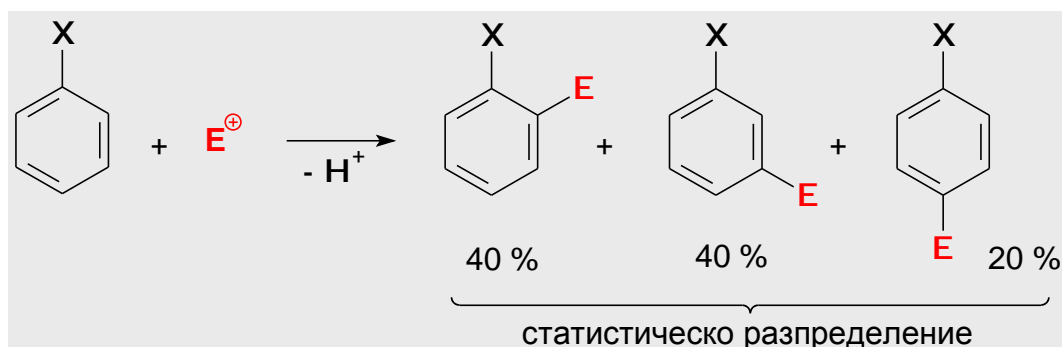


Теория за ориентиращото влияние на заместителите при реакциите на електрофилно заместване (S_E)

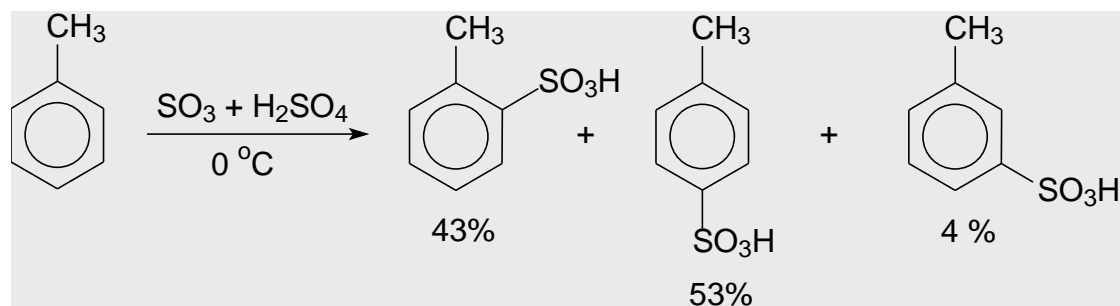
Ако на реакция на електрофилно заместване (S_E) се подложи монозаместен бензен (C₆H₅-X) и ако природата на заместителя X не влияеше върху хода на реакцията, би следвало да очакваме продуктите (X-C₆H₄-E) да се получават със статистическо разпределение на добивите, като разбира се на *орто*- и на *мета*-място вероятността да протече заместването би била двойно по-висока, отколкото на *пара*-място:



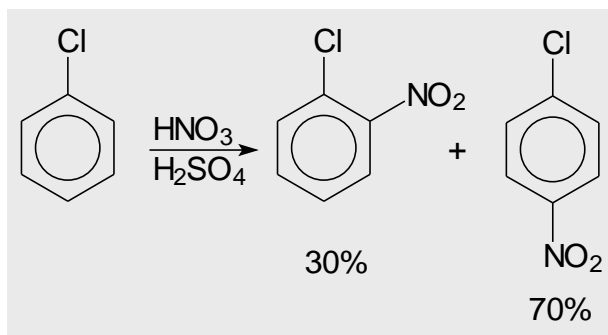
Опитът обаче показва, че във всички случаи изходът от реакцията се определя от вида на заместителя X. Най-общо заместителите се причисляват към две основни групи: (1) които ориентират постъпването на следващия заместител на *о*- и *р*-място, и (2) които ориентират главно на *т*-място. С други думи разпределението на добивите на практика е различно от очакваното статистическо разпределение 2:2:1 (или 40:40:20 %), т. е. реакциите S_E при наличие на заместители в ароматното ядро протичат **региоселективно**.

Следните примери добре илюстрират региоселективността на електрофилното заместване при субстрати, притежаващи различни заместители:

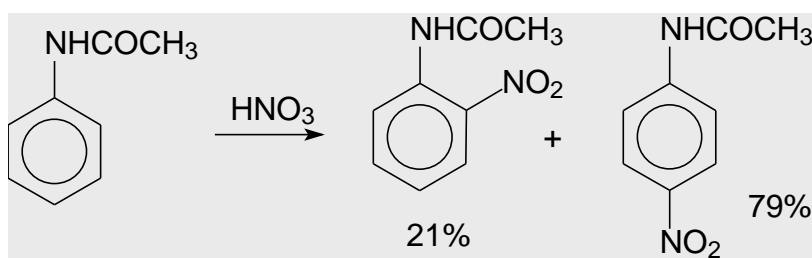
(1) Сулфонирането на **толуен** води главно до смес от *о*- и *р*-толуенсулфонови киселини (преобладава *р*-изомерът), а *т*-изомерът е с незначителен добив:



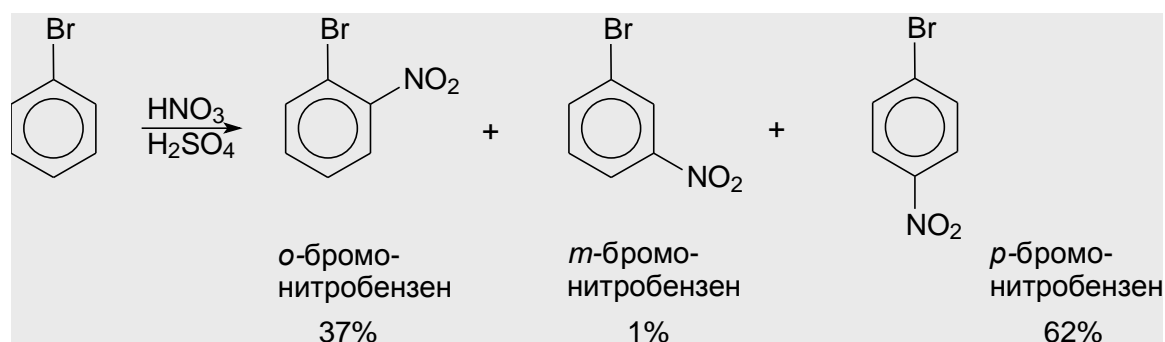
(2) Нитрирането на **хлоробензен** също дава смес от *о*- и *р*-дизаместени продукти, в която *р*-нитрохлоробензенът е значително повече:



(3) При нитриране на **ацетанилид** се получава смес от *o*- и *p*-дизаместени продукти, но главен продукт практически е *p*-нитроацетанилидът:

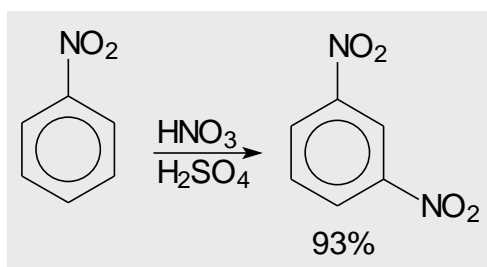


(4) При нитриране на **бромобензен** се получава смес от трите дизаместени продукта, но *m*-бромонитробензенът е в много малко количество:

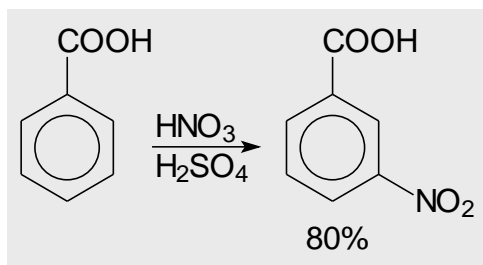


следователно бромът (а същото се отнася и за останалите халогени) е *o,p*-ориентиращ заместител.

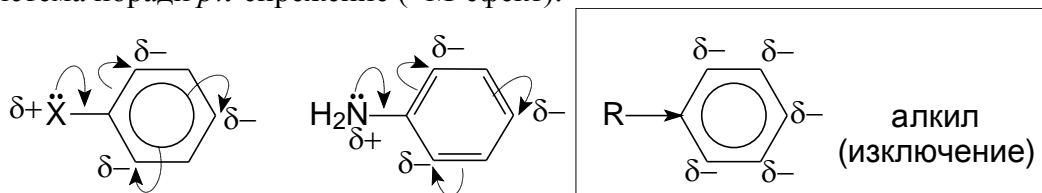
(5) При нитриране на **нитробензен** при 100 °C главният продукт е *m*-динитробензен:



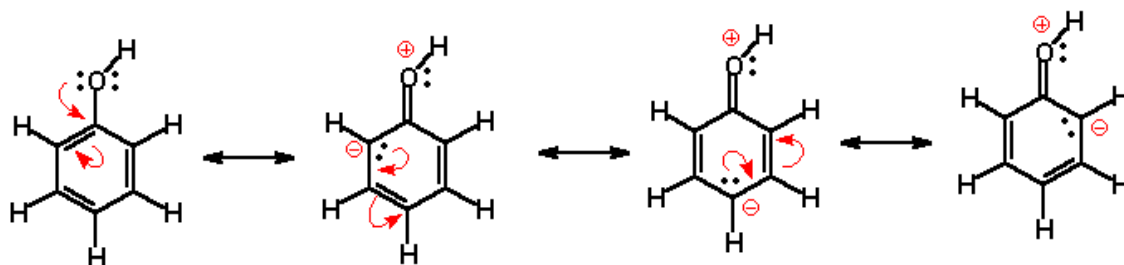
(6) При нитриране на **бензоена киселина** главният продукт е *m*-нитробензоена киселина:



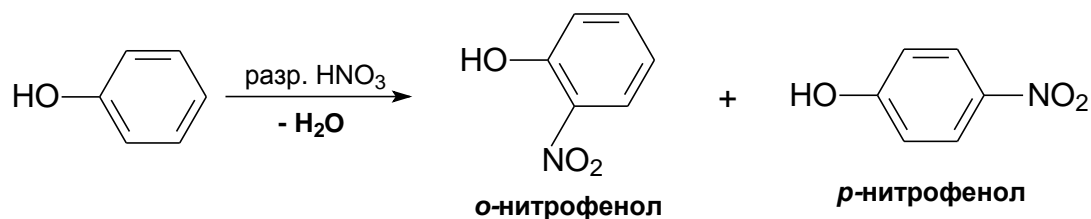
Активиране на ароматната система. Когато заместителят притежава свободна p -електронна двойка (p^2) при атома, който е непосредствено свързан с ароматното ядро, е възможно отдаване на електронна плътност към ароматната система поради $p\pi$ -спрежение (+M-ефект):



Такива ароматни системи много по-бързо взаимодействат с електрофили, отколкото бензена. Така например фенолната хидроксилна група е един от най-силно активиращите заместители (има силно изразен +M-ефект); с гранични структури този ефект може да се представи по следния начин:



Фенолът реагира така лесно, че например при нитриране с конц. азотна киселина се получава направо 2,4,6-тринитрофенол (*пикринова киселина*, мощен експлозив!), а при бромирание, дори без катализатор — направо 2,4,6-трибромфенол. За да се приготвят мононитрофеноли, се използва разредена азотна киселина. При това се получава смес от *o*- и *p*-изомери (в този случай добивът на *o*-нитрофенол е значително по-висок поради възможността да се стабилизира чрез вътрешномолекулна водородна връзка):

