

## **Лекція 2.**

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

**Мета.** Вивчити основні реакції введення галогенів в органічну молекулу.

### **Вступ.**

Зв'язок “карбон-галоген” може утворюватись шляхом приєднання до ненасичених сполук галогенів, галогеноводнів, тіонілу хлористого, сульфурілу хлористого та інших галогенуючих агентів. Реакції можуть проходити як гетеролітичним шляхом (тобто, за нуклеофільним чи електрофільним механізмом), так і гомолітичним шляхом (за вільно-радикальним механізмом).

### **План.**

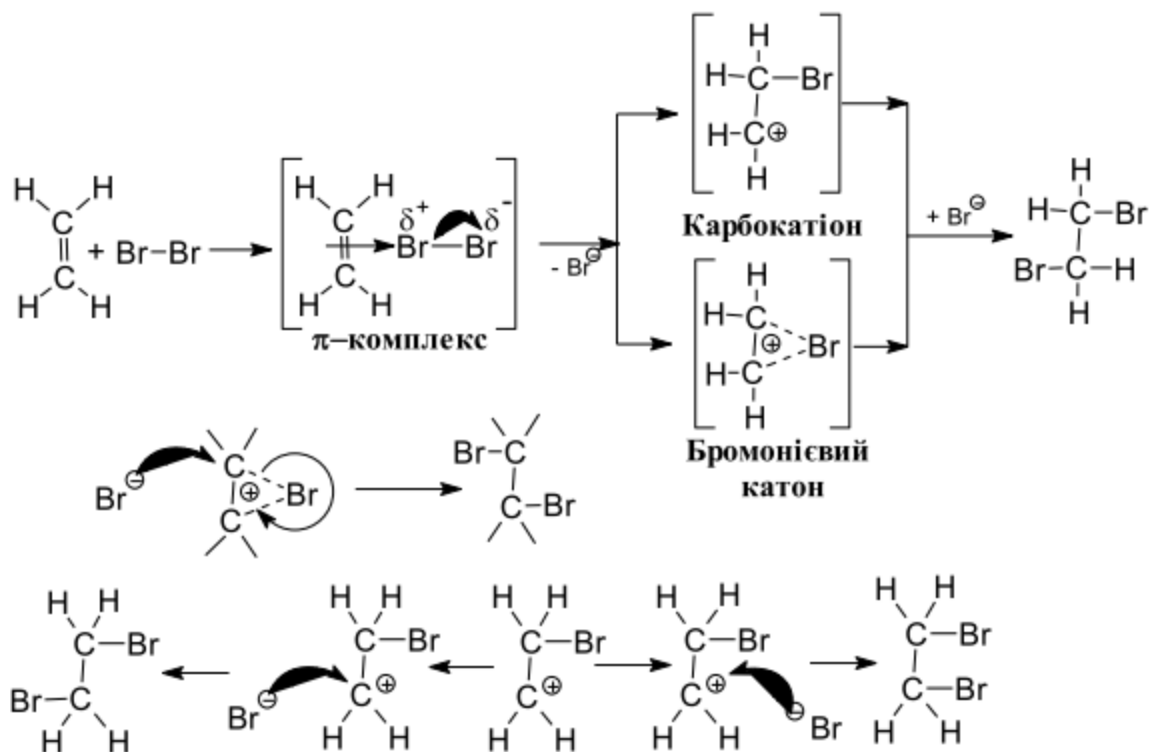
1. Реакції електрофільного приєднання галогенів до подвійного зв'язку.
2. Реакції електрофільного приєднання галогенів до спряжених подвійних зв'язків.
3. Реакції електрофільного приєднання галогенів до ацетиленового зв'язку.
4. Гомолітичне приєднання галогенів.
5. Галогеногетероциклізація ненасичених сполук, які містять в  $\gamma$ -,  $\delta$ - та  $\varepsilon$ -положеннях електронодонорну функціональну групу.
6. Заміщення гідрогену біля насиченого атому карбону, зв'язаного з електроноакцепторною групою.
7. Заміна галогеном водню в аренах і в боковому ланцюгу.
8. Утворення зв'язку карбон-галоген гомолітичним заміщенням біля насиченого атому карбону.

### **Зміст лекції**

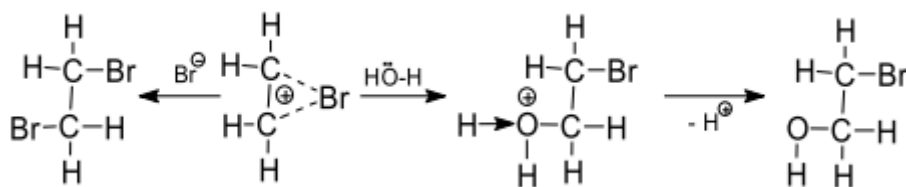
#### **1. Реакції електрофільного приєднання галогенів до подвійного зв'язку.**

Класичним методом утворення зв'язку «карбон-галоген» є реакція електрофільного приєднання галогенів до кратних зв'язків (схема 1).

