

الفصل السادس

الاستبدال النيوكليوفيلي على ذرة الكربون المشبعة

ويتضمن هذا الفصل:

- 1.6 الاستبدال النيوكليوفيلي ثنائي الجزيئية.
- 2.6 الاستبدال النيوكليوفيلي أحادي الجزيئية.
- 3.6 العوامل المؤثرة على الاستبدال النيوكليوفيلي.
- 4.6 أمثلة لتفاعلات الاستبدال النيوكليوفيلي على ذرة الكربون المشبعة.
- 5.6 ميكانيكية الاستبدال النيوكليوفيلي الداخلي
.S_Ni
- 6.6 الاستبدال النيوكليوفيلي على ذرة الكربون الأليئية.

الاستبدال النيوكليوفيلي على ذرة الكربون المشبعة:

Nucleophilic Substitution at Saturated Carbon atom

ينطوي تحت هذا النوع من الميكانيكيات العديد من التفاعلات، مثل تخليق وليمنسن (Williamson)، وألكله الأمينات، والتحلل المائي لهاليدات الألكيل، ويمكن وصف هذا النوع من التفاعلات بأنه تكون رابطة جديدة بين النيوكليوفيل المهاجم (والذي عادةً ما يكون حاملاً لمزدوج إلكتروني أو أكثر)، وذرة الكربون المركزية التي يتم عليها تفاعل الاستبدال، ويصاحب هذا التفاعل أيضاً كسر الرابطة بين ذرة الكربون المركزية والمجموعة المغادرة (Leaving group).



ولقد تمت دراسة العديد من تفاعلات الاستبدال وخاصةً التي تجرى لهاليدات الألكيل، والتي من الممكن أن تُهاجم بالعديد من النيوكليوفيلات، وقد وجد أن هذا النوع من التفاعلات يمكن أن يحدث بالعديد من الميكانيكيات منها، S_N^1 و S_N^2 .

1-6 الاستبدال النيوكليوفيلي ثنائي الجزيئية:

Bimolecular nucleophilic substitution S_N^2

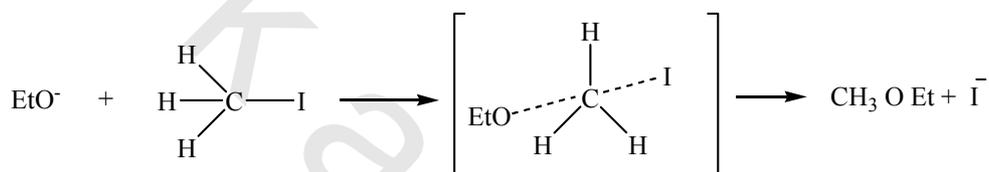
وكمثال على هذا النوع من الميكانيكيات نأخذ تفاعل يوديد الميثيل مع أيون الإيثوكسيد في الإيثانول.



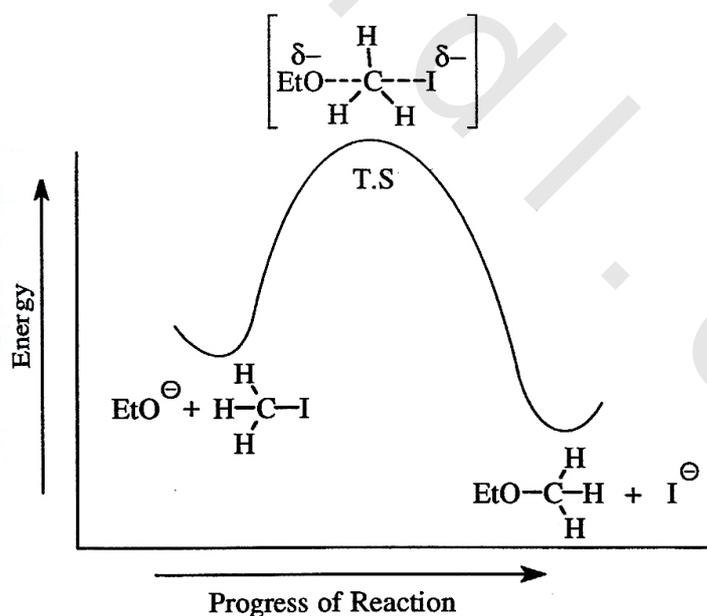
ومن الدراسات الكيناتيكية وجد أن:

$$\text{Rate} = K[\text{CH}_3\text{I}] [\text{EtO}^-]$$

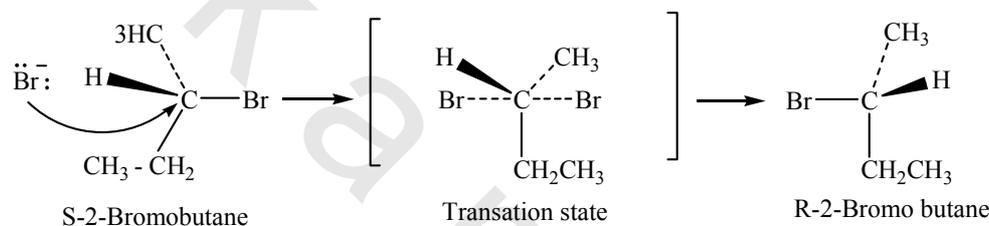
ومن ذلك يتضح أن هذا التفاعل من الدرجة الثانية، أو (ثنائي الجزيئية)، أي أن الخطوة البطيئة والمحددة لسرعة التفاعل يجب أن تتضمن الجزيئين الداخلين في التفاعل.



ويمكن تمثيل طاقة الجزيئات الداخلة، والمكونة، من وأثناء التفاعل كما يلي:



وبالاعتماد على الدراسات الفراغية أمكن دعم التصور السابق لهذه الميكانيكية، فلقد ثبت ترافق هذه الميكانيكية بحدوث إنقلاب فراغي (Inversion of configuration) للمواد المتفاعلة النشطة ضوئياً، شرط أن يتم التفاعل على ذرة الكربون الكيرالية في الجزيئة، ويمكن تفسير حدوث الانقلاب الفراغي على أساس أن النيوكليوفيل يهاجم الذرة المركزية من الجهة المضادة للمجموعة المغادرة، وكمثال على ذلك تفاعل التحلل المائي لبروميد البيوتيل الثانوي (Sec-butylbromide).

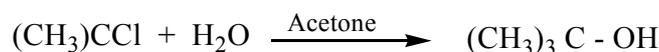


ومن التجارب البسيطة التي أثبتت حدوث الانقلاب الفراغي، هو تفاعل 2- يودو أوكتان النقي والنشط ضوئياً، مع أيون اليوديد في الأسيتون كمذيب، فقد لوحظ في هذه التجربة أن مخلوط التفاعل يفقد النشاط الضوئي ببطء ويتقدم التفاعل وهذا يمكن تفسيره بأن كل جزيئة يوديد أوكثيل تتفاعل ينتج عنها جزيئة منقلبة فراغياً، وبالتالي تعادل الدوران النوعي لجزيئة غير متفاعلة، مما يسبب نقص في الدوران النوع لمخلوط التفاعل بما يعادل جزيئتين.

6-2 الاستبدال النيوكليوفيلي أحادي الجزيئية:

Monomolecular Nucleophilic Substitution S_N1

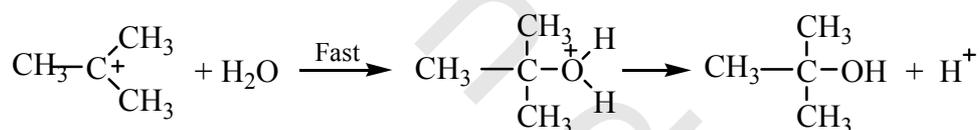
وكمثال على التفاعلات التي تتبع هذا النوع من الميكانيكيات، هو تفاعل التحلل المائي لكلوريد البيوتيل الثلاثي في الأسيتون كمذيب، حيث ينتج الكحول المقابل.



