

2. ГАЛОГЕНУВАННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ N-ГАЛОСУКЦИНІМІДІВ

2.1. Реакція Воля-Циглера. Аліфатичні та аліциклічні моноолефіни

Заміщення алільного і бензильного атомів гідрогену на атом бромів з застосуванням N-бромосукцинїміду (NBS) відоме як алільне бромовання Воля-Циглера (див. огляди на цю тему [1, 2]). І алільний, і бензильний гідрогени мають низьку енергію зв'язку у 323 кДж. З іншого боку, для вінільного та метанового гідрогену вона становить 437-512 і 428 кДж, відповідно. Крім того, алільний або бензильний радикал (або йон), який утворюється при дисоціації, стабілізується шляхом делокалізації. Таким чином, алільний і бензильний гідрогени легко заміщуються бромом з NBS.

Для проведення алільного бромовання NBS використовується замість Br_2 , оскільки останній переважно реагує з подвійними зв'язками з утворенням дибромідів. Перевага NBS полягає у тому, що він забезпечує низький рівень концентрації Br_2 , що виключає бромовання подвійного зв'язку як конкурентну реакцію.

Стандартні умови для алільного бромовання включають кип'ятіння розчину алкену і перекристалізованого NBS у безводному CCl_4 з застосуванням радикального ініціатора (азобісізобутиронїтрил AIBN, пероксид, наприклад ди-*трет*-бутилпероксид або дибензоїлпероксид (DBP), УФ-опромінення).

Найпоширенішим розчинником є тетрахлорид вуглецю. У деяких випадках певні переваги має бензен [3], особливо тому, що NBS значно краще розчиняється у бензені, ніж у CCl_4 . Бензен не реагує з NBS у присутності пероксиду за звичайних умов, але він не може використовуватися у присутності каталізаторів, таких як AlCl_3 . Зрідка використовувалися петролейний ефір [4], гептан [5], але вони не виявили очевидних переваг. Хлороформ [1,6] дає чудові результати, особливо в великомасштабних синтезах, оскільки він є більш поширеним розчинником для органічних сполук, ніж CCl_4 , до того ж сукцинїмід розчиняється в гарячому хлороформі, утворюючи гомогенний розчин. Оцтовий ангїдрид, етилацетат, діоксан не можуть застосовуватися як розчинники, оскільки вони вступають у взаємодію з NBS.

У багатьох випадках розчинник не використовується [7], а реакція проводиться у надлишку реагенту.

При бромованні аліфатичних та циклічних олефінів рекомендується брати надлишок бромованої речовини, щоб уникнути полібромовання. При бромованні ароматичних сполук, як правило, застосовують надлишок бромованої речовини [7, 8]. Бромовання ненасичених стероїдів [9] і кетостероїдів [10] ведуть рівномолекулярною кількістю NBS, а бромовання ненасичених естерів стероїдів – його надлишком [11]. Для реакції дегідрування за допомогою NBS застосовують розрахункову кількість останнього [12]. У цілому, не існує певних правил щодо молярного співвідношення реагентів, а оптимальні пропорції дуже часто варіюють залежно від конкретного випадку.

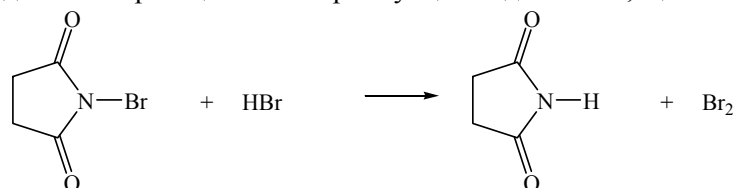
Алільне бромовання NBS може ініціюватися нагріванням, УФ-опроміненням, додаванням хімічних ініціаторів (наприклад, бензоїлпероксиду DBP, AIBN тощо), або застосуванням NBS на SiO_2 .

