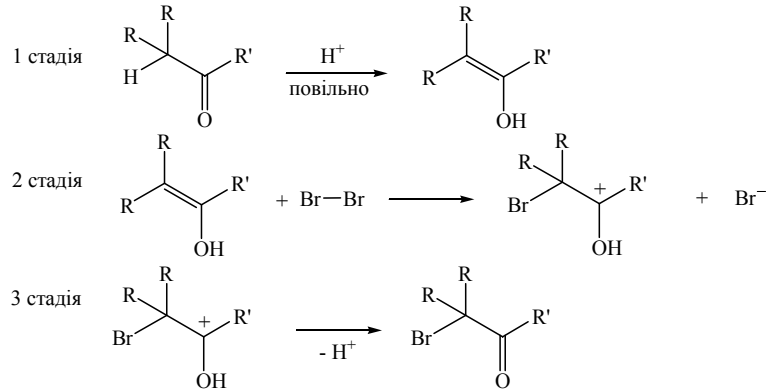


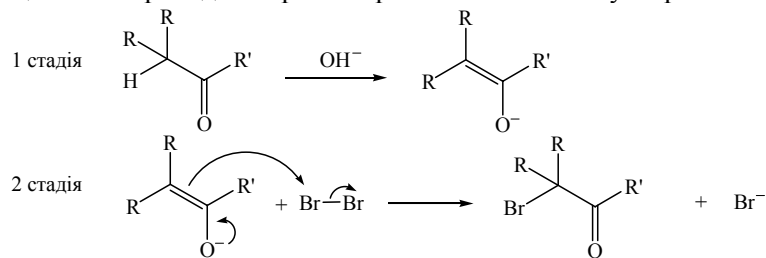
2.4. Карбонільні сполуки

У випадку проведення бромовання карбонільної сполуки в кислотному чи основному середовищі реакція відбувається за йонним механізмом, причому галогенується не сам кетон чи альдегід, а відповідний енол або енолят-йон. Реакцію часто проводять без додавання кислоти чи основи, але сліди кислоти чи основи завжди присутні і їх достатньо, щоб каталізувати утворення енолу або еноляту. Запропоновано такий механізм галогенування у випадку кислотного каталізу [1].



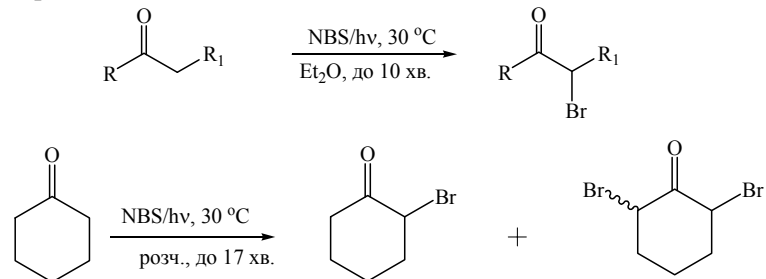
На користь цього механізму свідчать такі факти: 1) швидкість має перший порядок за субстратом; 2) бром взагалі не входить у рівняння швидкості, що свідчить про те, що перша стадія визначає швидкість реакції; 3) швидкість реакції однакова для бромовання, хлорування та йодування за однакових умов; 4) реакція демонструє ізотопний ефект; 5) швидкість послідовності стадія 2 - стадія 3 була виміряна незалежно (виходячи з енолу) і виявилася дуже високою.

З основними каталізаторами механізм може бути такий самий (оскільки основи також каталізують утворення енолу), але реакція може проходити прямо через енолят-йон без утворення енолу.

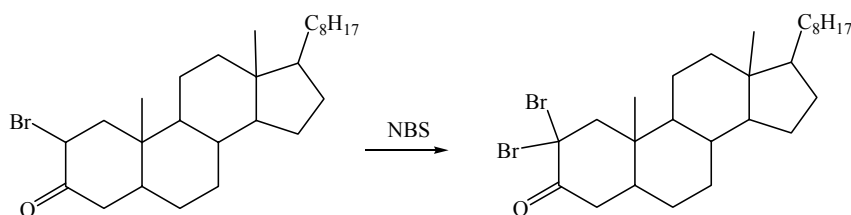


При застосуванні NBS можна здійснювати бромовання карбонільних сполук в α -положення. Цей метод особливо зручний для бромовання речовин, що містять групи, чутливі до дії бромоводню або гідрогенброміду, та дозволяє уникнути побічних реакцій, що відбуваються з бромом або HBr.

Ароматичні, циклічні та аліфатичні карбонільні сполуки легко зазнають бромовання NBS при УФ-опроміненні, помірних температурах (30°C), без каталізатора або ініціатора радикалів з утворенням α -бромованих кетонів [2]. Прикладом є α -бромовання циклогексанону, причому в якості побічного продукту утворюється також α,α' -дибромпохідна.

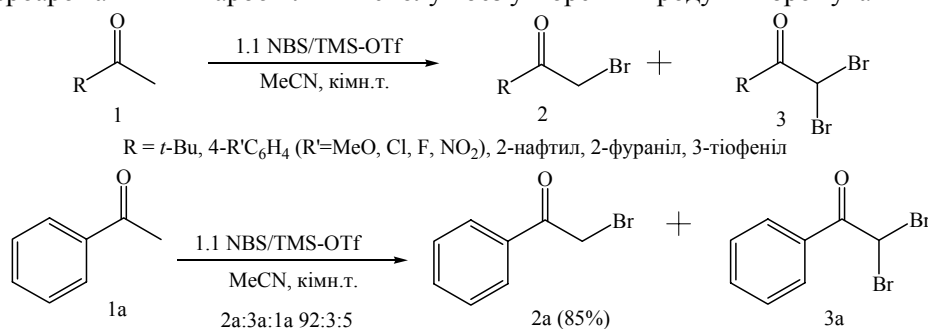


Бромовання 2-бромохолестанону веде до 2,2-дибромохолестанону, тоді як при застосуванні бромоводню в оцтовій кислоті для одержання таких самих результатів доводиться видаляти бромоводень [3].

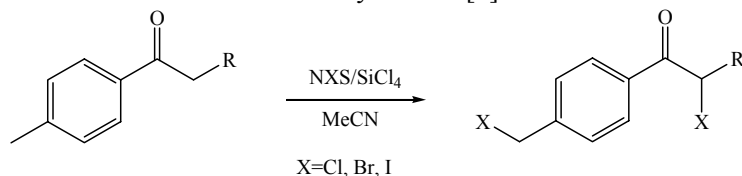


Циклічні кетони реагують також з NBS в Et₂O у присутності катализатора NH₄OAc при 25°C з утворенням відповідних α-бромованих кетонів, тоді як ациклічні кетони бромуються в CCl₄ при 80°C [4]. Цей метод можна застосовувати також для бромовання β-кетоестерів в α-положення.

Різні карбонільні сполуки зазнають α-бромовання при застосуванні NBS у присутності триметилсиліл трифлуорометансульфонату (TMS-OTf) як катализатора [5]. Наприклад, ацетофенон **1a** α-бромуються за допомогою NBS у присутності 5 мол.% TMS•OTf у MeCN з утворенням реакційної суміші **2a:3a:1a** у співвідношенні 92:3:5 (вихід продукту **2a** 85%). Цей метод також виявився ефективним для бромовання в бічний ланцюг гетероароматичних карбонільних сполук без утворення продуктів бромовання в ядро.