ومن الدراسات الكيناتيكية لهذا التفاعل، وُجد أنه من الدرجة الأولى وأن معدل التفاعل يعتمد على تركيز المادة المتفاعلة، وهي هنا في مثالنا كلوريد البيونيل الثلاثي، أي أن:

$$\text{Rate} = K[(\text{CH}_3)_3\text{C} - \text{Cl}]$$

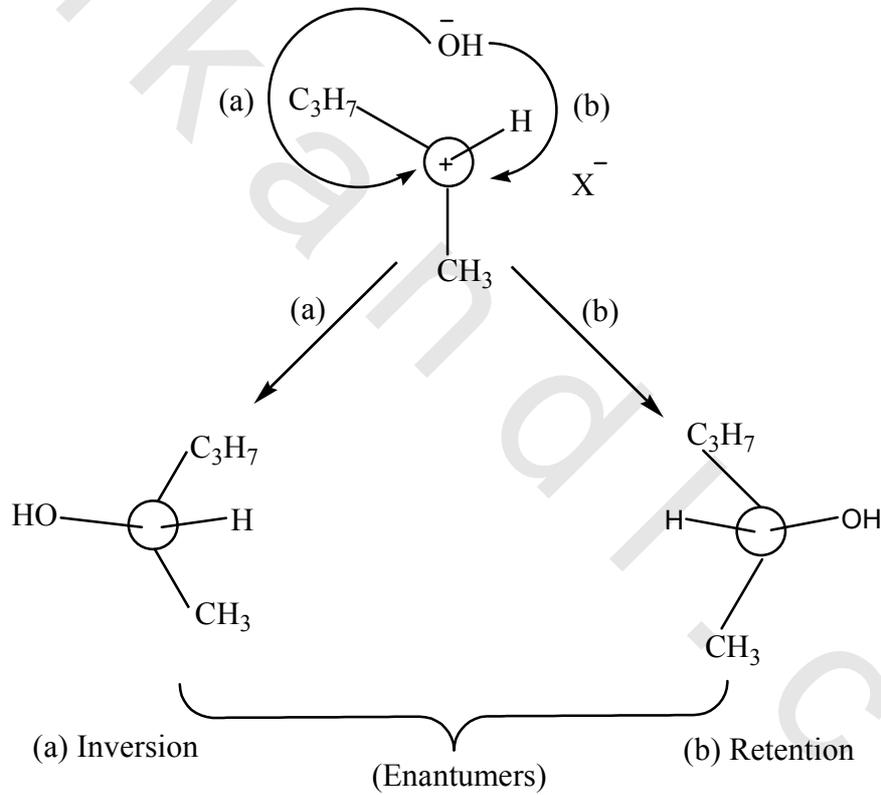
كذلك وجد أن التغير في تركيز الماء لا يؤثر على معدل التفاعل، ومن هنا جاءت التسمية بالاستبدال أحادي الجزيئية.



كذلك من الدراسات الفراغية على التفاعلات التي تسير بهذه الميكانيكية وجد أنها تكون مصحوبة بفقدان النقاوة الضوئية، بمعنى أنه في حالة بدء التفاعل بمادة نشطة ضوئياً ذات تدوير محدد R أو S، فإن الناتج يكون عبارة عن مخلوط راسمي أحياناً، وأحياناً أخرى يكون بنسب مختلفة من S و R.

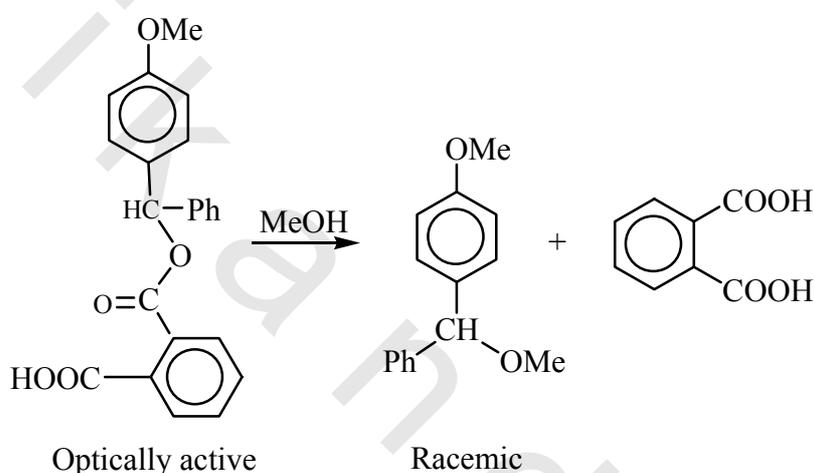
ويمكن تفسير ذلك اعتماداً على الميكانيكية، والتي تتضمن تكوّن مركب بيني هو عبارة عن كربوكاتيون تكون فيه الروابط الثلاثة في نفس المستوى، أي أن ذرة الكربون الحاملة للشحنة الموجبة (التي سيتم عليها التفاعل)، والروابط الثلاثة المرتبطة بها في مستوى واحد، وهذا راجع إلى أن تهجين ذرة الكربون هنا هو sp^2 ، وعليه فإن النيوكليوفيل يمكن أن يهاجم هذا الأيون الموجب من الجهتين بنفس النسبة،

وفي هذه الحالة يكون الناتج عبارة عن مخلوط راسيمي (Racemic mixture) غير نشط ضوئياً، كذلك فإنّ احتمالية مهاجمة النيوكليوفيل للكربوكاتيون من إحدى الجهتين قد تزيد أو تقل، وذلك اعتماداً على عدة متغيرات، منها تركيب الكاربوكاتيون، تأثير المجموعة المغادرة وتأثير المُذيب، وفيما يلي شكل تخطيطي يوضح ميكانيكية S_N^1 :



ومن الأمثلة على التفاعلات التي تسير بميكانيكية S_N^1 ، هو التحلل المائي (Hydrolysis) للمركب النشط ضوئياً α -فينيل كلوريد الإيثيل (phenyl ethyl α -chloride) في محلول مائي للأستيون (80%)، والذي ينتج عنه 97% مخلوط راسيمي.

