



Лекции по органической химии

*Лектор – Сарычева Тамара Александровна,
к.х.н., доцент кафедры биотехнологии и
органической химии*

Замещение галогена в арилгалогенидах

Алхимики.

*Итальянский художник Пьетро
Лонги, 1757 год.*

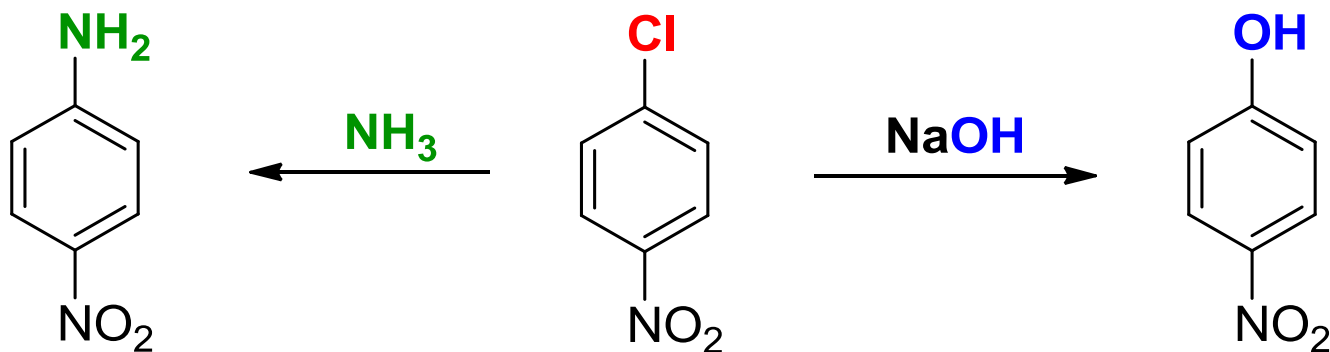
*И в мире нет таких вершин,
Что взять нельзя!*

Владимир Высоцкий

Нуклеофильное замещение галогена в арилгалогенидах

Гидроксилирование и аминирование

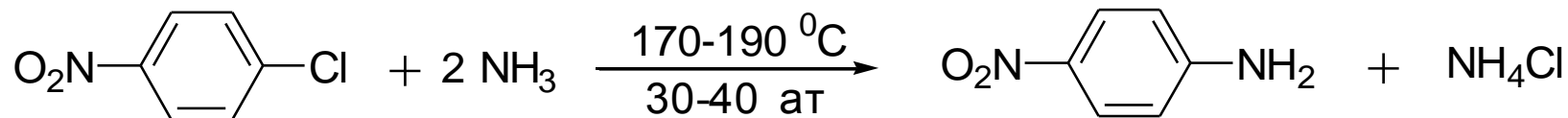
$-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$



1870 г. Энгельгардт и Лачинов

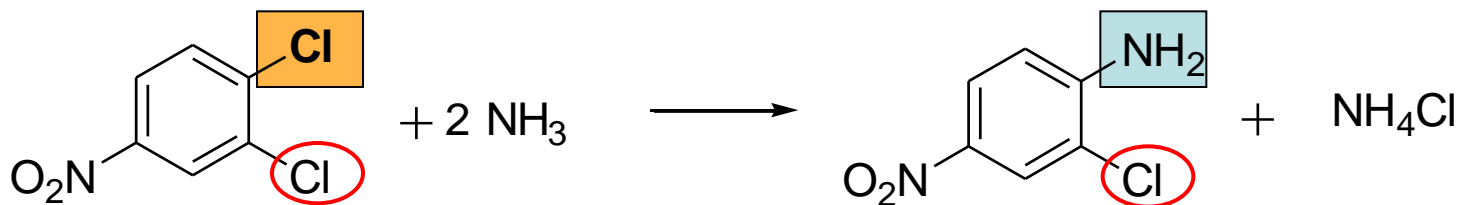
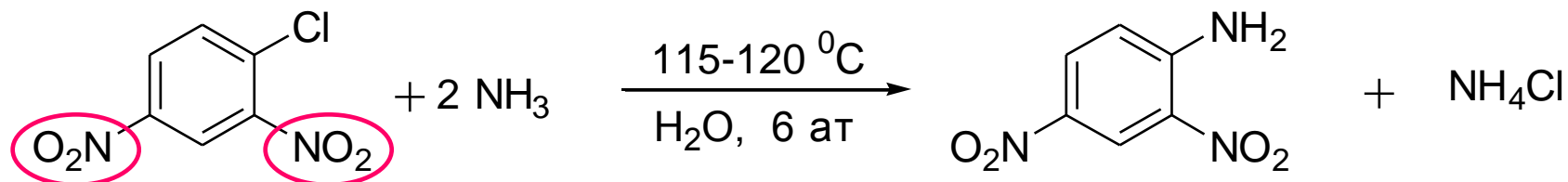
Замещение галогена на аминогруппу