Так, під дією  $\pi$ -електронної хмари подвійного зв'язку алкену відбувається поляризація зв'язку C=C, в результаті чого утворюється  $\pi$ -комплекс, тобто комплекс з переносом заряду. Потім цей  $\pi$ -комплекс швидко перетворюється в  $\sigma$ -комплекс, який на наступній стадії перетворюється в кінцевий дибромід.



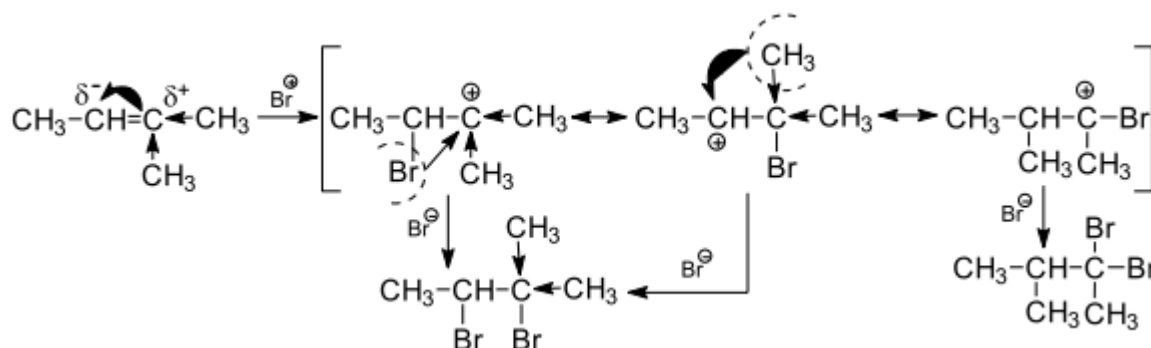
Слід відзначити, що карбокатион та бромонієвий катион перебувають в стані динамічної рівноваги, і в залежності від того, яка з цих форм переважає, можливе утворення транс-продуктів приєднання чи суміші цис- і транс-продуктів приєднання. У випадку утворення бромонієвого катіону реакція проходить стереоселективно з утворенням транс-продуктів приєднання. При утворенні ж на проміжній стадії карбокатиону приєднання відбувається нестереоселективно з утворенням суміші цис- й транс-ізомерів, так як позитивний заряд на атомі Карбону рівномірно розподілений, що уможливило атаку бромід-аніону з обох напрямків. Прямим доказом двохстадійності процесу є характерність конкурентних реакцій в присутності інородних нуклеофілів в реакційному середовищі:



Так, при проведенні бромовання у водному середовищі утворюватимуться як диброміди (продукти прямого бромовання подвійного зв'язку), так і гідроксиброміди – продукти конкурентної реакції, яка реалізується за рахунок

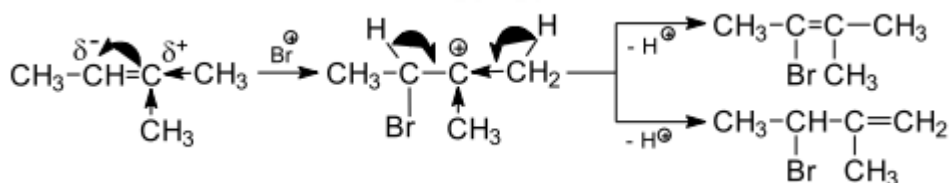
атаки на другій стадії бромонієвого катіону (чи карбокатиону) гідроксид-аніоном. При галогенуванні ізоненасичених вуглеводнів, карбокатион, який утворюється на першій стадії, може ізомеризуватись і набирати більш енергетично стабільної форми шляхом міграції позитивного заряду по карбоновому скелету. Цей процес також підтверджує наведений вище двох стадійний механізм галогенування кратного зв'язку:

Схема 3.



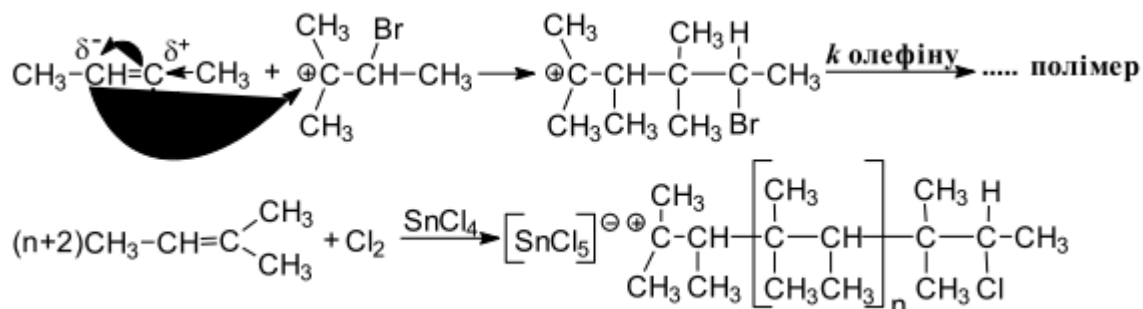
Ще одним доказом двох стадійності процесу являється характерність конкуруючих процесів елімінування при галогенуванні розгалужених олефінів:

Схема 4.



