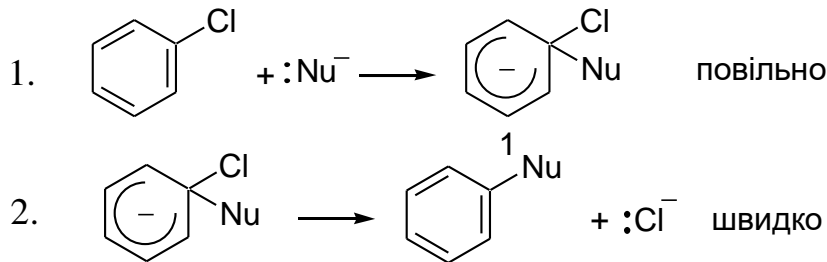


Лекція 7

НУКЛЕОФІЛЬНЕ ЗАМІЩЕННЯ І ПРИЄДНАННЯ В ОРГАНІЧНИХ РЕАКЦІЙ

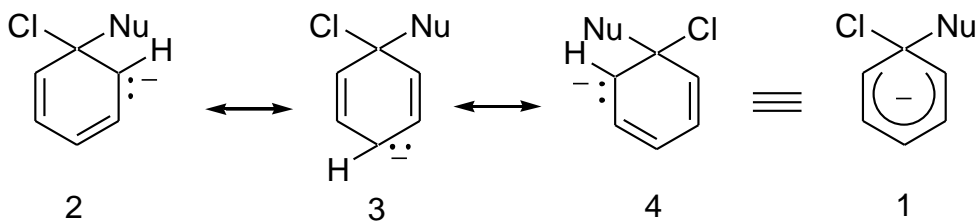
1. Нуклеофільне заміщення в ароматичних сполуках
2. Нуклеофільне заміщення у насиченого атома Карбону
3. Реакції нуклеофільного приєднання до подвійного зв'язку C=O

При нуклеофільному заміщенні бензенове кільце атакується нуклеофілом. Загальний механізм нуклеофільного заміщення в ароматичних сполуках (на прикладі хлорбензену):



Цей механізм включає **дві основні стадії**: перша – атака нуклеофільного агента по кільцю з утворенням карбаніону (1) та друга – відщеплення йона галогену із цього карбаніону з утворенням продукту реакції.

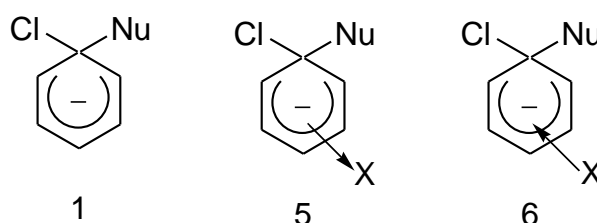
Проміжний карбаніон (1) є гібридом структур 2, 3, 4.



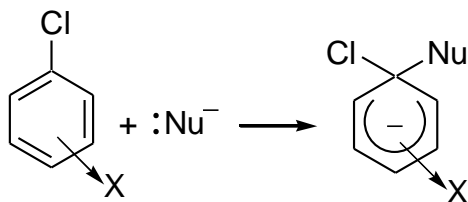
Швидкість реакції визначається швидкістю утворення карбаніону, бо ця стадія проходить повільно.

В реакціях нуклеофільного заміщення в ароматичному ряді, також як і при електрофільному заміщенні, вплив замісника на реакційну здатність обумовлено його здатністю притягувати або віддавати електрони. При нуклеофільному заміщенні в ароматичному ядрі, так як і при електрофільному, замісник впливає головним чином в орто- або пара-положення. При нуклеофільному заміщенні в ароматичному ряді відтягування електронів викликає активацію, а подача електронів – дезактивацію.

Для порівняння швидкостей заміщення в хлорбензені, а також в хлорбензені, що містить електроноакцепторні та електронодонорні групи, порівняємо структури карбаніонів 1, 5, 6.

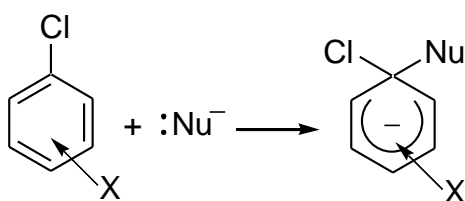


Група, що відтягує електрони (5), сприяє нейтралізації негативного заряду і сама стає більш негативною; подібне розподілення заряду стабілізує карбаніон. Аналогічно відтягування електронів стабілізує перехідний стан, в якому виникає негативний заряд і тим самим прискорює реакцію. Група, яка подає електрони (6), сприяє збільшенню негативного заряду, дестабілізує карбаніон і, таким чином, сповільнює реакцію.



Група X відтягує електрони, стабілізує карбаніон, активує ядро.

Група X може бути: $-\overset{+}{N}(CH_3)_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-SO_3H$, $-COOH$, $-CHO$, $-COR$, $-Hlg$.



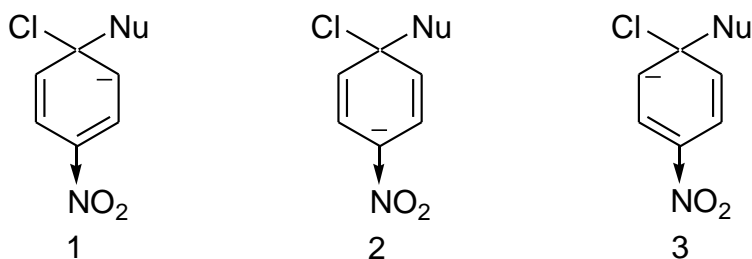
Група X подає електрони, дестабілізує карбаніон, дезактивує ядро.

Група X може бути: $-NH_2$, $-OH$, $-OR$, $-R$.

Орієнтація

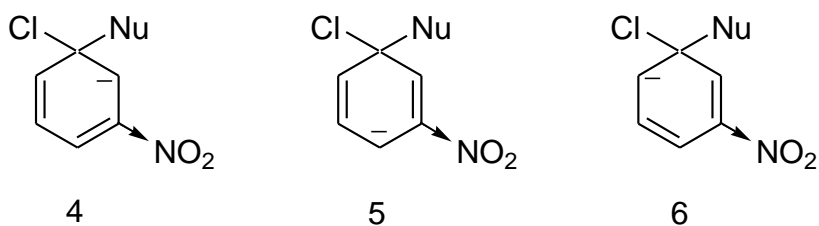
Порівняємо карбаніони, що утворюються з ізомерів хлорнітробензену при атаці в орто-, пара- і мета-положення.

Атака в пара-положення:

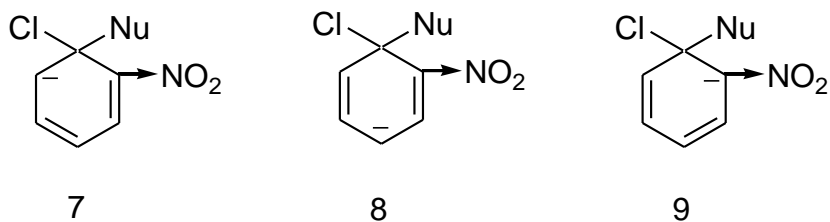


особливо стійкий: заряд атома С, який зв'язаний з замісником

Атака в мета-положення:



Атака в орто-положення:

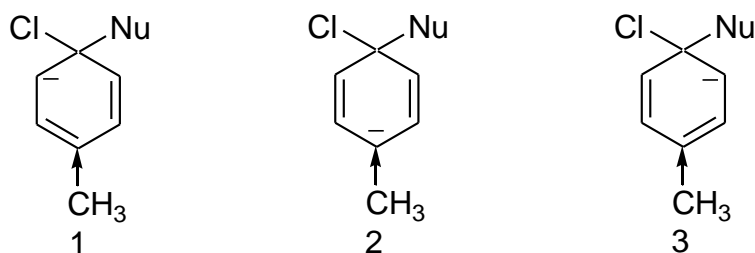


особливо стійкий: заряд у атома С, який зв'язаний з замісником

Структури 2 і 9 особливо стійкі, так як в даному випадку на атомі Карбону, з яким зв'язаний замісник, знаходиться менший негативний заряд. Хоч група NO_2 відтягує електрони з усіх положень кільця, завдяки більшому внеску структур 2 і 9, гібридний йон в пара- і орто-положеннях буде більш стійкий, ніж в мета-положенні, тому пара- і орто-заміщення проходять швидше.