Замещение галогена в активированных аригалогенидах

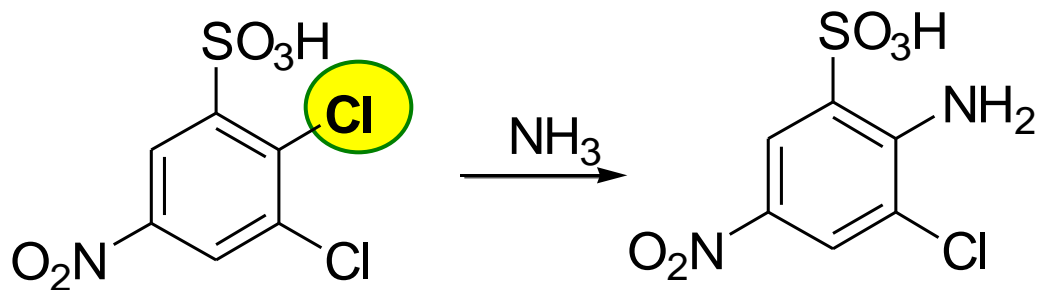
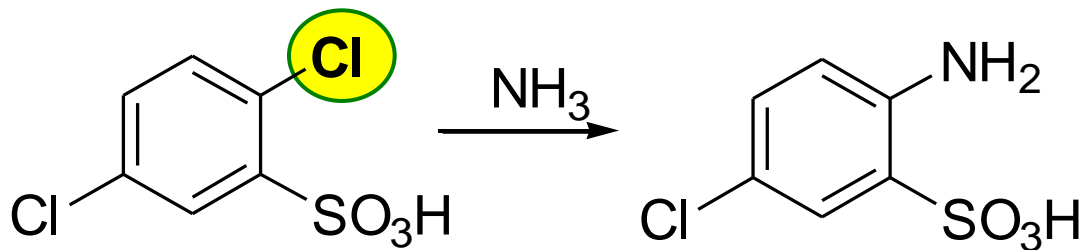


Выход 94%

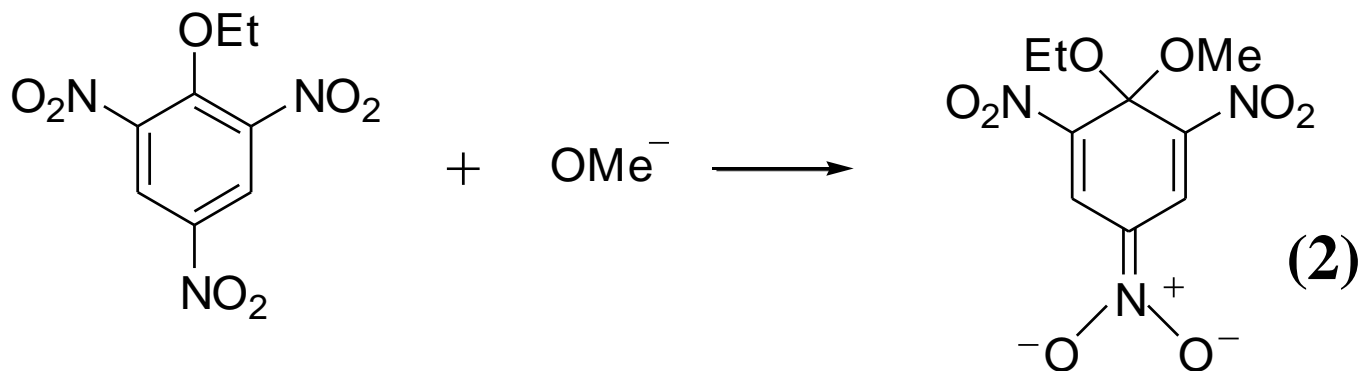
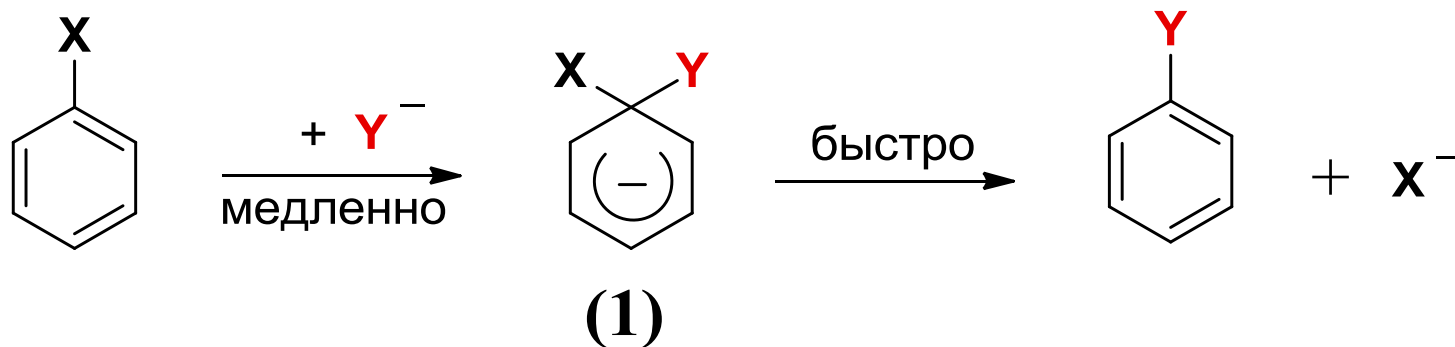
автоклав, 30% водный раствор аммиака