Поєднання NXS і тетрачлорсилану в ацетонітрилі є ефективним для селективного α-моногогалогенування карбонільних сполук з одночасним бензильним галогенуванням [6].

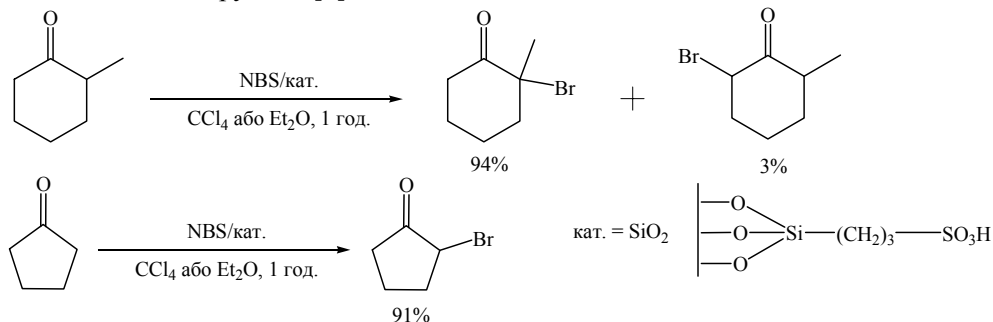


При кип'ятінні NXS (X=Br, Cl) з різними карбонільними сполуками в ацетонітрилі (1-2 год.) у присутності промотора *n*-толуенсульфогової кислоти (1.5 екв. TsOH) утворюються α-бромо- і α-хлорокарбонільні сполуки [7]. Наприклад, ацетофенон реагує з NBS у присутності TsOH з селективним утворенням α-бромоацетофенону. Натомість, у випадку дихлорметану як розчинника реакційні суміші забруднені збільшеною кількістю α,α-дигалогенокарбонільних побічних продуктів при застосуванні як NBS, так і NCS. У більшості вивчених випадків α-бромокетони утворюються як єдиний продукт, тоді як при хлоруванні нарівні з бажаними α-хлорокетонами спостерігаються також незначні кількості α,α-дихлорокетонів, що свідчить про вищу реакційну здатність і нижчу селективність NCS порівняно з NBS у реакціях галогенування.

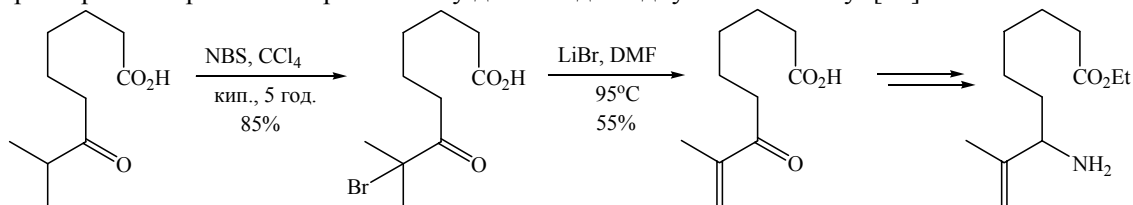
	R	R'
	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H
	4-ClC ₆ H ₄	H
	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H
	C ₆ H ₅	CH ₃
	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃
	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃
	CH ₃	COOEt
	EtO	COOEt

TsOH використовується як катализатор при бромованні NBS заміщених ацетофенонів з утворенням α -бromoацетофенонів в MeOH при $35 \pm 2^\circ\text{C}$ у присутності ультразвуку [8].

Функціоналізований сульфаною кислотою силікагель виявився універсальним катализатором для α -монобромовання карбонільних сполук NBS циклічних та ациклічних кетонів, 1,3-дикетонів, β -кетоестерів, лактонів, кумаранонів та лактамів. При бромованні 2-метилциклогексанону бром переважно входить до атому карбону, зв'язаного з метильною групою. [9].



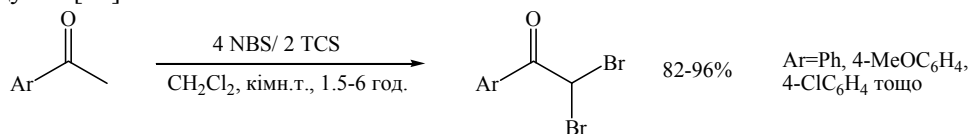
Бромовання кетокислоти, яка має два α -положення, при дії NBS проходить по третинному атому карбону. Наступні перетворення отриманого бромкетону дають відповідну амінокислоту. [10].



Описано також метод α -бромовання метилкетонів з застосуванням NBS і силікагелю (10%) в якості катализатора при кип'ятінні в MeOH з утворенням монобромованих продуктів з незначною домішкою продуктів α,α -дибромовання. [11]. Описаний метод виявився продуктивнішим для великомасштабних застосувань (≥ 100 г) у хімічній та фармацевтичній промисловості. Процес ефективно проходить за 15-20 хв. з широким колом метилкетонів, що містять ациклічні або циклічні алкільні групи, арильні та нафтильні залишки.

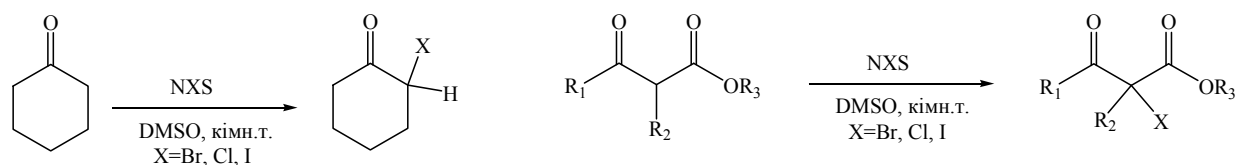
Арилкетони моногалогенуються в α -положення за допомогою NXS ($X=\text{Cl}, \text{Br}$) у присутності сечовини-гідрогенпероксиду (UHP) в йонному середовищі 1-бутил-3-метилімідазолій тетрафторбораті [bmim]BF₄, [12]. Продукти галогенування в ядро за описаних умов не утворюються. Метод також успішно застосовується для α -галогенування 1,3-дикарбонільних сполук.

При бромованні арилкетонів дією NBS у присутності тетрахлорсилану (TCS) утворюються тільки дибромовані продукти [13].

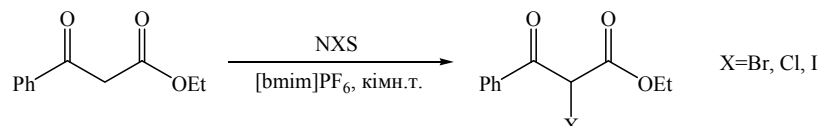


Утворення відповідних α,α -дихлорокетонів відбувається при хлоруванні арил- та алкілкетонів 1,3-дихлоро-5,5'-диметилідантоїном у присутності катализатора трифлату міді(II). α -Галогенування NBS за цих умов алкілкетонів (циклогексанон, 2-метилциклогексанон) або арилкетонів, що містять у кільці групи H, 3-NO₂, 4-NO₂, 3,4-Cl, 3,4-(OCH₃)₂, α -тетралону, 2-ацетилнафталу приводить до α -бромкетонів з виходами 65-89%. [14].

