

Міністерство освіти і науки України
Східноукраїнський національний університет імені В. Даля

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ
з дисципліни
«ТЕОРІЯ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ СИНТЕЗУ
БІОЛОГІЧНО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН»
(для здобувачів вищої освіти спеціальності
226 «Фармація, промислова фармація» освітнього ступеню бакалавр)
(Електронне видання)

ЗАТВЕРДЖЕНО
на засіданні кафедри ФВТ
Протокол № 8
Від 15.03.2024 р

Київ
2024

УДК 615.451.13:615.16:615.453.6:665.584.264

Методичні вказівки. Практичні заняття з дисципліни: «Теорія хіміко-технологічних процесів синтезу біологічно-активних речовин» (для здобувачів вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» освітнього ступеню бакалавр) / Уклад.: Т.М. Галстян, В.П. Шапкін, Н.І. Пономаренко. – Київ: вид-во СНУ ім. В. Даля, 2024. – 43 с.

Методичні вказівки містять стислий обсяг теоретичного матеріалу, план та зміст практичних занять, вправи та головні питання з певного матеріалу, які є основою для проведення практичних занять, а також самостійної підготовки студентів, формулюють основні знання та вміння, що отримують студенти під час планових практичних занять.

Укладачі:

Т.М. Галстян, к.х.н., доц.
В.П. Шапкін, к.х.н., доц.
Н.І. Пономаренко, к.фарм.н., доц.

Рецензент:

В.Ю. Тарасов, д.т.н., проф.

ЗМІСТ

Передмова	4
Практичні заняття № 1-6. Реакції електрофільного заміщення	5
Практичні заняття № 7-9. Реакції нуклеофільного та радикального заміщення. Особливості механізмів в ряду ароматичних сполук	21
Практичне заняття № 10-12. Кореляційний метод аналізу впливу замісників в хімічних реакціях заміщення.	36
Література	42

ПЕРЕДМОВА

Дисципліна «Теорія хіміко-технологічних процесів синтезу біологічно-активних речовин» належить до дисциплін вільного вибору для студентів, що навчаються за спеціальності «226 «Фармація, промислова фармація».

Мета вивчення дисципліни є надбання знань та вмій з теорії хімічних реакцій, що застосовуються в промислових технологічних процесах виробництва продуктів органічного синтезу, використання методів аналітичного контролю та складання матеріального балансу. Теоретичний матеріал має бути закріплений на практичних заняттях.

Завдання до вивчення даної дисципліни є:

- вивчення теоретичних основ механізмів реакцій;
- вивчення сучасних некінетичних та кінетичних методів дослідження реакцій;
- набуття досвіду щодо проведення розрахунків матеріального балансу та складання технологічних схем.

В результаті вивчення навчальної дисципліни студент повинен знати:

- класифікацію та механізм основних хімічних реакцій органічного синтезу;
 - типи замісників та їх вплив на реакційну здатність органічних сполук;
 - фізико-хімічні (некінетичні) та кінетичні методи дослідження хімічних реакцій;
 - методи визначення термодинамічних та кінетичних характеристик окремого технологічного процесу;
 - особливості кінетики гомогенно-, гетерогеннокаталітичних та гетерофазних реакцій;
 - вплив розчинників на напрямок і швидкість хімічної реакції за рахунок сольватації;
 - прогнозування впливу тиску, температури та розчинника на вихід продуктів.
- вміти:
- оцінювати вплив замісників, розчинників та наявності каталізатора на реакційну здатність органічних сполук з метою розрахунку технологічної схеми та складання технологічного регламенту;
 - використовувати фізико-хімічні та кінетичні методи дослідження хімічних реакцій та технологічного процесу на практиці;
 - використовувати теоретичні положення дисципліни, в умовах виробництва або лабораторії, розраховувати (спроєктувати чи обрати) технологічну схему та устаткування спеціального виробництва для складання та контролю технологічного регламенту.

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ 1-6

Тема 1: Реакції електрофільного заміщення

1.1 Теоретична частина

Для перетворення вуглеводнів, які виділяються в процесі переробки кам'яного вугілля або нафти, в проміжні продукти або більш складні цільові продукти широко використовуються реакції електрофільного, нуклеофільного та радикального заміщення, особливо в ряду ароматичних сполук. Тому вивчення кінетики цих реакцій має важливе значення в двох аспектах: у теоретичному – для обґрунтування механізмів реакцій, з'ясування ряду питань реакційної здатності реагентів і ароматичних субстратів, і в практичному – для розрахунків реакторів, а також моделювання і оптимізації реакцій, які в них відбуваються.

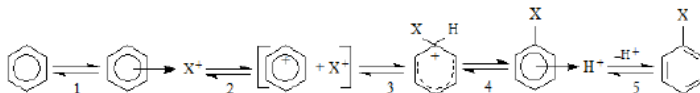
В даних методичних вказівках розглядаються питання кінетики і механізму найбільш важливих для синтезу напівпродуктів реакцій електрофільного заміщення в ароматичних системах.

З електрофільних реакцій в основному органічному синтезі велике значення мають реакції приєднання по ненасиченим карбон-карбоним зв'язкам і заміщення при атомі карбону в ароматичному ядрі.

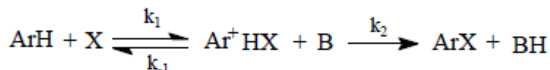
Найважливішими з реакцій ароматичних сполук цього типу є сульфування, нітрування, галогенування, алкілування.

Ароматичне електрофільне заміщення протікає при дії на субстрат (ArH) електрофільних реагентів (X^+): катіонів (SO_3H^+ , NO_2^+ , NO^+ , Cl^+ , CH_3^+ та ін.), а також нейтральних молекул зі зниженою електронною густиною на атомі карбону ароматичного кільця (SO_3 , $AlCl_3$, $FeCl_3$). Електрофільні реагенти, як і кислоти Льюїса, здатні утворювати з ароматичним субстратом π - і σ -комплекси, які є проміжними етапами реакцій електрофільного заміщення. Тому ця реакція може бути представлена у вигляді п'яти послідовних елементарних стадій:

- 1 – утворення π - комплексу з субстратом;
- 2 – перенесення одного електрону до електрофільної частинки з появою радикальної пари;
- 3 – утворення σ -комплексу;
- 4 – утворення нового π -комплексу з гідрогеном або іншою частинкою, яка відходить;
- 5 – депротонування з утворенням кінцевого продукту.



Кількісні дослідження реакцій утворення π -комплексів, які були проведені на модельних сполуках, вказують на їх високу швидкість і низьку енергію активації $E_{\text{акт}}^+$. Тому елементарні стадії утворення π -комплексів, а також стадії одноелектронного перенесення можуть бути виключені зі схеми, як ті, що не надають впливу на загальну швидкість реакції. Таким чином, можна вважати, що механізм реакцій електрофільного заміщення складається з двох елементарних стадій: утворення σ -комплексу (Ar^+HX) і його розпаду з відривом протону основою (B) за схемою:



де k_1 , k_2 – константи швидкості прямих реакцій;

k_{-1} – константа швидкості зворотної реакції

Швидкість утворення кінцевого продукту ArX

$$r = \frac{d[\text{ArX}]}{dt} = k_2 [\text{Ar}^+\text{HX}] [\text{B}] \quad (1)$$

У цьому рівнянні невідома концентрація σ -комплексу (Ar^+HX), але її можна визначити. Відомо, що σ -комплекс володіє досить великою енергією і, отже, його концентрація в системі мала, а це означає, що константи k_1 і k_2 мають велику величину. Тому для такого процесу можна застосувати принцип стаціонарності, за яким швидкість утворення і витрачання всіх проміжних речовин однакова протягом всього часу протікання процесу в стаціонарному режимі ($C = \text{const}$, $dc/dt = 0$)

$$\frac{d[\text{Ar}^+\text{HX}]}{dt} + \frac{-d[\text{Ar}^+\text{HX}]}{dt} = 0 \quad (2)$$

Швидкість утворення і витрачання σ -комплексу (Ar^+HX) визначається відповідно рівняннями (3) і (4)

$$\frac{d[\text{Ar}^+\text{HX}]}{dt} = k_1 [\text{ArH}] [\text{X}^+] \quad (3)$$

$$\frac{-d[\text{Ar}^+\text{HX}]}{dt} = k_{-1}[\text{Ar}^+\text{HX}] + k_2[\text{Ar}^+\text{HX}][\text{B}] = [\text{Ar}^+\text{HX}][k_{-1} + k_2[\text{B}]] \quad (4)$$

Спільне рішення рівнянь (2-4) дає рівняння (5),

$$k_1[\text{ArH}][\text{X}^+] - [\text{Ar}^+\text{HX}][k_{-1} + k_2[\text{B}]] = 0 \quad (5)$$

з якого можна визначити стаціонарну концентрацію σ -комплексу (6)

$$[\text{Ar}^+\text{HX}] = \frac{k_1[\text{ArH}][\text{X}^+]}{k_{-1} + k_2[\text{B}]} \quad (6)$$

З урахуванням стаціонарної концентрації σ -комплексу рівняння (1) перетворюється у загальне кінетичне рівняння для швидкості реакції електрофільного заміщення в ароматичному ряду (7):

$$r = \frac{k_1 k_2 [\text{ArH}][\text{X}^+][\text{B}]}{k_{-1} + k_2[\text{B}]} \quad (7)$$

Аналіз рівняння (7) показує можливість двох граничних випадків:

1) Якщо $[\text{B}]$ у великому надлишку, зворотна реакція розпаду σ -комплексу на субстрат і реагент не протікає, тобто k_{-1} дуже мала, а $k_2[\text{B}] \gg k_{-1}$ і $k_2[\text{B}] \gg k_{-1}$, тому в знаменнику рівняння (7) можна нехтувати величиною k_{-1} . В результаті швидкість реакції описуватиметься рівнянням (8)

$$r = k_{-1}[\text{ArH}][\text{X}^+] \quad (8)$$

В цьому випадку швидкість реакції визначається тільки першою стадією – приєднанням електрофільного реагенту, і не залежить від концентрації основи $[\text{B}]$. Реакція має сумарний другий порядок, тобто перший по реагенту і перший по субстрату. Кінетичний ізотопний ефект відсутній. Це звичайний випадок ароматичного електрофільного заміщення.