Монобромозаміщені олефіни утворюються за рахунок стабілізації карбокатиону (чи бромонієвого катіону) шляхом елімінування протону на другій стадії процесу. Четвертим доказом двох стадійного механізму галогенування кратного зв'язку являється той факт, що наявність в реакційній системі карбокатиону та полярного подвійного зв'язку може ініціювати процеси полімеризації по катіонному механізму:

Схема 5.

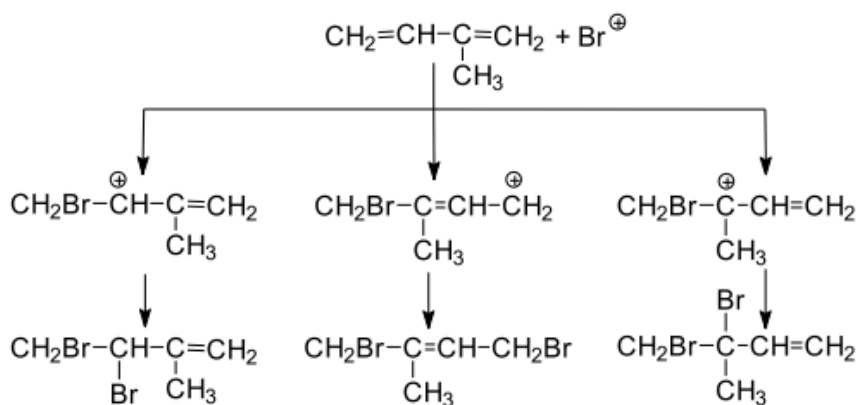


Для націленого синтезу полімерів з високим виходом використовують додавання кислот Льюїса, таких як:  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ , тощо, які беруть участь в стадії обриву полімерного ланцюгу.

## 2. Реакції електрофільного приєднання галогенів до спряжених подвійних зв'язків.

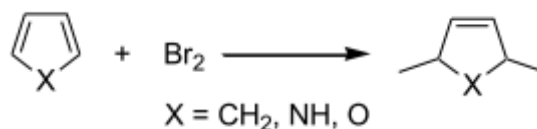
Електрофільний механізм також характерний і при приєднанні галогенів до ненасичених систем із спряженими подвійними зв'язками. При цьому слід відзначити, що для аліциклічних (лінійних) дієнів регіоселективність монобромовування є невисока (схема 6), внаслідок можливості утворення кількох проміжних карбокатионів, які близькі за своєю стабільністю:

Схема 6.

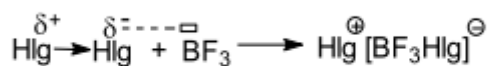


У випадку ж взаємодії спряжених циклодієнів при проведенні реакції в умовах низьких температур ( $-50 \sim -10$  °C) – процес моногалогенування характеризується стереоспецифічністю і відбувається з утворенням виключно продукту 1,4-приєднання:

Схема 7.



Слід також відзначити, що швидкість приєднання галогенів є прямо пропорційна до їх активності. Так, для йоду такого роду реакції є нехарактерні, що зумовлено як його низькою активністю, так і високим стеричним фактором (внаслідок великого об'єму Йоду). Для спрямування галогенування саме по електрофільному механізму, а також для підвищення виходу цільових продуктів, – вищеописані процеси активізують апротонними кислотами Льюїса, які здатні генерувати катіон галогену:



### 3. Реакції електрофільного приєднання галогенів до ацетиленового зв'язку.

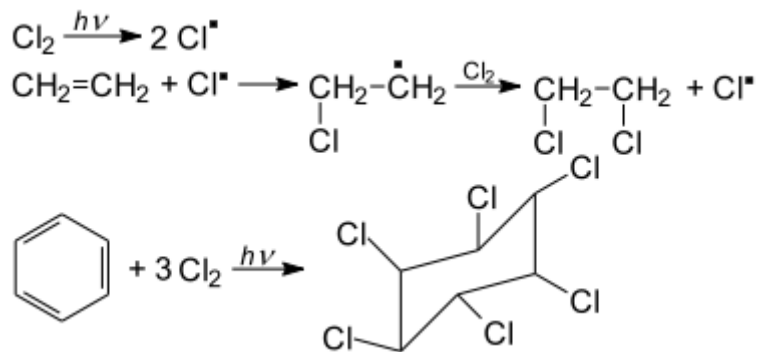
Атоми Карбону в  $sp$ -гібризації ацетиленових вуглеводнів в порівнянні з  $sp^2$ -гібризованими атомами Карбону етиленових вуглеводнів мають більшу електронегативність та енергію іонізації, а значить вони мають меншу поляризуємість  $\pi$ -електронів, що утруднює утворення  $\pi$ -комплексу на початковій стадії атаки галогеном кратного зв'язку, і по цій причині ацетиленові вуглеводні характеризуються слабшою здатністю (в порівнянні з етиленовими вуглеводнями) вступати в реакції електрофільного приєднання галогенів. Слід відзначити, що у випадку ацетиленових вуглеводнів можливе утворення продуктів приєднання однієї та двох молекул галогену, причому на стадії приєднання другої молекули галогену процес проходить значно повільніше:



Вищенаведені процеси перебігають за класичним електрофільним механізмом. Наявність замісників-акцепторів значно прискорює процес галогенування, внаслідок зростання кратного зв'язку до поляризації.