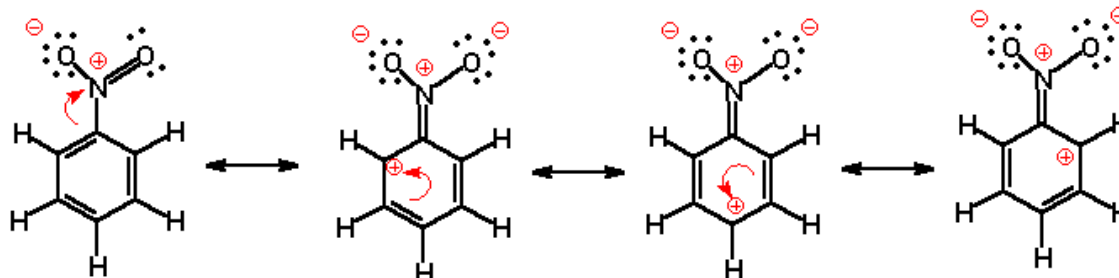


При активиране ароматното ядро като цяло се обогатява на електронна плътност — под влияние на +M-ефекта обаче електронната плътност се струпва най-вече на *o*- и *p*-местата. Ето защо електрофилът атакува с предпочитание точно тези места, т. е. **активиращите заместители ориентират реакциите S_E на *o*- и *p*-място.**

Деактивиране на ароматната система. Когато заместителят съдържа спрегната с ароматната система полярна π -връзка (π -електронна двойка; π^2), става изтегляне на електронна плътност от ароматното ядро към заместителя. Такива са обикновено електроноакцепторните заместители, съдържащи двойни или тройни връзки, като карбонилна група ($>C=O$), цианогрупа ($-C\equiv N$), нитрогрупа ($-NO_2$), нитрозогрупа ($-N=O$), азометинова група ($-CH=N-$), сулфогрупа ($-SO_3H$) и др.:



Кватернерният амониев заместител ($-\overset{\oplus}{N}R_3$) по изключение също дезактивира ароматната система, въпреки че не притежава мезомерен, а само силен отрицателен индукционен ефект. Същото се отнася и за трифлуорометилната група ($-CF_3$). Деактивираните ароматни системи реагират с електрофили по-трудно от бензена, т. е. при по-твърди условия (напр. при по-висока температура). При дезактивиране ароматното ядро общо взето обеднява на електронна плътност ($-I$ -ефект, $-M$ -ефект) и по-трудно присъединява електрофилната частица E^{\oplus} , но това обедняване се отразява в по-голяма степен на *o*- и *p*-местата. Типичен дезактивиращ заместител е нитрогрупата:



В тези случаи електронната плътност остава относително по-висока на *m*-местата, затова електрофилната частица E^{\oplus} се ориентира към *m*-въглеродните атоми и следователно дезактивиращите заместители, съдържащи полярна π -връзка, ориентират реакциите S_E предимно на *m*-място.

Електронните ефекти при халогенобензените действат в противоположни посоки ($-I$ - ефект $>$ $+M$ -ефект), като по големина индукционният ефект е по-силен и общо взето ароматната система обеднява на електронна плътност (дезактивиращи заместители – забавят реакцията!). Обаче все пак $+M$ -ефектът е отговорен за относително по-висока електронна плътност на *o*,*p*-местата (на тези места частично-положителните заряди са в известна степен компенсирани) и затова **халогените ориентират електрофилното заместване на *o*- и *p*-място**. По правило положителният мезомерен ефект по-силно влияе върху ориентирането и има решаваща роля.

отрицателен индукционен ефект (-I-ефект) (дезактивиране)	
положителен мезомерен ефект (+M-ефект) (активиране)	

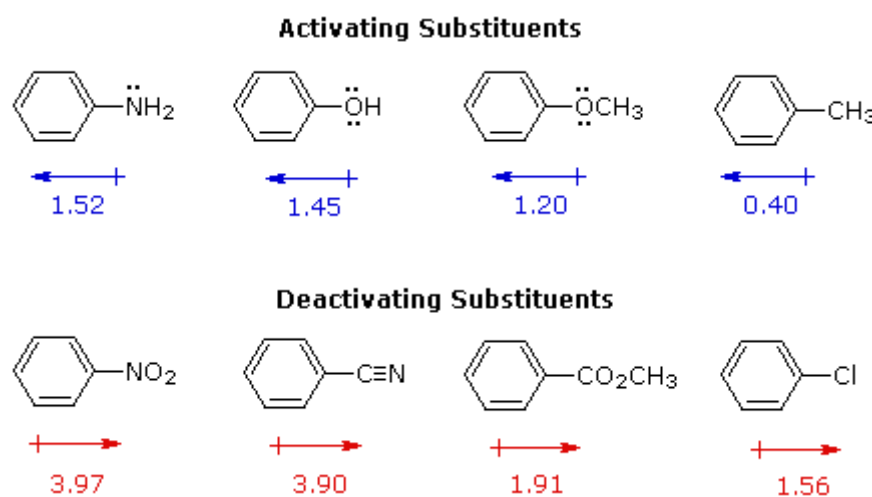
Таблица 1: Най-често срещаните заместители, разпределени по техния ориентиращ ефект в зависимост от електронните им ефекти.

