

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

О. В. Гордієнко, М. Ю. Корнілов, Ю. М. Воловенко

ЕЛЕКТРОФІЛЬНЕ ТА НУКЛЕОФІЛЬНЕ ЗАМІЩЕННЯ В АРОМАТИЧНОМУ ЯДРІ

Навчальний посібник для студентів
хімічного факультету

Київ
2009

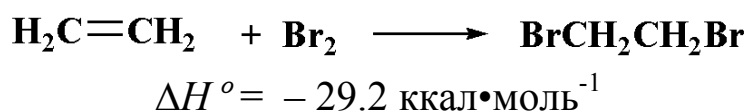
1. Електрофільне ароматичне заміщення

Одна з найважливіших реакцій ароматичного кільця – заміщення одного електрофіла (звичайно – протона) іншою електронодефіцитною частинкою. У цій реакції використовують різноманітні електрофільні реагенти (див. Додаток 1), і вона є шляхом одержання багатьох заміщених ароматичних сполук. Більше того, коли цю реакцію застосовують до похідних бензену, що вже містять один або більше замісників, для неї характерні явища регіоселективності (специфічності та напрямку заміщення), вибіркової реакційної здатності, які пояснюються теорією.

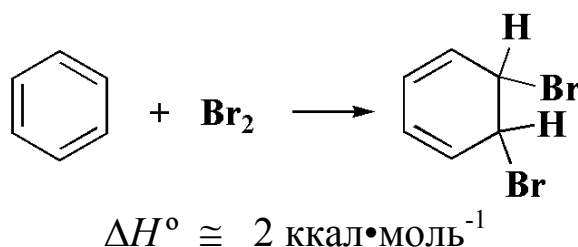
Реакції з утворенням нових зв'язків C–гетероатом

1.1. Галогенування

Алкени швидко реагують з бромом навіть за низьких температур з утворенням продукту *приєднання*.

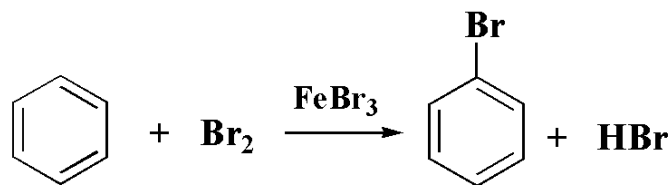


Реакція є сильно екзотермічною, тому що два зв'язки C–Br істотно міцніші, ніж зв'язок Br–Br та другий зв'язок з подвійного зв'язку C=C. Відповідна реакція приєднання до бензену є слабо ендотермічною.



Реакція приєднання руйнує циклічну π -електронну систему бензену. Зауважимо, що ΔH° для цих двох випадків приблизно дорівнює резонансній енергії бензену.

Бензен та інші арени все ж взаємодіють з хлором або бромом у напрямку заміщення, але для прискорення взаємодії треба застосувати відповідні кислоти Льюїса, наприклад, ферум(III) бромід. Реакція приєднання при цьому не спостерігається.



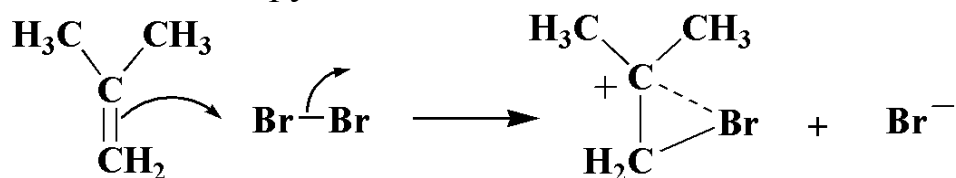
$$\Delta H^\circ = -10.8 \text{ ккал моль}^{-1}$$

Шістдесят грамів бромоводню повільно додають до суміші 33 г бензену та 2 г залізних ошукрок. Суміш нагрівають приблизно півгодини, поки не зникне червона пара бромоводню. Бромоводень, що вилучається, поглинають за допомогою NaOH або Ca(OH)₂. Додають воду, промитий та висушений органічний шар переганяють та одержують 40 г бромобензену, т. кип. 156 °C.

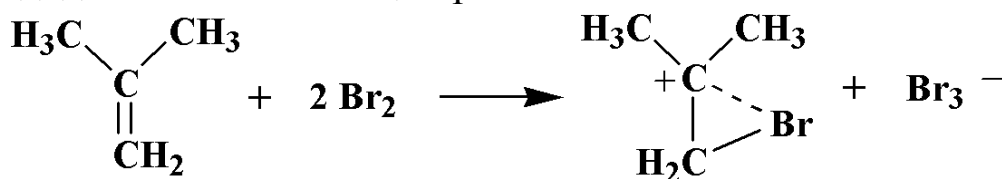
Залізо швидко реагує з бромом з утворенням ферум(III) бромиду. Безводні ферум(III) галогеніди є кислотами Льюїса та енергійно взаємодіють з такими основами, як вода.

Інші безводні ферум(III) галогеніди важко зберігати чистими, тому часто їх готують під час реакції з необхідних елементів, як у попередній методиці.

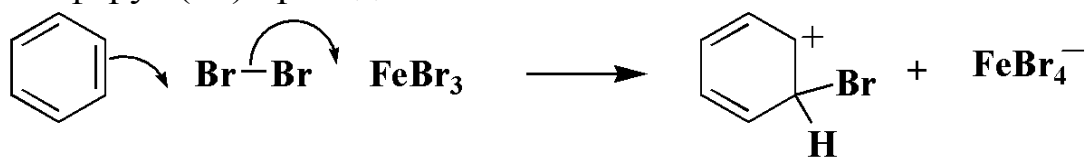
Саме характер кислот Льюїса дозволяє солям феруму(III) бути каталізаторами у цій реакції. Часто з цією ж самою метою використовують галогеніди алюмінію. Згадаймо, що першою стадією у бромованні алкену є витіснення з бромоводню алкену як нуклеофілом бромід-йон як відхідної групи.



У неполярному розчиннику бромід-йон, що відходить, потребує додаткової сольватації бромом.

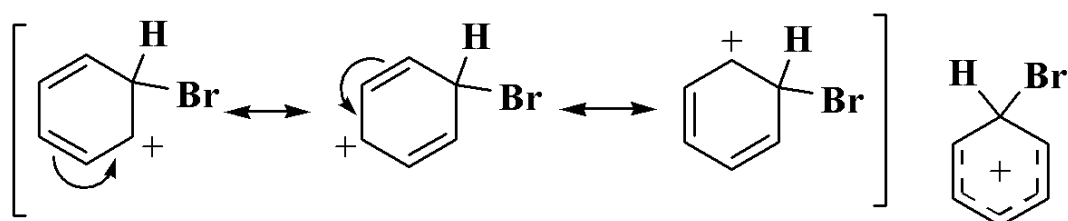


У цьому випадку молекула бромоводню слугує як м'яка кислота Льюїса, що допомагає вилучити бромід-йон з бромоводню. Цей тип "вилучення" здійснюється ще енергійніше такими сильними кислотами Льюїса, як ферум(III) бромід.



Бензен є набагато слабшим нуклеофільним реагентом порівняно з простим алкеном і потребує сильнішого електрофільного агенту для здійснення реакції.

Проміжною сполукою при бромованні бензену є кон'югований карбокатион. Його будову можна зобразити трьома резонансними структурами (структурами Льюїса).



У результуючій структурі майже тетраедричний атом карбону з'єднаний з плоским пентадієнільним катіоном, як це показано на стереозображенні на рис. 1.1.

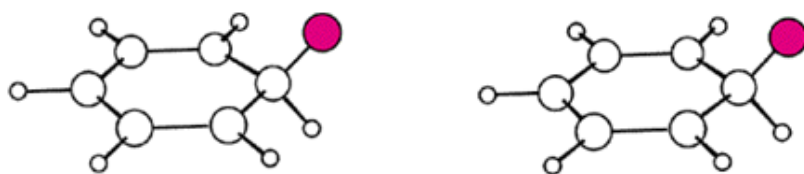
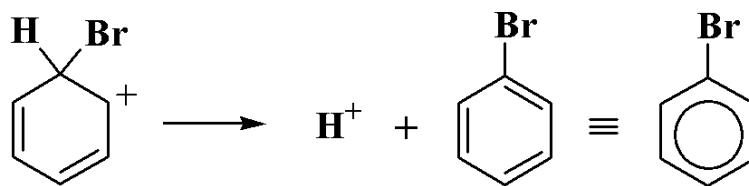


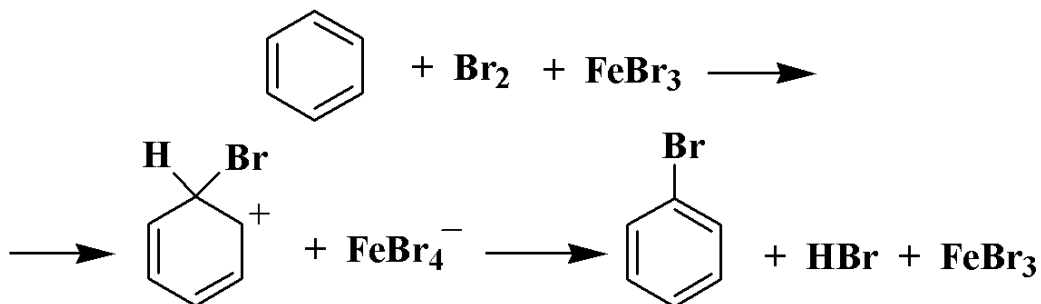
Рис. 1.1. Стереозображення інтермедіату при бромованні бензену

Цей резонансно стабілізований пентадієнільний катіон часто символічно зображується з використанням пунктирної лінії, щоб показати, що позитивний заряд делокалізований (розсереджений) по *орто*- та *пара*-положеннях, позначених на попередніх резонансних структурах зарядами. Проте цей символ не враховує розподілу електронів. Щоб краще зрозуміти електронні зсуви, що відбуваються у реакції, варто хоча б на цій стадії використовувати структури Льюїса.

У загальному випадку карбокатиони можуть взаємодіяти з нуклеофільним реагентом, перегруповуватися або втрачати протон. Проміжний пентадієнільний катіон міг би прореагувати з нуклеофілом, але тоді б утворився продукт, не стабілізований подібно до бензенового кільця. Тому такий напрямок реакції рідко спостерігається при електрофільних ароматичних реакціях. Щодо перегруповування, то воно є помітними лише в деяких особливих випадках. Єдиною важливою реакцією інтермедіату бромовання є втрата протона з поверненням ароматичної π -системи та утворенням продукту заміщення.

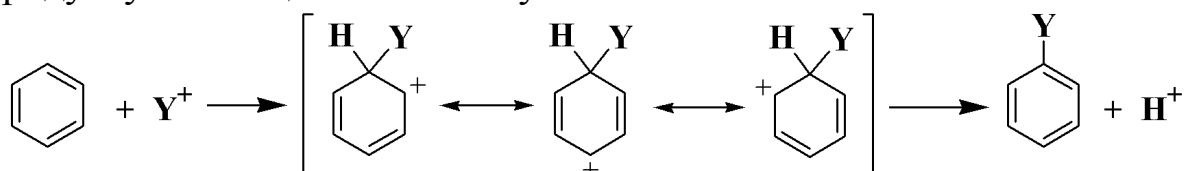


Загальне рівняння реакції виглядає таким чином:

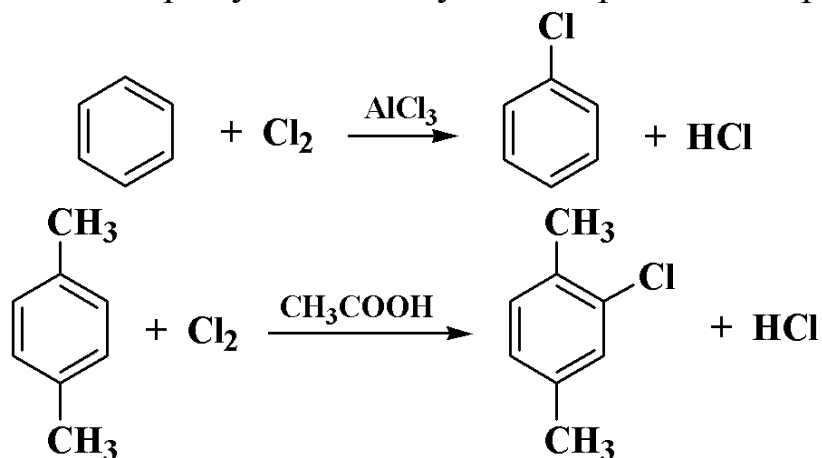


Перша стадія визначає швидкість реакції, про що свідчить енергетичний профіль реакції, показаний на рис. 1.2. Експериментальні докази механізму цієї реакції впливають з численних кінетичних досліджень, ізотопних та структурних ефектів.

Механізм реакції бромовання бензену є загальним для електрофільних заміщень. Реакції відбуваються з електроно-дефіцитними частинками (електрофілами) з утворенням проміжного пентадієнільного катіона, який втрачає нуклеофуг – протон H^+ з утворенням продукту – заміщеного бензену.



Подібно до бромовання відбувається реакція хлорування.



Наступний приклад дозволяє зробити важливе порівняння електрофільного галогенування та вільнорадикального галогенування метилбензенів. Згадаймо, що за умов вільнорадикального за-

міщення воно відбувається лише у бічному ланцюзі, переважно по бензильному положенню.

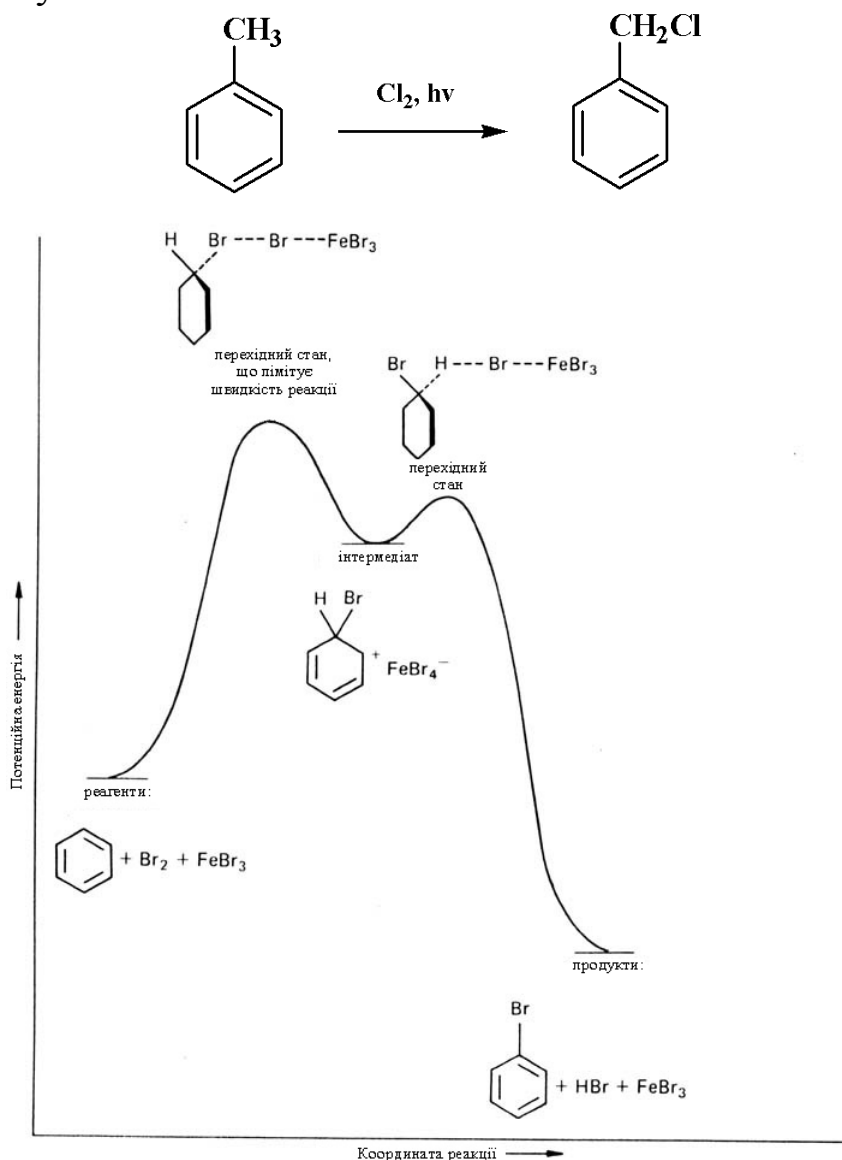
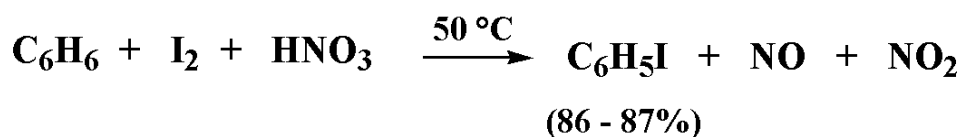


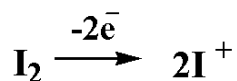
Рис. 1.2. Профіль реакції бромовання бензену

Йод може пройодувати безпосередньо лише активні арили, такі як феноли та аміни, тому що серед галогенів його електрофільність є найменшою. Активнішим за йод агентом є також ICl та інші змішані галогени.



Йодобензен може бути приготований з використанням йоду та окиснювальних агентів у кислих умовах. Зручним агентом є ніт-

ратна кислота. Реакція включає звичайне ароматичне електрофільне заміщення йоном йодонію I^+ , що утворюється при окисненні.

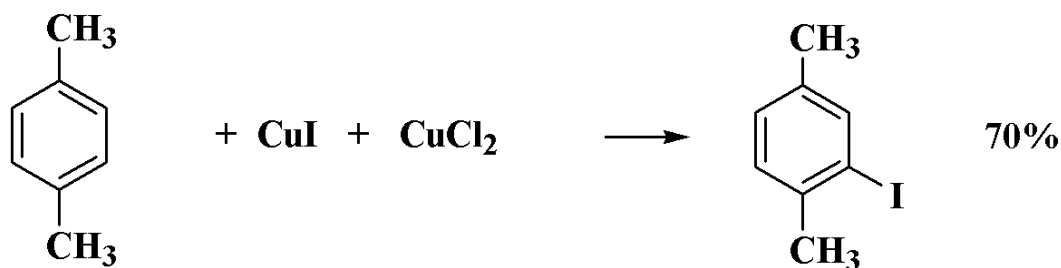


Окисниками можуть бути йодатна кислота HIO_3 , SO_3 , пероксиоцтова кислота. У випадку останньої електрофілом може бути ацетилгіпойодит CH_3COOI .

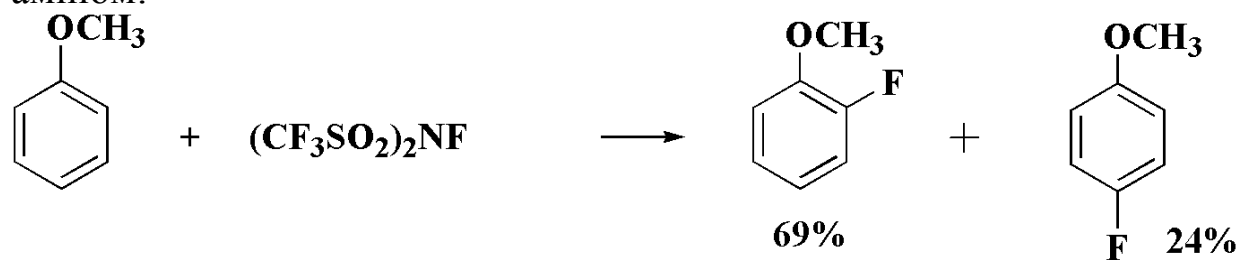
Вправа 1.1.

Напишіть три головні резонансні структури для інтермедіату при реакції *n*-ксилену з йоном йодонію.

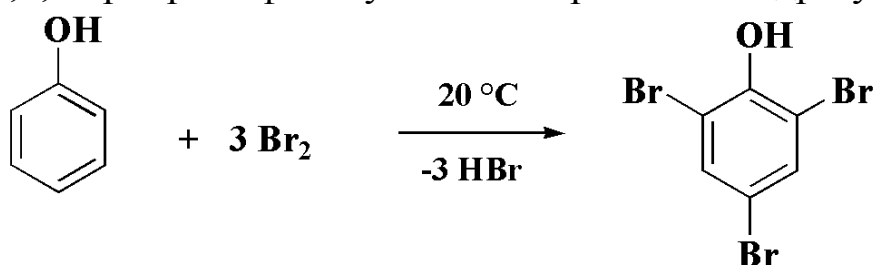
Пройодувати ароматичні сполуки можна також сумішшю йодиду купруму(I) CuI та солі купруму(II):



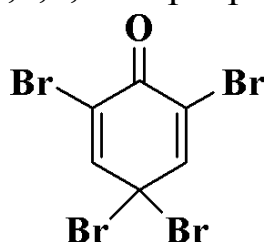
Флуорування газуватим фтором у суміші з інертним газом дуже важко здійснити у контрольованих умовах, тому були розроблені агенти, що дозволяють провести ароматичне монофлуорування. Ацетилгіпофлуорит CH_3COOF генерується безпосередньо в реакційній суміші з фтору та натрій ацетату та може флуорувати активовані ароматичні сполуки. При цьому спостерігається переважно *орто*-заміщення для алкокси- та ацетамідозаміщених субстратів. Бензен та активовані ароматичні сполуки можна профторувати подібним за активністю N-флуоро-*bis*(трифлуорометансульфоніл)-аміном:



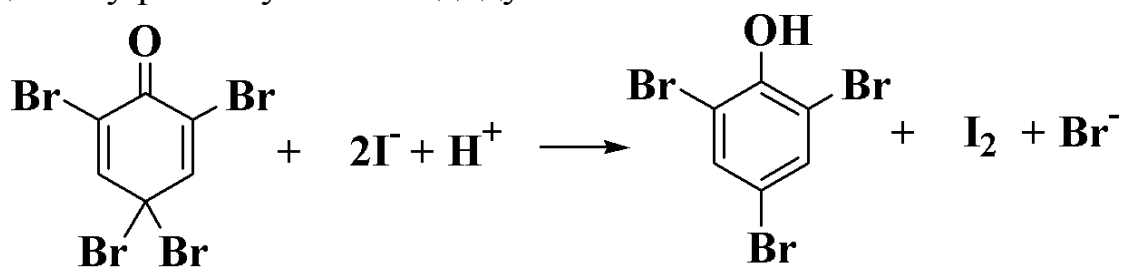
При бромованні фенолу бромною водою реакція відбувається настільки легко, що її не вдається зупинити на проміжних стадіях – білий осад 2,4,6-трибромфенолу виникає практично відразу:



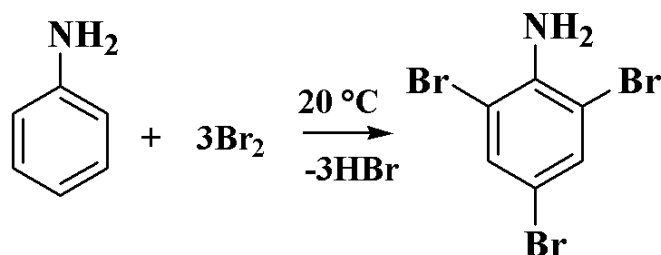
У разі надлишку розчину бром утворюється жовта сполука неароматичної природи – 2,4,4,6-тетрабromo-2,5-циклогексادیєнон:



Сполука має властивості бензохінону, зокрема, вона окиснює йони йоду, відновлюючись до трибромфенолу. Цю властивість використовують для кількісного визначення фенолів у водному розчині шляхом йодометричного титрування натрій тіосульфатом $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ вільного йоду, що виділяється після додавання до реакційної суміші надлишку розчину калій йодиду:

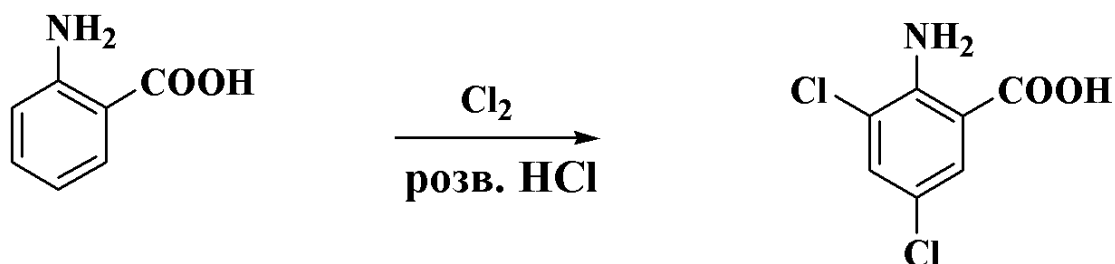
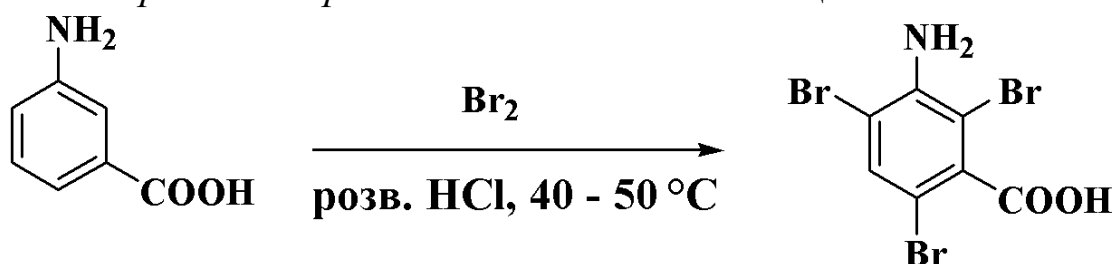


Як і з фенолом, при дії на анілін бромної води реакція відбувається за кімнатної температури з утворенням білого осаду 2,4,6-триброманіліну:

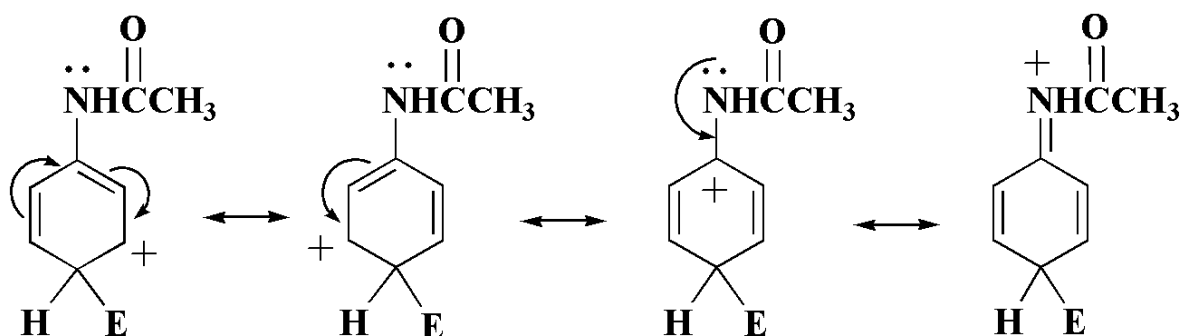


Аналогічно взаємодіє з аніліном йод.

Похідні ароматичних амінів також високо активовані до заміщення електрофільними реагентами, реакції звичайно відбуваються за доволі м'яких умов. Наприклад, внаслідок галогенування усі вільні *орто*- та *пара*-положення стають заміщеними:



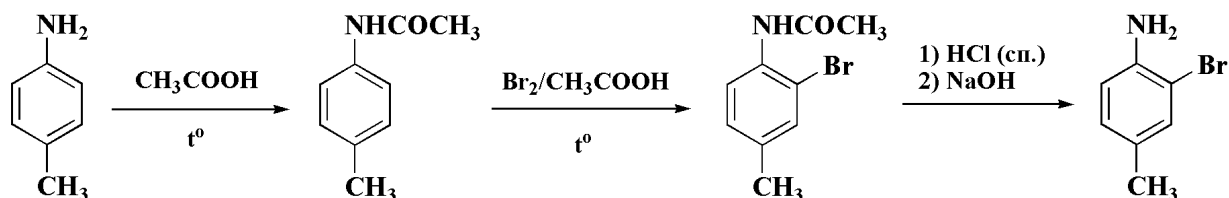
Здатність ароматичних амінів до реакції з електрофільними реагентами знижується, якщо аміногрупу перетворити на амідну. Неподілена пара електронів нітрогену, яка брала участь у стабілізації позитивного заряду, що виникав у перехідному стані при електрофільному заміщенні, тепер частково зміщена до карбонільної групи амиду. Амідні групи, як і раніше, є *орто,пара*-орієнтантами, але вони не так сильно активують, як аміногрупи, тому електрофільні реакції амідних похідних легко контролювати. Інший шлях до розуміння послабляючого ефекту ацильної групи на атом нітрогену полягає у розгляді резонансних структур для інтермедіатів, що виникають в результаті електрофільної атаки, наприклад, в *пара*-положення до амідної групи:



Той факт, що позитивний заряд, який виникає, може знаходитись на нітрогені, все ще робить атаку по цьому положенню (або по *орто*-положенню) більш переважною, ніж у *мета*-положення. Однак така резонансна структура є менш вигідною, ніж в інтермедіаті, що виникає в результаті атаки в *пара*-положення відповідного аміну, тому що позитивний атом нітрогену стоїть поруч з позитивним атомом карбону карбонільної групи. Знижену активність ацилзахищеної аміногрупи використовують для проведення монобромовування.

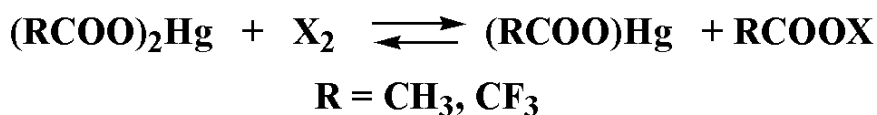
Реакції електрофільного ароматичного заміщення можуть бути успішно проведені з третинними ароматичними амінами. Діалкіламіногрупа є настільки сильно активуючим замісником, що для реакції можуть бути застосовані доволі м'які умови, навіть за наявності дезактивуючої нітрогрупи, причому каталіз кислотою Льюїса виявляється непотрібним.

Для більшої селективності процесу галогенування можна застосувати, наприклад, піридиній гідробромід пербромід $\text{Py}^+\text{HBr}_3^-$ або тетраалкіламоній тригалогеніди $\text{Alk}_4\text{N}^+\text{Br}_3^-$. Помірно активні субстрати – аніліди, арилгалогеніди – бромуються легко, але для бромовування дезактивованих нітро- та ціанозаміщених бензенів необхідний каталіз кислотами Льюїса.



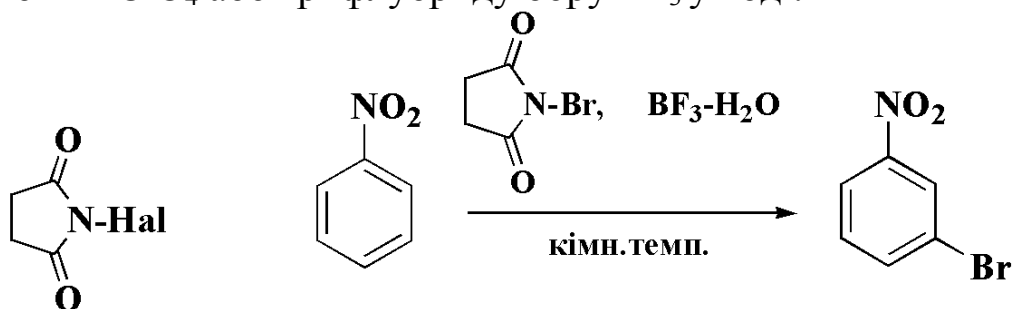


Галогенування сильно активується при застосуванні меркурій ацетату або трифлуороацетату. За цих умов генеруються гіпогалогеніти, які й є галогенуючими реагентами. Особливо активні гіпогалогеніт трифлуороацетати. Наприклад, гіпоброміт трифлуороацетатом можна пробромувати навіть нітробензен.



Розчин бром у CCl_4 з домішкою сульфатної кислоти та меркурій оксиду також є активним галогенуючим агентом.

N-Бромосукцинімід (NBS), N-хлоросукцинімід (NCS) та N-йодосукцинімід (NIS) останнім часом також знайшли застосування як активні галогенуючі електрофільні реагенти. Вони здатні галогенувати помірно активні ароматичні сполуки в присутності перхлоратної кислоти HClO_4 або трифлуориду бору BF_3 у воді.



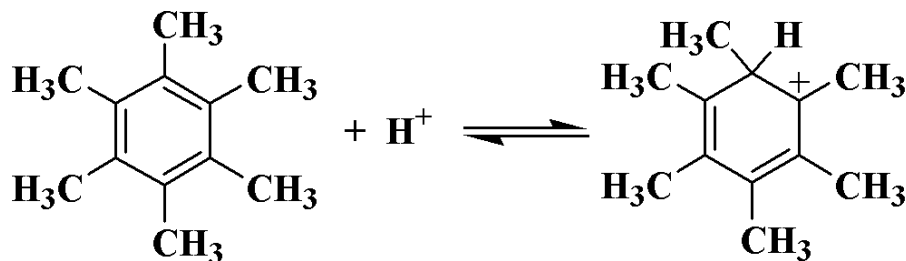
$\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

У підсумку можна сказати, що активність агентів галогенування збільшується в такому порядку: молекулярний галоген; молекулярний галоген у присутності каталізатора – кислоти Льюїса; позитивно заряджений галоген.

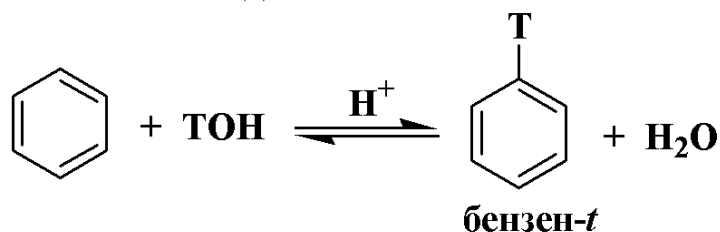
1.2. Протонування

Бензен є дуже слабкою основою, значно слабкішою, ніж алкен. Бензен лише частково протонується у концентрованій сульфатній кислоті, тоді як ізобутилен значною мірою протонується навіть у

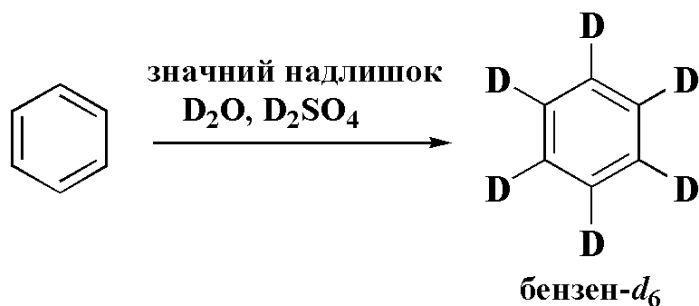
її водному розчині. Проте за наявності алкільних замісників відбувається помітне протонування, яке може бути значним. Наприклад, гексаметилбензен протонується на 50% у 90%-ній сульфатній кислоті.



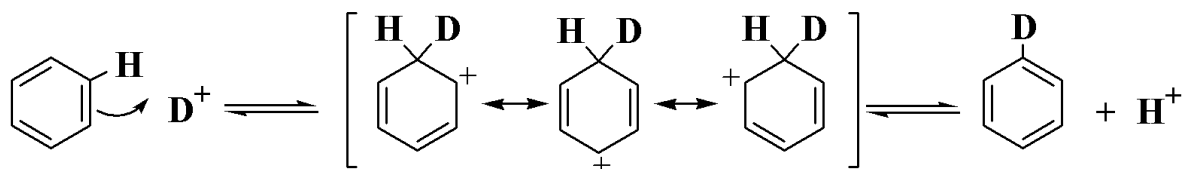
Протонування бензену можна виявити за допомогою ізотопного обміну гідрогену в кислоті. Якщо бензен перемішувати кілька днів за кімнатної температури з 80%-ною водною сульфатною кислотою, що містить дейтерій або тритій, ізотопи гідрогену розподіляються між бенzenом та водною кислотою.



Тритій звичайно застосовують як **радіоактивний мічений атом** у типовому співвідношенні із звичайним гідрогеном, яке становить менш як одну мільйонну частку. Радіоактивність тритію може бути виміряна таким чутливим інструментом, як рідинний сцинтиляційний лічильник; отже, включення тритію можна точно виміряти лише в разі малих кількостей ізотопу. Навпаки, дейтерій використовується як **макроскопічний ізоотоп**. Його входження замість протію контролюється менш чутливими аналітичними методами, такими як ЯМР- або мас-спектрометрія. Реакція обміну дає суміші дейтерованих бензенів, що містять різні кількості атомів дейтерію, сполучених з кільцем. Кількість дейтерію, що прореагував, залежатиме від співвідношення ізоотопів ^1H та ^2H . При використанні великого надлишку D_2SO_4 та D_2O можна одержати бензен- d_6 , C_6D_6 . Реакція обміну є простим типом реакції електрофільного ароматичного заміщення, в якій електрофільним реагентом є D^+ .



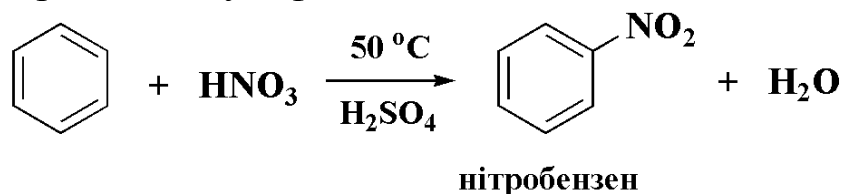
Проміжний пентадієнільний катіон піддається лише одній реакції – втраті протона (або дейтрона). Реакція, що відновлює ароматичну π -систему, є швидшою, ніж його реакція з водою. В алкільних катіонах взаємодія з нуклеофільними частинками є набагато важливішою реакцією, тому що відщеплення протона від таких карбокатіонів не має такої додаткової “рушійної сили”, як утворення ароматичного кільця.



Вправа 1.2. Який продукт ви б очікували від обробки бензену надлишком D_2O - D_2SO_4 , що містить деяку кількість тритійованої води?

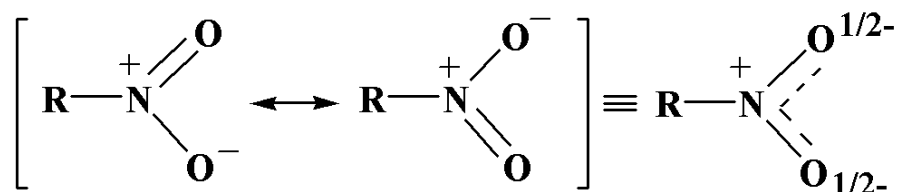
1.3. Нітрування

Взаємодія алкенів з нітратною кислотою не є загальновживаною реакцією, оскільки приєднання нітратної кислоти до подвійного зв'язку супроводжується більшим або меншим окисненням. Проте бензен цілком стійкий до більшості окисників, а його взаємодія з нітратною кислотою є важливою органічною реакцією. Звичайно на практиці як нітруючий агент використовується суміш концентрованих нітратної та сульфатної кислот.

