

كلية الصيدلة – جامعة حماة

مقرر الكيمياء العضوية 2/- السنة الثانية

د. غدير محمد رضوان الحسن

موضوع المحاضرة الثانية

تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلى العطرى

لمحة عن تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي
و العوامل المؤثرة فيه .
استخدام تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي في العمليات
الصناعية

تعتبر تفاعلات الاصطناع العضوي بمختلف أنواعها وسيلة للحصول على مئات المركبات العضوية ذات التطبيقات المختلفة : صناعية و دوائية وغيرها . لذا لابد من التعرف على بعض أهم تفاعلات الاصطناع العضوي و آلية حدوثها .

لماذا نهتم بدراسة آلية التفاعل ؟

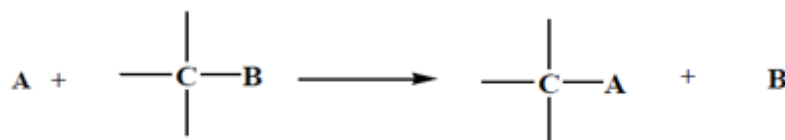
لأنها تعطي تصور عن التنبؤ بحدوث أو عدم حدوثه و تأثير العوامل المختلفة على التفاعل .

لقد مر معنا في مقرر العضوية /1/ لمحة عن تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي العطري و مر معنا أيضاً تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي بين الهالوجينات و الأغوال سنتعرف في هذه المحاضرة على تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي و النوكليوفيلي بشيء من التعمق و بعض المركبات الدوائية التي يمكن اصطناعها من خلال هذه التفاعلات الموضحة في المخطط / 1/ .



المخطط /1/ : أنماط تفاعلات الاستبدال

** المعادلة العامة لتفاعلات الاستبدال :



تعريف تفاعل لاستبدال بشكل عام : الاستبدال بشكل عام هو إحلال / استبدال/ زمرة أو ذرة مكان ذرة أو زمرة أخرى للحصول على ناتج الاستبدال الموافق .

حسب طبيعة الكاشف المستبدل يكون لدينا نوعين من تفاعلات الاستبدال : استبدال الكتروفيلي و نوكليوفيلي .

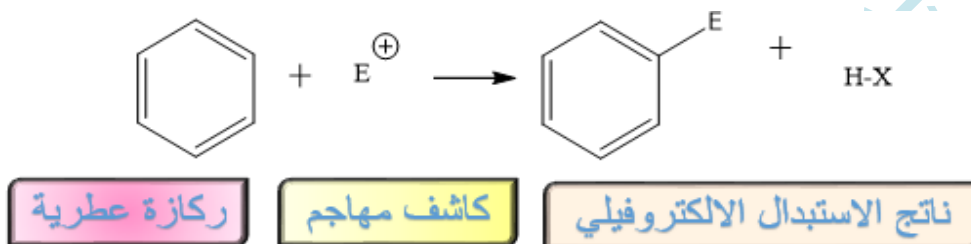
معظم المركبات العطرية تفضل تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلى في حين أن المركبات الأليفاتية تفضل تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي .

****أولاً : تفاعل الاستبدال الالكتروفيلى العطري :**

يتطابق مفهوم التفاعل الكيميائي العضوي مع غيره من التفاعلات بأنه تحطيم الروابط بين المواد المتفاعلة و تشكيل روابط جديدة و تشكيل المواد الناتجة .

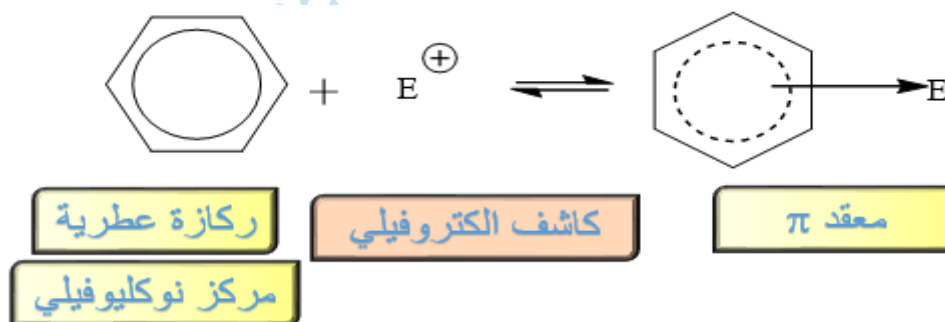
/المركبات العطرية تفضل تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلى /

**** المعادلة العامة لتفاعلات الاستبدال الالكتروفيلى العطري :**



**** آلية أو مراحل الاستبدال الالكتروفيلى العطري :** يتم تفاعل الاستبدال الالكتروفيلى العطري على مرحلتين :

المرحلة الأولى : تقوم الأزواج الالكترونية العائدة للنواة العطرية الالكترونيات π وذلك / لكونها الأكثر كثافة الكترونية/ بمهاجمة الالكتروفيل المتفاعل لكونه الأقل كثافة الكترونية ليشكل معه مركباً وسطياً غير مستقر يسمى المعقد // كما المعادلة الآتية :



المرحلة الثانية :

يتحول المعقد السابق إلى شرجبة كربونية تسمى المعقد سيفما .

