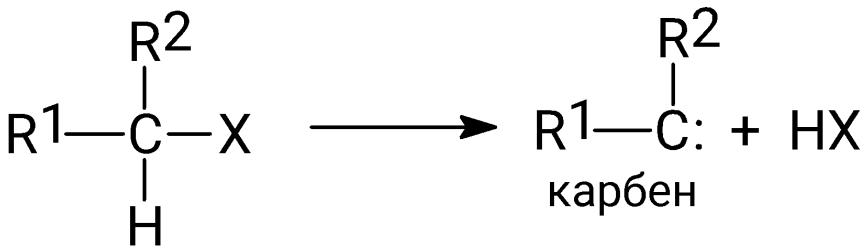
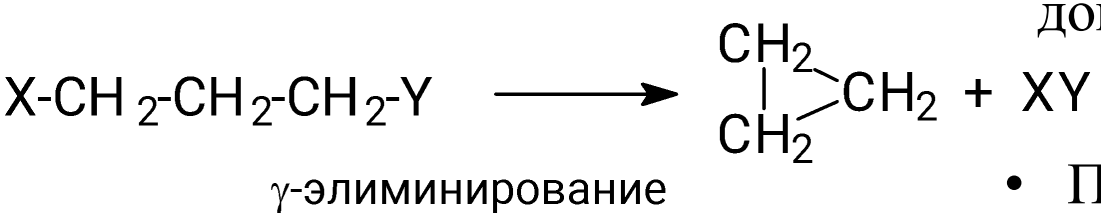
Галогеналканы и реакции отщепления

- Галогеналканы претерпевают реакцию отщепления при взаимодействии с основаниями Брёнстеда. В соответствии с относительным расположением атомов углерода, от которых происходит отщепление двух атомов или групп, реакции отщепления можно разделить на: α-, β-, γ-отщепления.



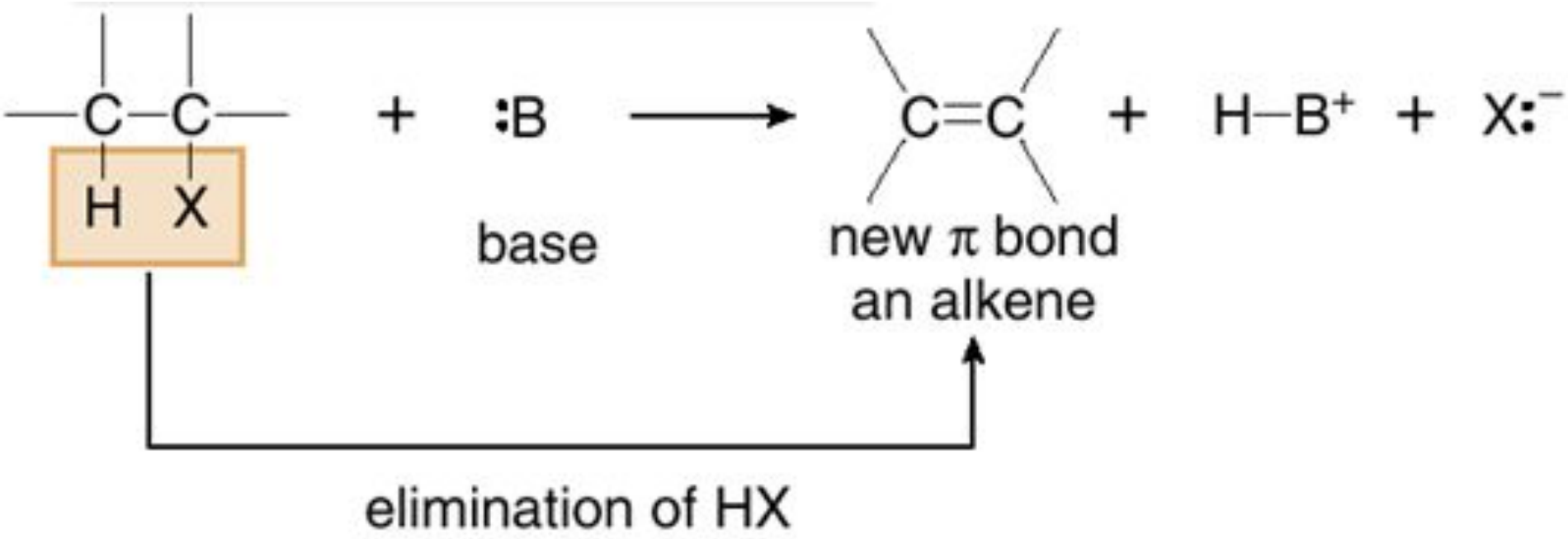
- В результате *α*-элиминирования образуется незаряженная электронодефицитная частица с двухкоординированным углеро дом (карбен).



- Продуктами элиминирования в этих случаях являются циклические соединения — производные циклопропана, циклобутана (δ-

Галогеналканы и реакции отщепления

- Галогеналканы претерпевают реакцию β-отщепления при взаимодействии с основаниями Брёнстеда. Происходит отрыв атома H и X группы и образуется алкен.



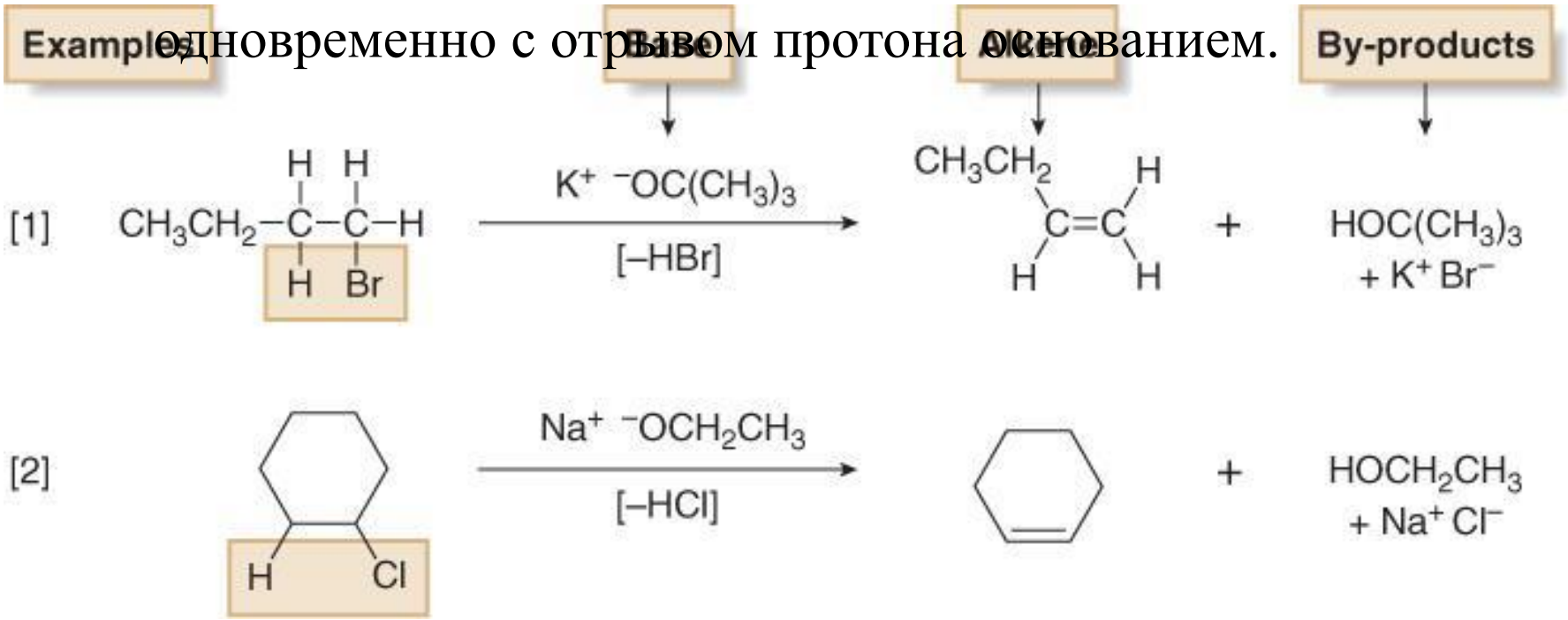
- Реакции отщепления (E) часто конкурируют с реакциями S_N, так как нуклеофилы являются также основаниями Брёнстеда (S_N2 versus E2), а карбкатионы способны легко отщеплять протон (S_N1 versus E1).

Механизм реакций отщепления

E1: Двухстадийные, мономолекулярные, X отщепляется первым с образованием карбкатиона, затем основание отщепляет протон от карбкатиона.

E1cb: Двухстадийные, мономолекулярные, протон отщепляется первым с образованием карбаниона, затем отщепляется X от карбаниона.

E2: Одностадийные, бимолекулярные, X отщепляется одновременно с отрывом протона основанием.



Основания используются для реакций отщепления

- Для реакций отщепления используются сильные основания. Как правило это натриевые или калиевые соли спиртов (RO^- алкоксиды).
- Это иногда представляет проблему, потому что они также могут реагировать как нуклеофилы. Чтобы избежать этого, используется соль *трет*-бутанола. *трет*-бутоксид очень громоздкий, что мешает ему быть нуклеофилом.

Основания, используемые в реакциях отщепления

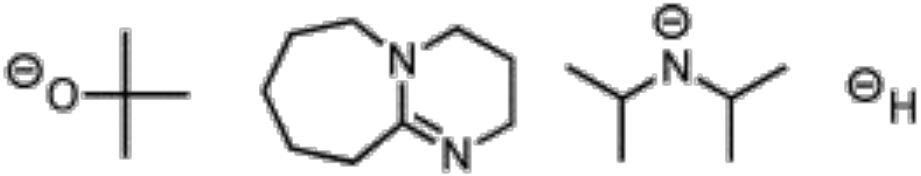
$Na^+\ ^-OH$	гидроксид натрия
$K^+\ ^-OH$	гидроксид калия
$Na^+\ ^-OCH_3$	метоксид натрия
$Na^+\ ^-OCH_2CH_3$	этоксид натрия
$K^+\ ^-OC(CH_3)_3$	*трет*-бутоксид калия

Основания и нуклеофилы

- Нуклеофил/основание попадет в одну из четырех категорий: сильный нуклеофил/ сильное основание, сильный нуклеофил/ слабое основание, слабый нуклеофил/ сильное основание, слабый нуклеофил / слабое основание. И разные категории являются доказательством за и против различных механизмов реакций.

Сильные нуклеофилы,
Сильные основания

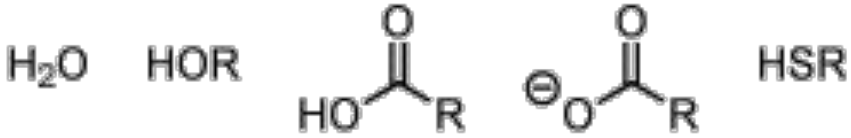
Слабые нуклеофилы,
Сильные основания



трет-бутоксид ДБУ LDA гидрид

Сильные нуклеофилы,
Слабые основания

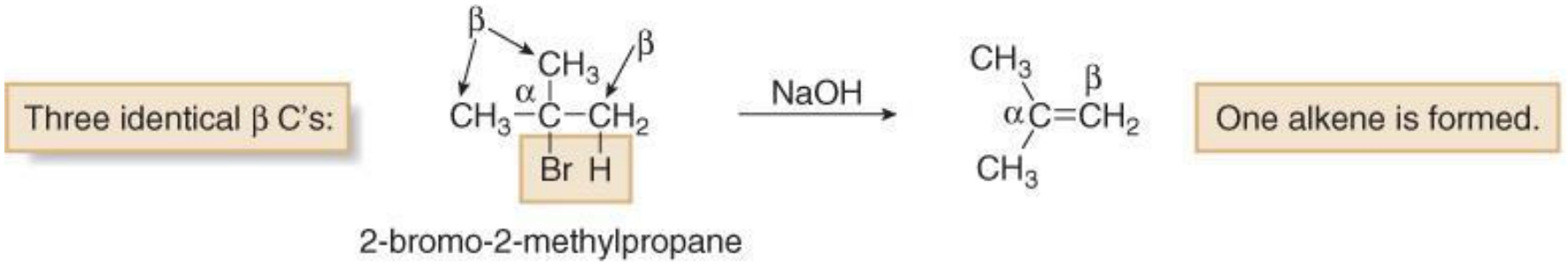
Слабые нуклеофилы,
Слабые основания

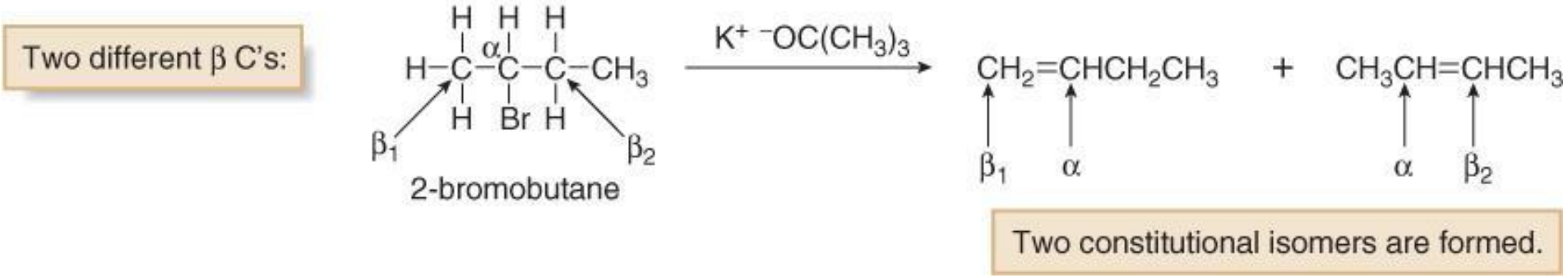


Реакции отщепления

Как нарисовать продукт реакции отщепления?

1. Найти **α** (с ним связана X – уходящая группа) углеродный атом.
2. Определить все **β** углеродные атомы с атомами H.
3. Удалить элементы H и X от **α** и **β** углеродных атомов и нарисовать между ними π связь.





