

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Кузбасский государственный технический университет
имени Т. Ф. Горбачева»

Кафедра технологии пластмасс, органических веществ и нефтехимии

Составители
А. Л. Перкель
С. Г. Воронина

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Методические указания к лабораторным работам

Рекомендовано учебно-методической комиссией
направления подготовки 18.03.01 Химическая технология
в качестве электронного издания
для использования в образовательном процессе

Кемерово 2025

Рецензенты:

Боркина Г. Г. – доцент, доцент кафедры технологии пластмасс, органических веществ и нефтехимии

Котельникова Т. С. – доцент, доцент кафедры технологии пластмасс, органических веществ и нефтехимии

Перкель Александр Львович

Воронина Светлана Геннадьевна

Реакции нуклеофильного замещения в органическом синтезе: методические указания к лабораторным работам по дисциплинам «Органическая химия», «Избранные главы органической химии» для обучающихся направления подготовки 18.03.01 Химическая технология, всех форм обучения / Кузбасский государственный технический университет имени Т. Ф. Горбачева, Кафедра технологии пластмасс, органических веществ и нефтехимии ; составители А. Л. Перкель, С. Г. Воронина. – Кемерово : КузГТУ, 2025. – 1 файл (1286 Кб). – Текст : электронный.

Приведено содержание лабораторных работ и теоретический материал, необходимый для успешного изучения дисциплины.

Назначение издания – приобретение экспериментальных навыков по проведению синтезов на основе реакций нуклеофильного замещения и закрепление теоретических положений, касающихся этих реакций.

© Кузбасский государственный технический университет имени Т. Ф. Горбачева, 2025

© Перкель А. Л., Воронина С. Г.,
составление, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

1. ЦЕЛЬ РАБОТЫ	3
2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	3
2.1. Реакции нуклеофильного замещения, номенклатура, классификация	3
2.2. Реакции алифатического нуклеофильного замещения	4
2.2.1. Замещение у насыщенного атома углерода	4
2.2.1.1. Механизмы S_N2 и S_N1	5
2.2.1.2. Влияние растворителя на реакции, протекающие по механизмам S_N1 и S_N2	7
2.2.1.3. Влияние структуры субстрата на реакции, протекающие по механизмам S_N1 и S_N2	8
2.2.1.4. Влияние природы нуклеофила и уходящей группы на реакции, протекающие по механизмам S_N1 и S_N2	11
2.2.1.5. Побочные реакции, конкуренция механизмов S_N1 , S_N2 и E1, E2	13
2.2.2. Нуклеофильное замещение у алифатического тригонального атома углерода	15
2.3. Реакции ароматического нуклеофильного замещения	16
2.3.1. Реакции нуклеофильного замещения в активированных ароматических субстратах	17
2.3.2. Реакции нуклеофильного замещения в неактивированных ароматических субстратах. Ариновый механизм	19
2.3.3. Механизм S_N1	21
3. МЕТОДИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ СИНТЕЗОВ	22
3.1. Получение бромистого <i>n</i> -бутила	22
3.2. Получение бромистого <i>n</i> -пропила	23
3.3. Получение бромистого этила	24
3.4. Получение бромистого изопропила	26
3.5. Получение хлорциклогексана	27
3.6. Получение дибутилового эфира	29
3.7. Получение диизоамилового эфира	31
3.8. Получение этилового эфира β -нафтола	32
4. ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ	33
5. КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ	34
6. СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	35

1. ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Приобретение экспериментальных навыков по проведению синтезов на основе реакций нуклеофильного замещения и закрепление теоретических положений, касающихся этих реакций.

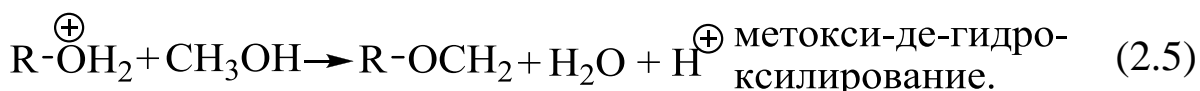
2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

2.1. Реакции нуклеофильного замещения, номенклатура, классификация

При реализации реакций нуклеофильного замещения атакующий реагент (нуклеофил) отдает субстрату свою электронную пару, с помощью которой образуется новая связь, а уходящая группа отщепляется со своей электронной парой:

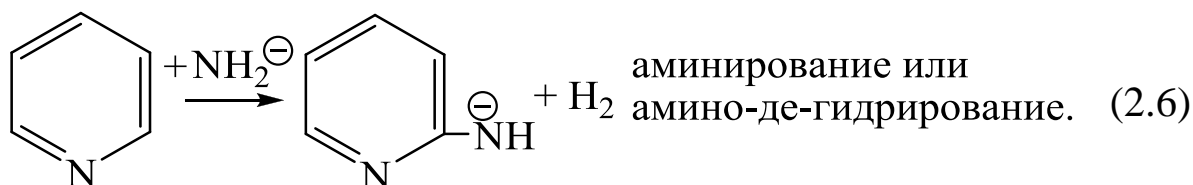


Нуклеофил $:\text{Nu}$ может быть нейтральным или отрицательно заряженным, а субстрат RX либо нейтральным, либо положительным. Поэтому могут быть реализованы четыре варианта. Например:

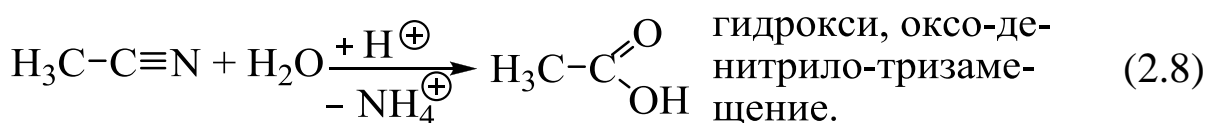
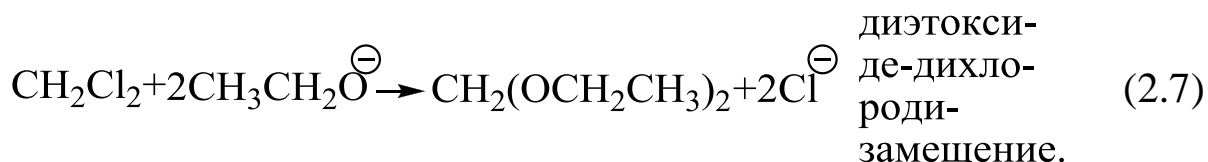


Во всех случаях $:\text{Nu}$ имеет неподеленную пару электронов и является основанием Льюиса.

По номенклатуре ИЮПАК название реакции замещения строится из наименования входящей группы, префикса «де» и наименования уходящей группы (см. реакции (2.2)–(2.5)). Если уходящей группой является водород, то его можно не указывать:



При названии многовалентных замещений используют префиксы «ди» и «три» перед словом «замещение».



Исходя из синтетических возможностей, реакции нуклеофильного замещения часто разделяют на три основных группы:

- реакции нуклеофильного замещения галогена;
- реакции нуклеофильного замещения кислородсодержащих групп;
- реакции нуклеофильного замещения азотсодержащих групп.

С точки зрения общности механизмов превращений реакции нуклеофильного замещения подразделяют на две группы:

- реакции алифатического нуклеофильного замещения,
 - реакции ароматического нуклеофильного замещения,
- из которых в свою очередь, выделяют несколько подгрупп.

2.2. Реакции алифатического нуклеофильного замещения

2.2.1. Замещение у насыщенного атома углерода

Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода относятся к числу наиболее изученных в органической химии, благодаря фундаментальным работам К. Ингольда и его школы.

Классическим примером такого рода реакций является превращение алкилгалогенида в спирт под действием водного раствора щелочи:



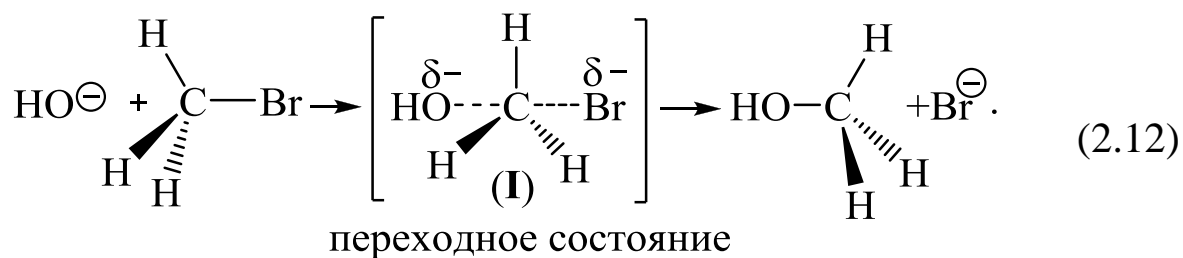
2.2.1.1. Механизмы $\text{S}_{\text{N}}2$ и $\text{S}_{\text{N}}1$

Исследования реакций взаимодействия алкилгалогенидов (RHal) с нуклеофилами ($:\text{Nu}$) показали, что в зависимости от строения радикала скорость превращения (W) может быть описана как каждым из кинетических уравнений (2.10) и (2.11), так и их совокупностью.

$$W = k_2[\text{RHal}] [:\text{Nu}] ; \quad (2.10)$$

$$W = k_1[\text{RHal}] . \quad (2.11)$$

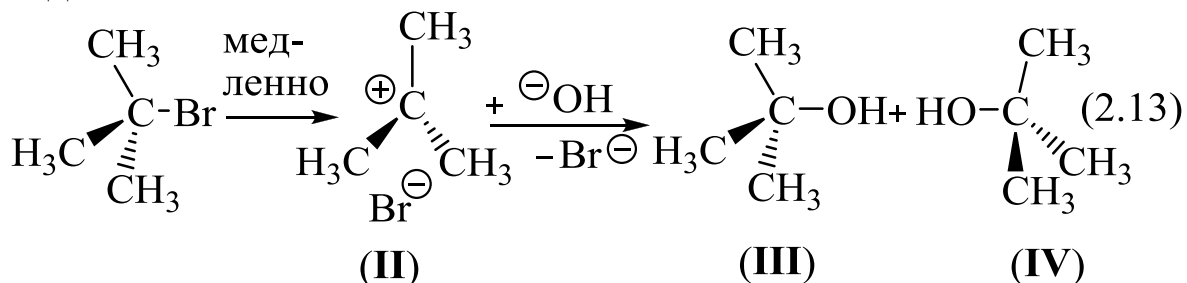
Механизм, соответствующий уравнению (2.10), Ингольд обозначил как $\text{S}_{\text{N}}2$ (Substitution Nucleophilic bimolecular – бимолекулярное нуклеофильное замещение). Механизм $\text{S}_{\text{N}}2$ в достаточно «чистом» виде реализуется при гидролизе бромистого метила:



Реакция (2.12) представляет собой одностадийный процесс без образования промежуточного соединения (интермедиата). Она протекает через переходное состояние, образование которого с участием субстрата и нуклеофила является лимитирующей (скоростьюопределяющей) стадией превращения. В переходном состоянии (I) образование связи между атакующим гидроксид-ионом и реагирующим атомом углерода происходит до полного отщепления уходящего бромид-иона. Часть энергии, необходимой для разрыва связи $\text{C}-\text{Br}$, компенсируется за счет энергии, выделяющейся при образовании связи $\text{HO}-\text{C}$. С помощью квантовомеханического расчета показано, что наименьшие затраты энергии требуются в том случае, когда приближение гидроксид-иона происходит с тыльной стороны молекулы галогеналкила вдоль линии, соединяющей центры атомов углерода и брома, как это показано на схеме (2.12). В переходном состоянии исходная sp^3 -гибридизация атакуемого

атома углерода изменяется на sp^2 -гибридизацию, а HO и Br оказываются связанными с двумя долями негибридизованной р-орбитали. При этом атом углерода и его три заместителя примерно копланарны (лежат в одной плоскости). Завершает реакцию отщепление бромид-иона, сопровождающееся переходом атома углерода в sp^3 -гибридное состояние и практически полным обращением его конфигурации (схема (2.12)). Последнее обстоятельство является стереохимическим доказательством механизма S_N2 .