2) Якщо в системі концентрація основи мала, загальна швидкість реакції визначається як першою, так і другою стадіями. При цьому $k_{-1} \gg k_1$ і $k_{-1} > k_2[\text{B}]$, тому в рівнянні (7) можна нехтувати в знаменнику величиною $k_2[\text{B}]$ і рівняння придбає вигляд

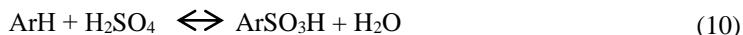
$$r = \frac{k_1}{k_{-1}} \cdot k_2 [\text{ArH}][\text{X}^+][\text{B}] \quad (9)$$

Це означає, що якщо основа не використовується у великому надлишку, то реакція має третій порядок, тобто стадія відриву протона також

впливає на загальну швидкість реакції, про що свідчить і наявність ізотопного ефекту.

1.1.1 Кінетика і механізм реакції сульфування

Реакція сульфування це процес взаємодії ароматичної сполуки (ArH) з сульфатною кислотою, сульфур (VI) оксидом або їх похідними з утворенням сульфатних кислот (ArSO₃H):



Зазвичай для сульфування використовують сульфатну кислоту, спрощений варіант іонізації якої можна описати схемою:



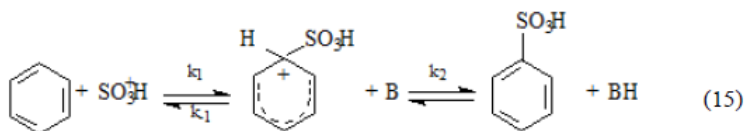
Повна схема іонізації складається не менш ніж з 12 стадій. Вважається, що майже всі частинки, що мають сульфур, можуть бути сульфуючими агентами. Частіше зазвичай розглядають дві електрофільні частинки: SO₃ і H⁺SO₃.

Швидкість реакції сульфування залежить від кількості води в сульфуючому агентіві

$$\frac{d[\text{ArSO}_3\text{H}]}{dt} = k \frac{[\text{ArH}]}{[\text{H}_2\text{O}]^n} \quad (14)$$

Величина n залежить від природи активної частинки (електрофіла) і знаходиться в межах 1-3.

В хімічній літературі завжди зображають електрофільну частинку як гідросульфонієвий катіон S⁺O₃H, а механізм сульфування, як електрофільної реакції, наступним чином:



де B – HSO₄⁻

Швидкість утворення сульфокислоти

$$\frac{d[\text{ArX}]}{dt} = k_2 \sigma = \frac{k_1 k_2 [\text{ArH}] [\text{SO}_3^+ \text{H}]}{k_{-1} + k_2} \quad (16)$$

де $\frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2} = K_{\text{зар}}$

Якщо $k_2 \gg k_{-1}$, то $K_{\text{зар}} = k_1$, а це означає, що стадія утворення σ -комплексу є визначальною. Якщо $k_{-1} \gg k_2$, то, нехтуючи k_2 в знаменнику рівняння (16) мають:

$$\frac{d[\text{ArX}]}{dt} = \frac{k_1 k_2 [\text{ArH}] [\text{SO}_3^+ \text{H}]}{k_{-1}} \quad (17)$$

Реакція сульфування є зворотною і протікає через гідроліз сульфогрупи. В процесі досліджень було показано, що в реакції бере участь аніон сульфонової кислоти.

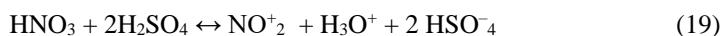
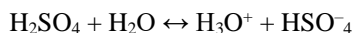
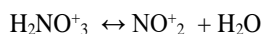
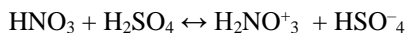
1.1.2 Кінетика і механізм реакції нітрування

Реакція нітрування ароматичних сполук схематично може бути зображена рівнянням



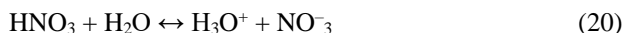
Нітрування проводиться концентрованою або розбавленою нітратною кислотою, нітруючою сумішшю, яку готують змішенням 60-65 % або 98-100 % нітратної кислоти з концентрованою сульфатною кислотою.

Залежно від природи нітруючого агента механізм реакції нітрування істотно розрізняється. При використанні нітруючої суміші електрофілом є нітроній-катион NO_2^+ , який утворюється в результаті реакцій:

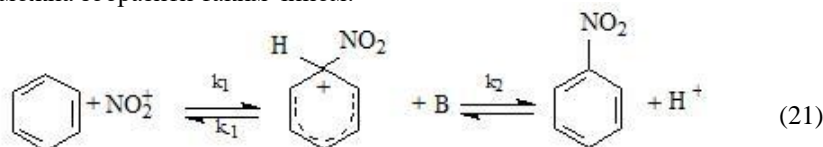


Концентрація нітроній-катиону залежить від співвідношення нітратної, сульфатної кислот і води. У 100 % нітратній кислоті дуже мало NO_2^+

(0,1 %), при невеликих кількостях води в нітруючій суміші азотна кислота майже повністю перетворюється на NO^+_2 , при подальшому збільшенні кількості води в нітруючій суміші швидкість нітування зменшується. Це пов'язано з протіканням реакції, в результаті якої в реакційній масі зменшується концентрація NO^+_2 .



Механізм реакції нітування ароматичних сполук нітруючою сумішшю можна зобразити таким чином:



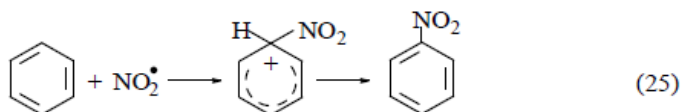
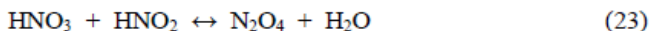
Кінетичний ізотопний ефект в системі відсутній, а це означає, що перша стадія – утворення σ -комплексу – протікає поволі і визначає швидкість всієї реакції, а відрив протона протікає дуже швидко і не впливає на загальну швидкість реакції. Тому процес нітування нітруючою сумішшю описується рівнянням (8).

На відміну від сульфатування реакція нітування нітруючою сумішшю не зворотна і її швидкість залежить від температури. Вона є бімолекулярною, має другий порядок і швидкість її залежить від концентрації сульфатної кислоти. Цей факт пов'язують з протонуванням ароматичної сполуки в концентрованій сульфатній кислоті



Протонувана форма володіє меншою реакційною здатністю і тому швидкість нітування зменшуватиметься.

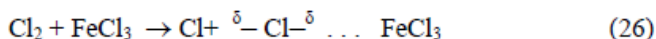
У розбавленій нітратній кислоті (менше 75 %) нітроній-катион не утворюється і нітування нею протікає за іншим механізмом, а саме через радикал NO_2 , який утворюється при додаванні незначної кількості солей нітритної кислоти:



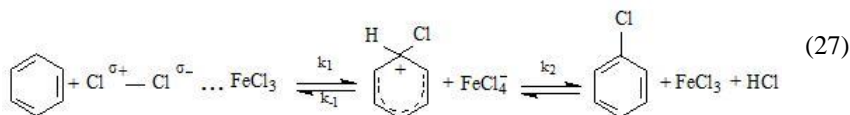
1.1.3 Кінетика і механізм реакції галогенування ароматичних сполук

Галогенування ароматичних сполук може проводитися як в ароматичне ядро, так і в бічний ланцюг.

Найбільш поширеним агентом хлорування в ароматичне ядро є газоподібний хлор. У відсутності каталізаторів цей процес протікає дуже повільно, тому галогенування зазвичай проводять у присутності каталізаторів: FeCl_3 , I_2 , AlCl_3 , але частіше використовують FeCl_3 . Механізм дії каталізатора полягає в поляризації молекул хлору згідно рівнянню (26) з утворенням електрофільної частинки – хлор-катиону Cl^+



Процес хлорування ароматичної сполуки в ядро протікає по загальній схемі електрофільного заміщення з утворенням проміжного π -комплексу

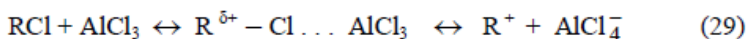


Ця реакція підкоряється кінетичному рівнянню третього порядку:

$$\frac{-d[\text{ArH}]}{dt} = k[\text{ArH}][\text{Cl}_2][\text{Kat}] \quad (28)$$

1.1.4 Кінетика і механізм реакції алкілювання.

Основними алкілюючими агентами ароматичних сполук є алкілгалогеніди і олефіни. У першому випадку каталізаторами є кислоти Льюїса (AlCl_3 , FeCl_3 , BF_3), які створюють з алкілгалогенідами поляризовані комплекси і далі йонні пари



Це підтверджується ізотопним обміном галогену між $AlCl_3$ і алкілгалогенідом, а також ізомеризацією алкільної групи, типової для реакцій карбокатионів. В результаті з хлорохідних з прямим ланцюгом вуглецевих атомів утворюється суміш вторалкілбензенів.

Ступінь поляризації зв'язку Cl-Cl і утворення іонної пари в таких комплексах залежить від будови алкільної групи (трет. \rightarrow втор. \rightarrow перв.), природи галогеніду ($F < Cl < Br$) і електрофільності каталізатора. Подальша реакція з ароматичними сполуками протікає звичайним способом з лімітуючою стадією переходу π -комплексу в σ -комплекс, що і визначає третій порядок реакції

$$-\frac{d[ArH]}{dt} = k[MeCl_n][RCl][ArH] \quad (31)$$

Алкілування олефінами каталізується апротонними кислотами в присутності сокаталізаторів (HCl , RCl , H_2O), без яких неможливе утворення іонів карбонію



Швидкість цих реакцій пропорційна кислотності середовища, концентрації олефіну і ароматичної сполуки

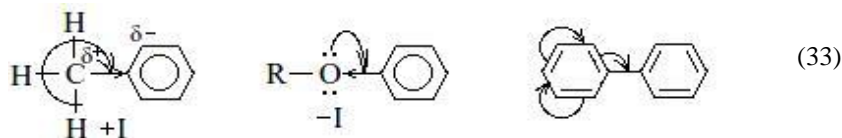
1.1.5 Орієнтація в електрофільному заміщенні бензену

При електрофільному заміщенні бензену першим продуктом реакції є монозаміщений бензен, подальша взаємодія з електрофільною часткою приводить до утворення ди-, тризаміщених бензену. Встановлено, що другий замісник займає строго відповідне положення, яке визначається природою першого замісника, тобто можливістю його електронної взаємодії з π -електронною системою ароматичного ядра. На цій підставі всі замісники поділяють на електронодонорні та електроноакцепторні: перші орієнтують електрофільну частинку переважно в орто- і пара-положення, а другі – в мета-положення.

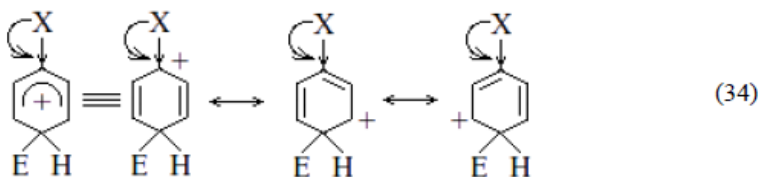
При ароматичному електрофільному заміщенні важливо враховувати вплив першого замісника як на загальну швидкість реакції, так і на швидкість заміщення другої групи в різні вільні положення ароматичного кільця, оскільки цей факт визначає співвідношення ізомерів, що утворюються.