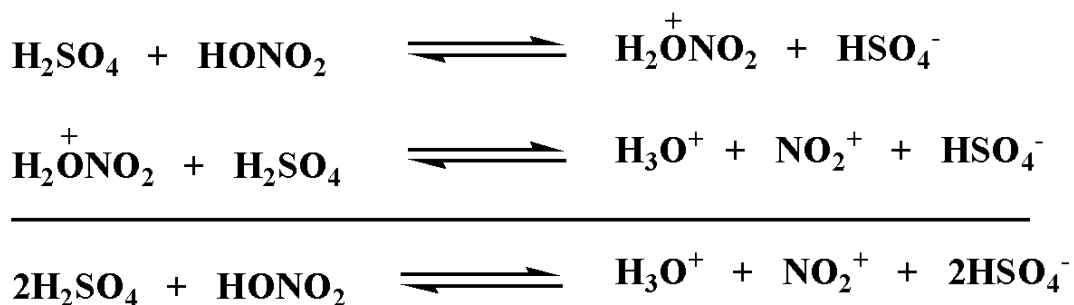


У колбу, що містить 65 г бензену, вносять суміш 110 мл конц. H_2SO_4 та 85 мл конц. HNO_3 . Суміш кислот додають порціями так, щоб температура не перевищувала 50 °C. Після того, як додали всю кислоту, реакційну суміш охолоджують, олійний шар нітробензену відділяють, промивають та переганяють. Вихід чистого продукту становить 85-88 г (83-86%).

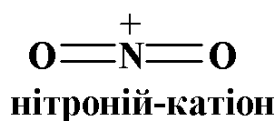
Нітрогрупа – важлива функціональна група в хімії ароматичних сполук, яку можна перетворити на багато інших функціональних груп. Тому реакція нітрування є шляхом до багатьох заміщених ароматичних сполук. Багато властивостей нітрогрупи можна пояснити на підставі резонансного гібриду двох структур Льюїса.



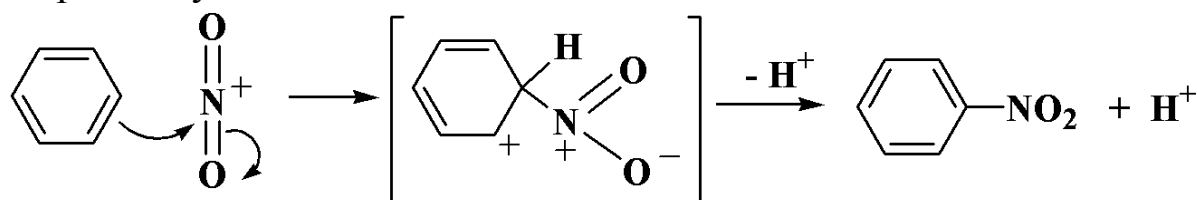
У цих структурах система O – N – O подібна до π -системи алільного аніона. У суміші нітратної та сульфатної кислот встановлюється рівновага, в якій присутні багато частинок. Однією з них є нітроній-катион NO_2^+ , який був зафіксований спектроскопічними методами. У суміші кислот він утворюється у процесі, в якому сульфатна кислота відіграє роль кислоти, а нітратна – основи.



Будова йона нітронію відома зі спектроскопічних вимірювань. Він подібний до ізоелектронної молекули діоксиду карбону. Ця молекула лінійна та є сильним електрофільним реагентом.



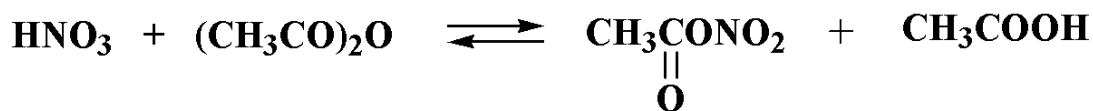
Йон нітронію реагує безпосередньо з бенzenом з утворенням інтермедіату – пентадієнільного катіона.



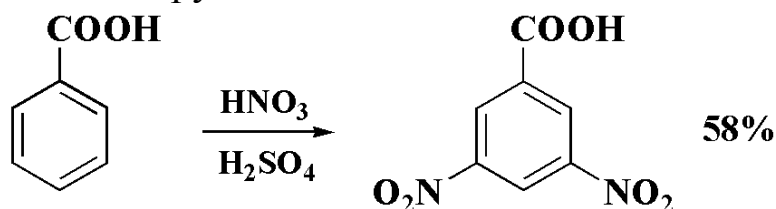
Реакція за атомом кисню дає нітроти R-O-NO . Нітроти є нестійкими за таких сильноокислих умов та розкладаються з утворенням продуктів, що містять зв'язки карбон-кисень. Ці продукти окиснення далі реагують з утворенням глибоко забарвлених поліме-

рних сполук. Утворення більшої чи меншої кількості смолоподібних побічних продуктів є звичайною побічною реакцією у більшості реакцій ароматичного нітрування.

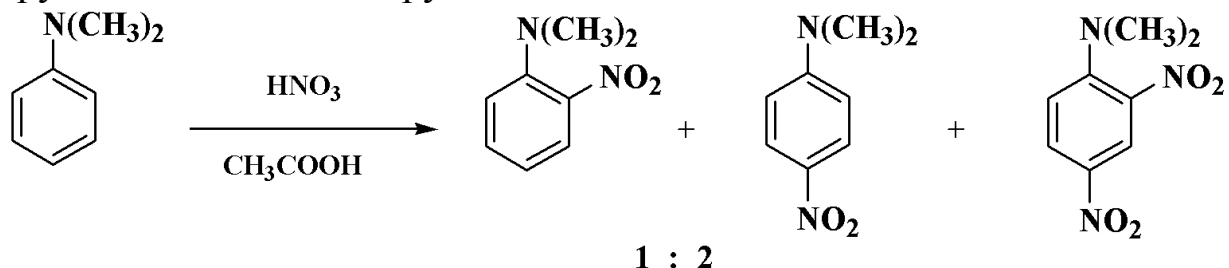
Інший активний агент нітрування – ацетилнітрат – утворюється при розчиненні нітратної кислоти в оцтовому ангідриді:



Реакція нітрування є загальною як для активованих, так і неактивованих субстратів. Уведення однієї нітрогрупи значно знижує активність до подальшого заміщення, тому часто можна отримати продукт мононітрування.

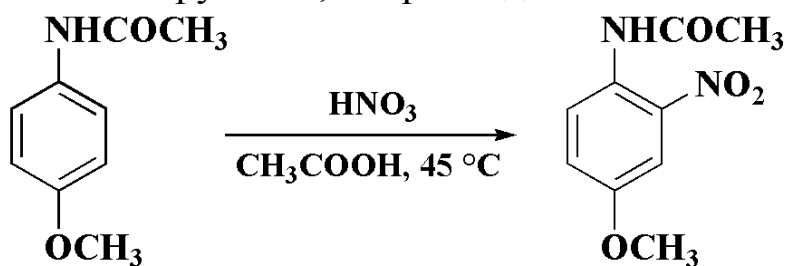


Нітрування первинних ароматичних амінів не проводиться, оскільки нітратна кислота є окисником, а аміни чутливі до окиснення. Так, суміш аніліну та нітратної кислоти може загорітися. Нітрування же третинних амінів може бути здійснене з хорошим виходом; зручним методом є нітрування в оцтовій кислоті.

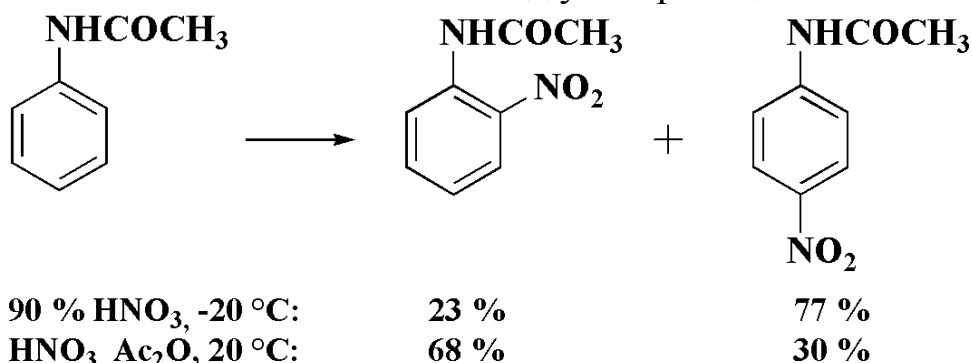


Співвідношення *орто/пара*-ізомерів становить 1:2, а кількість 2,4-динітро-N,N-диметиланіліну залежить від умов реакції.

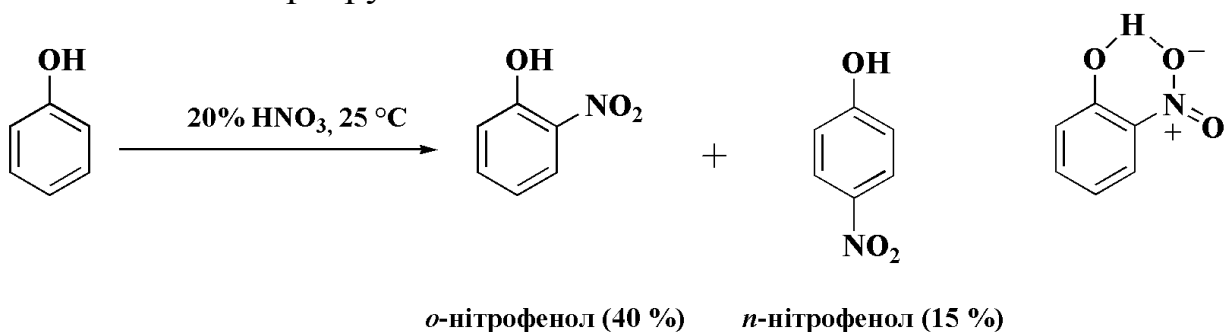
Ацетаніліди широко використовуються як субстрати у реакціях ароматичного нітрування, наприклад:



З наступних прикладів видно, що співвідношення *орто*/*пара* може інколи змінюватись залежно від умов реакції.

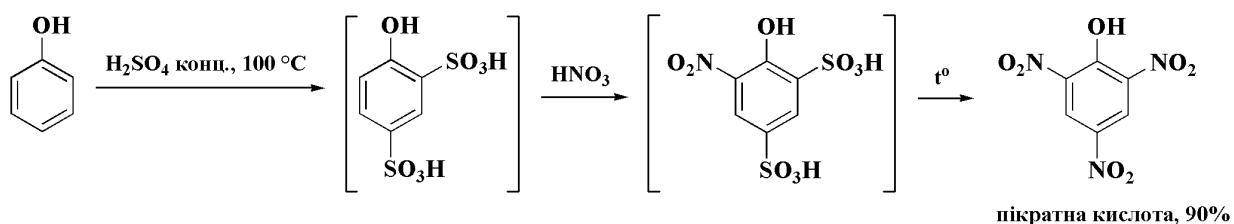


Фенол нітрується розведеною нітратною кислотою навіть за кімнатної температури. При цьому утворюється багато бічних продуктів окиснення кільця. Але за цим методом можна отримати як *орто*-, так і *пара*-заміщені нітрофеноли, які легко розділяються внаслідок меншої розчинності *о*-нітрофенолу та його кращої летючості за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між гідроксильною та нітрогрупою.



Атом гідрогену гідроксильної групи *о*-нітрофенолу через утворення хелатного зв'язку не утворює водневого зв'язку з молекулами води, через що він легко відділяється відгонкою з водяною парою.

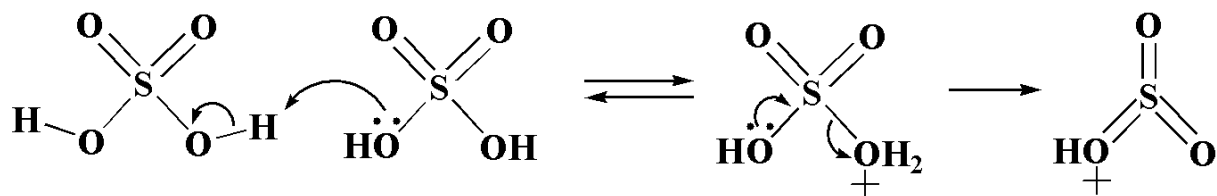
При дії на фенол більш концентрованої нітратної кислоти утворюється 2,4-динітрофенол. Якщо обробити фенол послідовно сульфатною, а потім нітратною кислотою, можна отримати 2,4,6-тринітрофенол (пикратну кислоту). Спершу за реакцією сульфування утворюється 4-гідроксибензен-1,3-дисульфо кислота, яка нітрується на холодну нітратною кислотою у вільне *орто*-положення. При підвищенні температури сульфогрупи заміщуються на дві нітрогрупи:



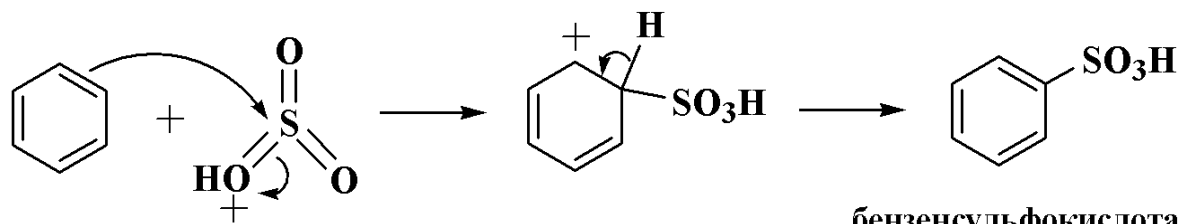
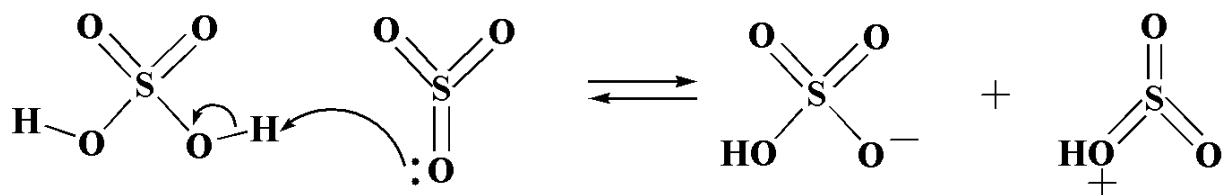
1.4. Сульфування

За реакцією сульфування в ароматичні сполуки можна ввести сульфогрупу $-\text{SO}_2\text{OH}$. Реагентом виступає сульфатна кислота, з якою бензен реагує доволі повільно. Механізм реакції подібний до розглянутого в реакції нітрування. Спочатку одна молекула H_2SO_4 протонує іншу, після чого відбувається відщеплення води та утворення надзвичайно реакційноздатного катіона. Він приєднується до атома карбону ароматичного циклу з утворенням σ -комплексу, який швидко розкладається з утратою протона та відновленням ароматичної системи.

конц. H_2SO_4 :



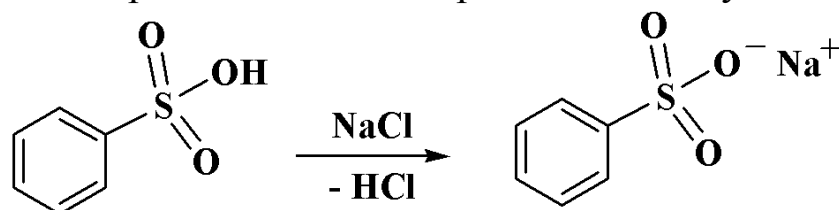
олеум:



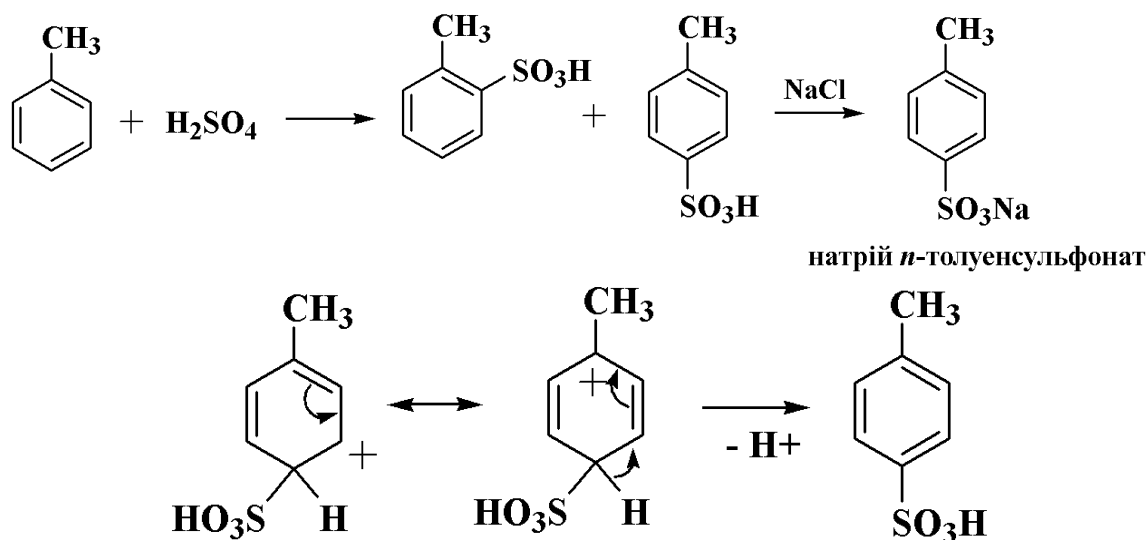
Сульфування можна також провести за участю олеуму – розчину SO_3 у концентрованій сульфатній кислоті. У цьому разі катіон-

на електрофільна частинка утворюється при протонуванні сульфуртриоксиду сульфатною кислотою. Сам SO_3 є найбільш активним електрофілом серед сульфуючих агентів.

Сульфо кислоти, що утворюються, є майже такими сильними, як і сульфатна кислота, і сильнішими за хлоридну кислоту HCl . Тому виділити сульфо кислоти можна у вигляді їх натрієвих солей, що утворюються як кристалічні осадки при дії надлишку NaCl .



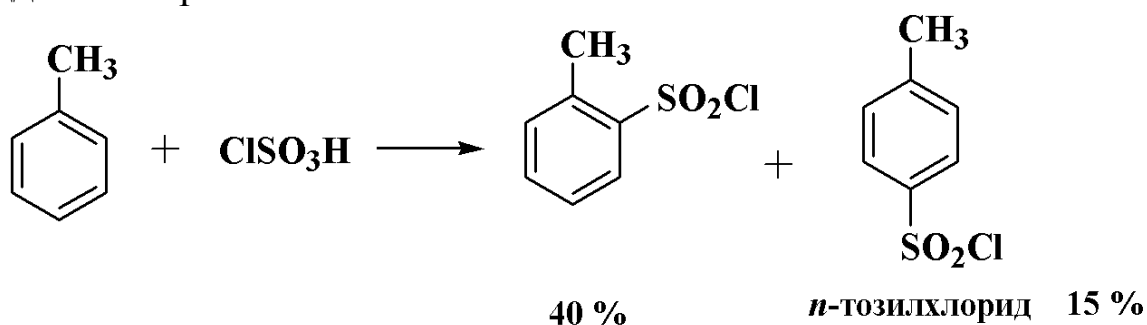
Якщо сульфувати толуен, як показано на наступній схемі, утворюється суміш *орто*- та *пара*-заміщених сульфо кислот (з незначною домішкою *мета*-ізомеру) відповідно до спрямовальної дії метильної групи. Найефективніше вона стабілізує резонансну структуру, в якій позитивний заряд локалізований на атомі карбону, з'єднаному безпосередньо з нею. З продуктів реакції найважливішою є *пара*-толуенсульфо кислота (PTSA, TsOH), що утворюється з виходом близько 40 %, та яку можна відділити у вигляді кристалічної натрієвої солі. Її використовують у реакціях, що потребують каталіз сильною кислотою, оскільки вона є зручнішою у користуванні порівняно з концентрованою сульфатною або фосфатною кислотами.



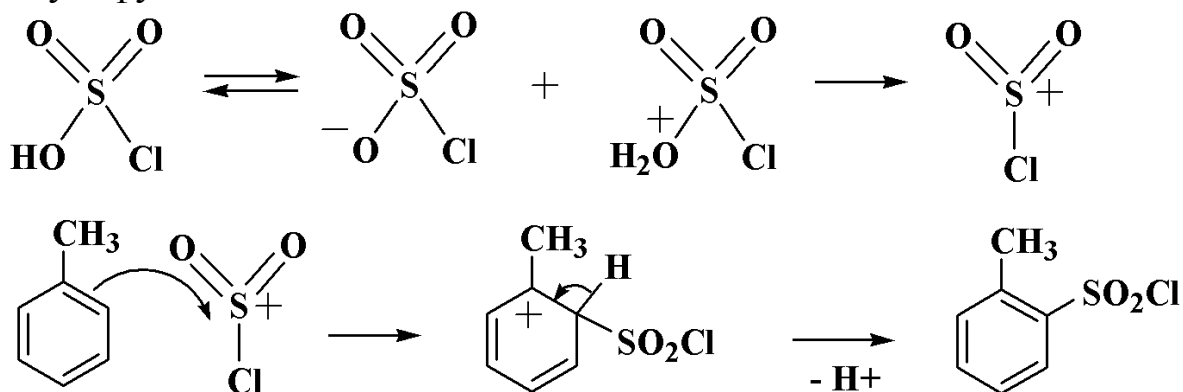
На відміну від інших реакцій електрофільного заміщення, реакція сульфування є оборотною. Тому на співвідношення ізомерів буде впливати температура процесу сульфування. Це – приклад кі-

нетичного та термодинамічного контролю реакції. Так, при сульфуванні толуену конц. H_2SO_4 за температури $0\text{ }^\circ\text{C}$ співвідношення *орто* : *пара*-ізомерних сульфо кислот становить 9:10, тоді як за температури $100\text{ }^\circ\text{C}$ кількість *пара*-ізомеру зростає, і співвідношення *орто* : *пара* дорівнює 1:6. Більше того, при $160\text{ }^\circ\text{C}$ переважно утворюється більш стабільна *мета*-толуенсульфокислота.

Пара-толуенсульфонатна (тозилатна) група OTs є важливою групою у реакціях заміщення, через те що вона є гарною відхідною групою. Увести її можна за допомогою хлороангідриду – тозилхлориду, TsCl, який отримують обробкою *пара*-толуенсульфокислоти кислотою PCl_5 . Тозилхлорид можна також одержати сульфуванням толуену хлоросульфоною кислотою ClSO_2OH . У цій реакції утворюється переважно *орто*-ізомер хлороангідриду, який можна відділити перегонкою.

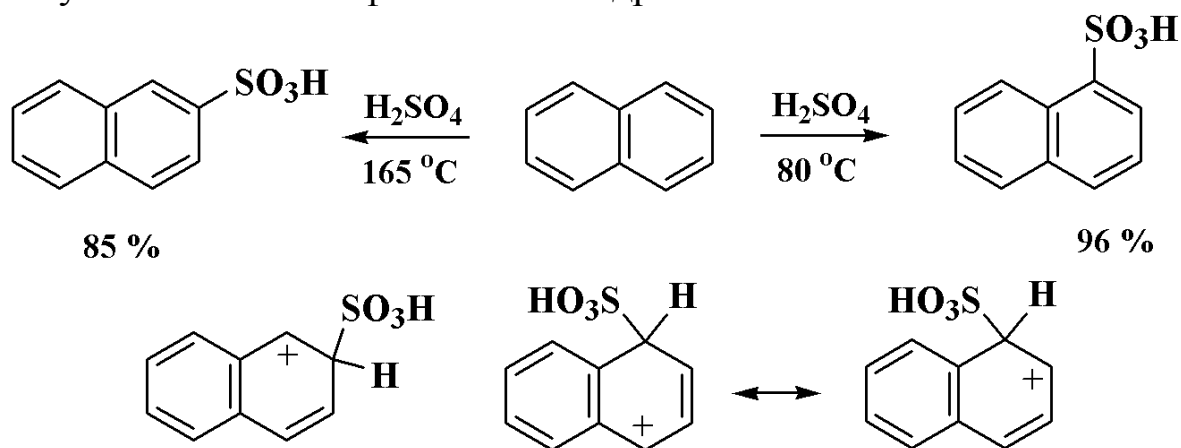


Для сульфування хлоросульфоною кислотою непотрібно використовувати каталіз кислотою Льюїса, тому що вона сама є дуже сильною кислотою та протонує сама себе з утворенням електрофільної частинки. Це пояснює, чому група OH, а не атом хлору відходить при заміщенні, а результатом реакції є хлоросульфування, а не сульфування.

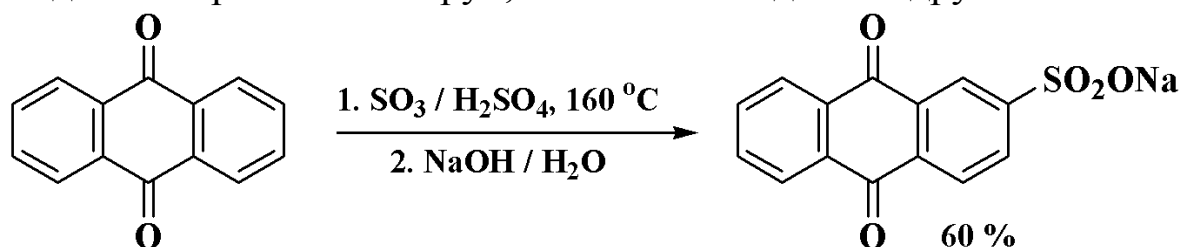


Причина, за якою сульфування дає переважно *пара*-продукт, а хлоросульфування – *орто*-ізомер, полягає в оборотності реакції сульфування.

Сульфонування нафталену сульфатною кислотою відбувається легше, ніж бензену, а характер продуктів заміщення також залежить від умов проведення реакції. При температурі 80 °С (кінетичний контроль) утворюється нафтален-1-сульфо кислота (вихід 96 %), тоді як при 165 °С (термодинамічний контроль) з виходом 85 % можна отримати нафтален-2-сульфо кислоту. За цих умов нафтален-1-сульфо кислота, що утворюється скоріше через більш низьку енергію перехідного стану – відповідного σ -комплексу, під дією H_2SO_4 перегрупується у термодинамічно більш стійку нафтален-2-сульфо кислоту. Це відбувається через меншу стійкість нафтален-1-сульфо кислоти, що частково зумовлена *peri*-взаємодією з гідрогеном у 8 положенні нафталенового ядра.



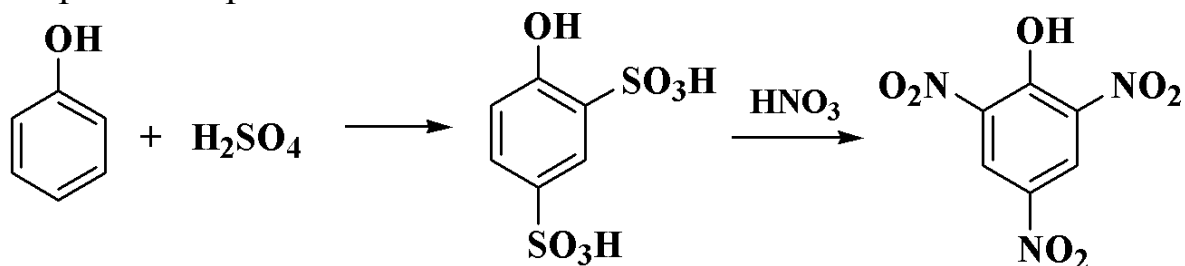
Сульфонування ароматичних сполук дозволяє отримувати їхні похідні, що розчиняються у воді. Синтезувати сульфопохідні ряду антрахінону, що є складовими багатьох водорозчинних барвників, можна олеумом при 160 °С. Сульфо група входить у *para*-положення до однієї з карбонільних груп, але в *meta*- відносно другої.



Зворотну реакцію – десульфування – з заміною сульфо групи на атом гідрогену можна здійснити нагріванням аренсульфо кислоти з розведеною сульфатною кислотою за 180 – 200 °С. Уведення сульфо групи можна використати для тимчасового блокування певних положень в ароматичному кільці об'ємним замісником – сульфо групою, яку потім можна замінити на іншу групу (NO_2 , Cl , Br) або

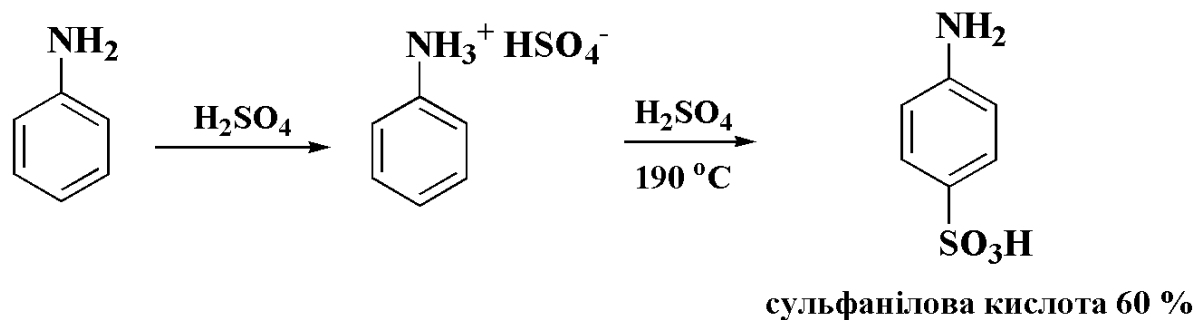
атом гідрогену. Такий приклад був наведений при розгляді синтезу пікратної кислоти (с. 21).

Перша стадія цього перетворення передбачає сульфування фенолу. За цією реакцією можна ввести лише дві сульфогрупи. Уведення першої наявною в ядрі гідроксильною групою спрямовується в *пара*-положення. Заміщення в 4-фенолсульфофосфаті, що утворилася, проходить по 2 положенню згідно з узгодженою орієнтацією гідроксильної та сульфогрупи, що спрямовує другу сульфогрупу в *м*-положення. Дві сульфогрупи настільки дезактивують подальше заміщення, що фенолдісульфофосфат може бути виділена з реакційної суміші. Подальша взаємодія з нітратною кислотою веде до утворення пікратної кислоти.



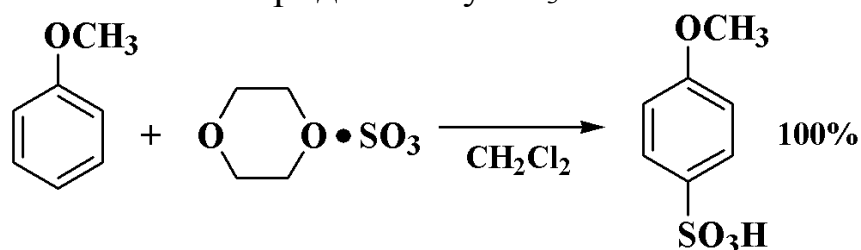
Реакція, за якою сульфогрупа заміщується нітро- або іншою групою, найчастіше трапляється як побічний процес. Її механізм аналогічний до електрофільного заміщення протона з тією різницею, що вивільнюється інший катіон. Найкраще вона проходить, коли в ядрі присутні сильні *орто,пара*-орієнтанти або такі групи, що утворюють відносно стійкі молекули. Сульфогрупа виявляє таку здатність тому, що вона виділяється у вигляді нейтральної молекули SO_3 , що зв'язується водою. Це приклад *inco*-заміщення, коли електрофіль атакує те саме положення, в якому вже знаходиться замісник.

Ароматичні аміни також можна просульфувати сульфатною кислотою. Враховуючи те, що за цих умов амін повинен знаходитись у протонованій формі, а амонієва група має властивості *мета*-орієнтуючого замісника, можна очікувати утворення *мета*-сульфофосфатів. Однак результатом такої взаємодії виявляється утворення *пара*-амінобензенсульфофосфатів (сульфанілової кислоти).

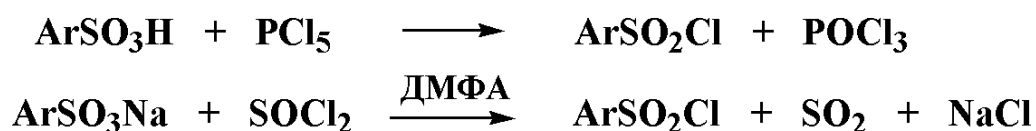


Поясненням цього факту може бути наявність в реакційній суміші незначної кількості вільного аміну, який як більш активний нуклеофіл і взаємодіє з електрофільною частинкою з утворенням *пара*-заміщеного продукту. З іншої точки зору вважають, що реакція проходить через утворення N-сульфопохідної, яка при нагріванні перегрупується у С-заміщену кислоту.

Для сульфування аренів з донорними замісниками, як і для ацидофобних гетероциклічних сполук, таких як фуран, пірол, використовують м'якші агенти сульфування – комплекси сульфур триоксиду з діоксаном або піридином $\text{Py} \cdot \text{SO}_3$.

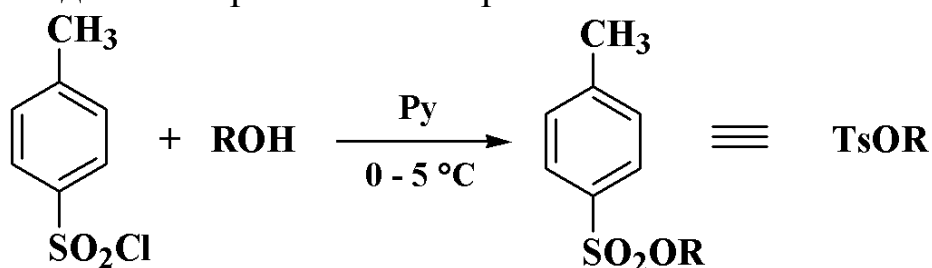


Подібно до карбонових кислот сульфокислоти утворюють функціональні похідні, серед яких найважливішими є галогеноангідриди ArSO_2Hal , амідри ArSO_2NR_2 та естери ArSO_2OR . Із сульфонілгалогенідів найживанішими є сульфонілхлориди (сульфохлориди) ArSO_2Cl , з яких можна отримати інші сульфопохідні. Звичайно їх отримують дією PCl_5 або тіонілхлориду SOCl_2 на сульфокислоту або її сіль.

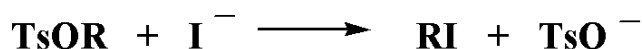


Можна також використати хлоросульфонову кислоту ClSO_2OH . Такий приклад був наведений при одержанні за її допомогою тозилхлориду TsCl з толуену.

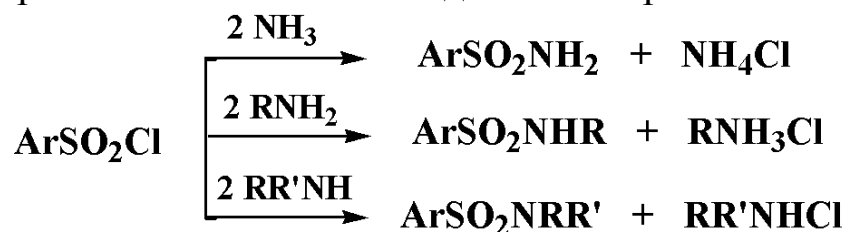
Дещо важче, ніж у хлорангідритах карбонових кислот, у сульфохлоридах відбувається заміщення атома хлору на нуклеофіли за механізмом S_N2 . Сульфохлориди гідролізують у водному середовищі до кислот, а з розчинами основ утворюють сульфонати. За реакцією сульфохлориду з відповідним спиртом у присутності основи одержують естери. Для одержання тозилатів $TsOR$ *пара*-толуенсульфохлорид витримують зі спиртом або фенолом у присутності піридину за кімнатної або нижчої температури. Найлегше реакція проходить із первинними спиртами.



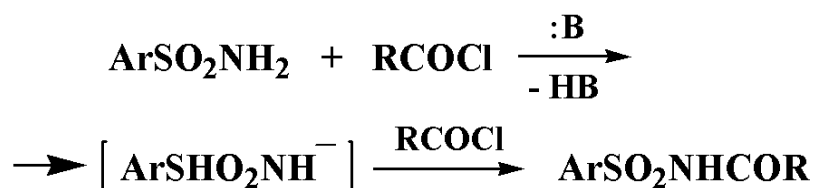
Естери сульфокислот є цінними в препаративному відношенні реагентами, зокрема, в реакціях заміщення, де сульфонат-аніон RSO_3^- є гарною відхідною групою.



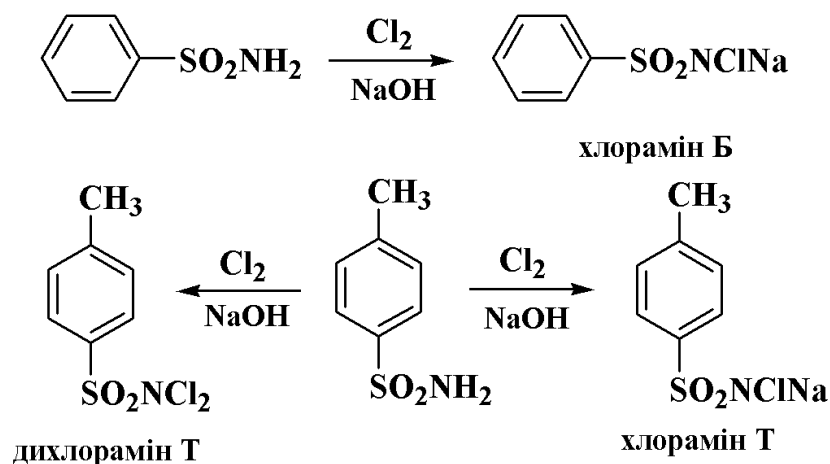
Сульфонаміди (сульфаміди) ArSO_2NR_2 синтезують за реакцією сульфохлоридів з амоніаком або амінами в присутності основ. З амоніаку утворюються незаміщені сульфаміди ArSO_2NH_2 , з первинних амінів – первинні *N*-алкілсульфонаміди ArSO_2NHR , а із вторинних – вторинні *N,N*-діалкілсульфонаміди ArSO_2NR_2 . Останні є безбарвними кристалічними речовинами, не розчинними в лугах. Цю реакцію використовують для розділення сумішей первинних, вторинних та третинних амінів за методом Хінсберга.