### 4. Гомолітичне приєднання галогенів.

Приєднання галогенів до ароматичних сполук. При проведенні галогенування в умовах ультрафіолетового опромінення чи високих температур можлива реалізація гомолітичного механізму, тобто, вільно-радикального процесу. Для цих процесів не є характерна стерео- та регіо-селективність:

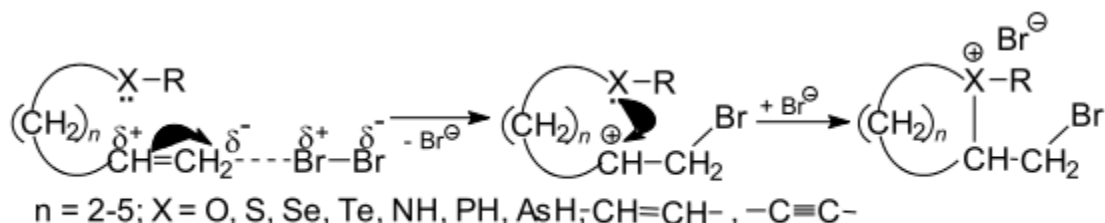


Саме по вільно радикальному механізму в жорстких умовах (далекій ультрафіолет) відбувається приєднання хлору до бензоїдних ароматичних систем. У випадку  $\pi$ -електронодефіцитних гетероароматичних систем галогенування реалізується в менш жорстких умовах.

### 5. Галогенотетрациклізація ненасичених сполук, які містять в $\gamma$ -, $\delta$ - та $\varepsilon$ -положеннях електронодонорну функціональну групу.

У випадку, якщо при електрофільному галогенуванні кратного зв'язку в  $\gamma$ -,  $\delta$ - та  $\varepsilon$ -положенні до нього є гетероатом із неподіленими р- електронами, то в м'яких умовах паралельно з приєднанням бромів відбувається конкуруюча реакція гетероциклізації:

Схема 11.



R = H, Alk, (Ar).

При підборі умов проведення цієї реакції процес гетероциклізації стає домінуючим і виходи аліциклічних продуктів приєднання є слідовими. Завдяки своїй простоті проведення та доступності вихідних реактивів електрофільна гетероциклізація є одним з основних методів синтезу гетероциклічних моно- та полі-ядерних систем.

#### Загальна методика проведення електрофільної гетероциклізації.

##### 1. Температурний режим.

Електрофільна гетероциклізація як правило є екзотермічним процесом. Понижені температури сповільнюють швидкість перебігу хімічних реакцій, а

тому сприяють проходженню більш термодинамічно вигідних процесів. Як правило, циклічно (або гетероциклічна) 5-7-членна система, яка являється продуктом гетероциклізації, є більш енергетично вигідна за свій лінійний аналог. По цій причині проведення галогенування при низьких температурах сприяє селективному утворенню продукту електрофільної гетероциклізації. При підвищених же температурах селективність реакції втрачається, внаслідок проходження різних конкуруючих процесів (приєднання, окиснення, тощо). Оптимальною температурою проведення електрофільної гетероциклізації можна вважати  $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ ; при цьому слід враховувати особливості природи розчинника (температура реакції не повинна бути нижчою більш як на  $3\sim 5$   $^{\circ}\text{C}$  від температури замерзання розчинника).

## 2. Перемішування реакційної суміші.

Електрофільна гетероциклізація є екзотермічним процесом, по цій причині в локальних місцях взаємодії реагентів температура зростає. Для запобігання розігріву усєї реакційної суміші (може призвести до проходження конкуруючих процесів) вміст реакційної колби слід інтенсивно перемішувати магнітною чи механічною мішалкою. Якщо реакційна суміш є гетерогенною системою, то перемішування здійснюють до припинення реакції; у випадку, якщо реакційна суміш гомогенна – до кінця змішування реагентів. При перемішуванні слід звернути увагу на відношення реакційного середовища до матеріалу магнітної мішалки. Наприклад, якщо реакцію проводити в хлороформі, а оболонка магнітної мішалки вироблена з пластмаси, яка розчиняється в хлороформі, то використання останньої неприпустиме або якщо мішалка є металічна (на основі заліза) і проводять бромовання в середовищі оцтової кислоти, то слід врахувати, що в процесі реакції утворюватиметься феруму трибромід, який є кислотою Люкса і тому буде каталізувати будь-який електрофільний процес.