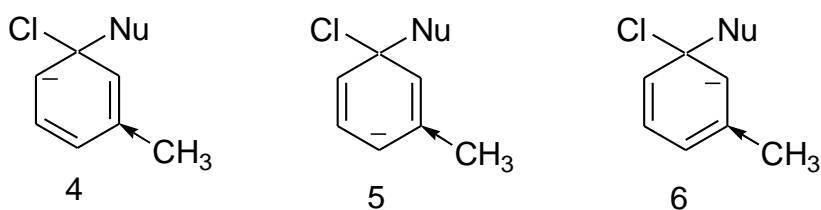
Аналогічно можна порівняти пара- і орто-атаку з мета-атакою в заміщених хлорбензенах, де спостерігається дезактивація кільця за рахунок електронодонорних груп. Ця дезактивація кільця буде найбільш сильною в тих випадках, коли вони розташовані в орто- або пара-положеннях до галогену.

Атака в пара-положення:

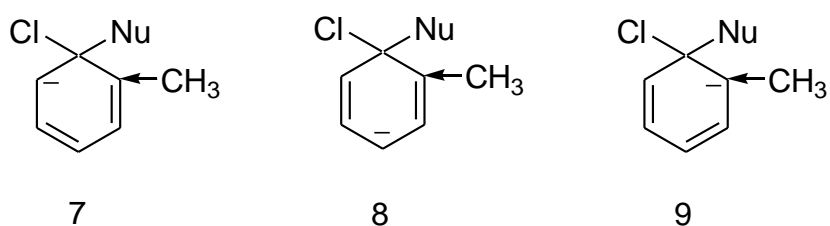


особливо нестійкий

Атака в мета-положення:



Атака в орто-положення:



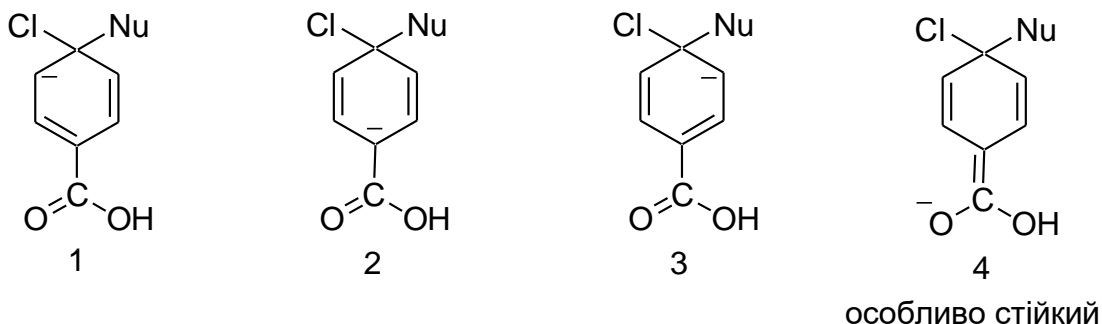
особливо нестійкий

В структурах 2 та 9 негативний заряд розташований на атомі Карбону, з яким зв'язана метильна група. Хоча метильна група подає електрони на всі атоми Карбону, то особливо вона впливає на близький атом Карбону в структурах 2 та 9. Ці структури дуже нестійкі і в меншому ступені стабілізують йон. Йон, що утворюється у випадку пара- чи орто-атаки менш стійкий, ніж той, який утворюється при мета-атаці.

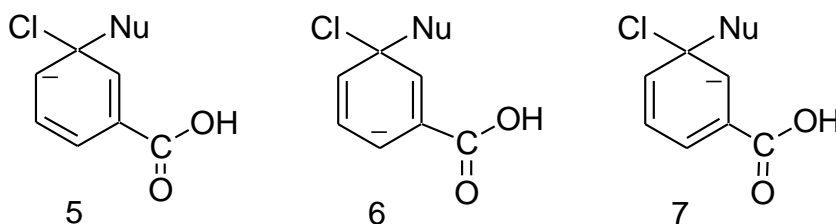
Інші групи, що володіють –M-ефектом, також полегшують ароматичне нуклеофільне заміщення в пара- та орто-заміщеннях.

Заміщення хлору в о-, м- і п-хлорбензойних кислотах

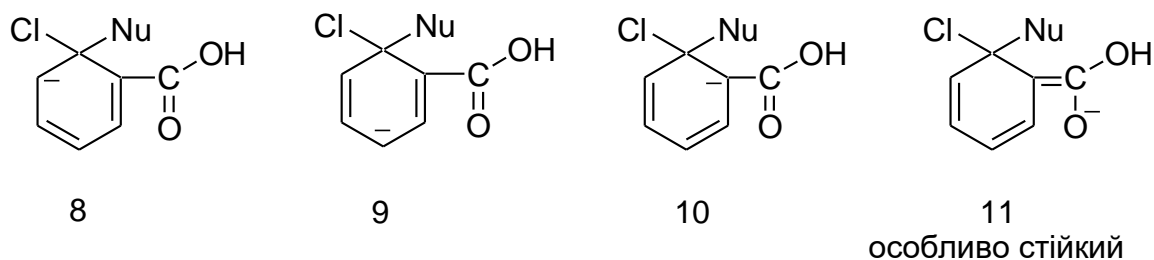
Атака в пара-положенні:



Атака в мета-положення:



Атака в орто-положення:

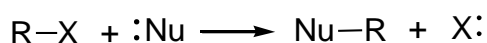


Оскільки атом Оксигену є сильно електронегативним, він легко приймає негативний заряд і тому структури 4 та 11 особливо стійкі.

Таким чином, реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення в ароматичних сполуках полягають в тому, що замісник, який знаходиться в кільці, впливає на хід реакції максимально, якщо він знаходиться в орто- або пара-положенні, незалежно активуючий чи дезактивуючий він.

2. Нуклеофільне заміщення у насиченого атома Карбону

В реакції нуклеофільного заміщення при насиченому атомі Карбону нуклеофільний агент (Nu) витискує зв'язаний з Карбоном атом або групу атомів (X) з двома електронами зв'язку:



Для нуклеофільного заміщення при насиченому атомі Карбону можна розрізняти з точки зору механізму реакції два крайніх випадки, в залежності від того, скільки типів молекул приймає участь в стадії, що визначає швидкість реакції:

- а) мономолекулярне нуклеофільне заміщення (S_N1);
- б) бімолекулярне нуклеофільне заміщення (S_N2).

Мономолекулярне нуклеофільне заміщення (S_N1)

При мономолекулярному нуклеофільному заміщенні тільки молекула субстрату змінює стан зв'язків під час стадії, що визначає швидкість реакції. Група X відтягує електрони зв'язку C–X і тим самим викликає дисоціацію молекули R_3CX на йони. Цьому сприяє розчинник і у деяких випадках каталізатори. Ці йони потім реагують з іншою речовиною, яка бере участь в реакції, утворюючи кінцевий продукт.