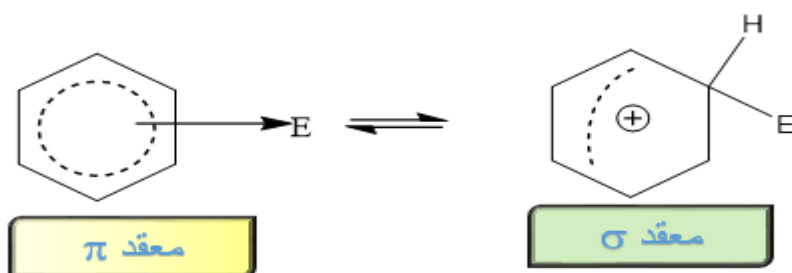
و من صفات هذه المرحلة :

****يرتبط فيه الالكتروفيل المتفاعل مع إحدى ذرات الكربون فقط .**

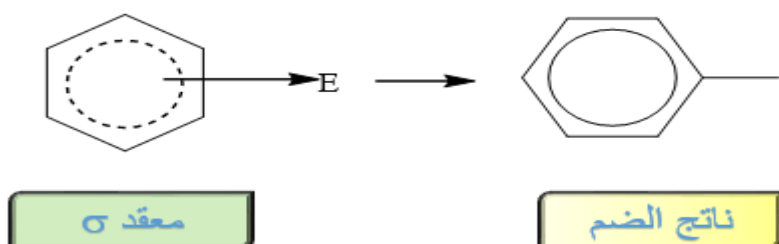
**** يختل النظام العطري للنواة العطرية .**

**** تصبح ذرة كربون ذات نمط تهجين : SP^3 .**

** تعتبر هذه المرحلة هي المرحلة المحددة لسرعة التفاعل .



وللحصول على منتج الضم و استقرار المعقد السابق تتخلى ذرة الكربون الحاملة للالكترونوفيل للتفاعل عن البروتون الذي يعتبر الكتروفيلا مغادر و تعود الصفة العطرية والاستقرار الطاقى من جديد .

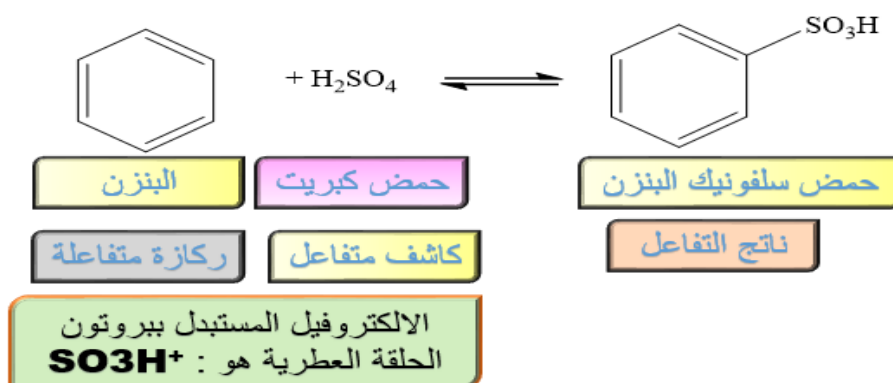


سنفرق لاحقاً المخطط الطاقى الموافق لهذه التفاعلات هذه الآلية لا تختلف سواءاً كان المركب العطري مستبدل أو غير مستبدل الذي يختلف سرعة التفاعل و توجيه الزمر حالة المركبات المستبدلة .

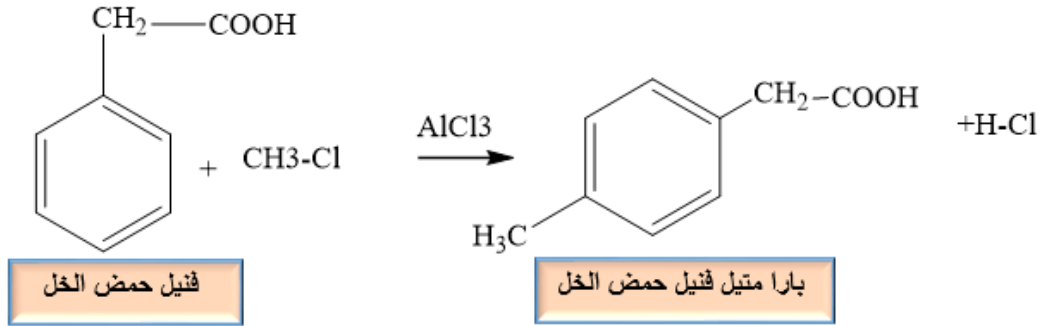
أمثلة على تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلى العطري :

مر معنا سابقاً أمثلة على تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلى العطري : السلفنة ، النترجة ، الهلجنة ، الألكلة ، الأسيلة .