## 3. Швидкість реакції.

Низька швидкість реакції сприяє проходженню більш термодинамічно вигідного процесу, яким є утворення продукту гетероциклізації, а тому підвищує селективність проходження електрофільної гетероциклізації. По цій причині оптимальним змішування реагентів є метод повільного прикапування 1-5% розчину галогену до розчину ненасиченого субстрату, який інтенсивно перемішують. Оптимальна швидкість прикапування (в залежності від природи ненасиченого субстрату та концентрації його розчину): при бромованні –  $10 \sim 15$  крапель на хвилину;  $30 \sim 300$  крапель на хвилину. Для повного проходження

електрофільної гетеро-циклізації оптимальним часом бромовання є 4-5 годин; йодування – 24-48 годин. Слід відзначити, що при використанні таких мало активних електрофільних агентів, як йод чи тетрабромід телуру у випадку неповного проходження реакції доцільним є прискорити процес за допомогою використання каталізатору (кислоти Льюїса) чи шляхом нагрівання реакційної суміші на водяній бані (нагрівання на відкритій плитці слід уникати, так як деякі гетеро цикли, особливо селено-(телуро-)вмісні та позитивно заряджені системи, є нестійкі при локальному перегріві).

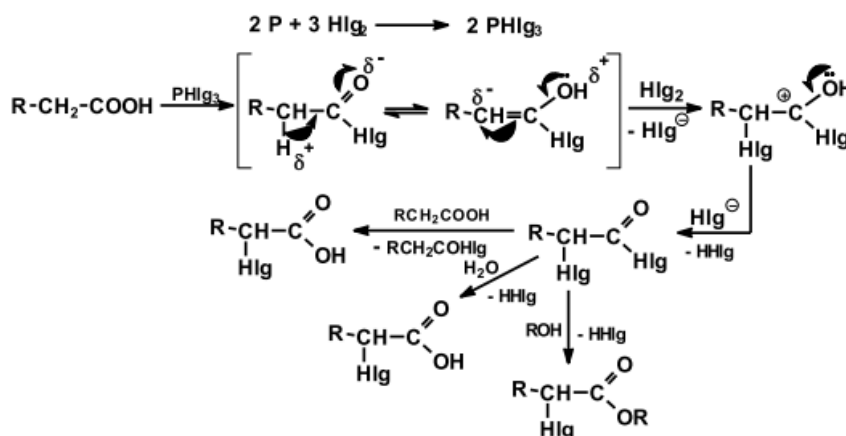
#### 4. Природа розчинника.

Електрофільна гетероциклізація являється гетеролітичним процесом, а тому висока полярність розчинника сприяє його проходженню. Класичними розчинниками для електрофільної гетероциклізації є оцтова кислота, хлороформ, хлористий метилен, етанол, рідше – чотирихлористий карбон, діетиловий етер, діоксан, ДМФА, вода. Слід відзначити, що чим активнішим є ненасичений субстрат, тим менш полярним можна використати розчинник. Так, гетеро-циклізацію ненасичених похідних електронодефіцитних гетероциклів слід проводити у високополярних розчинниках (оцтова кислота, етанол, ДМФА), а циклізацію електронодонорних гетероциклів ефективно також можна проводити і в менш полярних розчинниках (хлороформ, хлористий метилен, чотирихлористий карбон, діетиловий етер, діоксан).

### 6. Заміщення Гідрогену біля насиченого атому карбону, зв'язаного з електроноакцепторною групою.

Галогенування аліфатичних карбонових кислот в  $\alpha$ -положення проводять за допомогою хлору чи броду в присутності червоного фосфору – процес відомий як Геля-Фольгарда-Зелінського реакція.

Схема 12.





Як правило до суміш карбонової кислоти і червоного фосфору повільно (при потребі охолоджуючи) додають галоген і після закінчення екзотермічного процесу утворення тригалогеніду фосфору реакційну суміш нагрівають при 80-100 °С; реакцію проводять без розчинника, в середовищі карбонової кислоти. Як зазначалось, на першій стадії процесу фосфор реагує з галогеном з утворенням відповідного тригалогеніду, який потім реагує з карбоною кислотою, даючи галоген ангідрид останньої, який набагато легше галогенується, ніж карбонова кислота.

В процесі галогенування спочатку утворюється рівноважний  $\alpha$ -галогеноенол, до якого приєднується галоген за електрофільним механізмом з наступним відщепленням галогеноводню. У випадку використання стехіометричної кількості фосфору продуктом реакції є галогенангідрид  $\alpha$ -галогенокарбонової кислоти; при використанні ж каталітичної кількості фосфору, утворений галогенангідрид  $\alpha$ -галогенокарбонової кислоти взаємодіятиме з вихідною карбоною кислотою, утворюючи відповідні  $\alpha$ -галогенокарбонову кислоту та галогенангідрид карбонової кислоти – в цьому випадку кількісний вихід  $\alpha$ -галогенокарбонової кислоти досягається гідролізом реакційної суміші на останній стадії (галогенангідрид карбонової кислоти утворює знову вихідну карбонову кислоту).