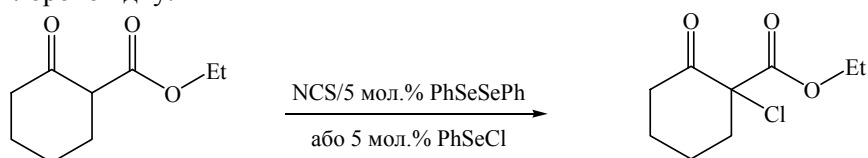
Реакції циклічних кетонів, β -кетоестерів і лактамів з N-галогеносукцинімідами (NBS, NCS, NIS) можуть відбуватися без застосування катализатора в DMSO з селективним утворенням відповідних α -моногалогенованих продуктів [15].



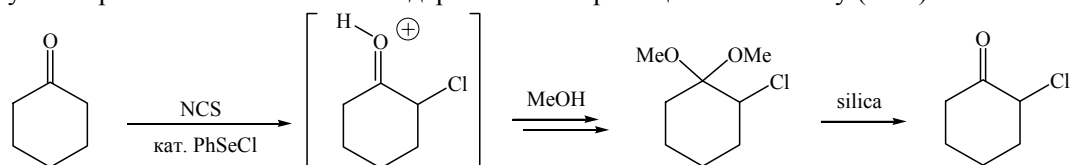
Каталізатор також не потрібний у випадку α -моногогалогенування циклічних кетонів – циклопентанону та циклогексанону, 1,3-дикетонів та β -кетоестерів за допомогою NXS у йонних рідинах (ILs) [16]. Так, етилбензоїлацетат ($R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{Et}$) при обробці NBS в йонній рідині [Bmim]PF₆ дає α -бромований продукт з виходом 95%.



Селективними каталізаторами для α -галогенування кетонів і β -кетоестерів є також фенілселеніди [17]. Перевагою цього методу є те, що галогенування може бути проведене у присутності олефінів, причому конкурентне алільне галогенування не спостерігається. Припускається, що механізм реакції включає окисне приєднання NCS до селену, який активує хлороній до нуклеофільної атаки енолами/енолятами. Наприклад, 2-карбоетоксициклогексанон при дії NCS у присутності PhSeCl у CD₃CN за кімнатної температури перетворюється на α -хлоропохідну.



За цих умов циклогексанон дає суміш α -хлороциклогексанону і α,α' -дихлороциклогексанону у співвідношенні 4:1. Цей метод може слугувати для синтезу α -хлороциклогексанону. Циклогексанон можна також α -бромувати при заміні NCS на NBS з одержанням α -бромоциклогексанону (86%).

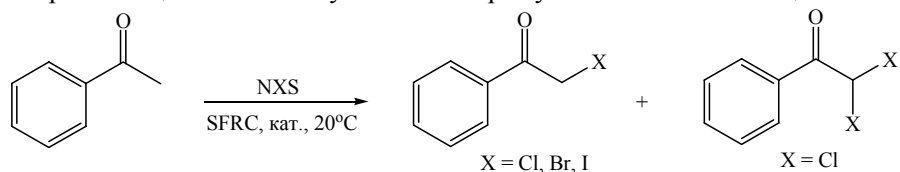


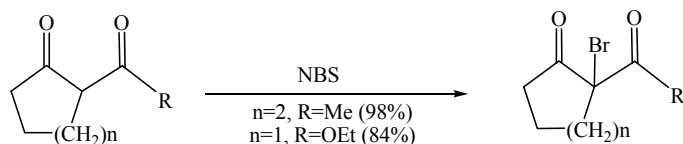
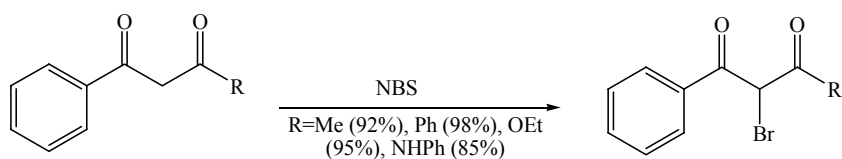
α -Моногогалогенування циклічних кетонів та 1,3-кетоестерів за допомогою *N*-галосукцинімідів ($X = \text{Br}$, Cl , I) з утворенням відповідних 2-галогено-1,3-кетоестерів може відбуватися в етилацетаті за кімнатної температури у присутності каталізатора Amberlyst-15[®] [18].

Селективне α -бромовання циклічних та ациклічних кетонів, а також β -кетоестерів досягається реакцією з NBS, каталізованою NaHCO₃ на кремнеземі як носії (NaHCO₃·SiO₂) [19].

Гідрогенсульфат натрію на кремнеземі (NaHSO₄·SiO₂) також може застосовуватися як гетерогенний каталізатор α -бромовання карбонільних сполук (циклічних і ациклічних кетонів, амідів і β -кетоестерів) за допомогою NBS у CCl₄ або етері [20].

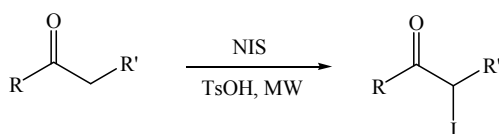
Галогенування арилзаміщених та циклічних кетонів, 1,3-дикетонів та β -кетоамідів NXS можна проводити також без розчинника (SRFC) [21]. На відміну від кетонів, де для успішного перетворення за допомогою NXS за умов SFRC необхідна каталітична кількість TsOH, галогенування 1,3-дикетонів, β -кетоестерів і β -кетоамідів не вимагає жодних каталізаторів і може бути виконане за кімнатної температури, навіть якщо реакційна суміш залишається твердою. Арилзаміщені кетони за умов SRFC бромуються в бічний ланцюг.



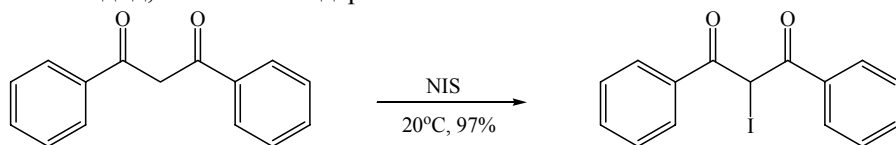


Залежно від умов реакції, функціоналізацію кетонів за допомогою NBS можна спрямовувати у різні положення: без розчинника відбувається винятково α -бромовання, тоді як у воді, у випадку метоксизаміщених ароматичних кетонів, спостерігається функціоналізація в ядро [22] (див. *Ароматичні сполуки*).

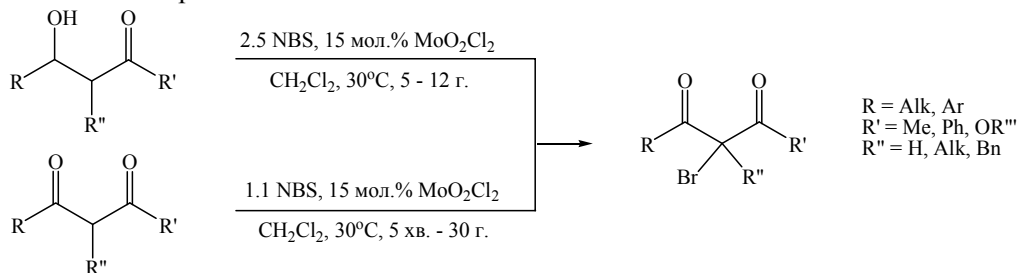
Метилкетони реагують з NIS і TsOH при мікрохвильовому опроміненні без розчинника з утворенням α -йодокетонів [23].



