

Лекція 3.

Тема. Класичні методи введення функціональних груп. Утворення зв'язку карбон-галоген. Гідрогалогенування.

Мета. Вивчити основні реакції введення в органічні сполуки атомів галогенів за допомогою галогеноводнів та інших галогенуючих агентів.

План.

1. Добування галогеноводнів та їх властивості.
2. Електрофільне приєднання галогеноводнів до олефінів.
3. Правило Марковнікова-Зайцева-Вагнера.
4. Аномальне приєднання бромоводню до олефінів в присутності пероксидних сполук.
5. Приєднання галогеноводнів до ненасичених вуглеводнів з потрійним зв'язком.
6. Нуклеофільне приєднання до ненасиченого атому карбону.
7. Приєднання галогенідів фосфору та сульфуру (SF_4 , PCl_5 , POCl_3 , PCl_3 , POBr , PBr_3) до алкенів та алкінів.
8. Нуклеофільне заміщення біля насиченого атому карбону.
9. Заміщення гідроксильних груп у фенолах і гетероциклічних сполуках на галоген.
10. Нуклеофільне заміщення біля ненасиченого атому карбону.
11. Заміна зв'язку карбон-нітроген на зв'язок карбон-галоген в аліфатичних амінах (дія пентагалогенідів фосфору).

1. Добування галогеноводнів та їх властивості.

Усі галогеноводні представляють собою гази без кольору з різким запахом; фтороводень може також бути у вигляді рухливої рідини, так як внаслідок сильної асоціації перебуває у вигляді димеру чи циклічного гексамеру. Стійкість галогеноводнів падає в ряду: $\text{HF} > \text{HCl} > \text{HBr} > \text{HI}$. Основними методами добування бромоводню і йодоводню в промисловості є їх прямий синтез при температурі 500°C і каталізаторі (платина на азбестовій сітці):

Схема 1.



Хлороводень в основному в промисловості отримують як побічний продукт в органічному синтезі, наприклад, при хлоруванні парафінів. Фтороводень отримують із плавикового шпату чи з флюориту дією концентрованої сульфатної кислоти:

Схема 2.



Сухі та чисті галогеноводні є відносно інертні, але вже при найменших інородніх домішках іонізація зв'язку “карбон-галоген” різко зростає, що призводить до росту хімічної активності. Слід відзначити, що йодоводень і бромоводень також являються сильними відновниками, що в певних умовах може призвести до конкуруючих реакцій відновлення.

2. Електрофільне приєднання галогеноводнів до олефінів.

Галогеноводні вступають в реакцію електрофільного гідрогалогенування олефінів та ацетиленів. Найбільш активно в ці реакції вступає йодоводень; фтороводень реагує з кратним карбоновим зв'язком лише в автоклаві при тиску й температурі 50-70°C. Гідрогалогенування можна проводити в газовій фазі, газорідинній (шляхом пропускання галогеноводню через рідкий олефін) та в рідкій фазі (в якості розчинника як правило використовують оцтову кислоту чи хлороформ). Механізм реакції є класичним для електрофільного приєднання з утворенням проміжного карбокатиону:

Схема 3.

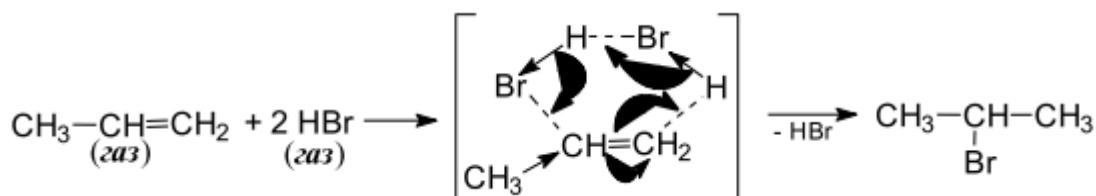


Утворення карбокатиону на проміжній стадії характерне при проведенні процесів в газо-рідинній чи в рідкій фазі. В умовах перебігу реакції в газовій фазі на проміжній стадії характерним є утворення циклічного перехідного комплексу з двох молекул галогеноводню та однієї молекули олефіну:

Слід відзначити, що в присутності інородніх нуклеофілів в реакційному середовищі гідро галогенування призводить до утворення суміші цільового

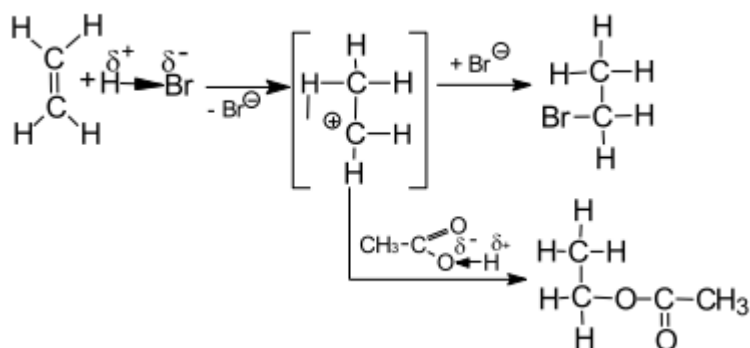
моногогалогенопохідного продукту та алкіл похідного вищезгаданого нуклеофілу.

Схема 4.



Прикладом даного процесу може бути проведення реакції в середовищі оцтової кислоти:

Схема 5.

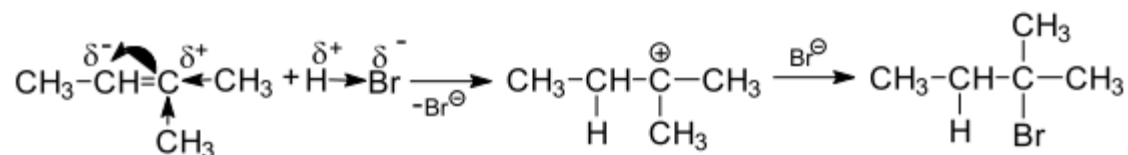


3. Правило Марковнікова-Зайцева-Вагнера.

Реакції гідрогалогенування олефінів, які містять термінальний (кінцевий) подвійний зв'язок почав досліджувати Марковніков, пізніше процеси приєднання гідрогалогенідів до етиленових вуглеводнів вивчали Зайцев та Вагнер. Саме цими вченими було встановлено загальні закономірності приєднання галогеноводнів до несиметричних етиленових вуглеводнів.

Правило Марковнікова. При взаємодії галогеноводню з несиметричними олефінами Гідроген приєднується до більш гідрогенізованого атому Карбону, тобто, Карбону, який володіє більшою електронною густиною:

Схема 6.



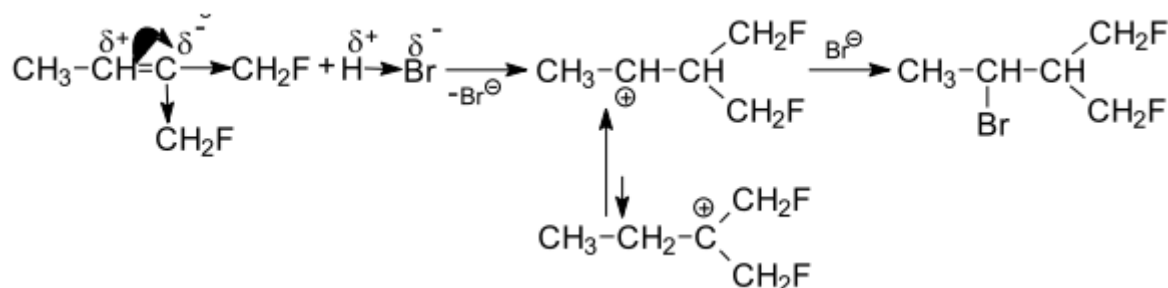
Правило Марковнікова – Зайцева. При взаємодії галогеноводню з несиметричними олефінами гідроген приєднується до найбільш розгалуженого атому карбону.

Правило Марковнікова – Зайцева – Вагнера. При взаємодії галогеноводню з несиметричними олефінами гідроген приєднується до таким

чином, щоб на проміжній стадії утворювався найбільш термодинамічно стійкий карбокатион.

