

2.10. Ароматичні сполуки

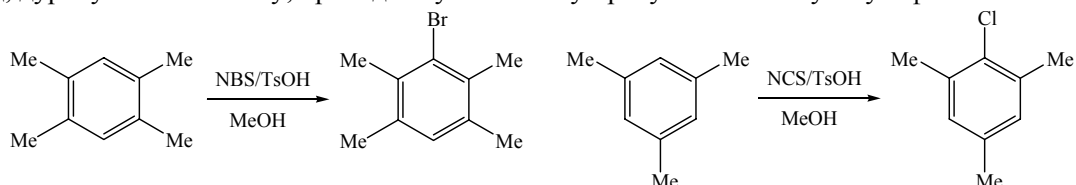
Ароматичні сполуки можуть бромуватися *N*-бромосукцинімідом як у ядро, так і в бічний ланцюг, причому значною мірою це залежить від наявних замісників та умов реакції.

Бромовання в ядро

Заміщення гідрогену в ароматичному ядрі на галоген при дії *N*-галогеносукцинімідів дотримується правил електрофільного заміщення. Загальні залежності, що спостерігаються в цьому процесі, такі самі, як і при галогенуванні ароматичних сполук галогенами.

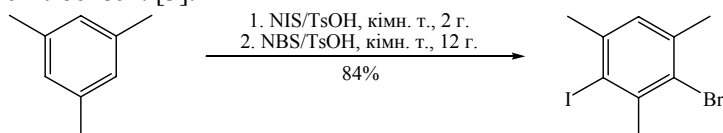
Бензен часто використовувався як розчинник у реакції Воля-Циглера навіть у каталізованих пероксидом реакціях, оскільки вважалося, що він не взаємодіє з NBS [1], але згодом виявилось [2], що у присутності еквімолярних кількостей деяких хлоридів металів (алюмінію, цинку, заліза) або сірчаної кислоти бензен вступає в реакцію з NBS, утворюючи бромобензен. Незважаючи на необхідність використання великої кількості хлориду, вважається, що ці сполуки діють як каталізатори. Наявність каталізаторів також необхідна при галогенуванні *N*-галогеносукцинімідами просторово утруднених ароматичних сполук.

Галогенування *N*-галогеносукцинімідами просторово утруднених ароматичних вуглеводнів, наприклад, дурулу та мезитилену, проходить у метанолі у присутності *n*-толуенсульфонової кислоти [3].



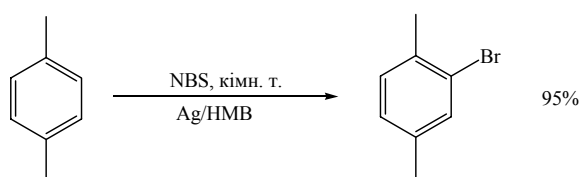
Каталітичні кількості (0.1-10 мол. %) 70% HClO_4 ініціюють регіселективне галогенування *N*-галогеносукцинімідом (NXS, X = Cl або Br) активованих ароматичних сполук (мезитилену, 1,3-диметоксibenзену, 2,3-диметиланізолу, *o*-ксилену) у двофазових системах тверде тіло - рідина (NXS/гексан або NXS/ CCl_4) за кімнатної температури з утворенням продуктів, галогенованих в ядро [4]. Наприклад, мезитилен не реагує з NCS або NBS у гексані або CCl_4 без каталізатора, але у присутності 70% HClO_4 утворює 2,4,6-триметилгалогенобензени за кімнатної температури.

Аналогічно NCS у присутності каталізатора TsOH використовується для хлорування в ядро поліалкілбензенів. У випадку NBS можна також застосовувати каталізатор [гідрокси(тозилокси)йодо]бензен (НТІВ). За цим методом одержано змішану галогеновану сполуку 2-бромо-4-йодо-1,3,5-триметилбензен. [3].



Бромовання в ядро активованих ароматичних субстратів відбувається при використанні NBS в ацетоні і 1 *M* HCl як каталізатора [5], але у випадку менш активних ароматичних сполук, що містять бензильні атоми гідрогену, певною мірою також спостерігається бромовання в бічний ланцюг. Наприклад, *m*-ксилен дає продукти бромовання в ядро і бромовання в бічний ланцюг у співвідношенні 3: 1, тоді як з мезитиленом, 3-метиланізолом або 4-метиланізолом бромовання в бічний ланцюг не відбувається.

Селективне монобромовання ароматичних сполук в ядро при дії NBS відбувається у присутності срібного нанокаталізатора на мезопоруватому бета-молекулярному ситі (Ag/HMB) [6]. Наприклад, *n*-ксилен і *m*-ксилен дають 2,5-диметилбромобензен (95%) і 2,4-диметилбромобензен (97%), відповідно, як побічні продукти виявлено сліди дибромованих сполук. Толуен утворює *n*-бромотолуен (95%) з незначною кількістю (5%) *o*-бромотолуену, а бензен і флуоробензен – бромобензен і *n*-бромофлуоробензен, відповідно.

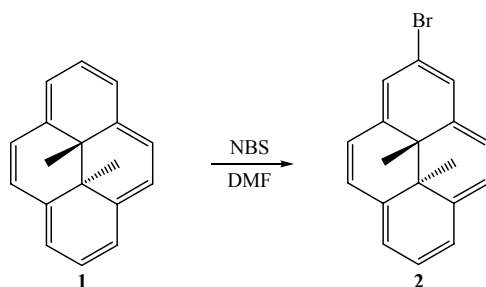


Полядерні ароматичні вуглеводні

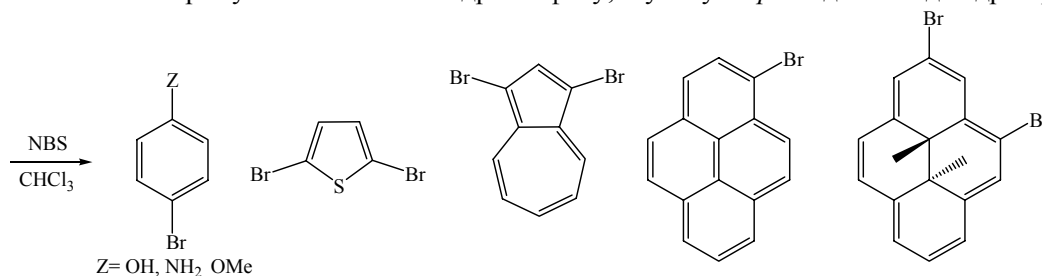
Полядерні ароматичні вуглеводні (нафталін, фенантрен, аценафтен, антрацен) реагують з NBS без каталізатора [1, 7-9]. NBS відносно легко реагує з нафтаденом та його похідними без каталізатора, утворюючи відповідні α -бромозаміщені сполуки [10]. Реакції з антраценом та фенантреном проходять ще легше; тут бром заміщує гідроген у положенні 9 [11]. З аценафтену утворюється 5-бромоаценафтен, а з пірену – 1-бромопірен.

Синтезовано 2-галоген- і 2,7-дигалогенфлуорени і -флуоренони, 2,7,9-трибромфлуорен, 5-галогеноаценафтен і 5-бромоаценафтенхінон зі споріднених вуглеводнів за допомогою NCS і NBS в полярних розчинниках (пропіленкарбонат, 70-85% v/v H₂SO₄, льодяна оцтова кислота) з помірними виходами [12].

Активовані ароматичні сполуки можна монобромувати в ядро, використовуючи NBS у DMF; реакція проходить за умов електрофільного ароматичного заміщення [13]. Реагент виявився надзвичайно ефективним для фенолів та амінів, а також вищих ароматичних сполук, наприклад, пірену, але неефективним у випадку бензену, толуену, ксиленів, індану, тетраліну і фенантрени. Крім того, якщо DMF містить сліди води, можуть виникнути проблеми, наприклад, дигідропірен **1** дає бромід **2** з сухим DMF і хінон з вологим DMF.



Цих проблем вдається уникнути при застосуванні як розчинника хлороформу. NBS-CHCl₃ за кімнатної температури забезпечує бромовання в ядро реакційноздатних ароматичних субстратів, зокрема анілінів, анізолів, фенолів, тіофену, мезитилену, азулену, пірену і *транс*-10b,10c-диметилдигідропірену [14]. Два і більше атомів бромів можна ввести в ядро тіофену, азулену і *транс*-диметилдигідропірену.



Література

1. Вуу-Ної, *Ann.* **556**, 1 (1944).
2. Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **29**, 1144 (1946).
3. Bovonsombat, P. McNelis, E., *Synthesis*, 1993, 2, 237-241.
4. Y. Goldberg, H. Alper. *J. Org. Chem.* 1993, 58(11), 3072-3075.
5. B. Andersh, D. L. Murphy, R. J. Olson. *Synth. Commun.*, 30(12), 2091-2098 (2000).
6. R. Zhang, L. Huang, Y. Zhang, X. Chen, W. Xing, J. Huang. *Catal. Lett.* (2012) 142, 378-383.
7. Вуу-Ної: *Rec. trav. chim.* **73**, 197-202 (1954); Вуу-Ної, Lecocq, J. *Compt. rend.* **226**, 87 (1948).