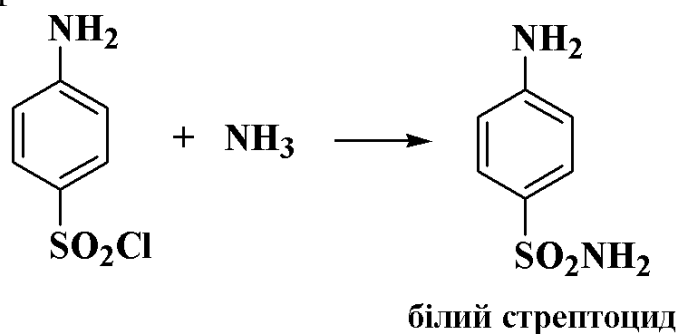
Атом гідрогену в сульфамідах під впливом електроноакцепторної SO_2 -групи набуває *NH*-кислотних властивостей. Карбаніони, що утворюються під дією основ (наприклад, *трет*-бутоксиду калію), можуть бути *N*-алкільовані або *N*-ацильовані.



Галогенуванням – хлоруванням або бромуванням – незаміщених сульфамідів у присутності основ можна отримати N-галогено- або N,N-дигалогеносульфаміди. Окрім синтетичного значення, яке мають ці речовини як галогенуючі агенти, вони використовуються як антисептичні засоби.

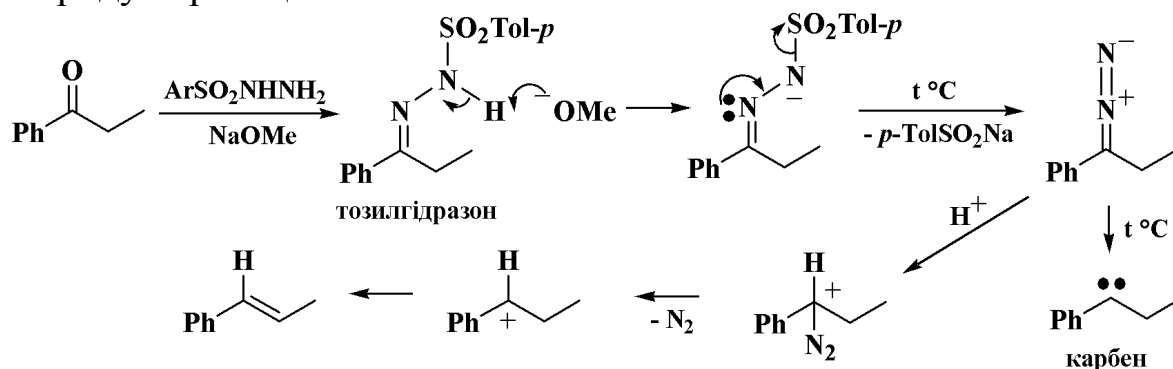


Сульфаміди широко застосовуються, у тому числі як сульфамідні лікарські засоби. Наприклад, відомий білий стрептоцид є похідною сульфанілової кислоти.



Важливими для органічного синтезу є також сульфонілгідрази $\text{RSO}_2\text{NHNH}_2$ та сульфонілгідразони $\text{RSO}_2\text{NHN}=\text{CRR}'$. Отримати сульфонілгідрази можна з сульфохлоридів та гідразину або заміщених гідразинів подібно до сульфамідів. Їх реакцією з альдегідами або кетонами в оцтовій кислоті або метанолі отримують відповідні сульфонілгідразони. Їх використання базується на розкладі під дією основ з виділенням молекули азоту. Продуктами реакції залежно від умов можуть бути алкени, циклопропани, ацетилени (реакція *Бемфорда – Стівенса*). Метод є також зручним спосо-

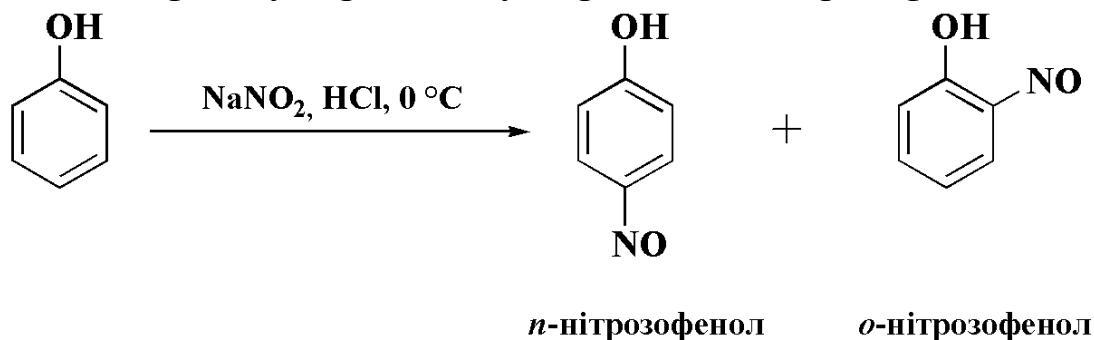
бом генерації карбенів. Якщо сульфонілгідрозони піддати дії основи, відбувається депротонування з подальшим вилученням *n*-толуенсульфіат-аніона $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$ (Ts^-) та утворенням проміжної діазосполуки, яку в деяких випадках можна виділити. Якщо її не виділяти, вона розкладається при нагріванні або опроміненні з утворенням карбену. У протонних розчинниках діазоалкан протонується, а після виділення азоту карбокатион, що утворився, перетворюється на продукт реакції – алкен.



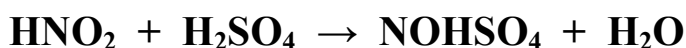
Вправа 1.3. Напишіть рівняння всіх стадій нітрування *n*-ксилену. Покажіть усі резонансні структури, що роблять внесок до проміжного карбокатиона. Як ви можете пояснити, виходячи з цих резонансних структур, чому *n*-ксилен нітрується швидче, ніж бензен?

1.5. Нітрузування

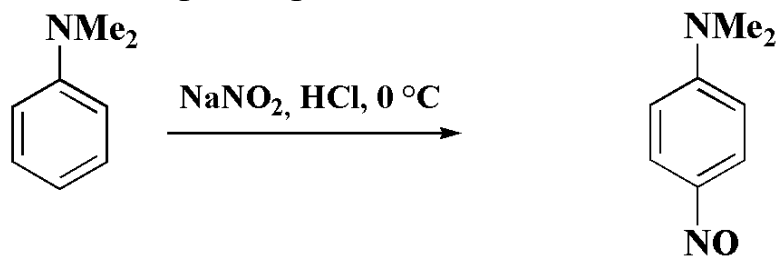
Нітрузування за атомом карбону проходить в активованих електродонорними замісниками ароматичних системах, таких як феноли та третинні ароматичні аміни. Вони легко вступають у взаємодію з таким слабким електрофілом, як нітрозоній-катион NO^+ , знижена реакційна здатність якого зумовлена його відносною стійкістю. Нітрузування зазвичай проводять у водному розчині нітритною кислотою. З фенолу переважно утворюється *n*-нітрузофенол:



Нітрозування можна також здійснити за допомогою нітрозилхлориду NOCl ($\text{O}=\text{N}-\text{Cl}$) або нітрозилсульфатної кислоти NOHSO_4 ($\text{O}=\text{N}-\text{OSO}_3\text{H}$), які є джерелом нітрозоній-катиона. NOCl є газуватою речовиною, яка утворюється у водному середовищі під час приготування HNO_2 з нітриту натрію та HCl . Нітрозилсульфатна кислота NOHSO_4 існує у кристалічному вигляді, а під час проведення реакції вона утворюється з нітритної кислоти при розчиненні нітриту натрію у концентрованій сульфатній кислоті при 0°C .

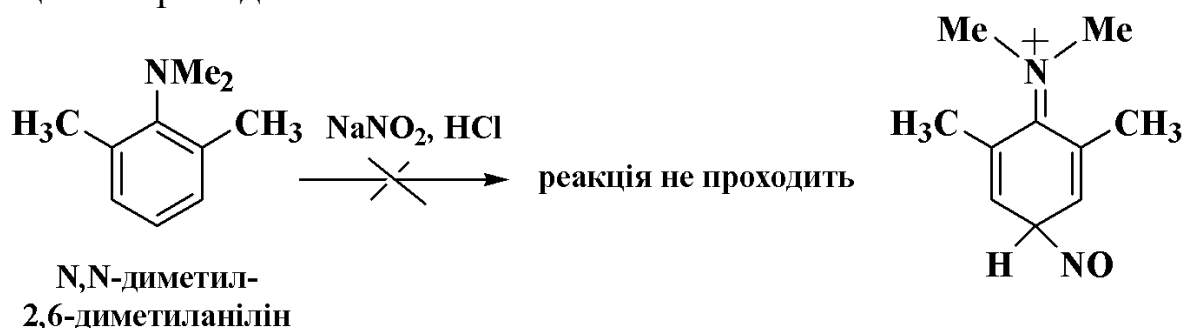


На відміну від первинних та вторинних ариламінів, третинні ароматичні аміни за умов нітрозування перетворюються на C -нітросопохідні. Реакція відбувається в *пара*-положення ароматичного кільця, і лише, якщо в цьому положенні є замісники, відбувається заміщення *орто*-протона.



p-нітросо- N,N -диметиланілін

Діалкіламіногрупа активує ароматичне кільце до заміщення, але у разі, коли обидва *орто*-положення зайняті, як у випадку N,N -диметил-2,6-диметиланіліна, резонансна стабілізація проміжного σ -комплексу стає неможливою через просторові перешкоди, і така реакція не проходить.

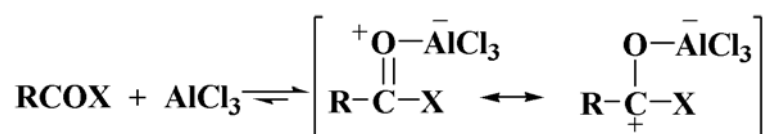


Реакції з утворенням нових зв'язків $\text{C}-\text{C}$

1.6. Реакція Фріделя – Крафтса та її варіанти

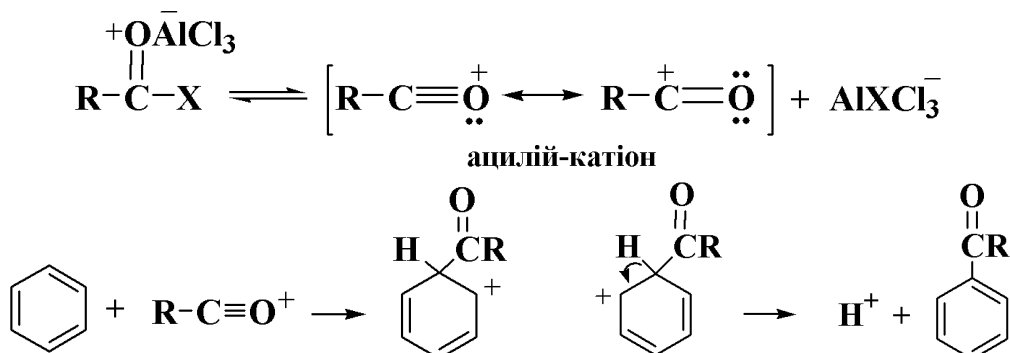
1.6.1. Ацилювання

Електрофілом в електрофільному ароматичному заміщенні може бути також і карбокатион. Таку реакцію називають **реакцією Фріделя – Крафтса**. Найзручнішим варіантом реакції є **ацилювання** за Фріделем – Крафтсом, в якому електрофілом, що вводиться, є ацильна група RCO. Вона утворюється з похідних карбонових кислот, насамперед, ацилгалогенідів або ангідридів карбонових кислот. Карбонільна група у таких похідних кислот виявляє властивості основи і утворює комплекс з такими сильними кислотами Льюїса, як хлорид алюмінію.



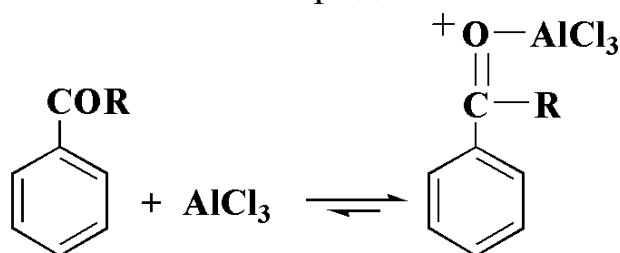
Хлорид алюмінію AlCl_3 може бути одержаний прямою взаємодією алюмінію з хлором або хлороводнем. Безводна сполука є білим порошком, що димить на повітрі та має сильний запах хлороводню внаслідок взаємодії з атмосферною вологою. AlCl_3 може бути сублімований та є розчинним у багатьох органічних розчинниках, таких як бензен, нітробензен та тетрахлорид карбону. У бензеновому розчині хлорид алюмінію існує у вигляді димеру Al_2Cl_6 . Безводний хлорид алюмінію бурхливо реагує з водою з виділенням HCl . Він є сильною кислотою Льюїса, що утворює комплекси з багатьма оксигеновмісними сполуками. Для лабораторного застосування його зберігають у щільно закоркованих склянках; з порошком бажано працювати на повітрі якомога менше, а краще – в ізольованому боксі.

Карбокатионний характер карбонільного атома карбону значно підсилюється координацією з хлоридом алюмінію. У багатьох випадках сам комплекс є достатньо електрофільним, щоб реагувати з ароматичними кільцями. В інших випадках комплекс перебуває у рівновазі з малою кількістю відповідного йона **ацилію**, що є сильнішим електрофілом.

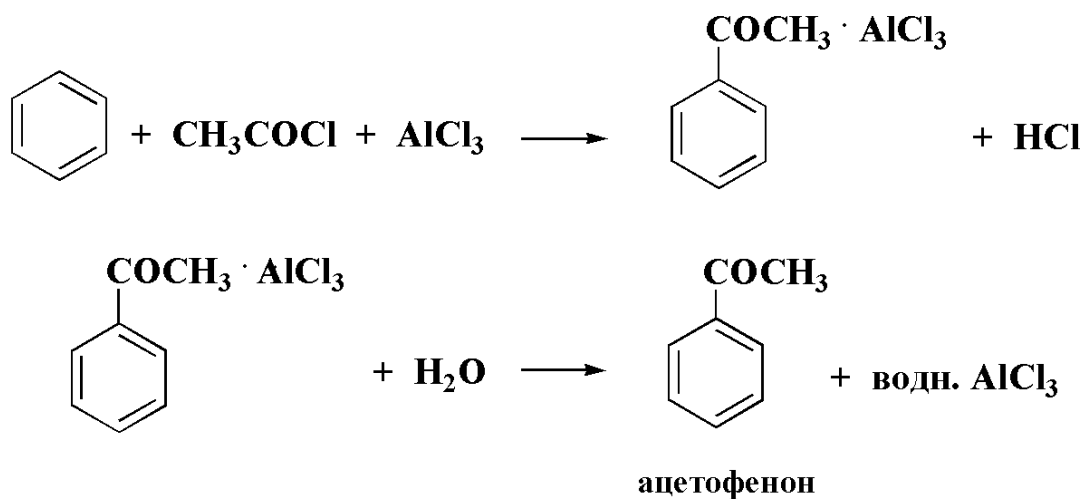


Як видно з попередніх рівнянь, механізм реакції ацилієвого йона з бенzenом цілком подібний до механізму взаємодії з іншими

електрофільними реагентами. Кінцевим продуктом є ароматичний кетон, карбонільна група якого достатньо основна, щоб повністю утворити комплекс з алюміній хлоридом.

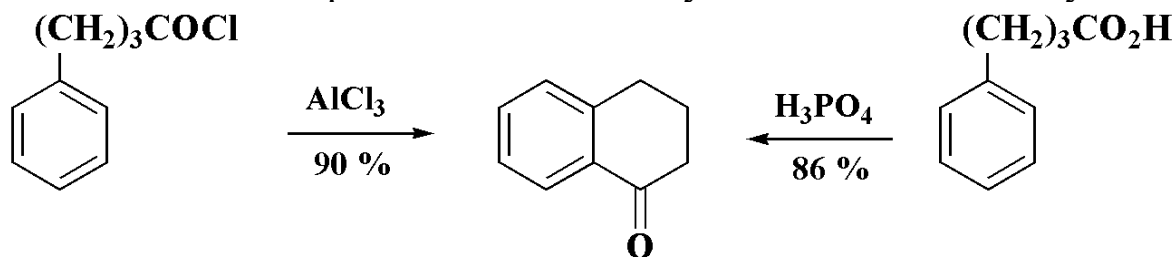


Цей комплекс є справжнім продуктом реакції. Через те, що хлорид алюмінію дає комплекс також з продуктом реакції, AlCl_3 беруть для реакції в еквімолярних кількостях. Більше того, комплекс кетону стійкий до подальшої взаємодії, тому в цій реакції з високим виходом легко утворюється чистий продукт моноацилювання. Для виділення вільного кетону необхідно провести обробку комплексу водою або розведеною хлороводневою кислотою з метою його розкладання та розчинення солей алюмінію. Вивільнений кетон залишається в органічному шарі та виділяється кристалізацією або дистиляцією. Ацилювання за Фріделем – Крафтсом є важливою препаративною реакцією в хімії ароматичних сполук. Прикладом її є ацилювання бензену ацетилхлоридом.



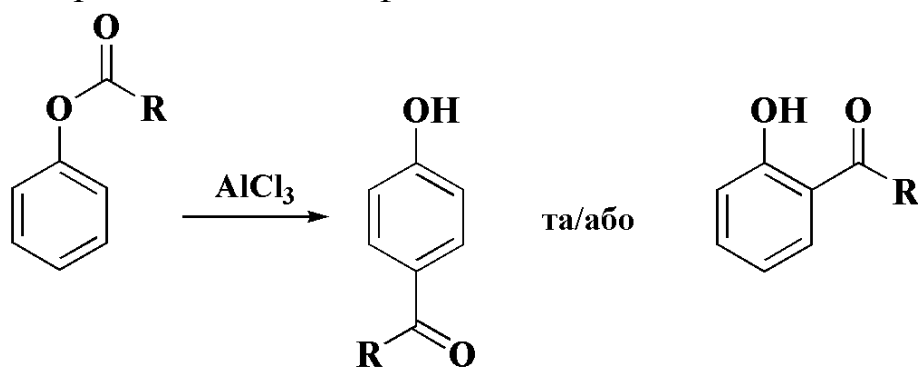
До охолодженої суміші 40 г безводного хлориду алюмінію з 88 г сухого бензену повільно додають 29 г ацетилхлориду при перемішуванні або струшуванні. HCl , що виділяється, поглинають уловлювачем (NaOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$). Коли додавання завершиться, суміш нагрівають до $50\text{ }^\circ\text{C}$ упродовж 1 год. Після охолодження додають лід та воду, бензеновий шар промивають, висушують та дистилюють. Продукт – ацетофенон має т. кип. $201\text{ }^\circ\text{C}$, вихід 27 г (60 %).

Регіоселективність ацилювання може залежати від умов реакції, зокрема, розчинника. В цілому, для алкілзаміщених бензенів переважає *пара*-заміщення, а зі збільшенням електрофільності ацилій-катиона (наприклад, формілій- або 2,4-динітробензоїлій-йони) зростає кількість *орто*-ізомеру. Внутрішньомолекулярне ацилювання є важливим прийомом для синтезу поліциклічних сполук.



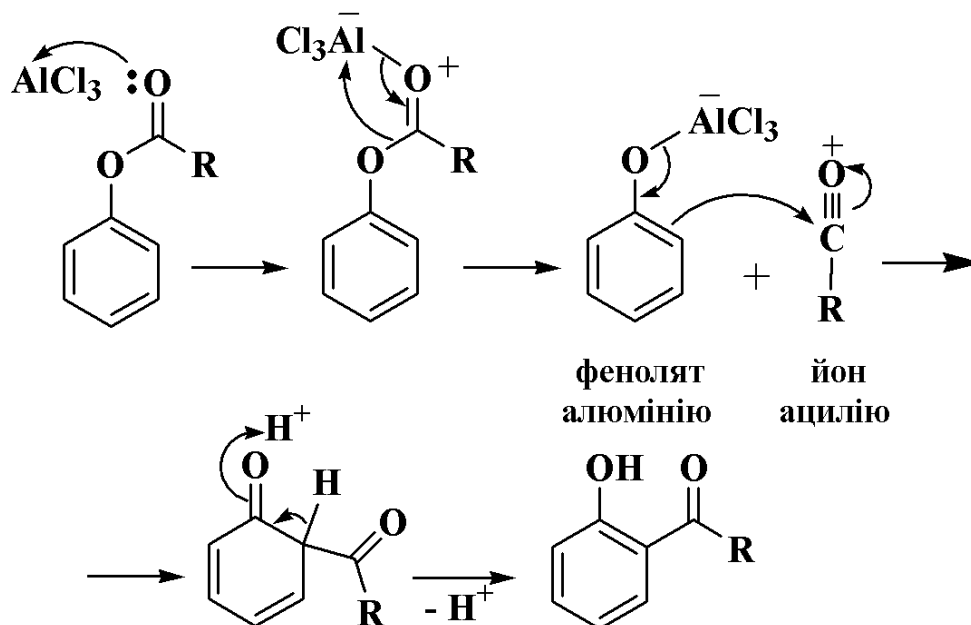
Замикання найкраще підходить для шестичленних кілець, але так можна синтезувати також п'яти- та семичленні кільця. Ацилювання проводять галогеноангідридом у присутності кислоти Льюїса. Зручним методом є нагрівання відповідної карбонової кислоти в поліфосфорній кислоті для здійснення циклізації. При цьому ймовірно є утворення змішаного ангідриду карбонової та фосфатної кислоти.

Особливим випадком ацилювання за Фріделем – Крафтсом є *перегрупування Фріса*. Воно полягає в ізомеризації естеру фенолу на *орто*- або *пара*-ацильований фенол під дією кислоти Льюїса:

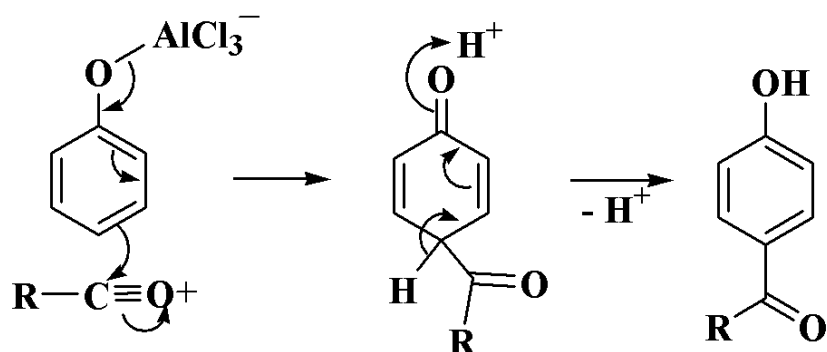


Формально відбувається міграція ацильної групи естеру фенолу з утворенням гідроксифенілкетону. Співвідношення *орто*- та *пара*-ізомерів залежить від умов проведення реакції, зокрема, за низьких температур переважає утворення *пара*-заміщеного фенолу, а за високих – *орто*-ацильованого продукту. Як і при ацилюванні за Фріделем – Крафтсом, на першій стадії каталізатор утворює з субстратом комплекс, тому його необхідно брати щонайменше в еквімолярній кількості. Електрофільною частинкою подібно до розгля-

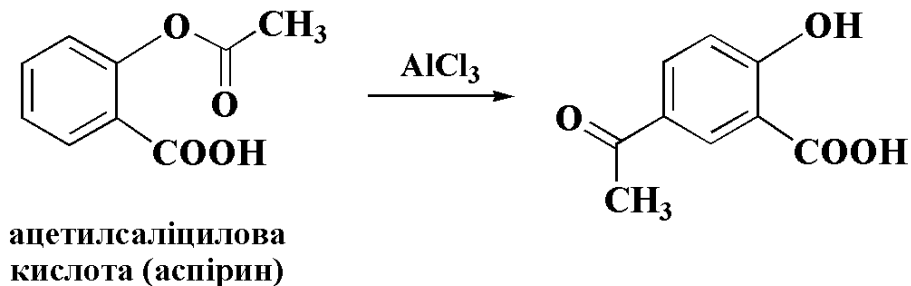
нутого раніше ацилювання є ацилій-катион, що атакує *орто*- або *пара*-положення проміжного феноляту алюмінію.



Перегрупування Фріса є важливим синтетичним методом, що дозволяє вводити в молекули фенолів ацильні угруповання як аліфатичного, так і ароматичного характеру. Продукти реакції, що є одночасно фенолами та кетонами, можна вводити у подальші перетворення.



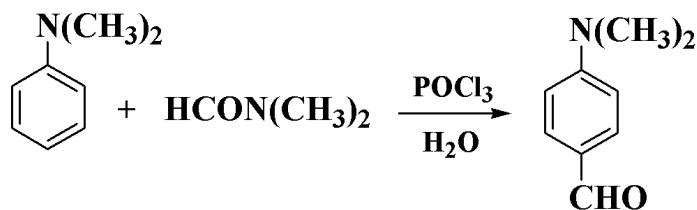
Наприклад, перегрупування Фріса ацетильованої саліцилової кислоти, відомої як аспірин, є однією із стадій синтезу протиастматичного лікарського засобу сальбутамолу.



Вправа 1.4. Запропонуйте кількастадійний синтез для одержання з бензену та інших необхідних органічних реагентів кожної з таких сполук: (а) 1-фенілпропан; (б) 2-феніл-2-пропанол; (в) стирен.

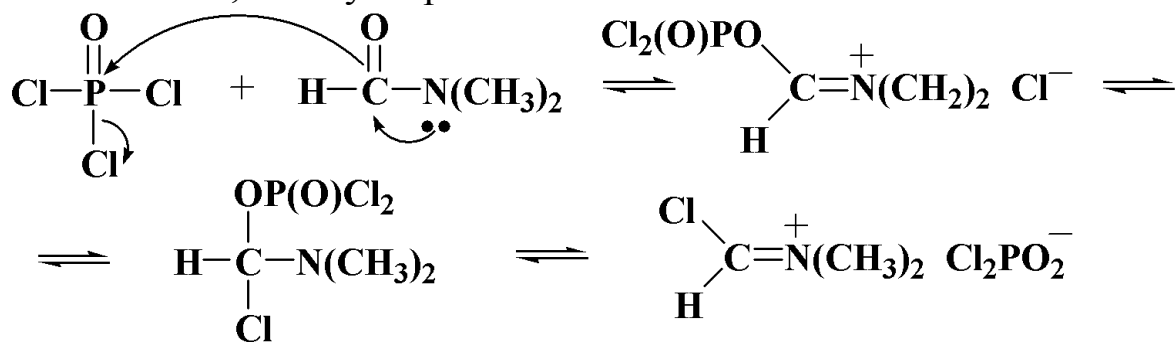
1.6.2. Формілювання ароматичних сполук

За реакціями формілювання в ароматичні сполуки можна ввести формільні (альдегідні) групи. Активовані до електрофільного заміщення ароматичні третинні аміни піддаються зручному варіанту ацилювання за Фріделем – Кафтсом – *реакції Вільсмайєра – Хаака*, що полягає у взаємодії ароматичної сполуки з диметилформаїдом та фосфороксихлоридом POCl_3 з утворенням альдегіду. До реакції вступають такі активовані ароматичні субстрати, як феноли або аміни, і вона не проходить з ароматичними сполуками з помірною реакційною здатністю, такими як бензен, толуен або хлоробензен.



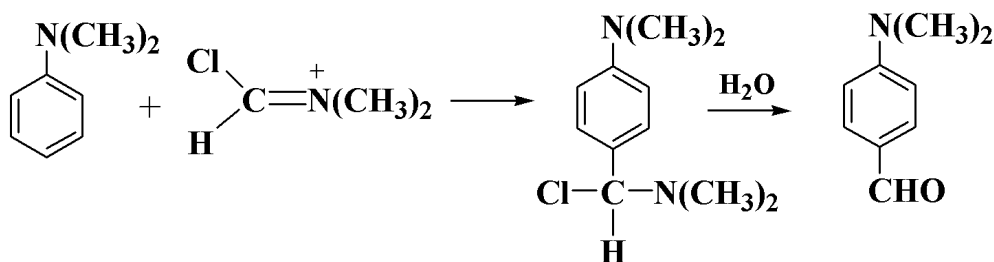
n-диметиламінобензальдегід, 80%

Електрофільним реагентом у реакції Вільсмайєра є хлоромонієвий йон, який утворюється за такою схемою:



Продукт, що утворюється спершу – α -хлороамін – швидко гідролізує під час обробки з утворенням альдегіду.

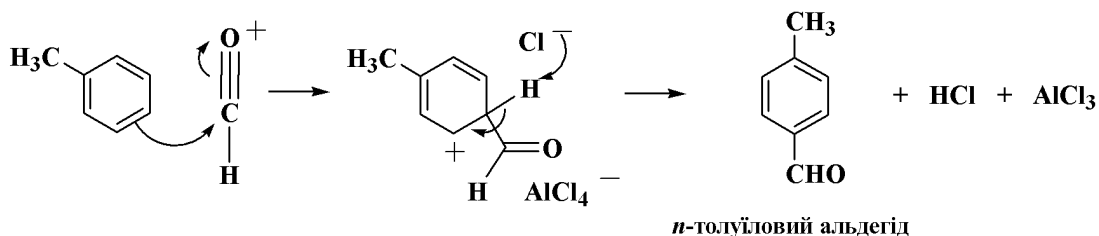
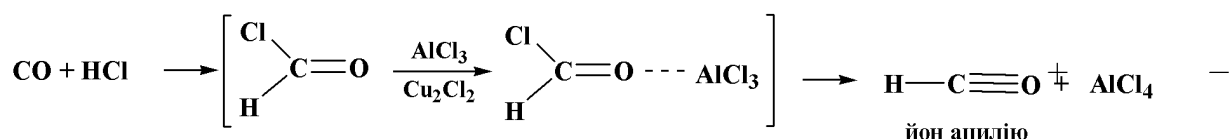
Реакція Вільсмайєра стала важливим промисловим процесом, зокрема, для формілювання реакційноздатних гетероциклічних сполук. Однак, необхідність використання великої кількості фосфороксихлориду та його накопичення як забруднюючої речовини становить все зростаючу проблему, що зумовлює тенденцію до відмови від цього способу.



Для введення формільного або ацетильного угруповання до ароматичної сполуки можна також використати реакцію з оксидом карбону(II), гідроген ціанідом HCN або нітрилом у присутності сильних кислот або кислот Льюїса. Вважають, що електрофільними частинками, які беруть участь у цих реакціях, є катіони, що утворюються при протонуванні CO, HCN чи RCN.

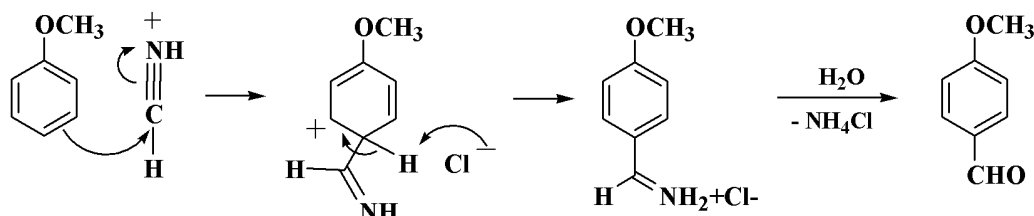
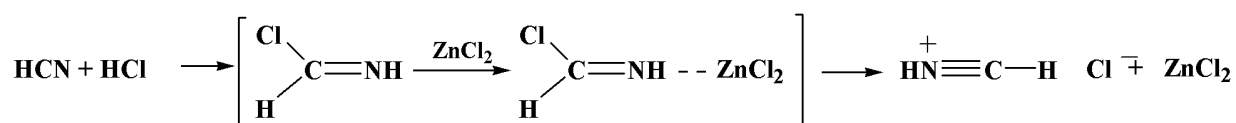
Способом формілювання бензену та його алкілпохідних, що проходить за умов ацилювання за Фріделем – Крафтсом, є *реакція Гаттермана – Коха*. Вона полягає у використанні газоподібних CO та HCl у присутності AlCl_3 , при взаємодії яких генерується нестійкий формілювальний агент HCOCl безпосередньо в реакційній суміші. До каталізатора додають каталітичну кількість купрум(I) хлориду, який через утворення комплексу з CO може прискорювати стадію його протонування та утворення проміжного йона ацилію. Формілювання відбувається переважно в *пара*-положення. Так, з толуену можна отримати *n*-толуїловий альдегід.

З амінами, фенолами та їх етерами реакція не відбувається внаслідок утворення комплексів з каталізатором.



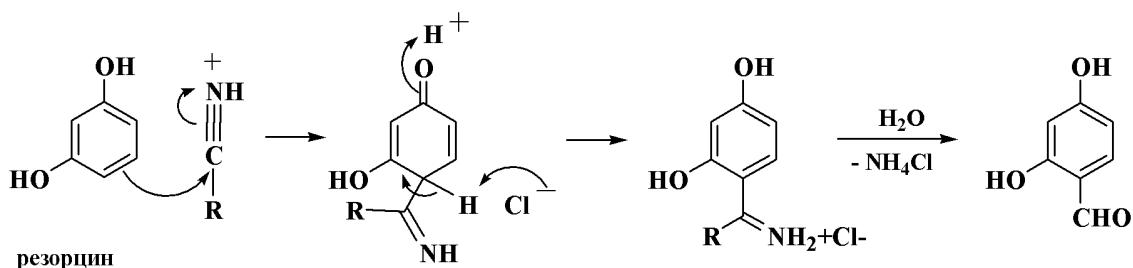
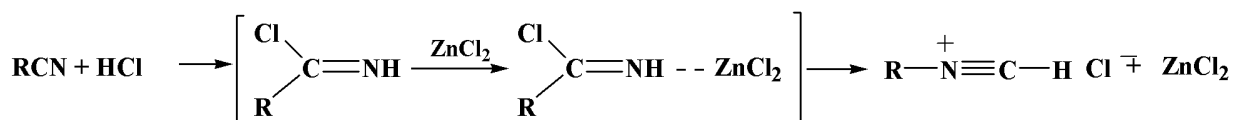
Спосіб формілювання ароматичних сполук за допомогою $\text{Zn}(\text{CN})_2$ та HCl називають *реакцією Гаттермана*. Її можна застосувати для формілювання алкілбензенів, а також фенолів та їх етерів, але не ароматичних амінів. Спочатку реакцію проводили за допомогою HCN, HCl та ZnCl_2 , однак зручніше використовувати $\text{Zn}(\text{CN})_2$ та

HCl, які генерують HCN та ZnCl₂ безпосередньо в реакційній суміші.



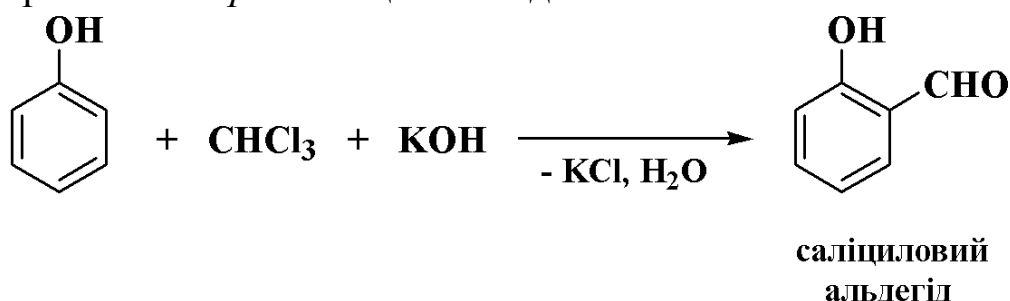
Подібно до реакції Гаттермана – Коха, електрофільний реагент $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{H}$ генерується при протонуванні HCN, а проміжною сполукою вважають імінієву сіль, що утворюється з ароматичного субстрату та потім за умов реакції гідролізує до альдегіду.

Якщо замість гідрогенціаніду взяти нітрил RCN, то за аналогічних умов ацилювання (газоподібний HCl у присутності кислоти Льюїса, зазвичай цинк хлорид ZnCl₂) ароматичні субстрати перетворюються на арилкетони. Ця реакція відома як реакція Губена – Геша (синтез Геша), вона проходить з активованими субстратами типу фенолів або амінів. Нітрили мають бути активованими, такими як хлорозаміщені алкілнітрили або фенілацетонітрили. Атакуючим електрофілом вважається $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{HCl}^-$ або імінохлорид $\text{R}-\text{C}^+=\text{NHCl}^-$, який з ароматичним субстратом утворює проміжну сполуку – сіль кетіміну, що може бути виділена. Кінцевий арилкетон отримують після її наступного гідролізу.

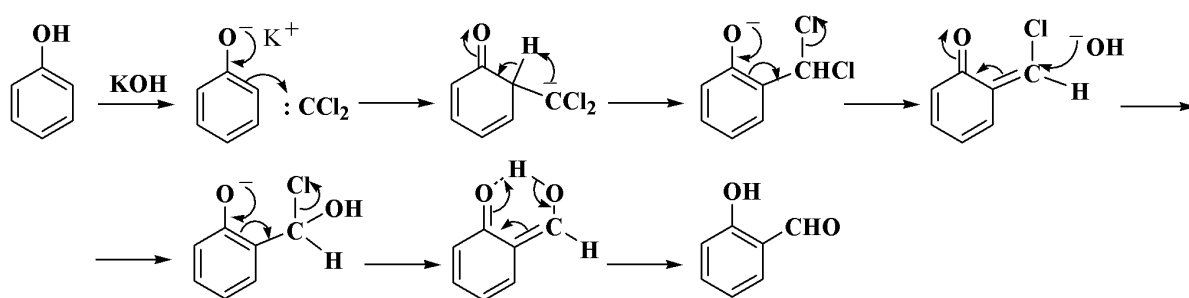


Реакцію переважно використовують для ацилювання фенолів, їх етерів, піролу та субстратів, які погано ацилюються за умов реакції Фріделя – Крафтса. Окремим випадком реакції Губена – Геша є реакція Гаттермана.

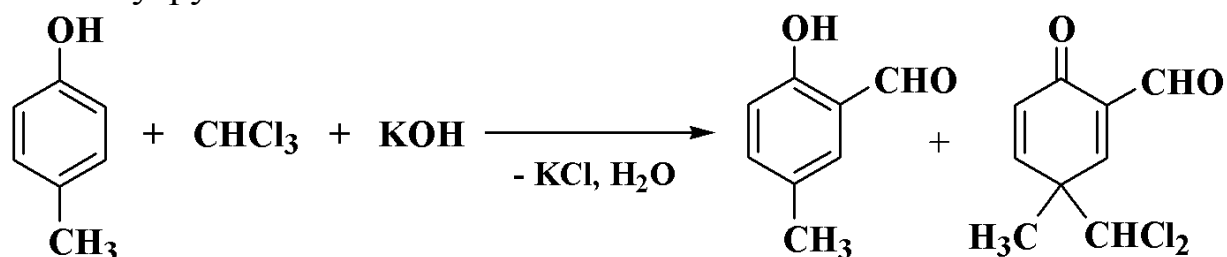
Феноли та деякі гетероциклічні сполуки типу піролу та індо-лу можна проформілювати хлороформом за основних умов (*реакція Раймера – Тімана*). Вхідження альдегідного угруповання орієнтується в *орто*-положення, і лише у випадку, коли вони обидва зайняті, утворюються *пара*-заміщені похідні.