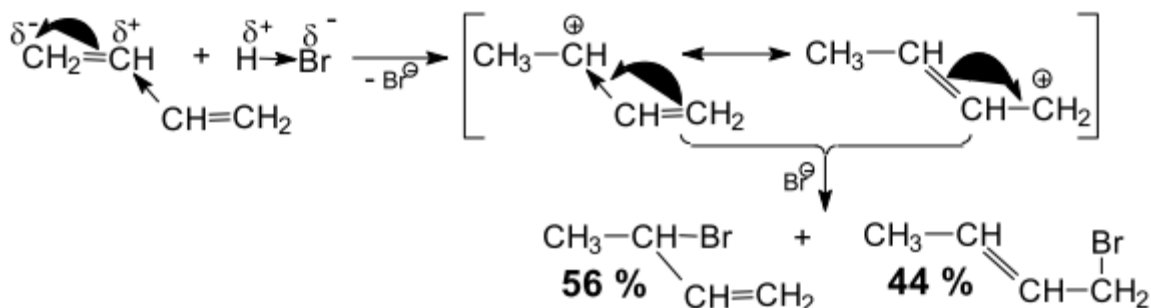
Останнє правило є загальним і являється сучасною інтерпретацією правила Марковнікова; це правило повністю узгоджується з основними положеннями вчення про мезомерний та індуктивний ефекти та може пояснити проходження побічних процесів:

Схема 7.



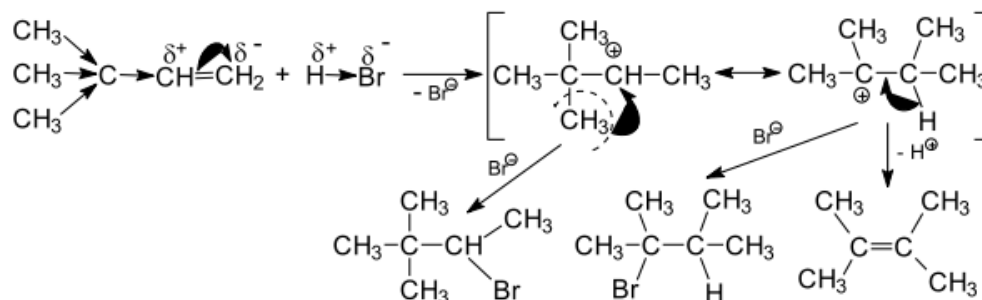
У випадку гідрогалогенування дієнів реакція проходить легше (в порівнянні з олефінами), але неселективно, тому може утворюватися суміш продуктів 1,2- та 1,4-приєднання, так як в обох випадках проміжними є карбокатиони алільного типу, які є близькі по термодинамічній стабільності:

Схема 8.



При приєднанні галогеноводнів до ненасичених сполук, які мають розгалужену будову, основний процес супроводжується різного роду конкуруючими реакціями скелетного перегрупування, що як правило призводить до утворення суміші різних продуктів:

Схема 9.

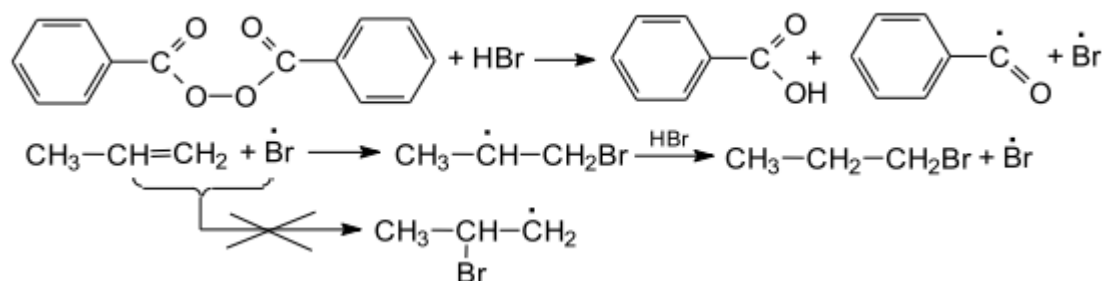


Основною причиною існування такого роду конкуруючих процесів є перегрупування проміжного карбокатиону в більш термодинамічно стабільний ізомерний катіон, з якого потім на наступній стадії може утворитись як ізомерний продукт приєднання галогеноводню, так й ізомерний (до вихідного субстрату) продукт елімінування галогеноводню.

4. Аномальне приєднання бромоводню до олефінів в присутності пероксидних сполук.

Приєднання гідрогенгалогенідів можливе також гомолітичним шляхом, тобто за вільнорадикальним механізмом. Джерелом вільних радикалів бромують можуть слугувати пероксидні сполуки, які є нестійкі і легко розкладаються з утворенням вільних радикалів. Слід відзначити, що радикал бромують приєднується до подвійного зв'язку таким чином, щоб утворювався найбільш термодинамічно стійкий радикал на проміжній стадії, що в цілому призводить до приєднання бромоводню проти правила Марковнікова – тому такого роду процеси являються аномальним приєднанням і їх ще називають ефектом Караша:

Схема 10.

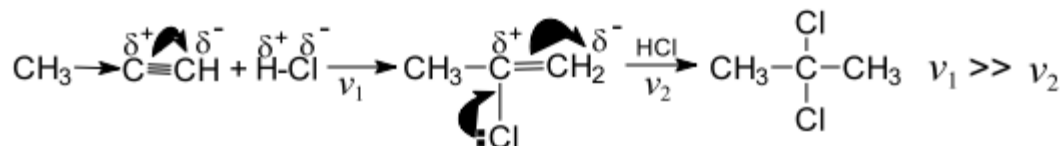


При використанні пероксидних сполук в якості каталізатору слід бути максимально обережним в роботі, так як радикальні процеси є як правило неконтрольовані. Для запобігання нещасних випадків такого роду синтезу слід робити строго із кількостями, вказаними в методиці (неприпустимим є пропорційне збільшення кількостей реагентів!); синтези виконують у витяжній шафі, використовуючи захисне скло (або захисні окуляри). Необхідно слідкувати, щоб кількість пероксидної сполуки не перевищувала 0.1 % від кількості вихідних речовин. Реакційна колба в таких синтезах заповнюється не більше, ніж на одну чверть.

5. Приєднання галогеноводнів до ненасичених вуглеводнів з потрійним зв'язком.

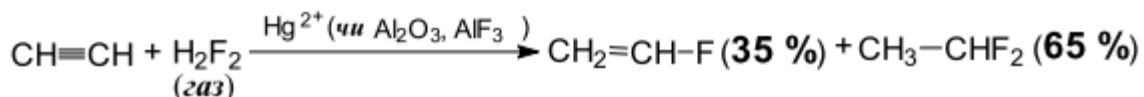
Приєднання фтороводню. Фтористий вініл. Приєднання хлористого водню. Хлористий вініл. Хлоропрен. Ацетиленові сполуки реагують з гідрогалогенідами аналогічно до олефінів. Наявність потрійного зв'язку обумовлює можливість приєднання двох молекул галогеноводню до ацетиленових вуглеводнів:

Схема 11.



Перша стадія процесу відбувається значно швидше за стадію приєднання другої молекули галогеноводню. Наявність замісників, які здатні поляризувати потрійний зв'язок значно прискорює швидкість реакції. Сам ацетилен взаємодіє з фтороводнем досить важко – процес реалізується в автоклаві при температурі $\sim 72^\circ\text{C}$ і тиску $\sim 8\text{--}12$ атмосфер:

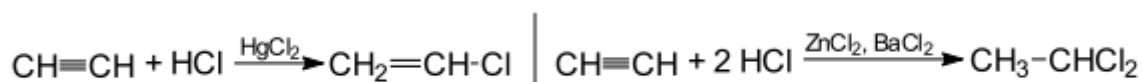
Схема 12.