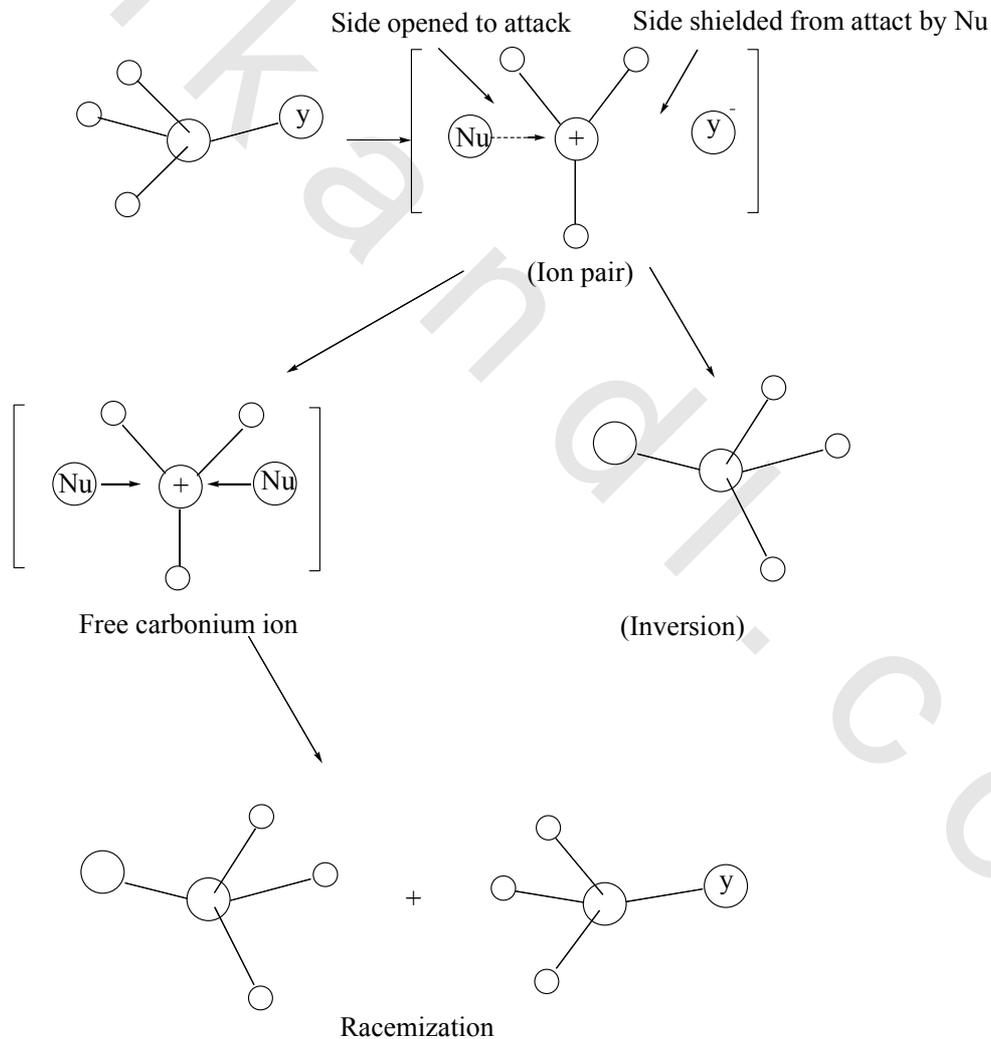
كذلك من الأمثلة الأخرى، هو تفاعل المركب P-Methoxybenzhydryl hydrogen phthalate النشط ضوئياً مع الميثانول، حيث ينتج هنا مخلوط راسيمي من مشتق الميثيل ايثر، والذي يتكون عن طريق كسر الرابطة الكيل - أكسجين وتكون الكربوكاتيون، يليها ارتباط مجموعة الميثوكسي.



وفي الغالب فإن ميكانيكية S_N1 تؤدي إلى تكون خليط من الناتج المنقلب فراغياً والمخلوط الراسيمي، وكمثال على ذلك التحلل المائي الكحولي للمركب 3-كلورو-7، ثنائي ميثيل أوكتان، حيث وجد أن الناتج يحتوي على 70 إلى 80% مخلوط راسيمي. وكما ذكر سابقاً، فإن نسبة المخلوط الراسيمي إلى الانقلاب الفراغي تعتمد على عدة عوامل، منها تركيب المادة المتفاعلة، وطبيعة المجموعة المغادرة والمذيب، وفي الحقيقة جد أنه كلما زاد استقرار الكربوكاتيون المتكون من المادة المتفاعلة زادت نسبة الرسيمة (Racemization).

ويمكن أن يعزى عدم حدوث الرسيمة بشكل كلي، لنواتج التفاعلات التي تسير عبر ميكانيكية S_N1 إلى عدة عوامل منه، حجم وطبيعة المجموعات المرتبطة بالذرة

المركزية، كذلك فإنَّ عملية حجب الكربوكاتيون بفعل المجموعة أو الأيون المغادر (Departing group) تلعب دوراً مهماً في هذا الأمر، كما هو موضح في المخطط القادم، فإنَّ عملية الحجب الجزئي للأيون المركزي بفعل المجموعة المغادرة، تؤدي إلى تقليل احتمالية الهجوم النيوكلوفيلي من هذه الجهة، وهذا بالتالي يؤثر على نسبة تكون أحد الأينانتيوميرين.



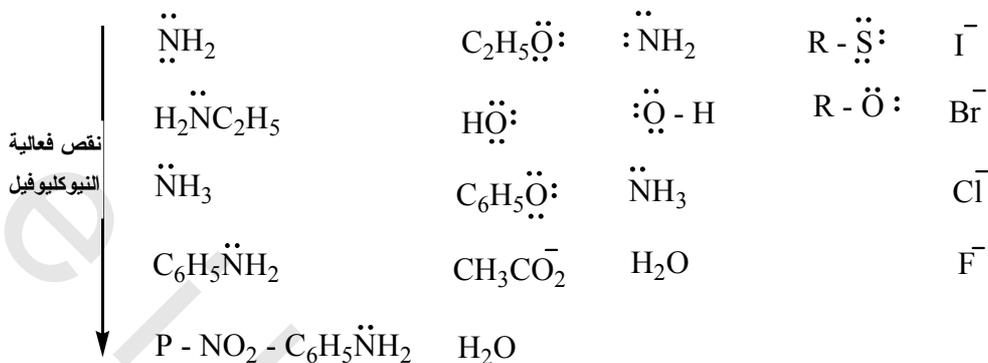
3-6 العوامل المؤثرة على الاستبدال النيوكليوفيلي (S_N^1 و S_N^2):

هناك عدة عوامل تؤثر على سرعة ومسار تفاعلات الاستبدال النيوكليوفيلي، من هذه العوامل المذيب، الكاشف النيوكليوفيلي، التركيب البنائي للمادة المتفاعلة، كذلك فإن الظروف الأخرى مثل درجة الحرارة والتركيز، لها دور في التأثير على هذا النوع من التفاعلات، وتجدر الإشارة هنا إلى أن ميكانيكيات التفاعل S_N^1 و S_N^2 ، يندر أن يتواجدان في حالتهما المثالية وبصورة انفرادية.

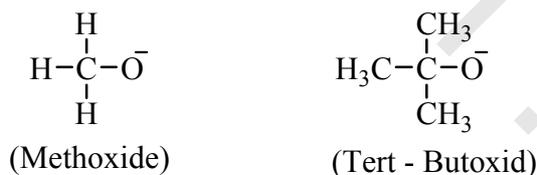
1-3-6 تأثير الباحث عن النواة: Effect of nucleophile

في التفاعلات التي تسير بميكانيكية S_N^1 ، تحدث إضافة النيوكليوفيل في خطوة سريعة بعد تكون أيون الكربونيوم (والذي يتكون في الخطوة البطيئة)، ومن هنا فإن النيوكليوفيل لا يؤثر على معدل تفاعلات S_N^1 .

أما في تفاعلات S_N^2 فإن الخطوة البطيئة والمحددة لسرعة التفاعل (R.D.S) هي خطوة تكوين الحالة الانتقالية، والتي تتضمن كلاً من الباحث عن النواة والمادة المتفاعلة، ومن هنا فإن فعالية وتركيز الكاشف الباحث عن النواة لها أهمية كبيرة ومن المتوقع أن تكون الباحثات الجيدة عن النواة هي عبارة عن ذرات، أو جزيئات أو أيونات مانحة جيدة للإلكترونات، فمثلاً ذرة النيتروجين هي نيوكليوفيل أفضل من ذرة الأكسجين.



ولا تكمن كفاءة ذرة ما، أو جزيئة أو أيون كنيوكليوفيل في مدى قدرتها على منح الإلكترونات فقط، وإنما هناك عوامل أخرى تلعب دوراً مهماً، منها شكل هذا النيوكليوفيل وحجمه، وكمثال على ذلك أيوني الميثوكسيد (Methoxide) والبيوتوكسيد الثلاثي (Tert- Butoxide)، حيث نلاحظ أن قاعدية هذين الأيونين متشابهة، إلا ان الميثوكسيد كيان أو جزيء صغير يمكنه الاقتراب من الذرة التي سيتم عليها الاستبدال بشكل أسرع، وأسهل مما هو في حالة الأيون الآخر الكبير الحجم، والذي من الممكن أن يدخل عامل الإعاقة الفراغية في تقليل فعاليته نتيجة حجمه.