Відомо, що хлороформ у присутності сильних основ утворює дихлорокарбен $:CCl_2$, який і є справжньою електрофільною частиною.

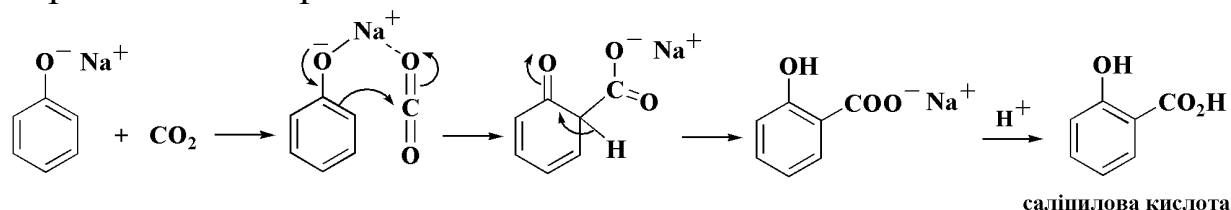


Підтвердженням цього є утворення продуктів розширення циклу, характерних для дії $:CCl_2$, а саме, піридинів у реакції з піролом, а також виділення продуктів приєднання дихлорокарбену до ароматичного кільця в *інсо*-положення, так як це спостерігається у реакції формілювання *пара*-крезолу. В останньому випадку метильна група не може відщепитись, як протон, під дією електрофілу, і стабілізація відбувається шляхом міграції протона до дихлорометильного угруповання.



Карбоксилювання фенолятів за реакцією *Кольбе – Шмідта* дозволяє отримувати *орто*-гідроксиароматичні карбонові кислоти з

фенолятів натрію, вона відбувається за участю діоксиду карбону CO_2 . За цією реакцією у промисловості з незаміщеного феноляту натрію отримують 2-гідроксибензойну (саліцилову) кислоту, з якої виробляють аспірин.



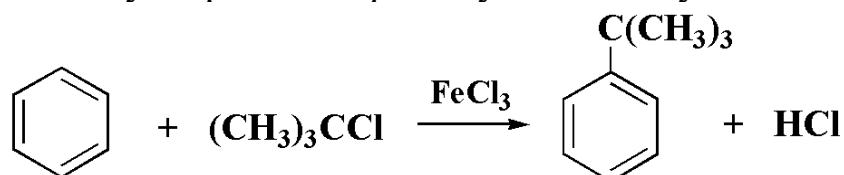
Аналогічна реакція за участю феноляту калію дає переважно *пара*-заміщені гідроксиароматичні кислоти. До реакції вводять не феноли, а активніші до електрофільного заміщення феноляти, тому що діоксид карбону є дуже слабким електрофілом. Це пояснюється утворенням проміжного комплексу феноляту натрію та діоксиду карбону, в якому атом натрію координований з двома атомами оксигену, один з яких входить до молекули CO_2 . Атом карбону останньої внаслідок певної поляризації набуває більшого позитивного заряду та зручного розташування для атаки в *орто*-положення фенольного кільця.

Саліцилова кислота отримала свою назву від назви дерева іви *genus Salix L.*, з кори якої вона була вперше виділена.

Вправа 1.5. Напишіть рівняння реакцій аніліну, *m*-нітроаніліну та *n*-метоксианіліну з такими реагентами: (а) Br_2 , вода; (б) 1) оцтовий ангідрид, піридин; 2) нітратна кислота, оцтова кислота; 3) HCl , етанол, нагрівання; 4) обробка 1 *N* водним NaOH .

1.6.3. Алкілювання

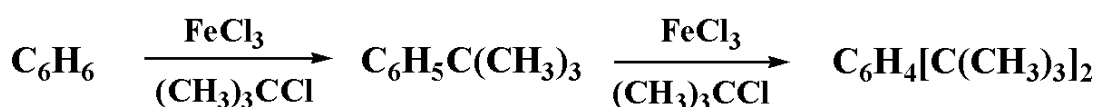
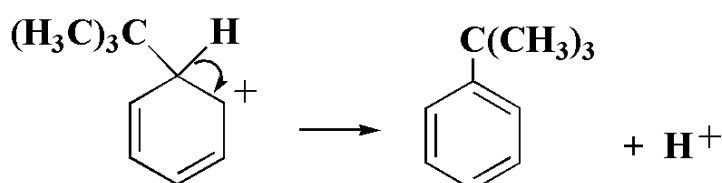
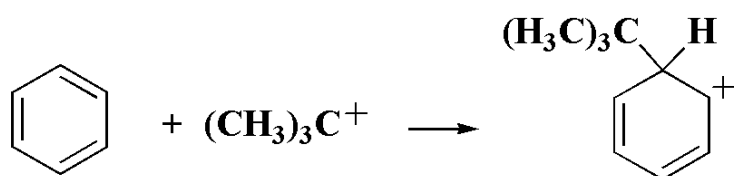
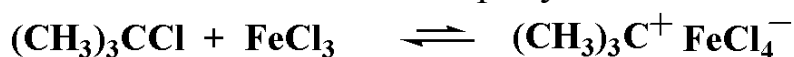
Бензен піддається **алкілюванню** за Фріделем – Крафтсом при обробці алкілгалогенідом та каталізатором – кислотою Льюїса, такою як FeBr_3 або AlCl_3 . Прикладом є взаємодія бензену з *трет*-бутилхлоридом з утворенням *трет*-бутилбензену.



У цьому алкілюванні за Фріделем – Крафтсом атакуючим електрофілом є *трет*-бутилкатион, що утворюється за реакцією

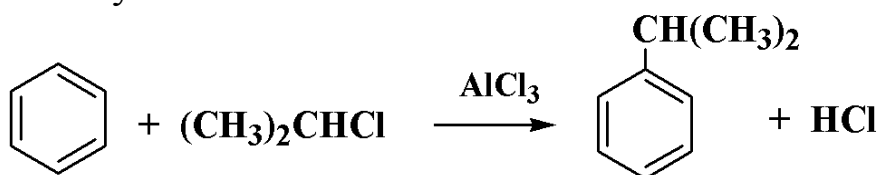
трет-бутилхлориду з FeCl_3 . За відсутності інших нуклеofilів ці електрофільні частинки реагують з ароматичним кільцем.

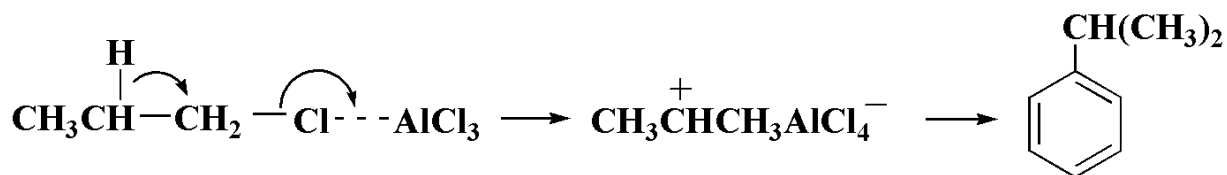
Алкілювання за Фріделем – Крафтсом має два важливі обмеження, які сильно зменшують її цінність та роблять реакцію взагалі менш вигідною, ніж ацилювання. Алкілбензени у загальному випадку є більш реакційно здатними у реакціях електрофільного заміщення, аніж сам бензен. Тому алкілювання за Фріделем – Крафтсом має схильність до переалкілювання, внаслідок чого утворюються діалкіл- або вищі алкільовані бічні продукти.



Єдиним практичним шляхом керування подібними реакціями заміщення є підтримання великого надлишку бензену. Цей спосіб прийнятний для самого бензену, оскільки він відносно дешевий і легкий, але неприйнятний для більшості заміщених бензенів, які коштують дорожче або менш доступні.

Інше важливе обмеження алкілювання за Фріделем – Крафтсом пов'язане з альтернативною реакцією багатьох карбокатионів, зокрема за відсутності реакційноздатних нуклеofilів, а саме перегрупуванням в ізомерні карбокатиони. Ізопропілхлорид або ізопропілбромід реагують з хлоридом алюмінію та бенzenом з утворенням ізопропілбензену:

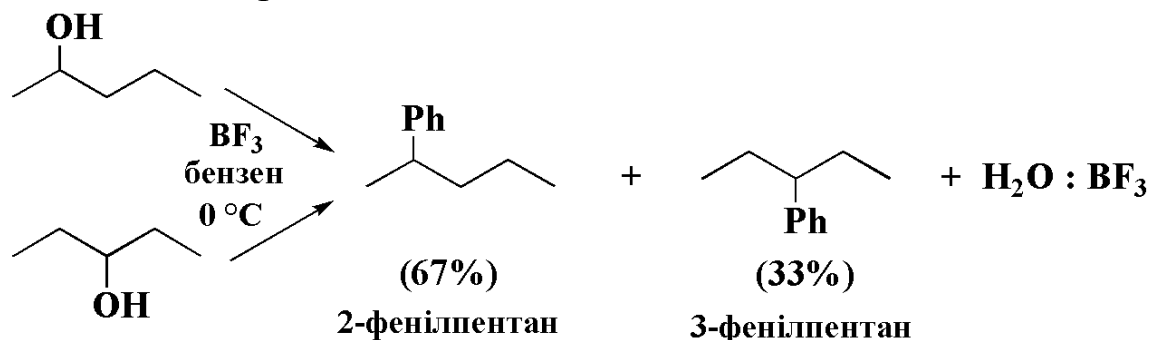




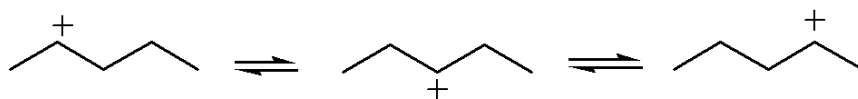
Однак і 1-хлоропропан дає за цих умов ізопропілбензен. Перегрупування у вторинний карбокатион відбувається майже повністю.

Первинні алкілгалогеніди менш реакційноздатні порівняно зі вторинними або третинними галогенідами і для них звичайно потрібні вищі температури. За деяких умов перегрупування первинних систем відбувається лише частково. Тоді реакція бензену з алкілгалогенідом, координованим з кислотою Льюїса, конкурує з перегрупуванням карбокатиона. Варто зазначити, що в решті решт деяке перегрупування для відповідних первинних систем спостерігається завжди, що значно обмежує застосування цієї реакції. Найактивнішими каталізаторами є AlCl_3 та AlBr_3 , більш помірним FeCl_3 , ще менше – SnCl_4 , TiCl_4 .

Алкілювання за Фріделем – Крафтсом може бути також здійснено спиртами і такими каталізаторами, як бор трифлуорид BF_3 . Реакція має ті ж самі обмеження, що й реакція алкілгалогенідів. Тут теж необхідний великий надлишок бензену, аби запобігти утворенню продуктів перегрупування. До того ж, одним із продуктів реакції є вода, яка координується з кислотами Льюїса. Тому зі спиртами потрібна стехіометрична кількість кислоти Льюїса.

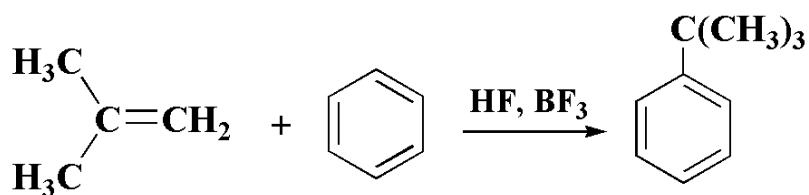


У цьому прикладі співвідношення 2-фенілпентану та 3-фенілпентану 2:1 повністю відповідає статистичній суміші ізомерних вторинних карбокатионів. Таким чином, рівноважні переходи між ізомерними пентильними катіонами відбуваються швидше, ніж їх взаємодія з бенzenом.



Вправа 1.6. Поясніть, чому реакція 3-метил-2-бутанолу з бор трифлуоридом та бенzenом дає переважно 2-метил-2-фенілбутан без помітної кількості 2-метил-3-фенілбутану? Запропонуйте спосіб добування останнього із застосуванням ацилювання за Фріделем – Крафтсом.

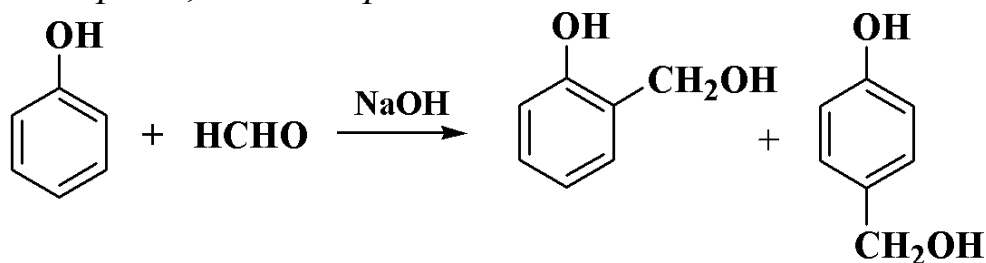
Реакції алкілювання можуть бути здійснені і за участю алкенів. Типові каталізатори, що застосовуються – HF/BF_3 та HCl/AlCl_3 , генерують карбокатиони звичайним способом.



Ця реакція використовується для промислового добування алкілбензенів, але в лабораторії застосовується рідко.

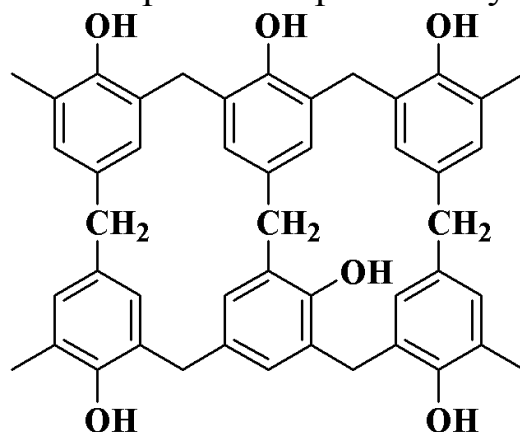
1.7. Гідроксиалкілювання

За реакцією *гідроксиалкілювання* за допомогою альдегідів або кетонів в ароматичні сполуки можна ввести спиртові угруповання. Однією з найважливіших є конденсація фенолів з формальдегідом у лужному середовищі (реакція *Ледерера – Манассе*). У реакції бере участь активний фенолят-аніон, а гідроксиметильні групи вступають як в *орто*-, так і в *пара*-положення.

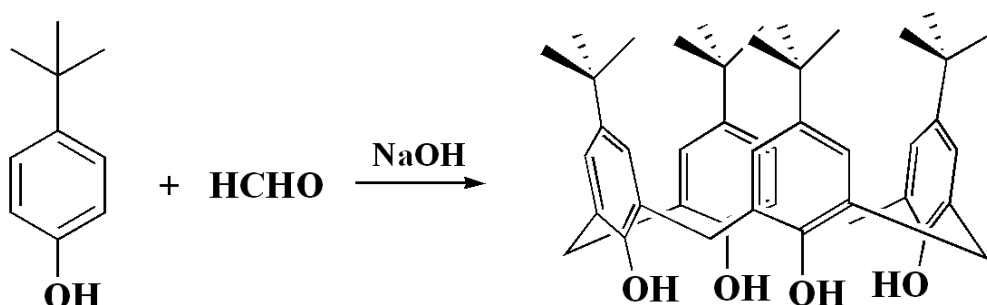


Для отримання моногідроксиметильних похідних реакцію необхідно проводити за низьких температур, інакше відбувається гідроксиметилування по всіх *орто*- та *пара*-положеннях з подальшою міжмолекулярною конденсацією та утворенням полімерних

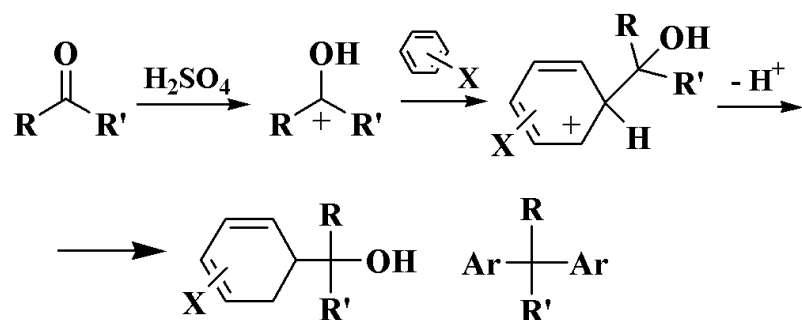
структур. Такі полімери є основою фенолоформальдегідних смол (бакелітів), що знайшли широке використання у промисловості.



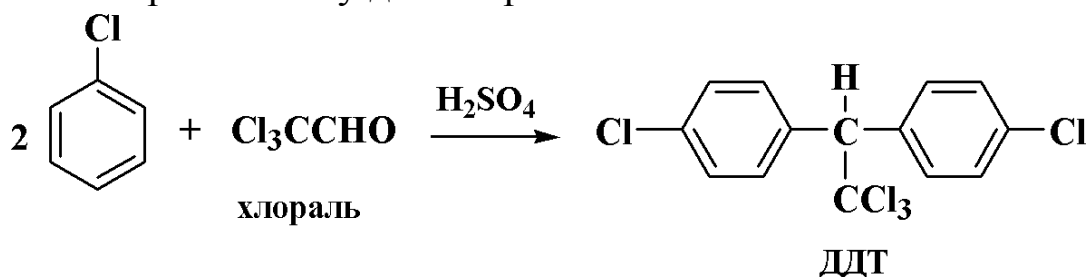
За контрольованою реакцією фенолів, наприклад, 4-*трет*-бутилфенолу з формальдегідом у присутності NaOH можна отримати так звані калікс[*n*]арени, де $n = 4, 6, 8$. Структура цих циклічних сполук цікава тим, що вони мають чашоподібну будову, що відображено в їх назві (від грец. калікс – чаша). Каліксарени можуть захоплювати в свою порожнину інші молекули, а також утворювати похідні по нижньому та верхньому вінцях. Каліксарени останнім часом інтенсивно досліджуються як об'єкти супрамолекулярної хімії.



Конденсацією ароматичних сполук з альдегідами або кетонами в присутності кислот можна отримати гідроксиароматичні спирти. Атакуючою частинкою є карбокатион, що виникає при протонуванні карбонільної сполуки. Спирт, що утворився, за умов реакції алкілює другу молекулу арену з утворенням діарильних похідних.

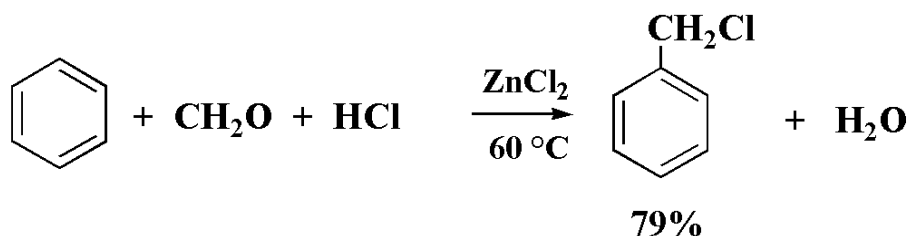


Прикладом такої реакції є синтез відомого інсектициду ДДТ 1,1,1-трихлоро-2,2-ди(4-хлорофеніл)етану, забороненого на сьогодні в багатьох країнах світу до використання.

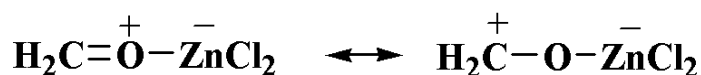


1.8. Хлорометилювання

Близькою до алкілювання за Фріделем – Крафтсом є реакція хлорометилювання. Це реакція ароматичних сполук з формальдегідом, хлороводнем та кислотою Льюїса, такою як, наприклад, хлорид цинку.

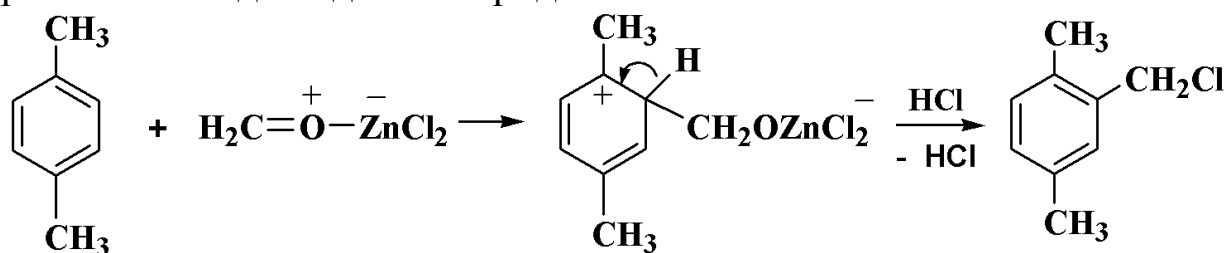


До реакції вступають бензен та ароматичні сполуки, що містять електрондонорні замісники. Електрофільне ароматичне заміщення відбувається, ймовірно, під дією оксонієвого йона, який утворюється шляхом координування формальдегіду з кислотою Льюїса:



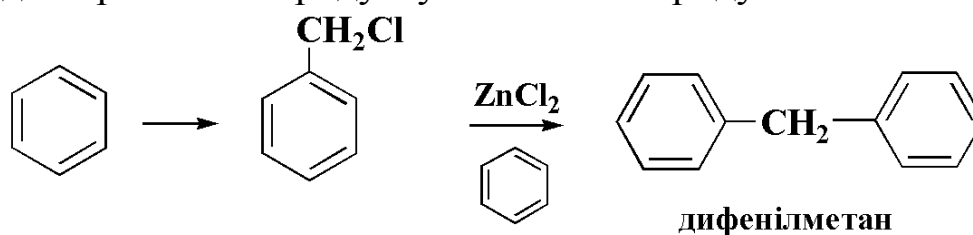
Реагент, що виникає при цьому, реагує з ароматичною сполукою. Продуктом електрофільного ароматичного заміщення координованим формальдегідом є відповідний спирт, але він є спиртом

бензильного типу, тому в присутності $\text{ZnCl}_2\text{--HCl}$ швидко перетворюється на відповідний хлорид.

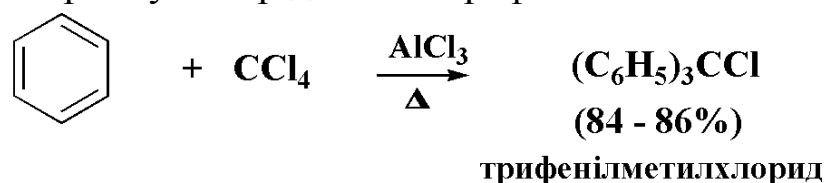


Реакцію хлорометилування необхідно проводити в ефективно діючій витяжній шафі та з надзвичайною обережністю. За умов цієї реакції утворюється *біс*-хлорометильовий етер, $\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$. Ця речовина – потенційний канцероген, контакт з яким потрібно всіляко уникати.

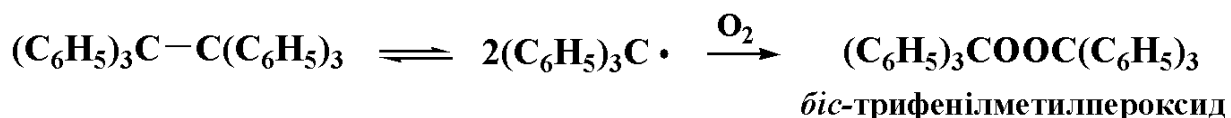
Важливою побічною реакцією хлорометилування є взаємодія продукту, що є реакційно здатним алкілгалогенідом, з вихідною ароматичною сполукою. Наприклад, при хлорометилуванні бензену завжди утворюється трохи дифенілметану, що виникає внаслідок взаємодії первинного продукту – бензилхлориду – з бенzenом.



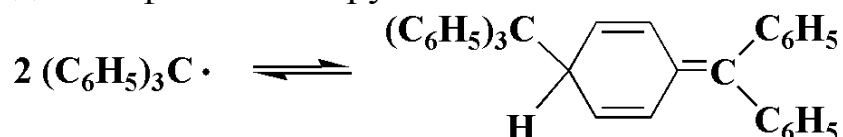
Побічна реакція може стати препаративним методом синтезу дифенілметану, якщо застосувати надлишок бензену та дотримуватись відповідних умов реакції. Подібним є алкілювання бензену тетрахлоридом карбону за Фріделем – Крафтсом.



Трифенілметилхлорид, або “тритилхлорид” – безбарвна кристалічна речовина з т. пл. 111 – 112 °С, що стала початком захоплюючого розділу органічної хімії. В експерименті, про який Мозес Гомберг доповів 1900 р., він обробляв трифенілметилхлорид добре очищеним сріблом в інертній атмосфері і отримав білий твердий вуглеводень, якому приписав формулу гексафенілетану. Продукт в органічних розчинниках утворює жовті розчини, які швидко поглинають кисень з повітря. Ці розчини містять відносно стійкий трифенілметильний радикал.



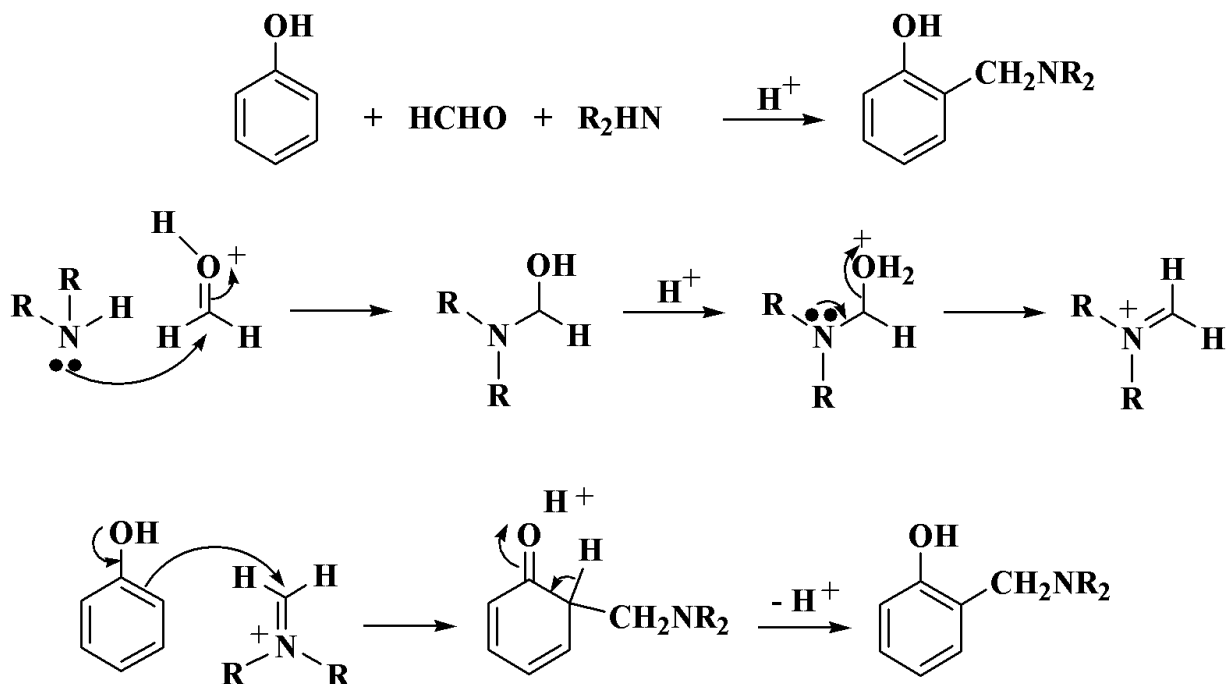
Стабільність трифенілметильного радикалу пояснюється π-кон'югацією у радикалі та стеричними перешкодами в димері. Дослідження рівноваги показали, що центральний зв'язок у димері має енергію лише 11 ккал/моль. Дивовижним епілогом цієї історії стали сучасні структурні дослідження, що базувалися головним чином на даних ЯМР. Вони свідчать про те, що вуглеводень, який добру половину століття вважався гексафенілетаном, насправді має зовсім іншу структуру і є продуктом димеризації по одному з *пара*-положень однієї з фенільних груп.



Іншими словами, гексафенілетан настільки напружений, що виявляється менш стійким, аніж наведений ізомер, незважаючи на втрату резонансної енергії одного з бензенових кілець у цій структурі.

1.9. Амінометилування

Реакція Манніха, або *амінометилування*, є характерною для сполук з активною метиленовою групою. Вона відбувається як багатокomпонентна реакція за участю формальдегіду та вторинного аміну (у вигляді гідрохлориду) та дозволяє ввести до сполуки амінометильну групу $-\text{CH}_2\text{NR}_2$ (див. Амінування). До реакції також вступають активовані ароматичні субстрати, такі як феноли, вторинні або третинні ароматичні аміни, гетероциклічні сполуки типу індолу, піролу, фурану. Так можна отримати ароматичні сполуки з амінометильним угрупованням CH_2NR_2 .



Серед амінів часто використовують диметиламін, а замість формальдегіду можна вводити інший альдегід.

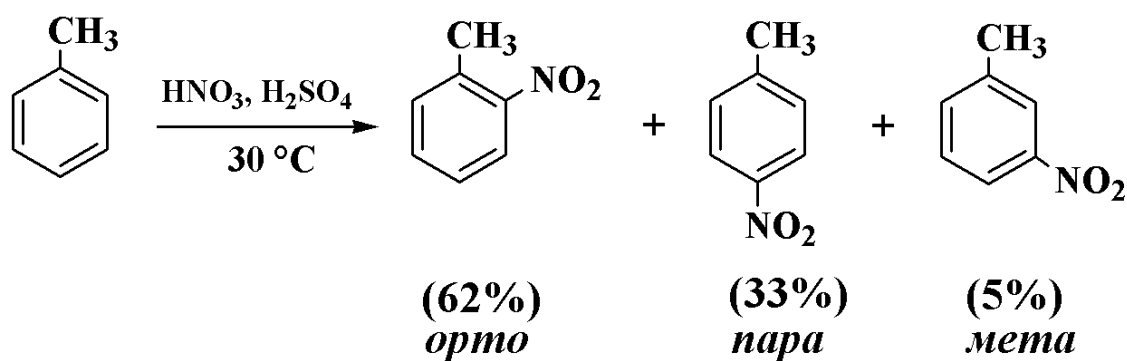
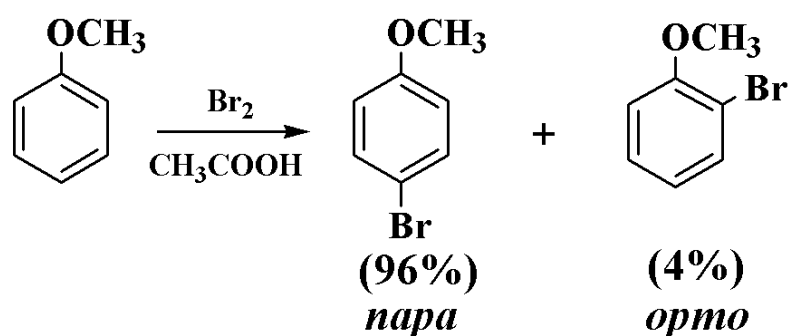
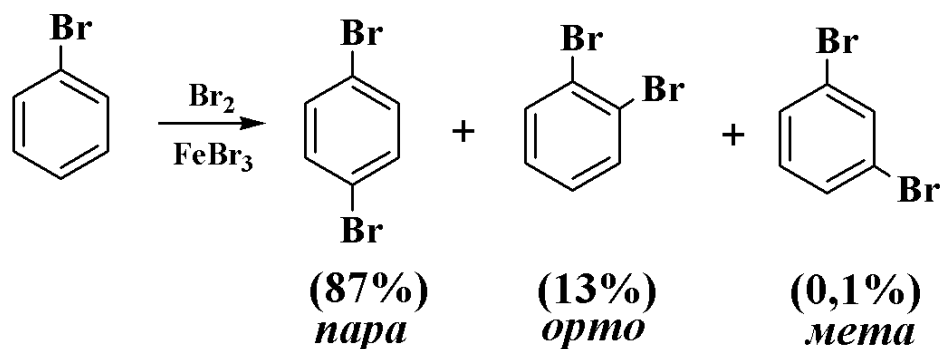
Механізм реакції полягає в утворенні солі іміну з формальдегіду та вторинного аміну через проміжний аміналь та його дегідратацію при каталітичній дії H^+ . Імінієвий йон $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{R}_2$ є електрофілом, що атакує ароматичне кільце. Імінієвий йон, утворений формальдегідом та диметиламіном, можна виділити у вигляді йодиду $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2\text{I}^-$ (сіль Ешенмозера).

Вправа 1.7. Напишіть рівняння, що ілюструють взаємодію бензену з такими реагентами: (а) бутаноїлхлорид, AlCl_3 , (б) 2-метилпропен, HF , BF_3 , (в) бутан-2-ол, H_2SO_4 , (г) формальдегід, HCl , ZnCl_2 .

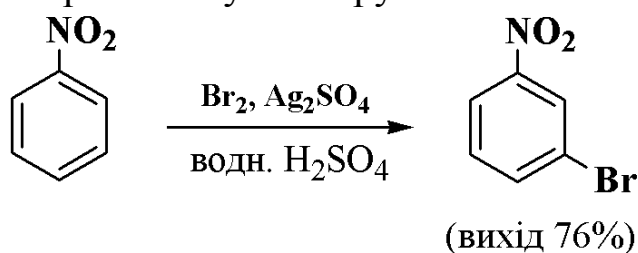
Орієнтація при електрофільному ароматичному заміщенні

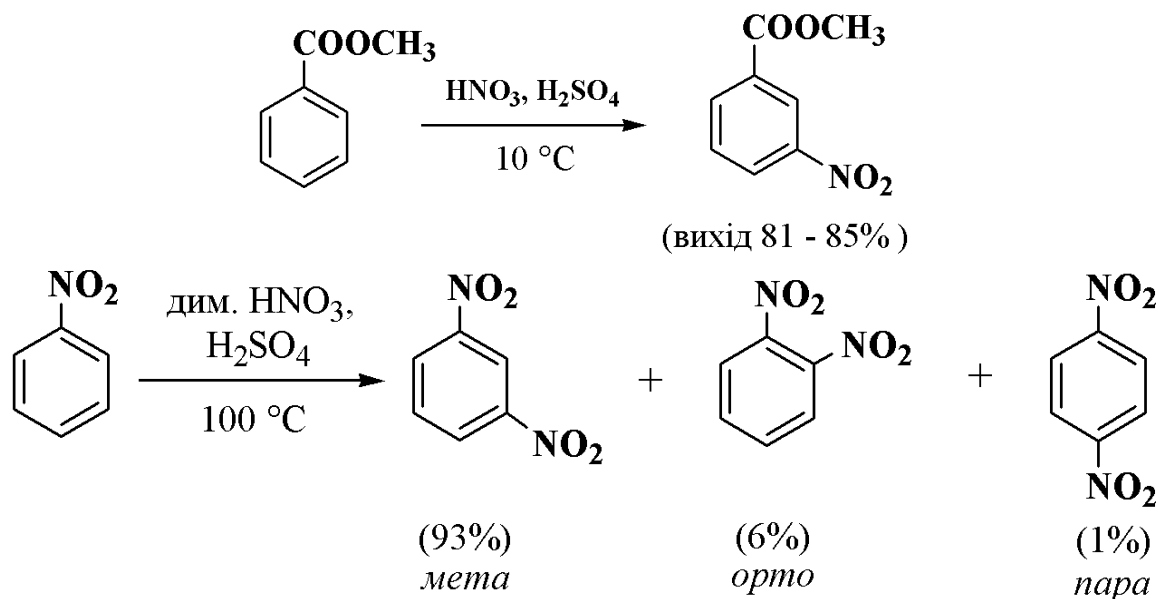
При електрофільному ароматичному заміщенні бензен може дати лише один монозаміщений продукт. Однак заміщення у сполучці, що вже має якусь групу, сполучену з кільцем, може дати три продукти. Два замісники у двозаміщеному бензені можуть розташуватися в *орто*-, *мета*- або *пара*-положеннях один відносно одного. Ці три ізомери в загальному випадку утворюються в різних кількостях. На розподіл продуктів впливає замісник, що вже присутній у кільці. З деякими групами наступне заміщення дає переважно *орто*- та *пара*-двозаміщені продукти. Це видно на прикладах сполук, що утво-

рилися при бромованні бромобензену, анізолу та при нітруванні толуену.



З іншого боку, подальше заміщення у деяких похідних бензену дає повністю *мета*-двозаміщений продукт з невеликою кількістю або зовсім без *орто*- та *пара*-продуктів. Прикладами є бромовання та нітрування нітробензену та нітрування метилбензоату.





Як можна помітити у попередніх прикладах, замісники можна розподілити на дві категорії – ті, що є **орто,пара-орієнтантами**, та ті, що є **мета-орієнтантами**. Бром, метильна та метоксигрупа є *орто,пара*-орієнтантами, а нітро- та естерна групи є *мета*-орієнтантами. Треба зазначити, що *орто*- та *пара*-похідні утворюються у вигляді суміші, хоча співвідношення *орто/пара* може змінюватися для різних груп та за різних умов реакції для однієї і тієї самої групи.

Замісники можуть також характеризуватися за своїм впливом на швидкість наступних реакцій заміщення. Одні замісники знижують реакційну здатність ароматичного кільця порівняно з бенzenом; такі групи називають **дезактивуючими**. Наприклад, нітрогрупа є сильною дезактивуючою групою. Нітробензен набагато менш реакційно здатний, ніж бензен, як видно з умов, необхідних для нітрування бензену та нітробензену (див. вище). Коли дві дезактивуючі групи сполучені з бенzenовим кільцем, потрібні ще жорсткіші умови для подальшого заміщення.

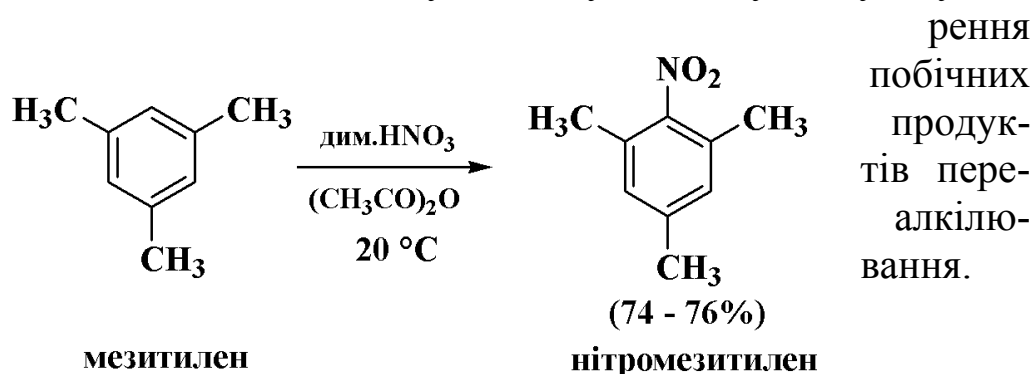
Наприклад, *м*-динітробензен може бути перетворений на 1,3,5-тринітробензен з виходом 45% нагріванням 60 г динітробензену з 1 кг димучої сульфатної кислоти та 0.5 кг димучої нітратної кислоти при 100°C упродовж 5 днів.