مثال : تفاعل سلفنة البنزن :



** تطبيق : اصطناع :بارا متيل فينيل حمض الخل انطلاقاً من فينيل حمض الخل الذي يعتبر مادة انطلاق في الصناعة لعدة تفاعلات أخرى

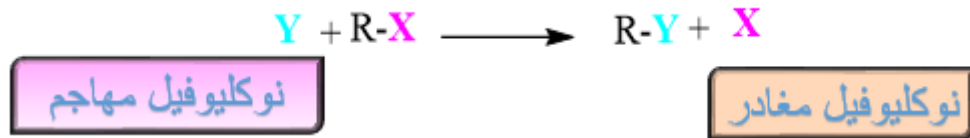


ثانياً : تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي

تعريف تفاعلات الاستبدال :

تتميز تفاعلات التبادل النوكليوفيلي بإزاحة ذرة أو مجموعة ذرية مع زوجها الإلكتروني الرابط في جزيئة ما بذرة أو مجموعة ذرية أخرى.

المعادلة العامة لتفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي :

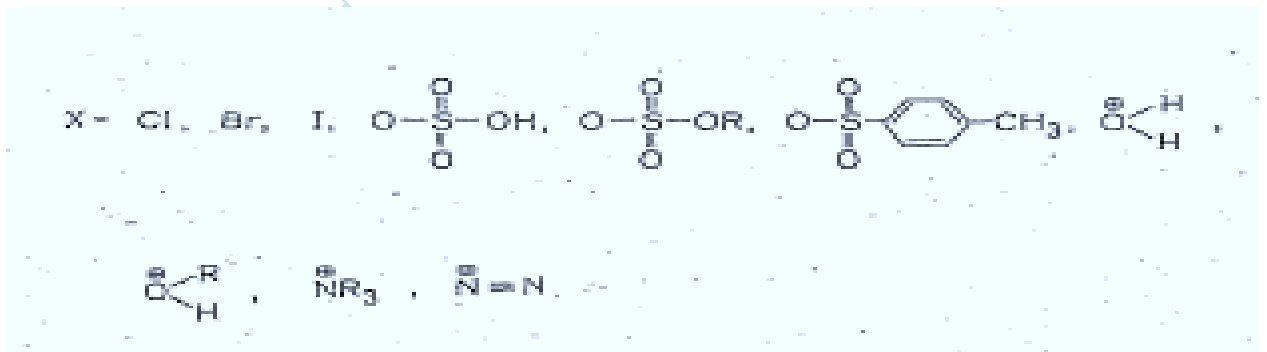


Y : الكاشف النوكليوفيلي المهاجم من أهم الكواشف النوكليوفيلية : المجموعات الذرية الحاملة لزوج الكتروني حر أو شرسبات منها :



كما أنه يمكن للمركبات العطرية أن تلعب دور مركز نوكليوفيلي و هذا يدخل ضمن تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي كما مر معنا.

أما النوكليوفيل المغادر يمكن أن يكون :



**أي نوع من المركبات تفضل تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي ؟

معظم المركبات الأليفاتية تفضل تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي

** أي نوع من ذرات الكربون تفضل الاستبدال حسب نمط التهجين ؟

يمكن ذرة كربون المركز التفاعلي أن تكون في أي من أنماط التهجين الثلاثة ولكن ذرة الكربون ذات تعتبر تفاعلات استثنائية و سنركز فقط على تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي على نمط التهجين : SP ذرة كربون ذات

نمط تهجين : SP^3

**** أنواع تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي :**

SN_1 : الاستبدال النوكليوفيلي أحادي الجزيئة :

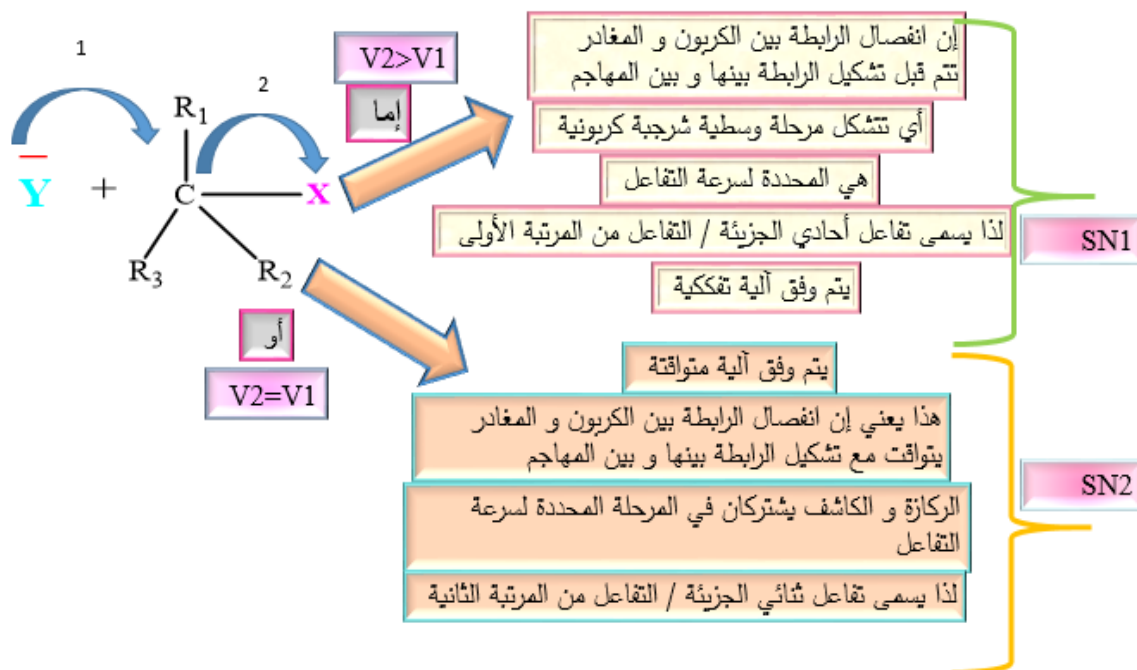
SN_2 : الاستبدال النوكليوفيلي ثنائي الجزيئة :