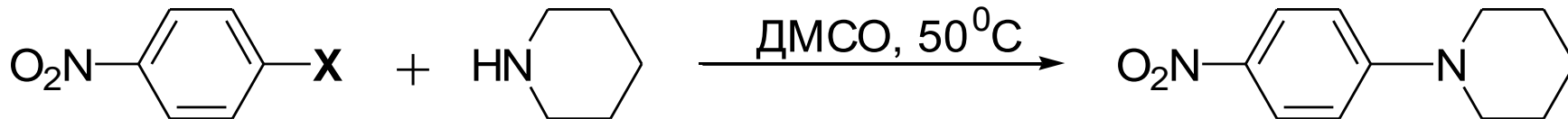
Аналогично ведут себя и другие полигалогидные соединения, содержащие электроноакцепторные заместители:



Механизм нуклеофильного замещения в активированных арилгалогенидах и в каталитических реакциях (S_NAr)



соли Мейзенгеймера, 1902 год

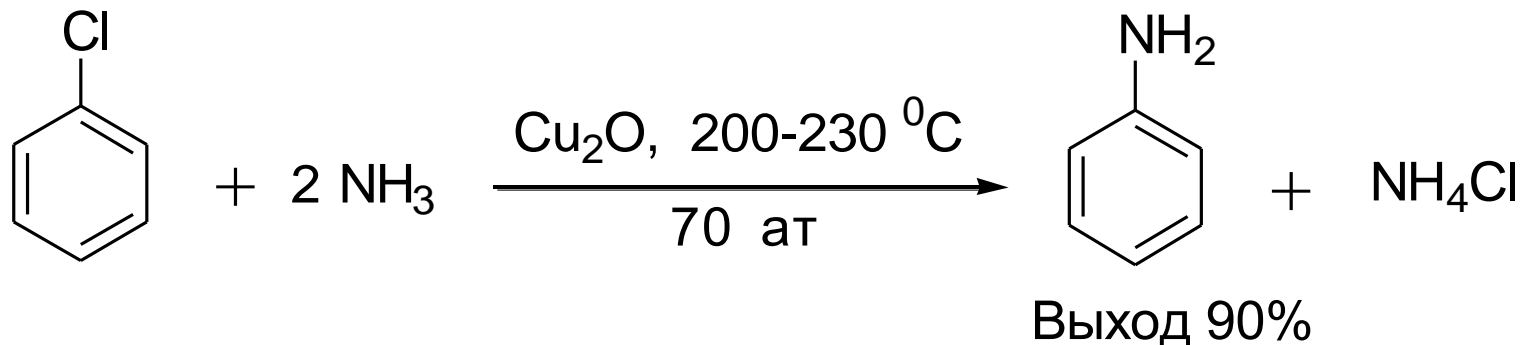


Относительные скорости замещения галогенов

X	F	Cl	Br	I
$k_{\text{отн.}}$	412	1	1,17	0,26

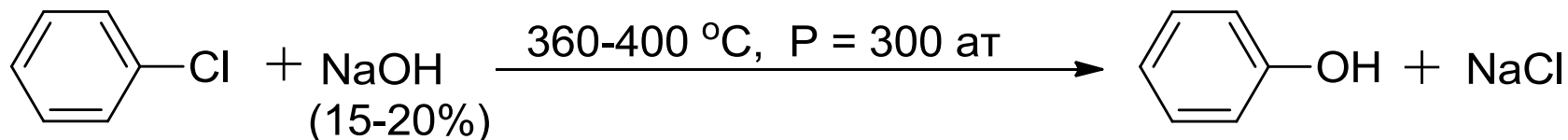