Концентрована сульфатна кислота, що надходить у продаж, має концентрацію 98%. Димуча сульфатна кислота містить додатково розчинений сульфур триоксид. Концентрована нітратна кислота – це водний розчин HNO_3 , вміст якої становить приблизно 70%. Її розчин безбарвний, але при стоянні на світлі стає жовтим внаслідок

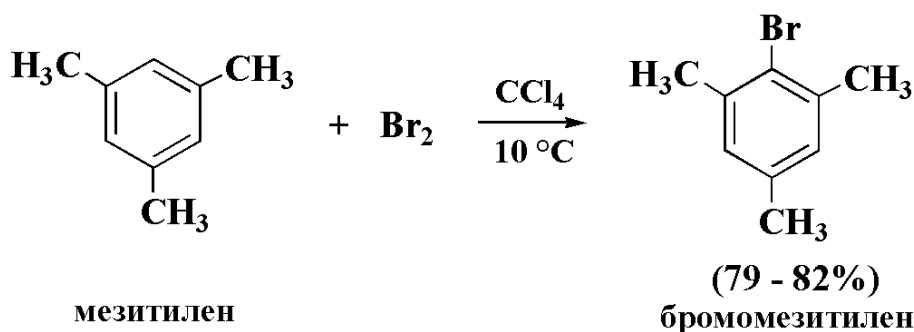
фотохімічного розкладу з утворенням NO_2 . Червона “димуча” нітратна кислота містить додатково розчинений NO_2 .

Карбонільні групи також є дезактивуючими. Так, продукти ацилювання за Фріделем – Крафтсом менш реакційно здатні, ніж вихідні сполуки. Тому в цій реакції легко забезпечити монозаміщення. Фактично ацилювання за Фріделем – Крафтсом взагалі не йде з тими ароматичними похідними, що містять сильні дезактивуючі групи. Наприклад, нітробензен не реагує за умов ацилювання за Фріделем – Крафтсом і навіть застосовується у цій реакції як розчинник.

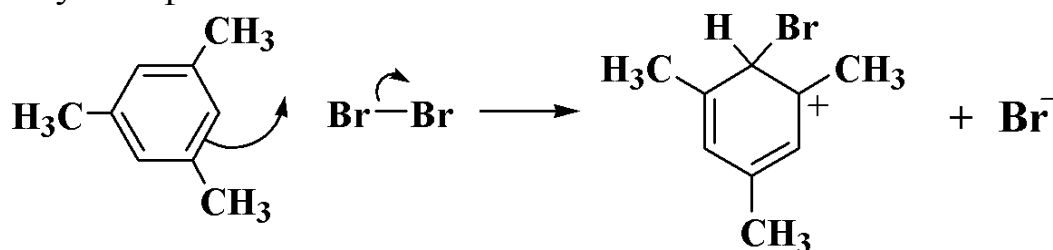
З **активуючими** групами в ароматичних системах електрофільне заміщення проходить швидче, ніж у бензені. Як згадувалося при обговоренні алкілювання за Фріделем – Крафтсом, алкільні групи є активуючими і тому алкілбензени реакційноздатніші, ніж незаміщений бензен. Із цього випливає важливий наслідок, який полягає в тому, що продукт алкілювання за Фріделем – Крафтсом *більш реакційноздатний*, аніж вихідна сполука. Тому важко уникнути утво-



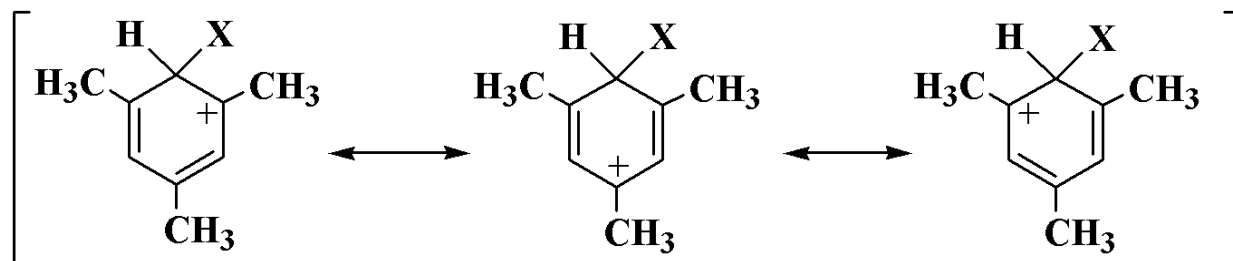
Активуючий вплив алкільних груп можна бачити на прикладі умов, що необхідні для нітрування мезитилену і які можна порівняти з умовами, що застосовуються для нітрування самого бензену. Інший приклад свідчить, що мезитилен з його трьома активуючими метильними групами настільки реакційноздатний, що піддається галогенуванню навіть без звичайного каталізу кислотами Льюїса (див. розд. 1.1).



У таких випадках реакцію можна розглядати як своєрідне заміщення у молекулі галогену під дією ароматичної сполуки, що діє як нуклеофіл.



Порівняно з іншими гомологами бензену мезитилен є особливо реакційноздатним, оскільки утворений інтермедіат високо стабілізований; тут усі три резонансні структури відповідають третинним карбокатионам:



Активуючий ефект алкільних груп буде розглянуто у розд. 1.6 та 1.7. Зараз варто зазначити, що замісники можна згрупувати у три різні категорії відповідно до того, чи є вони активуючими або дезактивуючими та чи є вони *орто*, *пара*- або *мета*-орієнтантами.

1 *Орто,пара-орієнтуючі та активуючі*: R (алкіл), NH₂, NHR, NR₂ та NHCOR (аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно- та амідна групи), OH, OR, OCOR (гідрокси-, алкокси- та ацилоксигрупи).

2 *Орто,пара-орієнтуючі та дезактивуючі*: галогени F, Cl, Br та I.

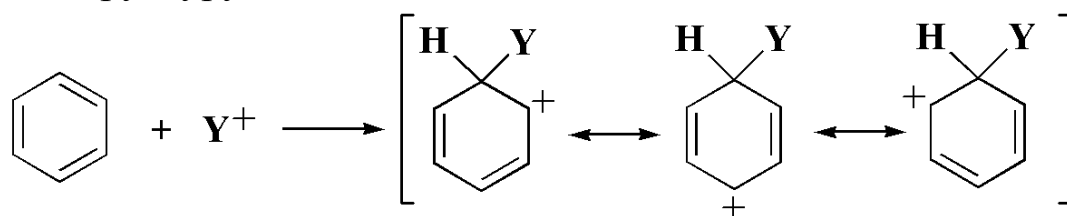
3 *Мета-орієнтуючі та дезактивуючі*: NO₂ (нітрогрупа), SO₃H (сульфогрупа) та всі карбонільні угруповання: COOH, COOR, CHO та COR (карбонові кислоти, естери, альдегіди та кетони).

Усі активуючі групи є *орто,пара*-орієнтантами, а всі дезактивуючі є *мета*-орієнтантами. Ці узагальнення виведені з багатьох експериментальних спостережень і є набором зручних емпіричних правил. Ці правила дозволяють зробити послідовне та задовільне пояснення і передбачення наслідків реакцій сучасною теоретичною органічною хімією. В основу теорії покладено електронодонорний та електрон-акцепторний характер різних функціональних груп, детальне обговорення якого буде зроблено у наступному розділі.

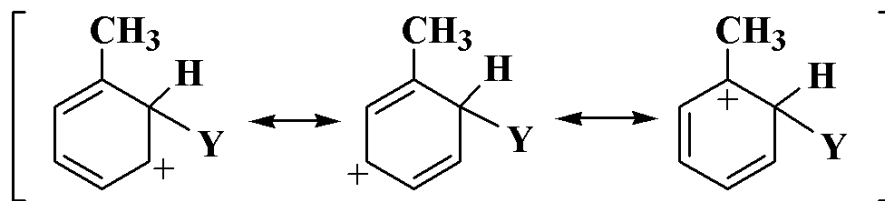
Вправа 1.8. Складіть таблицю 6×4. У лівому стовпчику розмістіть ароматичні сполуки – ацетофенон, бромобензен, анізол, нітробензен та ацетанлід. У верхньому рядку розташуйте чотири реакції – бромовання, нітрування, алкілювання за Фріделем – Крафтсом та ацилювання за Фріделем – Крафтсом. У кожну клітинку на перетині рядків та стовпчиків впишіть продукт реакції. Позначте кольором клітинки продукти (коли вони є), що утворюються скоріше, ніж в аналогічних реакціях самого бензену.

1.10. Теорія орієнтації при електрофільному ароматичному заміщенні

Механізм електрофільного ароматичного заміщення (розділ 1.1) включає сполучення позитивних (електрофільних) частинок з парою π -електронів бензенового кільця та утворення інтермедіату, що має структуру шестичленного пентадієнільного катіона:



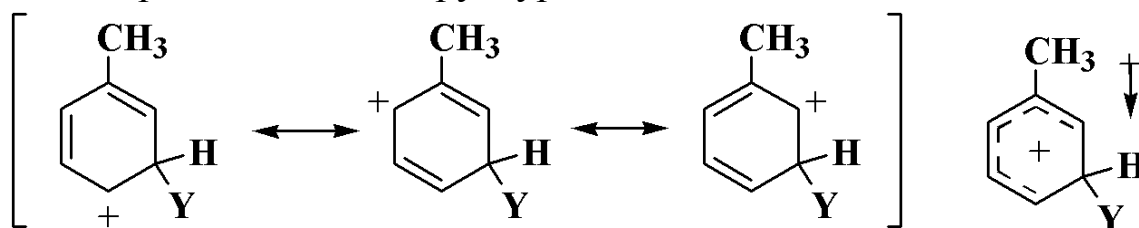
Перехідний стан переважно має характер проміжного пентадієнільного катіона, до якого він веде. Ті самі фактори, що впливають на відносну енергію та стабільність інтермедіату, також зумовлюють менший, але істотний рівень відносної енергії або стабільності перехідного стану. Сучасна електронна теорія орієнтації при ароматичному електрофільному заміщенні в реакції по різних можливих положеннях полягає в оцінюванні впливу замісника на відносні енергії перехідних станів, подібних до пентадієнільних карбокаціонів. Наприклад, реакція по *орто*-положенням толуену відбувається через перехідний стан, що нагадує такий інтермедіат:



Дві з цих структур є вторинними карбокатионами, проте третя відповідає стійкішому третинному карбокатиону. В результаті цей інтермедіат і, *отже, також перехідний стан, що веде до нього*, є стійкішими – мають нижчу енергію, аніж відповідний інтермедіат та перехідний стан для незаміщеного бензену, в якому всі три резонансні структури є вторинними карбокатионами. Звідси можна очікувати, що обидва *орто*-положення в толуені будуть реакційно здатнішими, ніж у незаміщеному бензені.

Цей доказ треба застосовувати на основі заміщення гідрогену. Без особливих орієнтуючих переваг, статистика сама по собі дала б співвідношення реакційної здатності бензен:*орто*:*мета*:*пара* як 6:2:2:1.

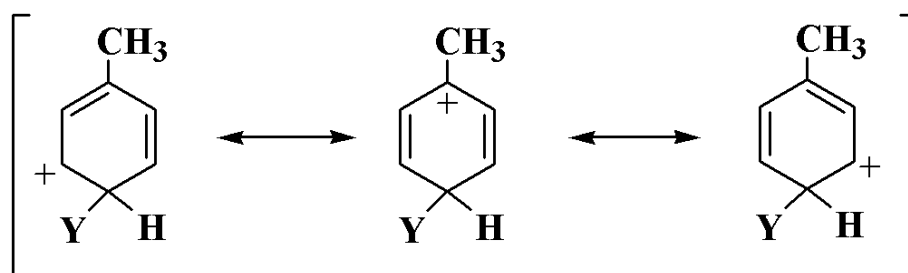
Інтермедіат реакції по *мета*-положеннях можна зобразити такими резонансними структурами:



Усі три резонансні структури є вторинними карбокатионами. Кожна з них слабо стабілізована за рахунок диполя $C_{\text{метильний}} - C_{\text{кільцевий}}$.

Відповідно, треба очікувати, що обидва *мета*-положення в толуені будуть трохи більш реакційноздатними, ніж у бензені, але далеко не такими, як *орто*-положення в толуені.

Насамкінець, резонансні структури для *пара*-положення будуть такими:



Тут знову присутні структури двох вторинних карбокатионів та одного третинного карбокатиона. Загальна енергія перехідного стану є порівнянною з енергією для *орто*-заміщення.

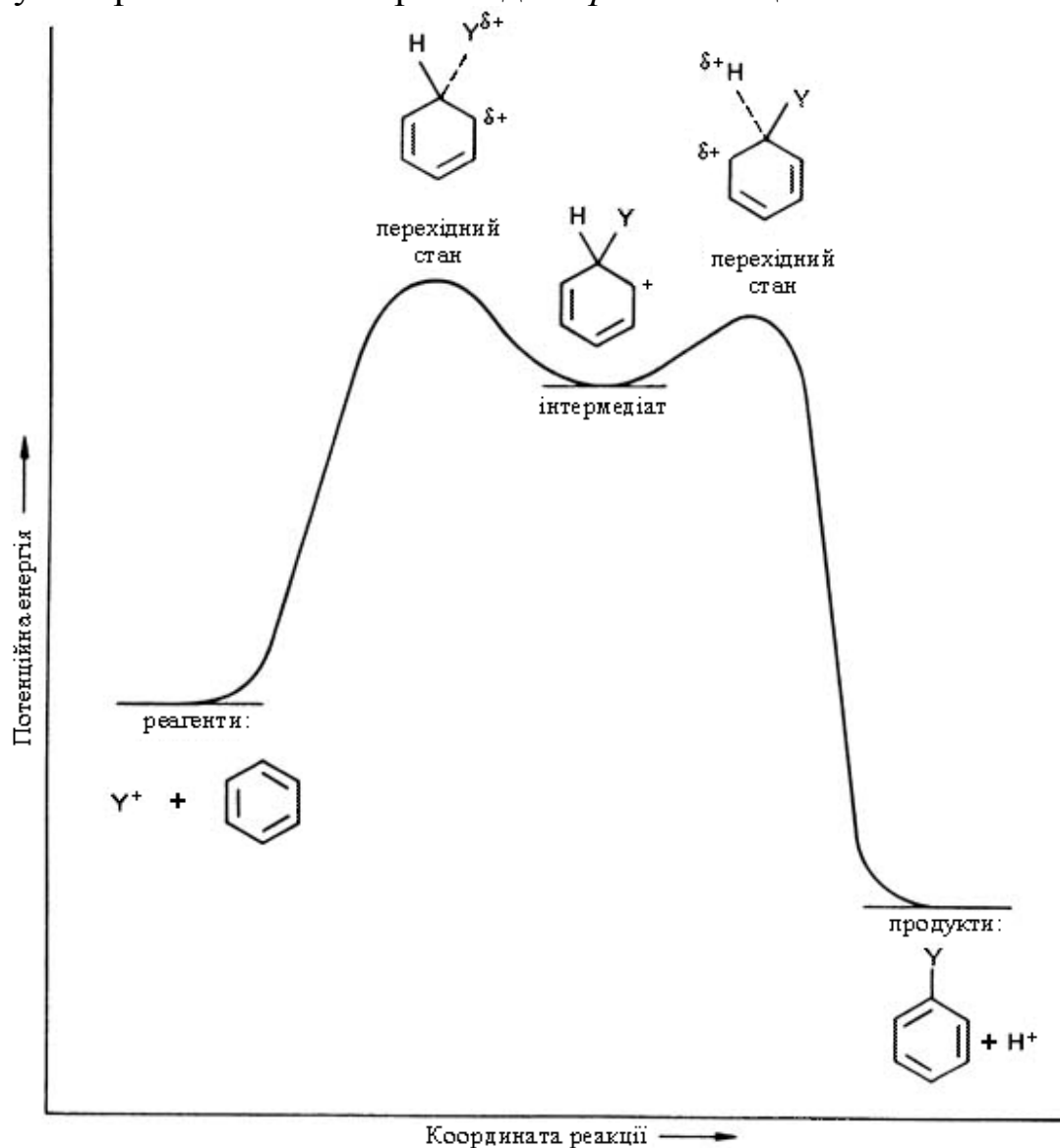


Рис. 1.3. Енергетичний профіль електрофільного заміщення у бензені

Звичайно, цей підхід не встановлює якоїсь переваги для *орто*-заміщення перед *пара*-заміщенням, але показує, чому замісники розподіляються на дві великі категорії *орто,пара*- та *мета*-орієнтантів.

На рис. 1.4 показаний сумарний профіль енергії реакції для толуєну, що схожий на профіль бензену. У перехідному стані різниця між альтернативними структурами трохи менша, ніж в інтермедіаті, тому що кількість позитивного заряду, який треба розподілити, є

більшою в тому інтермедіаті, де з'являється повністю сформований зв'язок C–Y.

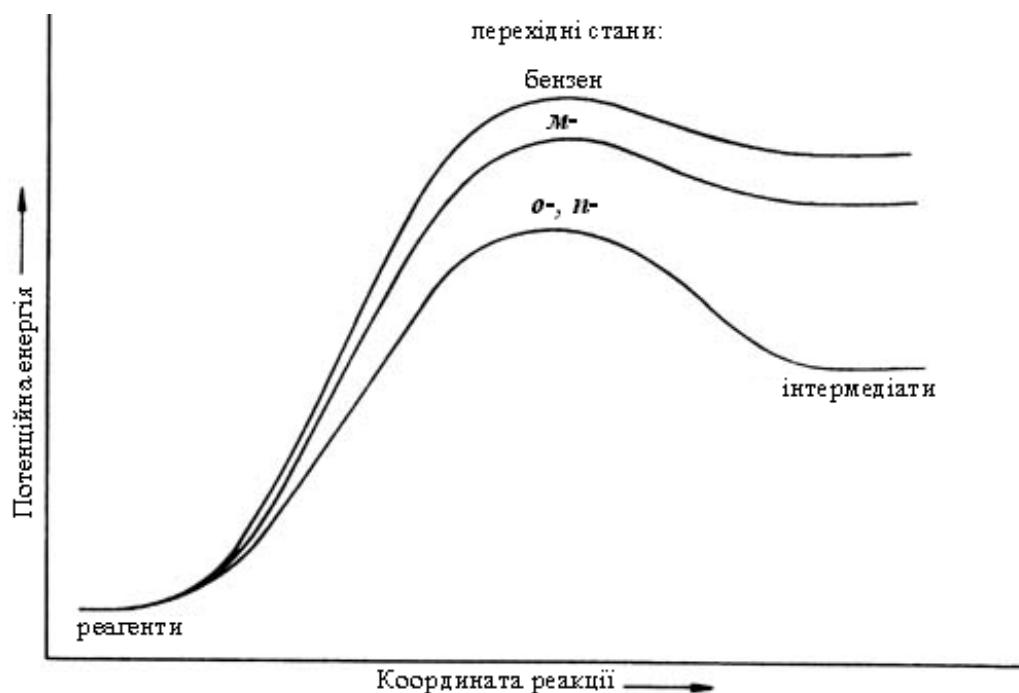
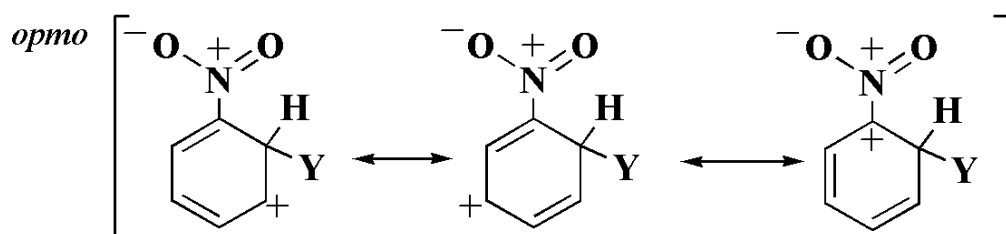
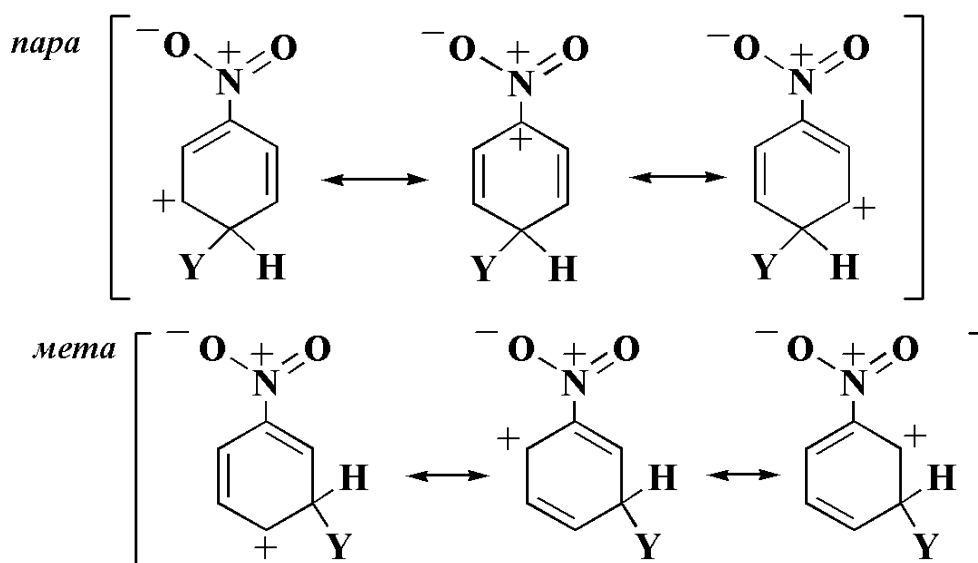


Рис. 1.4. Енергетичні профілі реакцій в *орто*-, *пара* та *мета*-положеннях толуену порівняно з бенzenом

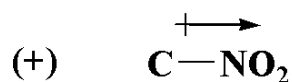
Подібні докази застосовуються для пояснення поведінки позитивного заряду в бенzenовому кільці та в перехідних станах. Кінцевим результатом є перевага *орто,пара*-орієнтації; хоча *мета*-положення більш реакційноздатне, ніж положення у незаміщеному бензені, *орто,пара*-положення все ж таки значно активніші за них.

Застосування цього підходу до відповідної реакції за *орто,пара*- та *мета*-положеннями нітробензену дає три набори резонансних структур, які входять до інтермедіатів (та перехідних станів).

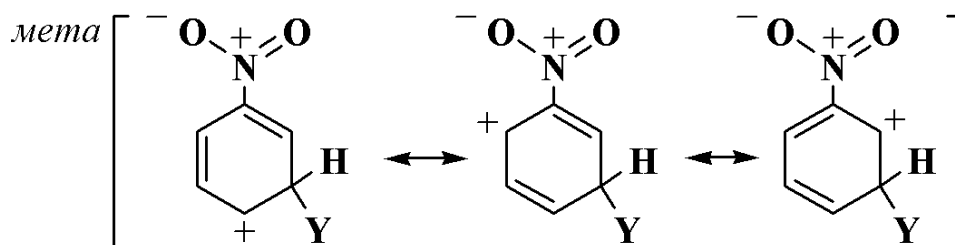




У всіх цих структурах має місце електростатичне відштовхування між зарядом карбокатиона та сильним диполем нітрогрупи.



Це означає, що кожна з цих структур істотно менш стійка, ніж відповідна структура в реакції з бенzenом; отже, можна очікувати, що всі положення нітробензену будуть дезактивовані порівняно з бенzenом. Однак для реакцій за *орто*- або *пара*-положенням в одній із структур заряд карбокатиона розташований безпосередньо поруч з позитивно зарядженим атомом нітрогену нітрогрупи. Порівняно з іншими структурами, в яких позитивні заряди відділені одним або більшою кількістю атомів, ця структура в будь-якому випадку має настільки високу енергію, що її внесок у резонансний гібрид є дуже малим.



У випадку реакції за *мета*-положенням існують лише структури з розділеними позитивними зарядами; отже, хоча перехідний стан для *мета*-заміщення має вищу енергію, ніж у реакції з бенzenом, вона все ж таки є меншою, ніж енергія для реакції за *орто*- або *пара*-положеннями. Цей результат можна сформулювати інакше: у

мета-реакції дезактивація менша, ніж в *орто*- або *пара*-реакції. Відповідні профілі реакції підсумовані на рис. 1.5.

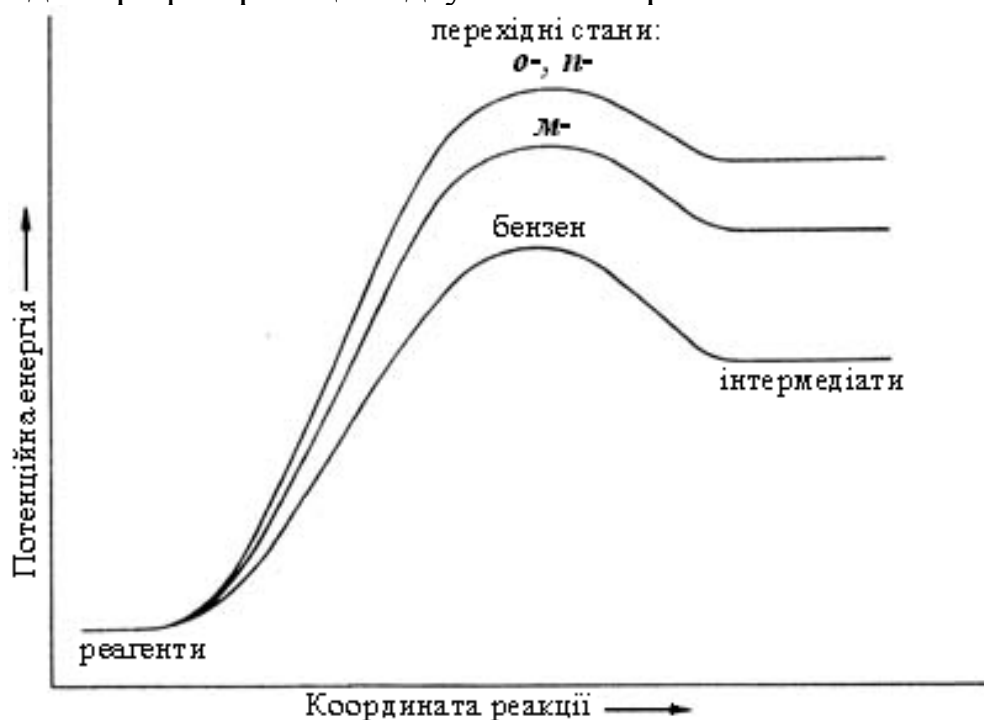
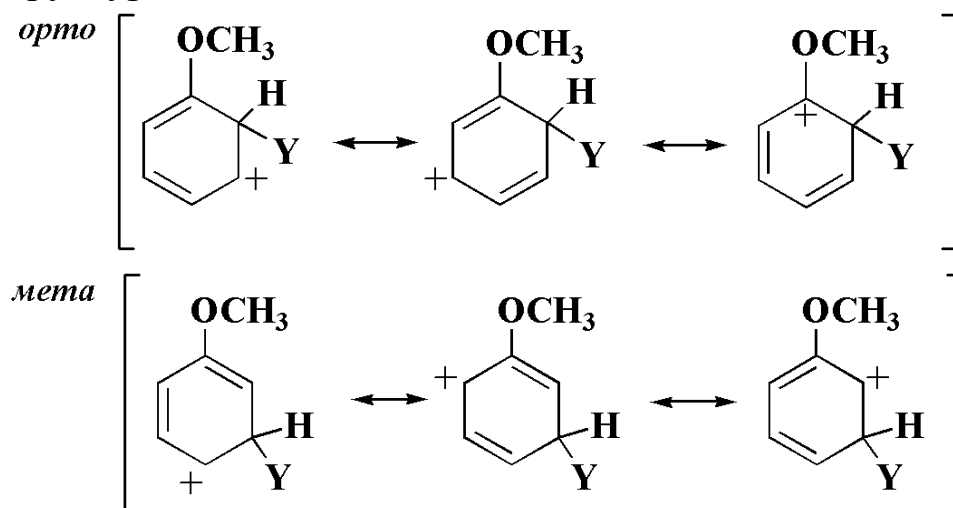
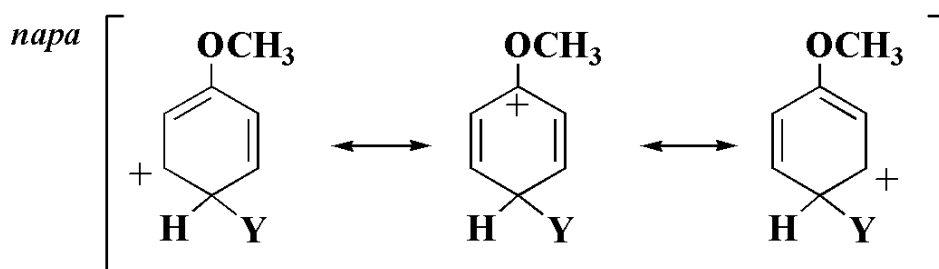


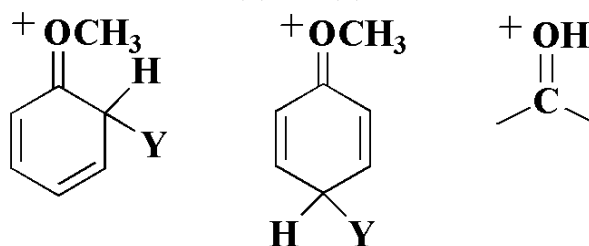
Рис. 1.5. Інтермедіат, що виникає в реакції за *мета*-положенням нітробензену, утворюється важче, ніж при атаці на бензен, але легше, ніж за *орто*- або *пара*-положеннями

Ці принципи в цілому застосовуються для інших типів замісників. Для анізолу можна написати такі самі набори з трьох резонансних структур.





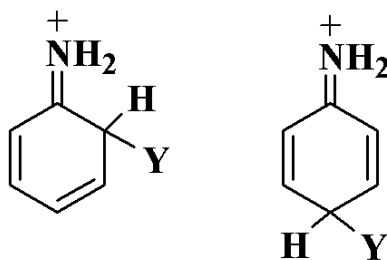
Усі ці структури, як можна очікувати, будуть трохи дестабілізовані електростатичною взаємодією з С–О диполем, проте реакція за *орто*- та *пара*-положеннями також відповідає оксонієвим йонам:



Ці додаткові структури сильно стабілізують інтермедіати та проміжні стани, що ведуть до них. Подібні структури виникають у реакціях карбонільних сполук, що каталізуються кислотами.

Структури з оксонієвим йоном настільки переважають у системі, що *орто*- та *пара*-положення анізолу сильно активовані порівняно з бенzenом. Так, реакції електрофільного заміщення за цими положеннями фенолу, фенілових етерів та естерів відбуваються за доволі м'яких умов. З іншого боку, можна очікувати, що реакція за *мета*-положенням буде менш легкою, ніж у бензені. Результуючий профіль реакції показаний на рис. 1.6.

В ароматичних амінах реакції за *орто*- та *пара*-положеннями включають відповідні структури йонів імонію:



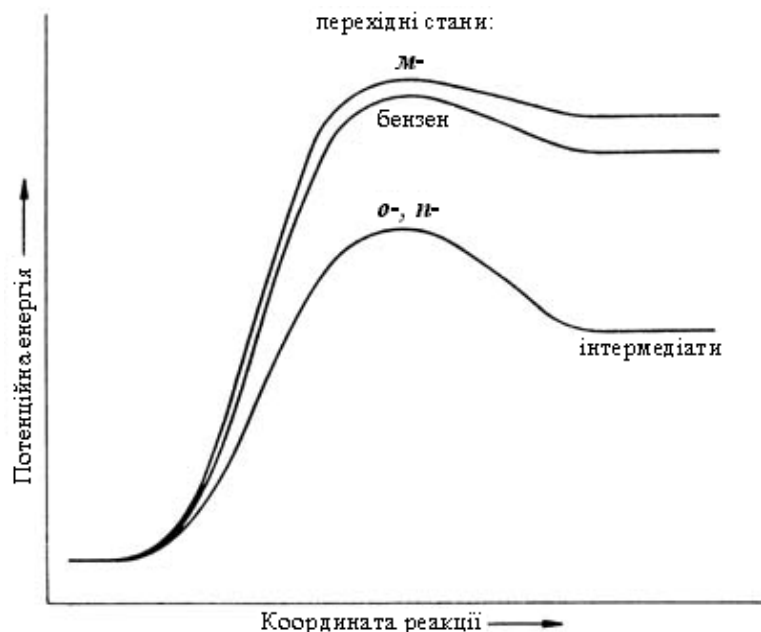
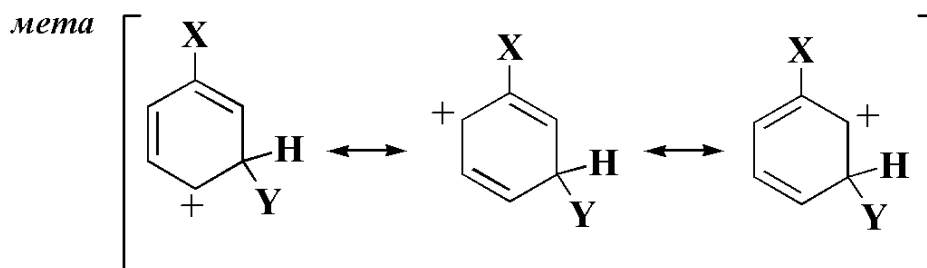
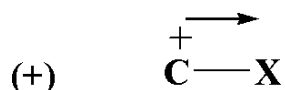


Рис. 1.6. Профіль реакції за *орто*-, *пара*- та *мета*-положеннями анізолу порівняно з бенzenом. Аналогічний графік можна зробити для реакцій фенолу та аніліну

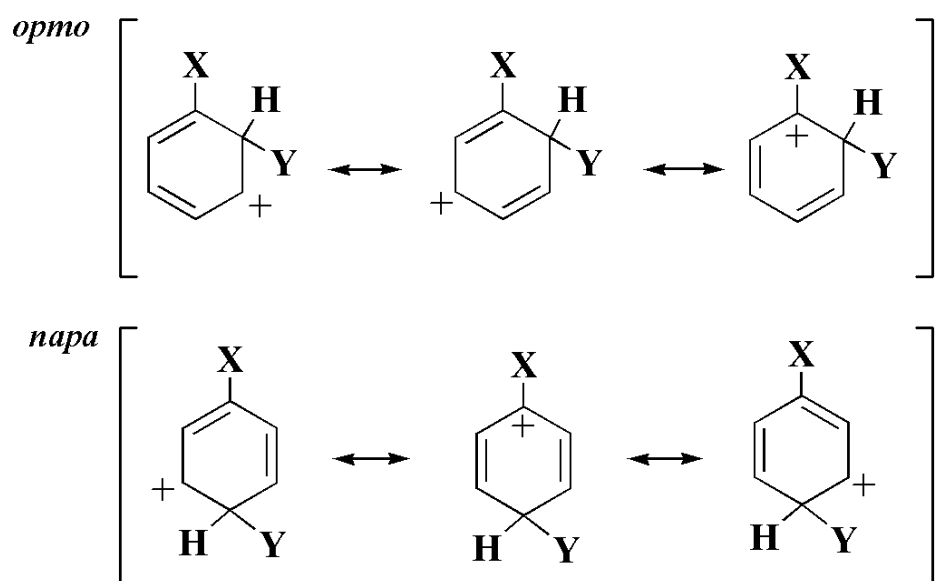
Отже, ці положення також сильно активовані порівняно з бенzenом. Застосування цієї методики для реакції за *мета*-положенням галогенобензену дає три структури:



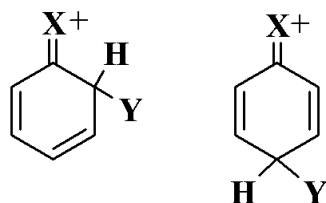
Усі ці три структури сильно дестабілізовані внаслідок електростатичної взаємодії позитивного заряду з диполем карбон – галоген.



Відповідно, *мета*-положення у галогенобензені сильно дезактивовано порівняно з бенzenом. Реакції за *орто*- та *пара*-положеннями передбачають подібні карбокатионні структури, дестабілізовані взаємодією з диполем карбон – галоген.



Проте, в обох випадках існує одна структура α -галогенокарбокатиона, в якій взаємодія з неподіленою електронною парою атома галогену робить можливим утворення структур з галогенонієвим йоном.



Такі галогенонієві йонні структури зовсім не такі стійкі, як оксонієві та імонієві йони. Практично додатковий внесок таких структур не компенсує дезактивууючий вплив на ці структури диполів карбон – галоген, але робить реакції за *орто*- та *пара*-положеннями значно легшими, аніж за *мета*-положеннями. Відповідний профіль реакції показаний на рис. 1.7.

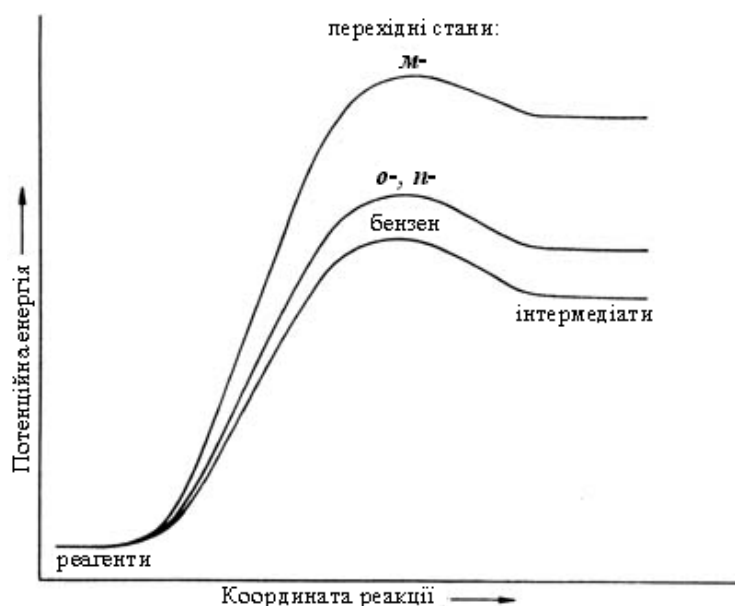


Рис. 1.7. Енергетичний профіль реакції галогенобензену порівняно з бензеном

Вправа 1.9.