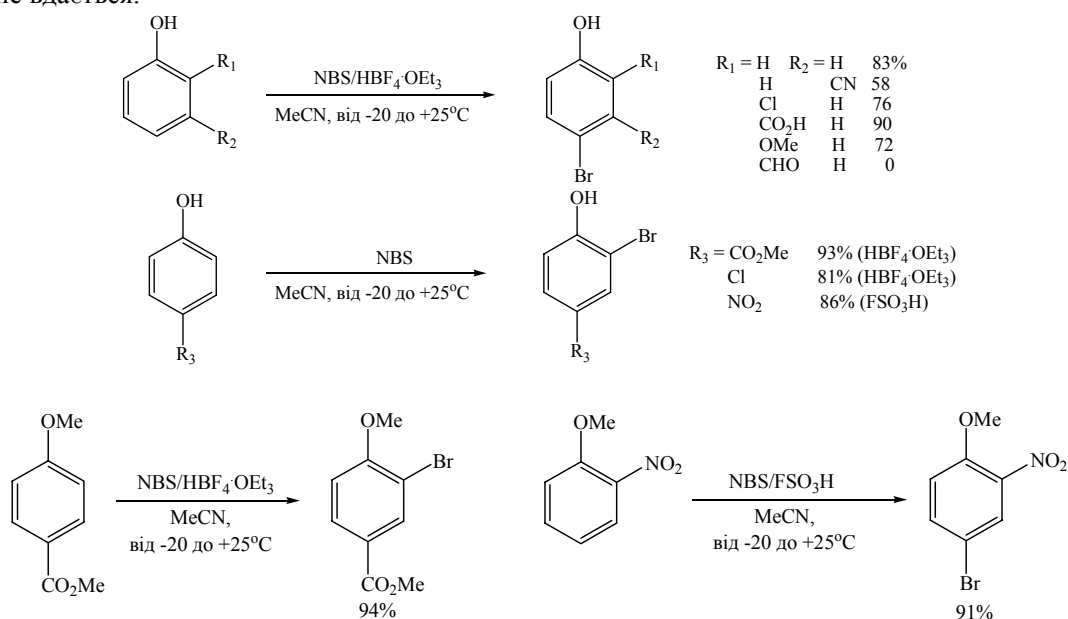
8. Mousseron, M., Manon, G., *Compt. rend.*, **227**, 533 (1948).
9. Bradley W., Nursten H. E. *J. Chem. Soc.* 1952(0), 3027-3033.
10. Broka, A.C., *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 7, 859-862.
11. Novikov, S.S., Sevast'yanova, V.V., Fainzil'berg, A.A., *Usp. Khim.*, 1962, 31, 12, 1417-1436.
12. F. Dewhurst, P. K. J. Shah. *J. Chem. Soc (C)*, 1970, 1737-40.
13. R. H. Mitchell, Y.-H. Lai, R. V. Williams. *J Org. Chem.*, **44**, 25, 1979, 4733-4735.
14. R. H. Mitchell, Y. Chen, J. Zhang. *Organic Preparations and Procedures Int.*, 29, 6, 1997, 715-719.

Феноли

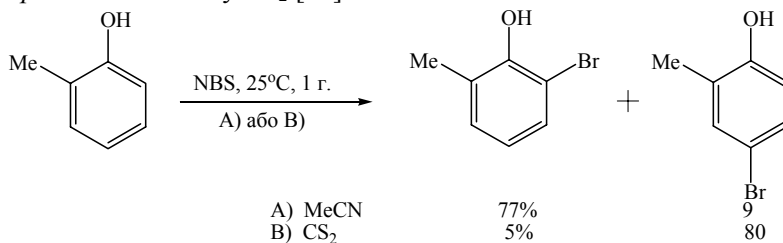
Бромовання фенолу NBS дає переважно *n*-бромфенол [15], тоді як 3,5-дизаміщені феноли утворюють 2-бromo- або 6-бромпохідні [16]. Бромовання фенолу також може проходити до 2,4,6-трибромфенолу [17].

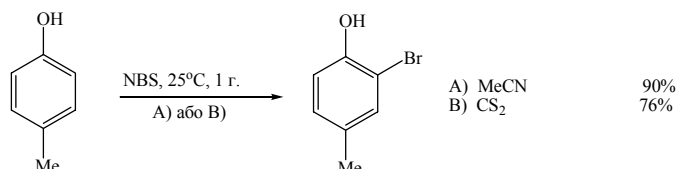
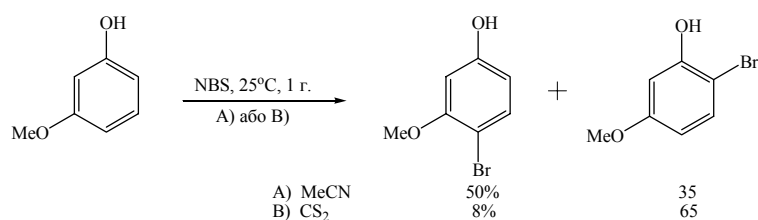
З анізолом та фенілбензиловим етером утворюються відповідно *n*-броманізол і *n*-бромфенілбензиловий етер [18]. Легко вступають у реакцію етери нафтолів, важче – етери багатоатомних фенолів [1, 7]. *n*-Броманізол одержано також бромованням анізола NBS у 50 об.% водній оцтовій кислоті [19].

Бромовання фенолів NBS з високими виходами можна досягти в ацетоні при застосуванні HCl як каталізатора [20]. Також для бромовання фенолів і анізолів, що містять різні донорні або акцепторні групи, використовується система NBS/HBF₄•Et₂O в ацетонітрилі [21]. 4-Нітрофенол і 2-нітроанізол вимагають для повного бромовання застосування NBS/FSO₃H, а саліциловий альдегід пробромувати за цих умов не вдається.

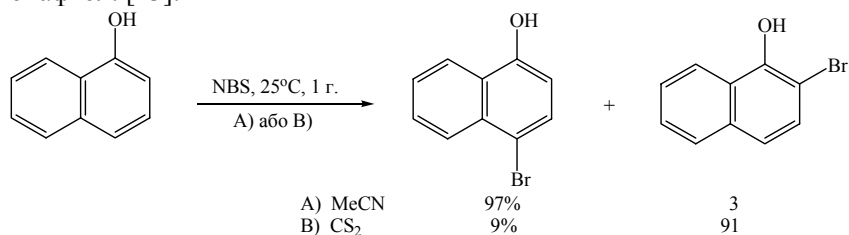


Ряд ізомерних фенолів та нафтолів регіоселективно монобромуються NBS у *para*-положення в ацетонітрилі і в *ortho*-положення у CS₂ [22].

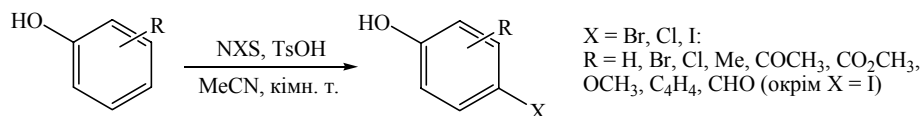




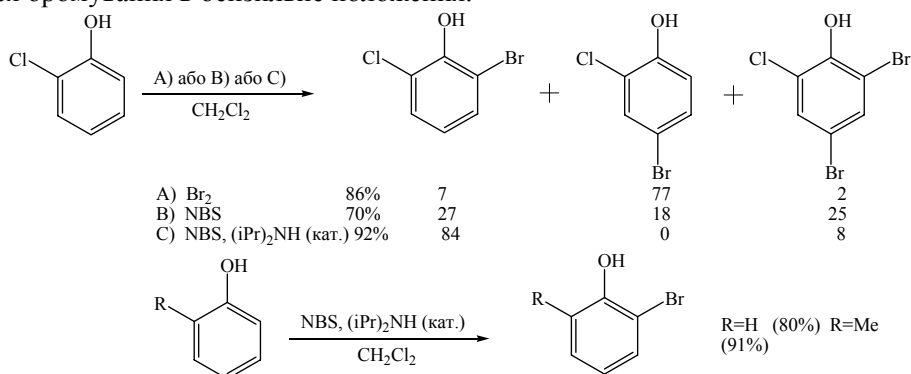
Бромовання 1-нафтолу в ацетонітрилі дає майже виключно 4-бromo-1-нафтол, тоді як у CS₂ утворюється 2-бромонафтол. [23].



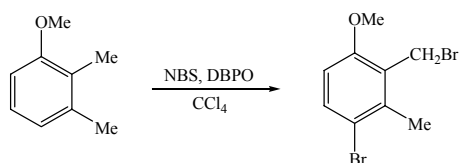
para-Регіоселективне бромовання та хлорування фенолу і аналогів *N*-галогеносукцинідами відбувається в ацетонітрилі у присутності TsOH [24]. Аналогічно можна одержати йодозаміщені ацени [25].



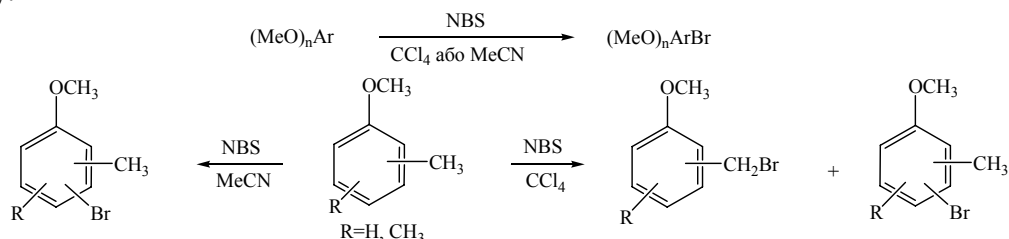
Первинні та вторинні аміни, зокрема дізопропіламін та дибутиламін, можуть каталізувати *орто*-дибромовання фенолу і *орто*-монобромовання 2-заміщених фенолів за допомогою NBS в дихлорметані з селективним утворенням 2,6-дибромованого фенолу і 2-бromo-6-заміщених фенолів, відповідно [26]. На думку авторів, ефективними інтермедіатами є *N*-бромаміни. Важливо відзначити, що у випадку метилфенолів не спостерігається бромовання в бензильне положення.



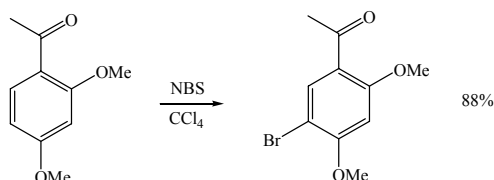
За умов радикального бромовання NBS заміщені анізоли дають не тільки продукти бромовання в боковий ланцюг, але й в ядро. Кип'ятіння суміші 2,3-диметиланізола, NBS і бензоїлпероксиду в CCl₄ залежно від часу реакції дає 4-бromo-2-бромометил-3-метиланізол (28 год., 90%) або після 34 год. - суміш 4-бromo-2,3-диметиланізола (81%) і 2-бромометил-4-метиланізола (10%) [27].



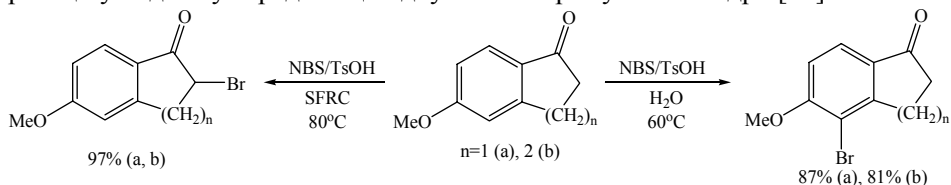
Ароматичні метоксипохідні реагують з NBS у CCl_4 або CH_3CN з утворенням продуктів бромовання в ядро [28]. Водночас метиланізולי реагують залежно від розчинника. Так, при застосуванні NBS- CCl_4 у присутності джерела світла бромовання переважно відбувається в бічний ланцюг (93-97%), тоді як у CH_3CN на денному світлі виявлено тільки продукти бромовання в ядро. Приклад - бромовання 4-метиланізолу.



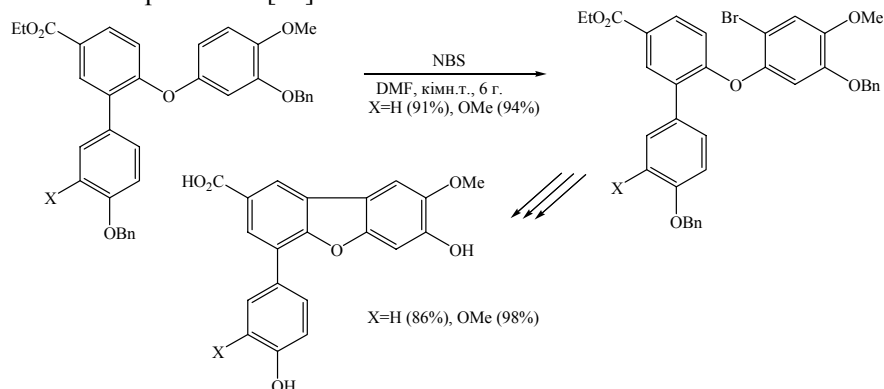
Взаємодія 2,4-диметоксиацетофенону з NBS без розчинника за кімнатної температури веде до бромовання в ядро з виходом 88%; той самий продукт одержано також у присутності кислотного каталізатора - 10% TsOH [29].



Цікавий вплив умов реакції на регіоселективність спостерігається для бензоциклоалканонових похідних, що містять тільки одну метоксигрупу. Бромовання за допомогою NBS і 10% TsOH при 80°C без розчинника (SFRC) проходить у α -положення до карбонільної групи та дає α -бромокетони, тоді як при проведенні реакції у водному середовищі відбувається бромовання в ядро [29].

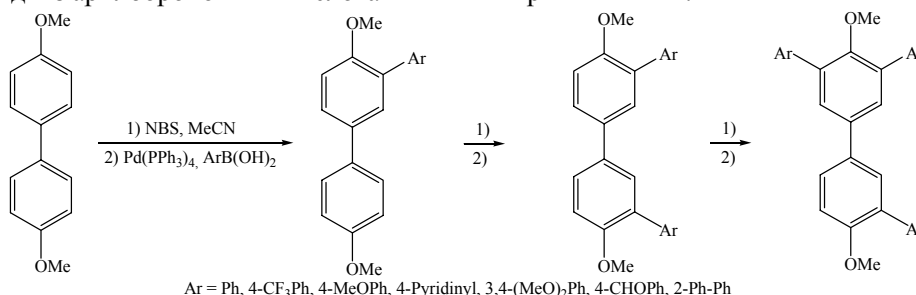


NBS використано на одній зі стадій синтезу сполук dictyomedin A і dictyomedin B, що представляють інтерес як біологічно активні речовини [30].



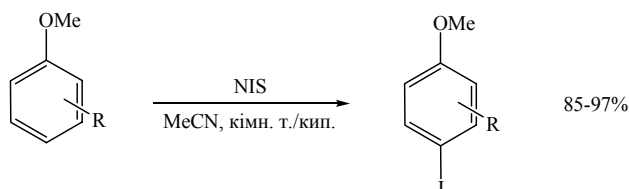
Метод синтезу функціоналізованих 3-арил-, 3,3'-діарил-, 3,3',5'-триарил-4,4'-диметоксибіфенілів (поліфенілів), виходячи з біфеніл-4,4'-діолу [31] включає дві стадії, а саме: регіоселективне бромовання

метоксизаміщеного біфенілу за допомогою NBS в MeCN при кип'ятінні і реакція Сузуки-Міяура одержаних бромідів з арилбороновими кислотами в DME при кип'ятінні.



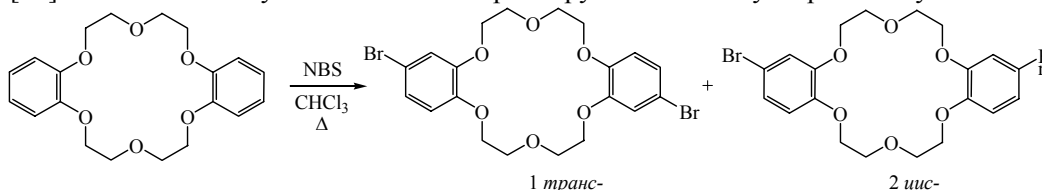
Твердофазове бромовання *трет*-бутилзаміщених фенолів з застосуванням NBS дає відповідні бромовані циклогексادیєни [32].

N-йодосукцинімід в ацетонітрилі застосовується для регіоспецифічного йодування метоксизаміщених бензенів і нафталінів в *пара*-положення [33]. Метиланізоли за цих умов дають тільки продукти йодування в ядро.

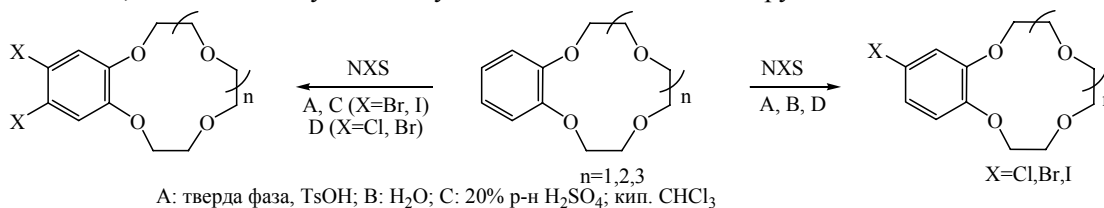


Різноманітні метокси- або метилзаміщені ароматичні сполуки також регіоселективно йодуються NIS в ацетонітрилі з каталітичною кількістю (0.3 екв.) трифлуороцтової кислоти [34].

Дибензо-18-краун-6 бромується NBS з утворенням двох *транс*- (**1**, 75%) та *цис*-ізомерів (**2**, 10%) відповідно. [35]. За аналогічних умов його можна прохлорувати також з утворенням суміші ізомерів [36].



Галогенуванням бензокраун-етерів *N*-галогеносукцинімідами вдається ввести різні галогени (Cl, Br, I). Залежно від застосованих умов реакції – в твердій фазі (в присутності TsOH), водному (у присутності 20% H₂SO₄ чи без неї) або органічному середовищі (кипіння в хлороформі) - утворюються моно- або дигалогенопохідні; атоми галогену входять у *n*-положення до алкоксигруп.



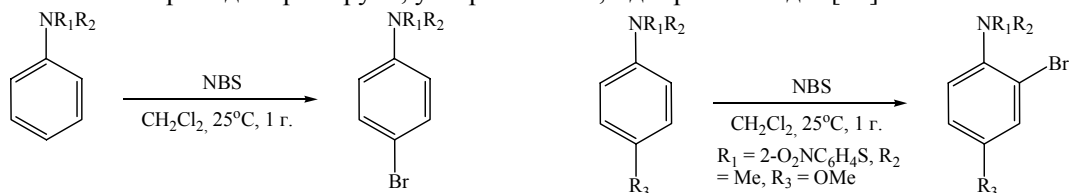
Література

15. Pearson, D.E., Wysong, R.D., Breder, C.V., *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 10, 2358-2361.
16. Fukuyama, Y., Kiriya, Y., Okino, J., Kodama, M., Iwaki, H., Hosozawa, S., Matsui, K., *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, 41, 1, 561-565.
17. Mousseron, M., Jacquier, R., *Bull. Soc. Chim. France*, 106 (1951).
18. Okawara, M., Sato, H., Imoto, E., *J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect.*, **58**, 924 (1955); *Chem. Abstracts*, **50**, 12878 (1956).
19. C. Srinivasan, A. Chellamani. *React. Kinet. Catal. Lett.*, 18, 1-2, 187-191 (1981).
20. B. Andersh, D. L. Murphy, R. J. Olson. *Synth. Commun.*, 30(12), 2091-2098 (2000).

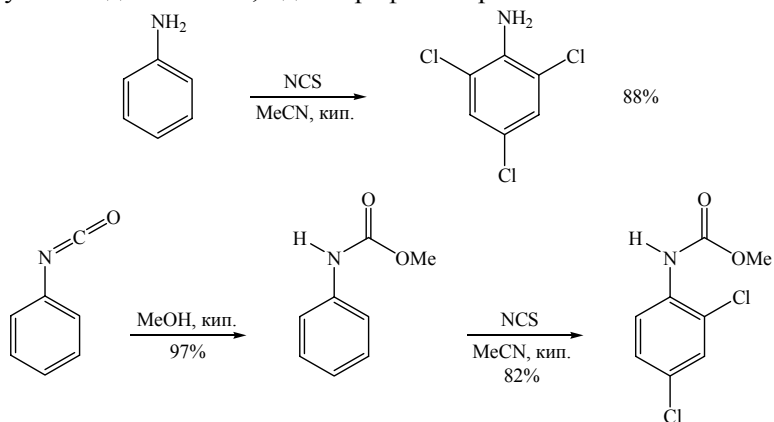
21. T. Oberhauser. *J. Org. Chem.*, 1997, 62(13), 4504–4506.
22. E. Zysman-Colman, K. Arias, J.S. Siegel. *Can. J. Chem.* 87 (2009), 440-447.
23. M. C. Carreño, J. L. García Ruano, G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano. *Synlett.* 1997, 11, 1241-1242.
24. P. Bovonsombat, R. Ali, C. Khan, J. Leykajarakul, K. Pla-on, S. Aphimanchindakul, N. Pungcharoenpong, N. Timsuea, A. Arunrat, N. Punpongjareorn. *Tetrahedron* 66, 34, 2010, 6928–6935.
25. P. Bovonsombat, J. Leykajarakul, C. Khan, K. Pla-on, M. M. Krause, P. Khanthapura, R. Ali, N. Doowa. *Tetrahedron Lett.* 50, 22, 2009, 2664–2667.
26. S. Fujisaki, H. Eguchi, A. Omura, A. Okamoto, A. Nishida. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 66(5), 1576-1579 (1993).
27. Golberg, Y., Bensimon, C., Alper, H., *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 23, 6374-6376.
28. M. C. Carreño, J. L. G. Ruano, G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5328-5331.
29. I. Pravst, M. Zupan, S. Stavber. *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 4707-4710.
30. Ebisawa, M., Ueno, M., Oshima, Y., Kondo, Y. *Tetrahedron Lett.*, 48, 8918-8921 (2007).
31. M.-Yang Chang, T.-W. Lee, S.-Y. Lin. *Tetrahedron* 69, 1, 2013, 228-234.
32. Y. B. Vol'eva; I. S. Belostotskaya; N. L. Komissarova; V. V. Ershov. *Russ. Chem. Bull.*, 45(5), 1249-1251.
33. M. C. Carreño, J. L. G. Ruano, G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano. *Tetrahedron Lett.* 37, 23, 1996, 4081-4084.
34. A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 5047-5048).
35. A. A. Naumova, E. L. Gavrilova, K. O. Khodalova, E. V. Guseva, E. A. Krasil'nikova, M. A. Petrova. *ЖОХ*, 2009, 79, 8, 1404–1406.
36. S. A. Kotlyar, S. M. Pluzhnik-Gladyr. *Macroheterocycles* 2008, 1(1) 85-89.

Аніліни

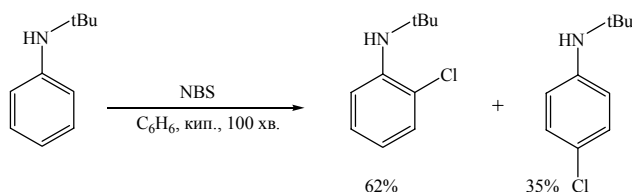
Анілін реагує з NBS з утворенням 2,4-дибромоаніліну [17]. Реакція NBS з 4-метиланіліном у ДМФ дає 2-бromo-4-метиланілін (91%) [37]. *N*-Заміщені аніліни бромуються тим самим реагентом у *para*-положення. Якщо *para*-положення зайняте, атом броду вступає в *ortho*-положення. Якщо *meta*-положення зайняте електроноакцепторною групою, утворюються *n*-бромопохідні; якщо в *meta*-положенні наявна електронодонорна група, утворюються 2,4-дибромопохідні [38].



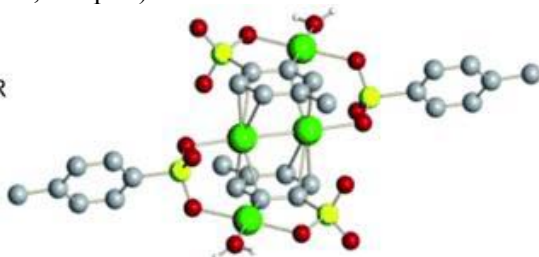
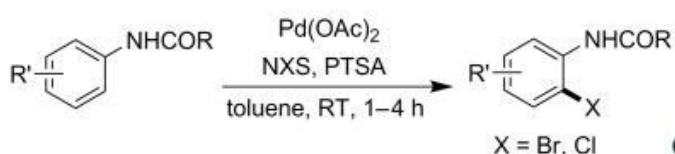
Анілін зазнає трихлорування при застосуванні *N*-хлоросукциніміду (NCS) в ацетонітрилі [39]. Реакція метилкарбамату аніліну з NCS дає тільки 2,4-дихлорофенілкарбамат.



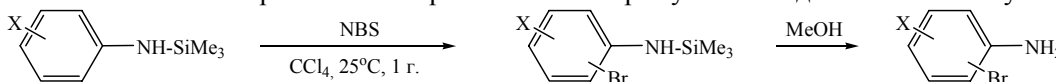
Хлорування аніліну і *N*-алкіланілінів NCS у гарячому бензені дає суміші *o*- і *n*-хлоранілінів [40].



Каталізоване паладієм *орто*-селективне бромовання і хлорування анілідів відбувається за aerobicних умов при застосуванні *N*-галосукцинімідів (NXS) у присутності TsOH [41]. *орто*-Паладований комплекс PTSA не лише виступає як каталізатор, але й зазнає відновлення з утворенням незвичайного Pd^I-Pd^{II} тетрамеру (див. структуру; Pd зелений, O червоний, S жовтий, C сірий).

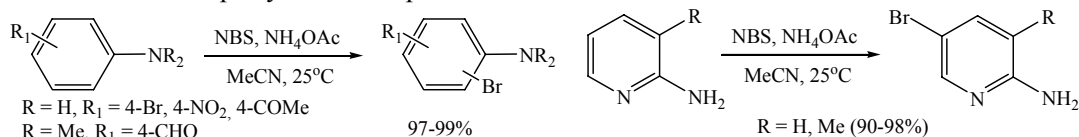


N-Триметилсиліланіліни та ароматичні етери селективно бромуються за допомогою NBS у CCl₄ [42].

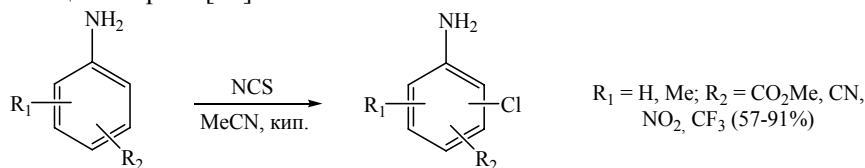


Сульфанілова кислота (SNA) з NBS у середовищі NaOH утворює 4-аміно-3-бромобензенсульфонову кислоту [43].

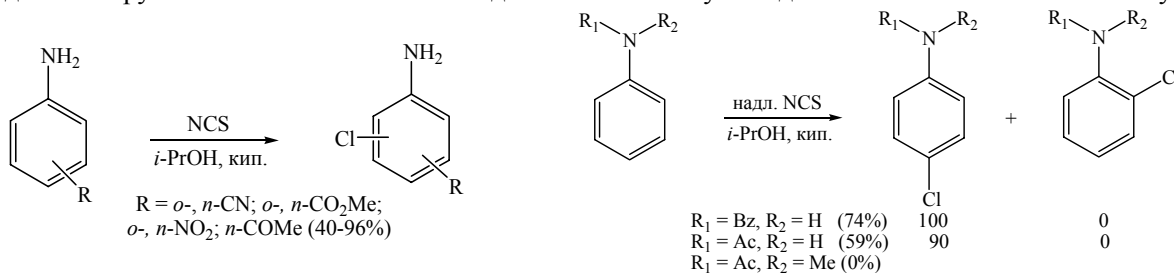
З застосуванням NBS і каталітичної кількості NH₄OAc в ацетонітрилі вдається виконати регіоселективне монобромовання деяких дезактивованих арил- і гетероариламінів (90-99%) [44]. Припускається, що NBS реагує з NH₄OAc з утворенням оцтової кислоти і HBr, що сприяє швидкому генеруванню йона Br⁺ для бромовання в ядро.



Для похідних аніліну, що містять дезактивуючі групи, було розроблено метод монохлорування з застосуванням NCS в ацетонітрилі [45].



Також дезактивовані аніліни I і III та аніліди V монохлоруються при дії NCS в ізопропіловому спирті [46]. Реакція проходить через утворення *in situ* з NCS та ізопропілового спирту 2-пропілгіпохлориту, який діє як хлоруючий агент. Описаний метод можна застосовувати для великомасштабного синтезу.

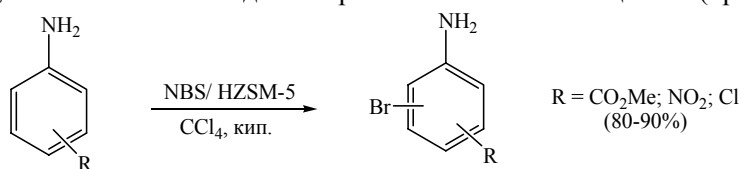


Література

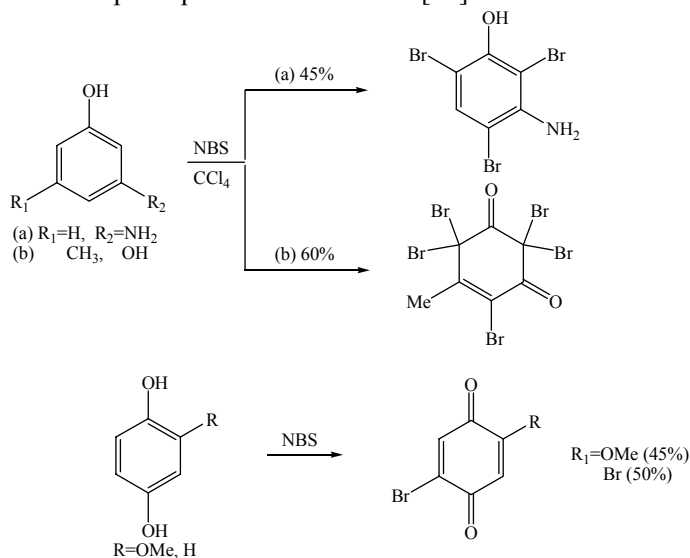
37. Lai, Y.-H., Peck, T.-G., *Aust. J. Chem.*, 1992, 45, 12, 2067-2071.
38. Michida, T., Mizuhara, M., Sayo, H., *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39, 7, 1857-1859.
39. M. C. Davis. *Synthetic Commun.* 1, 39, 1100–1108 (2009).
40. R. S. Neale, R. G. Schepers, M. R. Walsh. *J. Org. Chem.*, 29, 11, 1964, 3390-3393.
41. R. B. Bedford, M. F. Haddow, C. J. Mitchell, R. L. Webster. *Angewandte Chemie International Ed.* 50, 24, 5524–5527 (2011).
42. A. Wataru; T. Hidetoshi. *Synthesis* 1982, 263-264; C. A. Townsend, S. G. Davis, S. B. Christensen, J. C. Link, C. P. Lewis. *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103 (23), 6885–6888.
43. P. M. R. Bhandarkar, K. N. M. *Bulg. Chem. Comm.*, 42, 3, 222–231 (2010).
44. Das B., Venkateswarlu K., Majhi A., Siddaiah V. Reddy K. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2007, 267, 30.
45. Nickson, T. E.; Roche-Dolson, C. A. *Synthesis*, 1985, 669.
46. Zanka, A.; Kubota, A. *Synlett* 12, 1984-1986 (1999).

Активовані ацени

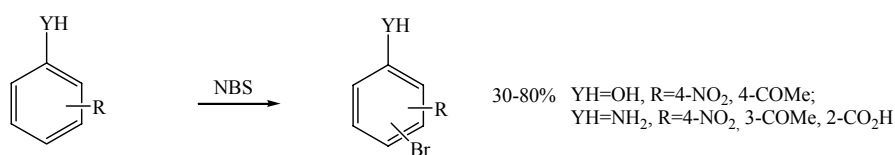
Активовані ароматичні субстрати можна регіоселективно бромувати як в ядро, так і в бічний ланцюг при дії NBS над каталізатором HZSM-5 ($\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 40$) [47]. Так, анізол за описаних умов утворює 4-броманізол, *n*-крезол – 2-бromo-4-метилфенол, *N,N*-диметиланілін – 4-бromo-*N,N*-диметиланілін, метилантранілат і 2-нітро-4-хлоранілін дають 2-аміно-5-бромометилбензоат і 2-бromo-4-хлоро-6-нітроанілін, відповідно; натомість ксилени дають бромовані в бічний ланцюг біс(бромометил)бензени.



Галогенування різноманітних ароматичних сполук може проводитися без розчинника. Наприклад, полібромований фенол одержано після 1 хв. розтирання в порошок 3-амінофенолу (а) за кімнатної температури, тоді як бромовання орцинолу (б) веде до порушення ароматичності і утворення пентабромохінону; гідрохінони перетворюються на хінони [48].

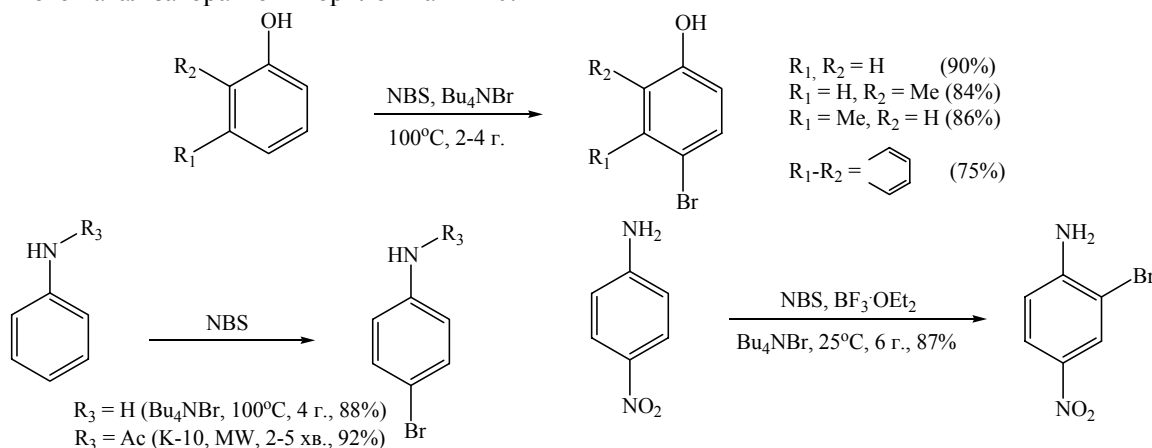


Інші заміщені феноли та аніліни також бромуються NBS без розчинника, але через підвищену реакційну здатність субстратів, а також селективність реакції, важливе значення має кристалічність вихідного матеріалу [49]. Реакція, очевидно, відбувається за механізмом електрофільного ароматичного заміщення. При проведенні реакції в розтопі або розчині вихід продуктів знижується, а селективність втрачається.

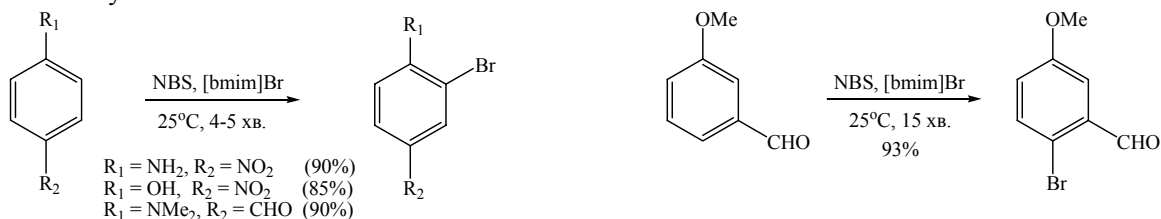


Регіоселективне монобромовання в ядро активованих ароматичних сполук (монозаміщених фенолів та їх похідних – α -нафтолу, β -нафтолу, 1- і 2-метоксинафталену, анізолу, анілінів, N,N-диметиланіліну тощо) відбувається при дії NBS і УФ-опроміненні без каталізатора в MeCN. Менш реакційноздатні ароматичні субстрати (бензен, нітробензен) не вступають у реакцію за описаних умов, а толуен бромується в бензильне положення. Вивчення впливу розчинника виявило, що полярніші розчинники підвищують реакційну здатність NBS, сприяючи бромованню в ядро [50].

Регіоселективне бромовання активованих ароматичних сполук може відбуватися за допомогою NBS у тетрабутиламонійброміді з застосуванням мікрохвильового опромінення або без нього [51]. Характерні ознаки цього методу – переважне *para*-селективне монобромовання активованих ароматичних сполук, прискорення швидкості для менш реакційно здатних субстратів при додаванні кислотного каталізатора монтморилоніта К-10.



Для регіоселективного монобромовання різноманітних активованих ароматичних сполук (фенолів, анізолів, толуену, ксиленів, аніліну, ацетаніліду, нафтолів, метоксинафталенів тощо) можуть застосовуватися йонні рідини, наприклад, 1,3-ди-*n*-бутилімідазолійтетрафлуороборат [bbim]BF₄ [52], 1-бутил-1-метилімідазолійбромід ([bmim]Br) [53]. У разі фенолів, анілінів та їх метильованих похідних виходи 4-бромованих продуктів становлять від 75 до 95% та аналогічні результатам, одержаним для бромовання NBS у діоксані. Наявність дезактивуючих груп, у тому числі, альдегідної, не знижує вихід кінцевих сполук.



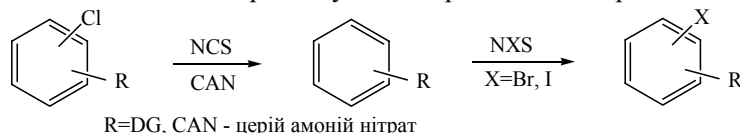
Обробка анізолу за допомогою NBS і NIS в 1-бутил-3-метилімідазолійгексафлуорофосфаті ([bmim]PF₆) дає *n*-бромо- (92%) і *n*-йодоанізол (95%), відповідно, а метилзаміщені ароматичні сполуки перетворюються на відповідні галогенобензени без слідів продуктів галогенування в алкільний бічний ланцюг [54].

Монобромовання активованих ароматичних сполук, які також можуть містити акцепторні групи, можна виконати дією NBS і без каталізатора у поліетиленгліколі 400 при 25°C; виходи 91-99% [55].

Електрофільне ароматичне бромовання активованих ароматичних сполук відбувається в дихлорометані шляхом реакції з NBS на поверхні силікагелю, змішаного з твердим безводним LiClO₄, за час до 5 хв. за кімнатної температури. У результаті утворюється, як правило, один продукт - або

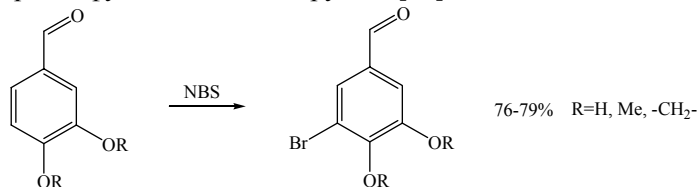
монобromo-, або дибromoарен. Реагент неефективний для бензену, толуену чи нафталену. *n*-Заміщені аніліни бромуються в *o*-положення, фенол утворює дибромфенол, тоді як 2-нафтол, 2,7-дигідроксинафтален та *n*-заміщені феноли дають тільки монобромовані продукти. Окремий випадок становить тіофенол, який утворює не бромарен, а відповідний дисульфід [56].

Розроблено метод хемо- і регіоселективного бромовання та йодування незаміщених аренів або аренів, що містять електрондонорні замісники, із застосуванням відповідних N-галогеносукцинімідів шляхом подрібнення в барабанно-кульовому млині (ball mill) без будь-яких розчинників, каталізаторів і добавок [57]. У випадку хлорування як добавка використовується церій амоній нітрат.

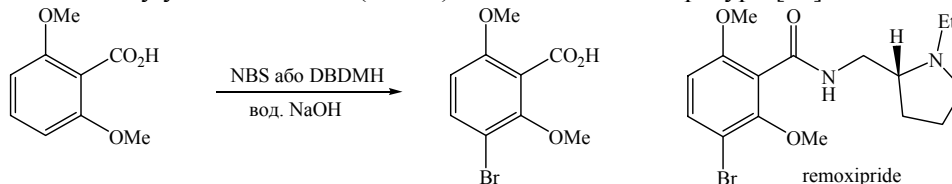


NBS на Al₂O₃-носії може застосовуватися для бромовання в ядро деяких ароматичних сполук (наприклад, диметилбензенів, β-нафтолу, анізолу, антрацену, 1- і 2-метоксинафталену тощо) без розчинника. За умов реакції ароматичні оксими перетворюються на відповідні карбонільні сполуки. Антрацен за описаних умов бромуються до 9,10-дибromoантрацену (63%), тоді як чистий NBS дає тільки 20% бажаного продукту [58].

Заміщені бензальдегіди можна успішно бромувати тільки у випадку, якщо ароматичне ядро додатково активоване електрондонорною функціональною групою [59].

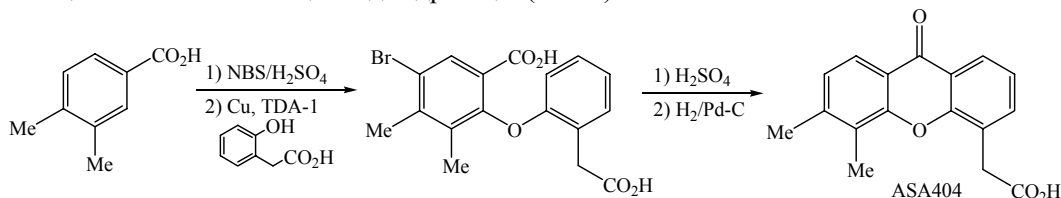


3-бromo-2,6-диметоксибензойну кислоту, ключовий інтермедіат в синтезі remoxipride, а також інші монобромовані алкоксибензойні кислоти (6-бromo-2,3-диметоксибензойну, 2-бромопіперонілову, 2-бromo-3,4,5-триметоксибензойну, 5-бromo-2-метоксибензойну кислоту, 55-98%) синтезовано бромованням відповідної активованої бензойної кислоти з застосуванням NBS або дибромодиметилгідантоїну у водній основі (NaOH) за кімнатної температури [60].

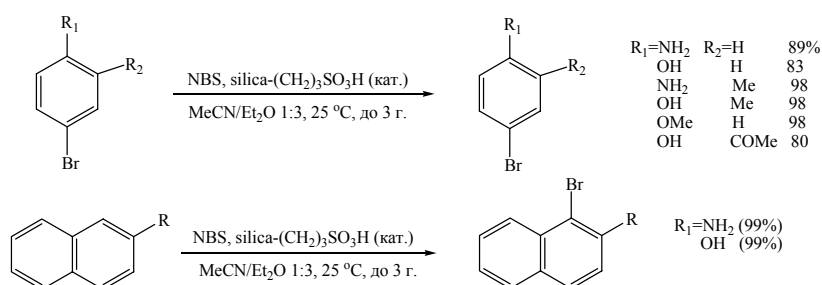


Бромовання метил 3,5-диметоксибензоату NBS в ацетонітрилі дає метил 2-бromo-3,5-диметоксибензоат, використаний у загальному синтезі calicheamicinone (calicheamicin aglycon) [61].

У 4-стадійному синтезі лікарського препарату ASA404 (DMXAA, 5,6-диметилксантенон-4-оцтової кислоти) [62] ключовими стадіями є дибромовання 3,4-диметилбензойної кислоти з одержанням 2,5-дибromo-3,4-диметилбензойної кислоти, наступне регіоселективне сполучення її з 2-гідроксифенілоцтовою кислотою і циклодегідратація (>50%).

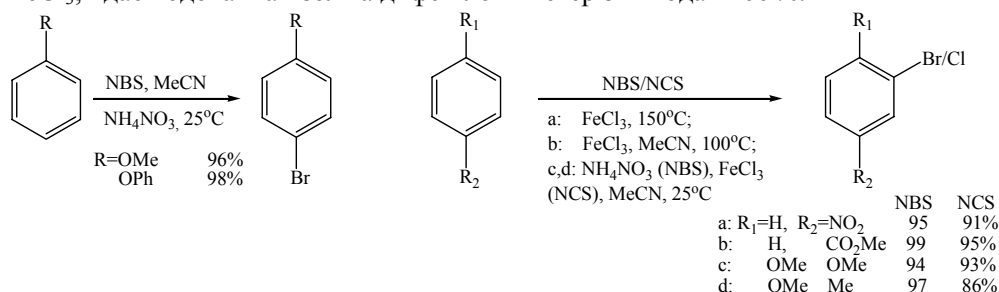


Регіоселективне монобромовання в ядро ароматичних сполук ефективно відбувається з застосуванням NBS у присутності гетерогенного каталізатора - SiO₂, функціоналізованого сульфоновією кислотою, за кімнатної температури [63].

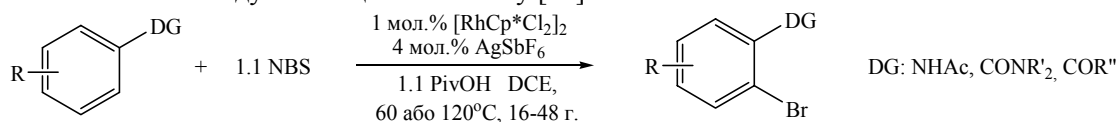


Бромовання ароматичних вуглеводнів може ініціюватися реагентом Вільсмайера (система DMF-POCl₃) у присутності NBS без розчинника шляхом розтирання реагентів у ступці [64].

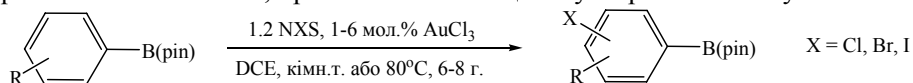
Галогенування ароматичних сполук в ядро з використанням *N*-хлоро-, *N*-бромо- та *N*-йодосукциніміду може відбуватися у присутності NH₄NO₃ або FeCl₃ в ацетонітрилі [65]. Найкращі результати галогенування дають етери. Наприклад, дифеніловий етер, чутливий до дії кислот, реагує з NBS або NCS у присутності каталізатора NH₄NO₃ з утворенням *o*-бромованого (98%) або *o*-хлорованого продукту (91%). За цих умов з толуену та хлоробензену утворюється суміш *o*- та *p*-галогенованих продуктів. Дизаміщені похідні дають один продукт галогенування. Йодування монозаміщених аренив ефективно каталізується FeCl₃, і дає йодовані анізол та дифеніловий етер з виходами 99%.



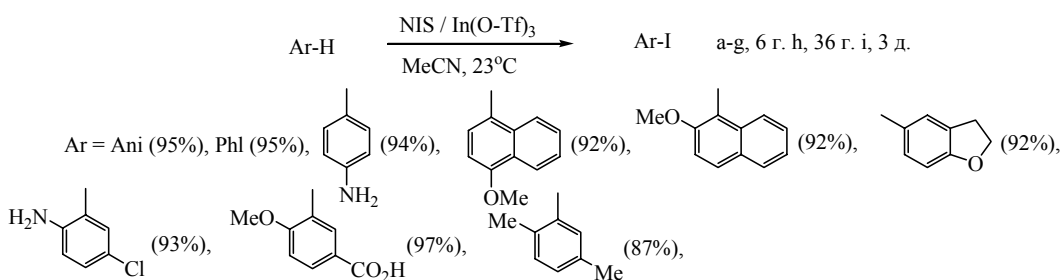
Реакції *o*-бромовання та йодування різних класів ароматичних сполук відбуваються при застосуванні Rh(III)-каталізованого методу активації C-H-зв'язку [66].



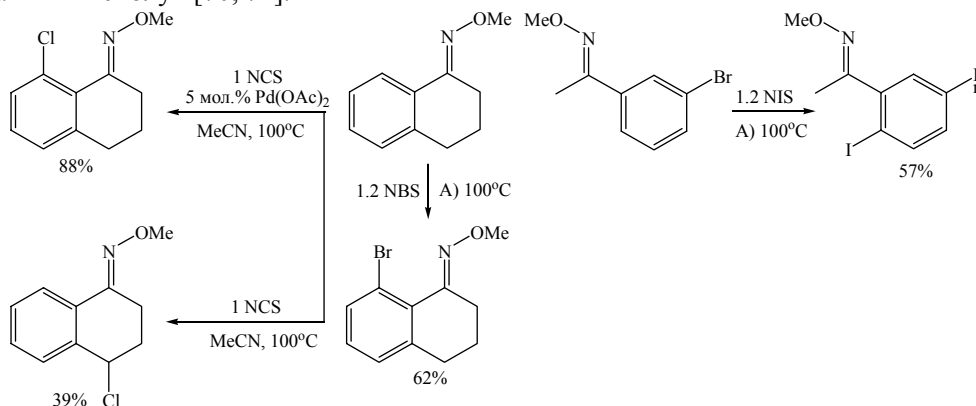
Розроблено метод бромовання ароматичних циклів за допомогою NBS у присутності каталізатора AuCl₃ [67]. Реакція ефективно проходить у 1,2-дихлоретані за кімнатної температури або кип'ятіння (виходи 80-98%). Каталізатор AuCl₃ застосовується також для галогенування арилборонатів за допомогою *N*-галогеносукцинімідів у дихлоретані, що становить зручний метод синтезу ароматичних боронатів, які містять галогенові замісники в ароматичному ядрі [68]. Як правило, галогенується *o*-положення до боровмісного замісника, проте *o*-моно заміщені субстрати галогенуються в *m*-положення.



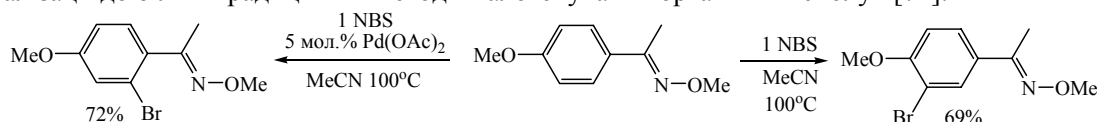
Йодування ареновмісних природних продуктів з застосуванням NIS у присутності In(OTf)₃ за кімнатної температури використовується для їх дериватизації у невеликих масштабах [69]. Залежно від природи ароматичного субстрату процес триває від 8 год. (анізол, фенол, анілін, 2- та 4-метоксинафтален, тощо до 3 діб (*n*-ксилен).



Pd-Каталізоване спрямоване sp^2 -галогенування *N*-галогеносукцинімідами застосовано щодо етерів оксимів ароматичних сполук [70, 71].



Цей метод особливо корисний для субстратів, які дають різні галогеновані продукти у присутності Pd-каталізатора і без нього; наприклад, за умов Pd-каталізу селективно одержано *орто*-галогеновані продукти. Однак, за відсутності Pd утворюються продукти електрофільного ароматичного заміщення або бензильного галогенування. Цей випадок демонструє комплементарність Pd-каталізованої C–H-функціоналізації до більш традиційних методів галогенування органічних сполук [71].



Хлорування важливих ароматичних сполук у промисловості можливе з використанням NaCl/TsOH/NCS у водному середовищі [72].

Література

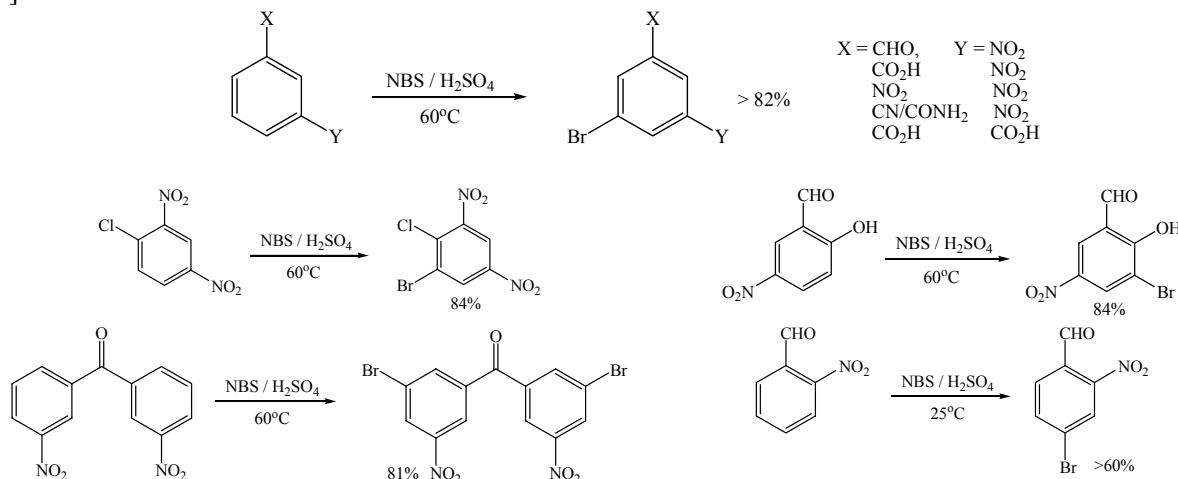
47. V. Paul, A. Sudalai, T. Daniel, K.V. Srinivasan. *Tetrahedron Lett.* 35, 38, 7055-7056 (1994).
48. Goud, B.S.; Desiraju, G.R. *J. Chem. Res. (S)*, 1995, 244.
49. J. A. R. P. Sarma, A. Nagaraju. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2000, 6, 1113-1118.
50. P. K. Chhattise, A. V. Ramaswamy, S. B. Waghmode. *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 189-194.
51. N. C. Ganguly, P. De, S. Dutta. *Synthesis*, 2005, 1103-1108.
52. R. Rajagopal, D. V. Jarikote, R. J. Lahoti, T. Daniel, K. V. Srinivasan. *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 1815-1817.
53. S. R. K. Pingali, M. Madhav, B. S. Jursic. *Tetrahedron Lett.* 51, 10, 2010, 1383-1385.
54. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. S. R. Reddy, A. K. Basak, A. V. Narsaiah. *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 77-82.
55. K. Venkateswarlu, K. Suneel, B. Das, K. N. Reddy, T. S. Reddy. *Synthetic Comm.* 39, 2, 215-219 (2008).
56. M. Bagheri, N. Azizi, M. R. Saidi. *Can. J. Chem.* 83, 146-149 (2005).
57. A. Bose, P. Mal. *Tetrahedron Lett.* 55, 13, 2014, 2154-2156.
58. Imanzadeh, G.K.; Zamanloo, M.R.; Eskandari, H.; Shayesteh, K. *J. Chem. Res. (S)*, 2006, 151.
59. Sarma, J.A.R.P.; Nagaraju, A.; Majumdar, K.K.; Samuel, P.M.; Das, I.; Roy, S.; McGhie, A.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 2000, 1119.