В процесі цієї реакції при вищенаведених умовах утворюється суміш продукту моноприєднання (35%) та продукту приєднання двох молекул фтороводню (65%); сам ацетилен вступає в реакції на 15%. Далі із одержаної газової суміші видаляють залишок фтороводню шляхом її пропускання через розчин гідроксиду натрію. Фтористий вініл одержують в газовій фазі шляхом пропускання отриманої суміші при температурі $83 \sim 109^\circ\text{C}$ над каталізатором: $\text{HgCl}_2 + \text{BaCl}_2$, який нанесено на активоване вугілля. Залишок непрореагованого ацетилену видаляють шляхом низькотемпературної фракційної розгонки разом із етаном, який спеціально додають для утворення азеотропу з ацетиленом, який можна відігнати при значно вищій температурі, ніж сам ацетилен, що є більш енергетично вигідним. Взаємодія хлороводню з ацетиленом має велике практичне значення, тому практично всі роботи в цій області є запатентованими. Процес приєднання ефективно реалізується при каталізі кислотами Льюїса, а саме хлоридами металів; причому склад продуктів реакції сильно залежить від використаного каталізатору: при каталізі хлоридом

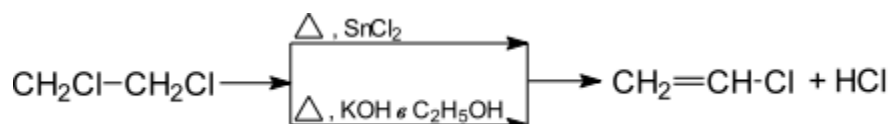
меркурію (II) – в основному отримують хлористий вініл, при каталізі хлоридами феруму (III), барію, бісмуту (III), цинку – основним компонентом являється 1,1-дихлоретан. Одним з промислових методів добування хлористого вінілу є пропускання газової суміші ацетилену та хлороводню при температурі 140-200 °С через активоване вугілля, яке оброблене розчином хлориду меркурію. Інгібітором даного процесу являється фенол:

Схема 13.



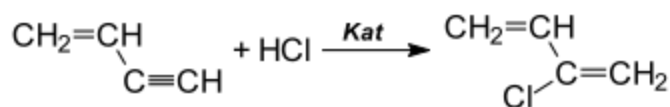
Інші промислові методи добування хлористого вінілу мають в основі реакцію дегідрохлорування дихлоретану в присутності каталізатору – дихлориду стануму або при дії спиртового розчину гідроксиду калію:

Схема 14.

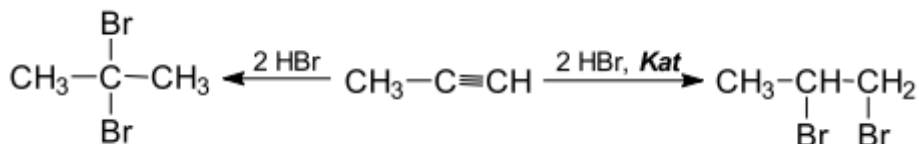


Слід відзначити, що хлористий вініл є важливим синтетичним продуктом, так як на його основі отримують поліхлорвініл, який має цінні хімічні та механічні властивості. Хлоропрен в промисловості отримують шляхом дії хлороводню на бут-1-ін-3-ен (вінілацетилен). Реакція проходить при 0 0 С з виходом цільового продукту 50 % при каталітичній дії комплексного каталізатору – суміші свіжоосажденного монохлориду купруму (68.0 %), хлориду амонію (30.5 %) та пірогалолу (1.5 %):

Схема 15.

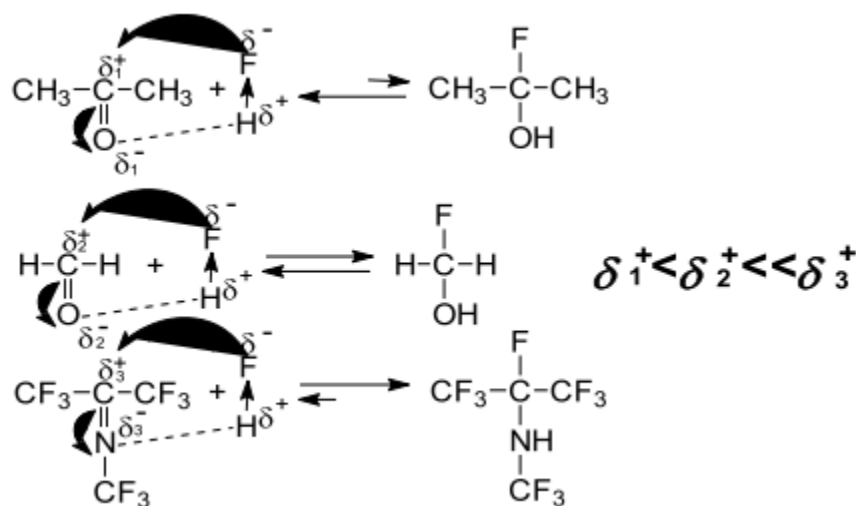


Хлоропрен використовують для добування поліхлоропрену, який являється штучним замінником гуми і має кращі хімічні та механічні показники. У випадку приєднання бромоводню до ацетиленових вуглеводнів процес може реалізовуватись по різному, в залежності від присутності каталізатору. Так, якщо не використовувати каталізатор, то гідробромовання пропіну відбувається згідно правила Марковнікова; при використанні ж аскарідних каталізаторів – процес йде проти правила Марковнікова:



6. Нуклеофільне приєднання до ненасиченого атому карбону.

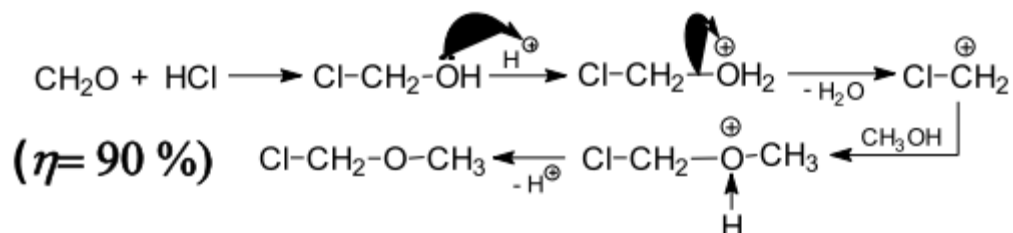
Приєднання галогеноводнів до кратних карбонових зв'язків, з'єднаних із електроноакцепторними групами. Реакції даного типу є характерними для кратних зв'язків між карбоном та гетероатомом-акцептором, наприклад: карбонільна групи, нітрильна група, тощо. В ці реакції також можуть вступати ненасичені сполуки, кратний зв'язок в яких активований сильною акцепторною дією α -замісника, наприклад: акролеїн, акрилонітрил, акрилова кислота та її функціональні похідні, тощо. Загальною закономірністю такого роду процесів є наявність чітко вираженого відносного позитивного заряду на атомі Карбону – чим більший цей заряд, тим легше реалізується реакція і тим стабільнішим буде кінцевий продукт приєднання:



Так, ацетон може приєднувати молекулу фтороводню, але в результаті утворюватиметься нестійка сполука, яка легко розкладається до ацетону, тобто, рівновага в цьому випадку сильно зміщена в бік утворення вихідних речовин. При зменшенні донорного впливу замісників на карбонільну групу (наприклад, формальдегід) відносний позитивний заряд на карбонільному карбоні зростатиме, що призводить до зростання стійкості продукту приєднання та зміщенню рівноваги в бік утворення продукту приєднання. У випадку ж дії сильних акцепторів на гетеро кратний зв'язок – рівновага зміщена повністю в бік

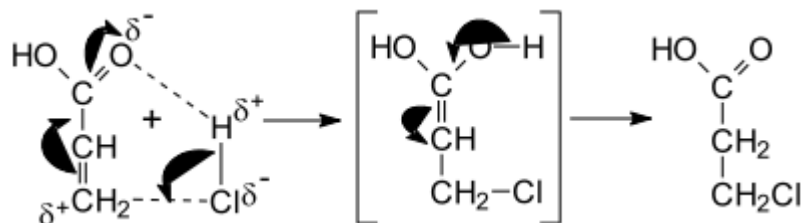
утворення термодинамічно стійкого продукту приєднання. Слід відзначити, що при взаємодії формальдегіду з хлороводнем стійкість продукту приєднання зростатиме при наявності в реакційному середовищі якогось іншого нуклеофільного реагенту. Наприклад, при використанні в якості нуклеофілу спирту можливий синтез цілого ряду хлорометилкових етерів:

Схема 18.



Зручним прикладом нуклеофільного приєднання галогеноводнів до кратного карбонового зв'язку являється взаємодія гідрогеногалогенідів із α , β -ненасиченими карбоновими кислотами:

Схема 19.



Дана реакція ілюструє один з найбільш поширених методів синтезу β -галогено-заміщених карбонових кислот.