Механизм, соответствующий кинетическому уравнению (2.11), характерен для третичных галогеналкилов и включает две стадии:



На первой медленной стадии происходит ионизация алкилгалогенида с образованием карбокатиона или ионной пары (II). Затем следует быстрая стадия взаимодействия карбокатиона или (II) с нуклеофилом или растворителем, приводящая к продукту реакции. Поскольку первая стадия является лимитирующей, то суммарная скорость процесса не зависит от концентрации нуклеофила и описывается уравнением (2.11). Механизм реакции такого типа Ингольд назвал S_N1 (Substitution Nucleophilic unimolecular – мономолекулярное нуклеофильное замещение). Энергия, необходимая для ионизации на первой стадии, компенсируется за счет энергии, выделяемой при сольватации ионов. В ходе образования карбокатиона первоначально sp^3 -гибридизованный атом углерода переходит в более стабильное плоское sp^2 -гибридное состояние, в котором три метильные группы максимально удалены друг от друга. Атака карбокатиона нуклеофилом может происходить с обеих сторон этого плоского интермедиата и приводить к спирту с сохранением (III) или с обращением (IV) конфигурации, причем в соотношении, близком к эквимолекулярному. Многие реакции

S_N1 действительно приводят к образованию рацемического продукта, однако имеется большое число реакций, для которых это не так. Обычно обращение конфигураций составляет от 5 до 20%, а в ряде случаев наблюдалось частичное сохранение конфигурации. Эти результаты позволили сделать вывод, что во многих реакциях S_N1 некоторые из продуктов образуются не из свободного карбокатиона, а скорее всего из ионных пар типа (II). В составе ионной пары поведение R^+ может отличаться от поведения свободного карбокатиона; наличие противоиона (Hal^-) препятствует атаке нуклеофила со стороны уходящей группы и приводит к обращению конфигурации.

Рассмотренные выше реакции (2.12) и (2.13) являются практически «чистыми» примерами реализации механизмов S_N2 и S_N1 соответственно. Во многих случаях, например у вторичных алкилгалогенидов, нуклеофильное замещение осуществляется одновременно как по механизму S_N1 , так и по механизму S_N2 . При этом соотношение этих двух параллельных путей зависит от растворителя, строения субстрата, природы и концентрации нуклеофила, природы уходящей группы.

2.2.1.2. Влияние растворителя на реакции, протекающие по механизмам S_N1 и S_N2

Растворитель может оказывать существенное влияние на реакции, протекающие по гетеролитическим механизмам, в частности на реакции нуклеофильного замещения.

Если гидролиз галогенида происходит по механизму S_N1 , то увеличение полярности растворителя и (или) его сольватирующей способности приводит к очень заметному увеличению скорости реакции. Так, скорость гидролиза 2-бром-2-метилпропана (реакция (2.13)) в 50%-м водном этаноле в 30000 раз выше, чем в чистом этаноле. Это происходит потому, что при реализации механизма S_N1 образуется и концентрируется заряд, который отсутствовал в исходном соединении. Энергия, необходимая для такого процесса, снижается при увеличении ϵ (диэлектрической проницаемости среды). Процесс облегчается также при повышении сольватации карбокатиона или ионной пары по

сравнению с исходным соединением, содержащим лишь ковалентные связи.

Для механизма S_N2 увеличение полярности растворителя имеет гораздо меньшее значение и приводит лишь к незначительному уменьшению скорости реакции. Это объясняется тем, что в данном случае не образуется новый заряд, а заряд, имеющийся в переходном состоянии (схема (2.12)), делокализован, и поэтому его сольватация будет несколько менее эффективной, чем исходного нуклеофила. Значительное влияние на скорость реакций S_N2 оказывает замена полярных гидроксилсодержащих растворителей на полярные апротонные растворители. Так, переход от метанола ($\epsilon = 33$) к диметилформамиду ($\text{HC(O)N(CH}_3)_2$, $\epsilon = 37$) или диметилсульфоксиду ($((\text{CH}_3)_2\text{SO}$, $\epsilon = 46$) сопровождается увеличением скорости замещения по механизму S_N2 в 10^4 – 10^6 раз. Это обстоятельство объясняют снижением сольватации нуклеофила в апротонных растворителях по сравнению с метанолом и, вследствие этого, значительным возрастанием его реакционной способности.

Таким образом, при замене растворителя может произойти изменение основного механизма реакции. Увеличение полярности растворителя и способности сольватировать ионы может (но не обязательно) изменить основной тип реакции с S_N2 на S_N1 . Переход от гидроксилсодержащего растворителя к полярному апротонному растворителю часто изменяет тип реакции S_N1 на S_N2 , вследствие сильного роста эффективности нуклеофила в этой системе.

2.2.1.3. Влияние структуры субстрата на реакции, протекающие по механизмам S_N1 и S_N2

Данные по влиянию структуры алкилбромидов на константы скорости реакций их гидролиза водно-спиртовым раствором гидроксида натрия по механизмам S_N2 и S_N1 приведены на рис. 2.1. Из рис. 2.1 видно, что константы скорости бимолекулярного замещения уменьшаются в ряду бромметан > бромэтан > 2-бромпропан > 2-бром-2-метилпропан. Это обстоятельство связано как

с электронными, так и со стерическими факторами. Увеличение числа алкильных (метильных) заместителей приводит к уменьшению частичного положительного заряда на атоме углерода, связанном с бромом (схема (2.14)), вследствие чего

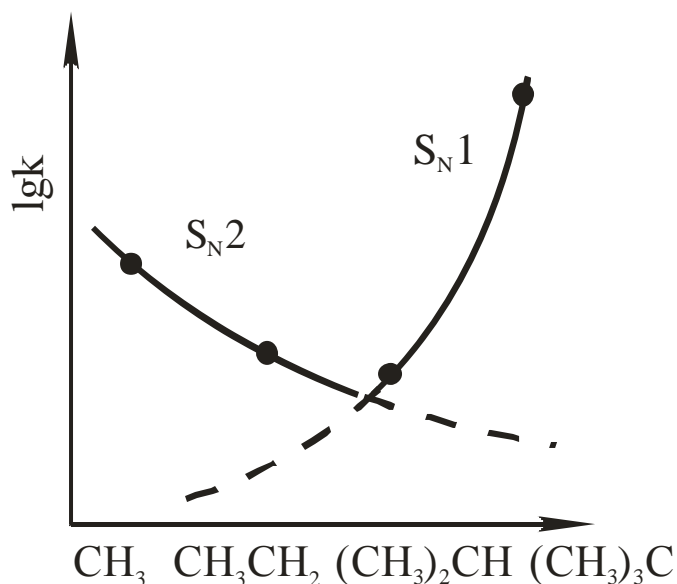
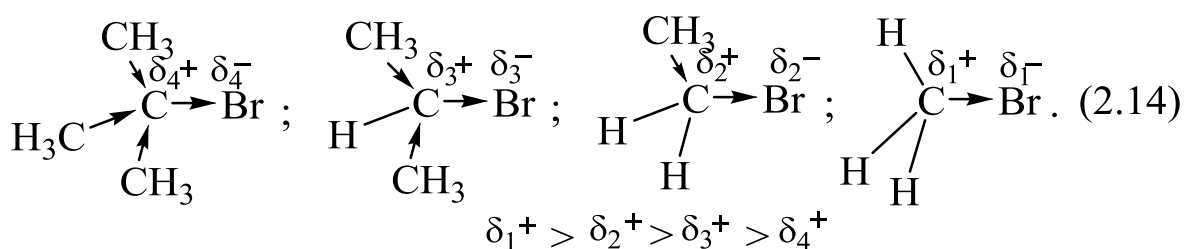
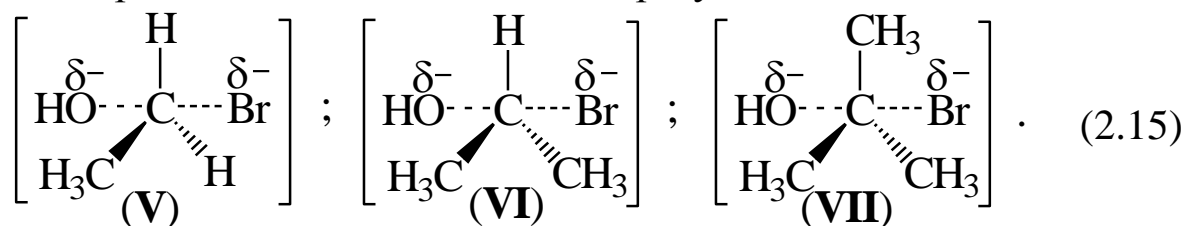


Рис. 2.1. Влияние строения субстрата на константу скорости реакций замещения по механизмам $\text{S}_{\text{N}}1$ и $\text{S}_{\text{N}}2$ при гидролизе алкилбромидов водно-спиртовым раствором гидроксида натрия (данные К. Ингольда)

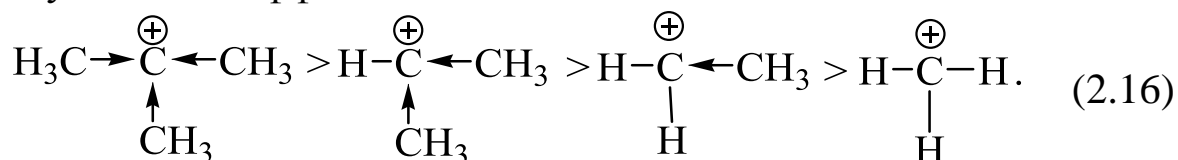


этот атом все труднее атакуется нуклеофилом. Это влияние, однако, невелико, и более важны стерические факторы. Так, HO^- все с большим трудом атакует связанный с бромом атом углерода при увеличении числа алкильных заместителей у этого атома (схема (2.14)). Еще более важно, что в переходном состоянии, отвечающем механизму $\text{S}_{\text{N}}2$, вокруг атома углерода должно находиться пять групп, тогда как в исходном галогениде – только четыре группы. При этом стерические затруднения в переходном состоянии будут возрастать в ряду **I** < **V** < **VI** < **VII** (схемы (2.12) и (2.15)). Чем больше стерическая напряженность переходного

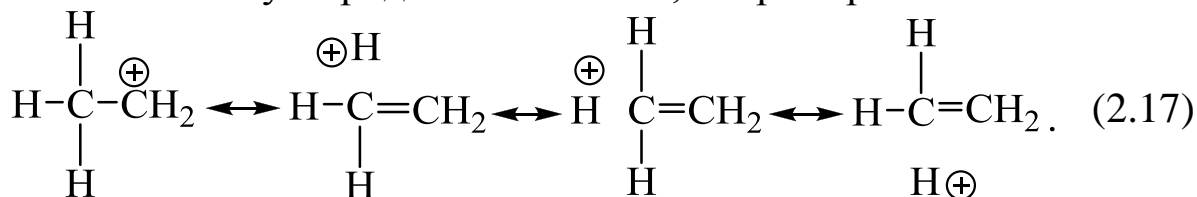
состояния по сравнению с исходными соединениями, тем выше его энергия и тем медленнее оно образуется.