Часто вищеописану реакцію проводять при наявності стехіометричної кількості Р і на кінцевій стадії процесу додають в реакційну суміш спирт – алкоголіз відбувається з утворенням відповідних естерів  $\alpha$ -галогенокарбонової кислоти. Ця реакція має велике практичне значення, оскільки характеризується високими виходами і кінцеві продукти являються високо реакційно здатними сполуками. Заміщення  $\alpha$ -Гідрогену в карбонільних сполуках та в нітро- й ціанопохідних реалізується прямим галогенуванням шляхом електрофільного приєднання галогену до енольної форми вихідного субстрату.

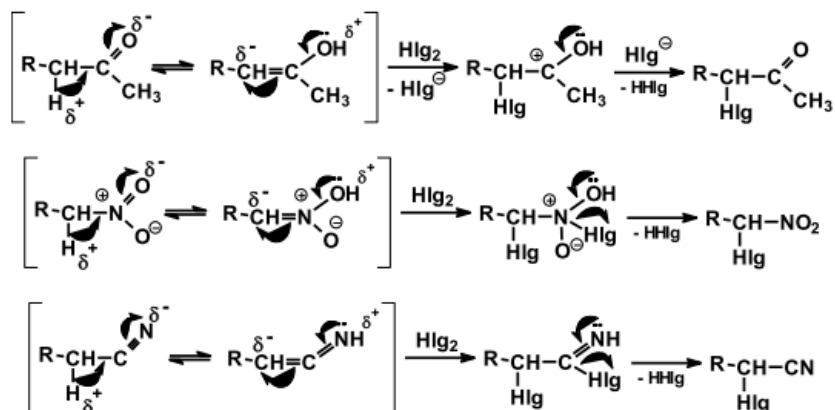


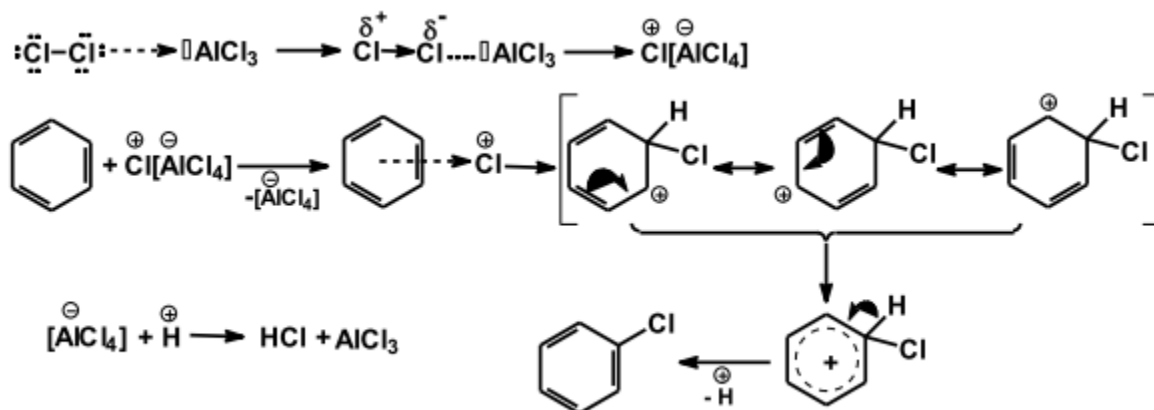
Схема 13.

Ці реакції з успіхом використовують при препаративному синтезі  $\alpha$ -заміщених вищезгаданих класів органічних сполук.

### 7. Заміна галогеном водню в аренах і в боковому ланцюгу.

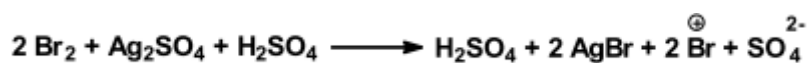
Відомо, що у вільних галогенах зв'язок є ковалентним неполярним. Поляризація його можлива лише при умові зовнішньої дії на нього  $\pi$ -електронів кратного зв'язку або при дії певних каталізаторів, а саме, кислот Льюїса. Так, в ароматичних сполуках наявна  $\pi$ -електронна система спряжених зв'язків, які створюють відносно слабу поляризуєчу дію; по цій причині галогенування аренів проводять при нагріванні в присутності каталізаторів (лише  $\pi$ -електронодонорні ароматичні сполуки галогенуються без каталізаторів).

Схема 14.