Механизм реакции отщепления — E2

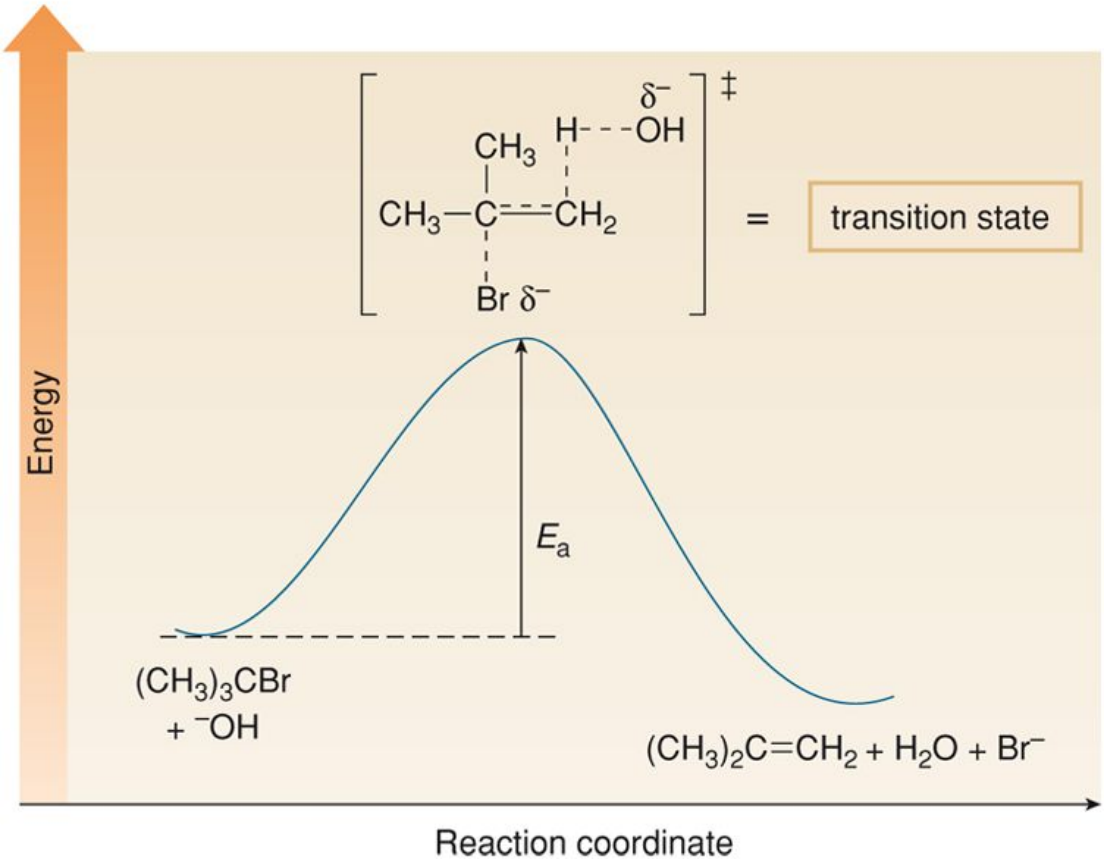
- Кинетика второго порядка: скорость реакции определяют концентрации и галогеналкана и основания.

$$\text{Скорость} = k[(CH_3)_3CBr][^-OH]$$

- Одностадийный механизм без интермедиатов – все связи разрываются и образуются за одну стадию.

$$(CH_3)_3CBr + {}^-OH \rightarrow (CH_3)_2C{=}CH_2 + H_2O + Br^-$$

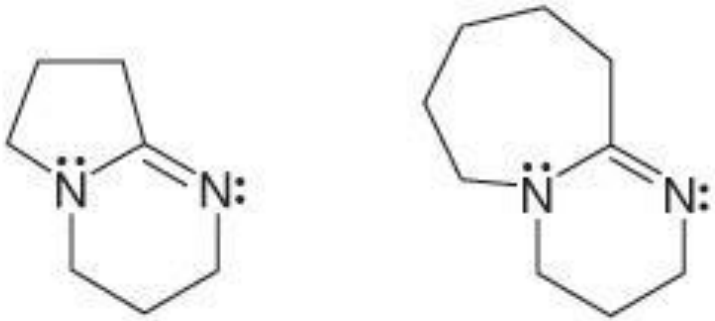
- В переходном состоянии связи C-H и C-Br частично разорваны, а связь O-H и π-связь частично сформированы, и основание и уходящая группа имеют частичный отрицательный заряд.



Механизм реакции отщепления — E2

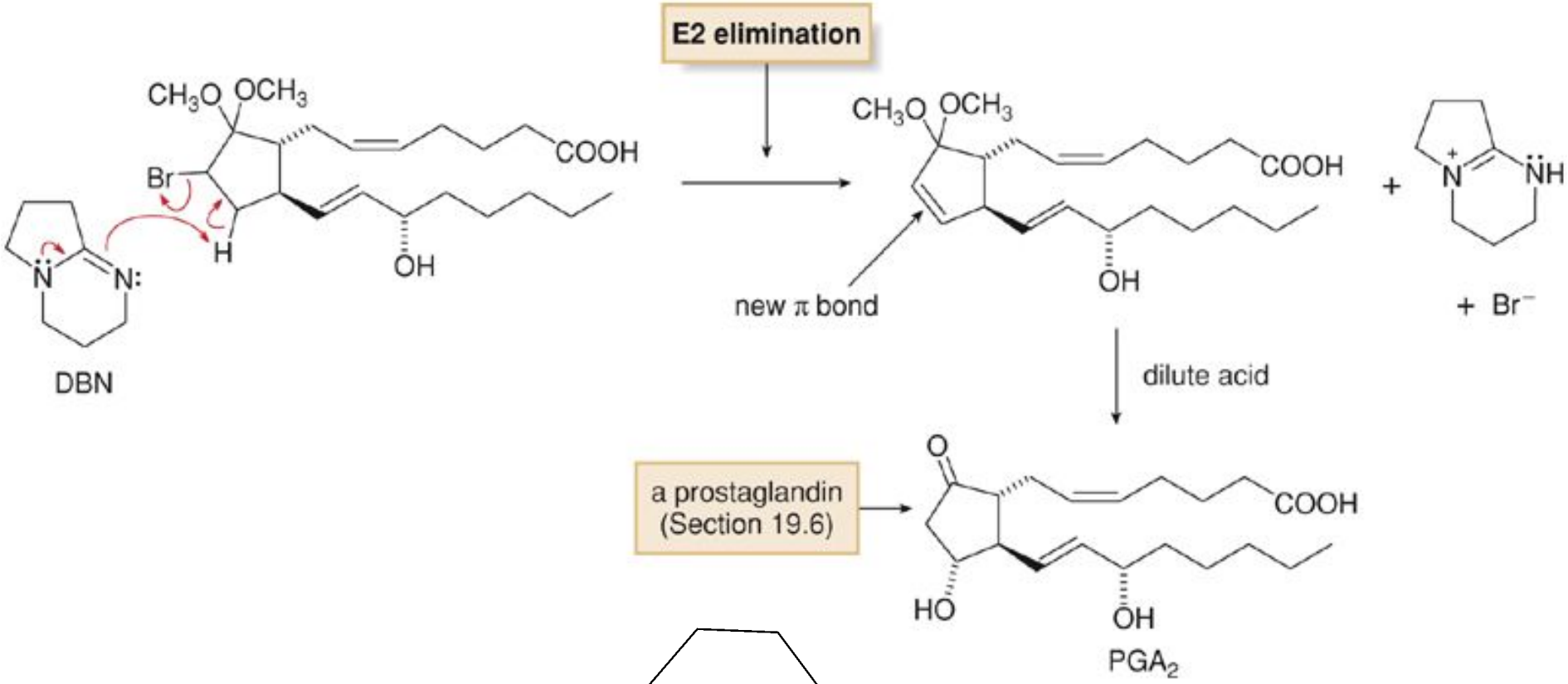
- Существуют тесные параллели между механизмами E2 и S_N2 в том, как природа основания, уходящей группы и растворителя влияют на скорость реакции.
- Основание присутствует в уравнении скорости, поэтому скорость реакции E2 увеличивается с увеличением силы основания.
- Реакции E2 обычно протекают с сильными отрицательно заряженными основаниями, такими как HO^- и RO^-. Часто используются сильные и объёмные (не нуклеофильные) азотистые основания (DBN и DBU).

Two useful bases for E2 reactions

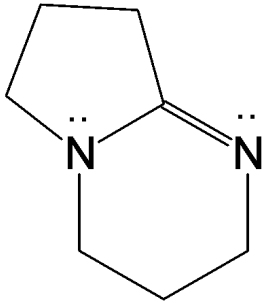


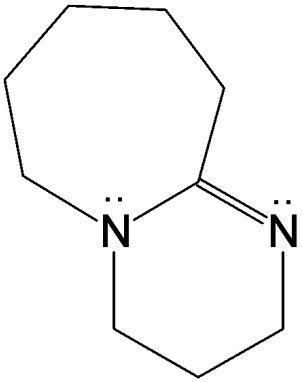
DBN DBU

Объёмные азотистые основания (DBN и DBU)



DBN





DBU

1,5-**диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен и 1.8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен**

Реакции отщепления — E2

Уходящая группа

- Так как связь с уходящей группой в переходном состоянии частично разорвана, хорошие уходящие группы ускоряют реакции отщепления.

Порядок увеличения активности галогеналканов в E2 реакциях

Растворитель

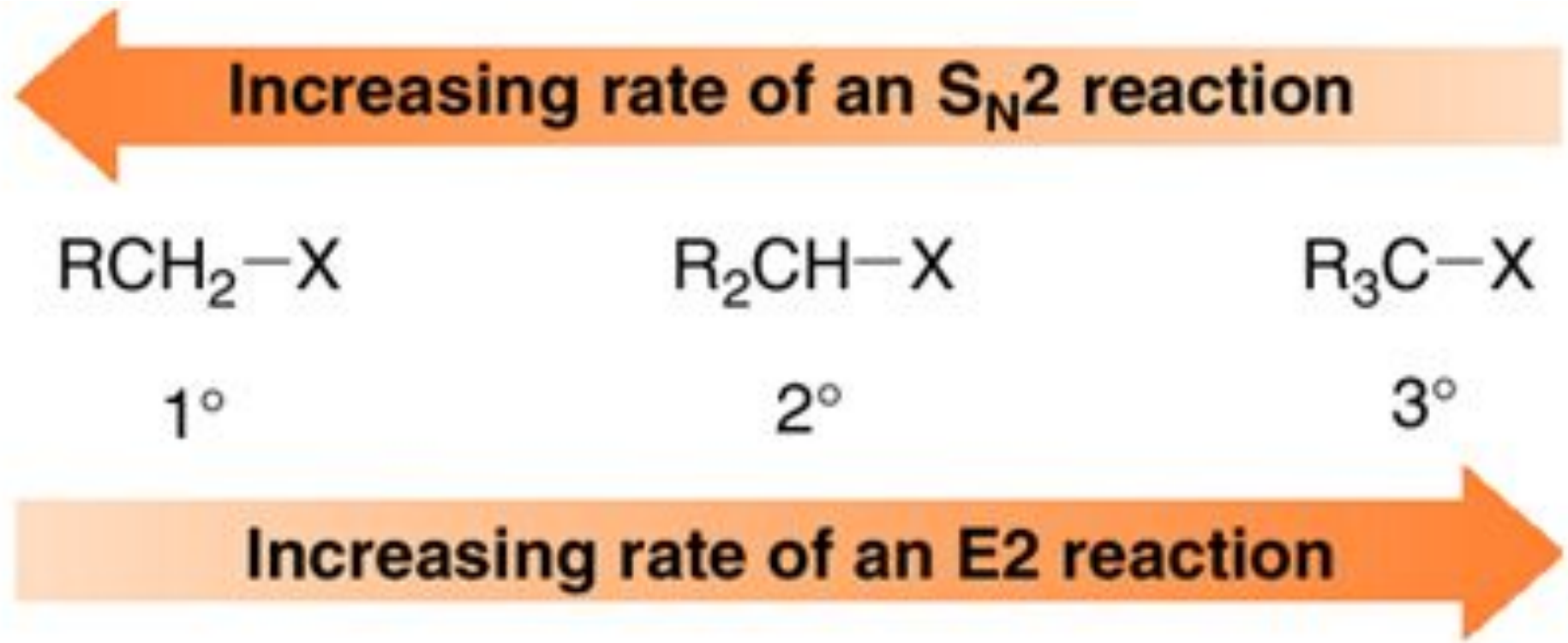
- Полярные апротонные растворители ускоряют реакции E2: **ацетон, ДМФА, ДМСО.**

Реакции отщепления — E2

Структура субстрата

Замещение vs. отщепление

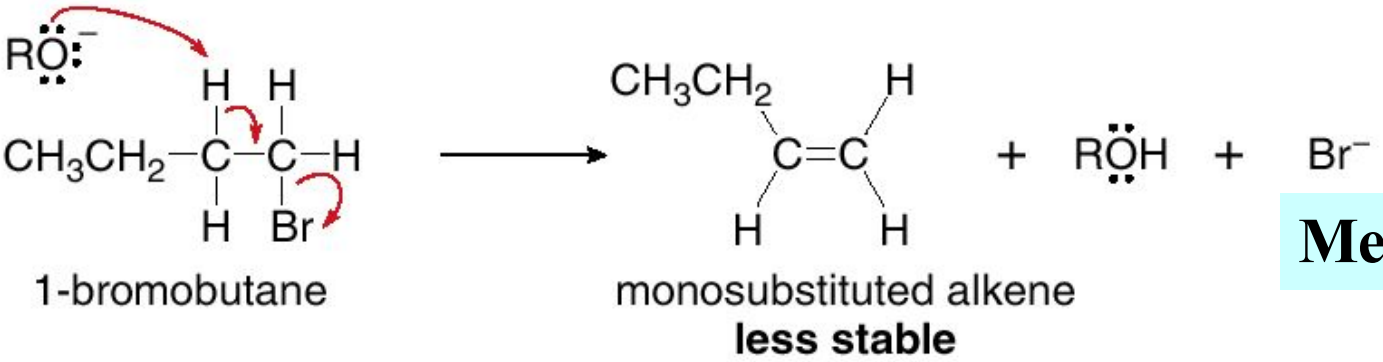
- С увеличением количества R-групп в субстрате, связанных с уходящей группой, скорость E2 реакций увеличивается.