Для реакцій електрофільного заміщення запропоновано відокремити три групи замісників щодо їх впливу на реакційну здатність ароматичних сполук.

До першої групи належать замісники, що активують ароматичну сполуку в реакції електрофільного заміщення порівняно з бензеном, та орієнтують вступ нового замісника, перед усім, в орто- та пара-положення кільця відносно наявного замісника. До замісників першої групи належать гідрокси-, аміногрупа та їх похідні, алкільні та арильні залишки. Загальне прискорення реакцій пов'язане з електронодонорною природою цих замісників, які підвищують стабільність проміжних σ -комплексів. При цьому алкільна група впливає за рахунок позитивного індуктивного ефекту та ефекту гіперкон'югації з α -СН зв'язками, а всі інші замісники за рахунок ефекту сполучення їх p - або π -електронів з ароматичною системою зв'язків, який значною мірою перевищує негативний індуктивний ефект деяких груп, наприклад



У цьому випадку більшою мірою стабілізовані o - та p -положення, що пояснюють виходячи з їх резонансних структур, накладення яких дає уяву про дійсну будову пара- σ -комплексу:

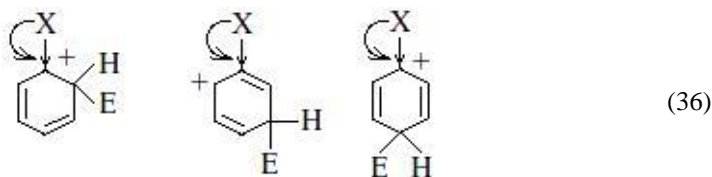


Серед трьох резонансних структур перша є найбільш стабілізованою електронодонорним замісником, який компенсує її позитивний заряд, внаслідок чого і відіграє головну роль в будові σ -комплексу, тоді як для мета-положення група X та позитивний заряд віддалені один від одного:



Тут стабілізація σ -комплексів може бути досягнута лише за рахунок індуктивного ефекту.

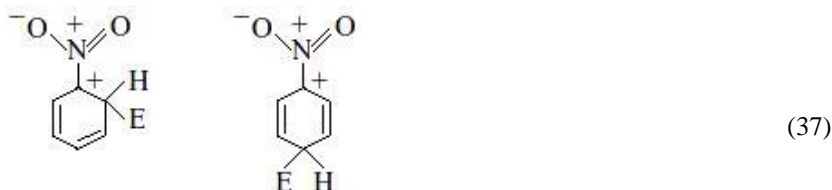
До другої групи належать замісники, які дещо дезактивують ароматичну сполуку в реакціях електрофільного заміщення порівняно з бенzenом, але в меншому ступені орто- та пара-положення, тому орієнтують вступ нового замісника саме в ці положення. До цієї групи належать галогени та винільні групи типу $-\text{CH}=\text{CHR}$. Так, наприклад, реакція нітрування хлорбензену має такі фактори парціальних швидкостей: $f_o=0,029$, $f_p = 0,137$, $f_m = 0,0009$. Уповільнення заміщення в усіх положеннях пояснюється зниженням загальної електронної щільності ароматичного кільця завдяки підсумковому електронно-акцепторному впливу цих замісників. При цьому менш дезактивованими виявляються пара- та орто-положення порівняно з мета-положенням завдяки негативному індуктивному ефекту, що затухає на відстані, та позитивному ефекту сполучення, який рівно розподіляється по ланцюгу сполучення.



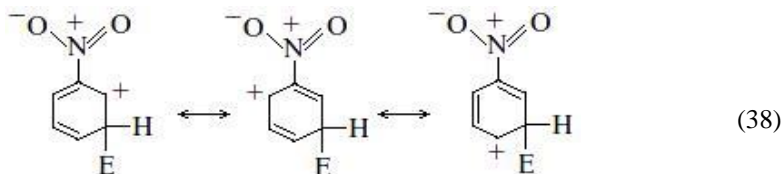
До третьої групи належать електроноакцепторні замісники, які дезактивують ароматичну сполуку в реакціях електрофільного заміщення порівняно з бензолом, та орієнтують вступ нового замісника в менш дезактивоване мета-положення. Це такі групи, які мають цілий або частковий позитивний заряд на атомі, що пов'язаний з атомом вуглецю ароматичного кільця:



Загальна уповільнююча дія цих груп обумовлена їхніми сильними електроноакцепторними властивостями, за рахунок яких значно зменшується швидкість заміщення в орто- та пара-положення, що пов'язане з сильною дестабілізацією позитивного заряду в проміжних σ -комплексах. Наприклад, в деяких резонансних структурах орто- і пара-похідних σ -комплексів два позитивні заряди опиняються на сусідніх атомах карбону:



мета-Заміщені σ -комплекси дестабілізовані меншою мірою завдяки роз-поділу цих позитивних зарядів на віддалених атомах карбону:



Рекомендована література [1-3].

1.2 Контрольні питання

1 Який основний фактор визначає електрофільний механізм хімічної реакції?

2 Які проміжні сполуки або комплекси утворюються при протіканні хімічних реакцій по електрофільному механізму?

3 За яким механізмом протікає нітрування органічних сполук ніруючою сумішшю і якою є частка, що атакує?

4 По якому механізму протікають процеси сульфування і рівнянням якого порядку описуються?

5 Які реагенти і каталізатори використовують у реакціях галогенування, що протікають по механізму електрофільного характеру?

6 Які основні агенти використовуються для введення в органічну молекулу алкільного залишку?

7 Що являють собою хімічні реакції, які протікають по електрофільного механізму?

8 Чим відрізняються кінетичні рівняння хімічних реакцій, що протікають за електрофільним механізмом?

9 У чому полягає особливість механізму процесу сульфування?

10 Наведіть основні електрофільні реагенти, що беруть участь в реакціях електрофільного заміщення.

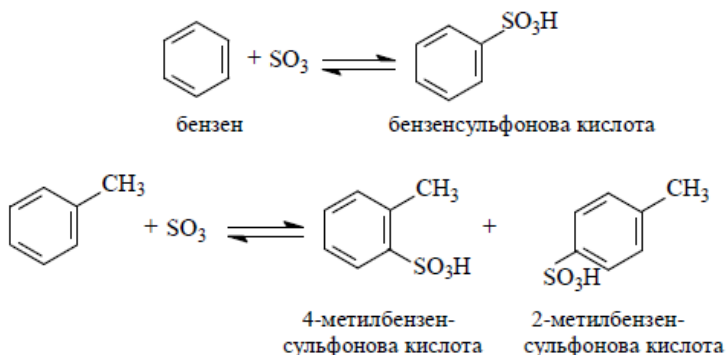
1.3 Рекомендовані завдання і вправи

Приклад

Поясніть, які продукти можна отримати при моносульфуванні бензену і толуену?

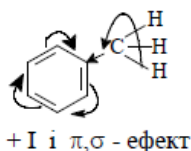
Рішення:

Сульфування ароматичних сполук відноситься до реакцій електрофільного заміщення, де атакуючою частинкою може бути нейтральна молекула SO_3 або позитивно заряджена частинка SO_3^+H залежно від природи сульфуючого агента і умов проведення процесу:



Оскільки у незаміщеного бензену всі атоми вуглецю рівноцінні по своїй реакційній здатності, то заміщення атома Н на $^+\text{SO}_3\text{H}$ групу може з рівною імовірністю відбутися у будь-якого з шести атомів карбону.

Метилбензен (толуен) має як замісника метильну групу $-\text{CH}_3$, яка здатна взаємодіяти з ароматичним кільцем за рахунок $+\text{I}$ -ефекту (індуктивного або σ -ефекту) та ефекту гіперкон'югації (надсупряження або σ, π -ефект):



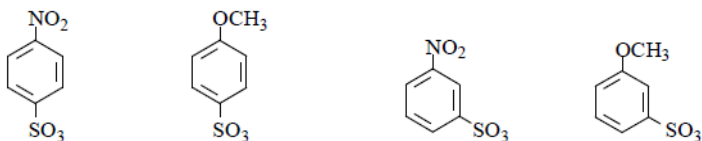
Група $-\text{CH}_3$ належить до електронодонорних замісників, які підвищують електронну густину на реакційних атомах карбону, тому у реакціях електрофільного заміщення вона активує ароматичне кільце в цілому і орієнтує наступне заміщення $-\text{H}$ на $\text{S}^+\text{O}_3\text{H}$ групу насамперед в *o*- і *n*-положення, де зосереджені найбільші δ^- .

Таким чином продуктами реакції при сульфуванні толуену будуть 1-метилбензен-2-сульфонова кислота і 1-метилбензен-4-сульфонова кислота.

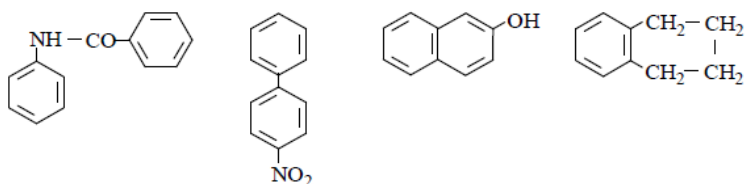
1 Розташуйте наведені сполуки за зменшенням їхньої активності до сульфуючого агента (SO_3H^+): бензен, толуен, етилбензен, бромбензен, нітробензен, нафтаден та антрацен. Які сполуки будуть отримання внаслідок моносульфування, надайте назву цих сполук.

2. Які моносультфокислоти будуть одержані при сульфуванні N,N-диметиланіліну, хлорбензену, анізоли, нітробензену. Назвіть ці сполуки.