Влияние	<i>o,p</i> -Ориентанти	<i>m</i> -Ориентанти
Активираци	$\text{—}\ddot{\text{O}}\text{:}^{\ominus}$, $\text{—}\ddot{\text{O}}\text{H}$, $\text{—}\ddot{\text{O}}\text{R}$ $\text{—}\ddot{\text{N}}\text{H}_2$, $\text{—}\ddot{\text{N}}\text{HR}$, $\text{—}\ddot{\text{N}}\text{R}_2$ (в алкална и неутрална среда!) $\text{—}\ddot{\text{N}}\text{H-COR}$ -R (алкил) -Ar (арил) -I-ефект < +M-ефект	—
Дезактивираци	Халоген: -F , -Cl , -Br , -I -I-ефект > +M-ефект	-CN , -COOH , -COOR -COR , -CHO , -NO_2 $\text{-SO}_3\text{H}$, -NH_3^{\oplus} , -NR_3^{\oplus} -CF_3 , -CCl_3 Сума от -I и -M-ефектите

Задача 1. Предскажете продуктите на мононитриране от следните изходни вещества:

- (а) *p*-нитробензофенон;
- (б) 4-метоксибифенил;
- (в) фенилбензоат;
- (г) 1,2,3,4-тетрахидронафтален-1-он.

От изброените в Таблица 1 ефекти върху електронната плътност на бензеновото ядро трябва да се очаква, че активиращите и дезактивиращите заместители ще променят посоката на диполния момент в молекулите на съответните ароматни съединения. Измерените диполни моменти действително съответстват на очакваните сумарни електронни ефекти:

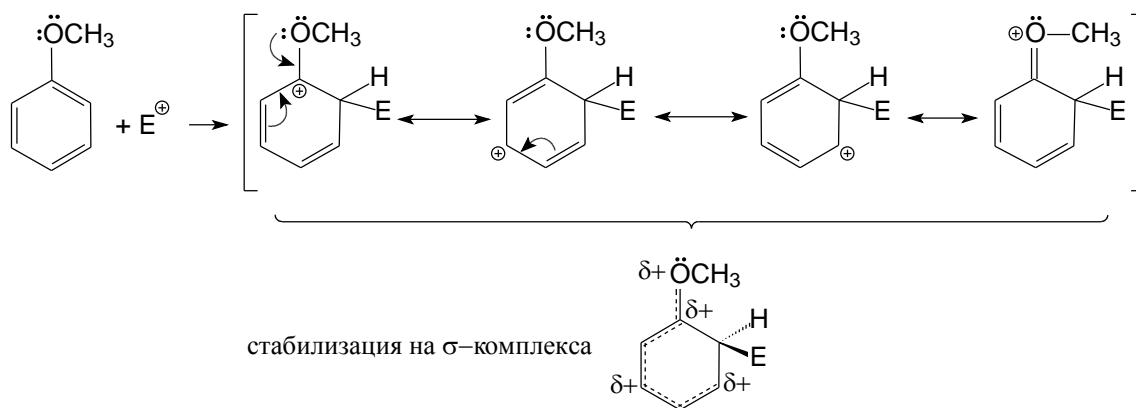


Фиг. 1: Диполни моменти (в дебаи, D) на някои монозаместени бензени.

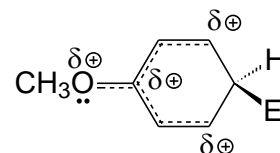
Стабилизация на σ -комплекса

От стабилността на σ -комплексите — съгласно постулата на Хамънд — можем да съдим за стабилността на преходното състояние (ПС I), което предшества образуването на σ -комплекса, тъй като двете състояния (ПС I и σ -комплекса) сравнително малко се отличават по енергия, а следователно и по строеж.

1. При активиращите заместители (например OCH₃) *o*- и *p*- σ -комплексите са допълнително стабилизирани заради участието на спрегнатата с ароматния π -сестет свободна електронна двойка — в случая от кислородния атом на метокси-групата:

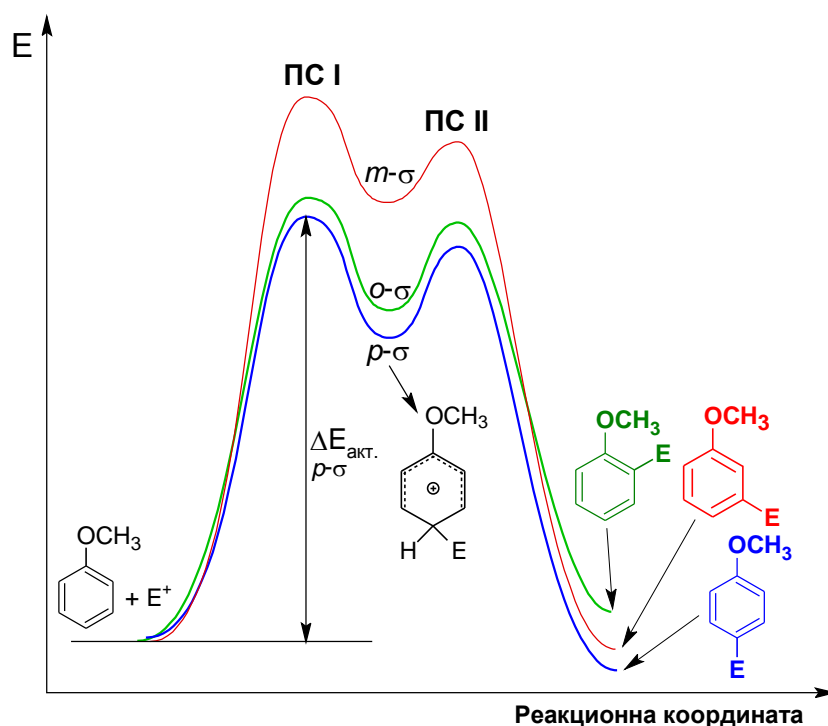


Аналогично, с участие на свободна електронна двойка от кислородния атом, се делокализира положителният заряд и в *p*- σ -комплекса:



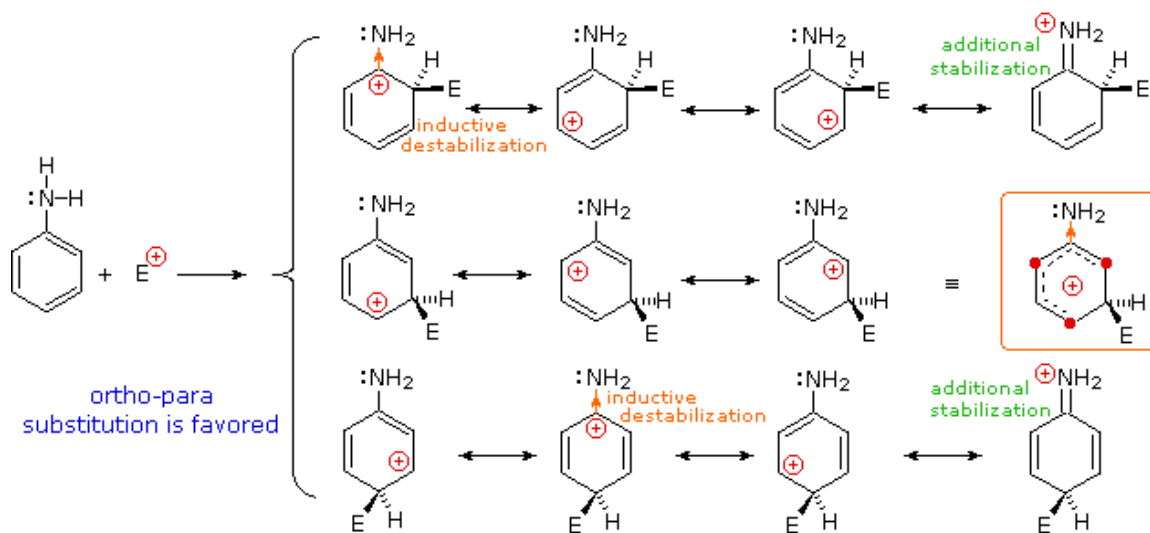
На Фиг. 2 е представена енергетичната диаграма* на σ -комплексите на анизола (метоксибензена) с електрофила E[⊕].

* За опростяване на вида на кривите междинното образуване на π -комплекси във Фиг. 2 и Фиг. 3 е пренебрегнато.

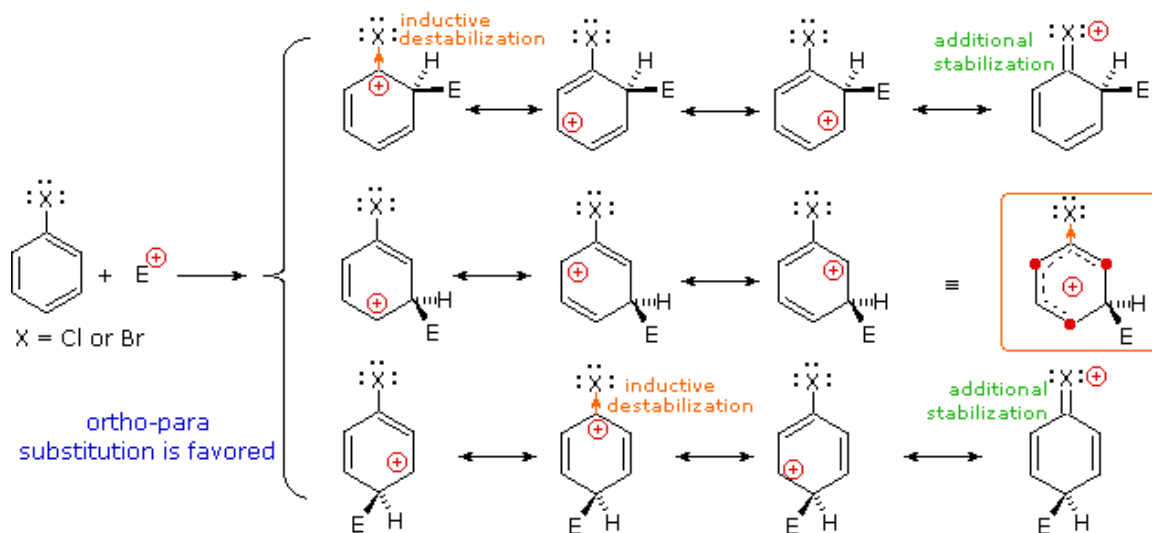


Фиг. 2: Енергетична диаграма за електрофилно заместване в анизола — образуването на *o*- и *p*-σ-комплексите изисква по-ниска активизираща енергия ΔE_{акт.}, отколкото образуването на *m*-σ-комплекса.