Реакции отщепления — E2

Структура субстрата

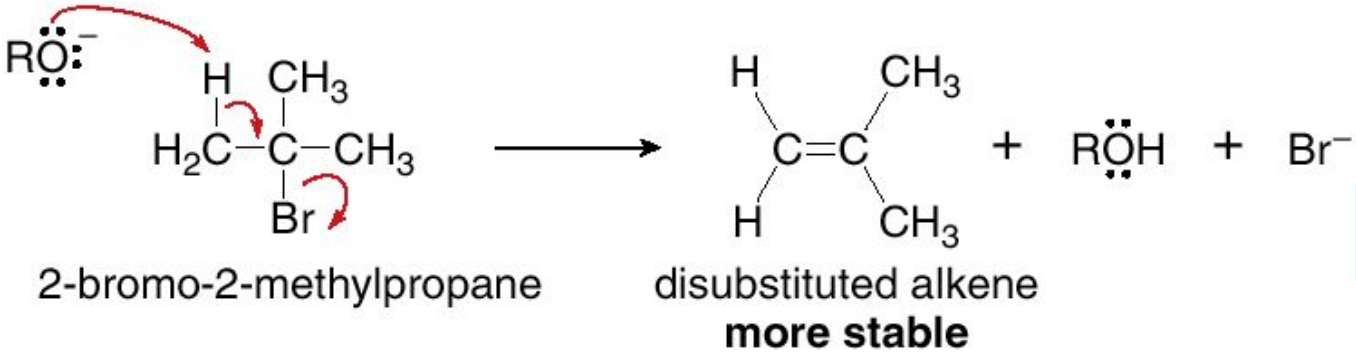
1° RX



Медленнее

монозамещённый алкен менее стабилен

3° RX

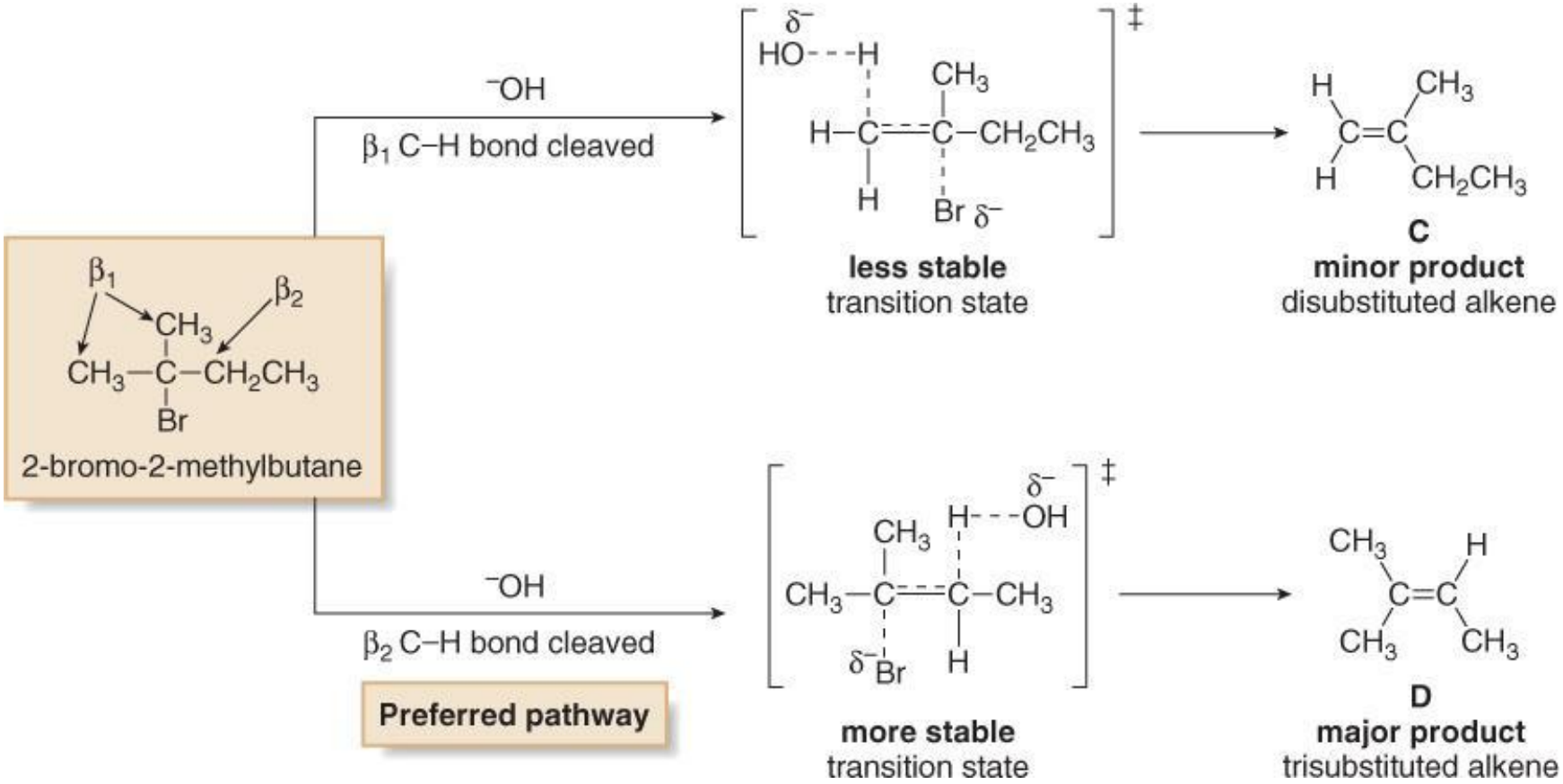


Быстрее

дизамещённый алкен более стабилен

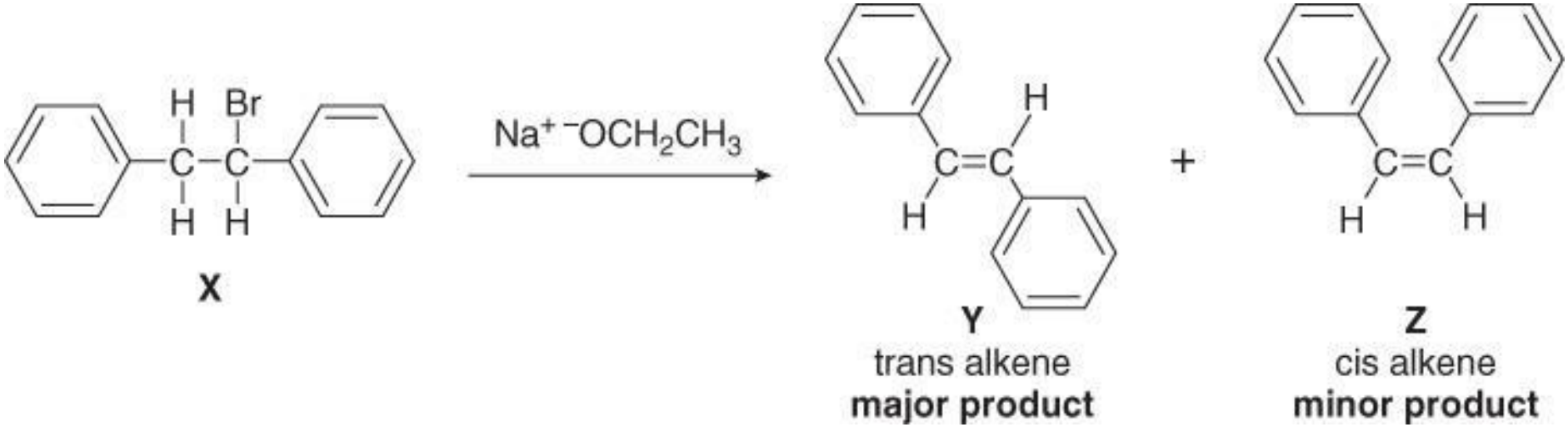
Правило Зайцева

- Правило Зайцева: основной образующийся продукт при β-отщеплении имеет более замещённую двойную связь.
- Реакция E2 является региоселективной, то есть даёт преимущественно один структурный изомер, когда возможно образование более чем одного изомера.



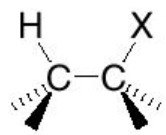
Стереоселективность реакций E2

- Когда возможна смесь стереоизомеров в результате отщепления, основным продуктом является более стабильный стереоизомер.
- Реакция E2 является стереоселективной, потому что образуется преимущественно один из стереоизомеров, когда возможно образование двух или более изомеров.



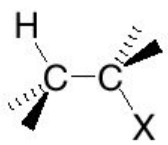
Стереоселективность реакций E2

- В переходном состоянии реакции E2 все участвующие атомы должны быть в одной плоскости: один атом водорода, два атома углерода и уходящая группа (X).
- Существует два способа такого расположения связей C-H и C-X.



H and X are on the **same** side.

syn periplanar



H and X are on **opposite** sides.

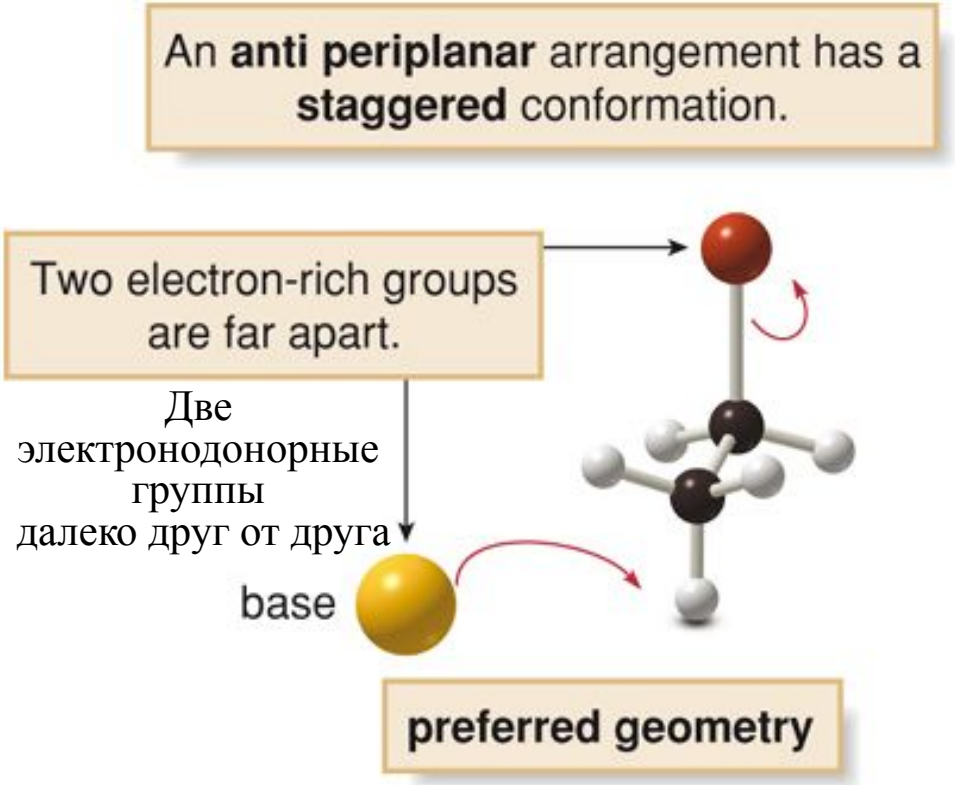
anti periplanar

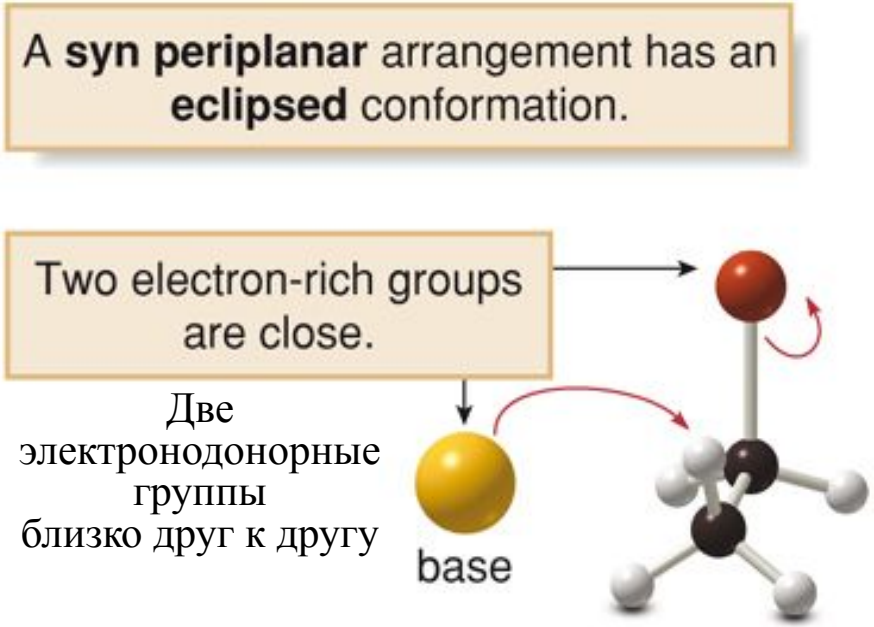
- Отщепление E2 происходит в антиперипланарной конформации.
- Это связано с молекулярными орбиталями. Такое расположение позволяет молекуле реагировать в заторможенной конформации с более низкой энергией и позволяет входящему основанию и уходящей группе быть дальше друг от друга.

Стереоселективность реакций E2

Антиперипланарное расположение имеет заторможённую конформацию

Синперипланарное расположение имеет заслонённую конформацию

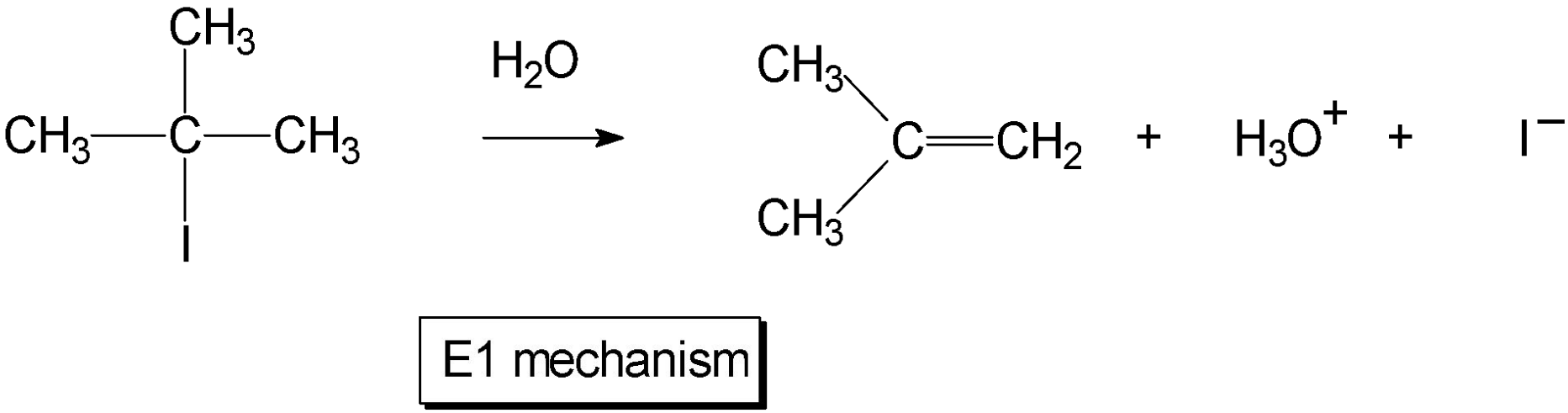




Обобщая характеристики E2 реакций

Параметр	E2 реакции
Кинетика	Второй порядок
Механизм	Одна стадия
Структура субстрата	Более замещённые галогеналканы реагируют быстрее
Основание	Сильное
Уходящая группа	Лучше уходящая группа – быстрее реакция
Растворитель	Полярные апротонные