Перша стадія проходить повільно, друга, навпаки, як усі йонні реакції, проходить дуже швидко і не впливає на підсумкову швидкість реакції.



При реакції S_N1 як побічні продукти утворюються алкени або продукти перегрупування.

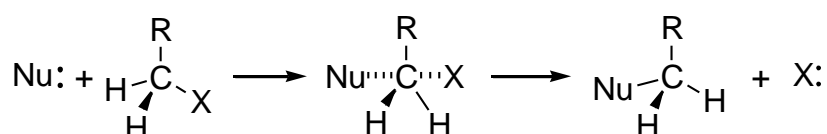
Концентрація реагенту (Nu) не впливає на підсумкову швидкість реакції, так як він не приймає участь в стадії, що визначає швидкість реакції.

$$V = k_1 \cdot c(R_3CX)$$

Оптично активні сполуки з асиметричним атомом Карбону в реакційному центрі звичайно рацемізуються.

Бімолекулярне нуклеофільне заміщення (S_N2)

При цьому типі реакції розрив та утворення зв'язку відбувається одночасно та безперервно. Реагент (Nu) наближається до поляризованої молекули R–X з електростатично більш вигідного боку та на певній відстані вступає у взаємодію з RCH_2X . Одночасно з цим процесом збільшується відстань між RCH_2 та X. При цьому молекула переходить через такий стан, в якому Nu зв'язаний ще не дуже міцно, а X ще не повністю звільнився від залишку.



Цей перехідний стан є найбільш багатий енергією станом суміші усіх компонентів реакції, які розташовуються на одній осі. Швидкість усієї реакції визначається

швидкістю проходження цієї реакції, в якій беруть участь обидва реагенти Nu та RCH₂X:

$$V = k_2 \cdot c(\text{RCH}_2\text{X}) \cdot c(\text{Nu})$$

Підвищення концентрації речовини Nu викликає сильне збільшення швидкості реакції.

У випадку оптично активних речовин S_N2-реакція зв'язана з вальденовським обертанням.

Реакції, що відбуваються по S_N1 або S_N2-типу, являють собою ідеальні випадки, які здійснюються дуже рідко. Більшість реакцій нуклеофільного заміщення відносяться до проміжного типу, для якого ні порядок, ні молекулярність реакції не відносяться точно до того або іншого типу.

Фактори, що дозволяють судити про те, наскільки більше реакція відбувається по S_N1 або S_N2-механізму

Вплив розчинників та каталізаторів

Розрізняють три типи розчинників:

- 1) розчинник з нуклеофільними та одночасно електрофільними властивостями;
- 2) розчинник з нуклеофільними властивостями;
- 3) розчинник з електрофільними властивостями.

До першої групи відносяться вода, спирти, карбонові кислоти, амоніак.

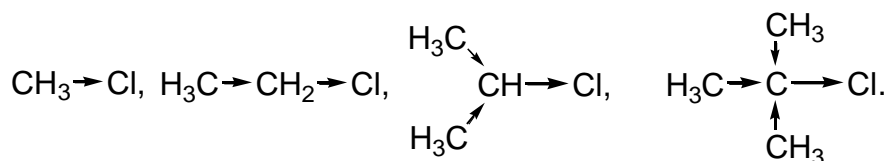
В реакціях нуклеофільного заміщення вони можуть сольватувати як катіони, так і аніони та сприяти таким чином мономолекулярному проходженню реакції заміщення (S_N1).

До другої групи відносяться нуклеофільні апротонні розчинники: етер, діоксан, ацетон, ацетонітрил, нітрометан, диметилформаїд. Вони сольватують катіони, а аніони залишаються відносно вільними. В апротонних розчинниках легко проходять реакції S_N2-типу.

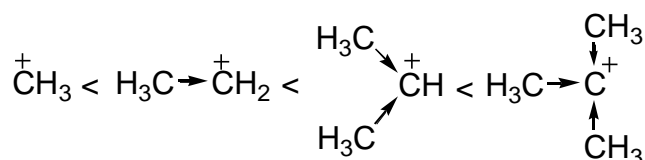
До третьої групи належать усі кислоти Л'юїса: галогеніди Бору, Алюмінію, Цинку, Стібіуму, Меркурію, Купруму, Аргентуму. Вони застосовуються не як розчинники, а як каталізатори та каталізують S_N1- реакцію за рахунок стабілізації аніонів.

Вплив замісників та субстрату

Розглянемо нуклеофільне заміщення для наступних сполук:



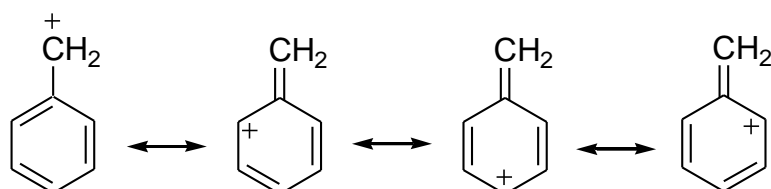
Алкільна група, завдяки своєму позитивному індукційному ефекту (+I), який зростає від метил- до трет-бутилхлориду, витискує йон галогену з молекули. Карбонієвий йон, що утворився по S_N1-реакції стабілізується внаслідок цього ж ефекту:



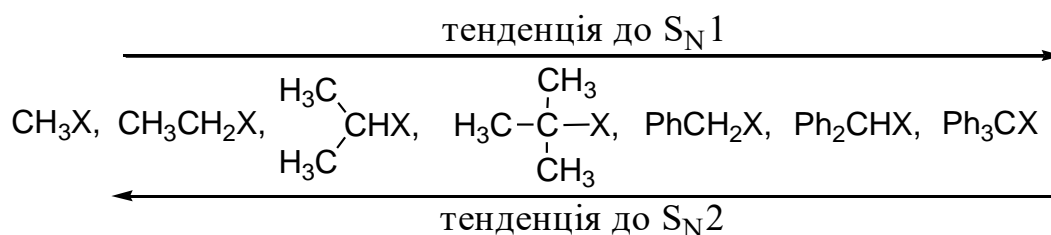
Відповідно з цим при переході від метилу до трет-бутилу збільшується тенденція до S_N1 -реакцій.

Сполуки з трет-бутильним радикалом реагують в реакціях заміщення звичайно мономолекулярно, відповідно сполуки з метильним та етильним радикалом по бімолекулярному механізму, а для ізопропільного – має місце пограничний випадок.

Аналогічно зростає схильність до S_N1 -реакцій у ряді бензил-, дифеніл-, трифенілметилгалогенідів т. ін. В цих випадках атом галогену внаслідок мезомерного ефекту, який діє на центральний атом Карбону (+M), може відщеплюватися у вигляді аніону, так як катіон, що утворюється стабілізований.



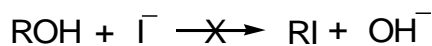
Крім електронних факторів, на хід реакції впливає просторова будова алкільного залишку субстрату. Для утворення перехідного стану в реакціях типу S_N2 нуклеофільний реагент повинен підійти до центрального атому Карбону з боку протилежного замісника. Це стає важко по мірі того, як об'ємні замісники закривають атом Карбону. В такому випадку реакція йде дуже повільно, а при певних умовах взагалі не може протікати по механізму S_N2 -механізму.



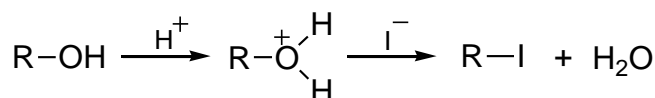
Вплив групи, що заміщується

Замісник X у ході S_N -реакції віддаляється з речовини R-X з двома електронами зв'язку. Розрив зв'язку відбувається тим легше, чим меншу енергію має залишок, який віддаляється.