Йодування ароматичних сполук можна виконати за допомогою NIS, активованого *n*-толуенсульфоною кислотою, без розчинника [24]. Нафтаден реагує за цих умов з утворенням 1-йодонафтадену (50%), а дибензоїлметан дає дибензоїл(йодо)метан (97%) навіть без додавання кислоти. Згідно з описаним методом вдається виділити чистий йодид, який важко одержати іншими способами.



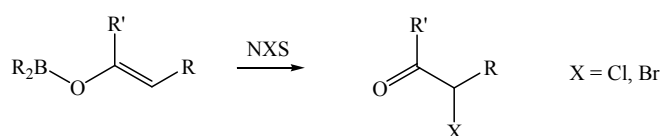
Ефективне перетворення β -гідроксикарбонільних сполук на α -бромовані 1,3-дикарбонільні сполуки проходить за допомогою NBS у присутності MoO_2Cl_2 [25], причому бромовання в бензильному та алільному положеннях взагалі не спостерігається.



Кислоти Льюїса, наприклад, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, також каталізують α -бромовання 1,3-дикарбонільних сполук при дії NBS в CH_3CN або EtOAc за кімнатної температури (65-99%) [26]. Метод високо хемоселективний, оскільки не зачіпає олефінового $\text{C}=\text{C}$ -зв'язку та інших чутливих функціональних груп і може застосовуватися, зокрема, для α -монобромовання α -незаміщених β -кетоестерів. Описаним способом також проводиться α -хлорування та йодування 1,3-дикарбонільних сполук за допомогою NCS і NIS, відповідно.

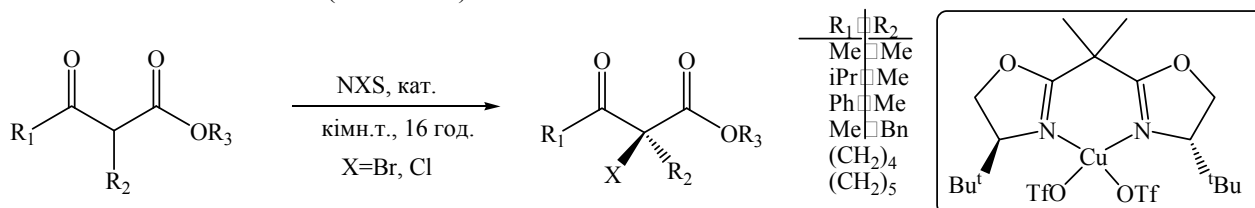
Взаємодія β -кетоестерів з 1.1 екв. NBS з утворенням α -бромо- β -кетоестерів також ефективно проходить за 1-2 год. за кімнатної температури в поліетиленгліколі-400 (PEG-400) [27].

Реакція відповідних енолятів, енолетерів або енолацетатів з NBS має значні переваги над прямими каталізованими кислотами галогенуваннями кетонів та естерів [28, 29]. Зокрема, низькотемпературне бромовання енолятів кетонів за апротонних умов дозволяє селективно одержувати α -бромокетони [28]. Реакція енолборинатів з NBS та NCS дозволяє виконати регіоселективний синтез α -бромо- та α -хлорокетонів (виходи 76-93%), уникнувши проблем, пов'язаних з утворенням ізомерів, полігалогенуванням тощо [30], наприклад:

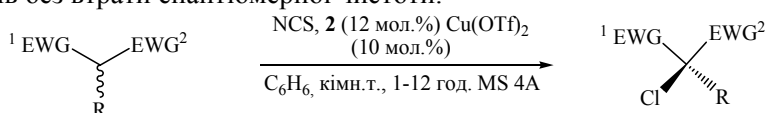


Реакції асиметричного галогенування

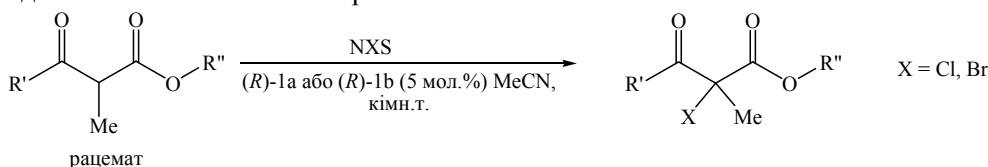
Каталітичне асиметричне бромовання і хлорування ациклічних і циклічних β-кетоестерів відбувається у присутності катализаторів хіральних комплексів *bis*-оксазолінкупруму(II) з утворенням відповідних оптично активних α-бромо- і α-хлоро-β-кетоестерів [31]. Реакція проходить з високими виходами (70-99% для NBS) та високою енантіоселективністю (*ee* 41-82%).



Енантіоселективне хлорування (80-98% *ee*) циклічних та ациклічних β-кетоестерів і малонатів також можливе з застосуванням хірального катализатора - кислоти Льюїса, приготовленої з Cu(OTf)₂ і спірооксазолінового ліганду на основі бінафтилу, з одержанням α-хлорованих продуктів [32]. З одержаних хлоридів шляхом нуклеофільного заміщення можна отримати ряд хіральних молекул, зокрема α-аміно-, α-алкілтіо- і α-флуороестерів без втрати енантіомерної чистоти.



Електрофільне енантіоселективне хлорування і бромовання β-кетоестерів за допомогою NCS та NBS також катализують Ti(TADDOLato)-комплекси дихлоро[(4*R*,5*R*)-2,2-диметил-α,α',α'-тетрафеніл-1,3-діоксолан-4,5-диметанолято(2-)-*O,O'*]-титан ((*R*)-**1a**) і дихлоро[(4*R*,5*R*)-2,2-диметил-α,α',α'-тетра(нафталін-1-іл)-1,3-діоксолан-4,5-диметанолято(2-)-*O,O'*]-титан ((*R*)-**1b**), відповідно [33]. З 5 мол.% катализатора за кімнатної температури можна досягти енантіоселективності до 88% для реакції хлорування. За аналогічних умов реакції бромовання проходять повільніше і менш стереоселективно.



Хлорування: R¹ = Ph, R² = Et; R¹ = нафталін-2-іл, R² = Et; R¹ = Me, R² = Bn; R¹ = Et, R² = Ph₂CH; R¹ = Et, R² = 2,6-(*t*-Bu)₂-4-Ме-С₆Н₂ (виходи 85-97%).

Бромовання: R¹ = Ph, R² = Et; R¹ = Et, R² = Ph₂CH (виходи 84-90%).