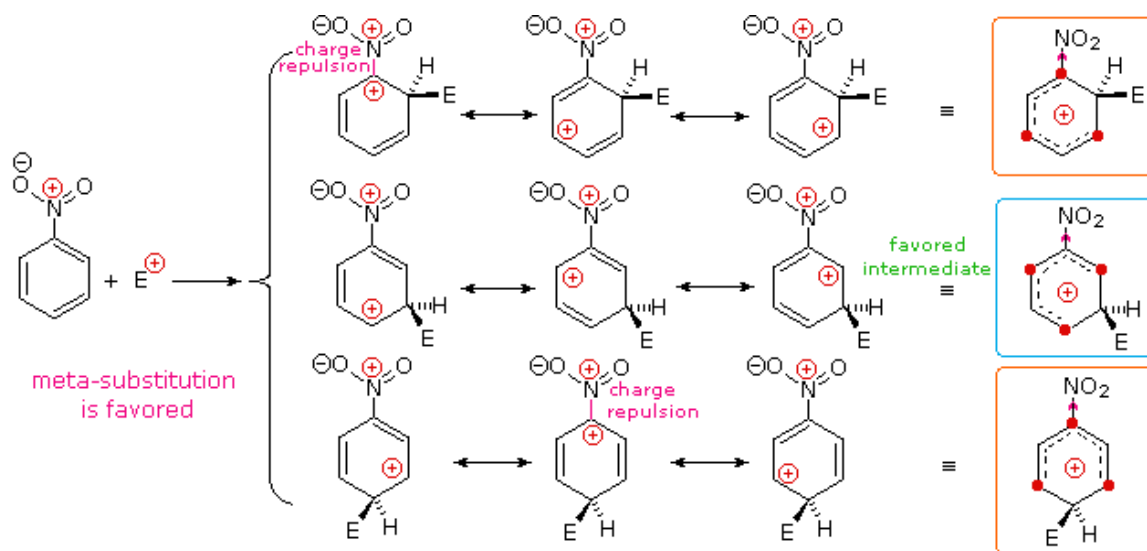
От представените на долната схема σ-комплекси на анилина също може лесно да се прецени, че *o*- и *p*-σ-комплексите ще бъдат допълнително стабилизирани — участва свободната електронна двойка от аминогрупата при делокализацията на положителния заряд, докато при *m*-σ-комплекса това е невъзможно:



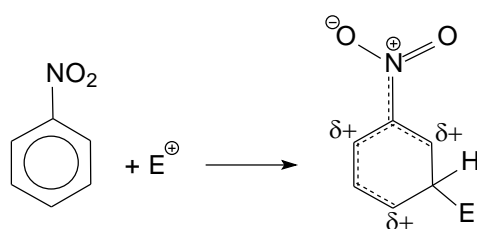
Халогенните заместители (хлоробензен, бромобензен — вж. следващата схема) също допълнително стабилизират *o*- и *p*-σ-комплексите за сметка на една от електронните двойки при халогения атом, въпреки че общо взето ароматната система е дезактивирана:



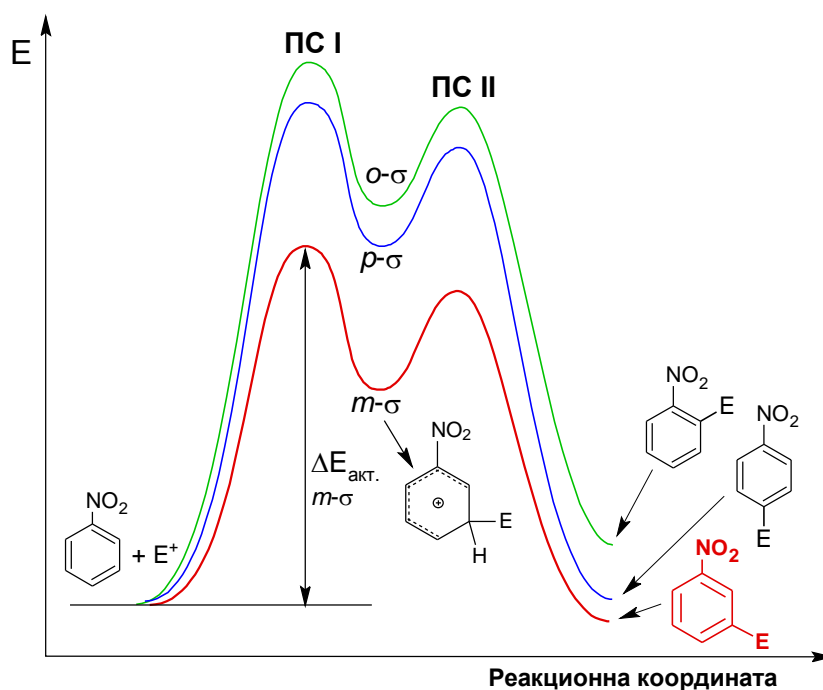
2. Резонансните структури при дезактивиращи заместители, например нитрогрупа (-NO₂), показват, че само при *m*-σ-комплекса липсват гранични структури с отблъскване на положителни заряди (англ. *charge repulsion*) при съседни атоми:



По-стабилният от трите σ-комплекси на нитробензена – този с новопостъпилния заместител **E** на *m*-място – може да се изрази още по следния начин:

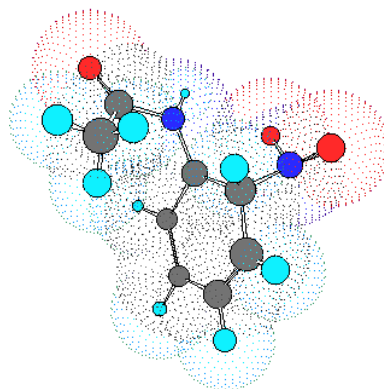


Очевидно е, че само при такова разпределение на положителния заряд не може да има дестабилизация, причинена от отблъскването на едноименни заряди при съседни атоми. По-ниската енергия на σ-комплекса обуславя и по-ниска активираща енергия на преходното състояние (ПС I) съгласно постулата на Хамънд (вж. Фиг. 3).



Фиг. 3: При електрофилно заместване в нитробензен активиращата енергия $\Delta E_{\text{акт.}}$ на *m*- σ -комплекса е най-ниска (кинетичен контрол).

Орто-ефект. От примерите, дадени по-горе за региоселективност на заместителните реакции (примери 1-4, стр. 1-2), може да се забележи общата тенденция, че при *орто-пара*-ориентантите почти във всички случаи *p*-дизаместеният продукт преобладава. При това колкото по-обемист е първоначалния заместител в ароматното ядро (вж. например при нитрирането на ацетанилида, пример 3), толкова по-нисък е добивът на *орто*-продукт. Както лесно човек може да се досети, причините за това са пространствени: в *орто*- σ -комплекса има съществено пространствено пречене между ацетиламиногрупата и постъпващата нитрогрупа, поради което този комплекс е енергетично по-неизгоден и следователно *o*-нитроацетанилидът ще се образува с по-малка скорост (кинетичен контрол). Това пространствено пречене се илюстрира добре чрез молекулярния модел на *орто*- σ -комплекса при нитрирането на ацетанилида (вж. Фиг. 4).