Снижение скорости реакций, протекающих по механизму S_N1 , в ряду 2-бром-2-метилпропан > 2-бромпропан > бромэтан > бромметан (рис. 2.1) также связано с электронными и стерическим факторами. В приведенном выше ряду уменьшается стабилизация карбокатиона, обусловленная действием как индуктивного эффекта



так и эффекта сверхсопряжения с участием атомов водорода, связанных с α -углеродными атомами, например:

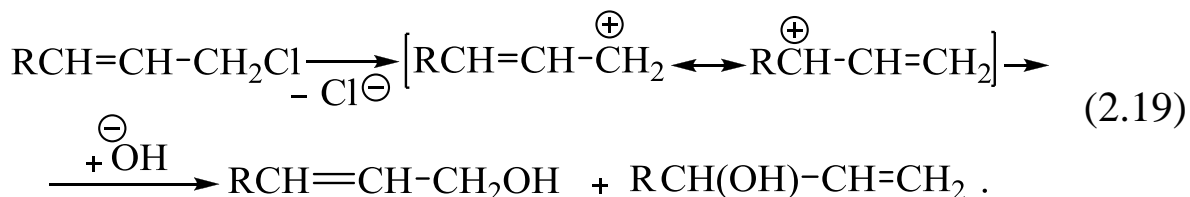
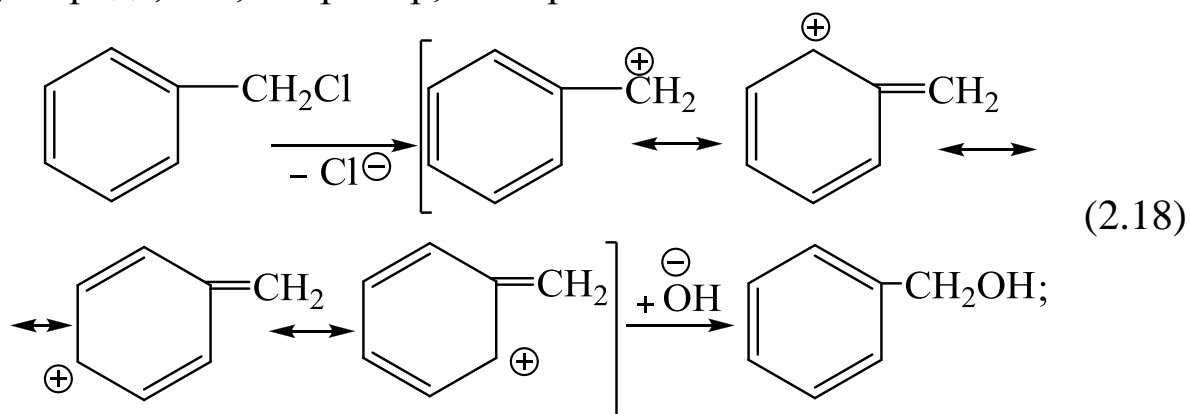


Карбокатионы приведенного выше ряда имеют 9, 6, 3 и 0 таких атомов водорода соответственно.

Пространственные затруднения уменьшаются при переходе от исходного алкилгалогенида с тетраэдрическим расположением четырех заместителей вокруг sp^3 -гибридизованного атома углерода к карбокатиону с плоским расположением трех заместителей вокруг sp^2 -гибридизованного атома углерода. Эти три заместителя в плоском карбокатионе максимально удалены друг от друга, и относительное снижение напряженности при переходе от галогенида к карбокатиону увеличивается по мере увеличения размеров заместителей.

В тех случаях, когда существует возможность стабилизации карбокатиона за счет эффекта сопряжения, замещение по

механизму S_N1 может легко происходить и у первичного атома углерода, как, например, в хлористом бензиле и аллиле:



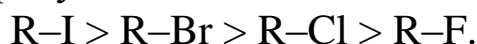
В последнем случае, как видно из схемы (2.19), замещение осложнено аллильной перегруппировкой карбокатиона и приводит к двум изомерным спиртам.

2.2.1.4. Влияние природы нуклеофила и уходящей группы на реакции, протекающие по механизмам S_N1 и S_N2

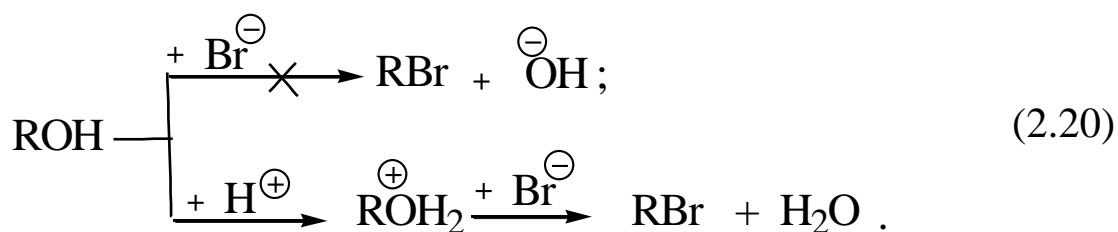
Изменение природы и концентрации нуклеофила не приводит к изменению скорости реакции замещения по механизму S_N1 , потому что он не участвует в лимитирующей стадии. При протекании реакции по механизму S_N2 с увеличением концентрации и нуклеофильности реагента скорость увеличивается. Известно, что нуклеофильность отличается от основности, хотя оба понятия включают доступность электронных пар и легкость, с которой они могут быть представлены. Повышение нуклеофильности наблюдается при увеличении размеров атомов, вследствие чего периферические электроны становятся более поляризуемыми и более склонными к связыванию. Кроме того, чем больше размер нуклеофильного иона или группы, тем меньше энергия его сольватации и тем более легко он превращается в эффективный, преимущественно несольватированный нуклеофил. Активность нуклеофилов уменьшается в ряду: $\text{I}^- > \text{HO}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{H}_2\text{O}$.

Замена уходящей группы изменяет скорость реакций как S_N1 , так и S_N2 , поскольку в обоих случаях разрыв связи с уходящей группой осуществляется на медленной лимитирующей стадии. Относительная способность частицы X в соединении $R-X$ быть уходящей группой определяется: а) прочностью связи $R-X$; б) поляризуемостью этой связи; в) стабильностью X^- ; г) степенью стабилизации посредством сольватации образующегося иона X^- в переходных состояниях как механизма S_N1 , так и механизма S_N2 . При этом основное значение имеют, по-видимому, факторы а и б.

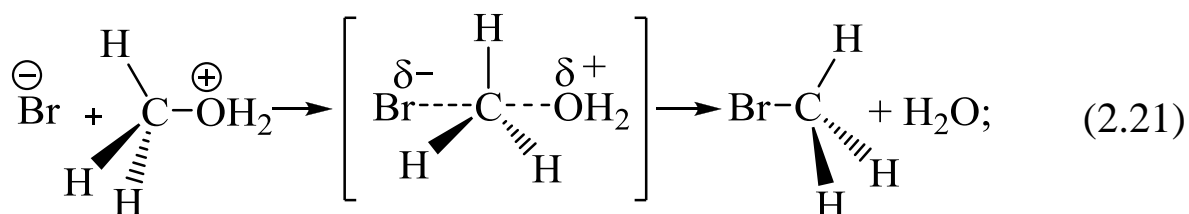
Реакционная способность галогенидов в реакциях S_N1 или S_N2 уменьшается в ряду:

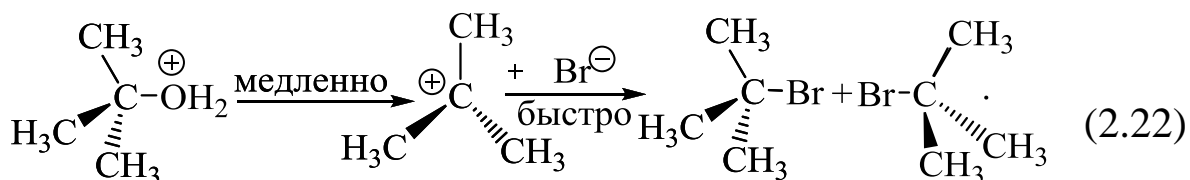


Чем более сильным основанием является уходящая группа, тем труднее она замещается. Такие группы, как $-OH$, $-OR$, $-NH_2$, связанные с атомом углерода с помощью небольших, очень электроотрицательных малополяризованных атомов, обычно не могут замещаться непосредственно другими нуклеофилами. Реакции замещения можно, однако, осуществить после модификации уходящей группы, например, посредством протонирования, сделав ее, таким образом, более слабым основанием. Так, группа HO^- не может быть непосредственно замещена бромид-ионом Br^- . Замещение, однако, легко протекает, если ему предшествует протонирование:



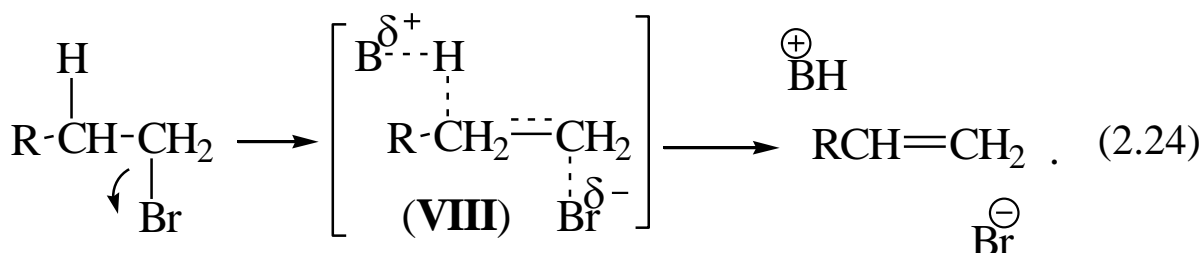
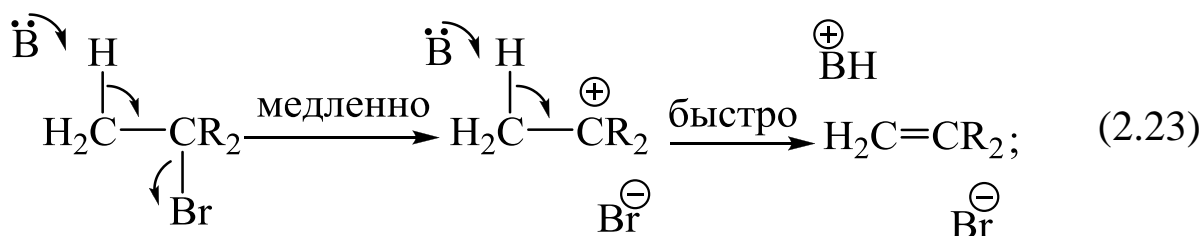
В зависимости от строения радикала взаимодействие протонированного спирта с нуклеофилом осуществляется по S_N1 и(или) S_N2 механизмам:





2.2.1.5. Побочные реакции, конкуренция механизмов S_N1, S_N2 и E1, E2

Реакции замещения, протекающие по механизмам S_N1 и S_N2, часто сопровождаются побочными превращениями, в частности, реакциями элиминирования (отщепления). Последние осуществляются параллельно с реакциями замещения по механизмам E1 и E2, соответственно:



Сравнение механизмов S_N1 (схема (2.13)) и E1 (схема (2.23)) показывает, что обе реакции имеют общий (карбокатионный) интермедиат, который превращается либо в продукты замещения, либо в продукты элиминирования в ходе быстрой нелимитирующей стадии. В то же время замещение по механизму S_N2 и элиминирование по механизму E2 как параллельные согласованные процессы протекают по совершенно различным механизмам на всем протяжении реакции.

