля не обмежує прояв ароматичності тільки нейтральними частинками, ароматичними можуть бути деякі карбаніони та карбокатиони.

Нейтральна молекула циклопентадієну не є ароматичною, оскільки один з атомів карбону (метиленова група) знаходиться в стані sp^3 -гібридизації і не може створити єдину замкнуту спряжену систему. Атоми гідрогену метиленової групи дуже рухливі. При дії на циклопентадієн натрієм в тетрагідрофурані або натрій гідридом в 1,2-диметоксиетані циклопентадієн втрачає протон утворюючи циклопентадієнід-аніон.



Після розриву зв'язку C-H на негібридизованій орбіталі атома карбону залишається два електрони. В цей момент усі атоми карбону циклу знаходяться у стані sp^2 -гібридизації. Як наслідок, утворена циклічна система має плоский циклічний σ -скелет і спільну замкнуту спряжену систему, яка містить на п'яти p -орбіталах шість π -електронів. Таким чином, циклопентадієнід-аніон відповідає всім критеріям ароматичності. Для ілюстрування рівномірного розподілу негативного заряду, циклопентадієнід-аніон зображують структурою з колом та знаком «мінус» у колі.

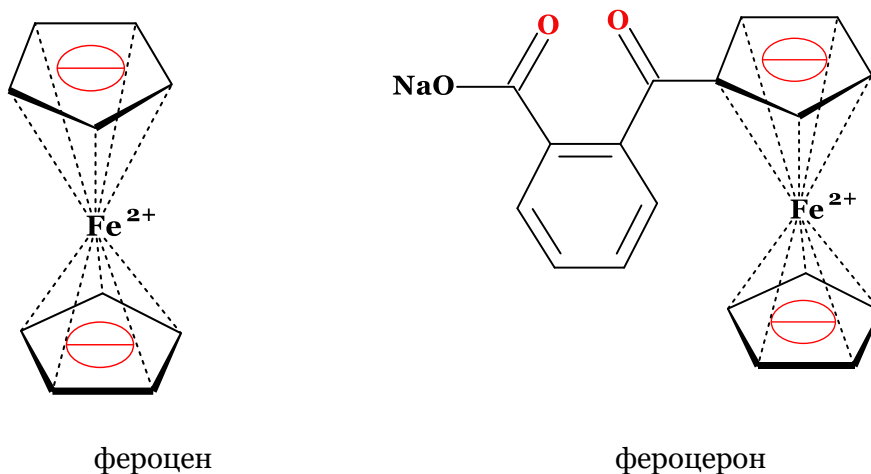


Рис. 1.7. Будова циклопентадієнід-аніону

Циклопентадієнід-аніон є π -надлишковою системою і може виступати донором електронної густини по відношенню до атомів або молекул, що мають вакантні орбіталі. З іонами металів він утворює так звані *металоцени*, прикладом яких може служити *фероцен*. У фероцену іон феруму (Fe^{2+}) знаходиться на рівній відстані між паралельними площинами циклопентадієнід-аніонів. Таке розташування отримало назву "*Сендвічева структура*". Усі відстані C-C у кожному циклі однакові

та рівні 0,141 нм (дуже близькі міжатомні відстані у бензені, яка складає 0,139 нм). Площини циклів знаходяться на відстані 0,340 нм.

π -Комплекс утворюється шляхом перекривання спряжених π -МО двох циклопентадієнід-аніонів з вакантними АО катіону Fe^{2+} .



Фероцен – є стійкою сполукою, яка витримує нагрівання до 470 °С і не розкладається при кип'ятінні з хлороводневою кислотою або розчином натрій гідроксиду.

Похідне фероцену - фероцерон - стимулює процеси кровотворення та застосовується при залізодефіцитних анеміях.

Циклогептатрієн - циклічна система, що містить сім атомів карбону та шість π -електронів. І в цьому випадку атом карбону метиленової групи знаходиться в стані sp^3 -гібридизації, тобто не має p -орбіталі. При відщепленні від метиленової групи атома гідрогену у вигляді гідрид-іону, наприклад, трифенілметильним катіоном, утворюється циклогептатрієніл-катіон (тропілій-катіон).

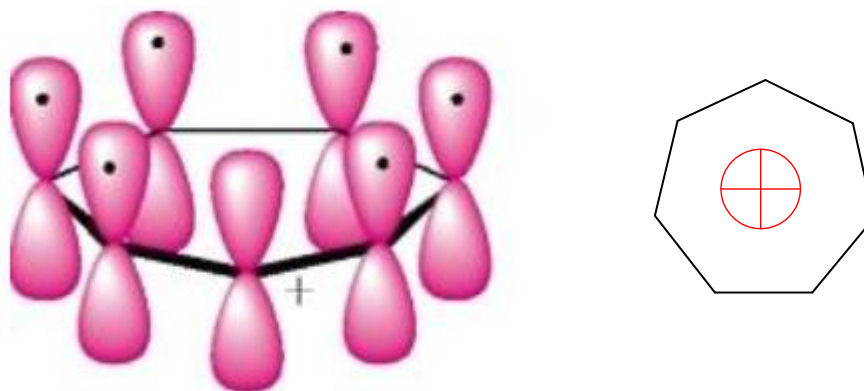
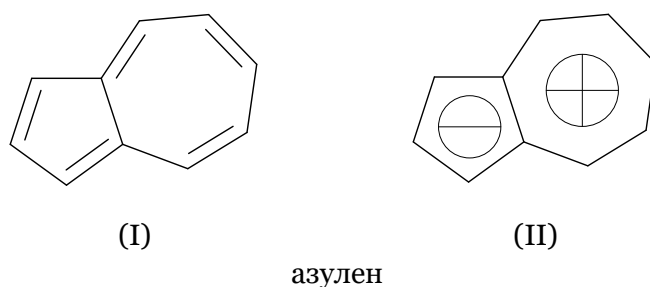


Рис. 1.1.7. Будова тропілій-катіону

У тропілій-катіону з'являється сьома p -орбіталь, яка вакантна, але вона перекривається з сусідніми p -орбіталями з утворенням єдиної спряженої системи. Тропілій-катіон задовольняє всі критерії ароматичності. Позитивний заряд рівномірно розподіляється у всій

системі. Семичленне кільце лежить в одній площині, всі відстані С-С дорівнюють 0,140 нм.

Ще одним прикладом небензоїдних ароматичних вуглеводнів є азулен, який містить конденсовані семи- та п'ятичленний цикли. Кожен із десяти атомів карбону цієї системи знаходиться у стані sp^2 -гібридизації, а спряжена система містить 10 π -електронів. На відміну від інших ароматичних вуглеводнів азулен має дипольний момент (1,08 D). Це дозволяє припускати значний внесок структури (II) у будову азулену, у якій одне кільце являє собою циклопентадієнід-аніон, а інше - тропілій-катион.



Незаміщений азулен у природі не зустрічається і був отриманий синтетичним шляхом.

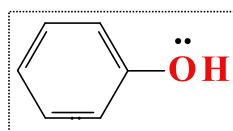
1.1.4. Мезомерний ефект

Мезомерний ефект виникає у разі поляризації π -зв'язків спряжених систем.

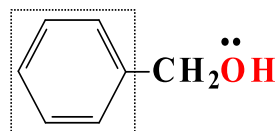
Процес передачі електронного впливу заступника по парній системі π -зв'язків називають мезомерним ефектом (М) або ефектом спряження (С).

Мезомерний ефект проявляється лише у тому випадку, якщо замісник включений у спряжену систему молекули.

У молекулі фенолу гідроксогрупа входить у спряжену систему та виявляє мезомерний ефект. У молекулі бензилового спирту гідроксогрупа ізольована від спряженої системи ароматичного кільця двома зв'язками і не проявляє мезомерного ефекту.



фенол



бензиловий спирт

Мезомерний ефект позначають символом **М**, а зміщення електронної густини у спряженій системі – зігнутою стрілкою (\curvearrowright).

Початок стрілки вказує, які саме електрони (δ , π чи n) зміщуються, а кінець стрілки – зв'язок чи атом, до якого спрямовано зміщення.

Розрізняють позитивний (+ M) та негативний (- M) мезомерний ефект. Позитивний мезомерний ефект виявляють замісники, що подають електрони у спряжену систему.

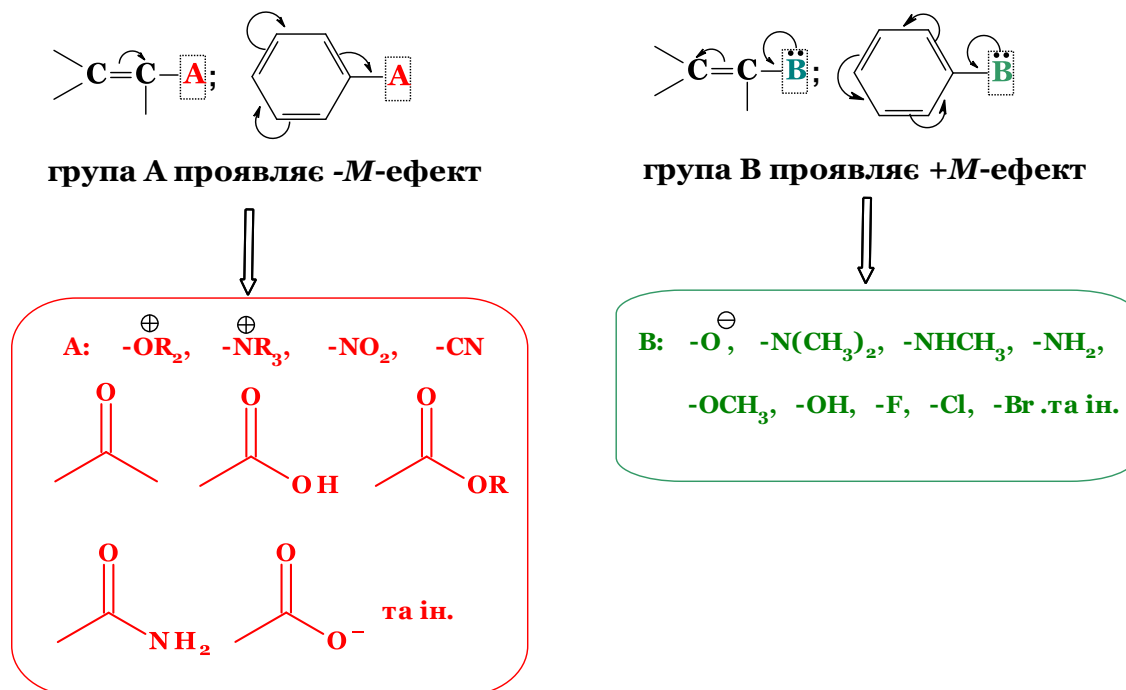


Рис. 1.1.8. Деякі замісники, що проявляють позитивний (+ M) та негативний (- M) мезомерний ефект

+ M -Ефект виявляють атоми, що містять неподілені пари електронів або негативний заряд, а також групи, що мають на першому атомі неподілені електронні пари або негативний заряд.

Негативний мезомерний ефект виявляють замісники, що відтягують електронну густину від спряженої системи.

- M -ефект мають замісники, перший атом яких несе позитивний заряд, а також групи, в яких перший атом з'єднаний з більш електронегативним атомом кратним зв'язком.

Максимальний негативний мезомерний ефект виявляють замісники, які мають позитивний заряд. **- M -Ефект** ненасичених угруповань тим більше, чим більше різниця електронегативності атомів, з'єднаних кратним зв'язком. Максимальний позитивний мезомерний ефект мають атоми, що несуть негативний заряд.

+ M -Ефект замісників, що містять атоми з неподіленими парами електронів тим більше, чим менше в межах періоду електронегативність атома, що несе неподілену електронну пару:

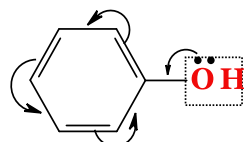


У межах групи періодичної системи $+M$ -ефект замісників зменшується зверху вниз, що пояснюється більшою вигідністю при перекриванні близьких за розмірами орбіталей:



Розрізняють чотири основні типи прояву мезомерного ефекту в органічних сполуках.

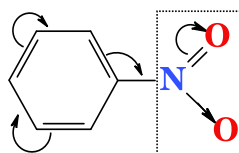
1. Взаємодія замісника, що має $+M$ -ефект, з π -електронною системою молекули:



$+M$ -ефект

фенол

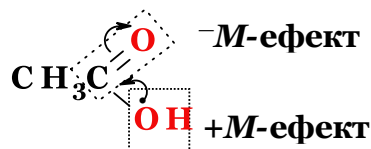
2. Взаємодія замісника, що має $-M$ -ефект, з π -електронною системою молекули:



$-M$ -ефект

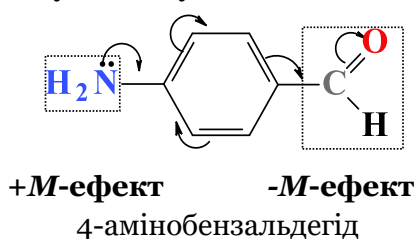
нітробензен

3. Взаємодія двох замісників з $+M$ -ефектом та $-M$ -ефектом, безпосередньо зв'язаних σ -зв'язком:



етанова кислота

4. Взаємодія замісників, що володіють $+M$ -ефектом і $-M$ -ефектом, через π -електронну систему молекули:



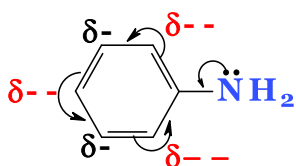
$+M$ -ефект

$-M$ -ефект

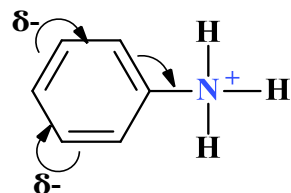
4-амінобензальдегід

На відміну від індуктивного ефекту, передача електронного впливу замісника по спряженій системі відбувається на значно більшу відстань, практично не згасаючи.

Анілін у нейтральному та лужному середовищах проявляє $+M$ -ефект, але при взаємодії з мінеральними кислотами відбувається протонування аміногрупи по неподільній парі з утворенням ковалентного полярного N-H зв'язку за донорно-акцепторним механізмом. У цьому випадку аміногрупа перетворюється в амонійний катіон, який є електроноакцепторним замісником з $-M$ -ефектом.



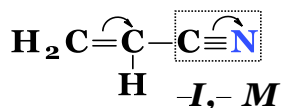
анілін



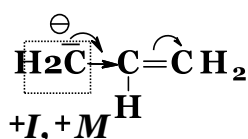
феніламоній-катіон

1.1.5. Спільний прояв індуктивного та мезомерного ефектів замісників

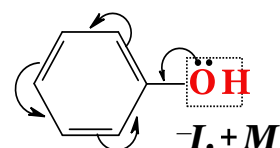
Отже індуктивний ефект проявляється в органічних сполуках завжди за наявності у молекулі атомів з різною електронегативністю. Мезомерний же ефект проявляється лише у тому випадку, коли атоми з різною електронегативністю входять до спряженої системи. Тому включені в спряжену систему замісники викликають поляризацію зв'язків за рахунок індуктивного та мезомерного ефектів. Ці ефекти можуть збігатися і не збігатися за напрямком:



акрилонітрил



алільний карбаніон



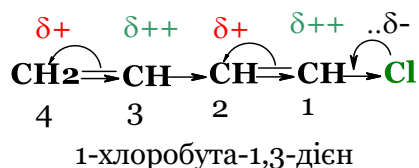
фенол

Найчастіше індуктивний і мезомерний ефекти замісників збігаються в напрямку. У замісників, що містять атоми з неподіленими електронними парами, індуктивний та мезомерний ефекти мають протилежні напрямки.

Оскільки електрони π -зв'язку поляризуються легше порівняно з електронами σ -зв'язку, більш виражений вплив на поляризацію молекул має мезомерний ефект, тобто мезомерний ефект замісника більший за його індуктивний ефект. Виняток становлять лише атоми галогенів (F, Cl, Br, I), для яких у статичному (нереагуючому) стані молекули $+M$ -ефект менше $-I$ -ефекту, але в процесі реакції (динамічний стан) для них $+M$ -ефект більше $-I$ -ефекту.

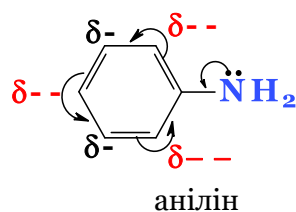
Замісники, що підвищують електронну густину у молекулі, називаються **електронодонорними**, а замісники, які її знижують, – **електроноакцепторними**.

В результаті спільного прояву індуктивного та мезомерного ефектів замісника відбувається **альтернування** (чергування) поляризації у сполученій системі за значенням зарядів:



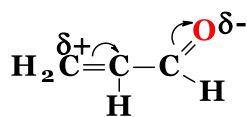
Так, у молекулі 1-хлоробута-1,3-дієну в результаті **-I**-ефекту атома хлору, який більше, ніж **+M**-ефект, всі атоми карбону набувають дробовий позитивний заряд. Але завдяки **+M**-ефекту хлору на атомах **C₂** і **C₄** електронна густина дещо збільшується. І незважаючи на те, що в результаті всі атоми карбону несуть дробовий позитивний заряд, в положеннях **C₂** і **C₄** він менше, ніж **C₁** і **C₃**, тобто відбувається чергування поляризації за значенням заряду.

Аналогічно відбувається в системах із замкнутим ланцюгом спряження.

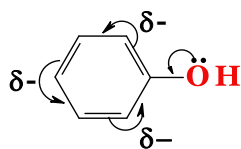


У молекулі аніліну **-I**-ефект аміногрупи викликає зниження електронної густини на усіх атомах карбону бензольного кільця. Однак оскільки **+M**-ефект електронної пари атома нітрогену більший за **-I**-ефект, це призводить в цілому до підвищення електронної густини на атомах карбону ароматичного кільця і особливо в положеннях 2, 4 і 6, тобто відбувається **альтернуюча** поляризація.

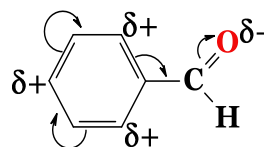
Зазвичай у молекулах з відкритим ланцюгом спряження вказують лише часткові заряди, зосереджені на кінцевих атомах спряженої системи, а у замкнених спряжених системах – максимальні заряди на атомах:



акролеїн



фенол

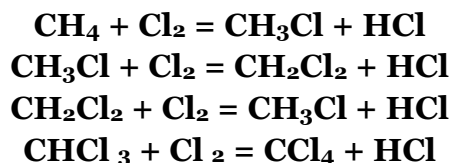


бензальдегід

1.1.6. Вплив електронних ефектів на реакційну здатність речовин

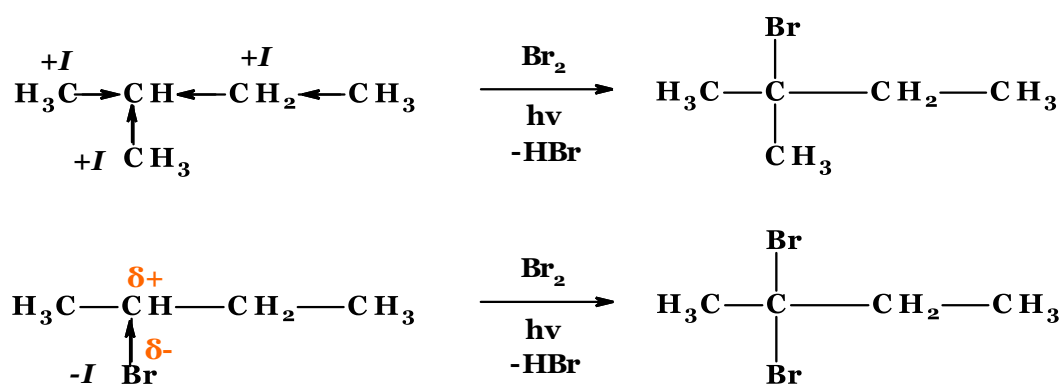
Дію електронних ефектів на реакційну здатність речовин і швидкість реакції можна спостерігати на прикладі перебігу процесів галогенування.

Встановлено, що в ряді сполук CH_4 , CH_2Cl_2 , CHCl_3 найскладніше відбувається монохлорування метану CH_4 , а галогенопохідні метану взаємодіють з хлором дуже легко.



Відмінність швидкостей перебігу наведених реакцій пояснюється дією саме індуктивного ефекту. В метані CH_4 зв'язки С–Н мало полярні, тому і не викликають індуктивних ефектів, а в хлорометані CH_3Cl , за рахунок негативного індуктивного ефекту атома хлору, відбувається вже поляризація σ -зв'язків С–Н, що і полегшує їх розрив з наступним заміщенням атомів гідрогену атомами хлору.

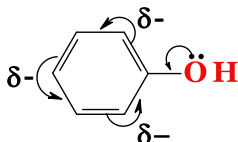
Галогенування алканів з більшою довжиною ланцюга проходять значно легше, ніж метану, оскільки метильні радикали $-\text{CH}_3$, які мають позитивний (**+I**) індуктивний ефект, спричиняють поляризацію (і як наслідок послаблення) зв'язків С–Н на сусідньому атомі карбону. Це обумовлює селективність процесу (переважно біля третинного атома карбону). Наприклад, при монобромованні 2-метилбутану та 2-бромобутану утворюється виключно єдине похідне (заміщення гідрогену біля третинного атома карбону):



Вплив мезомерного ефекту у реакціях за участю спряжених систем є ще суттєвішим. Наявність у спряженій системі замісника з певним мезомерним ефектом змінює як реакційну здатність речовини, так і напрямок перебігу реакції. Класично такі зміни можна побачити у похідних бензену з електронодонорними чи електроноакцепторними замісниками. У бензену спряжена система характеризується рівномірним симетричним розподілом секстету π -електронної хмари. Однак поява замісника призводить до перерозподілу електронної густини і, як наслідок, до зміни реакційної здатності. Таким чином замісник виявляє орієнтуючу дію при введенні в систему нового замісника.

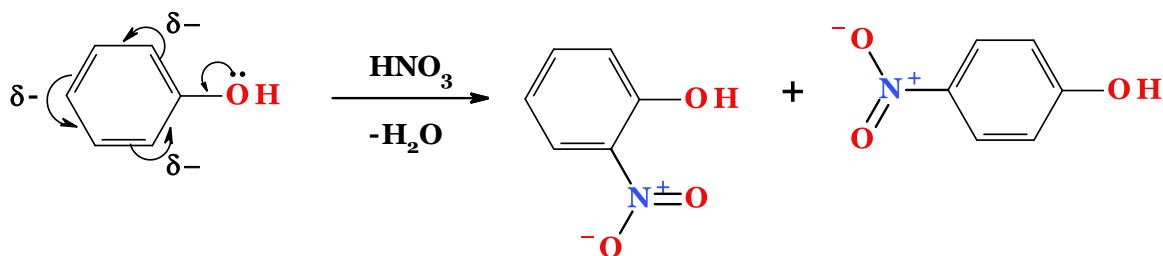
Електронодонорні замісники (замісники I роду), які за рахунок позитивного мезомерного (**+M**) чи індуктивного (**+I**) ефекту підвищують електронну густину ароматичного кільця (o- і p-положеннях). Завдяки загальному збільшенню електронної густини спряженої системи, утвореної π -електронною хмарою бензенового кільця і неподіленою електронною парою замісника, виявляється прискорюючий ефект на швидкість реакцій електрофільного заміщення. Такі замісники називаються активуючими.

Електронодонорний замісник утворює з бензольним кільцем спільну спряжену систему, а перерозподіл електронної густини призводить до зосередження її в o- і p-положеннях на атомах карбону бензольного кільця. Тому електронодонорні замісники часто називають *орто*- та *пара*-орієнтанти. В цих положеннях виникають часткові негативні заряди (δ^-), тому полярність зв'язків C–H в o- і p-положеннях збільшується, що полегшує їх заміщення.



До електронодонорних замісників належать атоми і атомні групи з позитивним мезомерним (**+M**) чи індуктивним (**+I**) ефектом.

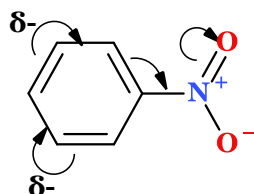
Серед замісників I роду виокремлюються галогени, які хоч і виявляють o- і p-орієнтуючу дію, але на відміну від інших електронодонорних замісників ускладнюють введення нового замісника в ароматичну систему і сповільнюють швидкість реакції порівняно із швидкістю таких реакцій за участю незаміщеного бензену (C₆H₆). Це пояснюється тим, що негативний індуктивний ефект галогенів за абсолютною величиною перевищує їх позитивний мезомерний ефект.



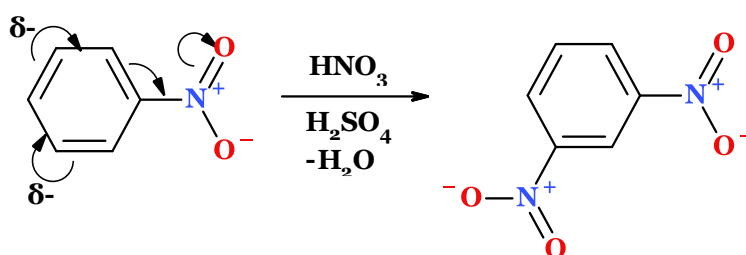
Орто- та *пара*-орієнтуючий вплив електронодонорних замісників приводить до утворення суміші цих ізомерів, серед яких у переважній кількості випадків переважаючим може бути *пара*-ізомер.

Електроноакцепторні замісники (замісники II роду або дезактивуючі замісники) – є *мета*-орієнтантами, які знижують електронну густину у бензеному кільці і, як наслідок, зменшують швидкість реакцій

електрофільного заміщення. Електронна густина бензенового кільця зменшується і внаслідок її перерозподілу лишається дуже незначна величина часткового негативного заряду (δ^-) на атомах карбону в *мета*-положеннях.



Наприклад, швидкість реакції нітрування нітробензену, який містить замісник II роду ($-\text{NO}_2$), в 10000 разів менша, ніж швидкість нітрування незаміщеного бензену:



Правила орієнтації дозволяють передбачити переважний напрямок перебігу реакції, однак вони рідко виконуються з абсолютною точністю. У продуктах реакції можуть одночасно міститися о-, п- і м-ізомери, але їх відносна кількість буде різною.

1.1.7. Стеричний ефект

Наявність об'ємних замісників впливає на напрямок атаки по реакційному центру в бімолекулярних реакціях.

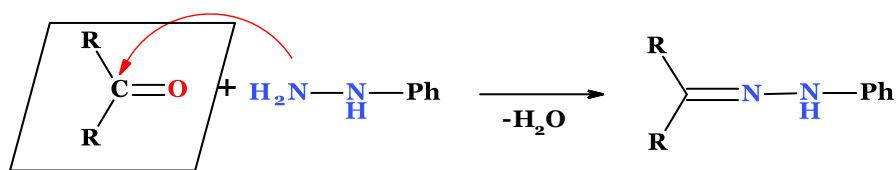
Розрізняються три типи атаки на реакційний центр: атака з тилу, латеральна атака та фронтальна атака.



При заміщенні атомів галогену у галогенопохідних вуглеводнів під дією нуклеофільних реагентів відбувається атака з тилу. Швидкість такої реакції за бімолекулярним механізмом уповільнюється при збільшенні ступеня заміщення атома карбону, що з'єднаний з галогеном.



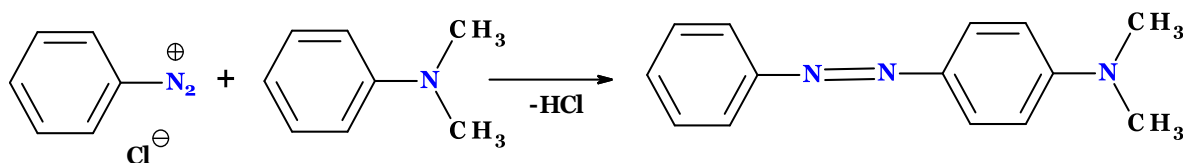
Латеральна атака спостерігається при нуклеофільній атаці карбонільних похідних. Вихід продукту часто зменшується, коли зростає ступінь заміщення карбонільного похідного.



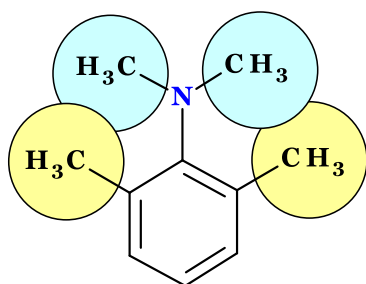
Просторові утруднення впливають на реакційну здатність і у випадку фронтальної атаки реагенту, наприклад, при дії кислот на аміни. Так, у випадку аліфатичних амінів основність амінів знижується при збільшенні ступеня заміщення.



Вище описаний мезомерний ефект може бути повністю нівельований зміною розміщення радикала у просторі, що істотно впливає на реакційну здатність таких сполук. Це можна проілюструвати на прикладі реакційної здатності N,N-диметаланіліну та N,N,2,6-тетраметаланіліну. В молекулі N,N-диметаланіліну диметиламіногрупа, як електродонарний замісник, знаходиться у спряженні з ароматичним кільцем за рахунок компланарності осей орбіталі з неподільною парою та осей негібридизованих p_z -орбіталей шести атомів карбону бензольного кільця. В результаті такого p, π -спряження відбувається активація бензенового кільця за рахунок збільшення електронної густини в *орто*- та *пара*-положеннях. Як наслідок, N,N-диметаланілін легко вступає в реакцію азосполучення.



Якщо ж до молекули N,N-диметаланіліну в обидва орто-положення бензенового кільця ввести метильні групи, то здатність молекули вступати в реакції азосполучення зникає. Це обумовлюється саме просторовим або стеричним ефектом. Самі метильні групи, знаходячись в *орто*-положенні до диметиламіногрупи, ніяк не заважають підходити катіону діазонію до

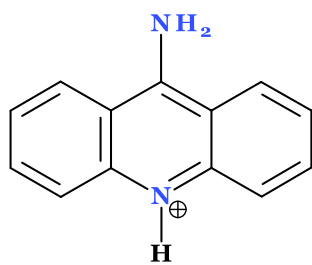


N,N-диметаланілін

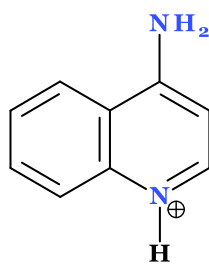
para-положення молекули, однак вони займають певний фізичний простір і заважають розміститися диметиламіногрупі в тій же площині що і бензолне кільце. Як наслідок *p*-АО з неподільною парою електронів атома нітрогену втрачає компланарність по відношенню до негібридизованих p_z -орбіталей бензенового кільця. Тому електронодонарний ефект не проявляється, і як наслідок, бензенове кільце не активується, а N,N,2,6-тетраметаланілін втрачає здатність вступати в реакції азосполучення. Оскільки замісники мають реальні фізичні розміри, стеричні фактори часто проявляються у формі перешкод, які заважають реагуючим частинкам підійти одна до одної певними положеннями.

Стеричні фактори також грають важливу роль у проявленні біологічної дії органічних сполук та протіканні реакцій у живих системах.

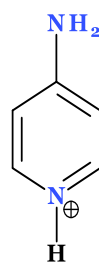
Було встановлено, що антибактеріальна активність похідних аміноакридину залежить від площі плоскої частини ароматичної гетеросистеми. Для катіону 9-аміноакридинію (I) вона складає 0,38 нм². У випадку катіонів 4-амінохінолінію (II) та 4-амінопіридинію (III) (площа яких 0,28 нм² та 0,17 нм² відповідно) антибактеріальна активність відсутня. Гідрування акридинової системи по одному із бензенових кілець також призводить до втрати даної активності, оскільки утворене циклогексанове кільце (сполука IV) виходить за межі площини молекули.



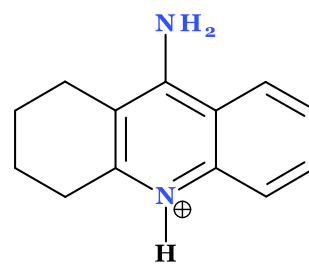
(I)



(II)



(III)

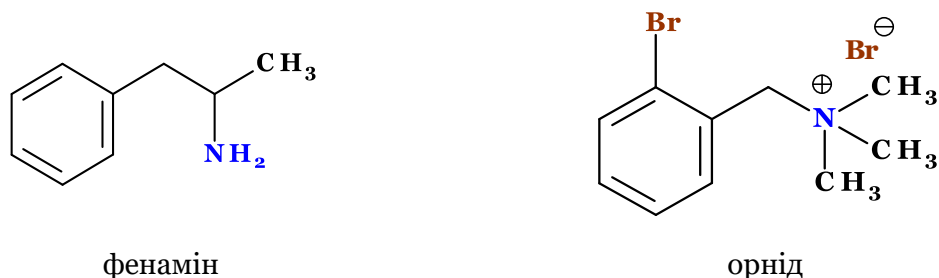


(IV)

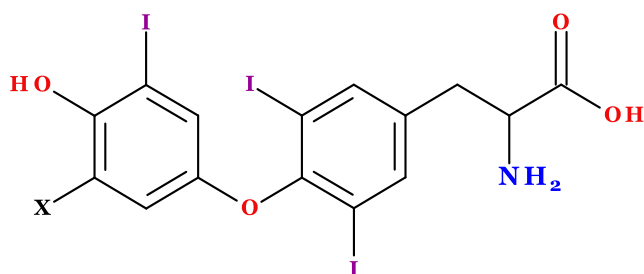
Фенамін є сильним стимулятором ЦНС, але якщо в його структурі замінити плоске бензенове кільце на циклогексанове, то відмічається значне зменшення фармакологічного ефекту. Ймовірно поверхня рецептора, з яким взаємодіє фенамін, також має плоскі фрагменти взаємодіючої поверхні.

Найчастіше для проявлення біологічної дії необхідна чітка орієнтація тримірної структури сполуки відносно рецептора. Якщо в структурі **орніду** міняти атом бромру на атом хлору, йоду чи нітрогрупу, то гіпотензивний ефект таких структур зберігається, але при заміні на атом гідрогену зникає. Отже, для проявлення гіпотензивної активності таких

структур необхідно враховувати розмір замісників в *орто*-положенні бензенового кільця.

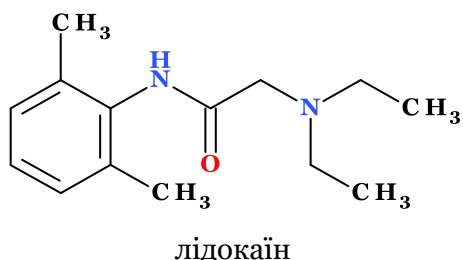


Наявність двох атомів йоду в 3 та 5 положеннях бензенового кільця **тироксину** та **трийодотироніну** приводить до того, що із-за стеричних факторів бензенові кільця розміщуються в перпендикулярних площинах, що і є необхідною умовою для проявлення їх гормональної дії.



тироксин (X = I)
трийодотиронін (X = H)

Важливими елементами прогнозування шляхів біотрансформації лікарських засобів також є стеричні фактори. Наприклад, в структурі



місцево-анестезуючого засобу **лідокаїну** присутні дві метильні групи в 2 та 6 положенні бензенового кільця. Вони створюють стеричні утруднення для протікання реакції гідролізу амідного зв'язку. Це і обумовлює

його більш тривалу дію у порівнянні з аналогами, у яких відсутні стеричні утруднення гідролізу амідної групи.

1.1.8. Надспряження

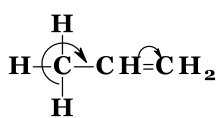
Експериментальними дослідженнями було встановлено, що чим більше заміщені у алкену sp^2 -гібридизовані атоми карбону алкільними групами, тим більш він буде стабільним. Цю стабілізацію можна пояснити делокалізацією електронів, розглядаючи в цьому випадку перекриття між p -орбіталлю і σ -орбіталами алкільних груп.

Делокалізація електронної густини такого роду, яка включає σ -орбіталі, називається надспряженням або гіперкон'югацією.

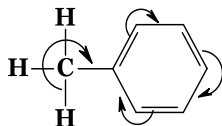
Надспряження – взаємодія, що виникає при перекритті σ -орбіталі зв'язку C–H з π -орбіталлю кратного зв'язку, вакантною або

частково заповненою р-орбіталлю сусіднього атома, розташованого в положенні α до цього зв'язку.

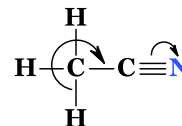
Надспряження характерне для речовин, в яких sp^3 гібридизований атом карбону, що має принаймні один атом гідрогену, розташований поруч із кратним зв'язком (σ, π -спряження) або фрагментом молекули з вакантною або частково заповненою р-орбіталлю (σ, p -спряження).



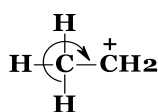
Пропен
 σ, π -спряження



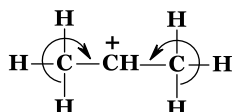
Толуен
 σ, π -спряження



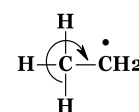
Ацетонітрил
 σ, π -спряження



етил-катіон
 σ, p -спряження

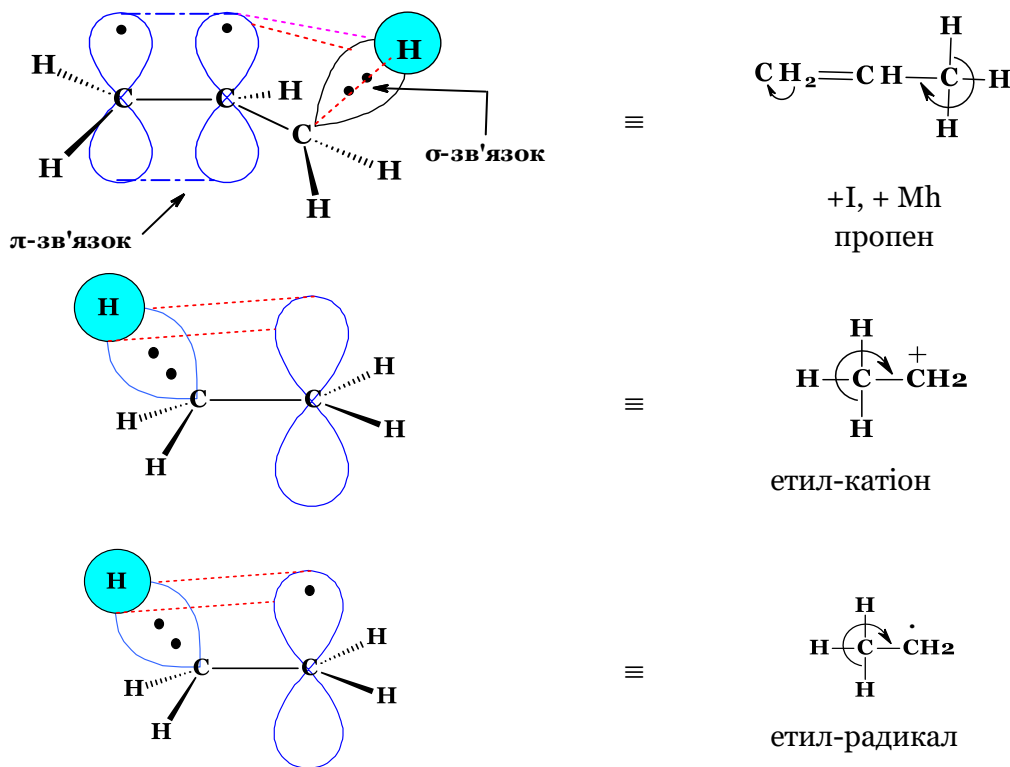


ізопропіл-катіон
 σ, p -спряження



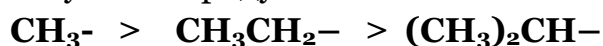
етил-радикал
 σ, p -спряження

Ефект спряження позначають символом Mh (індекс h від англ. Hyperconjugation - гіперкон'югація) і схематично зображують за допомогою вигнутої стрілки.



Мал. 1.1.9. Схема перекривання σ -орбіталей зв'язків C-H із π -орбіталлю кратного зв'язку в молекулі пропену, р-орбіталлю в етил-катіоні та етил-радикалі

Ефект надспряження залежить від кількості атомів гідрогену при α -атомі карбону і зменшується в ряду:

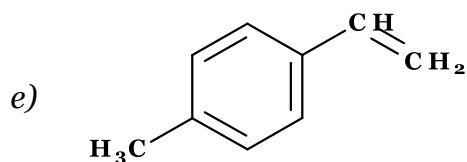
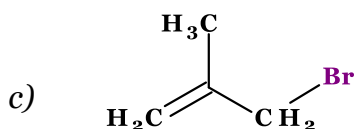
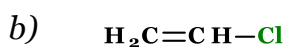
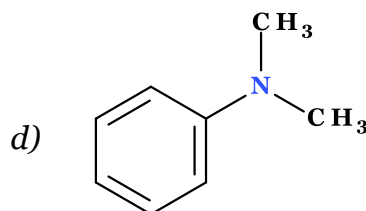


В наслідок надспряження атоми гідрогену при α -атомі карбону активуються і виявляють підвищену реакційну здатність.

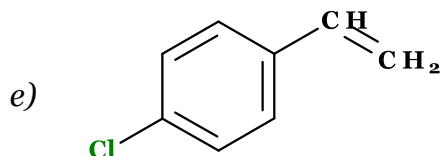
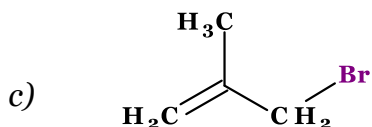
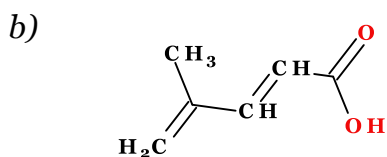
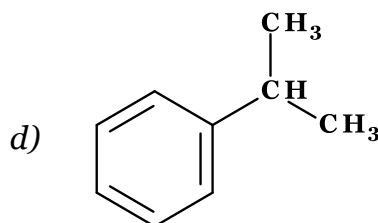
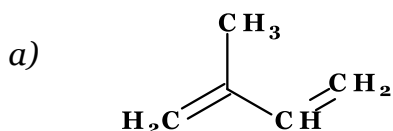
Питання для самоконтролю

1. Дайте визначення індуктивного ефекту та наведіть приклади.
2. Наведіть приклади замісників, які проявляють позитивний та негативний індуктивний ефект.
3. Як змінюються електронодонорні властивості алкільних груп при переході від первинних до третинних радикалів? Наведіть приклади.
4. Що таке ефект поля?
5. Наведіть приклади спряжених систем.
6. Чому відбувається делокалізація π -електронів у спряженій системі?
7. Охарактеризуйте критерії ароматичності.
8. Наведіть приклади ароматичних систем.
9. Дайте визначення мезомерного ефекту та наведіть приклади.
10. Як впливають електронні ефекти на реакційну здатність молекул?
11. Як впливають стеричні ефекти на реакційну здатність молекул?
12. Що таке надспряження? Наведіть приклади.
13. Вкажіть, які з наведених висловлювань характеризують індуктивний ефект:
 - a) проявляється при наявності в молекулі атомів з різною електронегативністю;
 - b) поширюється тільки по спряженій системі π -зв'язків;
 - c) поширюється в одному напрямку через σ -зв'язки;
 - d) поляризує у карбоновому ланцюзі максимально 3-4 σ -зв'язки;
 - e) не загасає по всьому вуглецевому ланцюзі.
14. Вкажіть, які з наведених висловлювань характеризують мезомерний ефект:
 - a) проявляється в молекулах, що містять ізольовані кратні зв'язки;
 - b) викликає більш сильну поляризацію молекули в порівнянні з індуктивним ефектом;
 - c) проявляється в тому випадку, коли замісник включений в спряжену систему;
 - d) викликає менш сильну поляризацію молекули в порівнянні з індуктивним ефектом;
 - e) проявляється в тому випадку, якщо замісник не включений в спряжену систему.
15. Відзначте типи спряження, які мають місце в молекулі n -метоксианіліну:
 - a) σ , π – спряження;
 - b) p , π – спряження;
 - c) π , π – спряження;

- d) спряження відсутнє.
16. Відзначте типи спряження, які мають місце в молекулі пропанової кислоти:
- σ, π – спряження;
 - p, π – спряження;
 - π, π – спряження;
 - спряження відсутнє.
17. Серед наведених сполук виберіть ті, в молекулах яких має місце p, π - спряження:



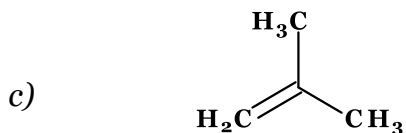
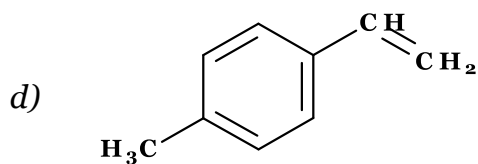
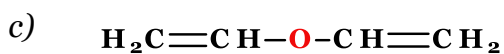
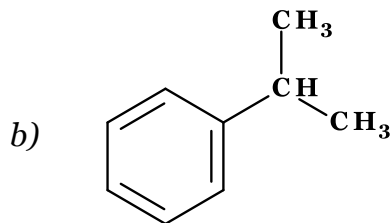
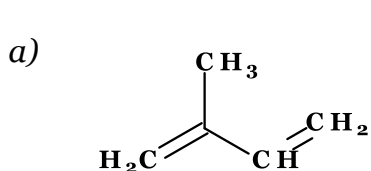
18. Серед наведених сполук виберіть ті, в молекулах яких має місце π, π - спряження:



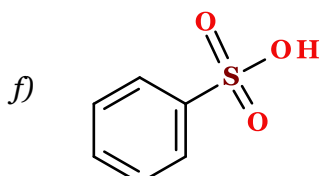
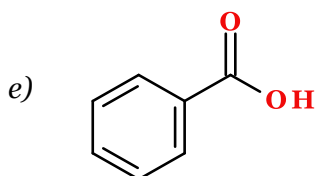
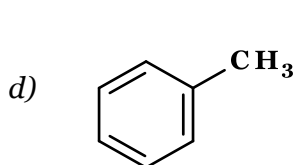
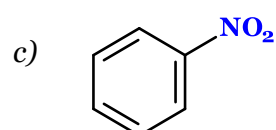
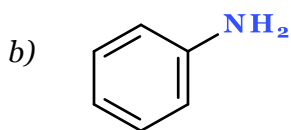
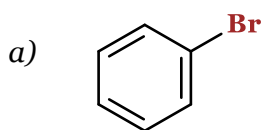
19. Із запропонованих варіантів відповідей виберіть той, який характеризує вплив метоксигрупи в молекулі вінілметилового етеру:

- проявляє негативний індуктивний і позитивний мезомерний ефекти;
- проявляє позитивний індуктивний і негативний мезомерний ефекти;

- c) проявляє позитивний індуктивний і позитивний мезомерний ефекти;
 d) проявляє позитивний індуктивний і негативний мезомерний ефекти;
 e) проявляє тільки негативний індуктивний ефект.
20. Серед наведених сполук виберіть ті, в молекулах яких має місце σ , π - спряження:



21. У молекулах яких з наведених сполук індуктивний і мезомерний ефекти замісників збігаються по направленню?



1.2. Просторова будова молекул

1.2.1. Поворотна ізомерія

Перехід від найпростішого органічного вуглеводню - метану до його найближчого гомологу - етану ставить проблеми просторової будови, для вирішення яких недостатньо знати тільки довжини міжатомних зв'язків і валентних кутів. Не змінюючи валентних кутів та довжин зв'язків можна уявити безліч геометричних форм молекули етану, що відрізняються одна від одної взаємним поворотом карбонових тетраедрів навколо з'єднуючих їх зв'язків С-С. В результаті такого обертання виникають **поворотні ізомери (конформери)**.

Енергетичний бар'єр, що розділяє різні поворотні ізомери, для більшості органічних сполук невеликий. Тому за звичайних умов, як правило, не можна зафіксувати молекули в одній чітко визначеній конформації (зазвичай в рівновазі співіснують кілька конформацій, які легко переходять одна в одну поворотом форми).

Конформаціями називаються різні геометричні (просторові) форми, які молекула може приймати в результаті обертання навколо простих зв'язків та інших внутрішньомолекулярних рухів, що проходять без розриву хімічних зв'язків.

Причина наявності потенційного енергетичного бар'єру в етані (екліптична - загальмована конформація), який становить приблизно 3 ккал/моль (14 кДж/моль), остаточно не з'ясована. На сьогодні відомо, що сили відштовхування Ван-дер-Ваальса між атомами гідрогену в екліптичній конформації етану явно недостатньо, так як відстань між ближчими атомами гідрогену в етані становить 0,23 нм, тоді як вандерваальсовий радіус атома гідрогену дорівнює 0,12 нм, тому сумарний радіус двох протонів 0,24 нм. Отже, енергія сумарної взаємодії трьох екліптичних пар атомів гідрогену не може перевищувати 0.4 ккал/моль.

Електростатичне відштовхування, яке виникає між диполями слабополярних σ -зв'язків С-Н, також не може бути причиною виникнення

високого бар'єру обертання в етані. Для досягнення зазначеної величини зв'язки С-Н повинні бути практично іонними.

Можливою причиною є гіперкон'югація, що виникає між електронами σ -зв'язків та зумовлює додаткову стабілізацію саме загальмованої конформації.

Розгляд почнемо з молекули етану. Для неї можна передбачити існування двох максимально відмінних по енергії конформацій. Вони зображені нижче у вигляді перспективних проєкцій ("лісопильні козли"), бічних проєкцій (або проєкцій "летячі клини"), формул Ньюмена і проєкційних формул Фішера.

В перспективній проєкції (лісопильні козли) зв'язок С-С треба уявити собі спрямованим в далину; розміщений зліва атом карбону наближений до спостерігача, а що стоїть праворуч - віддалений від нього.

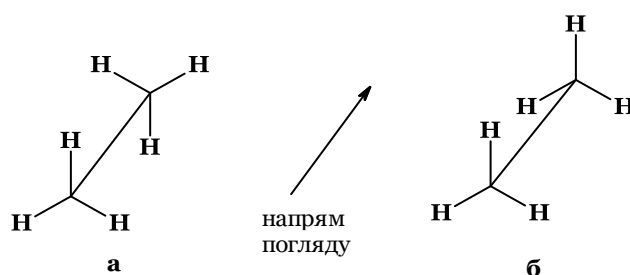


Рис. 1.2.1. Перспективні проєкції "лісопильні козли" етану: а) екліптична конформація; б) загальмована конформація

У бічній проєкції атоми карбону лежать в площині креслення. "Жирні" клиновидні зв'язки потовщенням клина показують на вихід з площини у напрямку до спостерігача того атома, до якої звернене потовщення. Пунктирні клиновидні зв'язки позначають видалення атома від спостерігача.



Рис. 1.2.2. Бічні проєкції (або проєкції "летячі клини") етану

Іноді, для зображення конформації зручно застосовувати проєкції, запропоновані в 1955 р. М. Ньюменом.



Рис.1.2.3. Формули Ньюмена етану

У проєкції Ньюмена молекулу розглядають уздовж зв'язку С-С (атоми карбону накладаються один на одного). Три лінії, що розходяться під кутом

120 з центру кола, позначають зв'язки найближчого до спостерігача атома карбону; лінії, що виходять із-за кола - зв'язки віддаленого (прихованого) атома карбону.

Зображену праворуч конформацію називають **екліптичною** (атоми гідрогену обох CH_3 -груп знаходяться один проти одного. Екліптична конформація має підвищену внутрішню енергію, і тому є невідгідна. Конформацію, зображену ліворуч, називають **загальмованою**, маючи на увазі, що вільне обертання навколо зв'язку C-C "гальмується" в цьому положенні, тобто молекула існує переважно в цій конформації.

Мінімум енергії, необхідної для повного обертання молекули навколо певного зв'язку називається **бар'єром обертання** для даного зв'язку.

Енергетичний профіль обертання навколо зв'язку C-C в етану показаний на рис. 1.11. Обертання "заднього" атома карбону зображено зміною двогранного кута між двома показаними атомами гідрогену. Бар'єр обертання, що розділяє дві форми етану, становить близько 3 ккал/моль (12.6 кДж/моль). Мінімуми кривої потенційної енергії відповідають загальмованій конформації, максимуми - екліптичній. Оскільки при кімнатній температурі енергія деяких зіткнень молекул може досягати 80 кДж/моль, то бар'єр в 12.6 кДж/моль легко долається і обертання в етані розглядають як вільне.

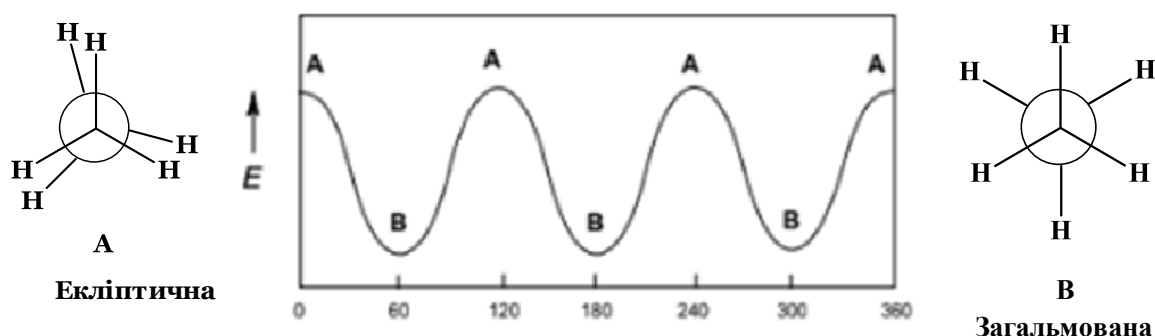


Рис. 1.2.4. Діаграма потенційної енергії ротамерів етану при кімнатній температурі

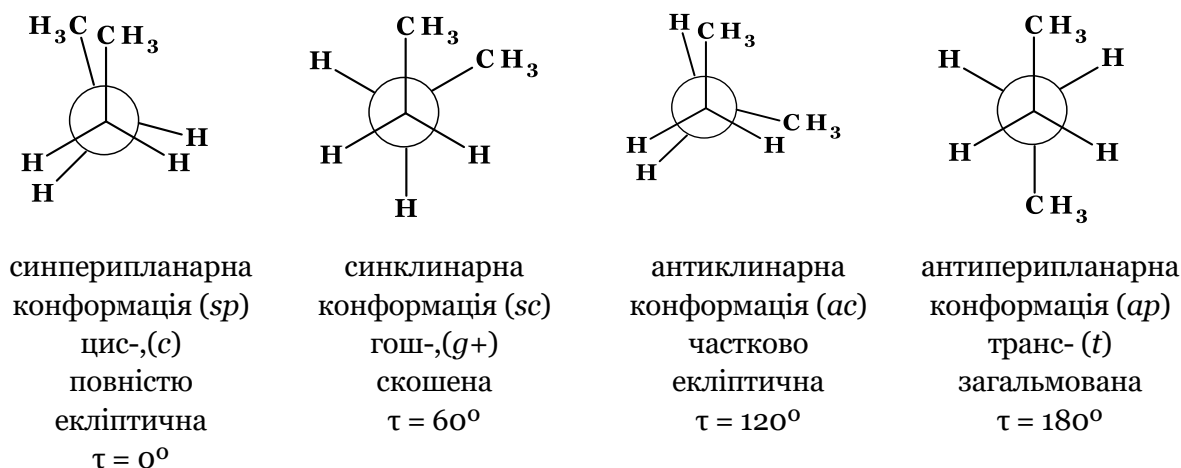


Рис. 1.2.5. Граничні конформації бутану

Кожна точка на кривій потенційної енергії відповідає певній конформації. Точки, що відповідають максимумам (А) та мінімумам (В) відповідають конформаційним ізомерам, тобто переважаючим компонентам в суміші всіх можливих конформацій.

Така відмінність викликана тим, що CH_3 -групи за розмірами більше атомів Гідрогену. Тому CH_3 -групам молекули бутану складніше розташуватися поруч, ніж двом атомам водню молекули етану.

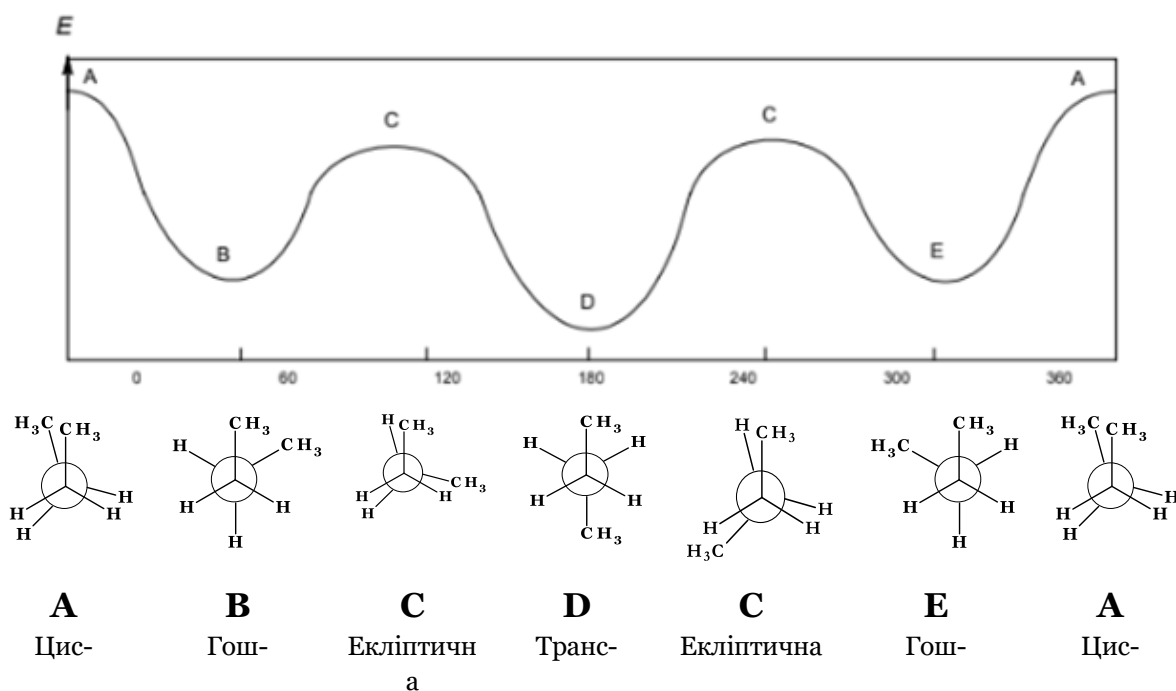


Рис. 1.2.6. Діаграма потенційної енергії ротамерів бутану при кімнатній температурі

Оскільки молекула в різних конформаціях володіє різною енергією, при даній температурі спостерігається різна заселеність конформацій. Заселеними виявляються конформації, що відповідають мінімумам енергії. Такі конформації називаються **конформерами** (в більш строгому визначенні конформера йдеться про безліч близьких конформацій поряд потенційного мінімуму).

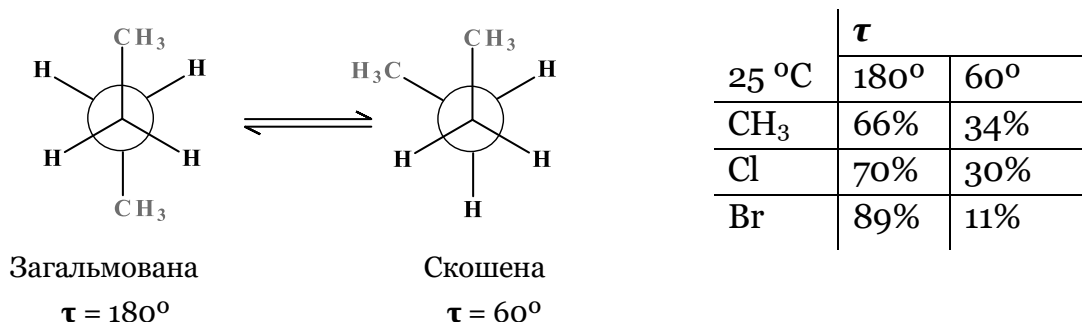


Рис. 1.2.7. Заселеність конформацій при 25 °С для дизаміщених етанів

Конформації, що відповідають максимумам енергії, не заселені. Їх слід розглядати як перехідні стани в процесі перетворення одного

конформера в інший. В багатьох випадках найбільш заселеною виявляється загальмована конформація, в якій торсіонна напруга мінімальна.

Але в ряді випадків в силу додаткових внутрішньо молекулярних взаємодій (наприклад, внутрішньо молекулярних водневих зв'язків) більш заселеною може виявитися *gauche*-конформація.

Отже, конформації - це різні неідентичні просторові форми молекули, які мають певну конфігурацію. Конформери - це стереоізомерні структури, що знаходяться в рухомій рівновазі і здатні до взаємоперетворення шляхом обертання навколо простих зв'язків.

Іноді бар'єр таких перетворень стає досить високим, щоб розділити стереоізомерні форми (наприклад, оптично активні дифеніли). У таких випадках говорять вже не про конформер, а про реально існуючі стереоізомери.

1.2.2. Конформери циклічних сполук

Для пояснення електронної структури циклопропану була запропонована модифікована модель гібридизації. Відповідно до цієї моделі, гібридизація атомів Карбону в трьохчленному кільці відбувається не однаково для різних зв'язків: зв'язки С-С циклопропану мають переважно *p*-характер, ніж нормальний sp^3 -зв'язок (25% - *s* і 75% - *p*). Отже, зв'язки С-Н повинні володіти менш *p*-характером і більш *s*-характером. Кількісно це призвело до концепції "відсотка *s*-характеру". З даних спектрів ЯМР на ядрах ^{13}C були розраховані значення *s*-характеру 33% для зв'язків С-Н і 17% для зв'язків С-С.

Циклобутан має не плоску будову, кут складчастості по лінії С1-С3 дорівнює приблизно 26° . Така конформація обумовлена прагненням зменшити торсіонну взаємодію восьми заслонених С-Н зв'язків.

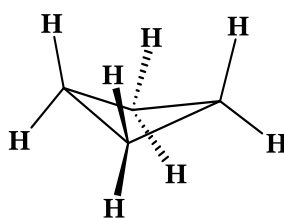


Рис. 1.2.8. Будова молекули циклобутану

У плоскій моделі циклопентану кут відхилення валентних зв'язків від їх нормальної тетраедричної будови становить менше 1° , тому байєрівська напруга тут практично відсутня. Однак Пітцеровська напруга (заслонення зв'язків С-Н) мала б викликати в плоскій конформації циклопентану додаткову напругу, рівну близько 63 кДж/моль. Насправді ж за рахунок переходу в неплоску конформацію конверта і *twist*-конформацію енергія напруги знижується до 27 кДж/моль (рис.2.9). Зв'язки С-С в циклопентану

(0.155 нм) трохи довші, ніж у алканів (0.153 нм), що пояснюється відштовхуванням трансанулярного типу, оскільки відстань між непов'язаними атомами карбону в циклопентану (0.244 нм) менше, ніж в алканах (0.255 нм). Таким чином, в молекулі циклопентану найбільш виражена тільки напруга Пітцера, і цей цикл є стійким. У реакціях похідних циклопентану відзначається велика здатність до збереження конфігурації у асиметричних атомів, ніж в аліфатичному ряді.

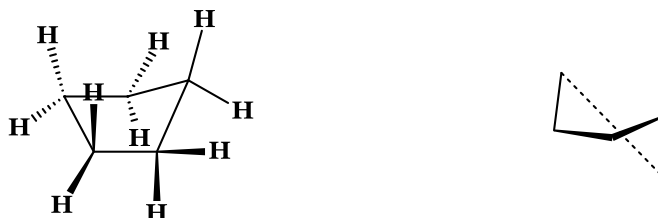


Рис. 1.2.9. Конформації циклопентану (конверт та твіст)

Для циклопентану характерний процес вільного "псевдообертання" при якому в конформації конверта атоми карбону по черзі виходять з площини інших чотирьох атомів, що утворюють площину циклу. При цьому, якщо дивитися на молекулу циклопентану зверху, атоми карбону по черзі будуть здійснювати хвилеподібні рухи, відхиляючись то вгору, то вниз від площини циклу.

Як зазначалося вище, молекула циклогексану існує в двох стабільних конформаціях (рис. 1.2.10). Форма ванни приблизно на 5.4 ккал/моль менш стабільна, ніж конформація крісла. При кімнатній температурі інверсія між двома конформаціями циклогексану становить близько 10 ккал/моль, отже, інверсія крісла відбувається зі швидкістю 106 раз в секунду, і більше 99% молекул знаходиться в конформації крісла. У формі ванни просторове розташування двох пар атомів в "основі" відповідає не вигідній заслоненій конформації. Крім цього є ще одна причина не вигідності форми ванни: відштовхування пари атомів гідрогену, що знаходяться в вершинах ванни. Відстань між їх центрами при нормальних тетраедричних кутах повинна була б становити всього 0.180 нм, в той час як сума Ван-дер-Ваальсових радіусів атомів Гідрогену дорівнює 0.240 нм.

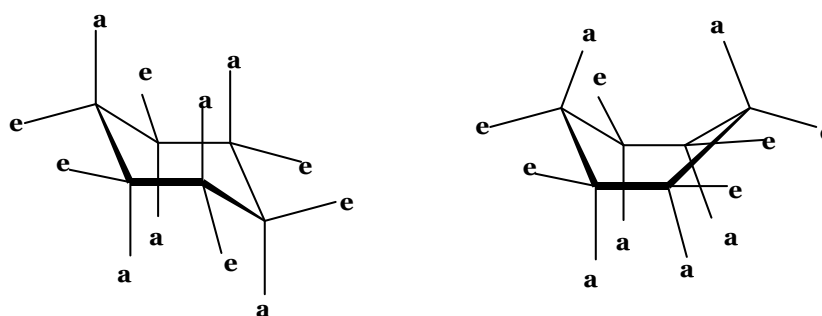


Рис. 1.2.10. Конформації циклогексану (крісло та ванна)

Ця так звана "флагштокова взаємодія" також вносить свій внесок в підвищення енергії конформації ванни. Розглядаючи конформацію циклогексанового кільця (рис. 1.2.11), слід також мати на увазі, що форма ванни володіє деякою рухливістю. Це дає їй можливість прийняти форму спотвореної ванни ("твіст-форма"), яка енергетично вигідніша, так як в ній немає повністю заслонених конформацій.



Рис. 1.2.11.Проекції Ньюмена для конформацій циклогексану (крісло та ванна)

Потенційний бар'єр, що розділяє конформації крісла і ванни, дорівнює ≈ 45 кДж/моль. Різниця енергій форм крісла і спотвореної ванни становить 25 кДж/моль. Це означає, що на тисячу молекул, що знаходяться в формі крісла, припадає одна в формі ванни.

Семичленне кільце багато в чому нагадує п'ятичленне, особливо у відносному збільшенні енергії в порівнянні з циклогексаном, а так само своєю поведінкою в хімічних реакціях. Основний фактор, який зумовлює збільшення енергії, тобто пітцерівська напруга, є загальним для обох структур.

Найпростіший приклад конденсованої системи з двох циклогексанових кілець можна продемонструвати на системі декаліну. Таких речовин є дві: цис-декалін і транс-декалін (рис. 1.2.12).

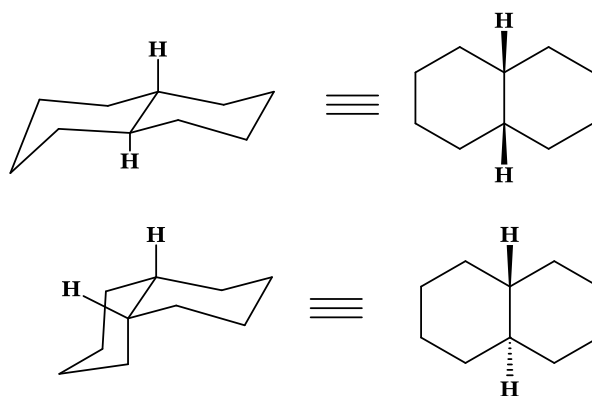


Рис. 1.2.12. Конформації декаліну

Обидва ізомери декаліну зустрічаються в природних об'єктах. Так всі стероїдні гормони (похідні гідрованого циклопентанфенатрену) мають *транс*-конфігурацію циклогексанових циклів А і В. А жовчні кислоти - *цис*-зчеплення (рис. 1.2.13).

Конденсовані системи з трьох або більшої кількості гідрованих циклів призводять до ускладнення номенклатури.

Якщо в структурі є два зчеплення кілець (три конденсовані цикли), то їх стереохімія може бути описана з використанням дескрипторів трансoid- і цисoid- (рис. 1.2.14).

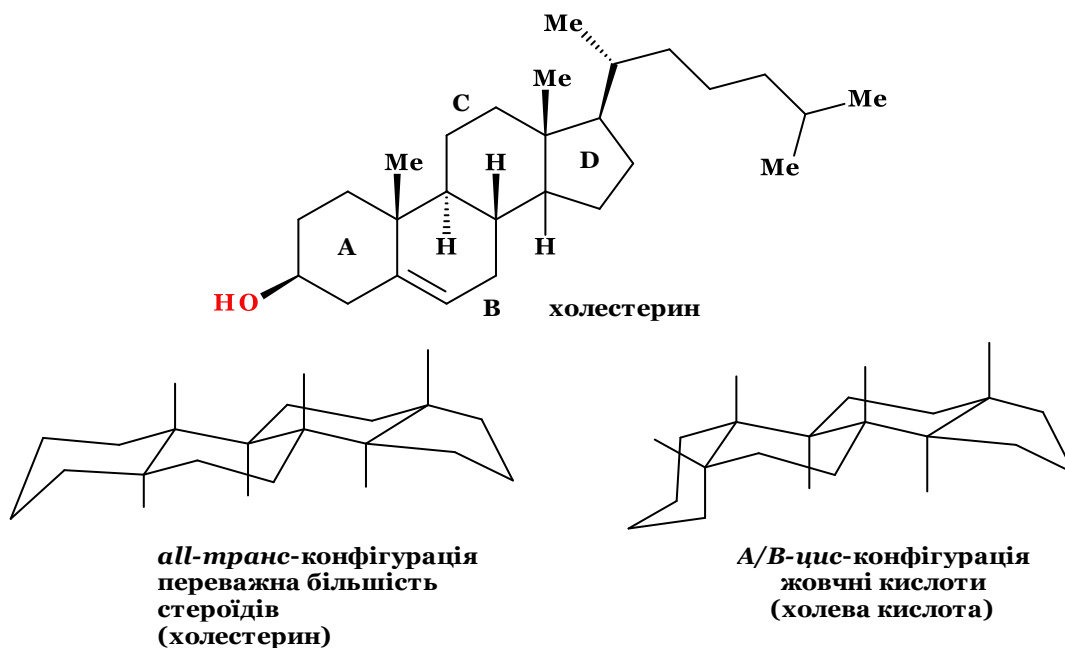


Рис. 1.2.13. Конформації циклопентанпергідрофенантрону

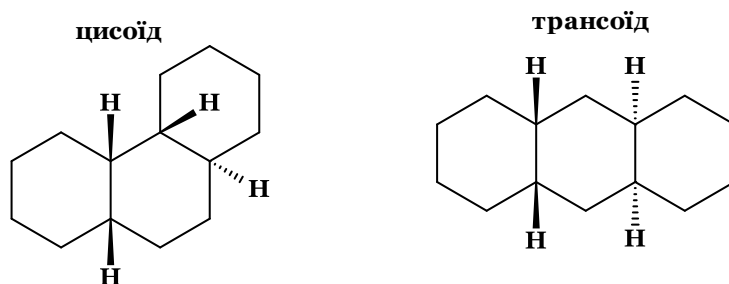


Рис. 1.2.14. Структури *цис-цисoid-транс*-пергідрофенантрону та *цис-трансoid-цис*-пергідроантрацену

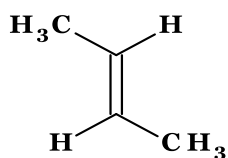
Для циклогексану можливі два варіанти будови: коли замісник знаходиться в аксіальному або в екваторіальному положенні. Інверсія циклогексанового кільця переводить один конформер в інший.

Несприятливі 1,3-діаксіальні трансанулярні взаємодії між будь-яким замісником більшого об'єму, ніж атом гідрогену, призводять до дестабілізації аксіального конформера. У зв'язку з цим в будь-якому монозаміщеному циклогексані екваторіальний конформер значно переважає при кімнатній температурі. Існує можливість "побачити" аксіальні і екваторіальні конформери за допомогою низькотемпературного ЯМР. Так при $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$ в спектрі ЯМР ^{13}C метилциклогексану спостерігаються

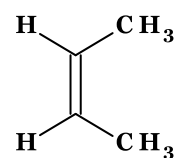
два дублети, що належать аксіальному і екваторіальному конформеру. За їх співвідношенню вдалося розрахувати константу рівноваги інверсії.

1.2.3. Геометрична ізомерія

Внаслідок жорсткості подвійного зв'язку (відсутність обертання) заміщені алкени можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів. Геометричні ізомери мають однакову хімічну будову (однаковий порядок хімічних зв'язків), але різну просторову будову, тобто вони розрізняються конфігурацією. Це є причиною відмінності у фізичних і хімічних властивостях геометричних ізомерів. На відміну від конформерів, геометричні ізомери за звичайних умов є стійкими речовинами, для їх взаємного перетворення потрібна значна енергія (125 –170 кДж/моль). Найбільш простий приклад - це 1,2-дизаміщені *цис*-, *транс*-ізомери етиленового ряду.

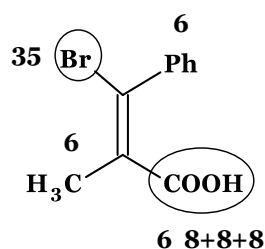
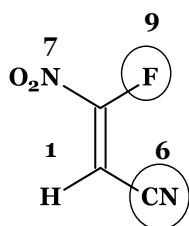


транс-бут-2-ен
Т.пл. -105,6 °С
Т.кіп. 1,0 °С



цис-бут-2-ен
Т.пл. -138,9 °С
Т.кіп. 3,7 °С

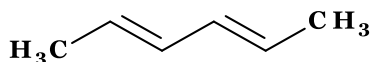
Ситуація з номенклатурою ускладнюється, якщо в алкені є присутніми більше двох замісників при подвійному зв'язку. У цих випадках *цис*-, *транс*-номенклатура непридатна і доводиться користуватися загальною (*Z,E*)-номенклатурою. У *Z,E*-системі старшинство визначається атомним номером замісника безпосередньо приєднаного до подвійного зв'язку.



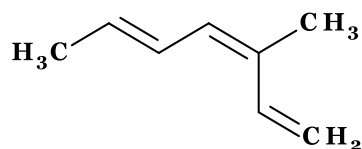
Якщо старші замісники розташовані по одну сторону від площини кратного зв'язку, то ізомер відносять до *Z*-ряду (від нім. *Zusammen* - разом), якщо по різні то до *E*-ряду (від нім. *Entgegen* - навпаки). Якщо атоми, пов'язані безпосередньо з sp^2 -гібридизованим атомом карбону, однакові, то переходять до розгляду атомів "другого шару", при необхідності "третього" і т.д.

При визначенні старшинства замісників використовуються ті ж принципи, що і в номенклатурі КІП (див. (R,S) -номенклатура).

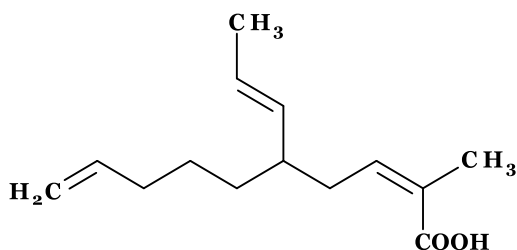
Кілька більш складних прикладів, коли в сполуці є кілька кратних зв'язків, а також номенклатура сполучених дієнів, заміщених алєнів і схожих з ними класів органічних сполук, наведено нижче.



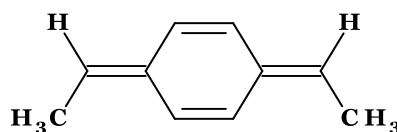
$(2E, 4E)$ –гекса-2,4-дієн



$(3Z, 5E)$ -3-метилгепта-1,3,5-трієн

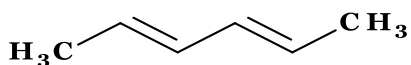


(Z) -2-метил-5- $[(E)$ -пропен-1-іл]дека-2,9-дієнкарбонова кислота

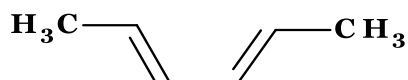


(Z) -3,6-діетиліденцикло-гекса-1,4-дієн

У 1,3-дієнах делокалізація електронів π -систем підвищує порядок центрального зв'язку порівняно з ізольованим простим зв'язком. І хоча центральний зв'язок не стає подвійним, він набуває деяку ступінь жорсткості, в результаті чого підвищується популяція однієї з двох можливих конформацій, у порівнянні з очікуваним при вільному обертанні навколо C_2-C_3 зв'язку. У цьому випадку використовують стереохімічні позначення *s-цис*- і *s-транс*-. Очевидно, *s-транс*-конформація має бути більш вигідною в порівнянні з *s-цис*-.



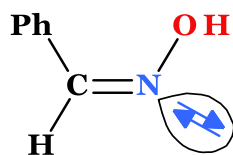
s-транс-($2E, 4E$) –гекса-2,4-дієн



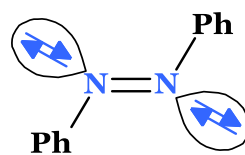
s-цис-($2E, 4E$) –гекса-2,4-дієн

У вигляді геометричних ізомерів можуть існувати також сполуки, молекули яких містять подвійний $C=N$ зв'язок з різними замісниками при атомі карбону і подвійний $N=N$ зв'язок. У цих випадках атоми при подвійному зв'язку мають три або два замісники. Роль «відсутнього» замісника в таких ізомерах виконує неподілена електронна пара атома нітрогену.

Конфігурацію подібних ізомерів спочатку позначали префіксами *син*- і *анти*- (за аналогією з *цис*- і *транс*-). Нині використовують *E,Z*-номенклатуру.



(*Z*)-оксим бензальдегіду
син-ізомер



(*E*)-азобензен
анти-ізомер

Стереоізомери з —C=N— та —N=N— подвійним зв'язком мають значно меншу стабільність, ніж ізомери з подвійним —C=C— зв'язком.

Оскільки геометричні ізомери з подвійним зв'язком мають однакову конфігурацію при одному з атомів, які утворюють подвійний зв'язок, і різну при іншому, вони один відносно одного є діастереомерами. Такі діастереомери містять π -зв'язок, тому їх називають π -діастереомерами. Молекули π -діастереомерів ахіральні, тому не мають оптичної активності.

1.2.4. Електронна будова атомів, здатних до оптичної ізомерії

Гібридизація атома карбону $1s^2 2s^2 2p^2 \rightarrow 1s^2 2(sp^3)^4$ призводить до тетраедричної моделі. І саме цей факт є фізичною основою виникнення оптичної активності. Деякі інші атоми, які часто зустрічаються в органічних сполуках, можуть також переходити в збуджений (гібридизований) стан. Атом нітрогену може гібридизуватися аналогічно карбону: $1s^2 2s^2 2p^3 \rightarrow 1s^2 (sp^3)^5$ на трьох sp^3 -орбіталях він несе по одному електрону, а на четвертій - два. Нітроген має тетраедричну просторову будову з кутом зв'язку $\text{HNN} = 106.8^\circ$ (в амоніаку), а неподільна пара у нього відповідає за основні властивості. Положення цієї неподільної пари в амінах не є статичним і при кімнатній температурі молекула амоніаку зазнає інверсії зі швидкістю 2011 раз в секунду, а бар'єр інверсії становить 23 кДж/моль. Тобто, звичайні третинні (з різними замісниками) аміни неможливо розділити на енантіомери. Але якщо замінити цю пару атомом кисню (як це має місце в N-оксидах), то виділення оптичних ізомерів цілком можливо.

Дещо інша ситуація виникає і в випадку атома фосфору. При розгляді електронної будови фосфіну $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$ виявляється, що гібридизація $3s$ - і $3p$ -орбіталей неефективна. Тому в атомі фосфору присутні три зайнятих p -орбіталей (по одному електрону на кожній), і одна повністю заповнена $3s$ -орбіталь. Молекула пірамідальна і бар'єр інверсії фосфіну підвищується до 113 кДж/моль, що призводить до існування оптичних ізомерів тризаміщених фосфінів при кімнатній температурі. Очевидно, що аналогічно N-оксидів, можуть існувати хіральні фосфіноксида. Атом кисню у воді і етерах гібридизований $1s^2 2s^2 2p^4 \rightarrow$

$1s^2 2(sp^3)^6$, і так само має майже тетраедричну конфігурацію (кут Н-О-Н = 104.5°), з двома повністю заповненими sp^3 -орбіталями (неподіленими електронними парами). Сірководень і сульфіді побудовані аналогічно фосфіну ($1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^4$), у їх атом сульфуру не гібридизований. Але одна з вільних електронних пар може бути окиснена до сульфоксидів ($R_1R_2S \rightarrow O$). Останні конфігураційно стабільні і можуть бути розділені на оптичні антиподи.

1.2.5. Хіральність та енантіомери, правила утворення проєкцій

Серед органічних сполук зустрічаються речовини, здатні обертати площину поляризації світла. Це явище називають оптичною активністю, а відповідні речовини - оптично активними.

Оптично активні речовини зустрічаються у вигляді пар оптичних антиподів - ізомерів, фізичні і хімічні властивості яких в звичайних умовах однакові, за винятком одного - знака обертання площини поляризації. (Якщо один з оптичних антиподів має, наприклад, питоме обертання $+20^\circ$, то інший - питоме обертання -20°).

Оптична ізомерія з'являється тоді, коли в молекулі присутній асиметричний атом карбону (або інший хіральний елемент). Так називають атом карбону, зв'язаний з чотирма різними замісниками. Можливі два тетраедричних розташування замісників навколо асиметричного атома. Обидві просторові форми не можна поєднати ніяким обертанням; одна з них є дзеркальним зображенням іншого.

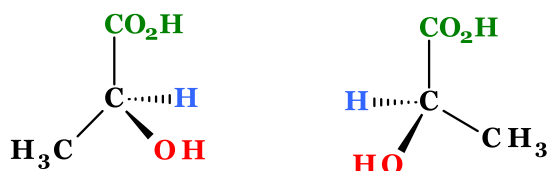


Рис. 1.2.15. Антиподи молочної кислоти

Наприклад, молочна кислота (2-гідроксипропанова кислота) існує у вигляді двох антиподів (рис. 1.2.15) *L*-(+)-молочна кислота і *D*-(-)-молочна (м'ясо-молочна) кислота), а також рацемічну суміш – (*D*, *L*)-молочна кислота бродіння.

Для виникнення оптичної активності досить найменшої відмінності в будові радикалів при асиметричному атомі.

Оптично активні молекули також можуть мати осі симетрії, але в них не повинно бути площин і центрів симетрії. Молекули, що задовольняють ці умови, називають **хіральними**, а даний вид ізомерії називають **оптичною ізомерією, дзеркальною ізомерією** або **енантіомерією**. Обидві дзеркальні форми складають пару оптичних антиподів або енантіомерів (від грец. *enantios* - протилежний).

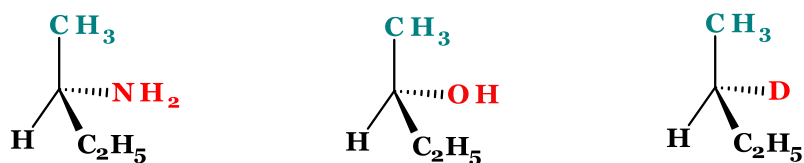


Рис. 1.2.16. Приклади хіральних молекул

Енантіомери - просторові ізомери, пов'язані один до одного як предмет до свого дзеркального відображення (як права рука до лівої).

Для умовного зображення асиметричного атома на площині користуються проєкційними формулами Е. Фішера. Їх отримують, проєктуючи на площину атоми, з якими зв'язаний асиметричний атом карбону. При цьому сам асиметричний атом, як правило, опускають, зберігаючи лише перехрещення ліній і символи замісників.

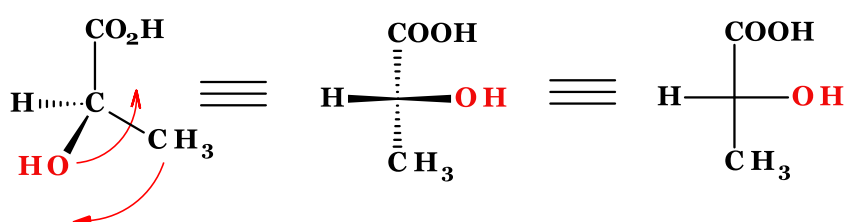


Рис. 1.2.17. Перехід від тетраедричної структури до проєкції Фішера на прикладі D-(-)-молочної кислоти

Щоб пам'ятати про просторове розташування замісників, часто зберігають в проєкційних формулах преривчасту вертикальну лінію (верхній і нижній замісник видалені за площину креслення), проте часто цього не роблять (рис. 1.2.17).

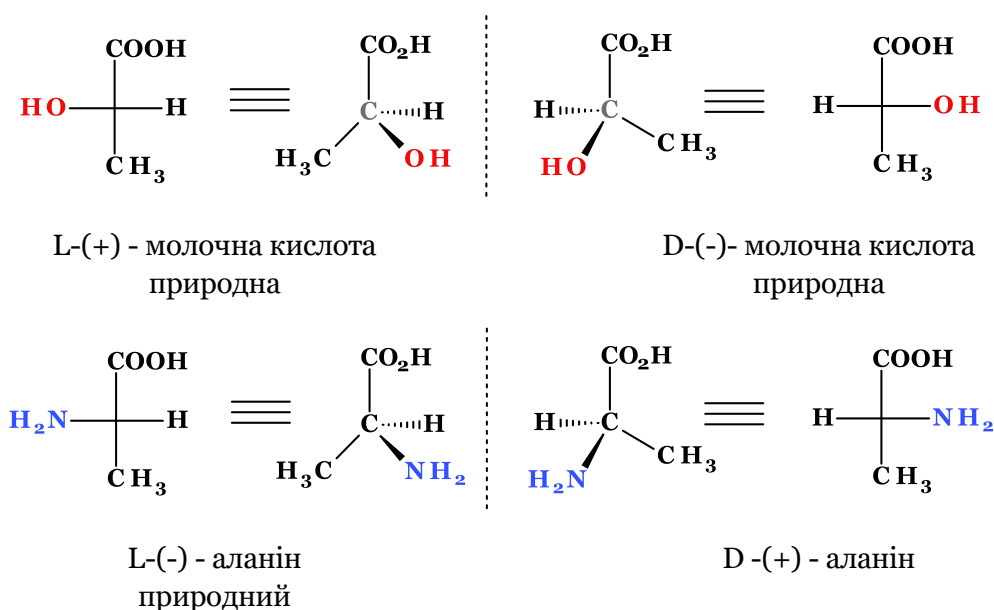


Рис. 1.2.18. Утворення проєкцій Фішера для молочної кислоти та аланіну

При назвах речовин наведені їх знаки обертання: це означає, наприклад, що лівообертаючий антипод аланіну має просторову

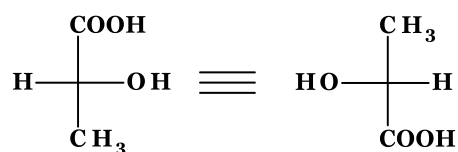
конфігурацію, що виражається саме наведеною вище формулою, а її дзеркальне зображення відповідає правообертаючому аланіну. Визначення конфігурації оптичних антиподів проводиться експериментально. Також під формулами наведені приналежності до *D*- або *L*-ряду. Це застаріла номенклатура, яка використовується тільки для природних об'єктів, конкретно, для амінокислот, вуглеводів і гідроксикислот. Заснована на положенні функціональної групи (ОН або NH₂) в проєкційній формулі Фішера. *D* - (лат. *Dexter* - правий) – функціональна група праворуч, *L* - (лат. *Laevus* - лівий) – функціональна група знаходиться зліва. Стереодескриптори *D*- і *L*-ставляться на початку хімічної назви речовини без дужок.

Кожен оптичний антипод може бути зображений дванадцятьма різними проєкційними формулами - в залежності від того, як розташована модель при проєкції, з якого боку ми дивимося на неї. Щоб стандартизувати проєкційні формули, введені певні правила їх написання.

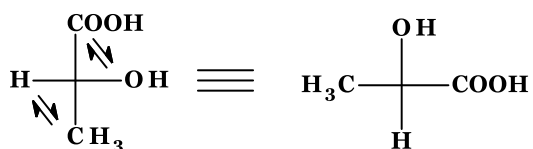
Так, головну функціональну групу, якщо вона стоїть в кінці ланцюга, прийнято ставити зверху а головний ланцюг зображувати вертикально.

Для того, щоб зіставляти "нестандартно" написані проєкційні формули, треба знати наступні правила перетворення проєкційних формул.

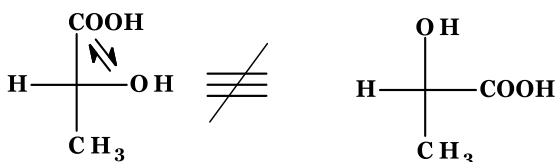
1. Формули можна обертати в площині креслення на 180°, не змінюючи їх стереохімічного сенсу:



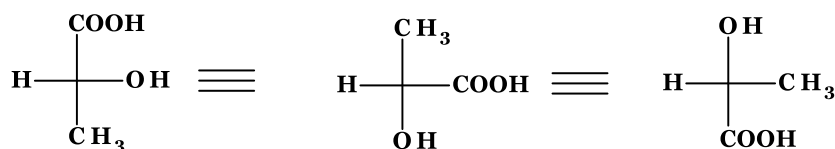
2. Дві (або будь-яке парне число) перестановки замісників біля одного асиметричного атома не змінюють стереохімічного сенсу формули:



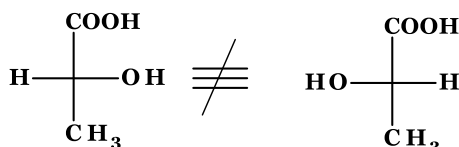
3. Одна (або будь-яке непарне число) перестановка замісників біля асиметричного центру призводить до формули оптичного антипода:



4. Замість перестановок, проєкційні формули можна перетворювати шляхом обертання будь-яких трьох замісників за годинниковою стрілкою або проти неї; четвертий замісник при цьому положення не змінює (така операція еквівалентна двом перестановкам):



5. Проекційні формули не можна виводити з площини креслення (тобто не можна, наприклад, розглядати їх "на просвіт" із зворотнього боку паперу - при цьому стереохімічний сенс формули зміниться).



1.2.6. Діастереомери

Сполуки з декількома асиметричними атомами володіють важливими особливостями, що відрізняють їх від розглянутих раніше більш простих оптично активних речовин з одним центром асиметрії.

Діастереомери - просторові ізомери, що не становлять один з одним оптичних антиподів, тобто не є енантіомерами.

Діастереомери відрізняються один від одного не тільки оптичним обертанням, а й усіма іншими фізичними константами: у них різні температури плавлення і кипіння, різні розчинності та ін. Відмінності у властивостях діастереомерів часто нітрохи не менше, ніж відмінності у властивостях між структурними ізомерами. Найпростіший приклад сполуки даного типу може бути хлораяблучна кислота.

Її стереоізомерні форми наведено на рис. 1.2.19.

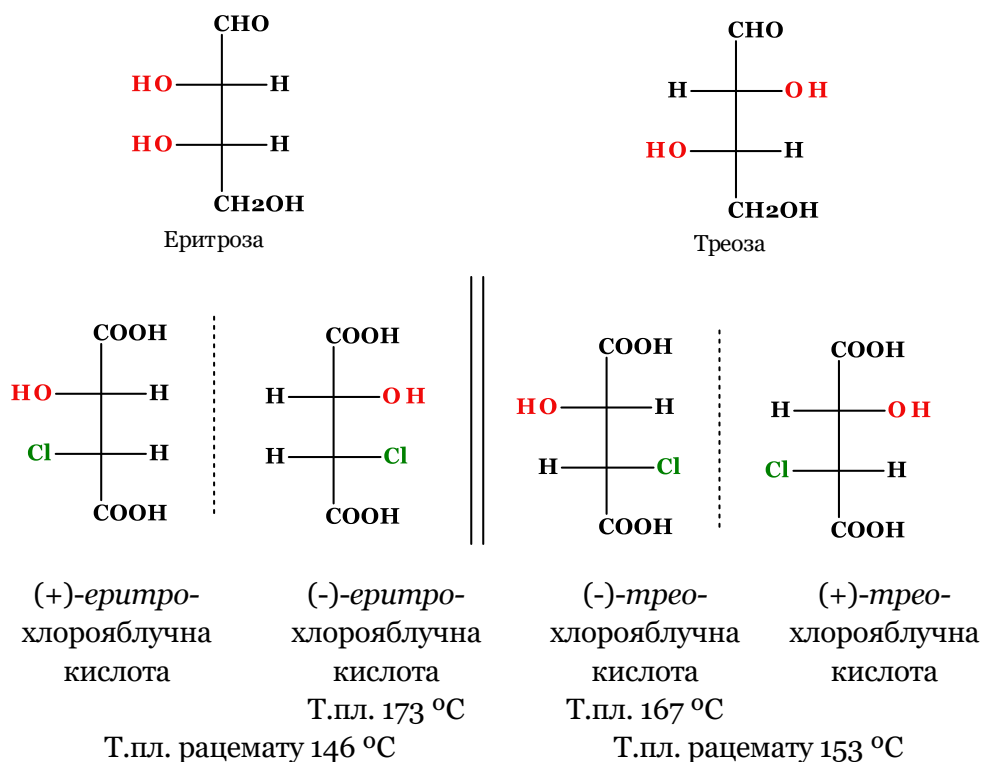


Рис. 1.2.19. Діастереомери хлораяблучної кислоти.

Префікси *еритро-* і *трео-* походять від назв вуглеводів еритрози і треози. Ці назви вживають для позначення взаємного положення замісників у сполуках з двома асиметричними атомами: *еритро-ізомерами називають ті, у яких два бічних замісники стоять в стандартній проекційній формулі на одній стороні (праворуч або ліворуч); трео-ізомери мають однакові бічні замісники по різні боки проекційної формули.*

Два *еритро*-ізомери є парою оптичних антиподів, при їх змішуванні утворюється рацемат (термін ввів Пастер, від лат. *racemus* - виноград). парою оптичних ізомерів є і *трео*-форми; вони теж дають при змішуванні рацемат, що відрізняється за властивостями від рацемату *еритро*-форми. Таким чином, всього існують чотири оптично активних ізомери хлорояблочної кислоти і два рацемати. При подальшому зростанні числа асиметричних центрів число просторових ізомерів зростає, причому кожен новий асиметричний центр вдвічі збільшує число ізомерів. Воно визначається формулою 2^n , де n - число асиметричних центрів.

Число стереоізомерів може зменшуватися через часткову симетрію, що з'являється в деяких структурах. Прикладом може служити винна кислота, у якій число індивідуальних стереоізомерів скорочується до трьох. Їх проекційні формули наведено на рис. 1.2.20.

Формула **А** ідентична формулі **Б**: перетворюється в неї при повороті на 180° в площині креслення і, отже, не зображує нового стереоізомера. Це оптично неактивна модифікація - *мезо*-форма.

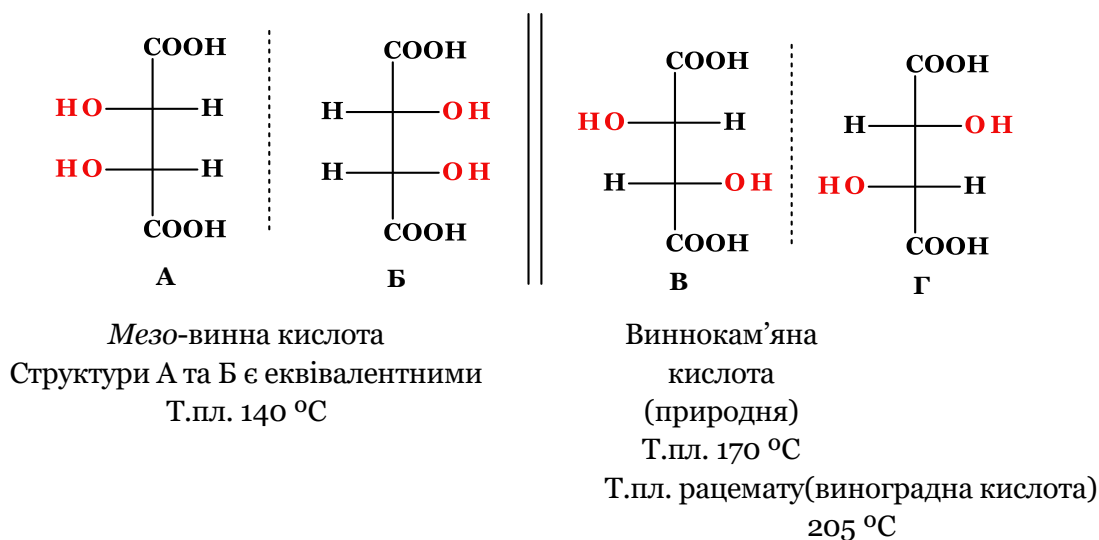


Рис. 1.2.20. Діастереомери винної кислоти.

На відміну від рацемату, який може бути розділений на оптичні антиподи, *мезо*-форма принципово нероздільна: кожна її молекула має один асиметричний центр однієї конфігурації, другий - протилежної. В результаті відбувається внутрішньомолекулярна компенсація обертання обох асиметричних центрів. *Мезо*-форми є у всіх оптично активних речовин з декількома однаковими асиметричними центрами. Проекційні формули

мезо-форм завжди можна впізнати по тому, що їх завжди можна розділити горизонтальною лінією на дві дзеркально-ідентичні половини.

1.2.7. Номенклатура оптичних ізомерів

Ще Пастер ввів для перших розділених енантіомерів винної кислоти позначення *L* і *D* (спираючись на знак їх оптичного обертання). Пізніше німецький хімік Еміль Фішер пов'язав ці позначення з будовою двох енантіомерів одного з найбільш простих оптично активних речовин – гліцеринового альдегіду. Нажаль, ця номенклатура не позбавлена недоліків і внутрішніх протиріч. Тому за допомогою *D*, *L*-номенклатури зараз називають лише деякі природні речовини (α -амінокислоти, α -гідроксикислоти і вуглеводи). Для всіх інших класів сполук була розроблена більш загальна номенклатура, яка володіє широкими можливостями. Вона була запропонована в 1951-56 рр. колективом хіміків: Робертом Каном, Крістофером Інгольдом і Володимиром Прелогом. Для оптичних ізомерів були введені позначення *S* (від лат. *sinister* - лівий) і *R* (лат. *rectus* - правий). Цікаво, що в тому ж 1951 р Бійво вперше експериментально визначив абсолютну конфігурацію натрій рубідій тартрату. Рацемат по номенклатурі КІП позначають символом *R, S*. Слід зазначити, що букви *R, S* вказують лише на будову молекули ("праве" або "ліве" розташування певних хімічних груп) і не пов'язані ні з *D, L*-номенклатурою, ні з напрямком оптичного обертання. Останнє позначають знаками плюс і мінус, наприклад, *D*-(-)-фруктоза, *D*-(+) - глюкоза. Конфігураційні дескриптори ставляться перед назвою сполуки, виділяться курсивом та круглими дужками і відокремлюються від основної назви дефісом – (*R*)-міндальна кислота. Якщо в сполуці кілька асиметричних атомів карбону, то перед дескриптором ставиться номер атома карбону: (*2R, 3S*)-2-хлоро-3-гідоксибутанова кислота.

Для визначення *R*- або *S*-конфігурації оптичного антипода необхідно розташувати тетраedr замісників навколо асиметричного атома Карбону таким чином, щоб менший замісник (зазвичай це Гідроген) мав напрямок "від спостерігача". Тоді якщо рух при переході по колу трьох інших замісників від старшого до середнього по старшинству і потім до найменшого відбувається за годинниковою стрілкою - це *R*-ізомер (асоціюється з таким же рухом руки при написанні букви *R*), якщо проти годинникової стрілки - це *S*-ізомер (асоціюється з таким же рухом руки при написанні букви *S*).

Для визначення старшинства замісників у асиметричного атома використовуються правила підрахунку атомних номерів.

Для вибору *R, S*-позначень в проєкційній формулі необхідно шляхом парного числа перестановок (що не змінюють стереохімічного сенсу формули) розташувати замісники так, щоб найменший з них (зазвичай Гідроген) виявився внизу проєкційної формули. Тоді старшинство інших

трьох замісників, розміщених за годинниковою стрілкою, відповідає позначенню *R*, проти годинникової стрілки - позначенню *S* (рис.1.2.21).

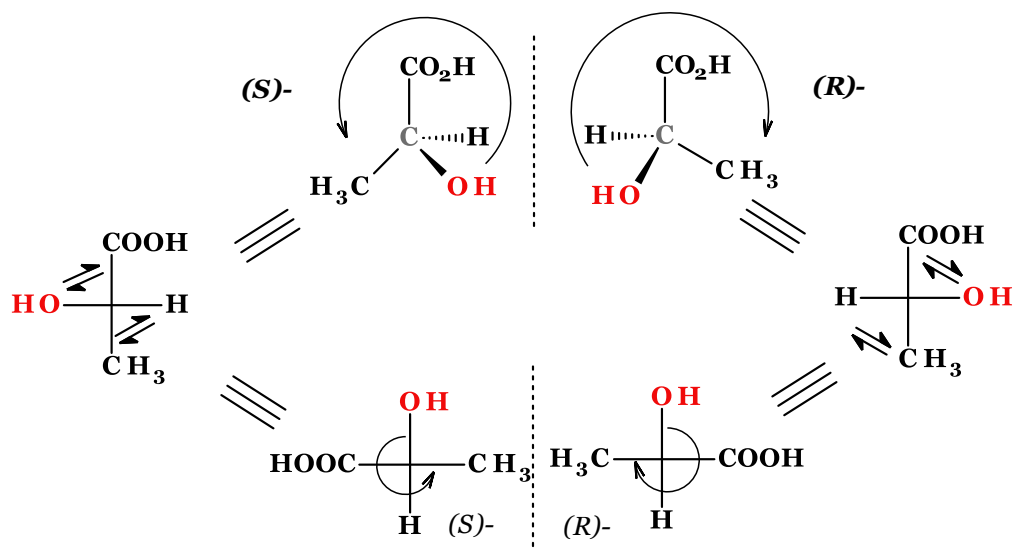


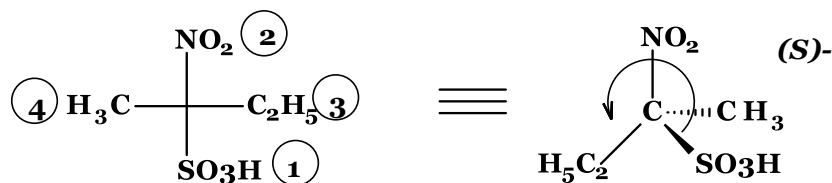
Рис. 1.2.21. Визначення конфігурації за *S*-, *R*-номенклатурою на прикладі енантіомерів молочної кислоти

Правила старшинства.

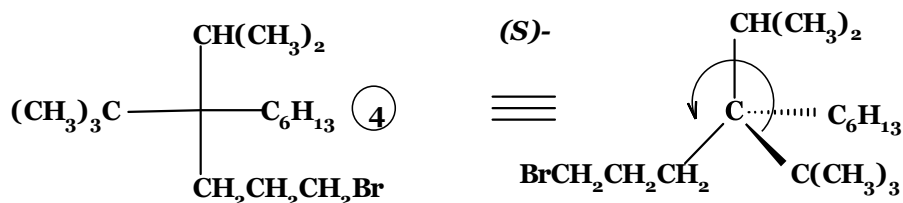
1. Старшинство замісників визначається атомним номером атома, безпосередньо пов'язаного з асиметричним центром. При цьому неподілена електронна пара отримує нульовий атомний номер.

Старшинство найбільш поширених в органічній хімії замісників:

I > Br > Cl > PR₂ > SO₃H > SO₂R > SOR > SR > SH > F > OTs > OCOMe > OPh > OMe > OH > NO₂ > N⁺Me₃ > NR₂ > NHCOPh > NHR > NH₂ > CO₂R > CO₂H > COPh > COMe > CHO > CH₂OR > CH₂OH > CN > CH₂NH₂ > Ph > C≡CH > CMe₃ > циклогексил > втор-бутил > вініл > ізопропіл > бензил > аліл > ізобутил > Et > Me > D > H.

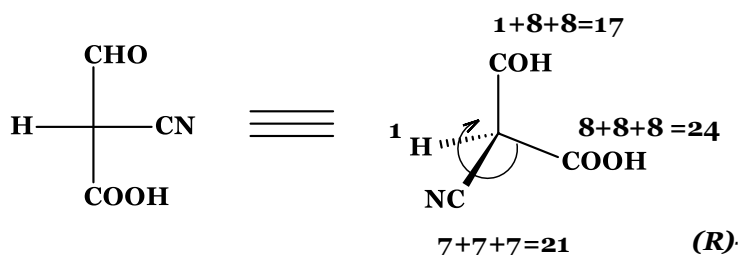


2. Якщо два атома, зв'язані безпосередньо з асиметричним центром, однакові, то переходять до розгляду наступного "шару" атомів. Тобто переходять до розгляду атомів віддалених від хірального на два зв'язки. Якщо і вони однакові, то процедуру поширюють на атоми, віддалені від хірального на три, чотири і т.д. зв'язки. Перед тим як перейти до наступного шару атомів розглядають всі атоми попереднього.

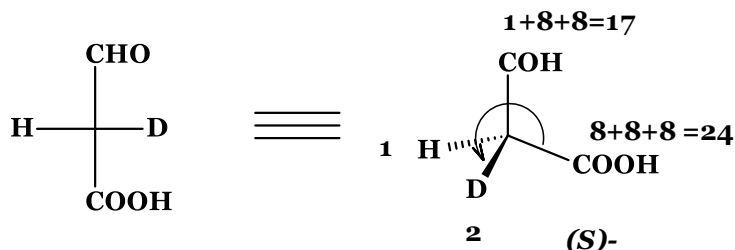


3. Перевага одного з шляхів переміщення уздовж системи зв'язків над іншими, встановлена в нижньому шарі, визначає шлях переміщення в верхній шар.

4. При наявності кратних зв'язків, вони "розкриваються", перетворюються в одинарні. Причому до кожного атому приєднуються додаткові "фантомні" (комплементарні) атоми (один в випадку розкриття подвійного зв'язку, два - для потрійного). Ці додаткові атоми беруть у круглі дужки і вважають, що вони не несуть ніяких замісників в наступному шарі. Так само роблять з циклічними і ароматичними сполуками.



5. Ізотоп з більшою атомною масою вважається старшим ізотопу з меншою. Тобто $H < D < T$, $^{13}C > ^{12}C$.



Особливі труднощі представляє перетворення проєкційних формул для сполук з декількома хіральними центрами. У таких випадках R -, S -система допускає використання неперетворених проєкційних формул. При цьому, якщо в проєкційній формулі Фішера молодший замісник розташований праворуч або ліворуч від асиметричного центру, для опису конфігурації по R -, S -системі застосовується обернене правило, а саме - зменшення старшинства замісників за годинниковою стрілкою надає хіральному центру S -конфігурацію, а проти годинникової стрілки - R -конфігурацію. Наприклад, з чотирьох стереоізомерів 3-бромобутан-2-олу перший має $(2R, 3R)$ -, другої - $(2S, 3S)$ -, третій - $(2S, 3R)$ -, четвертий - $(2R, 3S)$ - конфігурацію (рис. 1.2.22).

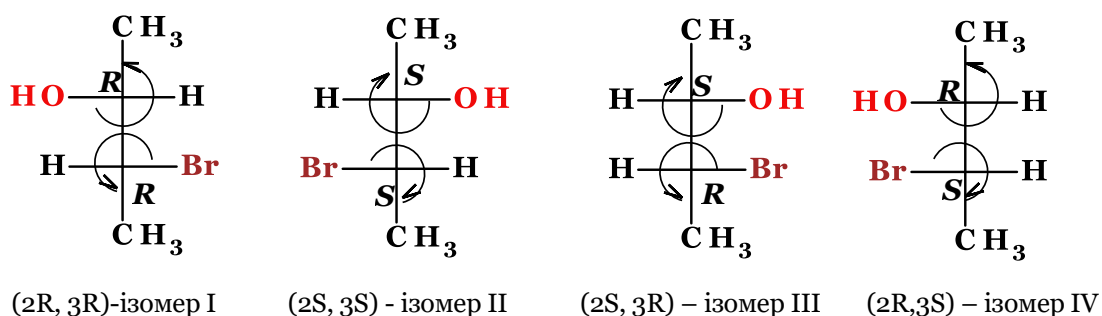


Рис. 1.2.22. Визначення конфігурації за *S*-, *R*-номенклатурою на прикладі енантіомерів 3-бромобутан-2-олу.

При розгляді просторових ізомерів тригідроксиглутарової кислоти виникає цікава ситуація. У наборі стереоізомерів існують дві *мезо*-форми і одна пара енантіомерів. Центральний атом карбону у цієї пари не є стереогенним центром, оскільки два хіральні замісники при ньому ідентичні. Центральний же атом в *мезо*-формах виступає в ролі стереогенного центру (всі замісники при ньому різні), однак він не є хіральним центром (його наявність не призводить до енантіомерної пари, це пов'язано з тим, що через цей центр проходить площина симетрії). Такі атоми називають ***псевдоасиметричними центрами*** і називають їх за звичайними правилами *R*-, *S*-номенклатури, тільки стереодескриптори ставлять прописними буквами (*r*, *s*) (рис. 1.2.23). Якщо в молекулі присутні два однакових за будовою замісники з хіральним атомом, то (*R*)-замісник буде мати перевагу над (*S*)-замісником.

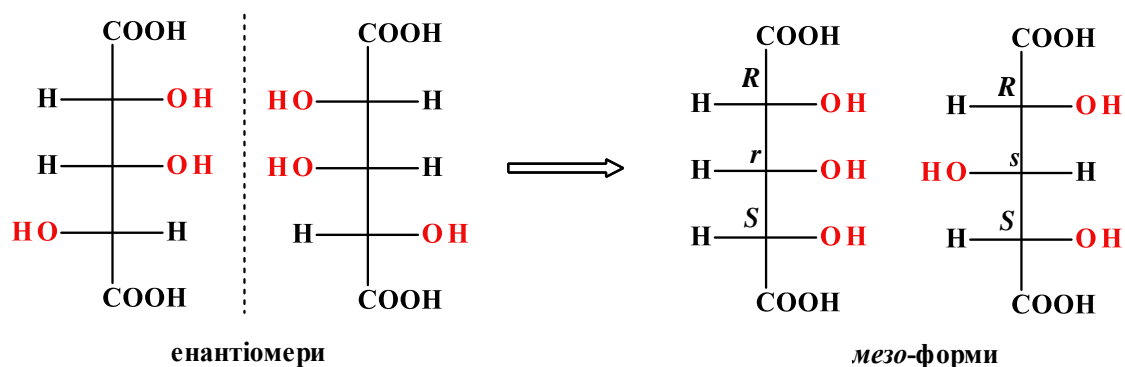


Рис. 1.2.23. Просторові ізомери тригідроксиглутарової кислоти

1.2.8. Хіральні сполуки без асиметричних атомів

Алени – клас сполук, що виявляє аксіальну хіральність. В алені, заміщений по кінцевим атомам, немає стереогенних центрів, і, тим не менш, він може існувати у вигляді пари енантіомерів. Звичайно, для виникнення такої асиметрії ален повинен мати парну кількість кумуленових кратних зв'язків (рис. 1.2.24).