Література

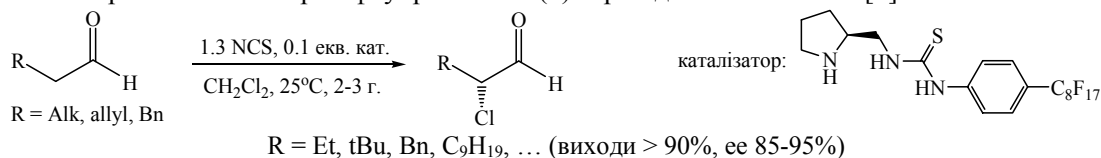
1. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure / Michael B. Smith. – John Wiley & Sons, 2013 – 2080 pp. – P. 670.
2. S. S. Arbuj, S. B. Waghmode, A. V. Ramaswamy. *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 1411-1415.
3. Djerassi, C., Scholz, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2404 (1947).
4. K. Tanemura, T. Suzuki, Y. Nishida, K. Satsumabayashi, T. Horaguchi. *Chem. Commun.*, 2004, 470-471).
5. S. K. Guha, B. Wu, B. S. Kim, W. Baik, S. Koo. *Tetrahedron Lett.* 47, 3, 2006, 291-293.
6. T. A. Salama, Z. Novák. *Tetrahedron Lett.* 52, 31, 2011, 4026-4029.
7. J. C. Lee, Y. H. Bae, S.-K. Chang. *Bull. Kor. Chem. Soc.* 24, 20, 2003, 407-408.
8. M.V. Adhikari, S.D. Samant. *Ultrasonics Sonochemistry* 9, 2, 2002, 107-111.
9. B. Das, K. Venkateswarlu, H. Holla, M. Krishnaiah. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 253, 1-2, 2006, 107-111.

10. Methods of Non- α -Amino Acid Synthesis / Michael Smith. – CRC Press, 1995. – 344 pp. – P. 19.
11. B. M. Reddy, V. V. R. Kumar, N. C. G. Reddy, S. M. Rao. *Chinese Chemical Letters* 25, 1, 2014, 179-182.
12. J. C. Lee, H. J. Park. *Synth. Comm.*, 37(1): 87–90 (2007).
13. S. S. Elmorsy, D. S. Badawy, T. K. Khatib, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 181, 2012 (2005).
14. A. R. Jagdale, P. V. Chouthaiwale, A. Sudalai. *Indian J. Chem.*, 48B, 2009, 1424-1430.
15. B. Sreedhar, P. S. Reddy, M. Madhavi. *Synthetic Comm.*, 37(23): 4149–4156 (2007).
16. H. M. Meshram, P. N. Reddy, P. Vishnu, K. Sadashiv, J. S. Yadav. *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 991–995.
17. C. Wang, J. Tunge. *Chem. Commun.*, 2004, 2694-2695.
18. H.M. Meshram, P.N. Reddy, K. Sadashiv, J.S. Yadav. *Tetrahedron Lett.* 46, 4, 2005, 623-626.
19. A. Rahman, S. B. Jonnalagadda. *Synthetic Comm.* 42, 8, 2012, 1091-1100.
20. B. Das, K. Venkateswarlu, G. Mahender, I. Mahender. *Tetrahedron Lett.* 46, 17, 2005, 3041–3044.
21. I. Pravst, M. Zupan, S. Stavber. *Tetrahedron* 64 (2008) 5191-5199; Pravst, I.; Zupan, M.; Stavber, S. *Green Chem.*, 2006, 8, 1001.
22. I. Pravst, M. Zupan, S. Stavber. *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 4707-4710.
23. J. C. Lee, Y. H. Bae. *Synlett* 2003(4): 507-508.
24. Krasnokutskaya, E.A.; Lesina, Y.A.; Gorlushko, D.A.; Filimonov, V.D. *Russ. J. Org. Chem.*, 2005, 41, 855.
25. K. Jeyakumar, D. K. Chand. *Synthesis*, 2009, 306-310.
26. D. Yang, Y.-L. Yan, B. Lui. *J. Org. Chem.*, 67, 21, 2002, 7429-7431.
27. Y.-X. Xie, S. Tang, Q.-M. Zhu, D.-L. Yin, J.-H. Li. *Chinese J. Chem.* 24, 11, 1662–1664 (2006).
28. P. L. Stotter, K. A. Hill. *J. Org. Chem.*, 1973, 38 (14), 2576–2578.
29. L. Blanco, P. Amice, J. M. Conia. *Synthesis* 1976 (3): 194-196.
30. J. Hooz, J. N. Bridson. *Canadian Journal of Chemistry*, 1972, 50(14): 2387-2390.
31. M. Marigo, N. Kumaragurubaran, K. A. Jorgensen. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 2133-2137.
32. K. Shibatomi, Y. Soga, A. Narayama, I. Fujisawa, S. Iwasa. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134 (24), 9836-9839.
33. L. Hintermann, A. Togni. *Helv. Chim. Acta* 83 (2000), 2425-2435.

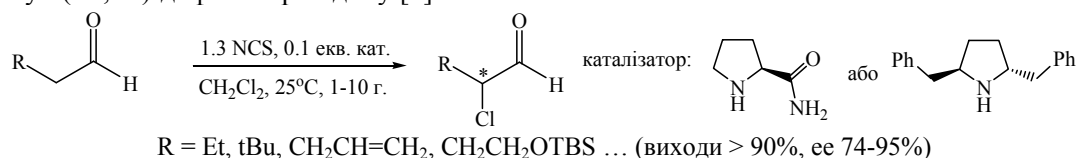
Альдегіди

За звичайних умов реакції Воля-Циглера кротоновий альдегід та подібні до нього альдегіди дають тільки продукти розкладу [1]. Цього, очевидно, можна уникнути, якщо або використовувати похідні, наприклад, ацеталі [2], або застосовувати м'якші умови, ніж звичайно в реакції Воля-Циглера.

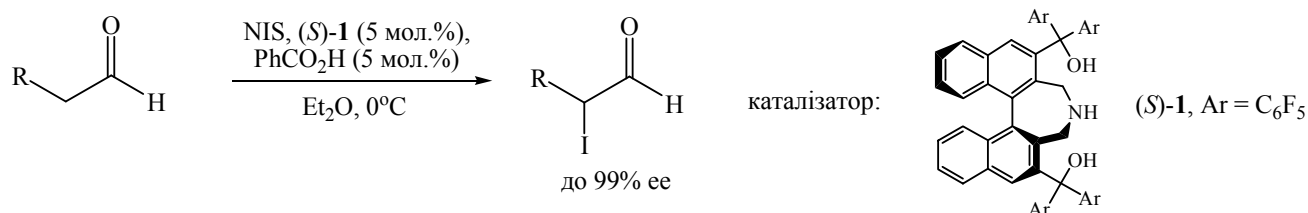
Пряме α -хлорування альдегідів з застосуванням NCS може бути енантіоселективно виконане у присутності біфункціонального органокаталізатора - флуорорвмісної (*S*)-піролідин-тіосечовини [3].



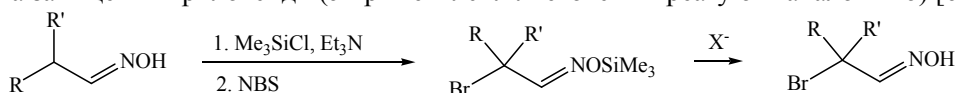
Пряме органокаталітичне енантіоселективне α -хлорування альдегідів спостерігається для ряду різноманітних альдегідів при застосуванні NCS як джерела хлору і легкодоступних каталізаторів, зокрема аміду L-проліну і (2*R*,5*R*)-дифенілпіролідину [4].



Асиметричне йодування альдегідів використовує NIS у присутності каталізатора хірального біфункціонального аміноспирту (*S*)-**1** [5].