Существует несколько подходов к увеличению доли реакций замещения относительно реакций отщепления. Основной из них связан с тем обстоятельством, что для любого субстрата соотношение S_N1/E1 всегда существенно выше, чем соотношение

$S_N2/E2$. Для того, чтобы увеличить значимость процесса замещения, необходимо увеличить скорость реакций, протекающих по механизмам S_N1 , $E1$ и(или) снизить скорость реакций S_N2 и $E2$. Указанная цель может быть достигнута путем использования более полярного растворителя, менее активного и менее концентрированного нуклеофила. Так, для гидролиза галогеналкилов используют разбавленные водные растворы карбонатов (K_2CO_3) и, напротив, для элиминирования применяют концентрированную спиртовую щелочь. Кроме того, на соотношение реакций замещения и элиминирования влияют строение субстрата, уходящей группы и температура. Образование продуктов элиминирования увеличивается в ряду углеводородных радикалов: первичный < вторичный < третичный. Это связано с возрастанием в этом же ряду устойчивости переходного состояния механизмов $E1$ и $E2$, а также большей устойчивости разветвленных этиленовых углеводородов вследствие воздействия эффекта сверхсопряжения. Аналогичным образом такие заместители, как $C \equiv C$ и фенил, которые способны стабилизировать двойную связь с помощью эффекта сопряжения, сильно благоприятствуют отщеплению. Стерические факторы также способствуют отщеплению: sp^2 -гибридизованный атом углерода в карбокатионе остается sp^2 -гибридизованным в продукте элиминирования, но переходит в стерически более напряженное sp^3 -гибридное состояние в продукте замещения.

Соотношение продуктов реакций S_N1 и $E1$ мало зависит от природы уходящей группы, но это не совсем так в случае реакций, протекающих по механизмам S_N2 и $E2$, поскольку расщепляющаяся связь $C-X$ включена в каждое альтернативное переходное состояние (см. схемы (2.12) и (2.24)).

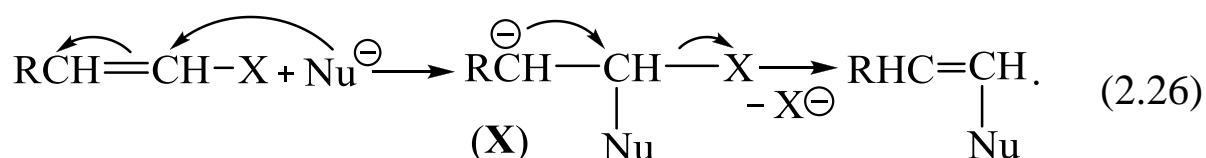
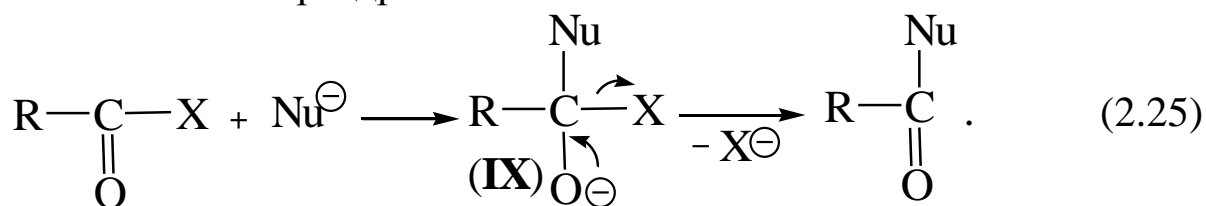
И, наконец, независимо от механизма доля замещения по отношению к элиминированию всегда снижается при повышении температуры. Это обычно объясняют тем, что при элиминировании в отличие от замещения происходит увеличение числа частиц, сопровождающееся возрастанием энтропийного члена в уравнении свободной энергии активации.

2.2.2. Нуклеофильное замещение

у алифатического тригонального атома углерода

В рассмотренных выше случаях нуклеофильное замещение осуществлялось у насыщенного атома углерода. Однако известно значительное число реакций, когда замещение осуществляется у тригонального атома углерода, соединенного двойной связью с атомами углерода, кислорода, серы или азота. Ниже приведены данные, касающиеся первых двух типов реакций.

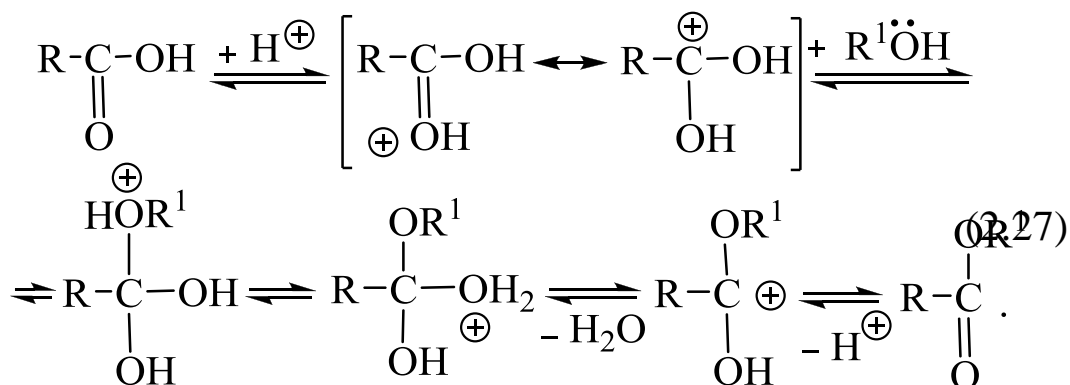
В упомянутых реакциях чаще всего реализуется так называемый тетраэдрический механизм:



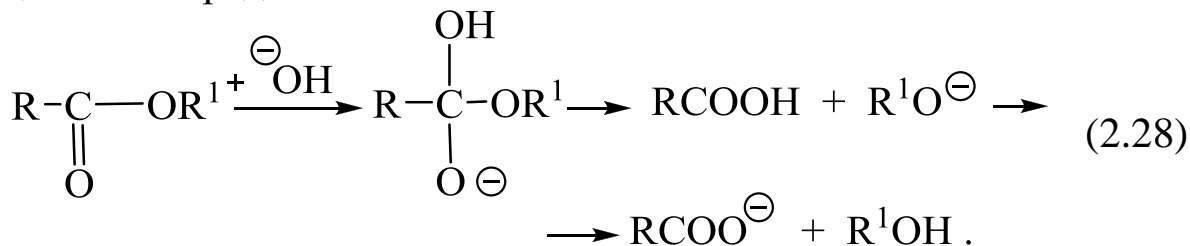
В механизмах (2.25) и (2.26) на первой стадии происходит атака субстрата нуклеофилом Nu[−] (или :Nu), которая приводит к интермедиатам (IX) или (X), содержащим одновременно X и Nu, и лишь на второй стадии отщепляется X. Такая последовательность превращений, невозможных для насыщенного атома углерода, реализуется при ненасыщенном атоме, поскольку такой центральный атом может отдать пару электронов атому кислорода или второму атому углерода и сохранить вокруг себя октет электронов.

Замещение у винильного атома углерода (реакции типа (2.26)) реализуется значительно труднее, чем в случае карбонильных групп (реакции (2.25)), так как в этом случае отрицательный заряд интермедиата (X) должен быть локализован на атоме углерода, который менее электроотрицателен, чем атом кислорода в интермедиате (IX). Карбанион (X) может стабилизироваться при взаимодействии с положительно заряженными частицами. Такие параллельные замещению реакции действительно наблюдаются и представляют собой нуклеофильное присоединение к двойной связи C = C.

Наиболее известными реакциями, протекающими по механизмам типа (2.25), являются катализируемая кислотами реакция этерификации карбоновых кислот спиртами:



и гидролиз сложных эфиров в кислой (реакция обратная (2.27)) и щелочной среде:



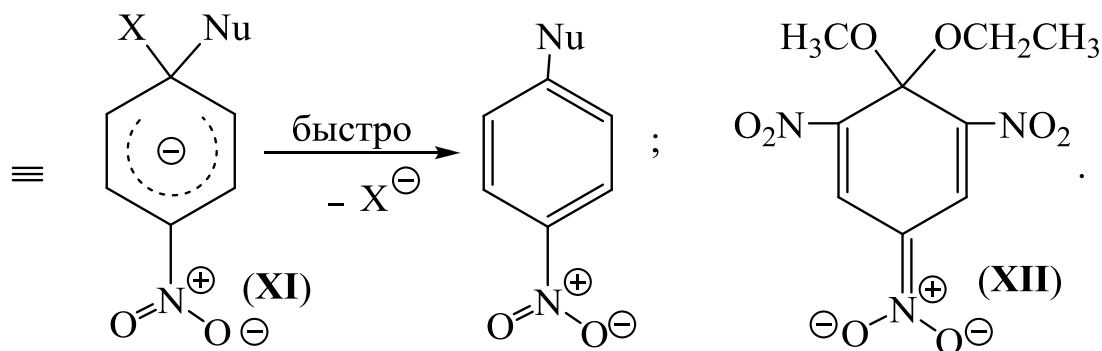
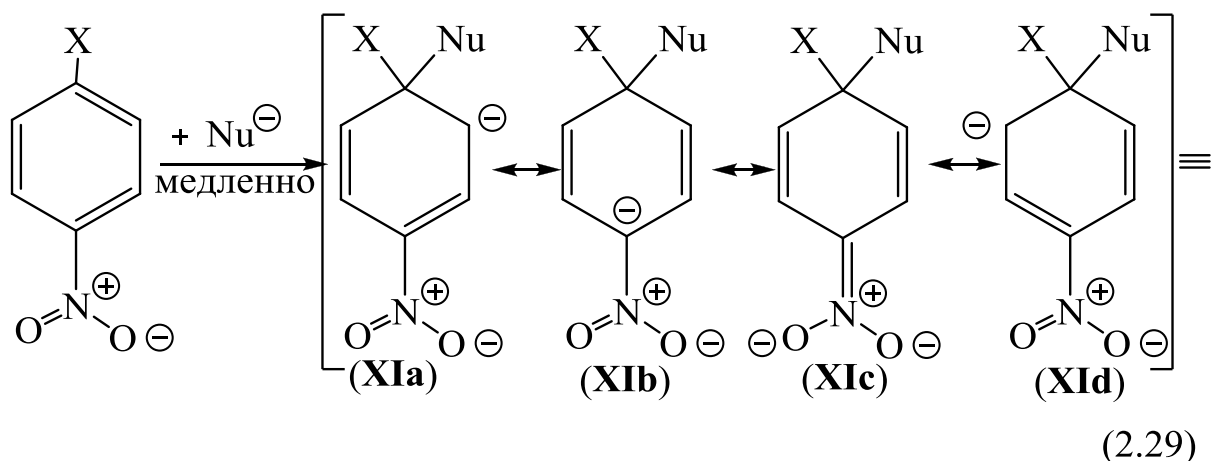
2.3. Реакции ароматического нуклеофильного замещения

Нуклеофильное замещение у ароматического атома углерода существенно отличается от замещения у насыщенного атома углерода. Поэтому механизмы, рассмотренные в разд. 2.2, для ароматических субстратов (ArX) маловероятны. Исходя из общности механизмов, реакции ароматического нуклеофильного замещения разделяют на три основных типа:

- реакции, активируемые электроноакцепторными группами в *орто*- и *пара*-положениях к уходящей группе;
- реакции, катализируемые очень сильными основаниями и протекающие через образование ариновых интермедиатов;
- реакции, в которых азот в соли диазония замещается нуклеофилом.