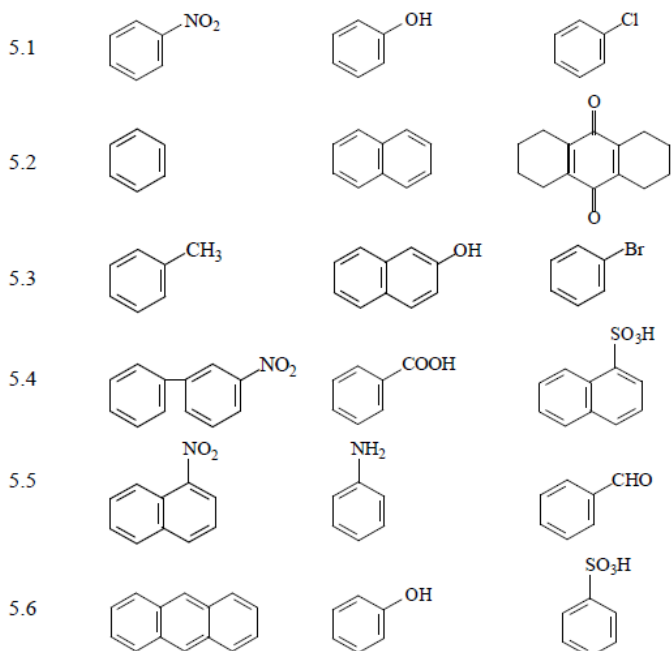
3. Розташуйте наведені сульфокислоти за легкістю реакції десульфування. Назвіть ці сполуки



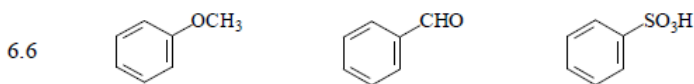
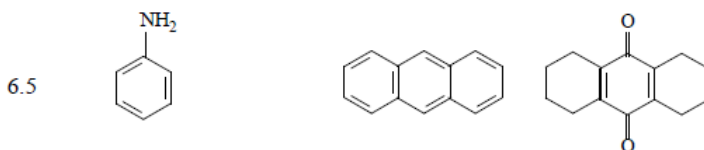
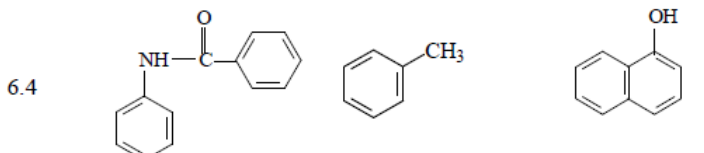
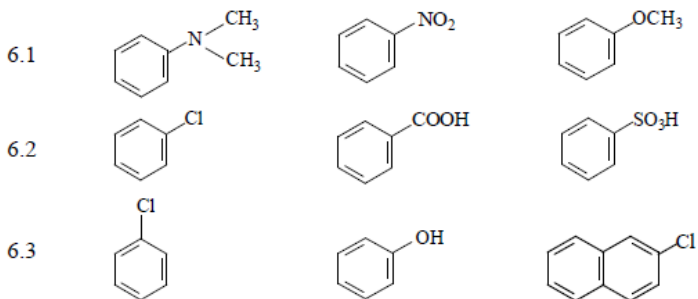
4. У яке положення наданих сполук заміститься сульфогрупа? Назвіть ці сполуки



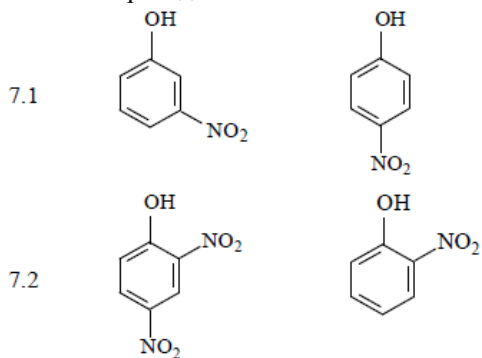
5. Вкажіть і поясніть переважне місце вступу замісника при нітруванні наступних сполук.

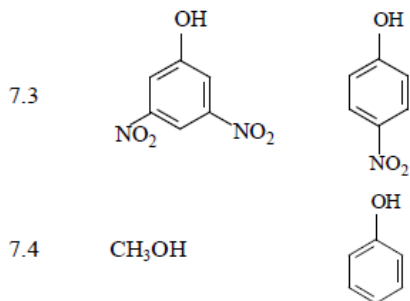


6. Які моносульфокислоти можуть бути отримані при сульфуванні:

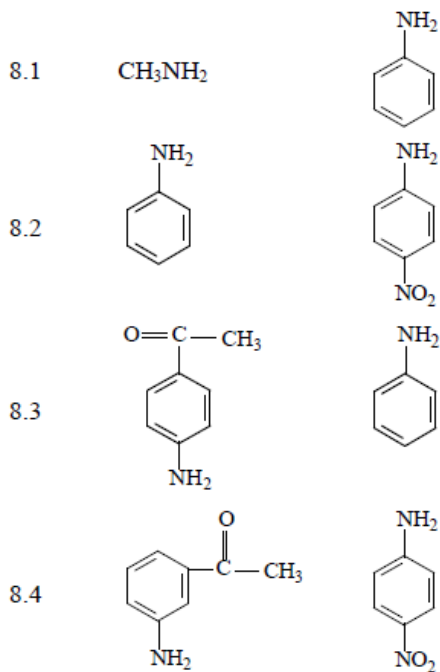


7 Які з нижче приведених кислот сильніше і чому?





8. Які з приведених сполук є сильнішою основою?



1.3.3 Поточний контроль знань

На 6 практичному занятті виконується контрольна робота з розглянутого теоретичного матеріалу.

По результатах практичних занять студент повинен знати:

- ознаки класифікації реакцій електрофільного заміщення;

- утворення атакуючої електрофільної частинки при сульфуванні, нітруванні, галогенуванні, алкілуванні;
- особливості процесів сульфування, нітрування, галогенування та алкілування (умови, природа реагентів)
вміти:
 - визначитись з механізмом реакції;
 - написати та пояснити механізм вивчених реакцій через утворення проміжних комплексів з метою розрахування технологічної схеми та складання технологічного регламенту.

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ № 7-9

Тема 2: Реакції нуклеофільного та радикального заміщення. Особливості механізмів в ряду ароматичних сполук

Теоретична частина

2.1 Реакції нуклеофільного характеру

Реакції нуклеофільного заміщення мають важливе значення в промисловості органічного синтезу. До них відносяться реакції заміщення і розщеплювання галогенпохідних, спиртів, етерів сульфокислот, реакції приєднання, етерифікації та інші перетворення. Вони різноманітніші, ніж реакції електрофільного заміщення і можуть протікати по декількох механізмах: моно- і бімолекулярному, аринному або одноелектронному перенесенню. Істотну роль також грає основний і міжфазний каталіз.

2.1.1 Механізм нуклеофільного заміщення при насиченому атомі карбону

Ці реакції можуть бути некаталітичними або протікати тільки при каталізі кислотами.

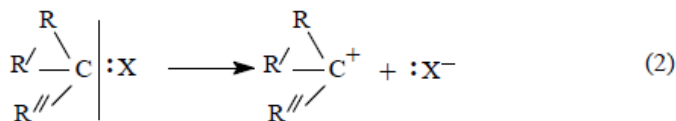
Некаталітичне нуклеофільне заміщення може відбуватися в одну або дві елементарні стадії.

Одностадійний процес є елементарною реакцією S_N2 – заміщення, де індекс 2 указує на бімолекулярність реакції

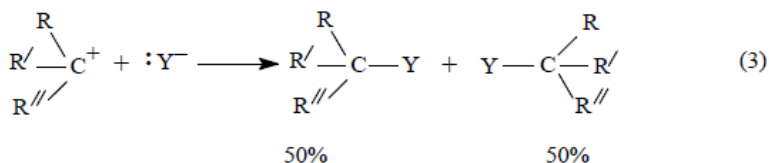


Нуклеофіль, тобто негативно заряджена частка або нейтральна молекула, що має надлишок електронної щільності, атакує атом карбону субстрату з боку протилежної групи, що заміщується.

При двостадійному нуклеофільному заміщенні розрив зв'язку C–X і утворення зв'язку C–Y відбувається не одночасно. Першою елементарною реакцією є мономолекулярне гетеролітичне розщеплення зв'язку C–X з утворенням карбкатиону

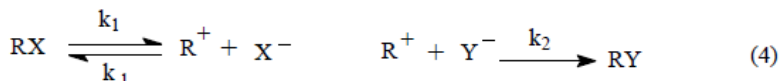


Заряджений атом карбону карбокатиону знаходиться в одній площині з трьома σ -зв'язками C—R і з рівною імовірністю атакується нуклеофілом як з боку аніона X^- , що відщепився, так і з протилежного. В результаті наступної бімолекулярної реакції карбокатиону з нуклеофілом утворюється суміш двох продуктів (стеричних ізомерів) заміщення.



Перша стадія процесу, тобто мономолекулярна реакція, протікає значно повільніше, ніж друга, і лімітує швидкість заміщення. Тому двостадійний процес позначають символом S_{N1} , де індекс 1 вказує на мономолекулярність лімітуючої стадії.

Реакція S_{N2} є елементарною і описується кінетичним рівнянням $r = k [RR'R''CX][Y^-]$. S_{N1} – заміщення описується складнішим кінетичним рівнянням, при цьому при його виведенні слід враховувати зворотність реакції першої стадії.



Застосовуючи принцип стаціонарності концентрацій, можна знайти концентрацію карбокатиону і підставивши її у рівняння для швидкості накопичення продукту отримати:

$$r = k_2 [R^+][Y^-] = \frac{k_1 k_2 [RX][Y^-]}{k_{-1}[X^-] + k_2[Y^-]} \quad (5)$$

Чинники, що впливають на швидкість реакцій нуклеофільного заміщення і пов'язані з будовою нуклеофільного реагенту, об'єднують поняттям нуклеофільність. До них відноситься основність і поляризуємість нуклеофілу.

2.1.2 Нуклеофільне заміщення в ароматичному кільці

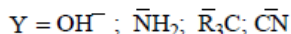
Протікання нуклеофільного заміщення в ароматичному кільці утруднене в порівнянні із заміщенням при насиченому атомі карбону як по механізму S_{N1} (із-за малої стабільності фенільних катіонів), так і по механізму S_{N2} (із-за підвищеної електронної щільності на атомі карбону в ядрі).

Проте, нуклеофільними реагентами в реакціях ароматичного нуклеофільного заміщення можуть служити як аніони (Y^-), так і сполучення, що мають неподілену пару електронів: аміни, спирти, луги, сульфіді і таке інше.