- Фтор является самой лучшей уходящей группой среди галогенов в реакциях S_NAr .
- В реакциях, протекающих по механизму S_N1 и S_N2 , фтор – самая плохая уходящая группа среди галогенов.
- Рассмотренный случай является примером влияния элемента.

Замещение галогена на NH₂-группу в неактивированных аригалогенидах

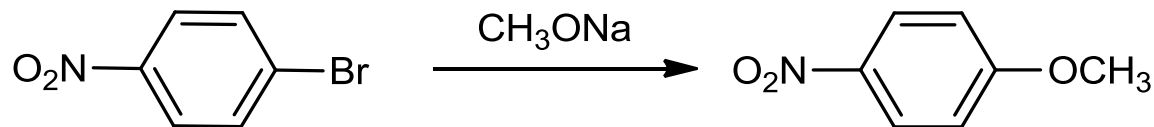


Замещение галогена на гидрокси- и алкоксигруппу

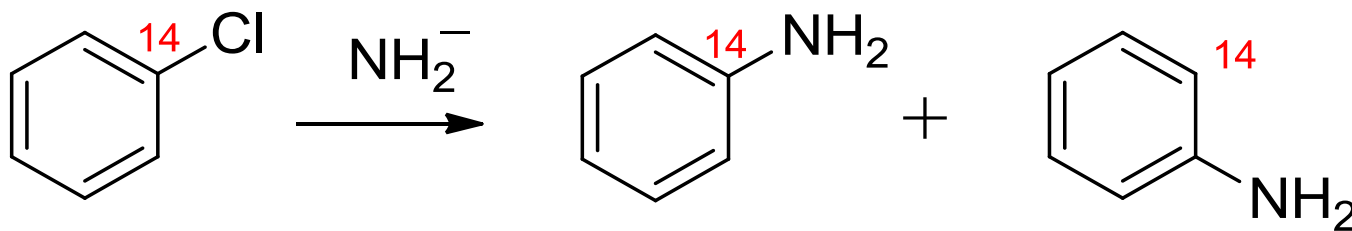
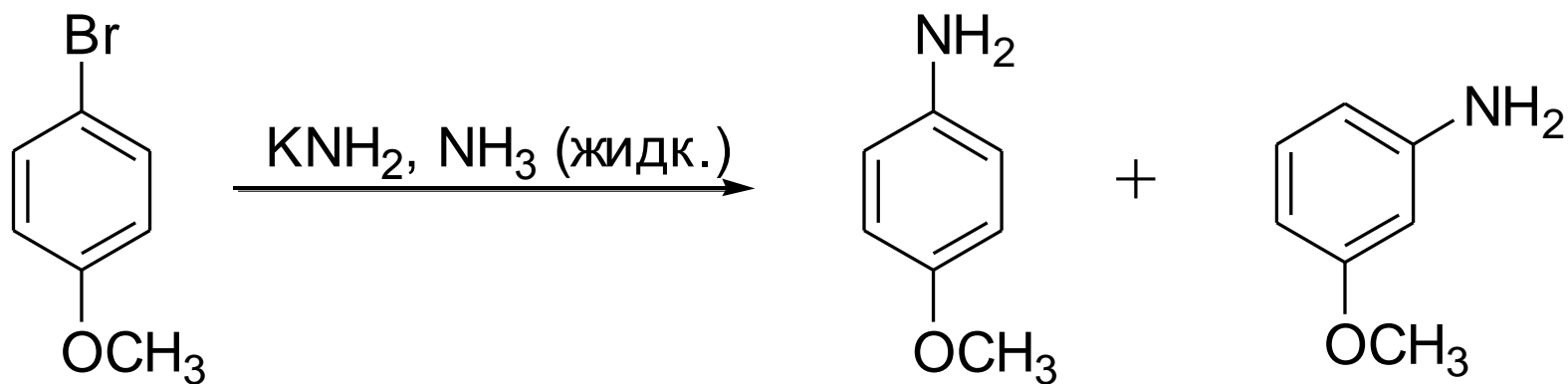
Промышленное получение фенола