**** كيف يتم تفاعل الاستبدال النوكليوفيلي و كيف يتم توجيه التفاعل بإحدى الطريقتين : ثنائي الجزيئة أو أحادي الجزيئة ؟**

لننظر في المخطط /2/ حيث يرمز : الذي يوضح أنه يمكن ان يتم رحيل النوكليوفيل المغادر ثم دخول النوكليوفيل المهاجم /رقم 2/ أو أو يتم دخول النوكليوفيل بشكل متواقت لرحيل المغادر

V_1 : سرعة دخول النوكليوفيل

V_2 : سرعة انفصال أو تفكك الزمرة المغادرة



المخطط /2/ : تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي

حيث أنه و حسب المخطط السابق لدينا ثلاث احتمالات :

$$SN_1: V_2 > V_1$$

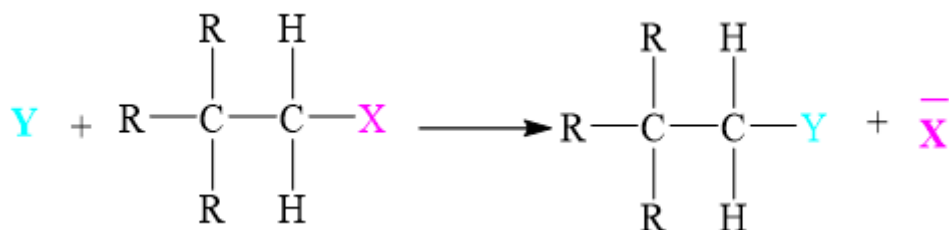
$$SN_2: V_2 = V_1$$

$$V_1 > V_2 : \text{حالة غير ممكنة الحدوث السبب :}$$

إن هذا يعني ان يتم تشكيل رابطة بين الكربون التفاعلي و الكاشف المهاجم قبل رحيل الزمرة المغادرة و هذا يعني أن يشكل الكربون خمس روابط و هذا يعني أن يصبح الكربون خماسي التكافؤ و هذا غير ممكن .

**** تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي أحادي الجزيئة :**

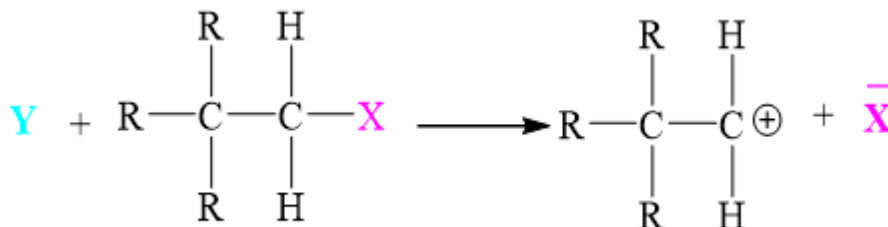
المعادلة العامة للتفاعل :



**** مراحل التفاعل : مرحلتين :**

1 - المرحلة الأولى : مرحلة مغادرة الزمرة الراحلة وتشكل الشرجبة الكربونية الوسيطة و هي المرحلة الأبطأ المحددة لسرعة التفاعل حيث يتغير نمط تهجين ذرة الكربون من :

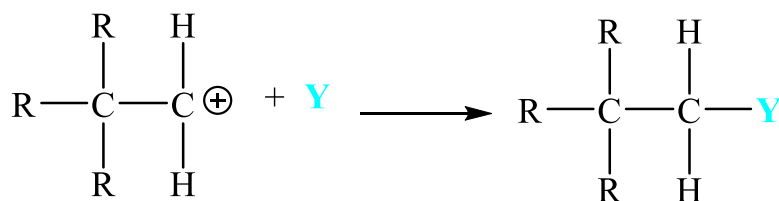
SP³ إلى SP²



2- المرحلة الثانية : هجوم الكاشف المهاجم على الشرجبة الكربونية حيث يعتبر المرحلة الأسرع كونه يجري بين شوارد ويمكن من الناحية الفراغية أن يهاجم الكاشف النوكليوفيلي الشرجبة من الأسفل و الأعلى بإهمال و لذلك ممكن نحصل على مركبين مختلفين فقط بالشكل الفراغي أو الحصول على مزيج راسيمي

/ العوامل الفراغية تتحكم بها عوامل متعددة / .