В ряду F^- , Cl^- , Br^- , I^- стабільність аніону збільшується, так як збільшується поляризованість. Йони OH^- , OR^- , NH_2^- , NHR^- та інші настільки багаті енергією, що витискування їх з молекули у вигляді аніону в ході реакції заміщення, як правило, неможливо:



Навпаки, у кислому середовищі відбувається нуклеофільне заміщення через стадію протонізації гідроксильної групи та виділяється бідна енергією вода:



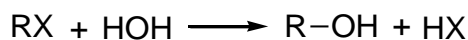
Полярні впливи в реагенті

В ході нуклеофільного заміщення між реагентом та субстратом утворюється зв'язок, причому обидва електрони зв'язку постачаються реагентом. Таке заміщення відбувається тим легше, чим більш нуклеофільна сила реагенту, тобто його здатність віддавати електрони.

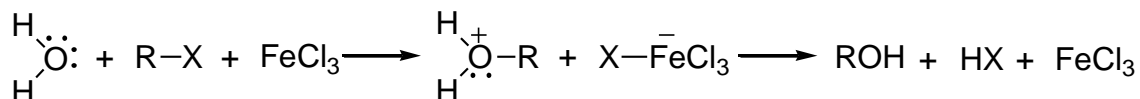
Нуклеофільне заміщення в алкілгалогенідах

Гідроліз

При реакції з водою алкілгалогеніди дають спирти і гідроген галогенідні кислоти.

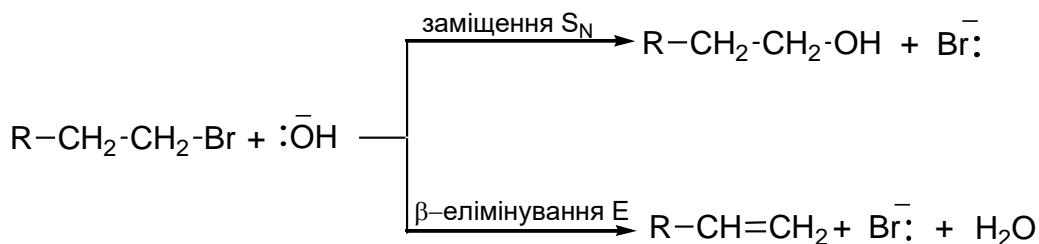


Вода – слабкий нуклеофіл, тому необхідно підвищити реакційну здатність алкілгалогеніду відтягуванням електронів до галогену, який заміщують, за допомогою кислот Льюїса.



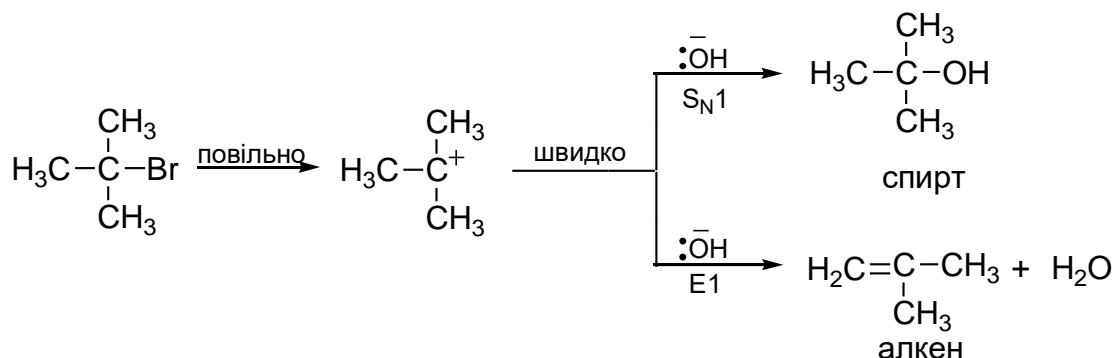
Гідроліз алкілгалогенідів можна також прискорити додаванням лугу. Нуклеофільна сила у йона гідроксилу вища, ніж у води. Крім того, одночасно зміщується положення рівноваги в бік продуктів гідролізу, так як зворотна реакція в лужному середовищі неможлива.

При лужному гідролізі алкілгалогенідів можуть відбуватися побічні реакції β-елімінування.



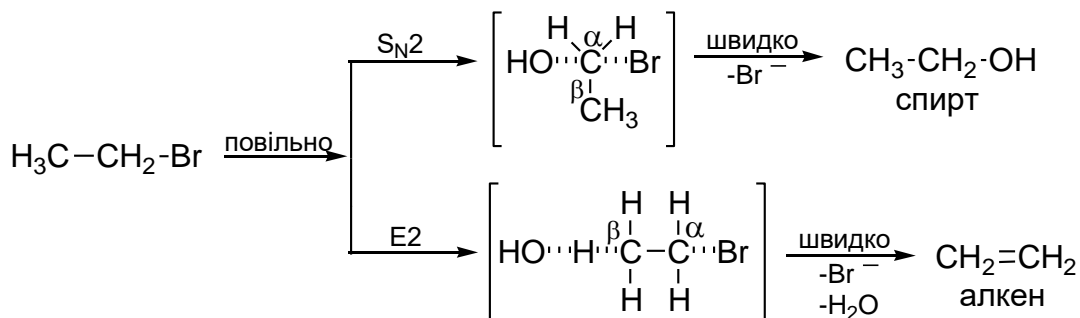
Положення рівноваги заміщення-відновлення головним чином залежить від будови радикала, зв'язаного з галогеном, від основності реагенту та від температури. Підвищення температури зміщує рівновагу в бік реакцій елімінування. Реагент в реакціях елімінування веде себе як основа. Тому, чим більше він володіє основними властивостями, тим легше відбувається реакція відщеплення та важче заміщення.

В реакціях мономолекулярного заміщення (S_N1) та елімінування ($E1$) у повільній стадії утворюється карбокатион. Друга стадія, яка проходить швидко, йде по різним напрямкам: якщо реагент, який атакує, діє як нуклеофільний реагент, тобто віддає електронну пару атому Карбону, то здійснюється реакція заміщення і утворюється спирт. Якщо реагент, що атакує, веде себе як основа, тобто віддає електронну пару протону, то в цьому випадку йде реакція елімінування, в результаті якої відбувається відщеплення протону від β-атому Карбону і утворюється алкен.



Якщо в реакцію з водним розчином лугу вступає первинний алкілгалогенід, то йде переважно гідроліз (S_N2). Однак, при підвищенні концентрації лугу або при використанні його спиртового розчину, швидкість реакції відщеплення ($E2$) збільшується.

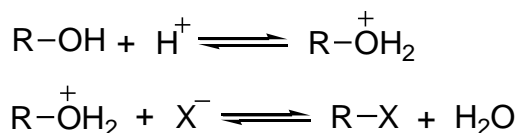
При бімолекулярному типі реакцій перехідний стан має різну будову: при нуклеофільному заміщенні реагент атакує атом Карбону в α -положенні, а при елімінуванні – атом Гідрогену в β -положенні:



Співвідношення продуктів, що утворюються при взаємодії алкілгалогенідів з розчинами лугів, залежить від умов проведення реакції. При дії на алкілгалогеніди водою або розведеними водними розчинами лугів головними продуктами реакції будуть спирти, а побічними – алкени. При підвищенні концентрації лугів підвищуються основні властивості реагенту і тому буде збільшуватись вихід алкенів. При використанні спиртового розчину лугів, який містить в невеликій кількості дуже сильну основу – алконолятаніони (RO^-), головним продуктом реакції буде алкен.