Схемне заміщення можна зобразити рівнянням

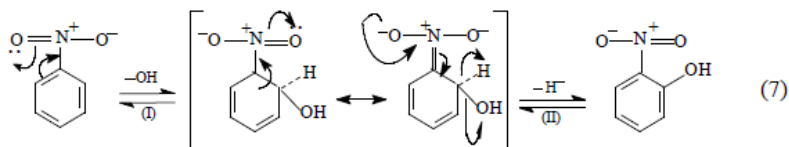


де



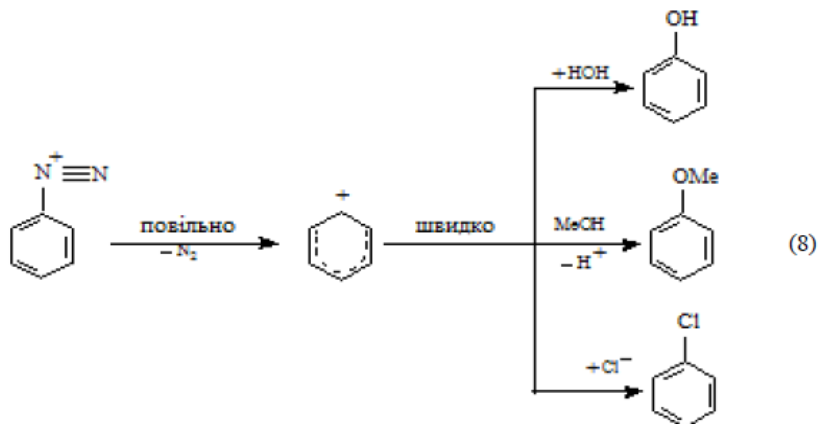
(6)

Відносно легко нуклеофільне заміщення протікає в ароматичних сполуках, що мають в *o*- і *n*-положеннях до реакційного центру електронаакцепторні замісники ($-NO_2$, $-SO_3H$, $-COOH$ і ін.). Такі реакції називають реакціями активованого нуклеофільного заміщення і позначають S_{NAr} . Наявність нітрогрупи значно зменшує π -електронну щільність кільця, що робить можливою атаку його нуклеофілом. Прикладом такої реакції служить сплавлення нітробензену з поташем на повітрі з утворенням *o*-нітрофенолу.



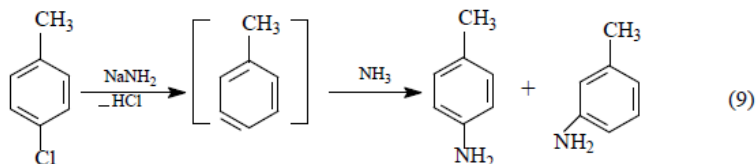
Нітрогрупа стабілізує проміжну структуру тільки за умови атаки OH^- групою, *o*- або *n*-положення, переважно *o*- зважаючи на більший вплив індуктивного ефекту. Зсуву реакції за маршрутом (II) сприяє присутність в реакційній суміші окиснювача (кисень повітря), який зв'яже нестійкий гідрид-іон.

По механізму мономолекулярного нуклеофільного заміщення, відбувається тільки розкладання ароматичних солей діазонію.



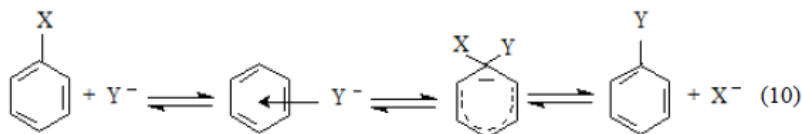
Реакція має перший порядок і не залежить від концентрації нуклеофілу. Швидкість реакції визначається стадією утворення фенол-катиону.

В ароматичних сполуках, реакційний центр яких не активований електроноакцепторним замісником, заміщення протікає за принципом відщеплення-приєднання по так званому аринному механізму у присутності сильних нук-леофілів, наприклад NaNH_2 .

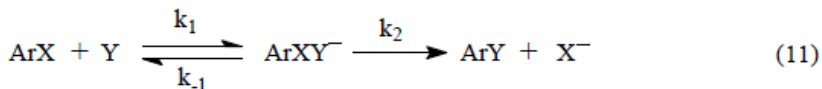


Проміжний арин, що утворився, володіє високою реакційною здатністю і легко приєднує нуклеофіл з рівною імовірністю в будь-яке з двох положень, зв'язаних потрійним зв'язком. Такий тип заміщення називається ще кінезаміщенням. Аринний механізм приглушається у присутності каталізаторів або високої температури.

Переважає більшість реакцій ароматичного нуклеофільного заміщення протікають по бімолекулярному S_{NAr} механізму приєднання – відщеплення з утворенням π - і σ -комплексів.



π -Комплекс утворюється з високою швидкістю і в більшості випадків не робить істотного впливу на швидкість заміщення і для кінетичних досліджень можна прийняти наступну схему реакції:



Швидкість утворення продукту заміщення (ArY) залежатиме від концентрації σ -комплексу (ArXY^-) і константи швидкості його розкладання (k_2).

$$r = \frac{d[\text{ArY}]}{dt} = k_2 [\text{ArXY}^-] \quad (12)$$

Відомо, що σ -комплекс володіє великою енергією і присутній у системі в незначній концентрації, яку можна визначити, використовуючи принцип стаціонарності:

$$[\text{ArXY}^-] = k_1[\text{ArX}] [\text{Y}^-] / (k_{-1} + k_2) \quad (13)$$

де $[\text{ArXY}^-]$, $[\text{ArX}]$, $[\text{Y}^-]$ – відповідні концентрації;
 k_1 і k_2 – константи швидкостей.

Підставивши набутого значення концентрацій σ -комплексу в рівняння швидкості накопичення цільового продукту, отримаємо кінетичне рівняння для реакції бімолекулярного заміщення.

$$r = k_1 k_2 [\text{ArX}] [\text{Y}^-] / (k_{-1} + k_2) \quad (14)$$

При аналізі рівняння можливі два граничні випадки:

1. $k_2 \gg k_{-1}$, тобто утворення кінцевого продукту шляхом розпаду σ -комплексу протікає набагато швидше, ніж зворотна реакція розпаду σ -комплексу до початкового субстрату і реагенту. В цьому випадку величиною k_{-1} можна нехтувати і рівняння швидкості прийме вигляд:

$$r = k_1 [\text{ARX}] [\text{Y}^-] \quad (15)$$

Це рівняння другого порядку і швидкість заміщення лімітується першою стадією, тобто утворенням σ -комплексу.

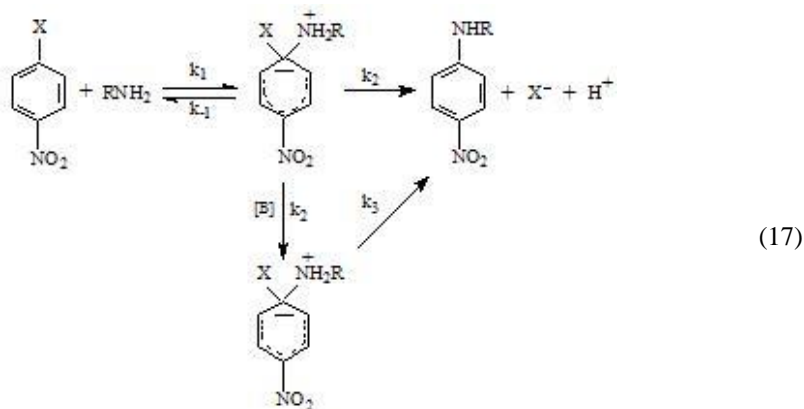
2. $k_2 \ll k_{-1}$, в цьому випадку з рівняння можна виключити величину k_2 , а відношення k_1/k_{-1} замінити величиною константи рівноваги $K = k_1/k_{-1}$ і тоді

$$r = K k_2 [\text{ARX}] [\text{Y}^-] \quad (16)$$

Це також рівняння другого порядку, але в нього входить величина k_2 , що свідчить про деякий вплив другої стадії процесу, тобто відщеплення X^- на загальну швидкість реакції. Цей факт підтверджений рядом досліджень, які показали наявність «ефекту замісника», тобто вплив природи групи X^- , що відщеплюється. Це можливо лише у разі, коли стадія розриву зв'язку $C-X$ в σ -комплексі впливатиме на загальну швидкість процесу.

Даний механізм приседнання – відщеплення експериментально підтверджений утворенням проміжних σ -комплексів, виділених у вільному стані, які отримали назву комплексу Майзенхаймера.

Третім і найбільш важливим аргументом на користь механізму приєднання – відщеплювання є те, що при взаємодії активованих ароматичних сполук з первинними, вторинними і третинними амінами спостерігається загальний основний катализ. Окрім амінів, катализатором може служити і ацетатіон. Загальну схему каталізу основами при ароматичному нуклеофільному заміщенні у присутності амінів можна зобразити таким чином:



де $[B] = RNH_2, R_2NH, R_3N$

Згідно принципу стаціонарності концентрацій знайдемо концентрацію σ -комплексу

$$\left[\overset{-}{\text{ArX}} \overset{+}{\text{NH}_2\text{R}} \right] = \frac{k_1 [\text{ArX}][\text{B}]}{k_{-1} + k_2 + k_3 [\text{B}]} \quad (18)$$

Звідки швидкість нуклеофільного заміщення описуватиметься рівнянням

$$r = \frac{k_1 k_2 [\text{ArX}][\text{B}] + k_1 k_3 [\text{ArX}][\text{B}]^2}{k_{-1} + k_2 + k_3 [\text{B}]} \quad (19)$$

Аналіз рівняння дозволяє виділити граничні випадки:

1 Якщо $k_2 + k_3 [B] \ll k_{-1}$, то швидкість реакції не лінійно залежатиме від концентрації основи $[B]$

$$r = \frac{k_1 k_2 [\text{ArX}] [\text{Y}^-] + k_1 k_3 [\text{ArX}] [\text{B}]^2}{2k_{-1}} \quad (20)$$

2 Якщо $k_3 [B] \ll k_{-1} + k_2$, то в знаменнику загального рівняння можна нехтувати величиною $k_3[B]$ і отримаємо рівняння

$$r = \frac{k_1 k_2 [ArX][B]}{k_{-1} + k_2} + \frac{k_1 k_3 [ArX][B]^2}{k_{-1} + k_2} = K [ArX][B] + K' [ArX][B]^2 \quad (21)$$

де

$$K = \frac{k_1 \cdot k_2}{k_{-1} + k_2}; \quad K' = \frac{k_1 \cdot k_3}{k_{-1} + k_2};$$

У цьому рівнянні є доповнення третього порядку. Це означає, що визначальною стадією процесу є розкладання проміжного σ -комплексу, а константа швидкості лінійно залежатиме від концентрації основи $[B]$.

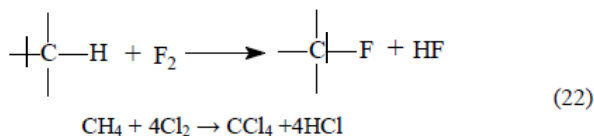
2.2 Кінетика і механізм реакції радикального характеру

2.2.1 Загальні закономірності радикальних реакцій

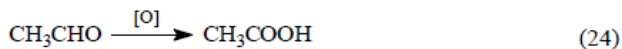
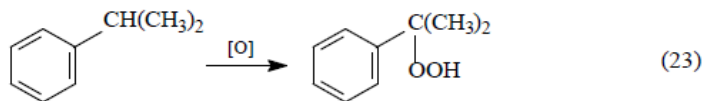
Радикальні реакції займають важливе місце в хімічній технології, при цьому їх можна умовно розділити на реакції заміщення, розщеплення і присиднання.