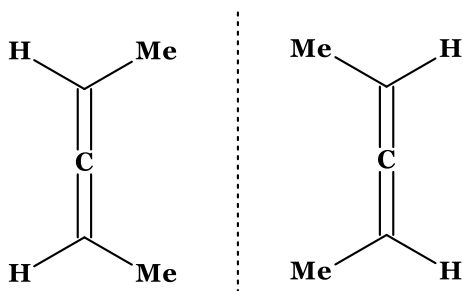


Рис. 1.2.24. Енантіомери пента-2,3-дієну

Якщо сам процес виникнення хіральності в аленах зрозумілий, то з номенклатурою енантіомерів все не так просто. Для позначення двох дзеркальних відображень структуру розглядають як витягнутий тетраедр і дивляться уздовж його осі (рис. 1.2.25).

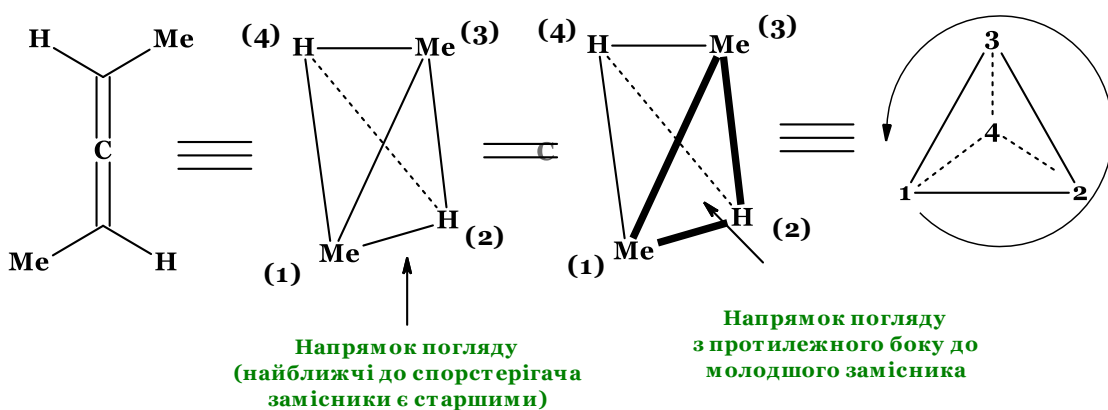


Рис. 1.2.25. Визначення конфігурації в аленах.

Далі розглядають цей тетраедр з боку однієї з граней (грань вибирається довільно, стереохімічний результат буде однаковий у всіх випадках). При цьому два замісники виявляються наближеними до спостерігача, а два інших віддалені.

Відповідно до правил КІП приписують старшинство замісників, віддаючи перевагу замісникам, розташованим ближче по відношенню до спостерігача (тобто найближчі замісники отримують номери 1 і 2, а дальні – завжди 3 і 4). Після того як старшинство буде присвоєно замісникам, розташовують тетраедр таким чином, що б молодший замісник дивився від спостерігача (виявився найбільш віддалений). Якщо старшинство найближчих, старших трьох замісників спадає за годинниковою стрілкою, то це *R*-енантіомер. В протилежному випадку – *S*-енантіомер.

До сполук, які виявляють аксіальну хіральність, відносяться також *орто*-заміщені біфеніли і бінафтили. Хіральність цих сполук зумовлена утрудненим обертанням навколо зв'язку, що з'єднує ароматичні кільця (рис. 1.2.26).

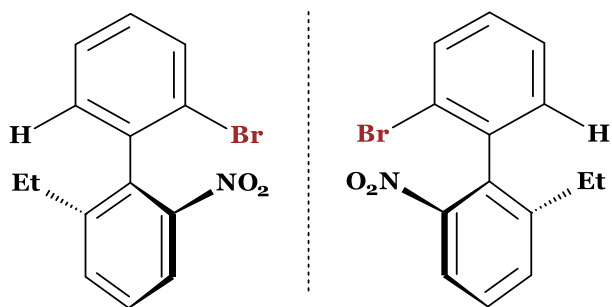


Рис. 1.2.26. Біфеніли з аксіальною хіральністю.

Замісники в *орто*-положеннях ускладнюють вільне обертання фенільних кілець і перешкоджають їх розташуванню в одній площині. В результаті кільця розташовуються ортогонально (практично перпендикулярно) один до одного. Якщо замісники по обидва боки зв'язку, що з'єднує кільця, різні, то структура здатна існувати у вигляді двох енантіомерів. Такі стереоізомери, що утворюються в результаті утрудненого обертання навколо простого зв'язку, називають атропоізомерами (*a* – не, *tropos* – поворот, грец.).

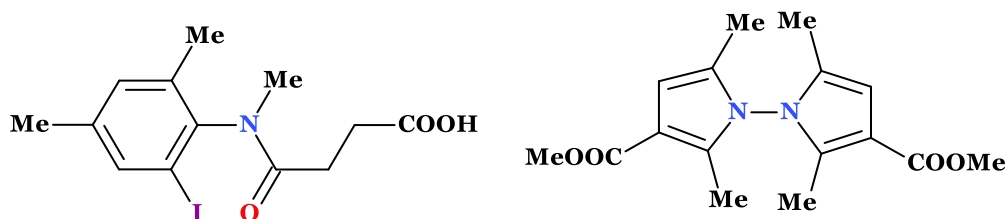


Рис. 1.2.27. Приклади сполук з атропоізомерією.

Очевидно, що для виникнення атропоізомерії необхідно щоб замісники в *орто*- і *орто'*-положеннях були досить великі. Якщо ефективний обсяг замісників виявиться нижче певної межі відбудеться повертання фенільного кільця, що веде до рацемізації.

Аналогічна атропоізомерія зустрічається не тільки в біфенілах (рис.2.27).

1.2.9. Ізомерія циклічних систем

У циклах геометрична і оптична ізомерія часто спостерігаються одночасно, тобто геометричні ізомери можуть існувати в оптично активних формах. У дизаміщених тричленних циклах, які зазвичай розглядають на прикладі циклопропан-1,2-дикарбонових кислот є можливість існування *цис-транс*-ізомерії. Тобто, можливе існування у вигляді пари діастереомерів. *Цис*-ізомер має площину симетрії і тому не може існувати у вигляді енантіомерів (рис. 1.2.28).

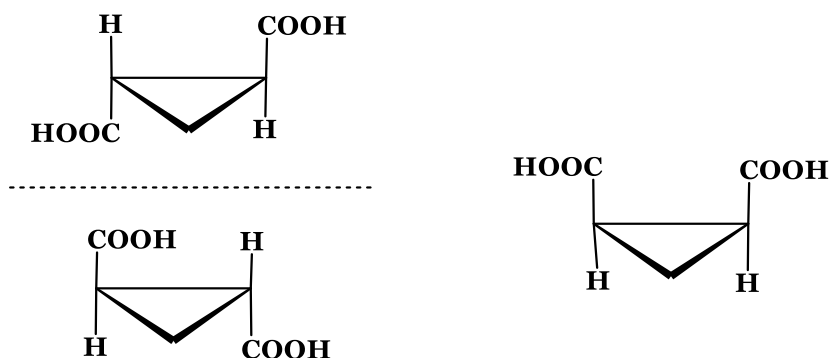


Рис. 1.2.28. Цис-, транс-ізомерія циклопропан-1,2-дикарбонової кислоти.

Якщо в циклопропановому циклі наявні різні замісники, тоді обидва геометричних ізомери (*цис*- і *транс*-) зможуть існувати у вигляді пар енантіомерів (дзеркальних відображень).

Геометричні ізомери є і у циклобутандикарбонових кислот. Таких пар існує дві: 1,2 і 1,3-регіоізомери. У всіх, за винятком *транс*-циклобутан-1,2-дикарбонової кислоти (рис. 1.2.29), є елементи симетрії і, отже, енантіомери відсутні. При наявності в циклобутановому кільці двох різних замісників, кожен з геометричних ізомерів 1,2-дизаміщених циклобутанів матиме енантіомерну пару, а 1,3-дизаміщені, що мають площину симетрії, не матимуть енантіомерів.

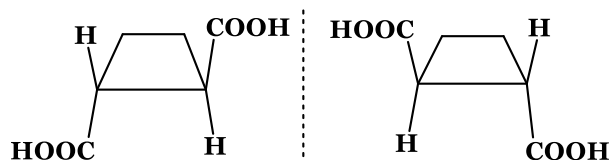


Рис. 1.2.29. Енантіомери *транс*-1,2-циклобутандикарбонової кислоти

Циклопентандикарбонові кислоти практично повторюють ситуацію з циклобутаном.

Всі *цис*-ізомери мають площину симетрії і, отже, не володіють асиметричними атомами карбону, а, значить, не можуть мати енантіомерів. *Транс*-ізомери оптично активні. Якщо обидва замісники в циклопентану різні, то всі такі цикли будуть хіральні.

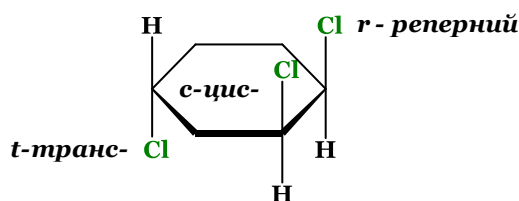
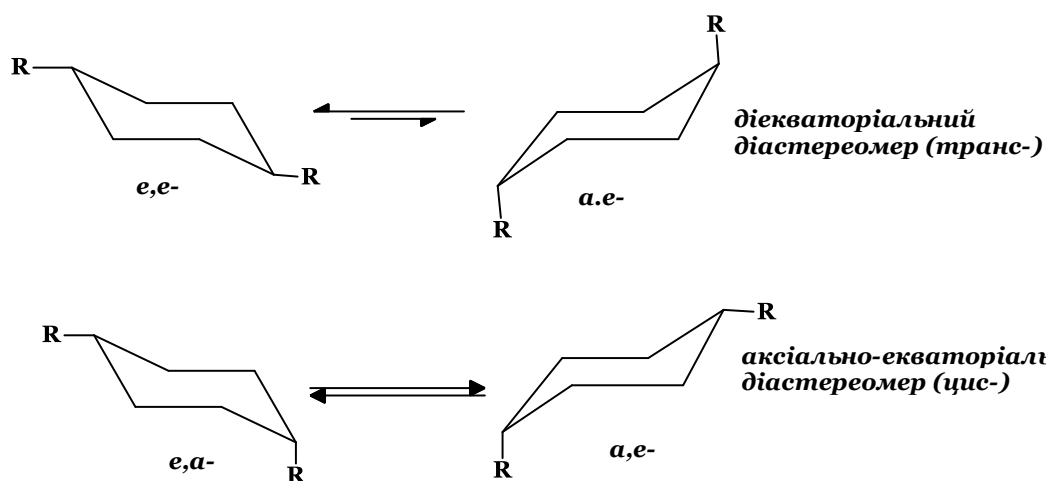


Рис. 1.2.30. Будова *r*-1-*c*-2-*t*-4-трихлороциклогексану

Якщо в циклі циклогексану більше двох замісників, то у цих випадках зберігається *цис-транс*-номенклатура, але позначення трохи змінюється. Замісник при атомі карбону з найменшим номером вибирають в якості опорного (позначають літерою *r* - *reference*), а просторову конфігурацію інших замісників по відношенню до опорного позначають буквами *c* (*цис-*) і *t* (*транс-*) (рис.2.30). Якщо при атомі, з якого починається нумерація, знаходяться два замісники, то реперний замісник вибирають згідно з номенклатурою КІП.



Дизаміщені похідні циклогексану з замісником біля різних атомів циклу можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів - діастереомерів, які іноді називають *цис-транс*-ізомерами, хоча взаємна орієнтація замісників тут зовсім інша, ніж у "справжніх" *цис-транс*-ізомерів.

Назви *транс-* і *цис-* можна пов'язати з тим, що в *ee*-ізомерів замісники лежать по різні боки від лінії, проведеної посередині проекції Ньюмена, в *ea*-ізомерів - по одну сторону. Двогранний кут між зв'язками у обох стереоізомерів, однаковий: він дорівнює 60° . Це призводить до того, що на відміну від дикарбонових кислот малих циклів і циклопентану, обидва стереоізомери циклогексан-1,2-дикарбонової кислоти (*ee* і *ea*) здатні утворювати циклічні ангідриди (рис.1.2.31).

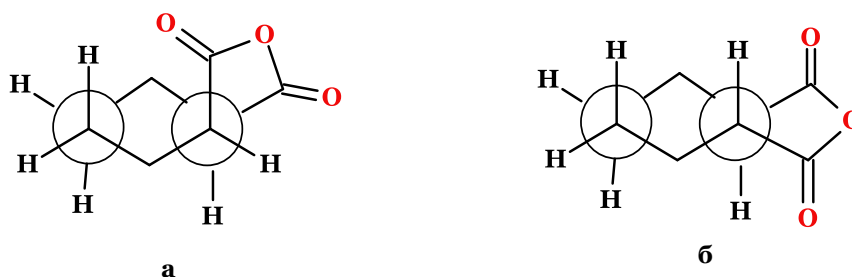


Рис.1.2.31. Ангідриди *цис*-циклогексан-1,2-дикарбонової кислоти (а,е) (сполука а) та *транс*-циклогексан-1,2-дикарбонової кислоти (е,е) (сполука б)

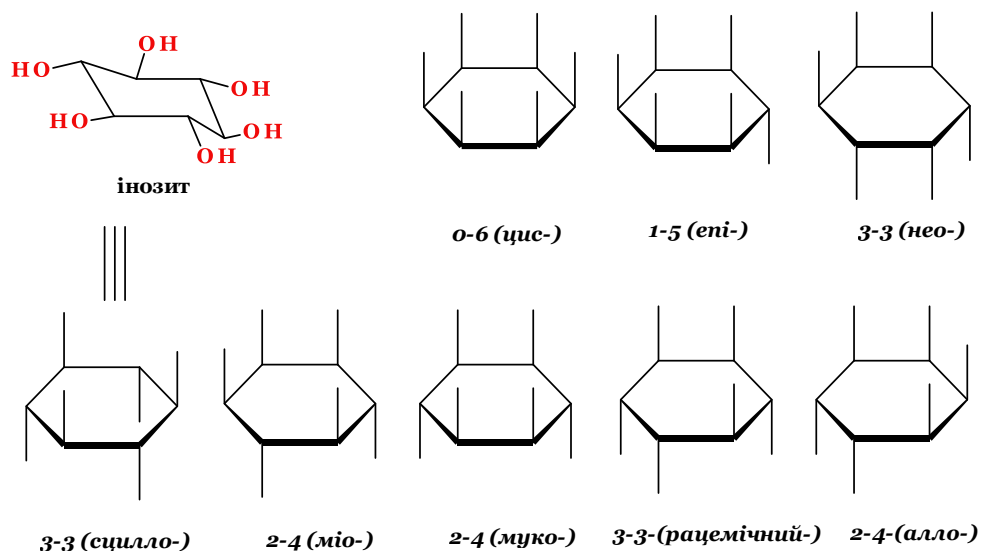


Рис. 1.2.32. Інозит та всі можливі його діастереомери

Цікава ситуація яка виникає в системі шестиатомного спирту циклогексанового ряду - інозиту. Не дивлячись на шість гідроксильних груп, ця сполука здатна існувати у вигляді восьми діастереомерів, лише один з яких хіральний (рис.1.2.32).

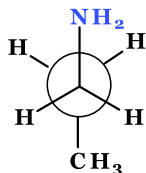
У природних джерелах (в м'язах людини, в інших тканинах тварин, риб і рослин) знайдений лише один з них - міо-інозит, який входить до складу препаратів для "спалювання жиру" та має протипухлинну дію.

Питання для самоконтролю

1. Що таке поворотна ізомерія?
2. Наведіть приклади зображення конформацій.
3. Наведіть проекції Ньюмена для пропану, бутану, етанолу, бутан-2-олу, циклогексану, метилциклогексану.
4. Наведіть конформації циклобутану, циклопентану та циклогексану.
5. Наведіть конформації декаліну.
6. Наведіть всі геометричні ізомери 3-метилгепта-1,3,5-трієну.
7. Зобразіть проекції Фішера L- та D-валіну, L- та D-серину, L- та D-фенілаланіну. Здійсніть їх перетворення в тетраедричні структури.
8. Наведіть всі стереоізомери 3-хлоропентан-2-олу та визначіть конфігурації їх за S-, R-номенклатурою.
9. Наведіть структури енантіомерів гепта-3,4-дієну.
10. Наведіть ізомери циклопропан-1,2-дикарбонової кислоти.
11. Намалюйте проекції Фішера для (S) та (R)-2-йодобутану.
12. Намалюйте проекції Фішера для (2R, 3S)-2-бром-3-хлорбутану та (2S, 3R)-2-бром-3-хлорбутану, розмістивши вуглецевий ланцюг на

вертикальній лінії. Позначте кожну структуру як (2R, 3S) або (2S, 3R).

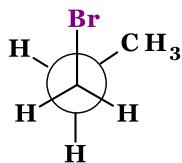
13. Хлорування (S)-2-метил-1-хлорбутану, що ініціюється УФ-світлом, призводить до суміші сполук, з якої виділено 2-метил-1,2-дихлоробутан і 2-метил-1,3-дихлоробутан. Якою, на вашу думку, є стереохімія отриманих сполук?
14. Наведіть проєкції Фішера для ізомерних 2,3-дихлоробутанів, що утворюються при хлоруванні рацемічного 2-хлоробутану при опроміненні УФ-світлом. Вкажіть R,S-конфігурацію кожного з асиметричних атомів вуглецю.
15. Що означає знак «-» у назві R(-)-1-амінопропан-2-ол?
 - a) відносну конфігурацію при C₁ ;
 - b) абсолютну конфігурацію при C₂ ;
 - c) лівообертальний ізомер;
 - d) правообертальний ізомер;
 - e) рацемат.
16. Що означає буква «R» у назві R(-)-2-амінопропан-1-ол?
 - a) відносну конфігурацію при C₁ ;
 - b) абсолютну конфігурацію при C₂ ;
 - c) лівообертальний ізомер;
 - d) правообертальний ізомер;
 - e) рацемат.
17. Конфігураційні ізомери – це?
 - a) органічні сполуки, які відрізняються одна від одної відносним розташуванням атомів молекули у просторі;
 - b) органічні сполуки, які мають різне просторове розташування атомів у молекулі, зумовлене обертанням навколо σ-зв'язку;
 - c) ізомери, які відрізняються розташуванням кратних зв'язків;
 - d) ізомери, які відрізняються розташуванням функціональних груп.
18. Укажіть, якій конформації пропан-1-аміну відповідає дана проєкційна формула Ньюмена:



- a) гош-конформації;
 - b) анти-конформації;
 - c) ванни;
 - d) загальмованої конформації;
 - e) крісла.
19. Конформери – це:
 - a) сполуки, які відрізняються одна від одної розташуванням атомів молекули у просторі відносно кратного зв'язку;
 - b) конформації з найменшим запасом енергії;

- c) ізомери, які відрізняються розташуванням функціональних груп;
- d) сполуки, які відрізняються розташуванням замісників відносно площини подвійного зв'язку;
- e) стереоізомери, які мають різне просторове розташування атомів у молекулі і які мають найбільший запас енергії.

20. Укажіть, якій конформації 1-бромпропану відповідає дана проекційна формула Ньюмена:

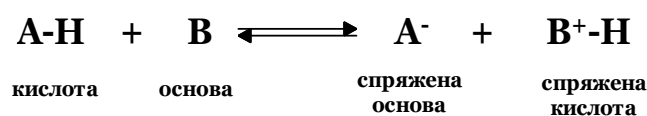


- a) гош-конформації;
- b) анти-конформації;
- c) ванни;
- d) загальмованої конформації;
- e) крісла.

1.3. Кислотно-основні властивості деяких органічних сполук

Відповідно до теорії Бренстеда *кислотою називають будь-яку речовину, здатну віддавати протон (донор протона), а основою — речовину, здатну приєднувати протон (акцептор протона)*. Тому теорія отримала назву «протонна», або «протолітична». Для взаємодії з протоном основа повинна мати неподілену пару електронів або π -молекулярну орбіталь.

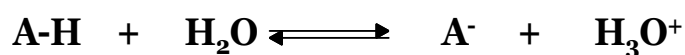
Кислотність і основність є відносними властивостями речовини. Кислотний характер може виявлятися лише в присутності основи, і, навпаки, основний — тільки в присутності кислоти. У цілому кислотно-основний процес полягає в перенесенні протона від кислоти до основи і може бути зображений такою схемою:



Кислота A-H віддавши протон, перетворюється в основу A^- , яку називають *спряженою основою* цієї кислоти. Основа B , приєднавши протон, переходить у *спряжену кислоту* $\text{B}^+\text{-H}$. Кислота A-H і основа A^- , а також основа B і кислота $\text{B}^+\text{-H}$ є *спряженими кислотно-основними парами*.

Багато органічних сполук можуть одночасно мати властивості і основи, і кислоти. Такі речовини називають *амфотерними*.

Мірою сили кислоти A-H є константа кислотності K_a , яку звичайно визначають відносно стандартної основи — води:



У розведених розчинах K_a розраховують за формулою:

$$K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{A-H}]}$$

Чим більше значення K_a , тим сильніша кислота. Як правило, за значенням константи кислотності дуже малі. Наприклад, для оцтової кислоти K_a при 25°C дорівнює $1,76 \cdot 10^{-5}$. Оперувати такими малими числами незручно, тому на практиці частіше користуються величинами pK_a . Так, pK_a оцтової кислоти дорівнює 4,75.

$$pK_a = -\lg K_a$$

Чим менше значення pK_a , тим сильніша кислота.

Подібно кислотам силу основ кількісно виражають константою основності K_b , (від англ. *base* — основа). Константа основності основи у воді визначається з рівноваги:



$$K_b = \frac{[B^+ - H][OH^-]}{[B]}$$

Чим більше K_b , тим сильніша основа. Як і у випадку з кислотами, для зручності силу основ виражають звичайно величиною pK_b :

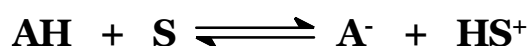
$$pK_b = -\lg K_b$$

Чим менше pK_b , тим сильніша відповідна основа. Однак найчастіше силу основ оцінюють константою кислотності спряженої основи. В кислоти $B^+ - H$, яка позначається як pK_{BH^+} . Чим більше значення pK_{BH^+} , тим сильніша основа.

Між силою кислоти (AH та $B^+ - H$) і спряженою з нею основою A^- чи B існує наступна залежність: *чим слабше кислота, тим більша сила спряженої з нею основи і навпаки.*

Кислотність органічної сполуки AH чи $B^+ - H$ залежить від багатьох факторів, основним з яких є більш висока стабільність A^- чи B в порівнянні з AH чи $B^+ - H$.

Деякі неводні розчинники можуть поводитися як основи, тобто виступати акцепторами протонів щодо кислот Бронстеда — Лоурі.

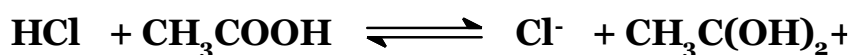


де S — молекула розчинника.

Найбільш важливі такі розчинники, як диметилсульфоксид (CH_3SOCH_3) та ацетонітрил (CH_3CN), оскільки вони широко використовуються для вимірювання констант дисоціації кислот. Диметилсульфоксид є сильнішим акцептором протонів, ніж вода, тому кислоти в ньому стають більш сильнішими (порівняно з водою).

Насправді в неводних розчинниках багато різних речовин поводяться як кислоти, на відміну від водних, де вони можуть бути основами.

Деякі неводні розчинники можуть поводитися як кислоти. Кислотні розчинники посилюють основність речовин, що розчинені в них. Наприклад, оцтова кислота у водному середовищі поводитья як кислота, віддаючи протон, однак в рідкому HCl (сильному кислотному розчиннику) вона поводитья як основа.

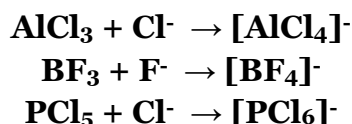


У теорії Льюїса (1923 р.), з урахуванням електронних уявлень, було ще більше розширено поняття кислот та основ. Кислота Льюїса – це молекула або іон, що має вакантні електронні орбіталі, внаслідок чого вони здатні приймати електронні пари. Це, наприклад, протони, іони металів (Ag^+ , Fe^{3+}), оксиди деяких неметалів (наприклад, SO_3 , SiO_2), ряд солей (AlCl_3), а також такі речовини як BF_3 , Al_2O_3 .

Кислоти Льюїса, які не містять іонів H^+ , називаються апротонними. Протонні кислоти розглядаються як окремий випадок класу кислот.

Основа Льюїса - це молекули або іони, які здатні бути донором електронних пар: всі аніони, амоніак та аміни, вода, спирти, галогени.

Приклади хімічних реакцій між кислотами та основами Льюїса:



Кислоти та основи Льюїса прийнято класифікувати за твердістю або м'якістю.

На початку 1960-х років Ральфом Пірсоном було сформульовано концепцію твердих (жорстких) та м'яких кислот і основ (ТМКО або ЖМКО) (англ. HSAB theory), також відому як «теорія кислот і основ Пірсона». Згідно з цією теорією термін «твердий» стосується малих частинок, котрі мають високий заряд та не схильні до поляризації; «м'який» — великих частинок, що знаходяться на нижчих або нульовому ступені окиснення та схильні до поляризації.

Згідно теорії «м'які» кислоти реагують швидше та утворюють міцніші зв'язки з «м'якими» основами, тоді як «тверді» кислоти — з «твердими» основами.

Характерними рисами «твердих» кислот та основ є:

- малий атомний/іонний радіус;
- високий ступінь окиснення;
- низька здатність до поляризації;
- висока електронегативність;

- низька енергія НОМО (для основ) та висока енергія LUMO (для кислот).

Приклади твердих кислот: H^+ , іони лужних металів, Ti^{4+} , Cr^{3+} , Cr^{6+} , BF_3 , карбокатиони тощо.

Приклади твердих основ: OH^- , RO^- , F^- , Cl^- , NH_3 , CH_3COO^- , CO_3^{2-} , N_2H_4 тощо.

Зв'язок між твердими кислотами та основами має в більшій мірі іонний характер.

Характерними рисами «м'яких» кислот та основ є:

- великий атомний/іонний радіус;
- низький або нульовий ступінь окиснення;
- висока здатність до поляризації;
- низька електронегативність;
- висока енергія НОМО (для основ) та низька енергія LUMO (для кислот).

Прикладами м'яких кислот є: CH_3Hg^+ , Pt^{4+} , Pd^{2+} , Ag^+ , Au^+ , Hg^{2+} , Hg_2^{2+} , Cd^{2+} , BH_3 M^0 , парахлораніл.

Приклади м'яких основ: H^- , RS^- , R_3P , SCN^- , I^- , CO , C_6H_6 .

Взаємодія між м'якими кислотами та основами має в основному ковалентний характер.

До перехідних кислот належать: $(CH_3)_3B$, SO_2 , катіони Fe^{2+} , Co^{2+} , Pb^{2+} .

Перехідними основами є: анілін, піридин, N_2 та аніони N_3^- , Br^- , NO_3^- та SO_4^{2-} .

Теорія ТМКО широко використовується в органічній хімії для пояснення механізмів та напрямків хімічних реакцій, стабільності хімічних сполук.

Ефективність теорії ТМКО можна проілюструвати наступними прикладами:

- метали з великим атомним радіусом є м'якими кислотами і міцно зв'язуються м'якими основами, такими як фосфіни та сульфіді, що пояснює такий процес як отруєння каталізатора;
- жорсткі протонні розчинники, такі як HF , вода та інші, мають тенденцію до сольватації твердих основ, в той час як полярні апротонні розчинники (ДМСО, ацетон) краще сольвтують великі аніони (м'які основи);
- в координаційній хімії існують взаємодії типу м'яка-м'яка та тверда-тверда між лігандами та центральним атомом металу.

Теорія ТМКО також дуже корисна в прогнозуванні продуктів реакції метатезису. Чутливість та бризантність вибухових речовин, виявляється, теж можна пояснити за допомогою теорії ТМКО.

Повоження амбідентних нуклеofilів підкорюється **правилу Корнблюма**: *в реакціях амбідентних нуклеofilів найбільш електронегативний атом реагує в умовах механізму S_N1 , а найменш електронегативний — в реакціях S_N2 .*

1.3.1. Типи органічних кислот

Органічні кислоти класифікують залежно від природи *кислотного центру (атома елемента, з яким зв'язаний атом Гідрогену, що обумовлює кислотні властивості)*:

ОН-Кислоти: карбонові кислоти, спирти, феноли, вода тощо.

SH-Кислоти: тіоли, тіолові кислоти тощо.

NH-Кислоти: аміни, амідні кислоти, іміди тощо.

СН-Кислоти: сполуки, що містять сильно полярні С—Н-зв'язки.

Відомі також SiH-, PH-, AsH-кислоти.

Сила кислот визначається стійкістю спряжених основ (аніонів), які утворюються після відщеплення протона. Чим стійкіша спряжена основа, тим сильніша кислота. Стійкість же аніона обумовлена ступенем делокалізації негативного заряду і залежить від низки чинників:

природи кислотного центру;

характеру замісника, зв'язаного з кислотним центром;

природи розчинника.

При рівних інших чинниках стійкість аніонів, а отже, і *кислотність зростають зі збільшенням електронегативності і поляризованості атомів кислотного центру*. Оскільки в межах періоду періодичної системи електронегативність атомів зростає зліва направо (поляризованість не змінюється), то ОН-кислоти сильніші за відповідні NH-кислоти, а ті, у свою чергу, сильніші за СН-кислоти:

оцтова кислота – $pK_a=4,7$;

ацетамід – $pK_a=15,1$;

ацетон – $pK_a=20$.

У межах групи періодичної системи електронегативність атомів зменшується зверху вниз, але збільшується їхній об'єм, а отже, зростає поляризованість, тобто можливість делокалізації зовнішньої електронної хмари. Це сприяє підвищенню стабільності аніона і приводить до зростання кислотності. Тому SH-кислоти мають більшу кислотність, ніж ОН-кислоти:

етанол – $pK_a=18,0$;

етантіол $pK_a= 10,5$

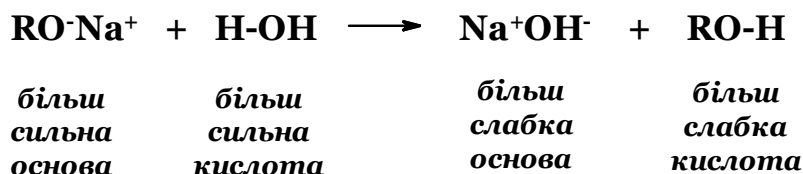
Органічні кислоти з однаковими радикалами залежно від природи кислотного центру можна розташувати за зростанням кислотності:



У межах окремого типу кислот кислотність залежить від будови радикала, зв'язаного з кислотним центром. Алкільні радикали завдяки $+I$ -ефекту збільшують електронну густину в кислотному центрі і тим самим дестабілізують аніон, що приводить до зменшення кислотності. Ароматичні радикали, навпаки, підвищують стійкість аніона за рахунок делокалізації негативного заряду і сприяють збільшенню кислотних властивостей.

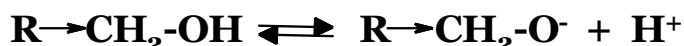
1.3.2. Кислотність спиртів

Спирти, за винятком метанолу – більш слабкі кислоти, ніж вода, але більш сильні кислоти, ніж ацетилен чи амоніак.



Спирти відрізняються від води наявністю алкільної групи. Кислотність залежить від здатності аніону розподіляти негативний заряд. Так як алкільна група подає електрони (позитивний індукційний ефект) вона буде збільшувати негативний заряд відносно заряду на гідроксильному іоні і, таким чином, робити йон менш стабільним.

Алкільний радикал (**R**) подаючи електрони збільшує заряд, чим дестабілізує іон, роблячи кислоту більш слабкою:



Найбільшим індукційним ефектом володіють третинні спирти з трьома алкільними групами, які подають електрони атому карбону, що зв'язаний з OH-групою, меншим ефектом – вторинні спирти, ще меншим – первинні і найменшим – метиловий спирт.

Стійкість алконолят-іонів зменшується в ряду:



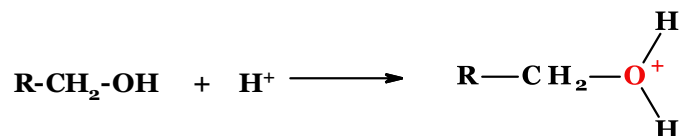
Кислотність спиртів зменшується в тому ж порядку:



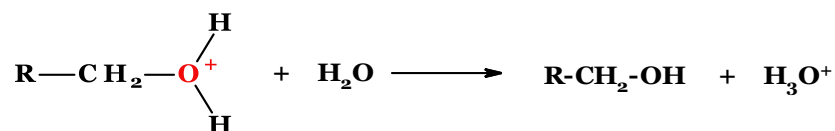
Основність алконолятів змінюється в зворотному напрямку:



Неподільна електронна пара на атомі кисню взаємодіє з електрофільними реагентами (наприклад протоном) з утворенням донорно-акцепторного зв'язку, при цьому атом кисню приймає позитивний заряд.



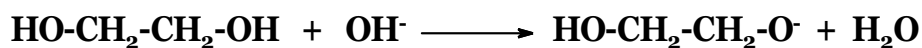
В результаті приєднання протону утворюється катіон алкілоксонію. Основність спиртів визначається кислотністю катіона алкілоксонію (спряженої кислоти):



Катіони алкілоксонію є дуже сильними ОН-кислотами, так як при дисоціації утворюються стійкі частинки – спряжені основи – спирти.

Багатоатомні спирти більш сильні кислоти ніж одноатомні. Наприклад, в етиленгліколі це пов'язано з наявністю другої гідроксильної групи в положенні 2.

Алкоголяти одноатомних спиртів утворюються тільки при взаємодії відповідних спиртів з лужними металами, в той час як моноалкоголяти багатоатомних спиртів частково утворюються вже у водному розчині лугу. Це відбувається через те, що в результаті електроноакцепторного індукційного ефекту ($-I$) другої гідроксильної групи, етиленгліколь є відносно більш сильною кислотою, ніж одноатомні спирти.



Кислотність алконолят-іонів зменшується в ряду:

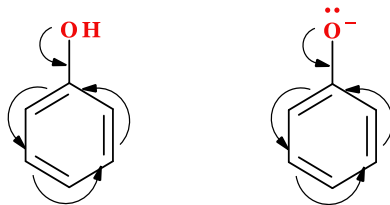
багатоатомні спирти > одноатомні спирти

1.3.3. Кислотність фенолів

Феноли перетворюються в солі під дією водних розчинів лугів, але не водних розчинів бікарбонатів. При дії водних розчинів мінеральних

кислот, карбонових кислот або вугільної кислоти з солей утворюються вільні феноли.

З цього витікає, що феноли – значно сильніші кислоти, ніж вода, але слабші кислоти, ніж карбонові. Хоча феноли значно слабші кислоти ніж карбонові, вони більш сильні кислоти ніж спирти.



Необхідно враховувати ще те, що групи **-ОН** і **-O⁻** володіють позитивним мезомерним ефектом, тому може відбуватися стабілізація фенолу та фенолят-іону за рахунок делокалізації пари електронів за участю π -електронів ароматичного кільця.

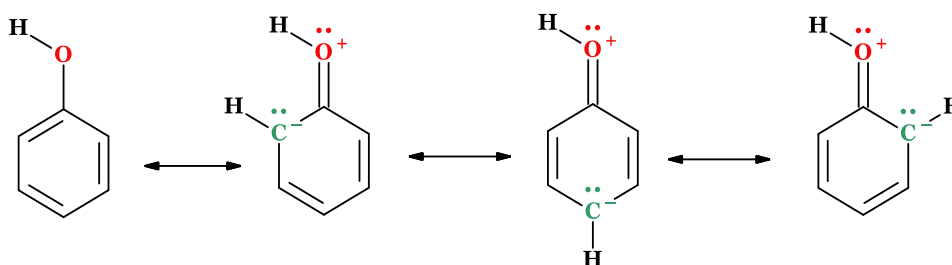


Рис. 1.3.1. Резонансні структури фенолу

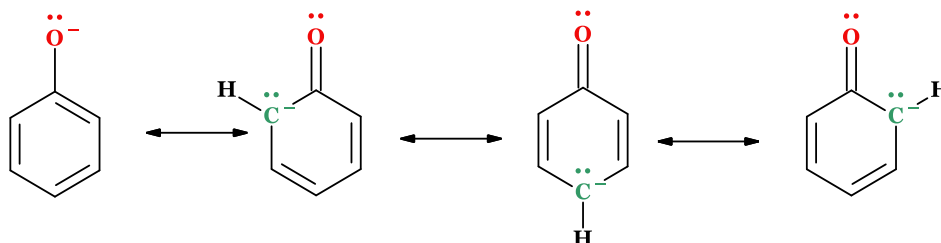


Рис. 1.3.2. Резонансні структури фенолят-іону

Оскільки для існування розділених протилежних зарядів у одній структурі (фенол) необхідно витрати енергії, то структури для фенолу мають більший запас енергії і тому менш стійкі, ніж структури для фенолят-іону. Отже фенолят-іон є більш стабілізований, ніж фенол, що зменшує ΔH іонізації фенолу в порівнянні з відповідною величиною для спирту.

Замісники в бензеновому кільці також чинять вплив на кислотність фенолів. Електроноакцепторні замісники відтягуючи електронну густину, виявляють тенденцію до делокалізації негативного заряду фенолят-іону, що збільшує стабілізацію фенолят-іона і, як наслідок, збільшують кислотність.

Електронодонорні замісники виявляють тенденцію до збільшення ступеню заряду фенолят-іона, дестабілізуючи фенолят-іон, що закономірно призводить до зменшення його кислотності.

1.3.4. Кислотність тіолів

Тіоли є SH-кислотами, які проявляють значно більшу кислотність, ніж аналогічні OH-кислоти (спирти).



Вище значення кислотності можна пояснити особливостями електронної структури тіолят-іону, у якому можлива більша, ніж в алконолят-іоні делокалізація негативного заряду (атомний радіус більший та наявність незаповнених d-орбіталей).

1.3.5. Кислотність карбонових кислот

У водному розчині карбонові кислоти існують у вигляді рівноважної суміші з карбоксилат-іоном та іоном гідроксонію:



ОН-група карбонової кислоти легше депротонується порівняно з ОН-групою спиртів. Для карбонової кислоти та карбоксилат-іону можна написати по дві ймовірні резонансні структури:

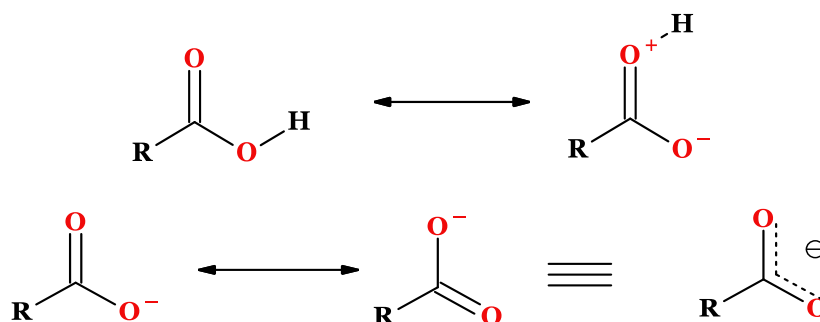


Рис. 1.3.3. Резонансні структури карбонової кислоти та карбоксилат-іону

Делокалізація електронної густини в молекулах кислот менш ефективна, оскільки супроводжується розділенням зарядів. Стабілізація ж карбоксилат-іонів є наслідком ефективної делокалізації. Карбоксилат-іон є гібридом двох резонансних структур, які володіють однаковою стабільністю а, отже, вносять однаковий внесок у гібридну структуру, у якій негативний заряд рівномірно розподіляється між двома атомами оксигену карбоксильної групи.

Це призводить до зменшення тенденції зв'язування протона з карбоксилат-іоном та, відповідно, зміщення рівноваги вправо. Саме це обумовлює більш сильну кислотність карбонових кислот у порівнянні з іншими органічними сполуками.

Електроноакцепторні замісники покращують делокалізацію негативного заряду, стабілізуючи аніон та збільшуючи кислотність карбонових кислот, натомість електронодонорні замісники, в свою чергу, посилюють негативний заряд, дестабілізуючи аніон, та зменшують кислотність.

1.3.5.1. Кислотність аліфатичних карбонових кислот

Якщо замінити негідроксильний атом гідрогену в молекулі мурашиної кислоти на електронодонорну алкільну групу, то відмічається зменшення кислотності, оскільки електронодонорні властивості алкільної групи призводять до збільшення негативного заряду на оксигені, що дестабілізує аніон.

Подальше введення алкільних груп до складу етанової (оцтової) кислоти здійснює уже менший вплив, ніж перше заміщення. Цей ефект називається ефектом другого порядку, а його вплив на кислотність не завжди передбачуваний, оскільки слід враховувати також стеричні та інші фактори.

Введення до структури аліфатичних карбонових кислот електроноакцепторних атомів галогенів призводить до збільшення сили кислот. Наприклад, хлороцтова кислота в 100 разів більш сильніша ніж оцтова, дихлороцтова в свою чергу ще більш сильніша, а трихлороцтова в 10000 разів більш сильніша за незаміщену кислоту. Це обумовлено тим, що атоми галогенів (проявляють електроноакцепторний індукційний ефект) зменшують негативний заряд на атомі оксигені, чим і стабілізують аніон.

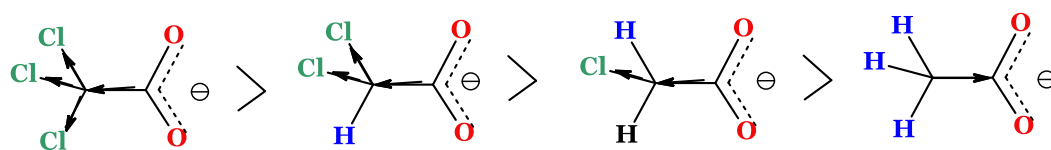


Рис. 1.3.4. Залежність стійкості аніона від впливу замісника

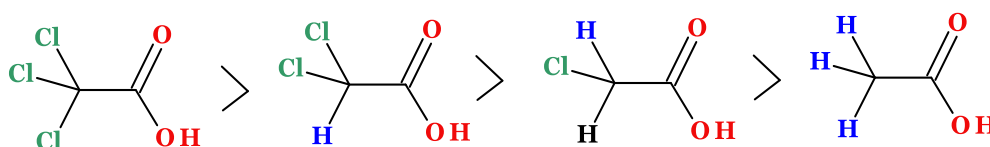
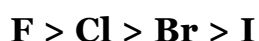


Рис. 1.3.5. Залежність кислотності заміщених аліфатичних карбонових кислот від впливу замісника

Відносний вплив різних галогенів зменшується в ряду:



Найбільш сильний вплив має флюор, оскільки він є самим електронегативним (електроноакцепторним) із галогенів.

Введення галогенів у більш віддалені положення від карбоксильної групи, здійснює значно менший вплив на кислотність, так як індукційний ефект швидко затухає вздовж насиченого ланцюга: α -хлормасляна має майже таку ж кислотність, як хлороцтова, а от β -хлормасляна та γ -хлормасляна більш сильніші ніж масляна тільки в 6 та 2 рази відповідно.

Аналогічна ситуація спостерігається для гліколевої (α -гідроксиоцтової) кислоти. Неподільні пари електронів атома кисню не можуть виявляти мезомерний ефект в напрямку, протилежному індукційному ефекту, через відсутність спряження (наявність насиченого атома карбону між карбоксильною групою та негібридизованою орбіталлю з парою електронів атома кисню гідроксильної групи).

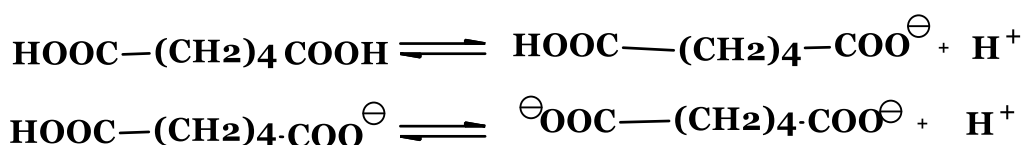
Інші електроноакцепторні групи ($-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $\text{COO}(\text{H})\text{R}$ та ін.) також підвищують силу аліфатичних насичених кислот.

1.3.5.2. Кислотність ненасичених карбонових кислот

Якщо наступним за карбонільною групою знаходиться sp^2 -гібридизований атом карбону, який приймає участь в утворенні подвійного зв'язку, то сила такої кислоти підвищується (наприклад, акрилова кислота $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$). Це обумовлено тим, що у sp^2 -гібридизованого атома карбону, який знаходиться у α -положенні, електрони більше притягнуті до ядра, порівняно з sp^3 -гібридизованим. Тобто відмічається відносно більший внесок s -орбіталей в електронну структуру sp^2 -гібридизованого атома. Як наслідок sp^2 -гібридизовані атоми карбону мають знижену здатність віддавати електрони в порівнянні з sp^3 -гібридизованими (насиченими) атомами карбону. Це пояснює чому акрилова кислота більш сильніша ніж пропанова. У випадку потрібного зв'язку (пропаргілова кислота $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{COOH}$, атоми карбону якої знаходяться в стані sp -гібридизації) цей ефект проявляється ще сильніше.

1.3.5.3. Кислотність дикарбонових кислот

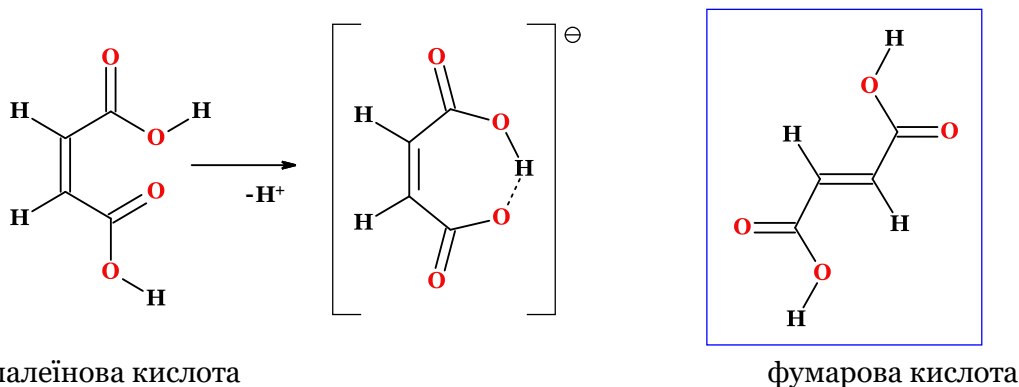
На відміну від монокрбонових кислот, дикарбонові мають два ступені дисоціації.



Наявність в молекулі сполуки двох карбоксильних груп, які мають рівну ймовірність відщеплення протону, може теоретично обумовлювати прояв подвійної кислотності. Однак в ряду дикарбонових кислот тільки починаючи з пімелінової (гептандіової $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_5-\text{COOH}$)

проявляється така особливість. У таких кислот карбоксильні групи далеко розміщені одна від одної і не проявляють взаємного впливу. У випадку ж дикарбонових кислот від щавлевої (етандіової $\text{HOOC}-\text{COOH}$) до адипінової (гександіової $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$) друга карбоксильна група впливає як електроноакцепторний замісник, що підвищує кислотність першої карбоксильної групи. Цей вплив істотно зменшується по мірі збільшення метиленової компоненти.

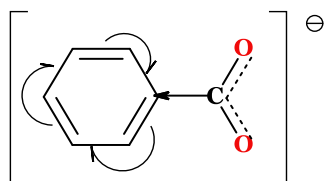
Електроноакцепторний вплив другої карбоксильної групи також дуже сильно проявляється для *цис-транс*-ізомерних кислот. Наприклад, малеїнова кислота (*цис*-бутендіова) є більш сильнішою за фумарову (*транс*-бутендіову), оскільки карбоксильні групи на етиленовому фрагменті молекули розташовані достатньо близько одна до одної і утворюють внутрішньомолекулярний водневий зв'язок.



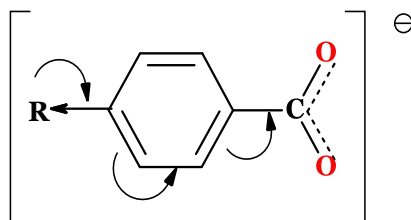
За другим ступенем дисоціації щавлева (оксалатна, етандіова), маленова (пропандіова), бурштинова (бутандіова) кислоти слабші, ніж мурашина (метанова), оцтова (етанова) та пропіонова (пропанова) кислоти. Це пояснюється тим, що другий протон відщеплюється від негативно заряджених іонів, що містять електронодонорний замісник, які дестабілізують аніон у порівнянні з молекулою недисоційованої кислоти. Для одноосновних кислот цей ефект відсутній.

1.3.5.4. Ароматичні карбонові кислоти

Ароматичні кислоти є більш сильнішими у порівнянні з насиченими. Фенільний фрагмент (аналогічно подвійному або потрійному зв'язку) більш сильніше відтягує до себе електронну густину від карбоксильної групи (наявність *п,п*-спряження).

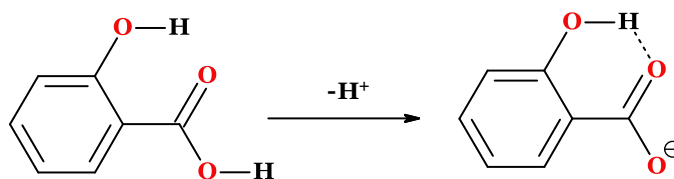


Введення алкільних груп в ароматичне кільце суттєво не впливає на силу ароматичних кислот. Натомість введення електроноакцепторних групи підвищує силу ароматичних кислот, стабілізуючи аніон (особливо при заміщенні в *орто*- та *пара*-положеннях). Найбільш сильний ефект спостерігається при введенні нітрогрупи в *орто*-положення, оскільки індукційний ефект більш сильно діє на короткій відстані.



R= OH, OCH₃, Cl, Br.

Галогени, гідроксильна та метоксильна групи проявляють електроноакцепторний індукційний ефект, але, разом з цим, їхній електронодонорний мезомерний ефект (при заміщенні в *орто*- та *пара*-положення) призводить до того, що *пара*-заміщені ароматичні кислоти є більш слабшими, ніж *мета*-заміщені, а в деяких випадках кислотність *пара*-заміщених кислот є нижче кислотності вихідної бензойної кислоти.



саліцилова кислота

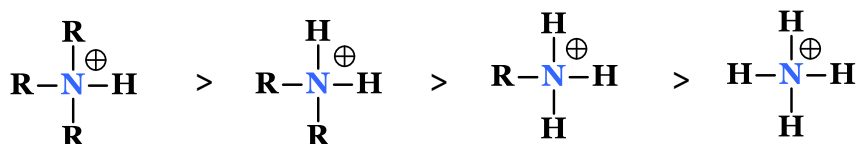
саліцилат-аніон

Часто для *орто*-заміщених кислот спостерігається аномальність, тобто вони можуть бути більш сильнішими за *орто*- та *пара*-ізомерні кислоти. Прикладом є саліцилова кислота, де внутрішньомолекулярні водневі зв'язки стабілізують карбоксилат-аніон, що не характерно для *мета*- і *пара*-ізомерів саліцилової кислоти, а також для 2-метоксибензойної кислоти.

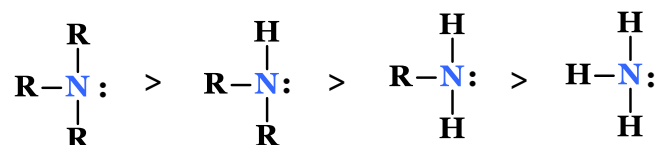
1.3.6. Основність типових органічних основ

Аліфатичний амін є більш сильною основою, порівняно з амоніаком, оскільки електронодонорні алкільні групи делокалізують позитивний заряд в заміщеному іоні амонію і тому забезпечують стабілізацію іону, яка неможлива для незаміщеного іона амонію.

Стабілізація заміщених іонів амоніаку:



Таким чином, можливе підвищення основності в ряду амінів за рахунок підвищення індукційного ефекту при послідовному введенні алкільних груп:



Експериментально доведено, що, дійсно, заміщення алкільною групою атома гідрогену в молекулі амоніаку значно підвищує основність сполуки, причому етильна група здійснює більший ефект, ніж метильна. Введення наступної алкільної групи призводить до подальшого підвищення основності, однак цей ефект виражений значно слабше, ніж при введенні першої алкільної групи. Подальше введення третьої алкільної групи, навпаки, призводить до помітного зниження основності, що пов'язано зі сольватаційним ефектом (іон амонію є кислотою, за рахунок свого кислотного атома гідрогену він утворює водневі зв'язки із атомами кисню молекул води. Утворення цих зв'язків, що стабілізують іон амонію, полегшується в ряду $\text{R}_3\text{N}^+\text{H}$, $\text{R}_2\text{N}^+\text{H}_2$, RN^+H_3 . Ці ефекти протидіють вище згаданим індукційним ефектам алкільних груп і в підсумку навіть перевищують їх, що і призводить до зниження основності третинних амінів.

Ароматичні аміни є більш слабкими основами у порівнянні з амоніаком.

За рахунок позитивного мезомерного ефекту аміногрупа подає електрони неподільної пари атома Нітрогену до ароматичного ядра, що можна виразити за допомогою трьох резонансних структур:

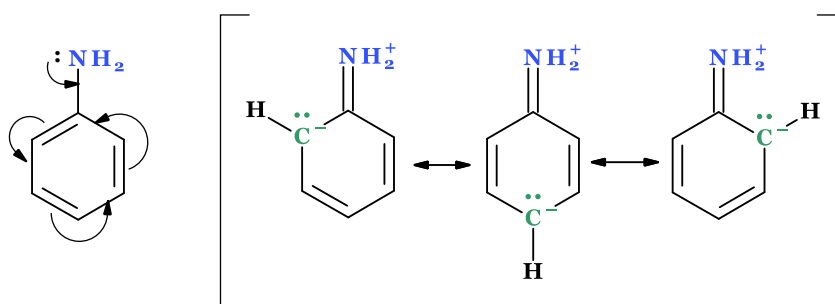


Рис. 1.3.6. Резонансні структури аніліну

Резонансні структури стабілізують амін так, як неможливо для катіону амонію. Таким чином, низька основність ароматичних амінів пояснюється тим, що амін в більшому ступені стабілізується резонансом, ніж іон.

Такий ефект ще більш виражений при заміщенні атомів гідрогену NH_2 -групи на фенільні групи. Так, дифеніламін є вже дуже слабкою основою, а трифеніламін взагалі не можна вважати основою.

N-алкіл- і N,N-диалкілзаміщені аніліни більш сильні основи, ніж незаміщені за рахунок позитивного індукційного ефекту алкільних груп.

Електронодонорні замісники збільшують основність аніліну, а електроноакцепторні її зменшують. Подача електронної густини сприяє делокалізації позитивного заряду іону анілінію, що стабілізує іон в порівнянні з аміном. Відтягування ж електронної густини призводить до посилення позитивного заряду іону анілінію та його дестабілізації в порівнянні з аміном.

Питання для самоконтролю

1. Чим відрізняється теорія кислот і основ Брьонстеда—Лоурі від теорії Ареніуса?
2. В чому суть електронної теорії Льюїса?
3. В чому суть теорії кислот і основ Пірсона?
4. Наведіть типи органічних кислот та основ.
5. Які фактори впливають на кислотність спиртів?
6. Як замісники в ароматичному ядрі впливають на кислотність фенолів та тіофенолів?
7. Які фактори впливають на кислотність аліфатичних карбонових кислот?
8. Чому акрилова кислота більш сильніша ніж пропанова?
9. Порівняйте кислотність аліфатичних монокарбонових і дикарбонових кислот.
10. Порівняйте кислотність аліфатичних і ароматичних карбонових кислот.
11. Які фактори впливають на основність органічних основ?

Розділ 2.

Механізми органічних реакцій

2.1. Фактори, що впливають на перебіг органічних реакцій

Хімічна реакція відбувається в результаті зіткнення частинок, що мають достатню енергію і відповідну орієнтацію. Швидкість реакції визначається швидкістю, з якою відбуваються ці ефективні зіткнення, числом ефективних зіткнень, які відбуваються протягом кожної одиниці часу в кожній одиниці об'єму реакційного простору.

Найважливішим фактором, що визначає швидкість реакції, є енергетичний фактор, який визначається числом зіткнень, що мають достатню енергію. Цей фактор залежить від температури, яку можна контролювати та від енергії активації, яка характерна для кожної реакції.

Швидкість реакції $A + B \rightarrow AB$ можна виразити рівнянням:

$$V = k \cdot c(A) \cdot c(B),$$

де: k - константа швидкості реакції;
 $c(A)$ та $c(B)$ – концентрація речовин А та В.

Для k , відповідно до рівняння С. Ареніуса, правомірно:

$$k = P \cdot Z \cdot e^{-\frac{E_a}{RT}}$$

Відповідно до цього рівняння, k пропорційно частоті зіткнень Z . Але не кожне зіткнення призводить до хімічної реакції. Щоб привести молекулу в збуджений стан, повинна бути досягнута мінімальна енергія E_a , енергія активації. Енергія активації – це кількість додаткової енергії, необхідної для переходу системи з вихідного стану в перехідний стан.

2.1.1. Особливості перебігу органічних реакцій

Хімічна реакція – це безперервний процес, який полягає в поступовому переході від вихідних речовин до кінцевих продуктів. Розташування атомів в проміжній структурі розглядається так, немов це реальна частинка. Така проміжна структура і називається

перехідним станом (одні зв'язки ще повністю не розірвалися, а інші ще повністю не утворилися). Для реакції $A + B \rightarrow A-B$ це може бути $A \cdots B$. Таким чином, послідовність реакції наступна (рис 2.1.1):



Енергія активації (E_a) – різниця між вільними енергіями вихідних речовин і перехідного стану.

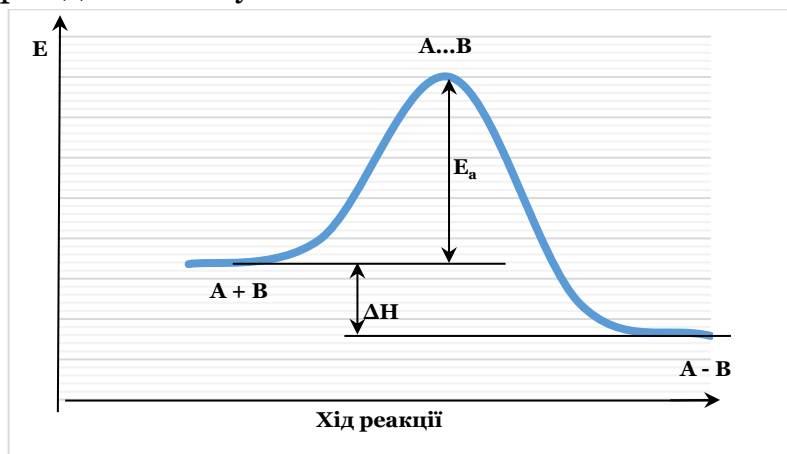


Рис. 2.1.1. Діаграма протікання реакції з проміжним станом

Під час аналізу будови перехідного стану припускають начебто це реальна частинка і для неї можна оцінити стійкість. Однак, при проходженні деяких реакцій, дійсно виникає реальна проміжна частинка **C**. Але для вказаного випадку спочатку повинен бути досягнутий перехідний стан **A1** (рис.2.1.2).

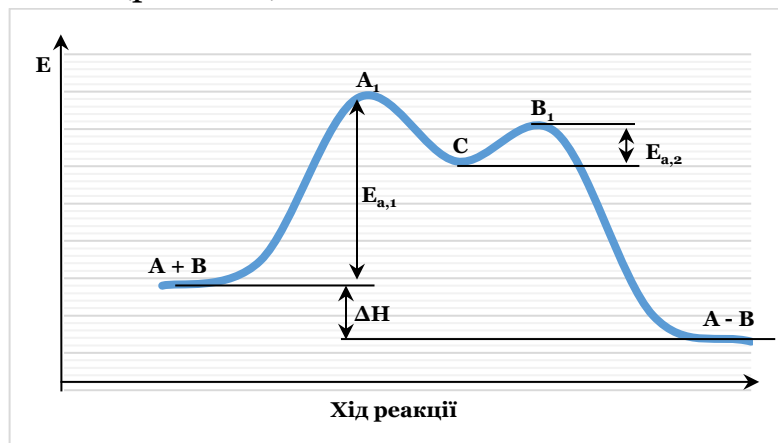


Рис. 2.1.2. Діаграма протікання реакції з проміжною частинкою

Проміжна сполука **C** є структурою з відносно великою енергією, але яка існує як реальна частинка (іон або радикал). Цей проміжний продукт, завдяки великій енергії, звичайно володіє високою реакційною здатністю і, поглинаючи невелику енергію активації $E_{a,2}$ (проходячи через перехідний стан **B1**), може утворити стабільний кінцевий продукт.

Зазвичай хімічне рівняння відображає тільки кількісне співвідношення реагуючих речовин, в той час як хімічне рівняння елементарних процесів дає уявлення про механізм процесу та про кількісні співвідношення реагуючих речовин і продуктів реакції.

Послідовні реакції – реакції виду $A \rightarrow B \rightarrow C$, де речовина A є вихідною, речовина C – продуктом, а речовина B – проміжною (відіграють одночасно роль і продуктів і реагентів для відповідних окремих стадій).

Найбільш важлива особливість послідовних реакцій полягає в тому, що, якщо одна з стадій володіє значно меншою швидкістю, ніж останні, то загальна швидкість реакції утворення кінцевого продукту визначається швидкістю цієї стадії. Отож, стадією, що визначає процес, буде та, яка має більш високу енергію активації (Рис. 2.1.3). Наприклад:

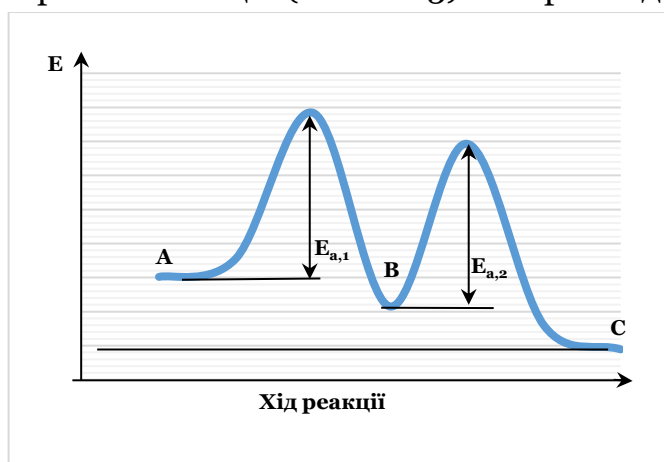


Рис. 2.1.3. Діаграма протікання послідовних реакцій

У першому випадку це реакція 1 ($A \rightarrow B$), у другому – реакція 2 ($B \rightarrow C$).

Експериментальне визначення механізму хімічного процесу та уявлення його у вигляді окремих стадій має велике практичне значення для підбору каталізаторів. Через специфічну дію, каталізатор слід підбирати тільки для самої повільної стадії, але не для всієї реакції в цілому.

Паралельними називаються реакції, які йдуть одночасно по декількох напрямках з утворенням різних продуктів. Якщо реакції розрізняються по швидкості, то реакцію, що володіє більшою швидкістю, називають основною (головною), а останні побічними. Основна реакція, яка є найбільш швидкою, має саме низьке, при даних умовах, значення енергії активації.

Найбільш простий випадок двох паралельних мономолекулярних реакцій:



Від енергії активації залежить проходження реакції по тому чи іншому шляху: здійснюється стадія, що має більш низьке значення енергії активації ($A \rightarrow C$) (рис. 2.1.4).

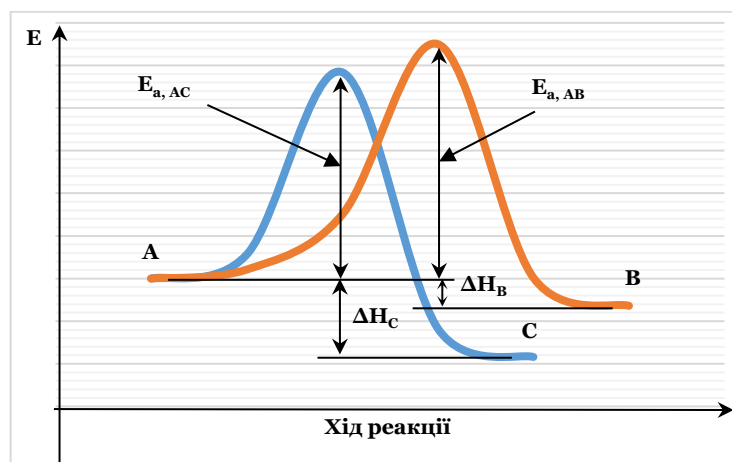


Рис. 2.1.4 Діаграма протікання паралельних реакцій ($\Delta H_C > \Delta H_B$)

Якщо при певних умовах термодинамічно можливі два або більше напрямків реакцій, то перевага того чи іншого напрямку і кількість продуктів, що одержуються по різним напрямкам реакцій, визначаються співвідношенням швидкостей (та енергій активації) цих реакцій, а не співвідношенням термодинамічної стійкості продуктів реакції.

Якщо енергія активації $E_{aAC} < E_{aAB}$, то як продукт реакції одержується практично чиста речовина **C**. Однак, речовина **C**, володіючи більшим запасом енергії, ніж **B**, нестійка, то є можливість перетворення її в речовину **B**, більш стійку при даних умовах (рис. 2.1.5).

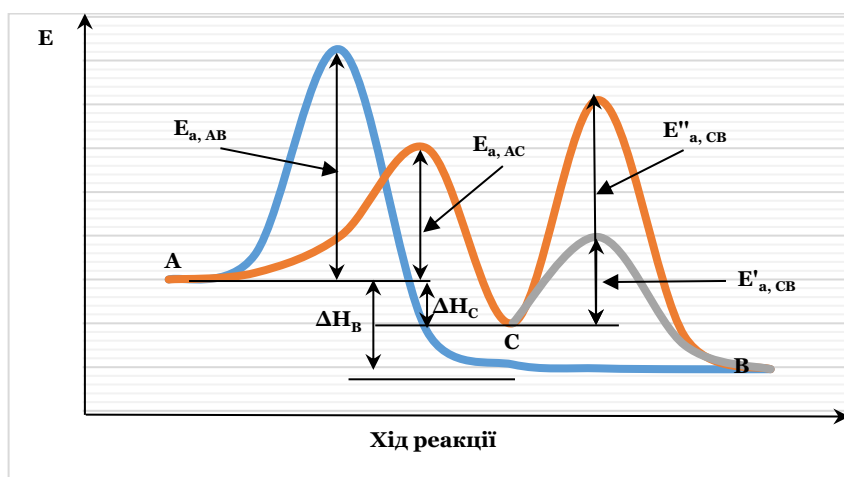


Рис. 2.1.5. Діаграма протікання паралельних реакцій ($\Delta H_C < \Delta H_B$)

Введення каталізатора в реакційну суміш прискорює пряму та зворотню реакції одного (або декількох) з багатьох можливих паралельних шляхів, причому це зовсім необов'язково термодинамічно самий вигідний шлях. Каталізатор **K** і речовина **A**, що реагує, утворюють проміжну сполуку **AK**, яка реагує з іншою вихідною речовиною **B** (або

просто розкладається) з утворенням продуктів реакції **AB** та вихідного каталізатора **K** (рис.2.1.6):

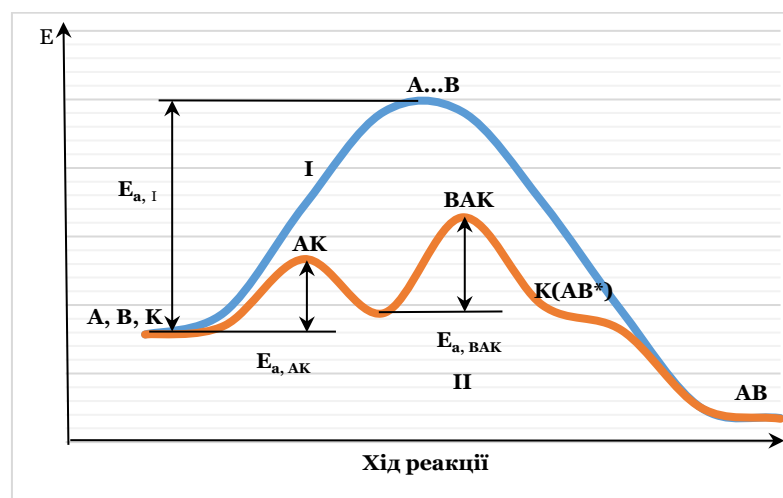
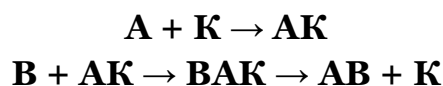


Рис. 2.1.6. Діаграма протікання реакції за участю каталізатора

Для даного прикладу можливо два паралельних шляхи: **I** – некаталітичний, що проходить через високий енергетичний бар'єр, та **II** – зі значно меншою енергією активації завдяки дії каталізатора. Шлях **I** та **II** – паралельні, але шлях **II** складається з трьох проміжних стадій з невисокими енергіями активації. Незважаючи на енергетичну рівноцінність обох шляхів, реакція проходить по другому шляху, який більш швидкий.

Таким чином, при розгляді механізмів реакцій необхідно враховувати те, що реакція протікає через стадію проміжної частинки або перехідного стану.

2.1.2. Фактори, що впливають на стійкість перехідного стану чи проміжної частинки

Детальний опис хімічної реакції по стадіям називається механізмом реакції. Це є суто теорія, яка пропонується для пояснення, як саме протікає реакція і чому саме такі продукти утворюються в результаті.

Вивчення механізмів реакції дозволяє встановити, якими шляхами з вихідних речовин утворюється кінцевий продукт. Необхідно виявити, що з чим реагує, в яких пропорціях, в якій послідовності, які елементарні акти, проміжні частинки чи перехідні стани. Чим більш досконально вивчена реакція, тим більше можливостей її контролювати.

Будь-який фактор, який стабілізує перехідний стан або проміжну частинку в порівнянні з вихідними речовинами, намагається знизити енергію активації, тобто будь-який фактор, що зменшує величину енергетичного бар'єру більше, ніж потенціальну енергію вихідних

речовин, знижує загальний бар'єр, який необхідно подолати в ході реакції. Стійкість перехідного стану або проміжної частинки є основою виявлення напрямку реакції.

Найбільш реакційноздатною сполукою є та, яка утворює більш стійку проміжну частинку або перехідний стан. Чим більше компенсується позитивний заряд на карбокатионі, або чим більше буде делокалізований негативний заряд в карбоаніоні чи неспарений електрон в радикалі, тим більш стійкою буде ця частинка, і вона буде легше утворюватися, тим більша ймовірність того, що ця реакція буде відбуватися в напрямку утворення цієї частинки.

Для оцінювання стійкості проміжної частинки необхідно:

- ✓ порівняти радіуси атомів, які несуть позитивний або негативний заряд в іоні чи неспарений електрон в радикалі (здатність атомів до поляризованості);
- ✓ якщо радіуси атомів однакові, то порівняти вплив мезомерного ефекту;
- ✓ якщо мезомерний ефект відсутній (або вплив його однаковий), то порівняти вплив індукційного ефекту;
- ✓ якщо за допомогою ні мезомерного, ні індукційного ефектів неможливо вказати стійкість проміжної частинки, то необхідно порівняти вплив гіперкон'югації.

За таким планом можна розглядати стійкість проміжної частинки і встановлювати напрямок проходження реакції.

Питання для самоконтролю

1. *Які фактори впливають на швидкість хімічної реакції?*
2. *Дайте визначення перехідного стану?*
3. *Охарактеризуйте енергію активації.*
4. *Опишіть діаграму протікання послідовних реакцій.*
5. *Опишіть діаграму протікання паралельних реакцій ($\Delta H_C > \Delta H_B$).*
6. *Опишіть діаграму протікання паралельних реакцій ($\Delta H_C < \Delta H_B$).*
7. *Опишіть діаграму протікання реакції за участю каталізатора.*
8. *Які фактори впливають на стійкість перехідного стану та проміжної частинки?*

2.2. Класифікація органічних реакцій та типи реагентів

Органічні реакції класифікують за такими принципами: по напрямку реакції, по характеру зміни зв'язків або по кількості молекул, що приймають участь в стадії, яка визначає швидкість реакції.

2.2.1. Класифікація за способом розриву або утворення хімічного зв'язку

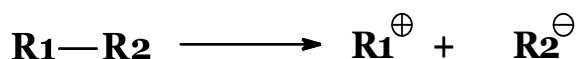
Хімічна реакція, передусім, це розрив одних хімічних зв'язків і утворення нових.

По способу розриву та утворення хімічного зв'язку реакції підрозділяють на:

а) *гомолітичні* (вільнорадикальний механізм):



б) *гетеролітичні* (іонний механізм):



При гомолітичному розриві ковалентний зв'язок розривається “симетрично” з утворенням вільних радикалів (частинок, які мають неспарений електрон). При утворенні хімічного зв'язку електронна пара утворюється за рахунок електронів двох реагуючих частинок (радикалів).

При гетеролітичному розриві ковалентний зв'язок розривається “несиметрично” таким чином, що електронна пара передається одному з атомів (більш електронегативному) і утворюються іони (катіон та аніон). При утворенні ж хімічного зв'язку аніон віддає пару електронів, а катіон – вільну орбіталь.

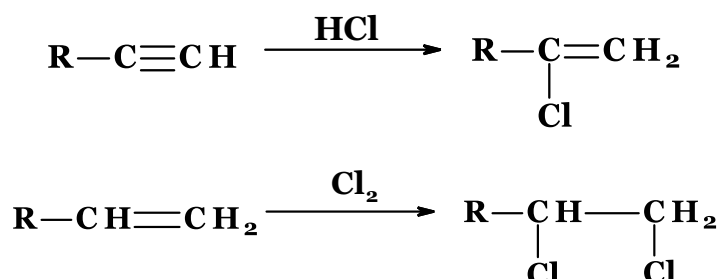
2.2.2. Класифікація за напрямком реакції

За напрямком процесу реакції розрізняють: приєднання, елімінування, заміщення, перегрупування (ізомеризації).

Реакції приєднання (Addition, A).

Зазвичай це реакції ненасичених органічних сполук з певними елементами або сполуками. При цьому потрійний зв'язок (один σ та два π) перетворюється в подвійний (один σ та один π) або простий σ -зв'язок, а подвійний зв'язок – в простий.

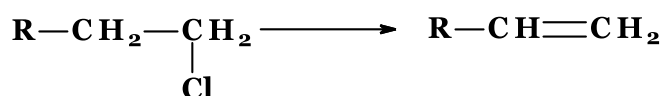
Наприклад:



До таких реакцій відноситься гідрування, гідратація, галогенування, гідрогалогенування та ін.

Реакції елімінування (відщеплення) (Elimination, E)

Реакції відщеплення від органічних сполук простих або складних речовин, що у більшості випадків призводить до утворення ненасичених сполук. Наприклад:



Елімінування є зворотнім процесом приєднання (дегідрування, дегідратація, дегалогенування, дегідрогалогенування).

Реакції заміщення (Substitution, S)

В даному процесі певні атоми або атом чи атомне угруповання в сполуці заміщується на інший атом або атомне угруповання.

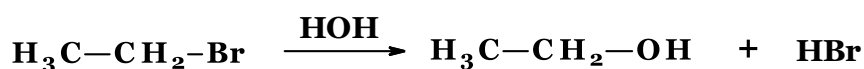
Наприклад:



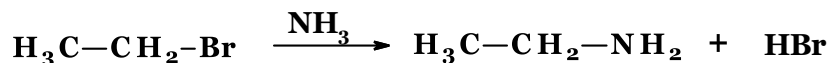
Зазвичай реакції заміщення називаються по роду замісника, що входить в сполуку.

Реакції, в яких один з реагентів є розчинник, називаються сольволизом (гідроліз, алкоголіз, амоноліз т. ін.).

Наприклад, гідроліз алкілгалогенідів:

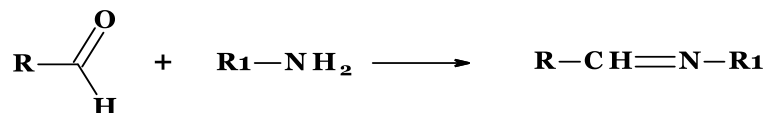


амоноліз алкілгалогенідів:



Якщо в процесі заміщення відщеплюється низькомолекулярна сполука (найчастіше вода), то говорять про реакції конденсації.

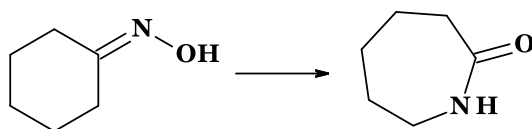
Наприклад:



Реакції перегрупування (ізомеризації)

В процесі перегрупування атоми чи групи атомів змінюють своє положення в системі. Реагент і продукт реакції являють собою структурні ізомери або стереоізомери.

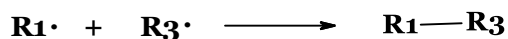
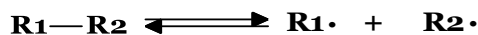
Наприклад:



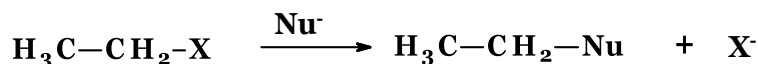
2.2.3. Класифікація за реагуючими частинками

Один з компонентів реакційної суміші, що приймає участь в реакції вважається реагентом, електронний характер якого лягає в основу класифікації реакцій.

Реагент з вільним електроном переважно взаємодіє з компонентом суміші, що має вільний електрон, або при розриві зв'язку утворюються частинки, які мають неспарені електрони. Такі частинки називаються **вільними радикалами**, а механізм такої реакції — радикальним (символ **R**):

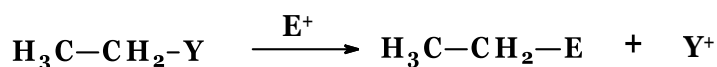


Реагент з вільними електронними парами переважно взаємодіє з компонентом, що має нестачу електронів (вільну орбіталь). Такий реагент називається **нуклеофілом**, а відповідне перетворення — нуклеофільною реакцією (символ **N**):



До нуклеофільних реагентів належать аніони з неподіленими парами електронів, іонні пари і нейтральні молекули з сильно полярним зв'язком, який здатний до іонізації.

Реагент з нестачею електронів виявляє спорідненість до субстратів з надлишком електронів. Такий реагент називають **електрофілом**, а відповідне перетворення є електрофільною реакцією (символ **E**):



Електрофільними реагентами називаються частинки з електроноакцепторними властивостями, які утворюють в реакції зв'язок із нуклеофілом, акцептуючи обидва електрони. До електрофілів належать катіони з вільною орбіталлю, усі нейтральні молекули, які містять атоми з вільними орбіталями або які володіють спорідненістю до електрону, нейтральні сполуки з сильнополярним зв'язком.

В залежності від того, яка частинка є реагентом – радикал, нуклеофіл чи електрофіл, розділяють відповідно **радикальний, нуклеофільний або електрофільний механізми реакції**.

2.2.4. Класифікація по стадії, яка визначає швидкість реакції

Швидкість всієї реакції визначається найбільш повільною стадією. В залежності від того, скільки частинок приймає участь в цій стадії, розрізняють:

- ✓ мономолекулярні реакції (в найбільш повільній стадії приймає участь одна частинка);
- ✓ бімолекулярні реакції (дві частинки);
- ✓ реакції вищої молекулярності або полімолекулярні (три і більше частинок).

2.2.5. Комбінована класифікація реакцій органічних речовин

Класифікації, про які йшла мова вище, дуже часто поєднують одну з іншою. Так, наприклад, можна говорити про електрофільне приєднання, про мономолекулярне або бімолекулярне нуклеофільне заміщення, чи про мономолекулярне або бімолекулярне елімінування (відповідні символи – **A_E, S_{N1}, S_{N2}, E₁, E₂**).

Наприклад, мономолекулярне нуклеофільне заміщення (**S_{N1}**):

S – заміщення,

N – нуклеофільне,

1 – порядок реакції.

2.2.6. Типи реагентів та їх утворення

Взаємодіючі речовини поділяють на субстрати та реагенти. Такий розподіл є досить умовний, але субстратом, як правило, виступає молеку-

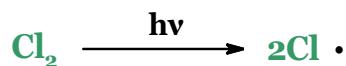
ла, яка постачає атом карбону для утворення нового зв'язку. В залежності від природи реагента (атакуючої частинки) всі реакції поділяються на:

- радикальні,
- нуклеофільні,
- електрофільні.

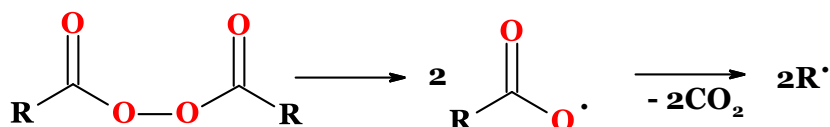
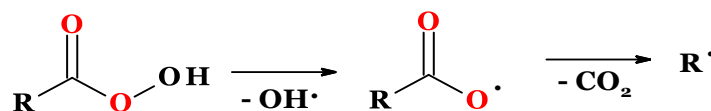
2.2.6.1. Вільні радикали

На практиці використовують такі шляхи утворення радикальних частинок:

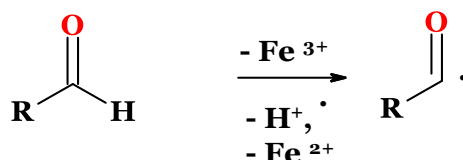
а) фотохімічне розщеплення:



б) термічне розщеплення:



в) окиснення-відновлення:



г) електроліз (анодний процес):

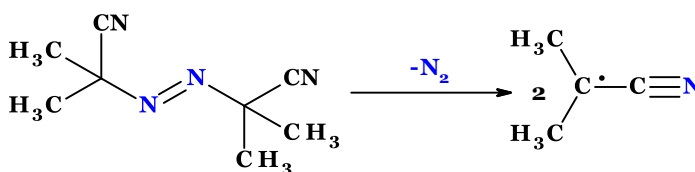
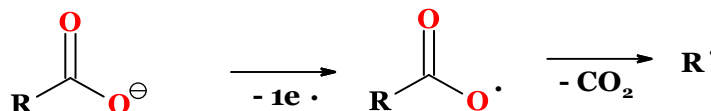


Рис. 2.2.1. Схема утворення радикалів з азобісізобутиронітрил

Крім вище зазначених сполук можна виділити ще групу азоініціаторів (група сполук, які при розкладанні утворюють газоподібний

азот та органічні вільні радикали). Прикладом є азобісізобутиронітрил (AIBN), який часто використовується як піноутворювач при виробництві пластмас та гуми і як радикальний ініціатор (рис. 2.2.1.).

2.2.6.2. Нуклеофіли

Нуклеофільними називають реагенти, які віддають електронну пару при утворенні хімічного зв'язку з субстратом.

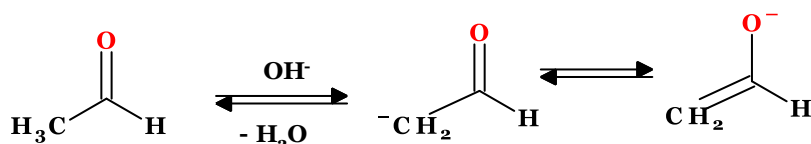
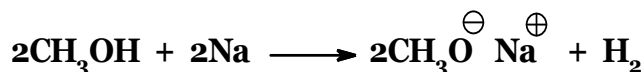
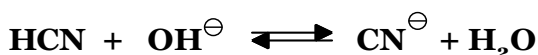
До нуклеофільних реагентів відносять аніони та нейтральні молекули, що містять атоми з неподіленими парами електронів або центри з підвищеною електронною густиною.

Типовими нуклеофільними реагентами є:

- іони, що несуть негативний заряд (аніони): OH^- , CN^- , RO^- , NH_2^- , R-COO^- , RS^- , SH^- , Cl^- , Br^- , I^- , HSO_3^- , CNS^- та ін;
- нейтральні молекули, що містять одну або кілька неподілених пар електронів (H_2O , NH_3 , CH_3OH та ін);
- молекули, що мають центри з підвищеною електронною щільністю (алкени, алкадієни, алкіни, арени);

Нуклеофіли здатні утворювати ковалентний зв'язок із субстратом, атакуючи в його молекулі центри зі зниженою електронною густиною.

Їхні утворення можна подати наступними схемами:



2.2.6.3. Електрофіли

Електрофільними називають реагенти, що приймають електронну пару від субстрату при утворенні з ним хімічного зв'язку.

До електрофільних реагентів відносять катіони та нейтральні молекули, що мають вакантну орбіталь або центри зі зниженою електронною густиною.

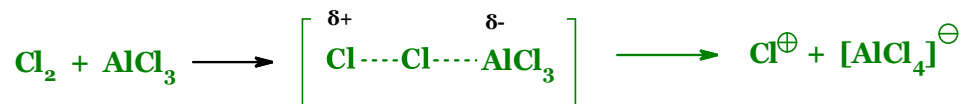
Типовими електрофільними реагентами є:

- іони, що несуть позитивний заряд (катіони): протон (H^+), катіони металів, арилдіазоній-катіон (ArN_2^+), протонований сульфур(VI) оксид (HSO_3^+), нітроїл-іон (NO_2^+), нітрозил-катіон (NO^+) та ін;
- нейтральні молекули, що мають вакантну орбіталь: SO_3 , кислоти Льюїса (AlCl_3 , FeBr_3 , SnCl_4 , BF_3 та ін);

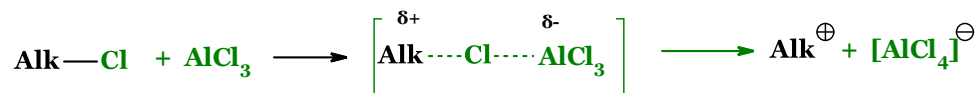
3. молекули, що мають центри зі зниженою електронною щільністю: галогенопохідні вуглеводнів, карбонільні сполуки а також галогени (Cl_2 , Br_2 , I_2).

Електрофільні реагенти здатні утворювати ковалентний зв'язок із субстратом, атакуючи центри з підвищеною електронною густиною.

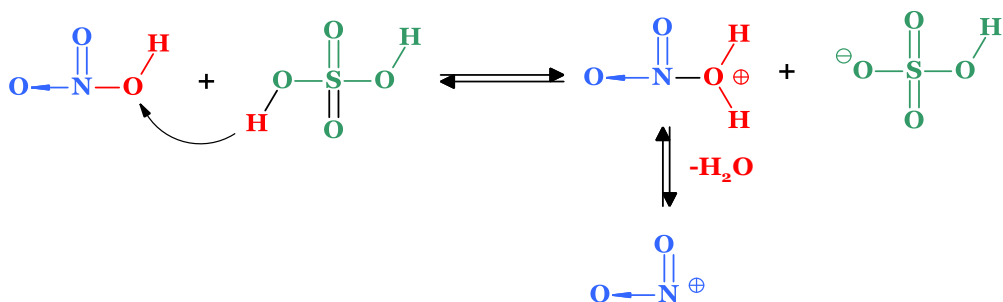
Приклади утворення високоактивних електрофільних частинок:
утворення галогенокатіонів:



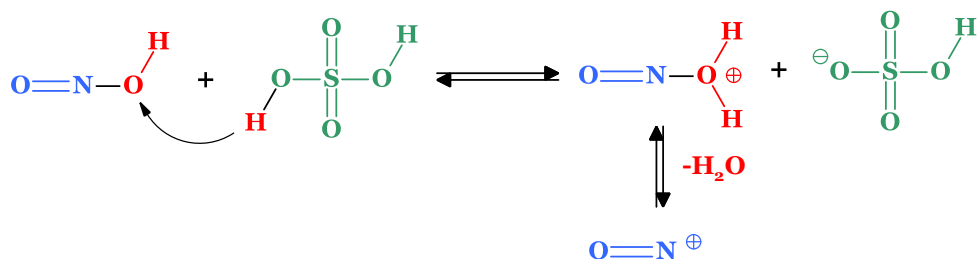
утворення алкілкатіонів:



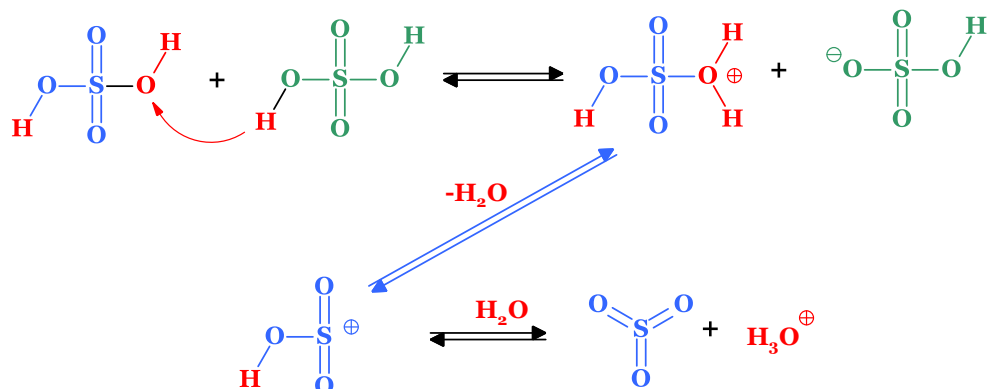
утворення катіону нітронію:



утворення катіону нітрозонію:



утворення Сульфур(VI) оксиду:



2.2.7. Нуклеофуги

Нуклеофуг (або нуклеофільна група, що відходить) — це група атомів або іон, що відщеплюється від молекули під час хімічної реакції, при цьому забираючи із собою пару електронів. Нуклеофуги є важливими учасниками багатьох органічних реакцій, зокрема реакцій заміщення та елімінування. Наприклад, у гідролізі алкілхлориду Cl⁻ є нуклеофугом.

Тенденція атомів чи груп відходити зі зв'язуючою електронною парою називається нуклеофужністю.

Нуклеофуги зазвичай є стабільними при перебуванні у вільному стані. Стабільність нуклеофуга часто корелює з його здатністю стабілізувати негативний заряд, Вони зазвичай є добре поляризованими або можуть легко поляризуватися, що допомагає їм залишити молекулу.

У реакціях S_N1 і S_N2 нуклеофуг відщеплюється від субстрату, звільняючи місце для атаки нуклеофіла (в реакціях S_N1 вихід нуклеофуга призводить до утворення карбокатиону а в реакціях S_N2 нуклеофуг відщеплюється одночасно з атакою нуклеофіла). В реакціях елімінування E1 і E2 нуклеофуг залишає молекулу, утворюючи алкен (в реакціях E1 нуклеофуг залишає молекулу, утворюючи карбокатион а в реакціях E2 нуклеофуг залишає молекулу одночасно з відщепленням протона).

Основні нуклеофуги можна розмістити таким чином за спадання їх нуклеофугної здатності:



Іноді вибір нуклеофуга є критичним для успішного проведення реакції в органічному синтезі. Підбір нуклеофуга дозволяють реакціям проходити ефективніше та з меншою кількістю побічних продуктів. Розуміння властивостей нуклеофугів допомагає проектувати майбутній шлях синтезу цільового продукту. Варіювання нуклеофугів дозволяє керувати швидкістю реакції, впливати на кінцевий вихід реакцій, та полегшувати синтез складних органічних молекул.

Питання для самоконтролю

1. Наведіть класифікацію органічних реакцій за способом розриву або утворення хімічного зв'язку.
2. Наведіть класифікацію органічних реакцій за напрямком реакції.
3. Наведіть класифікацію органічних реакцій за реагуючими частинками.
4. Наведіть комбіновану класифікацію реакцій органічних речовин.
5. Охарактеризуйте вільні радикали. Наведіть приклади їх утворення.
6. Охарактеризуйте електрофіли. Наведіть приклади їх утворення
7. Охарактеризуйте нуклеофіли. Наведіть приклади їх утворення
8. Охарактеризуйте нуклеофуги.

9. Наведіть приклади утворення високоактивних електрофільних частинок:
- a) галогенокатіонів;
 - b) алкілкатіонів;
 - c) ацалкатіонів;
 - d) катіону нітронію;
 - e) катіону нітрозонію;
 - f) утворення Сульфур(VI) оксиду.

2.3. Реакції приєднання

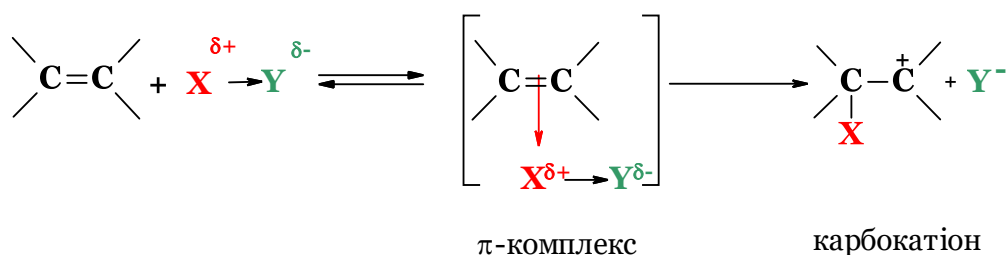
2.3.1. Реакції електрофільного приєднання

Прості неспряжені алкени є нуклеофілами і реагують з електрофілами.

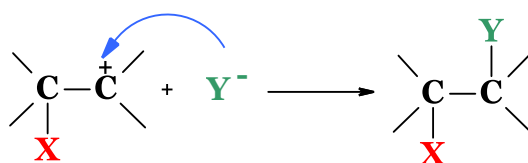
За рахунок наявності у своїй структурі π -зв'язку алкени виявляють нуклеофільні (електронодонорні) властивості і вступають у реакції з електрофільними реагентами, такими як галогени, гідрогенгалогеніди, сульфатна кислота, вода в присутності мінеральних кислот та ін. Такі реакції протікають за механізмом електрофільного приєднання (A_E).

Механізм включає дві послідовні стадії:

Перша стадія



Друга стадія

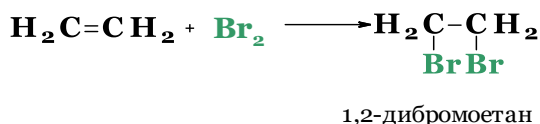


На першій стадії електрофільна частка або молекула електрофільного реагенту $\text{X}^{\delta+}\text{-Y}^{\delta-}$ в результаті електростатичної взаємодії з електронною хмарою π -зв'язку утворює з молекулою алкenu так званий π -комплекс. Потім утворюється ковалентний зв'язок між електрофільною частинкою X^+ та одним з атомів карбону, що утворюють подвійний зв'язок, при цьому π -комплекс трансформується на карбокатион.

На другій стадії карбокатион взаємодіє з нуклеофільною частинкою Y^- , яка залишилась від електрофільного реагенту, і утворюється кінцевий продукт приєднання.

2.3.1.1. Приєднання галогенів (галогенування)

До алкенів достатньо легко приєднуються хлор та бром по подвійному зв'язку, важче – йод. В результаті утворюються віцинальні дигалогенопохідні алканів (містять атоми галогену на сусідніх атомах карбону):



Встановлено, що механізм цієї реакції включає електрофільну атаку молекули галогену π -електронів подвійного зв'язку. Під впливом π -електронної хмари подвійного зв'язку молекула галогену поляризується ($\text{Br}^{\delta+}-\text{Br}^{\delta-}$) та набуває здатності виступати електрофільним реагентом.

На першій стадії реакції приєднання атом галогену, який містить частковий позитивний заряд, взаємодіє з π -електронами подвійного зв'язку, внаслідок чого утворюється π -комплекс:

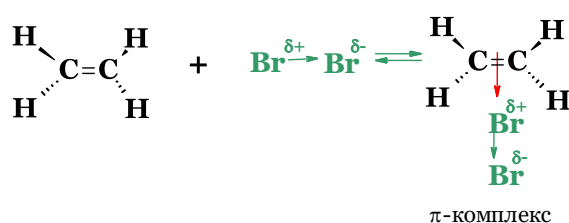


Рис. 2.3.1. Схема утворення π -комплексу

Потім у π -комплексі відбувається гетеролітичний розрив хімічного зв'язку між атомами галогену та утворення продукту приєднання, будова якого може бути представлена рівновагою між іоном карбонію та циклічним іоном галогенонію, яка здебільшого зміщена у бік циклічного іону галогенонію:

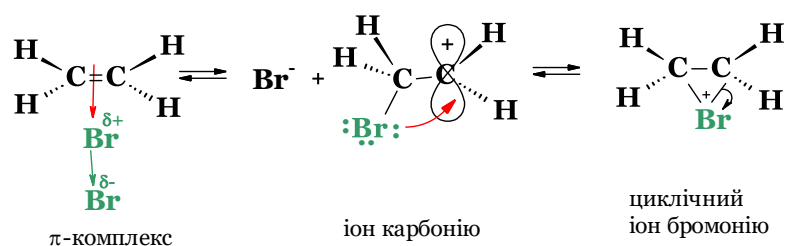


Рис. 2.3.2. Схема утворення циклічного іону галогенонію

У випадку, коли подвійний зв'язок спряжений з бензольним ядром, яке делокалізує позитивний заряд, продукт приєднання існує переважно у вигляді іону карбонію.

Циклічні іони бромонію іноді можуть бути виділені в чистому вигляді, якщо просторові перешкоди заважають їх розкриттю при дії нуклеофілів.

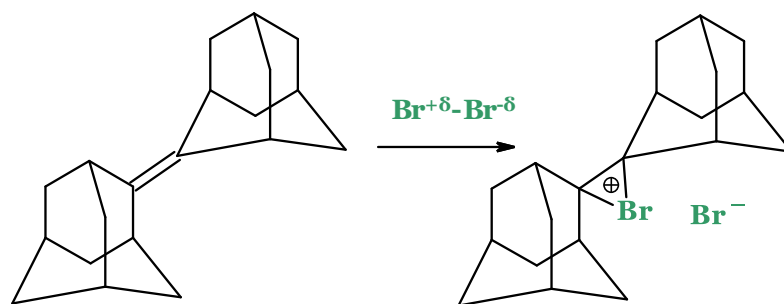


Рис. 2.3.3. Утворення стійкого циклічного іону галогенонію на прикладі 2-(2-адамантиліден)адамантану

На другій стадії реакції приєднання циклічний іон галогенонію зазнає атаки негативним іоном галогену по атому карбону з протилежного боку від вже наявного галогену, з утворенням продукту *транс*-приєднання:

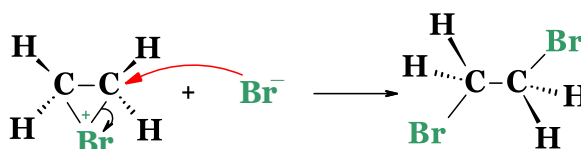


Рис. 2.3.4. Приєднання бромід-аніону до циклічного іону галогенонію

Отже, приєднання галогенів до алкенів відбувається, зазвичай, стереоселективно, тобто, просторово вибірково.

Таким чином загальний механізм галогенування алкенів можна представити наступним чином:

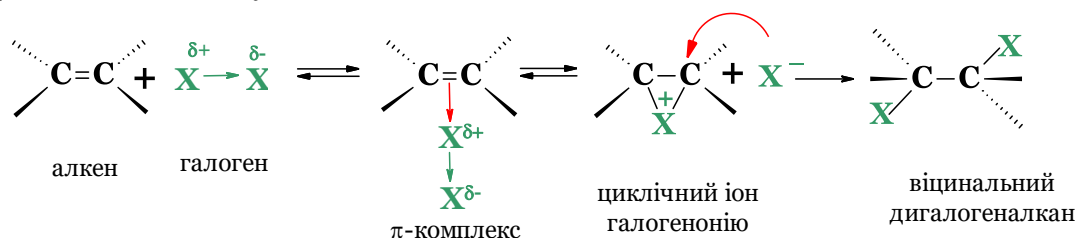


Рис. 2.3.5. Загальний механізм галогенування алкенів

Аналогічно відбувається приєднання галогенів до алкінів з утворенням *транс*-дигалогенпохідних:

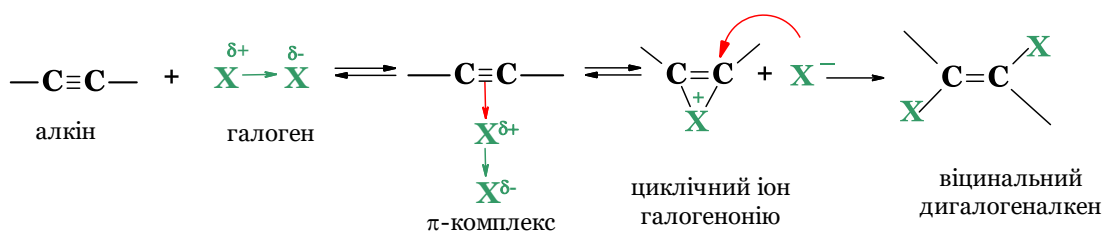
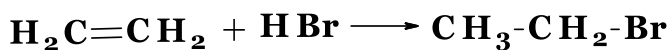


Рис. 2.3.6. Загальний механізм галогенування алкінів

Дана реакція широко використовується у хімічному аналізі якісного та кількісного визначення сполук, що містять у своїй структурі кратний карбон-карбон зв'язок.

2.3.1.2. Гідрогалогенування

Алкени приєднують за місцем розриву подвійного зв'язку гідрогенгалогеніди, утворюючи галогеналкани:



бромоетан

Реакція з **HI**, **HBr**, **HF** протікає за кімнатної температури, в той час як взаємодія з **HCl** при нагріванні.

Приєднання гідрогенгалогенідів, як і галогенів, відбувається за гетеролітичним електрофільним механізмом. Спочатку електронодефіцитний атом гідрогену молекули гідрогенгалогеніду ($\text{H}^{\delta+}\text{X}^{\delta-}$) атакує π -електрони подвійного зв'язку алкену з утворенням карбокатиону, який далі реагує з аніоном галогену, утворюючи кінцевий продукт приєднання:

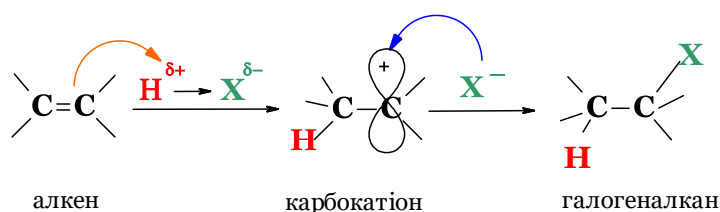
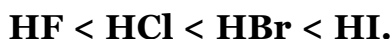


Рис. 2.3.7. Загальний механізм гідрогенгалогенування алкенів

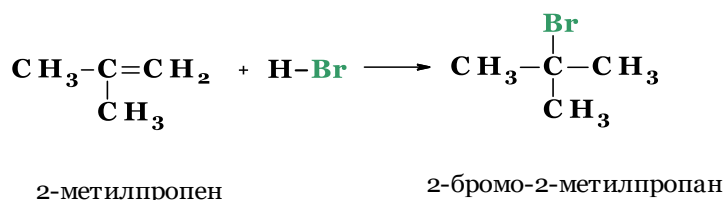
Реакційна здатність галогеноводородів з алкенами зростає в ряду:



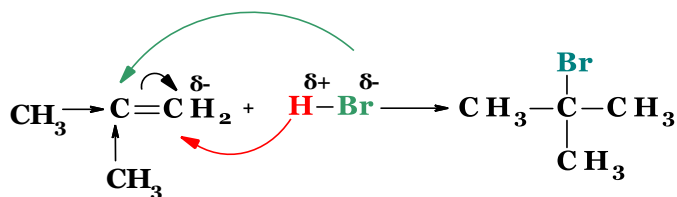
Приєднання гідрогенгалогенідів до несиметричних алкенів проходить регіоселективно, тобто утворюється переважно один із двох можливих продуктів реакції. Так, в результаті приєднання **HBr** до пропену утворюється переважно 2-бромпропан, але не 1-бромпропан.

В.В. Марковников (1869) встановив закономірність, яка визначає напрям приєднання гідрогенгалогенідів і споріднених їм сполук (сульфатної кислоти, води у присутності мінеральних кислот) за місцем подвійного зв'язку алкенів, яка отримала назву “правила Марковникова”. Сутність цього правила може бути сформульована так: *при взаємодії гідрогенгалогенідів та споріднених їм сполук з несиметричними алкенами атом гідрогену приєднується за місцем розриву подвійного зв'язку до більш гідрогенізованого атома карбону, тобто атома карбону, що містить більше атомів гідрогену.*

Така спрямованість приєднання визначається поляризацією молекули несиметричного алкену внаслідок $+I$ -ефекту і σ, π -спряження з алкільними групами (статичний чинник).



В такому випадку π -електронна густина подвійного зв'язку зміщена до більш гідрогенізованого ненасиченого атома карбону, що визначає найбільш ймовірний напрямок протонування молекули:



Вплив динамічного чинника обумовлено тим, що з двох можливих варіантів протонування несиметричного алкену переважно реалізується той, при якому утворюється стійкіший проміжний карбокатион. Більш стійкому карбокатиону відповідає перехідний стан з меншою енергією, що в результаті забезпечує більшу швидкість реакції. Делокалізація позитивного заряду, а отже, і стійкість карбокатиону зростає зі збільшенням числа алкільних груп, тому третинні карбокатиони стійкіші від вторинних, а ті, у свою чергу, стійкіші за первинні. Саме тому приєднання HBr до, наприклад, 2-метилпропену протікатиме переважно за напрямом **a**:

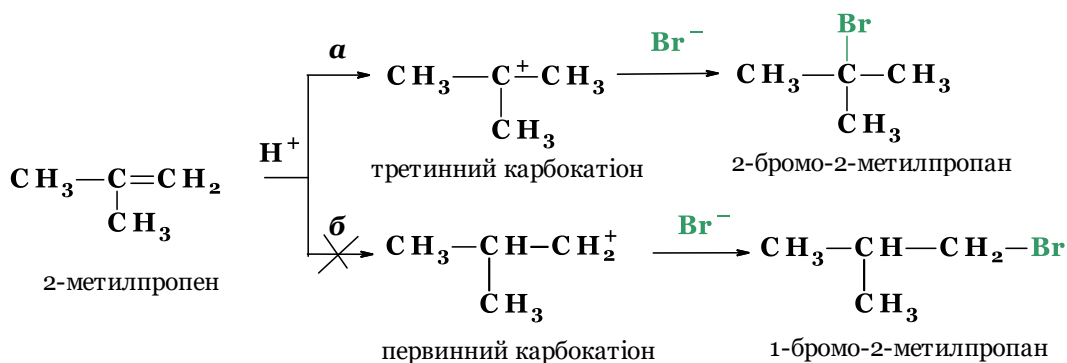


Рис. 2.3.8. Механізм приєднання HBr до 2-метилпропену

Якщо біля подвійного зв'язку розміщений більш електронегативний елемент, ніж гідроген, то гідрогенгалогенід повинен приєднатися так, щоб протон з **HX** направився до групи $\text{Y}-\text{CH}=\text{}$, а **X**-аніон до групи $=\text{CH}_2$.

Таким чином, приєднання буде йти проти правила Марковнікова (переважно за напрямом **б**).

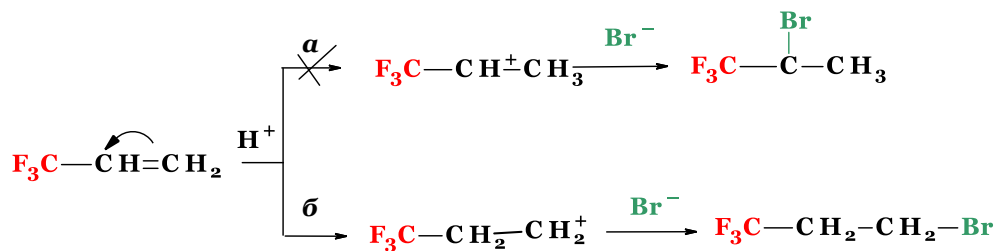


Рис. 2.3.9. Механізм приєднання HBr до 3,3,3-трифлюоропропену

Цей випадок відбувається тоді, коли замісник володіє електроноакцепторним індуктивним ($-I$) чи мезомерним ($-M$) ефектами, і не містить неподільну пару електронів.

Оскільки поруч з атомом карбону, який несе позитивний заряд, розташовуються електроноакцепторні групи, які збільшують позитивний заряд більше, ніж у первинних карбокатионів, то, таким чином, зменшується стійкість вторинних карбокатионів у порівнянні з первинними.

Якщо замісник володіє електронодонорним індуктивним ($+I$) чи мезомерним ($+M$) ефектами, то гідроген буде приєднуватися до більш гідрогенізованого атома карбону.

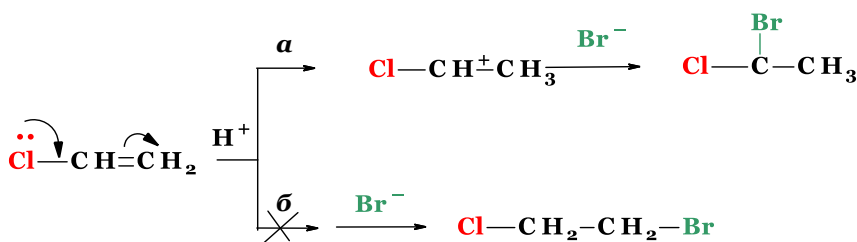


Рис. 2.3.10. Механізм приєднання HBr до вінілхлориду

Наприклад, хлор проявляє негативним індукційний ефект ($-I$), але позитивний мезомерний ефект ($+M$). За рахунок $+M$ -ефекту хлор подає електронну густину, зменшуючи позитивний заряд на атомі карбону. Це говорить про те, що вторинний карбокатион більш стійкий, ніж первинний і тому легше утворюється.