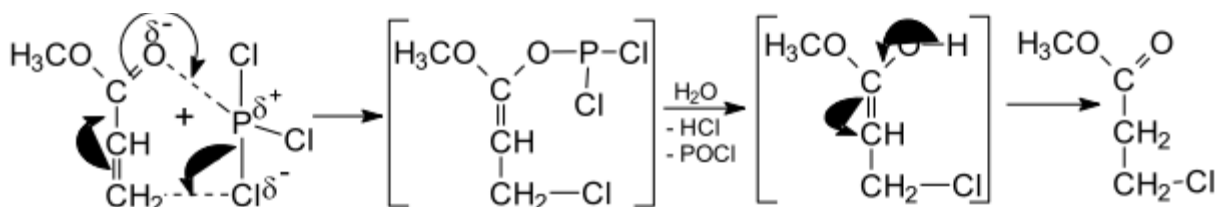
Так, на першій стадії процесу відбувається нуклеофільна атака частково негативно зарядженим галогеном атому Карбону карбоксильної групи. Слід відзначити, що домінує саме нуклеофільна атака, а не конкуруюча більш енергетично вигідна електрофільна атака відносно позитивно зарядженим атомом гідрогену як на атом оксигену карбоксильної групи, так як відносний негативний заряд останнього делокалізований, а тому ефективно є значно меншим, так і на sp^2 -гібридизований атом карбону подвійного зв'язку, який є ефективно також значно меншим по причині сильного розекранування акцепторною карбоксильною групою – тобто, частково негативно заряджений центр в молекулі α , β -ненасиченої карбонової кислоти є практично відсутнім.

На другій стадії реакції відбувається приєднання протону до перехідного аніону з утворенням кінцевої β -галогенозаміщеної карбонової кислоти.

7. Приєднання галогенідів фосфору та сульфуру (SF_4 , PCl_5 , POCl_3 , PCl_3 , POBr , PBr_3) до алкенів та алкінів.

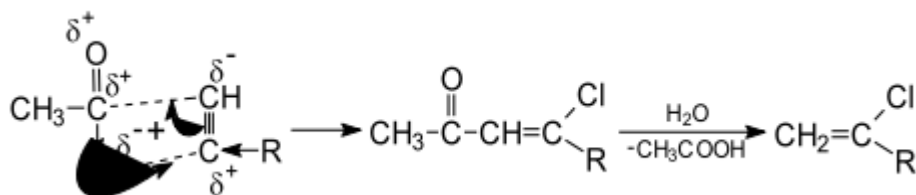
Алкени та алкіни, які мають в α -положенні до кратного зв'язку акцепторний замісник, легко вступають в реакції нуклеофільного приєднання з такими галогенуючими агентами, як галогенангідриди мінеральних кислот (SF_4 , PCl_5 , POCl_3 , PCl_3 , POBr , PBr_3), а також з галогенангідами карбонових кислот:

Схема 20.



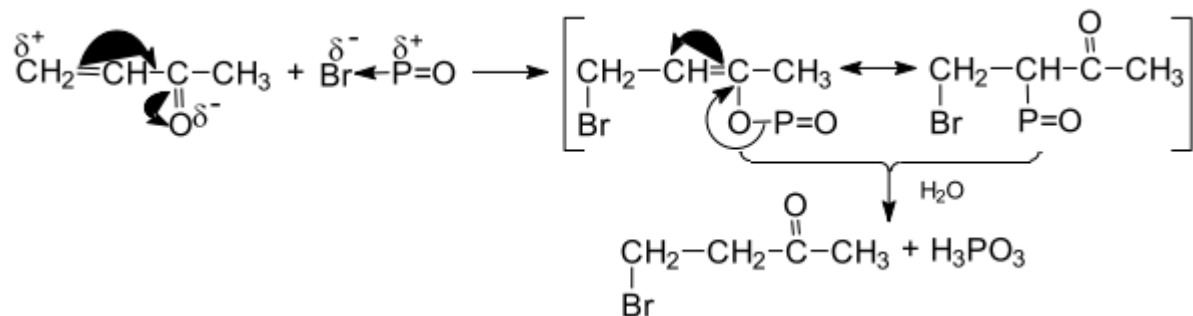
Слід відзначити, що ацетиленові похідні легше вступають в реакції нуклеофільного приєднання в порівнянні з етиленовими, тому в цьому випадку можна використовувати й більш м'які галогенуючі агенти, такі як, галогенангідриди карбонових кислот:

Схема 21.



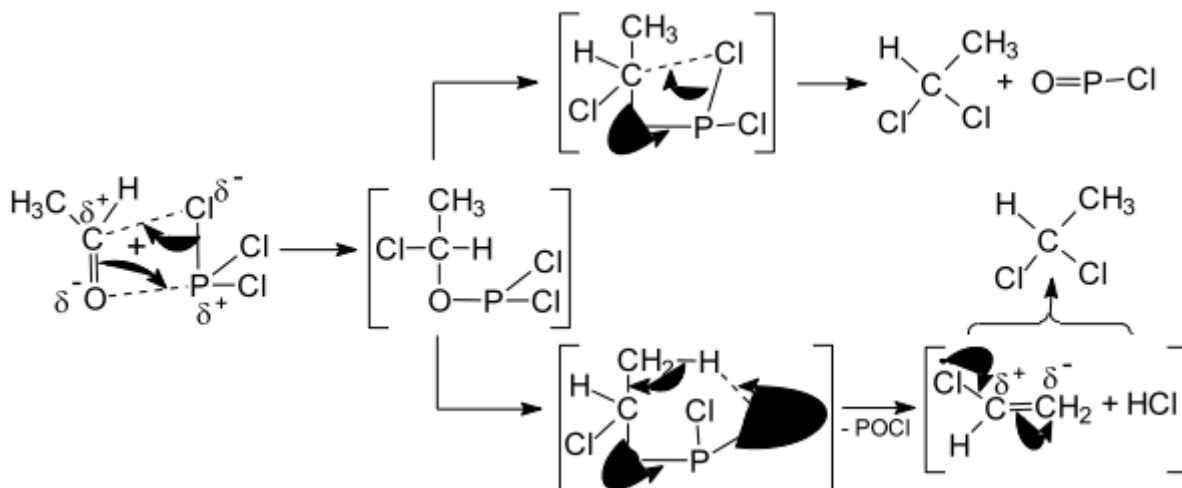
Якщо у вихідній молекулі є присутні два кратні зв'язки різної природи (наприклад, «C=C» і «C=O»), то для збереження високої регіоселективності процесу реакцію слід проводити в більш м'яких умовах, використовуючи м'які галогенуючі агенти та понижені температури.

Схема 22.



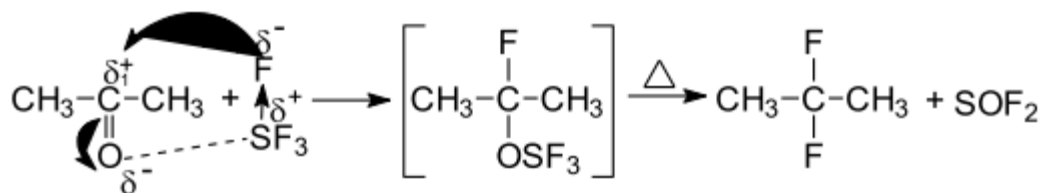
Такі реакційноздатні галогенуючі агенти, як: SF_4 , PCl_5 , PCl_3 та PBr_3 при помітному нагріванні можуть реагувати також і з карбонільною групою, утворюючи гемінальні дигалогенопохідні.

Схема 23.



Так, на першій стадії відбувається нуклеофільне приєднання до альдегіду трихлориду фосфору з утворенням аддукту, який або шляхом внутрішньомолекулярного перегрупування, або шляхом елімінування «POCl» з наступним приєднанням хлороводню, внаслідок електронних ефектів перетворюється в кінцеву дигалогенопохідну. Кетони вступають в реакції такого роду аналогічним чином, але так як вони порівняно з альдегідами є менш активними субстратами, то використовують найбільш активні галогенуючі агенти – пентахлорид фосфору та тетрафлуорид сульфуру.

Схема 24.