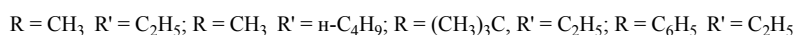
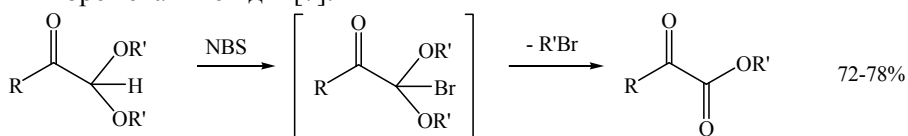


o-Триметилсилілальдоксими легко бромуються в α -положення за умов радикального бромовання і можуть бути перетворені на заміщені нітрилоксиди (*o*-триметилсилілкетоксими реагують аналогічно) [6].

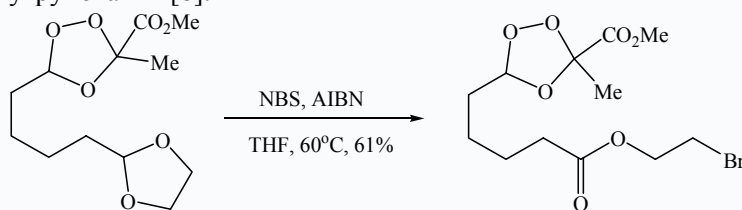


Ацетали

Бромовання ацеталів за допомогою NBS також можливе за радикальних умов. При цьому альдегіди перетворюються на естери. Так, діалкілацетали α -кетואльдегідів при обробці NBS у CCl₄ перетворюються на α -кетоестери через проміжні бромовані похідні [7].

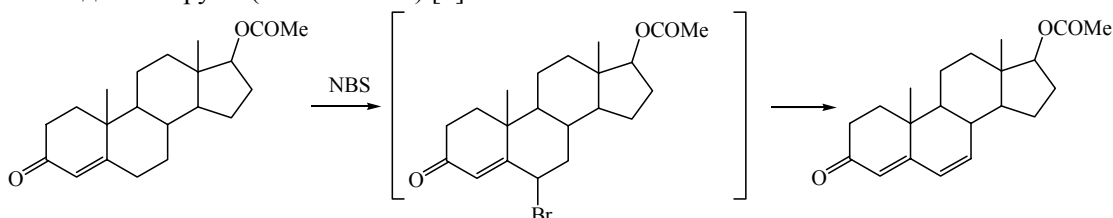


На прикладі циклогексенових похідних показано, що NBS за радикальних умов хемоселективно розкриває у присутності озонідного фрагмента діоксолановий захист альдегідної групи з одночасним утворенням бромоетильного естерного угруповання [8].



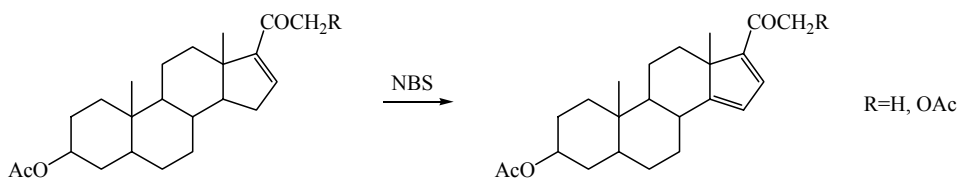
Ненасичені кетони

У ненасичених кетонах, що містять метиленові групи в α -положенні як до карбонільної групи, так і до подвійного зв'язку, наприклад, у кетостероїдах, бромуються, як правило, метиленова група в α -положенні до подвійного зв'язку. Так, у випадку тестостеронацетату реакція відбувається в алільне положення в кільці В, а не в α -положення до кетогрупи (положення 2) [9].

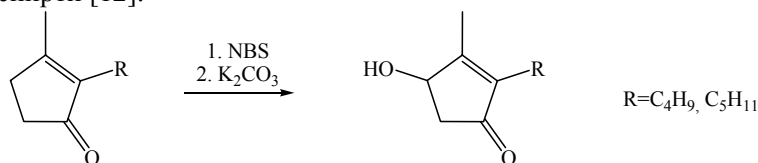


Холестенон дає з NBS 6-бromo- $\Delta^{4,5}$ -холестенон-3, при дегідробромованні якого утворюється $\Delta^{4,5,6,7}$ -холестадієнон-3. Аналогічним чином $\Delta^{1,2,4,5}$ -холестадієнон-3 перетворено через 6-бромопохідну на $\Delta^{1,2,4,5,6,7}$ -холестатрієнон-3 [10]. Цей метод введення нового подвійного зв'язку в ненасичені циклічні кетони значно простіший за інші відомі методи.

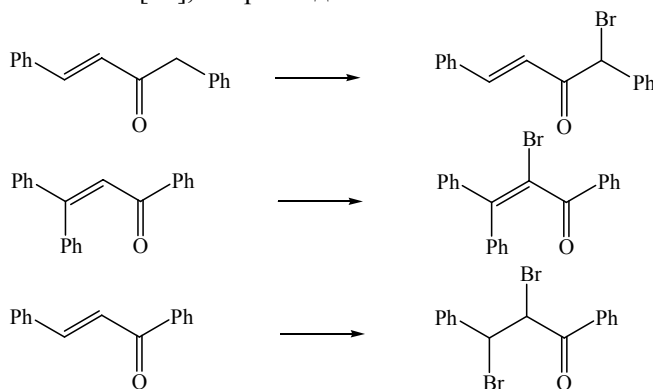
Реакція з NBS також використовується для одержання стероїдних кетонів з двома подвійними зв'язками в кільці, важливих для синтезу стероїдних аглюконів [11].



Реакція NBS з α,β -ненасиченими кетонами використана в синтезі дигідроцинеролону ($R=C_4H_9$) з дигідроцинерону і тетрагідропіретрону, причому проміжні бромпохідні були перетворені за допомогою карбонату або ацетату на спирти [12].

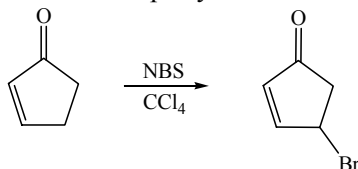


При взаємодії NBS з β -феніл- α,β -ненасиченими кетонами спостерігається така закономірність. Якщо кетон містить метиленову групу в α -положенні до карбонілу, відбувається заміщення в цій групі. Якщо така відсутня, можливе заміщення при атомі карбону з подвійним зв'язком в α -положенні до кетогрупи або приєднання бромоводню за подвійним зв'язком [13], наприклад:

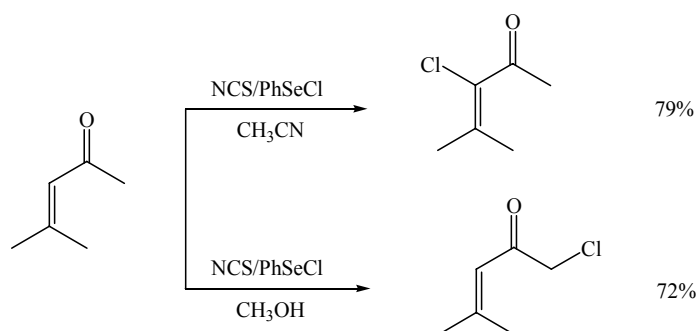


Якщо подвійний зв'язок або спряжена система подвійних зв'язків і карбонільна група віддалені одне від одного, відбувається бромовання тільки в алільне положення [14].