З процесів заміщення слід виділити:

флуорування і хлорування



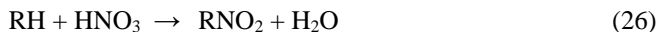
окиснення



сульфохлорування і сульфоокислення



нітрування по насиченому атому карбону

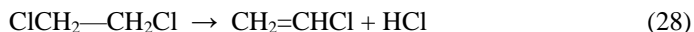


Розщеплення:

термічний крекінг і піроліз вуглеводнів

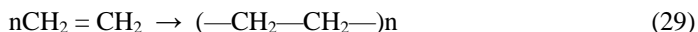


дегідрохлорування

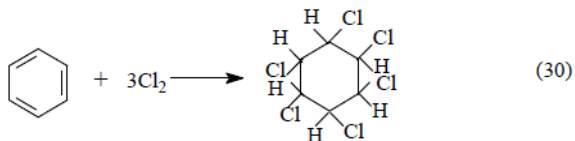


Приєднання:

полімеризація



галогенування ароматичної сполуки:

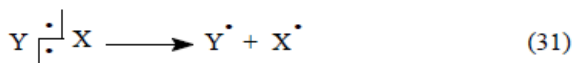


2.2.2 Основні стадії радикальних реакцій

Реакції радикального типу є ланцюговими процесами і складаються з трьох основних стадій: зародження ланцюга, при якому утворюються вільні радикали; продовження ланцюга, що веде до утворення продуктів реакції; обриву ланцюга, коли відбувається зникнення вільних радикалів.

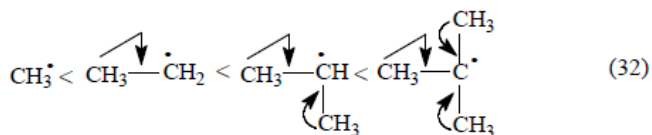
Зародження ланцюга.

Первинне утворення вільних радикалів відбувається при гемолітичному розриві зв'язку в молекулі



Для такого розриву необхідно прикласти певну енергію, оскільки енергія розриву ковалентного зв'язку достатньо велика. Гомолітичний розрив полегшується у тому випадку, коли радикали, що утворюються, здатні стабілізуватися за рахунок ефектів сполучення або гіперкон'югації з неспареним

електроном радикала. Наприклад, стабільність алкільних радикалів і швидкість розриву відповідних зв'язків змінюються в ряду:



З цієї ж причини стабільнішим радикалом є похідні ароматичного ряду:



Всі радикали є дуже реакційноздатними, що зумовлює дуже незначну концентрацію їх в реакційній суміші (10^{-6} – 10^{-8} моль/л).

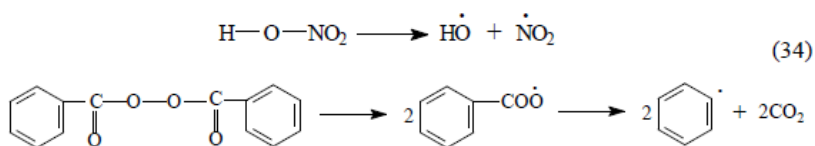
Стадія зародження ланцюга може бути ініційована такими чинниками:

1) *Термічне зародження ланцюга*

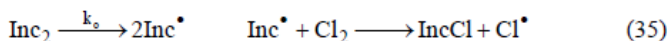
Коли енергія, необхідна для розриву зв'язку в молекулі, підводиться у вигляді тепла (термічне окиснення, крекінг);

2) *Хімічна ініціація ланцюга*

Ініціаторами називають сполуки, що здатні розщеплюватися з утворенням радикалів при нижчій температурі, ніж самі реагенти. Це дозволяє прискорити зародження ланцюга і провести весь процес при нижчій температурі. Ініціаторами можуть служити нітратна кислота, оксиди нітрогену, перекис бензоїлу, трет-бутил та інші речовини.



При зародженні ланцюга у присутності ініціатора Inc_2 спочатку утворюється специфічний радикал $\text{Inc}\cdot$, який швидко реагує з одним з реагентів з утворенням радикала, що веде подальший ланцюг



Лімітуючою, зазвичай, є перша реакція і вона визначає швидкість зародження ланцюга

$$r_0 = k_u [\text{Inc}_2] \quad (36)$$

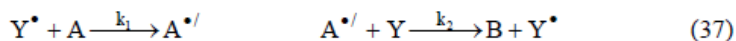
де k_u – константа швидкості утворення Inc;

3) Фотоліз і радіоліз

При опромінюванні УФ-світлом або іншими видами випромінювання молекули переходять в збуджений стан і полегшується гомолітичний розрив зв'язку. Швидкість зародження радикала визначається інтенсивністю опромінювання;

4) Продовження ланцюга

Вільний радикал, що утворився при зародженні ланцюга, володіючи високою реакційною здатністю, починає ланцюг перетворень, що ведуть до утворення продуктів реакції. Ланцюг складається з елементарних реакцій радикального характеру, що схематично можна зобразити:



У другій реакції утворився той же радикал Y , тому послідовність реакцій може повторюватися, і продовжуватиметься до тих пір, поки не зникне радикал Y . Сукупність елементарних реакцій, де утворюється радикал, що почав ланцюг, називається ланкою. Число ланок, що повторюються і складають ланцюг, називається довжиною ланцюга. Швидкість процесу визначається найповільнішою реакцією, наприклад $r_1 = k_1 [Y] [A]$;

5) Обрив ланцюга

В результаті обриву ланцюга відбувається зникнення вільного радикала. Ці реакції можуть бути мономолекулярними (лінійний обрив) або біномолекулярними (квадратичний).

Лінійний обрив мономолекулярний відносно радикалів, ведучих ланцюг. Може полягати в обриві ланцюга на стінці реактора, або іншої твердої поверхні



або на інгібіторах, тобто речовинах, здатних виводити активні радикали з ланцюгового процесу. До інгібіторів відносяться солі металів змінної валентності (Cu^{+1} , Fe^{+2} , Mn^{+2} та інші), а також органічні сполуки (аміни, феноли, хінони).



Швидкість лінійного обриву можна виразити

$$r_t = k_t [X] [\text{Ing}] \quad (40)$$

де $[\text{Ing}]$ – концентрація інгібітору.

Квадратичний обрив відбувається в результаті взаємодії двох радикалів з утворенням молекулярних продуктів:



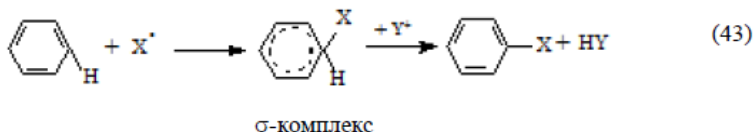
Процес взаємодії радикалів протікає з нульовою енергією активації і зворотне розщеплювання практично неможливе без додаткових енергетичних витрат. Швидкість квадратичного обриву описується рівнянням

$$r_t = k_t [R]^2 \quad \text{або} \quad r_t = k^t [R][X] \quad (42)$$

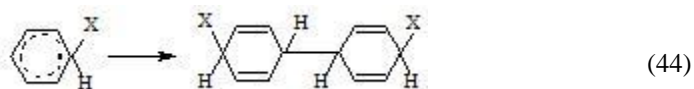
2.2.3 Радикальне заміщення в ароматичному ряду

Радикальне заміщення використовується переважно для введення в ароматичне кільце аміно- і гідроксигруп.

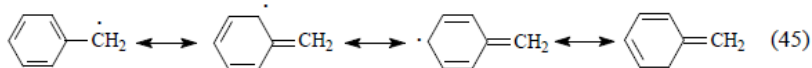
Заміщення протікає в дві стадії. На першій стадії радикал приєднується до молекули ароматичної сполуки з утворенням радикального σ -комплексу



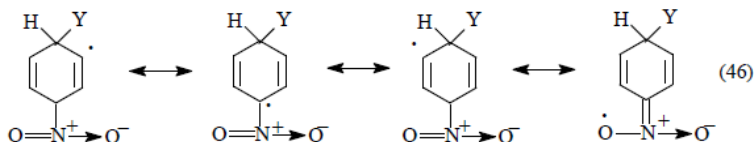
а на другій стадії цей комплекс взаємодіє з таким же, або іншим радикалом з утворенням продукту заміщення. Як побічні продукти можливе утворення продуктів димеризації радикального π -комплексу.



Співвідношення продуктів реакції залежить від характеру ароматичної сполуки і природи радикала X. Енергія перехідного стану, тобто σ -комплексу, істотно знижується, якщо вільний електрон здатний вступати в сполучення з π -електронами ароматичної системи, що має місце в бензеновому, ацильному і інших радикалах



У делокалізації неспареного електрона можуть брати участь замісники (як електронодонорні, так і електроноакцепторні), що знаходяться в *o*- і *n*-положеннях до місця радикальної атаки, підвищуючи тим самим стабільність σ -комплексу, що утворюється.



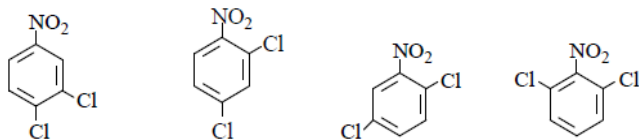
Рекомендована література: [1-3].

2.3 Контрольні питання

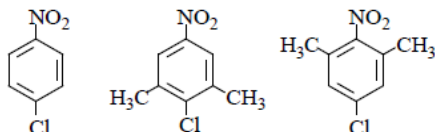
- 1 Що є основною ознакою протікання хімічної реакції по нуклеофільному механізму?
- 2 За яким механізмом протікає нуклеофільне заміщення при насиченому атомі карбону?
- 3 За яким механізмом протікає нуклеофільне заміщення при атомі карбо-ну ароматичної сполуки?
- 4 Які фактори впливають на швидкість хімічної реакції, що протікає по механізму нуклеофільного заміщення?
- 5 Які види каталізу мають місце при нуклеофільному заміщенні?
- 6 Яку роль виконує основний каталізатор і які сполуки відіграють роль каталітичної основи?
- 7 У яких процесах використовують міжфазний каталіз?
- 8 За якими ознаками визначають протікання хімічної реакції по гомолітичному механізму?
- 9 Через які стадії проходить хімічна реакція, що протікає по гомолітичному механізму?
- 10 Яка стадія визначає швидкість радикального процесу?
- 11 Якою може бути реакція обриву ланцюга?
- 12 Який вплив мають замісники на реакційну здатність ароматичних сполук, що протікають по радикальному механізму?