Нуклеофільне заміщення в спиртах

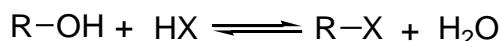
Нуклеофільне заміщення OH^- або OR^- групи можливе тільки після попередньої протонізації. По цій причині всі реакції нуклеофільного заміщення в спиртах каталізуються кислотами:



(HX – гідроген галогенідна кислота, сульфатна чи нітратна кислота).

Заміщення гідроксильної групи в спиртах на залишок гідроген галогенідної кислоти

Найбільш простий метод утворення алкілгалогенідів з спиртів полягає у взаємодії спиртів з гідроген галогенідними кислотами:

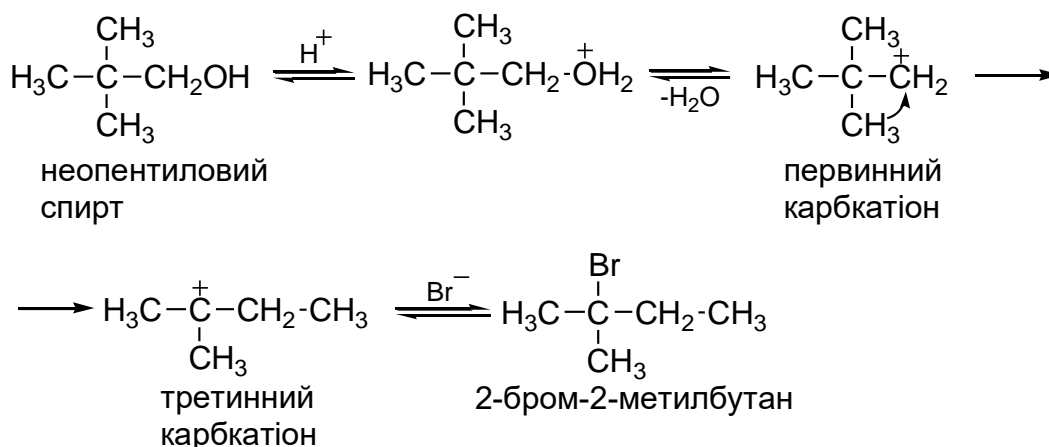


Реакційна здатність кислот зменшується в ряді $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl} > \text{HF}$. HI та HBr реагують в більшості випадків легко, тоді як HCl вже настільки малоактивна, що з водним розчином HCl без труднощів в реакцію вступають тільки найбільш реакційноздатні спирти (третинні, бензильні).

Реакційна здатність спиртів знижується зі збільшенням довжини ланцюгу.

Первинні спирти реагують з HNg бімолекулярно, утворюючи алкілгалогеніди, третинні – мономолекулярно.

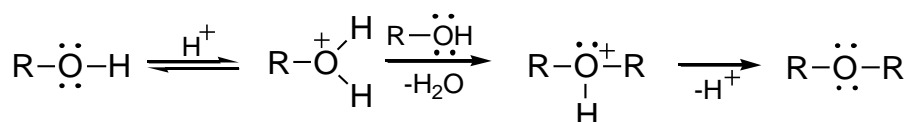
Якщо структура спирту обумовлює проходження реакції головним чином по S_N1 механізму, то поряд з утворенням алкену особливо слід чекати перегрупувань як побічних реакцій. Якраз так відбувається справа у вторинних спиртів. Для розгалужених в α-положенні первинних та вторинних спиртів перегрупування стає основною реакцією, так, що утворюється третинний алкілгалогенід:



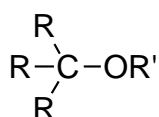
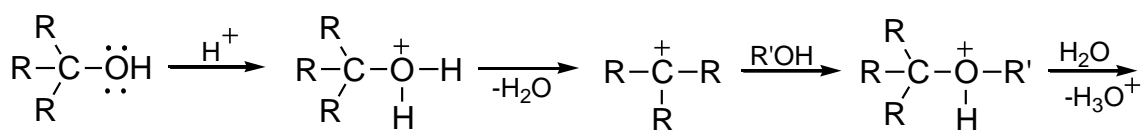
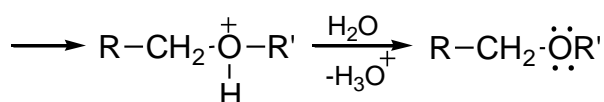
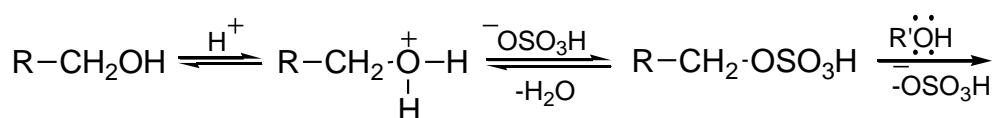
Заміщення гідроксильної групи в спиртах на алкоксианіон (одержання етерів)

Спирти здатні приймати участь в реакціях нуклеофільного заміщення не тільки як субстрати з електрофільними властивостями, але і як нуклеофільні агенти (за рахунок неподільних електронних пар).

Мінеральна кислота, що протонує спирт, збільшує його електрофільність, друга молекула спирту (непротонована), яка має неподільну електронну пару на атомі Оксигену, приймає участь в реакції як нуклеофільний реагент.



В первинних спиртах реакція йде у дві стадії з утворенням проміжного продукту – алкілсульфатної кислоти. Третинні спирти вступають в реакції по мономолекулярному механізму з утворенням вільного карбокатиону.

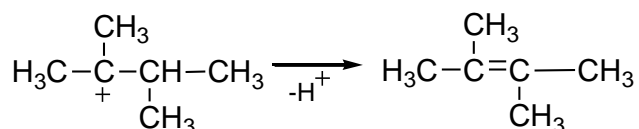
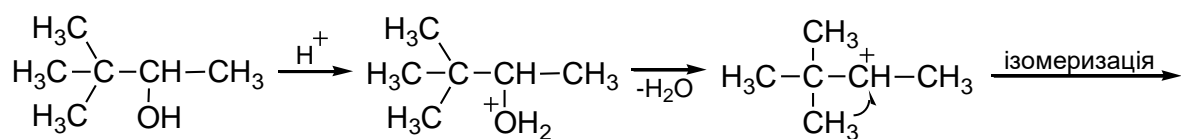
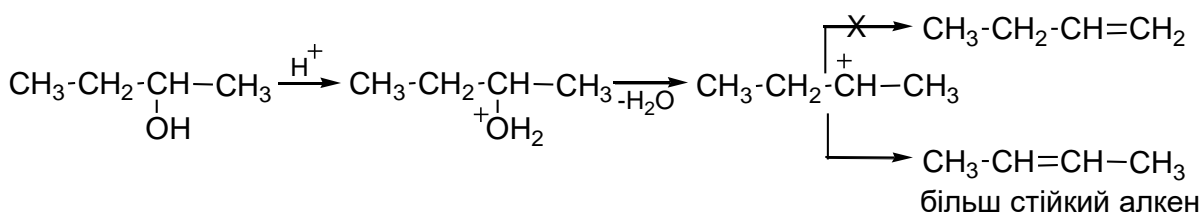
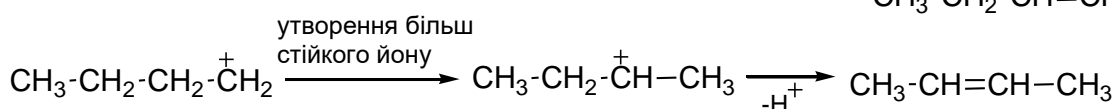
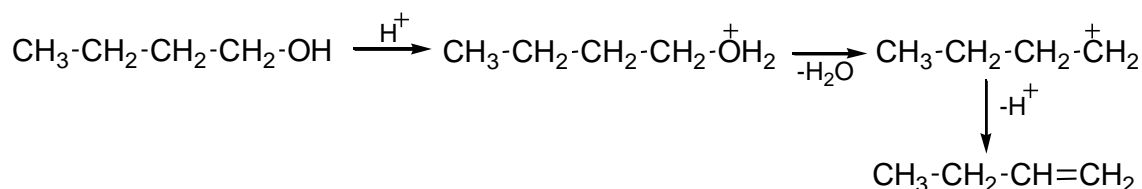