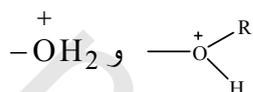


Effect of leaving group

2-3-6 تأثير المجموعة المغادرة:

بالرجوع للميكانيكيتين S_{N}^1 و S_{N}^2 ، نجد أن الرابطة بين المجموعة المغادرة والذرة المركزية تكسر خلال الخطوة البطيئة، وبالتالي فإن للمجموعة المغادرة تأثيراً على معدل سرعة التفاعل في كل الميكانيكيتين، أيضاً في كلاً من S_{N}^1 و S_{N}^2 نلاحظ أن المجموعة المغادرة ترحل ومعها إلكتروناتها الرابطة، وبالتالي نستطيع

القول أن المجموعة المغادرة الأفضل، هي تلك المجموعة أو الذرة التي تستطيع أن تستوعب الإلكترونات بشكل أفضل، ومن هنا نستطيع القول أن المجموعات المغادرة الجيدة، هي القواعد القوية للأحماض القوية، كذلك فإن فعالية المجموعات المغادرة، يمكن أن تتغير في حال تغير أحد العوامل الأخرى مثل: الكاشف، المادة المتفاعلة، مجموعة الألكيل أو المذيب، وكمثال على ذلك تُعتبر مجموعتي الهيدروكسي والميثوكسي من المجموعات المغادرة الضعيفة، والتي يصعب استبدالها على ذرة الكربون الألفانية، في المقابل وُجد أن الكحولات والاثيرات يمكن تحويلها إلى بروميدات الألكيل باستخدام HBr، في حين وجد أنها خاملة تجاه Br⁻ في المذيبات المتعادلة، ويمكن تفسير ذلك بأن مجموعتي -OR و-OH- تتحول إلى



بفعل الأحماض، وهذا يجعل منهما مجاميع مغادرة جيدة.

6-3-3 تأثير التركيب وموضع الاستبدال:

Effect of structure and position of substitution

أجريت العديد من الدراسات التي تم من خلالها مقارنة معدل السرعات النسبية للعديد من المركبات، بهدف توضيح تأثير تركيب المادة المتفاعلة على فعاليتها، وكمثال على ذلك النتائج الآتية، والتي تم الحصول عليها من تفاعل التحلل المائي لبعض بروميدات الألكايل تحت ظروف S_N¹:

R-	نسبية K	
CH ₃ -	1	} for the reaction R - Br + H ₂ O → R - OH
CH ₃ - CH ₂ -	1	
(CH ₃) - CH -	12	
(CH ₃) ₃ - C	1.2 X 10 ⁶	

وبمقارنة ثوابت المعدل K ، نلاحظ أنه عند الانتقال من المواد المتفاعلة الأولى إلى الثالثة، تزداد سرعة التفاعل وبشكل كبير (10^6 ضعفاً تقريباً)، وذلك للتفاعلات التي تسير بميكانيكية S_N^1 .

أما عند مقارنة معدلات تفاعلات الاستبدال من الدرجة الثانية S_N^2 والتي تمت على ذرة الكربون الأولية ولكن بتغيير تركيب باقي الجزيئة (كما هو موضح في النتائج المدونة لاحقاً)، فقد لوحظ أن زيادة التفرع في الجزيئة تعمل على زيادة الإعاقة الفراغية، وبالتالي تقلل من سرعة التفاعل، وهذه الإعاقة تظهر أيضاً وبشكل أكبر عندما تكون التفرعات على الذرة التي يتم عليها الاستبدال.

R-	نسبية K	
CH ₃ -	30	} for the reaction R - X + Nu: → R - Nu
CH ₃ - CH ₂ -	1	
(CH ₃) ₂ - CH -	0.002	
(CH ₃) ₃ - C -	0.001	
(CH ₃) ₃ - C - CH ₂ -	1X10 ⁻⁴	

ومما سبق يتضح أن تفاعلات الاستبدال أحادية الجزيئية S_N^1 تكون مفضلة عند ذرات الكربون الأكثر تفرعاً والتي تعطي كربوكاتيونات أكثر استقراراً، وعلى العكس من ذلك في حالة تفاعلات S_N^2 نظراً لعدم تكون كربوكاتيونات، بل وجود حالة انتقالية خماسية التناسق يكون فيها النيوكليوفيل والمجموعة المغادرة مرتبطان بالذرة المركزية في نفس الوقت، والجدول الآتي يوضح تأثير بعض المجموعات على استقرار الكربوكاتيونات، معبراً عن ذلك بالمعدلات النسبية لتفاعل الاستبدال أحادي الجزيئية S_N^1 للتفاعل الآتي:

■ ■ الاستبدال النيوكليوفيلي على ذرة الكربون المشبعة ■ ■



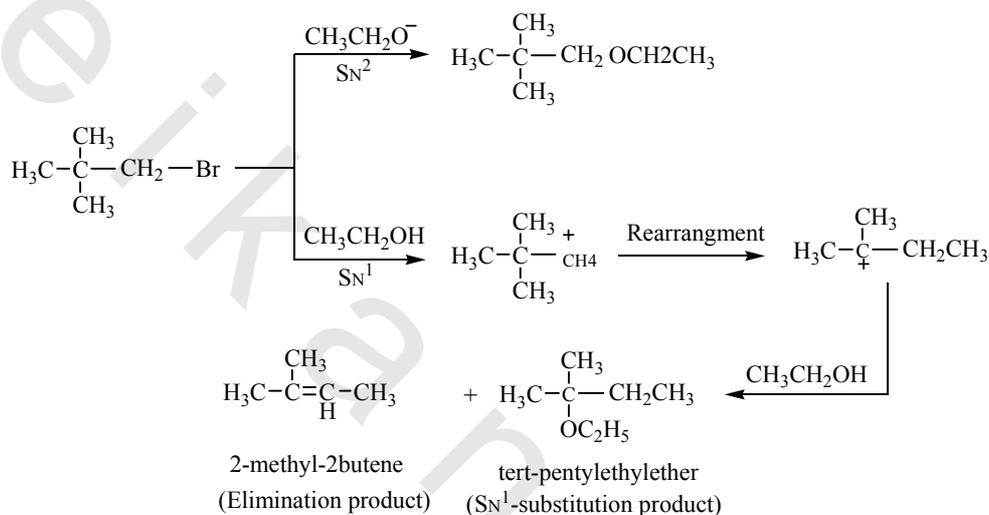
R	نسبة K
CH ₃ -CH ₂ -	1.2 X 10 ⁻⁴
CH ₂ = CH- CH ₂ -	0.04
C ₆ H ₅ - CH ₂ -	0.08
(CH ₃) ₃ - C -	1
(C ₆ H ₅) ₂ - CH -	300
(C ₆ H ₅) ₃ - C -	3 X 10 ⁶
CH ₃ - CH ₂ - O - CH ₂ -	> 10 ⁹

ويتضح من الجدول، أنه كلما زاد استقرار الكربوكاتيون، كلما زادت سرعة التفاعل بمسار S_N¹.

وكما ذكرنا سابقاً، فإن لتركيبة وشكل الجزيئة الفراغي وخاصةً بالقرب من الذرة المركزية، دوراً كبيراً في تحديد مسار التفاعل وسرعته، فإذا كانت الجزيئة متفرعة فإن العوامل الفراغية ستعمل على إعاقة سير التفاعل عبر مسار S_N² وذلك لزيادة المزاومة الفراغية كلما اقترب النيوكلوفيل من الذرة المركزية، مما يقلل من احتمالية تكون الحالة الانتقالية، ومن هنا فإن المسار S_N² مفضل في حالة الذرات قليلة التفرع، مثل ذرات الكربون الأولية.