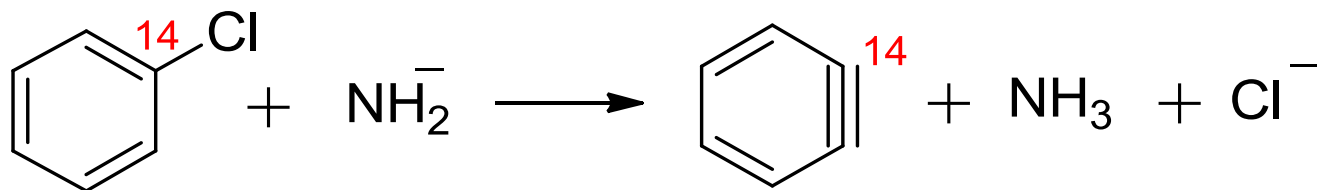
Получение простых эфиров



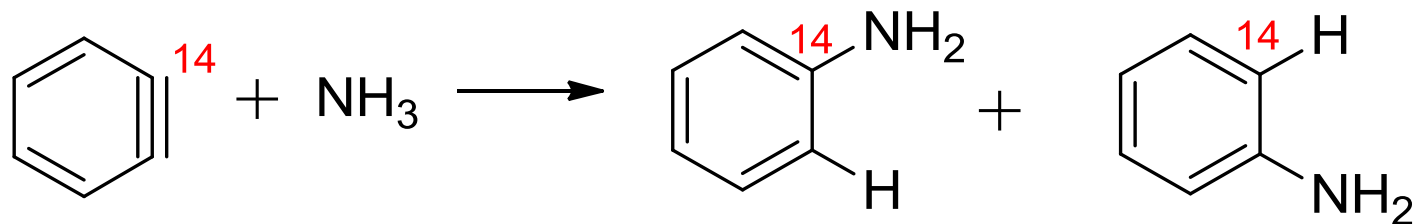
Ариновый механизм (кине-замещение)



Механизм реакции включает две стадии

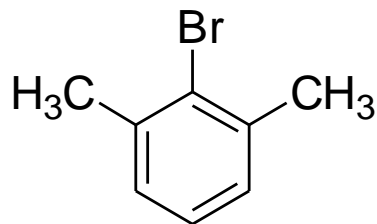


Дегидробензол (арин)

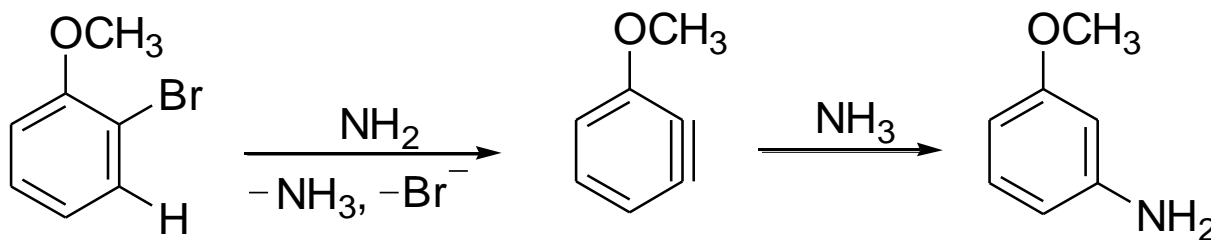


Другие доказательства аринового механизма:

1. Арилгалогениды, имеющие два *орто*-заместителя, не вступают в реакции нуклеофильного замещения из-за невозможности образования дегидробензола.