Асиметричні дигалогеніди (F-Cl, Br-Cl та I-Br) є поляризованими сполуками, у наслідок чого послідовність та орієнтація їх приєднання до кратних зв'язків визначається атомом, що несе частковий позитивний заряд:

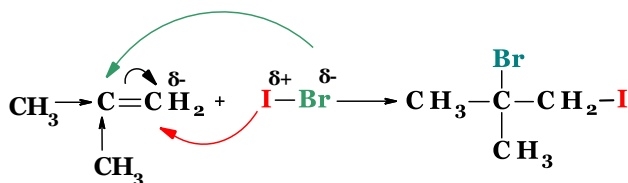
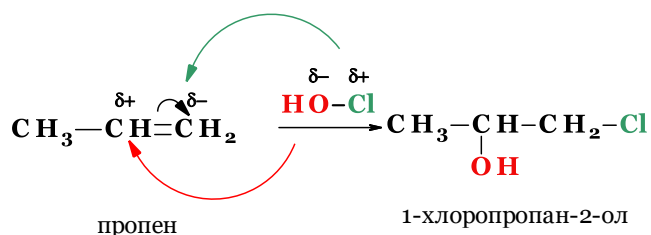


Рис. 2.3.11. Схема приєднання IBr до 2-метилпропену

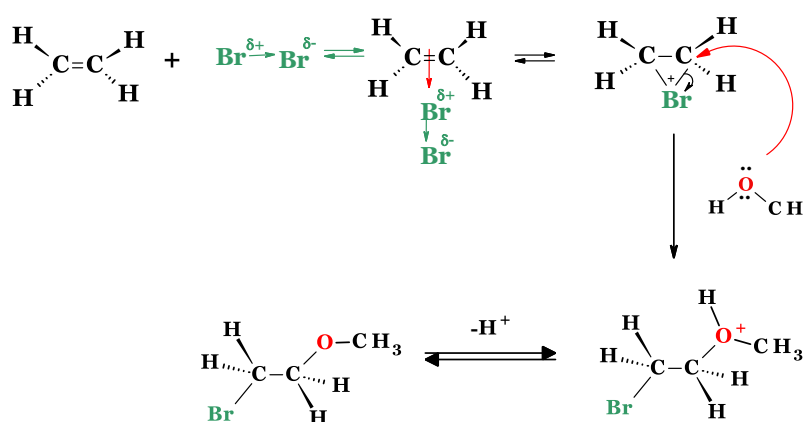
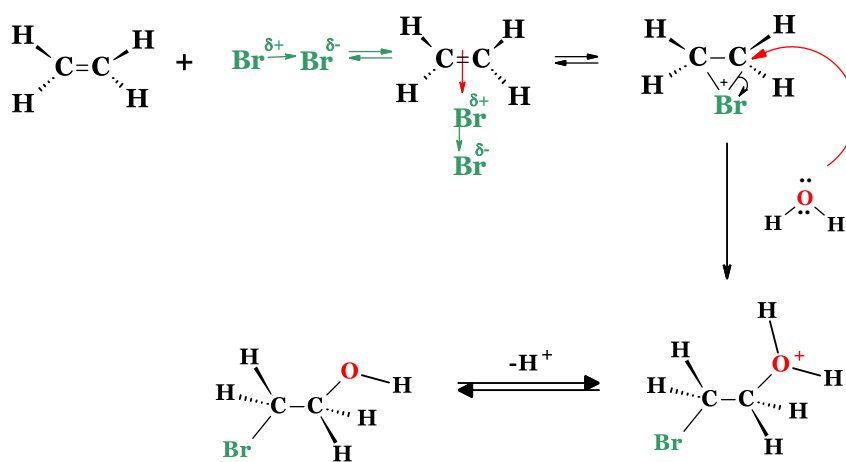
2.3.1.3. Гіпогалогенування

Алкени приєднують за подвійним зв'язком гіпогалогенідні кислоти (НОСl, НOBr, НOI) з утворенням галогенгідринів:



Приєднання відбувається за електрофільним механізмом відповідно до правила Марковникова, тобто *позитивно заряджений іон галогену приєднується до більш гідрогенізованого атома карбону подвійного зв'язку*.

Аналогічні продукти реакції утворюються і при галогенуванні алкенів у воді.



Перша стадія протікає так само з утворенням катіону бромонію, але на другій стадії циклічний катіон зазнає атаки молекулою води (завдяки

наявності на атомі кисню неподільної пари електронів). Утворена проміжна протонувана форма галогеноспирту відщеплює протон і перетворюється в цільовий продукт (рис. 2.3.12). Якщо ж проводити галогенування у спиртах, то утворюються галогеноетери (рис. 2.3.13).

Один з кращих препаративних методів синтезу бромгідринів полягає в гідроксибромованні алкенів за допомогою N-бромсукциніміду (NBS) у бінарній суміші диметилсульфоксиду (DMSO) та води (рис. 2.3.14).

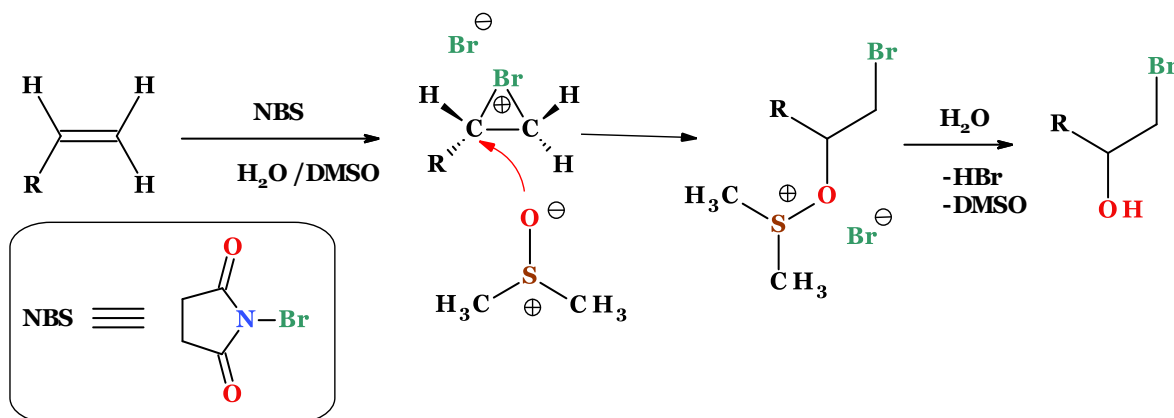


Рис. 2.3.14. Гідроксибромовання алкенів за допомогою N-бромсукциніміду (NBS) у бінарній суміші диметилсульфоксиду та води.

Дану реакцію можна проводити в воді і без DMSO, проте виходи бромгідринів в цьому випадку трохи нижчі.

Механізм електрофільного приєднання узгоджується з перегрупуванням. Утворення іонів карбонію супроводжуються перегрупуванням з утворенням більш стійких карбокатионів.

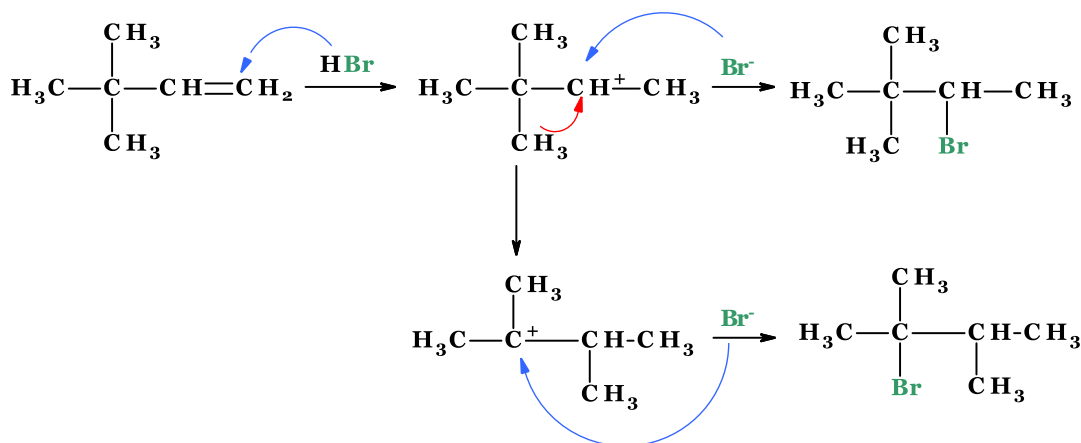
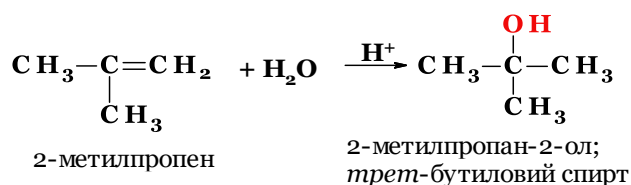


Рис. 2.3.15. Механізм приєднання HBr з перегрупуванням карбокатиону

2.3.1.4. Приєднання води, спиртв та карбонових кислот

У присутності мінеральних кислот - сірчаної, азотної, хлорної та ін. Алкени приєднують за місцем розриву подвійного зв'язку воду. Реакція

протікає відповідно до правила Марковнікова і призводить до утворення спиртів:



Аналогічно до приєднання гідрогенгалогендів гідратація алкенів протікає за іонним електрофільним механізмом з початковою атакою протона:

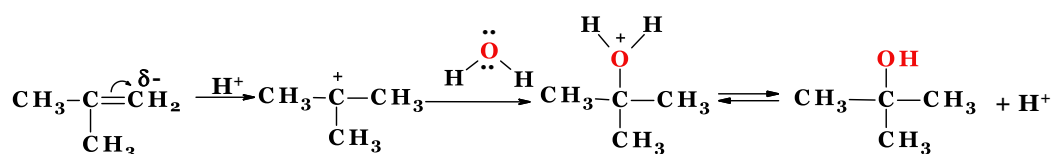


Рис. 2.3.16. Механізм гідратації на прикладі 2-метилпропену

Таким же чином відбувається і приєднання спиртів:

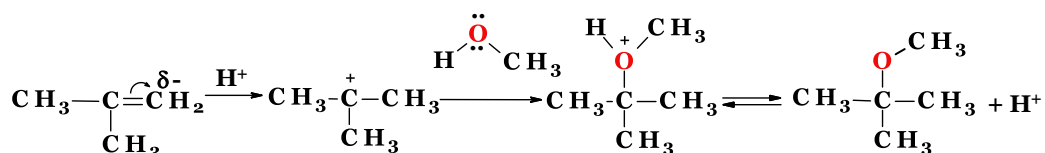


Рис. 2.3.17. Механізм приєднання метанолу до 2-метилпропену

та карбонових кислот:

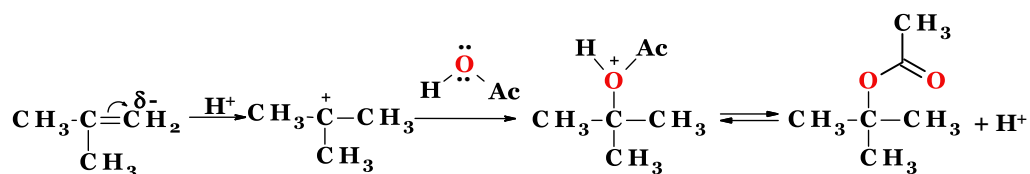
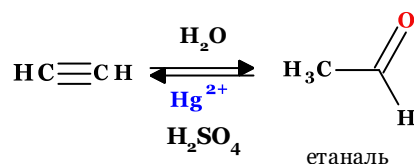


Рис. 2.3.18. Механізм приєднання етанової кислоти до 2-метилпропену

Процес приєднання води до алкінів дещо складніший. Реакція проводиться в присутності іонів Hg^{2+} в кислому середовищі (реакція Кучерова).



Процес починається з утворення π -комплексу між потрійним зв'язком та катіоном Hg^{2+} . Далі молекула води, як нуклеофіл, атакує активований потрійний зв'язок з утворенням ряду інтермедіатів і при заміні іона Hg^{2+} на протон перетворюється на енол, який в результаті кето-енольної таутомерії переходить

у більш стабільну кето-форму. У випадку гідратації етину утворюється етаналь (рис. 2.3.19).

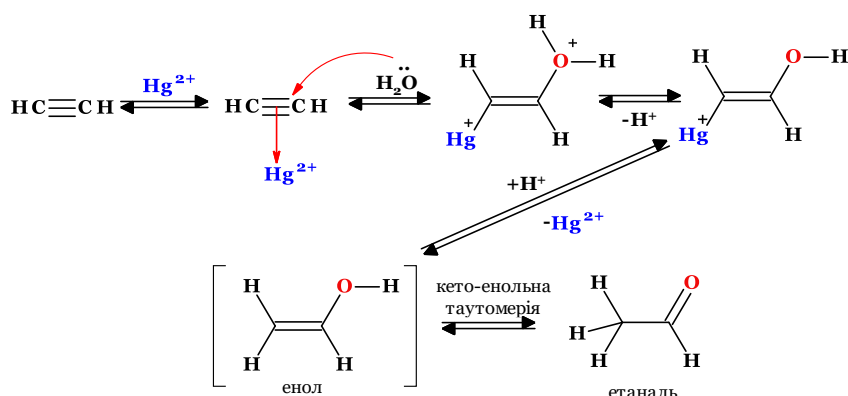
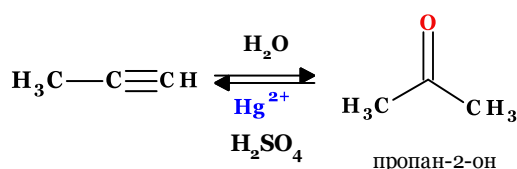


Рис. 2.3.19. Механізм гідратації етину

У випадку гідратації гомологів етину утворюються кетони.



Термінальні алкіни при гідратації майже завжди утворюють метилкетони, а двозаміщені алкіни переважно гідратуються з утворенням карбонільної групи (C=O) в α -положенні до вторинного або третинного атома карбону. Так при гідратації метилізопропілацетилену в реакційній суміші мажорною сполукою буде етилізопропілкетон а не ізобутилметилкетон.

2.3.1.5. Гідрування

Гідрування кратних зв'язків проводять із застосуванням гетерогенних каталізаторів – дрібнодисперсних форм металів. Їх ефективність зменшується в ряду **Rh > Ir > Ru > Pt > Pd > Ni > Fe > Co**.

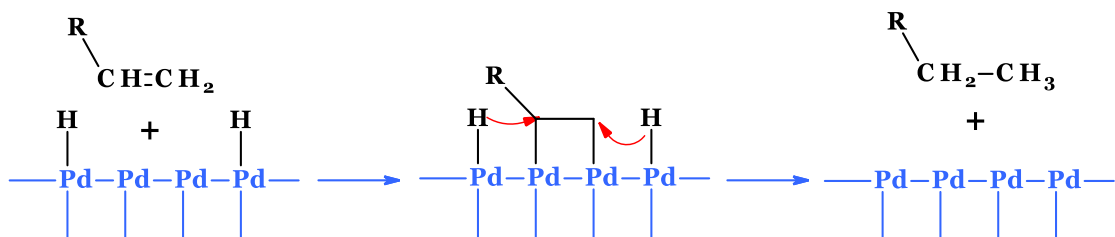


Рис. 2.3.20. Механізм гідрування алкену на паладії

Вважається, що водень при контакті з каталізатором на його поверхні утворює гідриди, в той час як алкен, приєднуючись до поверхні каталізатора, утворює з ним ковалентні зв'язки. При ковалентних коливаннях молекул один із зв'язків алкену з металом руйнується, що

призводить до захоплення атомом карбону одного з найближчих атомів гідрогену. Руйнування наступного зв'язку метал-С відбувається аналогічно. Наступна молекула алкену витісняє алкан з поверхні каталізатора і процедура відновлення повторюється (рис. 2.3.20).

Відновлення алкінів відбувається аналогічно. Реакція не зупиняється на стадії утворення алкену, який повторно гідрується до алкану за вище описаним механізмом.

Якщо ж цільовим продуктом відновлення є алкен, то використовують каталізатор Ліндлара (гетерогенний каталізатор, що складається з паладію, нанесеного на кальцію карбонат або барію сульфат, який потім пасивований різними формами плюмбуму або сульфуру.

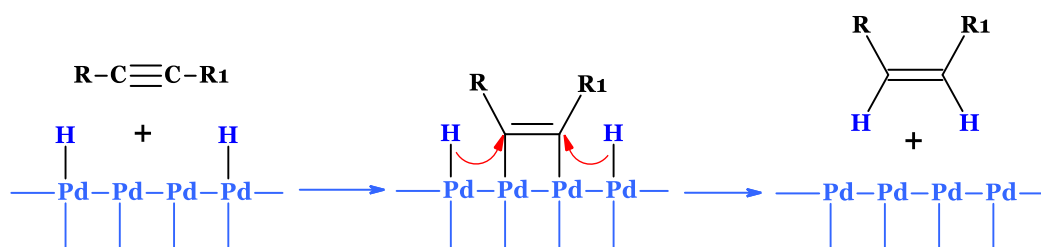


Рис. 2.3.21. Механізм гідрування алкіну на каталізаторі Ліндлара

Приєднання водню до алкінів таким чином дозволяє отримувати лише *цис*-ізомери (рис. 2.3.21).

2.3.1.6. Дигідроксилювання алкенів

При взаємодії з алкенами MnO_4^- та OsO_4 спочатку утворюються комплекси за донорно-акцепторним механізмом, які дуже швидко перетворюються в циклічні адукти. Останні піддаються гідролізу з утворенням α -гліколей (діолів) (рис. 2.3.24-25).

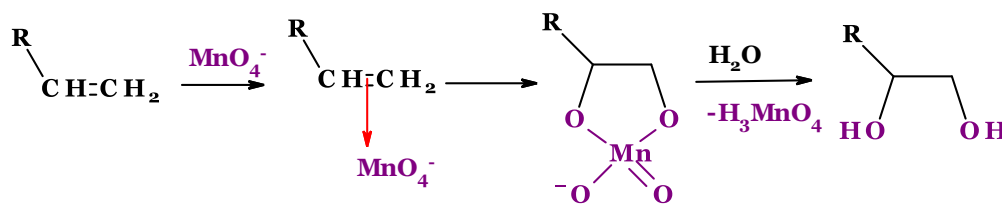


Рис. 2.3.24. Механізм приєднання MnO_4^- до алкену

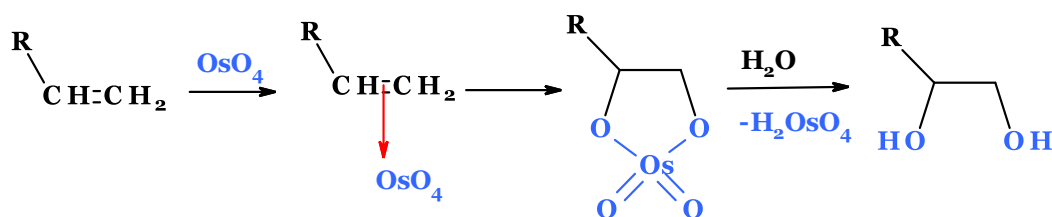


Рис. 2.3.25. Механізм приєднання OsO_4 до алкену

2.3.1.7. Приєднання озону та кисню

Молекулярні орбіталі молекули озону є потужними акцепторами електронної пари, тому озон навіть за дуже низьких температур приєднується до кратних зв'язків алкенів чи алкінів з утворенням нестійкого циклічного моль-озоніду. Останній при підвищенні температури до кімнатної перегрупується у більш стабільну форму озоніду пероксидної природи (рис. 2.3.22).

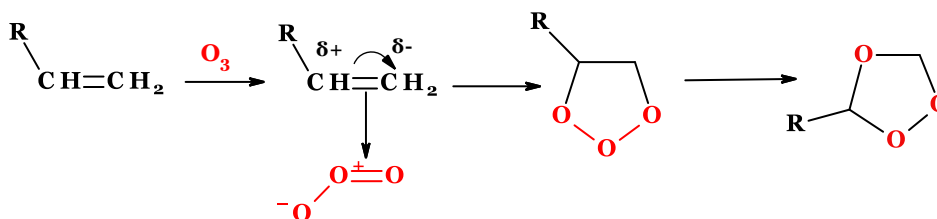


Рис. 2.3.22. Механізм приєднання озону до алкену

Моль-озоніди при низькій температурі відновлюються до діолів, а озоніди до альдегідів і кетонів.

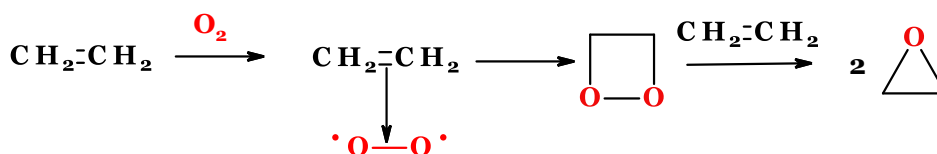


Рис. 2.3.23. Механізм приєднання кисню до етену

Триpletний (бірадикальний) кисень при температурі вище 200 °С приєднується до етену, на срібному каталізаторі, утворюючи оксиран (рис. 2.3.23). Однак більш складної будови алкени утворюють інші різні продукти окиснення.

2.3.1.8. Органоборани та їх застосування

Боран є нестабільною та високоактивною сполукою за рахунок дефіциту електронів на атомній орбіталі бору. За нормальних умов він існує у формі димеру, у якого атоми бору поєднані донорно-акцепторними зв'язками зі спільними атомами гідрогену. При взаємодії з алкенами димер розкладається на боран і утворює більш міцний π-комплекс, який далі переходить у моноалкілборан (рис. 2.3.24).

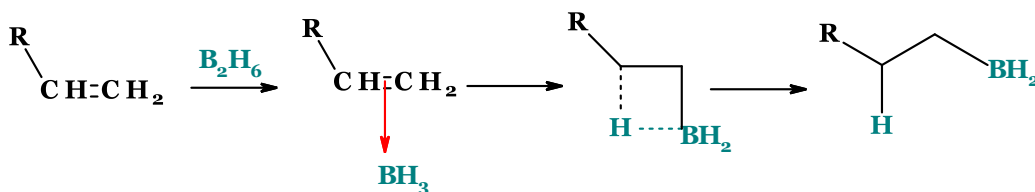
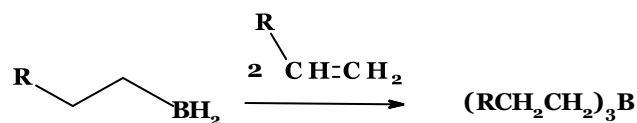


Рис. 2.3.24. Механізм приєднання борану до алкенів

Утворені моноалкільні похідні борану далі взаємодіють з алкенами за наведеним вище механізмом до утворення триалкілпохідних.



Приєднання органоборанів до кратних зв'язків відбувається як *цис*-приєднання, що найкраще можна проілюструвати на прикладі циклічних алкенів (рис. 2.3.25).

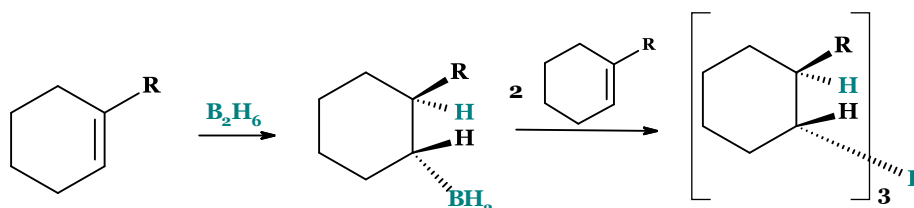


Рис. 2.3.25. Схема взаємодії борану до аліциклічними алкенами

В умовах кислотного гідролізу триалкілбор перетворюється на алкан та боратну кислоту (рис. 2.3.26).

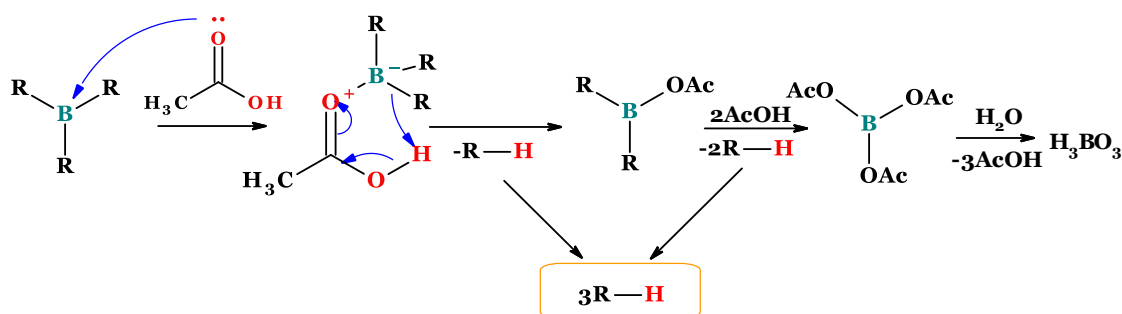


Рис. 2.3.26. Механізм кислотного гідролізу триалкілбору

Більш важливим процесом з практичної точки зору є окисне розщеплення таких сполук. Зазвичай реакцію проводять з пероксидом водню у лужному середовищі (рис. 2.3.27).

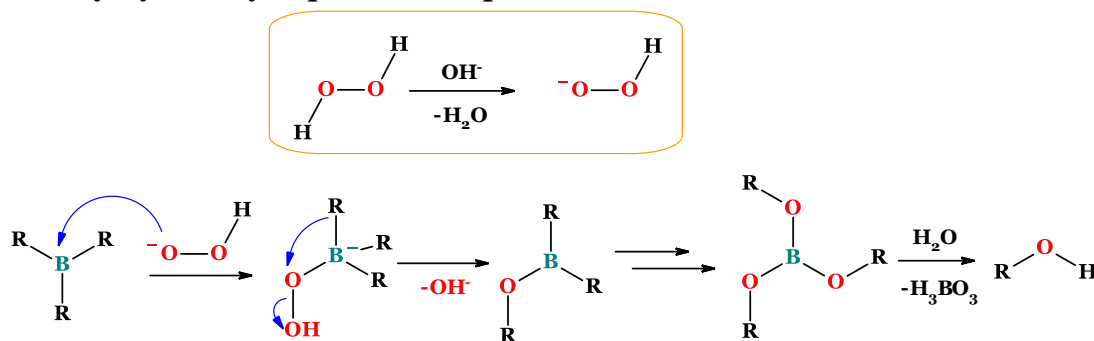


Рис. 2.3.27. Механізм окисного розщеплення триалкілбору

Приєднання борану до термінальних алкінів дозволяє отримати алкензаміщені похідні бору, які при окисному розщепленні перетворюються на альдегіди (рис. 2.3.28).

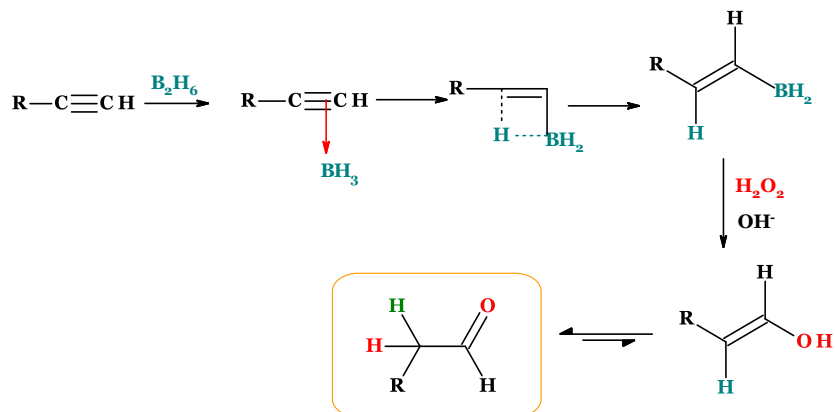


Рис. 2.3.28. Механізм синтезу альдегідів із термінальних алкінів окисним розщепленням проміжних алкенілборанів

Альдегіди також можна отримати карбонілюванням похідних триалкілбору (рис. 2.3.29).

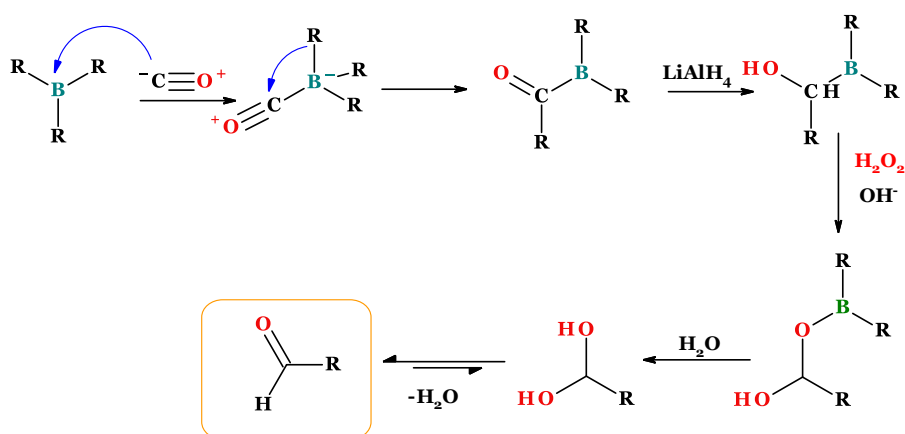


Рис. 2.3.29. Механізм синтезу альдегідів карбонілюванням похідних триалкілбору

При обробці триалкілбору галогенами в присутності алкоголятів лужних металів отримують галогенопохідні алканів (рис. 2.3.30).

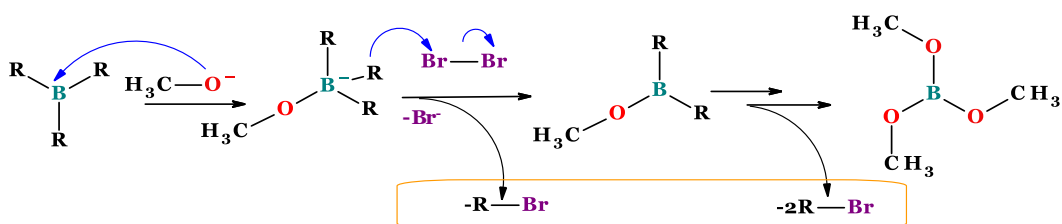


Рис. 2.3.30. Механізм синтезу алкілгалогенідів на основі триалкілбору

Обробка триалкілбору хлороаміном чи гідроксиламін-О-сульфоною дозволяє синтезувати первинні аміни (рис. 2.3.31).

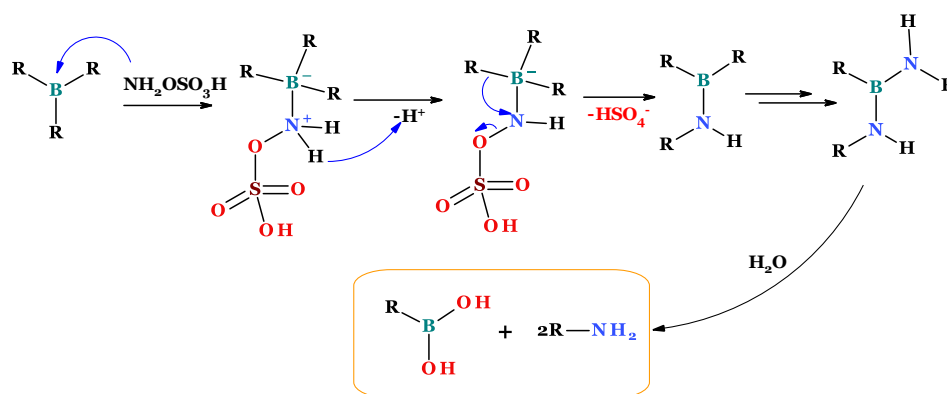


Рис. 2.3.31. Механізм синтезу алкіламінів на основі триалкілбору

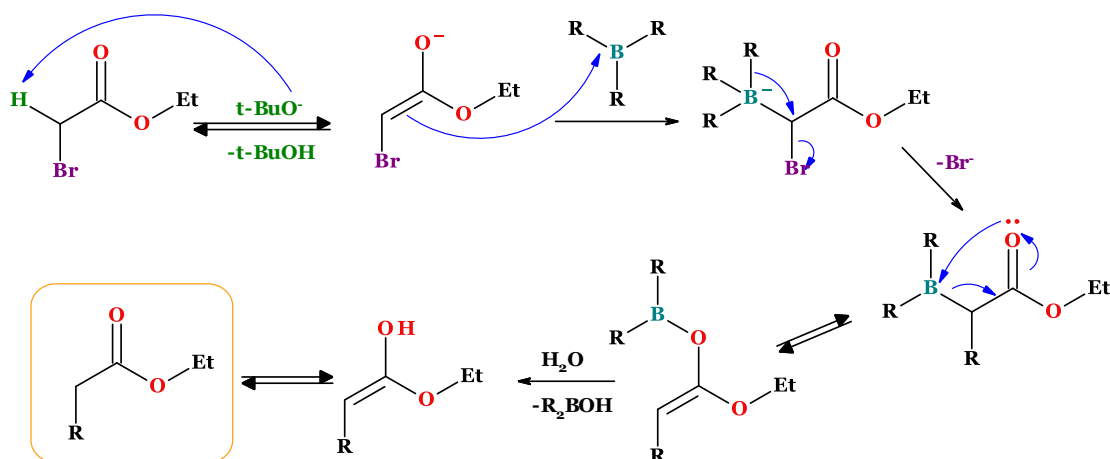


Рис. 2.3.32. Механізм алкілювання етил 2-бromoацетату органобораном

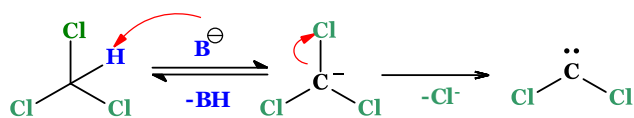
Органоборани також знайшли застосування для подовження карбонового ланцюга. Наприклад, при взаємодії з естером α -бромооцтової кислоти можна отримувати довголанцюгові карбонові кислоти (рис. 2.3.32).

2.3.1.9. Приєднання карбенів

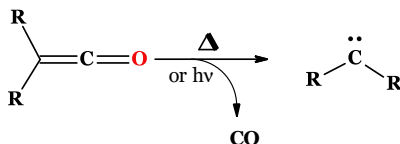
Карбени – це електронейтральні частинки з двовалентним атомом карбону, який ковалентно зв'язаний з двома одновалентними групами будь-якої природи і несе два незв'язаних електрони. Вони можуть бути спін-спареними (синглетний стан, при якому проявляються електрофільні або нуклеофільні властивості карбену) або спін-неспареними (триплетний стан, де кожен з електронів знаходиться на окремій орбіталі, як у бірадикалі).

Карбени є високореактивними частинками (особливо щодо води), але стабільні у заморожених матрицях.

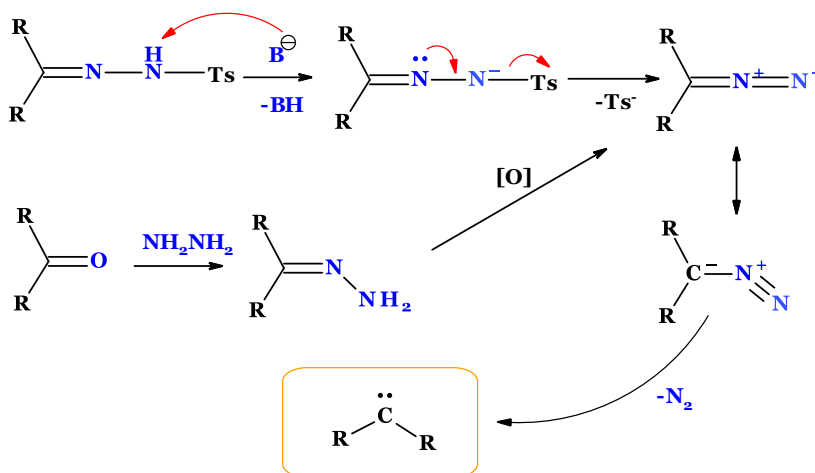
Препаративними методами генерації карбенів є α -елімінавання хлороформу в лужному середовищі:



розщеплення кетенів:



або деструкція діазосполук:



Приєднання карбенів до алкенів приводить до утворення похідних циклопропану. Реакція не є стереоселективною, оскільки проміжний адукт, який по суті є подвійним радикалом, може існувати в вигляді двох ротамерів (рис. 2.3.33).

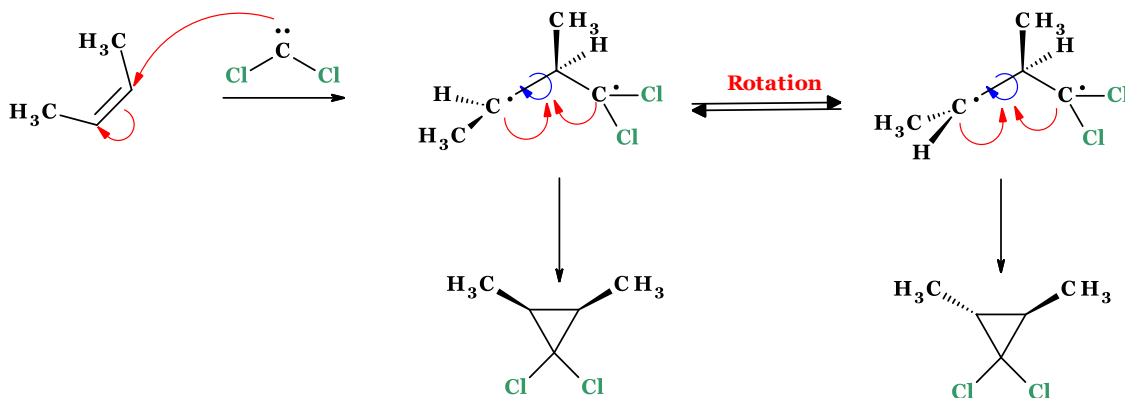
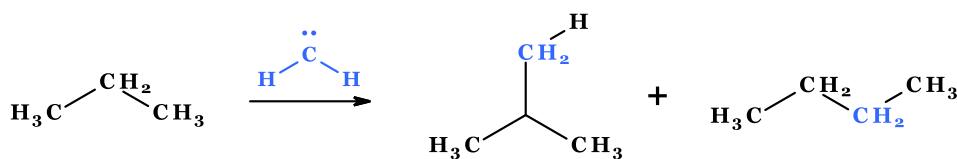


Рис. 2.3.33. Механізм приєднання дихлорокарбену до *цис*-бут-2-ену

Ще одним прикладом міжмолекулярної реакції приєднання карбену є включення карбенової складової в структуру молекули по зв'язку С-Н.

Так при взаємодії карбену з пропаном утворюється як 2-метилпропан так і бутан.



У випадку наявності у складі молекули-субстрату функціональної групи, яка несе неподільну пару електронів, приєднання карбену буде відбуватись по цій групі. Наприклад, при взаємодії карбену зі спиртами утворюються етери (рис. 2.3.34).

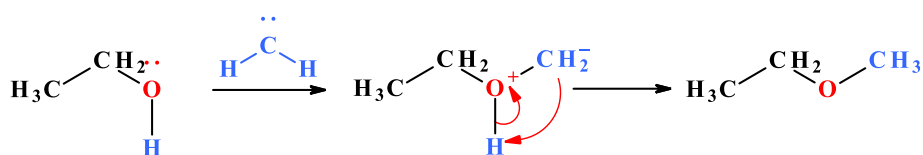


Рис. 2.3.34. Механізм приєднання карбену до етанолу

Карбени здатні взаємодіяти і з ароматичними структурами. Так у випадку використання бензену можна отримати спочатку біцикло[4.1.0]гепта-2,4-дієн, який ізомеризується до циклогептатрієну (рис. 2.3.35).

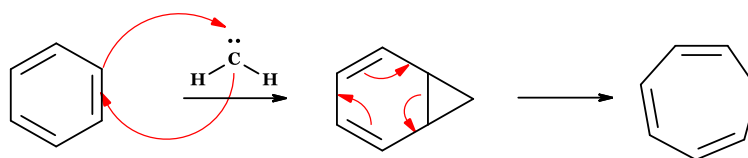


Рис. 2.3.35. Механізм приєднання карбену до бензену

Розширення циклу спостерігається і при взаємодії піролу з дихлорокарбеном (рис. 2.3.36).

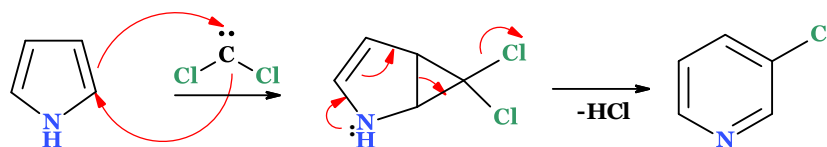


Рис. 2.3.36. Механізм приєднання дихлорокарбену до піролу

Взаємодія дихлорокарбену з *орто*-положенням фенолят-іону супроводжується утворенням дихлорметилзамещеного фенолу, який після лужного гідролізу та відповідної таутомеризації перетворюється на продукт *орто*-формілювання – саліциловий альдегід. Варто відмітити, що в реакції формілювання Раймера - Тімана йде саме в *орто*-положення до замісника, в той час як більшість реакцій ароматичного електрофільного

заміщення відбуваються по *para*-положенню через менші стеричні ускладнення. Така особливість пояснюється ефектом фенольної групи (рис. 2.3.37).

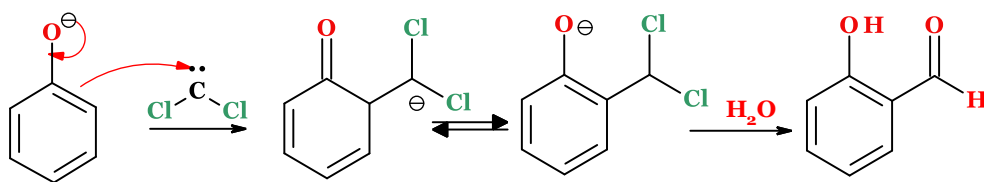


Рис. 2.3.37. Механізм реакції формілювання Раймера - Тімана

За реакцією гомологізації Арндта-Айстера хлороангідрид карбонової кислоти реагує з діазометаном, утворюючи α -діазокетон, який зазнає металокаталізованого або фотолізованого перегрупування Вольфа з утворенням кетену. Кетен може прореагувати з будь-якою слабкою кислотою, такою як вода, спирт або амін, з утворенням кислоти, естеру (рис. 2.3.38) або аміду.

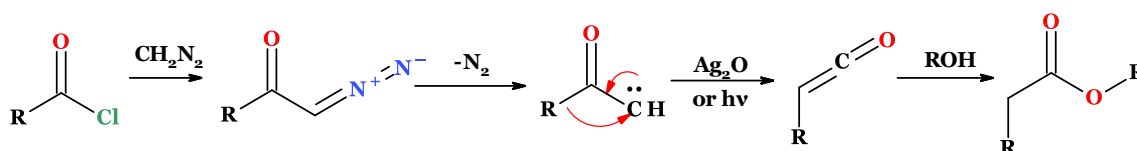


Рис. 2.3.38. Механізм реакції гомологізації Арндта-Айстера

Якщо реагентом є циклічний α -діазокетон, то продукт перегрупування Вольфа буде кільцевим продуктом. Наведена нижче реакція демонструє узгоджений механізм скорочення кільця α -діазоциклогексанону з подальшою взаємодією утвореного кетену зі слабкокислим нуклеофілом (рис. 2.3.39).

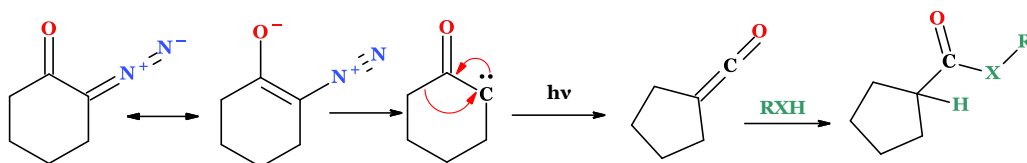


Рис. 2.3.39. Узгоджений механізм скорочення кільця α -діазоциклогексанону

Крім міжмолекулярних реакцій карбени також можуть вступати і в внутрішньомолекулярні взаємодії. Щоб отримати алкіліденкарбен, аліфатичний кетон можна піддати дії триметилсилілдiazометану а потім сильної основи. По суті, даний процес можна розглядати як внутрішньомолекулярне включення карбенової складової по зв'язку **C-H** (рис. 2.3.40).

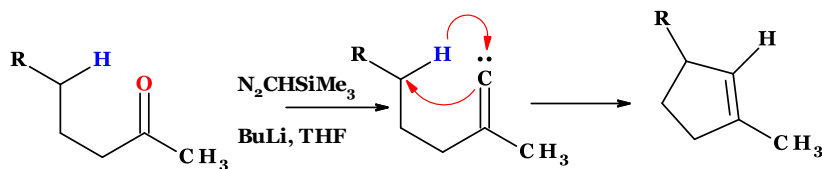


Рис. 2.3.40. Механізм внутрішньомолекулярної циклізації кетону через утворення проміжного алкіліденкарбену

Як раніше повідомлялось, карбени є нестійкими високореактивними проміжними реагентами і тому можуть ізомеризовуватись з утворенням алкенів або алкінів (рис. 2.3.41).

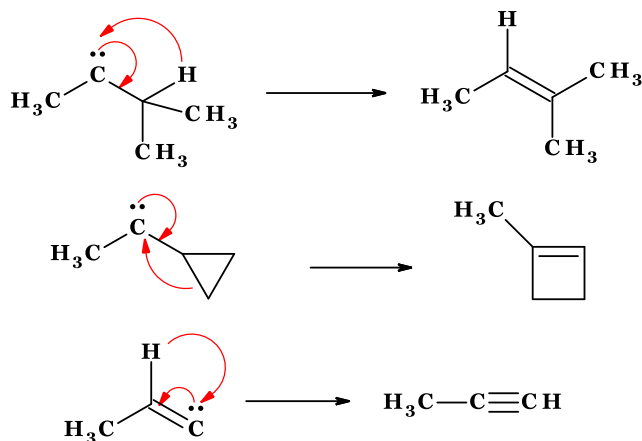


Рис. 2.3.41. Приклади ізомеризації карбенів

Однак у 1991 році Ардуенго та його співробітники отримали діамінокарбен шляхом депротонування катіону *N,N'*-діадамантил-імідазолію (рис. 2.3.42).

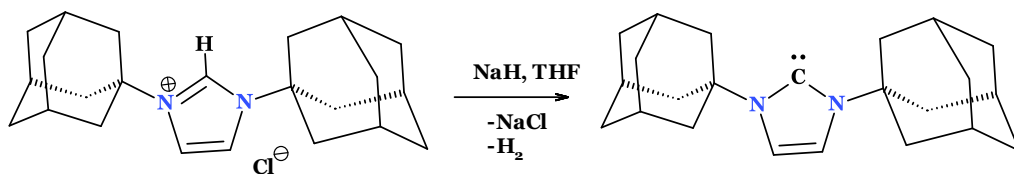
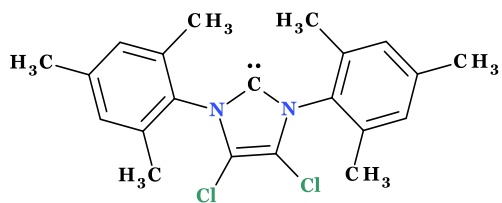


Рис. 2.3.42. Одержання *N,N'*-діадамантил-імідазол-2-ілідену



1,3-Димезитил-4,5-дихлороімідазол-2-іліден

Цей карбен став попередником великого сімейства карбенів з імідазол-2-іліденовим ядром. Він необмежено стабільний при кімнатній температурі за відсутності кисню та вологи.

Пізніше був синтезований 1,3-димезитил-4,5-дихлороімідазол-2-іліден, який став першим стійкий на повітрі карбеном.

Останнім часом синтезовано ряд стабільних синглетних нуклеофільних гетероароматичних карбенів імідазолу, бензімідазолу і 1,2,4-триазолу. Триазол-5-ілідени, які зображені нижче (рис. 2.3.43), були вперше отримані Ендерсом та його співробітниками шляхом вакуумного піролізу заміщених 2-метокситриазолів.

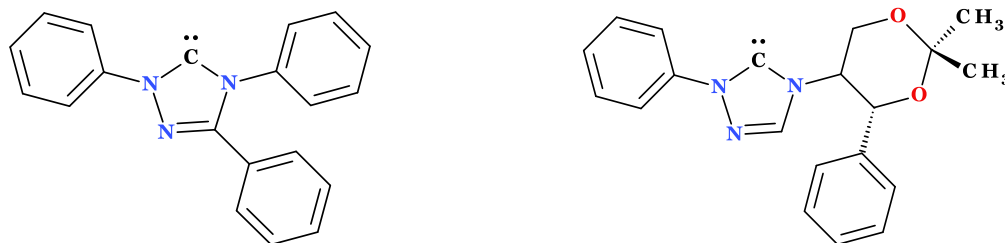


Рис. 2.3.43. Приклади 1,2,4-триазол-5-іліденів

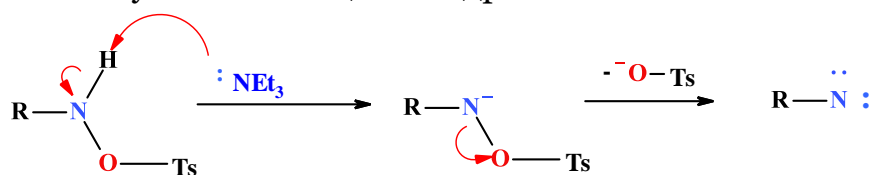
Сьогодні карбени знайшли широке застосування в галузі металоорганічної хімії, зокрема в якості лігандів у комплексах перехідних металів, деякі з яких буде розглянуто при розгляді реакцій метатезису (розділ 2.7).

2.3.1.10. Приєднання нітренив

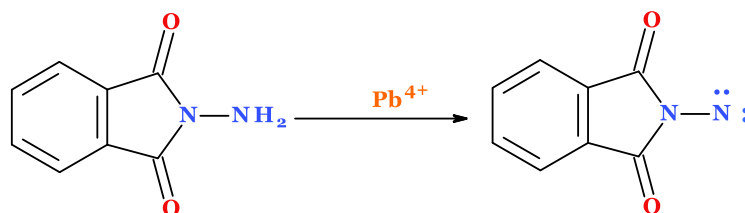
Нітрени або імени є аналогами карбену. Вони є дуже реакційноздатними проміжними продуктами. Атом нітрогену у таких сполуках є незарядженим і одновалентним, тобто має лише 6 електронів на своєму валентному рівні — два ковалентно зв'язаних (утворення ковалентного зв'язку із замісниками) і чотири електрони у вигляді двох неподільних пар. Саме це є передумовою вважати їх електрофілами (незавершений октет).

Для отримання нітренив застосовують наступні синтетичні підходи:

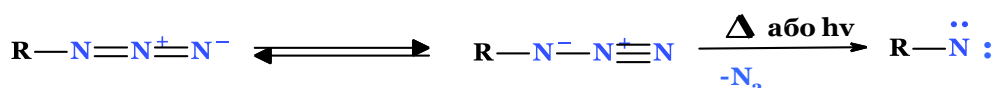
- α-елімінування заміщених гідроксиламінів



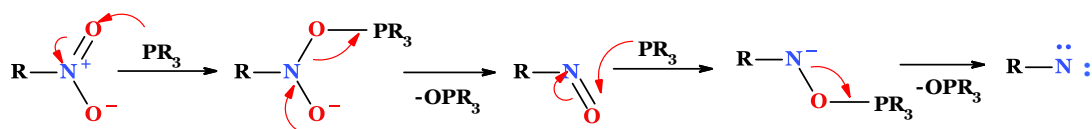
- окисненням амінів або амідів



- розкладання азидів



- редукцією нітросполук



Нітрени здатні до ізомеризації з перенесенням алкільних чи арильних груп до атома нітрогену, що приводить до утворення основ Шиффа (рис. 2.3.44).

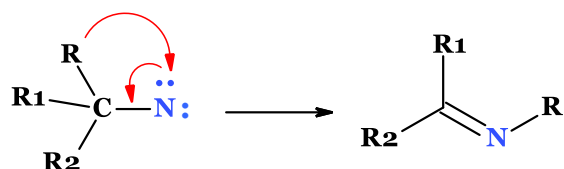


Рис. 2.3.44. Механізм ізомеризації нітрєну

У випадку взаємодії нітрєну з алканами відбувається приєднання з розривом зв'язку С-Н алкану і утворенням вторинних амінів. У випадку використання алканів нелінійної будову реакція відбувається не стереоспецифічно з утворенням рацемату (рис. 2.3.45).

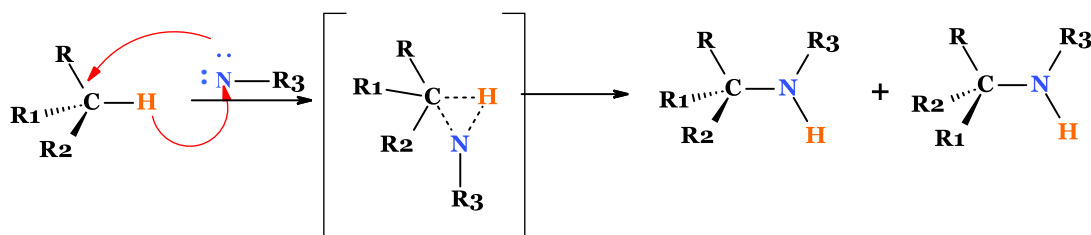


Рис. 2.3.45. Механізм приєднання нітрєну по зв'язку С-Н

Приєднання нітрєнів до кратних зв'язків приводить до утворення замічених азиридинів (рис. 2.3.46). Дане приєднання також є не стереоспецифічним і призводить до суміші *цис*- та *транс*-ізомерів.

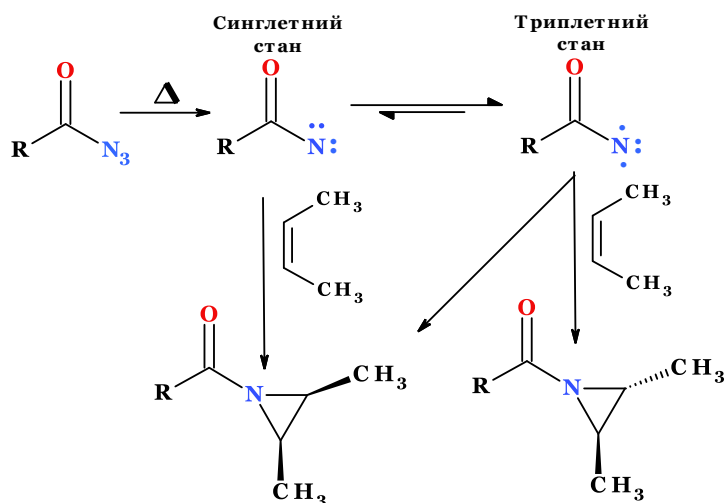


Рис. 2.3.46. Механізм циклоприєднання нітрєнів до кратних зв'язків

Деякі оксими за дії оцтового ангідриду теж можуть утворювати проміжні нітрени. Так, у випадку оксиму 2-циклогексилацетофенону було відмічено утворення *спіро*-похідного ізоіндолу (рис. 2.3.47).

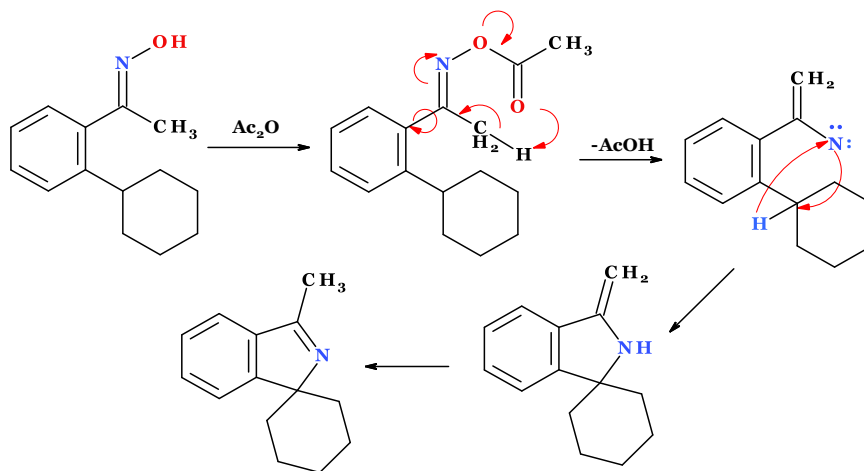
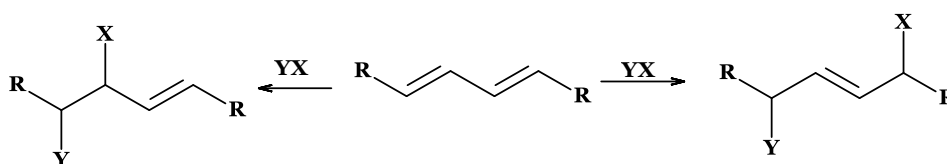


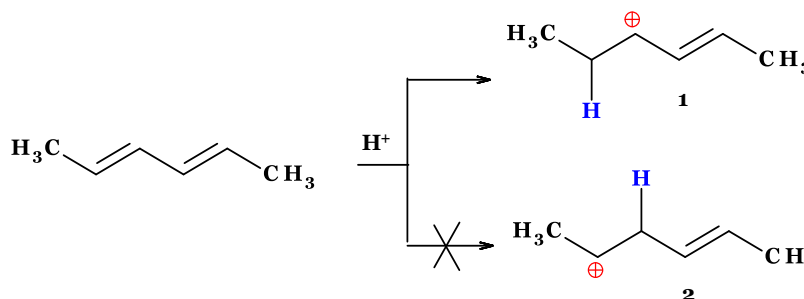
Рис. 2.3.47. Механізм циклізації оксиму 2-циклогексилацетофенону

2.3.1.11. Приєднання несиметричних реагентів до спряжених систем

Для спряжених дієнів характерним є приєднуватися не тільки до сусідніх атомів карбону (1,2-приєднання), але також і до двох кінців спряженої системи (1,4-приєднання).



В якості прикладу розглянемо механізм приєднання гідроген броміду до 1,3-гексадієну.



На першій стадії відбувається приєднання протону до другого атома карбону з утворенням карбокатиону (1), а не до третього атому карбону з утворенням карбокатиону (2). Не зважаючи на те, що карбокатиони (1) і (2) вторинні, переважно утворюється більш стійкий алільний карбокатион (1). Позитивний заряд нелокалізований тільки на третьому атомі карбону, а

делокалізований між трьома атомами карбону. Алільний карбокатион можна уявити у вигляді двох рівноцінних резонансних структур (рис. 2.3.48).

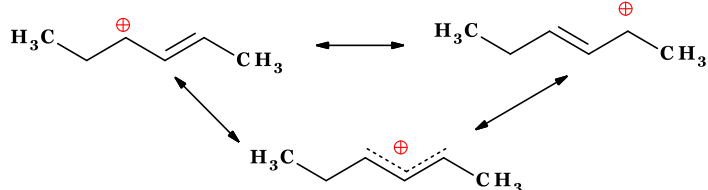
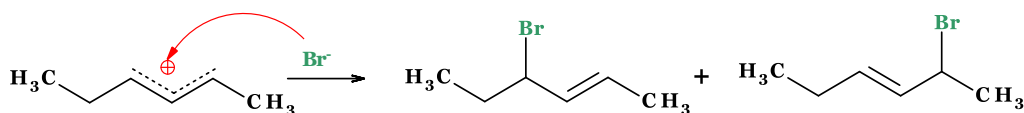


Рис. 2.3.48. Резонансні структури катіону алільного типу

Це і пояснює стійкість алільного карбокатиону.

На другій стадії бром-аніон може приєднатися до обох атомів карбону:



Відносна кількість 1,2- та 1,4-продуктів приєднання залежать від умов протікання реакції (температури, природи розчинника, тривалості процесу). За звичайних умов реакції у рівноважній суміші буде значно переважати 1,4-сполука, що вказує на її більшу стійкість у порівнянні із продуктом 1,2-приєднання. Проте 1,2-продукт утворюється швидше (він переважає в тому випадку, якщо реакція проводиться при низьких температурах). Тому, найбільш стійкий ізомер не завжди являється тим, який утворюється найбільш швидко.

Приєднання несиметричного реагенту до подвійного зв'язку може привести також до утворення двох продуктів. Розглянемо це на прикладі приєднання HBr до 1-фенілпропену.

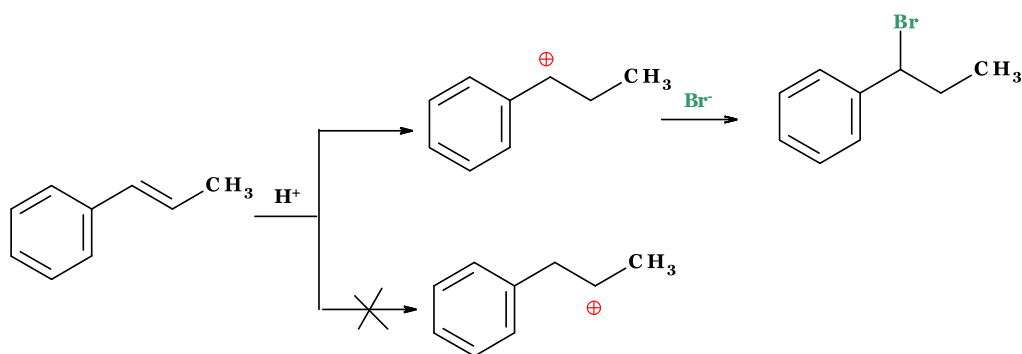


Рис. 2.3.49. Механізм приєднання HBr до 1-фенілпропену

На першій стадії протон приєднується з утворенням карбокатиону, на другій – до карбокатиону приєднується бромід-іон. На першій стадії утворюється більш стійкий бензильний карбокатион, а не альтернативний

вторинний карбокатион (рис. 2.3.49). Стійкість бензильного карбокатиона можна пояснити внеском резонансних структур за участю бензенowego кільця (рис. 2.3.50).

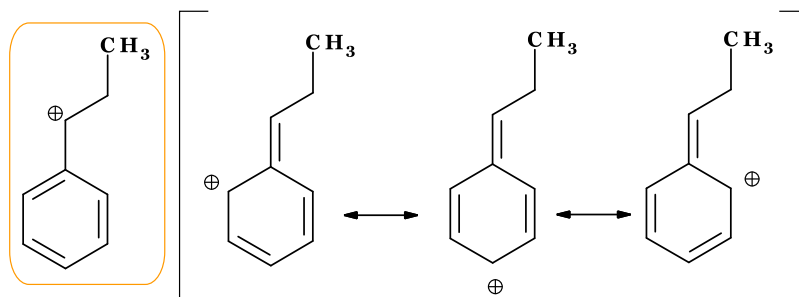


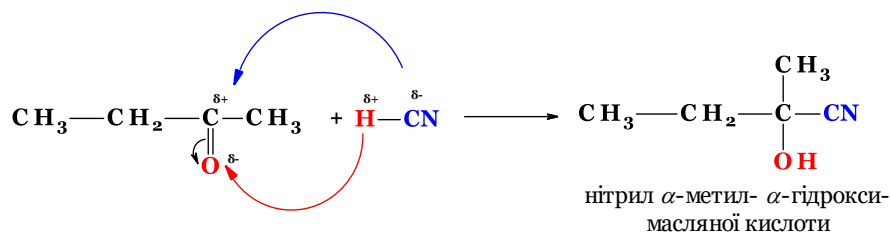
Рис. 2.3.50. Резонансні структури катіону бензильного типу

2.3.2. Реакції нуклеофільного приєднання

До реакцій нуклеофільного приєднання відносяться: приєднання до карбонільної групи синильної кислоти, гідросульфиту натрію, води, спиртів, взаємодія з магнійорганічними сполуками. Нуклеофільне приєднання починається з атаки нуклеофілу на електроннодефіцитний атом карбону карбонільної групи. В якості нуклеофілів можна використовувати як іони так і нейтральні молекули.

2.3.2.1. Приєднання синильної кислоти

Синільна кислота приєднується до карбонільних сполук, утворюючи ціаногідрини, або гідроксинітрили:



Реакція відбувається в присутності основи, нуклеофілом є ціанід-іон (рис. 2.3.51).

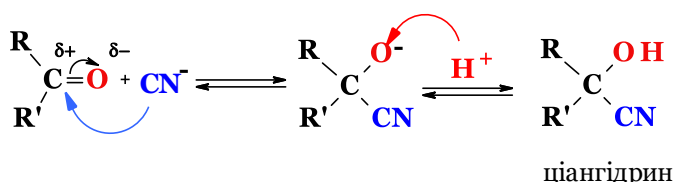


Рис. 2.3.51. Механізм приєднання синильної кислоти по карбонільній групі

Отримані ціаногідріни можуть легко гідролізуватись до відповідних α -гідроксикислот, а також подовжувати вуглецевий ланцюг вуглеводів ряду альдоз.

2.3.2.2. Приєднання натрій гідросульфїту

Альдегіди та метилкетони реагують з натрій гідросульфїтом (бісульфїтом), утворюючи «бісульфїтні сполуки» (α -гідрокисульфонати). Кетони з більш складною структурою в цій реакції не беруть участі. Реакція проходить без каталізатора, оскільки гідросульфїт-іон є досить сильним нуклеофілом (рис. 2.3.52).

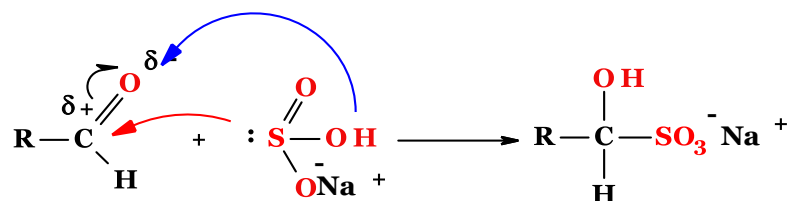


Рис. 2.3.52. Механізм приєднання натрій гідросульфїту по карбонільній групі

Бісульфїтні сполуки погано розчиняються у воді і виділяються у вигляді кристалічного осаду. Нагрівання з водним розчином мінеральної кислоти або натрій карбонату призводить до їх руйнування з виділенням вільного альдегіду або кетону.

Реакція з бісульфїтом натрію є якісною для карбонільної групи, а також використовується для розділення та очищення альдегідів і кетонів.

2.3.2.3. Приєднання води та спиртів

Розчинення альдегідів у воді супроводжується утворенням гідратів, які є продуктами приєднання молекул води до карбонільної групи. Як правило, гідрати альдегідів нестійкі. У водних розчинах вони знаходяться в динамічній рівновазі з альдегідом (рис. 2.3.53).

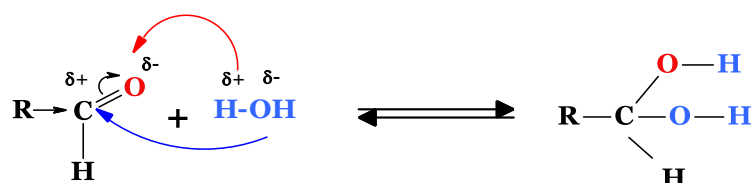


Рис. 2.3.53. Механізм приєднання води по карбонільній групі

Положення рівноваги визначається будовою карбонільних сполук. Формальдегід у воді практично повністю гідратований, ацетальдегід - наполовину, а ацетон - майже не взаємодіє з водою. Гідрати альдегідів існують тільки в розчині і виділити їх неможливо; вони розкладаються під час дистиляції. У деяких випадках, коли карбонільна група з'єднана з сильним електроноакцепторним замісником, утворений гідрат може бути

виділений у вільній формі. Трихлороацетальдегід (хлораль), приєднуючи молекулу води, перетворюється на хлоральгідрат, який є стійкою кристалічною речовиною (рис. 2.3.54). Відщепити воду від хлоральгідрату можна лише під дією сульфатної кислоти.

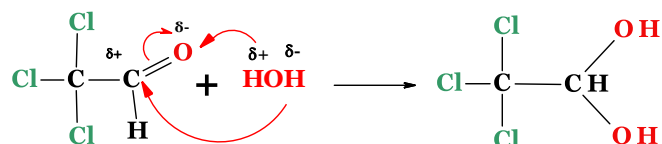
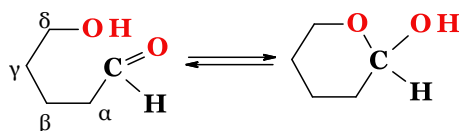


Рис. 2.3.54. Механізм утворення хлоральгідрату

При взаємодії альдегідів зі спиртами утворюються напівацеталі, а за наявності слідів мінеральних кислот – ацеталі. Напівацеталі, як правило, не дуже стійкі. Винятком є циклічні напівацеталі, які спонтанно утворюються з γ - і δ -гідроксиальдегідів:



Найпоширенішими напівацеталами є циклічні форми вуглеводів. Їх циклізація відбувається спонтанно і на момент рівноваги у розчині будуть присутні як циклічні форми так розімкнена (цикло-оксо таутомерія) (рис. 2.3.55).

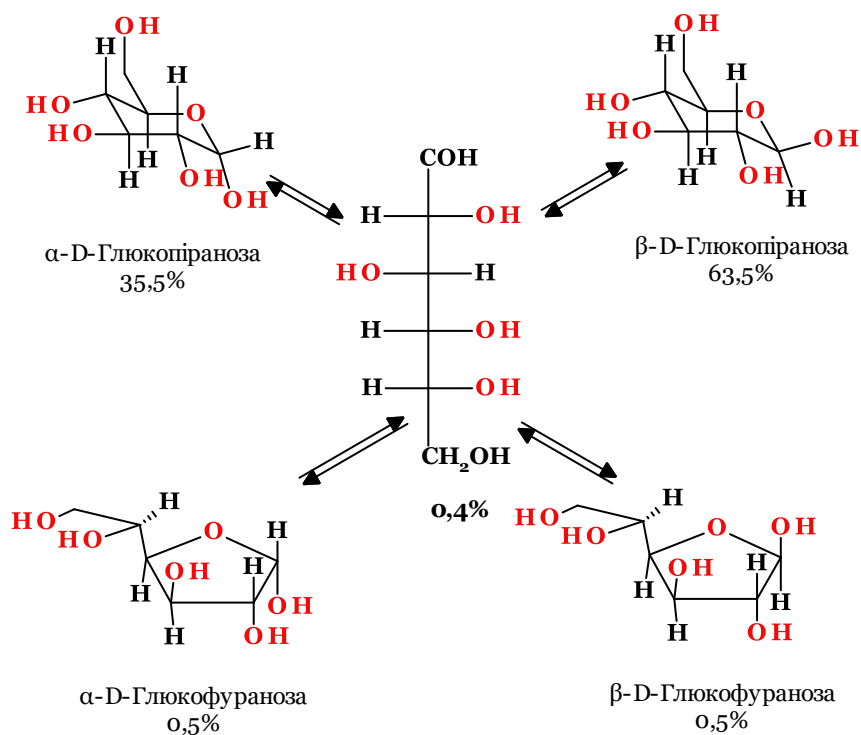
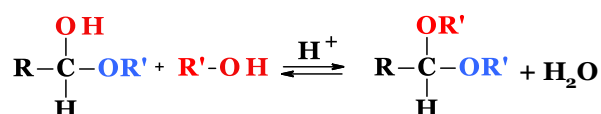


Рис. 2.3.55. Таутомерні форми глюкози

D-Глюкоза (1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*-5-гідроксиметилтетрагідропіран-1,2,3,4-тетраол) є найпоширенішим на Землі вуглеводом. Природа неспроста вибрала з восьми ізомерних альдогексоз саме цей. Виявляється, що в конформації крісла, в якій знаходяться мономерні ланки крохмалю, глікогену і целюлози, молекула глюкози не має жодного аксіального замісника (за винятком конформаційно рухомого аномерного гідроксилу), тобто представляє конформаційно найбільш стабільний ізомер. Окремо α- і β-глюкопіранози можуть бути виділені в індивідуальному вигляді, перший при кристалізації D-глюкози з води, другий - з піридину.

Напівацеталі перетворюються в ацеталі при наступній взаємодії з другою молекулою спирту:



Ацеталі стійкі в лужному середовищі, але в розбавлених кислотах легко гідролізуються до вільного альдегіду. Ця властивість ацеталей використовується в органічному синтезі для захисту альдегідної групи.

Кетони не взаємодіють зі спиртами через їх низьку реакційну здатність і наявність стеричних перешкод, тому кеталі отримують іншими методами синтезу.

2.3.2.4. Приєднання органометалічних сполук

Металоорганічні сполуки також здатні приєднуватись до карбонільних сполук. Наприклад, при додаванні їх до альдегіду чи кетону відбувається нуклеофільне приєднання алкільної групи до sp^2 -гібридизованого атома карбону карбонільної групи. Утворений алкоголь літій легко гідролізується при додаванні води (рис. 2.3.56).

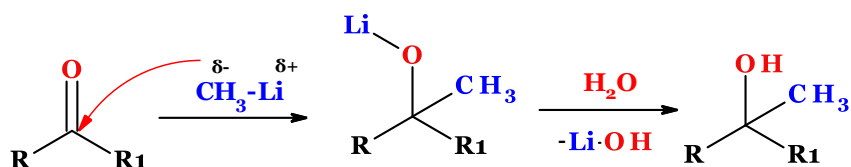


Рис. 2.3.56. Механізм приєднання метиллітію до карбонільної сполуки

Альдегіди і кетони реагують з галогенідами алкіл- і арилмагнію (реактиви Грін'єра) з утворенням продуктів приєднання до карбонільних груп, які гідролізуються в присутності розбавлених мінеральних кислот до спиртів (рис. 2.3.57).

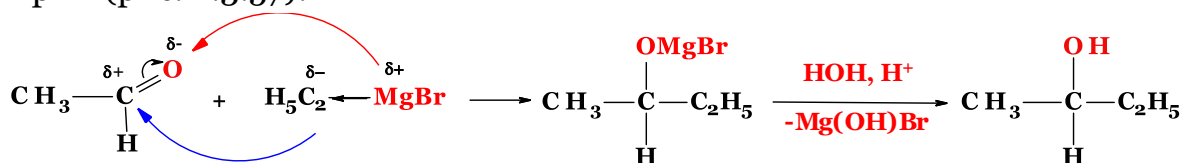


Рис. 2.3.57. Механізм приєднання етилмагній броміду до етаналю

З формальдегіду утворюється первинний спирт, всі інші альдегіди дають вторинні спирти, а кетони - третинні. Реакція приєднання магнійорганічних сполук до альдегідів і кетонів є одним із важливих шляхів отримання спиртів.

Крім органічних сполук магнію в реакціях можуть застосовуватись і інші органометалічні сполуки. Наприклад в реакції Реформатського застосовується цинк (рис. 2.3.58).

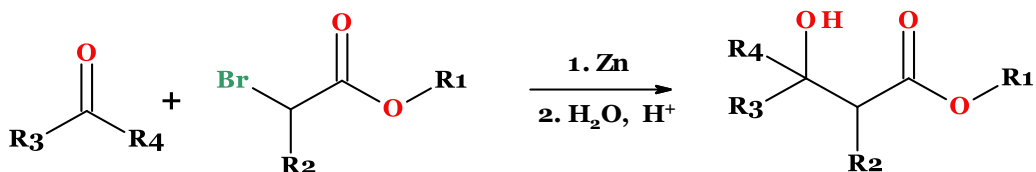


Рис. 2.3.58. Реакція Реформатського

За допомогою цієї реакції добувають естери β -гідроксикарбонових кислот. На першому етапі естер α -галогенокарбонової кислоти вводять у реакцію із цинком. Утворена цинкорганічна сполука зазнає перегрупування з переносом цинкгалогенової складової на атом оксигену карбонільної групи з синхронною енолізацією естеру. Утворений енол приєднується по карбонільній групі кетону або альдегіду з утворенням цинкгалогенідного похідного, який в кислому середовищі гідролізує до естеру β -гідроксикарбонової кислоти (рис. 2.3.59).

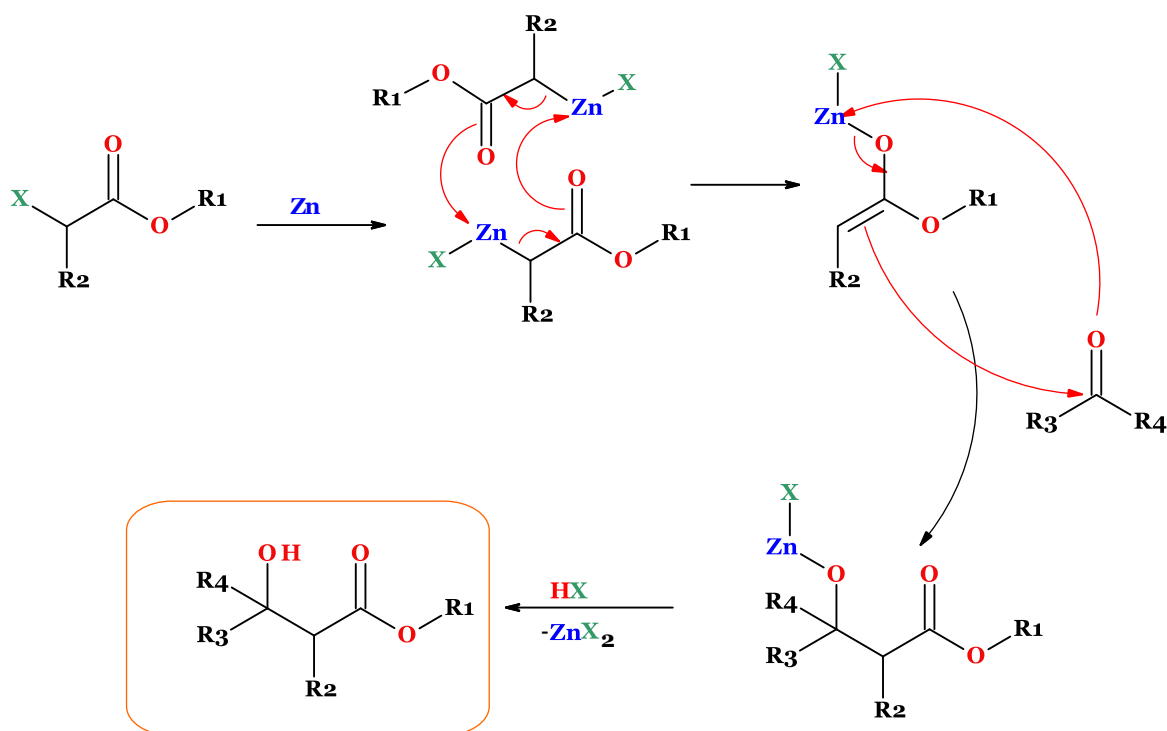


Рис. 2.3.59. Механізм реакції Реформацького

При заміні карбонільної сполуки на нітрил (реакція Блейза) можна отримати естери β -кетокрбонових кислот (рис. 2.3.60).

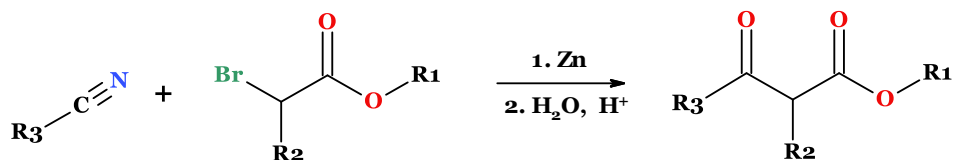


Рис. 2.3.60. Реакція Блейза

Механізм схожий з механізмом протікання реакції Реформацького (рис. 2.3.61).

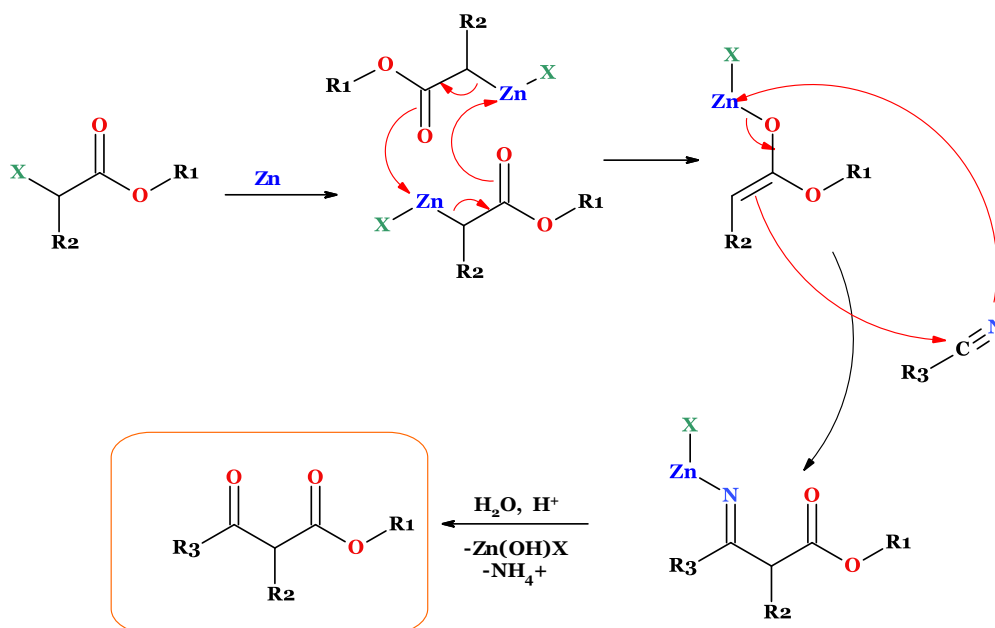


Рис. 2.3.61. Механізм реакції Блейза

При взаємодії цинкорганічних сполук з хлорангідрідами карбонових кислот синтезують кетони (рис. 2.3.62).

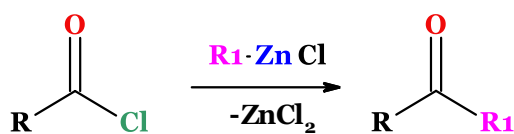


Рис. 2.3.62. Синтез кетонів за Блейзом

Механізм реакції може бути представлений наступним чином (рис. 2.3.63):

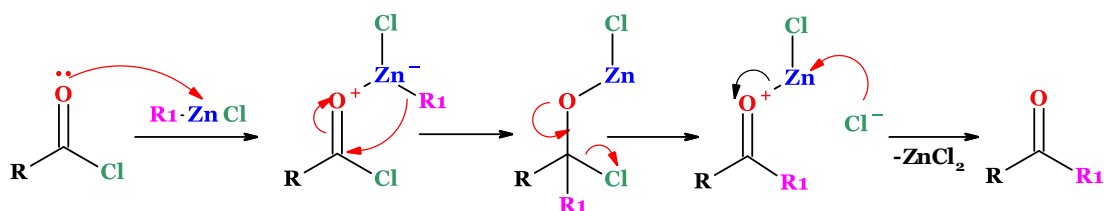


Рис. 2.3.63. Механізм реакції синтезу кетонів за Блейзом

2.3.2.5. Реакції приєднання – відщеплення

Альдегіди та кетони взаємодіють з азотистими основами ($\text{H}_2\text{N-X}$, де $\text{X} = -\text{H}, -\text{Alk}, -\text{Ar}, -\text{OH}, -\text{NH}_2$ та ін) з утворенням нестійких продуктів нуклеофільного приєднання, які стабілізуються шляхом відщеплення молекули води. Ця група реакцій отримала назву реакцій **приєднання-відщеплення**.

Альдегіди, приєднуючи молекулу амоніаку, утворюють альдиміни. У процесі реакції на першій стадії утворюється нестійкий аміноспирт, від якого потім відбувається відщеплення молекули води (рис. 2.3.64).

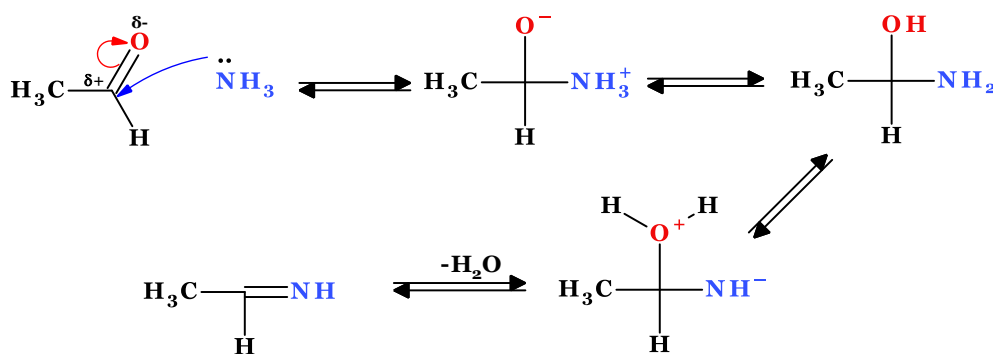


Рис. 2.3.64. Механізм реакції приєднання-відщеплення на прикладі етаналю та амоніаку

За аналогічним механізмом протікають реакції з іншими азотистими основами.

Альдиміни – нестійкі сполуки, вони спонтанно циклотримеризуються з утворенням альдегідоамоніаку (рис. 2.3.65).

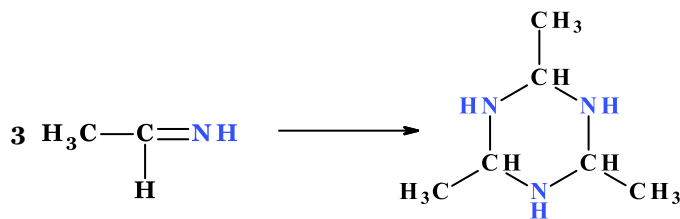


Рис. 2.3.65. Циклотримеризація альдиміну

Кетони також взаємодіють з амоніаком, але при цьому утворюються продукти складнішої будови (рис. 2.3.66).

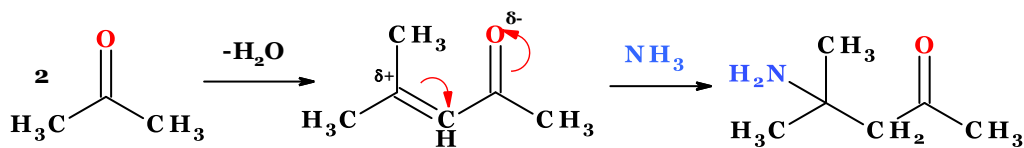


Рис. 2.3.66. Механізм реакції приєднання-відщеплення на прикладі ацетону та амоніаку

Альдегіди та кетони реагують з первинними амінами з утворенням N-заміщених імінів (азометинів) (рис. 2.3.67).

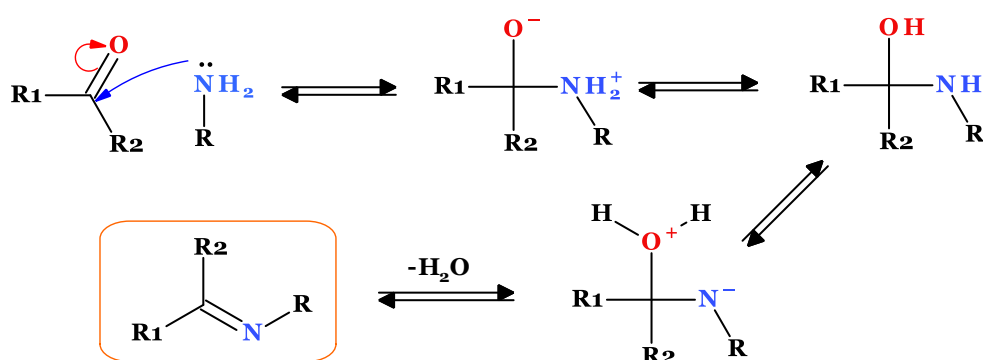


Рис. 2.3.67. Механізм реакції приєднання-відщеплення на прикладі взаємодії первинного аміну з карбонільною сполукою

Іміни, отримані на основі аліфатичних карбонільних сполук та аліфатичних амінів, зазвичай малостійкі. Вони швидко розкладаються або полімеризуються. Похідні ароматичних амінів або ароматичних оксисполук більш стабільні.

Кетони реагують повільніше, ніж альдегіди. Іміни, що містять у структурі хоча б один арильний радикал, відрізняються значною стійкістю. Їх називають **основами Шиффа**.

Продукти конденсації альдегідів та кетонів з гідроксиламіном називають альдоксимами та кетоксимами.

Альдоксими та кетоксими є кристалічними речовинами з чіткою температурою плавлення. У кислому середовищі вони легко гідролізуються з утворенням вихідних продуктів. Тому реакцію утворення оксимів використовують для виділення та ідентифікації альдегідів і кетонів.

Карбонільні сполуки також легко реагують з гідразином та його похідними – фенілгідразином, семікарбазидом та тіосемікарбазидом з утворенням гідразонів, семікарбазонів та тіосемікарбазонів відповідно (механізм реакції аналогічний до взаємодії карбонільних сполук з первинними амінами).

Продукти цих реакцій, як і оксими, добре кристалізуються і використовуються для ідентифікації альдегідів та кетонів, а також виділення їх із сумішей.

Синтез амінокислот за Штрекером здійснюється шляхом реакції альдегідів або кетонів з ціанід-аніоном у присутності амоніаку (рис. 2.3.68).

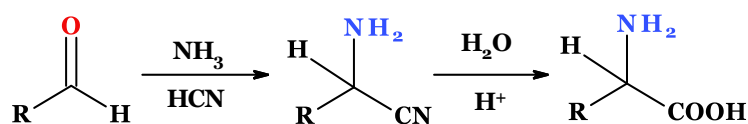


Рис. 2.3.68. Реакція Штрекера

На першій стадії в кислому середовищі в результаті нуклеофільної атаки молекулою амоніаку sp^2 -гібридизованого атома карбону карбонільної групи утворюється катіон альдимінію, який при взаємодії з ціанід-аніоном перетворюється в α -аміонітрил, який згодом гідролізується з утворенням потрібної амінокислоти (рис. 2.3.69).

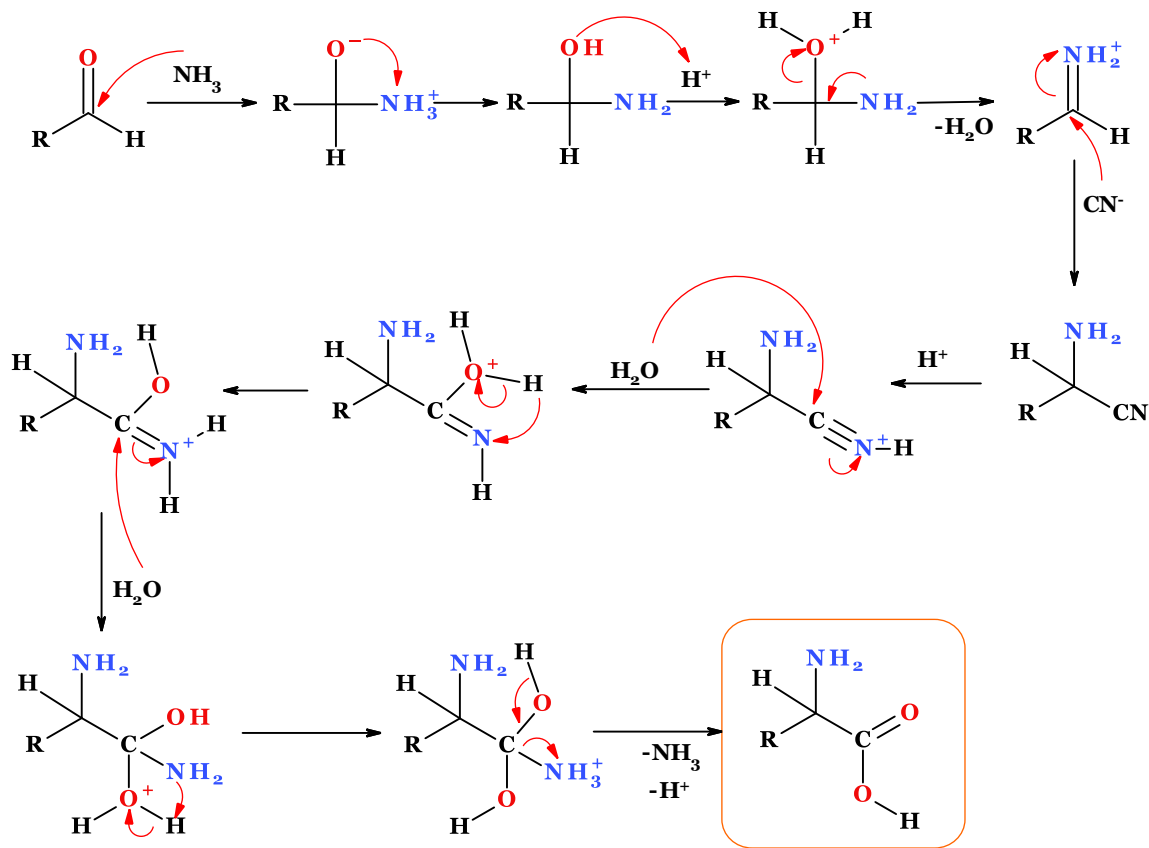


Рис. 2.3.69. Механізм реакції Штрекера

Первинні та вторинні аміни також дають N-заміщені амінокислоти. Так само використання кетонів замість альдегідів дає α,α -дизаміщені амінокислоти.

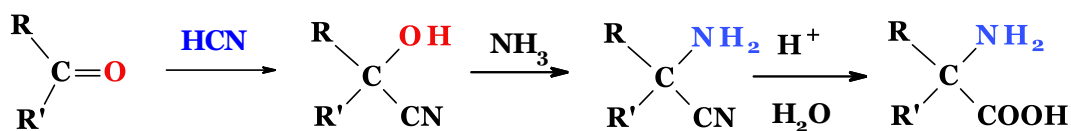
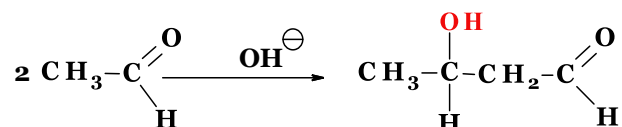


Рис. 2.3.70. Модифікація Тімана

Модифікація Тімана заснована на перетворенні карбонільної сполуки на першій стадії реакції в ціангідрин під дією синильної кислоти. Потім гідроксильна група піддається атаці амоніаком з утворенням α -аміонітрилу. Завершальним етапом процесу є гідроліз нітрильної групи з одержанням амінокислоти (рис. 2.3.70).

2.3.2.6. Взаємодія проміжних енолятів з атомом карбону карбонільної групи

Взаємодія двох молекул альдегіду (або кетону) у присутності основ або кислот з утворенням β -гідроксиальдегідів (альдолей) або β -гідроксикетонів називають **альдольною конденсацією**. В альдольну конденсацію вступають альдегіди і кетони, що мають атоми гідрогену (мінімум один) у α -положенні відносно карбонільної групи.



У слаболужному середовищі гідроксид-іон відщеплює протон в α -положенні альдегіду з утворенням спряженого енолят-аніону, який має сильні нуклеофільні властивості і атакує атом карбону карбонільної групи другої молекули альдегіду з утворенням альдолю (рис. 2.3.71).

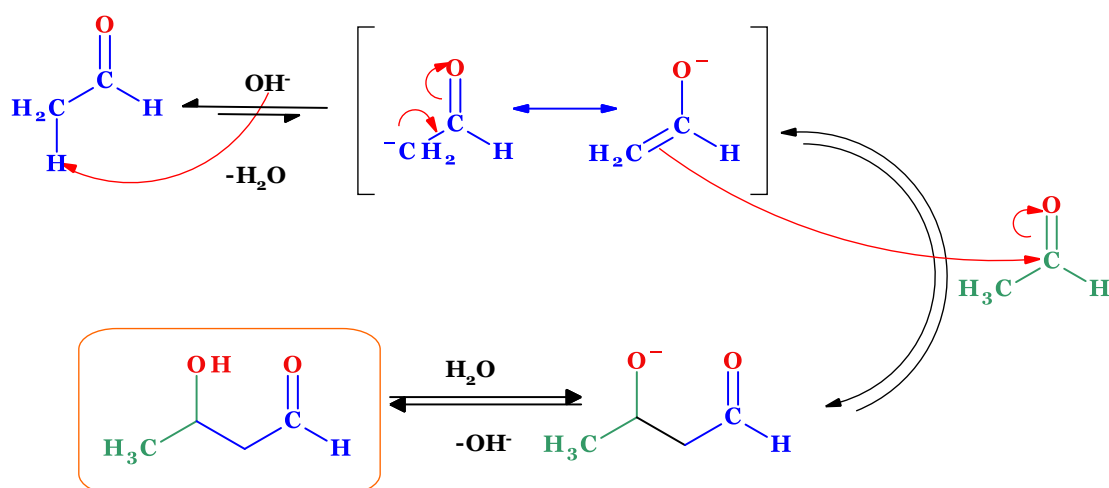
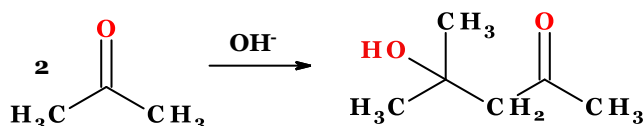


Рис. 2.3.71. Механізм альдольної конденсації в лужному середовищі на прикладі етаналю

У реакцію альдольної конденсації вступають і кетони, проте через нижчу реакційну здатність кетогрупи реакція протікає у більш жорстких умовах:



Альдольну конденсацію можна здійснити і в кислому середовищі. На першому етапі відбувається протонування карбонільної групи по атому оксигену. Утворений оксонієвий катіон ізомеризується в карбокатион із зарядом на sp^2 -гібридизованому атомі карбону. Останній приєднується до

енольної форми іншої молекули альдегіду з утворенням альдолю (рис. 2.3.72).

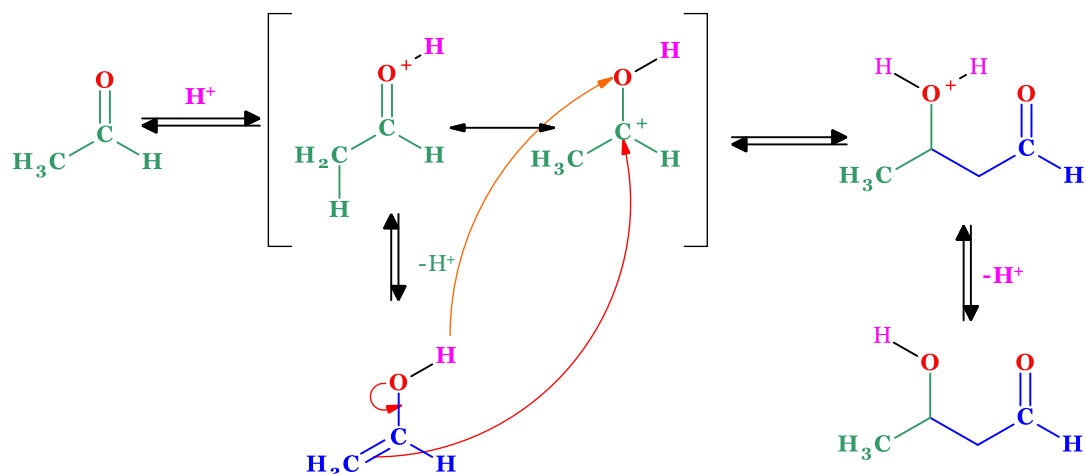


Рис. 2.3.72. Механізм альдольної конденсації в кислому середовищі на прикладі етаналю

Утворені альдоли можуть зазнавати наступної внутрішньомолекулярної дегідратації, що призводить до α,β -ненасичених альдегідів або кетонів (**критонова конденсація**) (рис. 2.3.73).

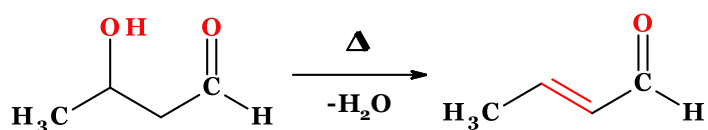


Рис. 2.3.73. Схема утворення кротонового альдегіду із альдолю

До кротонової конденсації більш схильні альдегіди та кетони, що мають в α -положенні метиленову групу.

У сильнокислому середовищі кетони вступають у реакцію кротонової конденсації з утворенням ненасичених кетонів (рис. 2.3.74).

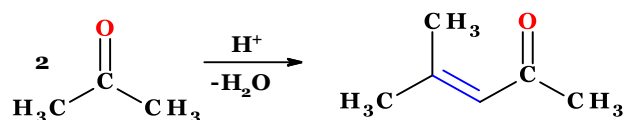


Рис. 2.3.74. Схема кротонової конденсації в сильнокислому середовищі на прикладі ацетону

Конденсація Кляйзена — Шмідта є різновидом перехресної кротонової конденсації, де в якості карбонільної компоненти виступає альдегід або кетон без атомів гідрогену в α -положенні. Зазвичай в таких випадках в якості метиленової компоненти використовується кетон, що чітко вказує на розподіл ролей реагентів. Перебіг такої реакції призводить лише до одного конкретного продукту, а саме α,β -ненасиченого кетону (халкону) (рис. 2.3.75).

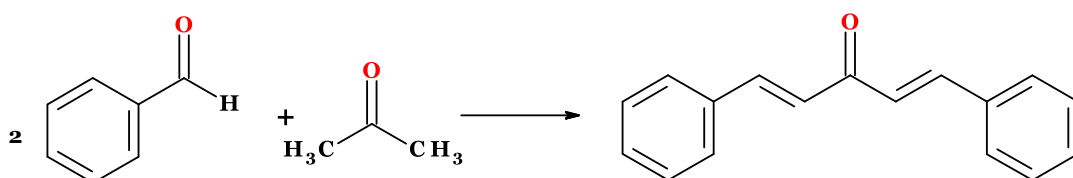


Рис. 2.3.75. Конденсація Кляйзена – Шмідта

Така перехресна альдольна конденсація має обмежене застосування. Це викликано низкою чинників, насамперед, з утворенням кількох очікуваних продуктів реакції та побічних продуктів (продуктів самоконденсації і поліконденсації). Також при використанні несиметричних кетонів у реакції конденсації беруть участь два ізомерні енолят-іони, що призводить до збільшення числа можливих продуктів. Використання протонних розчинників не сприяє утворенню альдолу, а веде до утворення α,β -ненасичених сполук. Крім того, реакція альдольної конденсації є оборотною і не може бути доведена до завершення, якщо продукт реакції нестійкий. Саме тому останнім часом розроблено методи підвищення регіоселективності перехресної конденсації, пов'язані з використанням літієвих, борних, цинкових та інших енолятів в апротонних розчинниках.

У випадку літієвих енолятів, отриманих дією сильної основи (наприклад, діізопропіламіду літію LDA у тетрагідрофурані) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$, приєднання до карбонільної групи відбувається швидше, ніж перенесення протона між компонентами або ізомеризація еноляту, тому утворюється продукт, заданий порядком змішування реагентів. Недоліком літієвих енолятів є їх висока основність, яка звужує коло субстратів, що використовуються. Також цей метод рідко застосовується до альдегідів, оскільки для них реакція самоконденсації протікає дуже швидко, через що не вдається отримати стійкий літієвий енолят (рис. 2.3.76).

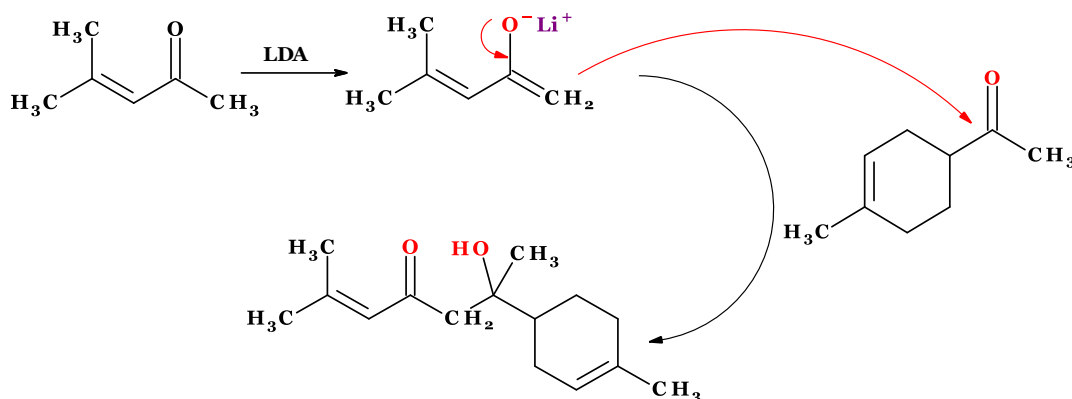


Рис. 2.3.76. Механізм регіоселективної альдольної конденсації двох кетонів

У 1973 році Мукайяма запропонував застосовувати для отримання альдолів силільні еноляти та активувати карбонільні компоненти додаванням кислот Льюїса, наприклад титан(IV) хлориду (рис. 2.3.77).

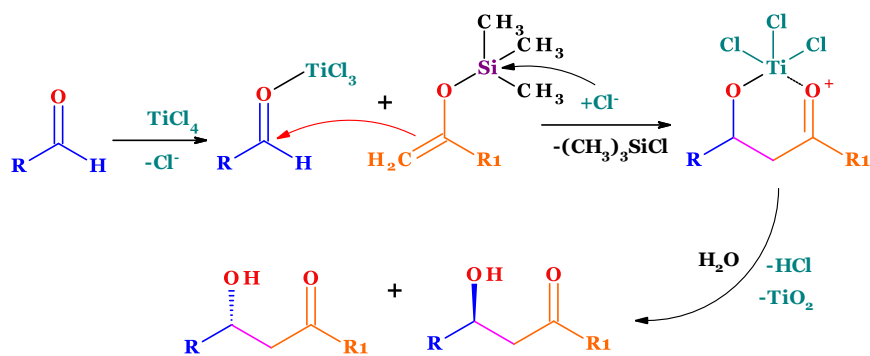


Рис. 2.3.77. Механізм реакції Мукайяма

Конденсація Кневенагеля є нуклеофільним приєднання сполуки з активною метиленою групою до карбонільної групи з подальшою дегідратацією, що приводить до утворення α,β -ненасичених кетонів (кон'югованих енонів) (рис. 2.3.78).

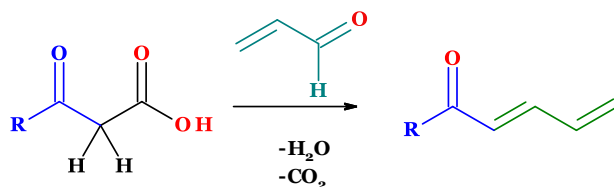


Рис. 2.3.78. Конденсація Кневенагеля

Реакція Вейса –Кука дозволяє синтезувати *цис*-біцикло[3.3.0]октан-3,7-діон з використанням естеру ацетондикарбонової кислоти та діацилу (1,2-кетону) (рис. 2.3.79).

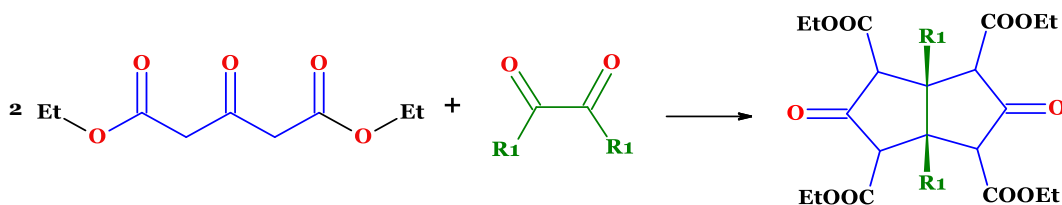


Рис. 2.3.79. Реакція Вейса –Кука

Реакція Анрі або нітроальдольна є реакцією альдольного типу між альдегідом і нітрометаном або іншими первинними нітроалканами. Стадія нуклеофільного приєднання каталізується основами і, у разі наявності кислого протону в α -положенні, може супроводжуватися елімінуванням молекули води. Основними продуктами реакції Анрі є β -гідроксинітросполуки (рис. 2.3.80), побічними – нітроалкени (особливо у разі використання ароматичних альдегідів).

Особливостями реакції Анрі є: оборотність усіх стадій; можливість використовувати будь-яку основу достатньої сили; розчинник зазвичай не відіграє вирішальної ролі; β -гідроксинітросполука зазвичай утворюється у

вигляді суміші двох діастереомерів; варіюючи умови реакції, можна досягти хорошої діастереоселективності.

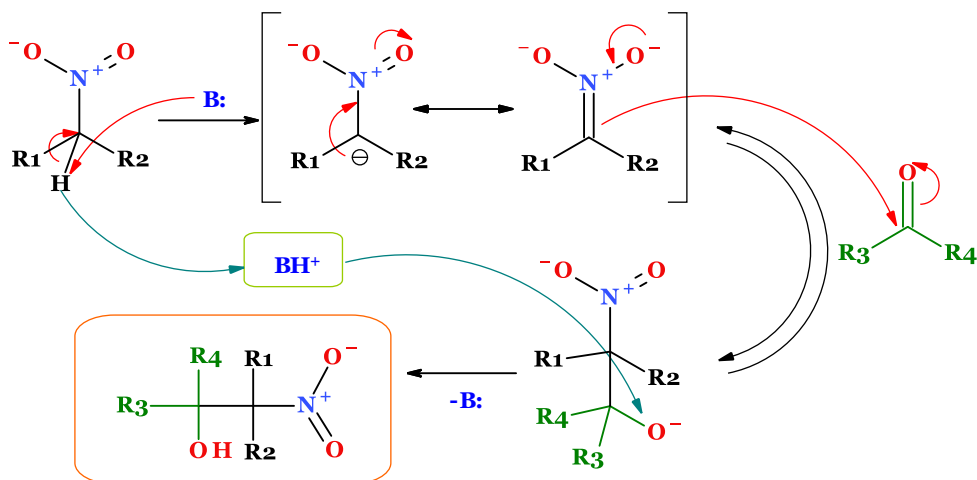


Рис. 2.3.80. Механізм реакції Анрі

Нітроспирти, отримані таким чином, мають важливе значення для органічного синтезу (рис. 2.3.81).

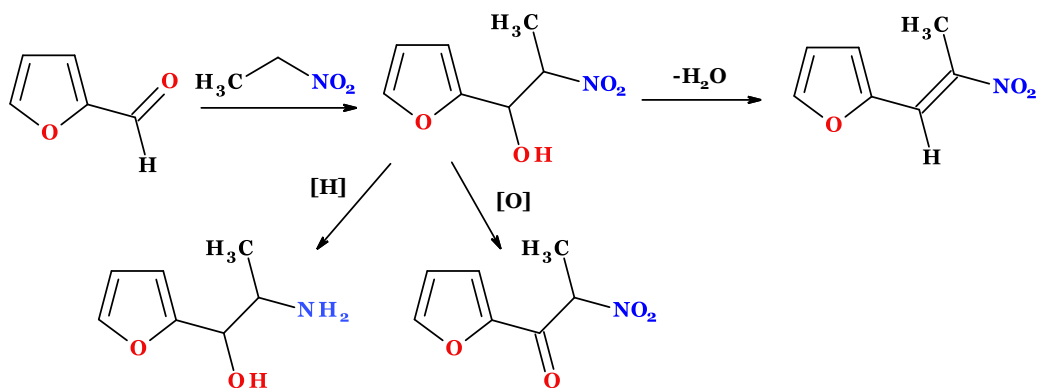


Рис. 2.3.81. Напрямки перетворення нітроспиртів

При використанні дикарбонільних сполук можна отримувати циклічні діоли. Наприклад, при введенні в реакцію глутарового альдегіду з нітрометаном утворюється 2-нітроциклогексан-1,3-діол (рис. 2.3.82).