ومما تجدر الإشارة إليه، هو إمكانية حدوث ما يعرف بإعادة الترتيب (Rearrangement) في التفاعلات التي تسير بميكانيكية S_N¹، وتؤدي هذه العملية إلى تكون نواتج غير متوقعة (كما هو موضح في المثال القادم)، ويحدث ذلك بانتقال

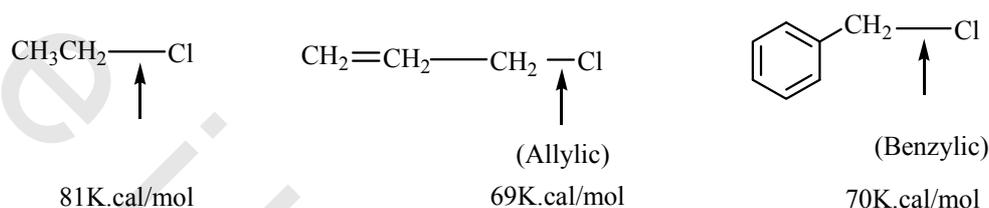
مجموعة الكيل أو أيون هيدريد من إحدى ذرات الكربون إلى ذرة الكربون الحاملة للشحنة الموجبة، وذلك لتكوين كاربوكاتيون أكثر استقراراً.



وبالإضافة لأهمية هذا المثال في توضيح عملية التحول الموضعي أو إعادة الترتيب، فهو يبين تأثير النيوكليوفيل على مسار التفاعل، فنلاحظ أن النيوكليوفيل الأكثر قاعدية وهو $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ ، يعزز حدوث ميكانيكية S_N^2 ، بينما النيوكليوفيل الأضعف، وهو هنا $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ يعزز ميكانيكية S_N^1 ، ومن ناحية أخرى فإن هذا المثال يبين التداخل بين تفاعلات الاستبدال S_N^1 ، وتفاعلات الحذف (Elimination)، ويستدل على ذلك من تكون المركب غير المشبع 2-ميثيل-2-بيوتين.

ومن الجدير بالذكر هنا أيضاً، أن لهاليدات البنزيل والأليل (Benzyl & Allyl)، نشاط واضح للتفاعل عبر مسارات الاستبدال النيوكليوفيلي (أنظر البند 6-6)، وهذا يتفق مع الحقائق التي تثبت أن الرابطة C-X في الهاليدات الأليلية والبنزلية، أضعف بمقدار 12 K.cal/mol من نظيرتها الموجودة في الهاليدات المشبعة، وعليه

فإن الرابطة C-X في الهاليدات الأليبية والبنزلية تكون أسهل كسراً، مما يجعلها نشطة تجاه تفاعلات الاستبدال النيوكليوفيلي.



وتأثير تركيب المادة المتفاعلة على ميكانيكية أو مسار التفاعل، يتضح هنا من تتبع تفاعل كل من CH_3-Br ، $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{Br}$ ، $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{Br}$ ، $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{Br}$ مع محلول مخفف من هيدروكسيد الصوديوم الكحولي، حيث وجد أن بروميد الميثيل وبروميد الايثيل، تتبع مسار S_N^2 ، أي أنها تتبع القانون ثنائي الجزيئية، في حين أن بروميد الأيزوبروبيل يتفاعل عبر كلا المسارين S_N^1 و S_N^2 ، وأن نسبتهما إلى بعضهما البعض، تعتمد على التركيز الأولي لأيون الهيدروكسيل، أما بروميد البيوتيل الثلاثي فيتفاعل عبر المسار S_N^1 وبشكل كلي تقريباً.

The Effect of solvent

4-3-6 تأثير المذيب:

بشكل عام يمكن القول أن التفاعلات التي تسير بميكانيكية S_N^1 تتأثر بقطبية المذيب بشكل كبير، حيث لوحظ من التجارب أنه كلما زادت قطبية المذيب زادت سرعة التفاعل وفعاليته، ويمكن تفسير ذلك على أساس أن زيادة قطبية المذيب تزيد من إذابة أزواج الأيونات (Ion-pairs)، كذلك فإن زيادة قطبية المذيب تساعد في تكوين الكربوكاتيون. ومن أهم عمليات الإذابة هنا، هي إذابة الكاتيونات مثل الكربوكاتيون وتتم هذه العملية عن طريق الارتباط بالأزواج الإلكترونية الحرة للمذيب، أما إذابة الأنيونات فتتم عن طريق الترابط الهيدروجيني (Hydrogen bonding)،

وتعرف المذيبات التي لها القدرة على تكوين روابط هيدروجينية مع الطوائف المختلفة (كاتيونات، أنيونات، جزيئات) بالمذيبات البروتونية (Protic solvents)، مثل: H_2O ، $HCOOH$ ، CH_3COOH ، أما المذيبات التي لا تحتوي على هيدروجين قادر على تكوين روابط هيدروجينية فتعرف بالمذيبات اللابروتونية (Aprotic solvents) مثل: $(C_2H_5)_2O$ ، $HCON(CH_3)_2$ ، $(CH_3)_2SO$ ، CH_3COCH_3 .

أما بالنسبة لتفاعلات S_N^2 ، فقد وجد أن التغير في قطبية المذيب ليس له تأثير كبير على سرعة التفاعل، وأن زيادة قطبية المذيب تعمل على تقليل معدل التفاعل ولكن بشكل ضئيل، وهذا يحدث لأن زيادة القطبية لا تؤدي إلى استحداث شحنات جديدة، كذلك تعمل زيادة القطبية على تثبيط الشحنات الموجودة على الحالة الانتقالية والناجمة من الاستقطاب.



ومن ناحية أخرى فقد وجد أن تغيير المذيب من البروتوني (Protic) إلى المذيب اللابروتوني (Aprotic) يؤدي إلى تغير واضح في معدلات التفاعلات التي تسير بمسار S_N^2 ، وكمثال على ذلك، زيادة معدل تفاعل يوديد الميثيل مع أزيد الصوديوم (NaN_3)، بما يعادل 4.5×10^4 ضعفاً عند تغيير المذيب من الميثانول إلى ثنائي ميثيل فورماميد (DMF)، بالرغم من تقارب هذين المذيبين في القطبية (لاحظ الجدول القادم).



وفيما يلي جدول يوضح بعض المذيبات البروتونية، واللابروتونية وقيم ثابت العزل لها.

■ ■ الاستبدال النيوكليوفيلي على ذرة الكربون المشبعة ■ ■

بروتوني (protic)	ثابت العزل (Debye) At 25 °C	لابروتوني (aprotic)
H ₂ O	81	
HCOOH	59	
	45	(CH ₃) ₂ SO
	38	CH ₃ CN
	37	(DMF) HCON(CH ₃) ₂
CH ₃ OH	33	
CH ₃ CH ₂ OH	24	
	23	CH ₃ COCH ₃
(CH ₃) ₂ CHOH	18	
(CH ₃) ₃ COH	11	
	7	THF
CH ₃ CO ₂ H	6	
	4	(C ₂ H ₅) ₂ O
	2	CCl ₄ , C ₆ H ₆ , n-C ₅ H ₁₂

4-6 أمثلة لتفاعلات الاستبدال النيوكليوفيلي على ذرة الكربون المشبعة:

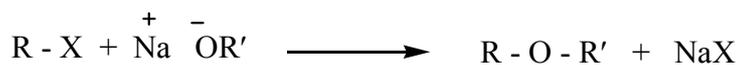
1-4-6 تخليق وليمنس للإثيرات:

Williamson synthesis (Preparation of Ethers)

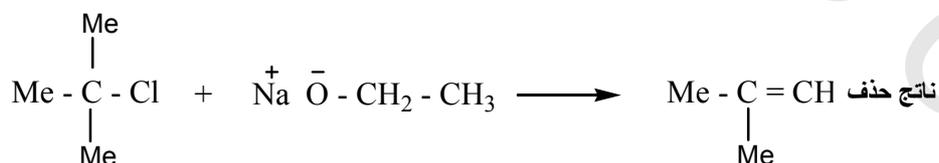
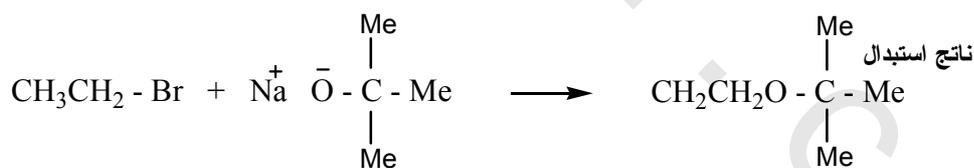
يعتبر تخليق وليمنس من أهم الطرق المستخدمة لتحضير الإثيرات (Ethers)، وذلك لإمكانية تحضير الإثيرات المختلفة عن طريق هذا التفاعل، فيمكن عن طريقه تحضير الإثيرات المتماثلة، وغير المتماثلة، أيضاً وباستخدام هذه الطريقة يمكن تحضير الإثيرات ثنائية الألكيل، وإثيرات الألكيل أريل.