Реакции отщепления E1

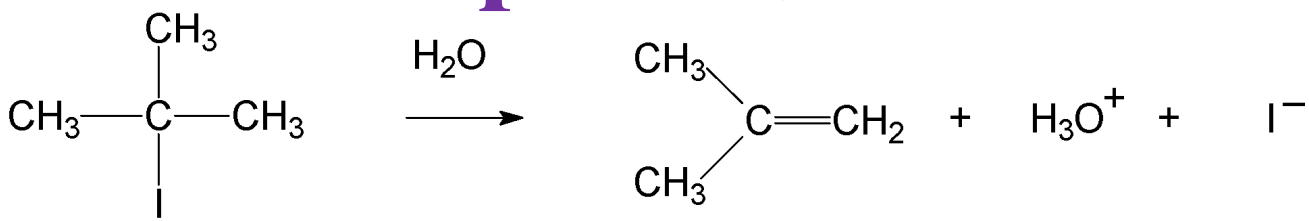


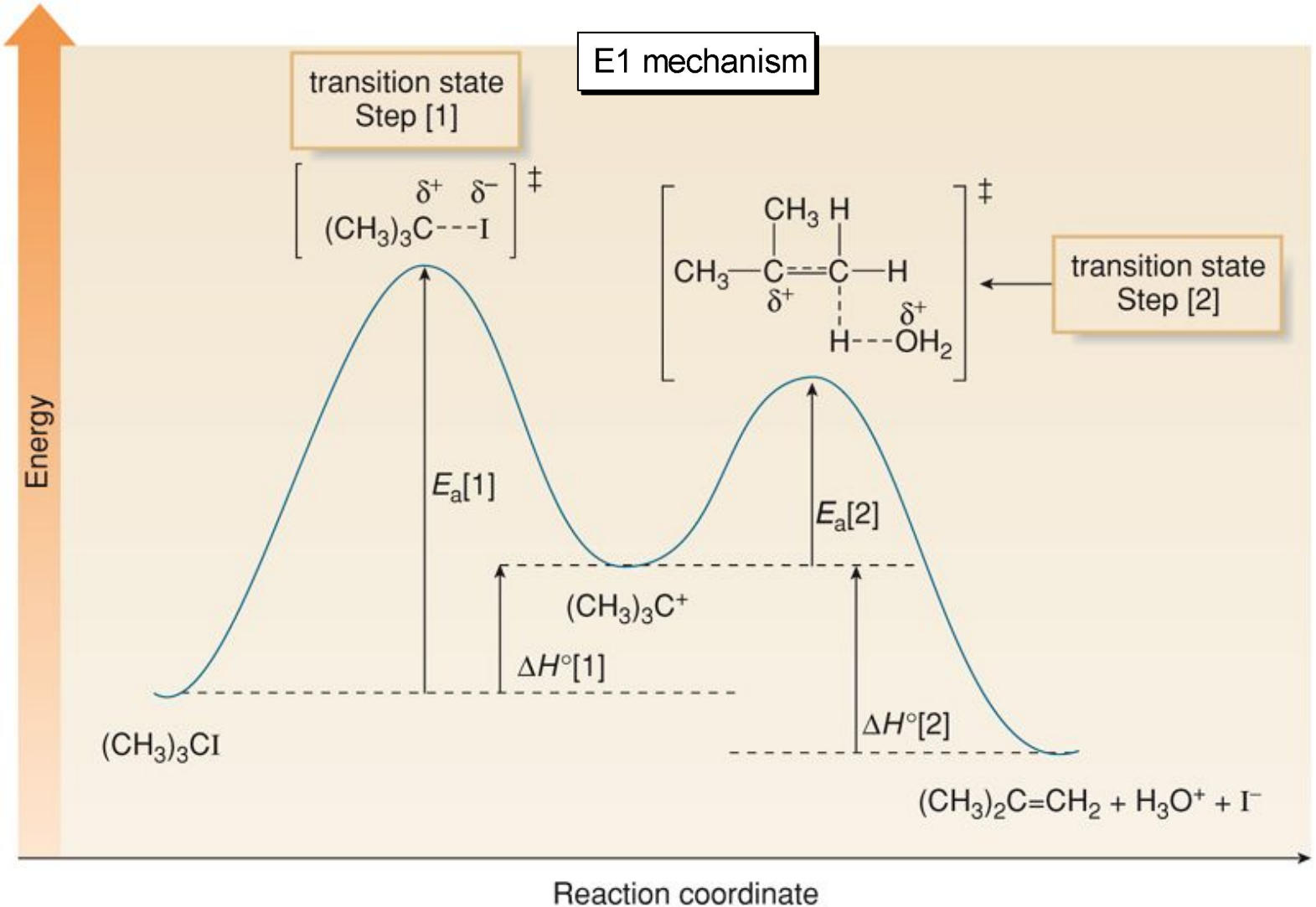
- Реакции E1 имеют кинетику первого порядка:

$$\text{Сокрость} = k[(CH_3)_3CCI]$$

- Реакция E1 протекает по двухстадийному механизму: вначале разрывается связь с уходящей группой, затем образуется π-связь. Медленная стадия является мономолекулярной, включающей только галогеналкан.

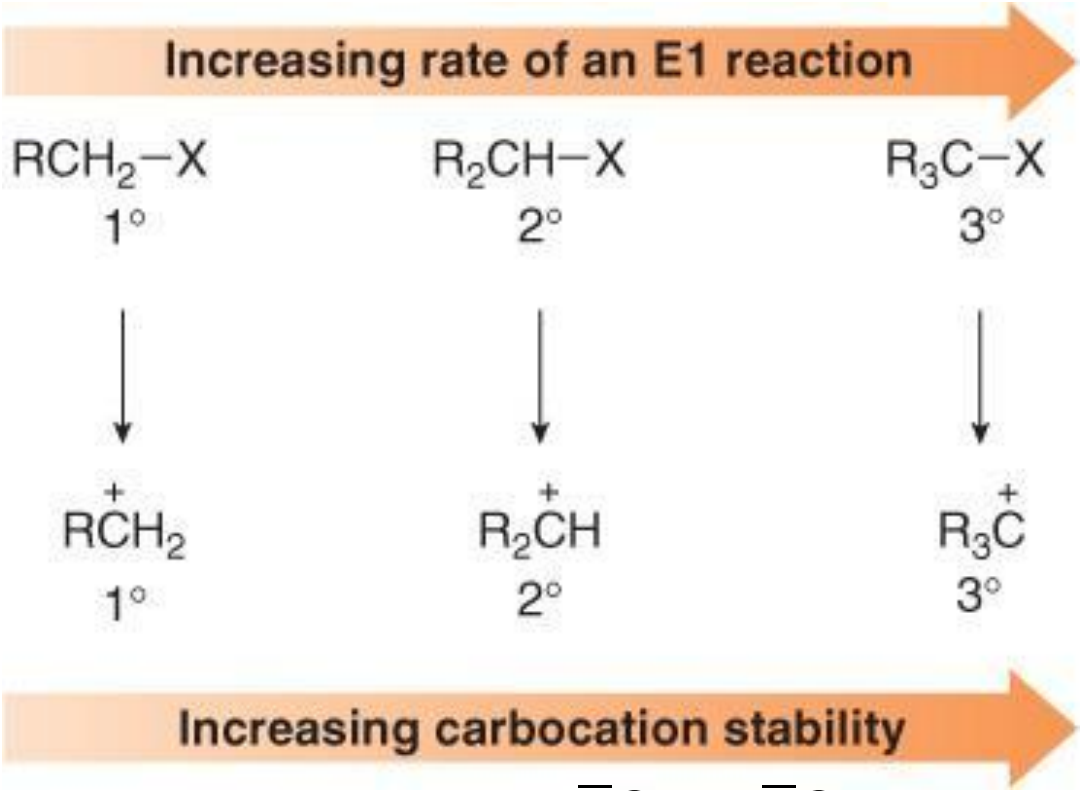
Механизм реакции E1





Влияние субстрата и основания на реакции E1

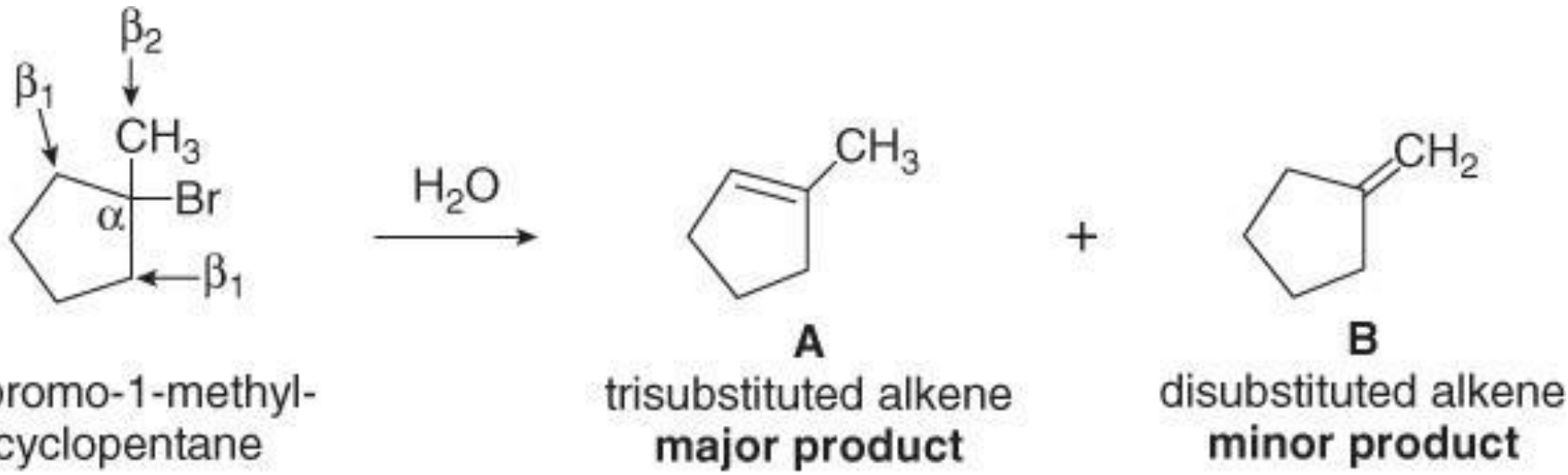
- Скорость реакций E1 увеличивается с увеличением количества алкильных групп, связанных с углеродом, имеющим уходящую группу.



- Сильные основания, такие как ^{-}OH и ^{-}OR, приводят к реакциям E2, тогда как слабые основания, такие как H_2O и ROH благоприятствуют E1 реакциям.

Региоселективность реакций E1

- Реакции E1 являются региоселективными, приводя к образованию более замещённого, более стабильного алкена.
- То есть правило Зайцева относится и к реакциям E1.



two different β carbons labeled β_1 and β_2

Обобщая характеристики E1 реакций

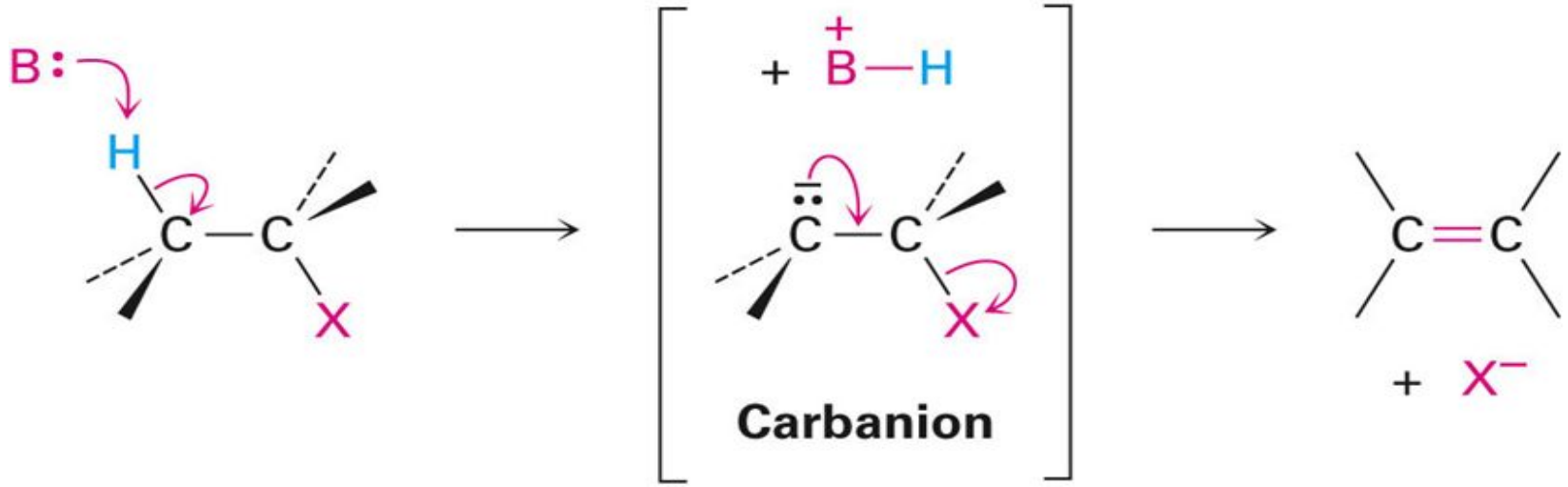
Параметр	E1 реакции
Кинетика	Первый порядок
Механизм	Две стадии
Структура субстрата	Более замещённые галогеналканы реагируют быстрее
Основание	Слабое
Уходящая группа	Лучше уходящая группа – быстрее реакция
Растворитель	Полярные протонные

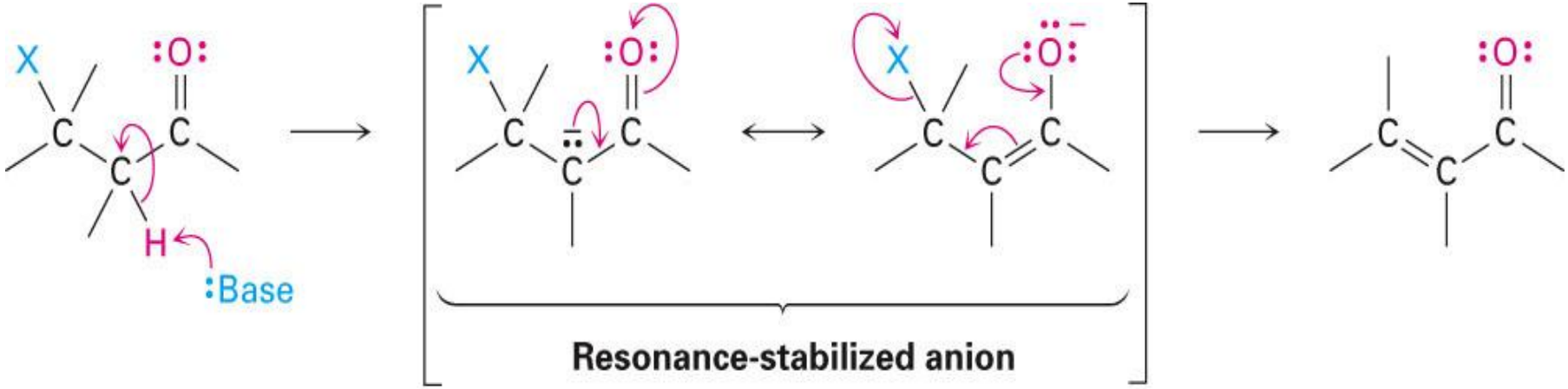
- **Не требуется антиперипланарная конформация!**

Реакции E1cB

- Двухстадийные реакции: на первом этапе основание отрывает протон от молекулы с образованием интермедиата – карбаниона.

На втором этапе карбанион теряет X^- с образованием алкена.