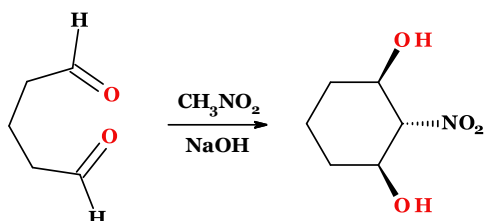


Рис. 2.3.82. Синтез 2-нітроциклогексан-1,3-діолу за реакцією Анрі

Реакція Анрі, як і багато інших органічних реакцій, також може здійснюватися внутрішньомолекулярно, тобто з замиканням кільця. Як правило, або нітрокомпоненту, або карбонільну компоненту отримують на

попередній стадії. Наприклад, у випадку синтезу аналогів алкалоїду лікорицидину карбонільну складову отримують із естеру відновленням DIBAL-H до альдегіду. Циклізацію ж ініціюють алюміній оксидом (рис. 2.3.83).

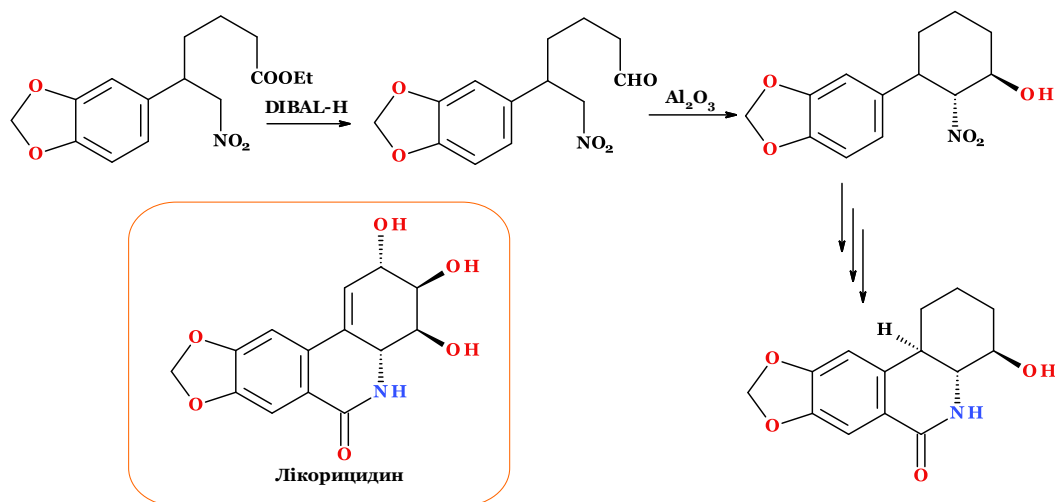


Рис. 2.3.83. Схема синтез аналогів лікорицидину з використанням реакції Анрі

Утворені за реакцією Арні нітроалкени здатні приєднувати нуклеофіли (рис. 2.3.84).

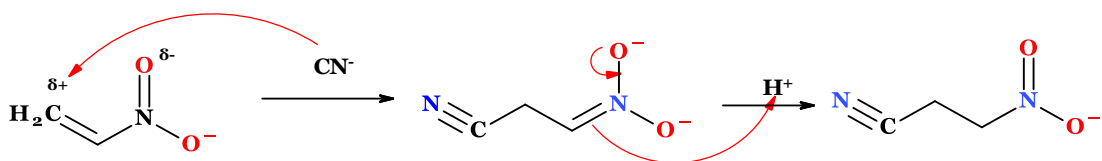
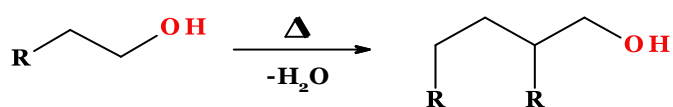


Рис. 2.3.84. Механізм приєднання ціанід-аніону до нітроетену

Цікавим випадком є реакція Гербе – процес перетворення первинних спиртів у β-алкільовані димерні спирти із втратою одного еквівалента води.



Однак головним недоліком реакції є утворення сумішей.

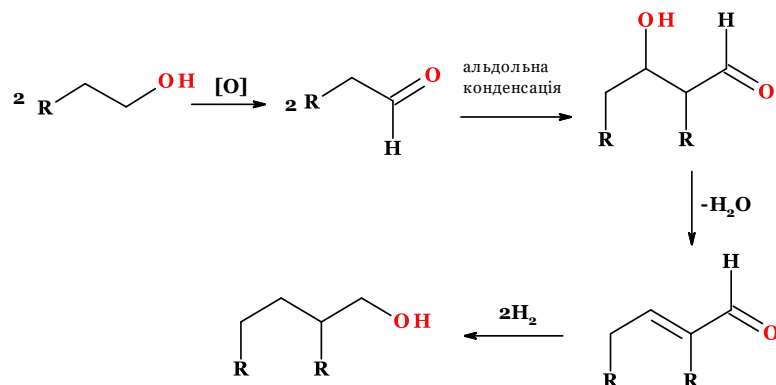


Рис. 2.3.85. Механізм реакції Гербе

Механізм цієї реакції складається з чотирьох етапів. На першому етапі спирт окислюється до альдегіду. Потім він зазнає альдольної конденсації з наступною кротонізацією. На останньому етапі після каталітичного гідратування отримують β-алкільований димерний спирт (рис. 2.3.85).

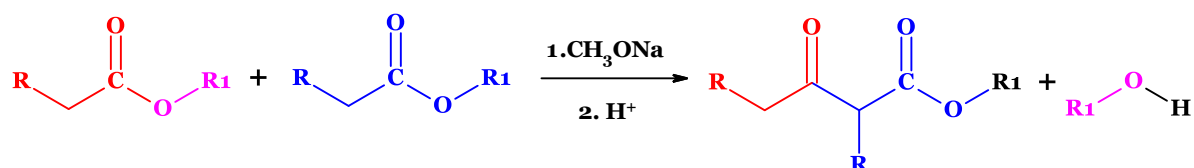


Рис. 2.3.86. Конденсація Кляйзена

Естери карбонових кислот, що містять атоми гідрогену у α-положенні, за присутності сильних основ, таких як алкоголяти, вступають у реакцію конденсації з утворенням естерів β-оксокислот (β-кетоестерів). Ця реакція називається конденсацією Кляйзена (рис. 2.3.86).

Механізм реакції включає три стадії. На першій стадії алкоголят-іон відщеплює протон від атома карбону в α-положенні молекули естеру, утворюючи мезомерно стабілізований карбаніон. На другій стадії карбоаніон, виступаючи в ролі нуклеофіла, атакує атом карбону карбонільної групи другої молекули естеру з утворенням продукту приєднання, який на третій стадії втрачаючи алкоксид-іон, перетворюється на кінцевий продукт реакції – β-кетоестер (рис. 2.3.87).

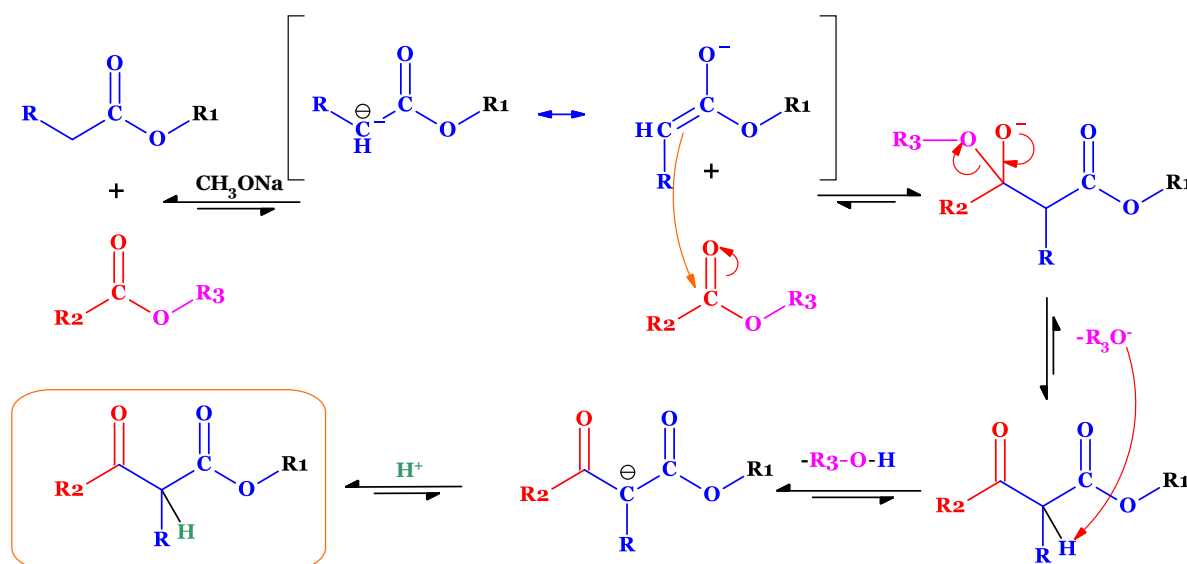


Рис. 2.3.87. Механізм конденсації Кляйзена

Естерна конденсація застосовується для промислового одержання ацетооцтового естеру. Якщо конденсації піддається два різних естери, кожен із яких містить атом гідрогену в α-положенні молекули, то у процесі реакції утворюється суміш чотирьох можливих продуктів.

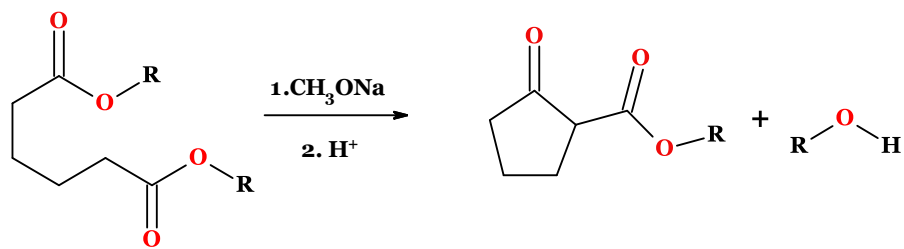


Рис. 2.3.88. Конденсація Дікмана

Конденсація Дікмана є внутрішньомолекулярним еквівалентом міжмолекулярної конденсації Клайзена. Вона здійснюється для діестерів з утворенням циклічних β -кетоестерів (рис. 2.3.88). Це ефективний шлях утворення 5-, 6- та 7-членних кілець, але для великих кілець цей метод не дієвий.

Депротонування естеру в α -положенні генерує енолят-іон, який піддається нуклеофільній 5-екзо-тригональній атаці (згідно правил Болдуїна) з утворенням циклічного енолу. Останній в кислому середовищі перетворюється в циклічний β -кетоестер (рис. 2.3.89).

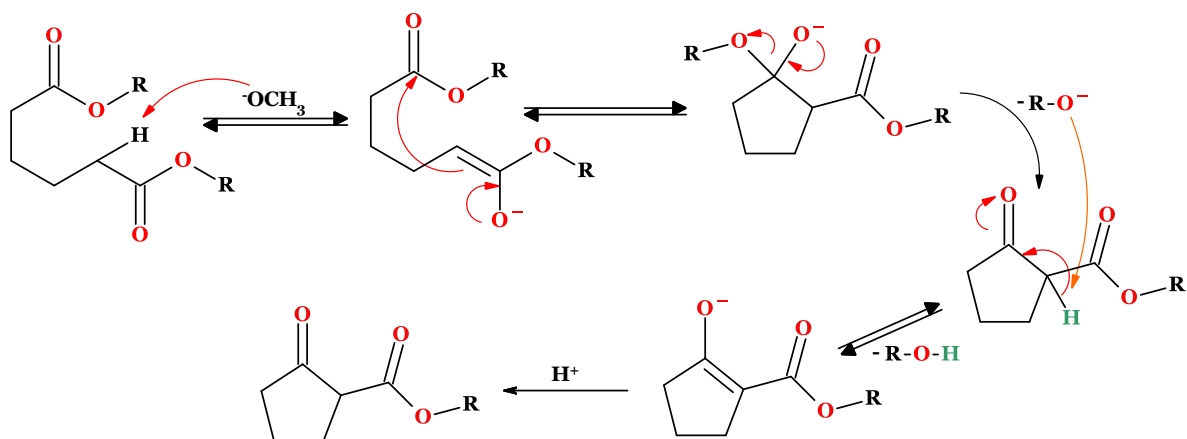


Рис. 2.3.89. Механізм конденсації Дікмана

Конденсація Штоббе включає реакцію альдегіду або кетону з естером бурштинової кислоти і приводить до утворенням алкіліденбурштинової кислоти або споріднених її похідних (рис. 2.3.90).

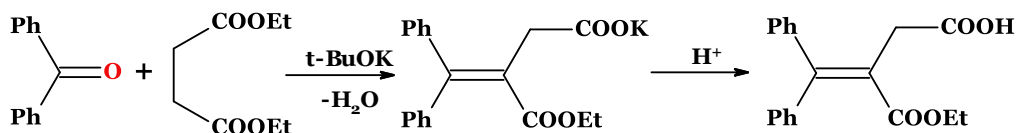


Рис. 2.3.90. Конденсація Штоббе

Особливістю механізму даної конденсації є утворення лактонного проміжного продукту (рис. 2.3.91).

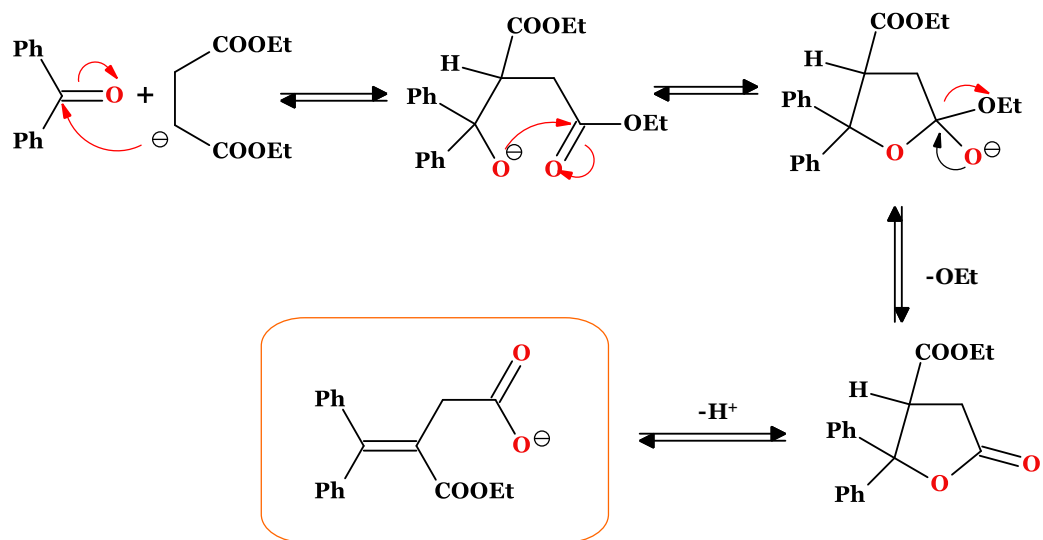


Рис. 2.3.91. Механізм конденсації Штоббе

Заміна естерної групи в молекулі на нітрильну теж дозволяє здійснювати подовження карбонового ланцюга подібно до конденсації Кляйзена. Самоконденсація аліфатичних нітрilів, що каталізується основами (реакція Торпа) супроводжується утворенням енамінів (рис. 2.3.92).

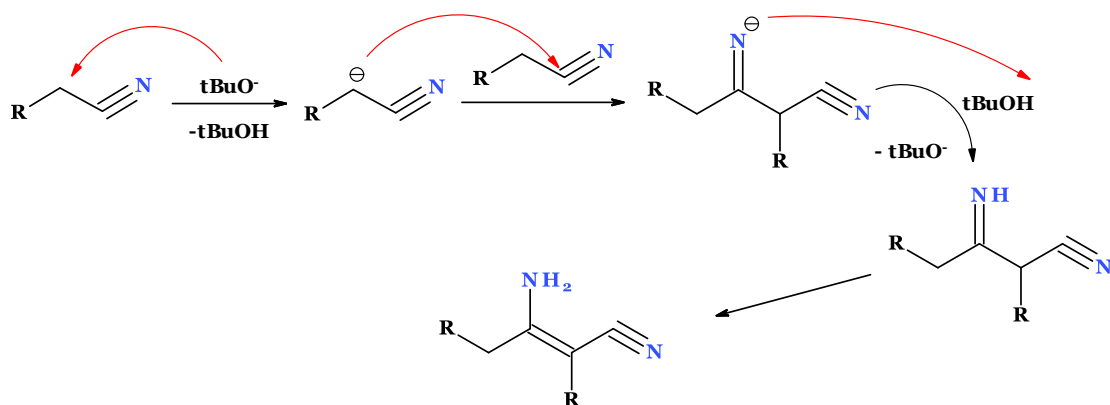


Рис. 2.3.92. Механізм реакції Торпа

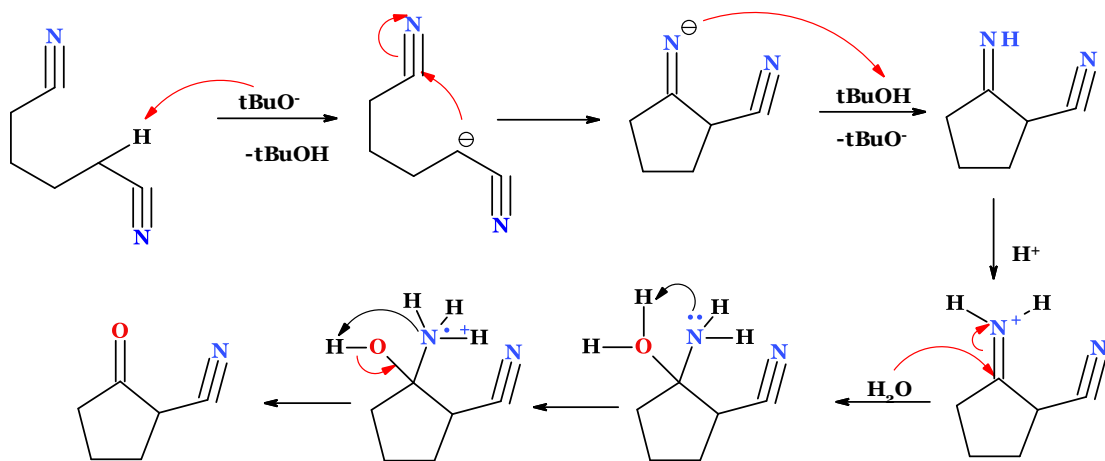


Рис. 2.3.93. Механізм реакції Торпа-Циглера

Концептуально пов'язаною з конденсацією Дікмана є реакція Торпа-Циглера. Вона застосовується для динітрилів і призводить до утворення циклічних β-кетонітрилів (рис. 2.3.93).

Шляхом альдольної конденсації ароматичного альдегіду та ангідриду (реакція Перкіна) синтезують α,β-ненасичені ароматичні кислоти або α-заміщені β-арилакрилові кислоти (рис. 2.3.94).

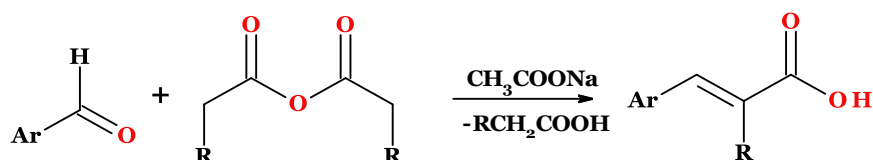


Рис. 2.3.94. Реакція Перкіна

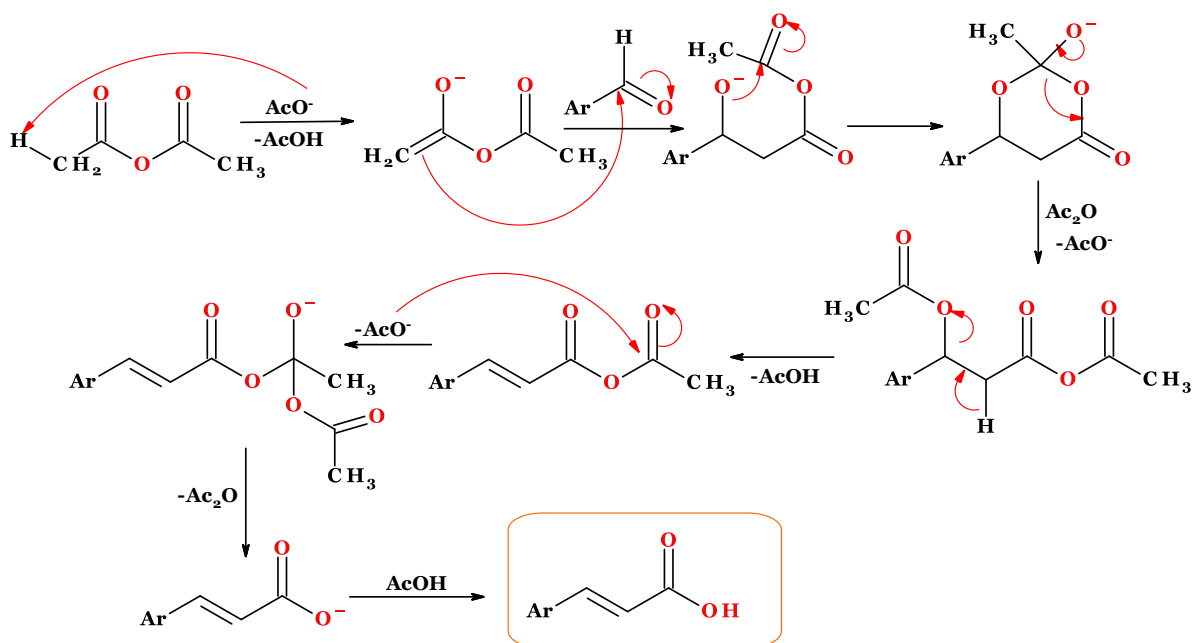


Рис. 2.3.95. Механізм реакції Перкіна

З механізму реакції зрозуміло, що ангідрид аліфатичної кислоти повинен містити щонайменше 2 атоми гідрогену в α-положенні для того, щоб відбулася реакція (рис. 2.3.95). Наведений вище механізм не є загальноприйнятим, оскільки існує кілька інших версій.

2.3.2.7. Бензоїнова конденсація

Бензоїнова конденсація є головним методом отримання ацилоїнів. Згідно прийнятого механізму (рис. 2.3.96), перший альдегід є донором атома гідрогену, а другий – акцептором. Деякі бензальдегіди можуть виконувати тільки одну з цих функцій, тому можуть бути застосовані тільки в перехресних конденсаціях. Наприклад, парадиметиламінобензальдегід може слугувати лише донором.

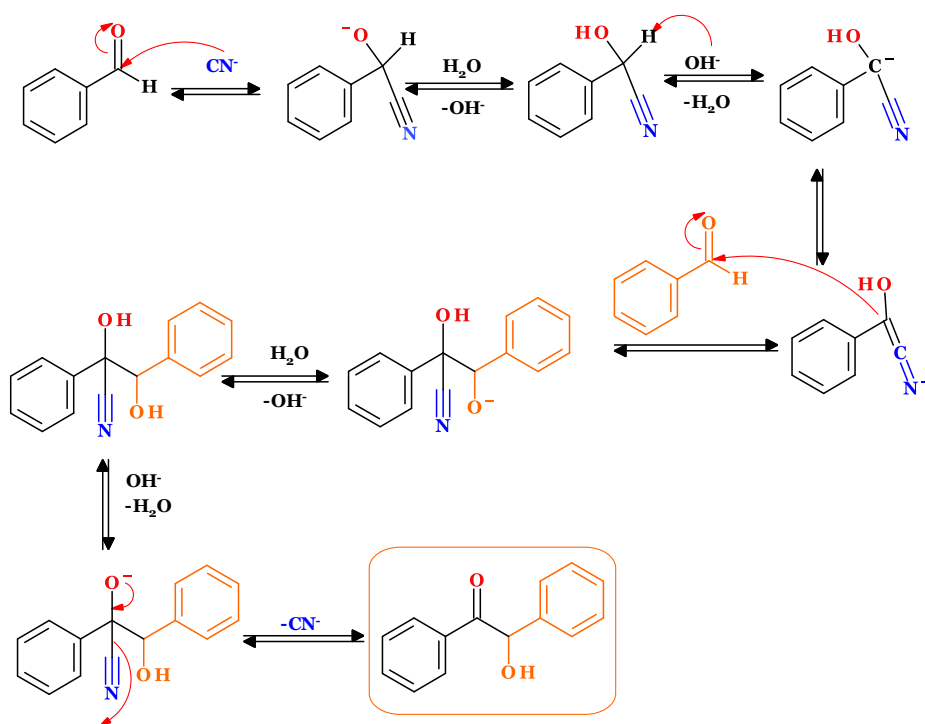


Рис. 2.3.96. Механізм бензоїнової конденсації

Особливістю механізму реакції, наведено нижче, є властивість похідних тіаміну утворювати N-гетероциклічні карбени, які реагують з альдегідом-донором подібно до ціанідів. Подальше депротонування призводить до так званих інтермедіатів Бреслоу (рис. 2.3.97).

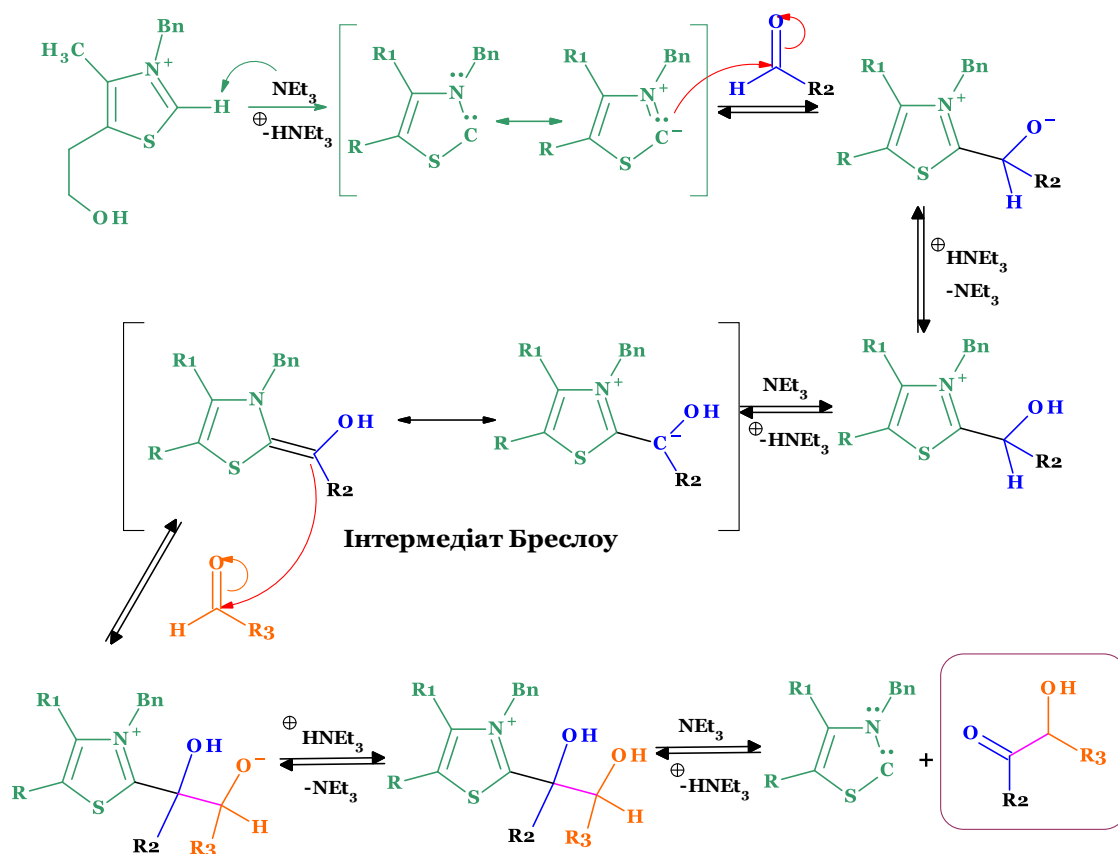


Рис. 2.3.97. Механізм бензоїнової конденсації каталізований похідними тіаміну

Було досліджено, що N-гетероциклічний карбен, отриманий із солі тiazолію, був використаний для здійснення енантіоселективної внутрішньомолекулярної бензоїнової конденсації. Пізніше такий же синтез було здійснено з використанням N-гетероциклічного карбену з триазольним циклом в присутності DBU як основи (рис. 2.3.98).

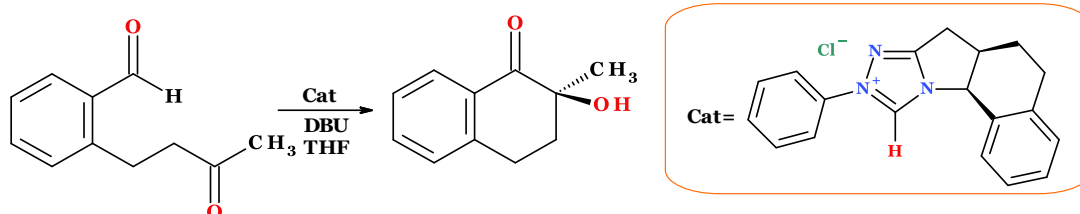


Рис. 2.3.98. Внутрішньомолекулярна бензоїнова конденсація

На відміну від 1,3-дикарбонілів, які легко отримати конденсацією Клайзена, або 1,5-дикарбонілів, які отримують за реакцією Міхаеля, 1,4-дикарбоніли є складними субстратами для синтезу, але є цінними вихідними речовинами для ряду органічних перетворень, включаючи синтез фуранів і піролів (реакція Пааля-Кнорра). Вирішити це питання можна за допомогою реакції Штеттера, яка дозволяє здійснити 1,4-приєднання молекули альдегіду до енону (акцептора типу Міхаеля) (рис. 2.3.99). Реакція також каталізується N-гетероциклічними карбенами.

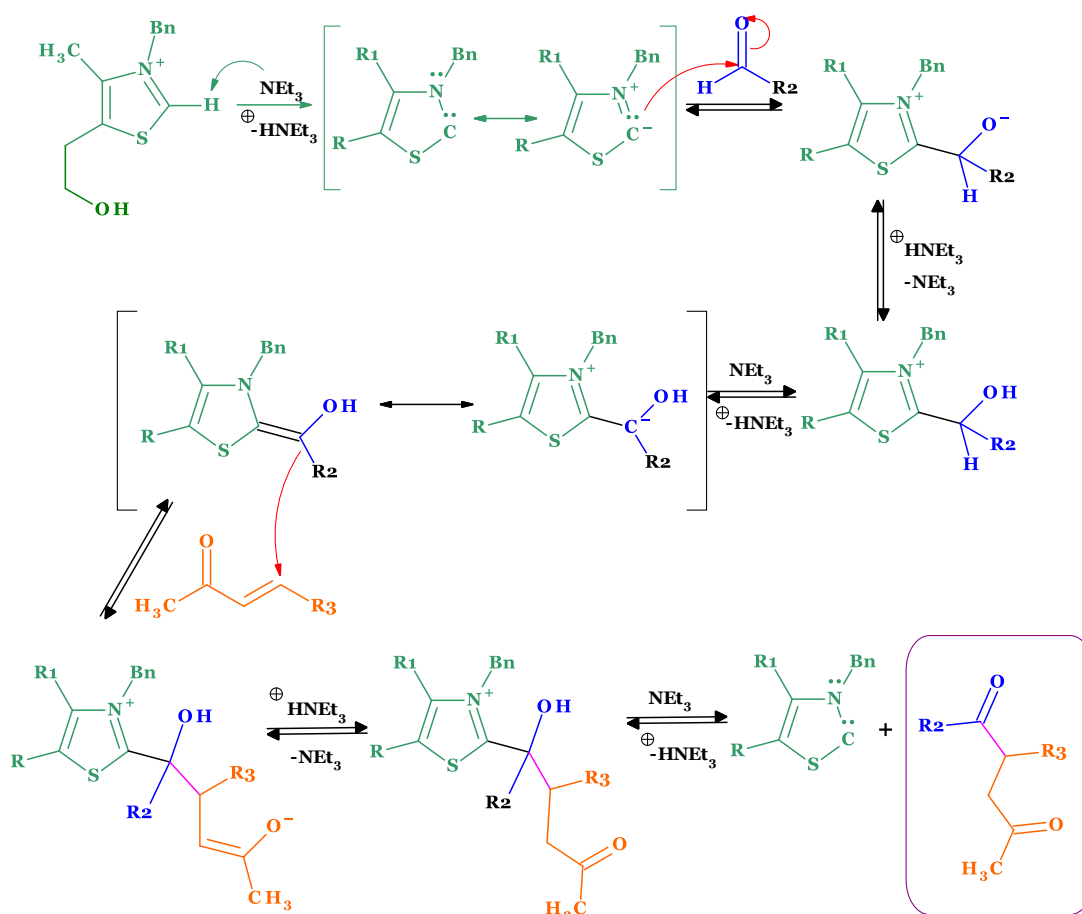


Рис. 2.3.99. Механізм реакції Штеттера

2.3.2.8. Приєднання нуклеофілів до спряжених систем

Найпростішою спряженою системою, яка містить карбонільну групу, є метилвінілкетон. Незважаючи на високу токсичність він знайшов широке застосування в органічному синтезі.

Зміщення електронної густини до більш електронегативного атома карбону призводить до появи позитивного заряду на термінальному атомі карбону вінільного фрагменту молекули. Енольна ж форма його може існувати у формі диполя (рис. 2.3.100).

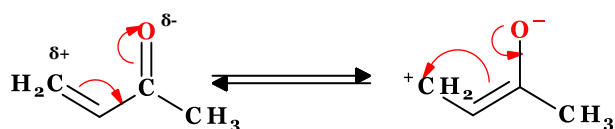


Рис. 2.3.100. Метилвінілкетон та його енольна форма

Саме наявність часткового позитивного заряду в β -положенні метилвінілкетону і обумовлює можливість нуклеофільної атаки за цим атомом карбону. Так, при додаванні до нього амоніаку утворюється 4-амінобутан-2-он (рис. 2.3.101).

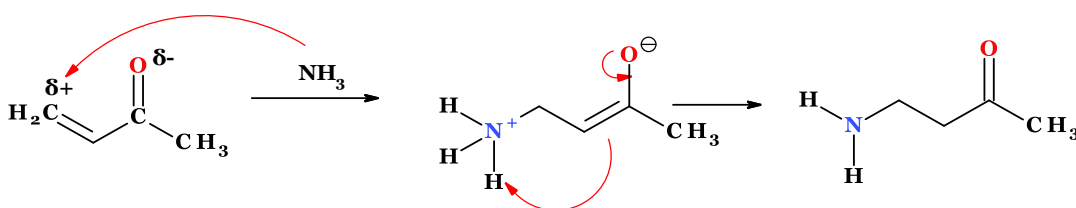


Рис. 2.3.101. Механізм приєднання амоніаку до метилвінілкетону

При застосуванні ціанідів приєднання протікає аналогічно (рис. 2.3.102).

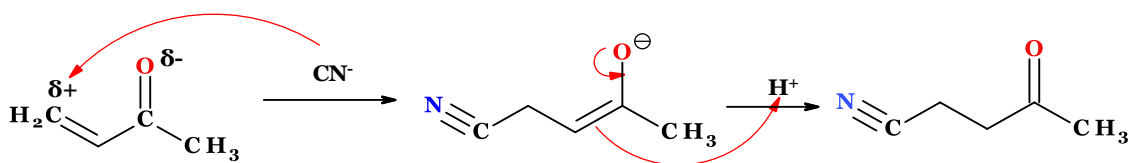


Рис. 2.3.102. Механізм приєднання ціанід-аніону до метилвінілкетону

За аналогічним механізмом також відбувається і приєднання алкоголят-аніонів (рис. 2.3.103). Однак, якщо приєднання проводити в кислому середовищі, то механізм дещо змінюється. На першому етапі відбувається протонування атома кисню карбонільної групи та приєднання молекули спирту до атома карбону в β -положенні метилвінілкетону. Утворена оксонієва сіль після відщеплення протона утворює 4-метоксибутан-2-он (рис. 2.3.104).

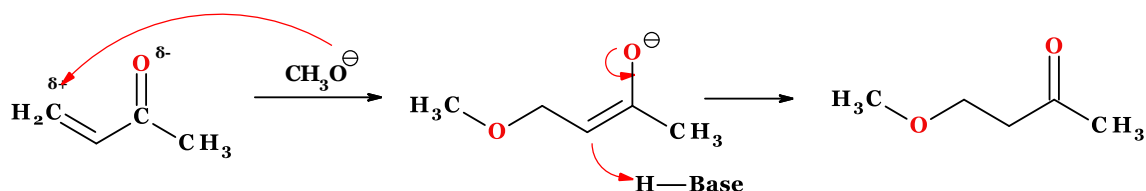


Рис. 2.3.103. Механізм приєднання метилат-аніону до метилвінілкетону

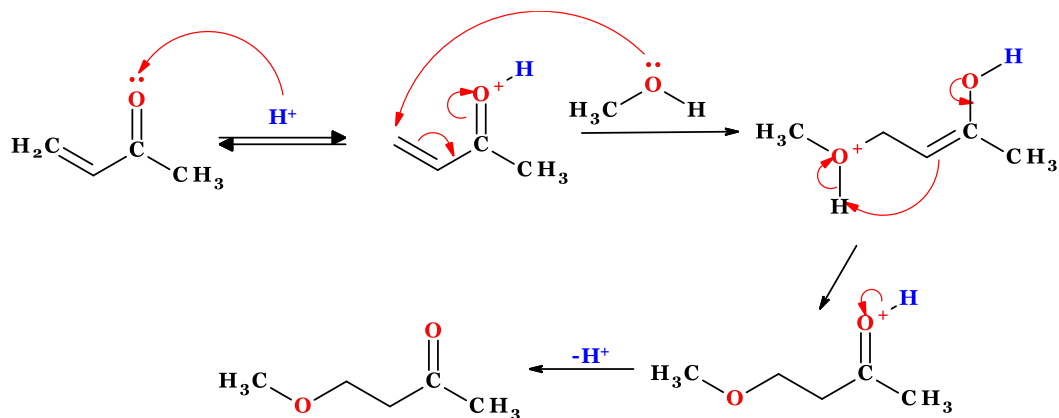


Рис. 2.3.104. Механізм приєднання метанолу до метилвінілкетону в кислому середовищі

2.3.2.9. Реакція Міхаеля

Реакція Міхаеля є нуклеофільним приєднанням карбаніону або іншого нуклеофільного агента до α,β -ненасиченої карбонільної сполуки. Ця реакція відноситься до великого класу реакцій приєднання з утворенням С-С зв'язків. Нині існує багато модифікацій цієї реакції, зокрема асиметричних.

Механізм реакції починається з депротонування кетону основою, що призводить до утворення карбоаніону, який стабілізований електроноакцепторними карбонільними групами. Нуклеофіл, що утворився, реагує з електрофільним алкеном з утворенням енолят-іону, який після протонування перетворюється кінцевий продукт (рис. 2.3.105).

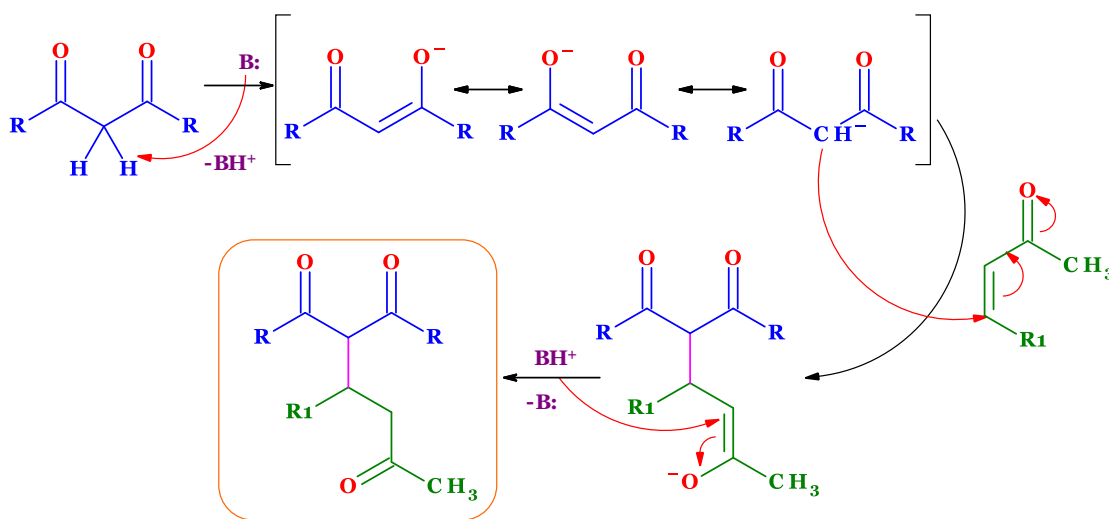


Рис. 2.3.105. Механізм реакції Міхаеля

Як і альдольна реакція, реакція Міхаеля може протікати через утворення силільного енолу (реакція Мукайями – Міхаеля) (рис. 2.3.106).

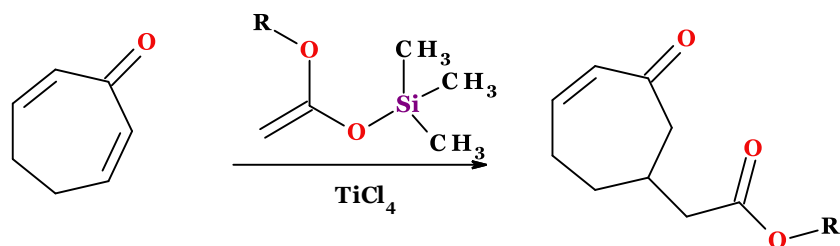


Рис. 2.3.106. Реакція Мукайями – Міхаеля

Інший випадок (анелювання Робінсона) взаємодії циклічного кетону з вінілкетонами дозволяє отримувати конденсовані циклічні системи (рис. 2.3.107).

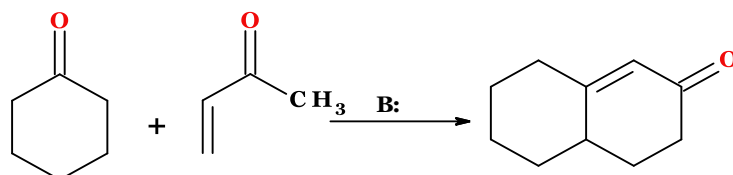


Рис. 2.3.107. Анелювання Робінсона

Оригінальна процедура анелювання Робінсона починається з нуклеофільної атаки кетону за реакцією Міхаеля по вінілкетону з утворенням проміжного аддукту Міхаеля. Подальше замикання кільця за альдольним типом приводить до утворення кетоспирту, який після дегідратації переходить у кінцевий продукт анелювання (рис. 2.3.108).

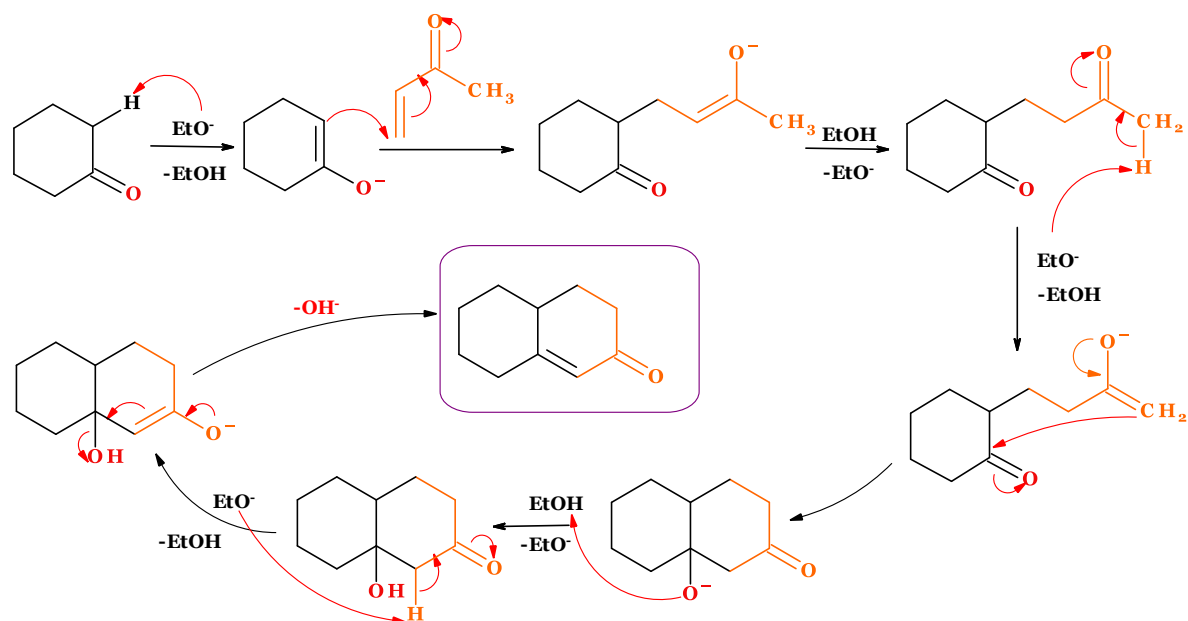


Рис. 2.3.108. Механізм анелювання за Робінсоном

Продуктом анелювання Робінсона є кетон Віланда-Мішера, який використовується в синтезі багатьох стероїдів. Його синтезують з 2-метилциклогексан-1,3-діону та метилвінілкетону (рис. 2.3.109).

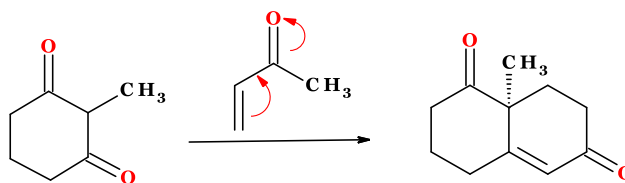


Рис. 2.3.109. Синтез кетону Віланда-Мішера

Якщо до спряжених кетонів додавати реактив Гріньяра, то приєднання відбувається стандартно по карбонільній групі з утворенням спиртів. Однак якщо застосовувати реактив Гілмана, то відмічається алкілювання по β -положенні вінільного фрагменту (рис. 2.3.110).

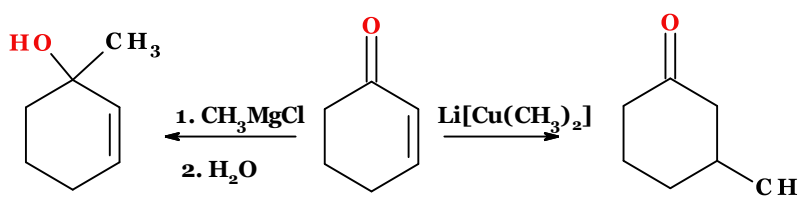


Рис. 2.3.110. Приєднання реактивів Гріньяра та Гілмана до циклогекс-2-енону

Нітро-реакція Міхаеля (Міхаеля-Анрі) є модифікацією класичної реакції Міхаеля, у якій α - β -ненасичена нітрокомпонента виступає як акцептор Міхаеля (рис. 2.3.111).

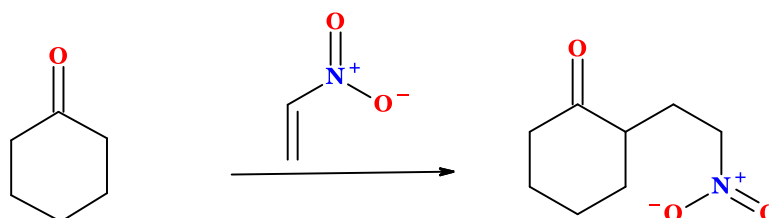


Рис. 2.3.111. Схема нітро-реакція Міхаеля (Міхаеля-Анрі)

2.3.3. Реакції радикального приєднання

Реакції радикального приєднання – реакції приєднання, в яких атаку здійснюють вільні радикали (частинки, що містять один або кілька неспарених електронів). При цьому радикали можуть атакувати інші радикали, так і нейтральні частинки.

Реакції вільно-радикального приєднання характерні для алкенів, які завжди вступають у них замість реакцій електрофільного приєднання у присутності джерела вільних радикалів.

Механізм реакції радикального приєднання включає наступні стадії:

Перша стадія - ініціювання ланцюга. Вона може початися спонтанно, фотохімічно, електрохімічно, через нагрівання або шляхом хімічного ініціювання.

Друга стадія - ріст ланцюга. На цій стадії радикали реагують з молекулами, утворюючи продукти реакції та нові радикали.

Третя стадія - обрив ланцюга чи рекомбінація вільних радикалів.

Реакції радикального заміщення прискорюються за умов генерування вільних радикалів і уповільнюються у присутності речовин, що уловлюють вільні радикали.

2.3.3.1. Пероксидний ефект Караша

Слід зазначити, що правило Марковнікова дотримується не завжди. Так, у присутності пероксидів приєднання бромоводню до несиметричних алкенів відбувається за вільнорадикальним механізмом з орієнтацією проти правила Марковнікова (рис. 2.3.112). Викликано це підвищеною стабільністю третинних, алільних та деяких інших радикалів, що утворюються при приєднанні атакуючого радикалу до певної позиції в молекулі.

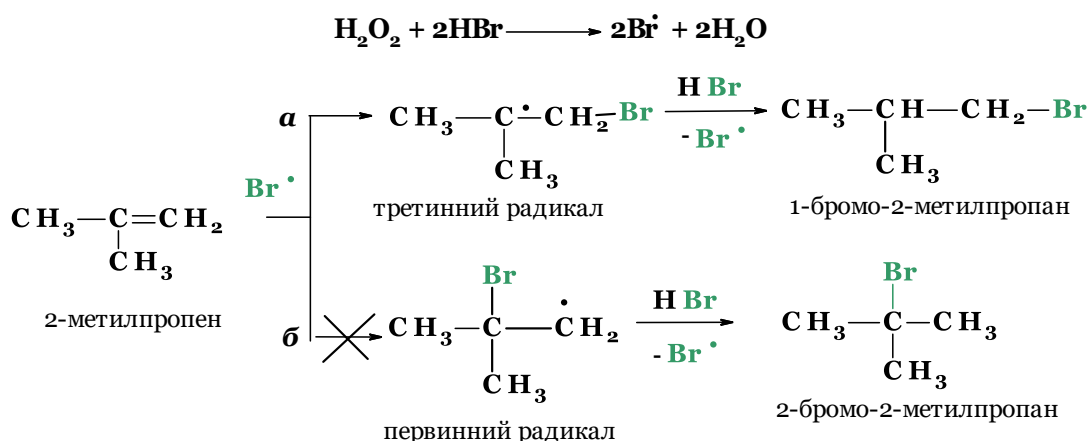


Рис. 2.3.112. Приєднання HBr за радикальним механізмом до 2-метилпропену

Утворений на першій стадії реакції радикал броду приєднується за місцем подвійного зв'язку алкену до більш гідрогенізованому атому карбону (напрямок **a**), так як при цьому утворюється стійкіший радикал. Останній атакує нову молекулу HBr із утворенням кінцевого продукту приєднання.

2.3.3.2. Ацилоїнестерна конденсація

Ацилоїнестерна конденсація — це відновлювальна димеризація естерів за допомогою лужних металів (наприклад Na) в ацилоїни (α -оксикетони). Процес протікає на поверхні металу за радикальним механізмом.

Механізм реакції протікає у чотири кроки (рис. 2.3.113):

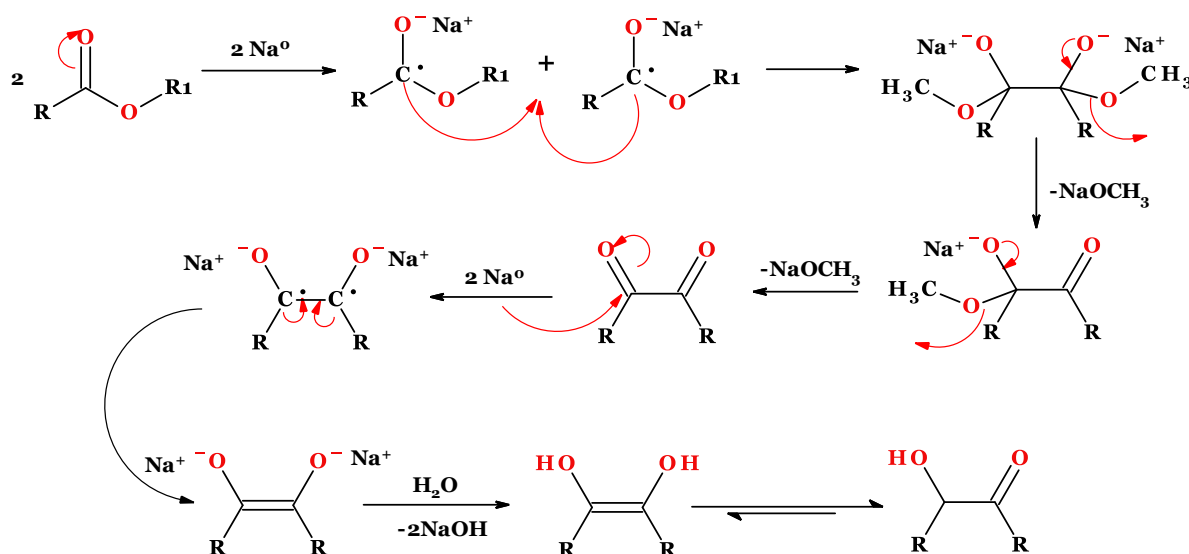


Рис. 2.3.113. Механізм ацилоїнової конденсації

1. Окислювальна іонізація двох атомів натрію за подвійним зв'язком двох молекул естеру.
2. Сполучення за типом Вюрца між двома молекулами естеру, що супроводжується наступним алкоксиелімінуванням двох груп з утворенням 1,2-дикетону.
3. Окислювальна іонізація двох атомів натрію за двома подвійними зв'язками дикетонів та утворюється натрій ендіоляту.
4. Нейтралізація водою з утворенням ендіолу, який таутомеризується до ацилоїну.

Діестери реагують внутрімолекулярно з утворенням циклічних ацилоїнів (метод синтезу великих циклів) (рис. 2.3.114).

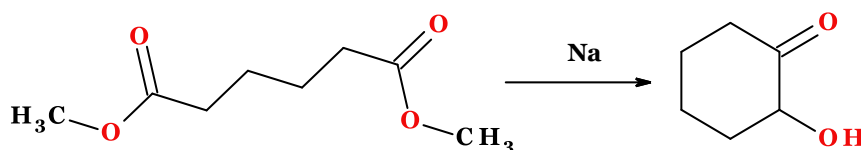


Рис. 2.3.114. Схема синтезу 2-гідроксициклогексанону

Як розчинник зазвичай використовують толуен, діоксан, тетрагідрофуран або ациклічні діалкільні етери. Також використовувалася N-метилморфолін. У деяких випадках це дозволило успішно провести реакцію, коли нерозчинний продукт покривав натрій, гальмуючи реакцію.

2.3.3.3. Реакція Кольбе

Електрохімічне окисне декарбосилування солей карбонових кислот призводить до утворення радикалів, які димеризуються (рис. 2.3.115).

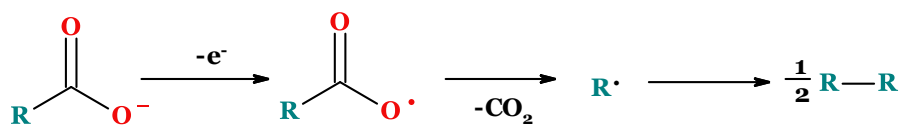


Рис. 2.3.115 Механізм реакції Кольбе

Його найкраще застосовувати для синтезу симетричних димерів, але в деяких випадках його також можна використовувати для суміші двох карбонових кислот для отримання несиметричних димерів.

2.3.3.4. Синтез пінаколів

Першим методом синтезу пінаколів є конденсація кетонів шляхом їх одноелектронного відновлення, яка йде через проміжне утворення аніон-радикальних інтермедіатів – кетилів (рис. 2.3.116).

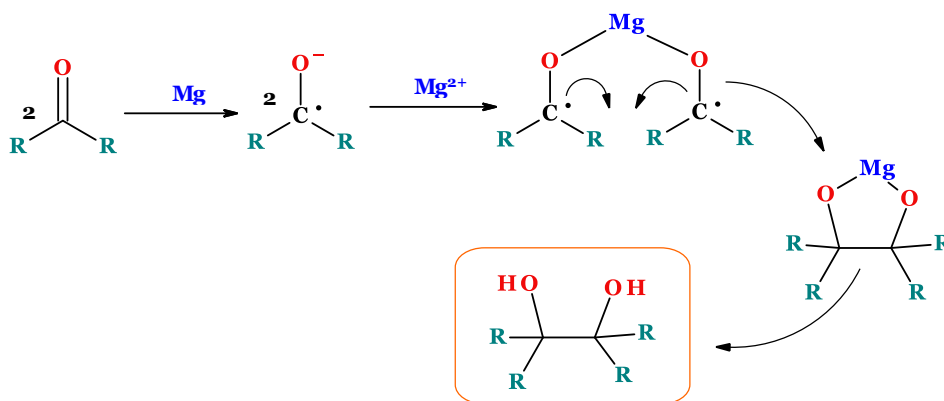


Рис. 2.3.116. Механізм синтезу пінаколів

Відновлення кетонів до пінаколу здійснюють в апротонних неполярних розчинниках (бензен, толуен), використовуючи в якості відновників амальгами двовалентних металів (магнію, цинку) або алюмінію. Застосування двовалентних металів підвищує виходи пінаколів за рахунок координації двох кетильних аніон-радикалів біля катіону металу.

За даною реакцією також можна синтезувати і несиметричні діоли. Так, при взаємодії 4-хлороацетофенону і ацетону було отримано фенаглікодол (седативний засіб, який має анксиолітичні та протисудомні властивості), з виходом 40% (рис. 2.3.117).

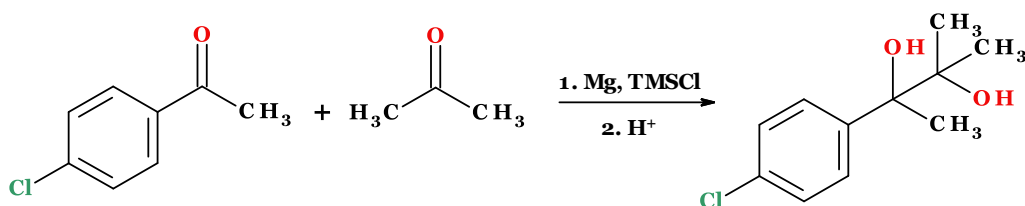


Рис. 2.3.117. Схема синтезу фенаглікодолу

2.3.3.5. Реакція МакМюррі

Реакція МакМюррі безпосередньо пов'язана з реакцією синтезу пінаколів, яка також протікає шляхом відновного з'єднання карбонільних сполук з утворенням алкенів. Вона протікає за дії титан(III) хлориду і відновника LiAlH_4 або цинку(рис. 2.3.118).

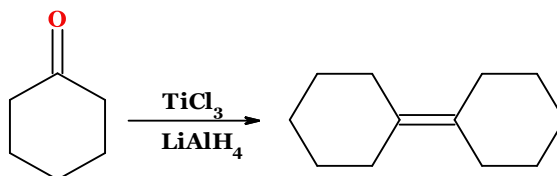


Рис. 2.3.118. Реакція МакМюррі

Титан(0) індукує сполучення карбонільних груп шляхом перенесення одного електрона до карбонільних груп (рис. 2.3.119). Цю реакцію часто проводять у ТГФ, оскільки він розчиняє проміжні комплекси, полегшує етапи перенесення електронів і не відновлюється в умовах реакції.

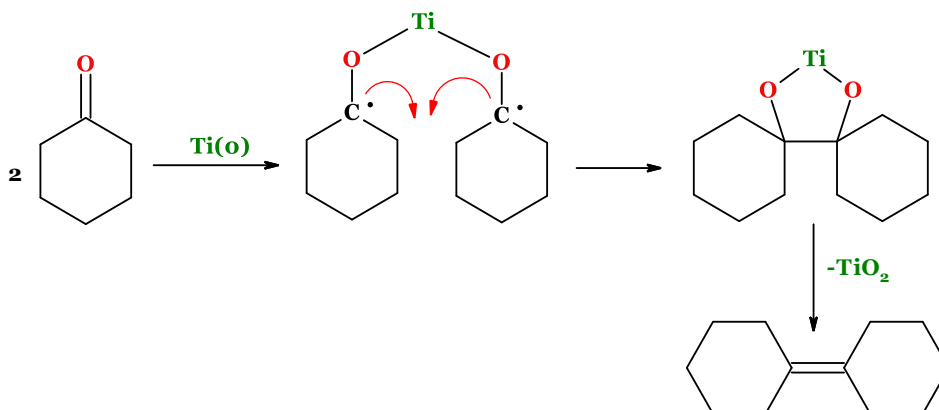


Рис. 2.3.119. Механізм реакції МакМюррі

Слід зазначити, що діоксид титану зазвичай не є продуктом даної реакції, хоча він утворюється під час обробки реакційної суміші водою.

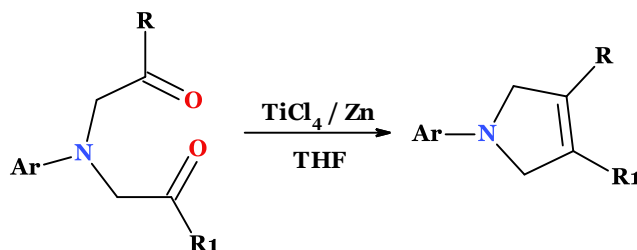


Рис. 2.3.120. Утворення 2,5-дигідропірольного циклу за реакцією МакМюррі

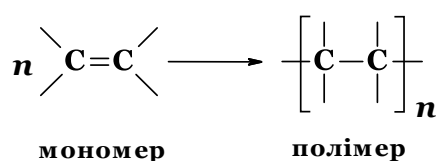
Даний метод дозволяє отримувати не тільки ациклічні та циклічні алкени, а і синтезувати гетероциклічні системи (рис. 2.3.120).

2.3.4. Реакції полімеризації

Полімеризація — це утворення високомолекулярних сполук (полімерів) з низькомолекулярних сполук (мономерів). Утворений полімер має такий же елементний склад, як і вихідна речовина (мономер).

У реакцію полімеризації можуть вступати молекули одного й того ж мономеру, і навіть молекули двох і більше різних мономерів. Полімер, що складається з однакових мономерів, називається **гомополімером**, а полімер, до складу якого входять два і більше різних мономерів - **кополімером**. Реакція отримання кополімерів називається **реакцією кополімеризації**.

Полімеризація алкенів є послідовним з'єднанням молекул алкену один з одним внаслідок розриву подвійного зв'язку. У загальному вигляді полімеризацію алкенів можна представити наступною схемою:



Число повторюваних мономерних ланок **n** називають **ступенем полімеризації**.

Залежно від рівня полімеризації з одного й того ж мономеру можна отримати речовини з різними властивостями. Процес полімеризації здійснюється у присутності каталізаторів (ініціаторів) та включає три основні стадії:

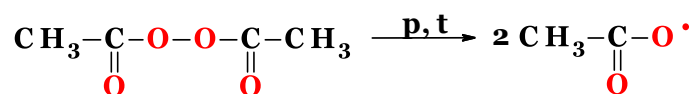
- зародження ланцюга (ініціювання);
- зростання ланцюга;
- обрив ланцюга.

Залежно від структури вихідного мономеру, природи ініціатора та умов реакції (температура, тиск) полімеризація алкенів може відбуватися за радикальним та іонним механізмами.

Особливим типом полімеризації є полімеризація у присутності металоорганічних сполук, що отримала назву "координаційна полімеризація".

2.3.4.1. Радикальна полімеризація

За радикальним механізмом алкени полімеризуються в присутності пероксидних сполук, таких, як пероксид ацетилу та інших, здатних при високому тиску та температурі розкладатися на вільні радикали:



Утворені вільні радикали далі приєднуються до алкену із утворенням нових радикалів (зародження ланцюга) (рис. 2.3.121).

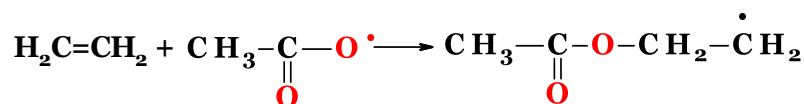


Рис. 2.3.121. Зародження ланцюга при радикальній полімеризації

Далі відбувається послідовне приєднання інших молекул алкену (ріст ланцюга) (рис. 2.3.122).

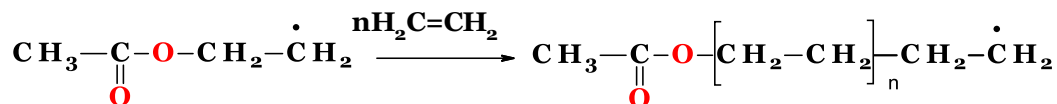


Рис. 2.3.122. Ріст ланцюга при радикальній полімеризації

Таким чином зростаючий активований ланцюг при радикальній полімеризації є вільним радикалом.

Перетворення макрорадикала в макромолекулу називається обривом ланцюга, який розділяють на матеріальний та кінетичний. До матеріального обриву ланцюга відноситься рекомбінацію та диспропорціонування.

Найчастіше обрив ланцюга здійснюється шляхом димеризації (рекомбінації) вільних радикалів (рис. 2.3.123).

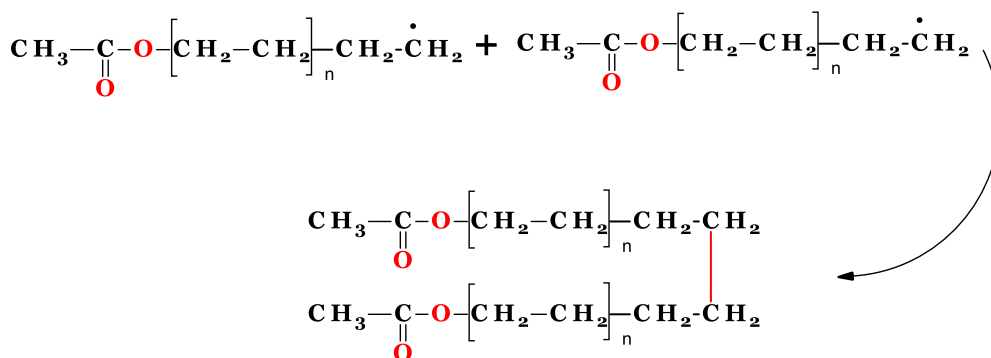


Рис. 2.3.123. Обрив ланцюга шляхом димеризації вільних радикалів

Інший варіант обриву ланцюга є диспропорціонуванням, що призводить до перенесення атома гідрогену від одного макрорадикала до іншого. Слід відмітити, що відщеплення атома гідрогену відбувається в α -положенні макрорадикала, що призводить до утворення подвійного зв'язку на кінці полімеру (рис. 2.3.124).

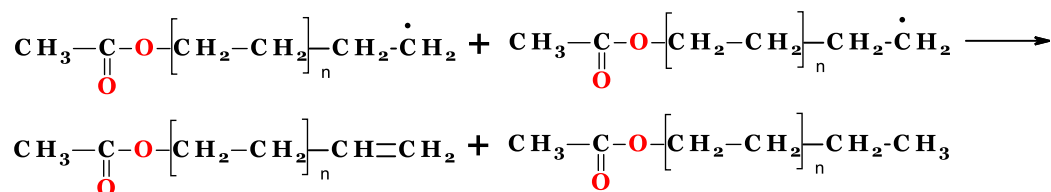


Рис. 2.3.124. Обрив ланцюга шляхом диспропорціонування

Під кінетичним обривом ланцюга розуміють реакцію передачі ланцюга на молекулу розчинника, мономеру, полімеру, ініціатора або спеціальної речовини-передавача ланцюга. Такий обрив дозволяє отримати макромолекули без зменшення кількості вільних радикалів у реакційній суміші. Даний процес застосовується для регуляції молекулярної маси полімеру.

Реакція передачі ланцюга полягає у відщепленні активним макрорадикалом атома (найчастіше гідрогену) або групи атомів з підвищеною рухливістю чи сильнополярними зв'язками від сполук, які є передавачами ланцюга. Найчастіше це CHCl_3 , CCl_4 , тіоли (меркаптани) або дисульфіди тощо (рис. 2.3.125).

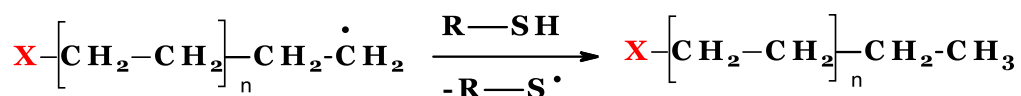


Рис. 2.3.125. Схема передачі ланцюга в присутності тіолу

Утворені радикали можуть знову ініціювати синтез нового полімеру, а при їх низькій активності припиняти процес полімеризації.

2.3.4.2. Іонна полімеризація

Іонна полімеризація має ряд переваг перед радикальною: застосування ширшого кола мономерів, які не полімеризуються за радикальним механізмом; висока стереоспецифічність; висока швидкість процесу при доволі низьких температурах; збереження каталізатора, який не входить до ланцюга полімеру, зручність регулювання довжини макроланцюга.

Катіонна полімеризація алкенів ініціюється:

- протонними кислотами (H_2SO_4 , HCl , HClO_4);
- кислотами Льюїса (апротонні кислоти) (AlCl_3 , BF_3 , ZnCl_2 та ін);
- металоорганічними сполуками ($\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, $\text{Zn}(\text{CH}_3)_2$, тощо).

Апротонні кислоти ініціюють кокаталізаторами або промоторами (H_2O , спирти, протонні кислоти тощо). Реакційним центром зростаючого полімерного ланцюга є карбокатион.

За іонним катіонним механізмом найбільш легко полімерзуються несиметрично побудовані алкени, з яких утворюються відносно стабільні проміжні карбокатиони.

Ініціювання катіонної полімеризації протонною кислотою можна розглянути на прикладі полімеризації ізобутилену (рис. 2.3.126).

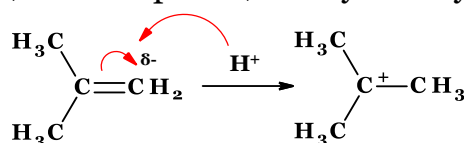


Рис. 2.3.126. Схема ініціювання катіонної полімеризації прикладі ізобутилену

У випадку ж застосування апротонних кислот спочатку каталізатор взаємодіє з промотором з утворенням сильної комплексної кислоти, яка далі виступає як донор протона для ініціації полімеризації (рис. 2.3.127).

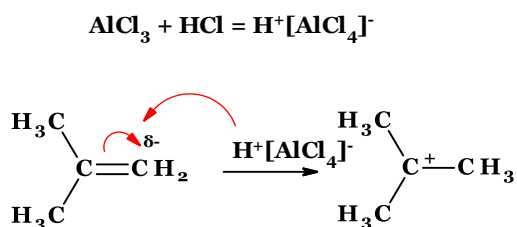


Рис. 2.3.127. Схема ініціювання катіонної полімеризації кислотами Льюїса

Ріст ланцюга відбувається шляхом багаторазового послідовного приєднання утвореного карбокатиона до молекули алкену (рис. 2.3.128).

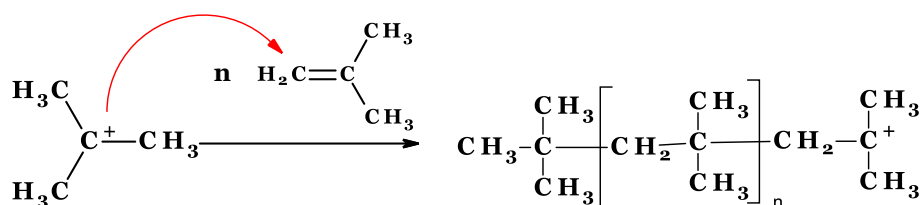


Рис. 2.3.128. Ріст ланцюга при катіонній полімеризації

Обрив ланцюга переважно відбувається шляхом відщеплення протона від макрокатиона (рис. 2.3.129).

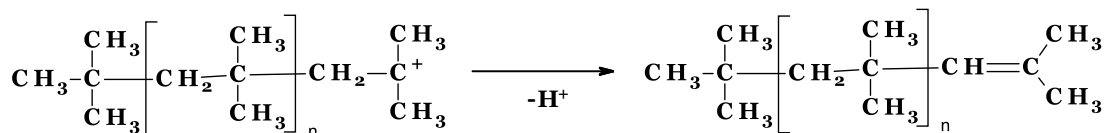


Рис. 2.3.129. Обрив ланцюга при катіонній полімеризації

Аніонна полімеризація відбувається через стадію утворення аніона. До неї здатні алкени, які містять електроноакцепторні замісники.

В якості ініціаторів застосовують сполуки з нуклеофільними властивостями на зразок амідів, гідридів або алкохолітів металів. Також можуть застосовуватись металоорганічні сполуки.

Аніон ініціатора приєднується до атома карбону, який несе частковий позитивний заряд (рис. 2.3.130):

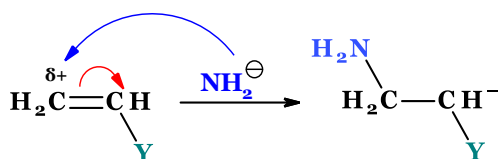


Рис. 2.3.130. Зародження ланцюга при аніонній полімеризації

Зростання ланцюга аналогічне катіонній полімеризації за різницею заряду макроіону (рис. 2.3.131).

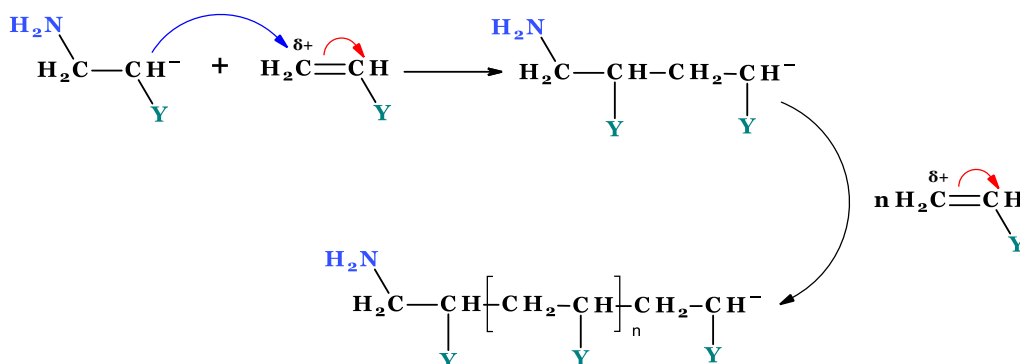


Рис. 2.3.131. Ріст ланцюга при аніонній полімеризації

Обрив ланцюга відбувається у результаті реакції передачі ланцюга на молекулу розчинника (рис. 2.3.132).

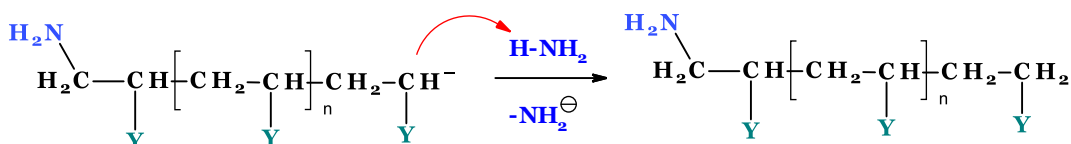


Рис. 2.3.132. Обрив ланцюга при аніонній полімеризації

2.3.4.3. Координаційна полімеризація

Координаційна полімеризація алкенів є досить складним процесом, що протікає в присутності комплексних металоорганічних каталізаторів. Ці каталізатори відкриті німецьким хіміком К. Циглером та модифіковані італійським хіміком Дж. Наттою (каталізатори Циглера-Натта). Найбільш поширеним із них є комплекс триетилалюмінію з титану(IV) хлоридом $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{TiCl}_4$.

Такі каталізатори (першого класу) застосовуються при полімеризації неполярних олефінів (етилен, пропілен) і дієнів (бутадієн, ізопрен). Так, при низькому тиску отримують поліетилен з високим ступенем кристалічності.

При змішуванні компонентів каталізатора Циглера-Натта в середовищі інертних вуглеводнів, розчинників мономера, за відсутності кисню утворюється комплекс наступної будови (рис. 2.3.133):

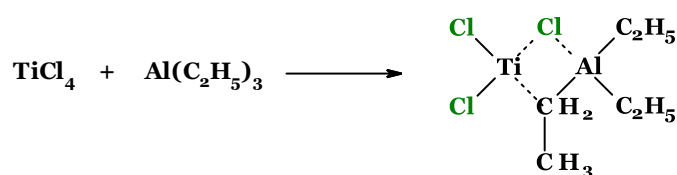


Рис. 2.3.133. Схема утворення каталізатора Циглера-Натта

Полімеризації передуює координація молекул мономера біля атома перехідного металу з утворенням π -комплексу. Механізм координаційної полімеризації поки точно не відомий, проте встановлено, що утворення полімеру відбувається шляхом вбудови молекул алкену за зв'язком метал-карбон зростаючого полімерного ланцюга (рис. 2.3.134).

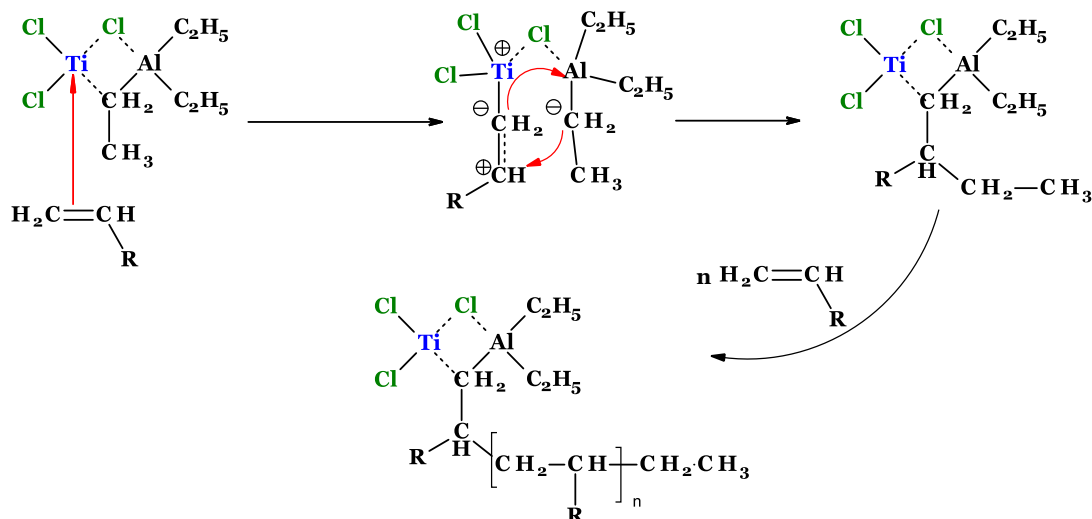
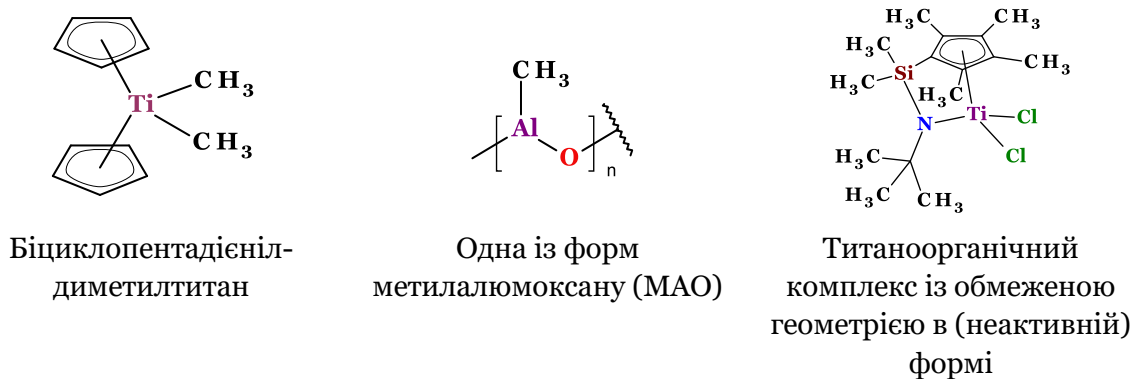


Рис. 2.3.134. Ймовірний механізм координаційної полімеризації алкенів

Полімеризація алкенів у присутності каталізаторів Циглера – Натта дозволяє отримувати високомолекулярні полімери за відносно низького тиску та температури. Цей метод широко використовується в промисловості для виробництва поліетилену та поліпропілену низького тиску.

Незабаром після відкриття процесу Циглера-Натта металоцени також були випробувані як компоненти каталізатора, але активність цих сумішей була дуже низькою. У 1973 році Карл-Хайнц Райхерт і Девід Бреслоу незалежно один від одного виявили, що додавання невеликої кількості води до системи титаноцен/алкілалюміній хлорид значно підвищує активність. Випадково в 1975 році гамбурзька лабораторія Вальтера Камінського виявила, що при додаванні невеликої кількості води до суміші біциклопентадієнілдиметилтитану і триметилалюмінію утворюється дуже активний каталізатор полімеризації (каталізатори другого класу).



У 1977 році подальші дослідження показали, що активним співкаталізатором є метилалюмоксан (MAO). Цілеспрямоване виробництво та поєднання MAO з цирконоценами полімеризує олефіни в 10-100 разів швидше, ніж каталізатори Циглера-Натта, які використовувалися до того часу.

Відкриття Камінським чітко визначених, високоактивних гомогенних каталізаторів призвело до багатьох інновацій у дизайні нових циклопентадієнілових лігандів. Деякі каталізатори використовують хіральні металоцени, які мають місткові циклопентадієнільні кільця. Ці інновації зробили можливою високостереоселективну (або стереорегулярну) полімеризацію α -олефінів, деякі з яких були комерціалізовані.

Каталізатори Циглера-Натта третього класу, неметалоценові каталізатори, використовують різноманітні комплекси перехідних металів, включаючи лантаноїди і актиноїди, і велику різноманітність лігандів, що містять кисень, нітроген, фосфор і сульфур. Такі комплекси також активуються за допомогою MAO аналогічно до металоценових каталізаторів (рис. 2.3.135).

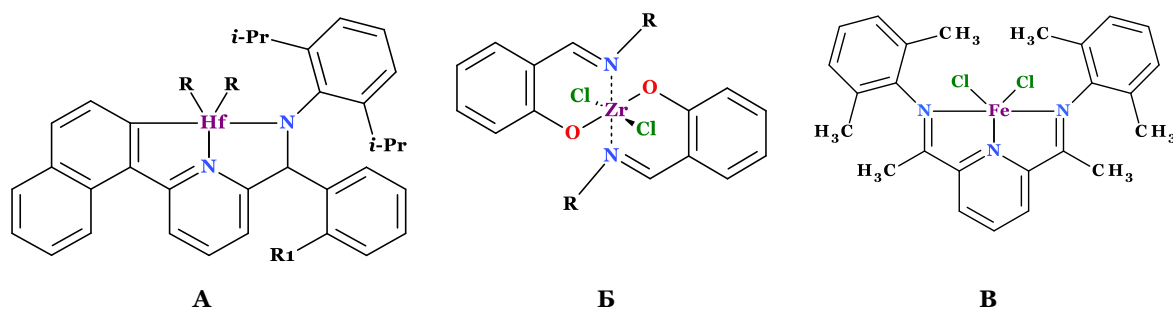


Рис. 2.3.135. Приклади неметалоценових каталізаторів

A - постметалоценовий каталізатор, розроблений Dow Chemical;

B - ранній приклад постметалоценового каталізатора (лігандом є основа Шиффа);

B - каталізатор на основі тридентатного діімінопіридинового ліганду.

Більшість каталізаторів Циглера-Натта та всі алкілалюмінієві співкаталізатори нестабільні на повітрі, а алкілалюмінієві сполуки є пірофорними. Таким чином, каталізатори завжди готують і обробляють в інертній атмосфері.

Важливою особливістю координаційної полімеризації є її стереохімічна спрямованість. При вільнорадикальній та катіонній полімеризації утворюється полімер нерегулярної будови, тобто з довільною стереохімічною конфігурацією (рис. 2.3.136). Такий полімер називають атактичним. Полімеризація алкенів з використанням каталізатора Циглера – Натта призводить до утворення стереорегулярних полімерів (ізотактичний та синдіотактичний) (рис. 2.3.137).

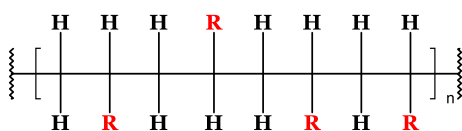


Рис. 2.3.136. Приклад атактичного полімеру

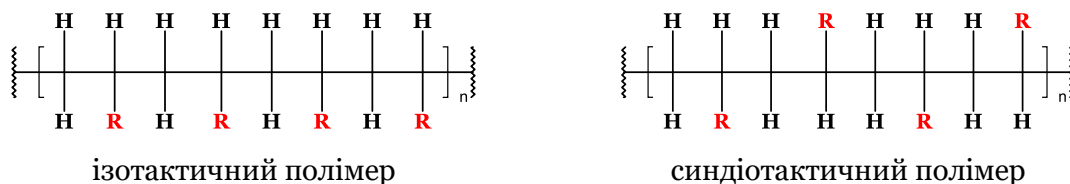


Рис. 2.3.137. Приклади стереорегулярних полімерів

Ізотактичним полімерам у порівнянні з атактичними властиві більша міцність і вищі температури плавлення.

2.3.4.4. Ступінчаста полімеризація

На відміну від ланцюгової, ступінчаста полімеризація характеризується відносно малою швидкістю і полягає у поступовому зростанні ланцюга. Молекули мономерів в такому випадку взаємодіють між собою внаслідок переміщення рухливого атома (найчастіше гідрогену) від однієї молекули мономеру до іншої.

Каталізаторами ступінчастої полімеризації виступають кислоти, солі, луги і навіть вода.

Прикладами ступінчастої полімеризації є утворення поліуретанів із діізоціанатів та гліколів та полікарбонатів із діізоціанатів та діамінів (рис. 2.3.138).

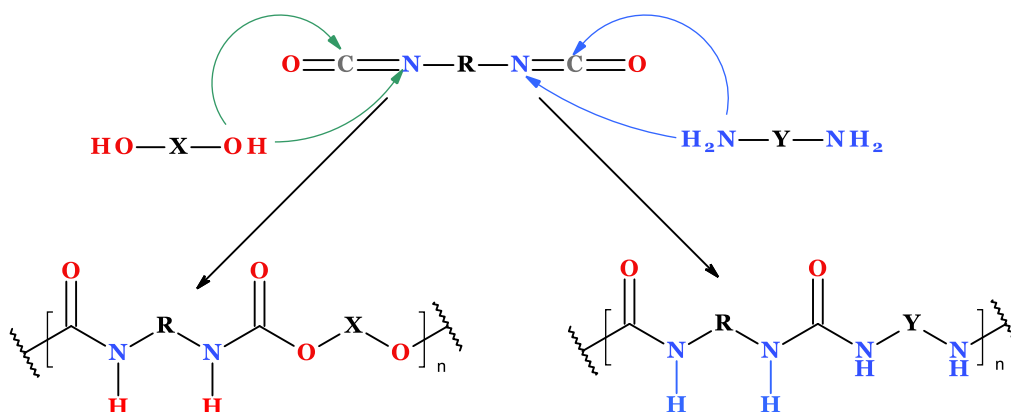


Рис. 2.3.138. Приклади утворення поліуретанів та полікарбонатів

За ступінчастим механізмом полімеризується і ряд гетероциклічних сполук (етерів, лактонів, лактамів тощо). Наприклад синтез поліетиленгліколю із оксирану або капрону із капролактаму.

Питання для самоконтролю

1. Наведіть механізми галогенування, гідрогалогенування та гіпогалогенування на прикладі:
 - a) пропену;
 - b) 2-метилпропену;
 - c) 2-метилбут-2-ену;
 - d) 3-метилпент-2-ену;
 - e) 1-метилциклопентену.
2. Приєднання води, спиртів та карбонових кислот
3. Наведіть механізми приєднання води, метанолу та етанової кислоти до:
 - a) пропену;
 - b) 2-метилпропену;
 - c) 2-метилбут-2-ену;
 - d) 3-метилпент-2-ену;
 - e) 1-метилциклопентену.
4. Наведіть механізм гідрування на прикладі:
 - a) пропену;
 - b) 2-метилпропену;
 - c) 2-метилбут-2-ену;
 - d) 3-метилпент-2-ену;
 - e) 1-метилциклопентену.
5. Опишіть механізм дигідроксилювання алкенів.
6. Опишіть механізм синтезу альдегідів із термінальних алкінів окисним розщепленням проміжних алкенілборанів.
7. Наведіть механізм синтезу альдегідів карбонілюванням похідних триалкілбору.
8. Опишіть механізм синтезу алкілгалогенідів на основі триалкілбору.
9. Опишіть механізм алкілювання етил 2-бromoацетату органобораном.
10. Охарактеризуйте механізм приєднання дихлорокарбену до цис-бут-2-ену.
11. Опишіть механізми приєднання карбену до етанолу та бензену.
12. Охарактеризуйте механізм реакції формілювання Раймера – Тімана.
13. Механізм реакції гомологізації Арндта-Айстерта.
14. Механізм ізомеризації нітрену.
15. Охарактеризуйте механізм приєднання нітрену по зв'язку **C-H**.
16. Наведіть механізм циклоприєднання нітренив до кратних зв'язків.
17. Опишіть механізм приєднання **HNr** до 1-фенілпропену.
18. Охарактеризуйте механізм приєднання синільної кислоти по карбонільній групі.
19. Наведіть механізм приєднання натрій гідросульфїту по карбонільній групі.
20. Опишіть механізм приєднання метилїтію до карбонільної сполуки.
21. Охарактеризуйте механізм приєднання органометалїчних сполук.

22. Наведіть механізм реакції Реформацького.
23. опишіть механізм реакції синтезу кетонів за Блейзом.
24. Охарактеризуйте механізм реакції приєднання-відщеплення на прикладі етаналю та амоніаку.
25. Наведіть механізм реакції Штрекера.
26. опишіть механізм альдольної конденсації в лужному середовищі на прикладі етаналю та пропаналю.
27. опишіть механізм альдольної конденсації в кислому середовищі на прикладі етаналю та пропаналю.
28. Наведіть механізм реакції Мукайями.
29. Охарактеризуйте механізм реакції Анрі.
30. Наведіть механізм конденсації Кляйзена.
31. опишіть механізм конденсація Дікмана.
32. Охарактеризуйте механізм реакції Торпа.
33. Наведіть механізм реакції Перкіна.
34. опишіть механізм бензоїнової конденсації.
35. Охарактеризуйте механізм бензоїнової конденсації.
36. опишіть механізм реакції Міхаеля.
37. Охарактеризуйте механізм анелювання за Робінсоном.
38. Наведіть механізм приєднання HBr за радикальним механізмом до 2-метилпропену.
39. опишіть механізм реакції Кольбе.
40. Охарактеризуйте механізм синтезу пінаколів.
41. Наведіть механізм реакції МакМюррі.
42. Порівняйте механізми радикальної, катіонної та аніонної полімеризації.
43. опишіть механізм координаційної полімеризації алкенів.
44. Охарактеризуйте ступінчасту полімеризацію.

2.4. Реакції заміщення

Реакція заміщення — це хімічна реакція, під час якої одна функціональна група у хімічній сполуці замінюється іншою функціональною групою.

В залежності від того, яка частинка здійснює атаку в реакції заміщення їх поділяють на:

- радикальне заміщення (S_R);
- електрофільне заміщення (S_E);
- нуклеофільне заміщення (S_N).

2.4.1. Радикальне заміщення

Радикальне заміщення є гомолітичним процесом, в якому певний атом чи група заміщуються радикалом. Переважно це реакції заміщення атомів гідрогену на інші атоми чи групи, перебіг яких зумовлюється гомолізом відповідних зв'язків.

2.4.1.1. Галогенування алканів

Алкани досить легко вступають в реакції заміщення з галогенами (крім йоду) з утворенням суміші моно- та полігалогеноалканів.

За реакційною здатністю в реакціях радикального заміщення з алканами галогени можна розташувати наступним чином:

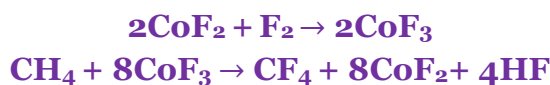


У випадку прямого флуорування алканів енергія, яка виділяється при заміщенні атома гідрогену на атом флуору, перевищує енергію дисоціації зв'язку C—C, що обумовлює поряд із заміщенням атомів гідрогену флуором розрив карбон-карбон зв'язків. Як наслідок цього утворюється складна суміш флуороалканів. Саме це і обумовлює обмежене застосування прямого флуорування алканів.



Для уникнення сильної екзотермії та утворення небажаних продуктів реакції використовують наступні підходи:

- флуор розводять рідким азотом;
 - в якості розчинника використовують перфлуороалкани C_nF_{2n+2} .
- Іноді флуоропохідні отримують дією на алкани м'якого флуоруючого агенту CoF_3 :



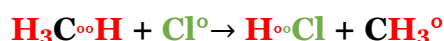
На відміну від флуорування, хлорування є менш екзотермічною реакцією. Хлорування перебігає в умовах фотохімічного (при УФ-опроміненні) або термічного ($300^\circ C$) процесу. У випадку взаємодії метану з хлором атоми гідрогену поступово заміщуються на атоми хлору. Реакція проходить за ланцюговим вільнорадикальним механізмом, який можна розділити на три стадії:

- ініціювання;
- зростання ланцюга;
- обрив ланцюга.

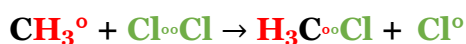
Ініціювання. Під дією енергії квантів світла ($h\nu$) або при нагріванні молекула хлору зазнає спочатку активації з наступним гомолітичним розривом зв'язку з утворенням двох вільних радикалів:



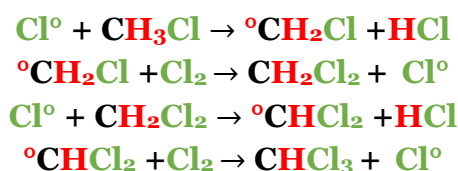
Зростання ланцюга. Вільні радикали хлору атакують зв'язок C—H у молекулі метану, відриваючи при цьому атом гідрогену з утворенням гідрогенхлориду HCl і вільного метильного радикала CH_3° :

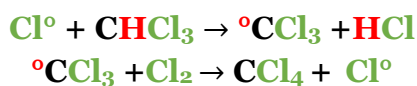


Метальний радикал, у свою чергу, атакує молекулу хлору, відриває атом галогену і утворює хлорометан CH_3Cl та вільний радикал хлору:



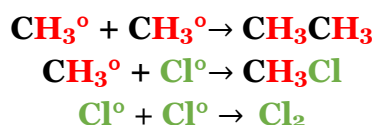
Утворений радикал хлору запускає повторно цикл зазначених перетворень, тобто відбувається ланцюговий процес, у якому атом хлору, витрачений на попередній стадії зростання ланцюга, сприяє вивільненню нового радикала хлору на наступній стадії. Таким чином, в залежності від співвідношення реагентів, утворюється суміш моно-, ди-, три- і тетрахлоропохідних метану:





Ланцюговий процес припиняється лише після зникнення всіх вільних радикалів, що утворюються в ході реакції.

Обрив ланцюга. Унаслідок рекомбінації (димеризації) вільних радикалів відбувається обрив ланцюга:



При низьких температурах (до 300°C) співвідношення швидкостей відщеплення атома гідрогену від алкану під дією атома хлору від первинного, вторинного і третинного атомів карбону складає близько 1:4:5. Враховуючи кількості відповідних атомів гідрогену, здатних до заміщення на атом хлору, таке співвідношення швидкостей можна пов'язати із співвідношенням утворених хлоропохідних. У випадку хлорування пропану та ізобутану хлоропохідні утворюються в наступному співвідношенні:

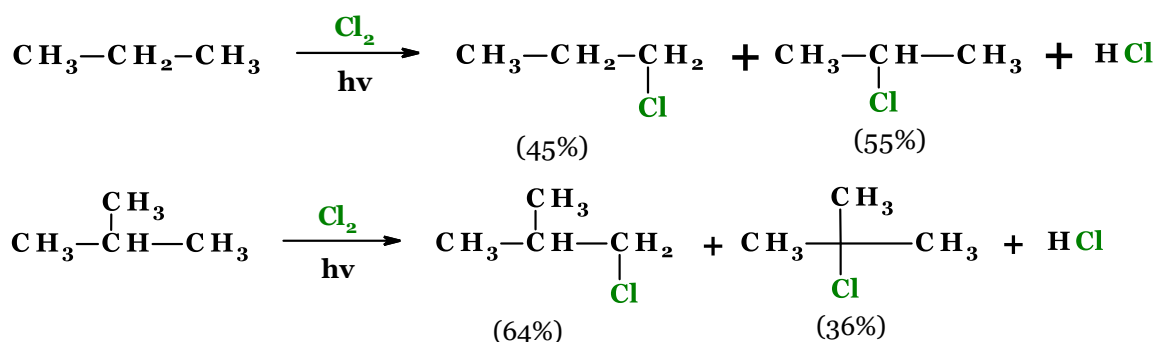


Рис. 2.4.1. Приклади реакції хлорування пропану і ізобутану та співвідношення продуктів монохлорування

У випадку пропану існує шість первинних і два вторинних атоми гідрогену, тобто їх співвідношення складає 6:2 або 75:25. При відсутності селективності процесу співвідношення продуктів складало б 75:25, а в дійсності воно складає 45:55. Аналогічно для ізобутану співвідношення первинних і третинних атомів гідрогену складає 9:1. Але замість очікуваних 10% *трет*-бутилхлориду вихід досягає 36%. Таким чином при відносно низьких температурах ми спостерігаємо селективність процесу хлорування.

Для високих температур (>450°C) регіоселективність процесу галогенування зменшується і співвідношення змінюється до 1:1:1.

Бромування відбувається аналогічно хлоруванню:

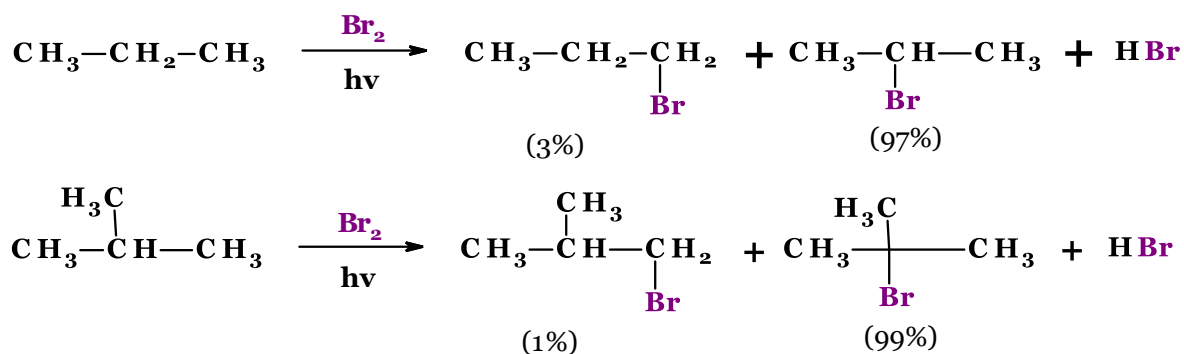


Рис. 2.4.2. Приклади реакції бромовання пропану і ізобутану та співвідношення продуктів монобромовання

За низьких температур швидкість бромовання у 250 000 разів менша порівняно з хлоруванням. Однак реакція відбувається з високою селективністю (співвідношення швидкостей заміщення атома гідрогену біля первинного, вторинного та третинного атома карбону складає 1:220:19400).

2.4.1.2. Галогенування алкенів

При підвищеній температурі (500-600 °С) пропен $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}_2$ хлорується з утворенням хлористого алілу, а не приєднує хлор по подвійному зв'язку (бром в таких реакціях веде себе аналогічно).

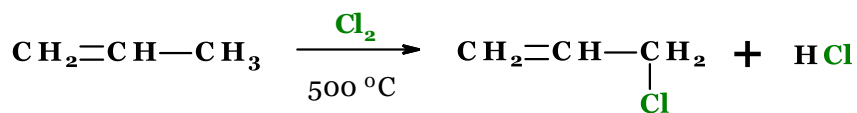


Рис. 2.4.3. Схема алільного хлорування пропену

Алільний радикал внаслідок делокалізації неспареного електрона, за рахунок взаємодії з сусіднім π -зв'язком, буде більш стійкий, ніж ізопропільний радикал (дві рівнозначні резонансні структури різняться тільки положенням подвійного зв'язку та неспареного електрона):



Рис. 2.4.4. Резонансні структури алільного радикалу

В той час як ізопропільний радикал стабілізується за рахунок тільки гіперкон'югації (п'ять сусідніх атомів гідрогену). Тому легкість відщеплення атомів гідрогену змінюється в ряду:

алільний > третинний > вторинний > первинний > CH_3 > вінільний

Звідси витікає ряд легкості утворення вільних радикалів:

алільний > третинний > вторинний > первинний > CH_3 > вінільний

Стійкість вільних радикалів відносно вуглеводнів, з яких вони утворюються, змінюються в наступному порядку:

алільний > третинний > вторинний > первинний > СН₃ > вінільний.

Реакція Воля-Циглера (1919) є радикальним бромуванням алкенів за алільним типом. Оскільки бромування алкену призводить до електрофільного приєднання галогену за подвійним зв'язком, тому бром може бути присутнім лише в невеликих кількостях. Це досягається при використанні N-бромосукциніміду (NBS). Реакція відбувається за механізмом радикального заміщення і здійснюється в неполярних розчинниках, наприклад тетрахлорметані. Перевага розчинника полягає в тому, що отриманий сукцинімід не розчиняється в ньому і тому його можна легко відокремити. Якщо реакцію проводять у полярних розчинниках, відбувається звичайне приєднання бром.

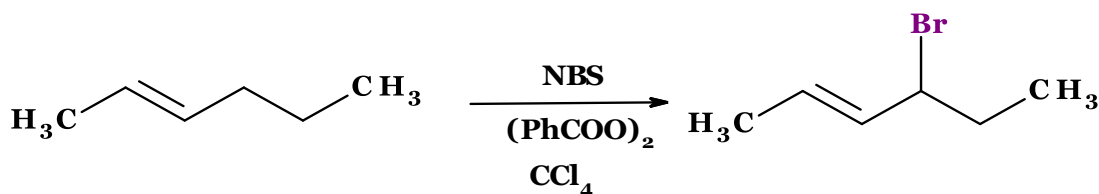


Рис. 2.4.5. Схема бромування гекс-2-ену в умовах реакції Воля –Циглера

Механізм, за яким протікає реакція Воля-Циглера, був запропонований Полом Голдфінгером у 1953 році. Він є одним із двох запропонованих шляхів, через які відбувається аліфатичне, алільне та бензилове бромування N-бромосукцинімідом (NBS). Було показано, що механізм Голдфінгера є правильним на відміну від раніше прийнятого механізму, запропонованого Джорджем Блумфілдом, який, незважаючи на послідовність під час досліджень селективності, виявився надто спрощеним.

Реакцію можна ініціювати або за допомогою вільнорадикального ініціатора, або за допомогою УФ-випромінювання. В якості радикальних ініціаторів можна використовувати азобісізобутиронітрил (AIBN), дибензоїлпероксид (DBPO) або *трет*-бутилгідропероксид.

На першій стадії ініціатор при взаємодії з HBr генерує бром-радикал, який взаємодіючи з алкеном утворює алільний радикал і молекулу HBr.

Потім HBr вступає в реакцію з N-бромсукцинімідом і утворює молекулу Br₂, яка взаємодіє з алільним радикалом, утворюючи заміщений алілбромід і бром-радикал, необхідний для продовження реакції за ланцюговим механізмом.

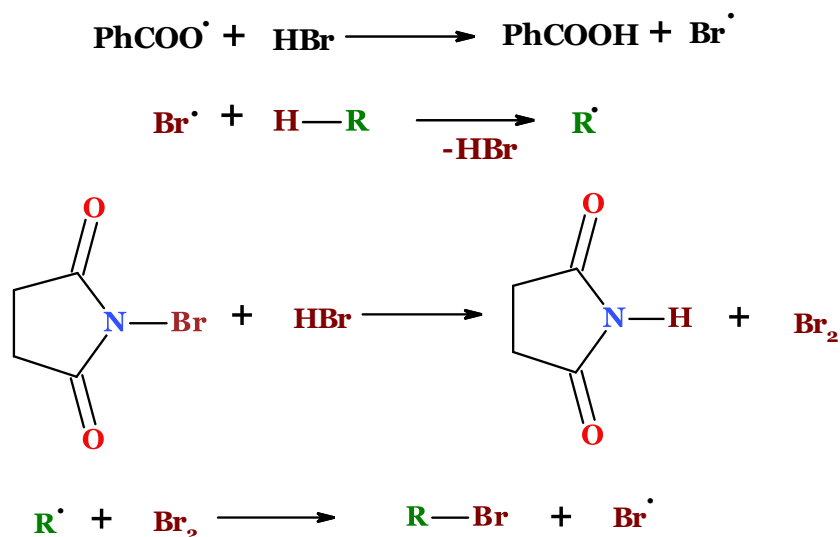


Рис. 2.4.6. Механізм реакції Воля-Циглера

2.4.1.3. Галогенування алкілбензенів

В алкілбензенах з більш складним боковим ланцюгом, ніж метил, існує декілька місць для атаки галоген-радикалом. Це може теоретично призвести до утворення декількох ізомерів, але практично утворюється один продукт реакції:

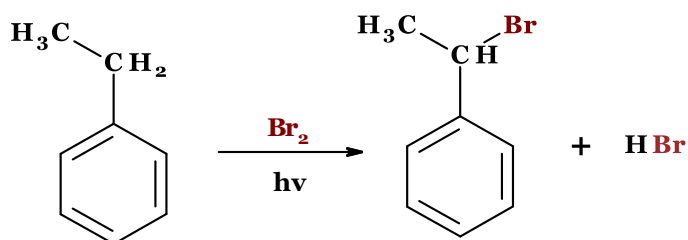


Рис. 2.4.7. Схема бромовання етилбензену

Реакція протікає за вільнорадикальним механізмом аналогічно бромованню алканів. Відмінністю є лише утворення стабільного бензильного радикалу:

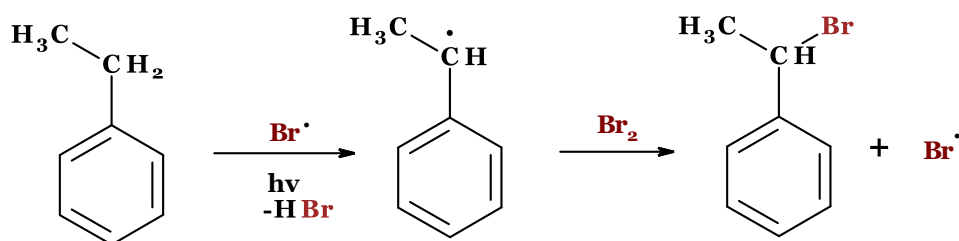


Рис. 2.4.8. Механізм вільнорадикального бромовання етилбензену

Бензильний радикал внаслідок делокалізації електронної густини за рахунок перекриття *p*-орбіталі неспареного електрона з π -хмарою кільця буде більш стійкий, ніж аліфатичні радикали (резонансні структури

показують, що дійсно неспарений електрон не локалізований в боковому ланцюгу, а делокалізований, розподілений по кільцю).

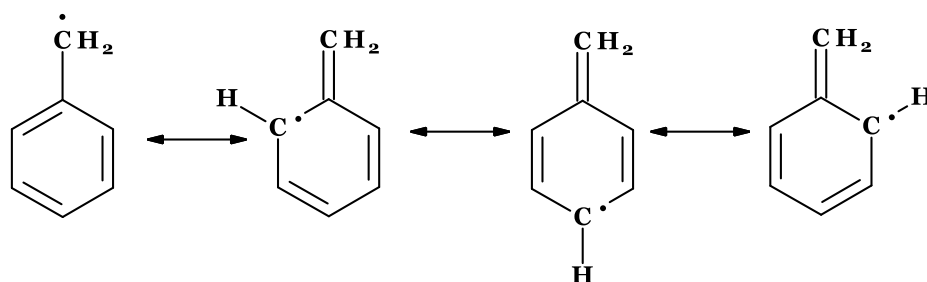


Рис. 2.4.9. Резонансні структури бензильного радикалу

Це сприяє легкому утворенню і стійкості бензильних радикалів.

Враховуючи вищеписане, ряд стійкості вільних радикалів набуває наступний вигляд:

алільний та бензильний > третинний > вторинний > первинний > CH₃ > вінільний

При хлоруванні внаслідок високої реакційної здатності хлору (меншій селективності) утворюється суміш продуктів, але переважаючим є продукт α-заміщення.

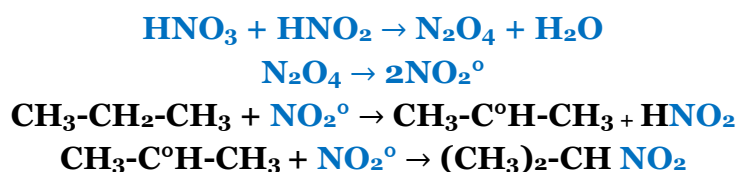
2.4.1.4. Нітрування

Нітрування алканів проводять розбавленою нітратною кислотою в запаяних ампулах (реакція Коновалова) при температурі біля 140 °С. Зазвичай за таких умов утворюється суміш первинних, вторинних та третинних нітросполук з переважанням більш заміщеного продукту. Алкілбензени легко нітруються в α-положення бічного ланцюга. У побічних реакціях утворюються нітрати, нітрити, нітросполуки і полінітросполуки.

Замість нітратної кислоти або її суміші з сульфатною також як нітруючий агент застосовується **NO₂**.

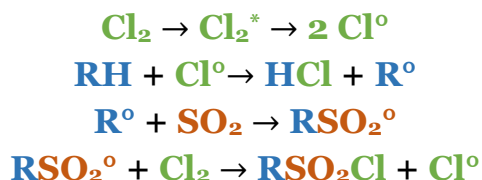
У промисловості нітрування проводять у паровій фазі. Цей процес було розроблено Х. Гессом (1930). Пари алкану і нітратної кислоти на 0,2-2 секунди нагрівають до 420-480 °С і швидко охолоджують.

Нітруючим агентом виступає нітроген діоксид, який є природнім радикалом:



2.4.1.5. Сульфохлорування

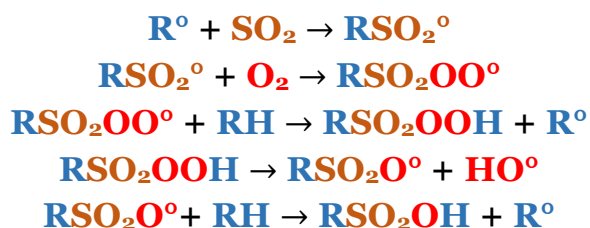
Алкансульфонілхлориди (хлорангідриди алкансульфонових кислот) утворюються при дії на алкани сульфур(IV) оксиду і хлору в умовах УФ-опромінення. Як і у випадку галогенування, реакція сульфохлорування алканів проходить за ланцюговим радикальним механізмом (S_R):



У результаті реакції утворюється суміш первинних і вторинних алкансульфонілхлоридів. Третинні сульфонілхлориди не утворюються, ймовірно, унаслідок просторових перешкод.