يعتمد تخليق وليمنس في الأساس على مفاعلة هاليدات الألكيل (Alkyl halides)، مع ألكوكسيد الصوديوم، أو فينوكسيد الصوديوم، ويتضمن التخليق هنا تفاعل استبدال نيوكليوفيلي لذرة الهلوجين في هاليد الألكيل، بمجموعة الألكوكس، أو مجموعة فينوكسي.

■ ■ الفصل السادس ■ ■

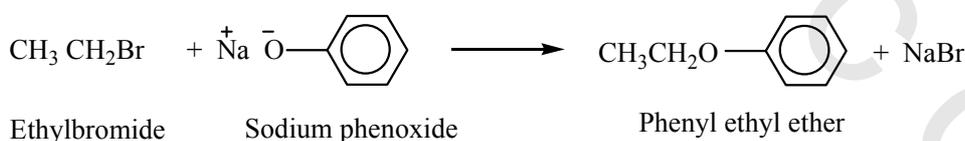
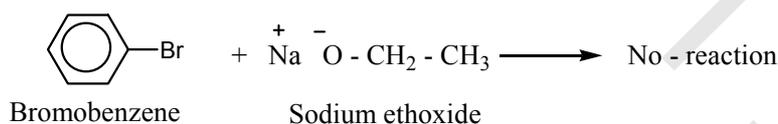


ومن أهم الأمور في تخليق وليمسن هو الاختيار المناسب للمواد المتفاعلة لتخليق المركب الهدف (Target Compound)، وخاصةً في حالة ما إذا كان هذا المركب إثير غير متماثل، فعلى سبيل المثال إذا كان الهدف تحضير المركب Ethyl tert-butyl ether، فهناك مسارين مُحتملين لهذا التحضير، أولهما هو مفاعلة بيوتوكسيد الصوديوم الثالثي مع بروميد الإيثيل، والمسار الثاني يتضمن مفاعلة بروميد البيوتيل الثالثي مع إيتوكسيد الصوديوم، ونظراً لاحتمال تداخل تفاعلات الحذف (Elimination) مع تفاعلات الاستبدال، فإنه من الممكن ترافق المسار المحتمل الثاني سابق الذكر بنسبة كبيرة من تفاعلات الحذف، وذلك بسبب إمكانية تكون كربوكاتيون ثالثي من هاليد الإلكيل، في المقابل فإن احتمالية حدوث تفاعل حذف في المسار الأول أقل بشكل كبير.



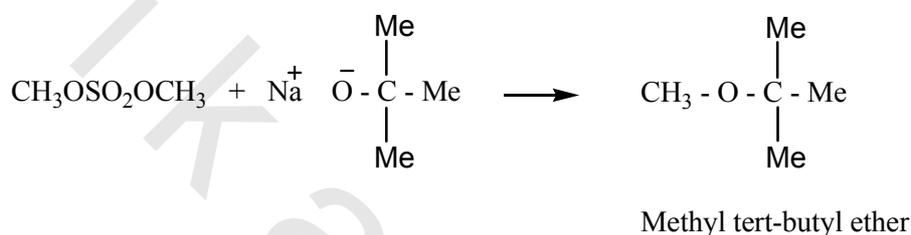
ويمكن أن تعزى إمكانية تكون ناتج الحذف في الحالة الثانية إلى عدة أسباب من أهمها تكون كربوكانيون ثالثي أكثر استقرار مع وجود قاعدة قوية متمثلة في أيون الأيثوكسيد، كذلك وكما هو معروف فإن هاليدات الألكيل الثالثية أكثر قابلية لتفاعلات الحذف من نظيراتها الثانوية، وهذه الأخيرة أكثر قابلية لتفاعلات الحذف من هاليدات الألكيل الأولية، وهذا ما يجب أخذه في الاعتبار عند وضع خطة لتحضير إيثر معين حسب تخليق وليمنسن.

وبنفس النمط السابق، يمكن توقع مسارين لتحضير الأريل الكيل إيثر (Arylalkylether)، فعلى سبيل المثال إذا كان الهدف تحضير المركب فينيل إيثيل إيثر فالتوقع أن يتكون من مفاعلة أيون الإيثوكسيد مع البرومو بنزين أو الكلوروبنزين، وهذا المسار يمكن استبعاده لقلّة فعالية هاليدات الأريل تجاه تفاعلات الاستبدال النيوكليوفيلي. أما المسار الثاني المحتمل لتحضير المركب سابق الذكر حسب طريقة وليمنسن، فهو يتأتى بتفاعل كلوريد أو بروميد الإيثيل مع أيون الفينوكسيد.

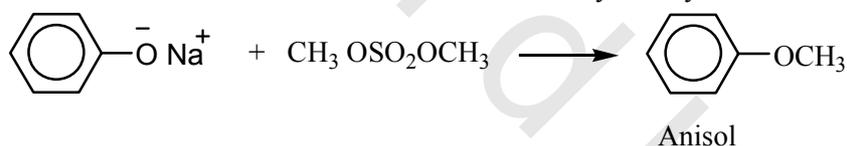


وكون أن الألكوكسيدات والفينوكسيدات عادةً ما تحضر من الكحولات والفينولات المقابلة، وكذلك فإن هاليدات الألكيل غالباً ما تحضر من الكحولات، عن طريق تفاعلات الاستبدال النيوكليوفيلية، فإنه يمكن القول أن تخليق وليمنسن يتضمن

تحضير الإيثرات من المركبات المحتوية على مجموعة هيدروكسيل، وفي الحقيقة وفي بعض الحالات كما في تحضير الإيثرات المحتوية على شق ميثيلي، مثل الفينيل ميثيل إيثر، يستعاض عن هاليدات الميثيل ذات الأسعار المرتفعة نسبياً، بكبريتات الميثيل كما هو في الأمثلة الآتية:



Benzyl methyle ether



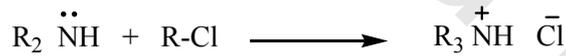
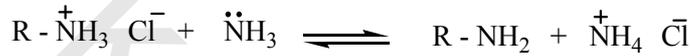
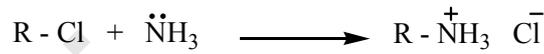
Alkylation of amines

2-4-6 ألكلة الأمينات:

عند معالجة هاليدات الألكيل بواسطة الأمونيا، يكون الناتج عبارة عن خليط من الأمينات الأولية والثانوية والثالثية، بالإضافة إلى تكون نسبة من أملاح الأمونيوم الرباعية، والسبب في تكون هذا الخليط، هو تفاعل الأمين الأولي الناتج من تفاعل الأمونيا مع هاليد الألكيل، مع جزيئات من الهاليد العضوي، وتستمر هذه العملية، حيث يتفاعل الأمين الثانوي الناتج من الخطوة الثانية، مع هاليد الألكيل مرة أخرى لينتج الأمين الثالثي، وعادةً عند إجراء هذا التفاعل عملياً تُستخدم كميات