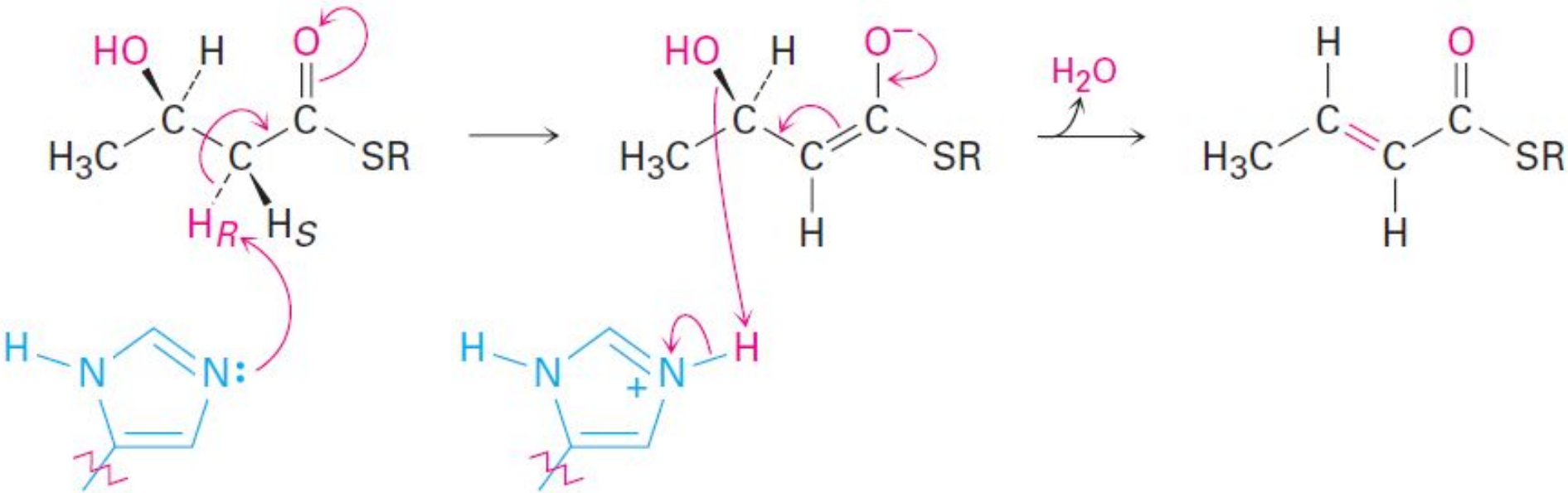
© 2007 Thomson Higher Education

Реакции E1cB

- Есть два основных требования, чтобы реакция протекала по пути E1cB. Соединение должно иметь кислый водород на своём β-углероде и относительно плохую уходящую группу на α-углероде.
- Примерами соединений, которые содержат плохие уходящие группы и могут подвергаться механизму E1cB, являются карбонильные соединения, спирты и фторалканы.
- Наиболее известной реакцией E1cB, является реакция **альдольная конденсация** в основных условиях.

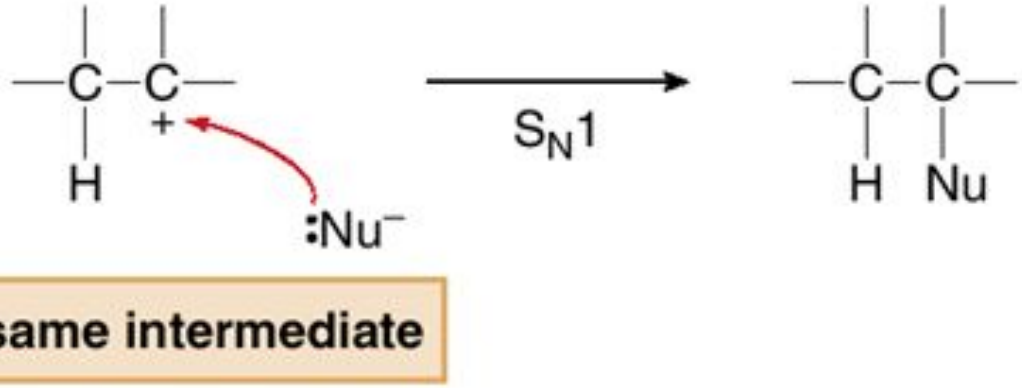
Биологические реакции отщепления

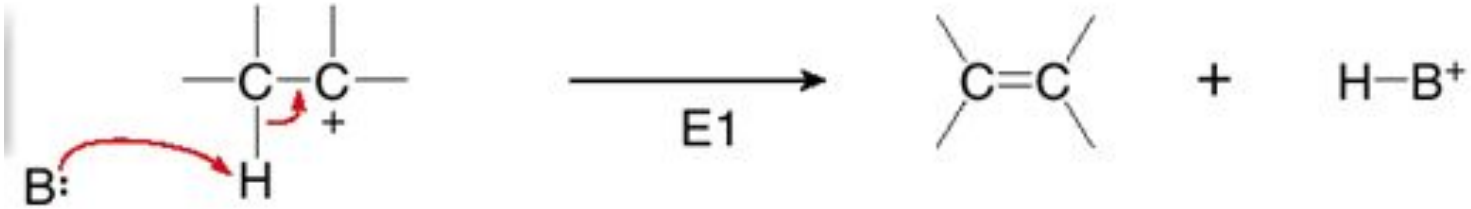
- Механизм E1cB особенно распространен. Субстрат обычно спирт, а не галогеналкан, и отщепляется атом H обычно от углерода, примыкающего к карбонильной группе. Таким образом, 3-гидроксикарбонильные соединения часто превращаются в ненасыщенные карбонильные соединения реакциями элиминирования.
- Типичный пример - биосинтез жиров, когда 3-гидроксибутирилтиоэфир дегидратируется до соответствующего ненасыщенного (кротонил) тиоэфира. Основанием в этой реакции является аминокислота гистидин в ферменте, и потере группы



S_N1 и E1 реакции

- S_N1 и E1 реакции часто конкурируют с друг другом и имеют одинаковый первый этап – формирование карбкатиона. Они отличаются тем, что происходит с карбкатионом.

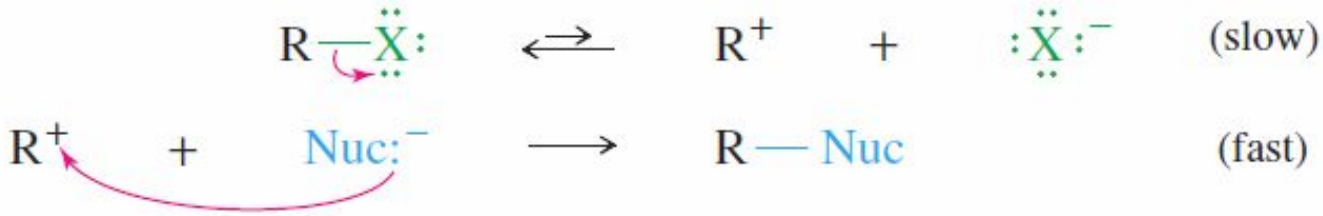




- В E1 реакциях основание отщепляет от карбкатиона протон с образованием новой π-связи. E1 способствуют высокие температуры.
- В S_N1 реакциях нуклеофил атакует карбкатион с образованием продукта замещения. S_N1 способствуют низкие температуры.

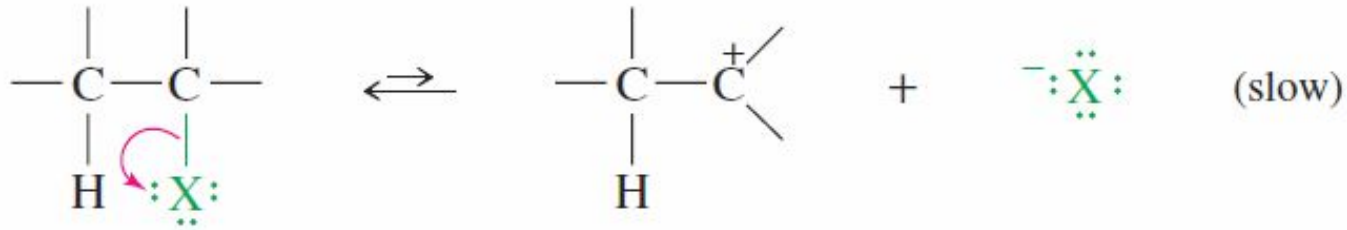
Механизмы реакций S_N1, S_N2, E1, E2

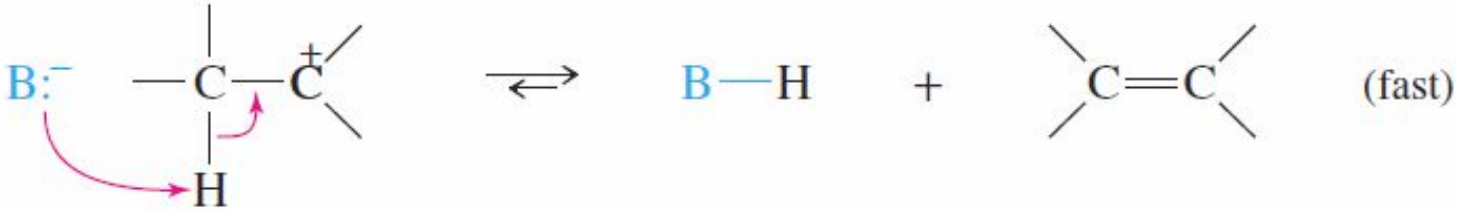
S_N1



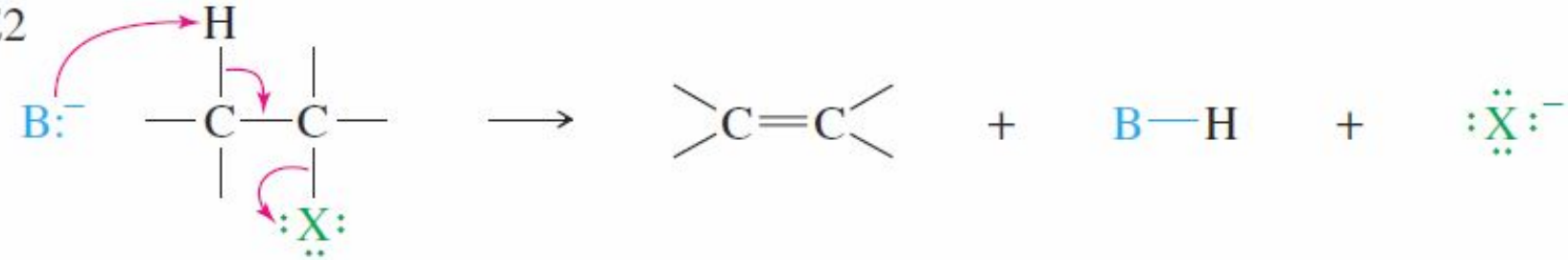
S_N2

E1





E2



Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E2

- Необходимо рассмотреть 4 момента: **нуклеофил, структура галогеналкана, растворитель, температура реакции.**
- **1) Нуклеофил.** Несёт ли нуклеофил отрицательный заряд? Если да (то есть он сильный), то тип реакции S_N2 или E2. Если заряда нет (нуклеофил слабый, то тип реакции S_N1 или E1).

Тип нуклеофила	Вероятный механизм	Исключаем механизм
Сильный нуклеофил/сильное основание	S_N2 или E2	S_N1, E1
Сильный нуклеофил/слабое основание	S_N2	S_N1, E1, E2
Слабый нуклеофил/ сильное основание	E2	S_N1, S_N2, E1

Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E2

- Необходимо рассмотреть 4 момента: **нуклеофил, структура галогеналкана, растворитель, температура реакции.**
- **2) Галогеналкан.** Какова структура галогеналкана? Если первичный (не разветвленный) то тип реакции S_N2. Если третичный, то тип реакции точно не S_N2.

Тип электрофила (галогеналкана)	Вероятный механизм	Исключаем механизм
Метил	S_N2	S_N1, E1, E2
Первичный	S_N2, E2	S_N1, E1
Вторичный	S_N1, S_N2, E1, E2	
Третичный	S_N1, S_N2, E1	S_N2

Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E2

- Необходимо рассмотреть 4 момента: **нуклеофил, структура галогеналкана, растворитель, температура реакции.**
- **3) Растворитель.** Растворитель полярный протонный или полярный апротонный? Полярные апротонные способствуют преобладанию S_N2 над E2. Полярные протонные способствуют преобладанию E2 над S_N2.

Тип растворителя	Вероятный механизм	Исключаем механизм
Полярный протонный	S_N1, E1, E2	
Полярный апротонный	S_N2	

Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E2

- Необходимо рассмотреть 4 момента: **нуклеофил, структура галогеналкана, растворитель, температура реакции.**

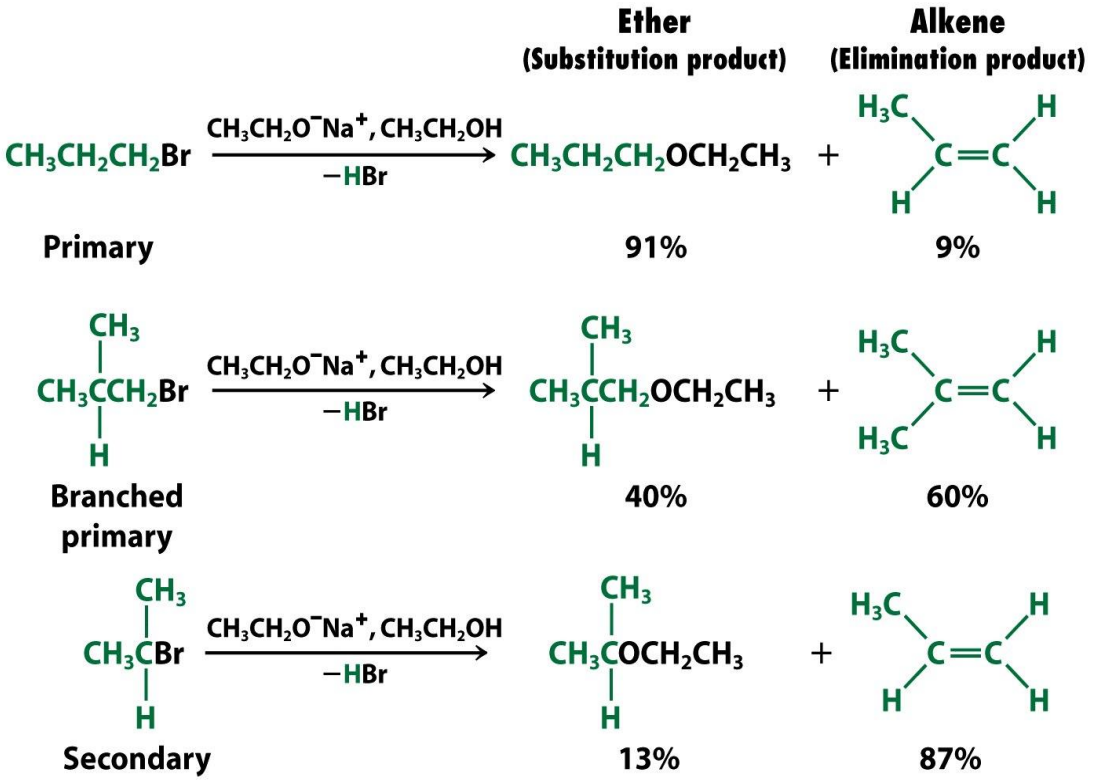
4) Температура.

- Увеличение температуры способствует протеканию реакций отщепления.
- Низкие температуры способствуют реакциям замещения.
- Если в задании/упражнении написано нагрев или кипение, то это указание на то, что тип реакции – отщепление!!

Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E1cB, E2

- Сильные основные нуклеофилы дают больше продуктов отщепления при увеличении объёма молекулы основания.

- Первичные галогеналканы с сильными основными нуклеофилами дают в основном продукты S_N2.
- Разветвлённые галогениды с сильно основными нуклеофилами дают 50/50 продуктов S_N2 и E2.
- Третичные галогениды с сильно основными нуклеофилами дают только продукты E2. С нейтральными или слабоосновными

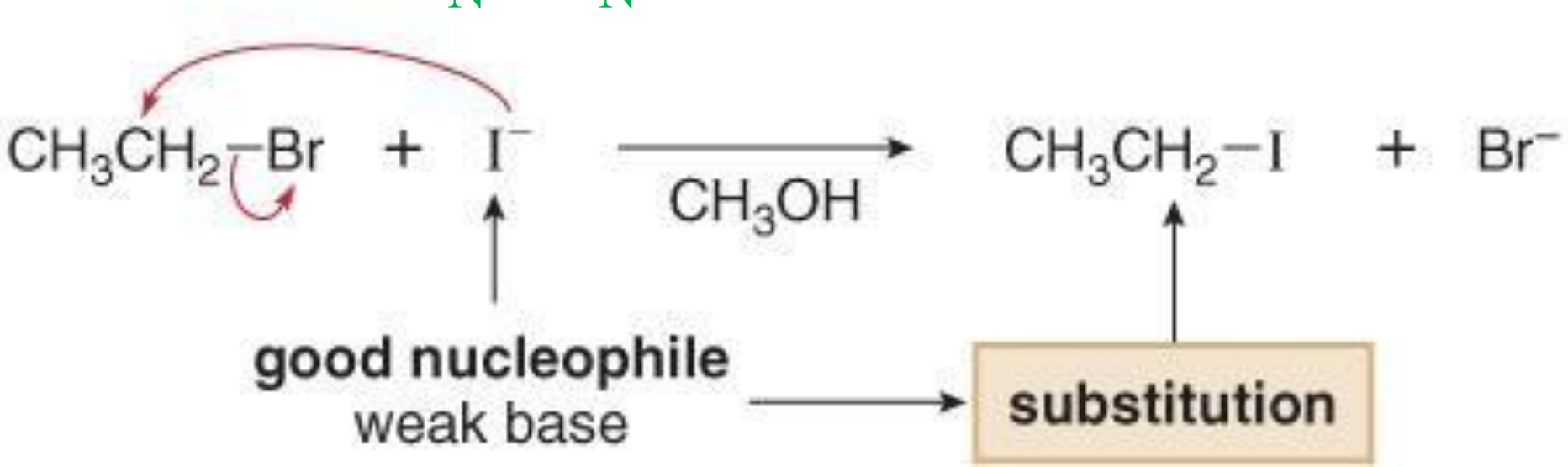


Unnumbered figure pg 269c
Organic Chemistry, Fifth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E1cB, E2

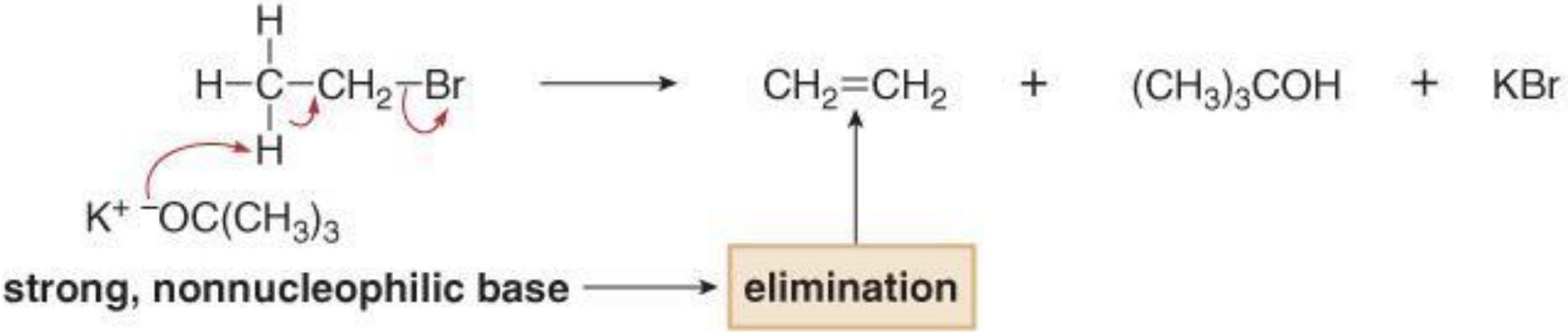
	Тип нуклеофила (основания)			
Тип галогеналкана	Слабый нуклеофил	Сильный н., слабое основание	Сильное основание и н., не объёмный	Сильное основание и н., объёмный
Метил	Нет реакции	**S_N2**	**S_N2**	**S_N2**
Первичный				
Неразветвленный	Нет реакции	**S_N2**	**S_N2**	**E2**
Разветвлённый	Нет реакции	**S_N2**	**E2**	**E2**
Вторичный	**S_N1, E1**	**S_N2**	**E2**	**E2**
Третичный	**S_N1, E1**	**S_N1, E1**	**E2**	**E2**

Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E1cB, E2



- Хорошие нуклеофилы, которые являются слабыми основаниями, дают продукты реакции замещения, а не отщепления. К ним относятся анионы I^-, Br^-, HS^-, ^-CN.

Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E1cB, E2

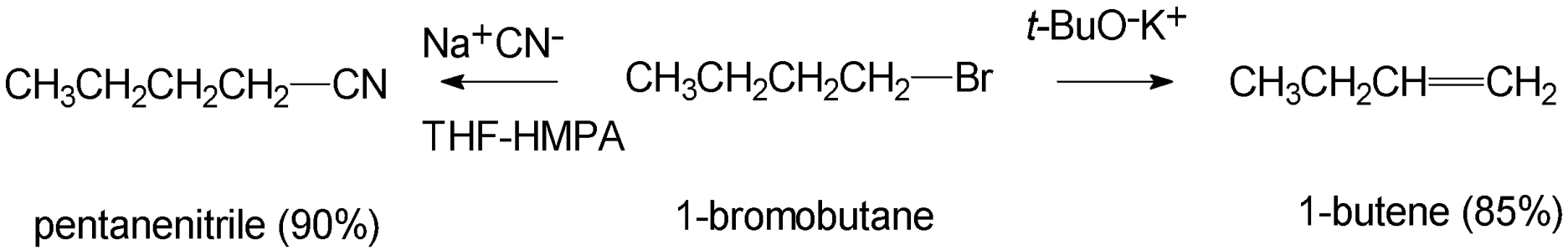


- Объёмные ненуклеофильные основания способствуют отщеплению, а не замещению - $KOC(CH_3)_3$, DBU и DBN слишком большие, чтобы атаковать четырехвалентный углерод, но способны удалять небольшой протон, т.е действовать как основания.

Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E1cB, E2

Первичные галогеналканы

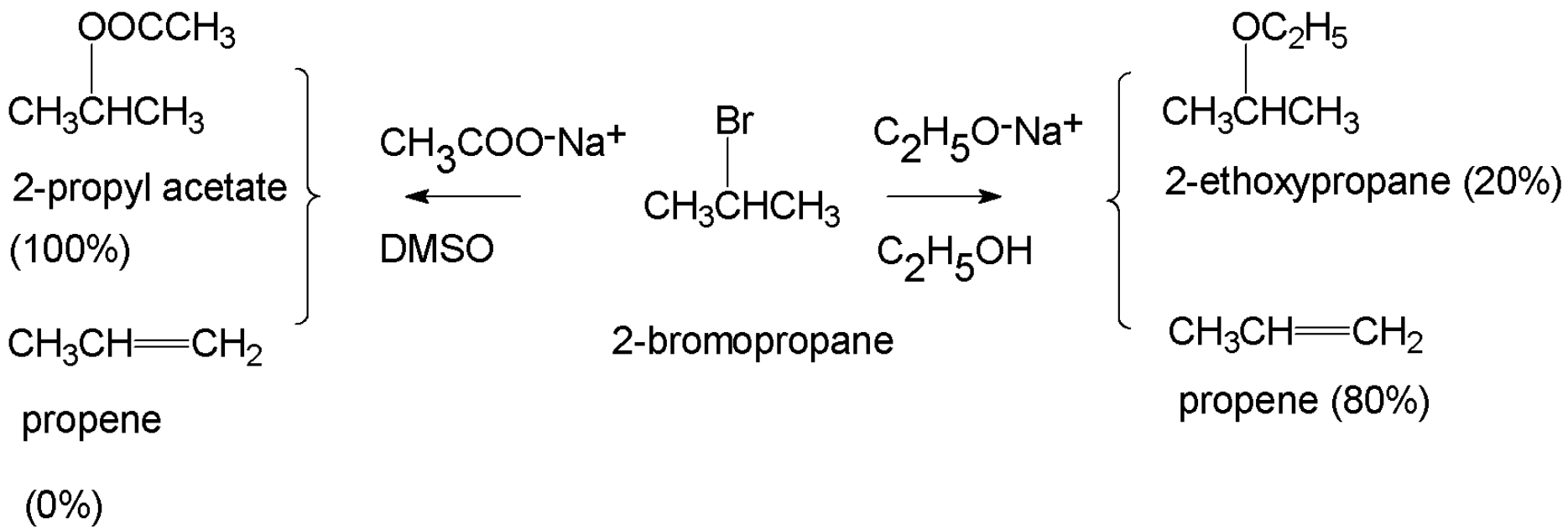
- Реакции S_N2 протекают с сильными нуклеофилами (RS^-, I^-, CN^-, Br^-) и в полярных апротонных растворителях. Реакции E2 протекают с сильными, объёмными основаниями (*трет*-бутоксид).



Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E1cB, E2

Вторичные галогеналканы

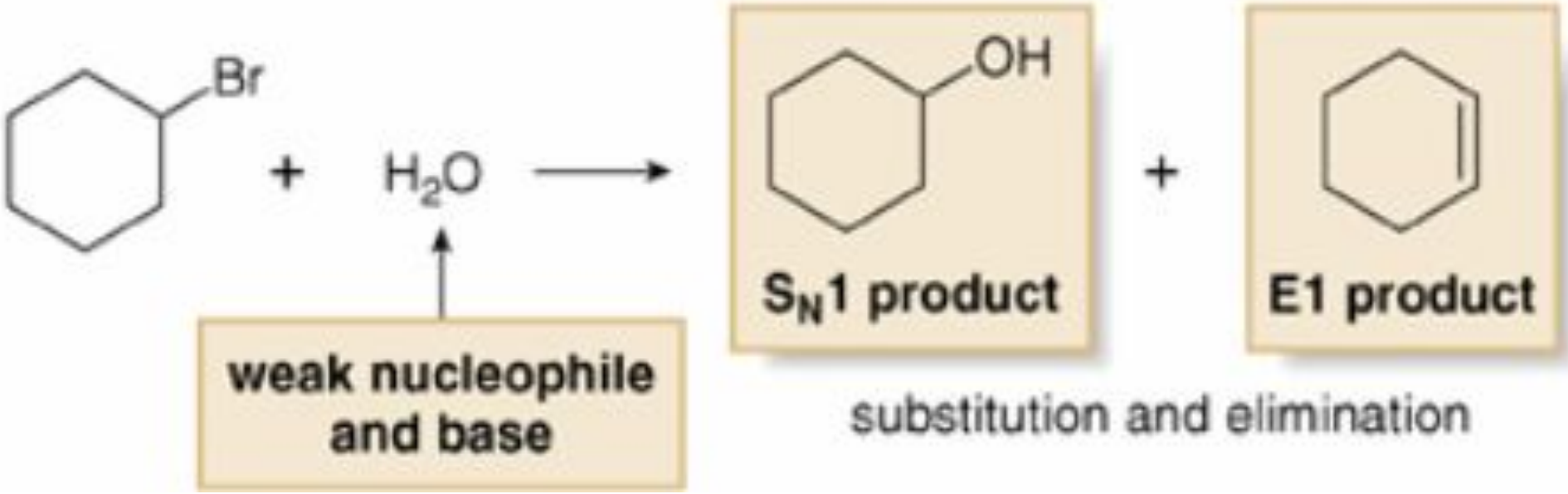
- Конкурируют S_N2 и E2.
- Если используется слабоосновный и сильный нуклеофил (CH_3COO^-, Br^-, I^-) и полярный апротонный растворитель, то преобладает продукт S_N2 реакции.
- Если основание сильное (^-OR) и растворитель протонный, то преобладает продукт E2 реакции.



Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E1cB, E2

Вторичные галогеналканы

- Если нуклеофил и основание слабое, то конкурируют S_N1 и E1, трудно предсказать, что будет преобладать.



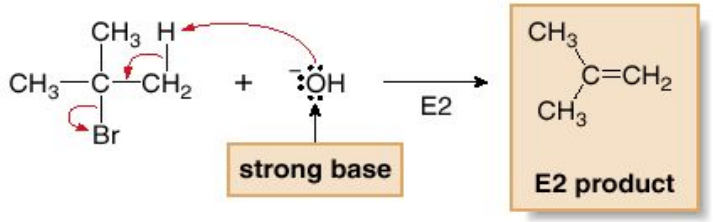
Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E1cB, E2

Третичные галогеналканы

- В присутствии сильного основания (^-OH, ^-OR), в основном происходят реакции E2. Реакция в нейтральных условиях ведёт к смеси продуктов реакций S_N1 и E1, где обычно продукты S_N1 преобладают.

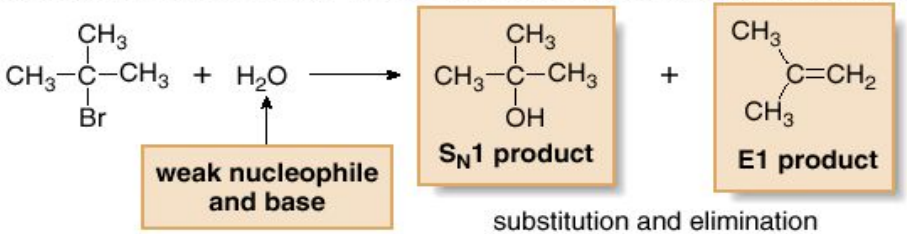
[1] 3° Alkyl halides (R_3CX react by all mechanisms except S_N2.)

- With strong bases
  - **Elimination occurs by an E2 mechanism.**
  - Rationale: A strong base or nucleophile favors an S_N2 or E2 mechanism, but 3° halides are too sterically hindered to undergo an S_N2 reaction, so only E2 elimination occurs.
  - Example:



elimination only

- With weak nucleophiles or bases
  - **A mixture of S_N1 and E1 products results.**
  - Rationale: A weak base or nucleophile favors S_N1 and E1 mechanisms, and both occur.
  - Example:



substitution and elimination

Выбор механизма реакций: S_N1, S_N2, E1, E1cB, E2

- Галоагеналканы вступают в два вида реакций нуклеофильного замещения : S_N1 и S_N2, и два вида реакций отщепления: E1 и E2 (плюс в E1cB).
- S_N2 и E2 бимолекулярные одностадийные реакции.
- S_N1 и E1 мономолекулярные двухстадийные реакции.
- S_N1 ведут к смеси стереоизомеров.
- S_N2 обращает конфигурацию ассиметричного атома С.
- Главным продуктом отщепления является самый стабильный алкен.
- S_N2 и E2 протекают с сильными нуклеофилами/основаниями.
- S_N2 реакции протекают с первичными галогеналканами.
- E2 реакции протекают с третичными галогеналканами.