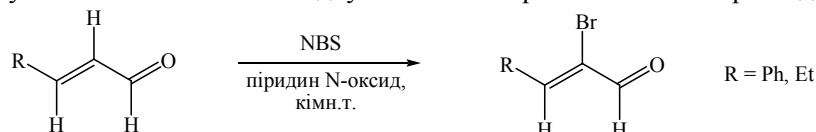
Перша зі стадій одержання кубану включає алільне бромовання циклопент-2-енону [15].



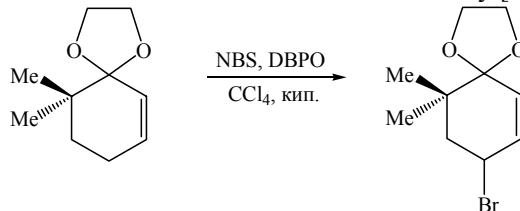
Цікавий регіоселективний вплив розчинника спостерігається при хлоруванні α,β -ненасиченого кетону - мезитилоксида [16]. Хлорування за допомогою NCS та 5 мол.% PhSeCl в алільне не положення відбувається. Натомість в CH_3CN утворюється відповідний вінілгалогенід, а при переході до MeOH селективність змінюється і спостерігається тільки продукт галогенування метильної групи в α -положенні до карбонільної групи.



Лінійні енали та циклічні енони легко α -бромуються за допомогою NBS у присутності 1-2 екв. піридин-*N*-оксиду, причому α -бромовання лінійних еналів відбувається зі збереженням геометрії подвійного зв'язку [17].



Одна зі стадій одержання Hirsutene, природного антибіотику, також включає алільне бромовання за допомогою NBS відповідного ацеталу диметилзамщеного циклогексенону [18].

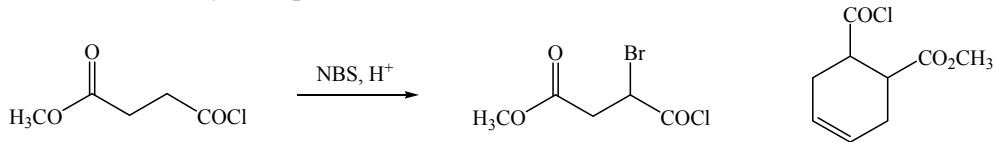


Література

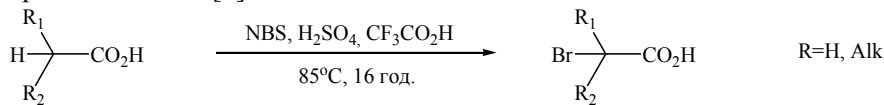
1. Buu-Hoi: *Experientia* 2, 310 (1946); Ziegler, K., Spaeth, A., Schaaf, E., Schumann, W., Winkelmann, E.: *Ann.* 551, 80 (1942).
2. Ziegler, K., Spaeth, A., Schaaf, E., Schumann, W., Winkelmann, E.: *Ann.* 551, 80 (1942).
3. L. Wang, C. Cai, D. P. Curran, W. Zhang. *Synlett*, 2010, 433-436.
4. N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jorgensen. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 4790-4791;
5. N. Halland, M. A. Lie, A. Klaresgaard, M. Marigo, B. Schiott, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.*, 11, 7083 (2005).
6. T. Kano, M. Ueda, K. Maruoka. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130 (12), 3728-3729.
7. A. Hassner, K. Murthy. *Tetrahedron Lett.* 28, 6, 1987, 683-684.
8. J. B. Wright. *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77 (18), 4883-4884.
9. Y.-S. Hon, J.-L. Yan. *Tetrahedron* 54, 29, 1998, 8525-8542.
10. Meystre, C., Wettstein, A.: *Experientia* 2, 408 (1946).
11. Inhoffen, H. H., Stoeck, G., Martens, H., *Ann.*, 563, 131 (1949).
12. Plattner, P. A., Ruzicka, L., Heusser, H., Anglicker, E.: *Helv. Chim. Acta* 30, 385 (1947); Plattner, P. A., Ruzicka, L., Heusser, H., Anglicker, E.: *Helv. Chim. Acta* 30, 395 (1947).
13. Soloway, S. B., Laforge, F. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 69, 979 (1947); Crombie L., Elliott M., Harper S.H. *J. Chem. Soc.*, 1950, 971-978; Dauben, H. J., Wenkert, E.: *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2074 (1947).
14. Southwick P.L., Pursglove L.A., Numerof P. *J. Am. Chem. Soc.*, 72(4), 1600-1603 (1950); Southwick P.L., Pursglove L.A., Numerof P. *J. Am. Chem. Soc.*, 72(4), 1604-1607 (1950).
15. Швейц. пат. 274678; *Chem. Abstr.* 46, 3576 (1952).
16. P. E. Eaton, T. W. Cole. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86 (5), 962-964; P. E. Eaton, T. W. Cole. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86 (15), 3157-3158.
17. C. Wang, J. Tunge. *Chem. Commun.*, 2004, 2694-2695.
18. P. Bovonsombat, R. Rujiwarangkul, T. Bowornkiengkai, J. Leykajarakul. *Tetrahedron Lett.* 48, 49, 2007, 8607-8610.
19. K. Tatsuta, K. Akimoto, M. Kinoshita. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101 (20), 6116-6118.

Карбонові кислоти та їх похідні

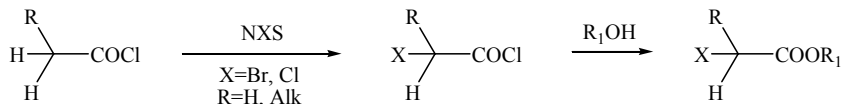
Алкільні, аліциклічні, арильні та гетероциклічні оцтові кислоти галогенуються при дії NBS або NCS з виходами 50-80% [1]. Метод також дозволяє селективно виконувати α -галогенування ацилгалогенідів, не зачіпаючи протони бензильного типу і протони естерів карбонових кислот. Наприклад, 3-фенілпропанова кислота дає винятково 2-бromo-3-фенілпропанойлхлорид; монохлорангідрид метилсукцината селективно бромуються при дії NBS в α -положення до ацильної групи, тоді як етилацетат за описаних умов взагалі не реагує. У випадку циклічного хлорангідриду ацилхлоридна функція α -бромуються першою, а карбон-карбоновий подвійний зв'язок вступає в реакцію значно пізніше.



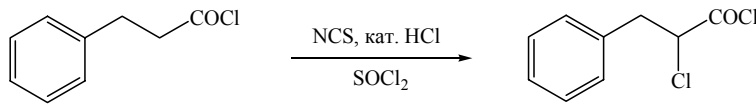
α -Бромовання аліфатичних карбонових кислот також можливе при дії NBS у трифлуороцтовій кислоті у присутності каталізатора конц. H_2SO_4 [2].



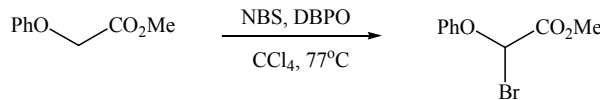
Галогенування хлорангідридів карбонових кислот при дії NXS та каталітичної кількості HBr іноді використовується як препаративний метод синтезу α -галогеноацилхлоридів [3], які можна перетворити на α -галогеноестери [4].



Хемоселективне α -хлорування ацилхлоридів здійснюється за допомогою NCS в $SOCl_2$ як розчиннику у присутності каталітичної кількості HCl [5]. Швидкість цієї йонної реакції уповільнюється при наявності α -замісників.