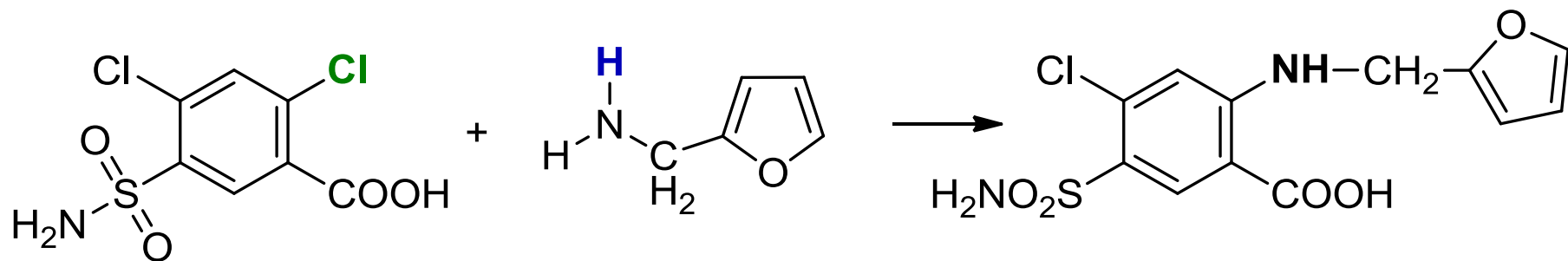


2. В некоторых случаях ароматическое нуклеофильное замещение происходит исключительно по другому положению. Эти реакции получили название кин-замещения.



3. Порядок реакционной способности галогенидов в этих реакциях $I > Br > Cl > F$, указывает, что лимитирующей стадией является отщепление галогена.

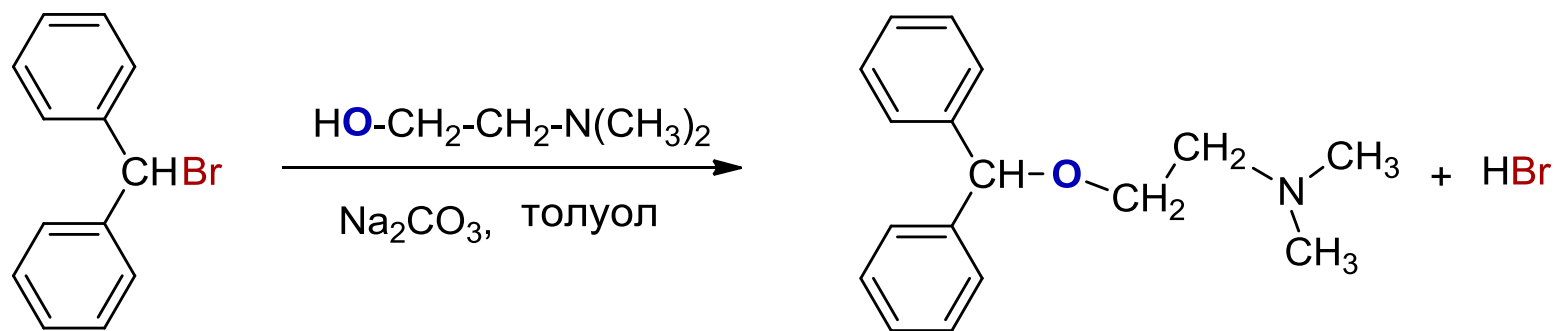
Примеры гидроксирования и аминирования при получении лекарственных препаратов