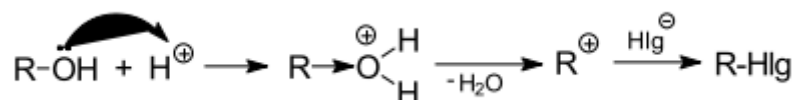
Виходи кінцевих дигалогенопохідних становлять ~ 80-90 %, що дозволяє широко використовувати ці реакції в препаративних цілях.

8. Нуклеофільне заміщення біля насиченого атому карбону.

Взаємодія спиртів із галогеноводневими кислотами та іншими галогенуючими агентами. Велике значення мають реакції взаємодії спиртів з галогеноводнями. Швидкість даного типу реакцій сильно залежить від природи вихідних спиртів. Так, третинні спирти є найбільш активними, далі по активності йдуть спирти алілового та бензилового типу, потім вторинні спирти і найменш активними є первинні спирти. Такий ряд активності спиртів пояснюється стійкістю карбокатиону, який утворюється на першій стадії

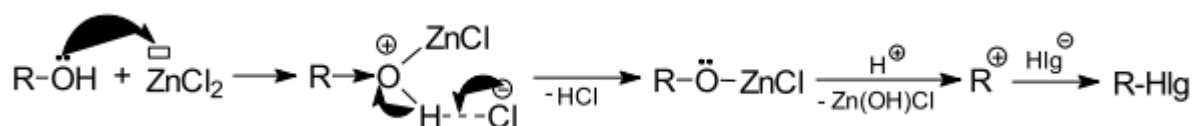
процесу, загальний механізм якого є класичним механізмом нуклеофільного заміщення, яке активується такими каталізаторами, як мінеральні кислоти та кислоти Льюїса. Так, при каталізі мінеральними кислотами на першій стадії відбувається протонування гідроксильного Оксигену з наступною генерацією карбокатиону, який далі при дії галогенід-аніону перетворюється в цільовий продукт заміщення.

Схема 25.



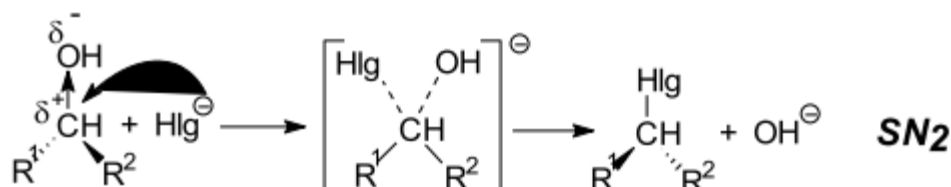
При каталізі ж апротонними кислотами Льюїса спочатку відбувається дія р-електронів Оксигену на вакантну електронну комірку центрального атому кислоти Льюїса, внаслідок чого утворюється елементарганічна сполука, з якої на наступній стадії розкладається з утворенням карбокатиону, з якого потім отримують кінцеву галагенопохідну.

Схема 26.



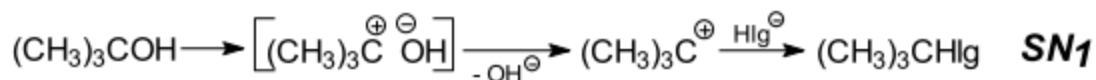
Взаємодію спиртів з галогеноводнями досліджували Інгольд і Хюз. Ними було встановлено, що первинні та вторинні спирти переважно реагують за механізмом нуклеофільного заміщення другого порядку $\text{S}_{\text{N}}2$.

Схема 27.



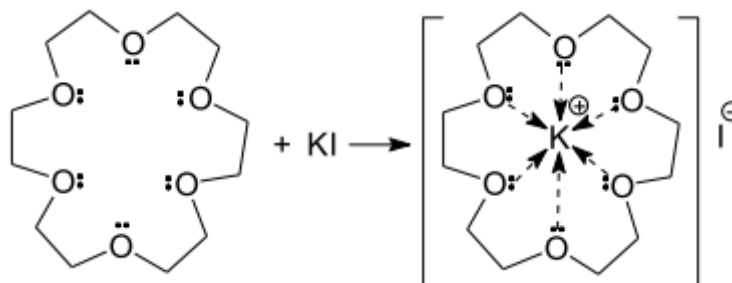
На першій лімітуючій стадії відбувається утворення аніонного комплексу; швидкість цієї стадії залежить від концентрації як спирту, так і галогенід-аніону. На другій стадії цей комплекс швидко розкладається до кінцевого продукту, який при наявності хірального центру змінює знак кута повороту площини поляризації (Вальденівське обертання), тобто, процес є стереоселективним. У випадку третинних спиртів та спиртів алільного й бензилового типу процес проходить переважно по механізму нуклеофільного заміщення першого порядку $\text{S}_{\text{N}}1$.

Схема 28.



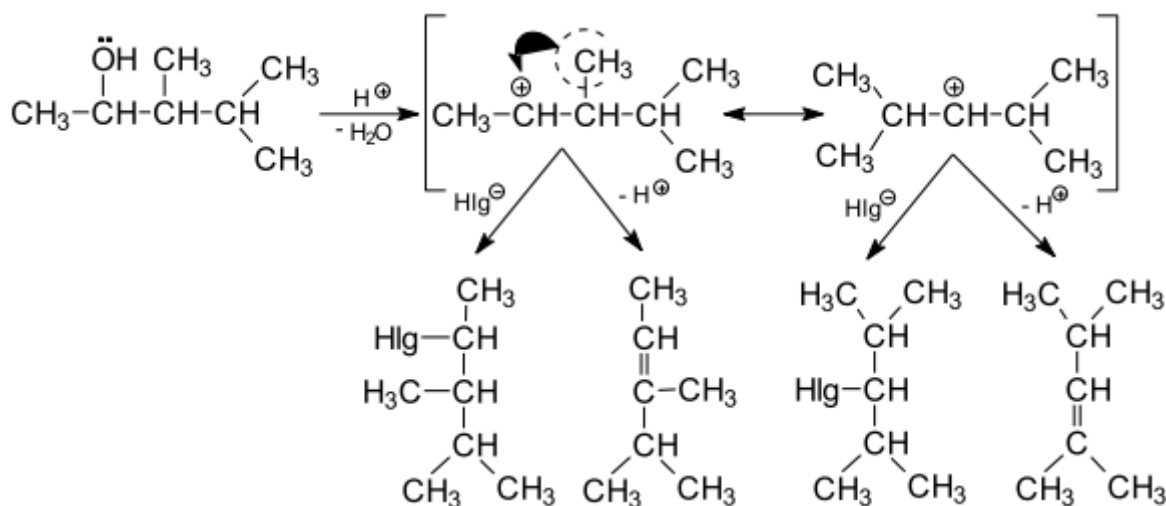
Швидкість реакції залежить лише від концентрації спирту, який зазнає дисоціацію на першій лімітуючій стадії з утворенням карбоаніону, який потім швидко перетворюється в кінцевий продукт. Слід відзначити, що процес в даному випадку являється нестереоселективним, тобто, утворюється суміш стереоізомерів. Якщо реакцію проводити в присутності галогенідів лужних металів та з використанням в якості каталізаторів краун-етерів (для ефективної генерації галогенід-аніону), то вихід цільового продукту суттєво зростає.

Схема 29.



Якщо в реакцію вступають спирти із сильно розгалуженим карбоновим скелетом, то, крім основної моногалогенопохідної, можливе проходження конкуруючих процесів з утворенням продуктів скелетного перегрупування та елімінування.

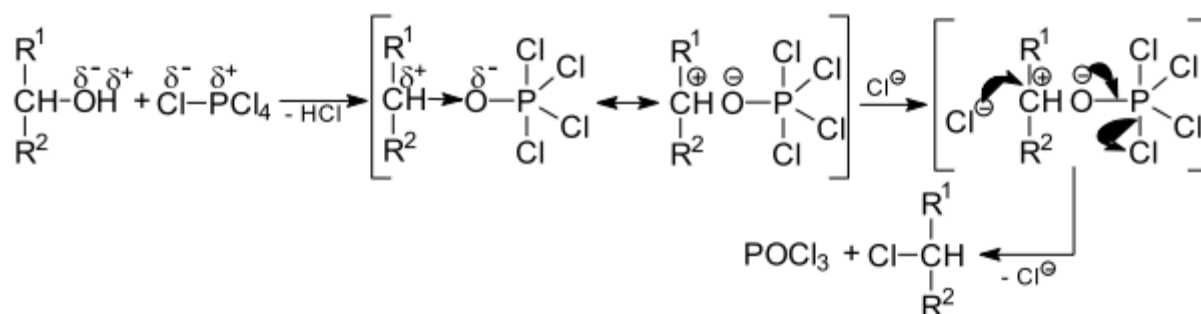
Схема 30.