ولكن ما يهمنا هنا من الناحية الفراغية فقط أنه لا يوجد انقلاب بالتشكيل أي يكون الكاشف المغادر و المهاجم بنفس الجهة لذرة الكربون .

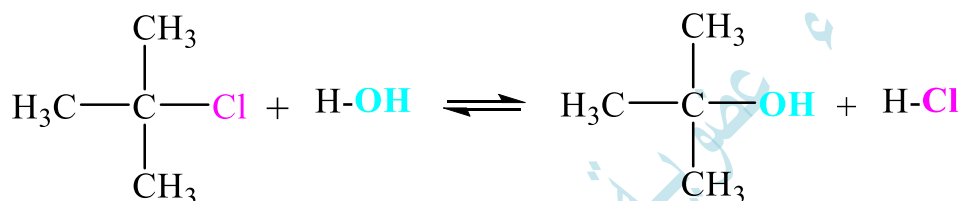


ملاحظة : يمكن أن تتنافس بعض التفاعلات مع هذا النوع من التفاعلات مثل الحذف و إعادة الترتيب شروط التفاعل تلعب دوراً كبيراً في توجيهه نحو إحداها لا مجال لذكرها هنا

مثال : تفاعل حمضه ثالثي كلور البوتيل / أي تفاعل ثالثي كلور البوتيل مع الماء / :

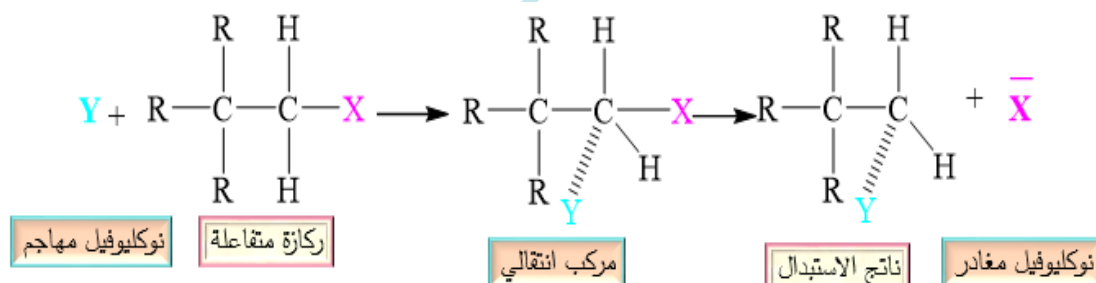
الركازة المتفاعلة : ثالثي كلور بوتيل

الزمرة الراحلة : شاردة الكلور ، النوكليوفيل المهاجم : زمرة الهيدروكسيل



**** تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي ثنائي الجزيئة :**

**** المعادلة العامة :**



**** حيث يرتبط الكاشف المهاجم جزئياً مع ذرة الكربون المتفاعلة بجهة معاكسة لجهة الزمرة المغادرة وفي الوقت نفسه تبقى الزمرة الراحلة مرتبطة جزئياً مع ذرة الكربون المركزية و عندها تصبح ذرة الكربون محاطة بخمسة أزواج الكترونية وهي حالة تتميز بعدم الاستقرار حيث أنه يتم كسر الرابطة بين ذرة الكربون المركزية و النوكليوفيل المغادر و نحصل بالتالي على ناتج الاستبدال .**

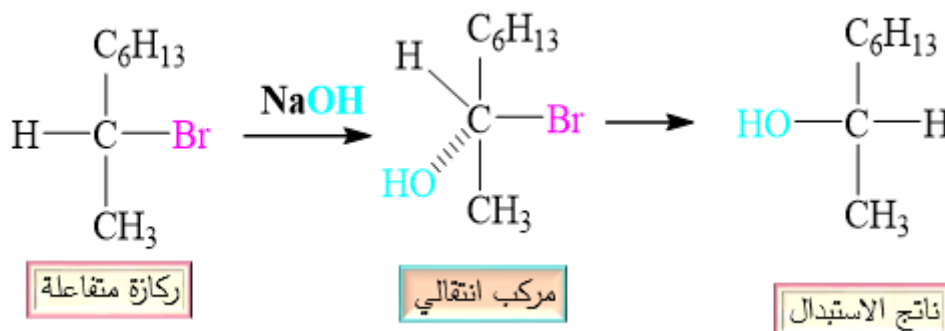
**** حيث أنه من أهم صفات هذا التفاعل : أ - تكون معادلة السرعة من المرتبة الثانية / تتعلق بتركيز كل من الكاشف النوكليوفيلي و الركازة المتفاعلة .**

ب- حدث فيه انقلاب في التشكيل :يهاجم النوكليوفيل ذرة الكربون من الجهة المعاكسة للزمرة الراحلة .