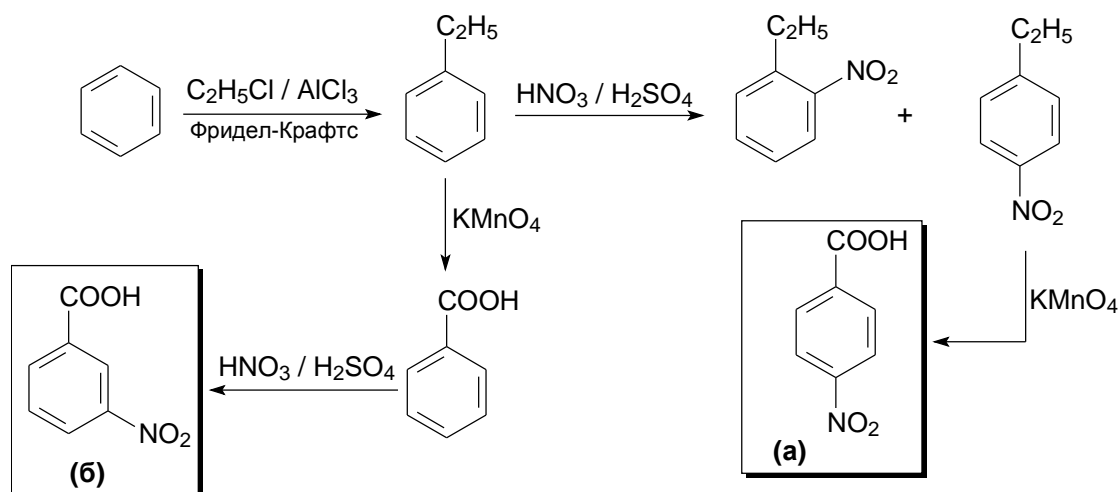


Фиг. 4: Пространствено пречене в *o*- σ -комплекса при нитрирането на ацетанилид.

Теорията за ориентиращия ефект на заместителите намира много важно приложение за избора на правилен път за синтез на дадено дизаместено производно на бензена или друг ароматен въглеродород. Като примери нека да решим няколко прости синтетични задачи.

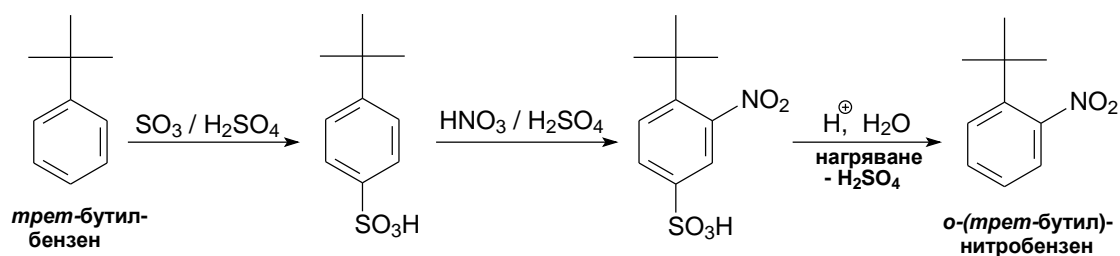
Пример 1. Как от бензен ще се получи: (а) *p*-нитробензоена киселина; (б) *m*-нитробензоена киселина?

Решение. Ароматни киселини се получават чрез окисление на алкиларени, например с воден разтвор на $KMnO_4$. Следователно отначало трябва да въведем алкилова група (напр. етил), която ще ориентира нитрирането на *o,p*-място. При окисление на *p*-етилнитробензена, който е главен продукт наред с *o*-етилнитробензена, ще се получи *p*-нитробензоена киселина. За синтеза на *m*-нитробензоена киселина е необходимо по-напред да се извърши окислението до бензоена киселина, тъй като карбоксилната група ще ориентира нитрирането на *m*-място:



Пример 2. Да се получи *o*-(*трет*-бутил)-нитробензен от *трет*-бутилбензен!

Решение. Прякото нитриране на *трет*-бутилбензен ще бъде твърде неприемливо, тъй като обемистият *трет*-бутилов остатък ще пречи за нитрирането на *o*-място (*орто*-ефект!). В действителност при нитрирането желаният *o*-(*трет*-бутил)-нитробензен се получава с добив само 16 %. Ето защо се прибегва до косвено решение, като се използва обратимостта на реакцията *сулфониране*:

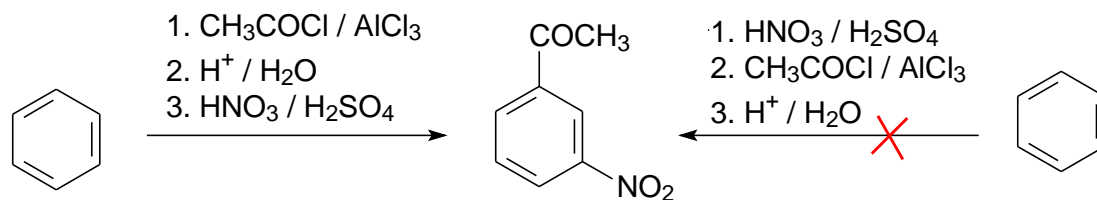


Поради пространствени причини сулфонирането протича главно на *p*-място, като едновременно с това този въглероден атом се блокира за по-нататъшна атака.