Зв'язок «C-Hlg» також можна утворити при дії на спирти галогенідів сульфуру та фосфору (PI_3 , PCl_4 , PCl_3 , PBr_3 , SF_4 , SOCl_2 , SO_2Cl_2 , тощо). Механізм цих реакцій передбачає утворення іонних пар і в залежності від природи

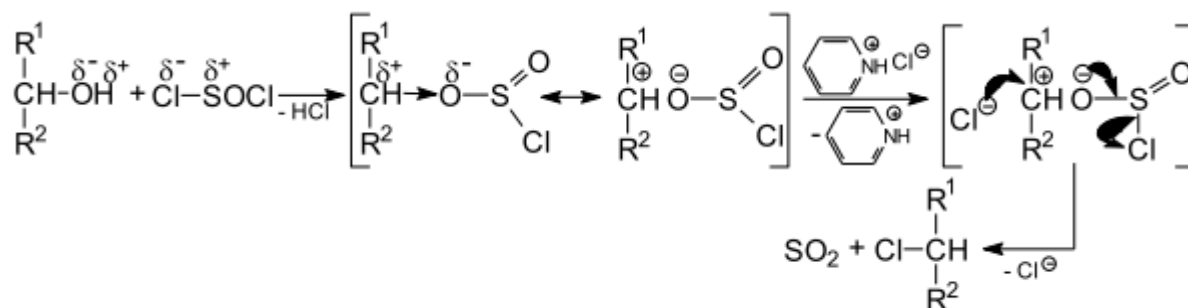
розчинника може реалізовуватись різними шляхами. Найбільш часто в якості розчинника (для різних галогенуючих агентів) використовують піридин та ДМФА. В цьому випадку процес реалізується за SN_2 механізмом з утворенням продукту з оберненою конфігурацією.

Схема 31.



Реакції тіонілу хлористого із спиртами, які проходять із збереженням і оберненням конфігурації. Слід відзначити, що при використанні розчинників основного характеру або високо полярних апротонних розчинників, таких як піридин, ДМСО, ДМФА, гексаметапол (гексаметилфосфоамід) процес відбувається з утворенням продукту оберненої конфігурації.

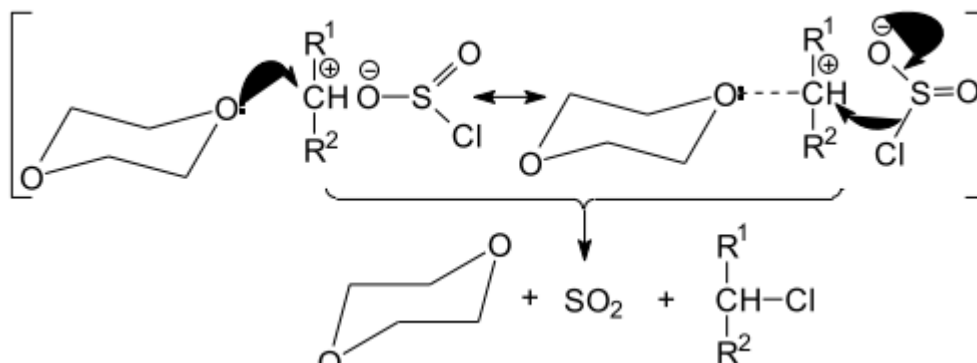
Схема 32.



Так, піридин, завдяки своїм основним властивостям, з хлороводнем, який виділяється при утворенні на першій стадії іонної пари, утворює піридинієвий катіон з одночасною генерацією хлорид-аніону, який на наступній стадії атакує з тильної сторони електрофільний центр іонної пари з подальшим утворенням кінцевого продукту з оберненою конфігурацією. У випадку використання слабоосновних і малополярних розчинників, наприклад, діоксану, на другій стадії процесу не відбувається генерування хлорид-аніону.

Нуклефільна атака з тильного боку іонної пари реалізується за рахунок р-електронів Оксигену молекули діоксану, в результаті чого відбувається внутрішньомолекулярне перегрупування іонної пари в кінцевий продукт з виділенням діоксиду сульфуру.

Схема 33.

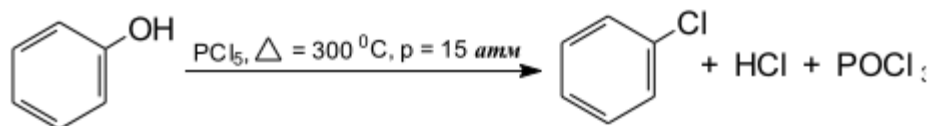


Такий механізм називають внутрішньомолекулярним нуклеофільним заміщенням S_Ni . В результаті реалізації цього механізму відбувається подвійне обернення конфігурації і утворюється моногалогенопохідний продукт з такою конфігурацією як і у вихідному спирті.

9. Заміщення гідроксильних груп у фенолах і гетероциклічних сполуках на галоген.

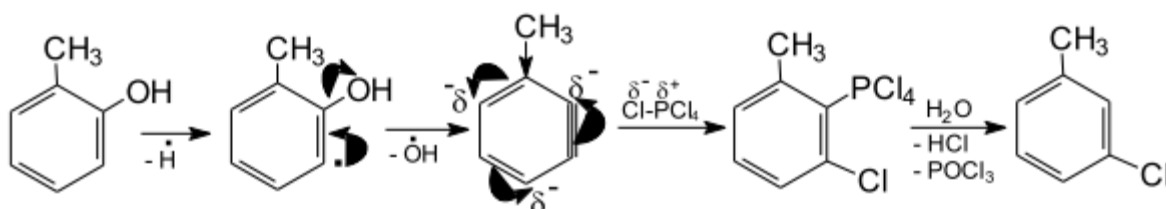
Нуклеофільне заміщення гідроксильної групи в ароматичних (гетероароматичних) системах відбувається досить важко внаслідок спряження р-електронів Оксигену гідроксильної групи з ароматичним кільцем – навіть такі активні галогенуючі агенти, як пентахлорид фосфору вступає в реакцію нуклеофільного заміщення з фенолом не більше як на 20 %.

Схема 34.



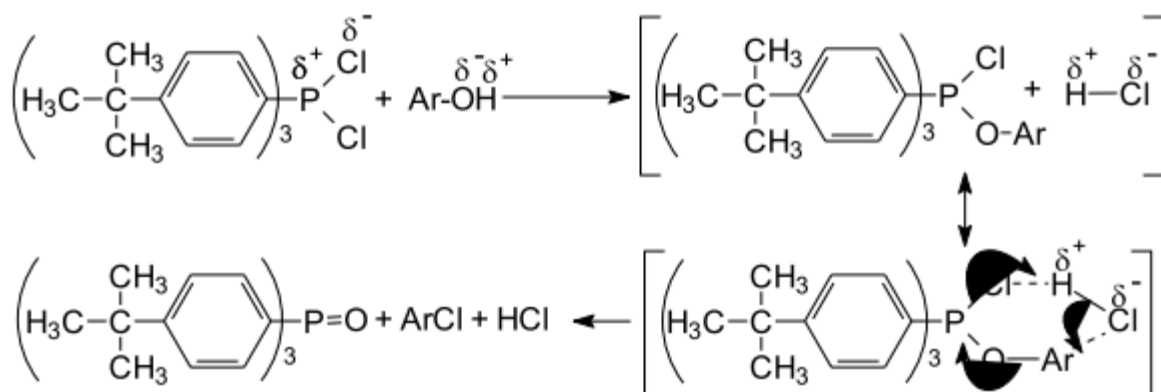
Механізм процесу передбачає утворення на проміжній стадії похідної дегідробензену, до потрібного зв'язку якої потім приєднується пентагалогенід фосфору.

Схема 35.