2.4 Рекомендовані завдання і вправи

1 Які утворюються сполуки і в якій з них більш легко відбувається заміщення атома хлору еквімолекулярною кількістю метилату натрію у наступних хлорнітробензенах. Назвіть отримані сполуки.



2 В якій з наведених сполук буде повільніше протікати нуклеофільне заміщення атома хлору?



3. Сформулюйте різницю впливу всіх факторів на реакції SN_1 - і SN_2 -заміщення.

4. Сформулюйте всі особливості, за якими можна відрізнити граничний механізм від класичних реакцій SN_1 - і SN_2 -заміщення.

5. Чим можна пояснити, що при реакції $RCl + I^-$ відбувається звернення конфігурації та швидкість реакції збільшується у більш полярному середовищі?

6. Чим пояснити, що для реакції $RCl + I^-$ знайдені загальний другий порядок та прискорююча дія електронодонорних замісників?

7. Поясніть механізм реакції $RCl + CH_3OH \rightarrow ROCH_3 + HCl$, яка підкорюється наступному кінетичному рівнянню

$$r = \{k_1 + k_2[CH_3OH]\} [RCl][CH_3OH]$$

8. Чому при взаємодії хлорпохідних з сульфідом натрію утворюється не естер, а сіль алкілсульфонової кислоти?

9 При якій бімолекулярній реакції ($RCl + HO^-$ або $RCl + RO^-$) утворюватиметься більше продуктів відщеплення?

10. Який продукт утвориться при дегідратації 1-окси-3-нітропропану і чому?

11. Обґрунтуйте правило нуклеофільного приєднання до несиметричних ненасичених зв'язків. Напишіть усі стадії утворення β, β' -диціандіетилсульфіду з H_2S та $CH_2=CHCN$.

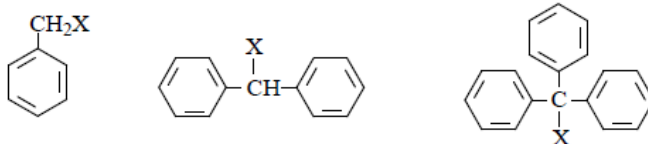
12 Напишіть елементарні стадії гідролізу $R_2C=NH$ в кетон. Який каталізатор потрібен для цього?

13. Напишіть елементарні стадії гідролізу $R_2C=NH$ в кетон. Який каталізатор потрібен для цього?

14. Алкоголіз естерів у присутності алкоголятів поступово уповільнюється. Поясніть причини цього та напишіть елементарні стадії всіх реакцій.

15. Алкоголіз естерів у присутності алкоголятів поступово уповільнюється. Поясніть причини цього та напишіть елементарні стадії всіх реакцій.

16. Які галогенарилакіли більш активні в реакціях нуклеофільного заміщення?



17. Напишіть формули проміжних сполук які отримані при обробці *n*-нітро- і *n*-нітрозохлорбензенів метилатом натрію. Яке з них буде більш стабільним?

18. Яка сполука більш легко взаємодіє з етилатом натрію: *n*-бромнітробензен або *n*-бромфенілметилсульфон?

19. Якщо швидкість гідролізу бромистого бензилу у 48 % етанолі при 83 °С прийняти за 1, то швидкість гідролізу бромистих *m*-нітро- і *n*-нітробензилів дорівнює відповідно 0,088 і 0,072. Який механізм здатен пояснити ці експериментальні дані?

20. *n*-Нітро-, *n*-ацетил-, *n*-метокси- і *n*-*N,N*-диметиламінобромбензени реагують з піперидином у бензені при 25 °С. Які при цьому утворюються сполуки та з якою швидкістю? При обробці 2,3,4-тринітроанізола етилатом натрію утворюється діетиловий етер 2,4-динітро-резорцину. Наведіть схему утворення цієї сполуки.

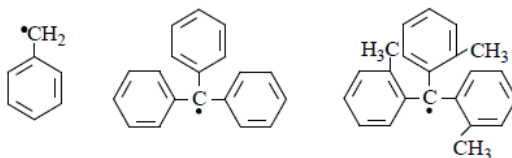
21. При обробці 2,3,4-тринітроанізола етилатом натрію утворюється діетиловий етер 2,4-динітрорезорцину. Наведіть схему утворення цієї сполуки.

22. Які з наведених нижче пар сполук будуть легше утворювати радикали при нагріванні: а) $(C_6H_5)_3C-C(C_6H_5)_3$ або $(C_6H_5)_2CH-(C_6H_5)_2$;

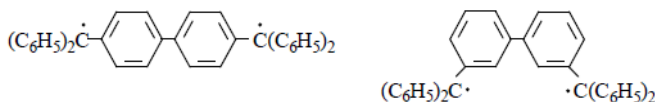
б) $(C_6H_5)_2N-N(C_6H_5)_2$ або $(C_6H_5)_2CH-CH(C_6H_5)_2$?

23. Який з наведених нижче радикалів більш стійкий?

а)



б)



24. Які утворюються сполуки при дії на нітробензен *n*-толільного і *n*-бромфенільного радикалів?

25. Які утворюються сполуки при розкладанні пероксиду бензоїлу у розчині: бензену; пиридину; хлорбензену; нітробензену?

26. При розкладанні пероксиду бензоїлу у чотирьоххлористому карбоні утворюються хлорбензен, *n*-трихлорметилбензойна кислота та гексахлоретан. Поясніть течію цієї реакції.

27. Нітробензен реагує з пероксидом гідрогену у присутності Fe^{+2} з утворенням ізомерних нітрофенолів. Якого з ізомерів утвориться більше?

На 9 практичному занятті виконується контрольна робота з розглянутого теоретичного матеріалу.

По результатах практичних занять студент повинен знати:

- типи механізмів нуклеофільного заміщення при насиченому атому вуглецю;

- особливості нуклеофільного заміщення в ароматичне кільце;

- типи каталізу в реакціях нуклеофільного заміщення;

- основні стадії радикального механізму;

- утворення активної частки – радикалу;

- особливості радикальних процесів.

вміти:

- дати характеристику та визначення механізму реакції нуклеофільного заміщення;

- обґрунтовано написати механізм хімічної реакції;

- з'ясувати напрямок течії реакції та висунути умови, що впливають на швидкість реакції.

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ № 10-12

Тема 3: Кореляційний метод аналізу впливу замісників в хімічних реакціях заміщення.

Теоретична частина

3.1 Кількісна оцінка впливу замісників на швидкість реакції

Для кількісної оцінки впливу замісників на реакційну здатність ароматичних сполук використовують метод кореляційного аналізу. В основу методу покладено уявлення про те, що будь-який замісник в ароматичному кільці характеризується певною і постійною мірою свого впливу на перебування електронної густини на реакційному центрі молекули. Цей захід впливу замісника (константа замісника) не залежить від умов проведення реакції. Вплив замісників на реакційну здатність ароматичних сполук описується за допомогою рівняння Гаммета.

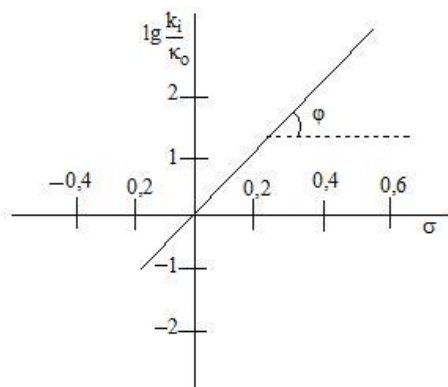
$$\lg k_i / k_o = \rho \sigma \quad \text{або} \quad \lg K / K_o = \sigma \quad (1)$$

де k_o і K_o – константа швидкості і константа рівноваги незаміщеної ароматичної сполуки;

k_i і K – константа швидкості і константа рівноваги ароматичної сполуки, що має замісник в m - і n -положенні до реакційного центру молекули;

ρ – константа серії реакцій;

σ – константа замісника. Величина оцінюється по впливу замісників на стандартну серію рівноваги іонізації бензойних кислот у воді, для якої прийнято $\rho = 1$.



Рівняння Гаммета зображується графічно у вигляді прямої, що проходить через початок координат в координатах $\lg k_1/k_2$. Тангенс кута нахилу прямої ($\text{tg } \varphi$) відповідає константі серії реакцій. Константа характеризує відносну чутливість даного реакційного перетворення (або рівноваги) до структурних змін ароматичної сполуки. Вона може мати як позитивний, так і негативний знак, що визначається шляхом вивчення кінетики

реакції. Константа залежить від активності атакуючої частки: чим активніше електрофільний агент, тим менше абсолютна величина.

У разі електрофільного заміщення, коли заміщення відбувається в *o*-, *n*- і *m*-положення, рівняння Гаммета не достатньо корелює результати заміщення. Це пояснюється тим, що σ -константи Гаммета враховують вплив індукційного ефекту замісника і недостатньо враховують вплив сполучення його з реакційним центром. У зв'язку з цим Браун ввів константи замісників σ_n^{+-} і σ_m^{+-} , які дозволили достатньо повно охарактеризувати електрофільне заміщення і рівняння прийняло вигляд

$$\lg k_i/k_o = \rho \sigma_i^+ \quad (2)$$

До недоліків рівняння Гаммета слід віднести також той факт, що воно не враховує вплив замісників в *o*-положення, зважаючи на просторовий стеричний вплив замісника. Тафт модифікував рівняння Гаммета

$$\lg k_i/k_o = \sigma^* + E_s \quad (3)$$

де σ^* – константа замісника Тафта, не ідентична константі Гаммета;
 E_s – параметр, що визначає стеричний чинник.

Як стандартну речовину Тафт вибрав оцтову кислоту і прийняв, що $\sigma_{-CH_3} = 0$ (по Гаммету $\sigma_{-H} = 0$), тоді $-\sigma_H^* = 0,49$. За допомогою σ^* – константи Тафта можна обчислити σ індуктивного ефекту ($\sigma_i \approx 0,16\sigma^*$).

Таким чином, використовуючи рівняння Гаммета або його модифікації можна оцінити вплив замісників і реакційну здатність будь-якої сполуки в різних серіях реакцій.

3.2 Контрольні питання

1. За своїм впливом і орієнтацією входження нових замісників у реакціях електрофільного заміщення на яку кількість груп умовно діляться замісники?

2. Якими типами електрофільної взаємодії обумовлено вплив замісника на реакційну здатність органічної сполуки?

3. Яке рівняння покладено в основу методу кількісної оцінки впливу замісника на реакційну здатність органічної сполуки?

4. Як заряджений реакційний центр ароматичної сполуки, якщо замісника має позитивний знак? Наведіть декілька прикладів таких сполук.

5. На реакційному центрі спостерігається підвищення електронної густини внаслідок впливу замісника. Який знак має цього замісника?