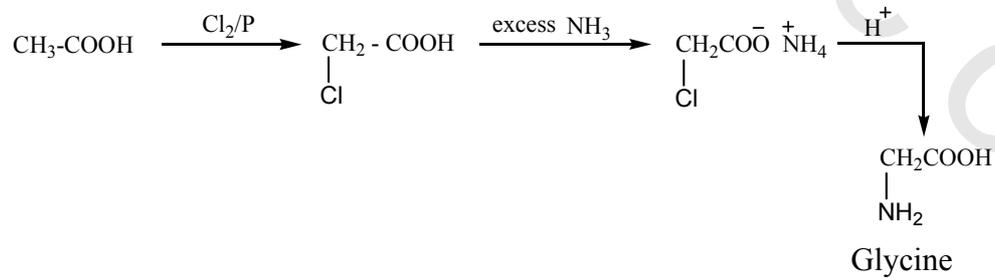
■ ■ الاستبدال النيوكليوفيلي على ذرة الكربون المشبعة ■ ■

زائدة من الأمونيا لتجنب تكوّن هذا الخليط من الأمينات، وذلك بإضافة هاليد الألكيل إلى الكمية الزائدة من محلول النشادر المذاب في الكحول، وتتم هنا الإضافة ببطء مع التقليب المستمر، ويمكن تمثيل تكون خليط الأمينات بالمعادلات التوضيحية الآتية:

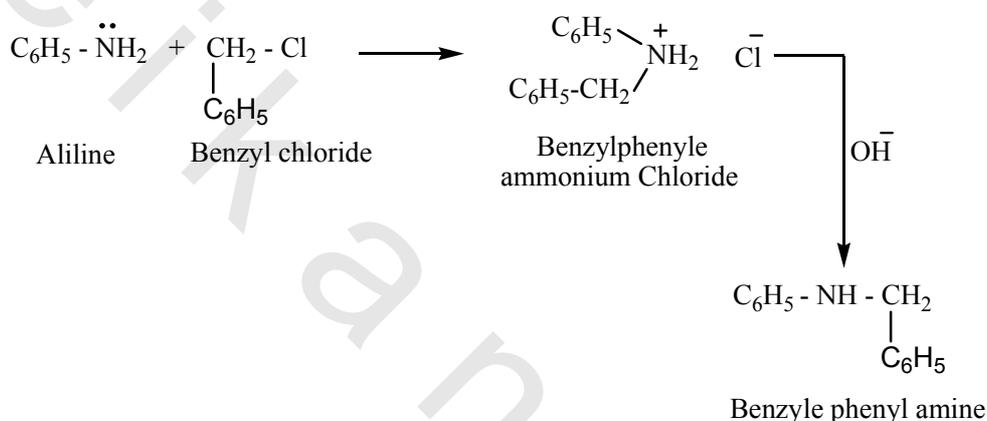


ومن الأمثلة على استخدام هذا التفاعل في تخليق الأمينات، هو تحضير الجلايسين

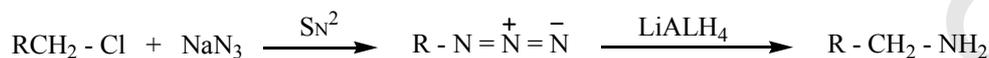
.(Glycine)



ومن جهة أخرى، يمكن الإستعاضة عن الأمونيا بأحد أنواع الأمينات، وذلك بهدف تحضير أمين آخر، فمثلاً يمكن تحضير البنزيل فينيل أمين (Benzyl phenyl amine) من تفاعل الأنيلين مع كلوريد البنزيل، كما هو موضح في المعادلة الآتية:



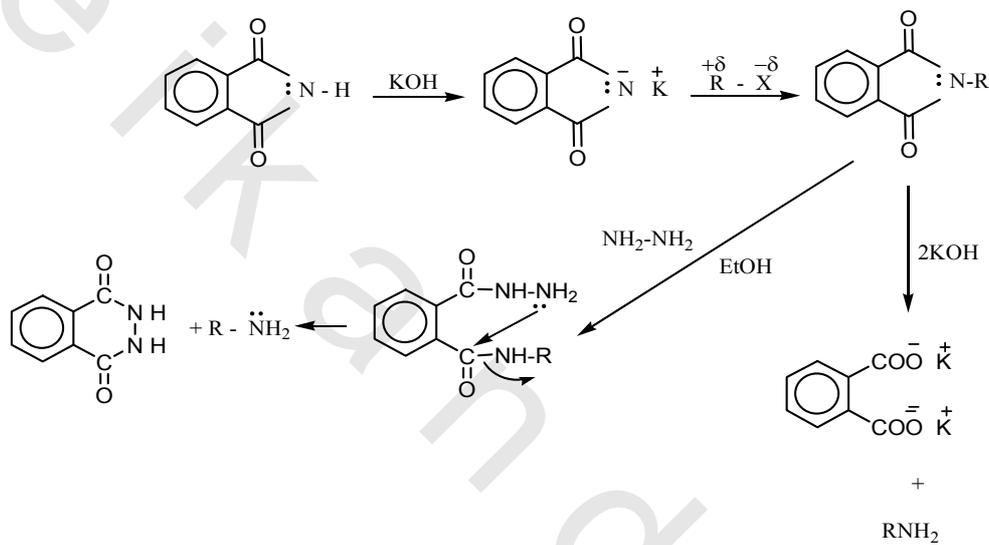
ومن المعادلة السابقة، يتضح أنّ هذا التفاعل هو استبدال نيوكليوفيلي على ذرة الكربون الحاملة للهالوجين في هاليد الألكيل، ويلعب الأمين هنا دور النيوكليوفيل، ويتوقع أن يكون مسار التفاعل هو S_N^2 . كذلك يمكن تحضير الأمينات الأولية وبصورة أفضل، عبر تفاعل استبدال نيوكليوفيلي يتضمن تحويل هاليد الألكيل إلى أزيد الألكيل، وذلك عن طريق مفاعله مع أيون الأزيد، ومن ثم اختزال المركب الناتج إلى الأمين المقابل، باستخدام هيدريد الليثيوم والألومينيوم (LiAlH_4).



ومن الطرق الأخرى المستخدمة لتحضير الأمينات الأولية، والمتضمنة لتفاعل استبدال نيوكليوفيلي على ذرة الكربون المشبعة، هو تفاعل جبريل (Gabriel reaction)،

■ ■ الاستبدال النيوكليوفيلي على ذرة الكربون المشبعة ■ ■

والذي يتم فيه مفاعلة فتالميد البوتاسيوم (Potassium phthalimide) مع هاليدات الألكيل لينتج N-الكيل فتالميد، والذي يعامل بالهيدرازين أو بمحلول قلوي لينتج الأمين الأولي ونواتج أخرى، كما هو موضح في المعادلة الآتية:



يتميز هذا التفاعل بمنع حدوث عملية الأكلعة المتعددة، والتي تحدث في حالة استخدام الأمونيا، أو الأمينات لتخليق أمينات أخرى، ويسير هذا التفاعل عبر ميكانيكية إستبدال نيوكليوفيلي لذرة هالوجين هاليد الألكيل بمجموعة N-فتالميد والتي تُهاجم عبر المزدوج الإلكتروني الحرة لذرة النيتروجين.