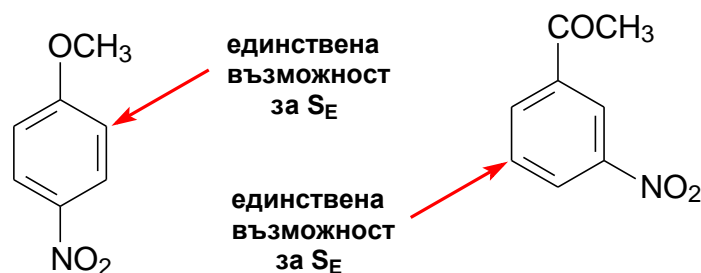
Нитрирането в следващия етап може да стане единствено на *o*-място спрямо *трет*-бутиловата и на *m*-място спрямо сулфоновата група. В последния стадий тризаместеният бензен се нагрива с разредена киселина, хидролизата премахва сулфогрупата и така общият добив на краен продукт *o*-(*трет*-бутил)-нитробензен вече надхвърля 70 %.

Пример 3. Как може да се синтезира *m*-нитроацетофенон от бензен?

Решение. На пръв поглед възможните варианти на синтеза са два: или първо да се ацилира бензенът по *Фридел-Крафтс* до ацетофенон и след това да се нитрира; или пък първо да се нитрира, а после нитробензенът да се ацилира по *Фридел-Крафтс*. Тъй като и двете групи — и ацетилната, и нитрогрупата — са *m*-ориентанти, и двете възможности изглеждат приемливи. Но на практика не е така — вторият вариант е **неприложим!** Ароматното ядро в нитробензена е силно дезактивирано и ацилиевият йон [CH₃CO[⊕]] е твърде слаб електрофил, за да взаимодейства с него. Изобщо, като правило, реакцията на *Фридел-Крафтс* е неприложима за дезактивирани ароматни съединения.

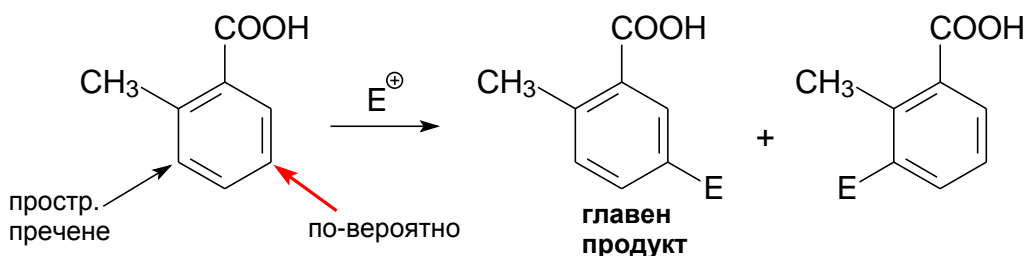


Доста по-сложно става предсказването на ориентиращия ефект, когато изходното ароматно съединение има вече два или повече заместителя. Ефектите на заместителите се сумират. Ако двата заместителя ориентират така, че насочват следващата електрофилна атака на едно и също място, то предсказването на продукта не е особен проблем, например:

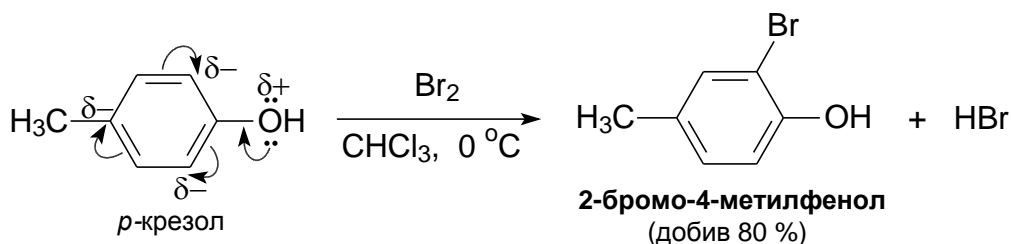


При *p*-нитроанизола единствената възможност е *орто* спрямо метокси- и *мета* спрямо нитрогрупата, а при *m*-нитроацетофенона и двата заместителя ориентират на *мета*-място — т. е. в тези два случая реакцията S_E протича **региоспецифично**.

Освен сумарния ориентиращ ефект на съществуващите заместители, трябва да се имат предвид и стеричните (пространствените) ефекти. При два разнородни заместителя обикновено решаващо е влиянието на активирания заместител. При *o*-толуиловата киселина по-вероятно е да преобладава продуктът с нов заместител (E) на *p*-място спрямо метиловата група заради стеричния фактор:



При наличие на два активиращи заместителя, които ориентират на различни места в ядрото обикновено заместването протича там, където ориентира по-силно активиращият от тях, т. е. този, който има по-добре изразен +M-ефект. Подходящ пример е бромването на *p*-крезола:



Заклучение. Активиращите заместители *повишават*, а дезактивиращите — *понижават* реакционната способност на ароматните съединения спрямо реакциите на електрофилно заместване (S_E) в сравнение с незаместения бензен. Всички активиращи заместители са *o,p*-ориентанти (вж. Таблица 1). От дезактивиращите заместители *o,p*-ориентанти са само тези, които имат свободна *p*-електронна двойка (халогенните атоми), останалите са *m*-ориентанти. При няколко заместителя решаваща е ролята на най-силно активирация от тях. Някои реакции на електрофилно заместване не протичат при наличие на дезактивиращ заместител (напр. реакцията на *Фридел-Крафтс*).

Задача 2. Как ще получите от бензен:

- (а) *m*-бромонитробензен;
- (б) *p*-изопропилбензенсулфонова киселина;
- (в) *p*-метоксибензенсулfoxлорид;
- (г) *p*-етилацетофенон;
- (д) 2,4-динитрохлоробензен.