Дегідратація спиртів

У присутності сильних кислот можна легко відщепити воду від спиртів в рідкій фазі. Легкість елімінування зростає при переході від первинного до третинного, так як дегідратація відбувається головним чином по E1-механізму. Щоб змістити співвідношення продуктів реакції заміщення (утворення етерів або естерів) та реакції елімінування в бік елімінування, необхідно використовувати у випадку первинних спиртів високі температури (180-200°C), а для досягнення достатньої швидкості реакції – високі концентрації сильних кислот (H₂SO₄, H₃PO₄).

Вторинні спирти реагують дуже легко при температурі біля 140°C у присутності фосфатної кислоти. У випадку третинних спиртів елімінування води здійснюється за допомогою щавлевої або фосфатної кислот при температурі біля 100°C. Внаслідок E1-характеру реакції звичайно мають місце перегрупування проміжного карбкатиону, які можуть приводити до утворення енергетично більш вигідного йону. Вони обумовлюють утворення ізомерних алкенів з різним положенням подвійного зв'язку, а при більш жорстких умовах можуть викликати перегрупування вуглецевого скелету.

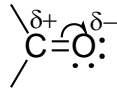
Тому в цих випадках не вдається за допомогою кислотної дегідратації спиртів здійснити одержання якого-небудь одного алкenu:



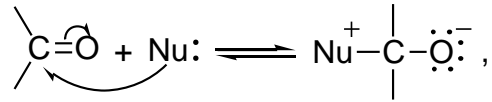
3. Реакції нуклеофільного приєднання до подвійного зв'язку C=O

До сполук, що містять карбонільну групу C=O відносяться альдегіди, кетони, карбонові кислоти, їх естери, аміди, ангідриди і галогенангідриди, а також Карбон (IV) оксид.

Реакційна здатність карбонільної групи ґрунтується на її полярності, яка є наслідком легкої поляризованості групи та -I-ефекта Оксигену.



Отже, атом Карбону карбонільної групи має електрофільний характер, а атом Оксигену – нуклеофільний. При дії нуклеофільних реагентів на атом Карбону карбонільної групи відбувається перетворення, що призводить до виникнення стійких речовин.



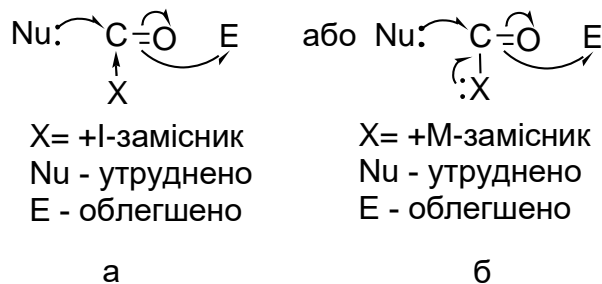
де Nu: - негативно заряджений або нейтральний нуклеофільний агент.

Продукт приєднання в результаті подальших стадій реакції стабілізується з утворенням кінцевого продукту реакції.

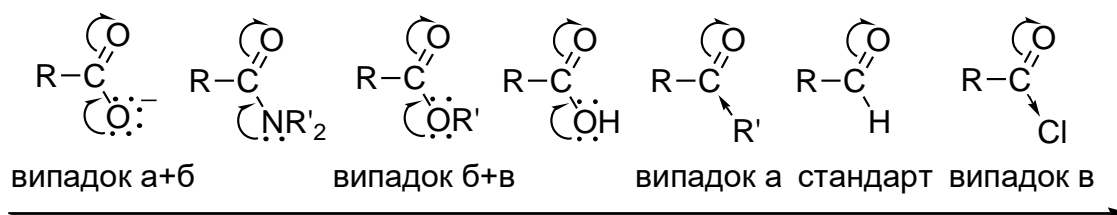
Швидкість реакції буде тим більшою, чим більше густина електронів в нуклеофільному реагенті і чим сильніше атом Карбону карбонільної групи відтягує на себе електрони.

Замісники, які підвищують електронну густина на карбонільному атомі Карбону, повинні зменшувати його реакційну здатність по відношенню до нуклеофільної атаки (Nu:). Оскільки, однак, π-електронна система C=O-зв'язку легко поляризується в подовжньому напрямку, то частина електронної густини, що передається +M або +I-замісниками, перейде з карбонільного атому Карбону на Оксиген та підвищує на останньому електронну густина. В результаті підвищиться реакційна здатність карбонільного Оксигену по відношенню до електрофільної атаки (E), наприклад, до протонів.

-I- та -M-замісники зменшують електронну густина як на карбонільному атомі Карбону, так і на атомі Оксигену. Чутливість до нуклеофільних атак (Nu:) зростає, а до електрофільних (E) – падає.



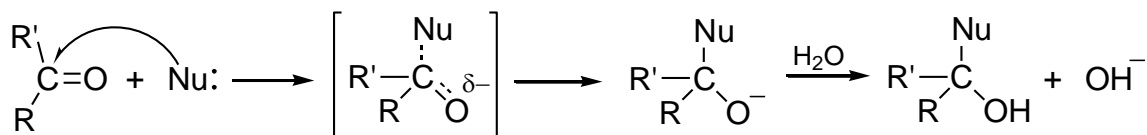
За збільшенням реакційної здатності по відношенню до нуклеофільної атаки (Nu:) сполуки, що містять карбонільну групу, можна розташувати в такий ряд:



В аніоні кислоти негативно заряджений атом Оксигену виявляє сильний +I-ефект і в той же час сильний мезомерний +M-ефект, так що одночасно реалізується тип а та тип б. В аміді, карбоновій кислоті та естері з карбонільною групою зв'язані замісники, що виявляють значний +M-ефект (тип б з меншою часткою в). В тому ж напрямку впливає на карбонільну групу +I-ефектом алкільна група в кетонах (тип а). Атом Гідрогену в альдегіді у першому наближенні можна враховувати індиферентним (це угруповання може служити стандартом, з яким порівнюються останні). В хлорангідриді кислоти +M-ефект атома Хлору значно менший –I-ефекту, який знижує електронну густину на карбонільній групі (тип в з невеликою часткою б). Тип г дуже рідкий. Він присутній, наприклад, в п-нітробензальдегіді.

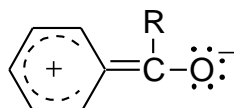
Деякі реакції нуклеофільного приєднання до альдегідів і кетонів

Нуклеофільне приєднання до карбонільних сполук проходить за наступним механізмом:

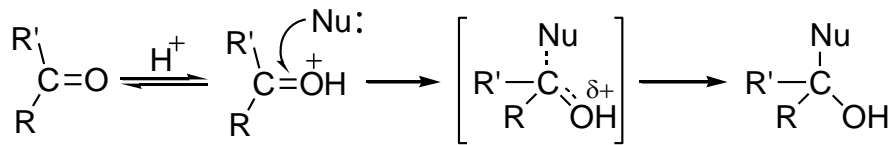


Альдегіди, як правило, більш легко вступають в реакцію нуклеофільного приєднання, ніж кетони. Ця різниця в реакційній здатності погоджується з характером проміжного стану реакції і пояснюється одночасною дією електронних та просторових факторів. Кетон містить другу алкільну або арильну групу, а альдегід – атом Гідрогену. Друга арильна або алкільна група кетону більша, ніж атом гідрогену в альдегіді, і тому вона в більшому ступені буде перешкоджувати збільшенню просторових утруднень в перехідному стані. Алкільна група подає електрони і тим самим дестабілізує перехідний стан за рахунок поглинання негативного заряду на Оксигені.