Механізм радикального бромовання

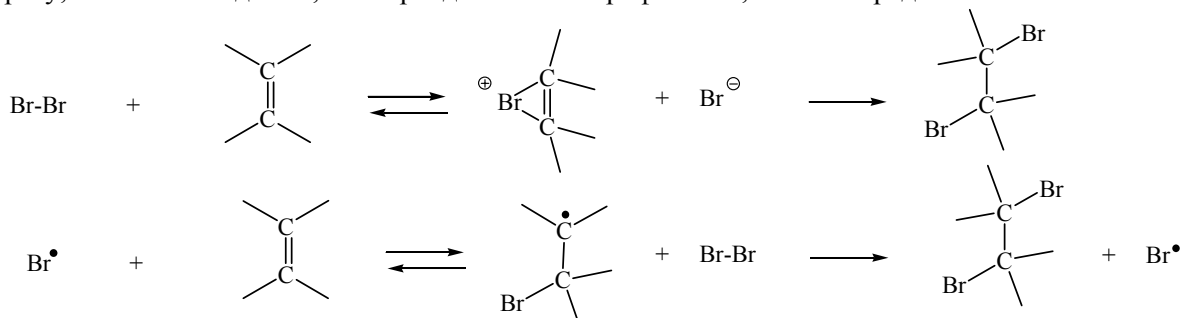
Запропоновано вільнорадикальний механізм алільного бромовання [13]. Частиною, яка фактично вилучає гідроген з субстрату, є атом бромів. Реакція ініціюється малими кількостями Br^\bullet , що утворилися внаслідок гомолітичного розщеплення зв'язку Br_2 у присутності радикального ініціатора (УФ, AIBN, пероксид). Після утворення Br^\bullet головні стадії поширення реакції є такими:



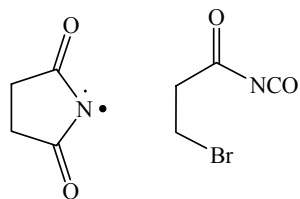
Джерелом Br_2 є швидка йонна реакція між N-бромсукцинїмідом і HBr, що вивільнився на стадії 1:



Таким чином, функція NBS полягає в забезпеченні джерела Br_2 у низькій постійній концентрації та витрачанні HBr , що виділився на стадії 1. Водночас концентрація бромоводню є занадто низькою, щоб відбулося його приєднання до подвійного зв'язку за йонним або за вільнорадикальним механізмом. При бромованні подвійного зв'язку тільки один атом молекули бромоводню, що атакує, прикріплюється до субстрату, незалежно від того, чи є приєднання електрофільним, чи вільнорадикальним:



Другий атом бромоводню надходить з іншої бромовмісної молекули або йона. Це, очевидно, не є проблемою в реакціях із бензильними сполуками, оскільки бензольний цикл не схильний до таких реакцій приєднання. Якщо концентрація достатньо низька, існує мала ймовірність того, що відповідна частинка опиниться поблизу, щойно утвориться інтермедіат. Інтермедіат у будь-якому випадку повертається до вихідної частинки, і алільне заміщення успішно конкурує з приєднанням. Якщо це відповідає дійсності, тоді можна бромувати алкен в алільне положення без конкуренції з боку реакції приєднання навіть за відсутності NBS чи аналогічної сполуки, якщо використовується дуже низька концентрація бромоводню і якщо видаляти бромоводень, щойно він утвориться, щоб не було можливості закінчити стадію приєднання. Це справді було продемонстровано [14].

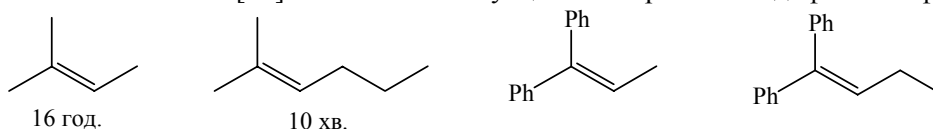


Якщо *N*-бромсукцинімід використовується для бромовання неалкенильних субстратів, зокрема алканів, можливий інший механізм [15], що включає вилучення гідрогену з субстрату суццинімідильним радикалом (див. огляд [16]). Цей механізм полегшується розчинниками (наприклад, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , MeCN), у яких NBS краще розчинний, і присутністю малих слідів алкену, який не містить алільного гідрогену (наприклад, етену). Алкен слугує для уловлювання Br^\bullet , що утворюється з реагенту. Серед доказів на користь механізму, що включає суццинімідильний радикал, можна назвати селективності вилучення, подібні до таких для атомів Cl^\bullet , і виділення β -бромпропіонілізоціанату $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CONCO}$, що утворюється при розкритті циклу радикалу.