6. Який знак повинна мати константа в рівнянні Гаммета, якщо реакція полегшується ефектом, який знижує електрону густину на реакційному центрі?

7 Вкажіть тип реакції (електрофільна або нуклеофільна), якщо в рівнянні Гаммета має негативне значення.

8 Вкажіть тип реакції та наведіть декілька прикладів таких реакцій для бензойної кислоти, коли в рівнянні Гаммета є позитивним.

3.3 Рекомендовані завдання і вправи

Приклад 1

Визначте pK_a n -хлорбензойної кислоти в 40 % етанолі.

Рішення

Основна реакційна серія – дисоціація карбонових кислот – має індекс I – II [6] (додаток 1). Реакційна серія з цим індексом і вказаним розчинником приведена в додатку 4 [6] під № 4. З цієї ж таблиці видно, що реакції рівне 1,668, а $\lg K_o = -4,871$ і для розрахунку слід користуватися рівнянням

$$\lg K = \lg K_o + \sigma$$

По додатку 2 знаходимо величину для n -Cl 0,227. Підставивши значення в рівняння отримаємо

$$\lg K = -4,871 + 1,668 \cdot 0,227 = -4,493.$$

Враховуючи величину S (додаток 4) отримуємо шукану величину

$$pK_a = 4,493 \pm 0,219$$

Приклад 2

Визначити швидкість реакції бензоїлювання n -нітроаніліну в нітробензені при 55 °C.

Рішення

Основна серія бензоїлювання заміщених амінів має індекс 42-II [6] (додаток 1). Реакційна серія з цим індексом і вказаним розчинником має № 72 ($\lg K_o = -0,485 = -2,39$).

Для розрахунку слід користуватися рівнянням (5а)

$$\lg K = k_o + \rho\sigma.$$

Величина σ^- для $n\text{-NO}_2$ – групи 1,270 [6] (додаток 2). Підставивши значення в рівняння отримаємо

$$\lg K = -0,485 + (-2,39 \cdot 1,270) = -3,52$$

$$K = 3,9 \cdot 10^{-4} \text{ л/(моль} \cdot \text{с)}$$

1.1. Значення pK_a бензойної кислоти 4,12 (при 20 °С). Обчисліть K_a .

1.2. Величина pK_a аніліну 4,58 (при 25 °С). Визначите значення K_a .

1.3. Значення pK_a фенолу 9,98 (при 20 °С). Обчисліть значення K_a .

1.4. Значення pK_a n -метилбензойної кислоти у воді при 25 °С 4,37
Обчислити значення H_o .

1.5. Обчисліть константу кислотності n -хлорфенола у воді при 25 °С, якщо pK_a фенолу дорівнює 10,0 постійна ρ 2,113, а σ_{Cl} 0,227.

1.6. Значення pK_a n -метилбензойної кислоти у воді при 25 °С 4,37, бензойною 4,17. Обчисліть σ_{CH_3} , якщо постійна серія дорівнює 1.

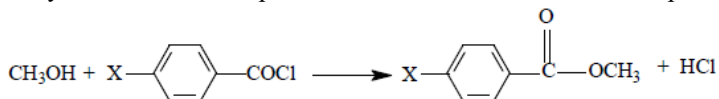
1.7. Обчисліть H_o для m - і n -нітрофенолів, якщо K_o для фенолу при 25 °С дорівнює $1,3 \cdot 10^{-10}$, а $\rho = 2,113$.

1.8. Константи іонізації m - і n -нітробензойних кислот при 25 °С дорівнюють $3,21 \cdot 10^{-4}$ і $3,7 \cdot 10^{-4}$ відповідно K_o бензойної кислоти $6,27 \cdot 10^{-5}$ при 25 °С. Обчислите σ -мета і σ -пара для нітрогрупи.

1.9. Константи іонізації мета- і пара-метоксибензойних кислот при 25 °С дорівнюють $8,17 \cdot 10^{-5}$ і $3,38 \cdot 10^{-5}$ відповідно, а K_o бензойної кислоти в цих умовах $6,27 \cdot 10^{-5}$. Обчисліть значення σ -мета і σ -пара для метоксигрупи.

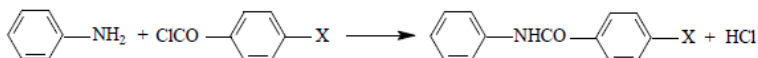
1.10. Константи іонізації m - і n -фтор і n -хлорбензойних кислот при 25 °С дорівнюють $1,36 \cdot 10^{-4}$, $1,48 \cdot 10^{-4}$ і $0,7 \cdot 10^{-4}$, K_o бензойної кислоти при 25 °С дорівнює $6,27 \cdot 10^{-5}$. Обчисліть σ -мета, σ -пара для фтору і σ -пара для хлору.

2.1. Обчисліть константи швидкості утворення складних естерів при 0 °С з метанолу і n -ацетил-, n -нітро-, m -метил- і n -метоксибензоїлхлоридів.



Хлорангідриди яких кислот легше реагують в цих умовах?

2.2. Обчисліть константу швидкості ацилювання аніліну в бензені при 25 °С n -нітро-, n -хлор-, n -метокси- і n -диметиламінобензоїлхлоридами



Поясніть вплив замісників на реакційну здатність хлорангідридів бензойних кислот.

2.3. Користуючись рівнянням Гаммета, обчисліть відносні швидкості реакції нітрування етилбензену в *m*- і *p*-положеннях, якщо нітрування проводити в оцтовій кислоті при 25 °С?

2.4. Користуючись значенням σ , обчисліть відносну швидкість реакцій хлорування нітробензену і фенолу в крижаній оцтовій кислоті при 25 °С, прийняти швидкість хлорування бензину в цих умовах рівною 1.

2.5. Обчисліть значення констант іонізації для *m*- і *p*-трифтенметилбензойних кислот, а також *m*-, *p*-трифтенметиланілінів.

Пояснити вплив замісників.

2.6. Розрахуйте константи швидкості наступних реакцій:

а) 2,4-динітрохлорбензен + 3-хлор-4-метоксіанілін (етиловий спирт 25 °С).

б) 1-хлор-2,4-динітронафталін + 3-хлор-4-метоксіанілін (етиловий спирт, 25 °С).

в) 2,4-динітрофторбензен + 3-хлор-4-метоксіанілін (етиловий спирт 20 °С).

2.7. 2,4-Динітрохлорбензен реагує в етиловому спирті при 25°C з 3-хлор 4-нітроаніліном, 4-хлор-3-нітроаніліном, 3-хлор-4-метоксіаніліном і 3,4-дихлораніліном. Які утворюються сполуки і які константи швидкостей цих реакцій?

2.8. 1-Хлор-2,4-динітронафтален реагує при 25 °С в етиловому спирті з *n*-анізидином, і *n*-толуїдином і 3-хлор-4-метоксіаніліном. Які сполуки утворюються в результаті цих реакцій? Розташуєте вказані аміни в порядку зростання швидкості їх реакцій.

2.9. У скільки разів міняється швидкість кожної реакції:

а) 2,4-динітрохлорбензена з *n*-анізидином і *n*-аміноацетофеноном в етиловому спирті при 25 і 100 °С?

б) 2,4-динітрофторбензена з тими ж реагентами, але при 20 і 40 °С?

2.10. Обчислите швидкості гідролізу *n*-ацетил-, *n*-метокси-, *n*-бром- і *n*-нітробензилхлоридів в 47,7 % етиловому спирті при 30 і 83 °С. Як змінюються співвідношення швидкостей гідролізу цих сполук з температурою?

Рекомендована література: [2-3], [6].

На 12 практичному занятті виконується контрольна робота з розв'язання вправ і задач.

По результатах практичних занять студент повинен

знати:

- рівняння Гаммета, необхідність та умови його використання;
- недоліки рівняння Гаммета та його удосконалення.

вміти:

- використовувати рівняння Гаммета для розрахунку співвідношення
- отриманих ізомерних сполук;
- користуватися довідковими таблицями реакційної здатності ароматичних сполук.

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Лебедев Н.Н., Манаков М.Н., Швец В.Р. Теория технологических процессов основного органического и нефтехимического синтеза, М: Высшая школа, 1984. – 477 с.
- 2 Лисицын В.Н., Химия и технология промежуточных продуктов. М.: Химия. 1987. – 367 с.
- 3 Эмануэль Н.М., Кнорре А.Г. Курс химической кинетики, М.: Высшая школа, 1974. – 389 с.
- 4 Казицына Л.А., Куплетская Н.В. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии, М: изд. МГУ, 1979. – 157 с.
- 5 Х.Райхардт. Растворители в органической химии, Л.: изд. «Химия», 1973. – 149 с.
- 6 Эфрос Л.С., Квитко И.Я. Химия и технология ароматических соединений в задачах и упражнениях. Л.: Химия, 1971. – 483 с.
- 7 З.Г. Піх. Теорія хімічних процесів органічного синтезу, Львів: «Львівський політехнік», 2002. – 395 с.
- 8 Збірник тестів з дисципліни «Теорія хіміко-технологічних процесів синтезу біологічно-активних речовин» (для здобувачів вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація») / Уклад.: Т.М. Галстян, В.П. Шапкін, Н.І. Пономаренко. – Київ: СНУ ім. В.Даля, 2023. – 18 с.
- 9 Конспект лекцій з дисципліни: «Теорія хіміко-технологічних процесів синтезу біологічно-активних речовин» (для здобувачів вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація») (Електронне видання) / Уклад.: Т.М. Галстян, В.П. Шапкін, Н.І. Пономаренко. – Київ: вид-во СНУ ім. В. Даля, 2023. – 171 с.

Навчальне видання

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ

з дисципліни

«ТЕОРІЯ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ СИНТЕЗУ

БІОЛОГІЧНО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН»

(для здобувачів вищої освіти спеціальності

226 «Фармація, промислова фармація» освітнього ступеню бакалавр)

(Електронне видання)

Укладачі

Т.М. Галстян к.х.н., доц.

В.П. Шапкін, к.х.н., доц.

Н.І. Пономаренко, к.фарм.н., доц.

Оригінал-макет

В.П. Шапкін

Підписано до друку _____

Формат 60x84 1/8. Папір типограф. Гарнітура Times

Друк офсетний. Умов.друк.арк. _____. Облік.видавн.арк. _____

Тираж ____ екз. Вид.№ _____ Замовл. ____ Ціна договірна

Видавництво Східноукраїнського національного університету

імені Володимира Даля

Адреса видавництва: м. Київ, вул. Іоанна Павла II, 17.

Телефон: +38 (050) 218 04 78, факс (06452) 4 03 42

E-mail: vidavnictvosnu.ua@gmail.com