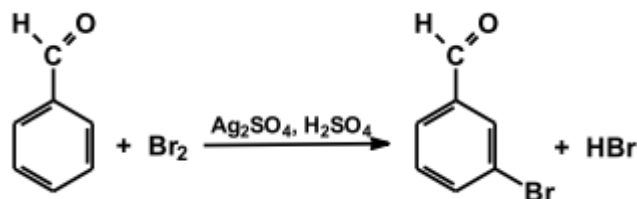
Галогенування аренів відбувається за класичним механізмом електрофільного заміщення. Для реакції використовують абсолютно сухі реактиви; як правило процес проводять в середовищі самого арену при нагріванні. На хід реакції сильно впливає природа замісників в ароматичному ядрі. Так, замісники I роду (електронодонорні) орієнтують заміщення в орто- і пара-положення, а замісники II роду – в мета-положення; замісники II роду як правило є електронозбідними угрупованнями, тому вони відтягують  $\pi$ -електронну систему ароматичного ядра і цим зменшують ще більше його поляризуєчу дію на галоген, чим сильно сповільнюють реакцію електрофільного заміщення. В цьому випадку використовують високо-ефективні кислоти Льюїса, які генерують практично вільний катіон галогену – наприклад, солі аргентуму в сильній протонній кислоті.

Схема 15.



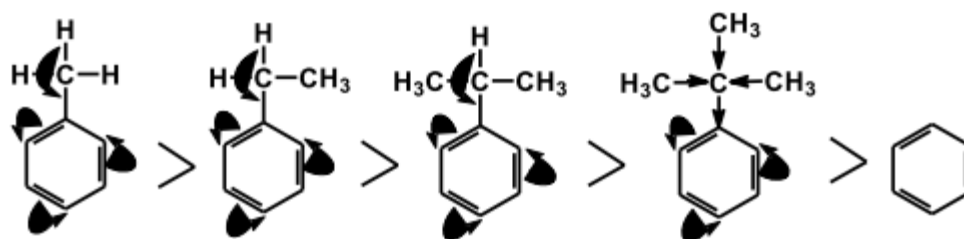
Прикладом такої взаємодії може бути реакція Біренбаха – Губо – Уотерса.

Схема 16.



Замісники I роду є як правило електронозбагачені угруповання і по цій причині прискорюють хід електрофільного заміщення; в деяких випадках такі реакції проходять при відсутності каталізатору і навіть без нагрівання (наприклад, бромовання фенолу, аніліну, анізолу, анізидину, тощо). Для алкіл заміщених аренів, для яких характерним є явище гіперкон'югації, діє ефект Натана – Бейкера, який пояснює аномально низькі швидкості галогенування у випадку розгалужених алкільних замісників саме послабленою гіперкон'югаційною подачею електронів, а також великими стеричними забрудненнями.

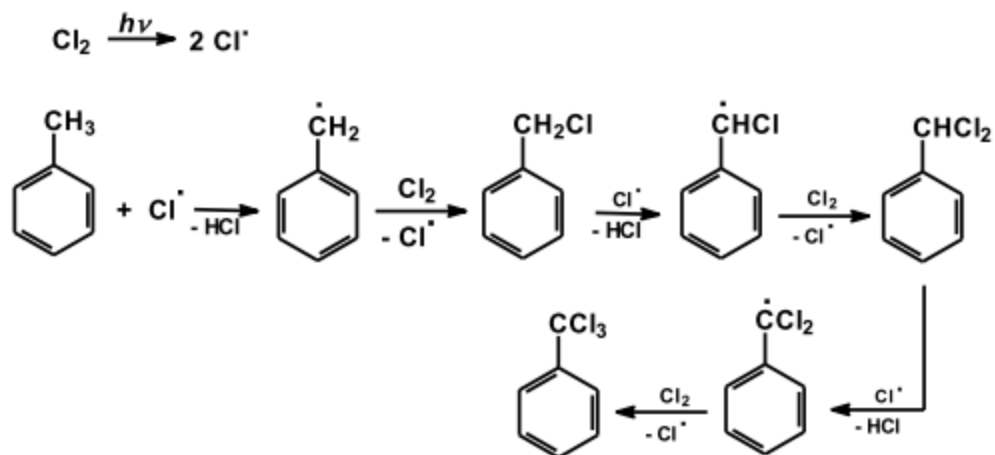
Схема 17.



## 8. Утворення зв'язку карбон-галоген гомолітичним заміщенням біля насиченого атому карбону.

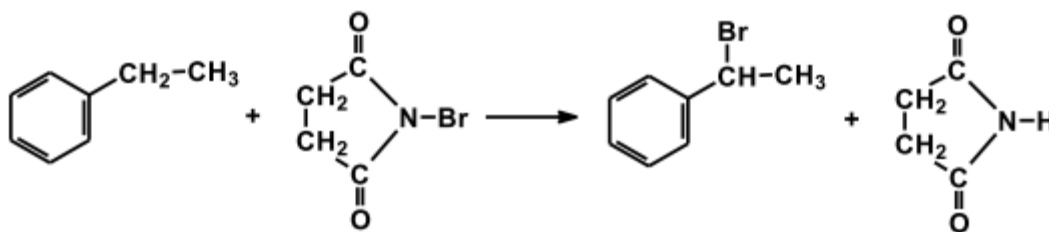
Реакції алільного бромовання. Галогенування в бічному карбоновому ланцюгу аренів відбуваються за класичним гомолітичним (вільно радикальним) механізмом при нормальних умовах.

Схема 18.



Варіюючи довжину хвилі опромінення, а також природою галогену й умовами проведення реакції, на сучасному етапі процес галогенування бічного карбонового ланцюгу в аренах можна зупинити на будь-якій стадії, отримуючи моно-, ди-, три- і полізаміщені алкіларени. Так, для націленого одержання більш термодинамічно вигідних продуктів монозаміщення в якості галогенуючих агентів використовують галогеносукциніміди.

Схема 19.



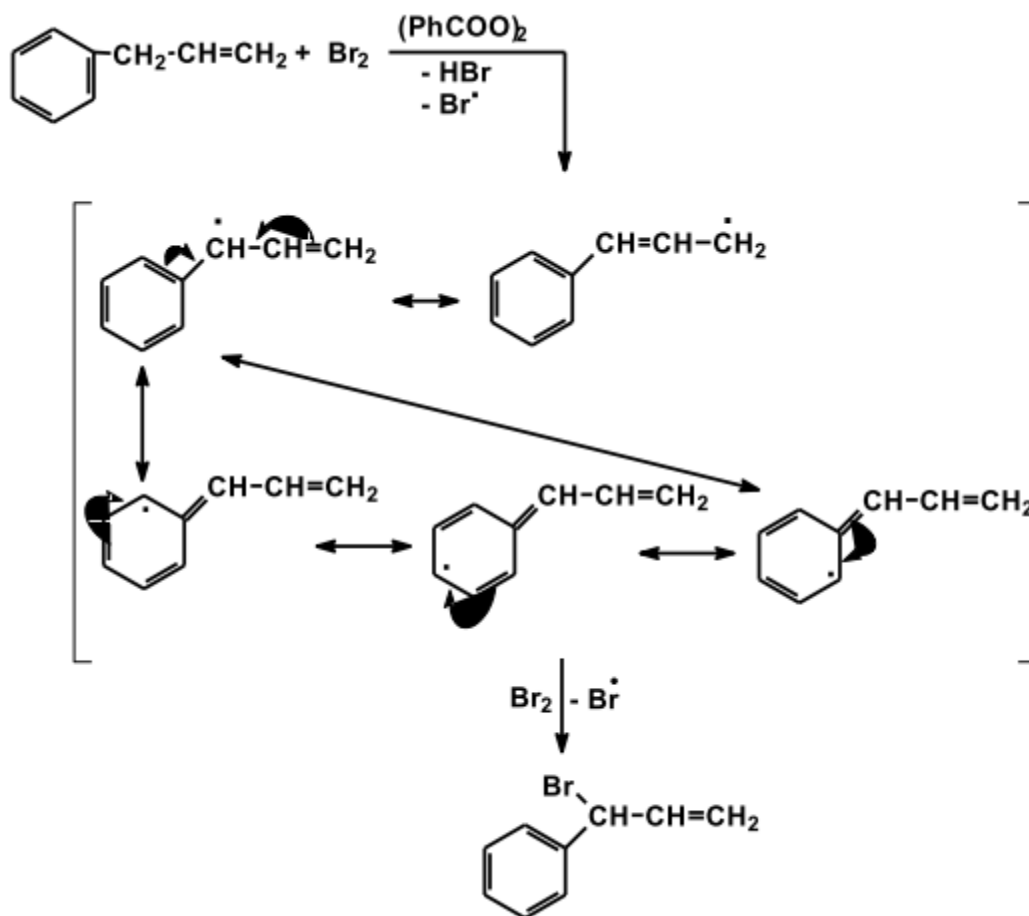
Класичним прикладом гомолітичного заміщення біля насиченого атому карбону є також хлорування чи бромовання аліфатичних вуглеводнів, яке описане в кожному підручнику по органічній хімії.

До реакцій даного типу також належить реакція алільного бромовання або реакція Воля – Циглера, яка полягає в бромованні метинової чи метиленової групи, яка знаходиться в  $\alpha$ -положенні до кратного зв'язку чи до ароматичного циклу (схема 20).

У вихідних сполуках даного типу присутні два реакційні (по відношенню до радикалів) центри – кратний зв'язок (може проходити галогенування кратного зв'язку по Карашу) та метиленова група  $\alpha$ -положенні до кратного зв'язку чи до ароматичного циклу (може відбуватись гомолітичне заміщення). Так як приєднання радикалів до електронозбагачених субстратів, яким являється кратний зв'язок, не є характерне, то при помірних швидкостях реакції

(саме по цій причині проводять алільне бромовання, а не хлорування чи флуорування із-за високої активності цих галогенів) процес йде селективно в напрямку заміщення біля насиченого атому карбону.

Схема 20.



Каталізаторами процесу являються перекисні сполуки або галогеносукциніміди в середовищі тетрахлорометану.

Схема 21.