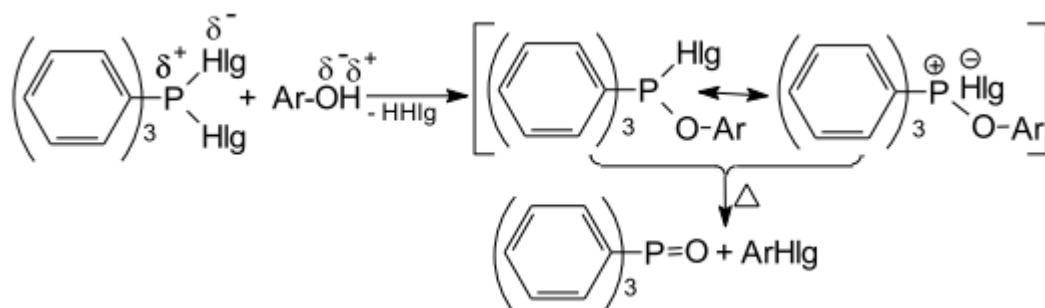
При галогенуванні похідних нафтену реакція реалізується в дещо м'якших умовах. Набагато ефективнішим є використання фосфор-органічних галогенуючих агентів, а саме тріарил(трифеніл-)дихлорид фосфору.

Схема 36.



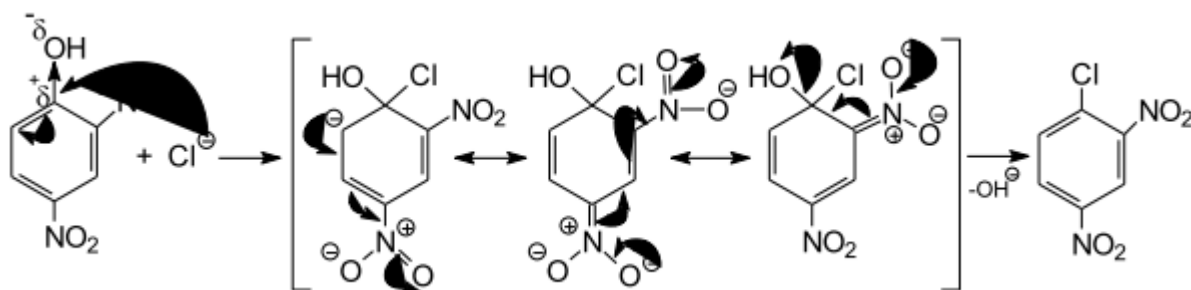
В процесі реакції спочатку утворюються тріарил-арилоксигалогеніди фосфору, які в умовах помірного нагрівання переходять у відповідний іонний стан, який є нестійкий і розкладається з утворенням тріарилфосфоксиду та цільового арилгалогеніду.

Схема 37.



Заміну гідроксильної групи на галоген реалізується значно легше при наявності в орто- чи пара-положеннях ароматичного кільця сильних електроноакцепторних замісників.

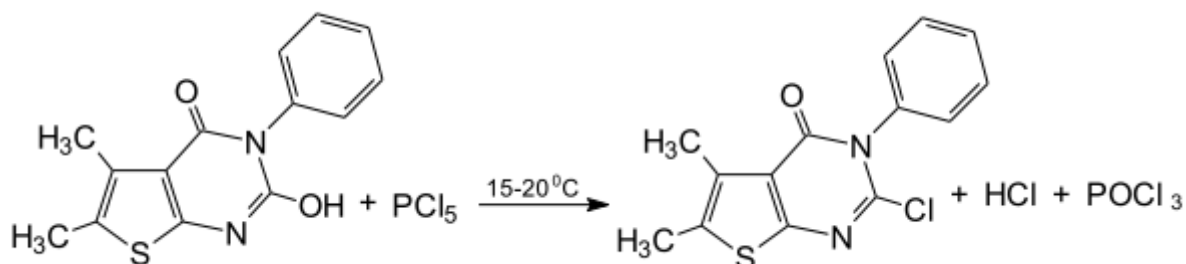
Схема 38.



Реакція проходить за механізмом нуклеофільного заміщення в активованих ароматичних системах через стадію утворення аніонного π -комплексу, який потім перетворюється у відповідну ароматичну галагенопохідну шляхом

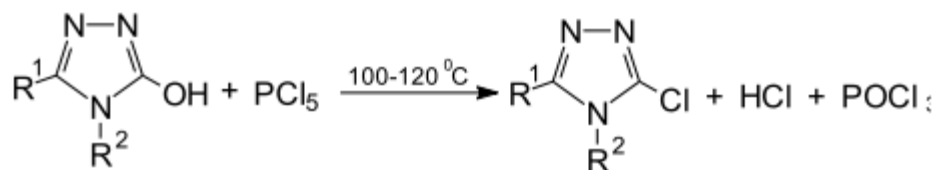
елімінування гідроксид-аніону. Гетероароматичні гідроксизаміщені похідні вступають в аналогічного роду реакції нуклеофільного заміщення із галогенідами фосфору набагато легше, ніж їх карбоциклічні аналоги – при цьому утворюються доволі реакційно здатні хлорозаміщені гетероцикли.

Схема 39.



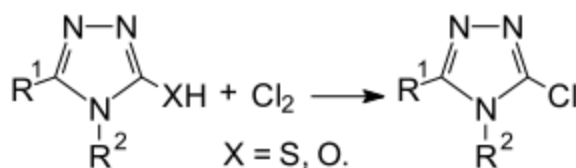
Слід відзначити, що електронодефіцитні гетероцикли, наприклад тієнопіримідини, є активнішими в даного типу реакціях, тому для отримання відповідних галогенопохідних використовують більш м'які умови (кімнатна температура).

Схема 40.



У випадку електронодонорних гетероциклів, наприклад симетричних триазолів, використовують жорсткіші умови, а саме нагрівання вище 100°C . В деяких випадках для отримання хлоропохідних також використовують пряме хлорування.

Схема 41.

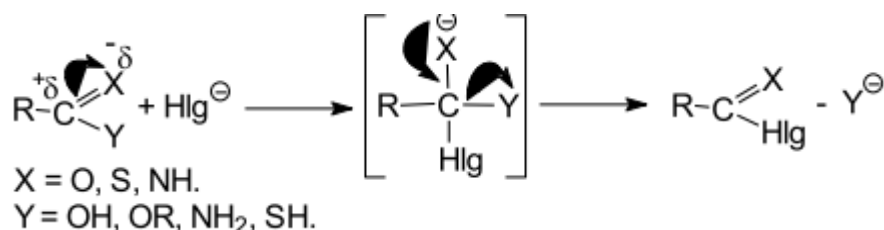


Хлорування проводять при розсіяному освітленні (для запобігання проходження радикальних процесів), в розчинниках, індиферентних до дії хлору – як правило використовують полігалогенозаміщені вуглеводні: хлороформ, тетрахлорометан, тощо. Хлорують методом барботування через реакційну суміш з обов'язковим вловлюванням газоподібних продуктів розчином гідроксидом калію.

10. Нуклеофільне заміщення біля ненасиченого атому карбону.

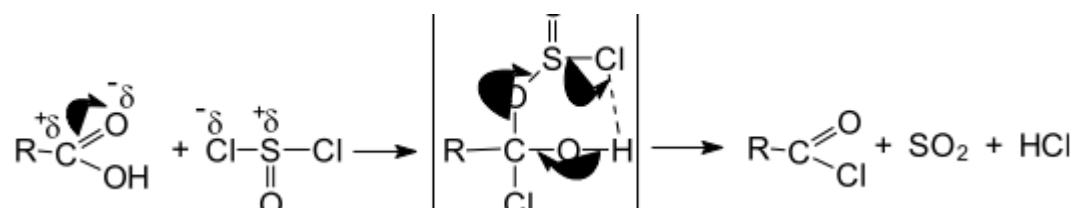
Заміна гідроксильної групи в карбоксильній групі на галоген. Добування галоген-ангідридів карбонових кислот. Заміна карбоксильного кисню на галоген. Загальний механізм утворення зв'язку «Карбон–галоген» нуклеофільним заміщенням біля ненасиченого атому карбону виглядає наступним чином:

Схема 42.



На першій стадії відбувається нуклеофільна атака карбонільного карбону галогенід-аніоном, в результаті чого утворюється проміжний аніон, стабілізація якого реалізується елімінуванням нуклеофугу «Y⁻» та утворенням цільового галоген-ангідриду. Електроноакцепторні замісники при Карбоні карбоксильної групи підвищують швидкість процесу. В якості джерела галогенід-аніону можуть бути використані наступні сполуки: SOCl₂, SO₂Cl₂, PCl₅, PCl₃, PBr₃, PI₃. Флуоропохідні карбонових кислот прямою реакцією не отримують. Реакція нуклеофільного заміщення біля ненасиченого атому карбону широко використовується для заміни гідроксильної групи в карбонових кислотах на галоген, в результаті чого можна отримати галогенангідриди карбонових кислот.