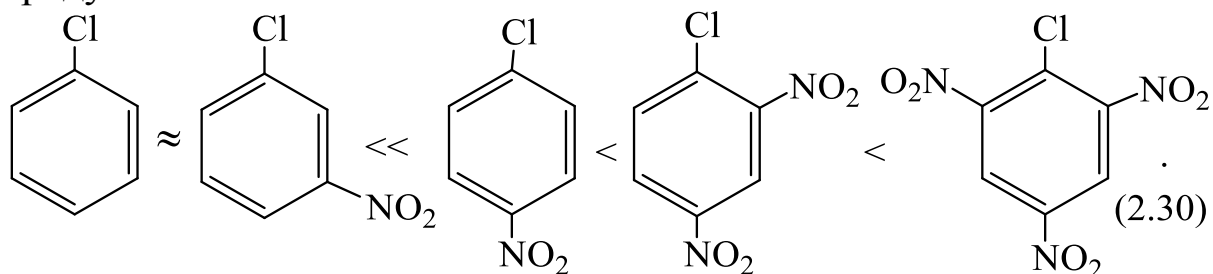
2.3.1. Реакции нуклеофильного замещения в активированных ароматических субстратах

Электроноакцепторные заместители (например, $-\text{NO}_2$) в *орто*- и(или) *пара*-положениях, оттягивая на себя электронную плотность, активируют ароматическое ядро к нуклеофильной атаке. В этом случае реализуется двухстадийный механизм, обозначаемый как $\text{S}_{\text{N}}2_{\text{ароматич.}}$:



Обычно, хотя и не всегда, лимитирующей является стадия присоединения нуклеофила к ароматическому субстрату с образованием интермедиата типа (XI) – так называемого комплекса Мензейгеймера. На второй стадии происходят отщепление уходящей группы и восстановление ароматичности субстрата. Комплекс (XII) в виде устойчивой соли был выделен еще в 1902 г. Интермедиаты (XI) и (XII) стабилизированы посредством эффекта сопряжения (схема (2.29)). При этом наиболее эффективны граничные структуры типа (XIc), в которых отрицательный заряд локализован на атомах кислорода нитрогруппы. Такие структуры возможны при расположении нитрогрупп и ряда других электроноакцепторных заместителей в

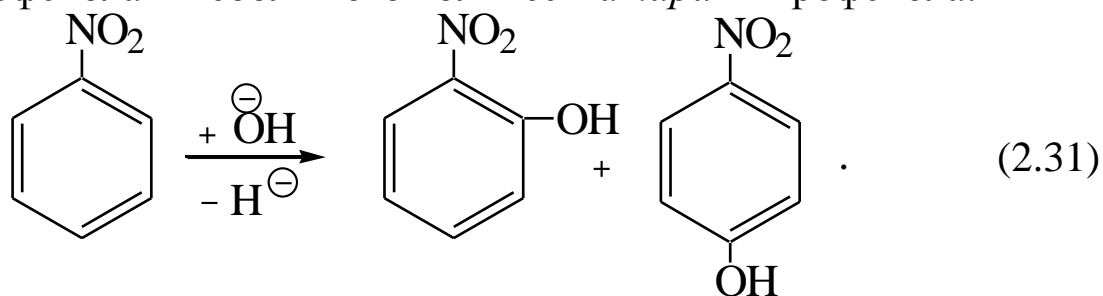
орто- и *пара*-, но не в *мета*-положении. В хорошем соответствии с изложенными выше представлениями реакционная способность незамещенного и нитрозамещенных хлорбензолов увеличивается в ряду:



Относительные скорости реакций 2,4-динитрогалогенбензолов с морфолином при $X = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ равны 3300; 4,3; 4,3 и 1,0 соответственно. Приведенные данные свидетельствуют о том, что разрыв связи $\text{C}-\text{Hal}$ происходит не на лимитирующей стадии. Аномально высокую реакционную способность фторпроизводного связывают с сильным электроноакцепторным воздействием фтора на первую стадию: а) путем превращения атома углерода, с которым связан фтор, в более положительный и поэтому более легко атакуемый нуклеофилом; б) путем содействия стабилизации анионного интермедиата.

2,4-Динитрофторбензол из-за его высокой реакционной способности часто используют для связывания концевой аминогруппы при определении аминокислотной последовательности белка. Присоединившуюся при этом 2,4-динитрофенильную группу очень трудно отщепить; она сохраняется даже при гидролизе белка на составляющие его аминокислоты.

Особый случай представляет замещение атома водорода в нитробензоле под действием щелочи с образованием *орто*-нитрофенола и небольшого количества *пара*-нитрофенола:



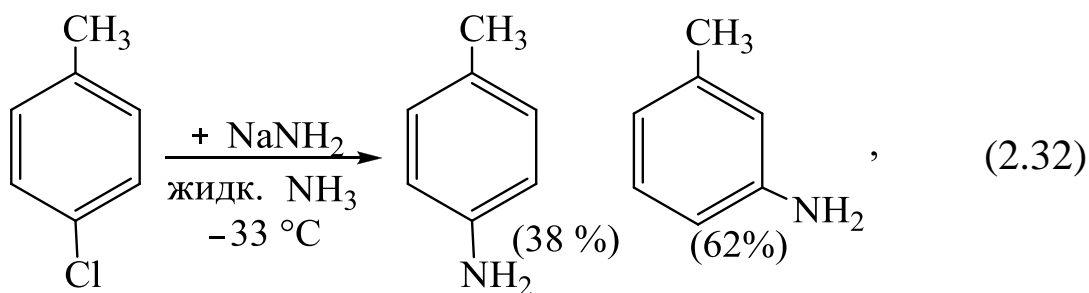
Гидрид-ион H^- – более плохая уходящая группа, чем OH^- . Чтобы сместить равновесие реакции (2.31) вправо, необходимо ввести какой-либо окисляющий агент (кислород воздуха, KNO_3 , $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$), который способствует отщеплению гидрид-иона и связывает его, как только он образуется.

2.3.2. Реакции нуклеофильного замещения в неактивированных ароматических субстратах.

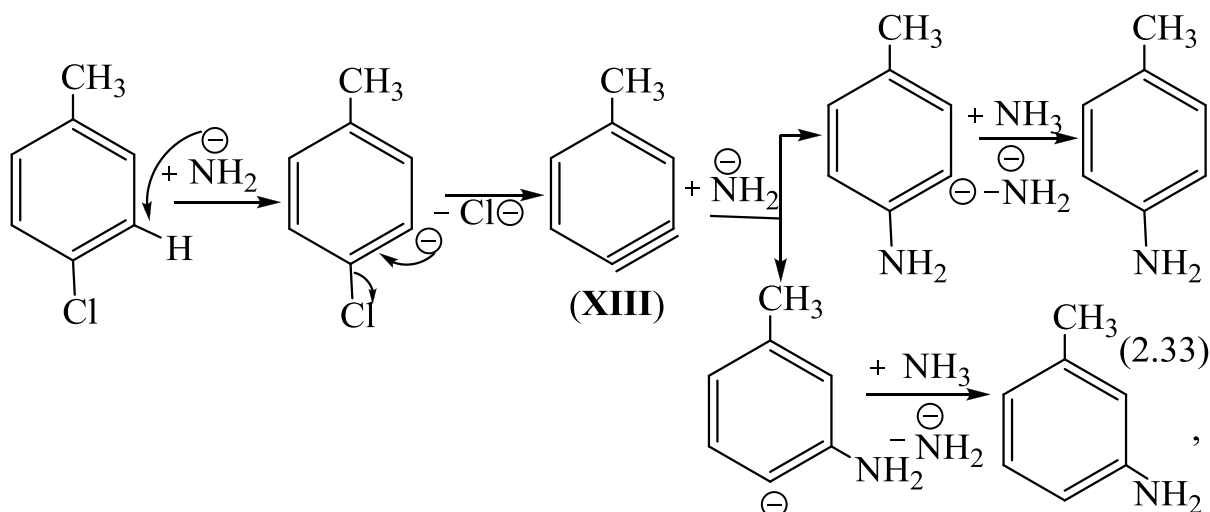
Ариновый механизм

К неактивированным ароматическим субстратам относят соединения, содержащие в ядре либо одну уходящую группу, либо уходящую группу и электронодонорные заместители.

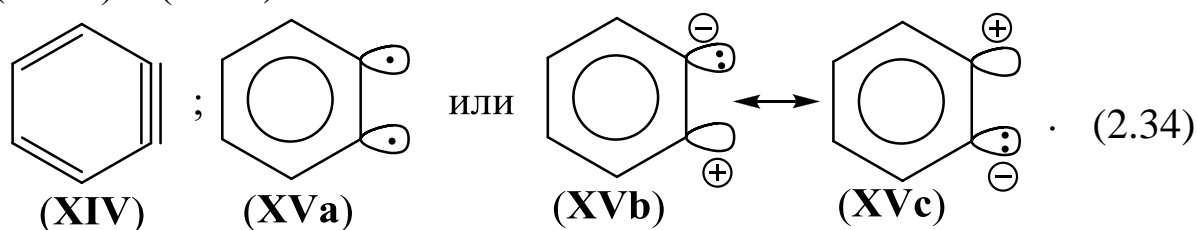
Неактивированные галогенбензолы относительно инертны к действию нуклеофилов в обычных условиях. Их реакционная способность значительно повышается, если нуклеофилы являются очень сильными основаниями, такими как NH_2^- , OH^- и др. Так, хлорбензол легко превращается в анилин при взаимодействии с амидом натрия в жидком аммиаке при -33°C . В то же время при аммонолизе *пара*-хлортолуола образуются два изомера



что нельзя объяснить с помощью механизма (2.29). Был предложен ариновый (дегидробензольный) механизм:



включающий стадию элиминирования галогенводорода с образованием аринового интермедиата (XIII) и стадию присоединения нуклеофила к последнему. Существование аринов доказано в экспериментах с их улавливанием и спектральными методами. Сам бензин (дегидробензол) (XIV) был выделен в твердом аргоне при -265°C . Бензин не может быть отнесен к ацетиленовым углеводородам, так как потребовалась бы очень сильная деформация бензольного кольца, чтобы расположить связи под углом 180° , как это требуется для sp^1 -гибризованного атома углерода в алкине. Более вероятно, что делокализованные π -орбитали ароматической системы в основном не затрагиваются (ароматическая устойчивость таким образом сохраняется), а два доступных электрона располагаются на исходных sp^2 -гибридных орбиталях (см. структуры (XVa), (XVb) и (XVc)).