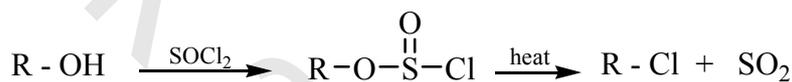
5-6 ميكانيكية الاستبدال النيوكليوفيلي الداخلي S_N^i

The internal nucleophilic substitution mechanism (S_N^i)

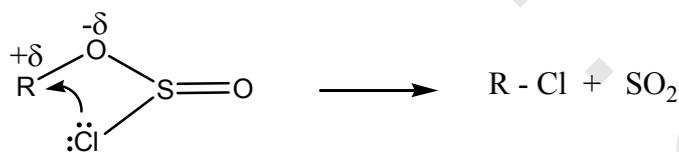
يُستخدم كلوريد الثيونيل ($SOCl_2$) (Thionyl chloride) بشكل كبير وفعال لتحويل الكحولات إلى كلوريدات الكيل، ومن الدراسات الكيناتيكية وجد أن هذه التفاعلات ذات مرتبة ثنائية (Second Order Reaction).

$$\text{Rate} = K[\text{R OH}] [\text{SOCl}_2]$$

ومن ناحية أخرى فإن الدراسات الفراغية أثبتت أن هذا التفاعل يكون مصحوباً باحتفاظ بالهيئة الفراغية (Retention of configuration)، مما يدل على أن هذا التفاعل لا يسير بميكانيكية S_N^2 العادية، ومن ناحية أخرى ومن دراسة المركبات الوسيطة المتكونة أثناء التفاعل، أمكن فصل والتعرف على مشتق الاستر للكلوروسلفيت (ROSOCl) والذي وجد أنه يتحلل بالحرارة إلى SO_2 وكلوريد الألكيل.



ومن هنا أمكن وضع ميكانيكية لهذا التفاعل تتضمن خطوتين، الخطوة الأولى هي تكون الكلوروسلفيت، والخطوة الثانية هي تحول الكلوروسلفيت إلى الناتج، وهذه الخطوة الأخيرة يمكن أن تفسر تكون ناتج محتفظ بالهيئة الفراغية حيث أن ذرة الكلور في الكلوروسلفيت تهاجم ذرة كربون مجموعة الألكيل من نفس الجهة المرتبطة منها مع الأكسجين، وذلك بعد حدوث استقطاب للرابطة C-O.



وفي وجود زيادة (excess) من أيون الكلوريد في مخلوط التفاعل، فإنه من الممكن تكون ناتج منقلب فراغياً، ويُفسر ذلك بإمكانية مهاجمة أيون الكلوريد لذرة الكربون المرتبطة بمجموعة OSOCl- من الجهة المضادة، ويحدث ذلك أيضاً إذا أُجري التفاعل في وجود قاعدة مثل البيريدين، وفي هذه الحالة فإن كلوريد الهيدروجين المتكون في الخطوة الأولى من تفاعل R-OH مع SOCl_2 ، يتفاعل مع

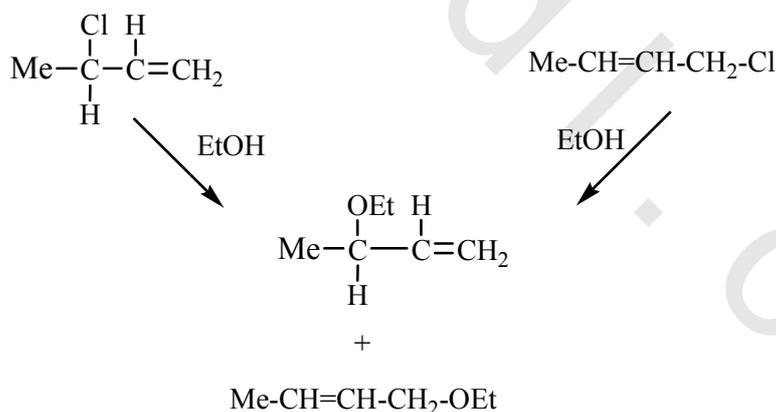
القاعدة مكوناً أيونات Cl^- ، والتي تعمل كنيوكليوفيلات. ومن الأمثلة الأخرى على ميكانيكية S_N^1 هو تحلل مركبات ألكيل كلوروفورمات (Alkylchloroformates) $(ROCOCl)$ ، إلى CO_2 و $R-Cl$.

6-6 الاستبدال النيوكليوفيلي على ذرة الكربون الأليبية:

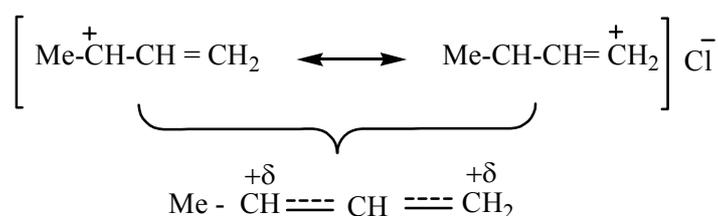
Nucleophilic substitution at The Allylic carbon atom: $S_N^{1'}$ و $S_N^{2'}$

ميكانيكيات الاستبدال $S_N^{1'}$ و $S_N^{2'}$:

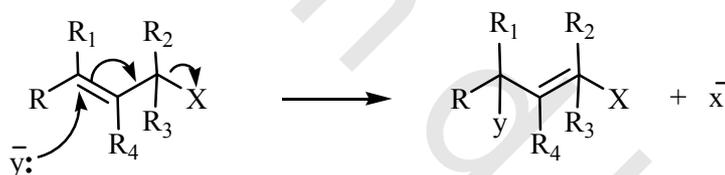
تستجيب المركبات المحتوية على ذرة هالوجين مرتبطة بذرة كربون الليلية (Allylic carbon) لتفاعلات الاستبدال النيوكليوفيلي، وبشكل جيد وسريع، وعادةً ما تكون هذه التفاعلات مصحوبة بعمليات إعادة الترتيب (Rearrangement)، فعلى سبيل المثال، عند معالجة مركب من هذا النوع بالكواشف النيوكليوفيلية، وتحت ظروف تفاعل S_N^1 ، عادة ما نحصل على ناتجين كما هو موضح في المعادلة الآتية:



ويمكن تفسير تكون الناتجين من خلال تفحص المركب الوسطي المتكون خلال التفاعل، وهو عبارة عن أيون كربوني موجب (Carbonium ion) مثبت بالرنين كما هو موضح فيما يلي.



ومن الشكل يتضح أن هذا المركب الوسيط يمكن أن يُهاجم في موقعين بواسطة النيوكليوفيل، مما يؤدي إلى تكون ناتجين، كذلك ومن جهة أخرى، يمكن أن تحدث عملية إعادة الترتيب في تفاعلات الاستبدال على ذرة الكربون الأليبية، وتحت ظروف S_N^2 ، وهنا وفي هذه الحالة يُهاجم النيوكليوفيل ذرة الكربون γ بدلاً من الموقع الأليبي المعتاد، كما هو موضح في المثال العام الآتي:



ومن المثال، يتضح أن الناتج مركب يحتوي على ذرة كربون الليبية حاملة للنيوكليوفيل المهاجم (y)، كذلك فإن المجموعة X غادرة الجزيئة، وهذا يعني أن ما حدث في التفاعل، هو استبدال للمجموعة X بالمجموعة y، ولكن الموقع الذي ارتبطت به المجموعة المهاجمة، ليس هو نفس الموقع الذي تم انتزاع المجموعة المغادرة منه، وتُعرف الميكانيكية التي يتبعها هذا النوع من التفاعلات بـ S_N^2' ، وفي حقيقة الأمر أن هذه الميكانيكية تم توقعها نظرياً (Theoretically)، قبل اثباتها والتأكد منها بشكل عملي، وتتضمن هذه الميكانيكية تغييراً لموقع ذرة الكربون الأليبية، وهذا ما يعرف بإزاحة الموقع الأليبي (Allylic shift)، عن طريق انتقال الرابطة المزدوجة، إن هذه الميكانيكية S_N^2' ، تحدث عادةً عندما تكون ظروف التفاعل مواتية لميكانيكية S_N^2

تسمى الميكانيكية في هذه الحالة S_{Ni} وكما هو ملاحظ أن النيوكليوفيل في هذا المسار يهاجم ذرة الكربون γ بدلاً من ذرة الكربون α .

كذلك من الأمثلة الأخرى والتي ثبت أنها تتبع المسار S_{Ni} ، هي تفاعلات كلوريد الثايونيل (Thionyl chloride) مع الكحولات الموضحة في المعادلات الآتية:

