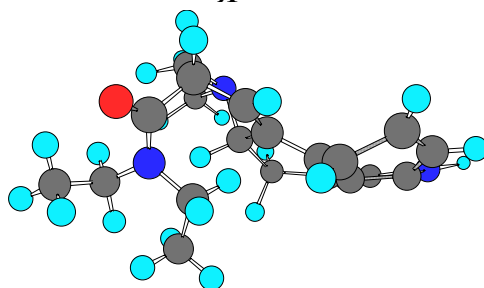


Избранные главы из курса «Органическая химия»
я
Галогензамещенные карбоновые кислоты
я



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

я
я
я
я
я
я
я
я

Я
Избранные главы из курса “Органическая химия”я

Я
Галоидзамещенные карбоновые кислотыя

Пособие для студентов специализаций “ХИМИЯ” и “ЭКОЛОГИЯ”

III и IV семестры

Новосибирск
1999

Составители:

Проф. В. А. Резников
Проф. В. Д. Штейнгарц

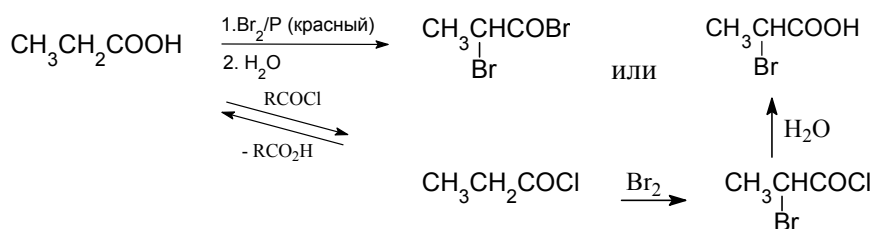
Рецензент - канд. хим. наук. ст. преподаватель К. Ю. Колтунов

Пособие представляет собой часть курса лекций “Органическая химия”, читаемого студентам второго курса специализаций “химия” и “экология”, рекомендуется также студентам отделения “биология и медбиология” и другим студентам, изучающим органическую химию.

© Новосибирский государственный университет, 1999

ГАЛОИДЗАМЕЩЕННЫЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

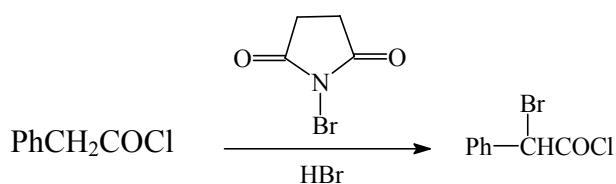
Наиболее доступными галогензамещенными карбоновыми кислотами являются α -замещенные производные, поскольку они легко могут быть получены галогенированием карбоновых кислот. Классическим методом галогенирования является реакция *Гелля-Фольгарда-Зелинского* - действие брома (или хлора) в присутствии красного фосфора или его тригалогенида. С механизмом этой реакции читатель уже знаком, поскольку он был рассмотрен в разделе “карбоновые кислоты”. Здесь отметим только, что при проведении реакции в присутствии каталитических количеств фосфора продуктом реакции является α -галогензамещенная карбоновая кислота, при использовании же эквимолярного количества фосфора продуктом реакции является галогенангидрид α -галогензамещенной кислоты. Альтернативным методом бромирования карбоновых кислот является взаимодействие кислот с бромом в присутствии каталитических количеств пиридина.



В качестве катализатора при бромировании кислот могут использоваться их хлорангидриды или даже хлорангидриды других карбоновых кислот. Роль хлорангидрида заключается в установлении равновесия с бромлируемой кислотой, которая превращается в хлорангидрид. Очевидно, что условием возможности использования хлорангидрида другой карбоновой кислоты является существенная разница в температурах кипения, что в дальнейшем позволит отделить продукт реакции от катализатора простой перегонкой.

Галогенирование карбоновых кислот можно проводить и в условиях свободнорадикальной реакции – взаимодействием с галогеном, обычно с бромом, при освещении. При этом преимущественно образуется α -бромзамещенная кислота, хотя в качестве примесей присутствуют и другие изомеры.

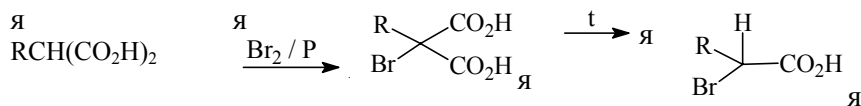
Для галогенирования галогенангидридов карбоновых кислот можно использовать N-галогенсукцинимиды в присутствии кислотного катализатора, например галогеноводорода. Природа катализатора указывает на то, что в данном случае реакция идет не по радикальному, а по ионному механизму.



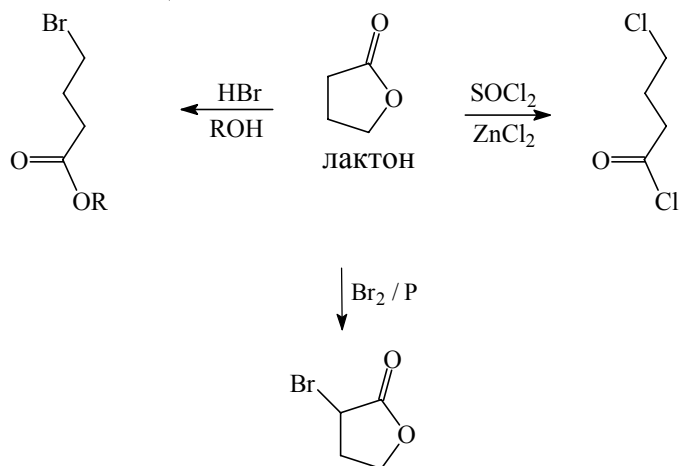
Для хлорирования карбоновых кислот, их ангидридов и хлорангидридов в качестве галогенирующего реагента используют хлорид меди (II). При этом независимо от количества атомов водорода у α -углеродного атома образуется только монохлорпроизводное. Кроме того, для хлорирования производных карбоновых кислот используют фотохимические реакции с хлористым тиоилом и хлористым сульфурилом. При этом образуются хлорангидриды α -хлорзамещенных карбоновых кислот.

При необходимости ввести атом брома к α -углеродному атому сложного эфира в реакцию вводят бром в присутствии каталитического количества хлорангидрида и кристаллического йода.

Наконец, еще одна модификация метода Гелля-Фольгарда-Зелинского заключается в бромировании замещенной малоновой кислоты бромом в присутствии каталитических количеств фосфора и последующем декарбосилировании образующейся броммало-новой кислоты.



Для получения ω -замещенных карбоновых кислот в качестве исходных соединений могут быть использованы лактоны. При взаимодействии бутиролактона с бромистым водородом в спирте образуется бромзамещенный эфир. Реакция бутиролактона с хлористым тионилем в присутствии дихлорида цинка приводит к хлорангидриду γ -хлормасляной кислоты. При бромировании же бутиролактона бромом в присутствии фосфора происходит бромирование в α -положение к карбонильной группе с сохранением лактонного цикла.

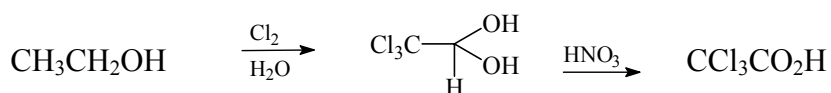


Для получения простейших галогензамещенных карбоновых кислот используют другие – специальные методы. Термин “специальные” в данном случае означает, что эти методы могут быть использованы для получения только указанных соединений. Так, простейшая из хлорзамещенных карбоновых кислот – хлормуравьиная кислота, являющаяся, по существу, хлорангидридом, не существует в свободном виде, ее эфир – метилхлорформиат – получают при взаимодействии одного моля фосгена с одним молем метанола.

Монохлоруксусную кислоту – исходное соединение в синтезе многих органических соединений, получают либо окислением этиленхлоргидрина разбавленной азотной кислотой, либо гидролизом трихлорэтилена.



Трихлоруксусную кислоту получают из этилового спирта. Первая стадия реакции – хлорирование и окисление - приводит к хлоральгидрату, последующее окисление в трихлоруксусную кислоту проводят азотной кислотой.

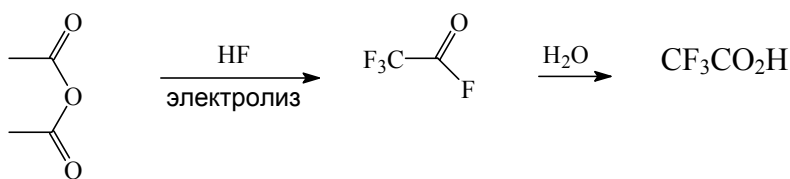


Предложите механизм реакции гидролиза трихлорэтилена в присутствии серной кислоты в качестве катализатора.

β -Галоидзамещенные карбоновые кислоты получают присоединением галогенводородов (например, бромистого водорода) к α,β -непредельным карбоновым кислотам (**объясните направление этой реакции**).

Довольно большое значение в органическом синтезе имеет одна из самых сильных карбоновых кислот – трифторуксусная кислота. Обычный способ получения этого соединения основан на

электрохимическом фторировании – электролизе раствора уксусного ангидрида в безводном фтористом водороде в присутствии фторид-аниона. При этом образуется элементарный фтор, который в момент выделения взаимодействует с уксусным ангидридом, давая перфторированное (не содержащее атомов водорода) соединение – фторангидрид трифторуксусной кислоты. Последующий гидролиз этого фторангидрида приводит к трифторуксусной кислоте.

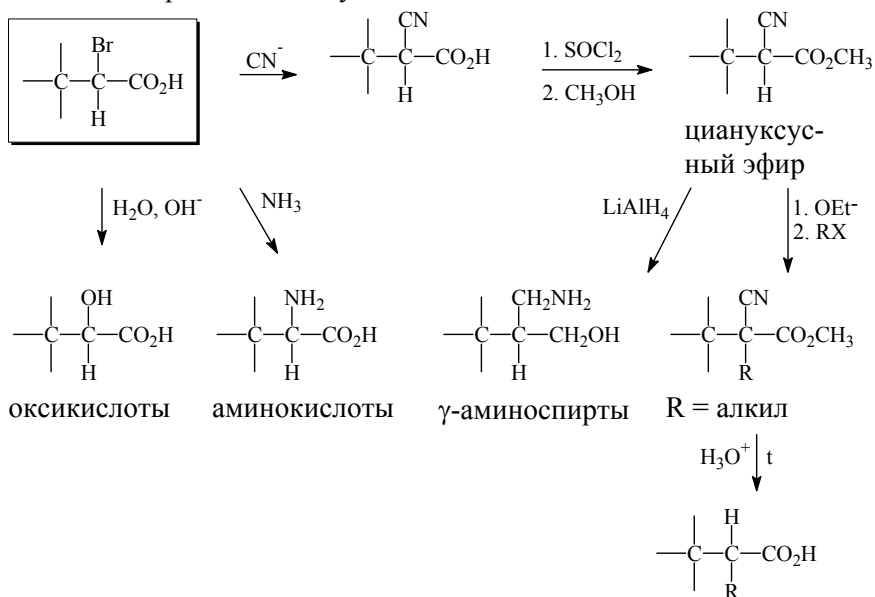


Почему при электрохимическом фторировании к безводному фтористому водороду прибавляют фтористый натрий?

СВОЙСТВА ГАЛОИДЗАМЕЩЕННЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ.

Все α-галогидзамещенные карбоновые кислоты сильнее, чем их негалогидированные аналоги, что связано с индуктивным эффектом атома галогена, более электроотрицательного, чем атом углерода. В соответствии с этим, из моногалогензамещенных кислот самыми сильными являются фторзамещенные карбоновые кислоты. С увеличением количества атомов галогена у α-углеродного атома растет и сила карбоновой кислоты. В связи с этим, наиболее сильной из производных уксусной кислоты является трифторуксусная кислота, константа диссоциации которой составляет $5.9 \cdot 10^{-1}$, что примерно в 10000 раз больше, чем константа диссоциации уксусной кислоты. По классификации, принятой для неорганических (минеральных) кислот, трифторуксусную кислоту можно отнести к кислотам средней силы. По мере удаления атомов галогена от карбоксильной группы константа диссоциации быстро уменьшается, что находится в полном соответствии с тем фактом, что индуктивный эффект резко затухает при увеличении числа связей, разделяющих группировки.

Говоря о реакционной способности галогенкарбоновых кислот, в первую очередь имеют в виду реакции нуклеофильного замещения атома галогена на другие функциональные группы. Например, при взаимодействии α-бромзамещенных карбоновых кислот с цианидами образуются мононитрилы замещенных малоновых кислот, которые могут быть превращены в замещенные малоновые эфиры, с химией которых читатель уже знаком.



При этерификации мононитрилов образуются циануксусные эфиры. Эти соединения являются еще более сильными СН-кислотами, чем малоновые эфиры вследствие большего отрицательного

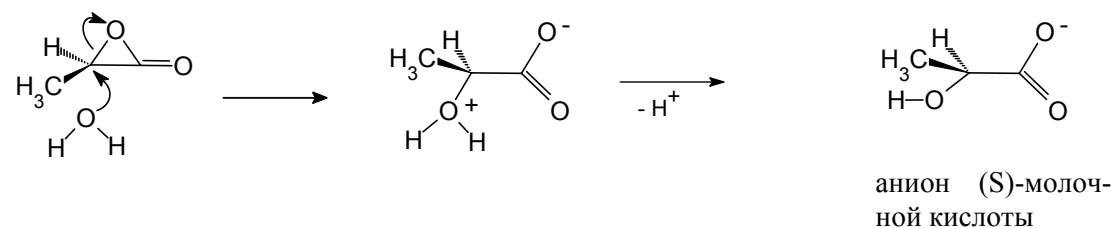
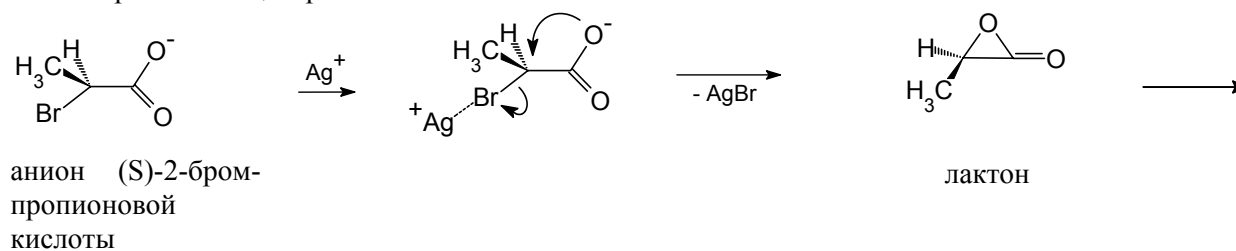
индуктивного эффекта цианогруппы по сравнению с эффектом сложноэфирной группы. В связи с этим они легко образуют анионы при обработке сильными основаниями, например этилатом натрия, которые легко алкилируются алкилгалогенидами давая дизамещенные циануксусные эфиры. Последующий гидролиз завершается образованием дизамещенных уксусных кислот. Таким образом, использование циануксусных эфиров является еще одним подходом наряду с использованием малонового эфира к синтезу дизамещенных уксусных кислот. **Предложите механизм последней стадии приведенного превращения.** (Указание: вспомните, что вы знаете о свойствах производных малоновой кислоты).

Следует отметить, что циануксусные эфиры являются удобными исходными соединениями в синтезе γ -аминоспиртов.