2.4.1.6. Сульфоокиснення

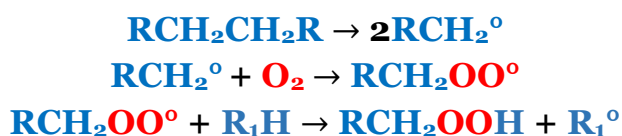
Алкансульфонові кислоти отримують також за вільнорадикальним механізмом при дії УФ-опромінення або радикальних ініціаторів. За таких умов у системі виникають алкільні радикали, які беруть участь у наступних перетвореннях:



Наведений механізм включає стадію утворення проміжних пероксидних сполук, які зазвичай утворюються в реакціях окиснення органічних сполук молекулярним киснем.

2.4.1.7. Окиснення алканів молекулярним киснем

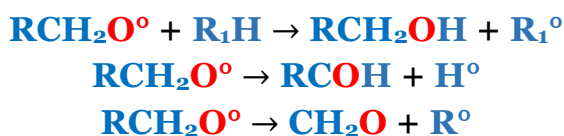
При високій температурі відбувається гомолітичний розрив зв'язків С-Н та С-С з утворенням вільних радикалів, які взаємодіють з молекулярним киснем:



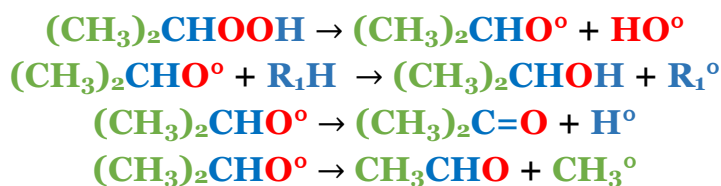
Пероксидні радикали здатні відщеплювати атоми гідрогену від інших молекул алканів перетворюючись в гідроперокси. Утворені гідроперокси далі розкладаються на вільні радикали в залежності від розгалуженості гідропероксиду:



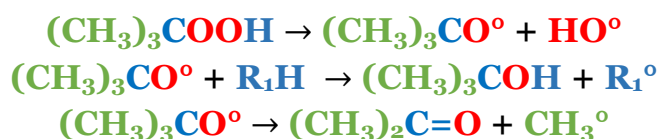
Алкоксирадикали в свою чергу в залежності від розгалуженості зазнають наступних перетварень:



При розщепленні первинних алкоксирадикалів утворюються первинні спирти, альдегіди та формальдегід. Вторинні алкоксирадикали розкладаються з утворенням вторинних спиртів, кетонів та альдегідів:



Третинні алкоксирадикали розкладаються з утворенням третинних спиртів та кетонів:



Отримані таким чином альдегіди та первинні спирти можуть бути доокиснені до відповідних карбонових кислот.

2.4.1.8. Реакція Хунсдікера

Взаємодія солей аргентуму карбонових кислот з галогенами дозволяє отримати галогенозаміщені вуглеводні.

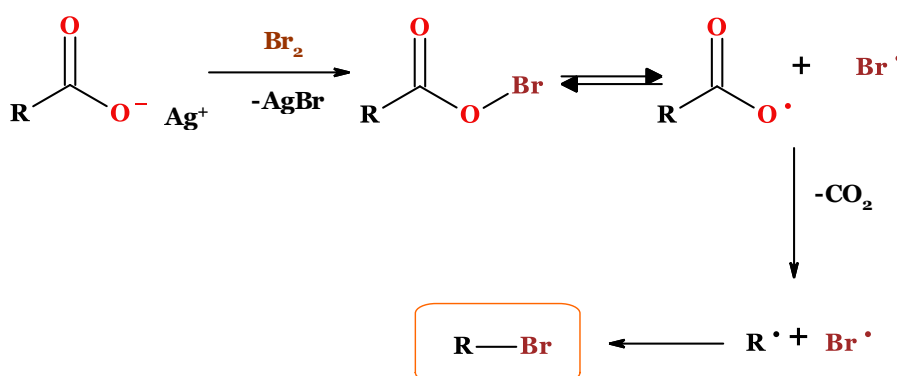


Рис. 2.4.10. Механізм реакції Хунсдікера

Механізм реакції Хунсдікера включає стадії з утворенням вільних радикалів. Сіль аргентуму карбонової кислоти швидко реагує з бромом, утворюючи проміжний ацилгіпоброміт, який в результаті гомолізу зв'язку O-Br утворює два радикали – бром-радикал та ацилокси-радикал. Останній далі зазнає декарбоксилювання, а утворена радикальна пара

(алкільний радикал та броморадикал) в результаті рекомбінації утворює бажаний алкілкалогенід.

2.4.2. Електрофільне заміщення

Бензен та його гомологи порівняно легко вступають у реакції електрофільного заміщення. Електрофільна частка, яка атакує π -електронну систему бензенового кільця, може бути представлена позитивно зарядженим іоном E^+ або частиною нейтральної молекули, що має центр із зниженою електронною густиною $E^{\delta+}-X^{\delta-}$. Незважаючи на велику різноманітність електрофільних реагентів та ароматичних систем, переважна більшість реакцій електрофільного заміщення в ароматичному ряді розглядається в рамках єдиного загального механізму (рис.2.4.11).

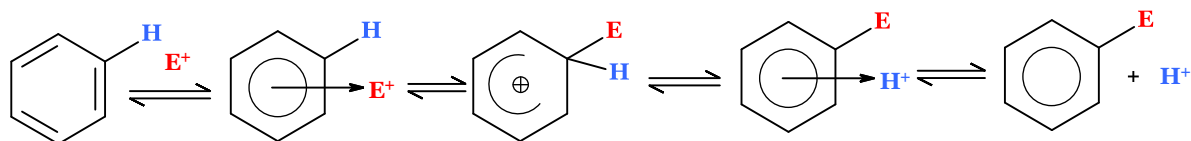


Рис. 2.4.11. Загальна схема механізму електрофільного заміщення

При атаці електрофільною частинкою π -електронної системи бензенового кільця спочатку в результаті електростатичної взаємодії утворюється нестійкий π -комплекс. π -Комплекс є координаційною сполукою, в якій бензенове кільце є донором електронів, а електрофіль – акцептором. Утворення перехідного π -комплексу є швидкою та оборотною стадією даної реакції. Ароматичність бензольного кільця при цьому не порушується. У багатьох випадках π -комплекс вдалося виявити за допомогою електронних спектрів поглинання. Поглинаючи деяку кількість енергії, π -комплекс перетворюється потім на σ -комплекс (карбокатион). На відміну від π -комплексу, у σ -комплексі електрофільна частинка утворює ковалентний зв'язок з одним з атомів карбону бензенового кільця за рахунок двох його π -електронів. При цьому відбувається порушення ароматичної системи бензенового циклу, так як один з атомів карбону переходить зі стану sp^2 - до стану sp^3 -гібридизації. Чотири π -електрони бензенового кільця, що залишилися, делокалізовані між п'ятьма атомами карбону в sp^2 -гібридизації.

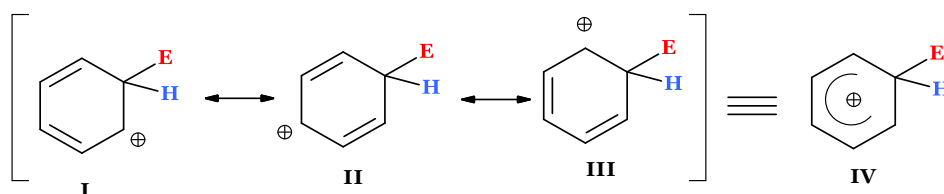


Рис. 2.4.12. Крайні резонансні структури σ -комплексу

Будова σ -комплексу можна подати у вигляді ряду крайніх резонансних структур I, II, III, але найчастіше його зображують загальною структурою IV (рис. 2.4.12).

Утворення σ -комплексу є найбільш високоенергетичною стадією реакції, що визначає швидкість всього процесу. Перебіг електрофільного заміщення через стадію σ -комплексу підтверджено численними дослідженнями. У деяких випадках σ -комплекс вдалося виявити спектральними методами і навіть виділити у кристалічному вигляді.

Незважаючи на відносну стабільність σ -комплексу за рахунок розподілу позитивного заряду між п'ятьма атомами карбону в sp^2 -гібридизованому стані, він значно менш стійкий, ніж структури з ароматичним секстетом електронів. Прагнучи подальшої стабілізації, σ -комплекс відщеплює протон від sp^3 -гібридизованого атома карбону (пов'язаного з електрофілом), і тим самим відновлює ароматичність бензенового кільця, оскільки цей процес дає вигоду енергії, що дорівнює 42 кДж/моль (рис. 2.4.13).

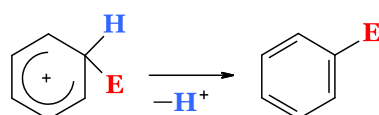


Рис. 2.4.13. Схема відновлення ароматичності на останній стадії механізму електрофільного заміщення

До найважливіших реакцій електрофільного заміщення в бензеновому ядрі відносяться реакції нітрування, сульфування, галогенування, алкілування та ацилювання.

2.4.2.1. Нітрування бензену

Нітруванням називають процес введення в молекулу органічної сполуки нітрогрупи $-\text{NO}_2$. Як нітруючі агенти в реакції нітрування частіше використовують концентровану нітратну кислоту або суміш концентрованих нітратної та сульфатної кислот (нітруюча суміш). З концентрованою нітратною кислотою бензен та його гомологи реагують достатньо повільно, тому для нітрування аренів найбільш широко використовується нітруюча суміш (рис. 2.4.14).

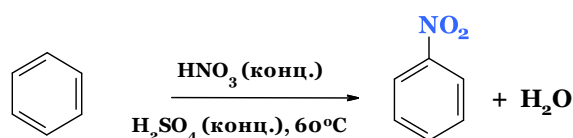


Рис. 2.4.14. Схема нітрування бензену нітруючою сумішшю

Атакуючою електрофільною частинкою в реакції нітрування є іон нітронію NO_2^+ , який утворюється в результаті кислотно-основної реакції

між нітратною і сульфатною кислотами, де нітратна кислота виступає в ролі основи (рис. 2.4.15).

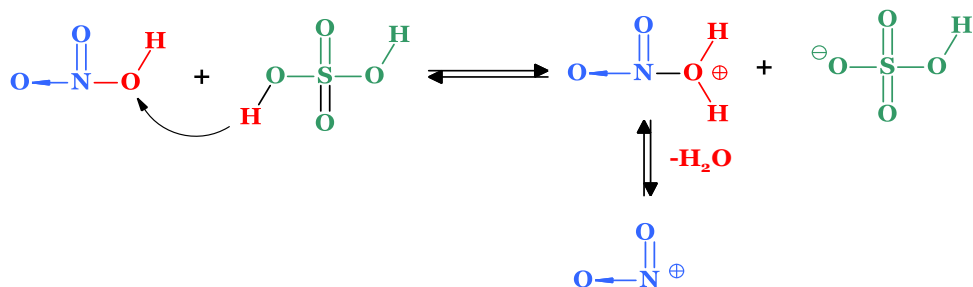


Рис. 2.4.15. Схема утворення катіона нітронію

Іон нітронію атакує π -електронну систему бензенового ядра, утворюючи нітропохідне арену (рис. 2.4.16).

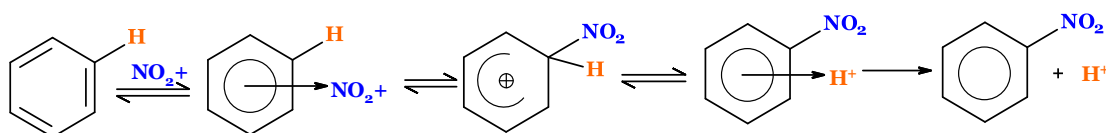


Рис. 2.4.16. Механізм нітрування бензену

2.4.2.2. Сульфування бензену

Сульфуванням називають процес введення в молекулу органічної речовини сульфогрупи **-SO₃H**.

Для сульфування бензену та його гомологів частіше застосовують концентровану сульфатну кислоту або олеум. В результаті такої взаємодії утворюються аренсульфо кислоти (рис. 2.4.17).

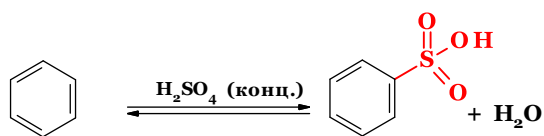


Рис. 2.4.17. Схема сульфування бензену

Процес сульфування аренів є оборотним. Вода, що утворюється в процесі взаємодії, зміщує рівновагу вліво. Тому для збільшення виходу цільового продукту зазвичай використовують надлишок концентрованої сульфатної кислоти або олеум (розчин сульфур(VI) оксиду у сульфатній кислоті). Тонкощі механізму сульфування аренів вивчені недостатньо, проте більшість експериментальних даних свідчать, що атакуючою електрофільною частинкою у таких реакціях служить сульфур(VI) оксид SO₃ (рис. 2.4.18).

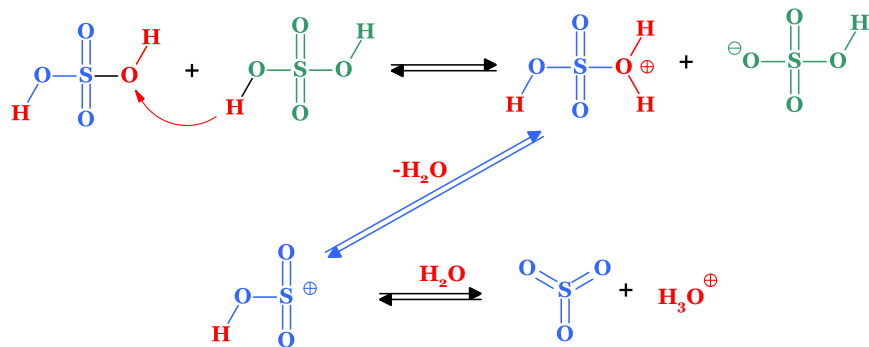


Рис. 2.4.18. Схема утворення сульфур(VI) оксиду

Механізм сульфування бензену та його гомологів аналогічний до нітрування (рис. 2.4.19).

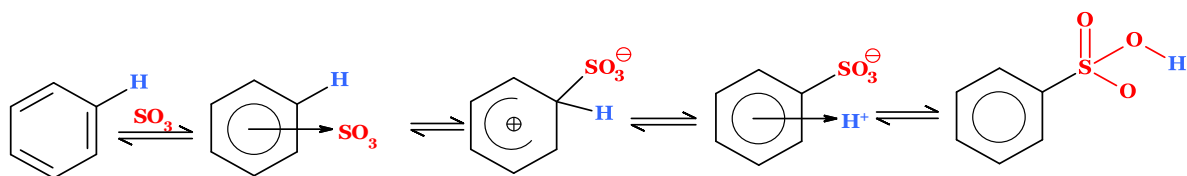


Рис. 2.4.19. Механізм сульфування бензену

2.4.2.3. Галогенування бензену

Бензен та його гомологи вступають в реакції хлорування, бромовання та йодування (рис. 2.4.20). Заміщення атома гідрогену у бензеновому ядрі на атом хлору чи бромованню здійснюють дією вільного хлору чи бромованню у присутності каталізаторів – кислот Льюїса (AlCl_3 , FeBr_3 , ZnCl_2 та інших.)

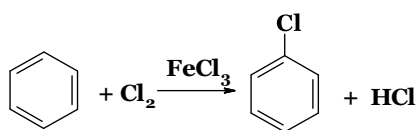


Рис. 2.4.20. Схема хлорування бензену

Під дією каталізатора, на атомі металу якого є дефіцит електронної густини, відбувається поляризація молекули галогену. Атакуючою електрофільною частинкою в цьому випадку служить або комплекс поляризованої молекули галогену з кислотою Льюїса, або катіон галогену, що утворюється в процесі іонізації (рис. 2.4.21).

Молекулярний йод у порівнянні з хлором і бромом є слабким галогенуючим агентом. При взаємодії йоду з бензеном рівновага реакції практично повністю зміщена у бік вихідних речовин за рахунок виділення у продуктах реакції HI .

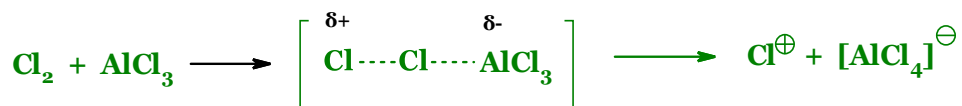


Рис. 2.4.21. Схема утворення хлор-катиону за дії кислоти Льюїса

Тому пряме йодування аренів проводять йодом у присутності HNO_3 чи HgO , роль яких полягає у зв'язуванні гідрогенйодиду (рис. 2.4.22).

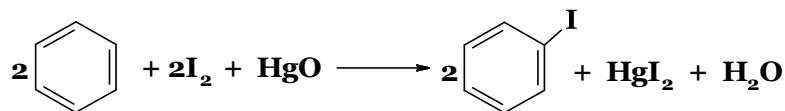


Рис. 2.4.22. Схема йодування бензену

2.4.2.4. Алкілування за Фріделем-Крафтсом

Для введення алкільної групи в молекулу бензену та його гомологів як електрофільні реагенти найчастіше використовують галогеналкани. Взаємодія аренів з галогеналканами відбувається у присутності каталізаторів – кислот Льюїса (AlCl_3 , FeCl_3 , ZnCl_2 , BF_3 та ін.), з яких найчастіше застосовують алюмінію хлорид AlCl_3 (рис. 2.4.23).

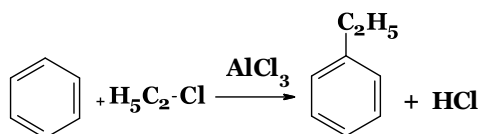


Рис. 2.4.23. Схема алкілування бензену

Для алкілування аренів крім галогеналканів можуть бути використані спирти та алкени. Реакції за участю спиртів протікають у присутності кислот Льюїса або мінеральних кислот (H_3PO_4 , H_2SO_4) (рис. 2.4.24).

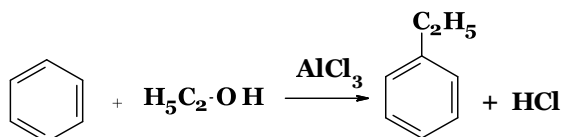


Рис. 2.4.24. Схема алкілування бензену спиртами

Алкілювання аренів алкенами вимагає присутності як каталізатора кислоти Льюїса та мінеральної кислоти як джерела протонів (рис. 2.4.25).

Атакуючою електрофільною частинкою реакції алкілування за Фріделем-Крафтсом є карбокатион, який утворюється в кожному конкретному випадку при взаємодії алкілюючого агента і каталізатора (рис. 2.4.26 - 2.4.28).

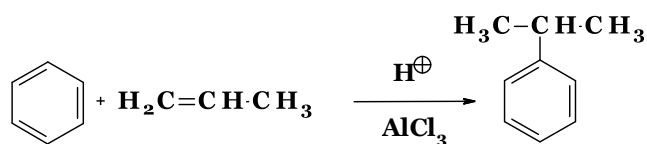


Рис. 2.4.25. Схема алкілювання бензену алкенами

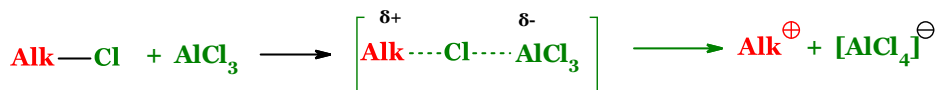


Рис. 2.4.26. Схема утворення алкіл-катиону за дії кислоти Льюїса

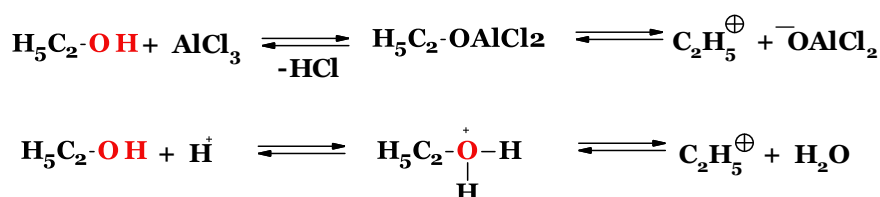


Рис. 2.4.27. Схема утворення алкіл-катиону зі спирту

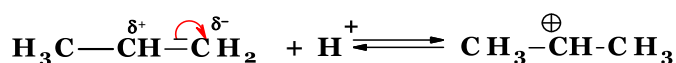


Рис. 2.4.28. Схема утворення алкіл-катиону із алкену

За своїм механізмом реакція алкілювання є аналогічною розглянутим вище реакціям нітрування, сульфування та галогенування (рис. 2.4.29).

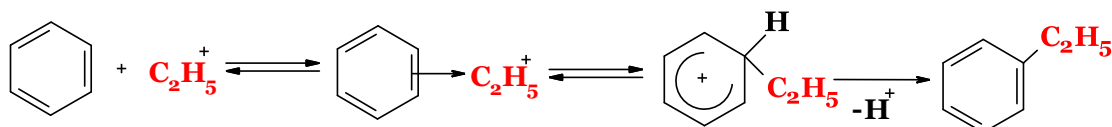


Рис. 2.4.29. Механізм алкілювання бензену

Введена в бензольне ядро алкільна група, яка стає електронодонорним замісником, підвищує реакційну здатність ароматичного кільця по відношенню до електрофільних реагентів. Тому продукт, що утворився в процесі алкілювання, більш схильний до взаємодії з електрофілами, ніж вихідний арен. В результаті алкілювання часто не завершується на стадії утворення монозаміщеного продукту, а призводить до утворення ди- та поліалкіларенів.

2.4.2.5. Ацилювання за Фріделем-Крафтсом

Ацилюванням називають процес введення в молекулу органічної сполуки ацильної групи. Ацилювання бензену та його гомологів за Фріделем-Крафтсом зазвичай здійснюють галогенангідрідами або

ангідридами карбонових кислот у присутності кислот Льюїса (загальний метод отримання ароматичних кетонів) (рис. 2.4.30).

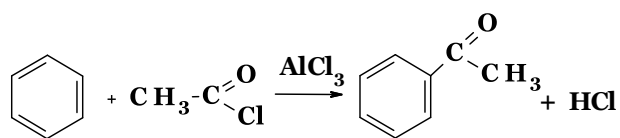


Рис. 2.4.30. Схема ацилювання бензену

Електрофільною частинкою, яка атакує бензенове кільце, в реакції ацилювання є або ацилієвий іон, або комплекс ацилгалогеніду з каталізатором (рис. 2.4.31).

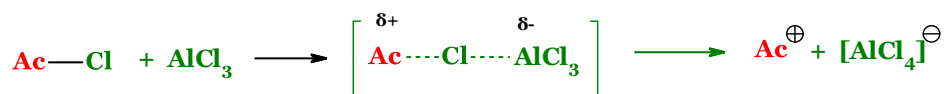


Рис. 2.4.31. Схема утворення ацилієвого-кагіону

Ацилювання ароматичного ядра, на відміну від алкілування, протікає переважно з утворенням монозаміщених продуктів (рис. 2.4.32). Ацильна група, будучи електроноакцепторним замісником, знижує реакційну здатність бензенового кільця по відношенню до електрофільних реагентів. Тому діацилпохідні аренів утворюються лише у жорстких умовах.

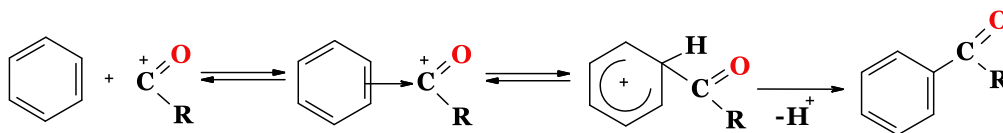


Рис. 2.4.32. Механізм ацилювання бензену

2.4.2.6. Вплив замісників в ароматичному кільці на напрямок і швидкість реакцій електрофільного заміщення

У молекулі незаміщеного бензену електронна густина розподілена повністю рівномірно, тому електрофільний реагент може атакувати з однаковою ймовірністю будь-який з шести атомів карбону.

Якщо в бензеновому кільці міститься якийсь замісник, то під його впливом відбувається перерозподіл π -електронної густини циклу, що впливає на ймовірність приєднання електрофільної частинки у певне положення щодо вже наявного замісника. У реакціях електрофільного заміщення монозаміщених бензену, залежно від електронної природи замісника, електрофільна частинка може приєднатися в *орто*-, *мета*- або *пара*-положення, а реакція відповідно протікати швидше або повільніше, ніж у випадку із незаміщеним бензеном.

За впливом на напрямок реакцій електрофільного заміщення та реакційну здатність бензенового кільця замісники можна розділити на дві групи:

- **замісники I роду** (орто-, пара-орієнтанти);
- **замісники II роду** (мета-орієнтанти).

До **замісників I роду** відносяться атоми і групи, що виявляють позитивний індуктивний або позитивний мезомерний ефекти: $-O$, $-NR_2$, $-NHR$, $-NH_2$, $-OH$, $-OR$, $-NHCOR$, $-OCOR$, $-SR$, $-Hal$, $-Alk$ та інші.

Замісники I роду (крім галогенів) збільшують електронну густина у бензеновому кільці і цим самим активують його у реакціях електрофільного заміщення. Вони спрямовують заміщення переважно в орто-і пара-положення (рис. 2.4.33).

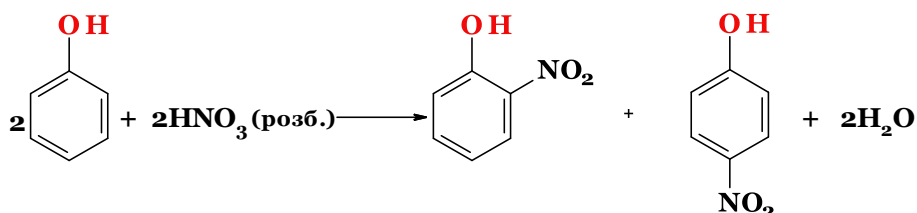


Рис. 2.4.33. Схема нітрування фенолу

До **замісників II роду** відносяться групи, що виявляють негативний індуктивний або негативний мезомерний ефекти: $-N^+R_3$, $-N^+H_3$, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-CN$, $-CHO$, $-COR$, $-COOH$, $-COOR$, $-CONH_2$, $-CCl_3$ та інші.

Замісники II роду зменшують електронну густина у бензеновому кільці та знижують швидкість реакції електрофільного заміщення порівняно з незаміщеним бензеном. Вони спрямовують заміщення в мета-положення (рис. 2.4.34).

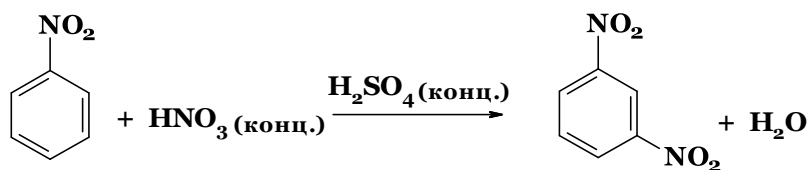


Рис. 2.4.34. Схема нітрування нітробензену

Слід зазначити, що наведені напрямки орієнтації при електрофільному заміщенні не є абсолютними, а свідчать лише про кращий напрямок реакції з переважним утворенням того чи іншого ізомеру. Так, при нітруванні нітробензену утворюється 93% мета-, 6% орто- і 1% пара-динітробензену.

Механізм впливу замісників у бензеновому кільці на напрямок і швидкість реакцій електрофільного заміщення можна пояснити з

урахуванням електронних ефектів, які відіграють істотну роль як у розподілі електронної густини у стаціонарному стані молекули (статичний фактор), так і в стабілізації утворених у процесі реакції σ -комплексів (динамічний фактор).

Замісники I роду (крім галогенів) за рахунок **+I**-ефекту або **+M**-ефекту виявляють електронодонорні властивості. Вони підвищують електронну густину на усіх атомах карбону бензенового кільця, але переважно в *орто*- і *пара*-положеннях (статичний чинник) (рис. 2.4.35).

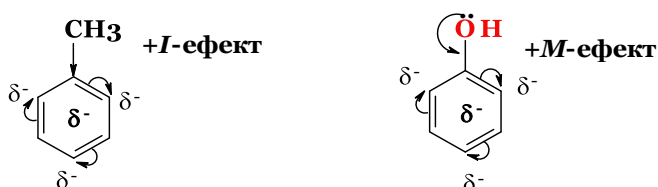


Рис. 2.4.35. Схема розподілу електронної густини в сполуках, які містять замісник I роду

Це є причиною полегшення електрофільного заміщення порівняно з незаміщеним бенzenом та переважної атаки електрофільною частинкою *орто*- і *пара*-положень.

Замісники II роду, навпаки, за рахунок **-I** або **-M**-ефектів виявляють електроноакцепторні властивості, викликаючи загальне зменшення електронної густини в бензеновому кільці, але більшою мірою цей вплив позначається в *орто*- і *пара*-положеннях. Тобто, вони ускладнюють реакції електрофільного заміщення взагалі, і особливо за участю *орто*- і *пара*-положень. В результаті електрофільне заміщення протікає переважно за *мета*-положенням (рис. 2.4.36).

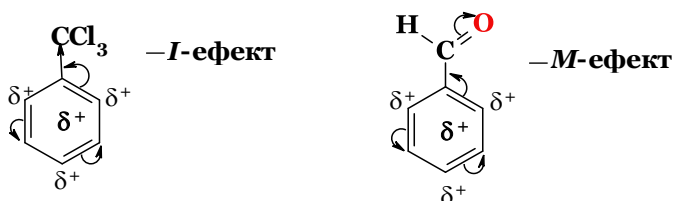


Рис. 2.4.35. Схема розподілу електронної густини в сполуках, які містять замісник II роду

Необхідно відзначити, що поряд зі статичним фактором, суттєвого (а в деяких випадках і вирішального) впливу на напрямок електрофільного заміщення надає динамічний фактор. Його сутність визначається впливом наявного в бензеновому кільці замісника на стійкість σ -комплексу, що утворюється в момент реакції. З усіх можливих σ -комплексів для молекули енергетично вигіднішими є ті, у яких наявна можливість додаткової делокалізації позитивного заряду за рахунок замісника. Ці σ -комплекси мають меншу енергію, а, отже, вони більш стійкі і тому їх утворення в ході реакції буде більш вірогідним.

У реакціях S_E замісники I роду внаслідок своїх електронодонорних властивостей підвищують стійкість усіх σ -комплексів у порівнянні з незаміщеним бенzenом, а отже збільшують швидкість реакції, але більшою мірою вони стабілізують σ -комплекси, що відповідають продуктам *орто*- та *пара*-заміщення. Наприклад, при нітруванні метоксибензену, кожен з σ -комплексів, що утворюються в результаті *орто*-, *мета*- і *пара*-заміщення, стабілізований за рахунок ділокалізації позитивного заряду між атомами карбону бензенового кільця (рис. 2.4.37).

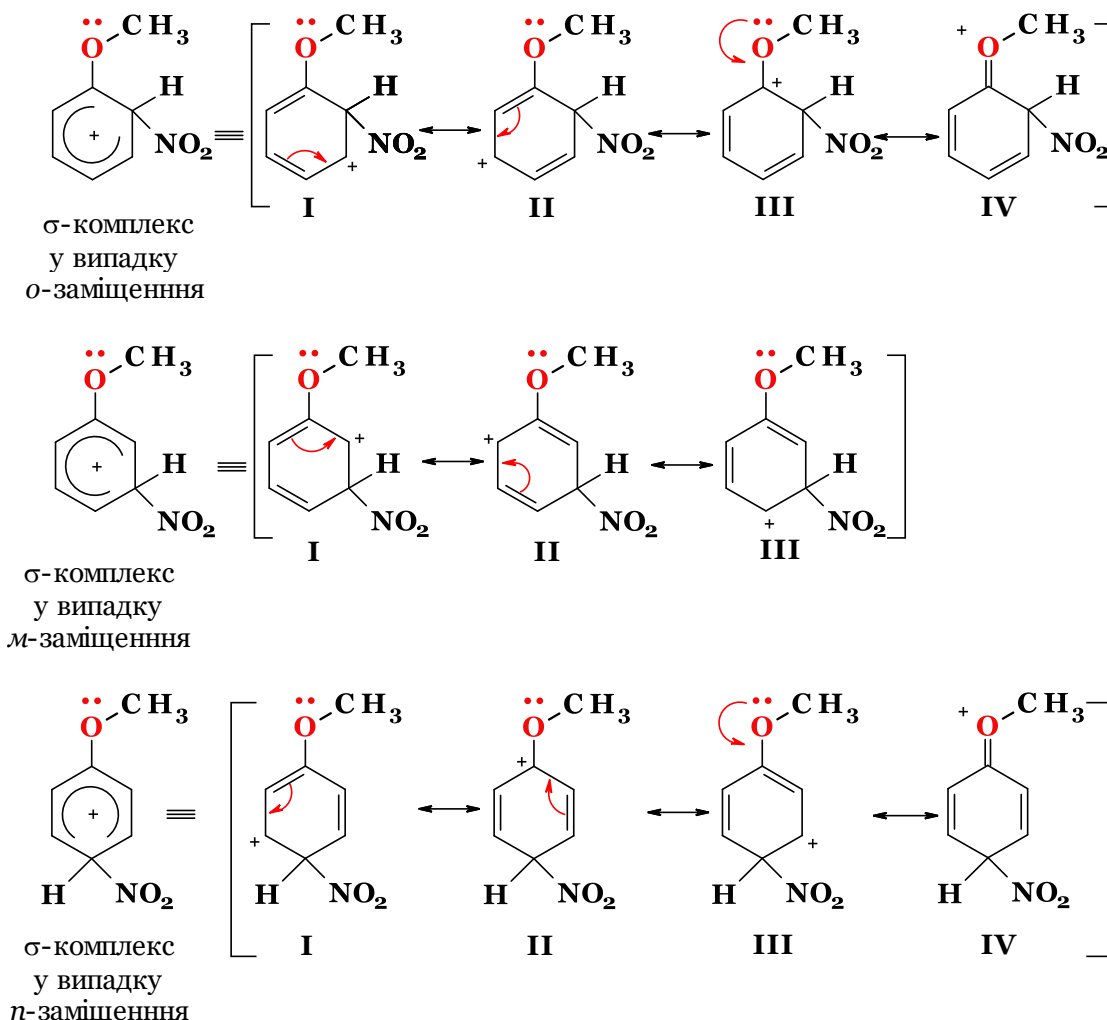


Рис. 2.4.37. Схема утворення σ -комплексів при нітруванні метоксибензену

Зі схеми ми бачимо, що в σ -комплексах при *орто*- та *пара*-заміщенні позитивний заряд може бути додатково делокалізований за участю неподіленої пари електронів атома оксигену метоксигрупи (гранична структура IV). Тому утворення їх у ході реакції є більш ймовірним. **Тому в результаті реакції електрофільного заміщення при наявності в бенzenовому ядрі замісників I роду утворюються переважно продукти *орто*- і *пара*-заміщення.**

Замісники II роду внаслідок своїх електроноакцепторних властивостей дестабілізують у тій чи іншій мірі всі три можливі σ -

комплекси і тим самим ускладнюють електрофільне заміщення порівняно з незаміщеним бенzenом. Однак, σ -комплекс із заміщенням у *мета*-положенні дестабілізується меншою мірою, ніж σ -комплекс в *орто*- та *пара*-положеннях (рис. 2.4.38).

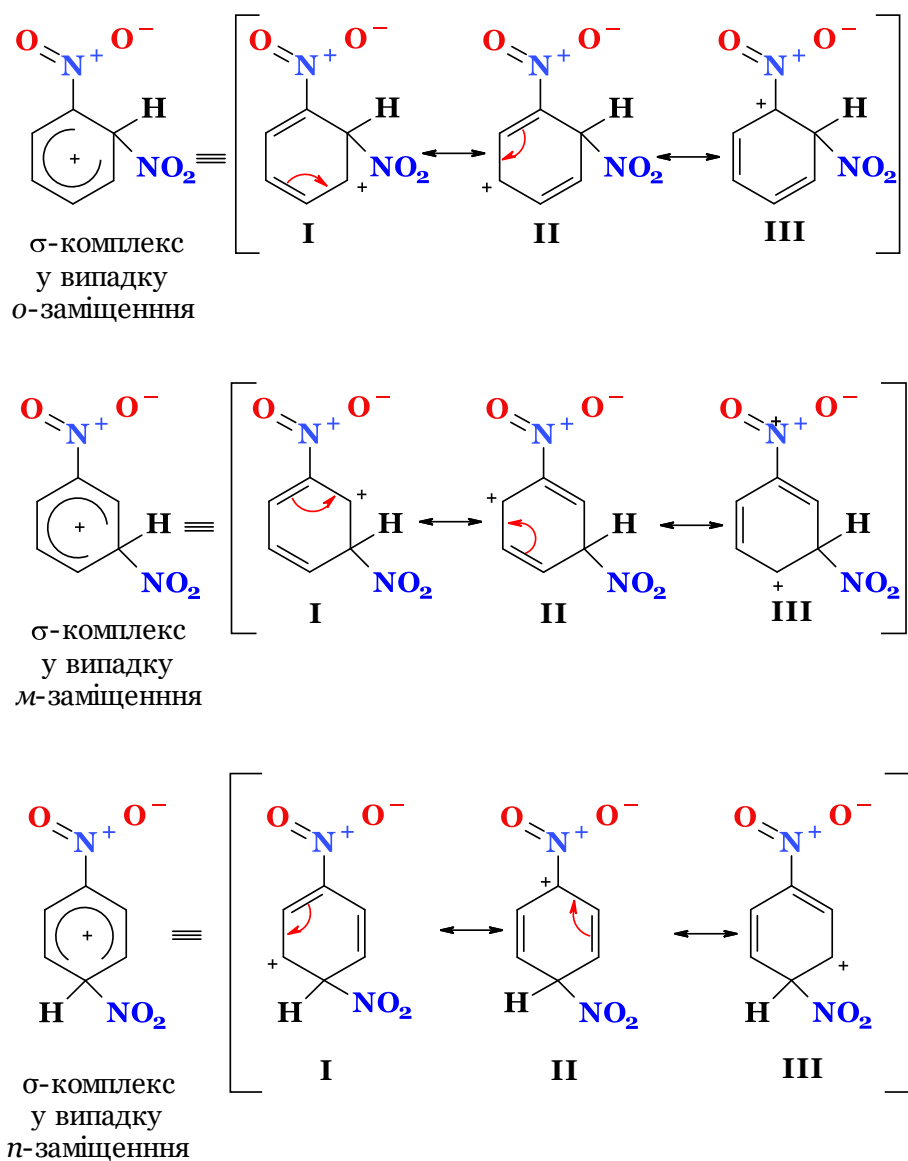


Рис. 2.4.38. Схема утворення σ -комплексів при нітруванні нітробензену

Як видно, серед наведених граничних структур (I–III), що зображують делокалізацію позитивного заряду в σ -комплексах, структура III при *орто*-заміщенні та структура II при *пара*-заміщенні містять позитивні заряди біля сусідніх атомів. Такі структури енергетично вкрай не вигідні і роблять невеликий внесок у резонансний гібрид. Тому σ -комплекси за участю *орто*- та *пара*-положень дестабілізовані більшою мірою, ніж σ -комплекс у *мета*-положенні. Тому **в результаті реакції електрофільного заміщення при наявності в бенzenовому ядрі замісників II роду утворюються переважно продукти *мета*-заміщення.**

Найчастіше статичний і динамічний чинники діють узгоджено. Але якщо їх вплив проявляється у протилежних напрямках, то вирішальне значення для напряму електрофільного заміщення надає динамічний чинник. Наочним прикладом можуть бути арилгалогеніди, у яких атоми галогену виявляють електроноакцепторні властивості, але разом з тим направляють електрофільне заміщення в *орто*- і *пара*-положення. Причиною такої поведінки галогенів як замісників є незгоджена дія статичного та динамічного факторів.

Як відомо, атоми галогенів в бензеновому ядрі виявляють негативний індуктивний і позитивний мезомерний ефекти, причому у статичному стані $-I$ -ефект значно більший за $+M$ -ефект (відбувається зміщення електронної густини бензенового кільця у бік атома галогену і, отже, реакційна здатність циклу по відношенню до електрофільних реагентів знижується (рис. 2.4.39).

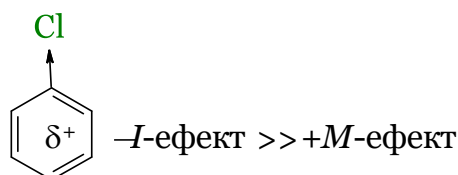


Рис. 2.4.39. Прояв ефектів у статичному стані на прикладі хлоробензену

Таким чином у статичному стані галогени ведуть себе подібно до орієтантів II роду, тобто ускладнюють електрофільне заміщення.

Однак у процесі реакції неподілені пари електронів атома галогену, які перебувають у спряженні з π -електронною системою бензенового кільця, беруть участь у додатковій стабілізації σ -комплексів, що утворюються при *орто*- та *пара*-заміщенні, але не беруть участь у стабілізації *мета*- σ -комплексу (рис. 2.4.40).

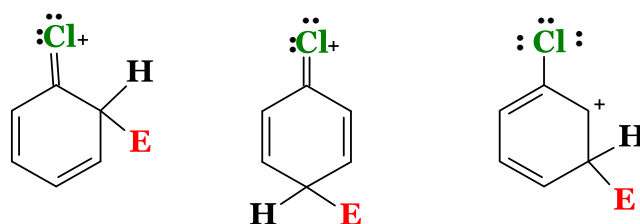


Рис. 2.4.40. Граничні структури, які показують стабілізацію σ -комплексів при *орто*- та *пара*-заміщенні

Тому галогени виступають як замісники I роду і направляють електрофільне заміщення в *орто*- і *пара*-положення.

Крім замісників I і II роду, є невелика кількість замісників, які виявляють змішану дію ($-CH_2NO_2$, $-CH_2Hal$, $-CH_2OH$, $-CHHal_2$ та ін). Ці замісники дещо ускладнюють електрофільне заміщення в бензеновому ядрі, але в

результаті реакції, як правило, утворюється суміш приблизно рівних кількостей *орто*-, *мета*- і *пара*-ізомерів.

2.4.2.7. Орієнтація заміщення у дизаміщених аренах

За наявності в бензеновому кільці двох, або більше замісників їх орієнтуючий вплив здійснюється складніше, але у багатьох випадках можна правильно припустити кращий напрямок входження в структуру нового замісника.

Залежно від електронної природи замісників та їх взаємного розташування, розрізняють **узгоджену та неузгоджену орієнтацію**.

При узгодженій орієнтації наявні замісники направляють нову групу в ті самі положення бензенового кільця. Узгоджена орієнтація характерна для дизаміщених бензолу, в яких:

- *замісники перебувають у мета-положенні щодо один одного і належать до орієтантів того самого роду;*
- *замісники знаходяться в орто- або пара-положенні по відношенню один до одного, але один із них є замісником I роду, а другий – II роду.*

За неузгодженої орієнтації один із замісників направляє нову групу в одні, а інший – в інші положення ароматичного кільця. В результаті, як правило, утворюється кілька різних ізомерів. Тому кращий напрямок заміщення можна визначити, використовуючи такі правила:

1. Якщо один із замісників є орієтантом I роду, то переважний напрямок заміщення визначає саме він.
2. Якщо обидва замісники є орієтантами I роду, то переважний напрямок заміщення визначається сильнішим електронодонорним замісником.

За силою орієнтуючого впливу замісники I роду можна розмістити у наступний ряд:



Так, при нітруванні 2-бромфенолу утворюється переважно 2-бromo-4-нітрофенол та 2-бromo-6-нітрофенол(рис. 2.4.41).

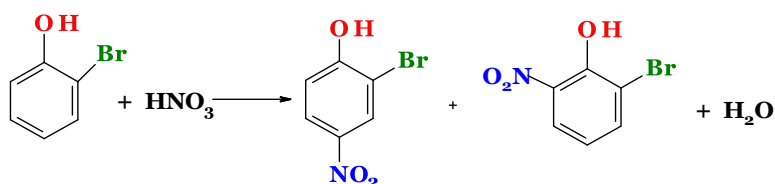


Рис. 2.4.41. Схема нітрування 2-бромфенолу

3. Якщо обидва замісники є орієнтантами II роду, електрофільне заміщення здійснюється насилу, а переважне місце входження третього замісника визначається сильнішим орієнтантом.

За силою орієнтуючого впливу в реакціях S_E замісники II роду можна розмістити в наступний ряд:



Наприклад, в *o*-нітробензойній кислоті заміщення йде переважно в *meta*-положення щодо карбоксильної групи.

Слід також зазначити, що поряд з електронною природою замісників, на співвідношення продуктів заміщення впливають просторові чинники. За інших рівних умов через стеричні перешкоди малоймовірно входження третьої групи між двома вже присутніми замісниками.

2.4.2.8. Електрофільне заміщення в багатоядерних аренах

Електрофільне заміщення у нафталену відбувається подібно до таких же процесів у бензені, але має свої особливості через наявність двох конденсованих бензенових кілець. На першому етапі електрофільна частинка атакує один з подвійних зв'язків нафталену в любому із двох кілець, утворюючи карбокатион. Проміжний карбокатион потім втрачає протон, відновлюючи ароматичність, що призводить до утворення заміщеного продукту.

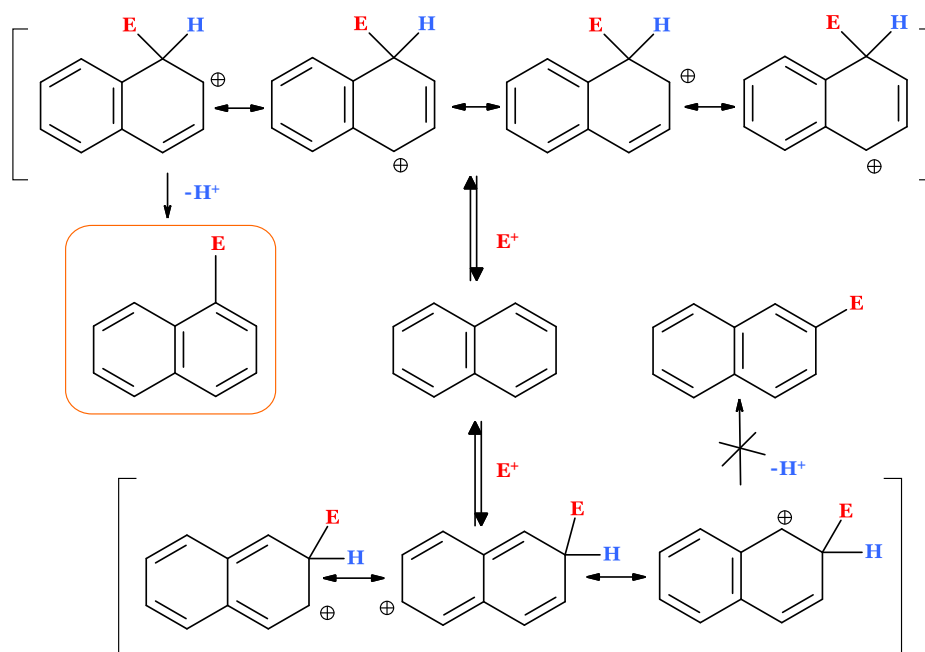


Рис. 2.4.42. Загальна схема механізму електрофільного заміщення у нафталену

Нафтален має два типи положень для заміщення: α (1, 4, 5, 8) і β (2, 3, 6, 7). Заміщення найчастіше відбувається в α -положенні, оскільки цей

шлях енергетично більш вигідніший за рахунок того, що при утворенні σ -комплексу позитивний заряд делокалізується зі збереженням ароматичності одного із конденсованих кілець. У випадку β -заміщення відбувається порушення ароматичності обох кілець, а наведена (рис. 2.4.42) хіноїдна структура менш ефективно делокалізує позитивний заряд σ -комплексу.

Галогенування нафталену можна проводити без каталізатора при температурі 50-70 °С. Оскільки в нафталену відмічається не рівномірний розподіл електронної густини, галогени приєднуються в 1,4-положення як у випадку дієнів. Утворений проміжний 1,4-дигалогено-1,4-дигідронафтален потім легко піддається дегідрогалогенуванню з утворенням α -заміщеного нафталену (рис. 2.4.43). А вже у випадку використання каталізаторів (кислот Льюїса) реакція іде через утворення σ -комплексу.

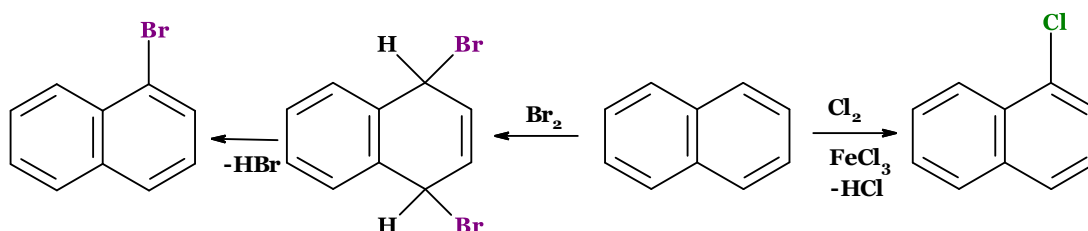


Рис. 2.4.43. Загальна схема галогенування нафталену в різних умовах

При підвищенні температури до 500-600 °С галогенування відбувається вже за радикальним механізмом, що призводить до утворення приблизно рівної кількості α - та β -ізомерів.

Нітрування нафталену нітруючою сумішшю призводить до утворення переважно 1-нітронафталену. Продукти ж сульфонування залежать від умов проведення реакції (рис. 2.4.44).

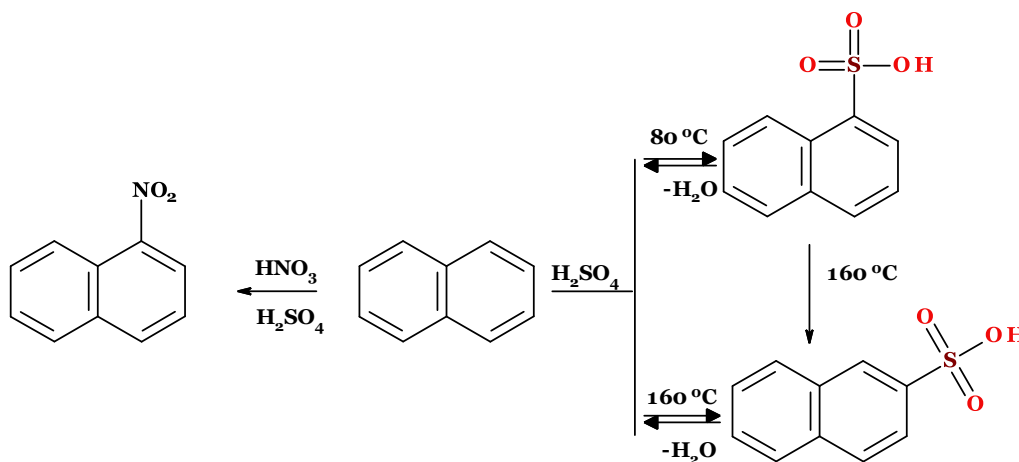


Рис. 2.4.44. Загальна схема нітрування та сульфонування нафталену в різних умовах

Залежність виходу того або іншого ізомеру від температури є яскравим прикладом перебігу зворотної реакції сульфонування в умовах

кінетичного контролю, якому сприяють низька температура, мала кількість води, короткий час (утворення α -ізомеру), або **термодинамічного контролю**, пов'язаного з високою температурою, більшою кількістю води, більш тривалим часом реакції (утворення β -ізомеру).

Похідні нафталену в реакціях заміщення мають певні особливості, пов'язані з наявністю другого кільця і більшою нерівноцінністю зв'язків. Тому місце введення нового замісника визначається в першу чергу природою вже наявного замісника і різницею реакційної здатності α - і β -положень. Існують два варіанти перебігу реакцій заміщення залежно від розташування замісника в α - або β -положенні.

У випадку наявності електронодонорного замісника (**D**) відбувається активація того кільця, до якого він приєднаний, і реакції електрофільного заміщення відбуваються саме в цьому кільці. Оскільки електронодонорні замісники впливають на протікання реакцій електрофільного заміщення в орто і пара-положенні, то у випадку α -заміщених нафталенів заміщення відбувається в 4 положення і тільки потім в 2 положення (рис. 2.4.45). Якщо ж електронодонорний замісник знаходиться в β -положенні, то заміщення іде в 1 положення конденсованої системи (інше *орто*-положення відносно електронодонорного замісника **D**, що є β -положенням нафталену, яке є менш активним, а *пара*-положення є неактивним, оскільки цей атом карбону є спільним для двох кілець).

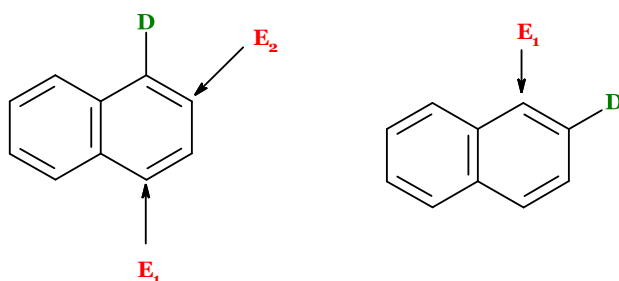


Рис. 2.4.45. Загальна схема напрямків введення замісників (E_1 та E_2) до системи нафталену, який вже містить електронодонорний замісник **D**

У випадку наявності електроноакцепторного замісника (**A**) відбувається дезактивація того кільця, до якого він приєднаний, тому реакції електрофільного заміщення відбуваються по сусідньому кільцю, на яке вплив електроноакцепторного замісника є мінімальним (рис. 2.4.46).

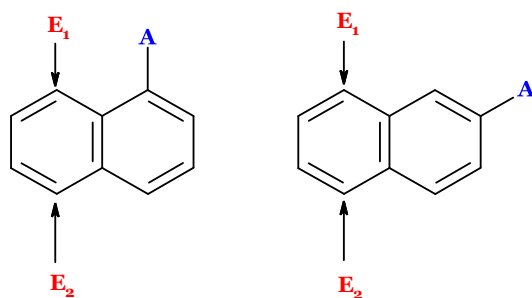


Рис. 2.4.46. Загальна схема напрямків введення замісників (E_1 та E_2) до системи нафталену, який вже містить електроноакцепторний замісник А

2.4.2.9. Електрофільне заміщення в гетероциклічних системах

Особливістю піролу, фурану і тіофену є їх висока реакційна здатність щодо класичних електрофілів. Електрофільне заміщення проходить, як правило, по положенню 2 (рис. 2.4.47).

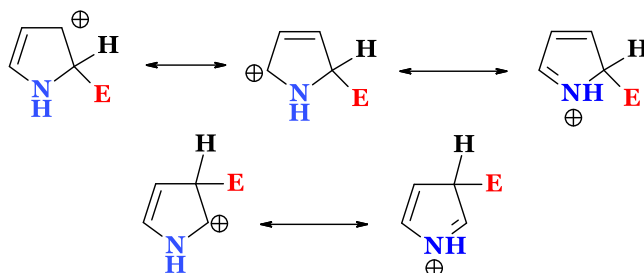


Рис. 2.4.47. Схема утворення σ -комплексів при введенні електрофіла в структуру піролу

Як видно з наведеної вище схеми, у разі заміщення по положенню $C_{(2)}$ в делокалізації проміжного карбокатиону беруть участь три мезомерні структури, тоді як у разі реакції по положенню 3 – тільки дві.

Особливістю піролу є його ацидофобність, обумовлена тим, що катіон, який утворюється при протонуванні у кислих середовищах, атакує наступну молекулу піролу. Катіон, що знов утворюється, атакує непротоновану молекулу і т. д. Зрештою, такий процес приводить до полімеризації.

Аналогічно піролу індол також ацидофобний і дуже чутливий до окисників, тому вибір умов електрофільного заміщення вимагає таких самих підходів, що і у разі піролу.

Істотною відмінністю індолу від піролу є орієнтація електрофільного заміщення в положення 3, що обумовлено ефективнішою стабілізацією катіона, який утворюється при атаці по положенню 3 (при написанні мезомерних формул слід враховувати лише ті, в яких не відбувається порушення ароматичності анельованого бензенового кільця) (рис. 2.4.48).

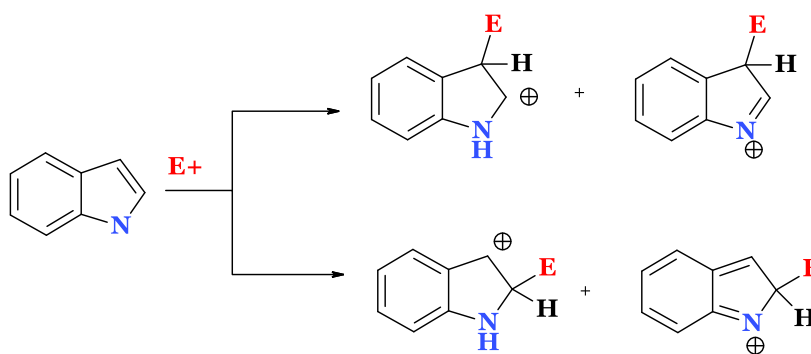


Рис. 2.4.48. Схема утворення σ -комплексів при введенні електрофіла в структуру індолу

Катіон, що утворюється при атаці електрофілом по положенню 3, ефективно стабілізований за участю атома нітрогену, тоді як для ізомерного катіона неможлива стабілізація без порушення ароматичності бензенового кільця.

Реакції електрофільного заміщення для піридину проходять важко, що обумовлено π -дефіцитністю ядра і здатністю атома нітрогену утворювати солі з протонними кислотами та комплекси з кислотами Льюїса. Атака електрофіла проходить за положенням 3. *За здатністю до електрофільного заміщення піридин нагадує нітробензен.* Незважаючи на те, що в резонансній стабілізації проміжного катіону при електрофільній атаці бере участь однакове число мезомерних структур, як при заміщенні за положенням 3, так і за положеннями 2 і 4, в останньому випадку катіони з позитивним зарядом на імінному атомі нітрогену вкрай невігідні.

Електрофільне заміщення для хіноліну проходить переважно в 5 і 8 положення. Так, при нітруванні нітруючою сумішшю утворюється суміш 5- та 8-нітрохінолінів. Сульфування при 220 °C приводить до утворення хінолін-6-сульфо кислоти, а при 300 °C – до більш термодинамічно вигідної форми – хінолін-6-сульфо кислоти. За цієї температури також відбувається перегрупування 8-ізомеру в ізомер 6 (рис. 2.4.49).

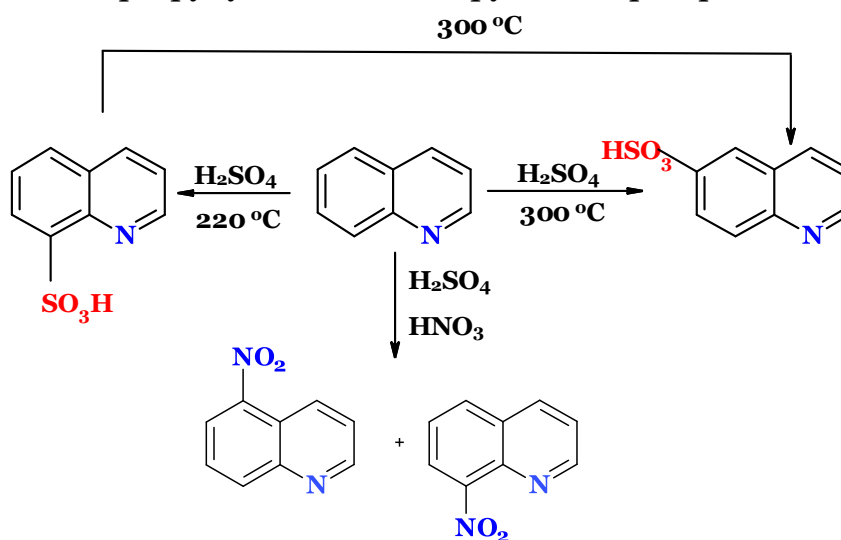


Рис. 2.4.49. Напрямки протікання електрофільного заміщення для хіноліну

У реакціях електрофільного заміщення у ізохіноліну відбувається зазвичай утворення 5- та 8-ізомерів (рис. 2.4.50).

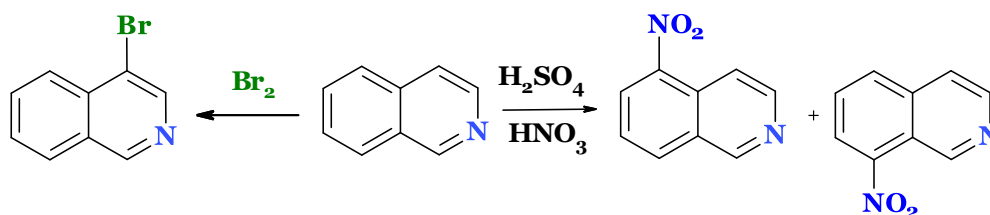


Рис. 2.4.50 Напрямки протікання електрофільного заміщення для ізохіноліну

2.4.3. Нуклеофільне заміщення

Реакції нуклеофільного заміщення - це основний тип реакцій в органічній хімії, що включає взаємодію нуклеофіла з органічною сполукою $R-X$ (де R – алкільний або арильний залишок, а X – відхідна група), в результаті чого відхідна група заміщується нуклеофілом.

У випадку коли нуклеофілом виступає розчинник, така реакція називається **сольволизом**.

Попри те, що в органічній хімії випадки «чистих» механізмів нуклеофільного заміщення вкрай рідкісні, принципово реакції нуклеофільного заміщення поділяються на ті, що відбуваються на sp^3 -гібридизованому й на sp^2 -гібридизованому атомі карбону.

Повну класифікацію всіх механізмів можна приблизно сформулювати наступним чином:

1. нуклеофільне заміщення на насиченому атомі карбону:
 - 1.1. реакції першого порядку (S_N1);
 - 1.2. реакції другого порядку (S_N2);
 - 1.3. «внутрішнє» нуклеофільне заміщення (S_Ni);
 - 1.4. алільне нуклеофільне заміщення першого порядку (S_N1');
 - 1.5. алільне нуклеофільне заміщення другого порядку (S_N2');
2. нуклеофільне заміщення на ненасиченому атомі карбону:
 - 2.1. механізм приєднання-елімінування («тетраедричний механізм», S_Nt);
 - 2.2. нуклеофільне ароматичне заміщення.

Галогеноалкани є електрофільними реагентами, властивості яких обумовлені полярністю зв'язку $C-Hal$. Оскільки атом галогену виявляє більшу електронегативність, ніж атом карбону, електронна густина зв'язку $C-Hal$ у галогеноалканах зміщена до атома галогену. В результаті атом галогену набуває часткового негативного (δ^-), а атом карбону – часткового позитивного (δ^+) заряду.

Електронодефіцитний атом карбону стає електрофільним центром молекули і може бути атакований нуклеофільними реагентами. У процесі атаки нуклеофіл надає пару електронів для утворення хімічного зв'язку з електронодефіцитним атомом карбону, а атом галогену відщеплюється від молекули галогеноалкану з парою електронів зв'язку $C-Hal$ (рис. 2.4.51).

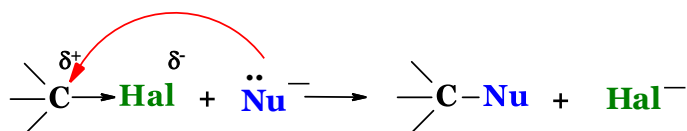


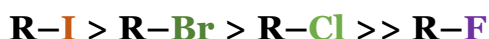
Рис. 2.4.51. Загальна схема нуклеофільного заміщення

Нуклеофільними реагентами можуть бути речовини, що містять в молекулах атоми з неподіленими парами електронів (NH_3 , RNH_2 , R_2NH , NOH та ін), або речовини, що утворюють при дисоціації аніони

(нуклеофільні частинки): NaOH (OH^-), $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$), KCN (CN^-), NaSH (SH^-), NaNO_2 (NO_2^-), CH_3COONa (CH_3COO^-), KBr (Br^-), KI (I^-) та ін.

Схильність галогеноалканів до реакцій S_N визначається полярністю зв'язку **C-Hal** (статичний фактор). З величин електронегативностей атомів галогенів полярність цього зв'язку збільшується у ряду від **I** до **F**. Отже, можна припустити, що флюоропохідні галогеноалканів мають бути більш реакційноздатними, ніж хлоропохідні, а останні більш активні, ніж бромо та йодопохідні.

Реально ж реакційна здатність галогеналканів у реакціях S_N зменшується в ряді:



Така закономірність пояснюється поляризуемістю зв'язку **C-Hal** (здатність зв'язку збільшувати полярність при підході нуклеофільного реагенту (динамічний фактор)). Як відомо, поляризованість зв'язку тим більше, чим більш об'ємна і рухлива електронна оболонка атомів, що утворюють зв'язок. Серед галогенів найбільш високу поляризуемість має атом йоду, найменшу – атом флюору. Саме тому зв'язок **C-I** більш схильний до гетеролітичного розриву, ніж зв'язок **C-F**. Через низьку поляризуемість зв'язку **C-F** флюороалкани практично не вступають у реакцію нуклеофільного заміщення.

Активність інших галогеналканів щодо нуклеофілів знижується в ряду:



Залежно від будови галогеноалкану, природи нуклеофілу та розчинника реакції нуклеофільного заміщення протікають за двома основними механізмами: механізм S_N2 та механізм S_N1 .

2.4.3.1. Механізм S_N2

За механізмом S_N2 реакція відбувається в одну стадію через утворення переходного стану, в побудові якого бере участь як молекула галогеноалкану, так і нуклеофільний реагент.

Спочатку нуклеофіл атакує електрофільний центр молекули галогеноалкану (атом карбону, зв'язаний з галогеном) з протилежного боку від зв'язку **C-Hal** (атака з тилу). При наближенні нуклеофіла до галогеноалкану відбувається перерозподіл електронної густини у хімічних зв'язках. У результаті утворюється перехідний стан, який є нестійким комплексом, де зв'язок **C-Hal** послаблюється і починає формуватися зв'язок **C-Nu**. Цей перехідний стан перебуває у рівновазі з вихідними реагентами і відповідає максимуму на енергетичній діаграмі реакції. Далі,

у перехідному стані відбувається одночасний розрив зв'язку **C-Hal** та утворення зв'язку **C-Nu**.

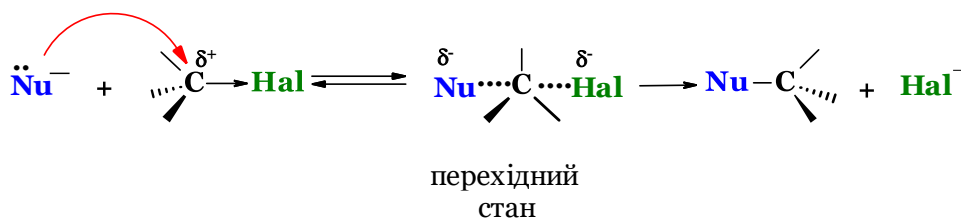


Рис. 2.4.52. Загальна схема нуклеофільного заміщення за механізмом S_N2

При утворенні перехідного стану відбувається перегібридизація центрального атома карбону (вихідна sp^3 -гібридизація змінюється на sp^2 -гібридизацію), що призводить до розміщення трьох нереагуючих зв'язків атома карбону в одній площині, перпендикулярно до якої знаходиться негібридизована p -орбіталь, одна частка якої частково перекривається з орбіталлю атакуючого нуклеофіла, а друга – з орбіталлю атома галогену (рис. 2.4.52).

Якщо електрофільним центром молекули галогеноалкану є асиметричний атом карбону, то нуклеофільне заміщення атома галогену супроводжується вивертанням конфігурації. Це підтверджує, що у механізмі S_N2 нуклеофільна атака електрофільного центру галогеноалкану здійснюється з тилу (рис. 2.4.53).

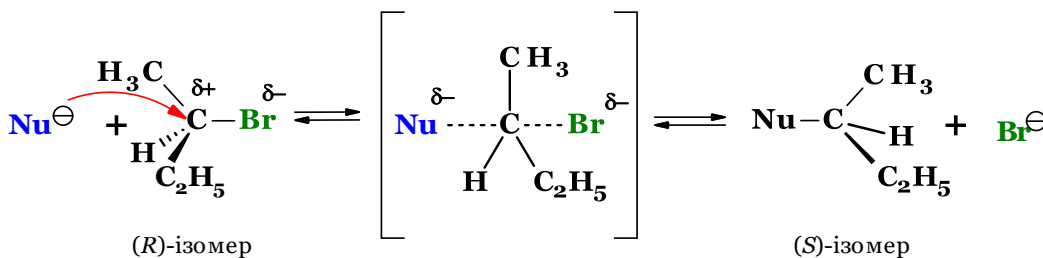
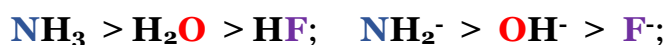


Рис. 2.4.53. Механізм S_N2 на прикладі (R) -2-бромобутану

Реакційна здатність галогеноалканів за механізмом S_N2 тим вища, чим більший частковий позитивний заряд на атомі карбону, з'єднаному з атомом галогену. Тому серед первинних галогеналканів активність підвищується від метильного радикалу до бутильного. Однак, поряд з електронними факторами значно більший вплив на реакційну здатність галогеноалканів за механізмом S_N2 мають просторові фактори. Чим більша кількість та обсяг замісників біля атома карбону, з'єданого з атомом галогену, тим важче утворюється перехідний стан через просторові перешкоди. У зв'язку з цим за механізмом S_N2 легко реагують первинні та дещо важче – вторинні галогеноалкани. Третинні галогеноалкани через просторові перешкоди в реакції нуклеофільного заміщення за механізмом S_N2 не вступають.

Для реакцій, що протікають за механізмом S_N2 , важливе значення має природа нуклеофіла, оскільки нуклеофіл бере участь в утворенні перехідного стану. Чим вища реакційна здатність нуклеофіла, тим легше протікає реакція механізму S_N2 .

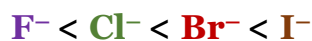
Нуклеофільність реагенту залежить від ряду факторів: електронегативності і поляризуємості нуклеофільного центру, характеру замісників, пов'язаних з нуклеофільним центром, і розчинника. При рівних інших факторах зі збільшенням електронегативності атома нуклеофільного центру в межах одного і того ж періоду Періодичної системи елементів Д. І. Менделєєва неподілені пари електронів утримуються міцніше і, отже, нуклеофільність реагенту знижується. Так, нуклеофільність наступних сполук і відповідних їм аніонів знижується в рядах:



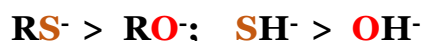
Також слід зазначити, що нуклеофільність іона значно вища за нуклеофільність відповідної нейтральної молекули:



У межах групи Періодичної системи елементів нуклеофільність збільшується зверху вниз відповідно до зростання поляризуємості нуклеофільного центру. Так, нуклеофільність галогенід-іонів збільшується в ряду:



Аналогічно нуклеофільність сірковмісних нуклеофілів вище, ніж кисневмісних аналогів:



На нуклеофільність реагенту впливають замісники, пов'язані з нуклеофільним центром. Електронодонорні замісники підвищують електронну густину в нуклеофільному центрі та призводять до збільшення нуклеофільності, а електроноакцепторні, навпаки, знижують нуклеофільність:



Вплив розчинника на нуклеофільність визначається **ефектом сольватації**. Розчинник, молекули якого містять атом гідрогену, здатного до утворення водневого зв'язку або взаємодії з основою, називають **протонним**. *Протонні полярні розчинники (вода, спирти, мурашина кислота, оцтова кислота та ін) добре сольвтують як катіони, так і аніони. Сольватуючи нуклеофіл, вони знижують його*

реакційну здатність і, отже, уповільнюють реакції, що йдуть за механізмом S_N2 .

Розчинник, молекули якого не містять атом гідрогену, здатний до утворення водневого зв'язку або взаємодії з основою, називається **апротонним**. *Апротонні полярні розчинники (диметилформамід $HCON(CH_3)_2$, диметилсульфоксид $(CH_3)_2SO$, ацетон CH_3COCH_3 , ацетонітрил $CH_3-C\equiv N$ та ін.) сольватують тільки катіони, тому швидкість реакцій S_N2 у них суттєво підвищується.*

2.4.3.2. Механізм S_N1

На відміну від механізму S_N2 , де розрив зв'язку C-Hal та утворення зв'язку C-Nu відбувається синхронно, у механізмі S_N1 розрив зв'язку C-Hal передує утворенню зв'язку C-Nu.

За механізмом S_N1 реакція протікає у дві стадії (рис. 2.4.54).

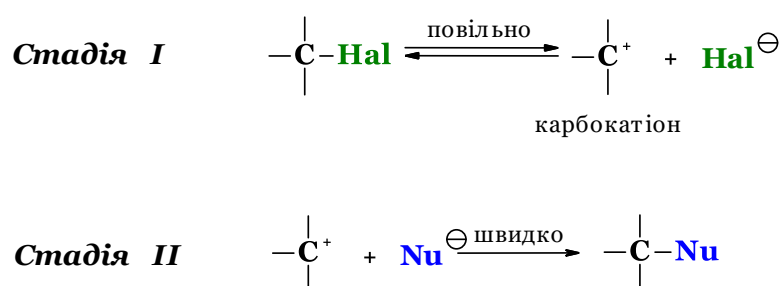


Рис. 2.4.54. Загальна схема нуклеофільного заміщення за механізмом S_N1

На стадії **I** відбувається іонізація молекули галогеноалкану з утворенням карбокатиону та галогенід-іону. Процес іонізації протікає повільно, тому він визначає швидкість всієї реакції. Процесу іонізації галогеноалкану сприяє розчинник.

На стадії **II** катіон, що утворився, швидко взаємодіє з нуклеофільним реагентом, утворюючи кінцевий продукт реакції.

Механізм нуклеофільного заміщення, який протікає за розглянутою схемою, називається мономолекулярним, оскільки на стадії, що визначає швидкість всього процесу (стадія **I**), бере участь молекула тільки одного реагенту – галогеноалкану. Тому такий механізм позначають S_N1 .

Оптично активні третинні галогеноалкани, у яких атоми галогену зв'язані з асиметричним атомом карбону, у реакціях S_N1 , зазвичай, утворюють рацемічні форми. Це пов'язано з тим, що карбокатион, що утворюється на стадії **I** реакції, має площинну конфігурацію (катіонний центр знаходиться в sp^2 -гібридизації) і може бути атакований нуклеофільним реагентом з рівною ймовірністю з обох сторін площини. Це і призводить до утворення рівних кількостей двох стереоізомерів (рис. 2.4.55).

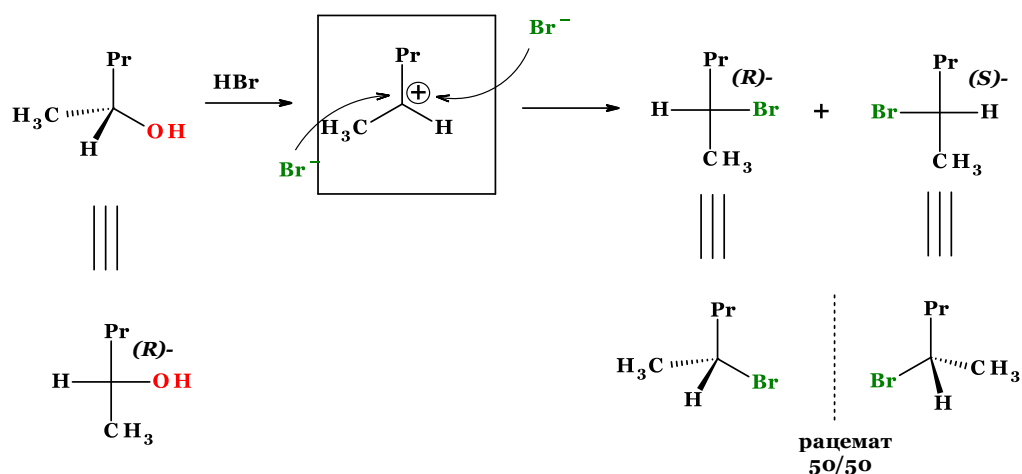


Рис. 2.4.55. Стереохімічні аспекти реакції нуклеофільного заміщення S_N1 на прикладі пентан-2-олу.

На противагу цьому, реакції S_N2 йдуть з інверсією конфігурації (рис. 2.4.56).

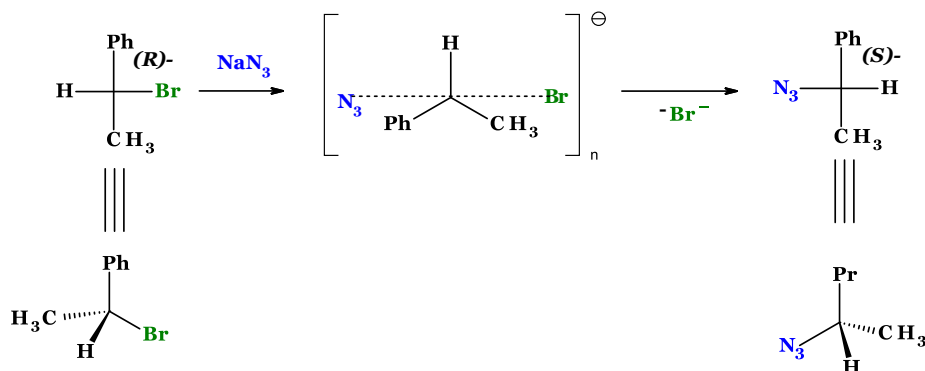


Рис. 2.4.56. Стереохімічні аспекти реакції нуклеофільного заміщення S_N2 на прикладі 1-бromo-1-фенілетану.

Перебігу реакцій за механізмом S_N1 сприяють такі фактори:

- *просторові перешкоди для атаки нуклеофілом електронодефіцитного атома карбону галогеноалкану;*
- *здатність сполук утворювати дуже стійкі карбокатиони;*
- *висока іонізуюча та сольватуюча здатність розчинника.*

За механізмом S_N1 відбувається нуклеофільне заміщення у третинних та за певних умов – у вторинних галогеноалканах. У молекулі третинного галогеноалкану, наприклад, *трет*-бутилброміду $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{Br}$, три метильні групи створюють просторову перешкоду для підходу нуклеофіла до електрофільного центру і, отже, його атака з тилу стає неможливою. Разом з тим, третинні галогеноалкани в сильнополярних середовищах здатні до іонізації. Як відомо, іонізація сполуки тим легше, чим стабільніше іони, що утворюються. Стійкість алкільних карбокатионів обумовлена деколізацією позитивного заряду за рахунок $+I$ -ефекту алкільних груп. Тому утворення третинного карбокатиону для молекули енергетично вигідніше, ніж вторинного і тим більше – первинного. Тому *третинні галогеноалкани легше зазнають іонізації, ніж вторинні і*

первинні і цим найбільш реакційноздатні в реакціях, що йдуть за механізмом S_N1 .

Вплив розчинника на перебіг реакцій за механізмом S_N1 обумовлено ефектом сольватації. *Протонні полярні розчинники сприяють іонізації галогеноалкану і добре сольвтують карбокатиони і аніони, що утворюються, підвищуючи їх стійкість. Ці розчинники прискорюють реакції, що йдуть за механізмом S_N1 .*

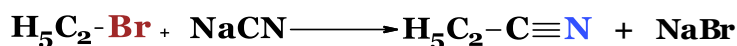
Таким чином, на підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що первинні галогеноалкани зазвичай реагують за механізмом S_N2 , третинні – механізмом S_N1 . Вторинні галогеноалкани, залежно від природи нуклеофіла та розчинника, можуть реагувати як за механізмом S_N2 , так і за механізмом S_N1 . Сильні нуклеофільні реагенти та апротонні полярні розчинники (нітробензен, диметилформамід, ацетонітрил та ін.) сприяють протіканню реакції за механізмом S_N2 , а протонні полярні розчинники (вода, метиловий спирт, етиловий спирт, мурашина кислота, оцтова кислота) сприяють взаємодії за механізмом S_N1 .

2.4.3.3. Нуклеофільне заміщення за участі амбідентних нуклеофілів

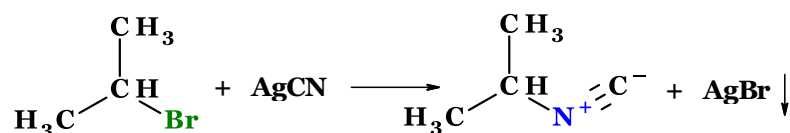
Деякі нуклеофільні реагенти містять аніони, що мають у своєму складі два і більше нуклеофільних центри (нітрит-іон, ціанід-іон). Такі іони мають двоїсту реакційну здатність і називаються **амбідентними**.

У реакціях, що протікають механізмом S_N2 , амбідентні нуклеофіли атакують електрофільний реагент реакційним центром з більшою нуклеофільністю, тобто, атомом нітрогену в нітрит-іоні та атомом карбону в ціанід-іоні. У реакціях, що йдуть за механізмом S_N1 , проміжний карбокатион активніше взаємодіє з реакційним центром з більшою електронною густиною, а саме, атомом кисню в нітрит-іоні та атомом нітрогену в ціанід-іоні.

Первинні та вторинні галогеноалкани із солями лужних металів ціановодневої кислоти (KCN, NaCN) у середовищі апротонного полярного розчинника з гарними виходами утворюють нітрили (механізм S_N2):



Основними продуктами реакції вторинних і третинних галогеноалканів із аргентум(I) ціанідом в середовищі протонного полярного розчинника є ізонітрили (ізоціаніди) (механізм S_N1).



2.4.3.4. Механізм S_Ni

Дещо детальніше слід зупинитися на взаємодії спиртів з тіонілхлоридом. Раніше передбачалося, що ця реакція на противагу іншим методам заміни гідроксильної групи, протікає зі збереженням конфігурації. Було запропоновано спеціальний механізм для зазначеного перетворення – S_Ni (рис. 2.4.57).

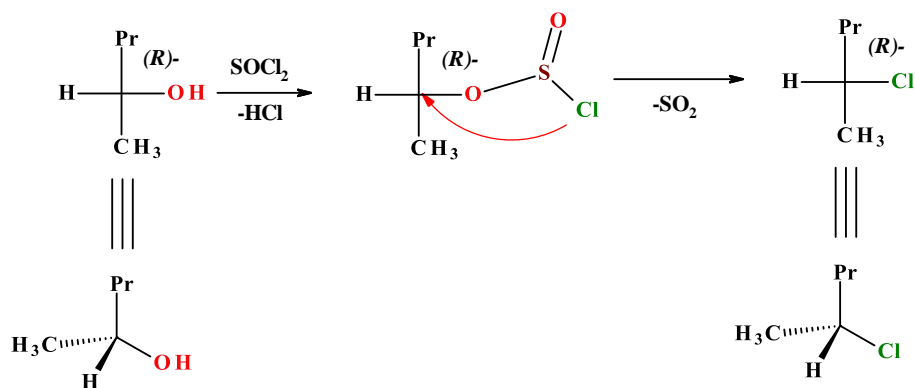


Рис. 2.4.57. Стереохімічні аспекти реакції нуклеофільного заміщення S_Ni на прикладі пентан-2-олу.

Реакція була детально вивчена на прикладі (*R*)-октан-2-олу з тіонілхлоридом. Зокрема, показано, що стереохімічний результат розкладу проміжного естеру сульфїтної кислоти залежить від розчинника. У неполярних розчинниках, наприклад, в петролейному етері, відбувається збереження конфігурації. Тут дійсно відбувається розкладання етеру через циклічний внутрішньомолекулярний перехідний стан (S_Ni механізм).

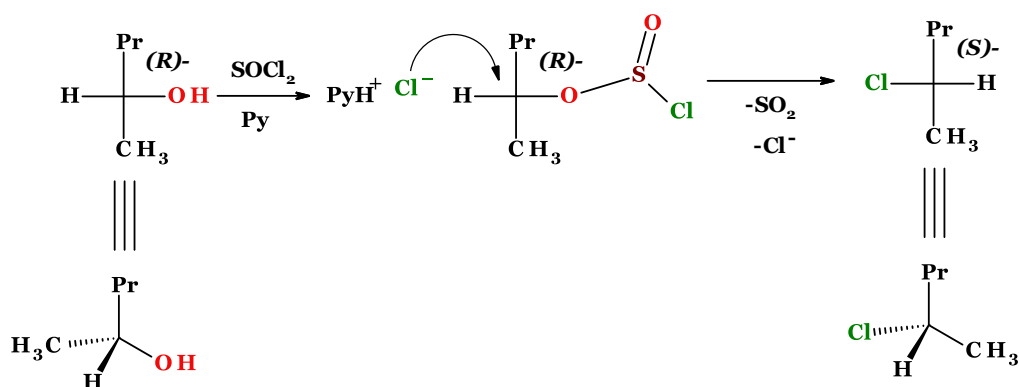


Рис. 2.4.58. Інверсія конфігурації в реакції нуклеофільного заміщення на прикладі взаємодії пентан-2-олу з тіонілхлоридом у піридині.

У піридині (або триетиламіні) спостерігається інверсія конфігурації. Додавання основи в цьому випадку сприяє дисоціації етеру з утворенням хлорид-аніону. Джерелом зовнішнього хлорид-аніону служить піридиній хлорид (механізм – S_N2 заміщення) (рис. 2.4.58).

У діоксані не відбувається інверсія конфігурації, але насправді це подвійна інверсія (S_N2-S_N2).

При низьких температурах S_N1 механізм реалізується і при взаємодії галогеноводнів зі спиртами. Так (-)- α -фенілетанол і безводний HBr при -80°C дають галогенід тієї ж конфігурації. Чим вище температура, тим більше в реакційній суміші вмісту іншого енантіомера.

2.4.3.5. Алільне нуклеофільне заміщення

Під час проведення реакцій нуклеофільного заміщення на алільних субстратах в умовах, що сприяють механізму S_N1 , утворюються два продукти: стандартний продукт S_N1 та продукт алільного перегрупування S_N1' . Це відбувається через утворення алільного катіону. За відсутності значного стеричного впливу замісників з одного боку, нуклеофіл має майже однакові шанси атакувати як в положенні 1, так і в положенні 3 (рис. 2.4.59).

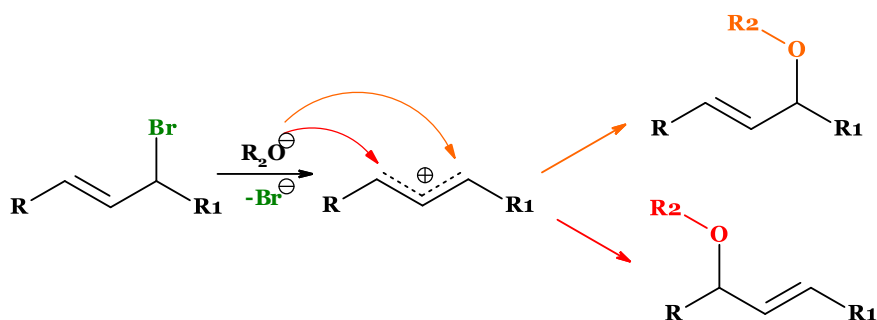


Рис. 2.4.59. Нуклеофільне заміщення на алільних субстратах в умовах, що сприяють механізму S_N1

Якщо забезпечити умови для протікання механізму S_N2 , алілбромід утворить класичний продукт реакції S_N2 . Однак, якщо через стеричні фактори швидкість реакції S_N2 знижується, нуклеофіл може атакувати субстрат у положенні 3 відносно відхідної групи, що призводить до утворення продукту алільного перегрупування за механізмом S_N2' (рис. 2.4.60).

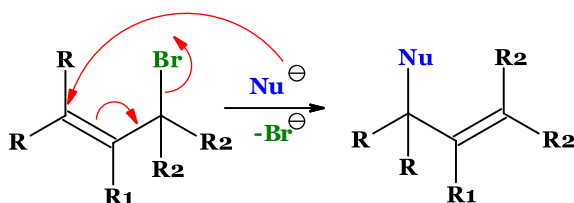


Рис. 2.4.60. Нуклеофільне заміщення на утруднених алільних субстратах в умовах, що сприяють механізму S_N2

Алільні та бензильні сполуки є гарними субстратами для реакцій S_N2 , тому що перехідний стан отримує певну стабілізацію через кон'югацію.

Однак, слід зауважити, що ці сполуки також можуть реагувати за механізмом S_N1 . Для первинних аліл- або бензилгалогенідів немає ніяких

підстав унеможливити такий перебіг реакції. Але на підвищення імовірності того чи іншого механізму впливають інші замісники, що також знаходяться в кон'югації з тими ж ненасиченими зв'язками. Так, електронодонорні замісники в *пара*-положенні системи стабілізують бензильний карбокатион і підвищують імовірність механізму S_N1 , а електроноакцепторні замісники, навпаки, надають певну дестабілізацію, чим роблять механізм S_N1 менш ймовірним (рис. 2.4.61).

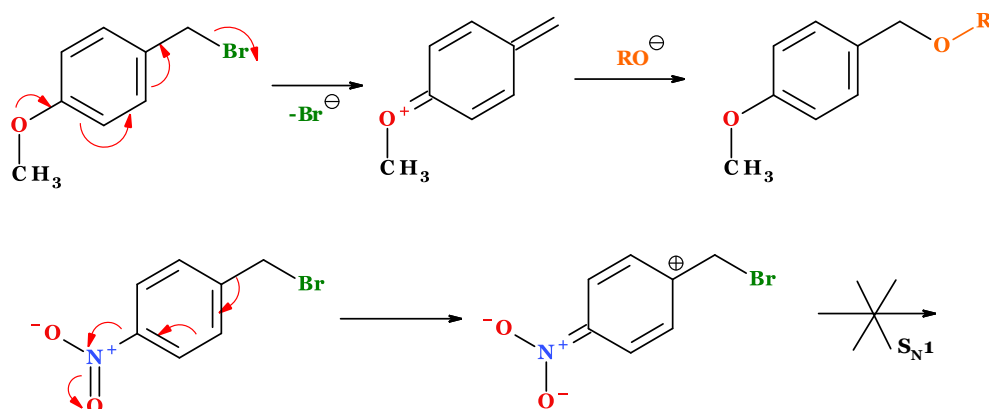


Рис. 2.4.61. Вплив природи замісника в бензильному радикалі на можливість протікання реакції нуклеофільного заміщення за механізмом S_N1

2.4.3.6. Механізм приєднання - елімінування на sp^2 -гібридизованому атомі карбону або «тетраедричний механізм» (S_{Nt})

При нуклеофільному заміщенні на sp^2 -гібридизованому атомі карбону реакції зазвичай не проходять за механізмами S_N1 і S_N2 . Замість цього подвійний зв'язок сприяє реакціям приєднання та елімінування. Для таких реакцій типовий механізм приєднання-елімінування, відомий також як тетраедричний механізм (S_{Nt}) (рис. 2.4.62).

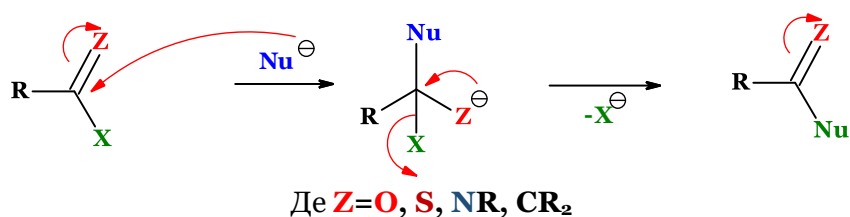


Рис. 2.4.62. Схема тетраедричного механізму (S_{Nt})

Цей механізм особливо важливий для сполук, де атом карбону зв'язаний подвійним зв'язком з гетероатомом, зокрема для похідних карбонових кислот.

Нуклеофільне ацильне заміщення (S_{NAcy}), як різновид типового механізму приєднання-елімінування, описує клас реакцій заміщення за участю нуклеофілів і ацильних сполук. У цьому типі реакції нуклеофіли (спирти, аміни або еноляти) заміщують відхідну групу ацильного

похідного, такого як галогенангідрид, ангідрид або естер. Отриманий продукт є карбонільною сполукою, в якій нуклеофіл займає місце відхідної групи, присутньої у вихідній ацильній похідній.

Карбонільні сполуки реагують з нуклеофілами за механізмом приєднання-відщеплення. Нуклеофіл атакує карбонільну групу по sp^2 -гібридизованому атому карбону, утворюючи тетраедричний проміжний продукт (рис. 2.4.63). Ця реакція може бути прискорена додаванням кислот, які роблять карбоніл більш електрофільним, або основами, які активують нуклеофіл.

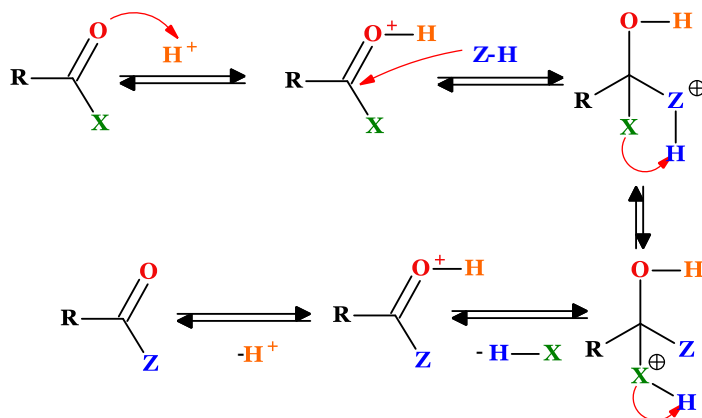


Рис. 2.4.63. Загальний механізм кислотно-каталізованого нуклеофільного ацильного заміщення

У кислих умовах карбонільна група ацильної сполуки зазнає протонування, що активує її для нуклеофільної атаки. На другому етапі протонований карбоніл атакує нуклеофіл ($H-Z$), утворюючи тетраедричний проміжний продукт. Далі відбувається перенесення протону від нуклеофіла (Z) до відхідної групи (X). Після відщеплення протонованої відхідної групи карбонільний атом карбону знову стає sp^2 -гібридизованим, а подальше відщеплення протону призводить до утворення кінцевого продукту (рис. 2.4.61).

За присутності основ нуклеофіл (Nu^-) атакує карбонільну групу ацильної сполуки, утворюючи тетраедричний алкоксидний проміжний продукт, від якого далі відщеплюється відхідна група (X^-), утворюючи продукт заміщення. Реакція не відбувається, якщо відхідна група є більш сильною основою, ніж нуклеофіл (тобто відхідна група повинна мати більший pK_a , ніж нуклеофіл). На відміну від кислотно-каталізованих процесів, і нуклеофіл, і відхідна група існують як аніони в основних умовах (рис. 2.4.64).

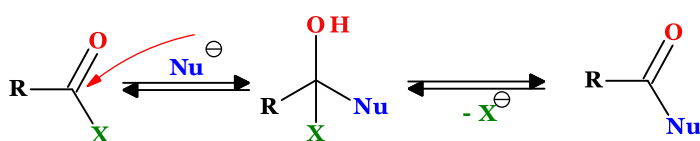


Рис. 2.4.64. Загальний механізм нуклеофільного ацильного заміщення каталізованого основами

Існує п'ять основних типів ацилпохідних. Галогенангідриди кислот є найбільш реакційноздатними щодо нуклеofilів, за ними йдуть ангідриди, естери та амідн. Карбоксилат-іонн практично не вступають в нуклеофільне заміщення, оскільки вони не мають відхідної групи. Реакційна здатність цих п'яти класів сполук охоплює широкий діапазон; відносні швидкості реакцій хлорангідридів і амідів відрізняються в 10^{13} разів.

Галогенангідриди реагують з карбоновими кислотами з утворенням ангідридів. Якщо структура кислоти та хлорангідриду різна, продуктом є змішаний ангідрид. Спочатку карбонова кислота атакує хлорангідрид кислоти, утворюючи тетраедричний проміжний продукт, який викидаючи галогенід-іон як вихідну групу утворює оксонієву сіль. Депротонування останньої дає змішаний ангідрид (рис. 2.4.65).

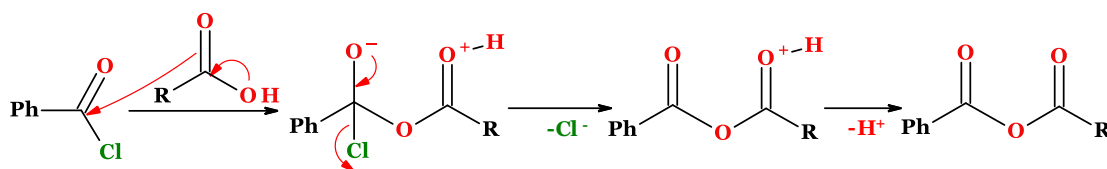


Рис. 2.4.65. Механізм взаємодії бензоїлхлориду з карбоновими кислотами

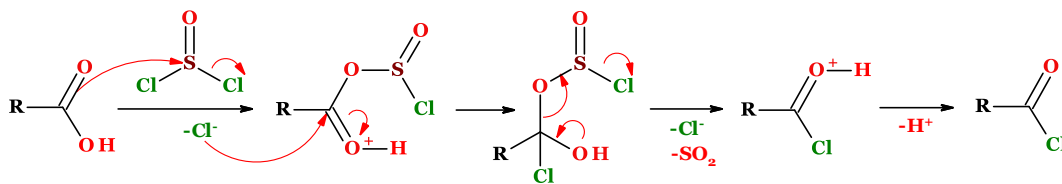


Рис. 2.4.66. Механізм реакції карбонової кислоти з тіонілхлоридом

Подібним чином реагують кислоти з тіонілхлоридом (рис. 2.4.66).

Фосфор(III) хлорид (PCl_3) та фосфор(V) хлорид (PCl_5) також перетворюють карбонові кислоти на хлорангідриди за подібним механізмом.

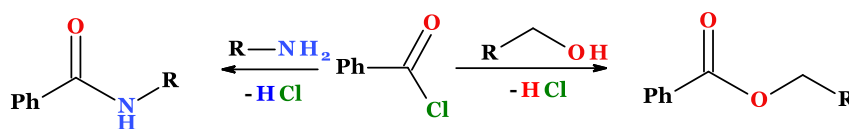


Рис. 2.4.67. Схема реакції Шоттена-Баумана

Спирти та аміни реагують з галогенідами кислот, утворюючи естери та амідн, відповідно, у реакції, офіційно відомій як реакція Шоттена-Баумана (рис. 2.4.67).

Первинні та вторинні амідн погано реагують з карбоновими нуклеофілами. Реактиви Грін'яра та літійорганічні сполуки діятимуть як основи, а не нуклеофіли, і просто депротонують амід. Третинні амідн не мають на атомі нітрогену протонів і реагують з карбоновими нуклеофілами, утворюючи кетонн або альдегідн (рис. 2.4.68).

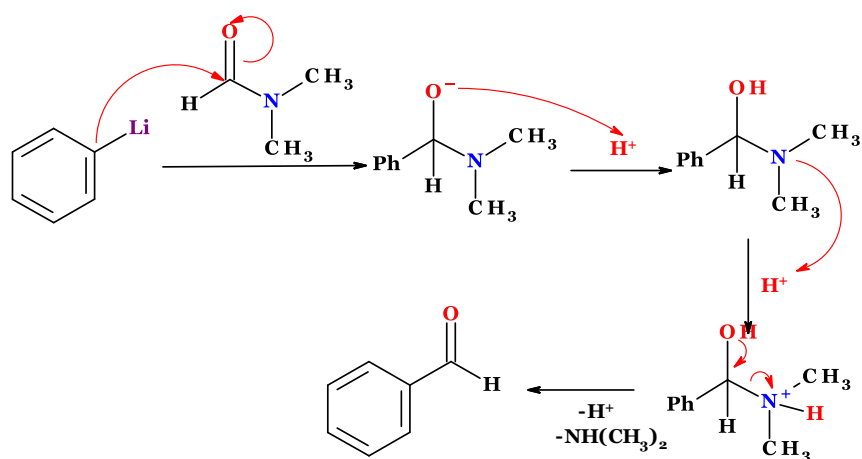


Рис. 2.4.68. Механізм нуклеофільного заміщення за участі N,N-диметилформаміду

Тетраедричний механізм також характерний для реакцій вінілгалогенідів. Оскільки, на відміну від кисню, сульфу або нітрогену, карбон (група CR_2) не може стабілізувати негативний заряд, електронні властивості замісників R' мають велике значення. Електронодонорні групи дестабілізують карбаніонний інтермедіат, тоді як електроноакцепторні групи стабілізують його (рис. 2.4.69).

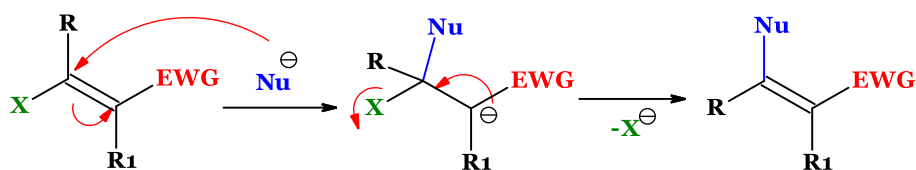


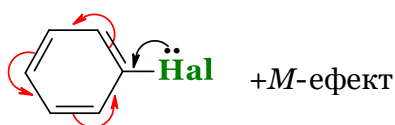
Рис. 2.4.69. Механізм нуклеофільного заміщення для вінілгалогенідів

2.4.3.7. Механізми нуклеофільного ароматичного заміщення

Класифікацію механізмів нуклеофільного ароматичного заміщення можна представити таким чином:

- *приєднання-елімінування (скорочено $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$);*
- *елімінування-приєднання (також знане як аріновий механізм);*
- *механізм $\text{S}_{\text{N}}1$ (через феніл-катіон);*
- *вікарне нуклеофільне заміщення (VNS);*
- *радикально-нуклеофільне ароматичне заміщення ($\text{S}_{\text{RN}}1$).*

Галогеновуглеводні, що містять атом галогену безпосередньо зв'язаний з бензольним кільцем, характеризуються низькою реакційною здатністю зв'язку карбон-галоген. Атом галогену в цих сполуках малорухливий і заміщується з великими труднощами, що вказує на подібність з вінілгалогенідами.



Низька активність зв'язку **C-Hal** у галогеноаренах, як і у вінілгалогенідах, обумовлена спряженням неподільної пари електронів атома галогену з π -електронною системою бензольного кільця. В результаті спряження відбувається укорочення та зменшення полярності зв'язку карбон-галоген, що призводить до його зміцнення. Тому нуклеофільне заміщення атома галогену в галогеноаренах відбувається лише в дуже жорстких умовах. Так, у молекулі хлоробензену атом хлору заміщається на гідроксильну групу під дією концентрованого розчину лугу при температурі понад 300°C та тиску 150 атм. Реакція з амоніаком відбувається за температури 200°C у присутності каталізатора – порошку міді або солей одновалентної міді (реакція Ульмана) (рис. 2.4.70).

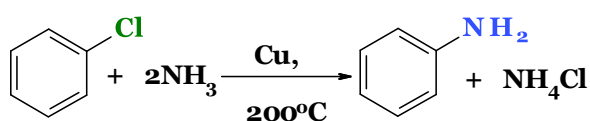


Рис. 2.4.70. Схема реакції Ульмана

Разом з тим, рухливість атома галогену в галогеноаренах різко зростає за наявності в *орто*- або *пара*-положеннях по відношенню до атома галогену сильних електроноакцепторних замісників (**-NO₂**, **-NO**, **-CN**, **-COOH**, **-SO₃H** та ін). Підвищення реакційної здатності зв'язку карбон-галоген в активованих галогеноаренах пов'язано зі збільшенням позитивного дробового заряду на атакованому атомі карбону під впливом електроноакцепторного замісника (рис. 2.4.71).

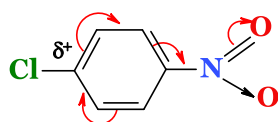


Рис. 2.4.71. Вплив електроноакцепторного замісника на реакційну здатність зв'язку карбон-галоген

У молекулі 2,4-динітро-1-хлоробензену атом хлору вже досить легко заміщається на групи **-OH**, **-NH₂**, **-OCH₃** та ін.

Реакції нуклеофільного заміщення активованого атома галогену протікають за механізмом S_N2 . Однак на відміну від реакцій S_N2 для аліфатичному ряду, які протікають в одну стадію і супроводжуються синхронними процесами розриву зв'язку **C-Hal** та утворення зв'язку **C - Nu**, нуклеофільне заміщення в ароматичному ряду відбувається в дві стадії. На стадії **I** атакуюча нуклеофільна частка приєднується до електрофільного атома карбону, який зв'язаний з атомом галогену, утворюючи карбаніон (σ -комплекс). Електроноакцепторні групи у складі карбоаніону беруть участь у делаколізації негативного заряду і тим самим підвищують його стійкість. Стадія **I** протікає повільно та лімітує швидкість

всього процесу. На швидкій стадії **II** реакції карбаніон відщеплює галогенід-іон з утворенням продукту заміщення (рис. 2.4.72).

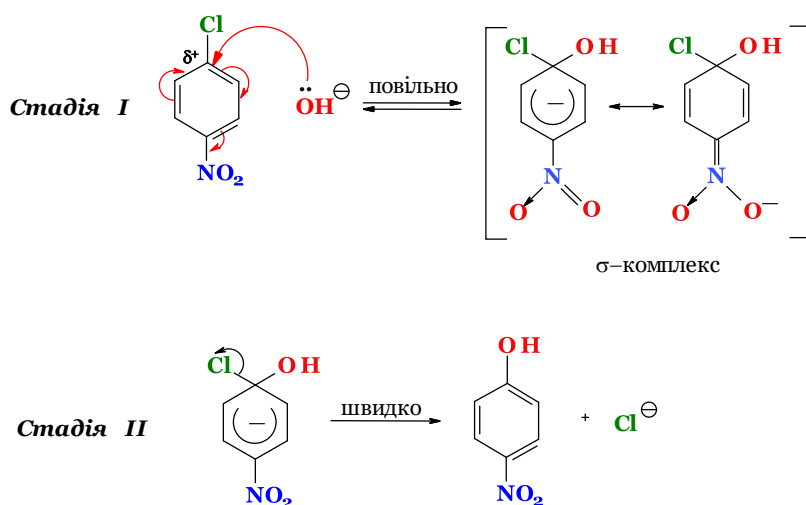


Рис. 2.4.72. Механізм нуклеофільного заміщення типу «приєднання-елімінування» на прикладі 4-нітро-1-хлоробензену

На відміну від реакцій S_N2 в аліфатичному ряді, при бімолекулярному нуклеофільному заміщенні в ароматичному ряді процеси утворення зв'язку карбон-нуклеофіл і розриву зв'язку карбон-галоген відбуваються не синхронно.

Якщо атом галогену в галогеноарені не активований електроноакцепторною групою, то при нуклеофільному заміщенні частинка, що атакує, не завжди займає місце галогену. Наприклад, при лужному гідролізі *p*-хлоротолуєну утворюється еквімолярна суміш двох ізомерних продуктів - *мета*-і *пара*-крезолів (рис. 2.4.73).

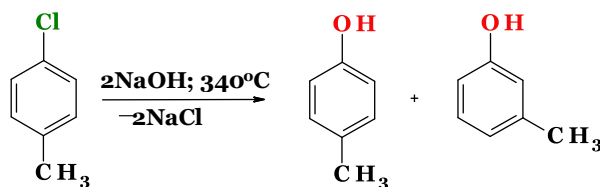


Рис. 2.4.73. Нуклеофільне заміщення на прикладі 4-хлоротолуєну

Було показано, що при взаємодії калію амідів KNH_2 з міченим 1- ^{14}C -хлоробенzenом утворюється майже рівні кількості аніліну, міченого по положеннях 1 та 2 (рис. 2.4.74).

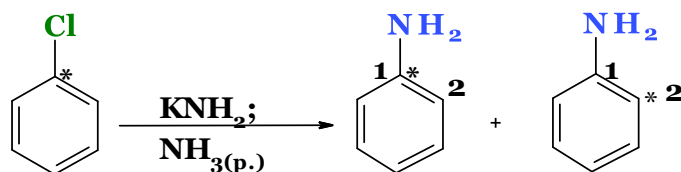


Рис. 2.4.74. Нуклеофільне заміщення на прикладі 4-хлоробензену з міченим атомом карбону

Усі ці факти можна пояснити за допомогою аринового механізму. Згідно з цим механізмом, заміщення атома галогену на нуклеофіл відбувається не безпосередньо, а через проміжний етап відщеплення галогеноводню з подальшим приєднанням нуклеофіла. Спочатку нуклеофільний реагент, що є сильною основою, відщеплює галогеноводень від молекули галогеноарену, утворюючи нестійкий і дуже реакційний проміжний продукт - дегідробензен (арин), який містить потрійний зв'язок. Після цього дегідробензен миттєво приєднує нуклеофільний реагент за місцем потрібного зв'язку, причому ковалентний зв'язок з нуклеофілом може утворюватися з будь-яким з двох атомів карбону, що входять до складу потрібного зв'язку (рис. 2.4.75).

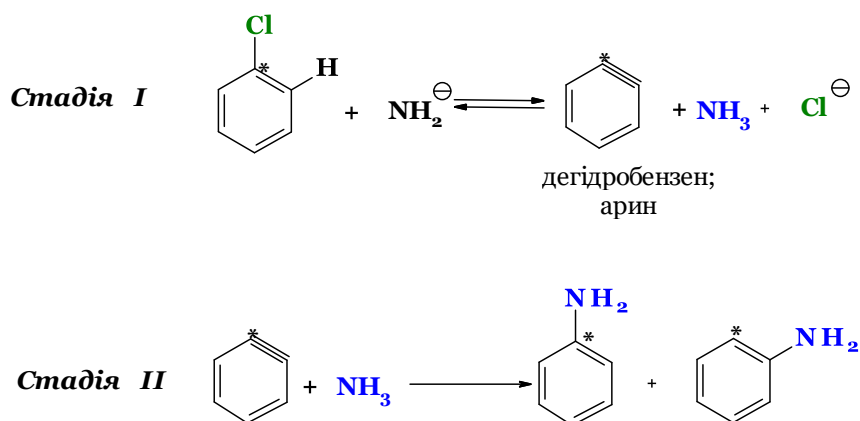


Рис. 2.4.75. Механізм нуклеофільного заміщення типу «елімінування-приєднання» на прикладі хлоробензену

Механізм S_N1 не характерний для галогеноаренів та арилсульфонатів через низьку стабільність бензенового катіону і зустрічається лише у виняткових випадках.

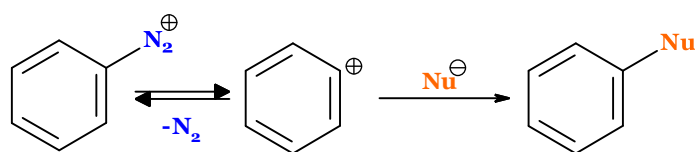


Рис. 2.4.76. Механізм S_N1 для діазосполук

Основними субстратами для механізму S_N1 залишаються діазосполуки, хоча сполуки арильодонію (Ar_2I^+) також можуть брати участь у реакціях заміщення за цим механізмом (рис. 2.4.76).