Замещение vs. отщепление

•Помните, что любая частица с парой электронов может в принципе выступать в качестве основания или нуклеофила. Определение того, является ли замещение или отщепление более вероятным, требует оценки структуры исходного материала (например, 1°, 2°, 3° и т. д.), природы уходящей группы (например, I> Br> Cl) и свойств нуклеофила/основания (например, стабилизированный или нестабилизированный, объёмный и т. д.).

•**A**. метилгалогениды и бензилгалогениды не могут вступать в реакции отщепления, так как они не содержат α-водородов. Точно так же, третичные галогеналканы не могут участвовать в реакциях S_N2, потому что слишком велико стерическое затруднение.

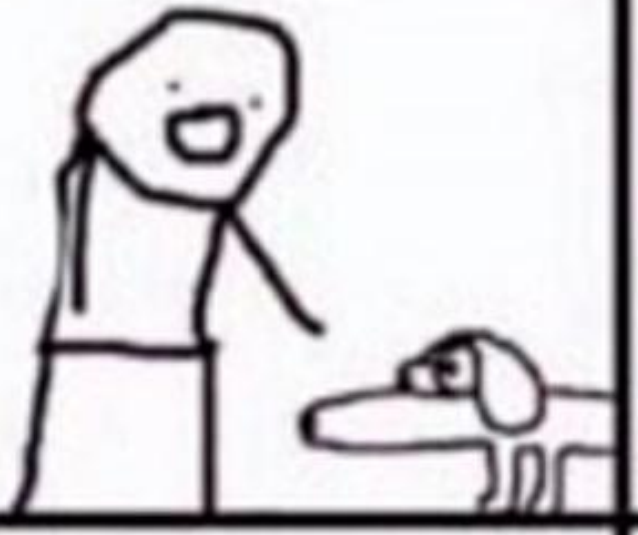
•**B**. Метил (или бензил) галогеналкан со слабым нуклеофилом будет реагировать очень медленно или не реагировать вообще. Точно так же, третичный галогеналкан со слабым основанием может или реагировать очень медленно, совсем не реагировать или подвергаться замещению.

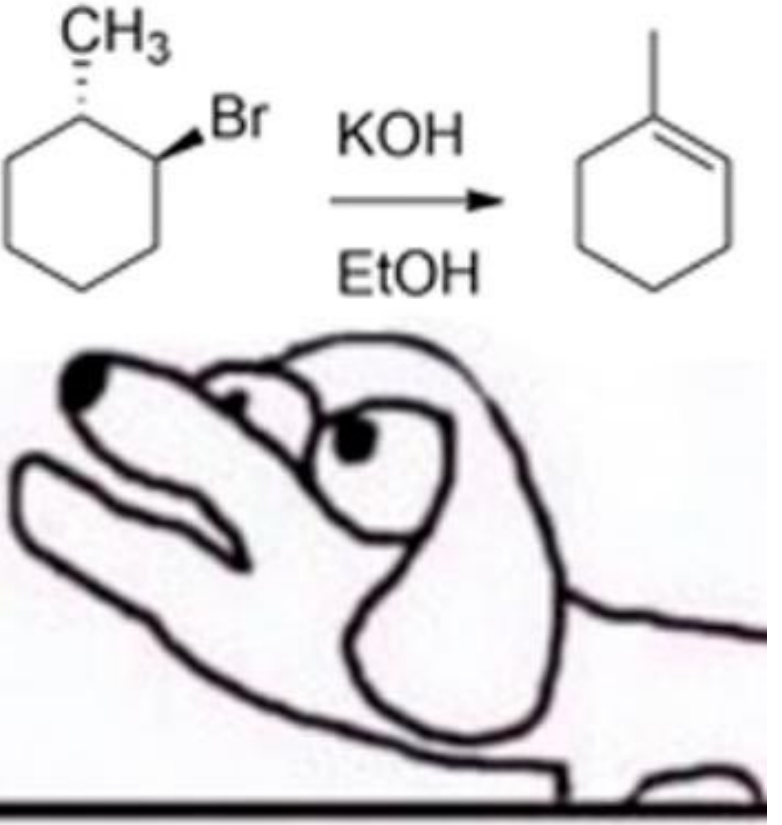
•**C**. Электронодонорные частицы, которые являются хорошими нуклеофилами и плохими основаниями, предпочтут реагировать посредством замещения; электронодонорные частицы, которые являются хорошими основаниями и слабыми нуклеофилами, предпочтут реагировать посредством отщепления.

•**D**. Замещение является предпочтительным для первичных галогеналканов, поскольку они являются пространственно доступными, и поскольку конкурирующий путь отщепления будет приводить к незамещённому (и, следовательно, менее стабилизированному) алкену.

•**E**. Вторичные галогеналканы могут реагировать по любому пути. Элиминирование имеет тенденцию преобладать для многих «типичных» вторичных галогеналканов, но: S_N2

КАКАЯ МИЛАЯ СОБАЧКА!

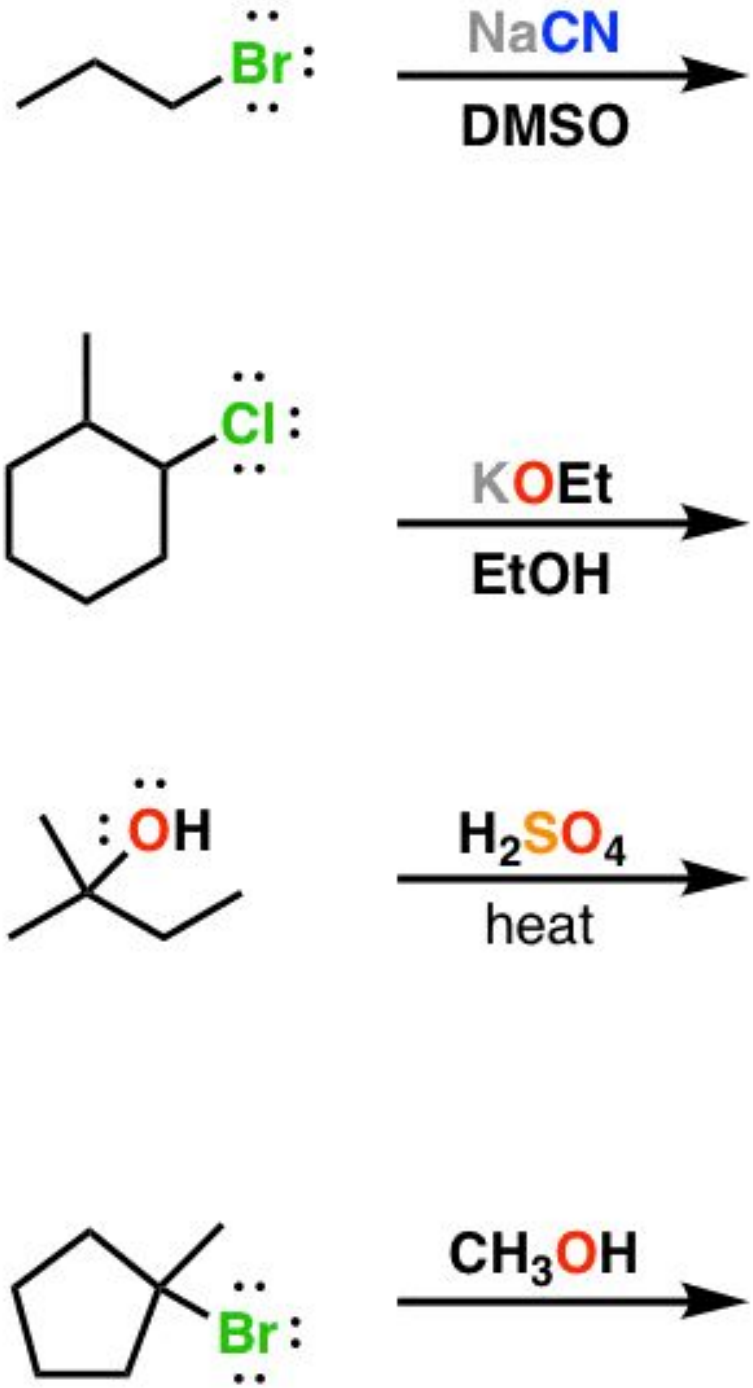




О, НЕТ

ОНА УМСТВЕННО ОТСТАЛАЯ

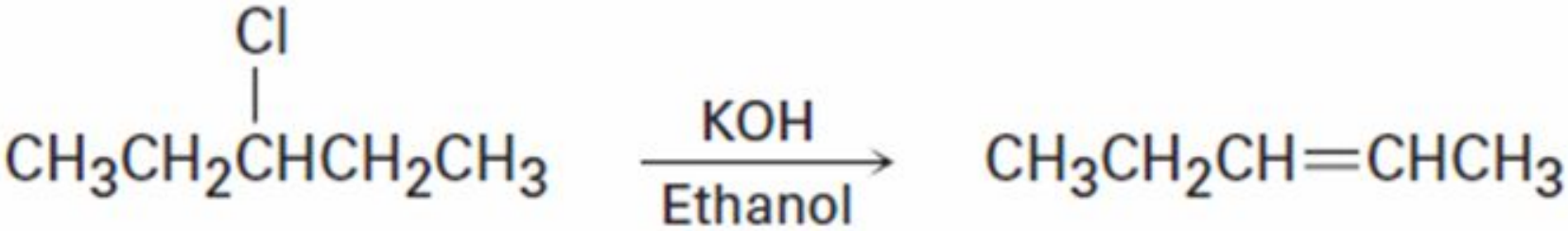
- Определите тип реакции и продукты реакции:



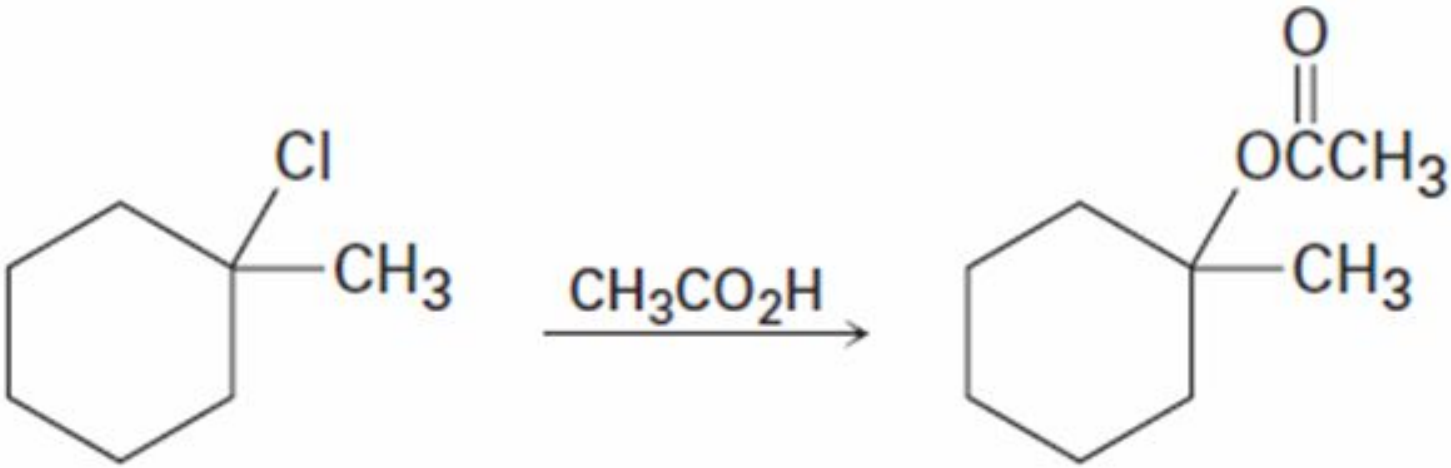
• Какой механизм (S_N1, S_N2, E1 или E2) имеет реакция?

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[THF]{NaN_3} CH_3CH_2CH_2CH_2N{=}N{=}N$

(b)

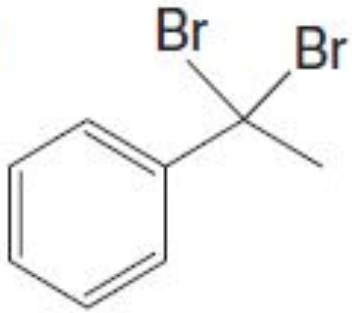


(c)

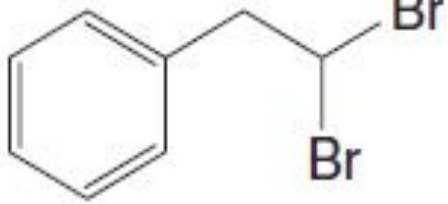


• Напишите получение фенилэтина из следующих веществ:

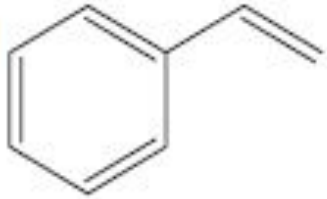
(a)



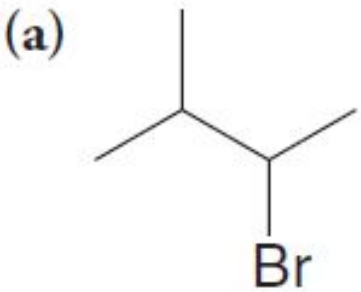
(b)

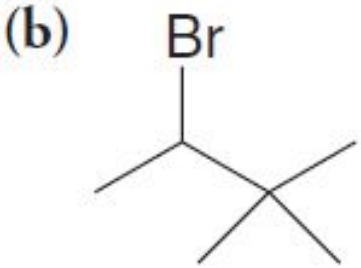


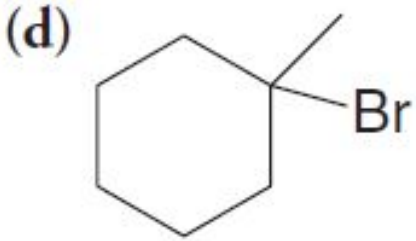
(c)

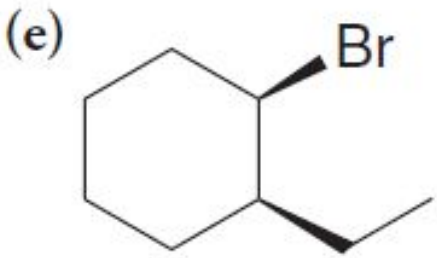


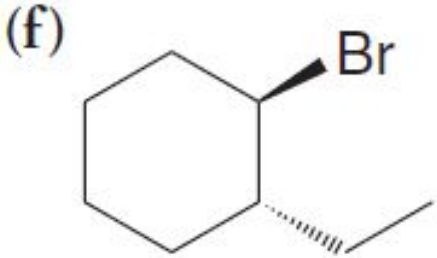
• Напишите продукты взаимодействия следующих веществ с этоксидом натрия. Укажите какой будет основной продукт, если их образуется несколько.