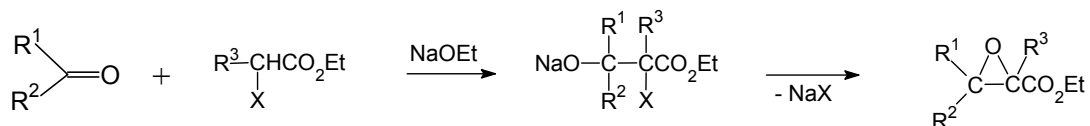
При взаимодействии α -бромзамещенных кислот с аммиаком могут быть получены α -аминокислоты, хотя эти соединения удобнее синтезировать по методу Габриэля – взаимодействием эфиров α -бромкарбоновых кислот с фталимидом калия и последующим расщеплением образующегося фталимидного производного. Подробнее об этом вы можете узнать в разделе, посвященном аминокислотам.

Щелочной гидролиз α -галогенкарбоновых кислот приводит к α -оксикислотам, о синтетическом использовании которого вы можете ознакомиться в соответствующем разделе настоящего пособия.

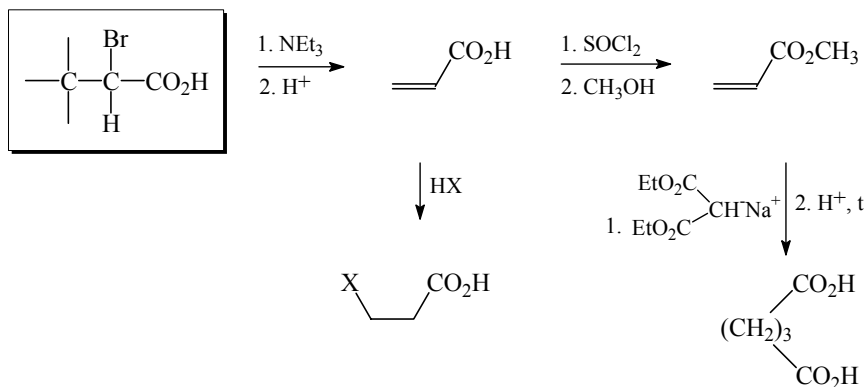
Интересной стереохимической особенностью обладает реакция гидролиза α -галогенкарбоновых кислот в присутствии ионов серебра. Если в реакцию вводится оптически активное бромпроизводное, то в образующейся оксикислоте конфигурация асимметрического атома углерода сохраняется. Причиной этого является то, что на первой стадии отрицательно заряженный атом кислорода карбоксильной группы как внутренний нуклеофил замещает атом брома с обращением конфигурации асимметрического центра. Ион серебра на этой стадии играет роль электрофильного катализатора, который связывается с атомом брома, увеличивая его подвижность. При этом образуется лактон – циклический сложный эфир (смотри ниже). На следующей стадии в качестве нуклеофила выступает молекула воды, которая атакует sp^3 гибридизованный атом углерода лактонного цикла. Реакция вновь протекает по S_N2 механизму и приводит к повторному обращению конфигурации, что восстанавливает исходную конфигурацию асимметрического центра.



При взаимодействии эфиров α -галогензамещенных кислот с карбонильными соединениями – альдегидами и кетонами - в присутствии сильных оснований (амида или этилата натрия) образуются эпоксиды α,β -ненасыщенных карбоновых кислот - исходных соединений в синтезе как моно-, так и диоксикарбоновых кислот. Механизм этого превращения, которое называется реакцией **Дарзана**, сходен с механизмом реакции альдольной конденсации. На первой стадии эфир галогензамещенной кислоты образует анион, который взаимодействует с карбонильной группой с образованием алкоголята галогенгидрина, последний самопроизвольно циклизуется в конечный эпоксид.



Важным аспектом применения α -галогензамещенных кислот в синтезе является их превращение в α,β -ненасыщенные карбоновые кислоты и их эфиры, взаимодействие которых с различными соединениями типа **HX** (где X = OH, NH₂, NHR, OR, CN, SR) – общий путь к β -функциональнозамещенным карбоновым кислотам.



Подробно с этим вы ознакомитесь в разделе, посвященном химии α,β -ненасыщенных карбонильных соединений.

Таким образом, значение α -галогенкарбоновых кислот определяется главным образом возможностью их трансформации в другие, исключительно важные в синтетическом плане, замещенные карбоновые кислоты и их производные.