60. J. Auerbach, S. A. Weissman, T. J. Blacklock, M. R. Angeles, K. Hoogsteen. *Tetrahedron Lett.* 34, 6, 931-934 (1993).
61. Cabal, M. P., Colenfan, S. R., Danichefsky, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8, 3253-3255.
62. S. Yang, W. A. Denny. *Tetrahedron Lett.* 50, 27, 2009, 3945-3947.
63. B. K. Venkateswarlu, M. Krishnaiah, H. Holla. *Tetrahedron Lett.* 47, 49, 2006, 8693-8697.
64. Chakradhar, A.; Roopa, R.; Rajanna, K. C.; Saiprakash, P. K. *Synthetic Comm.*, 39, 10, 2009, 1817-1824.
65. K. Tanemura, T. Suzuki, Y. Nishida, K. Satsumabayashi, T. Horaguchi. *Chemistry Lett.* 32, 10 (2003), 932-933.
66. N. Schröder, J. Wencel-Delord, F. Glorius. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134, 8298-8301.
67. F. Mo, J.-M. Yan, D. Qiu, F. Li, Y. Zhang, J. Wang. *Angewandte Chemie*, 122, 11, 2072-2076 (2010).
68. D. Qiu, F. Mo, Z. Zheng, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.*, 2010, 12, 5474-5477.
69. C.-Y. Zhou, J. Li, S. Peddibhotla, D. Romo. *Org. Lett.*, 2010, 12 (9), 2104-2107.
70. D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford. *Org. Lett.*, 2006, 8 (12), 2523-2526.
71. D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford. *Tetrahedron*, 62, 49, 2006, 11483-11498.
72. T. Mahajan, L. Kumar, K. Dwivedi, D. D. Agarwal. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2012, 51 (10), 3881-3886.

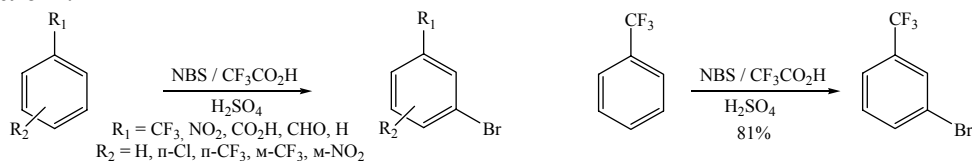
Деактивовані ацени

Деактивовані ароматичні сполуки бромуються за допомогою NBS у присутності сильних кислот, причому активність реагенту залежить від природи і концентрації кислоти А.М. Андриевский, М.В. Горелик. Бромирование дезактивированных ароматических соединений. *Успехи химии*, 80(5), 2011, 443-451.

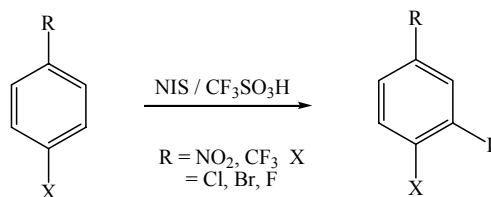
Сильно дезактивовані ароматичні сполуки можна монобромувати обробкою NBS у середовищі конц. H₂SO₄ з утворенням відповідних бромпохідних [73, 74]. Метод придатний для бромовання високодеактивованих ароматичних субстратів, що містять принаймні два електроноакцепторні замісники. Крім того, його можна використовувати для проведення бромовання у присутності альдегідної групи. Наприклад, у результаті взаємодії NBS у водній H₂SO₄ з надлишком нітробензену при 85-90°C виділено 3-бромнітробензен (70%). Нітрильна група за таких умов зазнає гідролізу до амідної [73].



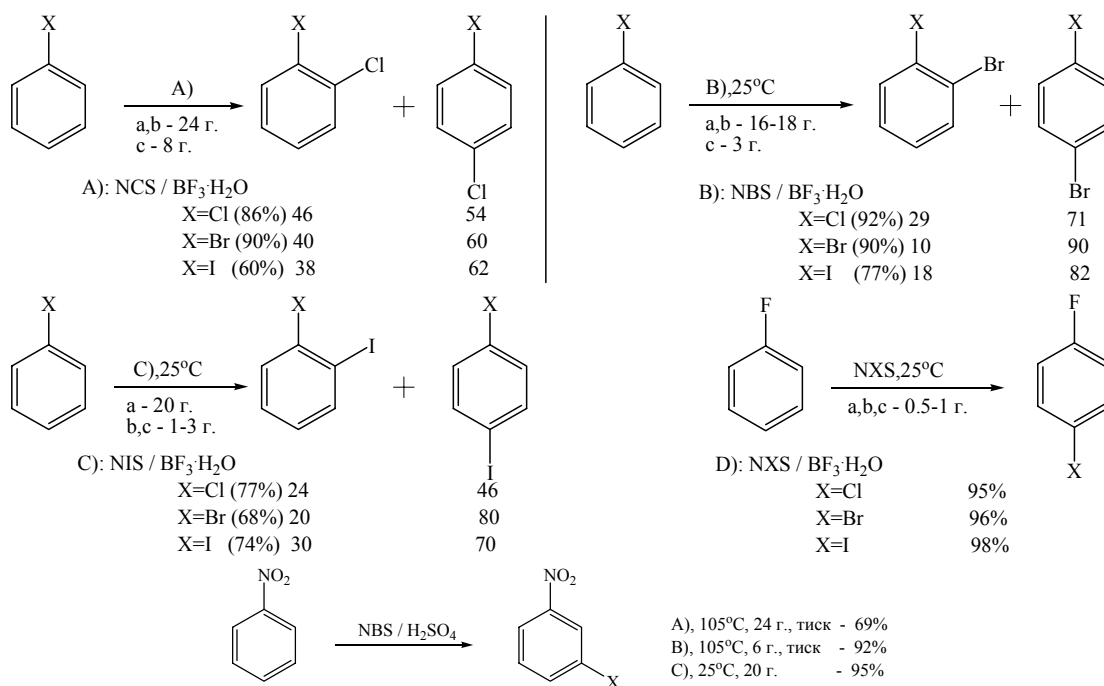
З нітробензену при дії NBS у трифлуороцтовій кислоті у присутності 98%-ої H₂SO₄ (10 об.%) і молярному співвідношенні субстрат : реагент = 1:1.5 при 25°C утворюється 3-бромнітробензен (88%), з 1,3-динітробензену при 45°C – 5-бromo-1,3-динітробензен (45%); бензен реагує з NBS/TFA/H₂SO₄ за кімнатної температури з утворенням бромобензену (91%) [75]. Реакція не відбувається за відсутності сульфатної кислоти.



При йодуванні ряду ароматичних вуглеводнів, дезактивованих сильними електроноакцепторними групами, *N*-йодосукцинімідом у присутності трифлуорометансульфонової кислоти [76] припускається, що реакційно здатною частинкою є або протонований *N*-йодосукцинімід, або система йод-трифторметансульфонат-йон.



Галогенування дезактивованих ароматичних сполук *N*-галогеносукцинімідами можна здійснювати у $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [77]. Метод дозволяє галогенувати нітробензен та галогеноарени з високими виходами.



Література

73. F. L. Lambert, W. D. Ellis, R. J. Parry. *J. Org. Chem.*, 1965, 30 (1), 304–306.
74. K. Rajesh, M. Somasundaram, R. Saiganesh, K. K. Balasubramanian. *J. Org. Chem.*, 72, 15, 2007, 5867-5869.
75. J. Duan, L. H. Zhang, W. R. Dolbier, Jr. *Synlett*, 1999(8): 1245-1246.
76. Olah, A.G., Wang, Q., Sandford, G., Prakash, S.K.G., *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 11, 3194-3195.
77. G. K. S. Prakash, T. Mathew, D. Hoole, P. M. Esteves, Q. Wang, G. Rasul, G. A. Olah. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 15770-15776.