ج - لا يحدث فيه إمكانية للتنافس مع بعض التفاعلات الأخرى مثل إعادة الترتيب و الحذف .

د - لا تتشكل شرجية كربونية كحالة وسطية بل تنشأ حالة انتقالية / نمط تهجين ذرة الكربون : SP^2

مثال :



** العوامل المؤثرة في تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلي : SN_1 , SN_2

تؤثر في هذا نوع عدة عوامل تتر تأثيراً كبيراً في توجيه التفاعل وسرعته ونوع المنتجات و طبيعتها الفراغية يمكن أن نجمل هذه العوامل بالمخطط/ 3 /

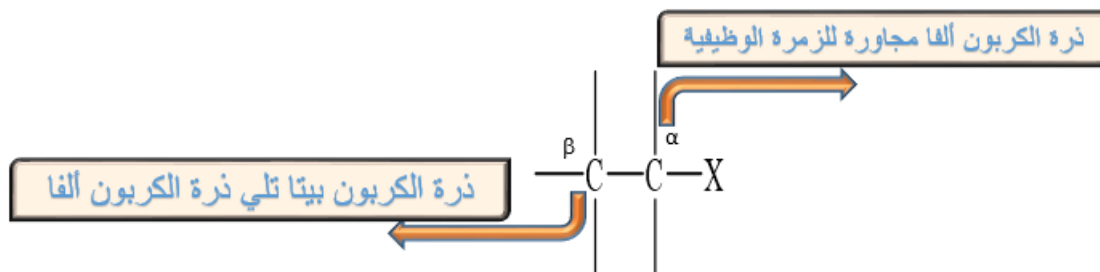
دراسة العوامل المؤثرة				
	١- طبيعة الركيزة	٢- طبيعة الزمرة المغادرة	٣- الكاشف النوكليوفيلي	٤- المذيب
SN_1	تزداد السرعة بازدياد عدد الجذور الألكيلية المجاورة	كلما كانت الزمرة ذات أساسية منخفضة تكون راحلة أفضل	لا تتأثر سرعتها بطبيعة الكاشف النوكليوفيلي المهاجم	تفضل المحلات القطبية البروتونية
SN_2	تتناقص السرعة بازدياد عدد الجذور الألكيلية المجاورة	كلما كانت الزمرة ذات أساسية منخفضة تكون راحلة أفضل	تتأثر بالكاشف من حيث قوته وقابليته للاستقطاب	تفضل المحلات القطبية اللابروتونية

المخطط / 3 / :العوامل المؤثرة على تفاعلات الاستبدال

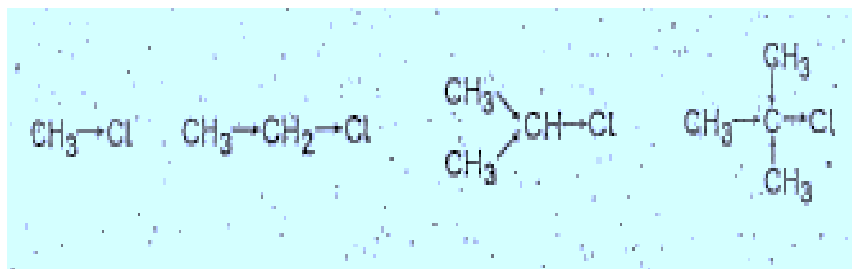
مناقشة العوامل السابقة :

أ - **طبيعة الركيزة المتفاعلة :** تزداد سرعة التفاعلات أحادية الجزيئة بازدياد عدد الزمر الألكيلية على ذرة الكربون ألفا لأنه كلما ازداد عدد هذه الزمر ازداد ثبات الشرجية الكربونية المتشكلة كمرحلة وسطية . بشكل عام تزداد سرعة هذه التفاعلات بزيادة عدد المتبادلات الألكيلية العطرية أو الهالوجينية

أما التفاعلات ثنائية الجزيئية تتناقص سرعتها بازدياد عدد الزمر الألكيلية بسبب ازدياد الإعاقة الفراغية حول ذرة الكربون المركزية ، كما أنه تزداد سرعة التفاعلات أحادية الجزيئية عندما يوجد رابطة ثنائية مجاورة لذرة الكربون ألفا أو حلقة عطرية .



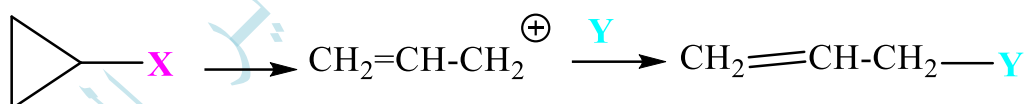
****مثال :**



الأقل سرعة

الأكثر سرعة

ملاحظة : عندما تكون الزمرة الراحلة متصلة بمركب حلقي مثل حلقي البروبيل و غيرها فإن المادة المتفاعلة عندها تقاوم تفاعلات التبادل و بسبب التوتر الحلقي في حلقة البروبيل و تؤدي مهاجمة الكاشف النوكليوفيلي للحلقة عندها إلى فتح الحلقة بدلاً من حدوث تفاعل التبادل .