Вікарне нуклеофільне заміщення (VNS) є специфічним типом реакцій $SNAr$, що відбуваються між нітроаренами та аніонами $C-N$ кислот, які містять атом галогену в α -положенні до негативного заряду. У цьому процесі атом гідрогену на ароматичному кільці заміщується нуклеофілом, але відхідна група X покидає не арен, а нуклеофіл (тому це і називається «вікарне» — тобто «замісне» заміщення). Нітрогрупа стабілізує комплекс Мейзенгеймера і є ключовою для здійснення таких реакцій (рис. 2.4.77).

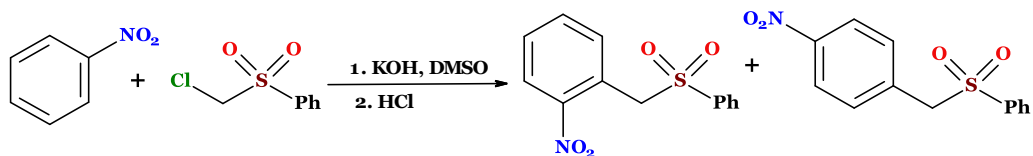


Рис. 2.4.77. Схема взаємодії нітробензену з хлорометилсульфонілбенzenом

Механізм реакції VNS подібний до механізму S_NAr , але відрізняється тим, що комплекс Мейзенгеймера не відщеплює «гідрид-аніон» як відхідну групу. Замість цього, у процесі β -елімінування відщеплюється молекула HX (де X є замісником у нуклеофільній сполуці, наприклад, в даному випадку $X = Cl$) (рис. 2.4.78).

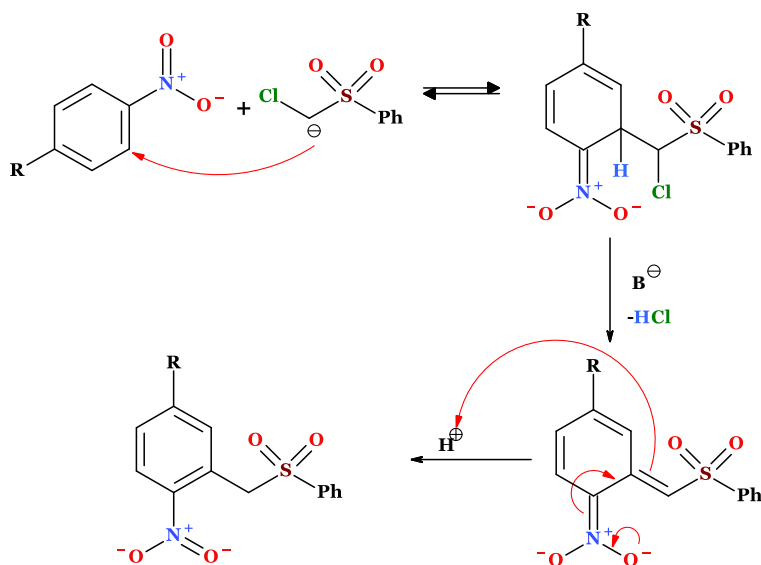


Рис. 2.4.78. Механізм реакції VNS на прикладі взаємодії нітробензену з хлорометилсульфонілбенzenом

Радикально-нуклеофільне ароматичне заміщення було відкрите в 1970 році Ф. Буннетом і Дж. Кімом. Воно починається з одноелектронного відновлення (англ. *single electron reduction, SER*) субстрату. Аббревіатура $S_{RN}1$ означає «заміщення радикально-нуклеофільне одномолекулярне». Найвідомішим прикладом цієї реакції є реакція Зандмеєра (рис. 2.4.79).

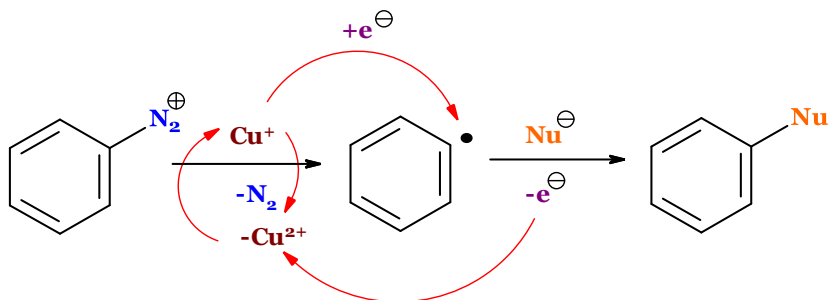


Рис. 2.4.79. Механізм реакції Зандмеєра

Реакція $S_{RN}1$ не вимагає наявності активуючих замісників на ароматичному ядрі, але потребує радикального ініціатора, який може

вступати в реакцію S_{ER} із субстратом. У випадку реакції Зандмеєра таким ініціатором є галогенід купруму(I) **CuX**.

2.4.3.8. Нуклеофільне заміщення в гетероциклах

Реакція Чичибабіна є нуклеофільним заміщенням гідрид-іона, що протікає за механізмом «приєднання-елімінування». На першій стадії амід-іон здійснює нуклеофільну атаку на електрондефіцитний атом карбону піридинового кільця, утворюючи аніонний σ -комплекс, який потім втрачає гідрид-іон, утворюючи сіль амінопіридину. Вільний амін виділяється під час гідролізу реакційної суміші водою або водним розчином амоній хлориду (рис. 2.4.80).

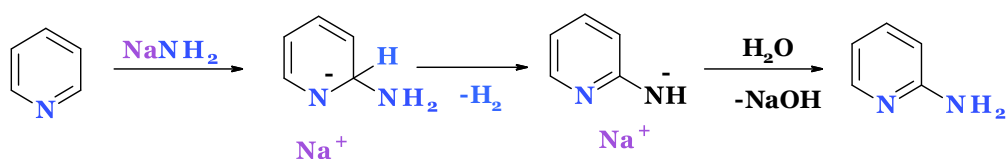


Рис. 2.4.80. Механізм реакції Чичибабіна

У дуже жорстких умовах відбувається реакція нуклеофільного заміщення на гідроксогрупу, яка приводить до 1Н-піридин-2-ону (піридону-2).

Хінолін в реакції нуклеофільного заміщення вступає значно легше, ніж піридин. Заміщення іде переважно в положення 2. Дія натрій амід у рідкому амоніаку приводить до утворення 2-амінохіноліну, а з KOH при 300 °C утворюється 2-гідросихінолін (рис. 2.4.81).

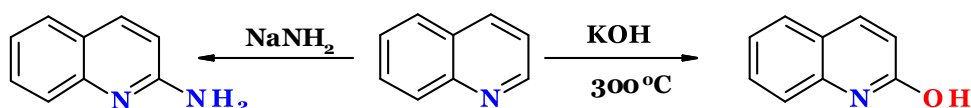


Рис. 2.4.81. Схема реакцій нуклеофільного заміщення на прикладі хіноліну

У випадку, коли положення 2 хіноліну зайнято замісником, нуклеофільне заміщення іде в положення 4.

У ізохіноліну реакції нуклеофільного заміщення відбуваються лише в перше положення. Слід відмітити, що нуклеофільне заміщення в ізохіноліні проходить краще порівняно з хіноліном, що обумовлено подвійним електронполюсним впливом атома нітрогену та бензенового кільця на положення 1 ізохіноліну (рис. 2.4.82).

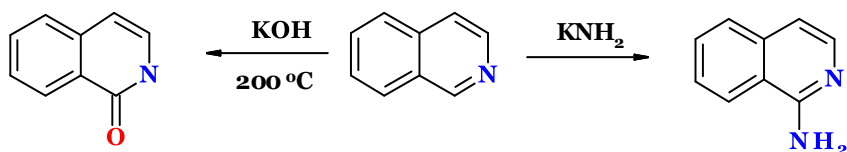


Рис. 2.4.82. Схема реакцій нуклеофільного заміщення на прикладі ізохіноліну

Механізм *ANRORC* (*Addition–Nucleophilic Replacing On Ring Closure*) є шляхом заміщення в нітрогенвмісних ароматичних гетероциклічних сполуках за участю N-нуклеофіла (аміду лужних металів).

Цей механізм складається з послідовних етапів (рис. 2.4.83):

- ✓ нуклеофільне приєднання (N-нуклеофіл атакує електрофільний атом в кільці, утворюючи проміжний комплекс або аніон);
- ✓ розкриття циклу (проміжний аніон або σ -комплекс розкриває кільце, порушуючи його первісну структуру);
- ✓ нова циклізація (після розкриття кільця відбувається нове заміщення атома нітрогену в гетероциклічному кільці, що веде до утворення нової циклічної сполуки).

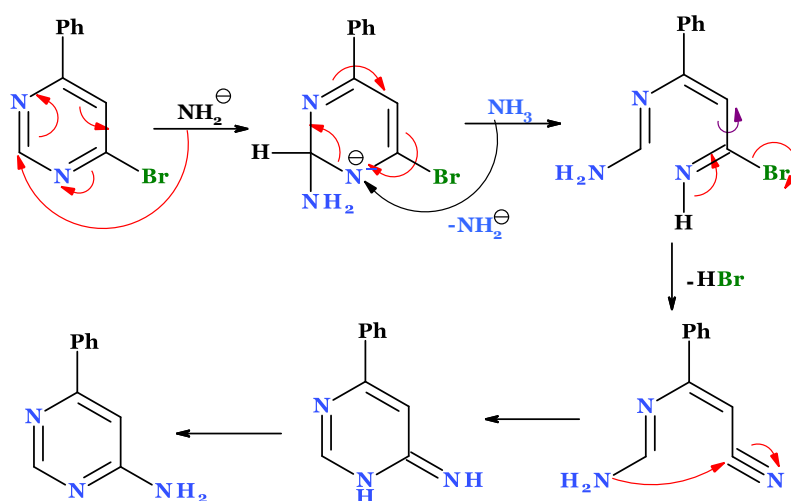


Рис. 2.4.83. Механізм *ANRORC*

Ключовою особливістю цього механізму є те, що атом нітрогену з нуклеофіла заміщує атом нітрогену в гетероциклічному кільці, що супроводжується реорганізацією кільця. Цей процес також може відбуватися через механізм S_{N2Ar} .

Питання для самоконтролю

1. Опишіть радикальне заміщення у вуглеводнів та наведіть механізми:
 - a) галогенування;
 - b) нітрування;
 - c) сульфохлорування;
 - d) сульфоокиснення.
2. Охарактеризуйте механізм окиснення алканів молекулярним киснем.
3. Наведіть механізм вільнорадикального бромування етилбензену.
4. Опишіть механізм реакції Воля-Ціглера.
5. Охарактеризуйте механізм електрофільного заміщення.

6. Наведіть механізм алкілювання за Фріделем-Крафтсом.
7. Опишіть механізм ацилювання за Фріделем-Крафтсом.
8. Охарактеризуйте вплив замісників в ароматичному кільці на напрямок і швидкість реакцій електрофільного заміщення.
9. Наведіть механізми електрофільного заміщення в багатоядерних аренах.
10. Опишіть механізми електрофільного заміщення в гетероциклічних системах:
 - a) піролу;
 - b) фурану;
 - c) тіофену;
 - d) піридину
 - e) хіноліну
 - f) ізохіноліну.
11. Наведіть та порівняйте механізми S_N2 та S_N1 .
12. Наведіть механізм нуклеофільного заміщення за участі амбідентних нуклеофілів.
13. Охарактеризуйте механізм S_Ni .
14. Опишіть механізм алільного нуклеофільного заміщення.
15. Наведіть загальний механізм кислотно-каталізованого нуклеофільного ацильного заміщення.
16. Опишіть загальний механізм нуклеофільного ацильного заміщення каталізованого основами.
17. Наведіть механізм взаємодії бензоїлхлориду з карбоновими кислотами.
18. Охарактеризуйте механізм реакції карбонової кислоти з тіонілхлоридом на прикладі бензойної кислоти.
19. Наведіть механізм нуклеофільного заміщення за участі N,N -диметилформаміду.
20. Наведіть механізм нуклеофільного заміщення типу «приєднання-елімінування» на прикладі 4-нітро-1-хлоробензену.
21. Охарактеризуйте механізм нуклеофільного заміщення на прикладі 4-хлоротолуену.
22. Опишіть механізм нуклеофільного заміщення типу «елімінування-приєднання» на прикладі хлоробензену.
23. Охарактеризуйте механізм реакції VNS на прикладі взаємодії нітробензену з хлорометилсульфонілбензеном.
24. Наведіть механізм реакції Зандмеєра.
25. Опишіть механізм ANRORC .

2.5. Реакції елімінування

Реакції елімінування (від англ. *elimination* – усунення) – це процеси, при яких від молекули вихідної сполуки внаслідок розриву зв'язків залишається частинка, здатна до самостійного існування: молекула, іон, бірадикал (тобто радикал, що має два неспарені електрони).

Відщеплення гідрогенгалогенідів від галогеналкану стає переважаючим процесом у присутності нуклеофільних реагентів, що мають високу основність. До них відносяться спиртові розчини гідроксидів лужних металів (спиртовий розчин NaOH, KOH) або алкоголяти лужних металів (C_2H_5ONa , C_2H_5OK та ін.). Елімінуванню сприяють також підвищення температури реакційної суміші та концентрації реагентів. Сприятливий вплив збільшує кількість замісників у електрофільного атома карбону. Саме тому особливо легко елімінування протікає серед третинних галогеналканів.

До реакцій елімінування відносяться:

- дегідрогалогенування (дегідрохлорування – відщеплення HCl, дегідробромування – відщеплення HBr та ін.);
- дегалогенування (відщеплення Hal_2);
- дегідратація (відщеплення води);
- дегідування (відщеплення водню);
- декарбоксілювання (відщеплення CO_2) та ін.

Залежно від взаємного розміщення атомів або груп (**H** і **X**), що відщеплюються від вихідної молекули, розглядають такі типи елімінування:

- α -елімінування (1,1-відщеплення);
- β -елімінування (1,2-відщеплення) та реакції орто-елімінування;
- γ -елімінування (1,3-відщеплення) та ін;
- декарбоксілювання;
- еструзія.

α -Елімінування (1,1-відщеплення) супроводжується відщепленням HX від одного атома карбону з утворенням нестабільного

бірадикалу карбену (див. Розд. 2.3.1.9). Сюди ж можна віднести і утворення бірадикалу нітрону (див. Розд. 2.3.1.10).

β-Елімінування (1,2-відщеплення) – відщеплення протону H^+ і групи X^- від двох сусідніх атомів карбону з утворенням кратного зв'язку (рис. 2.5.1).

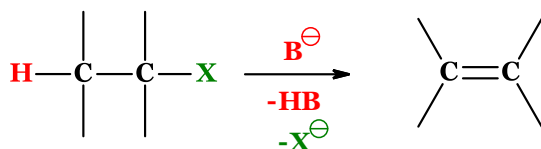


Рис. 2.5.1. Схема реакції β-елімінування

При β-елімінуванні можна отримати: подвійні карбон-карбон зв'язки, потрійні карбон-карбон зв'язки, подвійні зв'язки карбон-гетероатом, потрійні зв'язки карбону з гетероатомом та подвійний зв'язок між двома гетероатомами.

При синхронному елімінуванні необхідно, щоб *p*-орбіталі атомів, біля яких проходить елімінування, були паралельними. Тільки у такому випадку можливе утворення π-зв'язку.

Розрізняють два типи елімінування:

- **анти-елімінування**, при якому відхідні групи знаходяться в одній площині по різні боки карбон-карбон зв'язку - *антиперипланальні*,
- **син-елімінування**, при якому відхідні групи знаходяться в одній площині по один бік карбон-карбон зв'язку – *синперипланальні* (рис. 2.5.2).



Рис. 2.5.2. Схеми *анти*- та *син*-елімінування

Співвідношення продуктів *син*- та *анти*-елімінування залежать від природи нуклеофугу, умов експерименту природи перехідного стану. Якщо перехідний стан ближче до іонного, то зростає вміст *цис*-ізомеру. Тобто присутність легко відхідних груп та сильних основ сприяє утворенню *цис*-олефіну. У випадку онієвих іонів також переважно відбувається *син*-елімінування.

Орто-елімінування спостерігається під час нуклеофільного заміщення в ароматичному ядрі, яке відбувається через ариновий механізм. Наприклад, суміш пара- та мета-крезолів може бути отримана в результаті реакції пара-бромотолуєну з натрій гідроксидом (рис. 2.5.3).

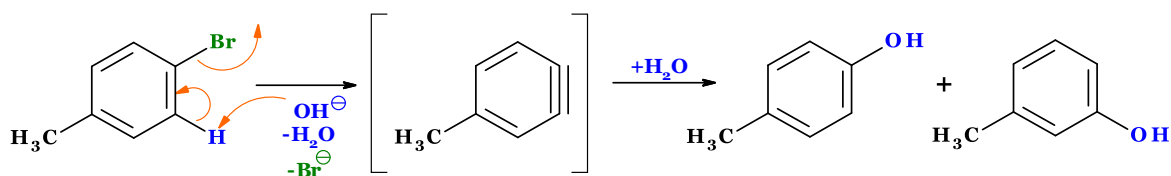


Рис. 2.5.3. Схема реакції нуклеофільного заміщення, яка відбувається через ариновий механізм

Для β -елімінування діють дві класифікації. Це, по-перше, елімінування за участю функціональних похідних вуглеводнів та елімінування для продуктів конденсації. По-друге, для елімінування діють два правила: **Зайцева** і **Гофмана**.

Якщо в молекулі галогеналкану є кілька альтернативних шляхів відщеплення гідрогенгалогеніду, то переважно реалізується той, у якому подвійний зв'язок утворюється біля найбільш заміщеного атома карбону; тобто, разом із галогеном відщеплюється атом гідрогену від найменш гідрогенізованого сусіднього атома атома карбону (*правило Зайцева*) (рис. 2.5.4).

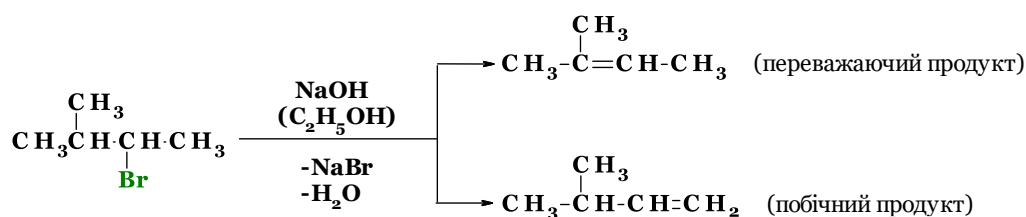


Рис. 2.5.4. Схема реакції елімінування згідно правила Зайцева

У випадку протікання елімінування за Гофманом (реакція термічного розщеплення четвертинних амонієвих основ з утворенням третинного аміну та алкену) атом гідрогену переважно відщеплюється від найменш гідрогенізованого сусіднього атома карбону (рис. 2.5.5).

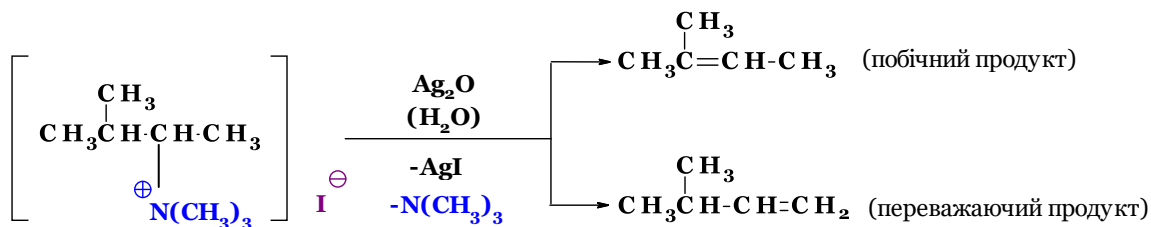


Рис. 2.5.5. Схема реакції елімінування згідно правила Гофмана

Реакції β -елімінування, зазвичай конкурують з процесами нуклеофільного заміщення та за аналогією з ними поділяються на мономолекулярне (**E1**) та бімолекулярне (**E2**) елімінування.

Під час **γ-елімінування** (1,3-відщеплення) атоми **H** і **X** відщеплюються від двох атомів карбону, які розташовані на відстані однієї метиленової групи ($-\text{CH}_2-$). Це призводить до утворення циклічних вуглеводнів, де головний ланцюг містить три атоми карбону (рис. 2.5.6).

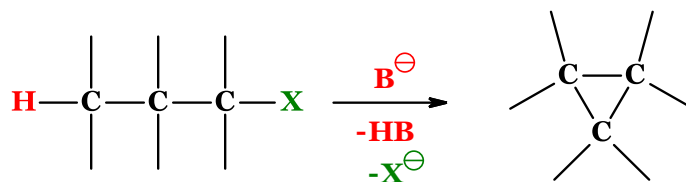


Рис. 2.5.6. Схема реакції γ -елімінування

Можливі також реакції 1,3- (γ -елімінування) та 1,4-відщеплення (δ -елімінування) з утворенням гетероциклічних сполук (рис. 2.5.7).

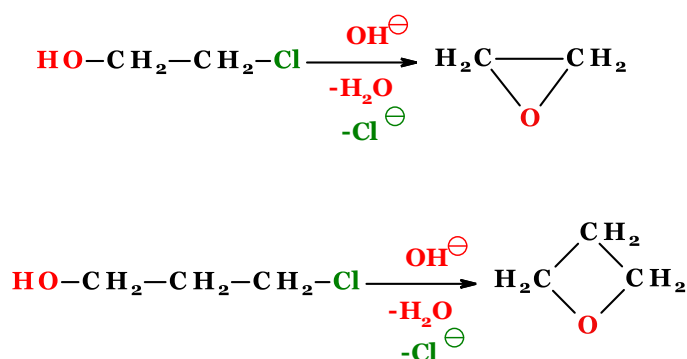


Рис. 2.5.7. Схеми реакцій γ - та δ -елімінування

Реакції **еструзії** відносяться до різновидів реакцій елімінування, де відбувається викид фрагмента з карбонового ланцюга або циклу, що призводить до утворення нового зв'язку (рис. 2.5.8).

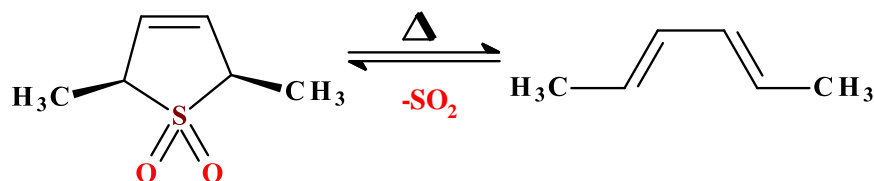


Рис. 2.5.8. Схема реакції еструзії на прикладі утворення гекса-2,4-дієну

В реакціях еструзії найчастіше видаляються гетероатоми типу Оксигену, Нітрогену, Сульфуру або Фосфору.

Реакції елімінування можуть відбуватися за різними механізмами, залежно від умов реакції, структури реагентів та продуктів.

Основні механізми елімінування включають:

- **E2** (бімолекулярне елімінування).
- **E1** (мономолекулярне елімінування) та його різновид **E1cb**;
- **E_i** (внутрішньомолекулярне термічне елімінування).

2.5.1. Бімолекулярне елімінування

Механізм бімолекулярного елімінування $E2$ значною мірою схожий з механізмом нуклеофільного бімолекулярного заміщення S_N2 (рис. 2.5.9).

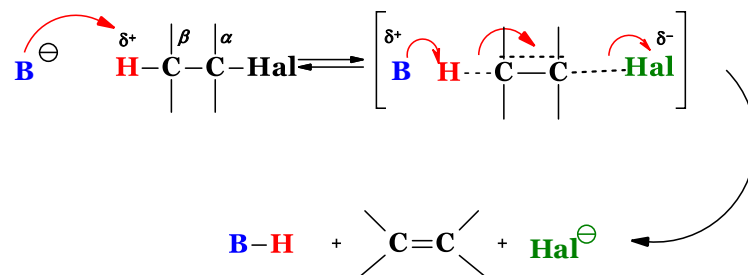


Рис. 2.5.9. Загальна схема механізму бімолекулярного елімінування ($E2$)

Як видно, реакція за механізмом $E2$, подібно до механізму S_N2 , відбувається в одну стадію з утворенням перехідного стану, в якому беруть участь молекули двох реагентів. Таким чином, швидкість цієї реакції залежить від концентрації обох реагентів і описується кінетичним рівнянням другого порядку. Процеси розриву та утворення зв'язків у перехідному стані відбуваються синхронно.

Відмінність між механізмами S_N2 та $E2$ полягає в тому, що у механізмі S_N2 частинка з неподіленою парою електронів або з негативним зарядом атакує електрофільний атом карбону молекули галогеналкану, діючи як нуклеофіл, тоді як у механізмі $E2$ вона атакує атом гідрогену біля β -карбонного атома, діючи як основа. Тому процеси S_N2 і $E2$ є конкуруючими. Найбільш легко елімінування за механізмом $E2$ відбувається у ряді первинних алканів (рис. 2.5.10).

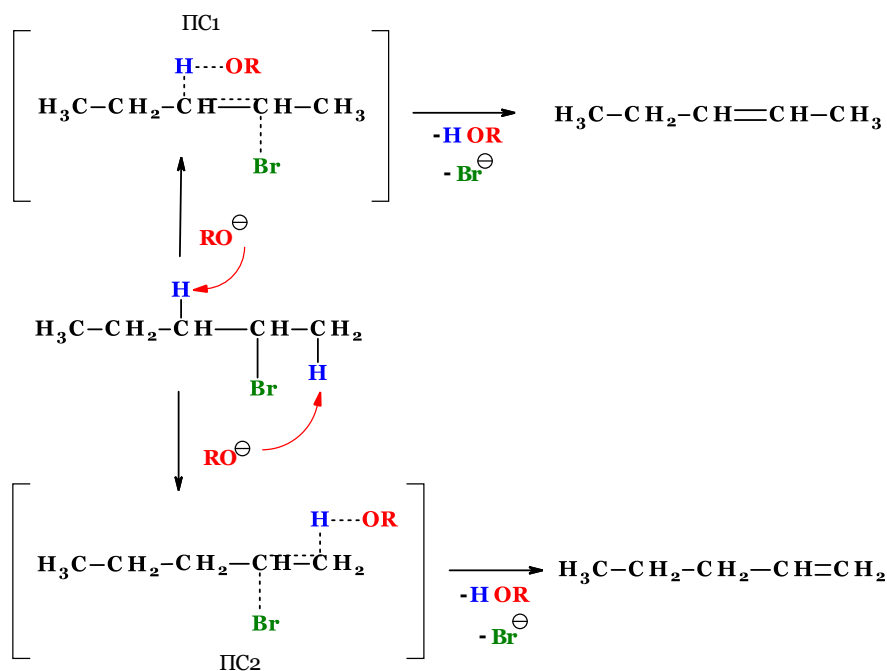


Рис. 2.5.10. Дегідробромування 2-бромобутану в спиртовому розчині луку

Відповідно до правила Зайцева, елімінування **H-X** відбувається з утворенням найбільш розгалужених алкенів. Прикладом є дегідробромовання 2-бромобутану в спиртовому розчині луку.

У цій реакції утворення бут-2-ену з виходом 80% (порівняно з 20% виходу бут-1-ену) згідно з правилом Зайцева пояснюється тим, що перехідний стан 1 є більш вигідний ніж перехідний стан 2.

Для аналізу реакції дегідратації первинних спиртів запропонований механізм *E2*. Наприклад, етанол спочатку реагує з сульфатною кислотою, утворюючи моноетилсульфат, який потім вступає в реакцію елімінування за синхронним механізмом (рис. 2.5.11).

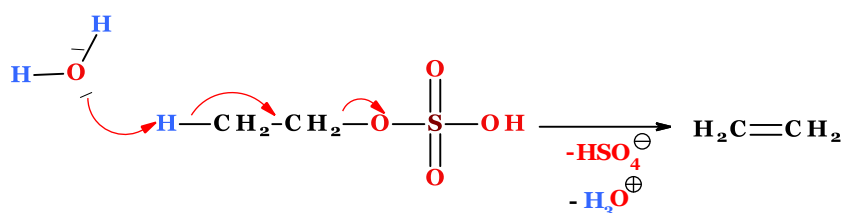


Рис. 2.5.11. Дегідратація первинних спиртів за механізмом *E2*.

Варто зазначити, що реакції, які відбуваються за механізмом *E2*, є стереоселективними. У більшості випадків *анти*-елімінування переважає над *син*-елімінуванням, оскільки енергетичний бар'єр для відщеплення з більш стабільної загальмованої конформації **A** зазвичай нижчий, ніж для відщеплення з менш стабільної затіненої конформації **B** (рис. 2.5.12).

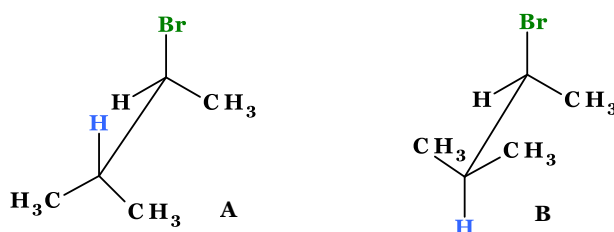


Рис. 2.5.12. Загальмована та затінена конформації 2-бromo-3-метилбутану

2.5.2. Мономолекулярне елімінування (*E1*)

Як механізм *E2* подібний до механізму *S_N2*, так і механізм *E1* має велику подібність до *S_N1* і конкурує з ним. Реакція, що йде за механізмом *E1*, є двостадійним процесом. На першій стадії, як і в реакціях за механізмом *S_N1*, під впливом розчинника відбувається іонізація молекули галогеноалкану з утворенням карбокатиону. Процес іонізації йде повільно і визначає швидкість реакції загалом. На другій стадії карбокатион, що утворився, стабілізується, відщеплюючи протон від β-карбонного атома з утворенням алкену (рис. 2.5.13).

Акцептором протона часто виступає сам розчинник, наприклад, вода, тому реакція, що протікає за механізмом *E1*, зазвичай не потребує

присутності основи як реагента. У реакції елімінування за механізмом *E1* найпростіше вступають третинні галогеналкани.

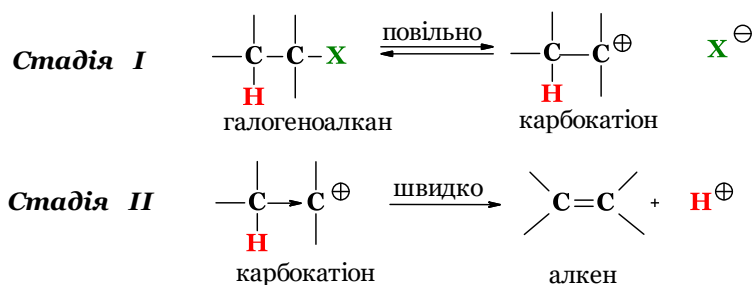


Рис. 2.5.13. Загальна схема механізму мономолекулярного елімінування (*E1*)

Прикладом може бути дегідробромування 2-бromo-3-метилбутану дією спиртових розчинів лугів, які містять невелику кількість алкохолат-аніонів **RO⁻** (рис. 2.5.14).

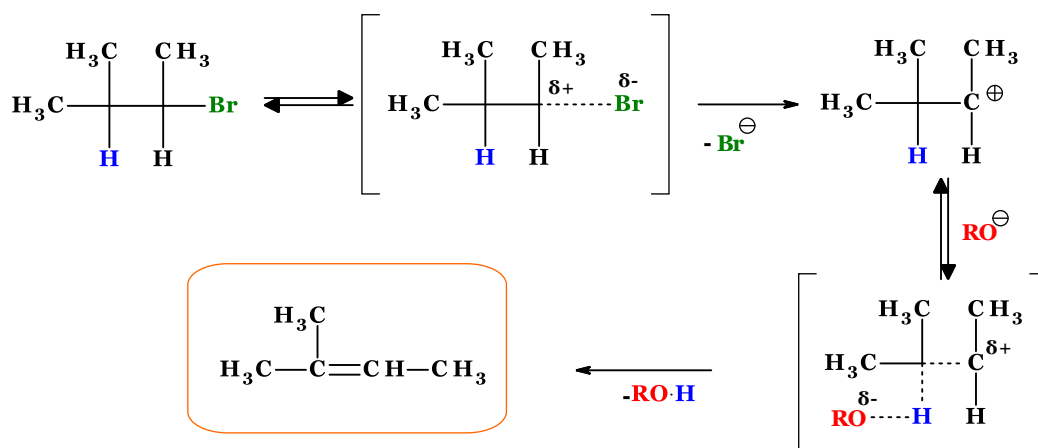


Рис. 2.5.14. Механізм дегідробромування 2-бromo-3-метилбутану в спиртовому розчині лугу

За механізмом *E1* також відбувається дегідратування спиртів через утворення оксонієвого катіону, який при відщепленні молекули води перетворюється в карбокатион. Останній, втрачаючи протон, перетворюється в алкен (рис. 2.5.15).

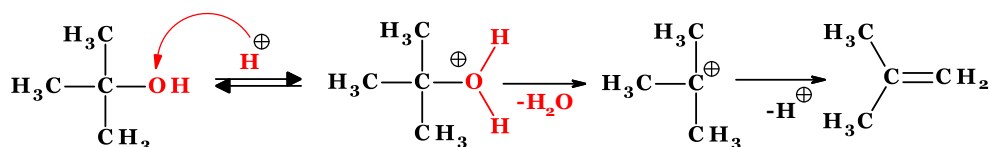


Рис. 2.5.15. Механізм дегідратації 2-метилпропан-2-олу в кислому середовищі

2.5.3. Елімінування за механізмом *E1cB*

У лужному середовищі сполуки, які мають в β -положенні атом гідрогену, рухливість якого забезпечується електроноакцепторним замісником (**Y**), легко втрачають цей атом, утворюючи карбоаніон. Такий карбоаніон стабілізується через відщеплення **X⁻** (рис. 2.5.16).

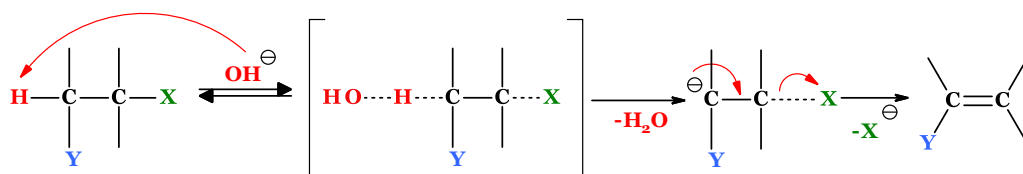


Рис. 2.5.16. Механізм реакції елімінування $E1cB$

Прикладом реакції $E1cB$ є 1,3-елімінування **HCl** з хлоргідринів, що призводить до утворення оксиранів (рис. 2.5.17).

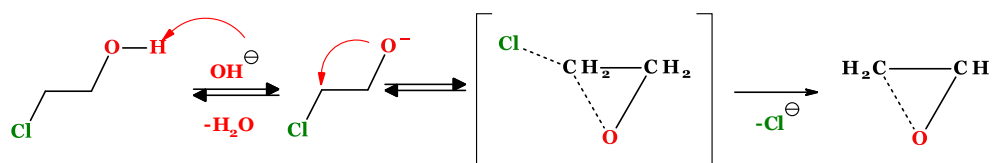


Рис. 2.5.17. Механізм реакції 1,3-елімінування хлоргідринів

Раніше нами було розглянуто механізм альдольної конденсації (рис. 2.3.71). Утворений таким чином 3-гідроксибутаналь також вступає в реакцію дегідратації в лужному середовищі за механізмом $E1cB$ (рис. 2.5.18).

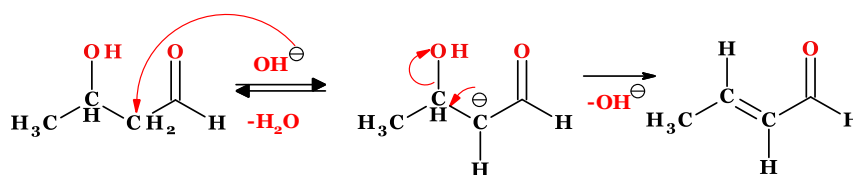


Рис. 2.5.18. Механізм реакції елімінування на прикладі 3-гідроксибутаналю

2.5.4. Елімінування за механізмом E_i

Окрім бімолекулярних реакцій елімінування, існує цілий ряд реакцій відщеплення, що відбуваються внутрішньомолекулярно. За аналогією з реакціями SNi , механізм таких реакцій можна справедливо позначити як E_i . Виходячи зі структури перехідних станів, ці реакції є прикладом узгодженого внутрішньомолекулярного **сін-елімінування**, де групи відщеплюються з однієї і тієї ж сторони, наприклад, при термолізі естерів (рис. 2.5.19).

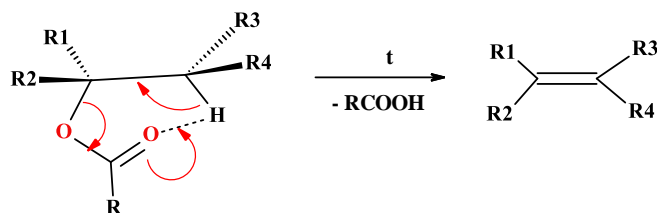
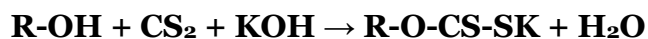


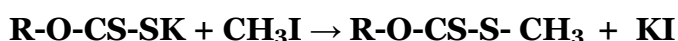
Рис. 2.5.19. Механізм термолізу естерів.

Термоліз ксантогенатів (**реакція Чугаєва**) використовується для синтезу алкенів із вторинних та третинних спиртів. Вона включає термічне розкладання ксантогенових естерів у присутності луку.

Механізм реакції Чугаєва складається з двох етапів. Спочатку відбувається утворення ксантогенату шляхом взаємодії спирту з CS₂ у присутності основи, утворюючи ксантогенат.



Отриманий ксантогенат піддають алкілюванню, наприклад метилюванню.



На останньому етапі ксантогенат або його естер нагрівають, що призводить до елімінування з утворенням алкену (рис. 2.5.20).

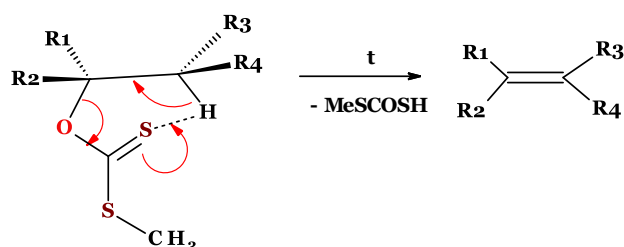


Рис. 2.5.20. Механізм термолізу ксантогенатів (реакція Чугаєва)

Елімінування за Коупом — це реакція розкладу N-оксидів третинних амінів, в алкільних замісниках яких є атом гідрогену в β-положенні до N-оксидного атома нітрогену, що призводить до утворення алкенів (рис. 2.5.21).

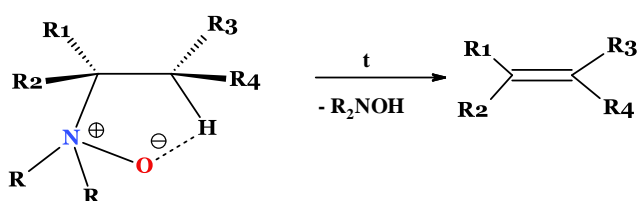


Рис. 2.5.21. Механізм термолізу N-оксидів (Реакція Коупа)

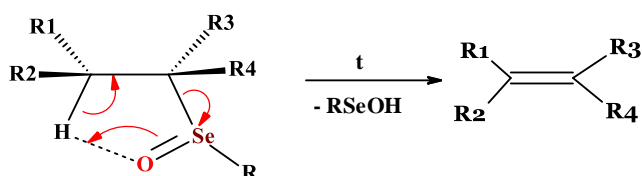


Рис. 2.5.22. Механізм термолізу селеноксидів

Найкраще протікає елімінування у випадку селеноксидів (рис. 2.5.22). Однак на практиці найчастіше використовують більш доступні вихідні сполуки, які відповідають реакціям Чугаєва і елімінуванню по Коупу. Через

високу температуру (термоліз естерів має більш теоретичне, ніж практичне значення).

2.5.5. Розщеплення (елімінування) за Гофманом

Розщеплення за Гофманом, також відоме як елімінування за Гофманом, є реакцією термічного розщеплення четвертинних амонієвих основ. Реакція проводиться при нагріванні солей амонію з водним розчином луку, що призводить до утворення третинного аміну й алкену. На першій стадії вихідний амін оброблюється йодометаном, після чого при взаємодії з аргентум(I) оксидом утворюється четвертинна основа. Потім водний або спиртовий розчин отриманої основи переганяють за нормального або зниженого тиску, що призводить до відщеплення третинного аміну й утворення алкену (рис. 2.5.23).

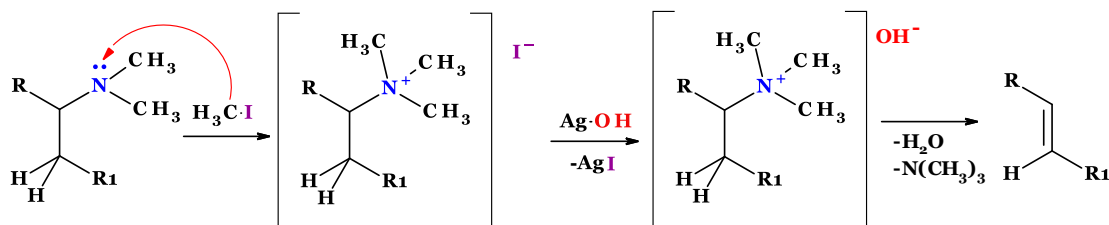


Рис. 2.5.23. Механізм розщеплення за Гофманом

Дана реакція є регіоселективною і у протонних розчинниках протікає за механізмом $E2$, задовольняючи **правило Гофмана**. Якщо при атомі нітрогену є кілька різних алкільних замісників, здатних до олефінізації, то олефінізується замісник з найменшою кількістю атомів карбону.

Елімінування за правилом Гофмана пояснюється на підставі розгляду просторової будови перехідного стану (рис. 2.5.24).

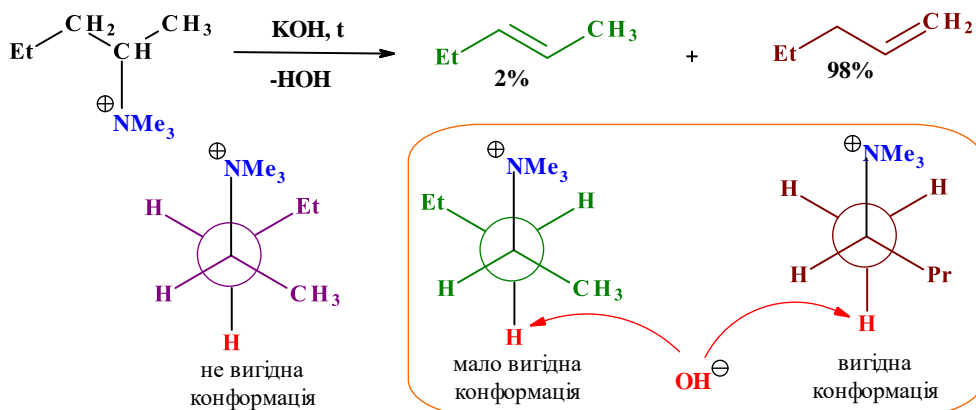


Рис. 2.5.24. Елімінування за правилом Гофмана.

Бімолекулярний механізм може протікати як відповідно до правила Зайцева, так і за правилом Гофмана. Зазвичай вважають, що $E2$ елімінування з галоїдних алкалів або сульфонатів здійснюється переважно

за правилом Зайцева, а елімінування з четвертинних амонієвих солей під дією основ (реакція Гофмана) дає найменш заміщений алкен (рис. 2.5.25)

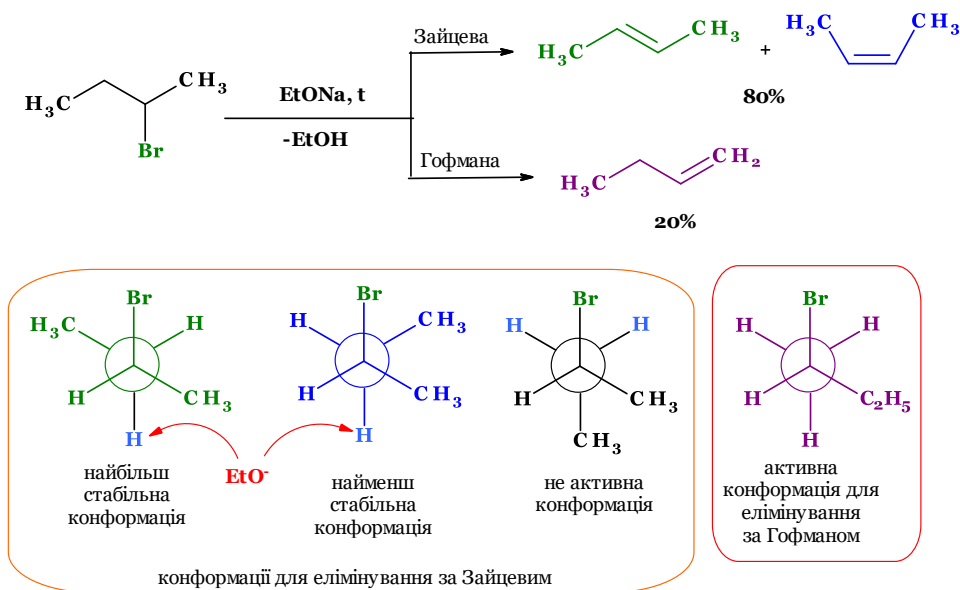


Рис. 2.5.25. Анти- β -елімінування за механізмом $E2$. Залежність конфігурації продукту від стабільності конформацій вихідної речовини.

2.5.6. Дегалогенування

Дегалогенування 1,2-заміщених дигалогеноалканів призводить до утворення алкенів (рис. 2.5.26).

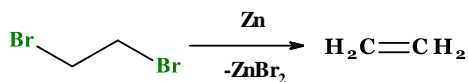


Рис. 2.5.26. Схема дегалогенування 1,2-дибромоетану

У випадку ж 1,3-заміщених похідних і інших подібних сполук спостерігається утворення циклічних продуктів. Так, при взаємодії 1,3-дибромопропану з цинком утворюється циклопропан. Реакція іде через утворення проміжної цинкорганічної сполуки (рис. 2.5.27).

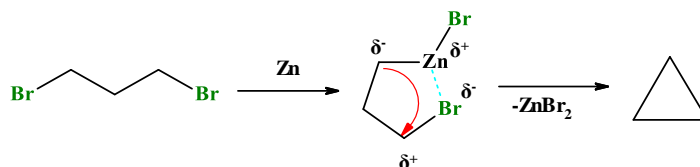


Рис. 2.5.27. Механізм реакції дегалогенування 1,3-дибромопропану

Дегідрофлуорування 1,1-дихлоро-2,2,2-трифлуороетану відбувається за механізмом $E1cB$ (рис. 2.5.28).

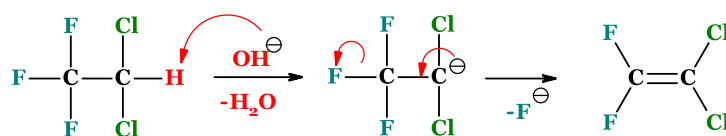


Рис. 2.5.28. Дегідрофлуорування 1,1-дихлоро-2,2,2-трифлуороетану

2.5.7. Реакція Корі-Вінтера

Синтез олефінів Корі-Вінтера – це серія хімічних реакцій, призначена для перетворення (елімінування) 1,2-діолів на алкени (рис. 2.5.29). Названа на честь американського хіміка та лауреата Нобелівської премії Еліаса Джеймса Корі та американсько-естонського хіміка Роланда Артура Едвіна Вінтера.

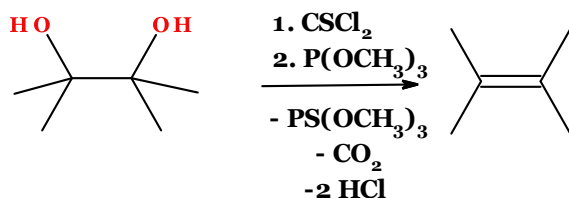


Рис. 2.5.29. Схема реакції Корі-Вінтера

Механізм реакції включає утворення циклічного тіокарбонату з діолу та тіофосгену. На другому етапі реакція відбувається з триметилфосфітом, який атакує атом сульфуру, утворюючи $\text{S}=\text{P}(\text{OMe})_3$ і карбен. Цей карбен дестабілізується з втратою вуглекислого газу, що призводить до утворення алкenu (рис. 2.5.30).

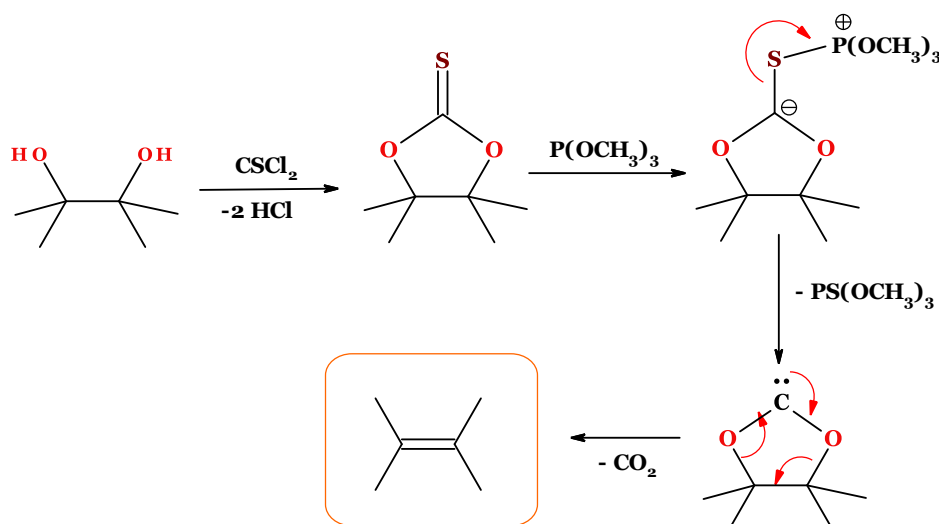


Рис. 2.5.30. Механізм реакції Корі-Вінтера

Олефінування за методикою Корі-Вінтера є стереоспецифічною реакцією: *транс*-діол утворює *транс*-алкен, а *цис*-діол – *цис*-алкен.

2.5.8. Декарбоксілювання

Декарбоксілювання – це хімічна реакція, під час якої з органічної сполуки видаляється карбоксильна група ($-\text{COOH}$), внаслідок чого вивільняється CO_2 .

Класичними в органічній хімії є реакції Дюма, Кольбе та Хунсдікера. Механізми останніх двох було розглянуто в попередніх розділах.

Декарбоксілювання проходить легше для кислот, що містять електроноакцепторні групи в α -положенні. Легкість декарбоксілювання

ацетооцтової та нітрооцтової кислот пояснюється утворенням циклічного перехідного стану (рис. 2.5.31).

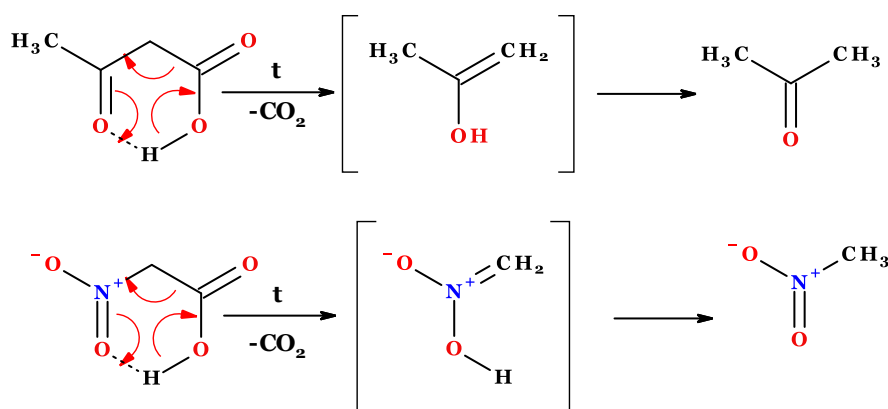


Рис. 2.5.31. Механізми декарбоксілювання ацетооцтової та нітрооцтової кислот

Зазнавати декарбоксілювання можуть і естери (**декарбоксілювання за Крапчо**), які містять в β -положенні електроноакцепторну групу. Процес найефективніше проходить для малонатних естерів, β -кетоестерів, α -ціаноестерів та α -сульфонілестерів у полярних апротних розчинниках при підвищених температурах, за присутності води і/або солей. В результаті реакції утворюються естери, кетони, нітрили або сульфонільні похідні. Ця реакція є корисною для гідролізу та декарбоксілювання малонowego естеру, оскільки дозволяє розщеплювати лише одну з естерних груп (рис. 2.5.32).

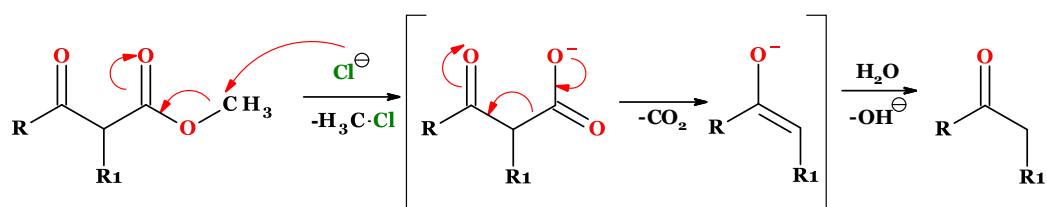


Рис. 2.5.32. Механізм декарбоксілювання за Крапчо

2.5.9. Реакція Рамберга-Беклунда

Реакція Рамберга–Беклунда перетворює α -галосульфони на алкени за участю основи і з виділенням сульфур діоксиду. Під час депротонування утворюється карбоаніон, що перетворюється в нестабільний епісульфон, який розкладається з виділенням сульфур діоксиду. Цей процес елімінування розглядається як узгоджена хелетропна еструзія (рис. 2.5.33).

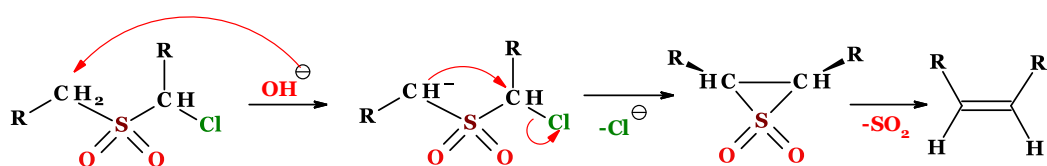


Рис. 2.5.33. Механізм реакції Рамберга-Беклунда

2.5.10. Реакція Бемфорда–Стівенса

Реакція Бемфорда–Стівенса є важливим методом для синтезу алкенів. Вона включає обробку тозилгідразонів сильною основою, що призводить до утворення алкенів. Залежно від типу розчинника, реакція може давати переважно Z-алкени (апротонні розчинники) або суміш E- і Z-алкенів (протонні розчинники)

Першим етапом реакції Бемфорда–Стівенса є утворення діазосполуки. У протонних розчинниках діазосполука розкладається до іона карбеню (рис. 2.5.34).

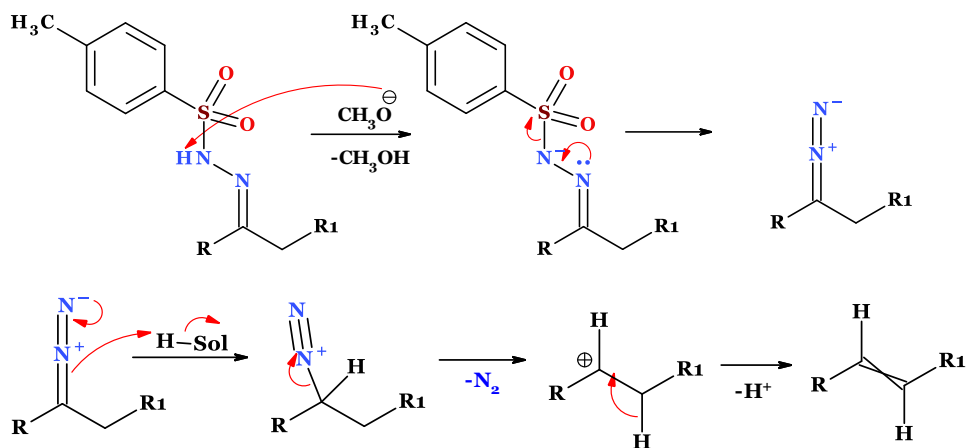


Рис. 2.5.34. Механізм реакції Бемфорда–Стівенса у протонних розчинниках

У апротонних розчинниках діазосполука розкладається до карбеню (рис. 2.5.35).

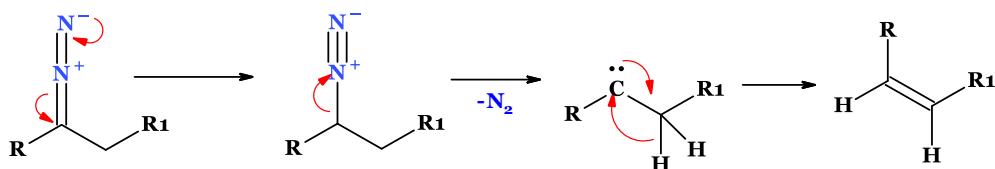


Рис. 2.5.35. Механізм реакції Бемфорда–Стівенса в апротонних розчинниках

Питання для самоконтролю

1. Порівняйте механізми бімолекулярного та мономолекулярного елімінування.
2. Опишіть механізм дегідробромовання 2-бromo-3-метилбутану в спиртовому розчині луку.
3. Наведіть механізм дегідратації 2-метилпропан-2-олу в кислому середовищі.
4. Охарактеризуйте механізм реакції елімінування E1cB.
5. Наведіть механізм термолізу естерів.
6. Опишіть механізм термолізу ксантогенатів (реакція Чугаєва).

7. Наведіть механізм термолізу N-оксидів (Реакція Коупа).
8. опишіть механізм термолізу селеноксидів.
9. Охарактеризуйте механізм розщеплення за Гофманом.
10. опишіть анти- β -елімінування за механізмом E2.
11. Наведіть механізм реакції Корі-Вінтера.
12. опишіть механізм декарбоксілювання ацетооцтової та нітрооцтової кислот.
13. Охарактеризуйте механізм декарбоксілювання за Крапчо.
14. Наведіть механізм реакції Рамберга-Беклунда.
15. Охарактеризуйте механізм реакції Бемфорда–Стівенса у протонних розчинниках.

2.6. Перегрупування

Реакції перегрупування, або молекулярні перегрупування, є хімічними реакціями, під час яких відбувається зміна розташування атомів у молекулі шляхом переміщення мігруючої групи з одного атома на інший із розривом і утворенням σ -зв'язків.

Існує декілька класифікацій перегрупувань.

Класифікація за типом молекулярного перегрупування:

- ✓ *внутрішньомолекулярні* (мігруюча група переміщується всередині однієї молекули);
- ✓ *міжмолекулярні* (мігруюча група відділяється від однієї молекули і приєднується до іншої).

Класифікація за типом частинки:

- ✓ *аніотропні або нуклеофільні* (перегрупування з утворенням карбоаніона, який мігрує до електронодефіцитного центру);
- ✓ *радикальні* (утворюються два радикали, мігрує група з одним неспареним електроном);
- ✓ *катіотропні або електрофільні* (мігруюча група утворює карбокатион, що переміщується до електронозбагаченого центру);
- ✓ *прототропні* (мігрує йон гідрогену);
- ✓ *перциклічні* (відбуваються через одночасне перегрупування електронних пар в циклічній системі без участі іонних проміжних станів).

Бічноскелетне перегрупування — це процес зміни структури в бічних ланцюгах ароматичних або гетероароматичних сполук, де електронні ефекти цих циклів значно впливають на хід реакції.

Вироджене перегрупування — це тип молекулярного перегрупування, в якому кінцевий продукт має той самий хімічний склад і структуру, що й вихідний реагент. Такі перегрупування можна ідентифікувати за допомогою динамічної ЯМР-спектроскопії або ізотопного маркування. Ці реакції можуть відбуватися як внутрішньомолекулярно, так і міжмолекулярно.

2.6.1. Перегрупування біля електронодефіцитного атома карбону

Перегрупування біля електронодефіцитного атома карбону діляться на два типи: перегрупування без зміни та зі зміною карбонового ланцюга. Останні є більш поширеними.

2.6.1.1. Перетворення без зміни карбонового ланцюга

Прикладом реакцій такого типу є **алільне перегрупування**, що протікає з утворенням алільного карбонієвого іона при гетеролітичній дисоціації сполуки типу **R-CH=CH-CH₂X**.

Алільне перегрупування, або алільний зсув, є реакцією, у якій взаємодія на атомі, що знаходиться поруч із подвійним зв'язком, спричиняє переміщення цього подвійного зв'язку до сусідньої пари атомів (рис. 2.6.1).

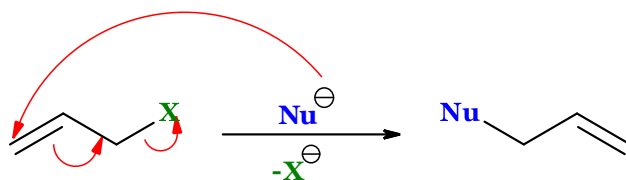


Рис. 2.6.1. Загальна схема алільного перегрупування

Наприклад, реакція 1-хлоро-2-бутену з натрій гідроксидом призводить до утворення бут-2-ен-1-олу та бут-3-ен-2-олу (рис. 2.6.2).

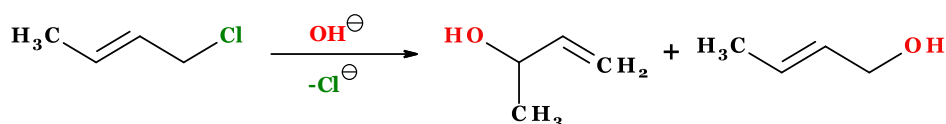


Рис. 2.6.2. Схема реакції 1-хлоробут-2-ену з натрій гідроксидом

В алільному карбокатионі завдяки кон'югації позитивний заряд розподіляється між кінцевими атомами карбону у спряженій системі. Це створює дві зони електрофільності, обидві з яких можуть зазнавати атаки нуклеофілом, що присутній у реакційному середовищі. В результаті таких атак можуть утворюватися як продукти нормального заміщення, так і продукти перегрупування (рис. 2.6.3).

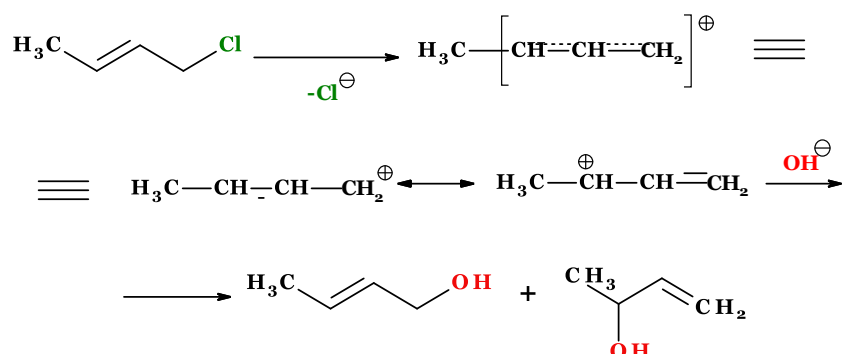


Рис. 2.6.3. Механізм алільного перегрупування на прикладі гідролізу 1-хлоробут-2-ену

Перегрупування Мейера–Шустера описується як кислотнокаталізоване перегрупування вторинних і третинних пропаргілових спиртів до α,β -ненасичених кетонів, якщо алкінова група є внутрішньою, та α,β -ненасичених альдегідів, якщо алкінова група є кінцевою.

Механізм реакції починається з протонування спирту, який вступає в реакцію за механізмом *E1* з утворенням алену з алкіну. Атака молекули води на карбокатион і депротонування супроводжується таутомеризацією з утворенням α,β -ненасиченої карбонільної сполуки (рис. 2.6.4).

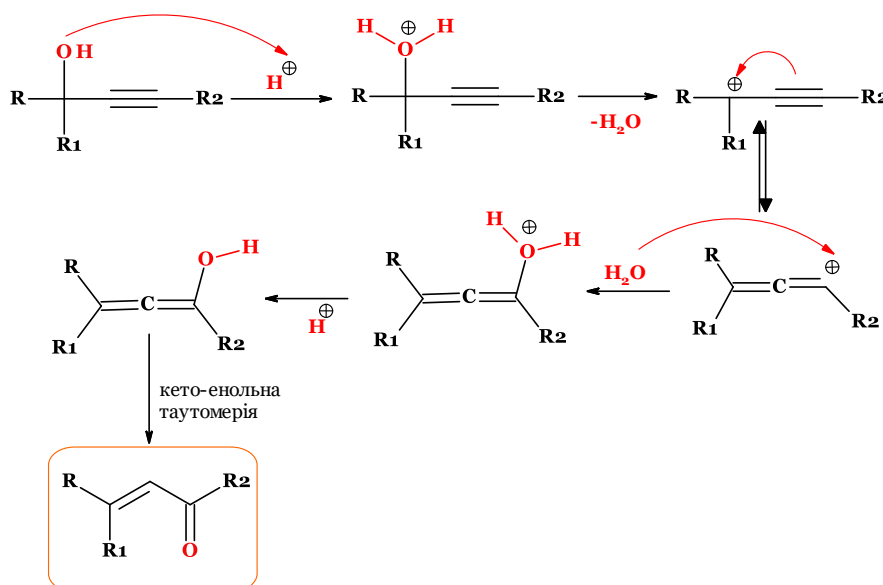
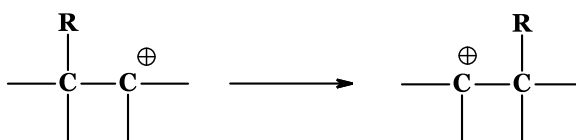


Рис. 2.6.4. Механізм перегрупування Мейера–Шустера

2.6.1.2. Перетворення зі зміною карбонового ланцюга

В ряді випадків карбокатиони можуть ізомеризуватися через внутрішньомолекулярну нуклеофільну атаку на позитивно заряджений атом карбону з боку алкільних або арильних замісників (**R**), розташованих в α -положенні до карбонієвого атома. Нуклеофільні властивості замісників **R** зумовлені частковим гетеролізом σ -зв'язків, через що вони діють як електронегативні групи, що можуть відщеплюватися. Внаслідок цього замісники **R** і позитивно заряджений атом карбону змінюють своє положення, що призводить до перегрупування і зміни структури карбонового ланцюга.



Якщо в карбокатионі перегрупування відбувається перед нуклеофільною атакою, кінцевий продукт реакції демонструє зміну карбонового ланцюга. У випадку, коли єдиним нуклеофілом у реакційній системі є електронегативна група вихідного субстрату, яка відщеплюється,

спостерігається повне внутрішньомолекулярне перегрупування карбонового ланцюга.

Прикладом такого перетворення є гідроліз неопентилхлориду. Карбонієвий іон, утворений внаслідок гетеролізу, перегрупується в більш стабільний іон, який при взаємодії з водою утворює спирт зі зміненим вуглецевим ланцюгом та частково внаслідок відщеплення протона, перетворюється на алкен (рис. 2.6.5).

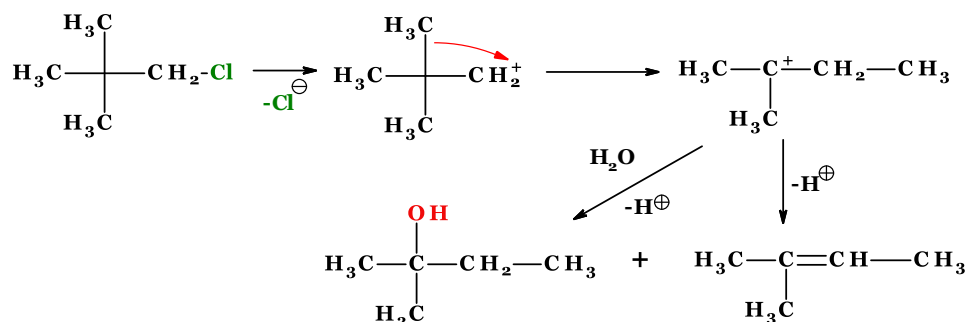


Рис. 2.6.5. Механізм неопентилового перегрупування

Перегрупування Вагнера–Меєрвейна відомі як реакції, що включають 1,2-міграцію групи R (алкільної, аlicyclic, арильної, ацильної, алкоксикарбонільної тощо) до карбокатионного центру, який утворюється під час нуклеофільного заміщення, приєднання до кратного зв'язку або елімінування. Для запобігання такому перегрупуванню, слід проводити реакцію за механізмом S_N2 у відповідних умовах.

Такі перегрупування відомі також як **секстетні перегрупування** і поділяються на пінаколінові та ретропінаколінові. Вони зазвичай відбуваються у вуглеводнях та їх похідних з розгалуженим вуглецевим скелетом. У випадку аlicyclic сполук часто супроводжуються розширенням або звуженням циклу. Інші реакції карбокатионів, такі як фрагментація, депротонування та нуклеофільне приєднання, можуть конкурувати з перегрупуванням Вагнера–Меєрвейна. Збільшення діелектричної проникності розчинника та зниження його основності, а також сильне зв'язування аніона, що відходить, наприклад, у вигляді комплексних аніонів $AlCl_4^-$, сприяють перегрупуванню Вагнера–Меєрвейна.

Перегрупування було вперше виявлено в біциклічних терпенах, наприклад, перетворення ізоборнеолу в камфен (рис. 2.6.6).

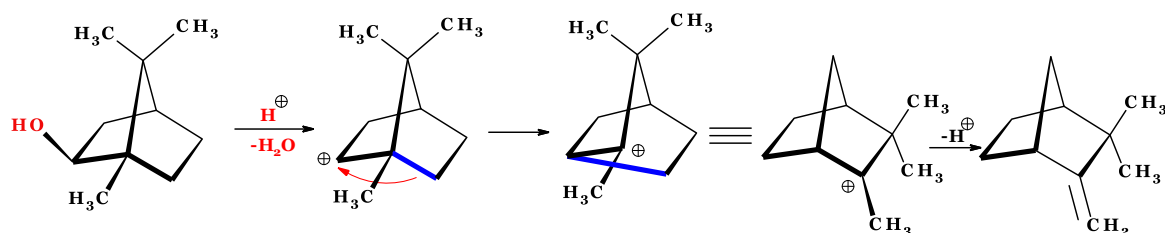


Рис. 2.6.6. Механізм перегрупування (Вагнера–Меєрвейна) ізоборнеолу в камфен

Перегрупування в кетони α -гліколей, де гідроксигрупи розташовані біля третинних атомів карбону (пінакони), є відомим прикладом міграції алкільного або арильного замісника до карбокатиону. Під дією кислотного каталізу пінакони перетворюються на пінаколін за таким механізмом (рис. 2.6.7).

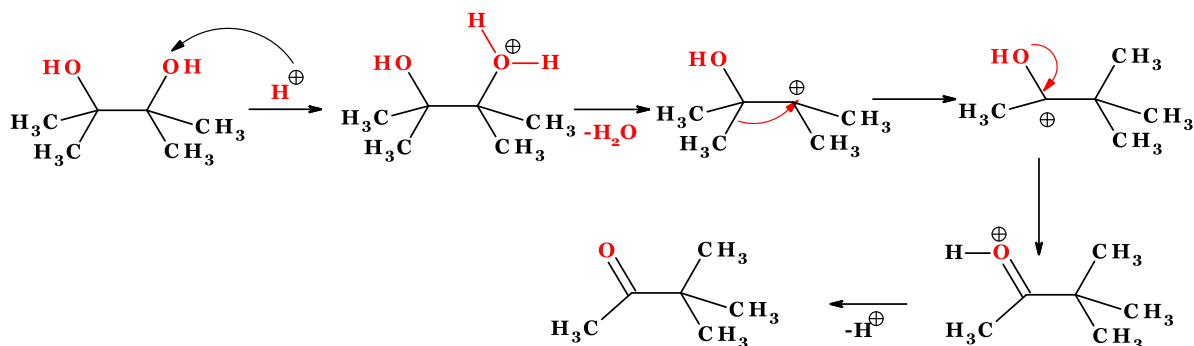


Рис. 2.6.7. Механізм пінаколінового перегрупування

Оскільки мігруюча група переноситься разом зі своєю електронною парою (як нуклеофіл), можна передбачити, що з двох різних замісників буде переміщуватися той, який є більш нуклеофільним (рис. 2.6.8).

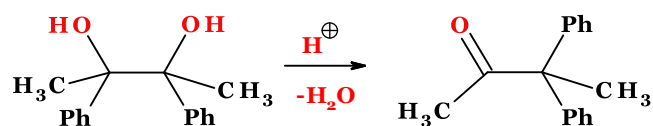


Рис. 2.6.8. Схема пінаколінового перегрупування для 2,3-дифенілбутан-2,3-діолу

При високій кислотності можливе зворотне перетворення. У випадку пінаколіну та подібних сполук відбувається перетворення, яке призводить до утворення пінаконів (рис. 2.6.9).

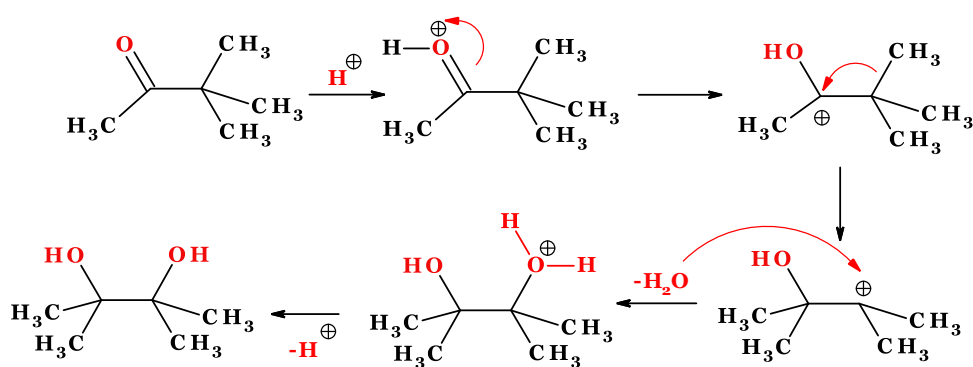


Рис. 2.6.9. Механізм ретропінаколінового перегрупування

Перегрупування Дем'янова – це процес ізомеризації, при якому цикл карбоциклічних і деяких гетероциклічних первинних амінів розширюється або звужується на один атом карбону під час дезамінування. Наприклад, при діазотуванні циклобутилметиламіну нітритною кислотою утворюється нестійка сіль діазонію, яка розпадається на азот і карбокатион. Цей карбокатион перегрупується з розширенням

циклу і потім стабілізується, приєднуючи гідроксильну групу або відщеплюючи протон (рис. 2.6.10). Разом з вище зазначеним діазосполука може зазнавати нуклеофільного заміщення за механізмом S_N2 , що приводить паралельно до утворення циклобутилметанолу.

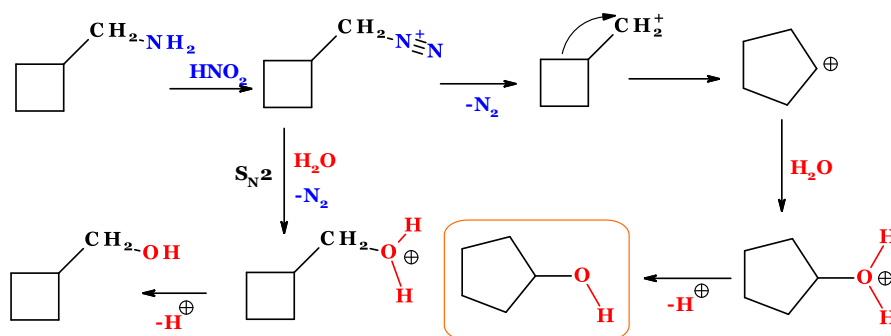


Рис. 2.6.10. Механізм перегрупування Дем'янова

Звуження циклу може мати місце при обробці 4- або 6-членних карбоциклічних амінів азотистою кислотою (рис. 2.6.11).

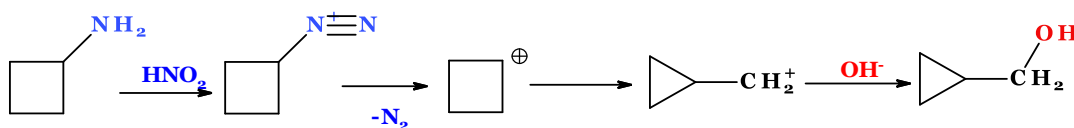


Рис. 2.6.11. Механізм перегрупування Дем'янова зі звуженням циклу

Перегрупування Вольфа відбувається при нагріванні діазокетонів у присутності Ag_2O , $AgNO_3$, Ag або Cu , що призводить до утворення кетенів і виділення молекулярного азоту. Під час цього процесу утворюється кетокарбен, який є електронодефіцитною сполукою з секстетом електронів на атомі карбону. Перегрупування Вольфа дозволяє подовжити ланцюг карбонової кислоти на групу CH_2 (рис. 2.6.12).

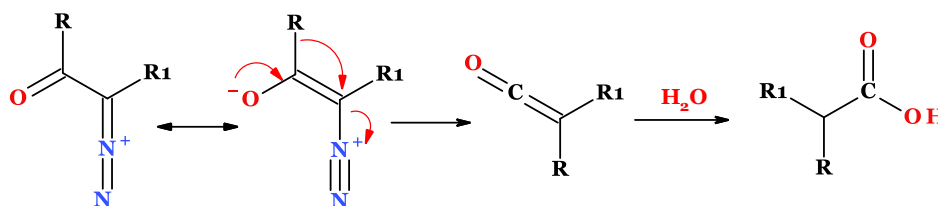


Рис. 2.6.12. Механізм перегрупування Вольфа

Перегрупування Вольфа є важливим для синтезу завдяки доступності α -діазокетонів, можливості утворення різноманітних продуктів з проміжним кетеном і збереженню стереохімії мігруючої групи. Однак його застосування обмежене через високу реакційну здатність α -діазокетонів та можливість проходження численних конкуруючих реакцій.

У водному розчині приєднання води до кетену призводить до утворення кислоти. Якщо ж реакція проводиться в аміаку або спирті, то можна отримати відповідно амід або естер карбонової кислоти (рис. 2.6.13).

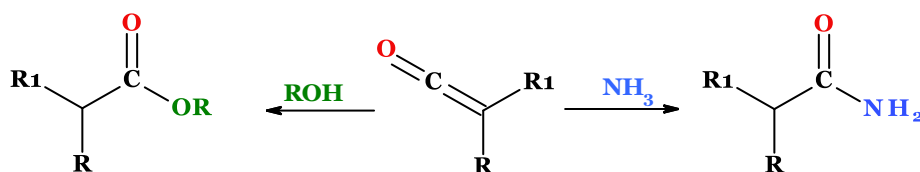


Рис. 2.6.13. Схема утворення різних продуктів перегрупування Вольфа в залежності від середовища проведення реакції

2.6.2. Перегрупування біля електронодефіцитного атома нітрогену.

Усі розглянуті вище реакції, що включають перегрупування карбонового ланцюга, мають спільну рису: міграція алкільної або арильної групи відбувається в напрямку електронодефіцитного атома карбону. Аналогічно, атоми нітрогену в групах R_2N^+ або $RN:$ (нітрени) також є електронодефіцитними і здатні спричиняти міграцію алкільних або арильних груп так само, як і карбени (R_3C^+ або $R_2C:$).

Перегрупування Гофмана – це реакція первинних амідів (без замісників на атомі нітрогену) з натрій гіпобромітом (або сумішшю NaOH і Br_2), внаслідок чого утворюється амін, який на один атом карбону менше, ніж вихідний амід. Основним продуктом цієї реакції є ізоціанат, але він рідко виділяється, оскільки за умов реакції часто гідролізується до заміщеної карбамінової кислоти, яка самовільно декарбоксілюється (рис. 2.6.14).

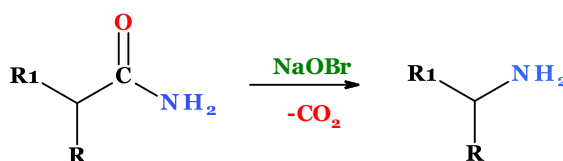


Рис. 2.6.14. Схема перегрупування Гофмана

Спочатку амід бромуються за атомом нітрогену, утворюючи N-бромамід, який є досить сильною кислотою і здатний віддавати протон до іону OH^- . Наступна стадія реакції – це перегрупування, яке є [1,2]-сигматропним зсувом. Можливо, що цей процес складається з двох етапів: відщеплення Br^- з утворенням нітрону і подальшої міграції. Проте більшість даних підтримує синхронний механізм (рис. 2.6.15).

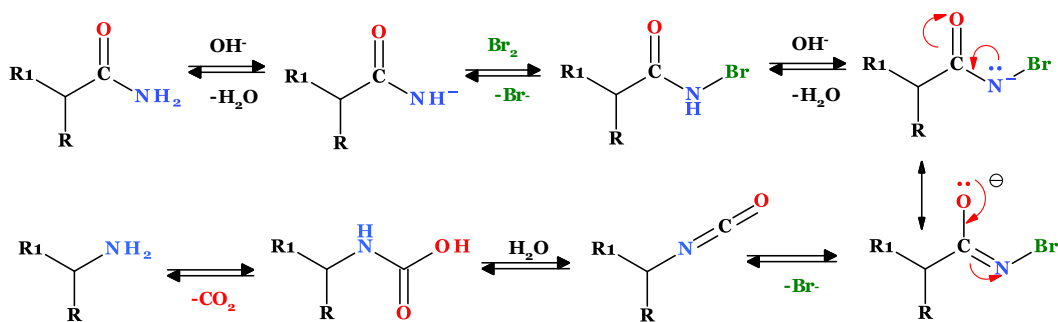


Рис. 2.6.15. Механізм перегрупування Гофмана

Окрім бром, аміди можна перетворювати в ізоціанати також за допомогою інших окиснювачів, таких як плюмбум тетраацетат $Pb(OCOCH_3)_4$, N-бромсукцинамід або біс(трифлюороацетокси)йодобензен $PhI(OCOCF_3)_2$, який містить тривалентний йод.

Проміжний ізоціанат може бути захоплений різними нуклеофілами з утворенням стабільних карбаматів або інших продуктів замість декарбоксілювання. У наступному прикладі проміжний ізоціанат вловлюється метанолом (рис. 2.6.16).

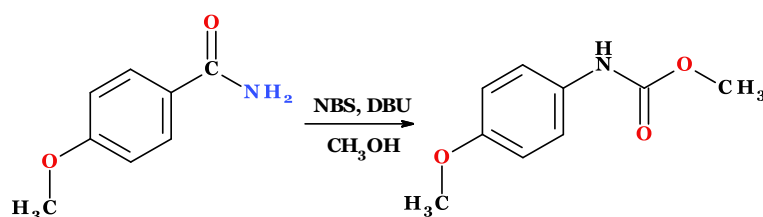


Рис. 2.6.16. Схема перегрупування Гофмана в метанолі

Перегрупування Лоссена – це перетворення O-ацильних похідних гідроксамових кислот, споріднених R-галогенаміду ($R-C(O)-NH-OC(O)R$), в ізоціанати. Цей процес відбувається подібно до перегрупування Гофмана (рис. 2.6.17).

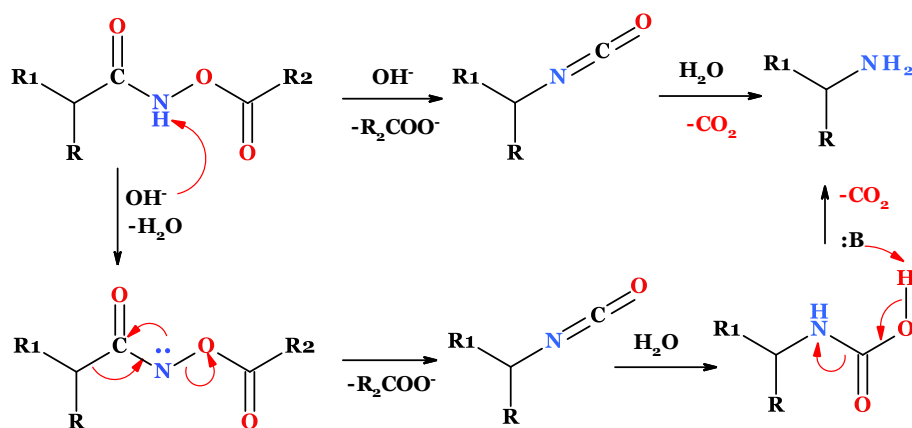


Рис. 2.6.17. Механізм перегрупування Лоссена

Перегрупування Курціуса. Азиди карбонових кислот $R-CO-N_3$ мають близьку спорідненість до проміжних продуктів перегрупувань Гофмана і

Лоссена R-CO-N-X (де X = Hal або OCOR'). У випадку азидів X представляє групу -N₃, яка легко відщеплюється. Термічний розклад ацилазиду утворює ізоціанат із виділенням газоподібного азоту. Потім ізоціанат реагує з різними нуклеофілами, такими як вода, спирти та аміни, що призводить до утворення первинного аміну, карбамату або похідної сечовини відповідно (рис. 2.6.18).

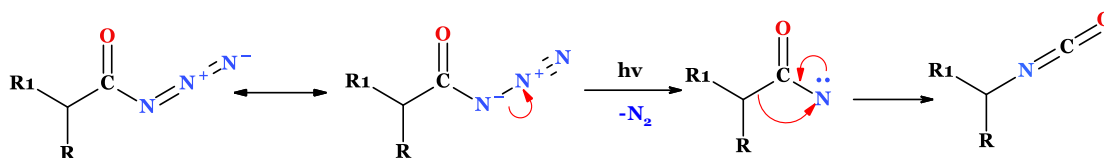


Рис. 2.6.18. Механізм перегрупування Курціуса

Реакція азидів з кетонами призводить до введення NH-групи між СО і R, що утворює монозаміщений амід. У алкіларилкетонах зазвичай мігрує арильна група, тоді як циклічні кетони перетворюються в лактами. Спирти та алкени, реагуючи з HN₃, утворюють алкілазиди, які потім перетворюються в іміни. Механізм **перегрупування Шмідта** подібний до механізму перегрупування Курціуса (рис. 2.6.19).

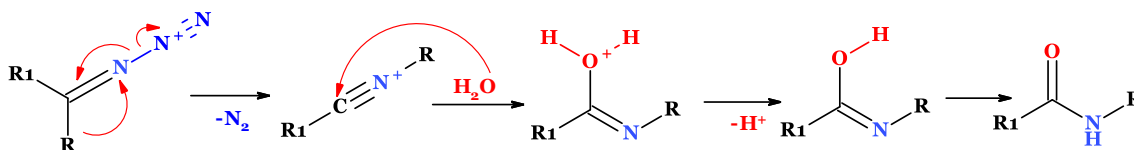


Рис. 2.6.19. Механізм перегрупування Шмідта

Перегрупування Бекмана полягає в перетворенні оксимів на аміді карбонових кислот під дією кислотних дегідратуючих агентів, таких як PCl₅, H₂SO₄, олеум або суміш Бекмана (суміш CH₃COOH₃ (CH₃CO)₂O та насичений HCl) (рис. 2.6.19).

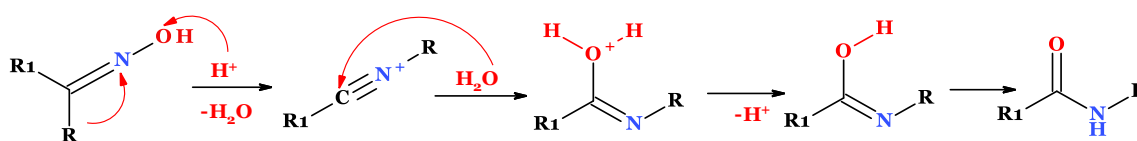


Рис. 2.6.19. Механізм перегрупування Бекмана

2.6.3. Перегрупування біля електронодефіцитного атома оксигену

Відомі перетворення, які відбуваються через міграцію радикала R (Alk, Ar) до електронодефіцитного атома оксигену. Характерний приклад такого перегрупування – розклад пероксидних сполук, що каталізується кислотами. Наприклад, гідропероксид кумену, утворений при окисненні ізопропілбензену (кумену) киснем повітря, в кислому середовищі

перетворюється в суміш фенолу та ацетону. Цю реакцію використовують для промислового виробництва цих сполук (рис. 2.6.20).

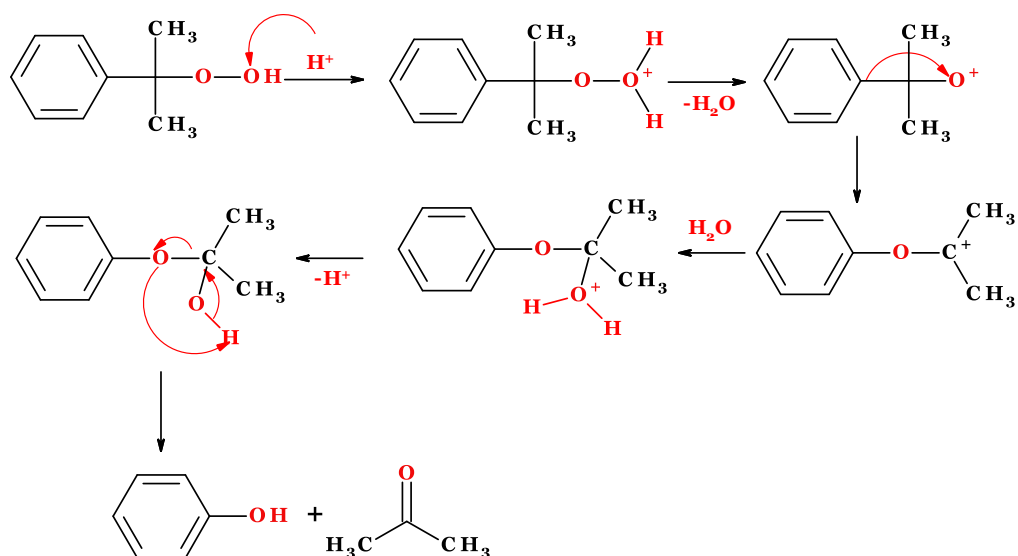


Рис. 2.6.20. Механізм перегрупування гідропероксиду кумену

Перегрупування Байєра-Віллінгера. При обробці карбонільних сполук надкислотами (пероксикислотами) RCOOOH в кислому середовищі перекисний кисень вводиться між карбонільною групою і алкільною або арильною групою, що призводить до утворення естеру. Ця реакція включає стадію перегрупування до електронodefіцитного кисню, а її механізм подібний до механізму перегрупування Шмідта для кетонів (рис. 2.6.21).

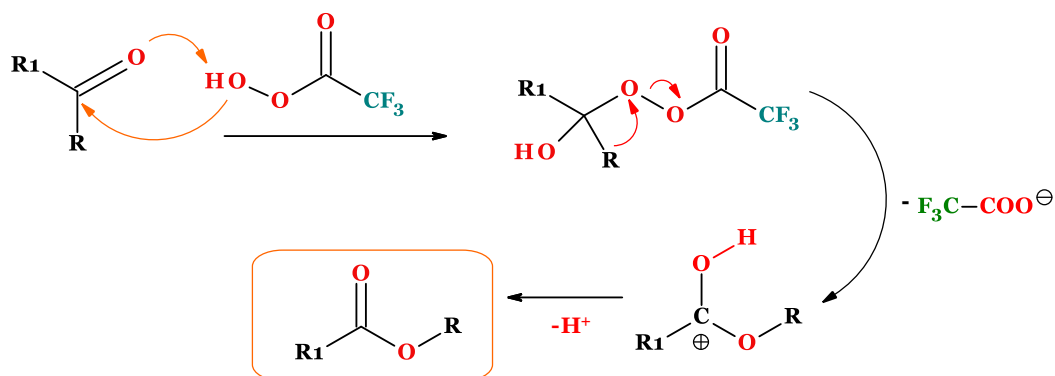


Рис. 2.6.21. Механізм перегрупування Байєра-Віллінгера

2.6.4. Неперициклічні нуклеофільні перегрупування

Такого типу реакції, у яких стадія міграції не є сигматропним зсувом, не проходить через циклічний перехідний стан. Вони здійснюються в два етапи: спочатку відбувається 1,2-міграція з формуванням тричленного циклу. Мігруюча група повинна мати неподілену пару електронів, що дозволяє шляхом внутрішньомолекулярного процесу S_N2 утворити проміжний тричленний цикл.

Перегрупування Фаворського – це реакція α -галогенкетонів, які мають активний α -гідроген на протилежному боці від карбонільної групи, з алкоксид-іонами, що веде до утворення естерів. Якщо в якості основи використовують NaOH або аміни, то в результаті реакції утворюються кислоти або аміді відповідно. Циклічні кетони, у свою чергу, реагують зі звуженням циклу. Найімовірніше, що в цьому процесі утворюється симетричний інтермедіат у формі циклопропанової структури (рис. 2.6.22).

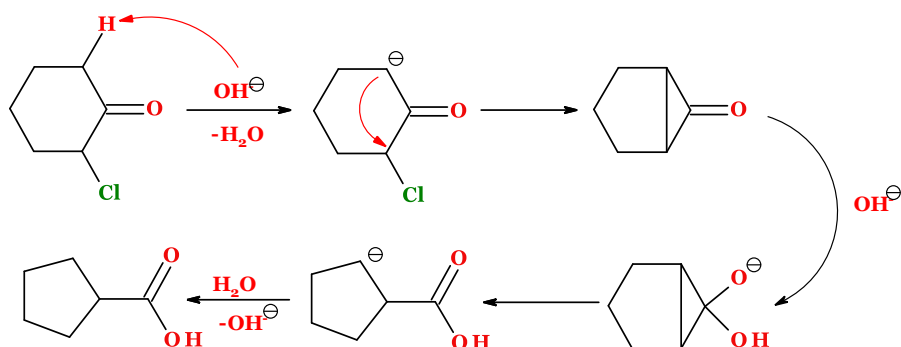


Рис. 2.6.22. Механізм перегрупування Фаворського

Іон OH^- в даному випадку виступає не як нуклеофіл, а як основа, тобто він не прикріплюється до карбонільного атома, а відщеплює кислотний α -протон. Припущення про утворення проміжного циклопропанового інтермедіату також добре пояснює перетворення хлорованих бензилметилкетонів.

Для отримання α -амінокетонів можливе використання **перегрупування Небера**, яке здійснюється дією етилат-іона або піридину на тозилати кетоксимів, що мають кислотний атом гідрогену в α -положенні (рис. 2.6.23).

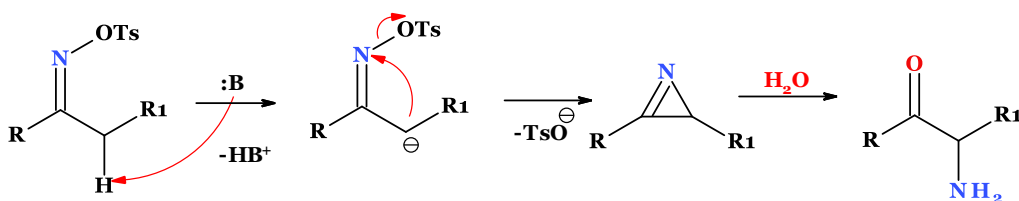


Рис. 2.6.23. Механізм перегрупування Небера

Модифікація методу, яка дозволяє синтезувати не самі амінокетони, а їх ацеталі, полягає в обробці реакційної суміші безводним HCl. У цьому випадку замість гідролізу відбувається приєднання спирту (розчинник) до азирину, що призводить до розкриття циклу і утворення відповідного ацеталю.

Основною побічною реакцією при синтезі амінокетонів є їх самоконденсація, що призводить до утворення дигідропіразинів та їх продуктів окиснення з киснем повітря – піразинів. Другим типом

побічних реакцій при проведенні перегрупування за підвищених температур є утворення високо реакційноспроможних нітренив внаслідок термічного розкриття азиринового циклу.

2.6.5. Перегрупування при внутрішньомолекулярному нуклеофільному ароматичному заміщенні

Перегрупування Чепмена — це реакція, в якій діариліміноетери при кип'ятінні в диметилловому етері тетраетиленгліколю перетворюються в N,N-діариламіди карбонових кислот. Механізм реакції можна класифікувати як 1,3-зсув арилу від кисню до нітрогену шляхом внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення, з утворенням проміжного чотиричленного циклу (рис. 2.6.24).

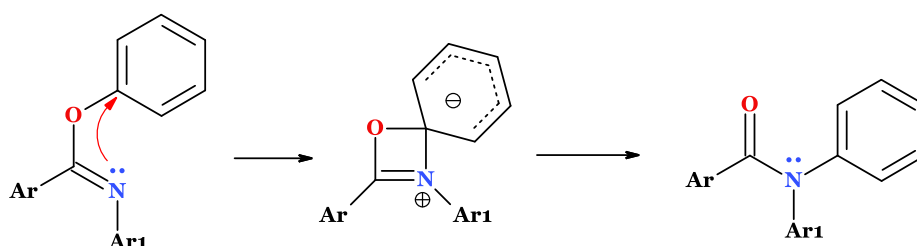


Рис. 2.6.24. Механізм перегрупування Чепмена

2.6.6. Радикальні перегрупування

Ди- π -метанове перегрупування є фотохімічним перегрупуванням, при якому ди- π -метанові системи перетворюються на вініл- або арилзаміщені циклопропани. Ди- π -метановими системами називають молекули, що містять два π -зв'язки, з'єднані через один sp^3 -гібридизований атом карбону. Це можуть бути 1,4-дієни, алілзаміщені ароматичні сполуки або їх гетероатомні аналоги (рис. 2.6.25).

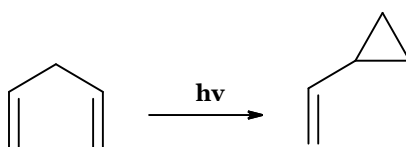


Рис. 2.6.25. Приклад ди- π -метанового перегрупування

Перегрупування протікає за бірадикальним механізмом (рис. 2.6.26).

У випадку несиметричних 1,4-дієнів реакція є регіоселективною: різна стабільність двох радикальних центрів визначає напрямок розкриття тричленного циклу. Наприклад, стабільність радикала типу дифенілметан значно вища, ніж стабільність вторинного радикала. Тому розкриття тричленного циклу відбувається з переважанням дифенілметанового радикального центру.

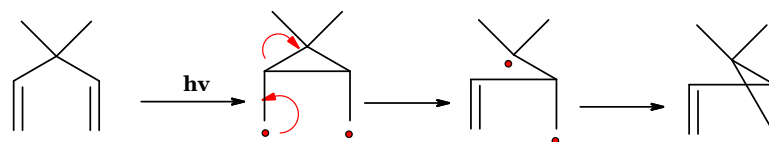


Рис. 2.6.26. Механізм ди-π-метанового перегрупування

У загальному випадку, ди-π-метанове перегрупування циклічних 1,4-диєнів дозволяє отримати анельовані циклопропани. Для 1,4-циклогексадиєнів результатом реакції є біцикло[3.1.0]гексани (рис. 2.6.27).

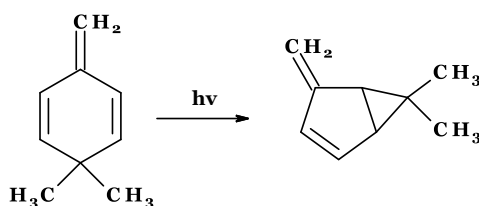


Рис. 2.6.27. Схема ди-π-метанового перегрупування 3,3-диметил-6-метиленциклогекса-1,4-дієну

Для алілбензену механізм виглядає наступним чином (рис. 2.6.28).

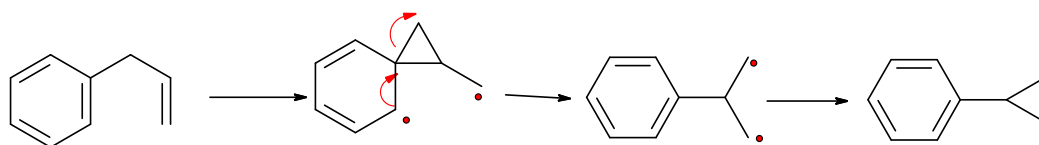


Рис. 2.6.28. Схема ди-π-метанового перегрупування алілбензену

Подібним чином перегрупується не тільки алілбензен, але й схожі сполуки, що містять ди-π-метанову систему, такі як 1,1,3-трифенілпропен, 3,3,3-трифенілпропен, 1,1-дифенілндени тощо (рис. 2.6.29).

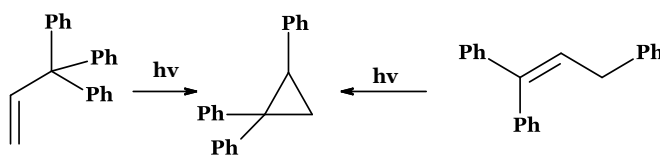


Рис. 2.6.29. Схема перегрупування 1,1,3-трифенілпропену та 3,3,3-трифенілпропену

Гетеро-ди-π-метанове перегрупування полягає в перегрупуванні гетероатомного аналога 1,4-диєну. Найширше в цій реакції застосовуються β,γ-ненасичені карбонільні сполуки. Перше повідомлення про окса-ди-π-метанове перегрупування датується 1966 роком. Наприклад, із (S)-1,2,4,4-тетрафенілбут-3-ен-1-ону був одержаний (1S)-фенацил-2,2,(3R)-трифенілциклопропан (рис. 2.6.30).

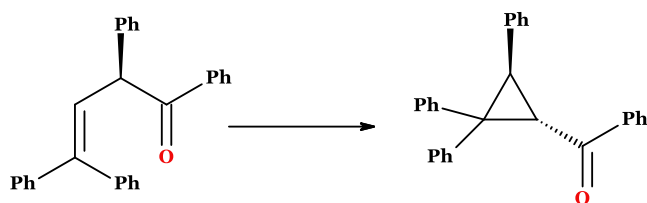


Рис. 2.6.30. Схема окса-ди- π -метанового перегрупування
(*S*)-1,2,4,4-тетрафенілбут-3-ен-1-ону

Механізм окса-ди- π -метанового перегрупування аналогічний механізму гомоатомного ди- π -метанового перегрупування і включає циклізацію з формальною [1,2]-міграцією ацильної групи. В результаті утворюється циклопропілкетон, а не оксиран. Це пояснюється різницею в стабільності проміжних бірадикалів (рис. 2.6.31).

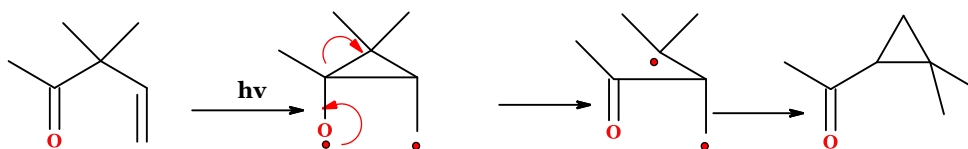


Рис. 2.6.31. Механізм окса-ди- π -метанового перегрупування

Існує також варіант аза-ди- π -метанового перегрупування, де в ролі ди- π -метанової системи виступає *N*-заміщений 1-аза-1,4-дієн. В результаті реакції утворюється заміщений циклопропілімін, а не азиридин. Перегрупування відбувається через триплетний перехідний стан, для чого використовуються сенсibilізатори (рис. 2.6.32).

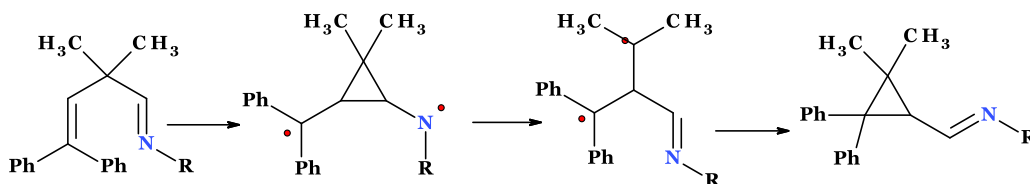


Рис. 2.6.32. Механізм окса-ди- π -метанового перегрупування
N-заміщеного 1-аза-1,4-дієну

2.6.7. Електрофільні перегрупування

Електрофільні перегрупування характеризуються переміщенням мігруючої групи до електронозбагаченого центру.

При взаємодії четвертинних солей амонію, які, наприклад, містять в якості замісника групу Ph або RCO, із сильними основами утворюються третинні аміни. **Перегрупування Стівенса** відбувається на атомі карбону, зв'язаному з нітрогеном. Механізм цієї реакції включає наступні стадії: основа відщеплює рухливий протон, утворюючи ілід, який іноді навіть може бути виділений. Саме після утворення іліду відбувається перегрупування (рис. 2.6.33).

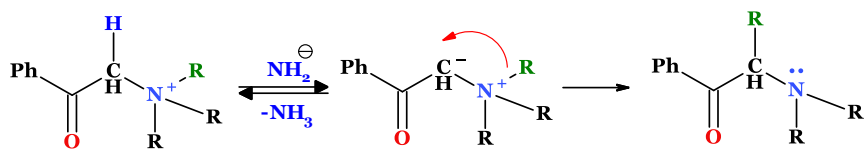


Рис. 2.6.33. Механізм перегрупування Стівенса

Якщо сполука містить арильний замісник, реакція Стівенса може конкурувати з **перегрупуванням Соммле-Хаузера**, яке є варіантом внутрішньомолекулярного ароматичного нуклеофільного заміщення. У цьому випадку механізм виглядає так: основа відщеплює рухливий протон, утворюючи ілід, після чого відбувається перегрупування (рис. 2.6.34).

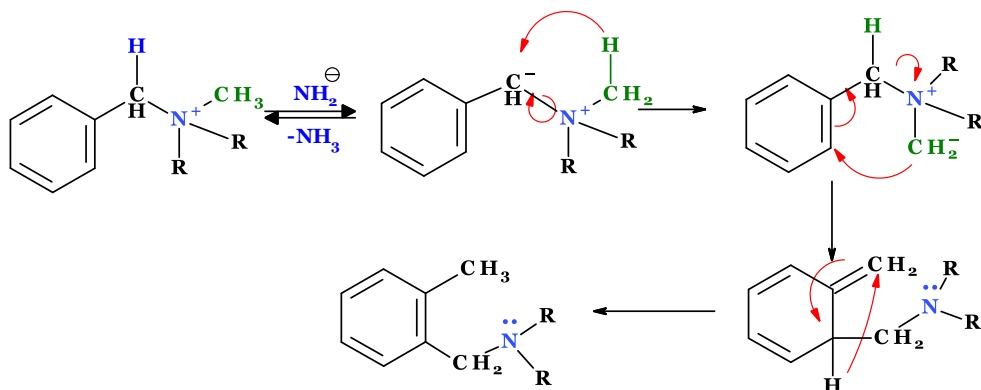


Рис. 2.6.34. Механізм перегрупування Соммле-Хаузера

Перегрупування Стівенса також охоплює сульфурвмісні іліди, що призводить до утворення сульфідів (рис. 2.6.35).

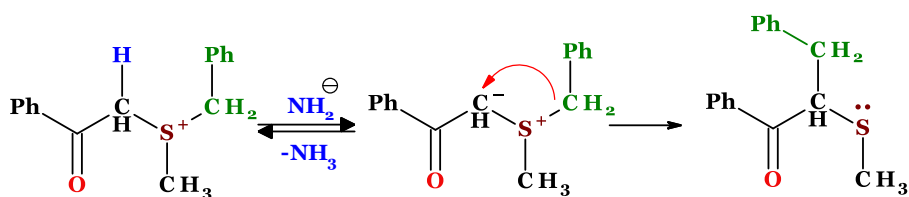


Рис. 2.6.35. Механізм перегрупування Стівенса для сульфурвмісних ілідів

Інший приклад — **перегрупування Мейзенгеймера**, коли третинний N-оксид аміну при нагріванні перетворюється в заміщений гідроксиламін (рис. 2.6.36).

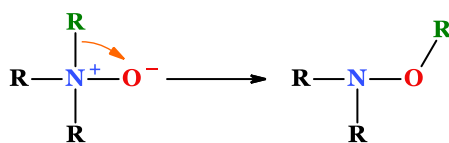


Рис. 2.6.36. Механізм перегрупування Мейзенгеймера

Етери, під впливом літйорганічних сполук, зазнають **перегрупування Віттіга**, перетворюючись на алкоголяти (рис. 2.6.37).

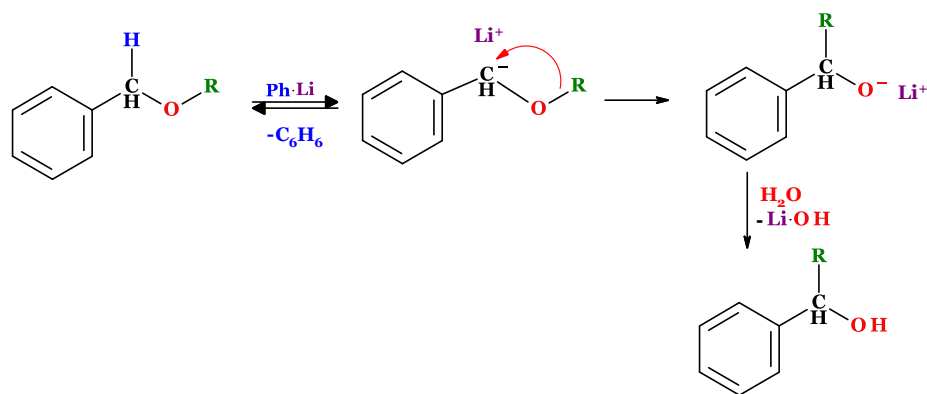


Рис. 2.6.37. Механізм перегрупування Віттіга

Міграційна здатність груп в перегрупуваннях Стівенса, Віттіга і Мейзенгеймера зазвичай знижується в ряду:

бензил > етил > метил > феніл.

2.6.8. Перегрупування в неспряжених дієнах

Перегрупування Коупа відкрито А. Коупом та Е. Харді в 1940 році і досі є важливим інструментом у органічному синтезі. Це процес, при якому 1,5-ненасичені органічні сполуки змінюють свою структуру шляхом переміщення алільної групи та зсуву подвійного зв'язку. У 1940 році А. Коуп і Е. Харді виявили, що при нагріванні етилового ефіру аліл(1-метилпропеніл)ціанооцтової кислоти він перетворюється на 2-ціано-3,4-диметилгепта-2,6-дієноат (рис. 2.6.38).

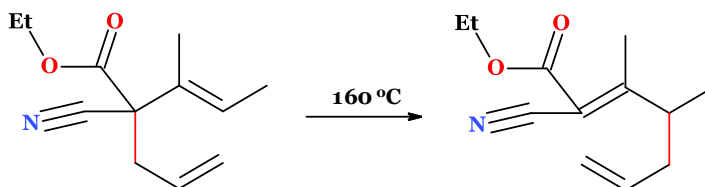


Рис. 2.6.38. Схема перегрупування Коупа

Перегрупування активно використовується в органічному синтезі. Один з прикладів перегрупування Коупа — це перетворення циклобутанового кільця в циклоокта-1,5-дієнове кільце (рис. 2.6.39).