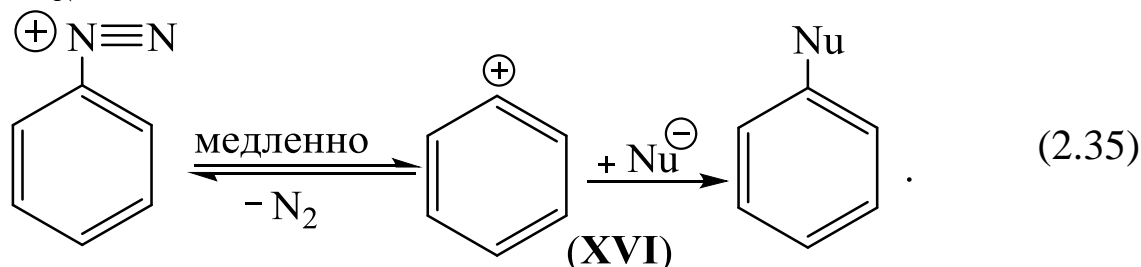
Перекрывание между этими орбиталями и соответствующие связи оказываются слабыми; поэтому арины проявляют очень высокую реакционную способность по отношению к нуклеофилам.

Порядок реакционной способности арилгалогенидов в реакциях типа (2.33) $\text{Br} > \text{I} > \text{Cl} \gg \text{F}$ существенно отличается от наблюдаемого в случае механизма $S_{\text{N}2\text{ароматич.}}$. Необычная

последовательность реакционной способности уходящих групп ($\text{Br} > \text{I} > \text{Cl}$) объясняется тем, что меняется стадия, определяющая скорость. Когда уходящей группой является Br или I, лимитирующей стадией будет отрыв протона, и порядок скорости для этой стадии соответствует последовательности $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$. Когда же уходящей группой является Cl или F, лимитирующим становится расщепление связи C–X, и порядок скорости для этой стадии уменьшается в ряду: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$.

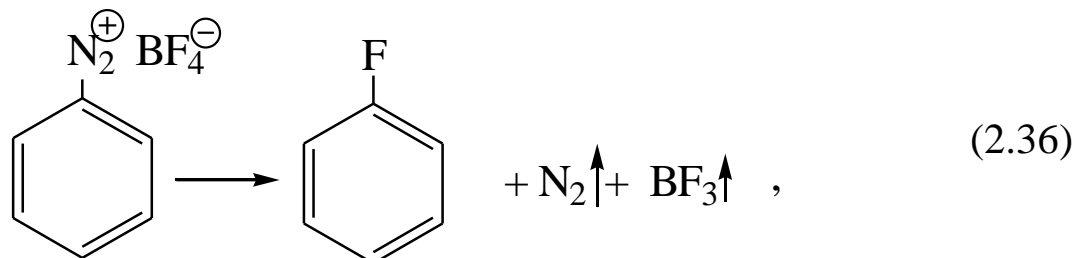
2.3.3. Механизм $\text{S}_{\text{N}}1$

Для ароматических субстратов мономолекулярный механизм $\text{S}_{\text{N}}1$ наблюдается только для солей диазония:



Образование очень неустойчивого фенил-катиона (XVI), в котором положительный заряд не может быть делокализован с помощью π -орбитальной системы, возможно благодаря чрезвычайной эффективности молекулы азота как уходящей группы (энергия связи $\text{N} \equiv \text{N}$ равна 946 кДж/моль). Очень высокая активность фенил-катионов проявляется в их способности рекомбинировать с молекулой азота (обратимость первой стадии реакции (2.35)), а также в низкой избирательности по отношению к нуклеофилам.

Особенно важной реакцией солей диазония является введение в ароматическое ядро атома фтора:



что невозможно путем непосредственного взаимодействия с F_2 .

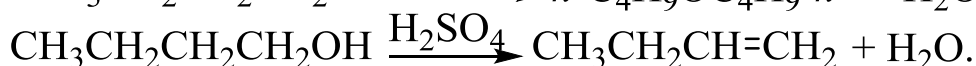
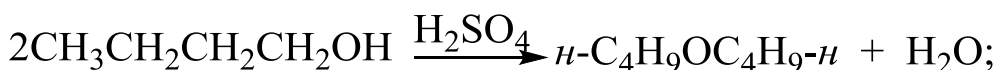
3. МЕТОДИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ СИНТЕЗОВ

3.1. Получение бромистого *n*-бутила

Основная реакция:

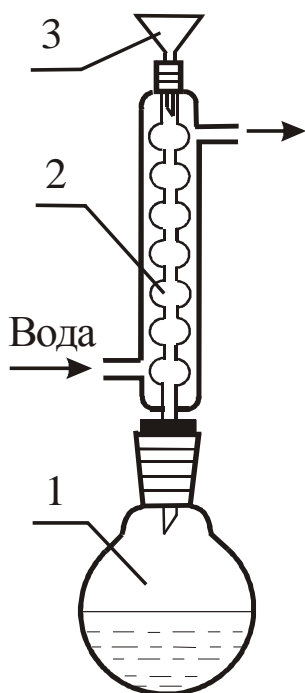


Побочные реакции:



Реактивы

<i>n</i> -Бутиловый спирт ($\rho = 0,81 \text{ г/см}^3$)	– 24 г (30 мл)
Калия бромид	– 30 г
Серная кислота ($\rho = 1,84 \text{ г/см}^3$)	



Посуда: колба на 250 мл, обратный холодильник, холодильник Либиха, делительная воронка, аллонж, приемник, насадка Вюрца, термометр.

Выполнение синтеза

В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещают 30 мл воды, 30 мл *n*-бутилового спирта и 30 г тонкорастертого бромида калия. Затем устанавливают обратный холодильник и осторожно через воронку (рис. 3.1) небольшими порциями приливают 24 мл концентрированной серной кислоты, каждый раз хорошо перемешивая смесь покачиванием штатива с установкой.

Рис. 3.1. Установка для получения бромистого *n*-бутила: 1 – колба, 2 – обратный холодильник, 3 – воронка

Реакционную смесь нагревают при слабом кипении на воздушной бане в течение 4 часов, охлаждают, обратный холодильник заменяют нисходящим и отгоняют бромистый бутил до

появления заметного верхнего водного слоя. Сырой продукт переносят в делительную воронку, отделяют от водного слоя и осторожно встряхивают с концентрированной серной кислотой, взятой в половинном объеме.

Нижний слой серной кислоты отделяют и отбрасывают, а бромистый бутил перегоняют из колбы Вюрца, собирая фракцию, кипящую при температуре 98–103 °С. Выход бромистого бутила 25 г.

Наличие галогена в синтезированном продукте устанавливают качественной реакцией (проба Бельштейна).

Проба Бельштейна основана на том, что галогенпроизводные при нагревании с медью дают летучие галогениды меди, окрашивающие пламя в зеленый цвет.

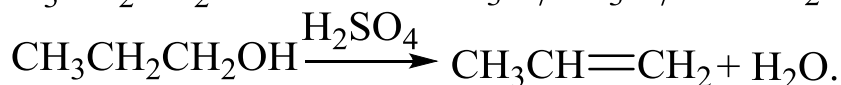
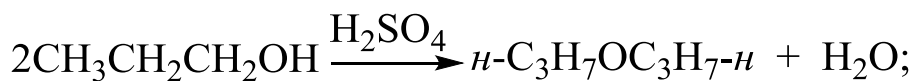
Небольшую петлю на конце медной проволоки прокаливают в пламени спиртовки для образования на поверхности оксида меди (II). После охлаждения конец проволоки смачивают бромистым бутилом и вводят его в несветящееся пламя спиртовки, наблюдая яркое сине-зеленое окрашивание.

3.2. Получение бромистого *n*-пропила

Основная реакция:



Побочные реакции:



Реактивы

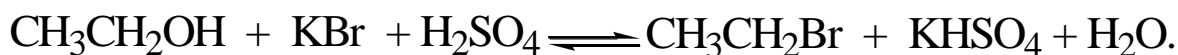
<i>n</i> -Пропиловый спирт ($\rho = 0,80 \text{ г/см}^3$)	– 24 г (30 мл)
Калия бромид	– 48 г
Серная кислота ($\rho = 1,84 \text{ г/см}^3$)	

Выполнение синтеза

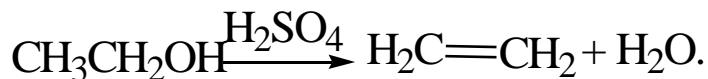
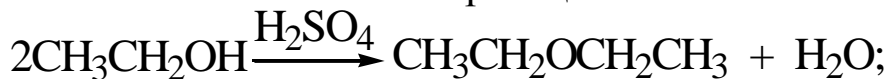
Синтез проводят так же, как при получении бромистого бутила (см. работу 3.1). Выход бромистого *n*-пропила 26 г. Температура кипения 70,8 °С.

3.3. Получение бромистого этила

Основная реакция:



Побочные реакции:



Реактивы

Этиловый спирт, 95 %-й	– 24 г (30 мл)
Калия бромид	– 25 г
Серная кислота ($\rho = 1,84 \text{ г/см}^3$)	

Посуда: круглодонная колба на 250 мл, дефлегматор, холодильник Либиха, делительная воронка, аллонж, приемник, насадка Вюрца, термометр.

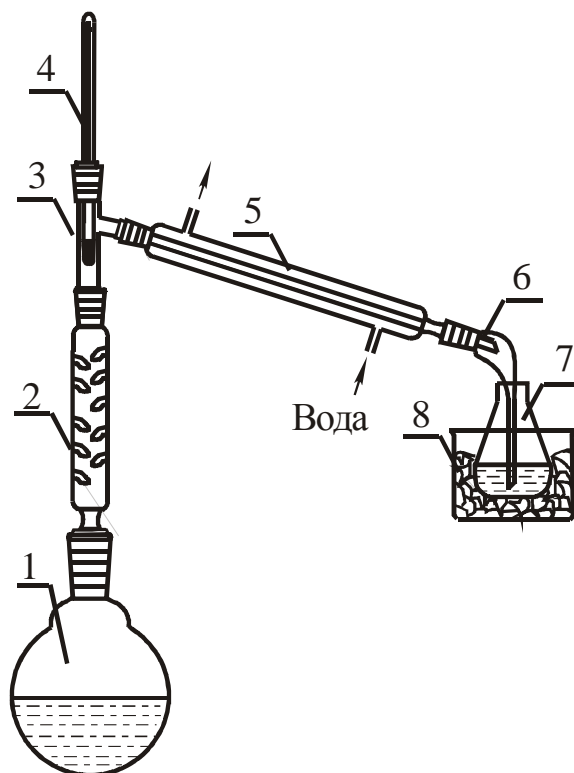


Рис. 3.2. Установка для получения бромистого этила:
 1 – реакционная колба, 2 – дефлегматор, 3 – насадка Вюрца,
 4 – термометр, 5 – холодильник Либиха, 6 – аллонж,
 7 – приёмная колба, 8 – баня со льдом

Выполнение синтеза

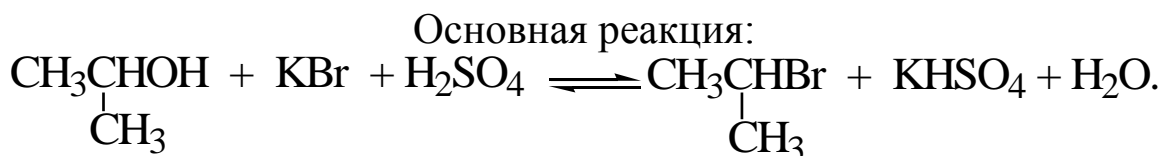
Получение бромистого этила осуществляют на установке, представленной на рис. 3.2.