ب- طبيعة الزمرة الراحلة : كلما كانت الزمر الراحلة ذات أساسية منخفضة فتكون راحلة أو مغادرة بشكل أفضل . / حيث أنه كلما ازداد حجم الزمرة تكون زمرة راحلة أفضل



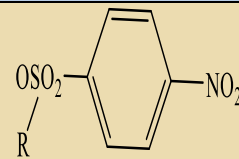
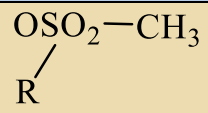
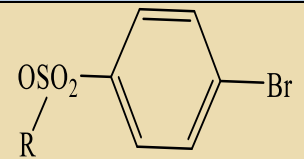
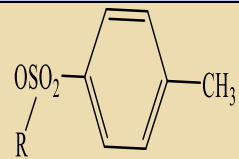
الأسهل

الأصعب

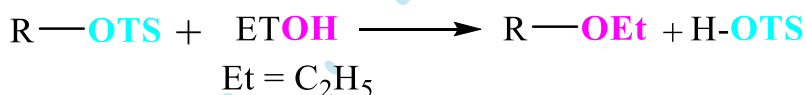
إن الزمر الآتية : OH^- ، OR^- ، NHR^- ، NH_2^-

ذات أساسية أعلى من الهالوجينات و بالتالي رحيلها أصعب مثلاً تفاعل الغول مع شرسبة اليوديد لا يتم مطلقاً في الأوساط القلوية و إنما يتم في الأوساط الحمضية .

من الزمر الهامة جداً في الاصطناع التي تعتبر سهلة الرحيل مقارنةً مع الهالوجينات/ زمر سلفونات الإستر / التي لها صيغ و اختصارات مختلفة منها التوسيلات الميسيلات ، النوسيلات . نورد صيغها في الجدول الآتي :

الاسم	نوسيلات	ميسيلات	بروسيلات	توسيلات
الرمز	RONs	ROMs	ROBs	ROTs
مثال:				
	بارانترو سلفونات البنزن	سلفونات الميثان	بارابروم سلفونات البنزن	باراسلفونات التولن

مثال :



** لذا كلما كان الحمض أقوى يكون أساسه المرافق أضعف و بالتالي يكون زمرة راحلة أفضل .

الحمض يوديد الهيدروجين أقوى من حمض كلور الماء	H-I > H-Cl
الأساس المرافق : شاردة اليود أضعف من شاردة الكلور فهي زمرة راحلة أفضل	I ⁻ < Cl ⁻

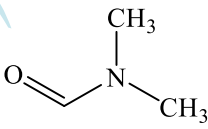
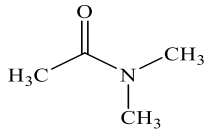
3- طبيعة الكاشف النوكليوفيلي : بشكلٍ عام كلما كان الكاشف النوكليوفيلي أكثر شغفاً بالنوى كان التفاعل أسرع . و هنا نذكر النقاط الآتية :

** لا يؤثر طبيعة الكاشف النوكليوفيلي على تفاعلات أحادية الجزيئة لأنه لا يدخل في عبارة السرعة وإنما يؤثر فقط على تفاعلات ثنائية الجزيئة لأنه يدخل في عبارة السرعة و يؤثر الكاشف على هذه التفاعلات من خلال ثلاث نقاط :

* قوته النوكليوفيلية : النوكليوفيلية : المقصود بها القدرة على إعطاء الزوج الالكتروني للذرة المركزية

* قدرته على الاستقطاب ، * بنيته الفراغية

4- تأثير المحل: إن تفاعلات التبادل النوكليوفيلي عبارة عن تفاعلات قطبية فهي بذلك تفضل المحلات القطبية كوسط للتفاعل ، كما مر معنا سابقاً **المحاليل القطبية البروتونية** لها قدرة على تشكيل روابط هيدروجينية ، و لذا كلما كانت **قطبية المحل أكبر فإن التفاعل أحادي الجزيئية يكون أسرع** يفضل هذا النوع من التفاعلات : ماء ، أغوال ، نشادر . أما **المحلات قطبية اللابروتونية** هي تلك لا تستطيع تشكيل روابط هيدروجينية و تجري تفاعلات ثنائية الجزيئية أسرع بوجود هذه المحلات . حيث إن **تغير نوع المحل يلعب دوراً كبيراً أحياناً في توجيه التفاعل بإحدى الآليتين .**

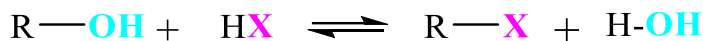
محلات قطبية بروتونية	أغوال	نشادر	حمض النمل	ماء	حموض كربوكسيلية
محلات قطبية لابروتونية	ثنائي متيل سلفوكسيد DMSO	أسيٲونتريل CH ₃ CN	أسيٲون	ثنائي متيل الفورم أميد 	ثنائي متيل الأسيت أميد 