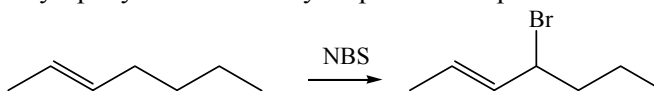
Аліфатичні та аліциклічні моноолефіни

Під час алільного бромовання етиленових сполук спостерігається загальна закономірність: атом гідрогену метиленової групи, розташованої в алільному положенні, вступає в реакцію легше, ніж атом гідрогену аналогічно розташованої метильної групи. Проте, як правило, виділяють термодинамічну суміш алілбромідів, оскільки і алільний радикал, і алілбромід схильні до ізомеризації за умов реакції.

Наприклад, для бромовання 2-метилбутену-2 знадобилися 16 год., тоді як з 2-метилгексеном-2 реакція закінчилася за 10 хвилин [17]. Аналогічна ситуація спостерігалася з дифенілолефінами.

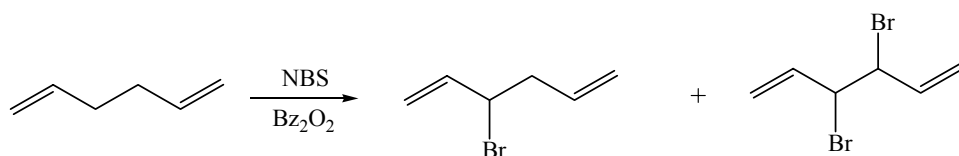


Гепт-2-ен реагував з NBS у присутності DBP з утворенням 4-бромгепт-2-ену [18].

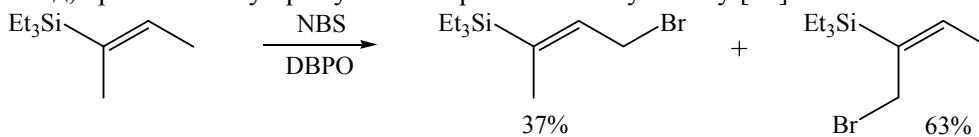


Для заміщення біля третинного атома карбону необхідна присутність каталізатора DBPO [19].

Олефіни, що містять нормальний та розгалужений ланцюги, бромуються NBS шляхом заміщення тільки одного атома гідрогену в кожному алільному положенні. Наприклад, гекса-1,5-дієн реагує з NBS у присутності DBP, утворюючи суміш 3-бromo- і 3,4-дибромгекса-1,5-дієну [20].

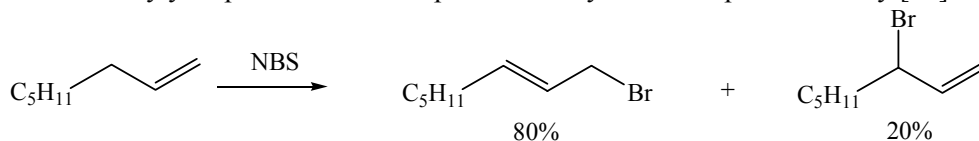


Два продукти також утворюються, якщо субстрат містить два алільних положення біля С=C-зв'язку, наприклад, при алільному бромованні 2-триетилсилілбут-2-ену [21].



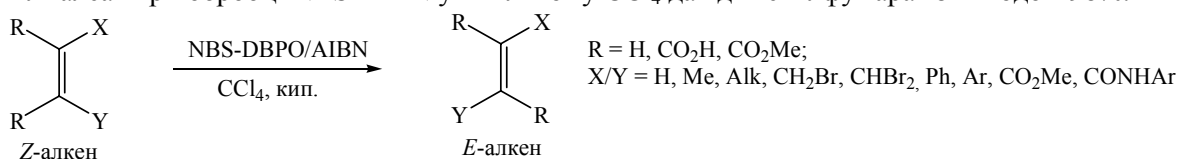
За наявності чотирьох алільних груп на С=C-зв'язок, як у молекулі тетраметилетилену, можливе чотириразове бромовання [22].

У деяких випадках під час бромовання NBS спостерігалися алільні перегрупування. Наприклад, при бромованні окт-1-ену утворюється 80% 1-бромокт-2-ену і 20% 3-бромокт-1-ену [23].