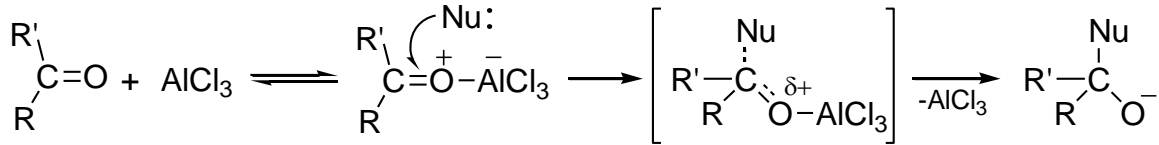
Можна було очікувати, що арильна група з її –I-ефектом буде стабілізувати перехідний стан і тим самим прискорювати реакцію, однак, цей ефект ще в більшому ступені стабілізує вихідний кетон внаслідок резонансу і тому дезактивує кетон в реакції, яка розглядається.



На реакції карбонільної групи в більшості випадків сильно впливають каталізатори. В присутності кислоти йон Гідрогену зв'язується з карбонільним Оксигеном. Це попереднє протонування знижує E_a для нуклеофільної атаки, оскільки це дозволяє Оксигену придбати пару π -електронів, не одержуючи при цьому негативний заряд.

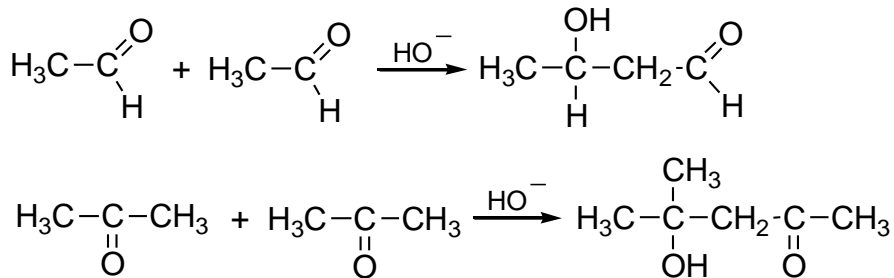


Приєднання до альдегідів і кетонів може каталізуватися кислотами Л'юїса.



Як приклад реакції нуклеофільного приєднання можна розглянути реакції альдольної конденсації.

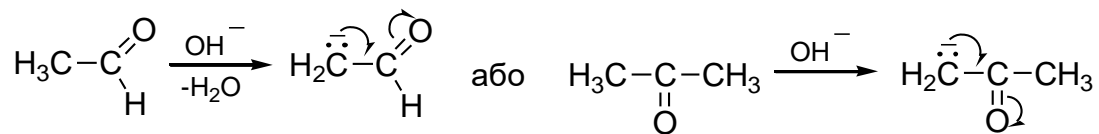
При альдольній конденсації оксисполук одночасно в реакцію вступають α -метиленова група однієї молекули і карбонільна група другої молекули. Альдегіди вступають в цю реакцію значно легше, ніж кетони.



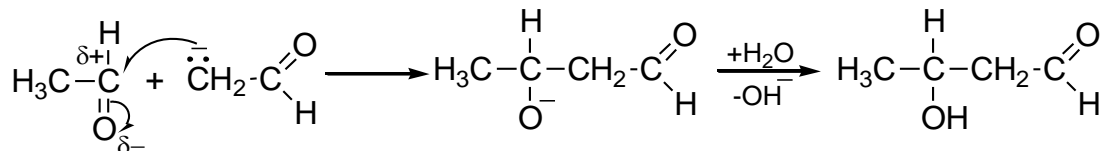
Альдольна конденсація каталізується як кислотою, так і основою.

Лужний каталіз

Каталіз лугом полягає в тому, що гідроксид-іон вириває протон з α -ланки оксисполуки:

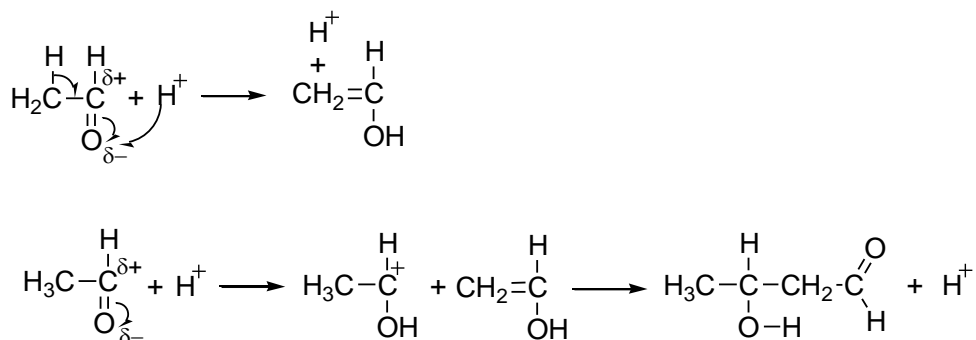


Одержаний аніон атакує карбонільний атом Карбону другої молекули.

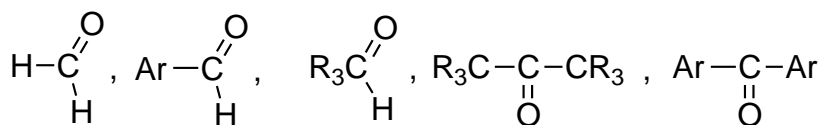


Кислотний каталіз

При кислотному каталізі йон Гідрогену викликає енолізацію однієї молекули оксисполуки і утворює карбонієвий йон з другої:

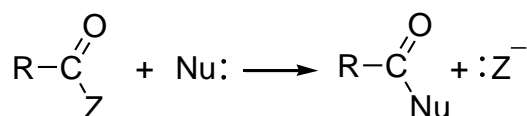


При змішаній конденсації двох різних альдегідів або двох різних кетонів, що мають рухливі атоми Гідрогену в α -положенні можуть утворитися чотири продукти. Така реакція не вигідна для синтезів. Тому в цьому випадку як карбонільну компоненту необхідно використовувати альдегіди або кетони, що не мають в α -положенні атомів Гідрогену. Наприклад:



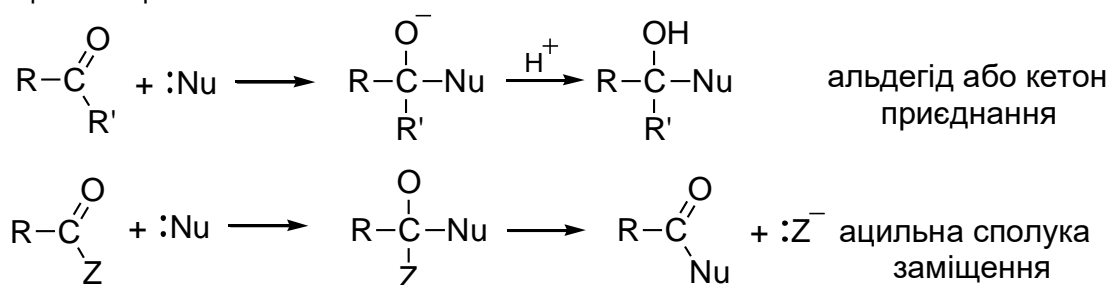
Нуклеофільне заміщення в карбонових кислотах та їх похідних

Карбонові кислоти та їх похідні звичайно вступають в реакції нуклеофільного заміщення, в яких групи OH, Cl, OOCR, NH₂ або OR' заміщуються на інші основні групи.