Застосуйте теорію, викладену в цьому розділі, для передбачення характерної орієнтації та реакційної здатності вінільної ($\text{CH}=\text{CH}_2$) та формільної (CHO) груп порівняно з незаміщеним бензеном.

1.11. Кількісна оцінка реакційної здатності: фактори парціальної швидкості

Реакції нітрування були широко вивчені для багатьох ароматичних сполук та було визначено відносні реакційні здатності для різних положень. Крім того, вивченням реакції суміші бензену з деякими іншими сполуками часто можна визначити кількісну реакційну здатність різних положень порівняно з бензеном. Ці статистично уточнені відносні реакційні здатності називають **факторами парціальної швидкості**.

Наприклад, взаємодія еквімолярних кількостей толуену та бензену з малою кількістю нітратної кислоти в оцтовому ангідриді при $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ дає 1 частину нітробензену на 27 частин нітротолуенів. Серед нітротолуенів, що утворилися, є 58.1% *орто*-, 3.7% *мета*- та 38.2% *пара*-ізомерів. Фактори парціальної швидкості f_i було розраховано таким чином:

$$f_o = (\hat{\alpha}^3 \hat{\eta}^0 \hat{t} -) \left(\frac{\hat{\epsilon}^3 \hat{e} \hat{\epsilon}^3 \hat{\eta}^0 \hat{t} \hat{\eta} \hat{\epsilon} \hat{\alpha} \hat{t} \hat{u}}{\hat{\epsilon}^3 \hat{e} \hat{\epsilon}^3 \hat{\eta}^0 \hat{t} - \hat{\eta} \hat{\epsilon} \hat{\alpha} \hat{t} \hat{u}} \right) \left(\frac{\hat{\delta} \hat{\alpha} \hat{\epsilon} \hat{o}^3 \hat{\epsilon} \hat{t} \hat{a} \quad \hat{\varsigma} \hat{\alpha} \hat{o} \hat{t}^3 \hat{\eta}^0 \hat{t} \hat{o} \hat{\epsilon} \hat{o} \hat{t} \hat{a} \hat{o}}{\hat{\delta} \hat{\alpha} \hat{\epsilon} \hat{o}^3 \hat{\epsilon} \hat{t} \hat{a} \quad \hat{\varsigma} \hat{\alpha} \hat{o} \hat{t}^3 \hat{\eta}^0 \hat{t} \hat{o} \hat{\alpha} \hat{t} \hat{\epsilon} \hat{t} \hat{o} \hat{a} \hat{o}} \right) =$$

$$= (0.581) \left(\frac{6}{2} \right) (27) = 47$$

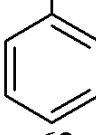
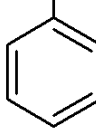
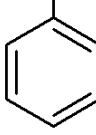
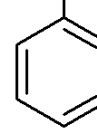
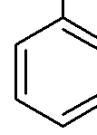
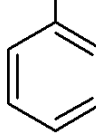
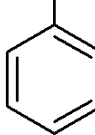
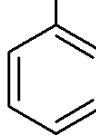
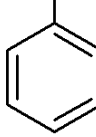
$$f_i = (0.037) \left(\frac{6}{2} \right) (27) = 3$$

$$f_{\bar{i}} = (0.382) \left(\frac{6}{1} \right) (27) = 62$$

Фактори парціальної швидкості для кількох заміщених бензенів зведені до табл. 1.1. У цих результатах яскраво виявляються деякі ефекти. Наприклад, *трет*-бутильна група впливає майже так само на *мета*- та *пара*-положення, як і метильна група, але *орто*-положення *трет*-бутилбензену набагато менш реакційноздатні, ніж у толуені. Ясно, що таку різницю треба приписати стеричним перешкодам, що викликані об'ємною *трет*-бутильною групою. У більш віддалених *мета*- та *пара*-положеннях розмір алкільної групи має менше просторове значення.

Зазначте, що *мета*-положення реакційно здатніше, ніж у бензені, як це передбачає теорія, викладена у розд. 1.6.

Табл. 1.1. Фактори парціальної швидкості для нітрування

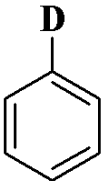
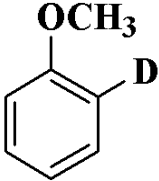
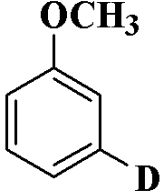
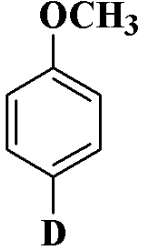
CH_3  47 3 62	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$  5.5 4 75	CH_2Cl  0.29 0.14 0.95	
F  0.06 0.8	Cl  0.03 0.0009 0.14	Br  0.03 0.0011 0.11	I  0.2 0.01 0.6
NO_2  1.8×10^{-6} 28×10^{-6} 0.2×10^{-6}	COOC_2H_5  1×10^{-4} 2.5×10^{-4} 0.24×10^{-4}		

Галогенобензени підпорядковуються теорії, викладеній у розд. 1.6. Усі положення менш реакційноздатні, ніж у бензені, але *мета*-положення дезактивоване сильніше, ніж *орто*- або *пара*-положення. Хлорометильна група особливо цікава тим, що стабілізуючий ефект алкільної групи накладається на дезактивуючий вплив диполя карбон – хлор. Результатом у цілому є *орто,пара*-орієнтація при невеликій дезактивації.

Але кількісні дані є недостатніми. Кількості, в яких утворюються деякі ізомери, занадто незначні, щоб їх визначити навіть сучасними методами газової хроматографії. Одним з методів одержання кількісних даних реакційної здатності для всіх положень у даній молекулі, навіть коли вони значно відрізняються за активністю, було вивчення реакції найпростішого можливого електрофільного ароматичного заміщення – заміни одного ізотопу гідрогену на інший. Приклади такої реакції було дано у розд. 1.2.

У принципі, можна приготувати низку мічених певним чином ароматичних сполук та кількісно дослідити швидкість утрати ізотопу гідрогену при послідовній зміні кислотних умов. Порівняння швидкості заміщення дейтерію гідрогеном (протодедейтерування) певним чином дейтерованих анізолів з відповідними швидкостями дейтеробензену у водній перхлоратній кислоті дає результати, показані в табл. 1.2. Ці результати демонструють підвищену реакційну здатність *орто*- та *пара*-положень порівняно з бенzenом та знижену реакційну здатність *мета*-положення. Приблизно такі самі відносні швидкості можна очікувати і для нітрування, а це означає, що нітрування анізолу дає лише кілька часток на мільйон *м*-продукту. Цю незначну кількість надзвичайно важко безпосередньо визначити у суміші продуктів.

Табл. 1.2. Відносні швидкості протодедейтерування у водній перхлоратній кислоті

			
1	6×10^4	0.3	2×10^4

Вправа 1.10. Використовуючи дані табл. 2.1, розрахуйте процентний вміст трьох хлорнітробензенів, що утворюються при нітруванні хлоробензену.

1.12. Вплив кількох замісників

У табл. 1.3 підсумовано відносні швидкості заміщення тритію гідрогеном (протодетритіювання) у трифлуорооцтовій кислоті для толуену та ксиленів порівняно з бенzenом. Енергетичний ефект двох метильних груп є приблизно адитивним порівняно з ефектом однієї групи в толуені. Наприклад, положення 3 в *o*-ксилені є *орто*-відносно однієї з метильних груп та *мета*- відносно іншої. Передбачена реакційна здатність становить $219 \times 6.1 = 1340$, що дуже добре узгоджується з експериментальною реакційною здатністю.

Добуток двох парціальних факторів швидкості взято тому, що величини енергії активації є сумарними:

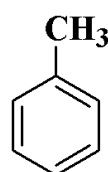
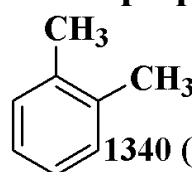
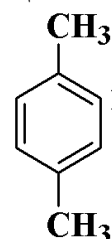
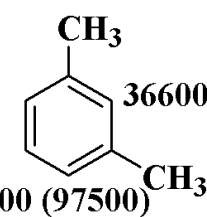
$$\Delta E^{\#} (3\text{-положення в } o\text{-ксилені}) = \Delta E^{\#} (o-) + \Delta E^{\#} (m-)$$

Енергіям відповідають логарифми констант швидкостей.

$$\begin{aligned} RT \ln k (3\text{-положення}) &= RT \ln (o-) + RT \ln (m-) \\ \log f(3\text{-положення}) &= \log f_o + \log f_m = \log f_o f_m \\ f(3\text{-положення}) &= f_o f_m \end{aligned}$$

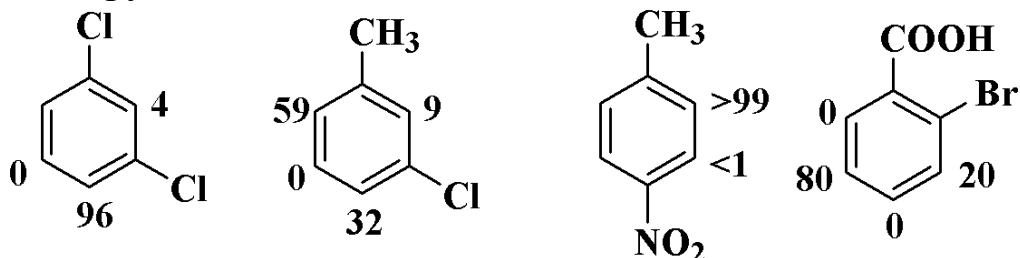
Для обчислення передбачених активностей у ксиленях, наведених у дужках у табл. 1.3, як парціальні фактори швидкості було використано відносні активності положень у толуені.

Табл. 1.3. Відносні швидкості протодетритіювання у трифлуорооцтовій кислоті

 219 6.1 445	 1340 (1340) 1900 (2720)	 1460 (1340)	 36600 (48000) 78800 (97500)
--	---	--	---

Приблизне узгодження може бути поширене на реакції електрофільного заміщення полізаміщених бензенів. Це означає, що сумарні ефекти орієнтації двох або більше замісників можуть бути приблизно передбачені шляхом розгляду впливу кожного замісника

окремо. Якщо всі замісники орієнтують переважно в одні й ті самі положення (узгоджена орієнтація), ці положення будуть переважати найбільше. Наприклад, нітрування таких дизаміщених бензенів дає процент нітрування за кожним положенням, як це позначено нижче:

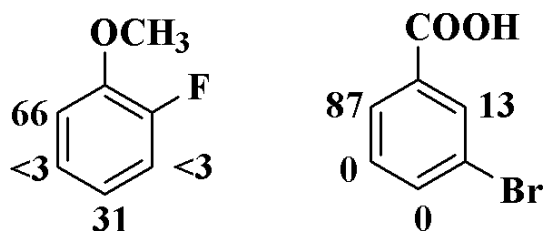


У *m*-хлоротолуені положення 5 є *мета*- відносно як хлору, так і метильної групи, тому за цим положенням не відбувається жодної помітної взаємодії. Інші обидва положення є *орто*- або *пара*- відносно обох груп, тому утворюється дуже складна суміш. У *p*-нітротолуені орієнтація є узгодженою, тут друге положення є *орто*- відносно *орто,пара*-орієнтуючого метилу та *мета*- відносно *мета*-орієнтуючої нітрогрупи, тому реакція іде однозначно в *орто*-положення до метилу.

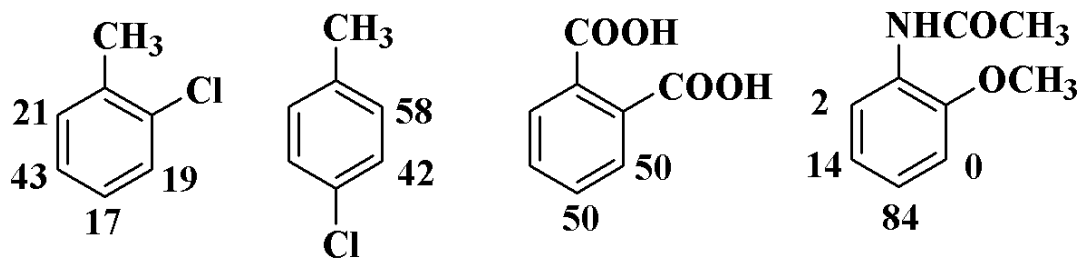
Якщо наявні групи мають протилежні орієнтуючі властивості (неузгоджена орієнтація), для передбачення результату зможе допомогти розподіл замісників на три класи:

- 1 Сильно активуючі *орто,пара*-орієнтанти, такі як OR та NR₂.
- 2 Алкільні групи та галогени.
- 3 Усі *мета*-орієнтанти.

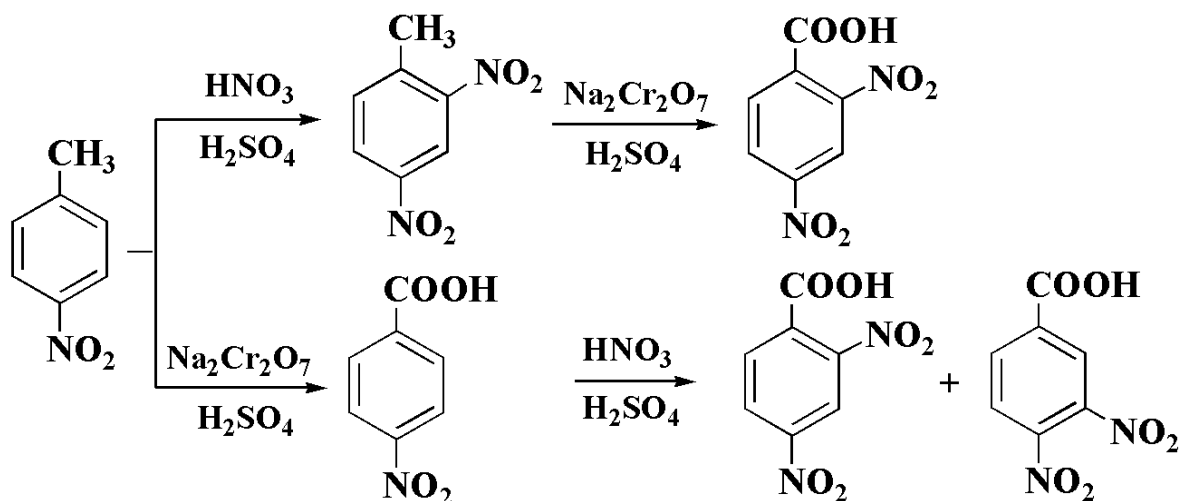
Якщо два замісники належать до різних класів, буде переважати вплив замісника зі старшого класу. Прикладами є такі результати нітрування:



Варто зауважити, що вплив усіх *орто,пара*-орієнтантів переважає над впливом *мета*-орієнтантів. Нарешті, якщо наявні замісники належать до одного класу, немає жодних переваг в орієнтації, тому можна очікувати утворення складних сумішей. Прикладами є наступні результати нітрування.



З подальшого вивчення реакцій функціональних груп у бензеновому кільці буде видно, що багато синтезів можна здійснити, поєднавши реакції ароматичного заміщення з перетвореннями функціональних груп. У таких послідовних перетвореннях порядок, в якому відбуваються реакції, є дуже важливим і залежить від орієнтуючих переваг різних груп. Це ствердження ілюструє такий приклад:



Зрозуміло, що перший шлях для добування 2,4-динітробензойної кислоти є кращим.

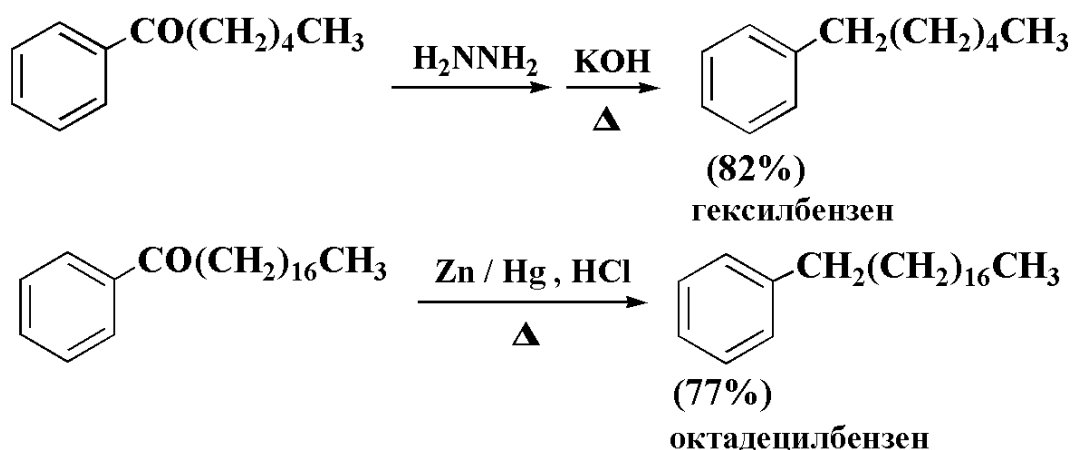
Вправа 1.11.

Який основний продукт або продукти очікуються при нітруванні (а) *n*-нітроанізола, (б) *m*-нітробензойної кислоти, (в) *n*-бромохлоробензену та (г) *m*-хлоротолуену?

1.13. Синтетична вигідність електрофільного ароматичного заміщення

У попередніх розділах було показано, як деякі важливі функціональні групи можна безпосередньо ввести у бензенове ядро або в його похідні шляхом реакцій електрофільного заміщення. Важли-

вими прикладами таких синтетично зручних реакцій є галогенування, нітрування та ацилювання за Фріделем – Крафтсом. Кожна з функціональних груп може слугувати як субстрат у подальших реакціях електрофільного заміщення або ця група може бути перетворена на інші функціональні групи. Галогени можна перетворити за допомогою літію або реактивів Грин'єра на багато інших функціональних груп. Нітросполуки можуть бути відновлені в аміни, котрі, в свою чергу, можуть бути трансформовані в багато інших груп. Ароматичні кетони можуть брати участь у реакціях, типових для карбонільних сполук, наприклад, у відновленні карбонільної групи до метиленової за Кіжнером – Вольфом або за методом Клеменсена з метою одержання алкільних замісників нормальної (нерозгалуженої) будови.

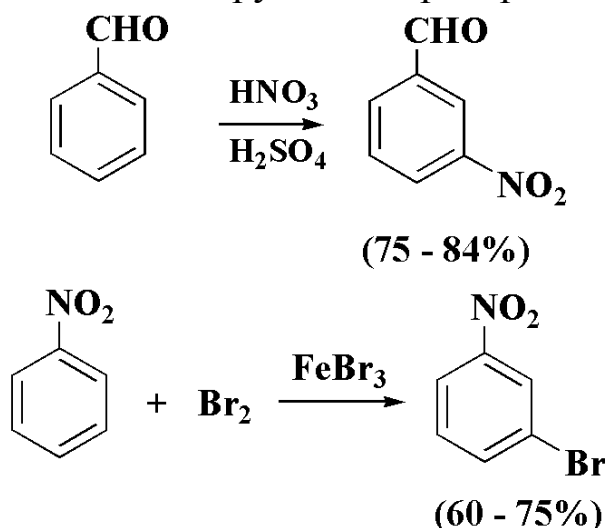


Оскільки ацилювання за Фріделем – Крафтсом у цілому є реакцією з високим виходом та без домішок, комбінація ацилювання та відновлення звичайно має перевагу перед алкілюванням за Фріделем – Крафтсом.

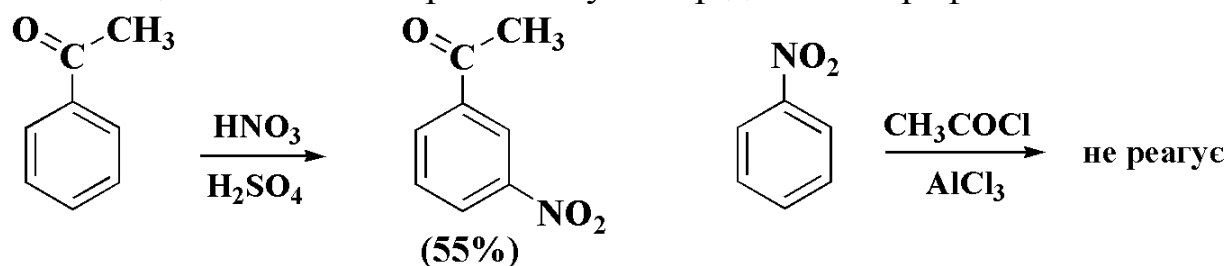
При обговоренні реакцій електрофільного заміщення було розглянуто вплив на орієнтацію та реакційну здатність замісників, що вже присутні у бензеновому кільці. Зараз буде розглянуто, як електрофільне заміщення можна практично використати для одержання полізаміщених бензенів. Необхідно окремо обговорити, як цей процес у деяких випадках можна використати для проведення зручного синтезу чистих сполук.

Метою будь-якого хімічного синтезу є одержання індивідуальної чистої сполуки. Тому, коли це можливо, треба застосовувати реакції, що не дають сумішей ізомерів. Якщо метод, що дозволяє одержати лише один ізомер, невідомий, синтез може бути прийнят-

ним, якщо потрібний ізомер утворюється у значних кількостях (краще як основний продукт) та якщо він може бути відокремлений якимось чином від небажаних ізомерів. Деякі реакції електрофільного заміщення відповідають першому критерію: утворюється майже виключно один з можливих ізомерів. До цієї категорії звичайно потрапляє заміщення у сполуках з *мета*-орієнтуючими групами. Тому наступні реакції заміщення є зручними препаративними реакціями.



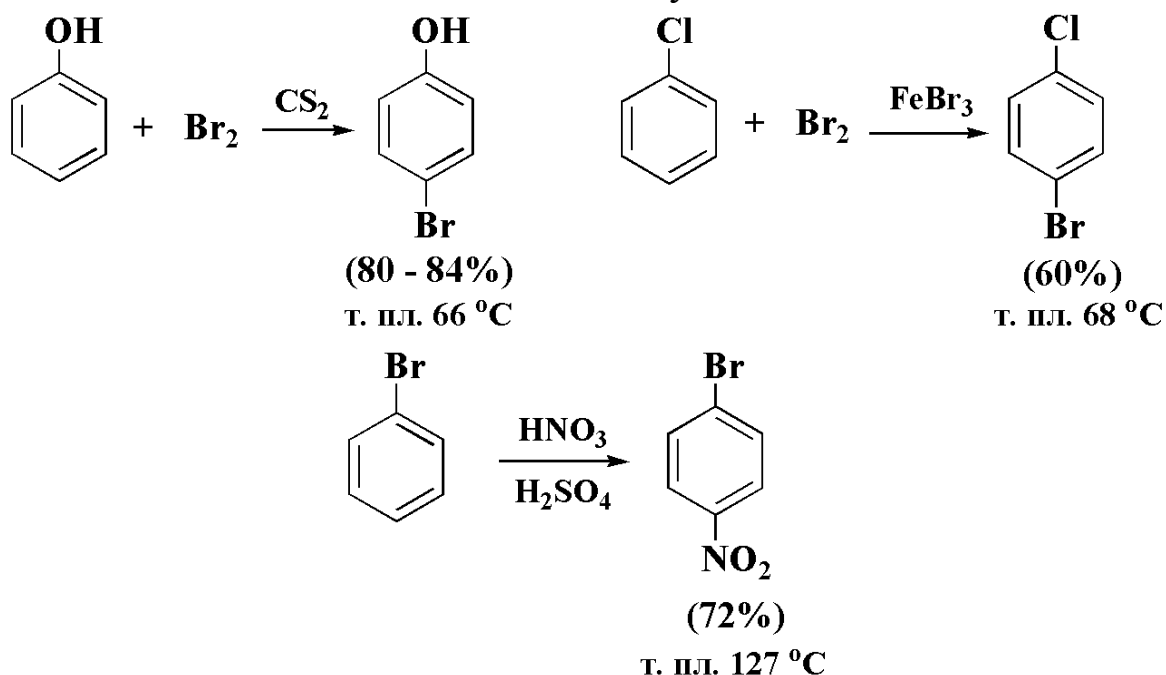
Часто реакції ацилювання за Фріделем – Крафтсом *не відбуваються*, коли кільце вже містить *мета*-орієнтуючі групи. Так, м-нітроацетофенон може бути одержаний нітруванням ацетофенону, але не ацилюванням нітробензену за Фріделем – Крафтсом.



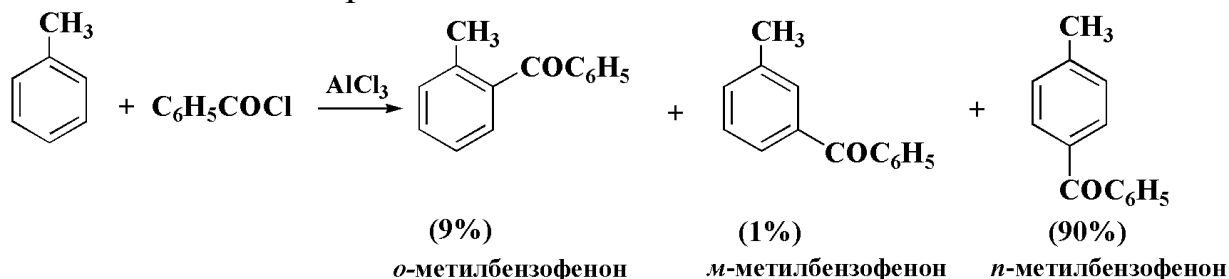
У багатьох таких реакціях утворюється невелика кількість *орто*- та *пара*-заміщених ізомерів. Однак, якщо основний ізомер кристалічний, як це звичайно буває, він може легко бути відокремлений шляхом кристалізації.

Коли замісник, вже присутній у кільці, є *орто,пара*-орієнтантом, завжди утворюються суміші, як зрозуміло з попередніх розділів. У таких випадках пряме електрофільне заміщення як синтетичний метод є мало задовільним. Проте, деякі похідні бензену можуть все ж таки бути одержані таким чином, зокрема, *пара*-ізомери. Внаслідок своєї симетричної природи *пара*-ізомер звичайно

має значно вищу температуру плавлення, ніж *орто*- або *мета*-ізомери. Деякі типові дані зведені у табл. 2.4. Варто нагадати, що вища температура плавлення свідчить про стабільнішу кристалічну решітку та нижчу розчинність. Отже, більш високоплавкий *пара*-ізомер часто може викристалізуватися з суміші *орто*- та *пара*-продуктів прямого заміщення. Як правило, *орто*-ізомер неможливо виділити за такою методикою в чистому стані.



Іншим важливим узагальненням є те, що ацилюючий агент, одержаний координацією хлориду алюмінію з ацилгалогенідом, поводить ся як значно об'ємніший реагент. Отже, реакції ацилювання за Фріделем – Крафтсом мають тенденцію давати майже повністю *пара*-продукти, які звичайно легко відокремити від невеликих кількостей інших ізомерів.

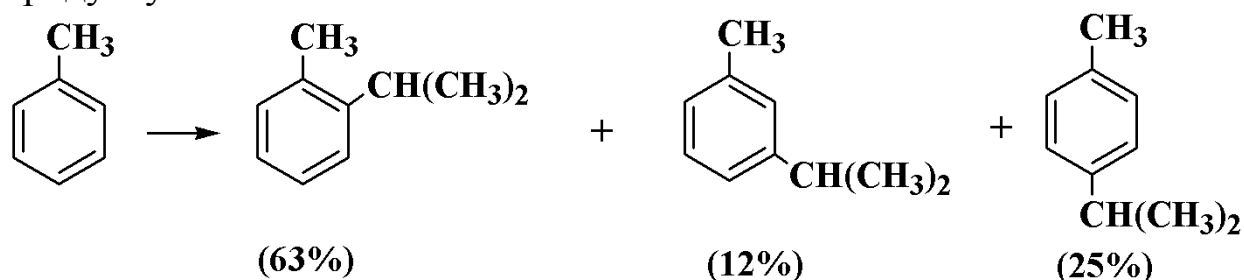


Таблиця 1.4. Температури плавлення дизаміщених бензенів

Замісники	Температури плавлення, °C
-----------	---------------------------

	<i>орто</i>	<i>мета</i>	<i>пара</i>
Br, Br	7	-7	87
Cl, Cl	-17	-25	53
Br, Cl	-12	-22	68
CH ₃ , Br	-26	-40	29
CH ₃ , NO ₂	-10	16	55
Br, NO ₂	43	56	127
Cl, NO ₂	35	46	84
Br, COOH	150	155	255
Cl, COOH	142	158	243
OH, Br	6	33	66

З іншого боку, алкілювання за Фріделем – Крафтсом є доволі неспецифічним. Часто орієнтація виявляється зовсім незвичною. Наприклад, за м'яких умов ізопропілювання толуєну в присутності хлориду алюмінію в ацетонітрилі переважно дає очікувані *орто*- та *пара*-продукти, але утворюється також значна кількість *мета*-продукту.



Ця незвична поведінка зумовлена перегрупуваннями, яким піддаються алкілбензени за умов алкілювання за Фріделем – Крафтсом. Наприклад, якщо попередню суміш ізопропілтолуєнів обробити при нагріванні AlCl₃ та HCl, продуктом буде виключно *мета*-ізомер. Треба усвідомлювати, що результат алкілювання за Фріделем – Крафтсом часто складно та важко передбачити, тому ця реакція має менше практичне значення як синтетичний метод.

Оскільки *орто*- та *пара*-ізомери звичайно мають близькі температури кипіння, фракційна перегонка не може бути задовільним методом розділення такої суміші ізомерів, однак у цьому узагальненні є свої винятки. Деякі типові дані, наведені у табл. 1.5, показують, що *о*- та *п*-нітротолуєни помітно відрізняються за температурами кипіння і можуть бути розділені фракційною перегонкою. З іншого боку, для ефективної кристалізації температури плавлення

бромотолуенів дуже низькі, а для простого фракціонування їх температури кипіння дуже близькі, тому бромовання толуену є незадовільним шляхом до будь-якого з бромотолуенів.

Підсумовуючи сказане, треба зазначити, що пряме електрофільне заміщення є зручним синтетичним методом, коли утворюється лише один ізомер або суміш, що може бути легко розділена фізичними методами. Щоб передбачити, чи буде така реакція зручною, хімік повинен брати до уваги як механізм реакції – це по суті означає, яким буде очікуваний розподіл ізомерів, – так і вірогідні фізичні властивості очікуваних продуктів. Застосування електрофільного заміщення може бути розширене шляхом зміни характеру і співвідношення функціональних груп та за допомогою методик, коли одне або більше положень у кільці тимчасово дезактивовані або зайняті.

Табл. 1.5. Температури кипіння дизаміщених бензенів

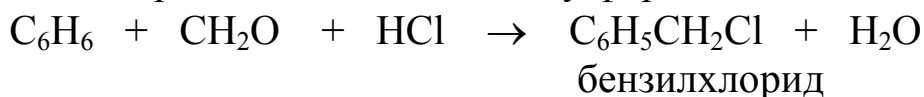
Замісники	Температури кипіння, °C		
	<i>орто</i>	<i>мета</i>	<i>пара</i>
Br, Br	225	218	219
Cl, Cl	181	173	174
Br, Cl	204	196	196
CH ₃ , Br	182	184	184
CH ₃ , Cl	159	162	162
Br, NO ₂	258	265	256
Cl, NO ₂	246	236	242
CH ₃ , NO ₂	220	233	238
NO ₂ , NO ₂	319	291	299
OCH ₃ , NO ₂	277	258	274

Вправа 1.12. У цьому розділі було показано, як Br або COCH₃-група можуть бути введені шляхом відповідно бромовання та ацилювання за Фріделем – Крафтом до цілої низки ароматичних сполук. Розгляньте ці реакції стосовно перетворення ArBr на ArCH₂CH=CH₂, ArCOOH, ArCR₂OH та ArCOCH₃ на ArCOOH, ArCH₂CH₃, ArC(CH₃)₂OH. Яким чином впливає на кожне з цих перетворень наявність в арильному кільці такої функціональної групи: CHO, COOH, Br, NO₂?

Завдання

1. Бензен можна пройодувати йодом у присутності таких окисників, як нітратна кислота або пероксководень. Електрофільним реагентом у цій реакції є, імовірно, IOH_2^+ , який можна уявити, як гідратований I^+ . Наведіть рівняння реакції утворення цього інтермедіату з I_2 та H_2O_2 . Включить цю частинку до загального механізму реакції $\text{I}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ з бенzenом, що призводить до утворення йодобензену $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}$.

2. (а) Реакція хлорометилування бензену формальдегідом



може включати як основний електрофільний агент або $\text{CH}_2=\text{O}^+ - \text{ZnCl}_2$, або $^+\text{CH}_2\text{Cl}$. Наведіть повний механізм реакції, використовуючи обидва інтермедіати. Візьміть до уваги, що за цих умов реакції бензиловий спирт $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ швидко реагує з ZnCl_2 та HCl (реагент Лукаса) з утворенням бензилхлориду.

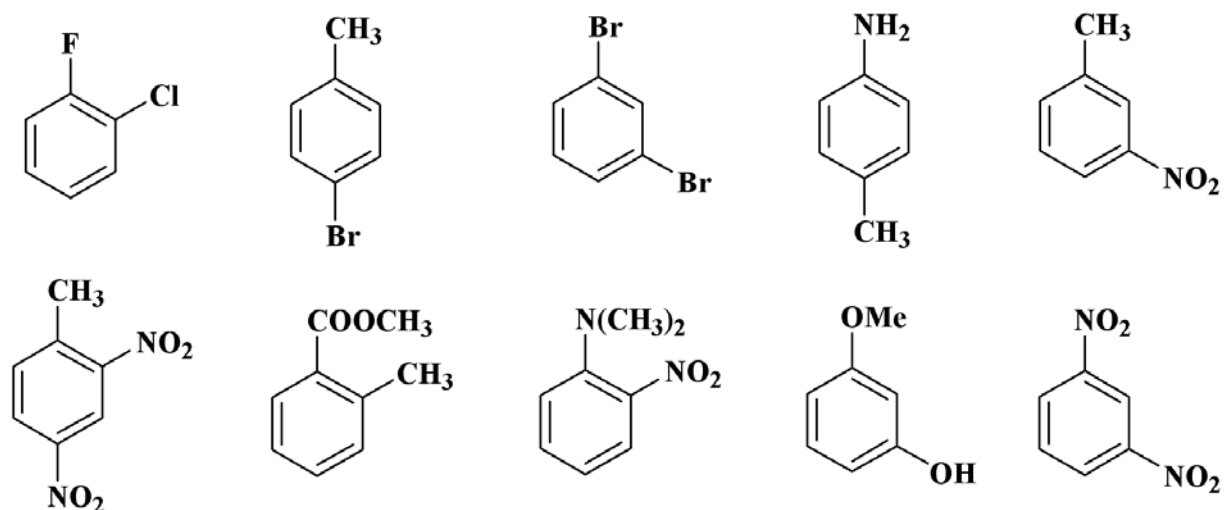
(б) У таких реакціях хлорометилування як побічний продукт утворюється *bis*-хлорометиловий етер. Наведіть можливий механізм утворення цієї сполуки з формальдегіду, HCl та ZnCl_2 , включаючи всі інтермедіати.

3. Бензен можна промеркувати з утворенням фенілмеркурацетату $\text{C}_6\text{H}_5\text{HgOOCCCH}_3$, використовуючи меркурій ацетат в оцтовій кислоті, що містить деяку кількість перхлоратної кислоти як кислотний каталізатор. Електрофільним реагентом, що утворюється у цьому випадку, є, вірогідно, $^+\text{HgOOCCCH}_3$. Наведіть повний механізм реакції.

4. Біфеніл $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_5$ можна розглядати як бензен з фенільним замісником. Використовуючи резонансні структури, покажіть, чому очікується, що цей замісник буде спрямовувати реакції електрофільного заміщення в *орто*, *пара*-положення.

5. Використайте резонансні структури, щоб показати, що група $-\text{COOH}$ у бензойній кислоті є *мета*-орієнтантом.

6. Вкажіть основний продукт мононітрування кожної з наведених сполук:

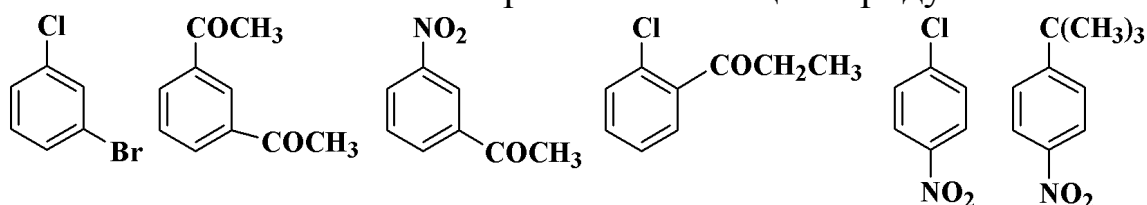


7. (а) У реакції бромовання в розведеній оцтовій кислоті толуен у 605 разів реакційноздатніший за бензен. Внаслідок цієї реакції утворюється суміш 32,9% *орто*-, 0,3 % *мета*- і 66,8% *пара*-ізомерів. Розрахуйте парціальні швидкісні фактори.

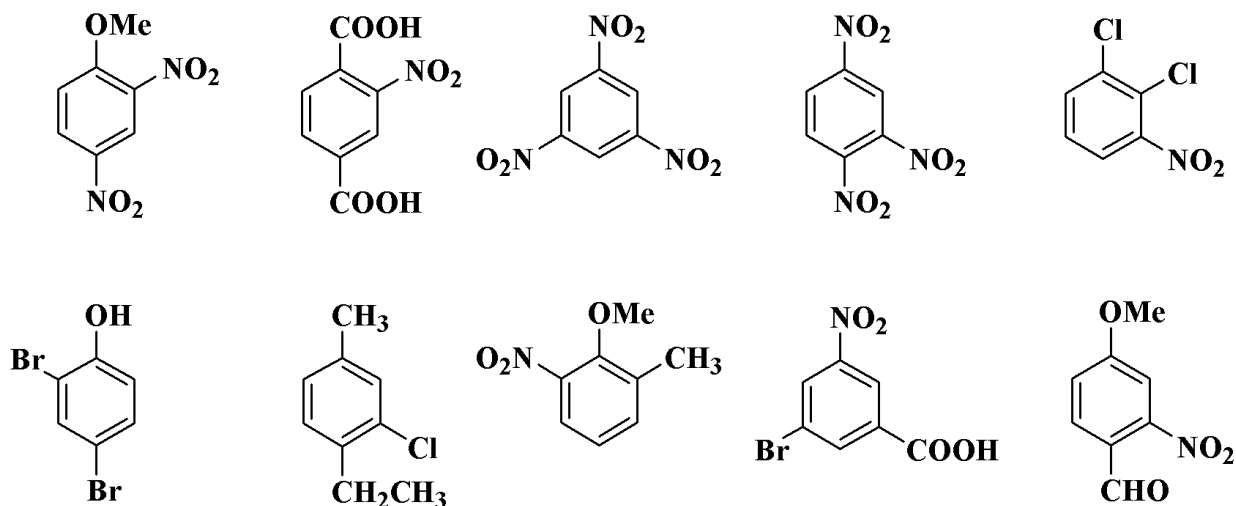
(б) Парціальні швидкісні фактори для хлорування толуену дорівнюють для *орто*-ізомеру 620, *мета*- 5,0 та *пара*- 820. Розрахуйте співвідношення ізомерів при хлоруванні *м*-ксилену (*м*-диметилбензену). Експериментальні результати такі: 77% 4-, 23% 2- та 0% 5-.