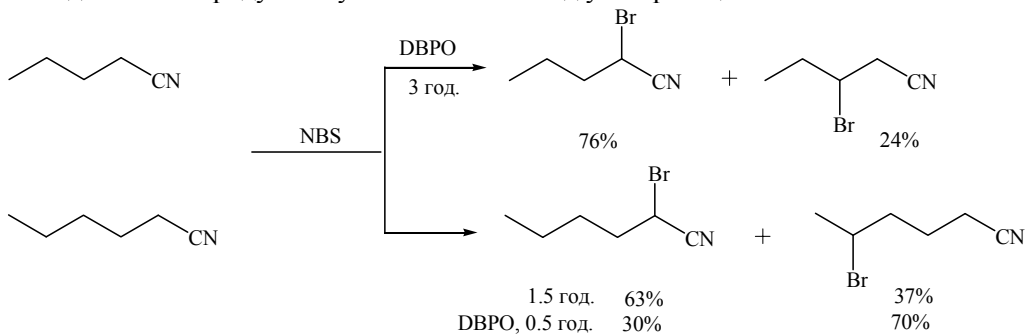


Метилацетати з донорним замісником, зв'язаним з α -карбоновим атомом, дають α -бромовані естери оцтової кислоти майже з кількісним виходом, наприклад, при нагріванні з NBS і відповідним ініціатором в CCl_4 [6].



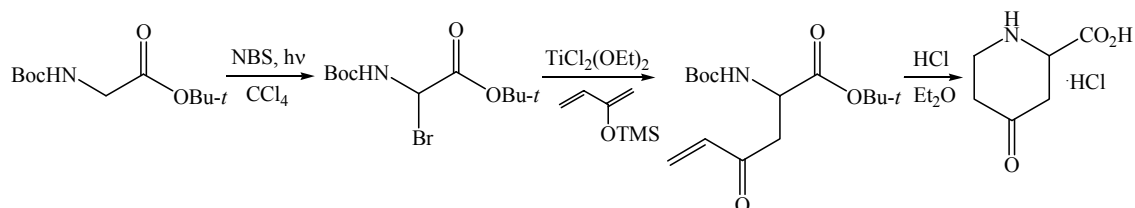
Нітрили

Результати вивчення взаємодії аліфатичних нітрilів з NBS свідчать, що реакція не веде до систематичного утворення α -бромованих [7]. Наприклад, з ацетонітрилу, пропіонітрилу та ізобутиронітрилу одержано α -бромовані, α -бромовані та α -бромовані нітрили, відповідно. Натомість, бутиронітрил та валеронітрил утворюють не лише α -бромовані сполуки, а також продукти бромовання в β - та δ -положення. Для валеронітрилу співвідношення продуктів суттєво залежить від умов реакції.

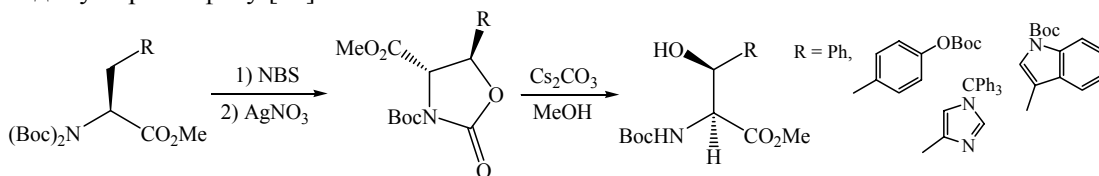


Амінокислоти та їх похідні

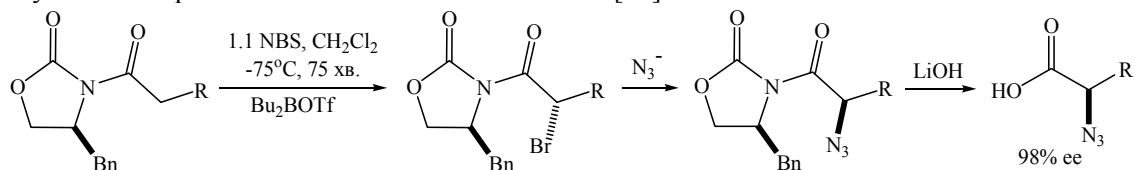
Захищені гліцинові похідні легко бромуються NBS у присутності бензоїлпероксиду в CHCl_3 або CCl_4 з утворенням α -бромозаміщених продуктів [8], які є стабільними прекурсорами для синтезу нових α -амінокислот [9].



Стадія радикального бромовання *N,N*-ди-*трет*-бутоксикарбонілзахищених α -амінокислот за допомогою NBS використана в синтезі енантімерно чистих *трео*- β -гідрокси- α -амінокислотних похідних фенілаланіну, тірозину, гістидину і триптофану [10].



NBS застосовується в асиметричному синтезі α -амінокислот [11, 12]. Наприклад, діастереоселективне бромовання хіральних *N*-ацилоксазолідонів, застосованих у вигляді похідних дибутилборенолятів, є однією зі стадій синтезу енантімерно чистих синтонів α -амінокислот [11].



Література.

- David N. Harpp, L. Q. Bao, Catherine J. Black, John G. Gleason, and Roger A. Smith. *J. Org. Chem.*, 40, 23, 1975, 3420-3427.
- L. H. Zhang, J. Duan, Y. Xu, W. R. Dolbier Jr. *Tetrahedron Lett.* 39, 52, 1998, 9621-9622.
- M. Mascal, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, 823-830.
- William J. K. Jr., P. R. Rudolf, C. A. Langhoff. *J. Org. Chem.*, 1993, 58 (15), 3869-3876.
- D. N. Harpp, L. Q. Bao, C. J. Black, J. G. Gleason and J. G. Smith, *J. Org. Soc.*, 40, 3420 (1975); D. N. Harpp, L. Q. Bao, C. J. Black, J. G. Smith and J. G. Gleason, *Tetrahedron Lett.*, 15, 3235 (1974).
- Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Vol. 35: Chlorine, Bromine, and Iodine / D. Bellus, M. Braun, T. Freysoldt, R. Göttlich, J. Hartung, M. Härtinger, S. Härtinger, P. Margaretha, W.-D. Pfeiffer, K.-M. Roy, K. Rück-Braun, E. Schaumann, T. Troll, H. Ulrich. – Georg Thieme Verlag, 2014. – 850 pp. – P. 295.
- P. Couvreur, A. Bruylants. *J. Org. Chem.*, 1953, 18 (5), 501-506.
- M. Yamaura, T. Suzuki, H. Hashimoto, J. Yoshimura, C.-gi Shin. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 58, 10, 2812-2820, 1985; Z. Lidert, S. Gronowitz. *Synthesis* 1980; 1980(4): 322-324.
- T. Bretschneider, W. Miltz, P. Münster, W. Steglich. *Tetrahedron* 44, 17, 1988, 5403-5414; C. Mühlmann, P. Hartmann, J.-P. Obrecht. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 9, p.526 (1998); Vol. 71, 200 (1993).
- D. Crich, A. Banerjee. *J. Org. Chem.*, 2006, 71 (18), 7106-7109.
- D. A. Evans, J. A. Ellman, R. L. Dorow. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28(11), 1123-1126.
- W. Oppolzer, P. Dudfield. *Tetrahedron Lett.* 26, 41, 1985, 5036-5040.