В круглодонную колбу емкостью 250 мл вносят 30 мл концентрированной серной кислоты и быстро при перемешивании добавляют 30 мл этилового спирта. Смесь охлаждают до комнатной температуры и осторожно приливают к ней (при постоянном внешнем охлаждении холодной водой) 20 мл холодной воды, затем прибавляют 25 г тонкоизмельченного бромида калия. Колбу с реакционной смесью соединяют с длинным, хорошо действующим холодильником Либиха и аллонжем. Конец аллонжа опускают на 1–1,5 см в смесь воды со льдом, налитую в колбу-приемник, которую, в свою очередь, охлаждают в бане со льдом (рис. 3.2). Не следует наливать в приемник много воды во избежание потерь вследствие частичной растворимости бромистого этила в воде.

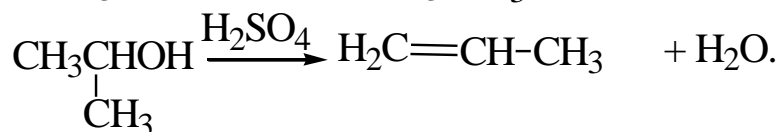
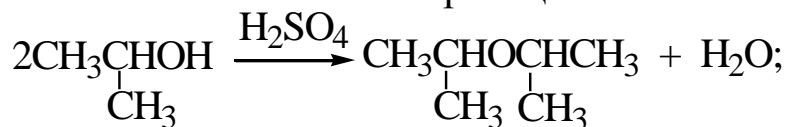
Реакционную смесь нагревают на песчаной или воздушной бане до тех пор, пока в приемник не перестанут поступать маслянистые капли, опускающиеся на дно. Если реакционная смесь в колбе начинает пениться, то на короткое время уменьшают нагревание. В процессе перегонки вода, налитая в приемник, может подниматься в аллонж. В этом случае приемник опускают настолько, чтобы конец аллонжа был лишь немного погружен в жидкость или можно было повернуть аллонж в сторону.

После окончания реакции содержимое приемника переливают в делительную воронку и отделяют бромистый этил (нижний слой) в коническую колбу емкостью 100 мл. Колбу охлаждают водой со льдом и осторожно, по каплям, при постоянном встряхивании добавляют к бромистому этилу серную кислоту до тех пор, пока она не выделится внизу в виде отдельного слоя. Обработку бромистого этила серной кислотой производят для удаления диэтилового эфира и этанола, а так же его обезвоживания. Поскольку при этой операции выделяется тепло, то во избежание потери легколетучего бромистого этила обработку проводят при охлаждении. Смесь разделяют в сухой делительной воронке и перегоняют бромистый этил на водяной бане, собирая фракцию при 38–39 °С в колбу-приемник, охлаждаемую водой со льдом. Выход бромистого этила 20 г. Наличие галогена устанавливают качественной реакцией (см. работу 3.1 – проба Бельштейна).

3.4. Получение бромистого изопропила



Побочные реакции:



Реактивы

Изопропиловый спирт ($\rho = 0,80 \text{ г/см}^3$) – 24 г (30 мл)

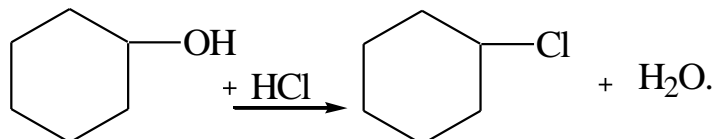
Калия бромид – 48 г

Серная кислота ($\rho = 1,84 \text{ г/см}^3$)**Выполнение синтеза**

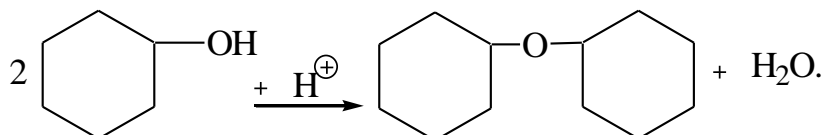
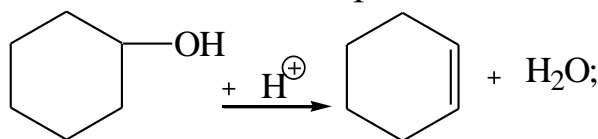
Синтез проводят так же, как при получении бромистого этила (см. работу 3.3). Выход бромистого изопропила 30 г. Температура кипения $59,4^\circ\text{C}$.

3.5. Получение хлорциклогексана

Основная реакция:



Побочные реакции:



Реактивы

Циклогексанол ($\rho = 0,96 \text{ г/см}^3$) – 15 г (15,6 мл)

Соляная кислота

концентрированная ($\rho = 1,19 \text{ г/см}^3$)Серная кислота ($\rho = 1,84 \text{ г/см}^3$)

Натрия хлорид

Кальция хлорид безводный

Посуда: круглодонная колба на 100 мл, обратный холодильник, делительная воронка, холодильник Либиха, аллонж, приемник, термометр, установка для получения хлористого водорода.

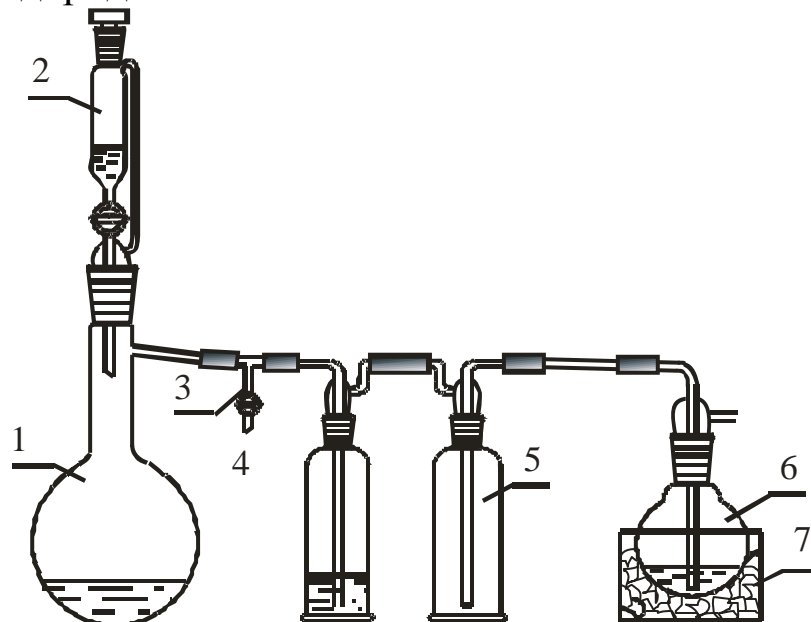


Рис. 3.3. Установка для получения хлористого водорода:

- 1 – колба Вюрца на 250 мл, 2 – капельная воронка,
3 – тройник с краном, 4 – склянка Дрекслея с серной
кислотой, 5 – предохранительная склянка,
6 – реакционная колба, 7 – охлаждающая баня

Выполнение синтеза

1. Получение хлористого водорода

Внимание!!! Выделяется хлористый водород. Работать только в вытяжном шкафу.

Хлористый водород, необходимый для синтеза хлорциклогексана, получают в установке, представленной на рис. 3.3.

В колбу 1 помещают 20 г хлористого натрия или его смесь с концентрированной соляной кислотой и добавляют из капельной воронки 2 концентрированную серную кислоту. Выделяющийся хлористый водород осушается при барботировании через концентрированную серную кислоту в склянке 4 и через предохранительную склянку 5 поступает в реакционную колбу.

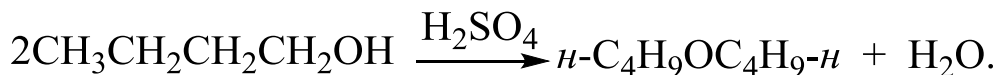
Ток хлористого водорода регулируют скоростью прибавления серной кислоты.

2. Получение хлористого циклогексила

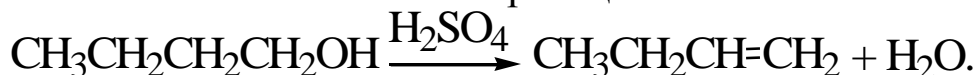
В круглодонной колбе на 100 мл растворяют 15,6 мл циклогексанола в 23,5 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь при охлаждении смесью воды со льдом насыщают хлористым водородом (рис. 3.3). Затем добавляют «кипелки», устанавливают обратный холодильник и кипятят реакционную смесь 2 часа. После завершения реакции верхний слой отделяют с помощью делительной воронки, несколько раз промывают небольшими порциями воды, сушат безводным хлоридом кальция и перегоняют, собирая фракцию, кипящую При температуре 80–82 °С. Выход хлористого циклогексила около 12 г.

3.6. Получение дибутилового эфира

Основная реакция:



Побочная реакция:



Реактивы

n-Бутиловый спирт ($\rho = 0,81 \text{ г/см}^3$) – 20 г (25 мл)

Серная кислота ($\rho = 1,84 \text{ г/см}^3$) – 3 мл

Кальция хлорид безводный

Натрия гидроокись, 3 М раствор

Посуда: круглодонная колба на 100 мл, насадка Дина-Старка, обратный холодильник, делительная воронка, холодильник Либиха, аллонж, приемник, насадка Вюрца, термометр.

Выполнение синтеза

В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную насадкой Дина-Старка и обратным водяным холодильником (рис. 3.4),

наливают 25 мл *n*-бутилового спирта и при перемешивании добавляют 3 мл концентрированной серной кислоты.