(в) Парціальні швидкісні фактори для хлорування хлоробензену дорівнюють для *орто*-ізомеру 0,1, *мета*- 0,002 та *пара*- 0,41. Розрахуйте співвідношення ізомерів при хлоруванні *п*-хлоротолуену. Експериментальні результати такі: 77% 2,4-дихлоротолуену та 23% 3,4-дихлоротолуену.

8. Які з наведених нижче сполук можна одержати в чистому стані з бензену, використовуючи дві послідовні реакції електрофільного заміщення? Для кожної сполуки наведіть рівняння реакції і вкажіть, яким чином можна очистити проміжні та кінцеві продукти.



9. Які з наведених нижче сполук можна одержати в чистому стані шляхом електрофільного заміщення дизаміщеного бензену? Наведіть метод для кожного випадку.



10. Поясніть, чому толуен спрямовує реакції електрофільного заміщення в *орто*- і *пара*-положення, тоді як трифлуорометилбензен $C_6H_5CF_3$ – у *мета*-положення.

11. Варіантом ацилювання за реакцію Фріделя – Крафтса є синтез альдегідів за реакцію Гаттермана – Коха, що полягає у взаємодії ароматичного вуглеводню з монооксидом карбону та хлороводнем у присутності алюміній хлориду як кислоти Льюїса. Ця реакція еквівалентна ацилюванню за Фріделем – Крафтсом формілхлоридом ($HCOCl$). Реакція з толуеном переважно веде до *n*-толуенальдегіду (*n*-метилбензальдегіду). Наведіть механізм цієї реакції.

12. (а) Поясніть, чому в реакції бензену з ізобутиловим спиртом і BF_3 головним чином утворюється *трет*-бутилбензен.

(б) Реакція 2-бутанолу та BF_3 з бенzenом при $0^\circ C$ дає з високим виходом 2-фенілбутан. Поясніть, чому, коли в реакцію вводиться 2-бутанол-2-d ($CH_3CDOHCH_2CH_3$), утворюється суміш дейтерованих сполук, що включає великі кількості $CH_3CD(C_6H_5)CH_2CH_3$ та $CH_3CH(C_6H_5)CHDCH_3$.

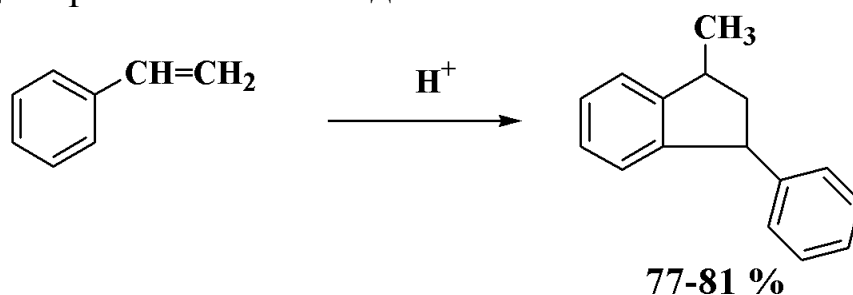
(с) На відміну від попередньої, реакція $CD_3CHONCH_3$ з бенzenом і BF_3 дає продукт $CD_3CH(C_6H_5)CH_3$ з високим виходом та без дейтерообміну. Яким чином можна пояснити такий результат?

13. Коли розчин *n*-ди-(3-пентил)бензену у бензені обробити алюміній хлоридом при $25^\circ C$, відбується швидке перетворення пентильної групи з утворенням монопентилбензену. Продукт реакції містить приблизно одну частку 2-фенілпентену та дві частки 3-

фенілпентану. Поясніть ці результати прийнятним механізмом реакції.

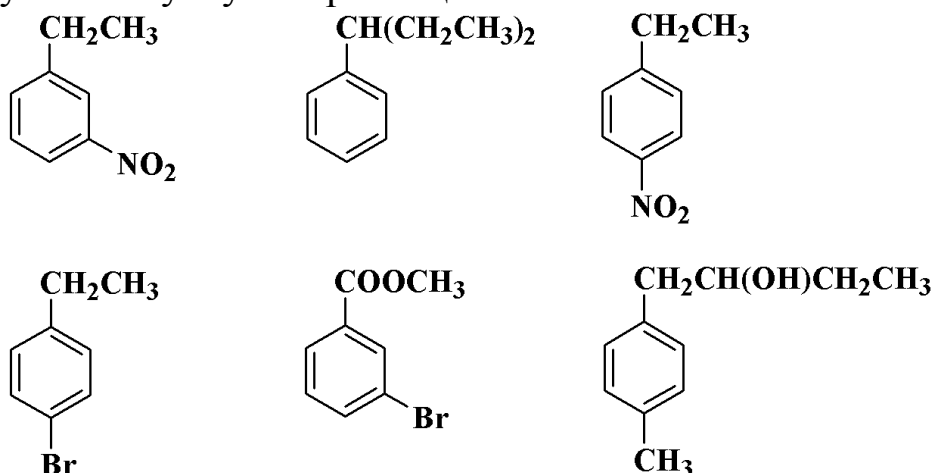
14. Покажіть, яким чином можна одержати з толуену всі три нітробензойні кислоти.

15. Під час нагрівання з розведеною сірчаною кислотою стирен утворює димер з високим виходом.



Наведіть прийнятний механізм з усіма інтермедіатами.

16. Покажіть, яким чином наведені нижче сполуки можна одержати з бензену або толуену на практиці.



17. Реакція сольволізу 2-хлоро-2-фенілпропену у водному ацетоні є $\text{S}_{\text{N}}1$ карбокатионним процесом і призводить до утворення, головним чином, 2-феніл-2-пропанолу.

(а) Наведіть механізм цієї реакції, вказуючи всі інтермедіати.

(б) Швидкість реакції залежить великою мірою від замісника у фенільній групі. Ряд реакційної здатності для *пара*-замісника є таким: $\text{CH}_3\text{O} > \text{CH}_3 > \text{H} > \text{NO}_2$.

Поясніть це, використовуючи резонансні структури.

18. Дисоціацію триарилметилхлоридів на йони в розчині рідкого SO₂ було досліджено кількісно та виміряно ряд констант дисоціації:



Розташуйте наведені нижче сполуки в порядку зростання *K* та поясніть це: (*m*-ClC₆H₄)₃CCl, (*n*-O₂NC₆H₄)₃CCl, (*m*-CH₃C₆H₄)₃CCl, (*n*-CH₃C₆H₄)₃CCl, (*n*-CH₃OC₆H₄)₃CCl, (C₆H₅)₃CCl.

19. (а) Сольволіз 2-метил-2-фенілпропілтозилату в оцтовій кислоті дає головним чином суміш 2-метил-1-феніл-2-пропілацетату і 2-метил-1-фенілпропену. Наведіть прийнятний механізм реакції.

(б) Сольволіз 3-феніл-2-бутилтозилатів в оцтовій кислоті оптично активного (2*S*,3*R*)-діастереомеру дає рацемат (однакові кількості (2*S*,3*R*)-3-феніл-2-бутилацетату та (2*R*,3*S*)-3-феніл-2-бутилацетату), тоді як продукт, що утворюється з (2*R*,3*R*)-тозилату, є оптично активним естером (2*R*,3*S*)-3-феніл-2-бутилацетатом. Запропонуйте пояснення цього факту.

2. Нуклеофільне ароматичне заміщення

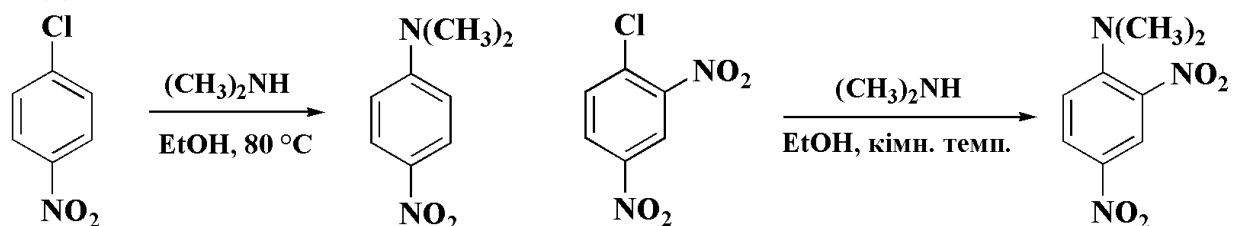
Жоден з механізмів нуклеофільного заміщення у насиченого атома карбону неприйнятний для нуклеофільного ароматичного заміщення. Реакція типу S_N2 та інверсійний механізм неможливі через геометрію бензенового кільця. Механізм S_N1 енергетично не вигідний, тому що катіон, утворений безпосередньо з бензенового кільця, є надто нестабільним, і фенільний катіон менш стабільний навіть за первинний карбокатіон.

Замість цього, нуклеофільне заміщення відбувається у декілька стадій за двома основними іншими механізмами – приєднання-відщеплення та відщеплення-приєднання. Крім того, можливе нуклеофільне заміщення в солях діазонію. Ще один механізм включає утворення аніон-радикалів, що ініціюються донорами електронів.

2.1. Механізм приєднання-відщеплення S_NAr

Атоми галогену в арилгалогенідах, що містять електроноакцепторні групи в *орто*- та *пара*-положеннях, на відміну від незаміщених арилгалогенідів, піддаються нуклеофільному заміщенню за доволі м'яких умов. Найбільш ефективно активують заміщення нітро-, ціано- та карбонільна групи. З двома, а тим більше трьома нітрогру-

пами у супряжених положеннях цей тип заміщення відбувається надзвичайно легко:

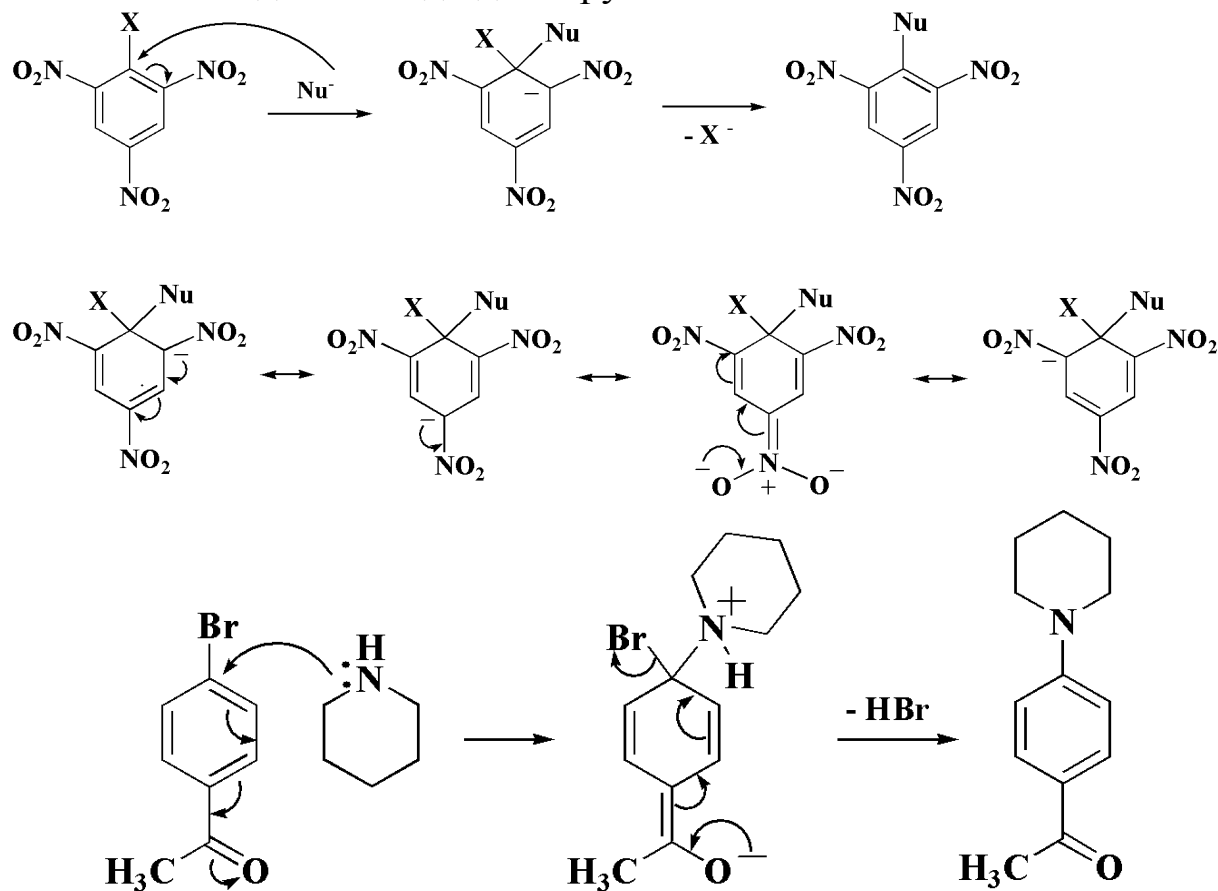


До найкращих активуючих груп належать діазогрупа N_2^+ , четвертинний атом нітрогену NR_3^+ , групи NO_2 , NO , SO_2Me , CF_3 , CN , CHO , COR . Однак такі групи можуть і самі піддаватися нуклеофільному заміщенню, особливо якщо це діазогрупа, тому її рідко використовують для активації. Найчастіше як активуючу використовують нітрогрупу, і найактивнішими є 2,4-динітро- та 2,4,6-тринітрофенілгалогеніди (пікрилгалогеніди).

Одним з найважливіших використань реакції нуклеофільного ароматичного заміщення є визначення первинної структури білка, а саме кінцевих $-\text{NH}_2$ груп за методом Фредеріка Сангера (Sanger). За цим методом білок обробляють 2,4-динітрофлуоробенzenом за лужних умов, після чого аддукт білок–2,4-динітрофлуоробензен піддають кислотному гідролізу. В результаті розриву пептидних зв'язків утворюється 2,4-динітрофенільна похідна N-термінального залишку амінокислоти, який потім аналізують. Цей метод був упроваджений 1945 р. та застосований для визначення будови інсуліну (1955 р.), а Сандер 1958 р. за свої роботи отримав Нобелівську премію.

Механізм таких реакцій заміщення включає дві стадії, де за приєднанням відбувається відщеплення. У цьому він подібний до механізму електрофільного ароматичного заміщення. На першій стадії атакуючий нуклеофіл приєднується до бензенового кільця з руйнуванням ароматичної π -системи та утворенням резонансно стабілізованого циклопентадієнільного аніона зі зв'язком $\text{C}-\text{Nu}$, так званого σ -комплекс. Циклопентадієнільний аніон може виштовхнути нуклеофіл з поверненням до вихідних реагентів або відщепити галогенід-йон, утворивши продукт заміщення. Однак для цього механізму супряжений аніон не є достатньо стабільним, щоб утворитись з таких простих арилгалогенідів, як хлоробензен або *орто*-бромотолуен. Подальшу резонансну стабілізацію аніона забезпечують електроноакцепторні групи з $-I$ та $-M$ ефектом в *орто*- або *пара*-положеннях, знижуючи таким чином його енергію настільки,

щоб він міг утворитися як інтермедіат. Як видно з наступних резонансних структур, найефективнішими є нітро- або карбонільні групи, причому в разі, коли вони розташовані в *орто*- або *пара*-положеннях відносно відхідної групи.

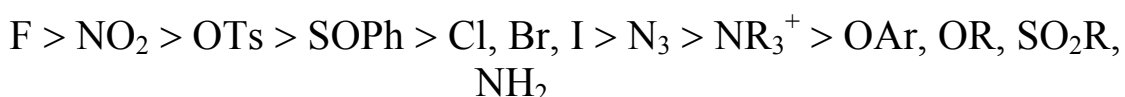


Групи з $-I$ ефектом, наприклад, трифлуорометильна група CF_3 найкраще стабілізують інтермедіати, коли вони розташовані в *пара*-положенні до відхідної групи, де є найбільша електронна густина, і помітно менше, коли вони знаходяться в *орто*-положенні.

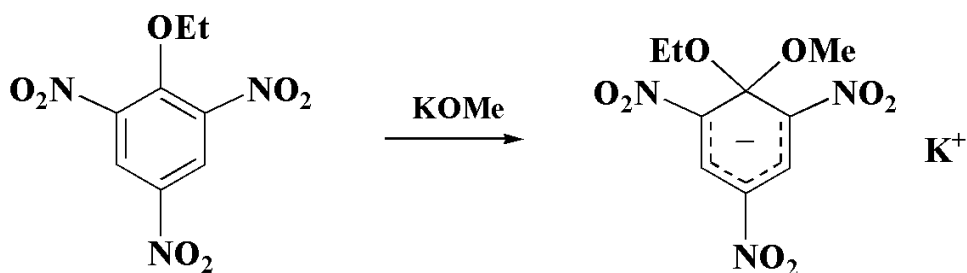
Зазвичай, перша стадія приєднання є лімітуючою. Тому природа відхідної групи X не повинна суттєво впливати на швидкість реакції. Але підвищення електронегативності групи X буде прискорювати атаку нуклеофілом реакційного центру внаслідок зменшення електронної густини на цьому атомі карбону. З цих міркувань флуор, що є найбільш електронегативним галогеном, у таких реакціях буде серед галогенів найкращою відхідною групою, а активність галогенів змінюється в ряду: $F > Cl > Br > I$. Наприклад, активність *p*-галогенонітробензенів по відношенню до натрій метоксиду $NaOMe$ при $50\text{ }^\circ\text{C}$ є такою: $F (312) \gg Cl (1) > Br (0.74) > I (0.36)$.

Друга стадія, на якій нуклеофуг відщеплюється з відновленням ароматичної системи, є швидкою, тому незалежно від природи відхідної групи суттєво не впливатиме на загальну швидкість реакції.

Іншими групами, що заміщуються, можуть бути SO_2R , SOR , NR_3^+ , NO_2 , OR , SR . За активністю ці групи можна розташувати в такий ряд, хоча цей порядок також залежить від природи атакуючого нуклеофіла:



Одним з основних доказів на користь механізму $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ є виділення стабільних проміжних комплексів – продуктів приєднання нуклеофіла до вихідного арену, наприклад, у реакції метоксид-йона з етилпікратом:



комплекс Майзенгаймера

Уперше такі комплекси були виділені 1902 р., і на сьогодні відомо багато подібних солей, що отримали назву *комплексів Майзенгаймера* (Meisenheimer complex). Так називають стабільні карбоаніонні комплекси з трьома нітрогрупами в *о*- та *п*-положеннях, в яких нуклеофіл і група, що заміщується, є поганими відхідними групами. На відміну від вихідних сполук, комплекси Майзенгаймера глибоко забарвлені, наприклад, у червоний колір, що є ознакою їх утворення. Будову комплексів було доведено за допомогою ЯМР-спектроскопії та рентгеноструктурного дослідження. Якщо такі проміжні комплекси виділити не вдається, їх називають інтермедіатами, подібними до комплексів Майзенгаймера.

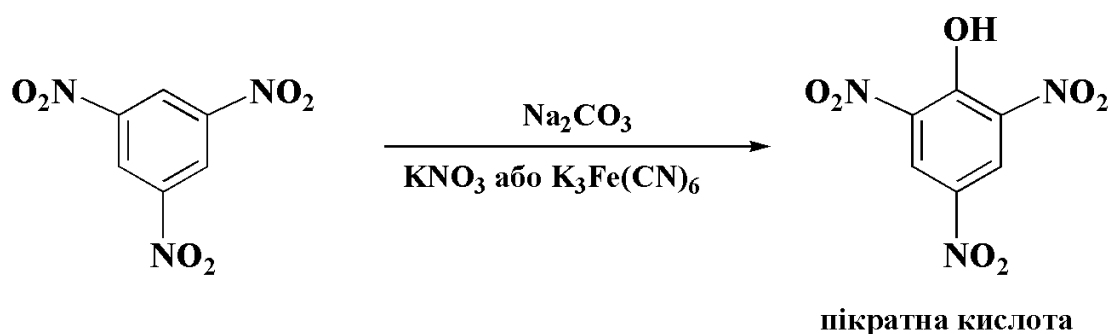
Нуклеофільність атакуючого реагенту, як у реакціях аліфатичного нуклеофільного заміщення, залежить від сили відповідної основи. Найсильнішими нуклеофілами є амід-аніон NH_2^- , трифенілме-

танід Ph_3C^- і фенілімід-аніон PhNH^- ; далі йдуть ArS^- , RO^- , ArO^- , OH^- , NH_3 , I^- , Br^- , Cl^- , H_2O , ROH . Ціанід-йон виявився для ароматичних систем поганим нуклеофілом (див. *Нуклеофільне заміщення, що каталізується атомами перехідних металів*).

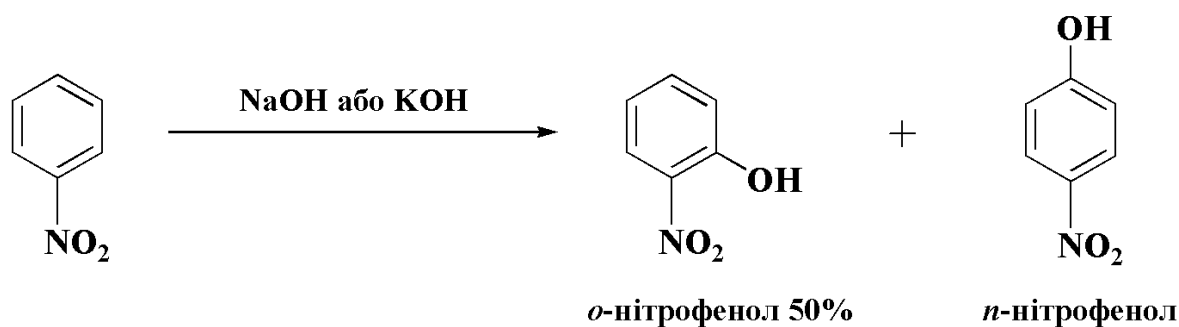
Вправа 2.1. Напишіть рівняння перетворення хлоробензену в *n*-метоксианілін.

2.2. Нуклеофільне заміщення атома гідрогену

Пряме заміщення атома гідрогену на нуклеофіл відбувається дуже важко навіть в активованих ароматичних субстратах. Якщо атака на атом карбону і відбувається, то гідроген для утворення продукту заміщення повинен видалятися у вигляді малостабільного гідрид-йона, який сам по собі є сильним нуклеофілом. Тому для здійснення процесу нуклеофільного заміщення гідрогену необхідна участь окиснювача для окиснення гідрид-йона. Нуклеофіл при цьому не повинен бути чутливим до окиснення. Такими, наприклад, є гідроксид-йон або амоніак. Нуклеофільне заміщення гідрогену під дією гідроксид-аніона є відомим перетворенням не тільки в ряду нітроароматичних сполук, але й гетероциклів. Класичним прикладом є утворення пікратної кислоти з 1,3,5-тринітробензену під дією карбонату натрію в присутності калій нітрату або калій феріціаніду як окиснювачів:



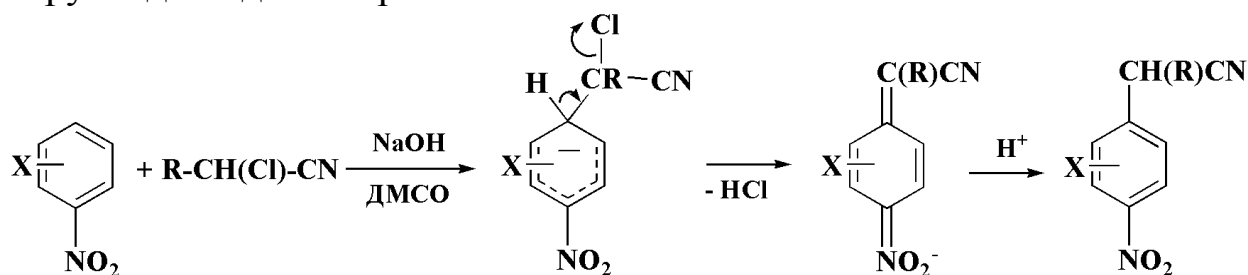
У реакції нітробензену з калій або натрій гідроксидом утворюється переважно *орто*-нітрофенол (50%) з малою кількістю *пара*-ізомеру:



У таких реакціях окиснювачем є кисень, і зазвичай такі перетворення потребують застосування підвищених температур. Окиснювачем може бути також надлишок нітробензену. Найбільшого використання набули такі окиснювачі, як молекулярний кисень O_2 , KMnO_4 , Br_2 .

2.3. Вікаріозне нуклеофільне заміщення

Якщо в нітроароматичному ядрі немає гарної відхідної групи, такої як атом галогену, може відбуватися нуклеофільне заміщення гідрогену, але при цьому роль нуклеофуга бере на себе атом хлору, присутній при нуклеофільному центрі атакуючого нуклеофіла. Аніонний σ -комплекс, що утворюється приєднанням нуклеофіла до нітрованого ароматичного кільця, піддається β -елімінуванню HNaI (HCl), який при протонуванні перетворюється на продукт заміщення гідрогену на залишок нуклеофіла. Прикладом такої реакції може бути взаємодія заміщеного нітробензену з заміщеним α -хлороацетонітрилом у розчині ДМСО в присутності NaOH , який генерує відповідний карбоаніон.



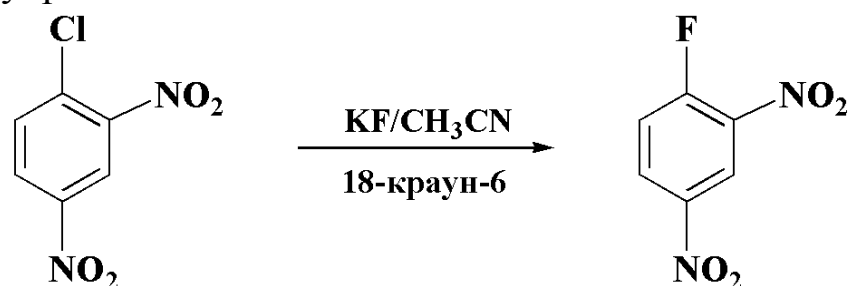
Такі реакції отримали назву *віце*-заміщення, або *вікаріозного* заміщення (від *лат.* *vicarius* — вікарій, заступник, намісник). Їх детально дослідив польський хімік М. Манкоша. Аналогічним чином можуть реагувати інші α -галогенокарбоаніони, утворені з хлорометилфеніл-сульфонів $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, та карбоаніони, що містять такі відхідні групи, як RO або RS , що можуть відщеплюватися у вигляді ROH або RSH .

2.4. Заміщення за умов міжфазового каталізу

Атом галогену в активованих ароматичних та гетероциклічних субстратах можна успішно замінити на естерну, аміно-, тіоціано-, сульфогрупи, атом флуору за механізмом, подібним до S_NAr , але за умов міжфазового каталізу (МФК). За аналогічних умов можна також увести до ароматичного ядра такі карбоаніонні нуклеофіли, як бензилціаніди $PhCH(R)CN$.

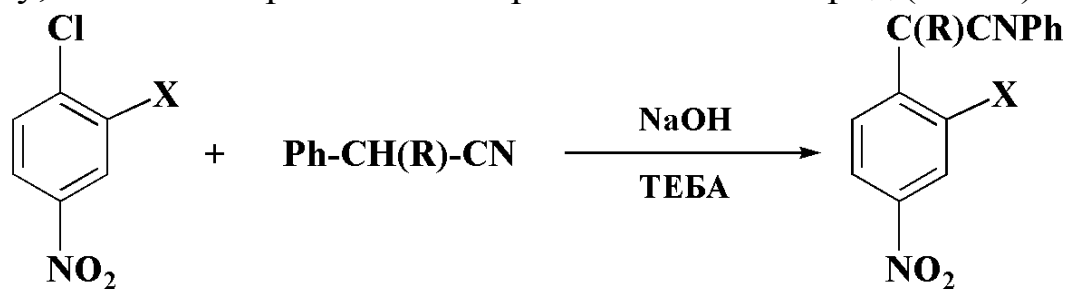
Міжфазовий каталіз – це прискорення реакцій між сполуками, що знаходяться у різних фазах. Найчастіше це реакція між солями, що знаходяться у водному розчині або в твердому стані, та речовинами, розчиненими в органічній фазі (дихлорометан, хлороформ, бензен тощо). Для успішного перебігу таких реакцій необхідна присутність каталізатора міжфазового перенесення, який переносить аніони солі, що реагує, в органічну фазу у вигляді йонних пар. Як каталізатори часто використовують четвертинні амонійні солі типу тетрабутиламоній галогеніду $Bu_4N^+Hal^-$, а також комплексоутворювачі типу краун-етерів та криптандів. В апротонному розчиннику сольватація такого аніона фактично відсутня, через що його нуклеофільність значно зростає.

Одним із вдалих застосувань МФК є введення атома флуору в активовані ароматичні сполуки шляхом нуклеофільного заміщення. При проведенні взаємодії 2,4-динітрохлоробензену з твердим KF в ацетонітрилі або бензені в присутності 18-краун-6 утворюється 2,4-динітрофлуоробензен:



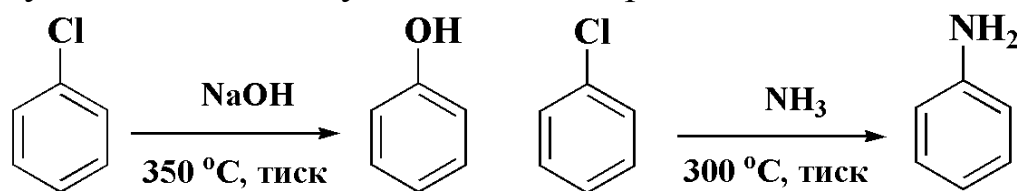
Карбоаніонні нуклеофіли типу аніонів бензилацетонітрилів при заміщенні активованого атома галогену в *орто*- або *пара*-галогенонітробензенах дають продукти алкілювання аренів. Окрім нітрогрупи, в ядрі арени можуть бути присутніми такі замісники, як галоген, CN, Ph, C₆H₅, алкільна група. Для генерування карбоаніона реакцію здійснюють у міжфазовій системі з концентрованим розчи-

ном NaOH, де роль органічної фази може виконувати надлишок субстрату, з каталізатором є бензилтриетиламоній хлорид (ТЕБА).

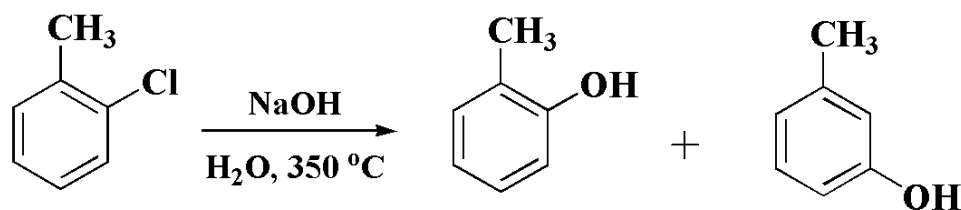


2.5. Механізм відщеплення-присєднання

Атоми галогену в ароматичному ядрі, в якому немає інших активуючих груп, можуть піддаватися нуклеофільному заміщенню в жорстких умовах під дією таких нуклеофілів, як амід або гідроксид натрію. Наприклад, одне з промислових виробництв фенолу полягає в нагріванні хлоробензену з 10 – 20 % водним розчином натрій гідроксиду. За аналогічних умов можна одержати анілін.



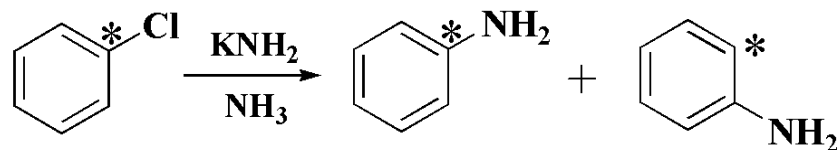
Однак ця реакція не є простим заміщенням хлору на гідроксильну групу чи аміногрупу. Наприклад, *орто*-хлоротолуєн у такій реакції дає не тільки *орто*-метилфенол (*о*-крезол), але й *мета*-метилфенол (*м*-крезол).



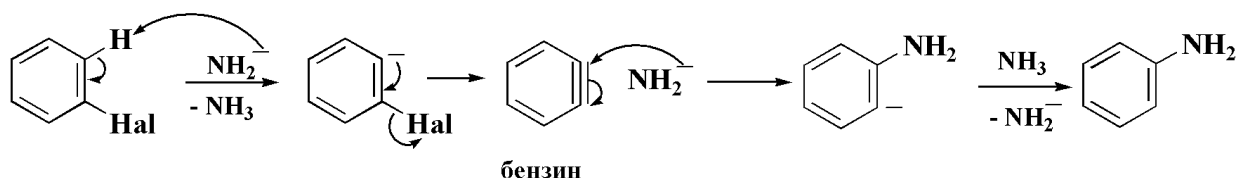
Аналогічна реакція відбувається з амід-іоном у рідкому амоніаку за більш м'яких умов.

Найцікавішим у цій реакції є те, що нуклеофіл заміщує атом галогену не тільки по його положенню (*inco-атака*), але й по сусідньому до нього (*кіне-заміщення*, від *грец.* kinesis – рух), що було продемонстровано з використанням ^{14}C -мічених сполук. При цьому

ізомерні продукти утворюються лише *приблизно* у рівних кількостях через невеликий кінетичний ізотопний ефект:



Такі експериментальні результати можна пояснити лише на підставі припущення щодо іншого механізму нуклеофільного заміщення – відщеплення-приєднання. На першій стадії нуклеофіл не приєднується до ароматичного субстрату, а діє як основа, що відриває протон від *орто*-положення відносно атома галогену. Близьке розташування електронегативного галогену робить сусідній гідроген достатньо кислим, щоб він видалявся такою сильною основою, як амід-йон NH_2^- . Карбоаніон, що утворився, зразу віддає галогенід-йон, і фактично від арилгалогеніду відщеплюється гідрогенгалогенід. Таким чином, рушійною силою цієї реакції є утворення стабільного галогенід-йона. Відщеплення призводить до утворення надзвичайно нестійкого інтермедіату, що формально містить потрійний зв'язок, і який називають *дегідроарен*, або *арин*. Незаміщений арин відповідає *дегідробензену*, або *бензину*.



Арин є надзвичайно активним електрофілом, тому друга стадія реакції полягає у приєднанні нуклеофіла до потрійного зв'язку та подальшому протонуванні аніона, що утворився.

Новий зв'язок в арині не може бути справжнім потрійним зв'язком, оскільки в шестичленному кільці не може бути досягнута лінійна геометрія *sp*-гібридизованого атома карбону. Фактично, це – викривлений потрійний зв'язок між *sp*²-гібридизованими атомами карбону, і ароматична π -система, яка утворюється перекриванням р-орбіталей шести *sp*²-атомів карбону, повинна залишатися цілісною. Два електрони „потрійного” зв'язку розташовані на двох *sp*²-орбіталях, але вони не утворюють жодного σ -зв'язку. Однак ці *sp*²-орбіталі не можуть утворити справжній π -зв'язок, тому що вони не паралельні та не можуть ефективно перекриватись. Це пояснює високу активність „потрійного” аринового зв'язку.

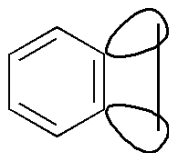
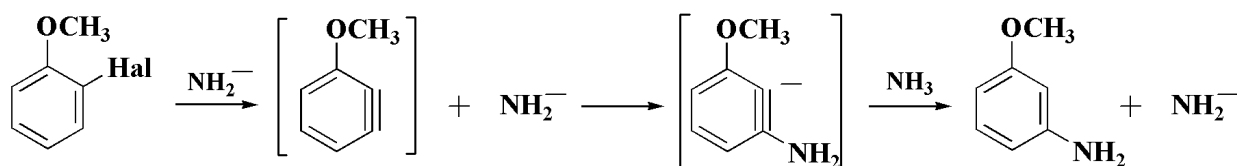


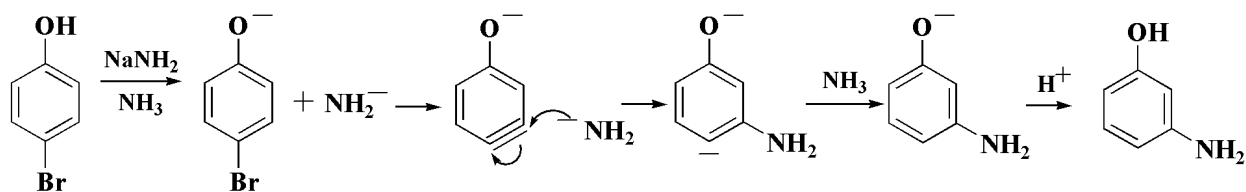
Рис. 2.1. Електронна структура бензину

Механізм відщеплення-приєднання зумовлений електронними ефектами, що дають можливість відщеплюватись протону від ароматичного кільця. Атоми галогену мають такий порядок активності: $\text{Br} > \text{I} > \text{Cl} \gg \text{F}$, який був визначений для реакції арилгалогеніду з амідом калію KNH_2 у рідкому амоніаку. Він пояснюється впливом двох ефектів. Полярність атома галогену, що буде сприяти відщепленню протона, дає порядок $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$, але він буде перекириватись легкістю розрива зв'язку карбон – галоген, який буде брати участь у лімітуючій стадії і який має зворотний порядок: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$. Для літієорганічних реагентів в апротонних розчинниках порядок активності галогенів $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ показує, що в даному разі кислотність атома гідрогену є визначальним фактором активності.

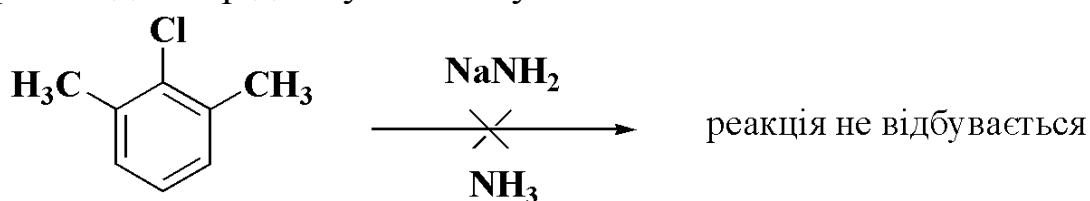
Приєднання таких нуклеофілів, як амоніак, спирти або їх кон'юговані основи до бензину відбувається дуже швидко з наступним протонуванням та утворенням продукту заміщення. Якщо арен не містить жодної орієнтуючої групи, нуклеофіл приєднується до будь-якого кінця „потрійного зв'язку”. Електронегативні групи ($-\text{I}$) сприяють входженню нуклеофіла до найбільш віддаленого кінця „потрійного” зв'язку, тому що це дозволяє максимально ефективно стабілізувати негативний заряд, який виникає поруч із таким замісником. До того ж, атака нуклеофілом повинна проходити у площині кільця, тому стерично менш утрудненим буде входження у віддалене *мета*-положення.



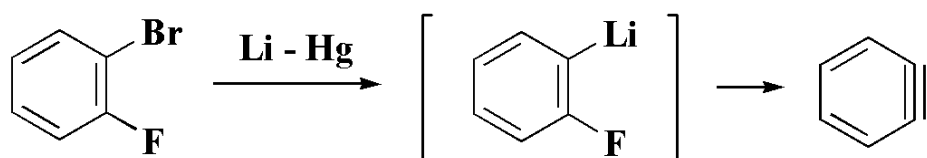
Електронодонорні замісники, навпаки, спрямовуватимуть входження нуклеофіла в *орто*-положення. Але, як правило, селективність тут невисока – утворюється суміш двох продуктів. Якщо субстрат містить аніонну донорну групу, продуктом реакції буде *мета*-заміщений ізомер через утворення аніона з найбільш віддаленими зарядами.



Окрім того, що бензин був спектрально зафіксований за низьких температур, підтвердженням механізму з його утворенням є те, що арилгалогеніди, що не мають атомів гідрогену в *орто*-положенні, за умов реакції не реагують навіть із дуже сильними основами. Так, 2,6-диметилхлоробензен не дає продуктів взаємодії з натрій амідом в рідкому амоніаку:

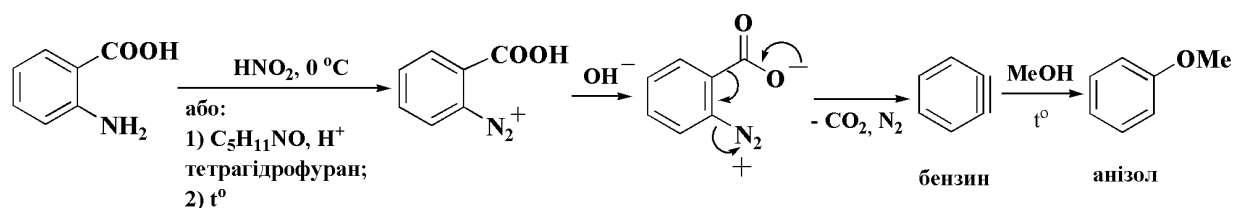


Існує кілька препаративних методів генерування дегідробензену, окрім відщеплення гідрогеногалогеніду під дією основи. Бензин можна одержати з *орто*-дигалогенозаміщених бензенів. Їх реакція з амальгамою літію або магнію веде до утворення проміжної металоорганічної сполуки, яка розкладається з виділенням літій галогеніду. Типовою вихідною сполукою для такого синтезу є бромofлуоробензен:

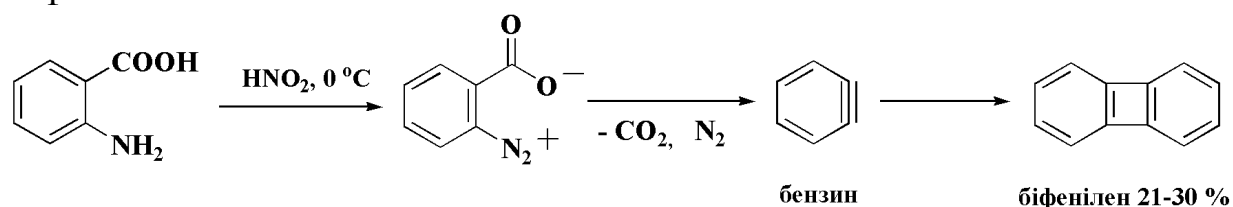


Одним з найуживаніших методів, який не потребує використання сильних основ та дозволяє провести реакцію з низькоосновними нуклеофілами, є діазотування *о*-амінобензенових кислот, наприклад, антранілової кислоти. Щоб запобігти небажаній взаємодії з нуклеофілом типу хлорид-йона або води, діазотування можна провести за допомогою аміннітриду (пентилнітриду) в органічному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані або диметоксиетані. Якщо в отриманій солі діазонію дією NaOH нейтралізувати карбоксильну групу, утворюється цвіттер-йон, нагрівання якого супроводжується втратою молекули азоту, діоксиду карбону та генеруванням бензи-

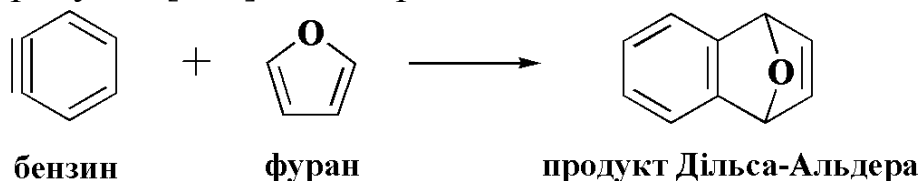
ну. Цей метод дозволяє отримувати дегідробензен у присутності багатьох молекул, з якими він міг би далі реагувати, наприклад, з метанолом:



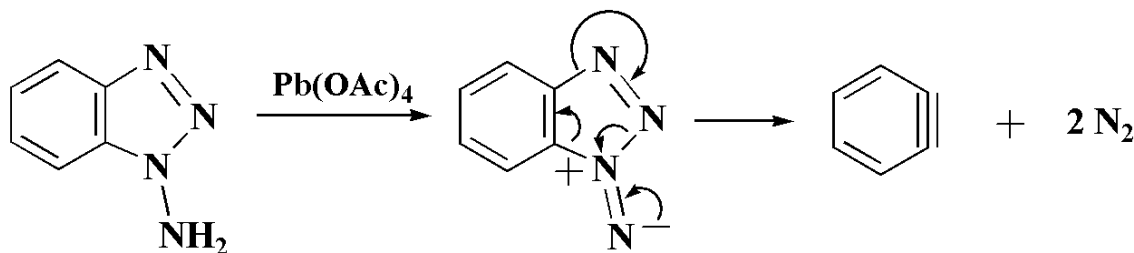
Діазонієва сполука є внутрішньою сіллю, тому вона важко розчинна в воді. В її мас-спектрі було зафіксовано пік 76, що відповідає дегідробензену. Суха сіль є вибуховою та повинна зберігатись вологою; поводитись з нею треба обережно. Контрольований розклад в 1,2-дихлороетані дає незвичний напружений вуглеводень – біфенілен.



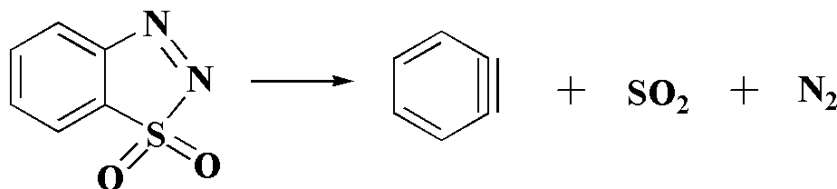
У цій реакції немає нуклеофільного реагенту, який би міг реагувати з бензином, тому димеризація відбувається зі значним виходом. У присутності дієнів бензин є надзвичайно активним дієнофілом, що утворює продукти [4+2] циклоприєднання. З алкенами бензин дає продукти [2+2] циклоприєднання.



Окиснення 1-амінобензотриазолу плюмбум тетраацетатом $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ також може давати бензин за м'яких умов. Окиснений інтермедіат розкладається з виділенням двох молекул азоту:



Інша гетероциклічна сполука, що може бути попередником бензину, це бензотіадіазол-1,1-діоксид, що розкладається з утворенням азоту та діоксиду сульфуру:



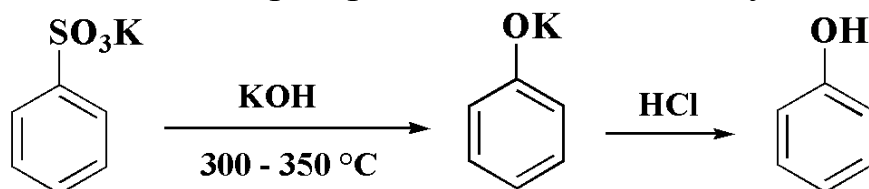
бензотіадіазол-1,1-оксид

Вправа 2.1. Які продукти утворюються при обробці *o*-, *m*- та *p*-бромотолуєну KNH_2 у рідкому амоніаку?

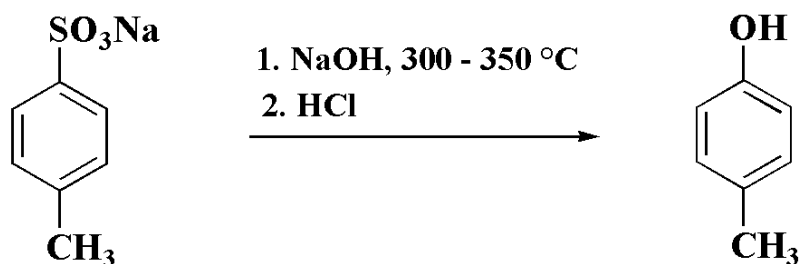
2.6. Реакція лужного плавлення

До реакцій нуклеофільного ароматичного заміщення належать також реакції лужного плавлення, за якими замість сульфогрупи можна ввести гідроксильну або нітрильну групи шляхом плавлення з твердими лугами або ціанідами металів.

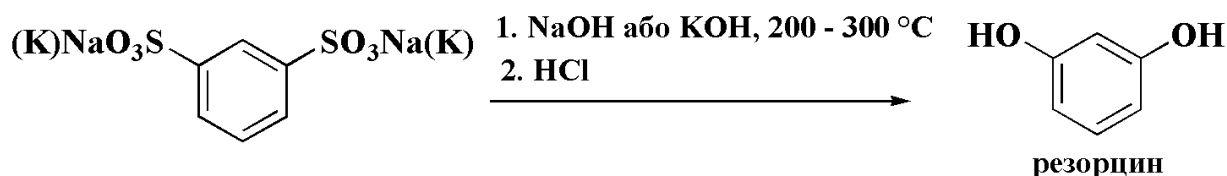
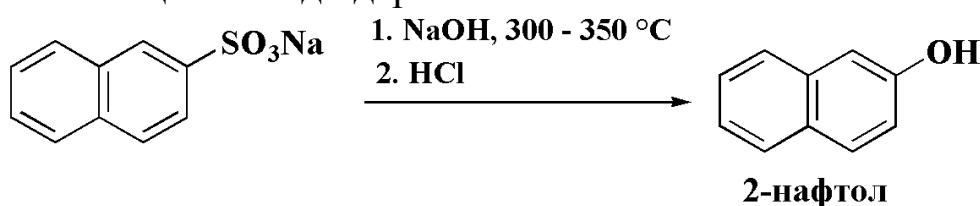
Реакція арилсульфонатів з лугами – KOH , NaOH або їх сумішню, що відбувається при плавленні реагентів, дозволяє замінити сульфогрупу на гідроксильну та отримати феноли. Це – один з основних промислових і лабораторних методів їх синтезу.



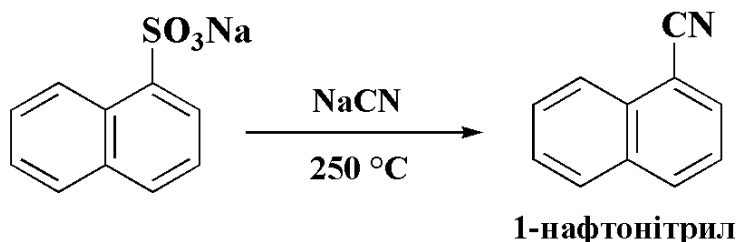
Механізм цієї реакції до кінця не з'ясований, однак заміщення через утворення комплексу Майзенгаймера вважається малоімовірним. У той самий час утворення аринового інтермедіату також є неприйнятним, оскільки при плавленні міченого $^{14}\text{C}(1)$ -бензолсульфонату натрію утворюється $^{14}\text{C}(1)$ -фенол. Аналогічні закономірності спостерігаються і в разі лужного плавлення *p*-толуєнсульфоїкислоти, де продуктом реакції є виключно *p*-крезол.



Реакцію можна застосувати і для приготування інших ароматичних сульфокислот, а також для синтезу 2-нафтолу та резорцину. Для останнього цей метод одержання залишається основним.



Аналогічний процес плавлення за участю солей аренсульфокислот та ціаніду натрію дозволяє ввести до ароматичного ядра нітрильну групу. Цю реакцію переважно використовують для сполук ряду нафталену.

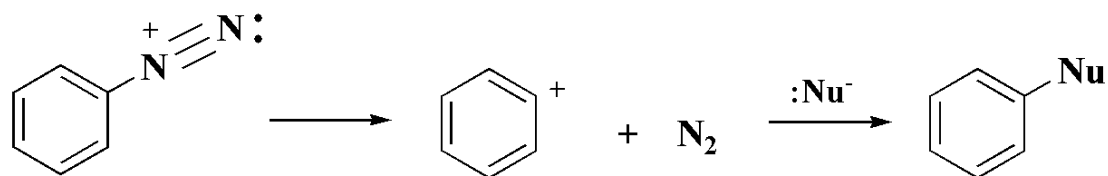


2.7. Інтермедіати - арилдіазонієві катіони

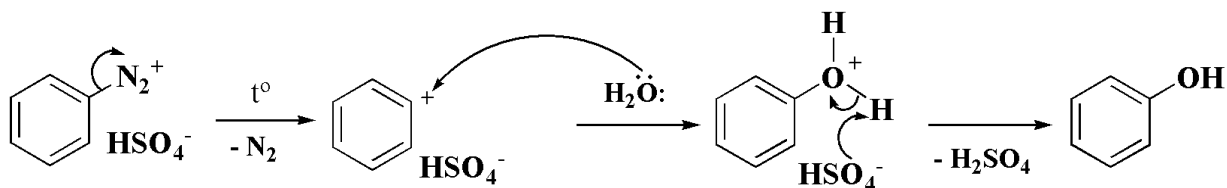
Одними з найуживаніших інтермедіатів при нуклеофільному ароматичному заміщенні є арилдіазонієві солі (див. тему “Ароматичні аміни та діазосполуки”). Зазвичай вони готуються реакцією аніліну з нітритною кислотою, що генерується під час реакції (in situ) з натрій або калій нітриту. На противагу **алкілдіазонієвим** солям, що швидко розкладаються на молекулярний азот та карбокатион і продукти його перетворення, **арилдіазонієві** солі достатньо стійкі в розчині за температури 0 – 5 °С. Вони також можуть бути виділені у вигляді солей з такими ненуклеофільними аніонами, як тетрафлуроборат або трифлуороацетат. Утворення діазоній-йона відбувається

через стадії приєднання нітрозоній-катиона до аміногрупи та наступного відщеплення молекули води.

Найбільша цінність арилдіазонієвих солей як синтетичних інтермедіатів пояснюється наявністю зручної відхідної групи – молекулярного азоту N_2 . Існує три важливіші основні механізми, за якими відбувається заміщення. Перший включає внутрішньомолекулярний термічний розклад діазонієвого йона з утворенням арильного катіона, що захоплюється нуклеофілом. Арильний (фенільний) катіон дуже нестабільний, тому він не є селективним, тут нуклеофілом може бути як аніон, так і молекула розчинника.

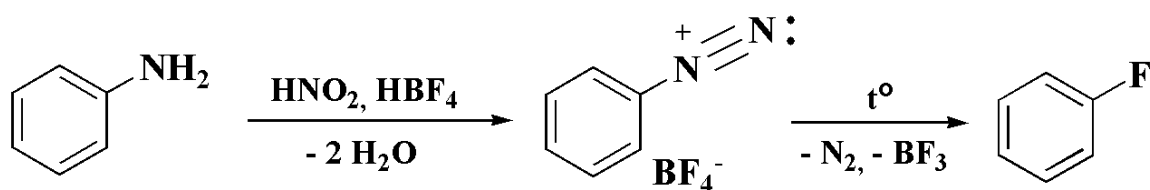


Прикладом такого типу механізму є гідроліз солі діазонію з утворенням фенолів. Для перетворення на феноли арилдіазонієві солі нагрівають з водою. За цих умов ймовірно утворення фенільного катіона:



При цьому можлива реакція з іншими нуклеофілами, що знаходяться в реакційному середовищі, наприклад, галогенід-аніонами. Щоб запобігти цьому, як проти-йон можна використати гідрогенсульфат-аніон HSO_4^- .

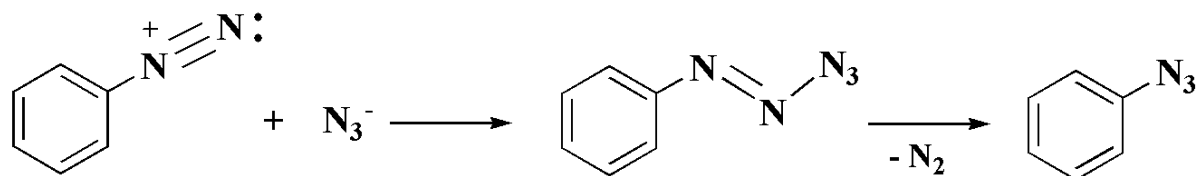
Через йон діазонію можна також увести атом флуору. Один із методів полягає у виділенні тетрафлуороборатів діазонію та їх термічному розкладі з утворенням флуорозаміщених бензенів (реакція *Шимана*). Вважають, що така реакція відбувається через утворення фенільного катіона, що забирає атом флуору з тетрафлуороборатного аніона:



Діазоній тетрафлуороборати можна приготувати осадженням з водного розчину за допомогою тетрафлуороборатної кислоти або

діазотуванням *трет*-бутилнітритом та трифлуоридом бору за безводних умов у таких органічних розчинниках, як ефір, тетрагідрофуран, ацетонітрил. Для цієї ж мети можна використати гексафлуорофосфатні солі діазонію.

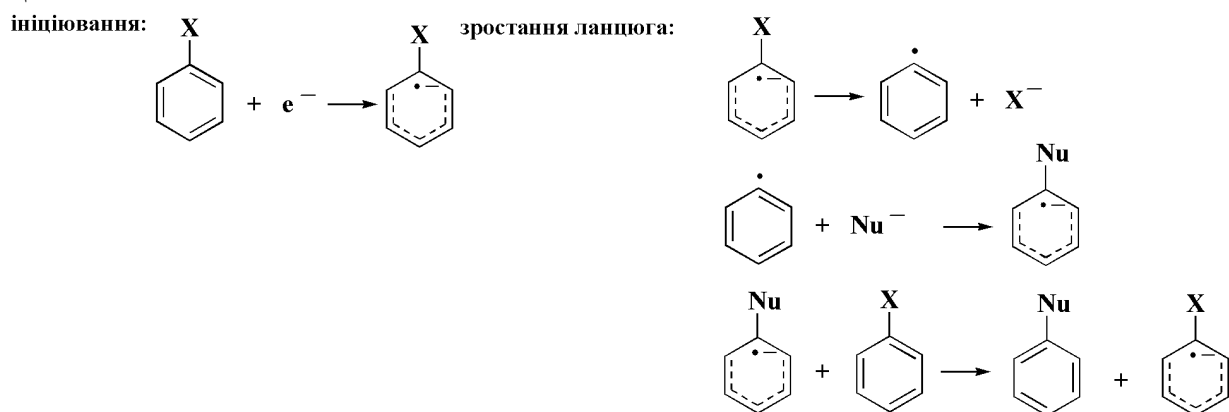
Другим можливим механізмом заміщення може бути утворення аддукту солі арилдіазонію з нуклеофілом та його розклад із втратою азоту. Так відбувається реакція з азид-йонами з утворенням арилазидів:



Третій механізм включає окисно-відновний процес, і він характерний для реакцій, в яких як каталізатори застосовуються солі купруму(I). За реакцією з галогенідами купруму(I) можна одержати арилхлориди або арилброміди (реакція *Зандмайєра*, див. тему “Ароматичні аміни та діазосполуки”).

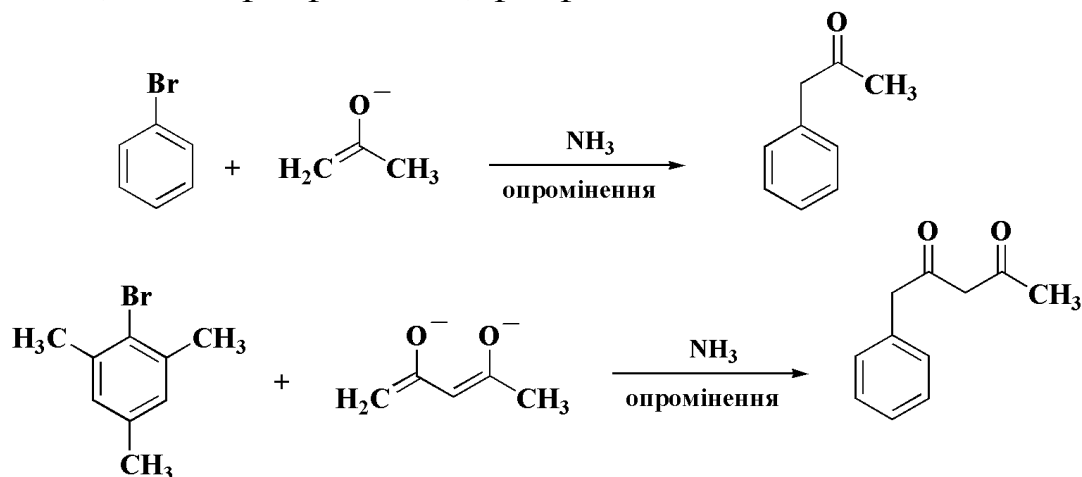
2.8. Радикальне нуклеофільне ароматичне заміщення $S_{RN}1$

Арилгалогеніди можуть реагувати з нуклеофілами за радикальним механізмом. Особливістю механізму радикального нуклеофільного заміщення $S_{RN}1$ є перенесення електрона між нуклеофілом та арилгалогенідом. У цілому реакція відбувається як ланцюговий процес.



Для початку реакції необхідна наявність донора електронів. Це можуть бути сольватовані електрони, що утворюються при розчиненні металічного калію в рідкому амоніаку. Перевагою механізму $S_{RN}1$ є те, що він мало чутливий до природи наявних в ароматичному ядрі замісників, хоча електроноакцепторні групи полегшують

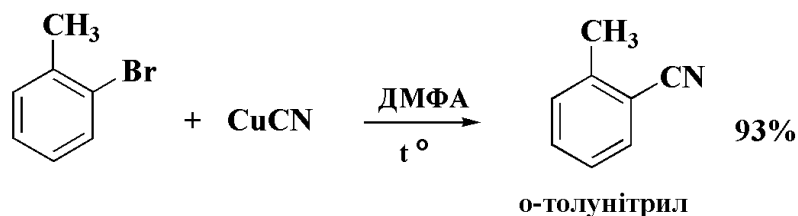
стадію приєднання нуклеофіла. У цій реакції можуть брати участь різноманітні нуклеофіли, але не всі вони реагують з високими виходами. Серед найважливіших є еноляти кетонів, діаніон 2,4-пентандіону, еноляти амідів, карбоаніони пентадієнілів та інденілів, феноляти, діетилфосфіт-аніон, фосфіди та тіоляти.



Реакції часто ініціюються опроміненням, що прискорює стадію ініціювання. Як і в інших радикально-ланцюгових процесах, реакція чутлива до сполук, що можуть захоплювати радикальні інтермедіати зростання ланцюга. Гетероциклічні сполуки – хлоропіриди́ни або хлорохінолі́ни – також можуть реагувати за цим механізмом.

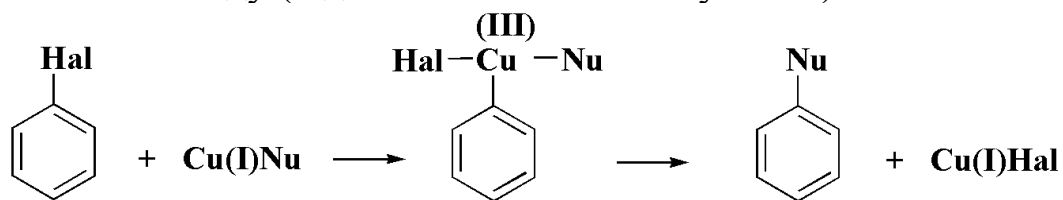
2.9. Реакції, що каталізуються атомами перехідних металів

Нуклеофільне ароматичне заміщення в арилгалогенідах, що не мають активуючих груп, зазвичай відбувається важко. Однак відомо, що такі реакції часто каталізуються солями купруму(I). Один з методів одержання нітрилів базується на реакції арилгалогеніду з CuCN за високої температури у ДМФА або іншому органічному розчиннику, наприклад, N-метилпіролідоні (реакція *Розенмунда – Брауна*).



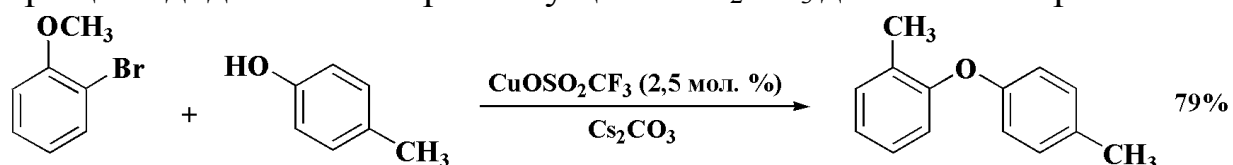
Загальне уявлення щодо такого заміщення, каталізованого купрумом(I), полягає в окиснювальному приєднанні арилгалогеніду до

Cu(I) з наступним розкладом купрумоарильного інтермедіату та перенесенням ліганду (відновлювальне елімінування):

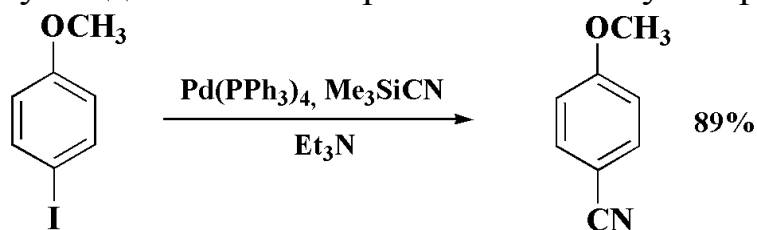


За умов каталізованого купрумом(I) заміщення можуть бути проарильовані різні типи нуклеофілів, такі, як карбоксилат-, алкоксид-, фталімід-, тіолат-, ацетиленід-йони, аміни. Багато таких реакцій проводять за гетерогенних умов та високих температур з використанням порошку міді або мідної бронзи як каталізатора. Цей каталізатор слугує джерелом йонів Cu(I).

За участю розчинних солей купруму, наприклад, купрум(I) трифлату $\text{CF}_3\text{OSO}_2\text{Cu}$, реакції можна провести в гомогенному середовищі. Ефективність реакції сполучення між арилгалогенідами та фенолятами з метою одержання діарильових етерів може бути покращена додаванням карбонату цезію Cs_2CO_3 до каталізатора.



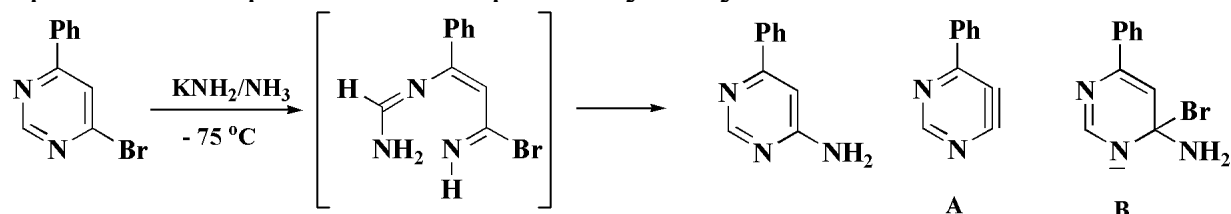
У таких реакціях паладієфосфінові комплекси виявились набагато активнішими каталізаторами. Так, перетворення арийдодиду на нітрил може бути здійснено за порівняно м'яких умов реакції:



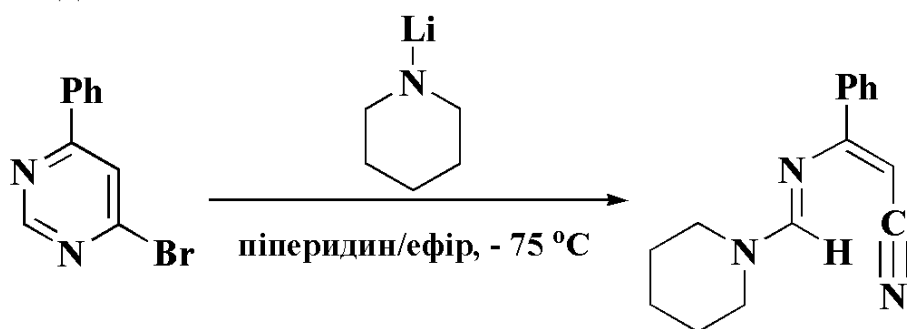
2.10. $S_N(\text{ANRORC})$ механізм для гетероциклічних систем

Нуклеофільне заміщення в гетероциклічних, зокрема, нітрогеновмісних системах може відбуватися за механізмом, що не має аналогів в ароматичному заміщенні та відбувається як нуклеофільне приєднання з наступним послідовним розкриттям та замиканням циклу. Звідси походить назва цього механізму – *ANRORC* (від *англ.* Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure). Він був спершу припущений, а потім детально вивчений Х. Ван дер Пласом (1964 - 1970 рр.) на реакціях заміщення в піримідинах. Зок-

рема, в реакції 6-бromo-4-фенілпіримідину з амідом натрію в рідкому амоніаку продуктом реакції є 6-аміно-4-фенілпіримідин, що утворюється шляхом заміщення атома бромов на аміногрупу. Відсутність ізомерного 5-аміно-4-фенілпіримідину свідчить про те, що така взаємодія не відбувається за ариновим механізмом з утворенням проміжного аринового інтермедіату типу А.

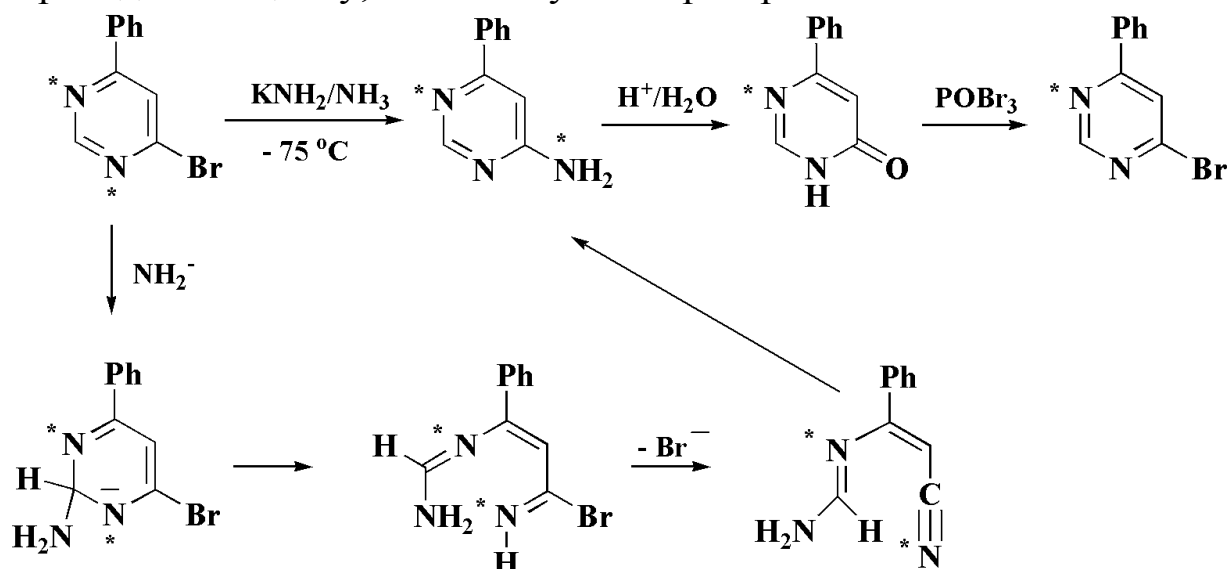


Іншим шляхом утворення 6-заміщеного продукту може бути заміщення атома бромов за механізмом $S_N(AE)$ (нуклеофільне заміщення через приєднання *Addition* та відщеплення *Elimination* аналогічно до механізму S_NAr) через проміжний аддукт типу комплексу Майзенгаймера (структура В). Однак виділення серед продуктів реакції з таким нуклеофілом, як літій піперидид, ациклічної сполуки, що містила в своєму складі нітрильну групу, засвідчило, що, хоча такий аддукт і може утворитися, але шляхом приєднання нуклеофілу є положення 2 піримідинового кільця, яке надалі розкривається з відщепленням бромов. Утворений ациклічний інтермедіат циклізується за участю нітрильної та аміногрупи в 6-аміно-4-фенілпіримідин.

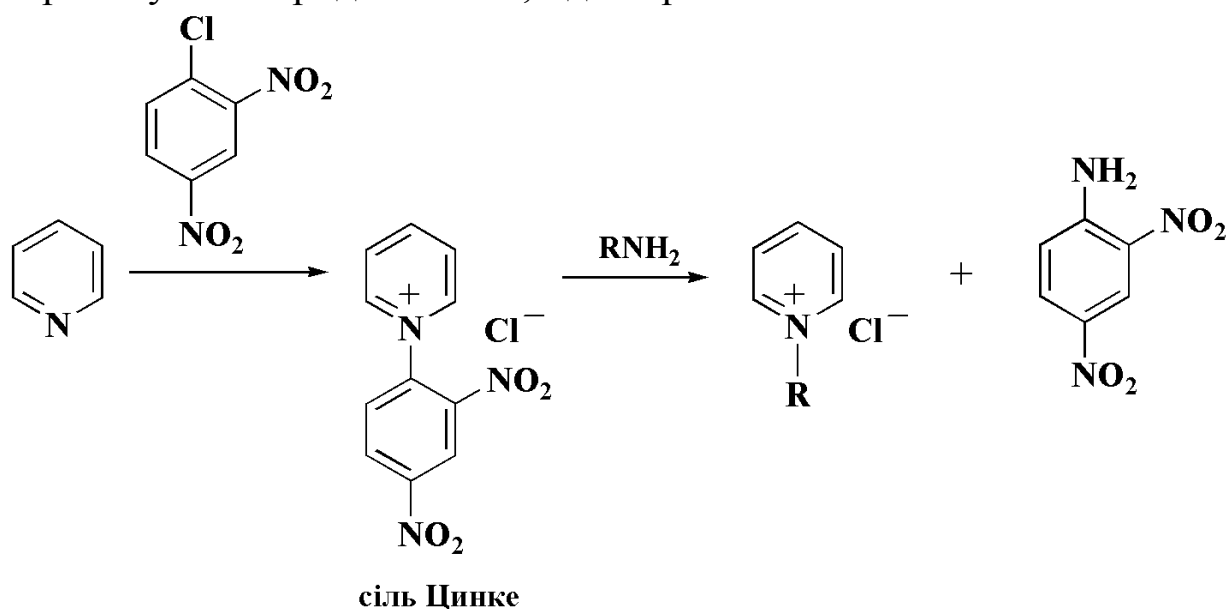


Додатковим доказом на користь механізму $S_N(ANRORC)$ стали результати експерименту з 4-феніл-6-бромопіримідином, міченим по обох атомах нітрогену ізотопом ^{15}N (6 %). Після проведення циклу перетворень заміщення атома бромов на аміногрупу та наступним поверненням до вихідної 6-бромової похідної через заміну аміногрупи шляхом кислотного гідролізу до відповідного піримідин-6-ону та подальшим його бромованням $POBr_3$ виявилось, що кінцевий продукт реакції містив лише трохи більше половини (3,5 %) від кількос-

ті взятого на початку ^{15}N . Це могло статися лише у випадку заміни одного з атомів нітрогену циклу на немічений атом ^{15}N з амід-йона в результаті послідовного приєднання атакуючого нуклеофіла NH_2^- до піримідиного циклу, його наступного розкриття та замикання:



За механізмом $\text{S}_{\text{N}}(\text{ANRORC})$ відбувається реакція Цинке (Т. Цинке, 1904 р.), за якою піридин при взаємодії з 2,4-динітрохлоробенzenом та первинним аміном перетворюється на чет-вертинну сіль піридинію та 2,4-динітроанілін:



Механізм цієї реакції став зрозумілим через багато років після її відкриття – на підставі уявлень про механізм $\text{S}_{\text{N}}(\text{ANRORC})$.

Перша стадія реакції Цинке полягає в утворенні N-(2,4-динітрофеніл)піридинієвої солі (солі Цинке), яку зазвичай виділяють у вільному стані. Якщо її потім нагрівати з первинним аміном, відбувається нуклеофільне приєднання аміну і розкриття піридинового кільця з наступним вивільненням молекули 2,4-динітроаніліну та другого продукту реакції – N-алкілпіридиній хлориду.

Література

Основна

1. Ластухін Ю. О., Воронов С. А. Органічна хімія. – Львів: Центр Європи, 2000. – 864 с. 2. Чирва В. Я., Ярмолюк С. М., Толкачова Н. В., Земляков О. Є. Органічна хімія. – Львів: БаК, 2009. – 996 с. 3. Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия. – Ч. 2. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1999. – 623 с. 4. Шабаров Ю. С. Органическая химия. – М., Химия, 2000. – 847 с. 5. Петров А. А., Бальян Х. В., Трощенко А. Т. Органическая химия. – СПб.: Иван Федоров, 2002. – 622 с. 6. Травень В. Ф. Органическая химия. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2004. – Т. 2. – 582 с. 7. Марч Дж. Органическая химия: в 4 т. – М., 1987. – Т. 2, 3.

Додаткова

1. Общая органическая химия: В 12 т. / Под ред Д. Бартона и У. Оллиса. – М.: Химия, 1981-1988. 2. Ли Дж. Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций / Пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 456 с. 3. Carey F., Sundberg R. Advanced Organic Chemistry. 4th Ed. – Part A, B. NY: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2001. – 1236 P. 4. Van der Plas H. C. The S_N(ANRORC) mechanism: a new mechanism for nucleophilic substitution. – Acc. Chem. Res., **1978**, 11(12). – P. 462 – 468. 5. Демлов Э., Демлов З. Межфазный катализ. Пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 485 с. 6. <http://www.cem.msu.edu/~reusch/VirtTxtJml/benzrx2.htm#benz8>. 7. http://en.wikipedia.org/wiki/Electrophilic_aromatic_substitution. 8. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, Organic Chemistry, 1st Ed., Oxford University Press, New York, 2001.