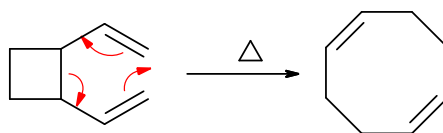


Рис. 2.6.39. Схема перетворення 1,2-дивінілциклобутанового кільця в циклоокта-1,5-дієн

Ця ізомеризація належить до класу [3,3]-сигматропних зсувів, механізм яких можна пояснити через орбітальні взаємодії. Вона може відбуватися як через квазіароматичний перехідний стан з одночасним

розривом і утворенням зв'язків С-С, так і через утворення 1,4-бірадикального інтермедіату (рис. 2.6.40).

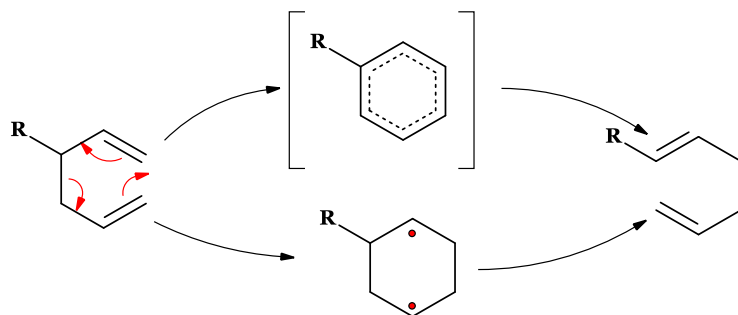


Рис. 2.6.40. Механізм перегрупування Коупа

Для проведення гідроксиперегрупування Коупа використовують комплекси Pd(II) або Ni(0) як каталізатори при температурах 0–20 °С, або тетрагідрофуран у присутності краун-етерів при температурах 0–65 °С. Цю реакцію широко застосовують в органічному синтезі, зокрема для отримання гераніолу, псевдоіонону, терпеноїдів, алкалоїдів та інших сполук (рис. 2.6.41).

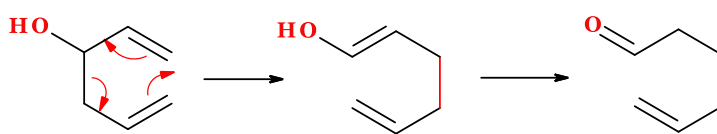


Рис. 2.6.41. Схема гідроксиперегрупування Коупа

2-Аза-Коупа перегрупування ще більш розширює синтетичні можливості (рис. 2.6.42).

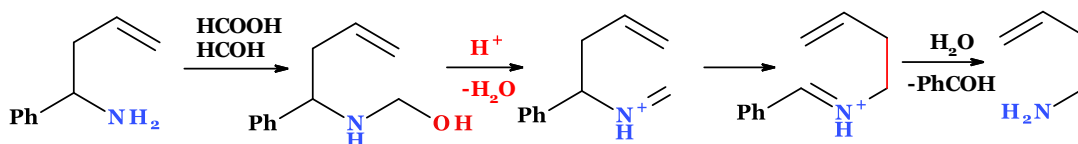


Рис. 2.6.42. Схема аза-Коупа перегрупування на прикладі синтезу бут-3-ен-1-аміну

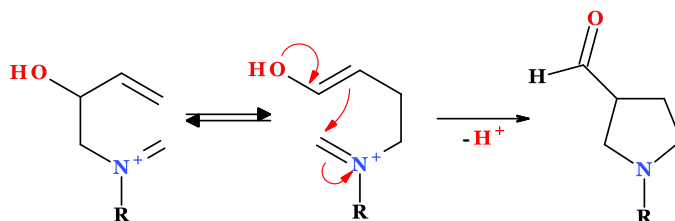


Рис. 2.6.43. Механізм реакції аза-Коупа-Манніха

Реакція аза-Коупа-Манніха є синтетично потужною реакцією, оскільки вона здатна створювати складні циклічні молекули з простих вихідних речовин (рис. 2.6.43).

Перегрупування Кляйзена — це реакція, в якій алільна або алільнозаміщена група переноситься в вінілових чи арилалілових етерах, що призводить до утворення С-алільних похідних. Першим вивченим прикладом перегрупування Кляйзена є [3,3]-сигматропна реакція алілфенілового етеру, яка перетворюється в проміжний продукт, що швидко таутомеризується до 2-алілфенолу (рис. 2.6.44).

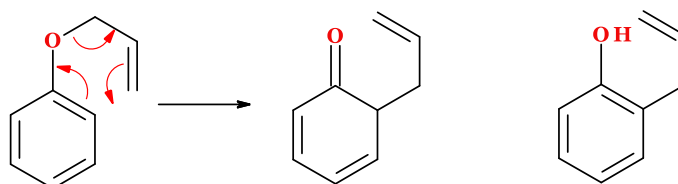


Рис. 2.6.44. Механізм перегрупування Кляйзена

У етерів, що містять вінільну групу та цикл з подвійним зв'язком в β -положенні, перегрупування Кляйзена зазвичай іде більш легко (рис. 2.6.45).

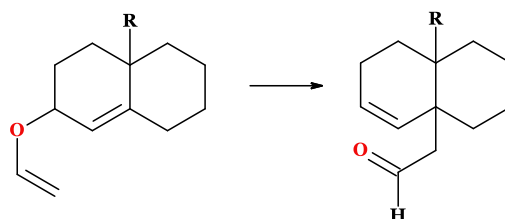


Рис. 2.6.45. Схема перегрупування 4а-7-вінілокси-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1Н-нафталену

Перегрупування Ешенмозера–Кляйзена полягає в нагріванні алілових спиртів у присутності диметилацеталу N,N-диметилацетаміду, що призводить до утворення γ,δ -ненасиченого аміду (рис. 2.6.46).

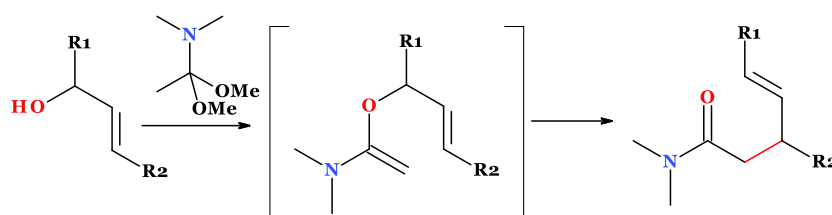


Рис. 2.6.46. Механізм перегрупування Ешенмозера–Кляйзена

Перегрупування Джонсона–Кляйзена — це реакція алілового спирту з ортоестером, що приводить до утворення γ,δ -ненасиченого естеру. Для каталізу цієї реакції використовуються слабкі кислоти, наприклад, пропанову. Зазвичай перегрупування вимагає високих температур (100–200 °С) і тривалого часу, від 10 до 120 годин. Проте, мікрохвильове нагрівання у присутності пропанової кислоти значно прискорює процес і підвищує вихід продукту (рис. 2.6.47).

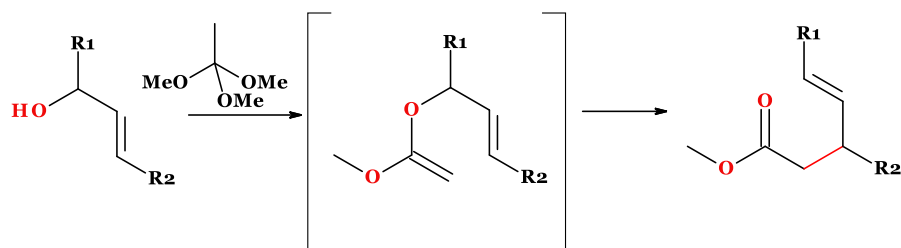


Рис. 2.6.47. Механізм перегрупування Ешенмозера–Кляйзена

Імінієві солі гетероциклічних сполук можуть також служити вихідними сполуками для перегрупування. Прикладом можуть бути N-алілзаміщені солі оксазолію (рис. 2.6.48).

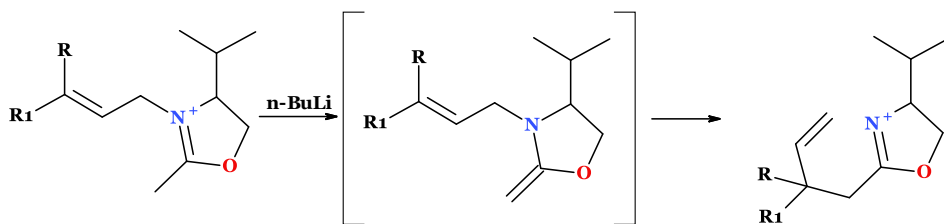


Рис. 2.6.48. Механізм перегрупування аза-Кляйзена

Перегрупування Овермана є варіантом перегрупування Кляйзена, де алільні трихлорацетімідати перетворюються на алільні трихлорацетаміди.

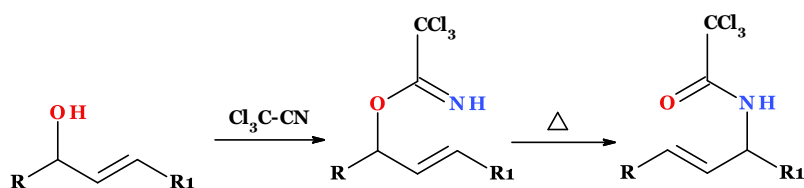


Рис. 2.6.49. Механізм перегрупування Овермана

Одним із ефективних методів отримання індолів є **синтез Фішера**, що передбачає циклізацію фенілгідрозонів у присутності кислотного каталізатора, роль якого полягає в таутомеризації гідрозону в енгідразин. У деяких випадках реакція проходить без каталізатора у висококиплячому розчиннику.

Реакція (заміщеного) фенілгідрозину з альдегідом або кетоном починається з утворення фенілгідрозону, який потім ізомеризується до відповідного енгідразину. Після протонування відбувається циклічне [3,3]-сигматропне перегрупування з утворенням діміну. Отриманий дімін перетворюється на циклічний аміноацеталь (або амінал), який під дією кислотного каталізу відщеплює NH_3 , утворюючи термодинамічно стійкий індол (рис. 2.6.50).

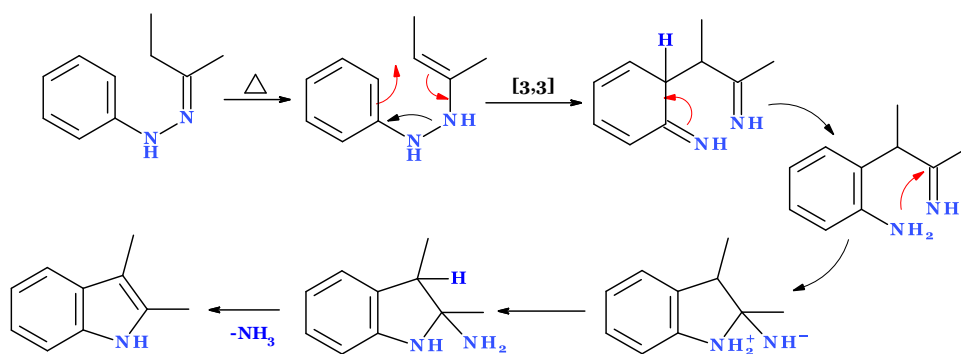


Рис. 2.6.50. Механізм реакції Фішера

Бензидинове перегрупування є перетворення 1,2-диарилгідразинів у 4,4'-діамінодиарили, яке відбувається за [5,5]-сигматропним механізмом. Реакція здійснюється за дії сильних кислот, при цьому основним продуктом є 4,4'-діамінодиарили (рис. 2.6.51).

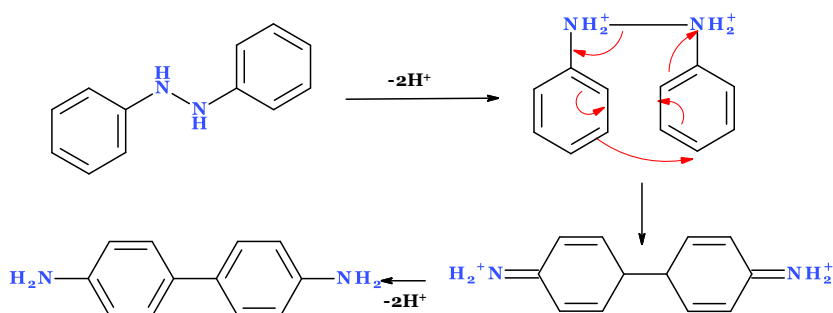


Рис. 2.6.50. Механізм бензидинового перегрупування

2.6.9. Вироджені перегрупування

Вироджені перегрупування — це реакції, у яких продукт ідентичний до вихідного, хоча відбувається переміщення ядер. Це відрізняє їх від резонансу, де зміщуються тільки електрони. Ці реакції можуть проходити як всередині однієї молекули, так і між різними молекулами. Виявити їх можна за допомогою ізотопного маркування або динамічної ЯМР-спектроскопії. Прикладом є перегрупування Коупа для гекса-1,5-дієну, що призводить до утворення гекса-1,5-дієну (рис. 2.6.51).

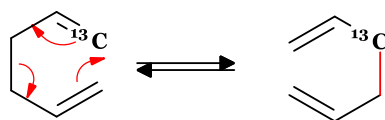


Рис. 2.6.51. Вироджене перегрупування гекса-1,5-дієну

Особливо цікавим випадком є бульвален. У цій молекулі циклопропанове кільце переміщується між різними атомами через перегрупування Коупа, створюючи 1209600 таутомерних форм. ЯМР-спектроскопія показує, що при різних температурах молекула швидко переходить між цими формами (рис. 2.6.52).

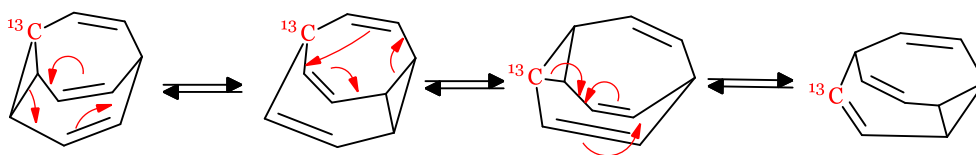


Рис. 2.6.52. Вироджене перегрупування бульвалену

Схожі перегрупування відбуваються в семібульвалені, який має дуже низький енергетичний бар'єр для перегрупування Коупа, що відбувається навіть при низьких температурах (рис. 2.6.53).

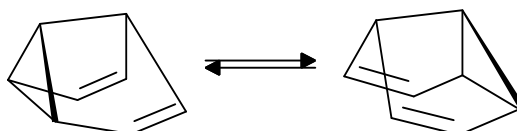


Рис. 2.6.53. Вироджене перегрупування семібульвалену

Карбокатиони часто зазнають вироджених перегрупувань, таких як [1,2]-зсуви. Наприклад, в 9,10-диметил-9-вінілфенантренієвих іонах під дією суперкислот відбувається [1,2]-міграція вінільної групи (рис. 2.6.54).

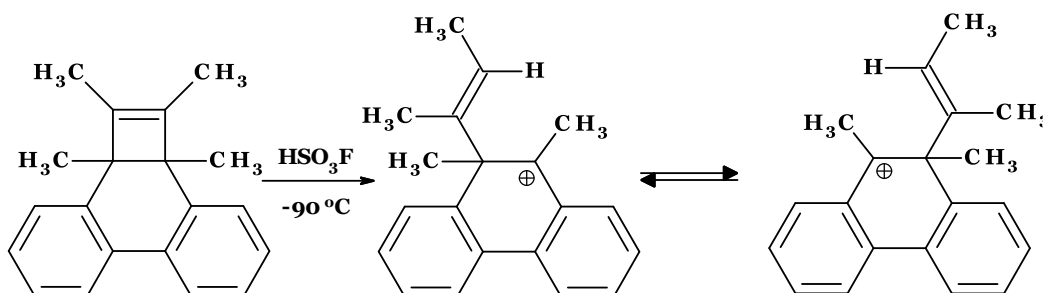


Рис. 2.6.54. Вироджене перегрупування 9,10-диметил-9-вінілфенантренієвих іонів

Також показано, що метиленциклобутан при нагріванні зазнає радикального виродженого перегрупування, при якому дидейтерометиленова група переміщується всередину циклобутанового кільця (рис. 2.6.55).

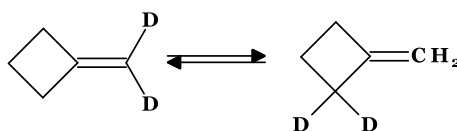


Рис. 2.6.55. Вироджене перегрупування дидейтерометиленциклобутан

Міжмолекулярні вироджені перегрупування настільки поширені при метатезисі термінальних алкенів, що отримали назву «непродуктивний метатезис». Непродуктивний метатезис був підтверджений під час синтезу циклоалкенів на рутенієвих каталізаторах з використанням ізотопних міток.

Суть метатезису буде розглянуто в наступному розділі.

Вироджені перегрупування також притаманні для елементарних сполук. Наприклад, 1,3-зсув спостерігається у алілборанів (рис. 2.6.56).

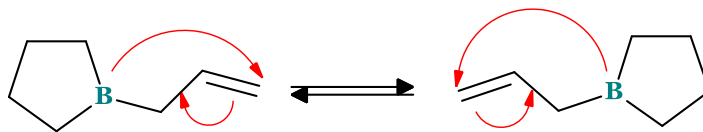


Рис. 2.6.56. [1,3]-В зсув у тетраметиленалілборану

Питання для самоконтролю

Охарактеризуйте та наведіть механізми наступних перегрупувань:

1. Алільні перегрупування. Приклади.
2. Неопентильне перегрупування. Приклади.
3. Перегрупування Вагнера–Меєрвейна.
4. Перегрупування Дем'янова.
5. Пінаколінове перегрупування.
6. Ретропінаколінове перегрупування.
7. Перегрупування Вольфа.
8. Перегрупування Гофмана.
9. Перегрупування Лоссена.
10. Перегрупування Курціуса.
11. Перегрупування Шмідта.
12. Перегрупування Бекмана.
13. Перегрупування Баєра–Віллінгера.
14. Перегрупування Фаворського.
15. Перегрупування Чепмена.
16. Ди- π -метанове перегрупування.
17. Гетеро-ди- π -метанове перегрупування.
18. Перегрупування Стівенса.
19. Перегрупуванням Соммле-Хаузера.
20. Перегрупування Мейзенгеймера.
21. Перегрупування Коупа.
22. 2-Аза-Коупа перегрупування.
23. Реакція аза-Коупа-Манніха.
24. Перегрупування Кляйзена.
25. Перегрупування Ешенмозера–Кляйзена.
26. Синтез індолів за Фішером.
27. Бензидинове перегрупування.
28. Вироджені перегрупування.

2.7. Метатезис

Метатезис алкенів — це органічна реакція, яка приводить до перерозподілу фрагментів алкенів шляхом розриву та регенерації подвійних C=C зв'язків. Через простоту він часто створює менше небажаних побічних продуктів і небезпечних відходів, ніж альтернативні органічні реакції.

За з'ясування механізму реакції та відкриття різноманітних високоактивних каталізаторів І. Шовен, Р. Граббс і Р. Шрок були колективно нагороджені Нобелівською премією з хімії 2005 року.

Схематично процес метатезису можна представити загальною схемою (рис. 2.7.1).

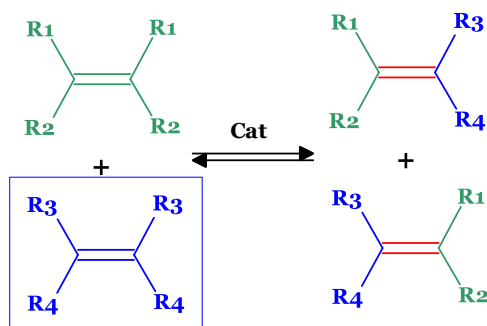


Рис. 2.7.1. Схема реакції метатезису

За останній час було проведено багато різноманітних реакцій метатезису і класично їх ділять на наступні групи:

- *перехресний або крос-метатезис* (CM - cross-metathesis): реакція обміну алкенових груп між двома різними молекулами;
- *метатезис з утворення циклу* (RCM - ring-closing metathesis): реакція, яка призводить до утворення циклічної сполуки шляхом об'єднання кінців алкенів;
- *метатезис алкінів* (AM - alkyne metathesis): реакція обміну між двома алкінами;
- *метатезис енінів* (EM - enyne metathesis): реакція між алкеном і алкіном;
- *метатезис із розкриттям циклу* (ROM - ring-opening metathesis): реакція, в якій циклічна сполука розкривається з утворенням олефіну;

- *метатезис-полімеризація з розкриттям циклу* (ROMP - ring-opening metathesis and polymerization): процес полімеризації, де циклічна сполука розкривається і полімеризується;
- *метатезис-полімеризація ациклічного дієну* (ADMET - acyclic diene metathesis): полімеризація ациклічних дієнів з утворенням полімерів;
- *метатезис алканів*: реакція, що включає метатезис алканових груп;
- *етеноліз*.

Метатезис широко застосовується у синтезі природних сполук, полімерів та у виробництві матеріалів з новими властивостями. Це дозволяє отримувати складні молекули з високою ефективністю та специфічністю.

2.7.1. Каталізатори метатезису

У 1960-х роках було встановлено, що рутеній(III) хлорид каталізує метатезис олефінів. Відкриття цих процесів призвело до їх комерціалізації. Хоча ці каталізатори були погано вивчені, вони демонстрували високу активність і досі використовуються в промисловості. Перший чітко визначений рутенієвий каталізатор був описаний у 1992 році. Його отримали з $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ і дифенілциклопропену (рис. 2.7.2).

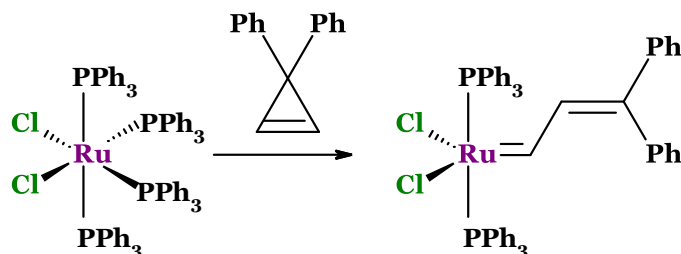


Рис. 2.7.2. Синтез першого каталізатора метатезису

Пізніше у 1995 році з'явився каталізатор Граббса **першого покоління**. Він був синтезований з $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_4$, фенілдіазометану та трициклогексилфосфіну одnoreакторним методом (рис. 2.7.3).

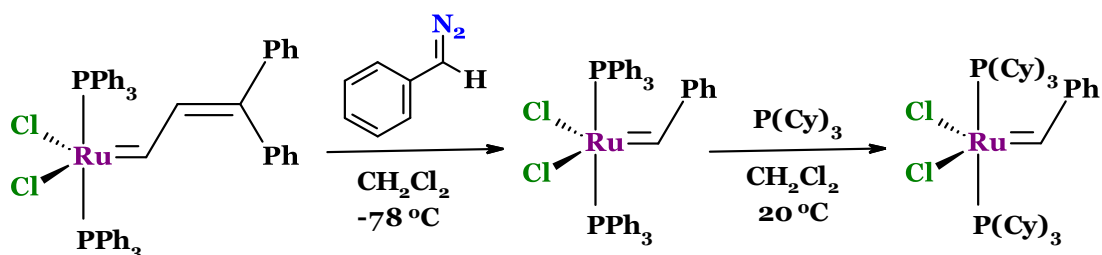


Рис. 2.7.3. Схема синтезу каталізатора Граббса першого покоління

Незадовго до відкриття каталізатора Граббса другого покоління, про схожий каталізатор на основі ненасиченого N-гетероциклічного карбену

(1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)імідазолу) повідомили незалежно Нолан і Граббс у березні 1999 року, а Фюрстнер — у червні того ж року.

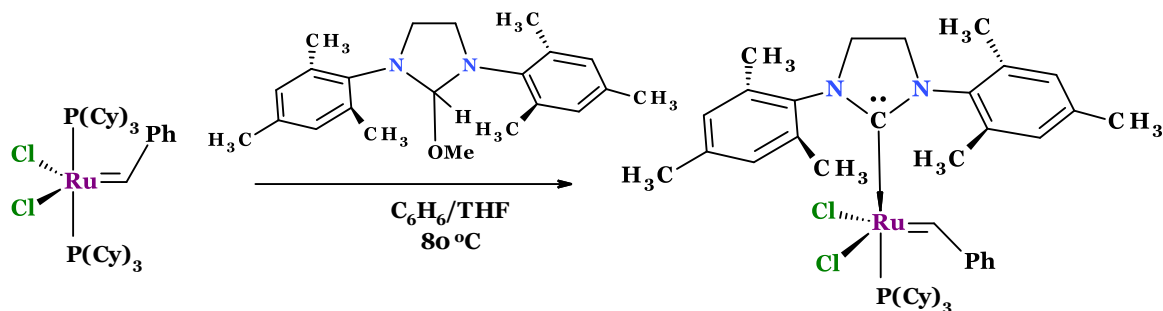


Рис. 2.7.4. Схема синтезу каталізатора Граббса другого покоління

Пізніше, в серпні 1999 року, Граббс представив **каталізатор другого покоління** на основі насиченого N-гетероциклічного карбену (1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)дигідроімідазолу) (рис. 2.7.4).

Каталізатор другого покоління застосовується в органічному синтезі подібно до каталізатора першого покоління, проте зазвичай має більшу активність. Він стійкий до вологи та повітря, що полегшує його використання.

Каталізатори з швидким ініціюванням, відомі як **каталізатори Граббса 3-го покоління**, використовуються для метатезисної полімеризації з розкриттям кільця (ROMP). Їх висока швидкість ініціювання робить їх ідеальними для живої полімеризації, що забезпечує полімери з низькою полідисперсністю.

Швидкість каталізатора Граббса можна підвищити, замінивши фосфіновий ліганд на піридинові ліганди. Зокрема, 3-бромопіридин підвищує швидкість ініціювання більш ніж у мільйон разів і є в 4,8 рази лабільнішим, ніж піридин. Зазвичай каталізатор існує як двопіридиновий комплекс, але один піридин може втрачатися при розчиненні і тимчасово інгібувати рутенієвий центр під час реакції (рис. 2.7.5).

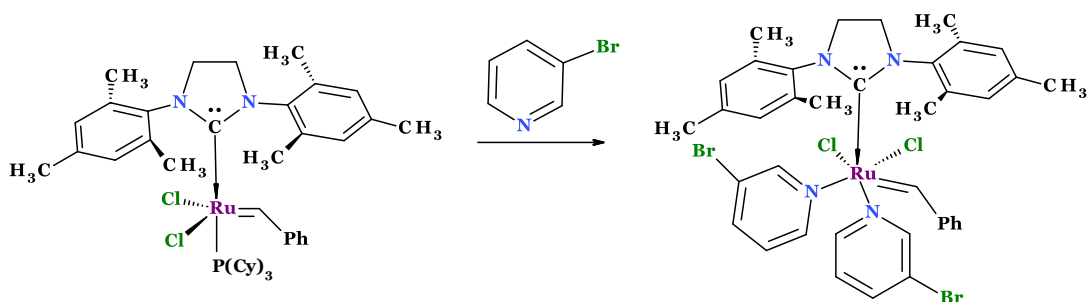
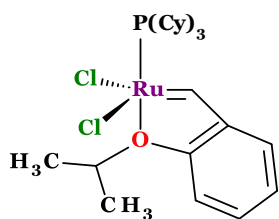


Рис. 2.7.5. Схема синтезу каталізатора Граббса третього покоління

У каталізаторах Ховейди–Граббса бензиліденові ліганди мають хелатну орто-ізопропокси-групу, приєднану до бензольних кілець, відому як хелат Ховейди. Ця група замінює фосфіновий ліганд, що робить каталізатор другого покоління вільним від фосфіну.

У 1999 році група Аміри Ховейди представила каталізатор Ховейди-Граббса першого покоління, а в 2000 році каталізатор другого покоління був описаний в публікаціях лабораторій Блехерта і Ховейди.



Каталізатор Ховейди-Граббса першого покоління

Каталізатори Ховейди-Граббса, хоча й дорожчі та повільніші в ініціюванні, ніж каталізатор Граббса, відомі своєю кращою стабільністю. Змінюючи властивості хелату, можна регулювати швидкість ініціювання каталізатора. Ці каталізатори утворюються з

каталізатора Граббса шляхом додавання хелатного ліганду та використання поглинача фосфіну, такого як купрум(I) хлорид. Каталізатори Ховейди-Граббса другого покоління також можуть бути отримані з каталізатора Ховейди-Граббса 1-го покоління (рис. 2.7.6).

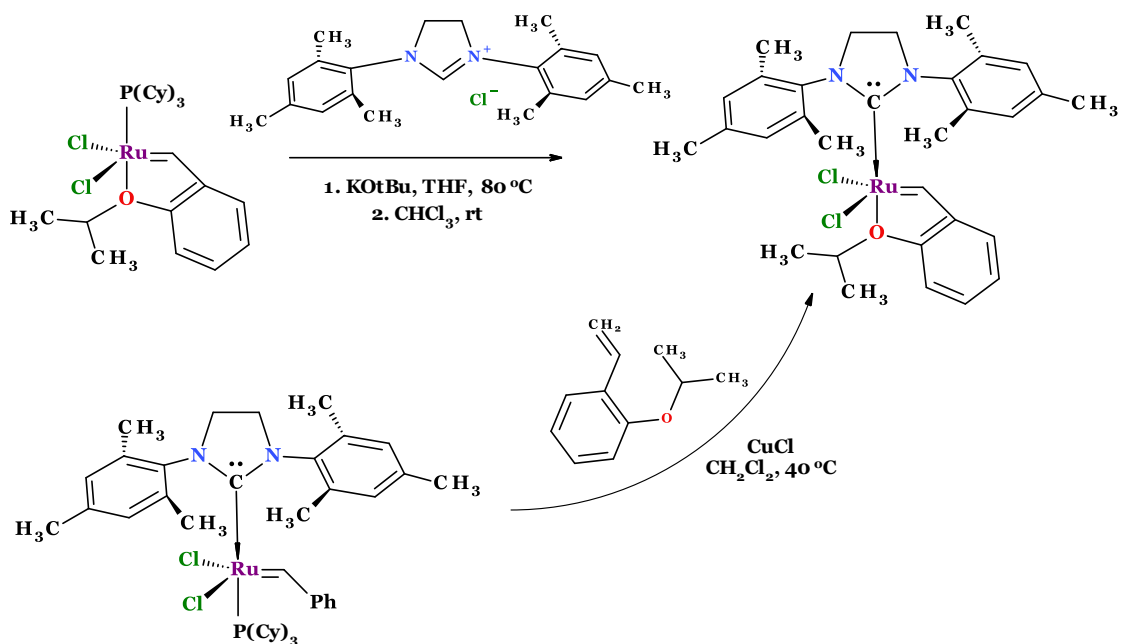


Рис. 2.7.6. Схема синтезу каталізатора Ховейди-Граббса другого покоління

Сучасний алкіновий метатезис завдяки своїм функціональним можливостям і перевагам стає все більш потужним синтетичним інструментом. Ключовим аспектом цього прогресу є значний розвиток каталізаторів, особливо алкілідинів молібдену з (триподальними) силанолатними лігандами, які наразі задають нові стандарти в цій сфері (рис. 2.7.7).

Молібденові каталізатори метатезису, такі як комплекс алкоксимідомолібдену (розроблений Широком у 1990 році), є більш чутливими до зовнішніх факторів, порівняно з рутенієвими каталізаторами, але зазвичай проявляють вищу активність. Однак, вони

швидко руйнуються на повітрі та при нагріванні, що робить їх непридатними для реакцій з вільними карбоксильними, альдегідними або спиртовими групами.

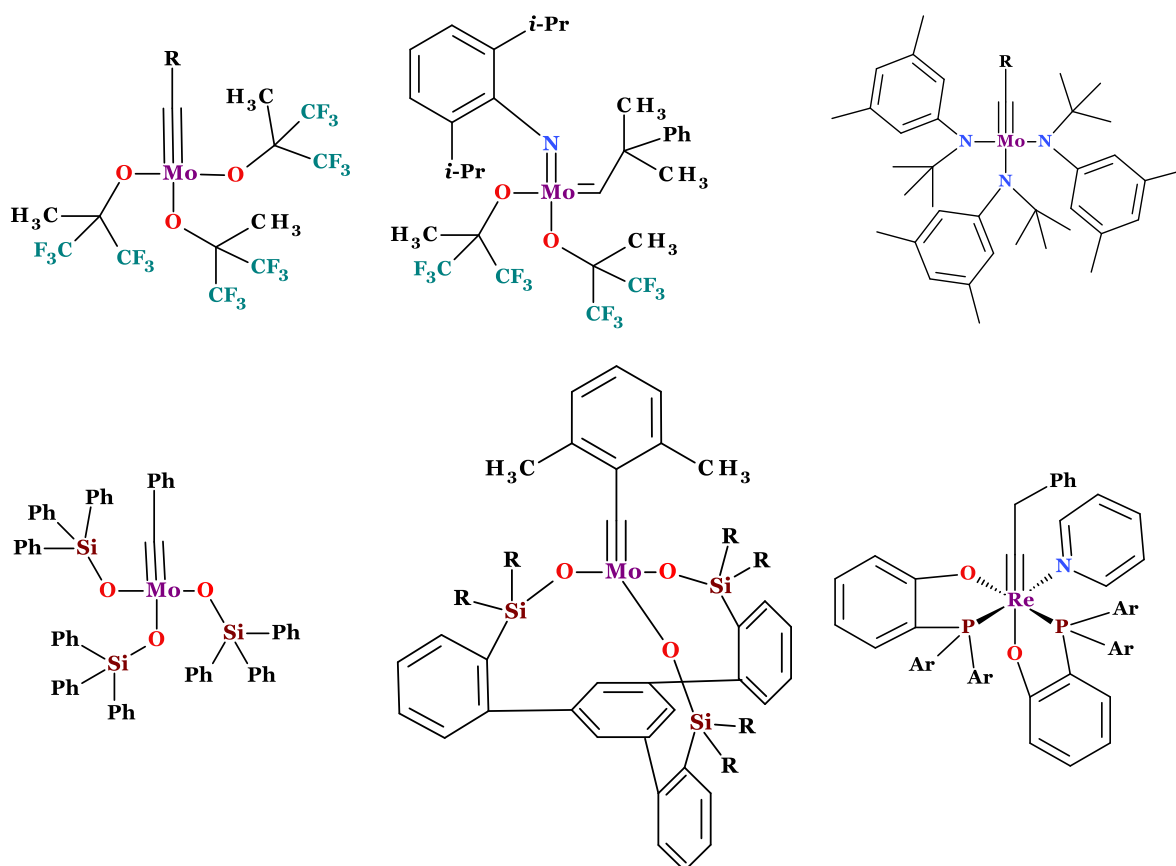


Рис. 2.7.7. Каталізатори метатезису алкінів на основі іонів молібдену та ренію

Хоча каталізатори на основі титану та вольфраму (рис. 2.7.8) також можуть застосовуватися в метатезисі, вони не мають широкого застосування.

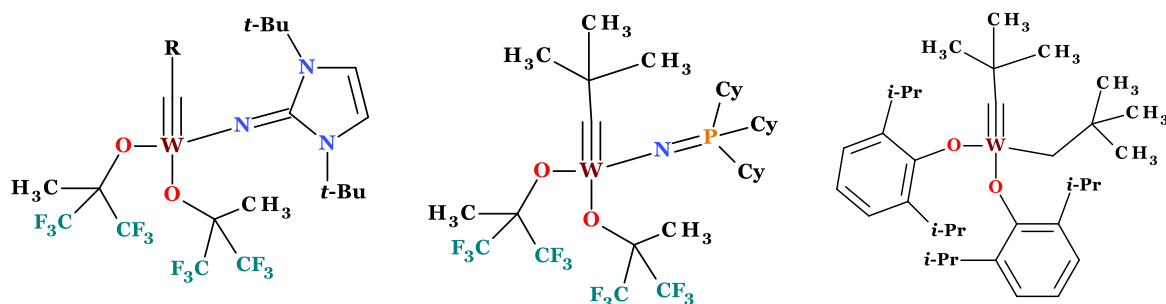


Рис. 2.7.8. Каталізатори метатезису алкінів на основі іонів вольфраму

Різні каталізатори метатезису мають як певні переваги, так в недоліки:

- **рутенієві каталізатори** характеризуються високою стабільністю та придатністю до широкого спектру реакцій,

можливістю роботи в присутності функціональних груп, однак мають високу вартість, деякі обмеження в активності порівняно з молібденовими;

- **молібденові каталізатори** мають високу активність, особливо для специфічних метатезисних реакцій, однак чутливі до повітря та вологи, тому мають обмежене застосування;
- **вольфрамові каталізатори** мають високу активність, однак чутливі до повітря та вологи, тому є певна складність у роботі з ними;
- **титанові каталізатори** використовуються для спеціалізованих реакцій, є менш універсальними, ніж рутенієві або молібденові.

2.7.2. Перехресний метатезис

У 1964 році дослідники з *Phillips Petroleum Company* описали диспропорціонування олефінів за допомогою каталізаторів на основі гексакарбонілу молібдену, гексакарбонілу вольфраму та оксиду молібдену, нанесених на алюміній оксид. Вони продемонстрували, що пропен може перетворюватися на рівну суміш етену та бут-2-ену (рис. 2.7.9).

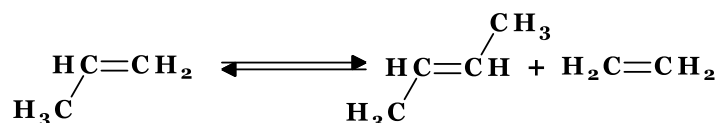


Рис. 2.7.9. Схема метатезису пропену

У 1967 році група дослідників під керівництвом Нісіма Кальдерона з компанії *Goodyear Tire and Rubber Company* описала нову каталітичну систему для метатезису пент-2-ену, що включала вольфрам гексахлорид, етанол та алюмінійорганічну сполуку EtAlMe_2 . Вони запропонували назвати цей процес "метатезисом олефінів". Раніше цю реакцію називали "диспропорціонуванням олефінів".

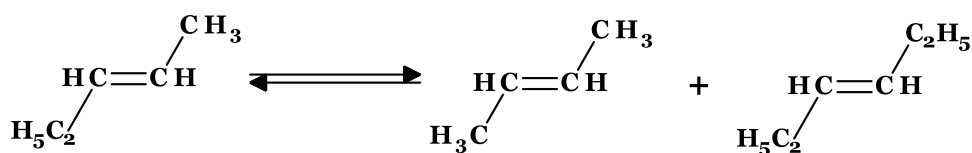


Рис. 2.7.10. Схема метатезису пент-2-ену

У цій реакції пент-2-ен за кілька секунд досягає хімічної рівноваги з бут-2-еном і гекс-3-еном, при цьому міграції подвійних зв'язків в молекулах не спостерігаються. Розпочати цю реакцію також можна з бут-2-ену та гекс-3-ену, а зупинити – додавши метанол (рис. 2.7.10).

Пізніше група **Goodyear** показала, що при реакції звичайного 2-бутену з його повністю дейтерованим ізотопом утворюється $C_4H_4D_4$ з рівномірно розподіленим дейтерієм.

У 1971 році Шовен запропонував чотиричленний металоцикл як проміжний стан для пояснення розподілу продуктів у певних реакціях метатезису. Сьогодні цей механізм вважається дійсним для метатезису олефінів (рис. 2.7.11).

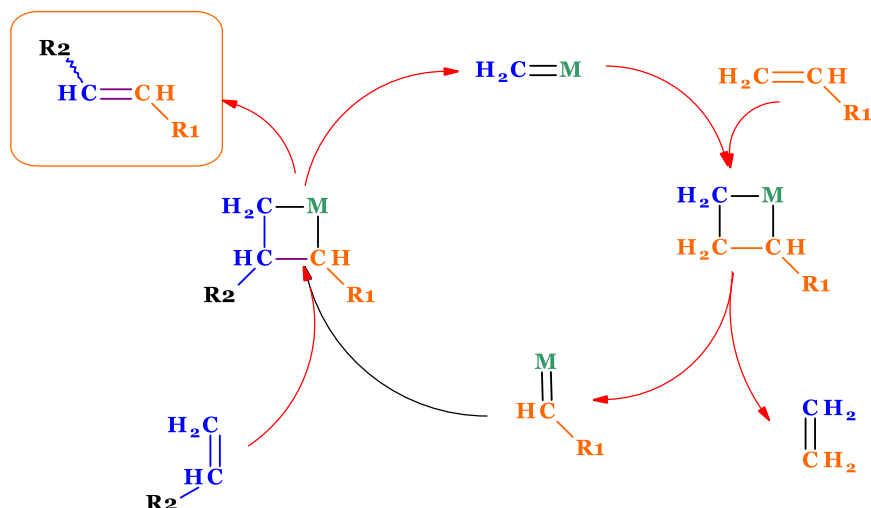


Рис. 2.7.11. Схема запропанованого Шовеном механізму метатезису

Експериментальні дані Шовена базувалися на реакціях циклопентену та пент-2-ену з гомогенним каталізатором, що складається з вольфрам(VI) окситетрахлориду та станум(IV) тетрабутилу (рис. 2.7.12).

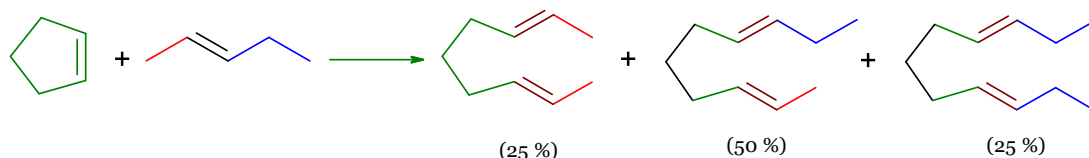


Рис. 2.7.11. Схема перехресного метатезису циклопентену та пент-2-ену

У 1974 році Кейсі вперше використав карбени для пояснення механізму реакції метатезису (рис. 2.7.12).

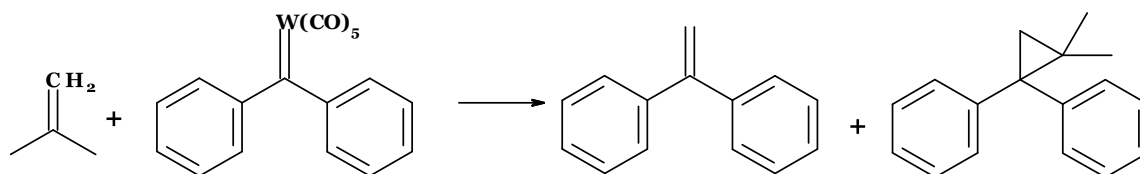


Рис. 2.7.12. Схема реакції метатезису Кейсі

Перша практична система метатезису була представлена Теббе в 1978 році за допомогою реагенту, який пізніше отримав назву **реагент Теббе**. У модельній реакції ізотопно мічені атоми карбону в ізобутені та метиленциклогексані обмінювалися місцями (рис. 2.7.13).

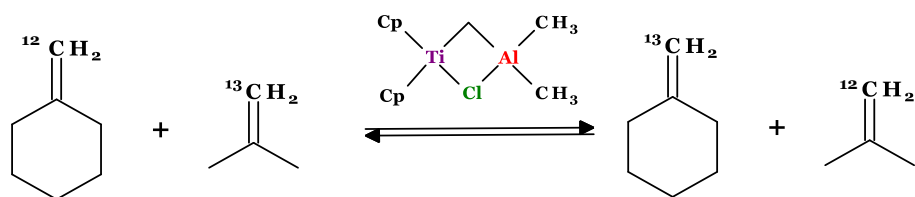


Рис. 2.7.13. Схема реакції метатезису з ізотопним обміном Теббе

У 1980 році група Граббса змогла виділити запропонований проміжний металоциклобутан, використовуючи цей реагент разом із 3-метил-1-бутеном (рис. 2.7.14). Даний факт підтвердив правильність механізму метатезису.

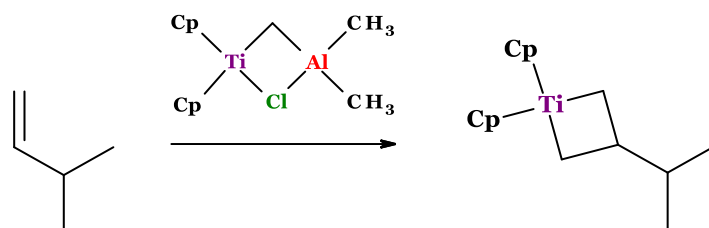


Рис. 2.7.14. Схема утворення титаноциклобутанової системи

На сучасному етапі відмічається збільшення спектру доступних субстратів для метатезису, включаючи складні олефіни та функціоналізовані системи. Це дозволяє отримувати більш різноманітні продукти з високою селективністю. Наприклад, групою Аміри Ховейди досліджено (*J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139, 15640-15643), що катехотіолатний комплекс **Ru** каталізує кінетично контрольовані перехресні метатезисні реакції, утворюючи тризаміщені алілові спирти та етери з виходом до 81% і стереоізомерною чистотою понад 98% (рис. 2.7.15).

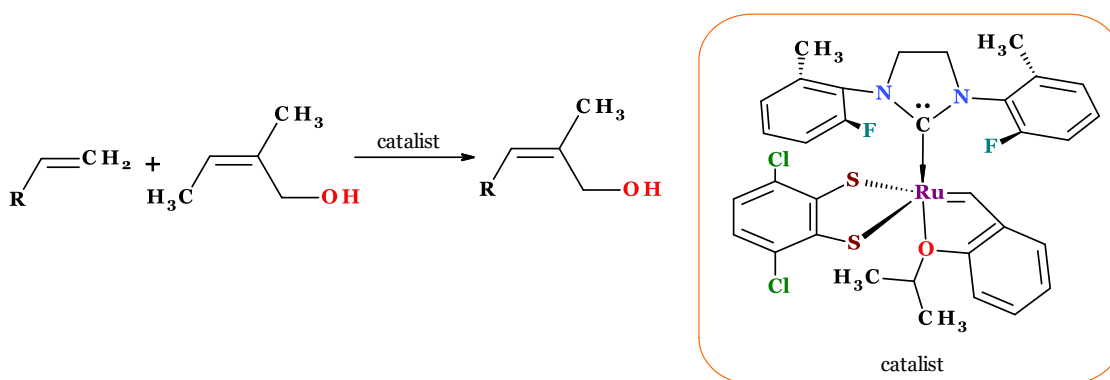


Рис. 2.7.15. Схема утворення тризаміщених алілових спиртів

2.7.3. Метатезис з утворення циклу

Метатезис із замиканням циклу (RCM) є широко використовуваним методом в органічній хімії для синтезу різних ненасичених циклів. Цей метод здійснюється через внутрішньомолекулярний метатезис двох кінцевих алкенових груп, що призводить до утворення циклоалкенів у

вигляді *E*- або *Z*-ізомерів, а також до відділення газоподібного етену (рис. 2.7.16).

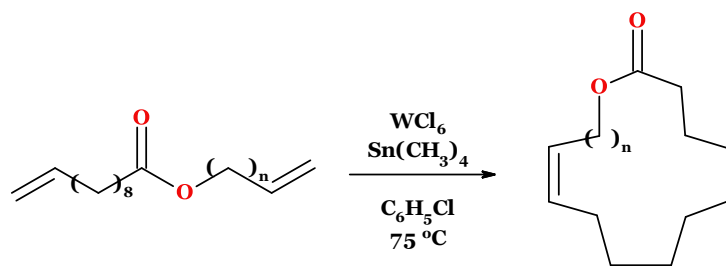


Рис. 2.7.16. Схема метатезису з утворення циклу

У 1987 році Зігфрід Варвель і Ганс Кайткер опублікували метод синтезу симетричних макроциклів шляхом перехресної метатезисної димеризації вихідних циклоалкенів (рис. 2.7.17). По суті, даний конкретно процес є і метатезисом розкриття і закриття циклу.

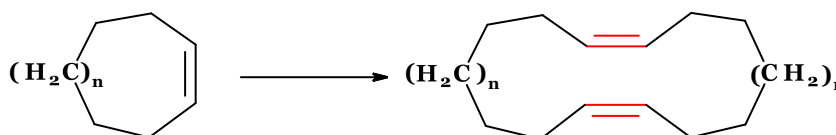


Рис. 2.7.17. Схема перехресної метатезисної димеризації циклоалкенів

Механізм метатезису з утворенням циклу аналогічний до перехресного механізму (рис. 2.7.18).

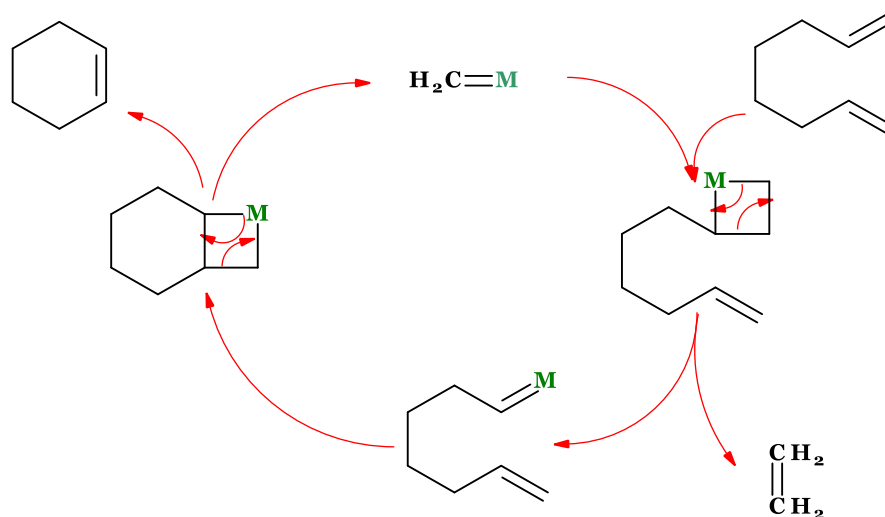


Рис. 2.7.18. Механізм метатезису з утворенням циклу

В 1992 році Граббс і Фу опублікували дані щодо синтезу O- і N-гетероциклів за допомогою метатезису, використовуючи молібденові алкіліденові каталізатори Шрока. Ці каталізатори виявилися більш надійними і стійкими до функціональних груп у порівнянні з каталізаторами на основі вольфрам(IV) хлориду. Такий синтетичний шлях забезпечує отримання дигідрофуранів з високим виходом (89-93%) з

легкодоступних вихідних речовин. Крім того, були показані методи синтезу заміщених піролінів, тетрагідропіридинів та амідів з помірним або високим виходом (73-89%) (рис. 2.7.19).

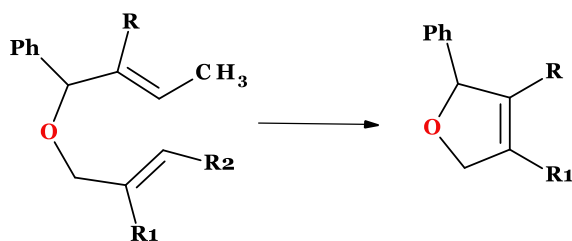


Рис. 2.7.19. Схема утворення дигідрофуранів шляхом метатезису

У реакціях RCM можуть утворюватися *E*- та *Z*-ізомери. Стереоселективність залежить від каталізатора, деформації кільця та вихідного дієну. У менших кільцях переважають *Z*-ізомери, що мінімізує кільцеву деформацію. У макроциклах *E*-ізомери стабільніші. Рутенієві каталізатори сприяють утворенню *E*-ізомерів через стеричні зіткнення. Раніше стереочисті *Z*-ізомери отримували за допомогою алкінового метатезису. У 2013 році Граббс використав хелатний рутенієвий каталізатор для селективного отримання *Z*-макроциклів, де стеричні взаємодії сприяли утворенню *Z*-олефінів (рис. 2.7.20).

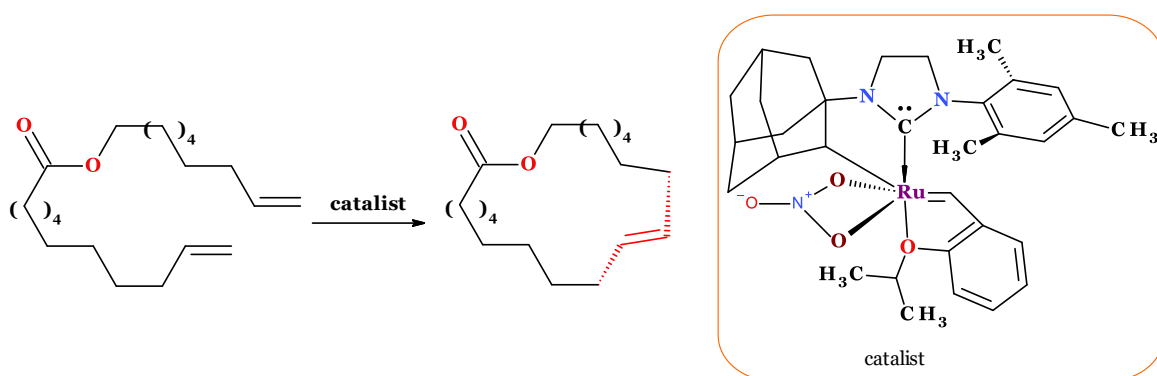
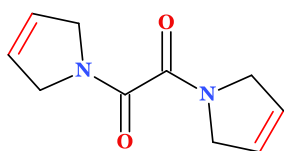
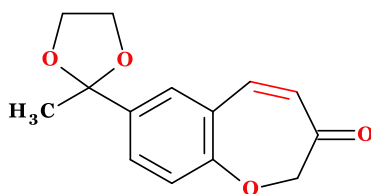


Рис. 2.7.20. Схема селективного отримання *Z*-макроциклів

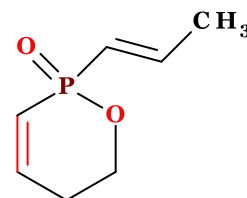
Метатезис із замиканням кільця (RCM) виявився корисним для синтезу кілець розміром від 5 до 30 атомів, а також поліциклів і гетероциклів, що містять атоми N, O, S, P і Si. Завдяки сучасним RCM-реакціям, які толерантні до багатьох функціональних груп, стало простіше синтезувати структурно складні сполуки з епоксидними, кетонними, спиртовими, етерними, амінними та амідними ланками. Особливо поширеними є оксиген- і нітрогенвмісні гетероцикли, які часто зустрічаються у природних продуктах і фармацевтичних препаратах. Нижче наведено кілька прикладів циклічних структур, які вдалося створити за допомогою даного методу (відмічено червоним подвійний зв'язок, який утворений за допомогою RCM-реакцій) (рис. 2.7.21).



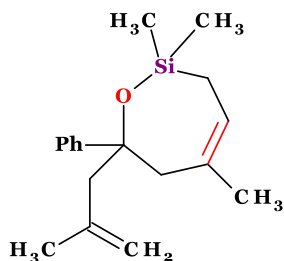
Grubbs **1992**



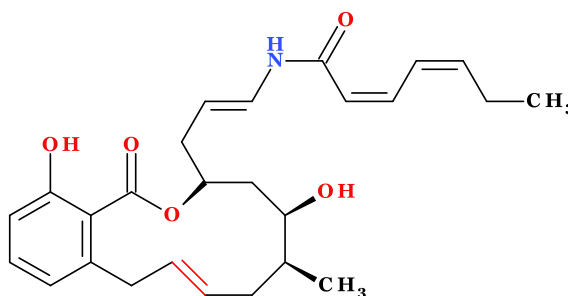
Grubbs **2002**



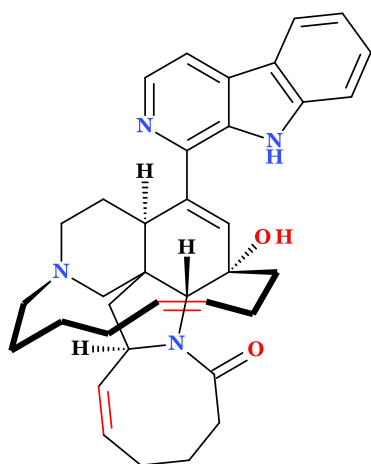
Hoveyda and Gouverneur
2008



Hoveyda and Schrock **2001**



Smith **2002** *Salicylihalamide A*



Манзамін А

У 2002 році Стівен Ф. Мартін і колеги здійснили 24-стадійний синтез **манзаміну А** (перспективний протипухлинний засіб, який виділений з морських губок біля узбережжя Окінави), використавши два етапи RCM для створення поліциклічного алкалоїду. Першим RCM утворено 13-членне з виходом 67%, а друге – 8-членне кільце з виходом 26%, використовуючи стехіометричний каталізатор Граббса. Цей процес продемонстрував можливості метатезису в синтезі складних молекул з різними розмірами кілець.

2.7.4. Метатезис алкінів

Алкіновий метатезис, каталізований металами, вперше описали Бейлі та ін. у 1968 році, використовуючи суміш оксидів вольфраму та кремнію при 450 °С. У 1974 році Мортре застосував гомогенний каталізатор гексакарбоніл молібдену ($\text{Mo}(\text{CO})_6$) при 160 °С для спостереження скремблінгу алкінів. У 1975 році Катз запропонував карбін металу (алкілідін) і металоциклобутадієн як проміжні продукти, а вже у 1981 році Р.Р. Шрок охарактеризував каталітично активні металоциклобутадієнові комплекси.

Механізм алкінового метатезису зазвичай включає кілька ключових етапів: каталізатор активується для утворення активного металоалкіліденового комплексу, потім взаємодіє з алкіном, утворюючи металоалкіліденовий комплекс, який є активним проміжним продуктом;

далі два алкіни реагують з металоалкіліденовим комплексом (один алкін реагує з комплексом, утворюючи новий металоалкіліденовий комплекс і новий алкін, який взаємодіє з другим алкіном). Це призводить до утворення нового алкіну і відновлення каталізатора. Коротко механізм можна представити наступним чином (рис. 2.7.21).

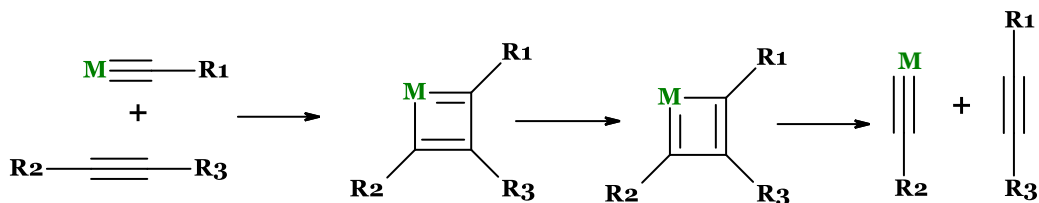


Рис. 2.7.21. Схема запропонованого Шовеном механізму метатезису

Метатезис алкінів можна використовувати для замикання кільця. Наприклад, циветон можна синтезувати з діалкіну, де після замикання кільця потрібний зв'язок відновлюється воднем на каталізаторі Ліндлара для отримання *Z*-алкену. Циклічні *E*-алкени отримують через відновлення Берча. Виділення малих газоподібних молекул, таких як ацетилен або бут-2-ін, є важливим рушієм реакції (рис. 2.7.22).

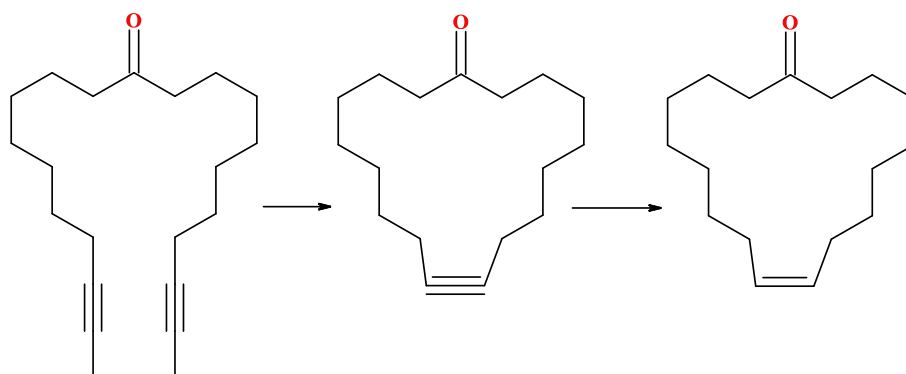


Рис. 2.7.22. Схема синтезу циветону

Замінивши алкілідин вольфраму на нітрид вольфраму і додавши нітрил (реакція нітрил-алкінового перехресного метатезису), можна з'єднати дві нітрильні групи, утворюючи новий алкін. Азот при цьому не виділяється а збирається за допомогою «жертвеного» алкіну (рис. 2.7.23).

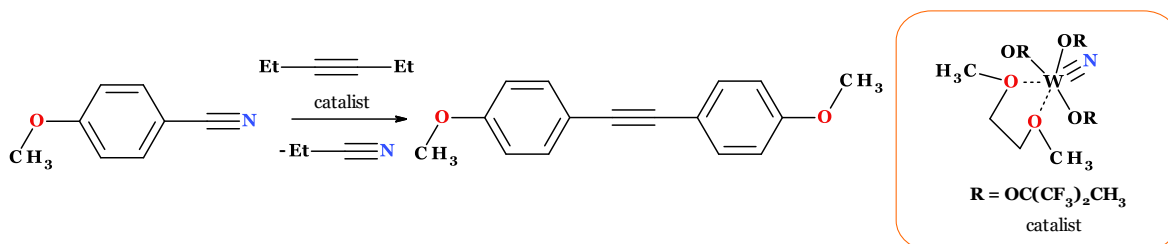


Рис. 2.7.23. Схема нітрил-алкінового перехресного метатезису

2.7.5. Метатезис енінів

Метатезис енінів є варіацією метатезису олефінів, яка відбувається між алкіном і алкеном, що призводить до утворення бутадієну. Вони діляться на два види: міжмолекулярні і внутрішньомолекулярні.

Міжмолекулярний еніновий метатезис призводить до утворення класичних спряжених 1,3-дієнів (рис. 2.7.24).

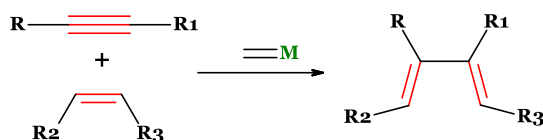


Рис. 2.7.24. Схема міжмолекулярного енінового метатезису

Якщо реакція є внутрішньомолекулярною, її називають *замиканням циклу енінового метатезису* (Ring-Closing Ene-yne Metathesis або RCEYM) (рис. 2.7.25).

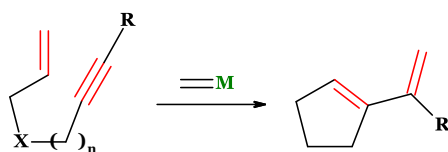


Рис. 2.7.25. Схема внутрішньомолекулярного енінового метатезису

У першому каталізованому циклі алкінова група еніну утворює металациклобутеновий проміжний продукт з металокарбеном, який розкривається, утворюючи проміжний адукт з приєднаним подвійним зв'язком каталізатором до ланцюга молекули. Ця нова металокарбенова група взаємодіє вже з еновою складовою молекули і через металоциклобутановий проміжний продукт призводить до утворення циклічного дієну (рис. 2.7.26).

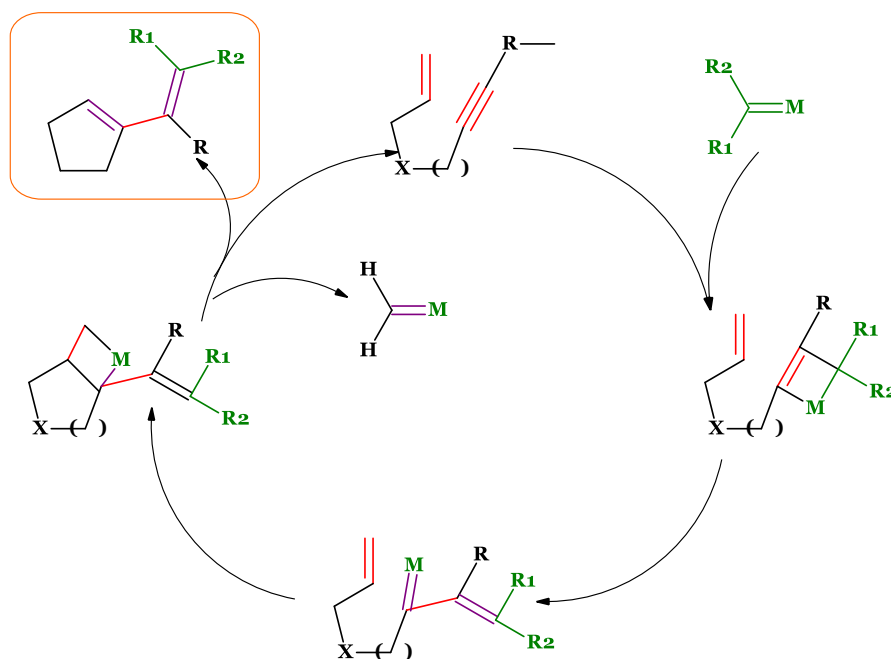


Рис. 2.7.26. Механізм внутрішньомолекулярного енінового метатезису

2.7.6. Метатезис з розкриттям циклу

Напружені кільця можна розкрити за допомогою перехресного метатезису з каталізаторами карбенів рутенію та другого алкену. Основним рушієм цієї реакції є зменшення кільцевої деформації. Оскільки продукти містять кінцеві вінілові групи, можливі подальші метатезисні реакції. Тому важливо правильно налаштувати умови реакції (час, концентрації) для отримання бажаного продукту (рис. 2.7.27).

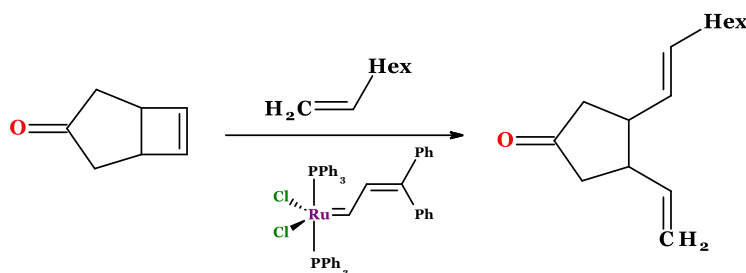


Рис. 2.7.27. Схема реакції метатезису з розкриттям циклу

Даним методом можливо проводити енантіоселективні синтези 2,6-дизаміщених піранів та піперидинів (рис. 2.7.28).

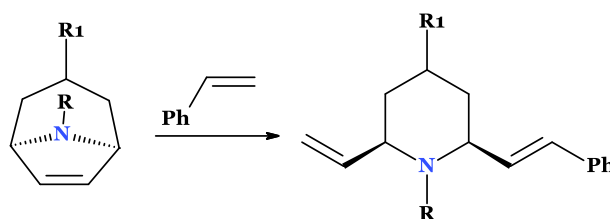


Рис. 2.7.28. Схема енантіоселективного синтезу 2,6-дизаміщених піперидинів

При недостатній кількості другого реагента може відбуватися полімеризація.

2.7.7. Метатезис-полімеризація з розкриттям циклу

У 1960 році дослідницька група *Du Pont* полімеризувала норборнен до полінорборнену, використовуючи літій алюміній тетрагептил і титан(IV) хлорид (патент за 1955 рік). Цю реакцію тоді класифікували як координаційну полімеризацію (рис. 2.7.29).

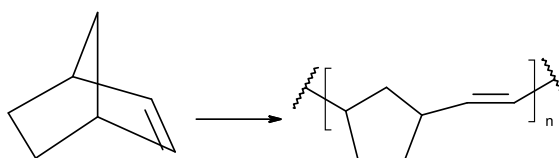


Рис. 2.7.29. Схема полімеризації норборнену

Лише пізніше полімеризацію норборнену почали класифікувати як метатезис-полімеризацію з розкриттям циклу.

Метатезисна полімеризація циклоалкенів із розкриттям кільця (ROMP) стала комерційно доступною вже з 1970-х років. Отримані

продукти можуть бути частково чи повністю гідрогенізовані, або функціоналізовані для створення складніших сполук.

Механізм ROMP нагадує механізм метатезису олефінів. Ініціація починається з створення відкритого координаційного сайту, а ріст ланцюга проходить через утворення металоциклобутанового проміжного продукту.

Перший асиметричний каталізатор був розроблений у 1993 році. Він був створений на основі каталізатора Шрока, модифікованого лігандом BINOL, і використовувався для ROMP норборнадієну, що призводило до отримання високостереорегулярного *цис-ізотактичного* полімеру (рис. 2.7.30).

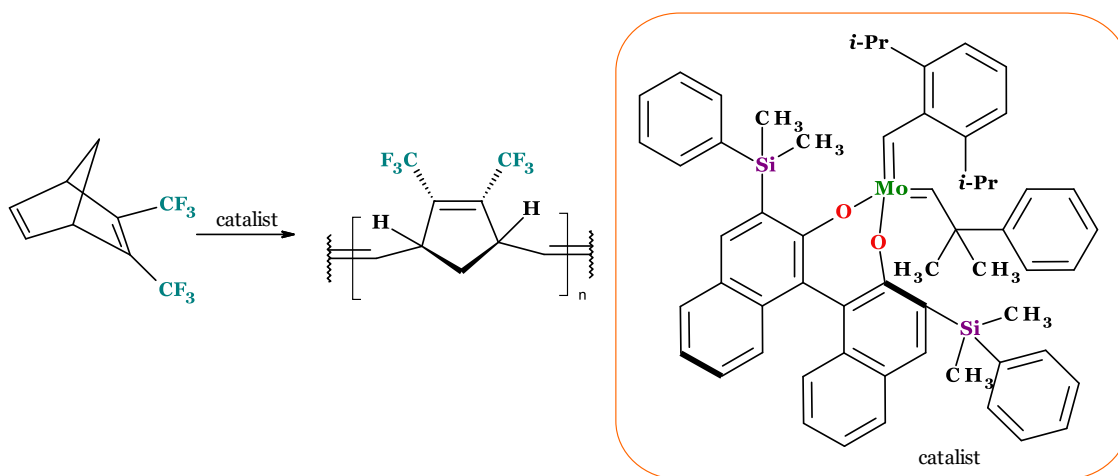


Рис. 2.7.30. Схема полімеризації дизаміщеного норборнадієну в присутності асиметричного каталізатора

2.7.8. Метатезис-полімеризація ациклічних дієнів

Метатезис-полімеризація ациклічних дієнів ADMET відрізняється від ROMP, тим що в ADMET утворюються полімери шляхом видалення легкого етилену. Хоча ідеї ADMET обговорювались з 1970-х, перша успішна полімеризація була проведена в 1991 році, коли 1,5-гексадієн і 1,9-декадієн були перетворені в 1,4-полібутадієн і полі(октенілен) (рис. 2.7.31).

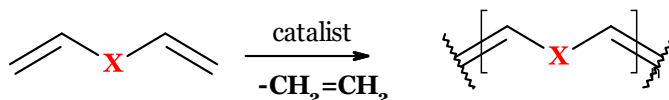


Рис. 2.7.31. Схема метатезис-полімеризації ациклічних дієнів

2.7.9. Етеноліз.

Етеноліз — це процес, в якому олефіни внутрішніми кратними зв'язками розщеплюються за допомогою етилену, утворюючи сполуки з кінцевими алкеновими групами. Це перехресний метатезис, що використовує дешевий етилен і забезпечує селективне утворення α -

олефінів, які згодом можна використовувати для інших хімічних реакцій, зокрема полімерізації.

2.7.10. Карбонільно-олефіновий крос-метатезис

Карбонільно-олефіновий метатезис – це тип реакції метатезису, який включає перерозподіл фрагментів алкену та карбонільної сполуки шляхом розриву та регенерації подвійних зв'язків карбон-карбон і карбон-оксиген. Це потужний метод органічного синтезу, що дозволяє використовувати прості карбонільні сполуки та олефіни, перетворюючи їх у більш складні продукти (рис. 2.7.32).

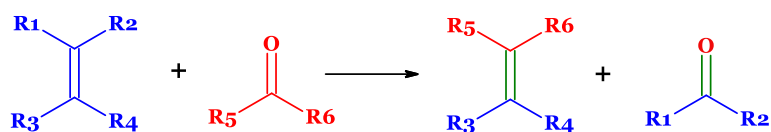


Рис. 2.7.32. Схема карбонільно-олефінового крос-метатезису

Карбоніл–олефіновий метатезис може бути фотохімічним процесом. Перший етап включає опромінення світлом, що індукує [2+2] циклоприєднання між карбонілом і олефіном (реакція Патерно–Бючі). Утворений оксетановий проміжний продукт потім може бути фрагментований на новий карбоніл і олефіновий продукт за дії температури або кислот (рис. 2.7.33).

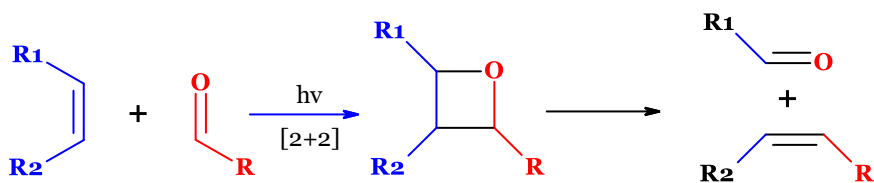


Рис. 2.7.33. Механізм фотохімічного карбонільно-олефінового крос-метатезису

Існують дві загальні схеми карбонільно-олефінового крос-метатезису за дії каталізаторів, що містять перехідні метали:

- *тип А*: реакція $[M=CHR]$ з алкеном утворює новий алкіліден металу, який з'єднується з карбонільною групою, утворюючи заміщений алкен та $[M=O]$ (рис. 2.7.34);

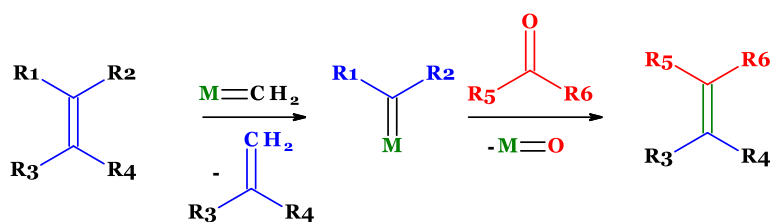


Рис. 2.7.34. Механізм металокаталізованого карбонільно-олефінового крос-метатезису типу А

- *тип В*: карбонільний фрагмент перетворюється в алкен за допомогою реакції Віттіга, потім відбувається метатезис між новоутвореним алкеном і другим алкеном (рис. 2.7.35).

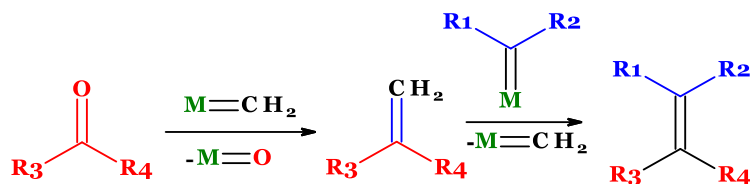


Рис. 2.7.35. Механізм металокаталізованого карбонільно-олефінового крос-метатезису типу В

Для проведення реакції за типом А часто використовують стехіометричну кількість молібденових або вольфрамових комплексів. У випадку типу В алкеновий проміжний продукт утворюється обробкою карбонільної групи титаноценметиліденом, реагентами Теббе, Граббса, Петасіса або *in situ* генерованими титановими алкіліденами.

У 2012 році група Ламберта описала метатезис з відкриттям циклу циклопропенів з альдегідами, використовуючи гідразинний каталізатор через послідовність [3+2] циклоприєднання/ретро [3+2]. Механізм включає конденсацію альдегіду з гідразинним каталізатором, циклоприєднання з циклопропеном, ретро-[3+2] та гідроліз для отримання продукту метатезису (рис. 2.7.36).

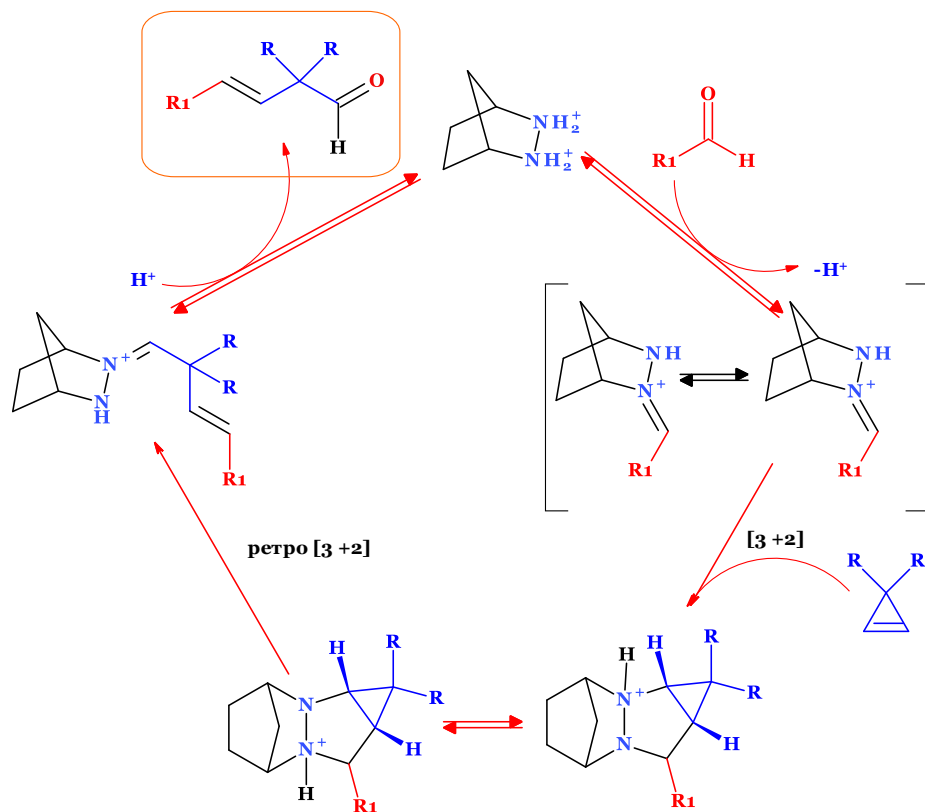


Рис. 2.7.36. Механізм каталізованого гідразином карбонільно-олефінового крос-метатезису

У 1971 році Демол і його співробітники спостерігали утворення оксетану з олефіну і карбонільної сполуки в присутності SnCl_4 . Цей результат став основою для розробки методів внутрішньомолекулярного утворення алкенових зв'язків через оксетановий проміжний продукт і подальшу ретро [2+2] реакцію. Франзен і його група виявили, що трифенілметил-катіонний катализатор може сприяти перехресному метатезису між тризаміщеними алкенами та аренкарбальдегідами з утворенням β -алкілстирену та ацетону (рис. 2.7.37).

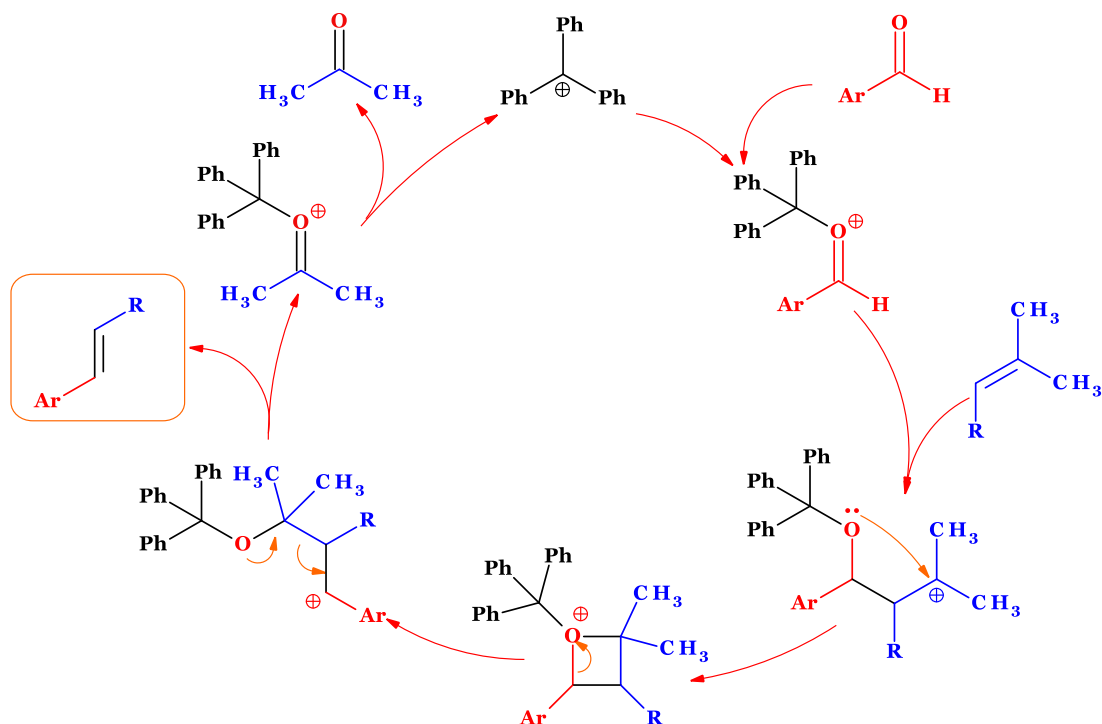


Рис. 2.7.37. Механізм каталізованого трифенілметилкатионом карбонільно-олефінового крос-метатезису

Карбонільно-олефіновий метатезис дає широкі можливості для органічного синтезу, наприклад, для формування гетероциклічних систем (рис. 2.7.38).

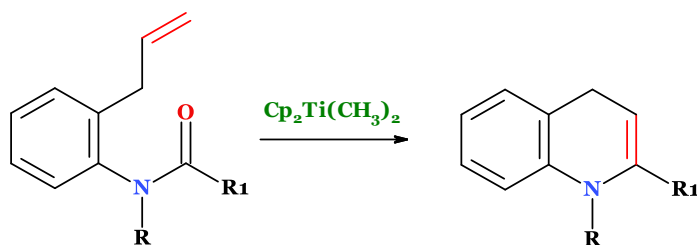


Рис. 2.7.38. Схема синтезу 1,4-дигідрохінолінів з 2-алілацетанілідів

2.7.11. Азотин-олефіновий крос-метатезис

Принаймні, мабуть, перше повідомлення щодо участі в метатезисі основ Шиффа з'явилося 24 липня 2024 року (*J. Am. Chem. Soc.* 2024,

doi/10.1021/jacs.4c05346). Група науковців з Сінгапуру запропонувала нову безкatalізаторну реакцію метатезису C=C/C=N між α -ціаноцінамоатом і альдиміном як нову систему для створення вторинних реактопластів. Цей метод забезпечує м'які умови реакції (кімнатна температура і відсутність кatalізатора), високі виходи та просту процедуру проведення та виділення продукту реакції (рис. 2.7.39).

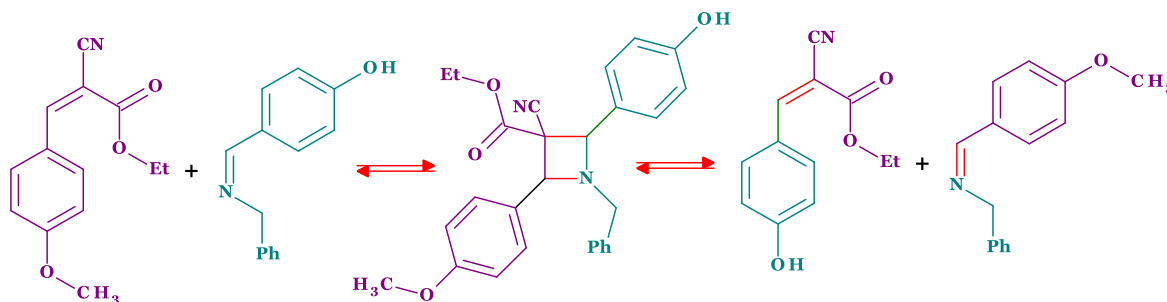


Рис. 2.7.39. Механізм азометин-олефінового крос-метатезису

Очевидні переваги методу і розширення бази вихідних речовин відкривають широкі перспективи для створення нових енових та азометинових сполук методом метатезису.

2.7.12. Метатезис алканів

Метатезис алканів кatalізується металовмісними сполуками або комплексами. Однією з таких кatalітичних систем, яку відкрила та розробила група Жан-Марі Бассе, є гідрид танталу, нанесений на кремнезем ((SiO₂)TaH). Такі кatalізатори активні при температурах від 25°C до 200°C і сприяють перетворенню етану в метан, пропан та сліди бутану. Також можливий перехресний метатезис, де, наприклад, метан і пропан реагують з утворенням етану. Етан може взаємодіяти з толуеном, утворюючи етилбензен та ксилен. Реакція включає металоциклобутанові проміжні продукти, як і в метатезисі олефінів (рис. 2.7.40).

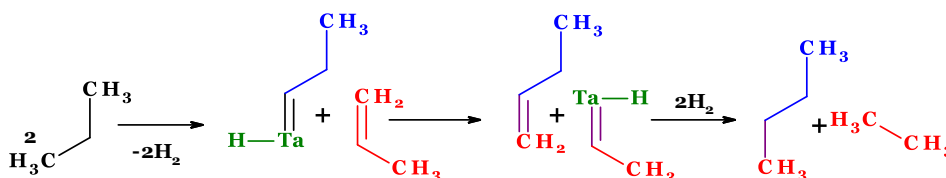


Рис. 2.7.40. Механізм метатезису пропану

Тандемні системи кatalізаторів для дегідрування-олефін-метатезису, що складаються з іридієвого кatalізатора дегідрування алканів та молібденового кatalізатора метатезису олефінів, впливають на метатезис-циклоолігомеризацію циклооктану та циклодекану. Це призводить до утворення циклоалканів з різними кількостями карбону,

переважно кратними числу карбонів у субстраті, а також полімерів (рис. 2.7.41).

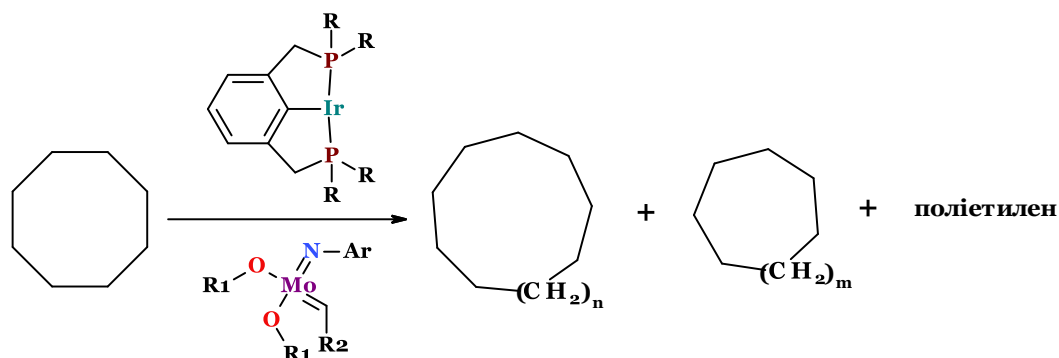


Рис. 2.7.41. Схема метатезису циклооктану

2.7.13. Перспективи реакцій метатезису

Метатезисна активація зв'язків $N\equiv N$ досі є складним завданням, адже всі спроби прямого розщеплення молекулярного азоту поки що були невдалими. На цьому тлі особливо вражає легкість, з якою потрійний зв'язок арилідіазонієвих солей активується комплексами Mo та W при низьких температурах (роботи професора Алоїза Фюрстнера з Інституту Макса Планка) (рис. 2.7.42).

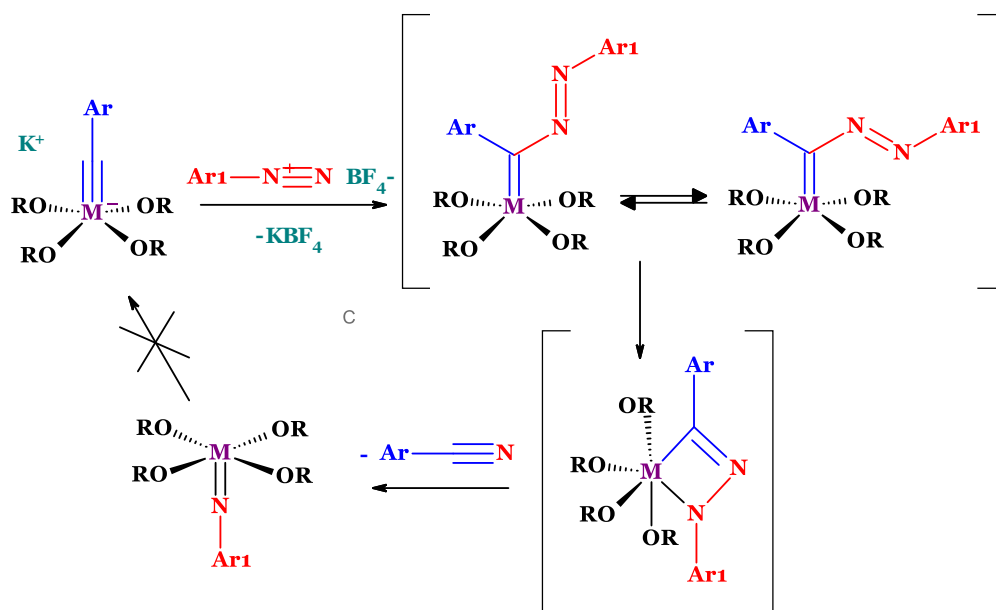


Рис. 2.7.42. Механізм взаємодії органокомплексів перехідних металів з солями арилідіазонію

Реакція швидка, але наразі перетворення імідокомплексу в алкілідін неможливе. Однак це відкриває можливості для майбутніх методів розщеплення N_2 без окисно-відновних процесів.

Питання для самоконтролю

1. *Охарактеризуйте каталізатори метатезису.*
2. *Наведіть механізм перехресного метатезису.*
3. *Опишіть механізм метатезису з утворення циклу.*
4. *Охарактеризуйте механізм метатезису алкінів*
5. *Опишіть механізм метатезису енінів.*
6. *Наведіть механізм метатезису з розкриттям циклу.*
7. *Охарактеризуйте механізм метатезис-полімеризації з розкриттям циклу.*
8. *Наведіть механізм метатезис-полімеризації ациклічних дієнів.*
9. *Опишіть механізм карбонільно-олефінового крос-метатезису.*
10. *Охарактеризуйте механізм азометин-олефінового крос-метатезису.*
11. *Опишіть механізм метатезису алканів.*

2.8. Реакції сполучення

Реакції сполучення (іноді їх називають реакціями крос-сполучення) є важливими хімічними реакціями, які дозволяють синтезувати складні органічні сполуки, зокрема, біарили, вінільні сполуки та алкіни. Ці реакції зазвичай включають сполучення двох різних органічних молекул через новий карбон-карбон зв'язок. Такі реакції часто потребують металовмісного каталізатора. Реакції зазвичай включають взаємодію органометалічної сполуки **R-M** (де **R** - органічна група, **M** - атом металу) з органічним галогенідом **R₁-X**, утворюючи новий карбон-карбон зв'язок у продукті **R-R₁**. Найпоширеніший тип реакції сполучення — це перехресне сполучення.

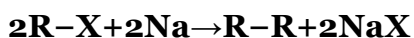
Річард Ф. Хек, Ей-ічі Негіші та Акіра Сузукі отримали Нобелівську премію з хімії 2010 року за їхні розробки в області паладій-каталізованих реакцій перехресного сполучення, які революціонізували органічний синтез. Ці реакції дозволяють ефективно з'єднувати два різні органічні компоненти, що робить їх незамінними для створення складних молекул.

2.8.1. Реакції гомосполучення

Реакції гомосполучення передбачають сполучення двох однакових фрагментів молекули, яке призводить до утворення симетричного продукту **R-R**.

2.8.1.1. Реакція Вюрца

Реакція Вюрца, названа на честь Чарльза Адольфа Вюрца, є реакцією сполучення, в якій два алкілгалогеніди реагують з металічним натрієм, утворюючи вищий алкан:



Ця реакція має обмежене практичне застосування для синтезу великих алканів через можливість утворення побічних продуктів і низьку ефективність. Проте, вона часто використовується в її

внутрішньомолекулярних варіантах, таких як перетворення 1,6-дибромогексану на циклогексан (рис. 2.8.1).

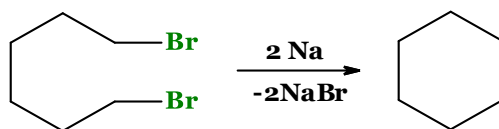
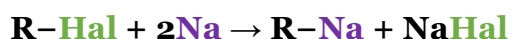


Рис. 2.8.1. Схема синтезу циклогексану за реакцією Вюрца

Реакція Вюрца розпочинається з обміну галогену на метал, що можна описати наступним рівнянням:



На цьому етапі можуть утворюватися також радикали R·. Проміжні продукти типу **R-Met** дійсно були виділені в декількох випадках. Далі металоорганічний проміжний продукт реагує з алкілгалогенідом R-Hal, утворюючи новий ковалентний зв'язок карбон–карбон:



Цей етап схожий на реакцію S_N2, але його механізм є ймовірно складнішим.

В органічному синтезі реакція Вюрца дозволяє синтезувати досить складні поліциклічні сполуки, наприклад, трицикло[1.1.1.0^{1,3}]пентан (рис. 2.8.2).

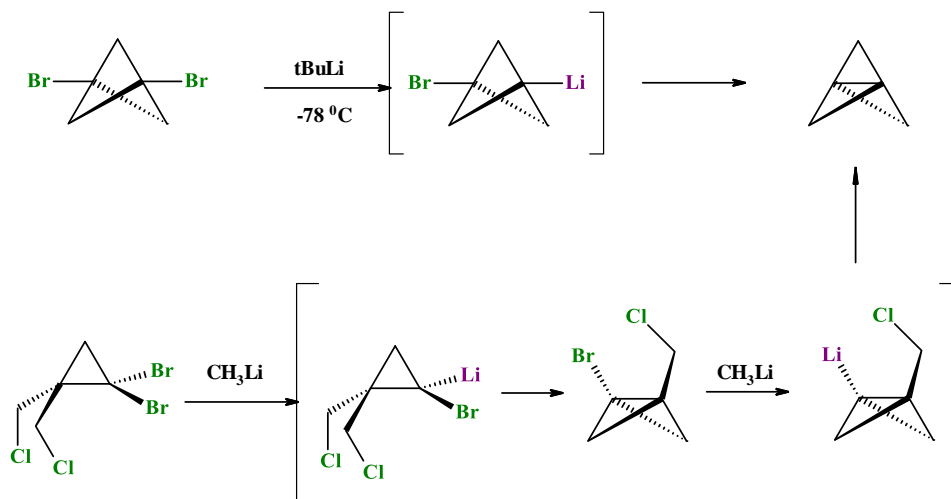


Рис. 2.8.2. Схема синтезу трицикло[1.1.1.0^{1,3}]пентану за реакцією Вюрца

2.8.1.2. Реакція Ульмана

Реакція Ульмана дозволяє з'єднувати дві арильні або алкільні групи за допомогою купруму (рис. 2.8.3). Вперше про цю реакцію повідомили Ульман і його учень Білецький у 1901 році. Пізніше з'ясувалося, що паладій і нікель також можуть ефективно використовуватися в цьому процесі.

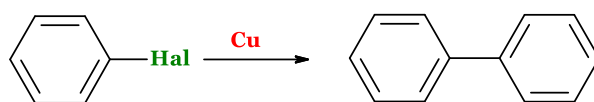


Рис. 2.8.3. Схема синтезу біфенілу за реакцією Ульмана

Механізм реакції Ульмана наразі добре досліджений. Електронний спіновий резонанс виключає можливість радикальних проміжних продуктів, що було підтверджено експериментами Гартвіга і його колег у 2008 році. Послідовність окисного приєднання і відновного елімінування, яка спостерігається в паладієвих каталізаторах, малоімовірна для купруму через малоімовірність утворення Cu(III). Ймовірніше, що реакція включає утворення купруморганичної сполуки (**RCuHal**), яка взаємодіє з іншим арильним реагентом у процесі нуклеофільного ароматичного заміщення (рис. 2.8.4).

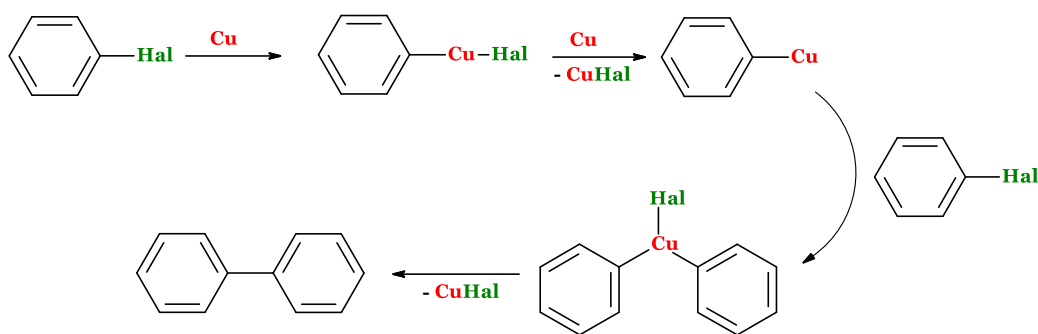


Рис. 2.8.4. Механізм реакції Ульмана

2.8.1.3. Реакція Шолля

Реакція Шолля — це реакція сполучення між двома ареновими сполуками з використанням кислоти Льюїса та протонних кислот (рис. 2.8.5-6).

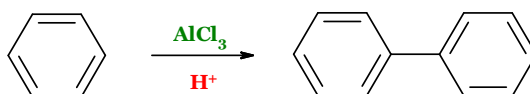


Рис. 2.8.5. Схема синтезу біфенілу за реакцією Шолля

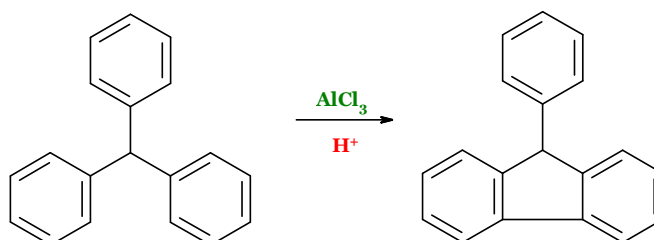


Рис. 2.8.6. Схема синтезу 9-феніл-9Н-флуорену за реакцією Шолля

Точний механізм реакції Шолля залишається невідомим, але ймовірно, що він відбувається через утворення іону аренію. Подібно до

електрофільного ароматичного заміщення, активуючі групи, такі як метокси, можуть покращувати вихід і селективність реакції (рис. 2.8.7).

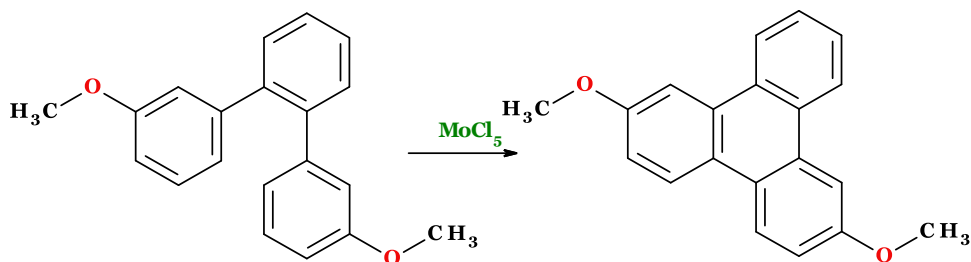


Рис. 2.8.7. Селективність реакції Шолля за наявності електродонорних груп

На сучасному етапі реакцію Шолля застосовують на останніх стадіях синтезу нанографену.

2.8.1.4. Сполучення Глазера

Сполучення Глазера дозволяє з'єднати два термінальних алкіни, утворюючи діїни, і є однією з перших відомих реакцій сполучення для алкінів (рис. 2.8.8).

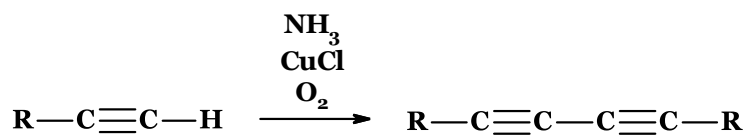


Рис. 2.8.8. Схема сполучення Глазера

Реакція Глазера відбувається у водних або спиртових розчинах амоніаку з використанням солей купруму(I), таких як хлорид, бромід або ацетат.

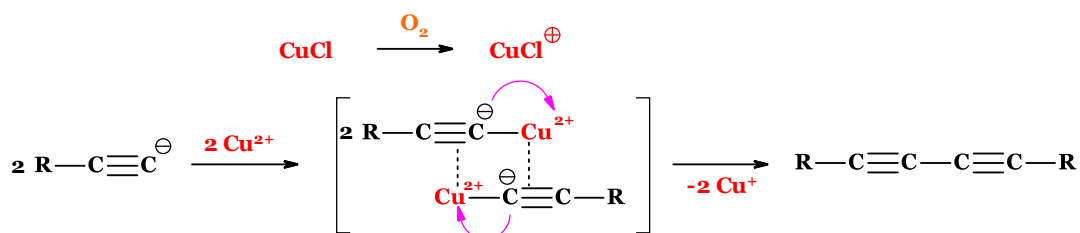


Рис. 2.8.9. Механізм сполучення Глазера

Хоча механізм реакції складний і не повністю зрозумілий, ймовірно, що ацетиленідний аніон утворює комплекс з катіонами купрум(II), які виникають внаслідок окислення солей купруму(I) киснем. У цьому комплексі кожен ацетиленідний аніон передає один електрон катіону купруму(II), що призводить до окислення ацетиленідних аніонів та відновлення катіонів купрум(II) до купрум(I) (рис. 2.8.9).

Реакція Хея проходить аналогічно реакції Глейзера. Відмінність полягає у використанні TMEDA як основи, що підвищує розчинність у органічних розчинниках та дозволяє застосовувати ширший спектр розчинників.

Еглінгтон покращив реакцію, використовуючи стехіометричні кількості солей купрум(II), такі як купрум(II) ацетат, який розчинений у піридині, що дозволило уникнути ізоляції купрумацетиленідів. У даній реакції залишок **R** може бути, наприклад, арильною, алкільною або алкіларильною групою (рис. 2.8.10).

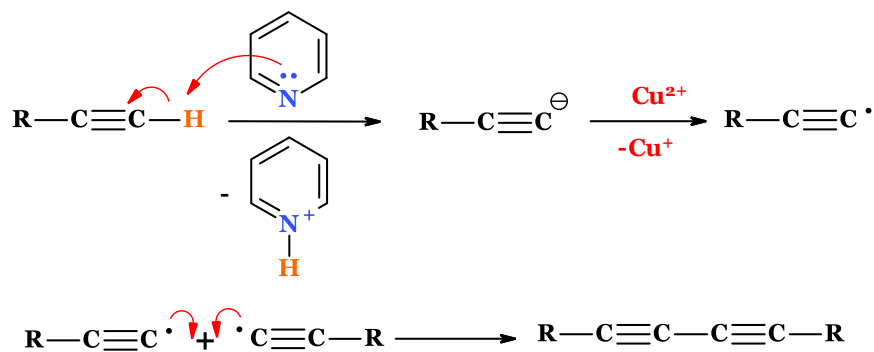


Рис. 2.8.10. Механізм модифікації Еглінгтона

Синтез асиметричних діїнів буде розглянуто в наступному підрозділі.

2.8.2. Реакції гетеросполучення

Реакції гетеросполучення передбачають сполучення двох різних фрагментів молекул, яке призводить до утворення несиметричних продуктів **R-R1**.

2.8.2.1. Реакція Вюрца-Фіттіга

Вільгельм Рудольф Фіттіг розширив можливості реакції Вюрца, розширивши її на арилгалогеніди. Тому ця модифікація реакції Вюрца названа на честь обох вчених.



Реакція Вюрца-Фіттіга ефективно застосовується для отримання асиметричних продуктів, якщо галогенідні реагенти мають різну хімічну реакційну здатність. Один із способів досягнення цього — використання галогенів різних періодів. Як правило, алкілгалогеніди більш реакційно здатні порівняно з арилгалогенідом, що робить алкілгалогенід кращим нуклеофілом для арилгалогенідів.

Механізм реакції Вюрца-Фіттіга не був предметом сучасних досліджень. Ймовірно він аналогічний реакції Вюрца.

2.8.2.2. Реакція Барб'є

Реакція Барб'є названа на честь французького хіміка Філіпа Антуана Франсуа Барб'є (1848–1922), який був науковим наставником Віктора Грін'єра. Вона була вперше описана у 1898 році, всього за два роки до реакції Грін'єра.

Це металоорганічна реакція нуклеофільного приєднання між алкілгалогенідом (хлоридом, бромідом, йодидом), карбонільною групою та металом, таким як магній, алюміній, цинк, індій, олово, самарій або барій, а також їх солями. Оскільки для цієї реакції використовуються відносно дешеві і водостійкі метали, її можна проводити у воді, що робить процедуру частиною екологічної хімії. Продуктами реакції є первинні, вторинні або третинні спирти (рис. 2.8.11).

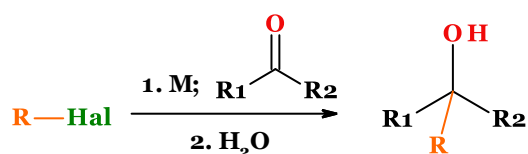


Рис. 2.8.11. Схема реакції Барб'є

Механізм реакції доволі простий. Розглянемо його на взаємодії алілброміду з пропаналем. Спочатку алілбромід наносять на поверхню магнію, що призводить до утворення реактиву Грін'єра. Цей реагент перебуває в рівновазі між іонною та радикальною формами (які не показані тут), хоча вони складають лише невелику частину рівноважної системи. Коли до реагенту Грін'єра додають пропаналь, утворюється гекс-5-ен-3-олят, який в кислому середовищі перетворюється на гекс-5-ен-3-ол (рис. 2.8.12).

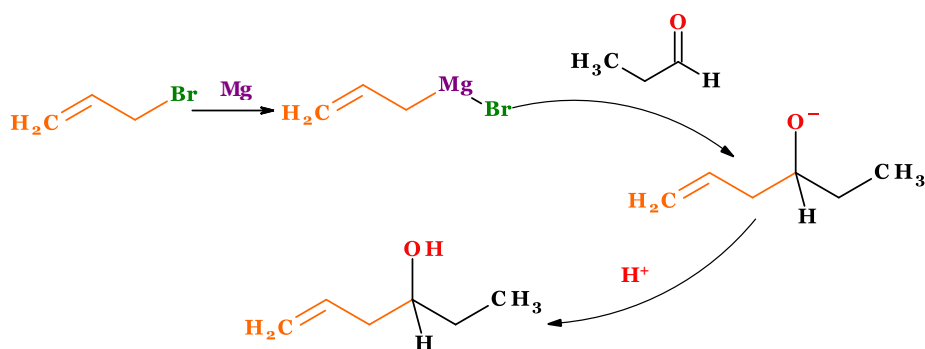


Рис. 2.8.12. Механізм реакції Барб'є

Ця реакція схожа на реакцію Грін'єра, але має перевагу в тому, що вона є одноетапною.

2.8.2.3. Реакція Грін'єра

Реакція та реагент Грін'єра були відкриті і названі на честь французького хіміка Франсуа Огюста Віктора Грін'єра з університету Нансі (Франція), який описав їх у 1900 році. За ці досягнення він отримав Нобелівську премію з хімії у 1912 році.

Реакція Грін'єра — це також металоорганічна реакція, в якій алкіл-, аліл-, вініл- або арилмагній галогеніди (реагент Грін'єра) додаються до карбонільних сполук в умовах за відсутності води. Ця реакція є однією із ключових для утворення карбон-карбон зв'язків (рис. 2.8.13).

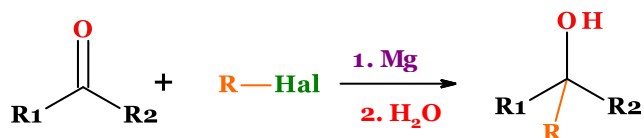


Рис. 2.8.13. Схема реакції Грін'єра

Оскільки карбон є більш електронегативним, ніж магній, карбон, зв'язаний з магнієм, виступає як нуклеофіл і атакує електрофільний атом карбону в полярному зв'язку карбонільної групи. Додавання реагенту Грін'єра до карбонільної групи зазвичай проходить через перехідний стан шестичленного кільця, як показано нижче (рис. 2.8.14).

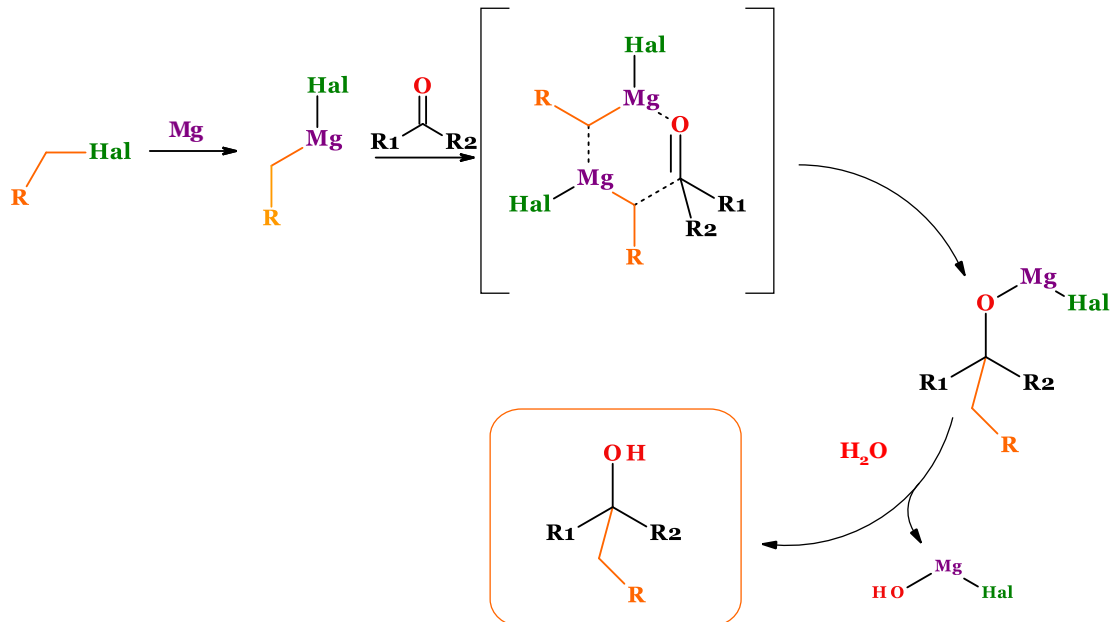


Рис. 2.8.14. Механізм реакції Грін'єра

Реакція Грін'єра повинна проводитися в безводних умовах. Якщо присутня вода, реакція не відбудеться належним чином, оскільки реагент Грін'єра буде діяти як основа, а не як нуклеофіл. Замість атаки на електрофільний центр, він захоплює протон, що призводить до унеможливлення утворення бажаного продукту.