Схема 43.



Цей метод використовують як лабораторний для добування хлорангідридів карбонових кислот. Швидкість реакції залежить від природи вихідної карбонової кислоти і від середовища проведення реакції. Так, в реакцію активніше вступають нижчі карбонові кислоти і чим молекулярна маса останніх є більша, тим більшим є час нагрівання реакційної суміші і тим вищою має бути температура кипіння розчинника, який використовують в цій реакції. В якості розчинників використовують хлороформ (реакції проходять швидко, але лімітуючим фактором у використанні є низька температура кипіння

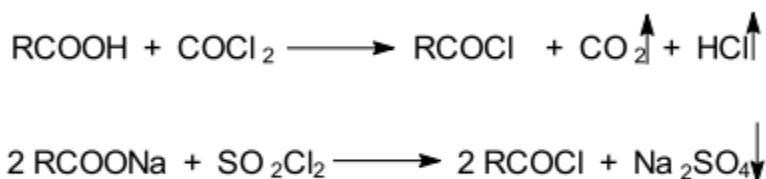
хлороформу); ароматичні вуглеводні (бензен, толуен, ксилен, тощо); диметилформамід (важко виділяти нелеткі галогеноангідриди). Слід відзначити, що електроноакцепторні замісники у вуглеводневому радикалі збільшують відносний позитивний заряд карбону карбоксильної групи, а тому підвищують швидкість реакції. Поряд із тіонілом хлористим в лабораторній практиці для одержання галогенангідридів також широко використовують пентахлорид фосфору.

Схема 44.



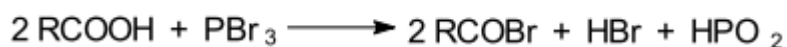
Малоактивні карбонові кислоти вступають в даного типу реакції без розчинника – їх сплавляють з пентахлоридом фосфору, якщо ці кислоти перебувають в твердому агрегатному стані або синтез проводять в середовищі самої карбонової кислоти, якщо остання є рідиною. В промисловості для синтезу галогенангідридів карбонових кислот використовують взаємодію кислот чи їх натрієвих солей відповідно із фосгеном чи із хлористим сульфуром.

Схема 45.



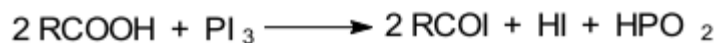
Ці методи вигідні тим, що побічні продукти (вуглекислий газ, хлороводень, сульфат натрію) легко видаляються із реакційної суміші, так як перебувають в іншому агрегатному стані. Для синтезу бромангідридів карбонових кислот як правило використовують трибромід фосфору.

Схема 47.



Синтез йодангідридів здійснюють дією три йодиду фосфору на карбонові кислоти, але так як йодангідриди являються нестійкими, то практичне їх застосування в органічному синтезі є обмежене і тому ця реакція має скоріше наукове значення, ніж препаративне.

Схема 48.



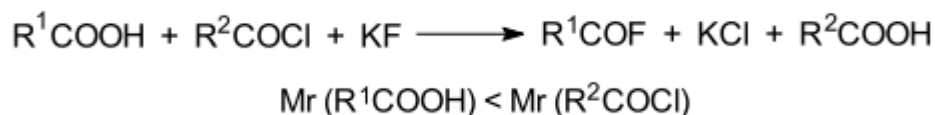
Флуорангідриди карбонових кислот прямою взаємодією не отримують. Синтез останніх здійснюють через реакцію заміщення у відповідних хлорангідридах гідрофлуоридом калію.

Схема 49.



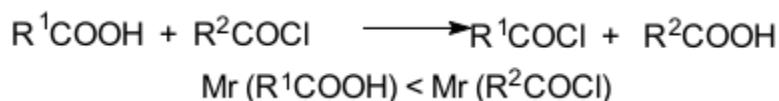
При синтезі флуорангідридів карбонових кислот як розчинник використовують ароматичні вуглеводні. Флуорангідриди нижчих карбонових кислот можна також отримати дією безпосередньо на карбонові кислоти хлорангідриду іншої карбонової кислоти, яка має більшу молекулярну масу, в присутності флуориду калію.

Схема 50.



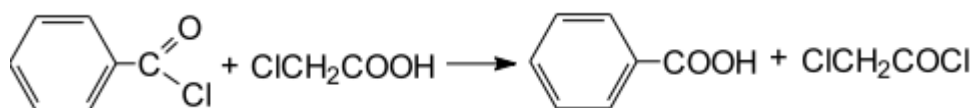
Таким же чином добувають хлорангідриди карбонових кислот, які по вищеписаним стандартним методикам отримати важко.

Схема 51.



Класичним прикладом являється синтез галогенозаміщених карбонових кислот.

Схема 52.

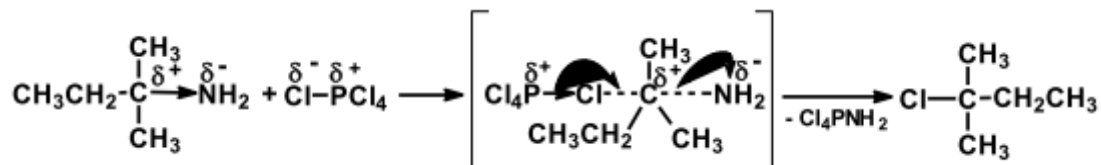


Реакцію проводять в середовищі сухого бензену чи хлороформу шляхом нагрівання хлороцтової кислоти з 2-ох кратним надлишком бензоїл хлориду протягом 30 хвилин, після чого відганяють розчинник і далі цільовий продукт виділяють простою перегонкою у фракції 104-108°C

11. Заміна зв'язку Карбон-Нітроген на зв'язок Карбон-Галоген в аліфатичних амінах (дія пентагалогенідів фосфору).

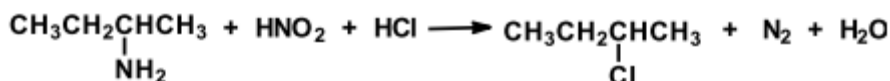
Заміна зв'язку карбон-нітроген в аліфатичних амінах реалізуються дією на останні пентагалогеніду фосфору. Процес проходить за механізмом нуклеофільного заміщення SN_2 .

Схема 53.



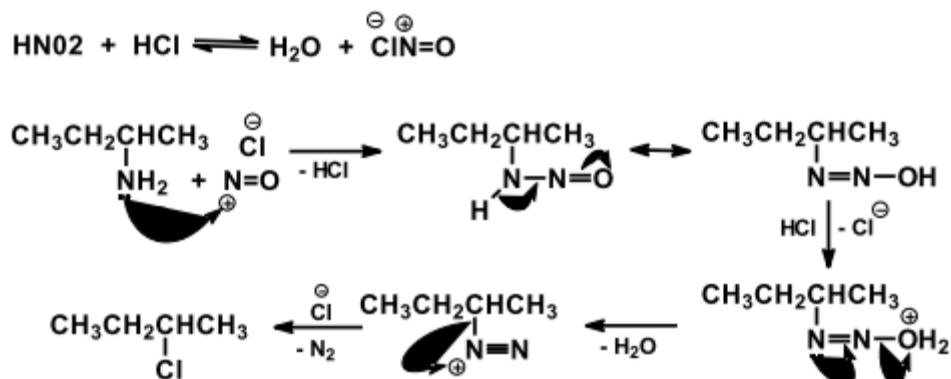
Реакція відбувається при умові наявності електродонорних замісників і в сильнополярних розчинниках (карбонові кислоти, їх ангідриди, тощо).

Схема 54.



Номінально можна також віднести до даного типу реакцій взаємодію аліфатичних амінів із нітритною кислотою в присутності хлороводню.

Схема 55.



На першій стадії процесу відбувається діазотування аміногрупи за класичною схемою утворення діазозв'язку. Так як аліфатичні діазосполуки є дуже нестабільними, то вони моментально розкладаються і в присутності хлороводню перетворюються на відповідні галогеноуглеводні.