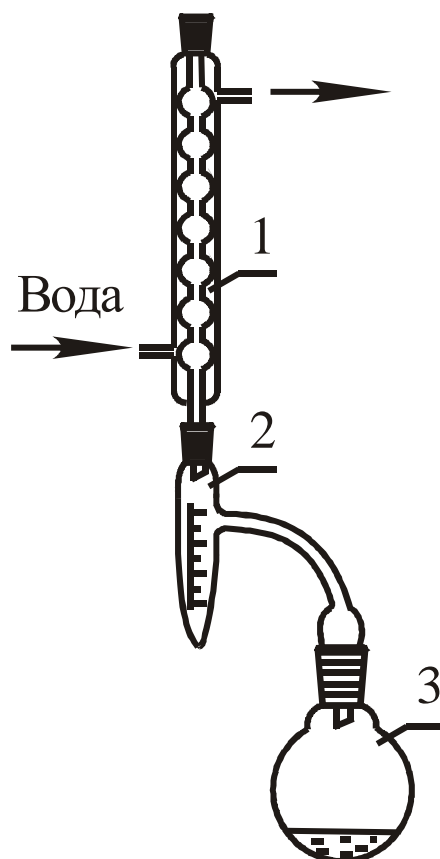


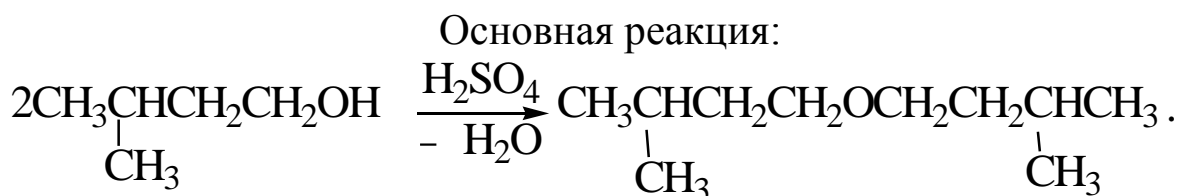
Рис. 3.4. Установка для получения дибутилового эфира:
1 – обратный холодильник, 2 – насадка Дина-Старка,
3 – круглодонная колба

После внесения «кипелок» реакционную смесь нагревают на воздушной бане до кипения и наблюдают за количеством выделившейся воды. Чтобы избежать увеличения выхода побочного изобутилена, не следует перегревать реакционную смесь. Нагревание прекращают, когда выделится количество воды, примерно равное рассчитанному по уравнению.

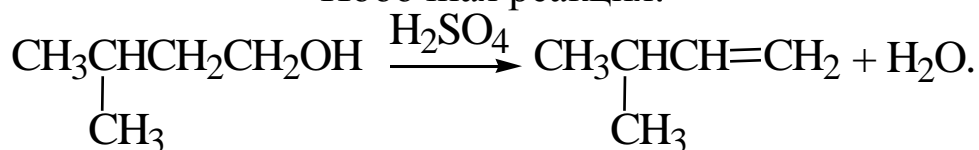
Содержимое колбы охлаждают и нейтрализуют 3 М раствором едкого натра. Органический слой последовательно обрабатывают равными объемами воды и насыщенного раствора хлорида кальция. Полученный продукт сушат безводным хлоридом кальция и перегоняют. Температура кипения дибутилового эфира 140–142 °С. Выход 11 г.

3.7. Получение диизоамилового эфира

Основная реакция:



Побочная реакция:



Реактивы

Изоамиловый спирт ($\rho = 0,81 \text{ г/см}^3$) – 20 г (25 мл)

Серная кислота ($\rho = 1,84 \text{ г/см}^3$) – 1 мл

Кальция хлорид безводный

Посуда: круглодонная колба на 100 мл, насадка Дина-Старка, обратный холодильник, делительная воронка, установка для простой перегонки, установка для перегонки с водяным паром.

Выполнение синтеза

В круглодонной колбе емкостью 100 мл смешивают 25 мл изоамилового спирта с 1 мл концентрированной серной кислоты. Колбу соединяют с насадкой Дина-Старка и обратным холодильником (рис. 3.4) и нагревают при слабом кипении в течение нескольких часов до тех пор, пока количество выделившейся воды не будет примерно равно рассчитанному по уравнению.

Реакционной смеси дают охладиться приблизительно до 90°C и переносят ее в установку для перегонки с водяным паром (рис. 3.5).

Отгонку ведут до тех пор, пока в дистиллят не перестанут переходить маслянистые капли. Отогнанный эфир отделяют от водного слоя при помощи делительной воронки, сушат небольшим количеством безводного хлорида кальция и перегоняют, используя воздушный холодильник. Собирают

фракцию, кипящую при температуре 165–172 °С. Выход диизоамилового эфира составляет 12 г.

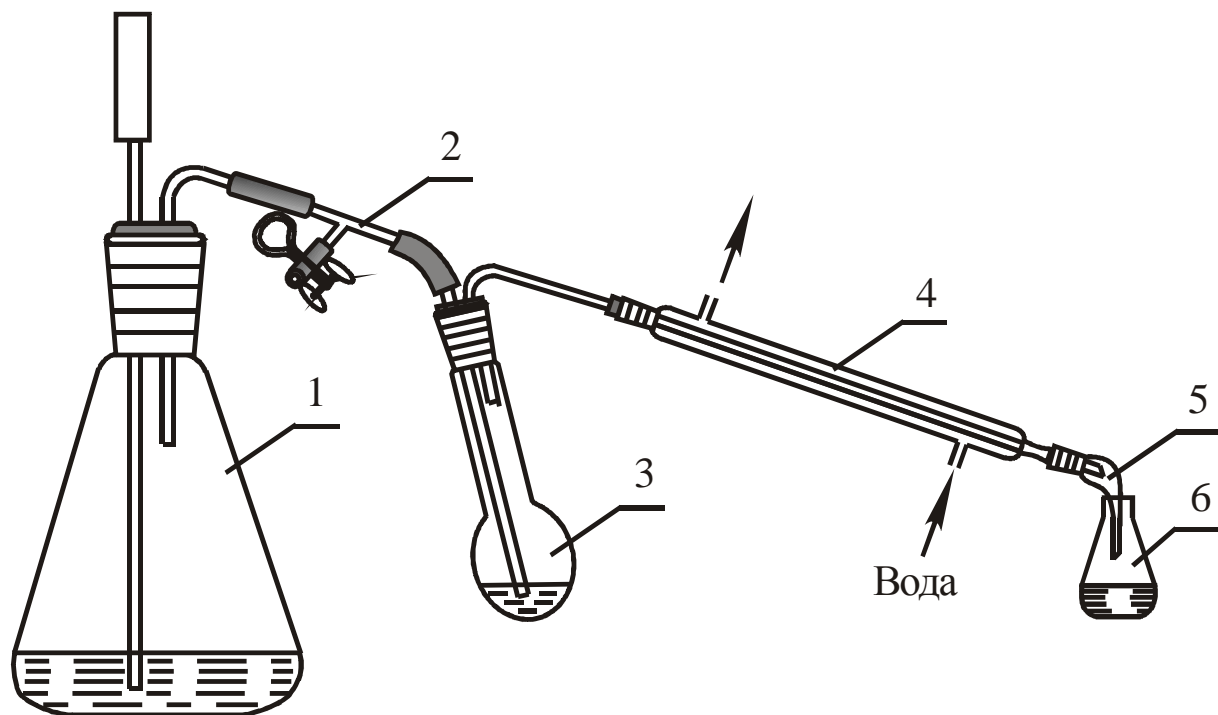
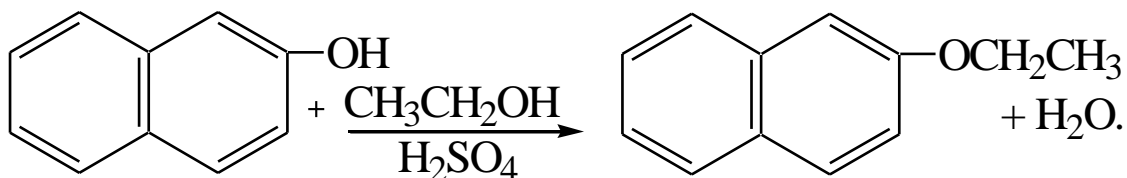


Рис. 3.5. Установка для перегонки с водяным паром:

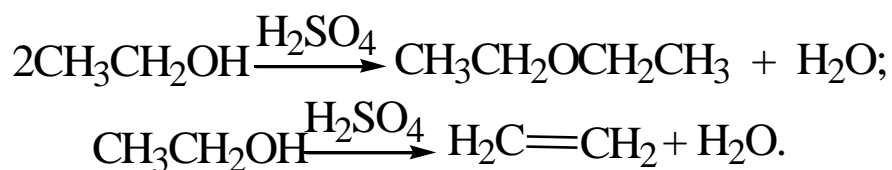
1 – парообразователь, 2 – тройник с зажимом,
3 – длинногорлая колба, 4 – холодильник Либиха, 5 – аллонж,
6 – приемник

3.8. Получение этилового эфира β-нафтола

Основная реакция:



Побочные реакции:



Реактивы

β-Нафтол	– 12,5 г
Серная кислота ($\rho = 1,84 \text{ г/см}^3$)	– 3 мл
Этиловый спирт	– 20 мл
Натрия гидроокись, 5%-й раствор	– 45 мл
Калия бромид	– 5 г

Посуда: круглодонная колба на 100 мл, обратный холодильник.

Выполнение синтеза

Получение этилового эфира β-нафтола осуществляют в установке, изображенной на рис. 3.1. В колбе емкостью 100 мл растворяют 12,5 г β-нафтола в 20 мл горячего этилового спирта и осторожно добавляют к полученному раствору 3 мл концентрированной серной кислоты. Затем колбу помещают на песчаную баню, соединяют с обратным холодильником и нагревают при 120 °С в течение 6 часов. По окончании реакции горячий раствор переливают в стакан, содержащий 125 мл воды. После того, как реакционная масса закристаллизуется, водный слой сливают декантацией, а остаток тщательно промывают 45 мл горячего 5%-го раствора гидроксида натрия (для удаления не вступившего в реакцию β-нафтола), а затем два раза горячей водой (по 50 мл). Во время промывания продукт перемешивают стеклянной палочкой, а промывную жидкость отделяют декантацией. После последнего промывания осадок отсасывают на воронке Бюхнера, сушат на воздухе. Очищают этиловый эфир β-нафтола перекристаллизацией из этилового спирта. Температура плавления 175 °С. Выход 12,5 г.

4. ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ

При выполнении синтезов необходимо соблюдать общие правила работы в химической лаборатории (инструкция ИБ 07-33-02 от 07.09.24).

5. КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что такое реакции нуклеофильного замещения?
2. Как называют реакции замещения по номенклатуре ИЮПАК?
3. Механизм S_N1 .
4. Механизм S_N2 .
5. Какое влияние оказывает растворитель на реакции, протекающие по механизмам S_N1 и S_N2 ?
6. Как влияет структура субстрата на реакции, протекающие по механизмам S_N1 и S_N2 ?
7. Какое влияние оказывают природа нуклеофила и уходящей группы на реакции, протекающие по механизмам S_N1 и S_N2 ?
8. Какие особенности замещения гидроксигруппы в спиртах?
9. По каким механизмам протекает нуклеофильное замещение у тригонального атома углерода?
10. Какие особенности нуклеофильного замещения у винильного атома углерода?
11. По каким механизмам осуществляются реакции ароматического нуклеофильного замещения?
12. Механизм $S_{N2\text{ароматич.}}$.
13. Ариновый механизм.
14. Какое строение у дегидробензола?
15. Для каких ароматических субстратов реализуется механизм S_N1 ?

6. СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петров, А. А. Органическая химия : учебник для вузов / А. А. Петров, Х. В. Бальян, А. Т. Трощенко. – Москва : Альянс, 2012. – 621 с. – ISBN 978-5-903034-99-4.
2. Шабаров, Ю. С. Органическая химия : учебник / Ю. С. Шабаров. – 5-е изд., стер. – Санкт-Петербург : Лань, 2022. – 848 с. – ISBN 978-5-8114-1069-9. – Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/210716> (дата обращения: 15.09.2025).
3. Сайкс, П. Механизмы реакций в органической химии / П. Сайкс ; перевод с англ. Н. Г. Луценко ; под ред. В. Ф. Травеня. – 4-е изд. – Москва : Химия, 1991. – 448 с. – ISBN 5-7245-0191-0.