Реакції карбоксильних похідних з нуклеофільними реагентами мають ту особливість, що в цих випадках ніколи не вдається виділити первинний продукт приєднання до карбоксильної групи. Завжди відбувається стадія конденсації, в результаті якої знову виникають похідні кислот. Причиною цього є менший запас енергії у карбоксильних похідних в порівнянні з відповідними альдегідами і кетонами, оскільки у похідних кислот карбонільна група додатково стабілізується групою, яка знаходиться по сусідству і яка здатна до мезомерії.

Перша стадія реакції нуклеофільного заміщення в ацильних сполуках – приєднання нуклеофільного реагенту, подібно до першої стадії реакції нуклеофільного приєднання до альдегідів і кетонів. Однак ацильні сполуки відрізняються від оксосполук природою другої стадії реакції. Проміжний аніон, що одержується з альдегідів або кетонів, приєднує протон, і утворює продукт приєднання. Аніон, що утворюється з ацильної сполуки, відщеплює групу $:\text{Z}^-$, що призводить до продукту реакції заміщення.



Легкість, з якою відщеплюється група $:\text{Z}^-$, залежить від її основності: чим слабша основа, тим легше відходить ця група. Для хлорангідридів, ангідридів кислот, естерів і амідів групою $:\text{Z}^-$ є відповідно наступні: дуже слабка основа Cl⁻, помірно слабка основа RCOO⁻ і дуже сильні основи R'O⁻ та NH₂⁻. Але для того, щоб відбулося заміщення у альдегідів та кетонів, групою, що відщеплюється повинен бути гідрид-іон (H⁻) або алкіл-іон (R⁻), які є самими сильними основами. Тому в реакціях з альдегідами і кетонами замість відщеплення завжди відбувається приєднання.

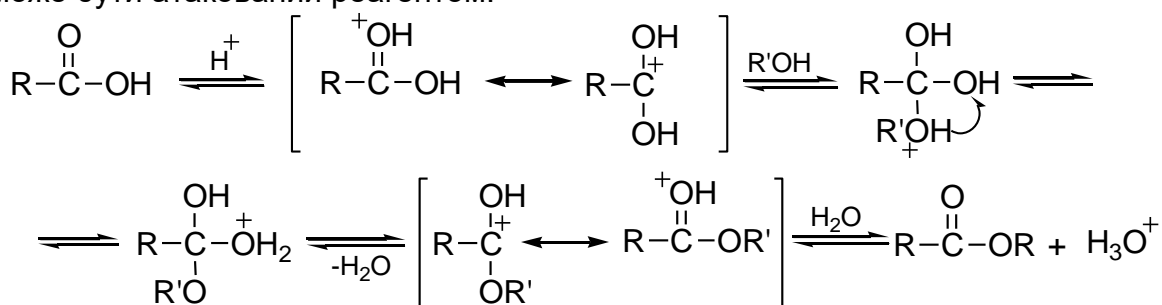
Таким чином, нуклеофільне заміщення в ацильній групі відбувається у дві стадії з проміжним утворенням аніону. Швидкість першої стадії визначається тими ж

факторами, що і реакція приєднання до альдегідів та кетонів; їй сприяє відтягування електронів, що стабілізує негативний заряд; їй заважає наявність об'ємних груп, які створюють просторові перешкоджання. Легкість другої стадії залежить від основності групи $:Z^-$, що відщеплюється.

Розглянемо деякі реакції нуклеофільного заміщення в ацильних сполуках.

Утворення естерів (реакція естерифікації)

Через незначну активність карбонільної групи карбонові кислоти, як правило, реагують зі спиртами повільно. Естерифікацію можна суттєво прискорити використовуючи як каталізатор сильні кислоти. Функція каталізатора, наприклад, концентрованої сульфатної кислоти, полягає в тому, що протонується карбонільний атом Оксигену, а карбонільний атом Карбону стає більш позитивним і в більшій мірі може бути атакований реагентом.



Швидкість естерифікації карбонових кислот підвищується зі збільшенням позитивного заряду їх карбонільного атома Карбону. Тому, мурашина, щавлева, піровиноградна та інші кислоти досить швидко реагують і без каталізатора.

На естерифікацію впливають просторові фактори. Зі збільшенням об'єму алкільних залишків, зв'язаних з карбонільною групою, і збільшенням об'єму радикала в спирті, що естерифікується, швидкість естерифікації знижується, тому заміщені в α -положення аліфатичні або заміщені в орто-положення ароматичні кислоти естерифікуються повільно і з низьким виходом. Труднощі при естерифікації виникають і при переході від первинних спиртів до третинних.

Реакційна здатність в реакції естерифікації:

спиртів



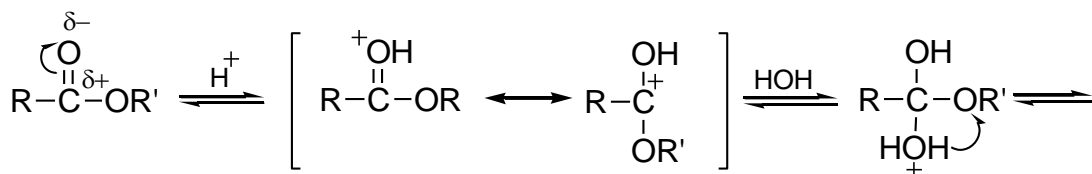
кислот

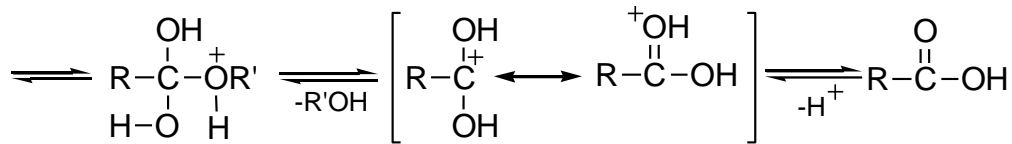


Лужний каталіз реакції естерифікації неможливий, оскільки карбонові кислоти будуть переходити в карбоксилат-іон, який в реакціях з нуклеофільними реагентами неактивний.

Реакція естерифікації зворотна, тому каталізатор, йон Гідрогену, який каталізує пряму реакцію – естерифікацію, каталізує також і зворотну – гідроліз.

При гідролізі естерів в кислому середовищі нуклеофільним реагентом є вода, а групою, що уходить – спирт. При естерифікації вони міняються місцями.





Естери гідролізуються до карбонових кислот та спиртів і фенолів в присутності не тільки кислот, але й основ.

Лужний гідроліз відбувається швидше, ніж кислотний, по-перше, тому, що аніон OH^- є більш енергійним нуклеофільним реагентом, ніж вода. По-друге, аніон OH^- займає невеликий об'єм і тому значно легше, ніж вода, приєднується до карбонільного атома Карбону естера. По-третє, гідроліз естерів в лужному середовищі – реакція незворотна, тому що утворюється резонансно-стабілізований карбоксилат-аніон. В карбоксилат-аніоні відбувається повна делокалізація негативного заряду, що виключає можливість атаки нуклеофільного реагенту по карбонільному атому Карбону. Тому лужний гідроліз естерів незворотний.