يمكن أن نجل في الجدول الآتي أهم الفروقات بين النوعين

نوع التفاعل	مراحل التفاعل	المرحلة المحددة للسرعة	تشكل شرجية وسطية أو مركب انتقالي	التشكيل الفراغي	المذيب القطبي المفضل
SN ₁	مرحلتين	احادي الجزيئية	شرجية كربونية	لايوجد انقلاب التشكيل	مذيبات بروتونية
SN ₂	مرحلة واحدة	ثنائي الجزيئية	مركب انتقالي	يوجد انقلاب في التشكيل	مذيبات لا بروتونية

*** أمثلة لأهم تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلية ***

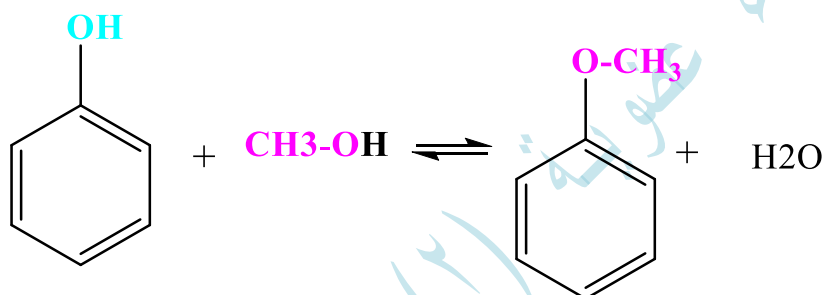
1 - تفاعل الأغوال مع الحموض الهالوجينية : حيث يعتبر هذا التفاعل واحد من أهم الطرائق المستخدمة لاصطناع هاليدات الألكيل من الأغوال .



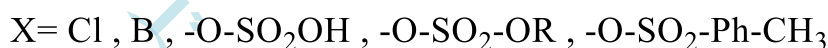
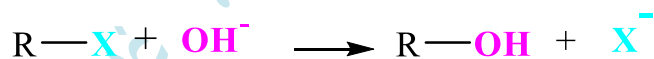
2- تفاعل الأغوال لتشكيل الإيثرات / الإيثرات الحمضية / : يستخدم هذا التفاعل على نطاق كبير في الصناعة لاصطناع بعض الإيثرات الهامة صناعياً و دوائياً :



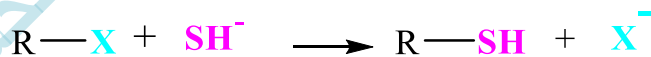
مثال : اصطناع الأنيسول :



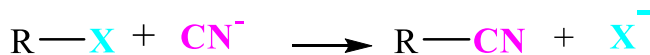
3- اصطناع الأغوال : / حيث أنه ينشط اصطناع الأغوال في الأوساط الحمضية/



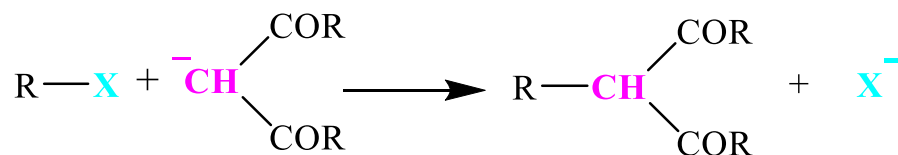
4- اصطناع الثيولات :



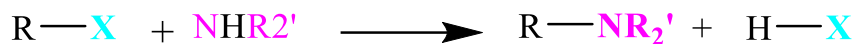
5- اصطناع النتريلات :



6- ألكلة بعض المركبات ثنائية الكربونيل / مركبات بيتا ثنائي الكربونيل / :

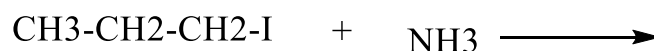
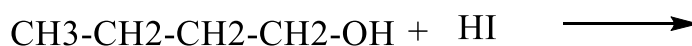


7- ألكلة الأمينات :

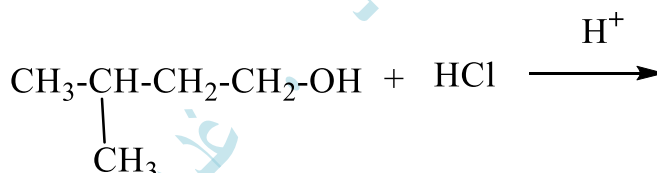


تمارين :

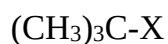
أكمل معادلات الاصطناع الآتية :



ثانياً : أكمل معادلات الاصطناع الآتية و اقترح آلية ممكنة لحدوثها .



ثالثاً : فسر مايلي: أ- لا يستطيع ان تسلك مركبات نيوبنتيل سلوك SN2



ب- تزداد سرعة التفاعلات أحادي الجزيئة عند وجود رابطة ثنائية على ذرة الكربون بيتا أ، وجود حلقة عطرية .

انتهت محاضرة الاستبدال

المحاضرة القادمة : تفاعلات الحذف