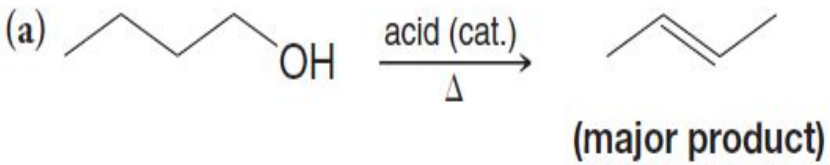


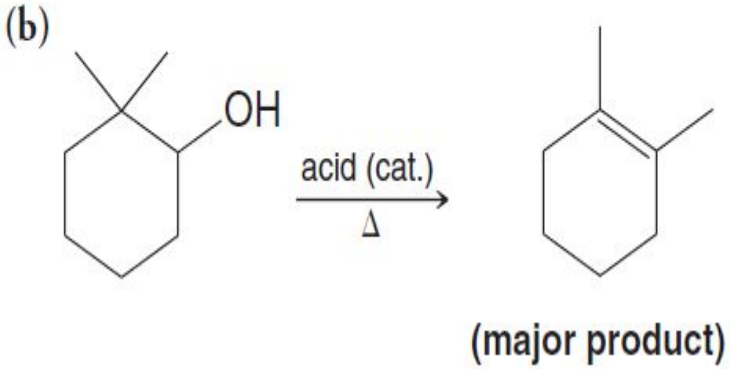


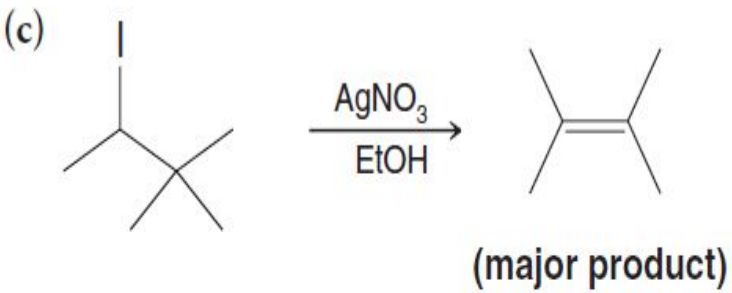


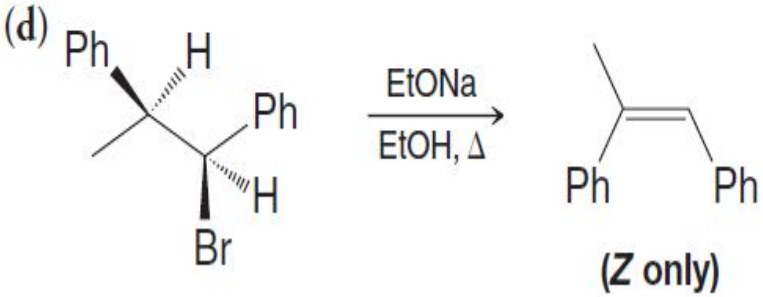


- Напишите механизм реакции, ведущий к изображенным продуктам:

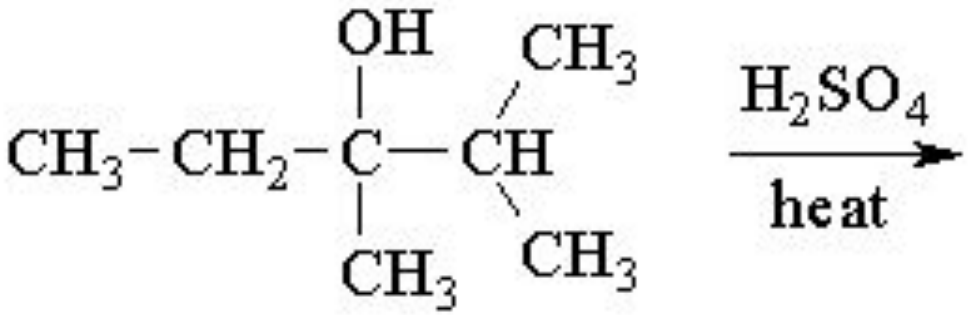




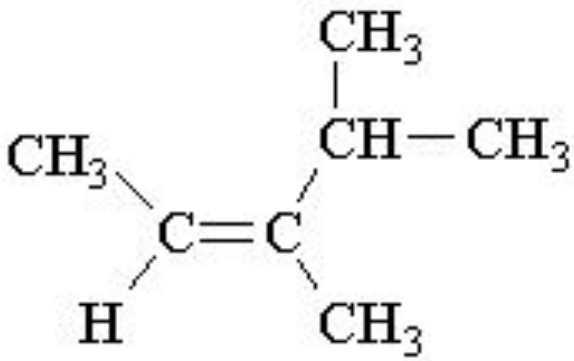




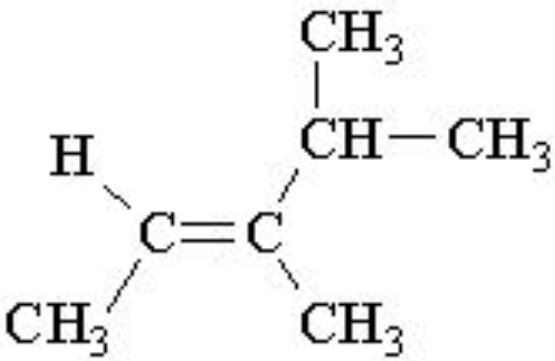
- **Что является основным продуктом в следующей реакции?**



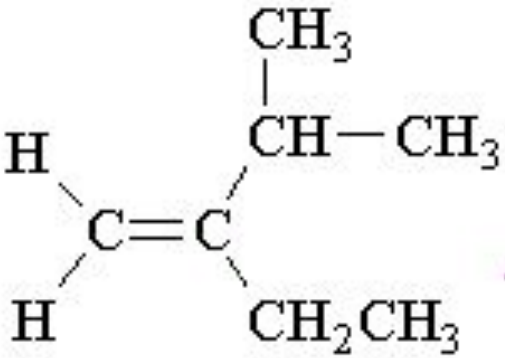
(a)



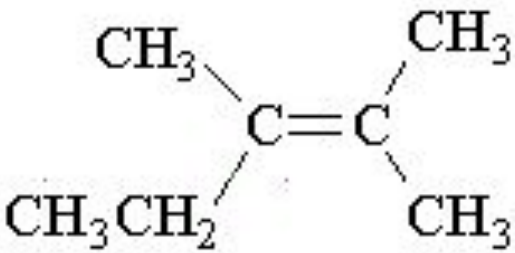
(b)



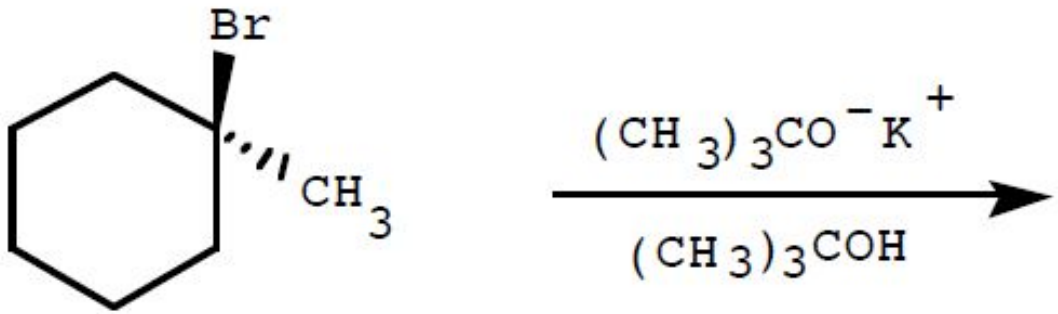
(c)

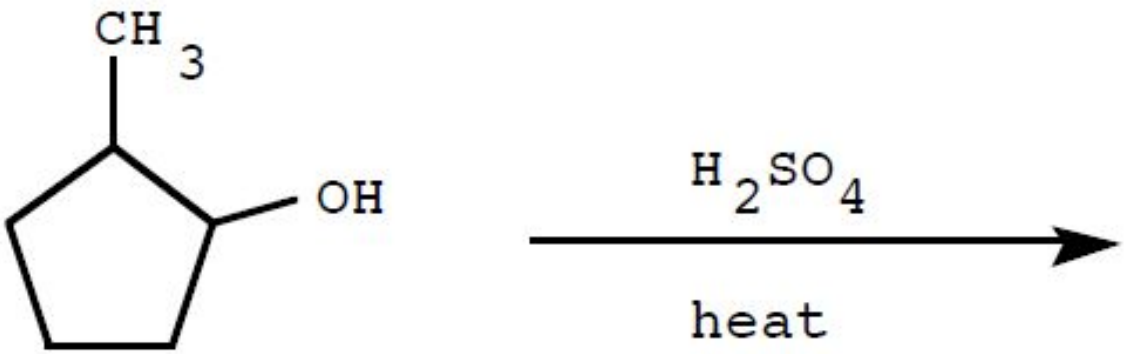


(d)

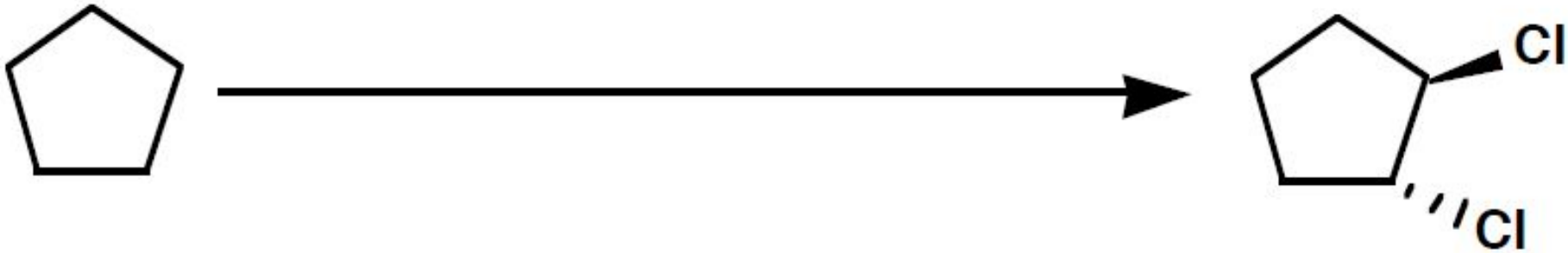


- Напишите основной продукт реакции:

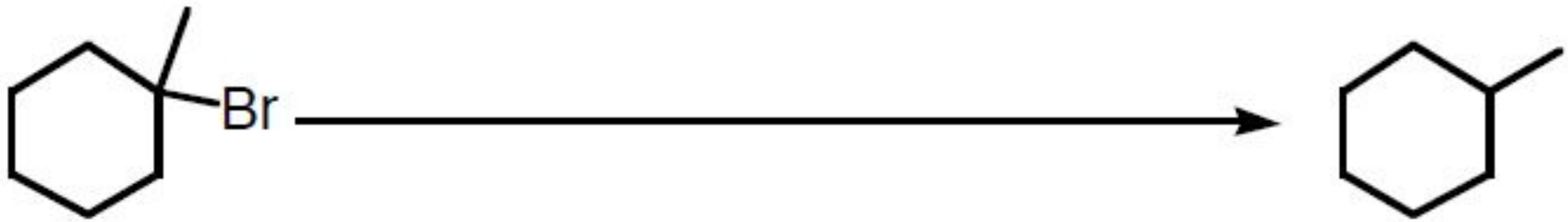


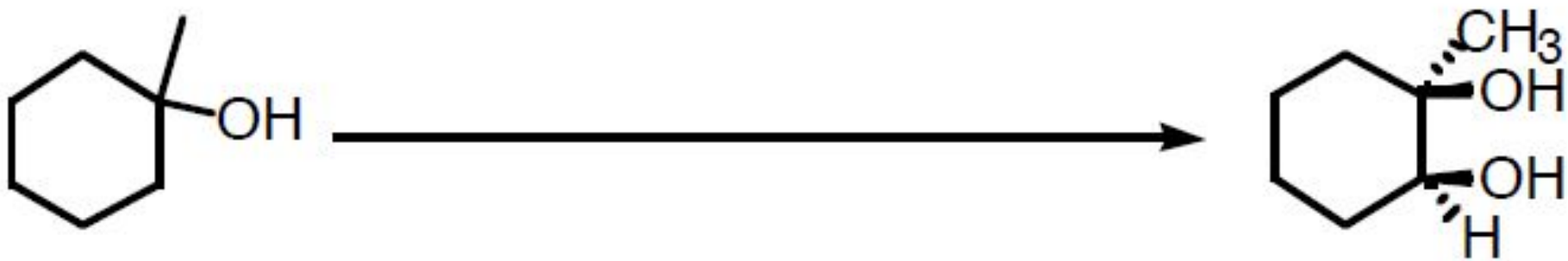
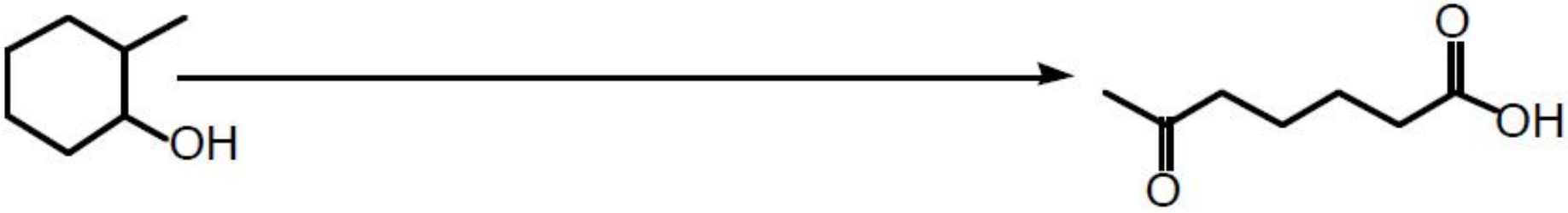
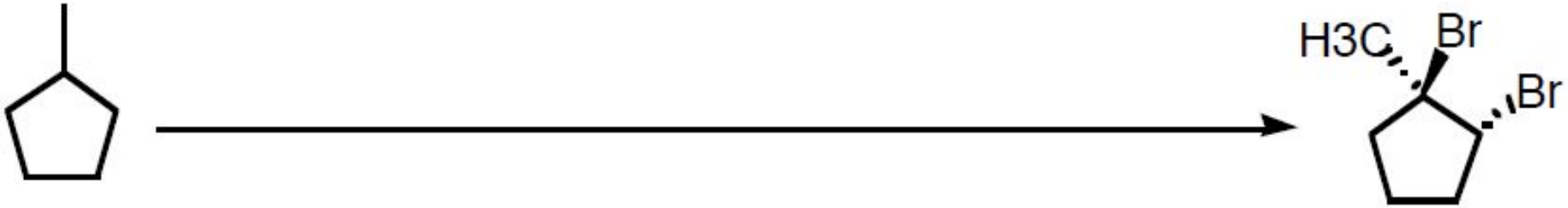


- Как провести данную реакцию в три стадии?



• Как провести данные превращения в две стадии?





- **Напишите реагенты, необходимые для следующих превращений.**