2.8.2.4. Реакція Гомберга-Бахмана

У реакції Гомберга-Бахмана арилдіазонієві солі реагують у водному лужному середовищі з ароматичними сполуками, наприклад, бенzenом, що призводить до утворення діарильних сполук (рис. 2.8.15).

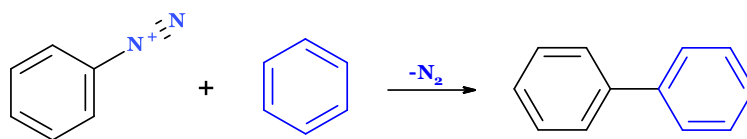


Рис. 2.8.15. Схема реакції Гомберга-Бахмана

Внутрішньомолекулярний варіант цієї реакції, відомий як циклізація Пшорра (рис. 2.8.16).

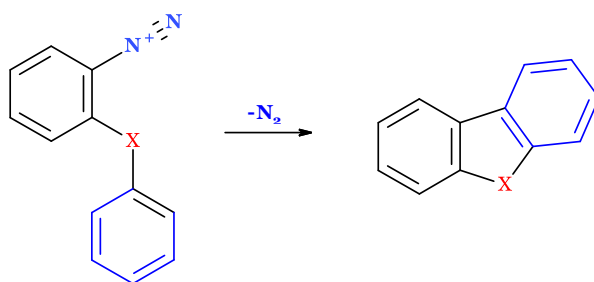


Рис. 2.8.16. Схема циклізації Пшорра

На прикладі бензолдіазоній хлориду і бензену можна продемонструвати механізм синтезу біфенілу (рис. 2.8.17).

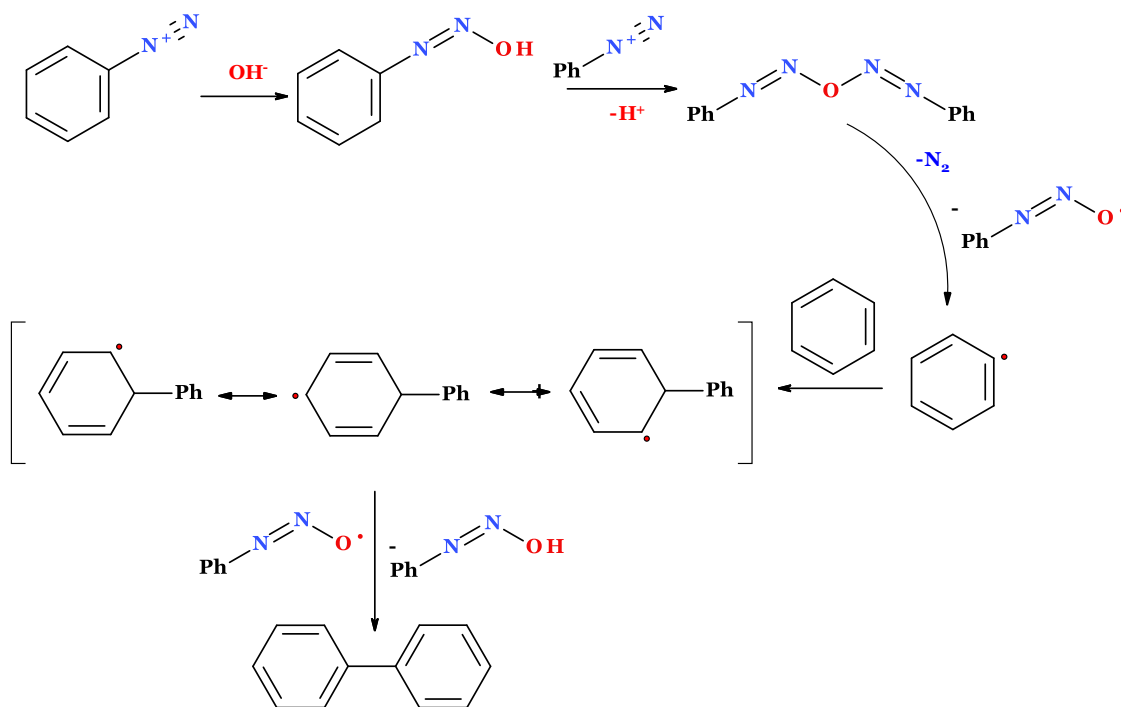


Рис. 2.8.17. Механізм реакції Гомберга-Бахмана

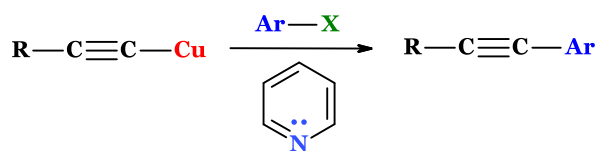


Рис. 2.8.20. Схема реакції Кастро-Стефенса

На відміну від реакції Соногашира, реакція Кастро-Стефенса може утворювати гетероциклічні сполуки, коли нуклеофільна група знаходиться в орто-положенні до арилгалогеніду (рис. 2.8.21).

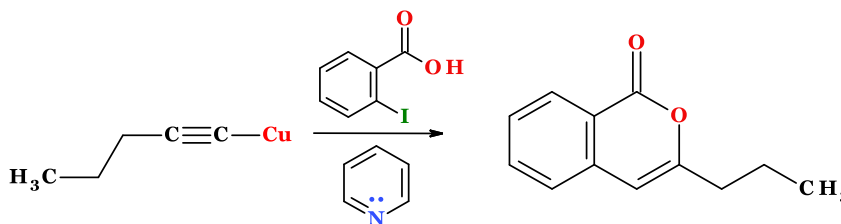
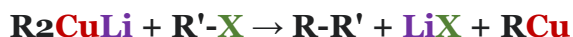


Рис. 2.8.21. Схема синтезу 3-пропілізохромен-1-ону за реакцією Кастро-Стефенса

2.8.2.7. Реакція Корі-Хауса

Синтез Корі-Хауса (також відомий як метод Корі–Познера–Уайтсайда–Хауса) – це органічна реакція, в якій літій діалкілкупрат реагує з алкілгалогенідом, утворюючи новий алкан з довшим ланцюгом, літій галогенід та купруморганичну сполуку.



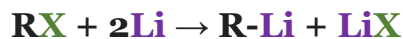
Ця реакція дозволяє синтезувати довголанцюгові алкани, такі як нонан або ундекан.



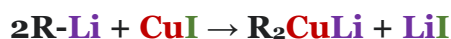
Літійорганічні сполуки або реактиви Гріньяра можуть безпосередньо реагувати з алкілгалогенідами в реакціях нуклеофільного заміщення, утворюючи нові карбон-карбон зв'язки. Однак, окрім ацетиленідів металів, цей процес рідко гарно працює через утворення великої кількості побічних продуктів відновлення або елімінування. В цьому плані реакція Корі-Хауса є загальним і вискоєфективним методом об'єднання двох алкільних груп або алкільної та арильної групи.

Механізм реакції:

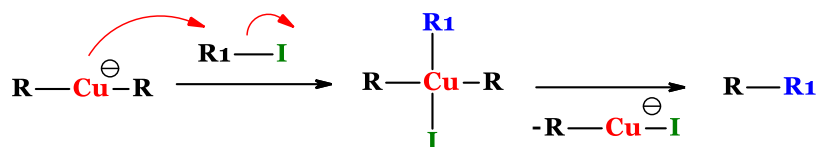
1. Алкілгалогенід реагує з літієм у присутності етеру, утворюючи літійорганічну сполуку (**R-Li**):



2. Літійорганічна сполука обробляється купрум(I) йодидом (CuI), утворюючи літій діалкілкупрат (реагент Гілмана):



3. Літій діалкілкупрат реагує з іншим алкілгалогенідом, утворюючи новий алкан.



Завдяки широкому спектру алкілюючих агентів, високій толерантності до функціональних груп і простоті виконання, синтез Корі-Хауса є потужним і зручним інструментом для створення складних органічних молекул. Однак, є певні обмеження: вторинні та третинні алкілгалогеніди часто є проблематичними або малоефективними для цієї реакції. Крім того, алкілкупрати часто малоактивні в умовах реакції, а створення арил-арильних зв'язків часто виявляється неефективним і краще досягається за допомогою паладієвого каталізу.

2.8.2.8. Реакція Хека

Реакція Хека (також відома як реакція Мізорокі-Хека) — це хімічна реакція, в якій ненасичений галогенід (або тріфлат) реагує з алкеном у присутності основи і паладію як каталізатора, утворюючи заміщений алкен. Реакція названа на честь Цугому Мізорокі та Річарда Ф. Хека (рис. 2.8.22).

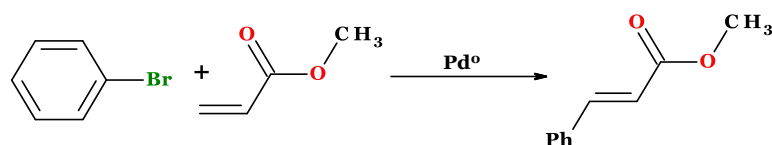


Рис. 2.8.22. Схема реакції Хека

Річард Ф. Хек був удостоєний Нобелівської премії з хімії 2010 року, яку він розділив з Ей-ічі Нагіші та Акірою Сузукі, за відкриття та розвиток цієї реакції. Реакція Хека стала першим прикладом формування зв'язків карбон-карбон, що відбувається за участю каталізатора **Pd(0)/Pd(II)**, того ж циклу каталізу, що і в інших реакціях крос-сполучення з паладієм.

Механізм вінілювання передбачає участь органопаладієвих проміжних сполук. Паладій(0) зазвичай утворюється на місці з паладію(II) попередника.

Наприклад, паладій(II) ацетат відновлюється трифенілфосфіном до біс(трифенілфосфін)паладій(0). На першому етапі відбувається окиснювальне додавання, при якому паладій вбудовується у зв'язок арил-бром. Отриманий комплекс паладію(II) потім зв'язується з алкеном. На наступному етапі алкен вбудовується в зв'язок **Pd-C** за *син*-додаванням.

Далі відбувається β -елімінування з утворенням нового паладій-алкенового π -комплексу, який швидко розпадається. Комплекс Pd(0) відновлюється сполуки паладію(II) за участю калій карбонату на останньому етапі. В ході реакції карбонат використовується у стехіометричних кількостях, а паладій використовується як каталізатор у каталізаторських кількостях (рис. 2.8.23).

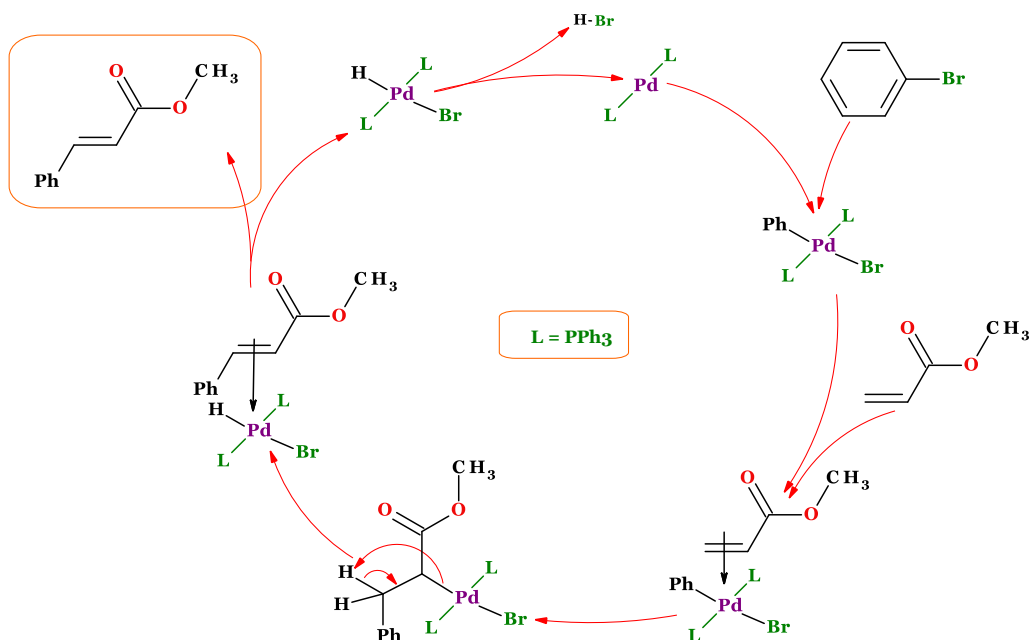


Рис. 2.8.23. Каталітичний цикл реакції Хека

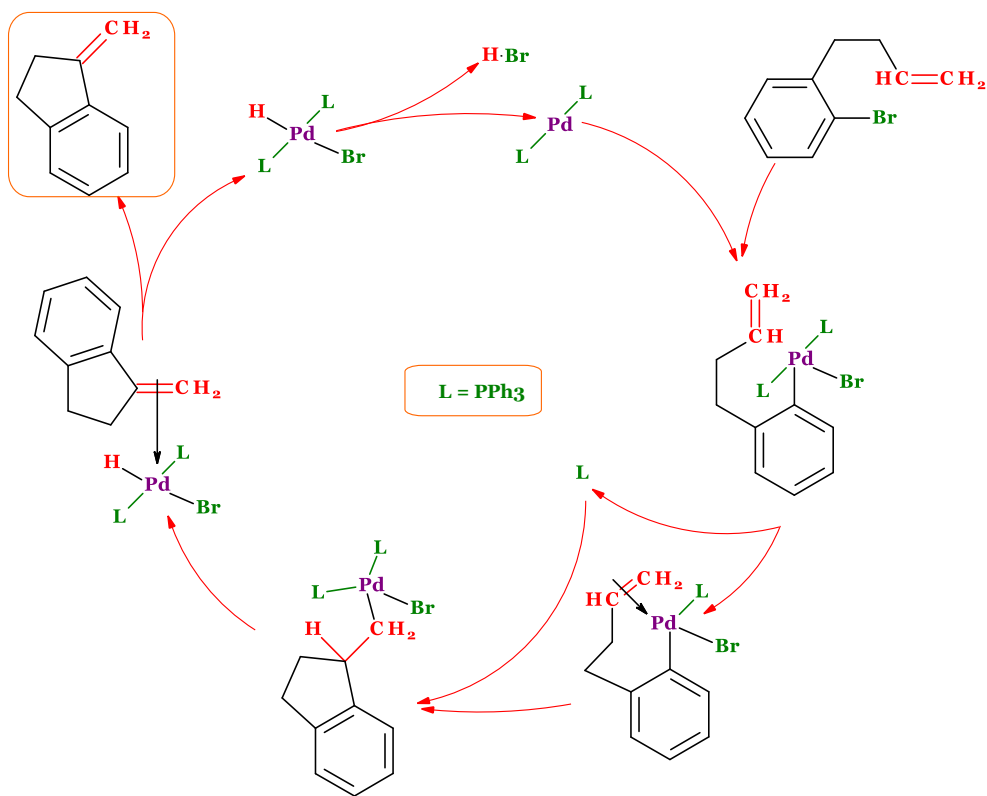


Рис. 2.8.24. Каталітичний цикл внутрішньомолекулярної реакції Хека на прикладі 1-бромо-2-бут-3-енілбензену

Внутрішньомолекулярну реакцію Хека можна застосовувати для синтезу карбоциклічних та гетероциклічних сполук з різними розмірами кілець. Цей метод є дуже гнучким та ефективним у створенні циклічних структур, включаючи різноманітні функціональні групи та гетероатоми (рис. 2.8.24).

У аміномодифікації реакції Хека утворюється зв'язок між атомом нітрогену та карбону. Наприклад, оксим із сильною електронегативною групою реагує внутрішньомолекулярно з кінцем спряженого дієну, утворюючи піридин (рис. 2.8.25).

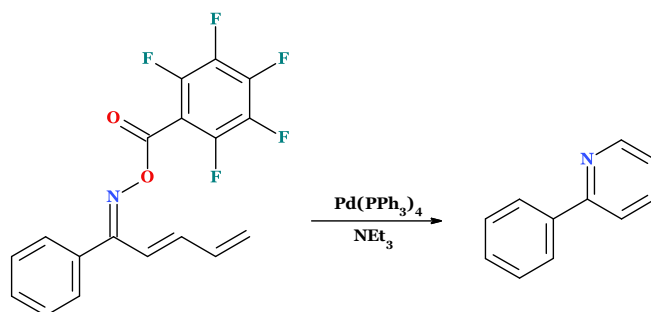


Рис. 2.8.25. Схема синтезу 2-фенілпіридину за реакцією Хека

У модифікації оксиарилування Хека замістик паладію у проміжному *син*-приєднанні замінюється гідроксильною групою, в результаті чого утворюється продукт з дигідрофурановим кільцем (рис. 2.8.26).

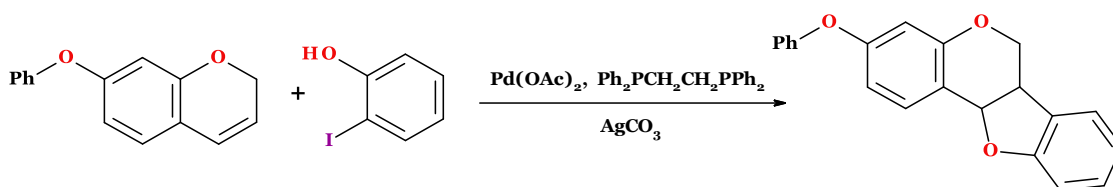


Рис. 2.8.26. Схема оксиарилування Хека

2.8.2.9. Реакція Стіллі

Реакція Стіллі є каталізоване сполуками паладію крос-сполучення органостананів з органічними галогенідами, псевдогалогенідами, ацетатами або перфлуорованими сульфонатами (рис. 2.8.27).

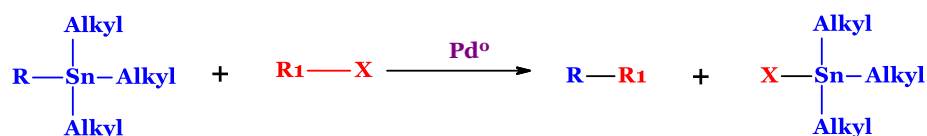


Рис. 2.8.27. Схема реакції Стіллі

Механізм реакції Стіллі добре вивчений. Каталітичний цикл включає окислювальне додавання галогеніду або псевдогалогеніду до паладієвого каталізатора, трансметалізацію з оловоорганічним реагентом

і відновне елімінування з утворенням продукту та регенерацією паладієвого каталізатора (рис. 2.8.28).

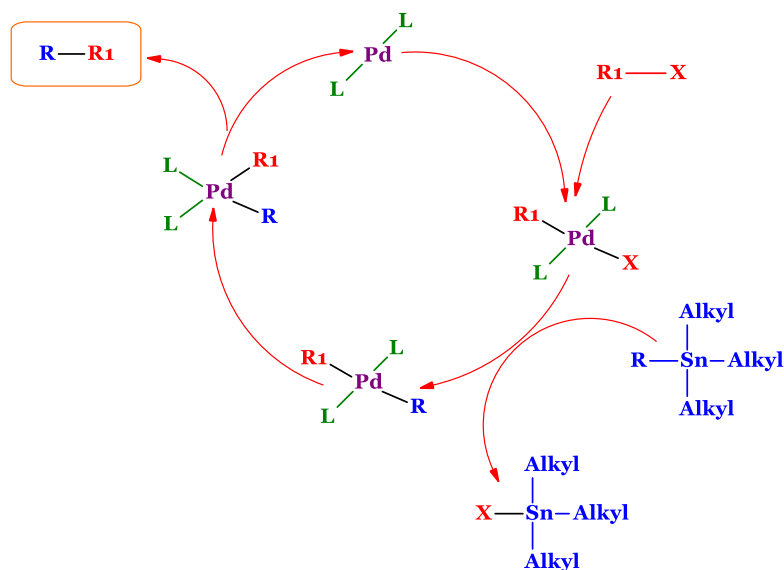


Рис. 2.8.28. Каталітичний цикл реакції Стіллі

Вінілгалогеніди часто використовуються як реагенти в реакції Стіллі, особливо при синтезі природних сполук. Найчастіше застосовуються вінільодиди та вінілброміди (перші активніші). Вінілхлориди менш активні до окисного додавання до паладію(0) (рис. 2.8.29).

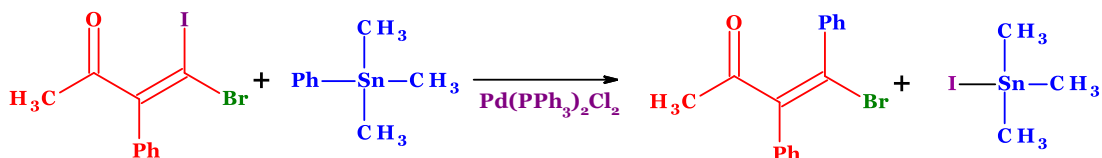


Рис. 2.8.29. Схема реакції Стіллі, яка демонструє селективне заміщення галогенів

Т. Росс Келлі використовував цей процес для внутрішньомолекулярного сполучення арилгалогенідів. Це дозволяє синтезувати різні дигідрофенантрени (рис. 2.8.30). Хоча більшість утворених внутрішніх кілець є 5 або 6-членні, є також випадки макроциклізації.

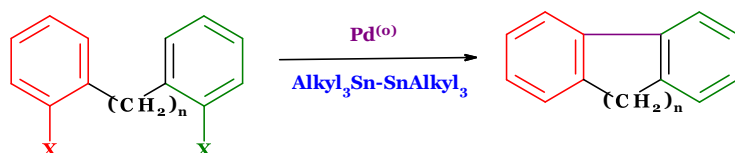


Рис. 2.8.30. Схема реакції Стіллі-Келлі

Модифікація реакції Стіллі, що включає карбонільну групу між R та R1, дозволяє ефективно утворювати кетони. Стіллі-карбонільне крос-приєднання відбувається за тих же умов, що і класична реакція Стіллі, але

з додаванням карбон(II) оксиду, який координується з паладієвим каталізатором, ведучи до вставки **CO** в зв'язок **Pd-R1** і подальшого утворення кетону. Етап трансметалізації, як і зазвичай, є найповільнішим (рис. 2.8.31).

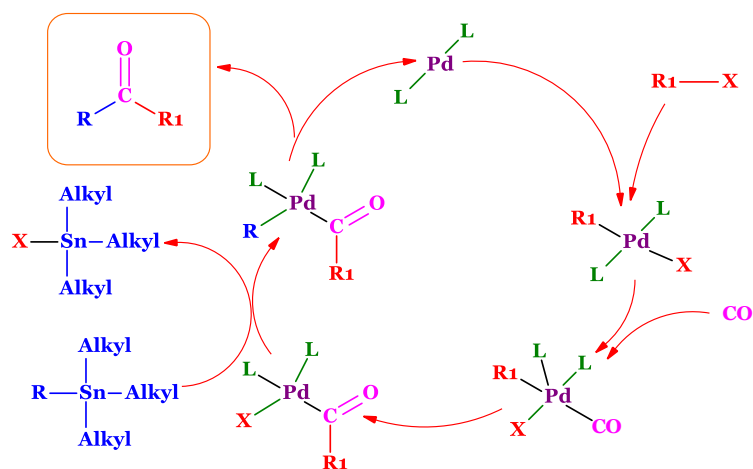


Рис. 2.8.31. Каталітичний цикл Стілле-карбонільного крос-приєднання

2.8.2.10. Реакція Сузукі

Реакція Сузукі використовує паладієвий комплексний каталізатор для перехресного сполучення похідних боронової кислоти з органічними галогенідами. Цю реакцію іноді порівнюють з борикуванням Міяури (їх комбінація відома як **реакція Сузукі-Міяури**). Реакція широко застосовується для синтезу поліолефінів, стиренів і заміщених біфенілів.

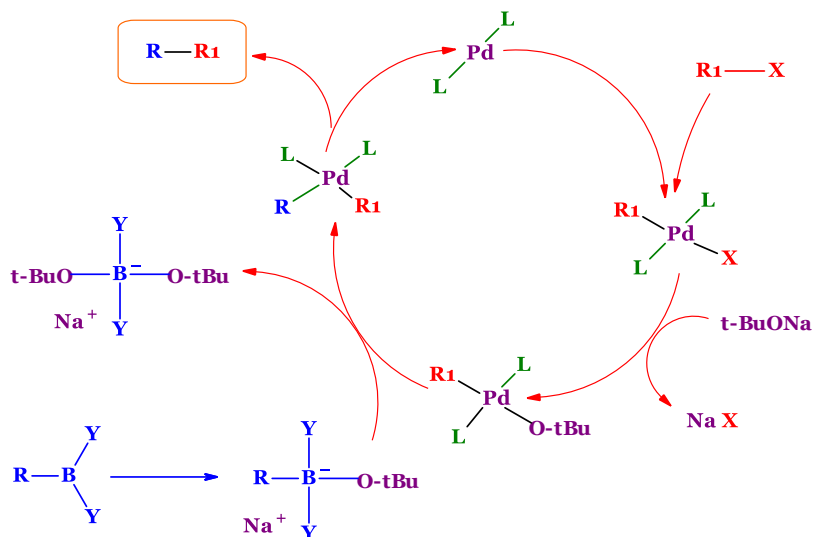


Рис. 2.8.32. Каталітичний цикл реакції Сузукі

Реакція Сузукі відбувається за наявності основи, яка виконує три основні ролі: утворює комплекс паладію $[ArPd(OR)L_2]$, утворює триалкілборат та прискорює стадію відновного елімінування шляхом реакції алкоксиду з паладієвим комплексом (рис. 2.8.32).

2.8.2.11. Реакція Негіші

Реакція Негіші є широко використовуваною реакцією перехресного сполучення, що каталізується перехідними металами. Реакція сполучає органічні галогеніди або трифлати з цинкорганічними сполуками, утворюючи карбон-карбон зв'язки (рис. 2.8.33).

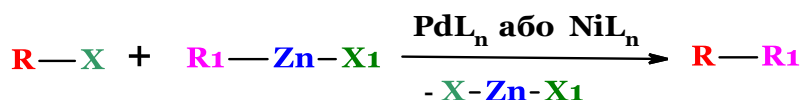


Рис. 2.8.33. Схема реакції Негіші

Як каталізатор зазвичай використовується паладій(0), хоча іноді використовується нікель.

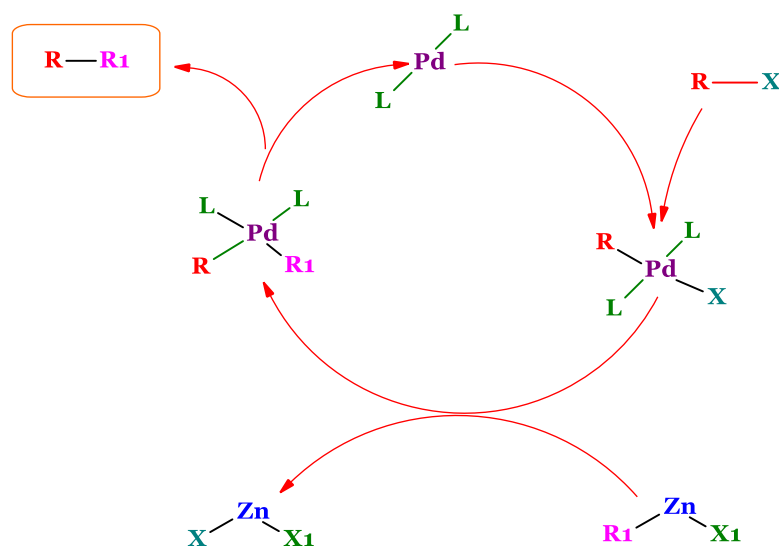


Рис. 2.8.34. Каталітичний цикл реакції Негіші

Механізм реакції проходить через стандартний шлях каталізованого паладієм перехресного сполучення. На початку Pd(0) окислюється до Pd(II) на етапі окислювального додавання за участю галогенорганічних сполук. Цей етап здійснюється з арил-, вініл-, алкініл- та ацилгалогенідами, ацетатами або трифлатами ($\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$). Далі відбувається стадія трансметалювання, на якій цинкорганічний реагент передає свій органічний замісник у комплекс Pd(II) та забирає галогенід. Утворений комплекс Pd(II) розкладається з виділенням кінцевої сполуки та каталізатора (рис. 2.8.34).

2.8.2.12. Реакція Кумади

Реакція Кумади є видом перехресного сполучення, що дозволяє утворювати карбон-карбон зв'язки шляхом реакції між реагентом Грін'єра та органічними галогенідами. Для цього процесу зазвичай

використовуються каталізатори перехідних металів, таких як нікель або паладій. Механізм подібний до механізму реакції Негіші (рис. 2.8.35).

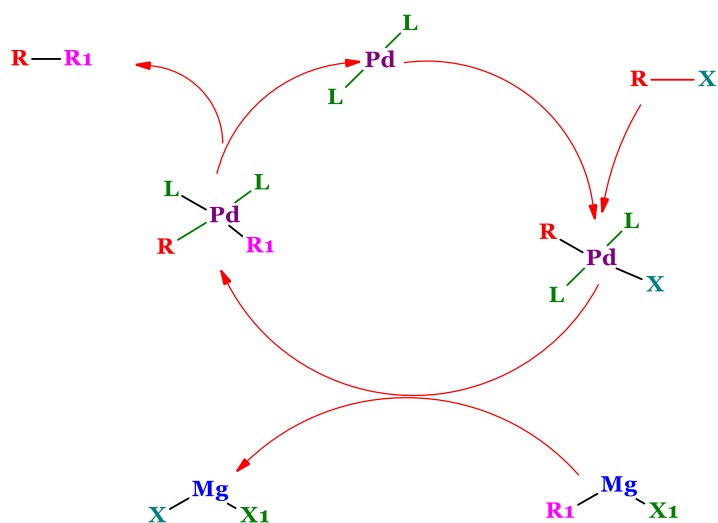


Рис. 2.8.35. Каталітичний цикл реакції Кумаді

2.8.2.13. Реакція Хійями

Сполучення Хійями — це каталізована паладієм реакція перехресного сполучення органосиланів з органічними галогенідами, яка використовується для утворення карбон-карбон зв'язків. Сполучення Хійями знайшло застосування в синтезі різних природних сполук. Органосилан активується фторидом (наприклад, NBu_4F) або основою для утворення п'ятивалентного силіцієвого центру, який є досить лабільним, щоб забезпечити розрив зв'язку **C-Si** на етапі трансметалювання.

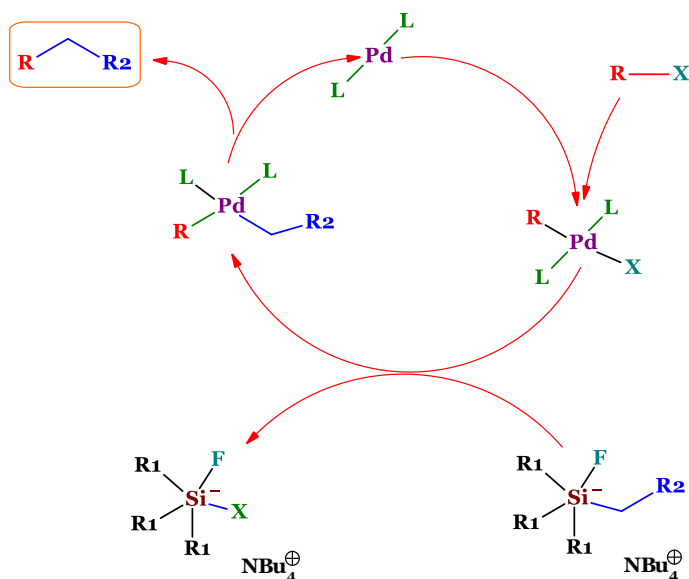


Рис. 2.8.36. Каталітичний цикл реакції Хійями

Механізм реакції подібний до попередніх реакцій за участі паладієвого каталізатора (рис. 2.8.36).

2.8.2.14. Реакція Фукуями

Реакція Фукуями (1998) є процесом сполучення між тиоестером і цинкорганічним галогенідом за участю паладієвого каталізатора, що призводить до утворення кетону (рис. 2.8.37).

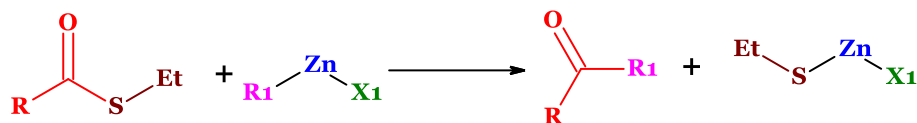


Рис. 2.8.37. Схема реакції Фукуями

Ця реакція стала важливою в синтетичній органічній хімії через свою високу хемоселективність, м'які умови проведення та використання менш токсичних реагентів. Вона також сумісна з чутливими функціональними групами, такими як кетони, α -ацетати, сульфіді, арилброміди, хлориди та альдегіди.

Попри широке використання реакції перехресного сполучення Фукуями в синтезі природних сполук, її механізм досі залишається не до кінця зрозумілим (рис. 2.8.38).

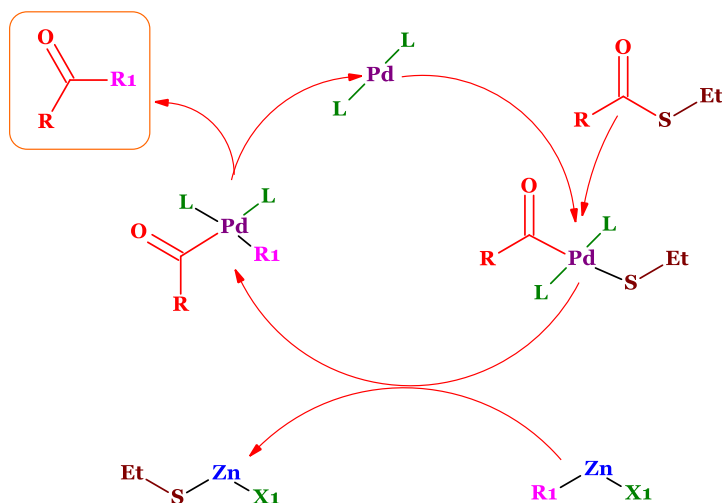


Рис. 2.8.38. Ймовірний каталітичний цикл реакції Фукуями

Окрім паладієвих каталізаторів, Шимізу та Секі вперше представили каталізоване нікелем сполучення Фукуями у 2002 році. Виявилося, що **Ni(Асac)₂** забезпечує кращі виходи порівняно з іншими нікелевими каталізаторами. Ймовірно, механізм на нікелевому каталізаторі аналогічний до механізму з паладієвим каталізатором.

2.8.2.15. Реакція Мурахаші

Реакція Мурахаші (1974) є перехресним сполученням органолітієвих сполук з органічними галогенідами, що вимагає каталізаторів перехідних металів. Ця реакція відзначається використанням органолітієвих сполук, що

робить процес більш ефективним. Реакція характеризується вищою селективністю, швидшим часом реакції та нижчими температурами проведення порівняно з іншими подібними реакціями, забезпечуючи при цьому аналогічні або вищі виходи продукту (рис. 2.8.39).

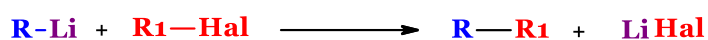


Рис. 2.8.39. Схема реакції Мурахаші

Каталітичний цикл реакції Мурахаші подібний до інших відомих паладієвих перехресних сполучень. Він включає чотири проміжні сполуки та два ступені окислення паладію: Pd(0) і Pd(II). Цикл починається з окиснювального приєднання між Pd(0) та органігалогенідом, утворюючи комплекс органі-Pd(II). Потім відбувається трансметалювання з органілітієвою сполукою, утворюючи *транс*-комплекс і літій-галогенід. Відновне елімінування, після *транс-цис*-ізомеризації (яка наближає ліганди), регенерує Pd(0) і утворює зв'язок C(sp³)-C(sp³) (рис. 2.8.40).

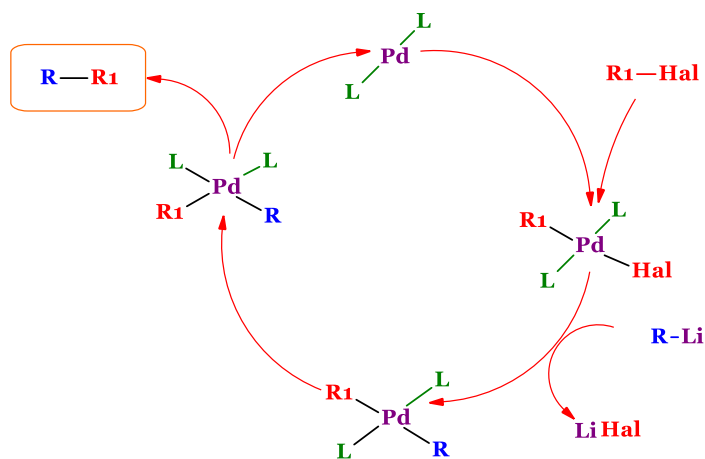


Рис. 2.8.40. Каталітичний паладієвий цикл реакції Мурахаші

Хоча Pd(0)-каталізовані реакції дуже ефективні для перехресного сполучення органічних галогенідів та органілітієвих реагентів, також було продемонстровано використання рутенієвих каталізаторів (рис. 2.8.41).

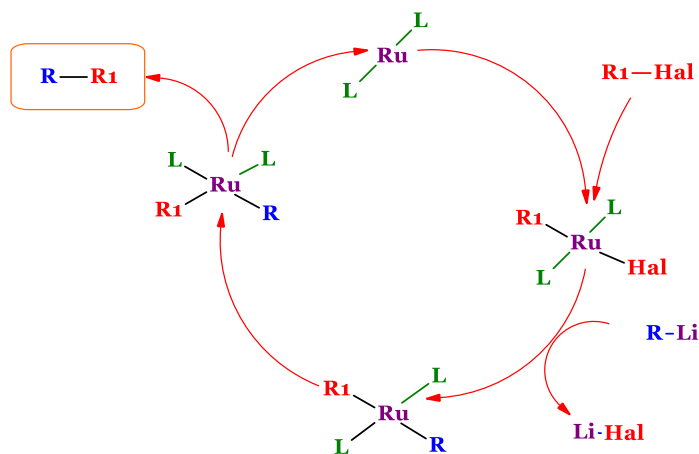


Рис. 2.8.41. Каталітичний рутенієвий цикл реакції Мурахаші

2.8.2.16. Реакція Соногашири

Реакція Соногашири є перехресним сполученням, що використовує паладієвий каталізатор і мідний співкаталізатор для утворення карбон-карбонowego зв'язку між термінальним алкіном і арил- або вінілгалогенідом (рис. 2.8.42).

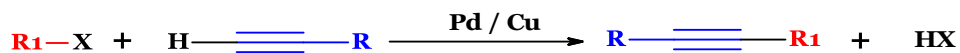


Рис. 2.8.42. Схема реакції Соногашири

Механізм реакції не зовсім вивчений, але він обертається навколо циклів паладію та купруму. Ці цикли відповідають "класичному" механізму перехресного сполучення, хоча цикл купруму менш вивчений (рис. 2.8.43).

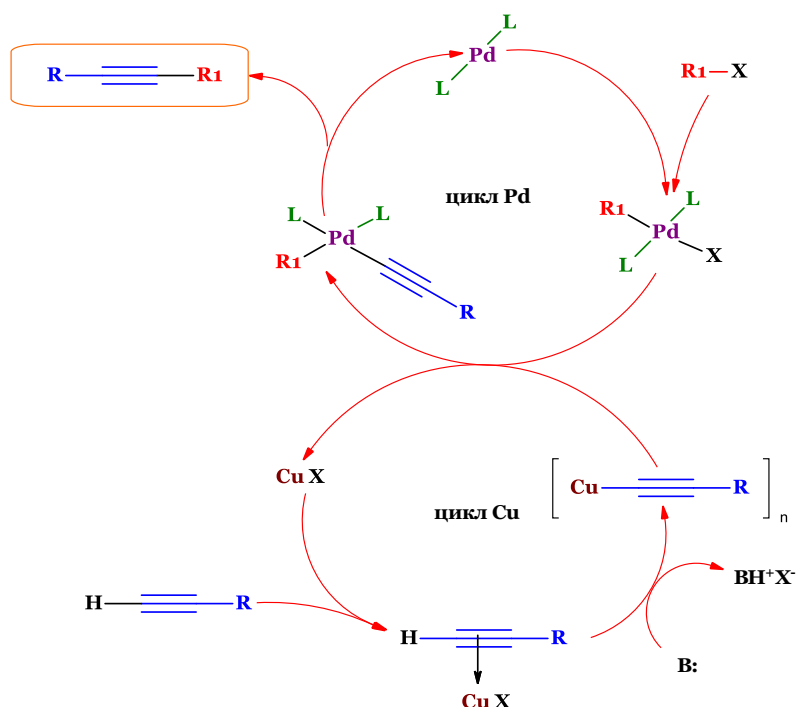


Рис. 2.8.43. Каталітичний цикл реакції Соногашири

Прекаталізатори паладію активуються в умовах реакції, утворюючи реакційоздатні сполуки Pd⁰. Активний каталізатор Pd⁰ реагує з арил- або вінілгалогенідом, утворюючи комплекс Pd²⁺.

Потім цей комплекс вступає в реакцію трансметалювання з купрум ацетиленідом, утворюючи ацетиленідвмісний комплекс Pd²⁺ та регенований каталізатор купруму.

На останньому етапі відбувається відновне елімінування, для якого важлива цис-орієнтація органічних радикалів. При цьому виділяється цільовий продукт та регенерується каталізатор Pd⁰.

Цикл купруму не описаний детально. Передбачається, що наявність основи призводить до утворення π-алкінового комплексу, що підвищує

кислотність термінального протону та утворює ацетиленід купруму при депротонуванні, який потім взаємодіє з комплексом Pd^{2+} у процесі трансметалювання.

Хоча використання солей купруму(I) в «класичній» реакції Соногашири значно покращує ефективність реакції, цей підхід має кілька недоліків. Серед них — необхідність використання екологічно шкідливих реагентів, утворення небажаного гомосполучення алкінів (побічні продукти Глайзера) і суворе виключення кисню з реакційної суміші. Тому було докладено багато зусиль для розробки «безмідної» версії реакції Соногашири. Разом з розробкою нових умов реакції, значна увага була приділена вивченню механізму цієї реакції. До недавнього часу точний механізм безмідної реакції залишався нез'ясованим, і багато критичних питань залишалися без відповіді. Однак у 2018 році Košmrlj та ін. показали, що реакція відбувається через два взаємопов'язаних каталітичних цикли $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{II}$ (рис. 2.8.44).

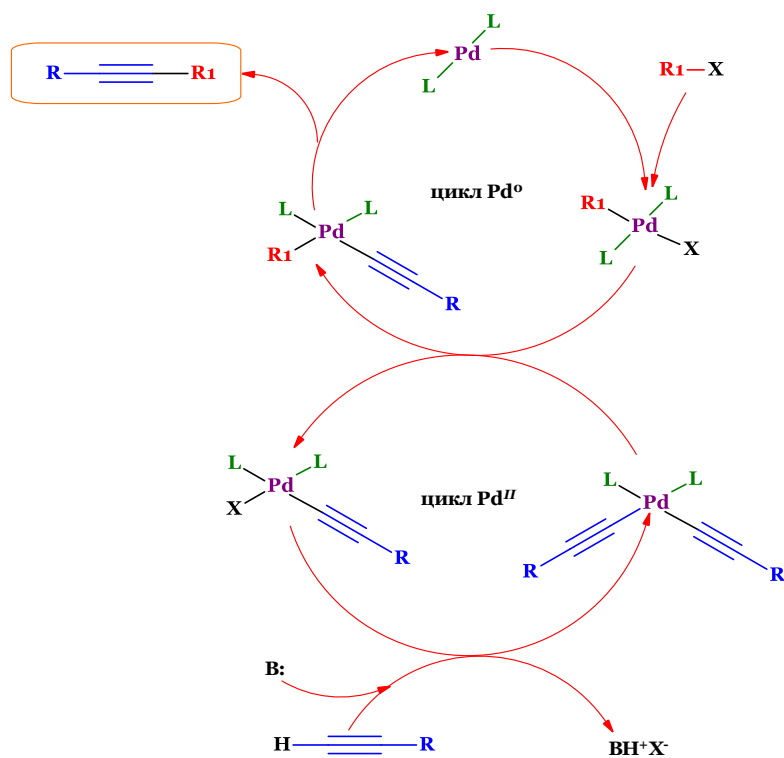


Рис. 2.8.44. Каталітичний цикл реакції Соногашири без купруму

Реакцію можна проводити за м'яких умов, таких як кімнатна температура, водне середовище і з використанням м'якої основи. Це дозволило застосовувати реакцію перехресного сполучення Соногашири для синтезу складних молекул. Зокрема, вона знаходить застосування у синтезі природних сполук та лікарських субстанцій і наноматеріалів. Наприклад, вона використовується для синтезу тазаротену (рис. 2.8.45), який застосовується для лікування псоріазу та вугрів.

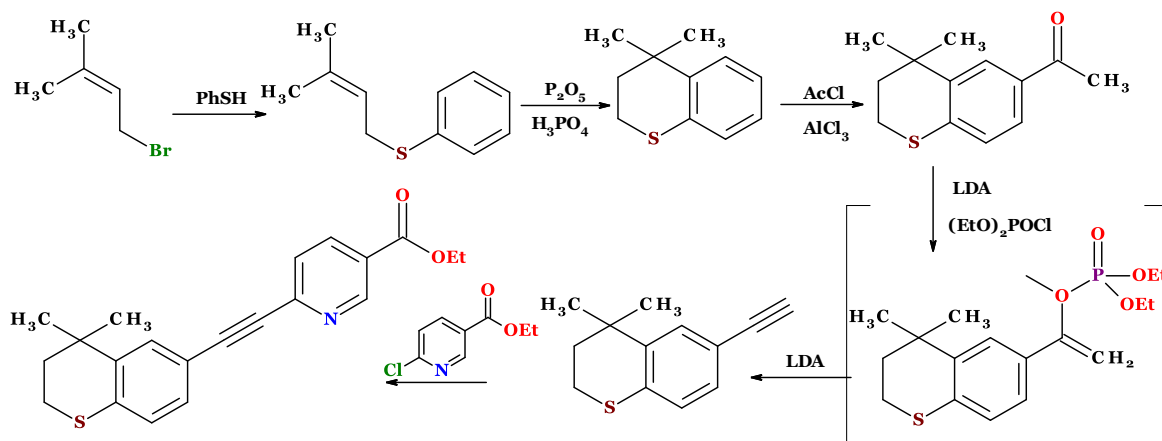


Рис. 2.8.45. Схема синтезу тазаротену

2.8.2.17. Амінування Бухвальда-Хартвіга

Реакція Бухвальда-Хартвіга застосовується для синтезу зв'язків карбон-нітроген, приєднуючи аміни до арилгалогенідів, за допомогою паладієвого каталізу (рис. 2.8.46).

Одним із перших відомих прикладів цієї реакції належить українській групі під керівництвом професора Лева М. Ягупольського з Київського університету і датується 1985 роком. Однак найбільше відомі імена Стівена Л. Бухвальда з Массачусетського технологічного інституту та Джона Ф. Хартвіга з Університету Іллінойсу, які паралельно проводили дослідження. У 1994 році вони розробили перше покоління реакції з використанням аміностанану, який мав проблеми з токсичністю. За свої досягнення в цій галузі Бухвальд і Гартвіг отримали премію Вольфа з хімії у 2019 році.

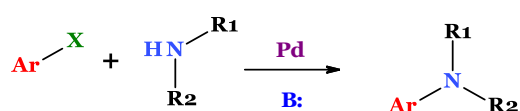


Рис. 2.8.46. Схема реакції Бухвальда-Хартвіга

Реакція Бухвальда-Хартвіга пододала обмеження традиційних методів синтезу C-N зв'язків, надаючи більш універсальний і ефективний підхід до створення ариламінів та замінюючи менш зручні методи (рис. 2.8.47). Галоген (X) в арилгалогеніді можна замінити на трифлатну групу. Для реакції використовуються первинні або вторинні аміни.

Механізм реакції проходить через етапи, подібні до тих, що відомі для реакцій утворення C-C зв'язків, каталізованих паладієм. Це окислювальне приєднання арилгалогеніду до сполуки Pd(0), приєднання аміну до комплексів окислювального приєднання, депротонування та відновне усунення.

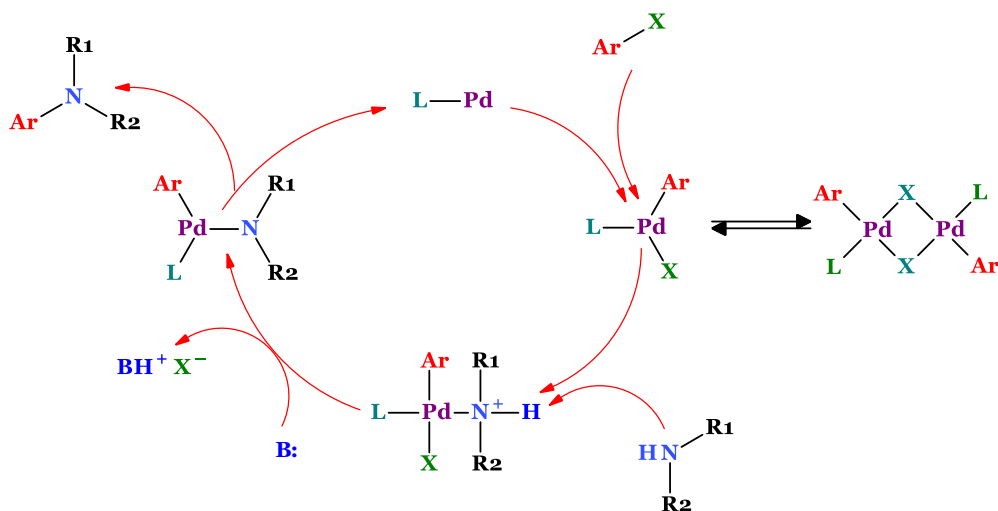


Рис. 2.8.47. Каталітичний цикл реакції Бухвальда-Хартвіга

Побічна реакція може конкурувати з відновним елімінуванням, коли амін піддається β -гідридному елімінуванню, утворюючи гідрований арен та імін (рис. 2.8.48).

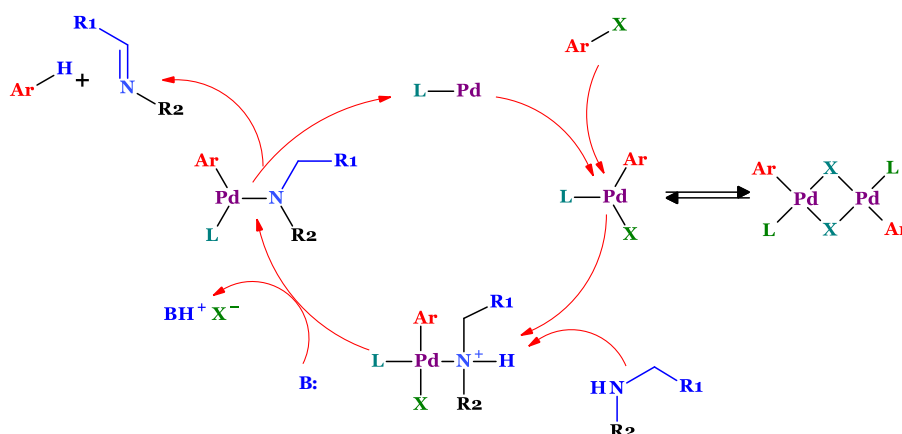


Рис. 2.8.48. Каталітичний цикл конкуруючої реакції Бухвальда-Хартвіга

Незважаючи на те, що амінування Бухвальда-Хартвіга було розширено для включення широкого спектру арильних і аміних реагентів, умови, необхідні для конкретних реагентів, все ще значною мірою залежать від субстрату. Було розроблено різні лігандні системи, кожна з яких має свої можливості та обмеження, тому вибір умов реакції вимагає врахування стеричних та електронних властивостей обох реагентів.

2.8.2.18. Перехресне дегідрування

Перехресне дегідрування (також відоме як реакція CDC), запропоноване Чао-Джуном Лі з Університету Макгілла, є типом реакції сполучення, що дозволяє утворювати карбон-карбоніві або карбон-гетероатомні зв'язки безпосередньо зі зв'язків C-H у присутності

окиснювача, що призводить до термодинамічно несприятливого видалення молекули H_2 (рис. 2.8.49).

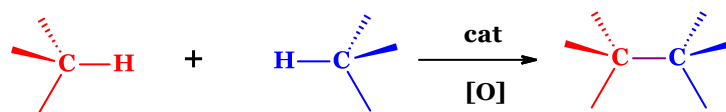


Рис. 2.8.49. Схема реакції перехресного дегідрування

Ключовою особливістю реакції CDC є відсутність необхідності попередньої функціоналізації субстрату. Таким чином, реакція CDC має переваги, такі як висока ефективність, атомна економія та екологічність.

Реакції можуть бути здійснені або активовані за допомогою каталізу перехідних металів або окислювальних агентів (таких як бензохінон, пероксиди, O_2 , гіпервалентний йод), а також фотокаталізу чи електрокаталізу.

Механізм і реакційна здатність реакцій CDC можуть варіюватися залежно від субстрату. Також вона застосовується для синтезу різноманітних нітроген-, киснев- і сульфурвмісних гетероциклів.

Питання для самоконтролю

1. Опишіть механізм реакції Вюрца.
2. Наведіть механізм реакції Ульмана.
3. Охарактеризуйте механізм сполучення Глазера .
4. Опишіть механізм модифікації Еглінгтона.
5. Наведіть механізм реакції Барб'є.
6. Охарактеризуйте механізм реакції Грін'єра.
7. Наведіть механізм реакції Гомберга-Бахмана.
8. Охарактеризуйте механізм реакції Кадіо-Ходкевича.
9. Охарактеризуйте реакцію Корі-Хауса.
10. Опишіть каталітичний цикл внутрішньомолекулярної реакції Хека.
11. Опишіть каталітичний цикл реакції Стілле.
12. Охарактеризуйте каталітичний цикл Стілле-карбонільного крос-приєднання.
13. Опишіть каталітичний цикл реакції Кумади.
14. Наведіть каталітичний цикл реакції Хійями.
15. Охарактеризуйте каталітичний цикл реакції Фукуями.
16. Наведіть каталітичний паладієвий цикл реакції Мурахаши.
17. Наведіть каталітичний цикл реакції Соногашири.
18. Охарактеризуйте перехресне дегідрування.

2.9. Реакції олефінування карбонільних сполук

Олефінування карбонільних сполук є важливим методом у синтетичній органічній хімії для отримання алкенів, які є ключовими проміжними продуктами у багатьох хімічних синтезах. Такого типу реакції забезпечують високу ефективність і стереоспецифічність, дозволяючи отримувати широкий спектр продуктів.

2.9.1. Реакція Віттіга

Реакція Віттіга, або олефінування Віттіга дозволяє перетворювати альдегіди або кетони на алкени за дії іліду трифенілфосфонію (реактив Віттіга). Зокрема, метилентрифенілфосфоран ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$) часто застосовують для введення метиленової групи, що дозволяє трансформувати навіть стерично ускладнені кетони, такі як камфора, в метиленові похідні (рис. 2.9.1).

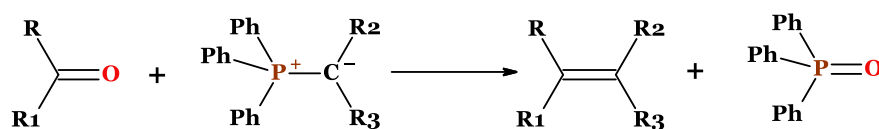


Рис. 2.9.1. Схема реакції Віттіга

Об'ємні замісники на іліді впливають на стереохімію нуклеофільного приєднання, що призводить до формування бетаїну, у молекулі якого замісники **R1** та **R2**, а також групи **PPh₃⁺** і **O⁻**, розташовані у *анти*-орієнтації (*транс*-діаксіальна конфігурація). Обертання між атомами карбону дозволяє утворити бетаїн, який перетворюється в оксафосфетан, який розкладається на *Z*-алкен та оксид трифенілфосфіну (рис. 2.9.2).

Для простих ілідів Віттіга перший етап реакції проходить швидко як з кетонами, так і з альдегідами, тому розкладання бетаїну визначає загальну швидкість процесу. Проте для стабілізованих ілідів (де **R1** стабілізує негативний заряд на карбоні) перший крок є найповільнішим,

що зменшує загальну швидкість реакції та веде до переважання *E*-алкенів серед продуктів. Це також пояснює, чому стабілізовані іліди погано реагують зі стерично заміщеними кетонами.

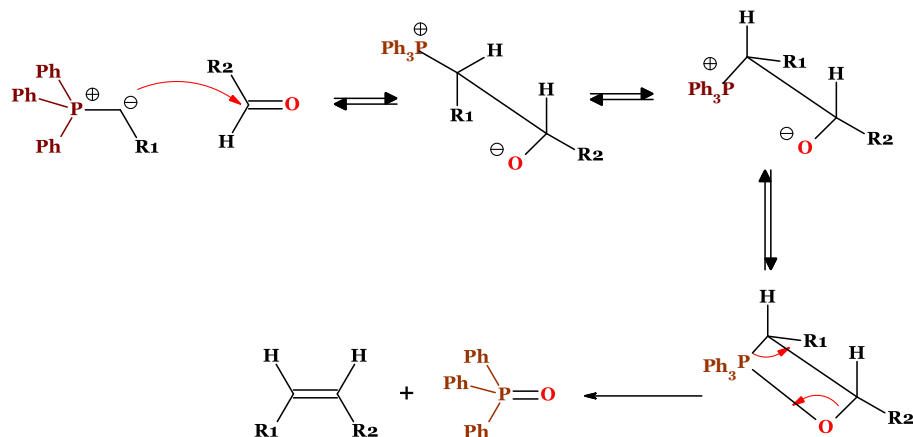


Рис. 2.9.2. Механізм реакції Віттіга

Основне обмеження традиційної реакції Віттіга полягає в тому, що вона переважно проходить через проміжний продукт еритро-бетаїн, який призводить до утворення *Z*-алкену. Однак еритро-бетаїн можна перетворити на treo-бетаїн за допомогою феніллітію (модифікація Шлоссера) при низьких температурах. Ця модифікація дозволяє отримати *E*-алкен (рис. 2.9.3).

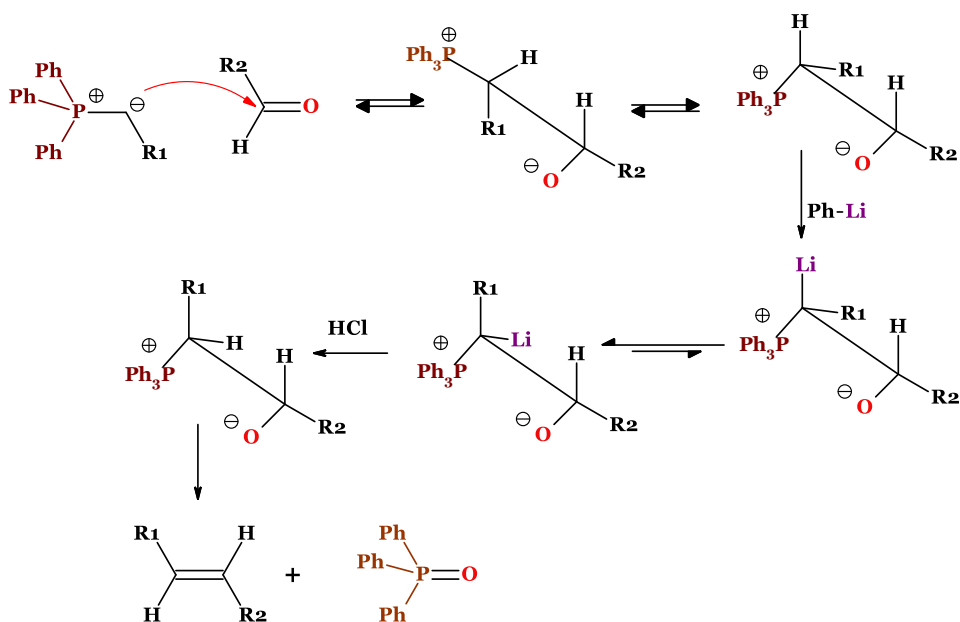


Рис. 2.9.3. Механізм реакції Віттіга у модифікації Шлоссера

Частково за це відкриття Віттіг отримав Нобелівську премію з хімії в 1979 році.

2.9.2. Реакція Хорнера - Водсворта - Еммонса

У 1958 році Леопольд Хорнер представив модифіковану реакцію Віттіга, використовуючи карбоаніони, стабілізовані фосфонатом. Згодом, Вільям С. Водсворт і Вільям Д. Еммонс внесли подальші удосконалення до цієї реакції (рис. 2.9.4).

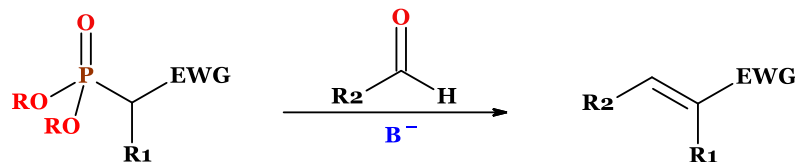


Рис. 2.9.4. Схема реакції Хорнера - Водсворта - Еммонса

На відміну від фосфонієвих ілідів, що застосовуються в реакції Віттіга, карбоаніони, стабілізовані фосфонатом, мають вищу нуклеофільність, але нижчу основність. Такі карбоаніони також можна легко алкілувати. Крім того, побічний продукт (діалкілфосфатну сіль) можна легко видалити за допомогою водної екстракції, на відміну від фосфонієвих ілідів.

Реакція Хорнера–Водсворта–Еммонса починається з депротонування фосфонату, що призводить до утворення фосфонатного карбоаніону. Нуклеофільне приєднання цього карбоаніону до альдегіду (або кетону) призводить до утворення проміжних продуктів, розщеплення яких призводить до утворення *E*- і *Z*-алкенів (рис. 2.9.5).

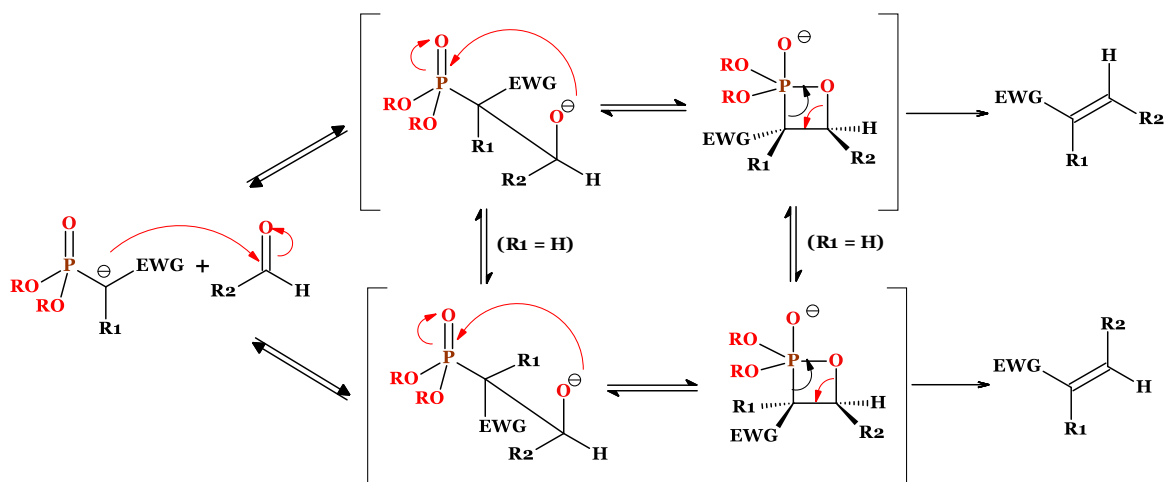


Рис. 2.9.5. Механізм реакції Хорнера - Водсворта - Еммонса

Реакція Хорнера–Водсворта–Еммонса зазвичай сприяє утворенню *E*-алкенів. Загалом, чим більше відбувається рівноважного перетворення проміжних продуктів, тим вища селективність до утворення *E*-алкенів.

Виявлено наступні умови підвищують *E*-стереоселективності:

- збільшення стеричного навантаження альдегіду
- підвищення температури реакції (23 °C порівняно з -78 °C)

- солі: **Li** > **Na** > **K**.

Інше дослідження показало, що об'ємні фосфонати та великі електронно-акцепторні групи також сприяють утворенню *E*-алкенів.

2.9.3. Реакція Петерсона

Реакція Петерсона заснована на взаємодії α -силільних карбоаніонів з кетонами (або альдегідами) з утворенням β -гідроксисилану, який після елімінування перетворюється на алкен (рис. 2.9.6).

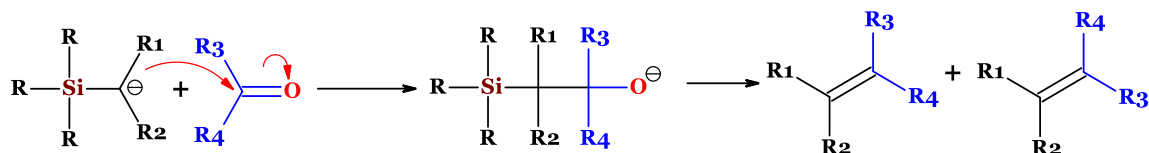


Рис. 2.9.6. Схема реакції Петерсона

Олефінування Петерсона має привабливу особливість: його можна використовувати для отримання як *цис*-, так і *транс*-алкенів з одного і того ж β -гідроксисилану. Обробка β -гідроксисилану кислотою дає один алкен, тоді як обробка того ж β -гідроксисилану основою призводить до утворення алкену з протилежною стереохімією (рис. 2.9.7).

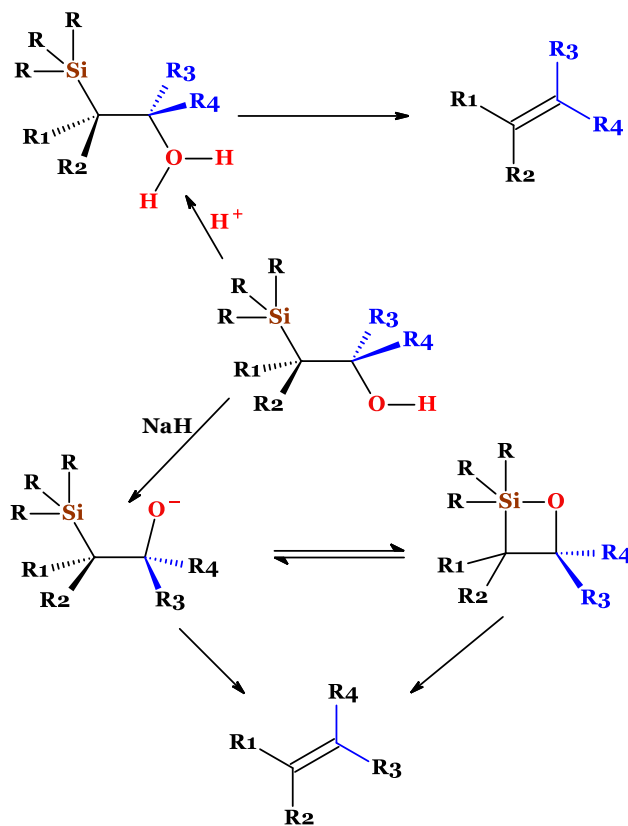


Рис. 2.9.7. Механізм реакції Петерсона

2.9.4. Реакція Джулія

Реакція олефінування Джулія (або реакція Джулія-Ліжо) є методом для синтезу алкенів, що передбачає взаємодію фенолсульфону з альдегідами (або кетонами) з подальшим відновлювальним елімінуванням за допомогою амальгами натрію або SmI_2 (рис. 2.9.8).

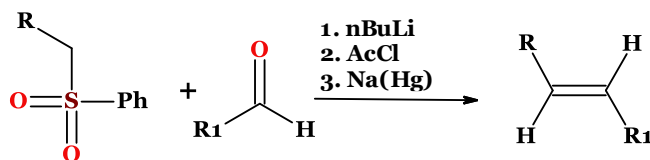


Рис. 2.9.8. Схема реакції Джулія

Механізм реакції є досить простим. Фенілсульфон-аніон взаємодіє з альдегідом, утворюючи алкоксид, який функціоналізується за допомогою ацилювання, утворюючи стабільний проміжний продукт. Останній відновлюють за допомогою амальгами натрію, що призводить до вінілового радикала, протонування якого дає бажаний продукт (рис. 2.9.9).

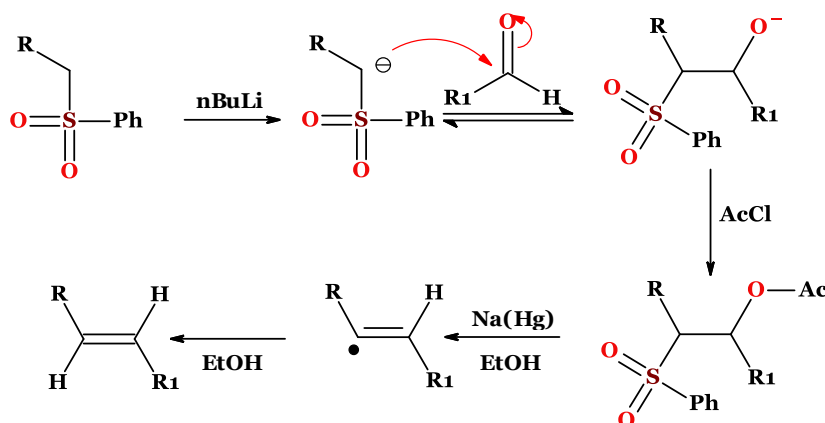


Рис. 2.9.9. Механізм реакції Джулія

Всі чотири етапи реакції можна здійснити одnoreакторним методом. Використання ацилюючого агента (ангідридів або ацетил- чи бензоїлгалогенідів) не є обов'язковим.

Стереохімія отриманого алкену не залежить від стереохімії сульфонового проміжного продукту. Це перетворення значною мірою сприяє утворенню *E*-алкену. Радикальні проміжні сполуки можуть врівноважуватися таким чином, що переважно утворюється більш термодинамічно стабільний *транс*-олефін.

Заміна фенолсульфонів на гетероарилсульфони змінює механізм реакції. Бензотіазольний сульфон реагує з літій діізопропіламідом (LDA), утворюючи металізований бензотіазолілсульфон, який швидко вступає в реакцію з альдегідами (або кетонами), утворюючи алкоксидний проміжний продукт, який є більш реактивно здатним, ніж фенолсульфони,

і піддається реорганізації Смайльза, утворюючи сульфінатну сіль. Сульфінатна сіль спонтанно елімінується з виділенням сульфур(IV) оксиду та літій бензотіазолону, утворюючи алкен (рис. 2.9.10). Зазвичай ця реакція генерує суміш стереоізомерів алкенів.

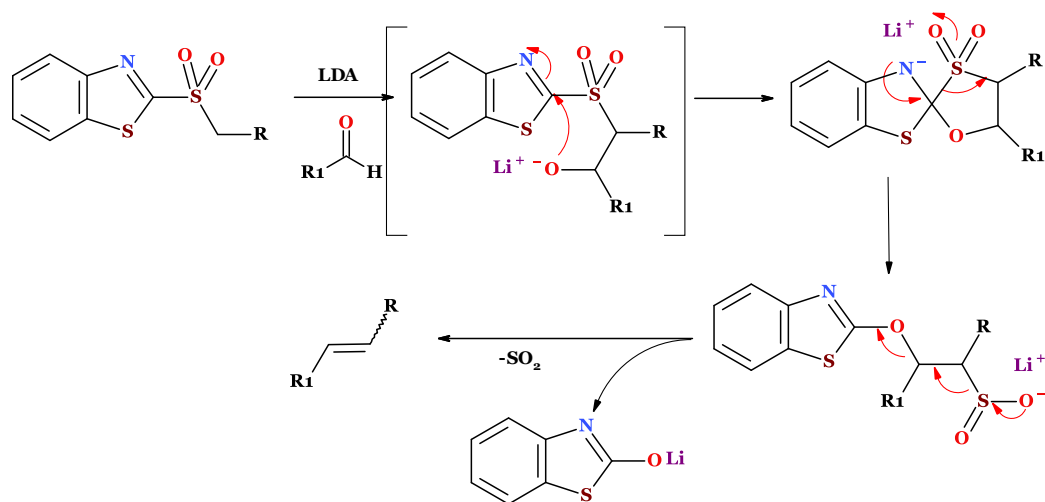


Рис. 2.9.10. Механізм модифікованої реакції Джулія з використанням бензотіазолілсульфону

Філіп Кочинський показав, що 1-феніл-1Н-тетразол-5-ілсульфон дає неспряжені 1,2-дизаміщені алкени з високою Е-селективністю при відсутності значного стеричного напруження (рис. 2.9.11).

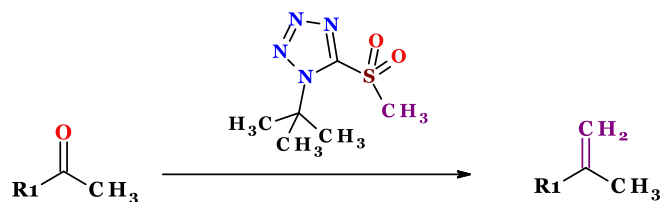


Рис. 2.9.11. Схема реакції Джулія-Кочинського

Механізм аналогічний реакції з бензотіазолсульфоном.

2.9.5. Реакція Теббе

Реактив Теббе використовується для введення метиленової складової до карбонільної та карбоксильної групи. Карбен Шрока, який необхідний для цього, може бути отриманий за допомогою обробки реактива Теббе м'якими основами (піридин або тетрагідрофуран) (рис. 2.9.12).

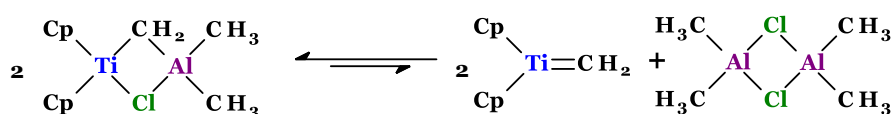


Рис. 2.9.12. Схема утворення карбену Шрока

На відміну від інших методів олефінування, таких як реакція Віттіга чи Хорнера-Водсворта-Еммонса, використання реактиву Теббе обмежене тільки введенням метиленової групи. Однак реактив Теббе дозволяє працювати не лише з карбонілями, але й з більшістю похідних карбоксильної групи (наприклад, естерами та амідами), що неможливо за реакцією Віттіга (рис. 2.9.13).

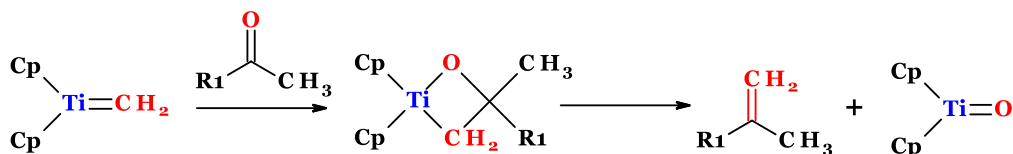


Рис. 2.9.13. Механізм реакції Теббе

2.9.6. Реакція Такаї

Реакція олефінування Такаї заснована на взаємодії альдегіду з дорганохромовою сполукою (продукт взаємодії йодо- або бромформу та надлишку хрому(II) хлориду) для отримання алкенів.

Головною перевагою є утворення *E*-конфігурації на відміну від альтернатив, таких як реакція Віттіга, які дають суміші продуктів (рис. 2.9.14).



Рис. 2.9.14. Схема реакції Такаї

У механізмі реакції Такаї хром(II) окислюється до хром(III), внаслідок чого вивільняються два еквіваленти галогену. Утворюється гемінальний карбодіаніонний комплекс, який реагує з альдегідом через 1,2-додавання до одного з двох карбон-хромового зв'язку. Після цього обидві хромові групи беруть участь у реакції елімінування. Стеричні ефекти хромових і алкільних груп направляють реакцію до *анти*-елімінування (рис. 2.9.15).

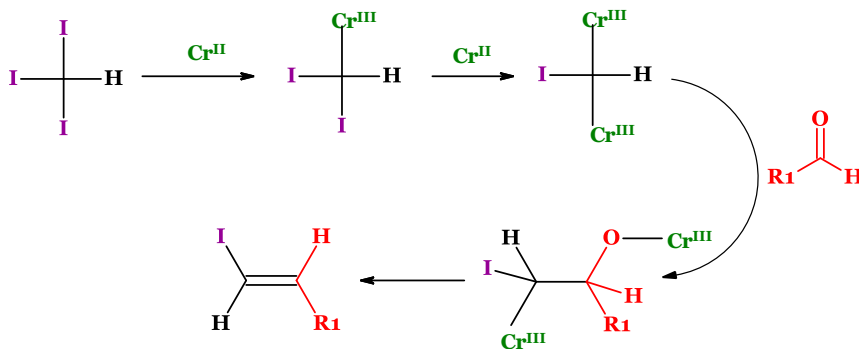


Рис. 2.9.15. Механізм реакції Такаї

2.9.7. Реакція Кауфмана

Реакція Кауфмана використовується для перетворення альдегідів та кетонів в олефіни з термінальною метиленою групою. Механізм реакції показує, що процес олефінування складається з послідовності стадій циклоприєднання та циклоелімінування (рис. 2.9.16).

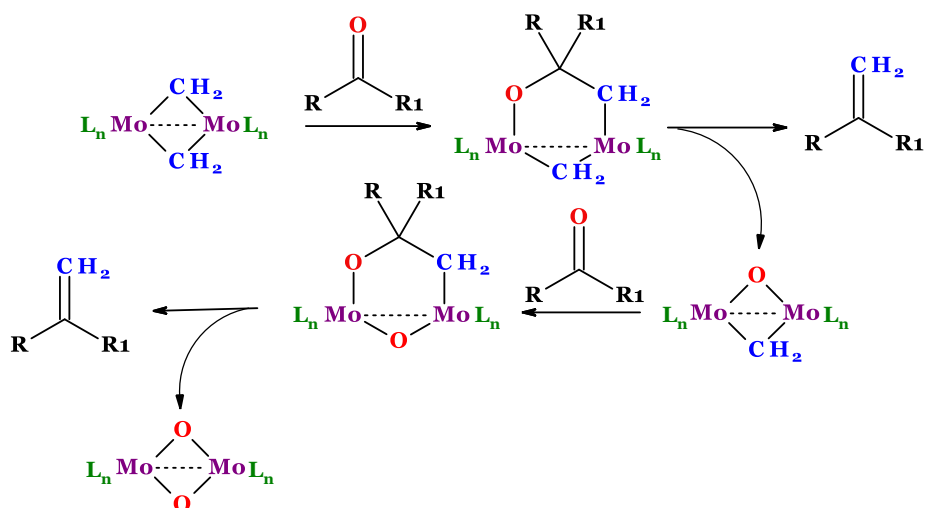


Рис. 2.9.16. Механізм реакції Кауфмана

Питання для самоконтролю

1. Охарактеризуйте механізм реакції Віттіга.
2. Опишіть механізм реакції Віттіга у модифікації Шлоссера.
3. Наведіть механізм реакції Хорнера - Водсворта – Еммонса.
4. Опишіть механізм реакції Петерсона.
5. Охарактеризуйте механізм реакції Джуліа.
6. Опишіть механізм реакції Теббе.
7. Наведіть механізм реакції Кауфмана.

Інформаційні джерела

1. E.J.Corey, X.Cheng, The Logic of Chemical Synthesis, 1989, John Wiley, New York.
2. Clayden J., Greeves N., Warren S. Organic Chemistry. Oxford University Press. 2001.
3. Lednicer D., Mitscher L. A., Georg G.I. The Organic Chemistry of Drug Synthesis. New York: J.Wiley. V.4., 1990. 224 p.
4. R. T. Morrison, R. N. Boyd. Organic Chemistry. 4-th Edition. USA, 1983.
5. Smith M. B. Organic Synthesis. – N.Y.: Academic Press, 2016. – 1083 p.
6. W.A.Smith., A.F.Bochkov, R. Caple. Organic Synthesis – the Science behind the Art. Cambridge, 1998.
7. Tsuji J. Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century / J. Tsuji. – John Wiley & Sons, 2004. – 670 p.
8. Warren S. Designing Organic Syntheses. A Programmed Introduction to the Synthron Approach – John Wiley & Sons, 1991. – 285 p.
9. Глосарій термінів з хімії // Й. Опейда, О. Швайка. Ін-т фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України, Донецький національний університет. – Донецьк: Вебер, 2008. – 758 с.
10. Григоренко О. О., Шабликіна О. В. Сучасні методи органічного синтезу. Підручник для студ. хім. ф-ту. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2020. – 572 с.
11. Ведута В.В., Федько Н.Ф. Органічний синтез: навчально-методичний посібник. – Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2021. – 160 с.
12. Воловенко Ю.М., Шабликіна О.В. Циклоконденсації в органічному синтезі: Навчальний посібник – К.: ВПЦ "Київський університет", 2020. – 72 с.
13. П.А. Глубіш. Органічний синтез. К.: ІЗМН. т. 1,2. 1997.
14. Григоренко О. О. Органічна хімія в реакціях: Навчальний посібник для студентів хімічного факультету. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2013. – 114 с.
15. Комаров І.В., Корнілов М.Ю. Сучасні методи органічного синтезу. – К.: Вид.-полігр. центр „Київ. ун-т”, 2001. – 72 с.
16. Курта С.А. Механізми органічних реакцій : навчально-методичний посібник, підручник для вищих навчальних закладів хімічного профілю. С. А. Курта, – Івано-Франківськ : Прикарпат. нац. ун-т ім. В. Стефаника, 2020. – 146 с.
17. Ластухін Ю.О., Воронов С.А. «Органічна хімія», 4-е видання, 2009 р., – Львів: Вид-во «Центр Європи», – 868 с.
18. Механізми органічних реакцій: навч. посібник / уклад. О. М. Швед, М. А. Сінельникова, Ю. М. Беспалько. – Вінниця: ДонНУ, 2016. – 60 с.

19. Органічний синтез лікарських засобів: підруч. /Н.В. Сімурова, С.І. Шульга, І.В. Попова, Н.Ю. Зінченко. – Київ:НУХІ, 2015. – 255 с.
20. Основи тонкого органічного синтезу / С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В. Сінкевич, Т.В. Школьнікова, А.Г. Тульська – Харків: НТУ «ХП», 2019. – 163 с.
21. Пивоваренко В.Г. Механізми органічних реакцій у розчинах: навч. посіб.– К.: ВПЦ "Київський університет", 2019. – 303 с.
22. Хиля О.В., Воловенко Ю.М. Аліфатичні аміни та амінування: Навчальний посібник для студентів хімічного та біологічного факультетів. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2006. – 44 с.
23. Циганков С. А., Швидко О. В., Янченко В. О. Будова речовини з основами стереохімії : навч. посібник. НДУ імені Миколи Гоголя, 2020. 220 с.
24. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підруч. для студ. вищ. навч. закл. / За заг. ред. проф. В.П. Черних. — 3-тє вид. випр. і доп. -Х.: Вид-во. НФаУ; Оригінал, 2017. — 752 с.
25. Чирва В. Я., Ярмолук С. М., Толкачова Н. В., Земляков О. Є. Органічна хімія. — Львів : БаК, 2009. — С. 466
26. Швайка О.П. Основи синтезу лікарських речовин. – Донецьк “Східний видавничий дім”, 2002. – 304 с.
27. Янченко В. О., Суховеєв В. В., Демченко А. М., Потебня Г. П. Хімія гетероциклічних сполук : лекційний курс та лабораторний практикум для студентів закладів вищої освіти зі спеціальностей 102 Хімія та 226 Фармація, промислова фармація : навч. посіб. Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2020. 312 с.
28. Янченко В.О., Смольський О.С., Ясна Н.С. Біологічно активні речовини : навч. посібник для студентів закладів вищої освіти. Чернігів : НУЧК, 2023. 348 с.
- 29.
30. Katritzky, A. R., Zhang, S., Hussein, A. H., Fang, Y., & Steel, P. J. (2001). One-carbon homologation of carboxylic acids via BtCH(2)TMS: a safe alternative to the Arndt-Eistert reaction. *The Journal of organic chemistry*, 66(16), 5606–5612.
doi.org/10.1021/jo0017640
31. Hanson, J. R. (1991). Wagner–Meerwein Rearrangements. *Compr. Org. Synth.* 3: 705–719.
[doi:10.1016/B978-0-08-052349-1.00077-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-052349-1.00077-9)
32. Chow, L., McClure, M., & White, J. (2004). Silicon and tin-directed Tiffeneau-Demjanov reaction. *Organic & biomolecular chemistry*, 2(5), 648–650.
doi.org/10.1039/b314923d

33. Berson J. A. (2002). What is a discovery? Carbon skeletal rearrangements as counter-examples to the rule of minimal structural change. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 41(24), 4655–4660.
doi.org/10.1002/anie.200290007
34. Kirmse, W. (2002). 100 Years of the Wolff Rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.* 2002 (14): 2193.
[doi:10.1002/1099-0690\(200207\)2002:14<2193::AID-EJOC2193>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200207)2002:14<2193::AID-EJOC2193>3.0.CO;2-D)
35. Shioiri, Takayuki (1991). Degradation Reactions. *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol. 6. pp. 795–828.
[doi:10.1016/B978-0-08-052349-1.00172-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-052349-1.00172-4)
36. Furuya, Y., Ishihara, K., & Yamamoto, H. (2005). Cyanuric chloride as a mild and active Beckmann rearrangement catalyst. *Journal of the American Chemical Society*, 127(32), 11240–11241.
doi.org/10.1021/ja053441x
37. L. E. Overman (1976). A general method for the synthesis of amines by the rearrangement of allylic trichloroacetimidates. 1,3 Transposition of alcohol and amine functions. *J. Am. Chem. Soc.* 98 (10): 2901–2910.
[doi:10.1021/ja00426a038](https://doi.org/10.1021/ja00426a038)
38. P. W. Neber and A. v. Friedolsheim (1926). Über eine neue Art der Umlagerung von Oximen. *Justus Liebig's Annalen der Chemie*. 449 (1): 109–134.
[doi:10.1002/jlac.19264490108](https://doi.org/10.1002/jlac.19264490108)
39. Ramberg, Ludwig; Bäcklund, Birger (1940). "The reactions of some monohalogen derivatives of diethyl sulfone". *Archives of Chemistry, Mineralogy and Geology*. 27 (13A): 1–50.
40. Stevens, T.S.; et al. (1932). "8. Degradation of quaternary ammonium salts. Part V. Molecular rearrangement in related sulphur compounds". *J. Chem. Soc.*: 69.
[doi:10.1039/JR9320000069](https://doi.org/10.1039/JR9320000069)
41. Rearrangements of Benzyltrimethylammonium Ion and Related Quaternary Ammonium Ions by Sodium Amide Involving Migration into the Ring Simon W. Kantor, Charles R. Hauser *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73 (9), pp 4122–4131
[doi:10.1021/ja01153a022](https://doi.org/10.1021/ja01153a022)
42. Howard E. Zimmerman, Gary L. Grunewald (1966). The Chemistry of Barrelene. III. A Unique Photoisomerization to Semibullvalene. *Journal of the American Chemical Society*. 88: 183–184.
[doi:10.1021/ja00953a045](https://doi.org/10.1021/ja00953a045).
43. W. von E. Doering and J. C. Gilbert (1966). Degenerate rearrangement of methylenecyclobutane. *Tetrahedron*. 22: 397–414.
[doi:10.1016/S0040-4020\(01\)99125-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)99125-2).

44. Scholl, M., Ding, S., Lee, C. W., & Grubbs, R. H. (1999). Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands. *Organic letters*, 1(6), 953–956.
doi.org/10.1021/ol990909q
45. Hong, S. H., & Grubbs, R. H. (2006). Highly active water-soluble olefin metathesis catalyst. *Journal of the American Chemical Society*, 128(11), 3508–3509.
doi.org/10.1021/ja058451c
46. Trnka, T. M., & Grubbs, R. H. (2001). The development of L₂X₂Ru=CHR olefin metathesis catalysts: an organometallic success story. *Accounts of chemical research*, 34(1), 18–29.
doi.org/10.1021/ar000114f
47. Vougioukalakis, G. C., & Grubbs, R. H. (2010). Ruthenium-based heterocyclic carbene-coordinated olefin metathesis catalysts. *Chemical reviews*, 110(3), 1746–1787.
doi.org/10.1021/cr9002424
48. Engle, K. M., Lu, G., Luo, S. X., Henling, L. M., Takase, M. K., Liu, P., Houk, K. N., & Grubbs, R. H. (2015). Origins of initiation rate differences in ruthenium olefin metathesis catalysts containing chelating benzylidenes. *Journal of the American Chemical Society*, 137(17), 5782–5792.
doi.org/10.1021/jacs.5b01144
49. Walsh, D. J., Lau, S. H., Hyatt, M. G., & Guironnet, D. (2017). Kinetic Study of Living Ring-Opening Metathesis Polymerization with Third-Generation Grubbs Catalysts. *Journal of the American Chemical Society*, 139(39), 13644–13647. doi.org/10.1021/jacs.7b08010
50. Furstner, A., & Davies, P. W. (2005). Alkyne metathesis. *Chemical communications (Cambridge, England)*, (18), 2307–2320.
doi.org/10.1039/b419143a
51. Fürstner A. (2021). The Ascent of Alkyne Metathesis to Strategy-Level Status. *Journal of the American Chemical Society*, 143(38), 15538–15555.
doi.org/10.1021/jacs.1c08040
52. Xu, C., Liu, Z., Torker, S., Shen, X., Xu, D., & Hoveyda, A. H. (2017). Synthesis of Z- or E-Trisubstituted Allylic Alcohols and Ethers by Kinetically Controlled Cross-Metathesis with a Ru Catechothiolate Complex. *Journal of the American Chemical Society*, 139(44), 15640–15643.
doi.org/10.1021/jacs.7b10010
53. Albright, H., Davis, A. J., Gomez-Lopez, J. L., Vonesh, H. L., Quach, P. K., Lambert, T. H., & Schindler, C. S. (2021). Carbonyl-Olefin Metathesis. *Chemical reviews*, 121(15), 9359–9406.
doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01096

54. Becker, M. R., , Watson, R. B., , & Schindler, C. S., (2018). Beyond olefins: new metathesis directions for synthesis. *Chemical Society reviews*, 47(21), 7867–7881.
doi.org/10.1039/c8cs00391bLudwig,
55. J. R., Watson, R. B., Nasrallah, D. J., Gianino, J. B., Zimmerman, P. M., Wiscons, R. A., & Schindler, C. S. (2018). Interrupted carbonyl-olefin metathesis via oxygen atom transfer. *Science (New York, N.Y.)*, 361(6409), 1363–1369.
doi.org/10.1126/science.aar8238
56. Albright, H., Riehl, P. S., McAtee, C. C., Reid, J. P., Ludwig, J. R., Karp, L. A., Zimmerman, P. M., Sigman, M. S., & Schindler, C. S. (2019). Catalytic Carbonyl-Olefin Metathesis of Aliphatic Ketones: Iron(III) Homo-Dimers as Lewis Acidic Superelectrophiles. *Journal of the American Chemical Society*, 141(4), 1690–1700.
doi.org/10.1021/jacs.8b11840
57. Albright, H., Vonesh, H. L., Becker, M. R., Alexander, B. W., Ludwig, J. R., Wiscons, R. A., & Schindler, C. S. (2018). GaCl₃-Catalyzed Ring-Opening Carbonyl-Olefin Metathesis. *Organic letters*, 20(16), 4954–4958.
doi.org/10.1021/acs.orglett.8bo2086
58. Bunz, U. H., Mäker, D., & Porz, M. (2012). Alkene metathesis - a tool for the synthesis of conjugated polymers. *Macromolecular rapid communications*, 33(10), 886–910.
doi.org/10.1002/marc.201200001
59. Basset, J. M., Copéret, C., Lefort, L., Maunders, B. M., Maury, O., Le Roux, E., Saggio, G., Soignier, S., Soulivong, D., Sunley, G. J., Taoufik, M., & Thivolle-Cazat, J. (2005). Primary products and mechanistic considerations in alkane metathesis. *Journal of the American Chemical Society*, 127(24), 8604–8605.
doi.org/10.1021/ja051679f
60. Scheuermann C. J. (2010). Beyond traditional cross couplings: the scope of the cross dehydrogenative coupling reaction. *Chemistry, an Asian journal*, 5(3), 436–451.
doi.org/10.1002/asia.200900487
61. Johansson Seechurn, C. C., Kitching, M. O., Colacot, T. J., & Snieckus, V. (2012). Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 51(21), 5062–5085.
doi.org/10.1002/anie.201107017
62. Littke, A. F., & Fu, G. C. (2002). Palladium-catalyzed coupling reactions of aryl chlorides. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 41(22), 4176–4211.

- [doi.org/10.1002/1521-3773\(20021115\)41:22<4176::AID-ANIE4176>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20021115)41:22<4176::AID-ANIE4176>3.0.CO;2-U)
63. Murahashi, S.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K.; Mita, N.; Kondo, K. (1979). Stereoselective Synthesis of Alkenes and Alkenyl Sulfides from Alkenyl Halides Using Palladium and Ruthenium Catalysts. *J. Org. Chem.* 44 (14), 2408–2417.
doi.org/10.1021/jo01328a016
64. Chinchilla, R., & Nájera, C. (2011). Recent advances in Sonogashira reactions. *Chemical Society reviews*, 40(10), 5084–5121.
doi.org/10.1039/c1cs15071e
65. Gazvoda, M., Virant, M., Pinter, B., & Košmrlj, J. (2018). Mechanism of copper-free Sonogashira reaction operates through palladium-palladium transmetallation. *Nature communications*, 9(1), 4814.
doi.org/10.1038/s41467-018-07081-5
66. Tougerti, A., Negri, S., & Jutand, A. (2007). Mechanism of the copper-free palladium-catalyzed Sonogashira reactions: multiple role of amines. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 13(2), 666–676.
doi.org/10.1002/chem.200600574
67. Hartwig, J.F. (1999), «Approaches to catalyst discovery. New carbon-heteroatom and carbon-carbon bond formation», *Pure Appl. Chem* 71 (8): 1416-1423.
68. Surry, D.S.; Buchwald, S.L. (2011), «Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide», *Chem. Sci.* 2: 27-50.
[doi:10.1039/c0sc00331j](https://doi.org/10.1039/c0sc00331j)
69. Li C. J. (2009). Cross-dehydrogenative coupling (CDC): exploring C-C bond formations beyond functional group transformations. *Accounts of chemical research*, 42(2), 335–344.
doi.org/10.1021/ar800164n
70. Girard, S. A., Knauber, T., & Li, C. J. (2014). The cross-dehydrogenative coupling of C(sp³)-H bonds: a versatile strategy for C-C bond formations. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 53(1), 74–100.
doi.org/10.1002/anie.201304268
71. Huang, C. Y., Kang, H., Li, J., & Li, C. J. (2019). En Route to Intermolecular Cross-Dehydrogenative Coupling Reactions. *The Journal of organic chemistry*, 84(20), 12705–12721.
doi.org/10.1021/acs.joc.9b01704

Перелік умовних скорочень

AIBN – 2,2'-азобісізобутиронітрил

B: – основа

Bn – бензил

Sp – циклопентадієніл-аніон

Su – циклогексил

DBPO – дібензоїлпероксид

DBU – 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

DIBAL – діізобутилалюмінійгідрид

DMSO – диметилсульфоксид

E – електрофіл

EWG – електроноакцепторна група

H-Sol – протонний розчинник

L – ліганд

LDA – діізопропіламід літію

MAO – метилалюмоксан

NBS – *N*-бромосукцинімід

Nu – нуклеофіл

Py – піридин

THF – тетрагідрофуран

TMSCl – триметилхлорсілан

Ts – тозил

VNS – вікарне нуклеофільне заміщення

Зміст

Передмова	3
Розділ 1. Вплив розподілу електронної густини на реакційну здатність органічних молекул	5
1.1. Взаємний вплив атомів в молекулі.....	6
1.1.1. Індуктивний ефект.....	7
1.1.2. Ефект поля.....	10
1.1.3. Спряжені системи.....	11
1.1.4. Мезомерний ефект.....	18
1.1.5. Спільний прояв індуктивного та мезомерного ефектів замісників.....	21
1.1.6. Вплив електронних ефектів на реакційну здатність речовин.....	22
1.1.7. Стеричний ефект.....	25
1.1.8. Надспряження.....	28
1.2. Просторова будова молекул.....	33
1.2.1. Поворотна ізомерія.....	33
1.2.2. Конформери циклічних сполук.....	37
1.2.3. Геометрична ізомерія.....	41
1.2.4. Електронна будова атомів, здатних до оптичної ізомерії..	43
1.2.5. Хіральність та енантіомери, правила утворення проєкцій.....	44
1.2.6. Діастереомери.....	47
1.2.7. Номенклатура оптичних ізомерів.....	49
1.2.8. Хіральні сполуки без асиметричних атомів.....	52
1.2.9. Ізомерія циклічних систем.....	54
1.3. Кислотно-основні властивості деяких органічних сполук.....	60
1.3.1. Типи органічних кислот.....	64
1.3.2. Кислотність спиртів	65
1.3.3. Кислотність фенолів.....	66
1.3.4. Кислотність тіолів.....	68
1.3.5. Кислотність карбонових кислот.....	68
1.3.5.1. Кислотність аліфатичних карбонових кислот.....	69
1.3.5.2. Кислотність ненасичених карбонових кислот.....	70
1.3.5.3. Кислотність дикарбонових кислот.....	70
1.3.5.4. Ароматичні карбонові кислоти.....	71
1.3.6. Основність типових органічних основ.....	72
Розділ 2. Механізми органічних реакцій	75
2.1. Фактори, що впливають на перебіг органічних реакцій.....	76
2.1.1. Особливості перебігу органічних реакцій.....	76

2.1.2. Фактори, що впливають на стійкість перехідного стану чи проміжної частинки.....	80
2.2. Класифікація органічних реакцій та типи реагентів.....	82
2.2.1. Класифікація за способом розриву або утворення хімічного зв'язку.....	82
2.2.2. Класифікація за напрямком реакції.....	82
2.2.3. Класифікація за реагуючими частинками.....	84
2.2.4. Класифікація по стадії, яка визначає швидкість реакції....	85
2.2.5. Комбінована класифікація реакцій органічних речовин....	85
2.2.6. Типи реагентів та їх утворення.....	85
2.2.6.1. Вільні радикали.....	86
2.2.6.2. Нуклеофіли.....	87
2.2.6.3. Електрофіли.....	87
2.2.7. Нуклеофуги.....	89
2.3. Реакції приєднання.....	91
2.3.1. Реакції електрофільного приєднання.....	91
2.3.1.1. Приєднання галогенів (галогенування).....	92
2.3.1.2. Гідрогалогенування.....	94
2.3.1.3. Гіпогалогенування.....	97
2.3.1.4. Приєднання води, спиртів та карбонових кислот.....	98
2.3.1.5. Гідрування.....	100
2.3.1.6. Дигідроксилування алкенів.....	101
2.3.1.7. Приєднання озону та кисню.....	102
2.3.1.8. Органоборани та їх застосування	102
2.3.1.9. Приєднання карбенів.....	105
2.3.1.10. Приєднання нітренив.....	110
2.3.1.11. Приєднання несиметричних реагентів до спряжених систем.....	112
2.3.2. Реакції нуклеофільного приєднання.....	114
2.3.2.1. Приєднання синильної кислоти.....	114
2.3.2.2. Приєднання натрій гідросульфїту.....	115
2.3.2.3. Приєднання води та спиртів.....	115
2.3.2.4. Приєднання органометалічних сполук.....	117
2.3.2.5. Реакції приєднання – відщеплення.....	120
2.3.2.6. Взаємодія проміжних енолятів з атомом карбону карбонільної групи.....	123
2.3.2.7. Бензоїнова конденсація.....	132
2.3.2.8. Приєднання нуклеофілів до спряжених систем.....	135
2.3.2.9. Реакція Міхаеля.....	136
2.3.3. Реакції радикального приєднання.....	138
2.3.3.1. Пероксидний ефект Караша.....	139

2.3.3.2. Ацилоїнестерна конденсація.....	139
2.3.3.3. Реакція Кольбе.....	140
2.3.3.4. Синтез пінаколів.....	141
2.3.3.5. Реакція МакМюррі.....	142
2.3.4 Реакції полімеризації.....	143
2.3.4.1. Радикальна полімеризація.....	143
2.3.4.2. Іонна полімеризація.....	145
2.3.4.3. Координаційна полімеризація.....	147
2.3.4.4. Ступінчаста полімеризація.....	150
2.4. Реакції заміщення.....	153
2.4.1. Радикальне заміщення.....	153
2.4.1.1. Галогенування алканів.....	153
2.4.1.2. Галогенування алкенів.....	156
2.4.1.3. Галогенування алкілбензенів.....	158
2.4.1.4. Нітрування.....	159
2.4.1.5. Сульfoxлорування.....	160
2.4.1.6. Сульfoxокиснення.....	160
2.4.1.7. Окиснення алканів молекулярним киснем.....	160
2.4.1.8. Реакція Хунсдікера.....	161
2.4.2. Електрофільне заміщення.....	162
2.4.2.1. Нітрування бензену.....	163
2.4.2.2. Сульфування бензену.....	164
2.4.2.3. Галогенування бензену.....	165
2.4.2.4. Алкілування за Фріделем-Крафтсом.....	166
2.4.2.5. Ацилювання за Фріделем-Крафтсом.....	167
2.4.2.6. Вплив замісників в ароматичному кільці на напрямок і швидкість реакцій електрофільного заміщення.....	168
2.4.2.7. Орієнтація заміщення у дизаміщених аренах.....	174
2.4.2.8. Електрофільне заміщення в багатоядерних аренах.....	175
2.4.2.9. Електрофільне заміщення в гетероциклічних системах.....	178
2.4.3. Нуклеофільне заміщення.....	180
2.4.3.1. Механізм S_N2	181
2.4.3.2. Механізм S_N1	184
2.4.3.3. Нуклеофільне заміщення за участі амбідентних нуклеофілів.....	186
2.4.3.4. Механізм S_Ni	187
2.4.3.5. Алільне нуклеофільне заміщення.....	188
2.4.3.6. Механізм приєднання - елімінування на sp^2 -гібридизованому атомі карбону або «тетраедричний механізм» (S_{Ni}).....	189
2.4.3.7. Механізми нуклеофільного ароматичного заміщення	192

2.4.3.8. Нуклеофільне заміщення в гетероциклах.....	197
2.5. Реакції елімінування.....	200
2.5.1. Бімолекулярне елімінування.....	204
2.5.2. Мономолекулярне елімінування ($E1$).....	205
2.5.3. Елімінування за механізмом $E1cB$	206
2.5.4. Елімінування за механізмом E_i	207
2.5.5. Розщеплення (елімінування) за Гофманом.....	209
2.5.6. Дегалогенування.....	210
2.5.7. Реакція Корі-Вінтера.....	211
2.5.8. Декарбоксілювання.....	211
2.5.9. Реакція Рамберга-Беклунда.....	212
2.5.10. Реакція Бемфорда–Стівенса.....	213
2.6. Перегрупування.....	215
2.6.1. Перегрупування біля електронодефіцитного атома карбону.....	216
2.6.1.1. Перетворення без зміни карбонового ланцюга.....	216
2.6.1.2. Перетворення зі зміною карбонового ланцюга.....	217
2.6.2. Перегрупування біля електронодефіцитного атома нітрогену.....	221
2.6.3. Перегрупування біля електронодефіцитного атома кисню.....	223
2.6.4. Неперициклічні нуклеофільні перегрупування.....	224
2.6.5. Перегрупування при внутрішньомолекулярному нуклеофільному ароматичному заміщенні.....	226
2.6.6. Радикальні перегрупування.....	226
2.6.7. Електрофільні перегрупування.....	228
2.6.8. Перегрупування в неспряжених дієнах.....	230
2.6.9. Вироджені перегрупування.....	234
2.7. Метатезис.....	237
2.7.1. Каталізатори метатезису.....	238
2.7.2. Перехресний метатезис.....	242
2.7.3. Метатезис з утворення циклу.....	244
2.7.4. Метатезис алкінів.....	247
2.7.5. Метатезис енінів.....	249
2.7.6. Метатезис з розкриттям циклу.....	250
2.7.7. Метатезис-полімеризація з розкриттям циклу.....	250
2.7.8. Метатезис-полімеризація ациклічних дієнів.....	251
2.7.9. Етеноліз.....	251
2.7.10. Карбонільно-олефіновий крос-метатезис.....	252
2.7.11. Азотин-олефіновий крос-метатезис.....	254
2.7.12. Метатезис алканів.....	255
2.7.13. Перспективи реакцій метатезису.....	256

2.8. Реакції сполучення.....	258
2.8.1. Реакції гомосполучення.....	258
2.8.1.1. Реакція Вюрца.....	258
2.8.1.2. Реакція Ульмана.....	259
2.8.1.3. Реакція Шолля.....	260
2.8.1.4. Сполучення Глайзера.....	261
2.8.2. Реакції гетеросполучення.....	262
2.8.2.1. Реакція Вюрца-Фіттіга.....	262
2.8.2.2. Реакція Барб'є.....	263
2.8.2.3. Реакція Гріньяра.....	264
2.8.2.4. Реакція Гомберга-Бахмана.....	265
2.8.2.5. Реакція Кадіо-Ходкевича.....	266
2.8.2.6. Реакція Кастро-Стефенса.....	266
2.8.2.7. Реакція Корі-Хауса.....	267
2.8.2.8. Реакція Хека.....	268
2.8.2.9. Реакція Стіллі.....	270
2.8.2.10. Реакція Сузукі.....	272
2.8.2.11. Реакція Негіші.....	273
2.8.2.12. Реакція Кумади.....	273
2.8.2.13. Реакція Хійями.....	274
2.8.2.14. Реакція Фукуями.....	275
2.8.2.15. Реакція Мурахаші.....	275
2.8.2.16. Реакція Соногашири.....	277
2.8.2.17. Реакція Бухвальда-Хартвіга.....	279
2.8.2.18. Перехресне дегідрування.....	280
2.9. Реакції олефінування карбонільних сполук	282
2.9.1. Реакція Віттіга.....	282
2.9.2. Реакція Хорнера - Водсворта – Еммонса.....	284
2.9.3. Реакція Петерсона.....	285
2.9.4. Реакція Джуліа.....	286
2.9.5. Реакція Теббе.....	287
2.9.6. Реакція Такаї.....	288
2.9.7. Реакція Кауфмана.....	289
Інформаційні джерела.....	290
Перелік умовних скорочень.....	296

Навчальне електронне видання

Янченко Віктор Олексійович

Механізми органічних реакцій

Навчальний посібник

Технічний редактор – **О. Клімова**
Верстка, макетування – **В. Янченко**

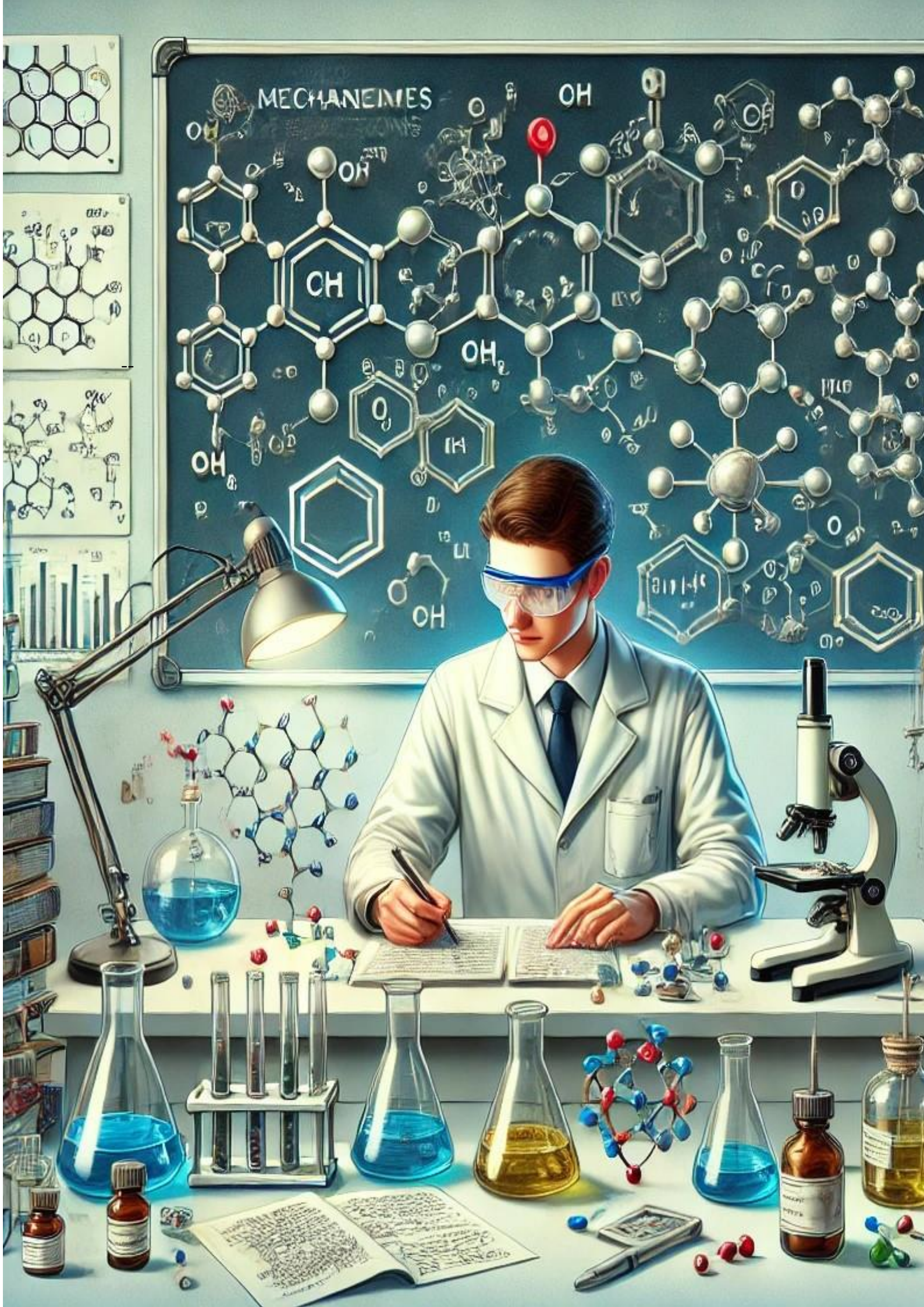
Всі схеми створено за допомогою програми BIOVIA Draw
Малюнки обкладинки згенеровано за допомогою сервісу chatGPT
(<https://chatgpt.com/>)

*Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації
серія KB № 23743-13583 ПР від 06.02.2019 р.*

Підписано до друку 08.11.2024 р. Формат 60 x 84 1/16.
Ум. друк. арк. 17,61. Обл.-вид. арк. 16,51. Зам. № 039.

Редакційно-видавничий відділ НУЧК імені Т. Г. Шевченка,
14013, м. Чернігів, вул. Гетьмана Полуботка, 53,
тел. 941-102.

nuchk.tipograf@gmail.com



MECHANEMIES

CH

OH

OH₂

OH

O₂

H

H₂O

O

O

O

O

O

O

O

O

O

O

O

O