фуросемид

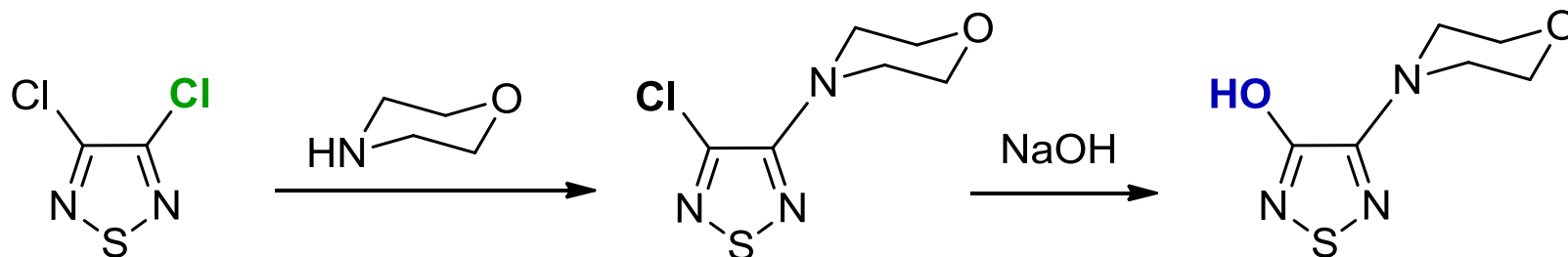


Получение димедрола



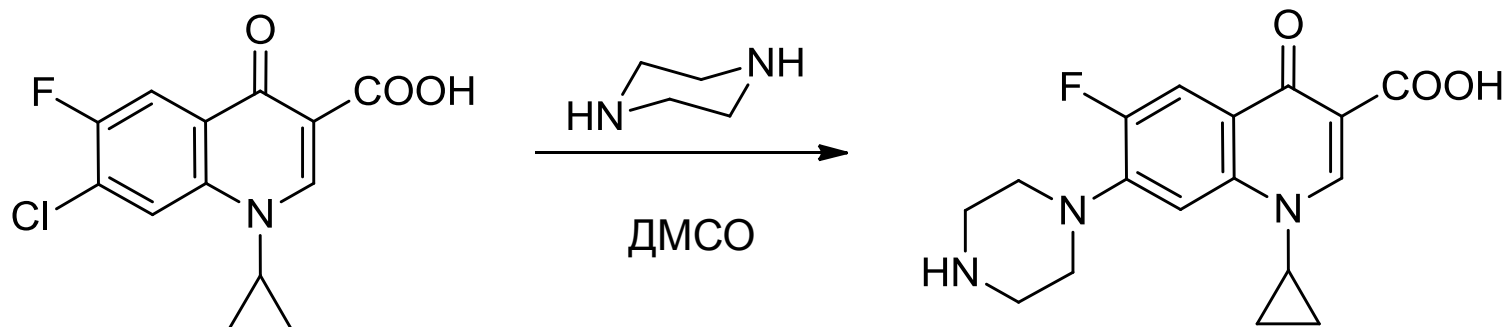
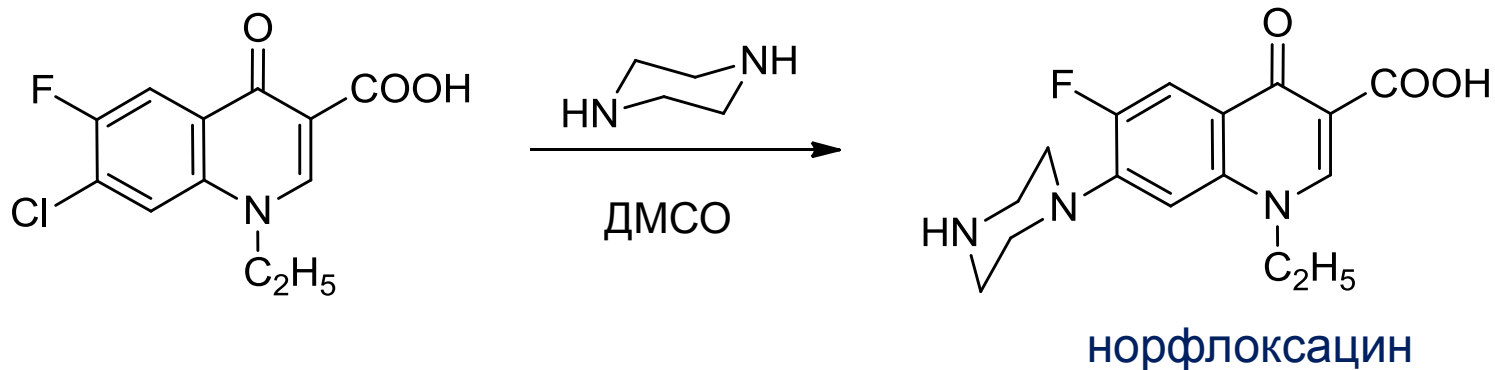
димедрол

На одной из стадий синтеза **тимолола** (используют для лечения глаукомы) атомы хлора последовательно замещают остатком морфолина и гидроксильной группой:



3,4-дихлортиадиазол

Синтез антибиотиков – производных фторхинолона (применяются с конца 1980-х годов)



1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота

Ципрофлоксацин (ципролет) – лидер продаж 1990 г.
В 3 – 8 раз активнее норфлоксацина