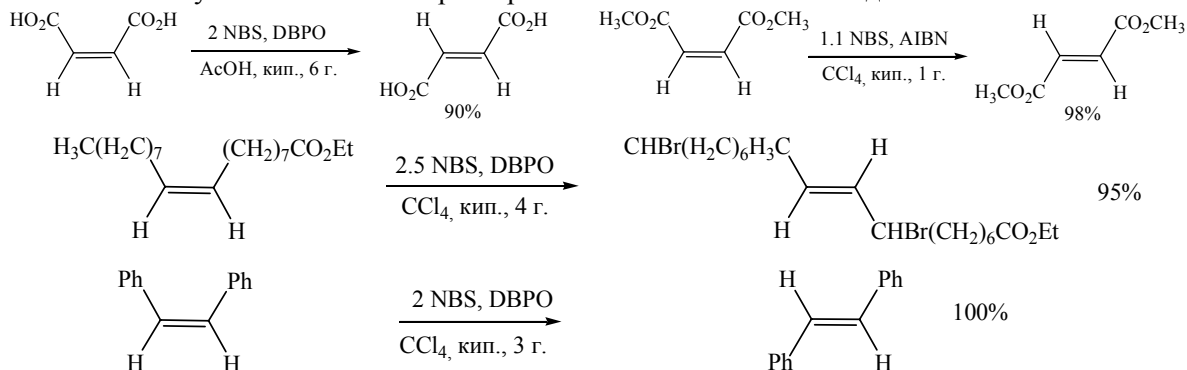


При дії NBS на додецил-1-ен виділено 1,4-дибромдодецил-2-ен [17].

Систему NBS/DBP/AIBN було використано для проведення кількох типів ізомеризацій *Z*-алкенів, що містили різні замісники, в *E*-алкени [24]. Умови бромовання за допомогою NBS виявилися достатніми як для алільного бромовання, так і для алкенової ізомеризації. Так, малеїнова кислота при обробці NBS-DBP у киплячій оцтовій кислоті дала fumarову кислоту з виходом 90%, тоді як диметилмалеат при обробці NBS-AIBN у киплячому CCl₄ дав диметилфумарат з виходом 98%.

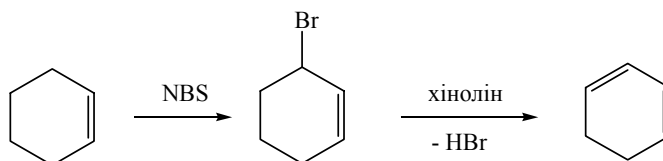


Z-Метилолеат при реакції з NBS-DBP у киплячому CCl₄ дає *E*-дибромометилолеат з виходом 98%, тоді як за тих самих умов *Z*-стильбен перетворювався в *E*-стильбен з виходом майже 100%.



Якщо субстрати не містять алільних атомів гідрогену, відбувається тільки ізомеризація алкenu.

При бромованні аліциклічних олефінів [25] у більшості випадків як основний продукт реакції утворюється продукт алільного бромовання. Так, Циглер бромованням циклогексену одержав з гарним виходом 3-бромциклогекс-1-ен [17]. Дегідробромованням цієї сполуки за допомогою хіноліну можна одержати циклогексадієн-1,3 з виходом 80-90%; це найпростіший метод одержання циклогексадієну-1,3.

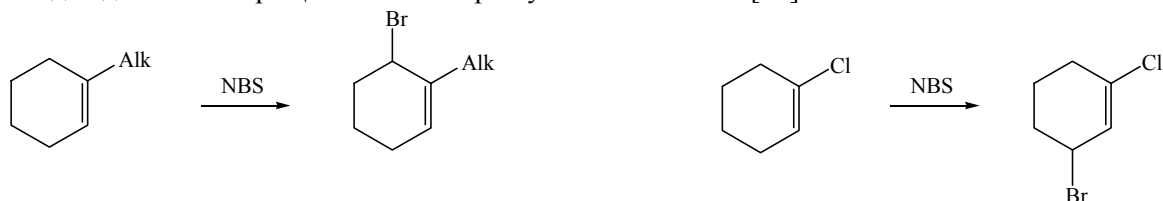


Спроби введення атомів бром у обидва алільні положення дією надлишку NBS на циклогексен не мали успіху. 3,6-Дибромциклогекс-1-ен вдалося одержати як продукт реакції між NBS та 3-

бромциклогекс-1-еном.

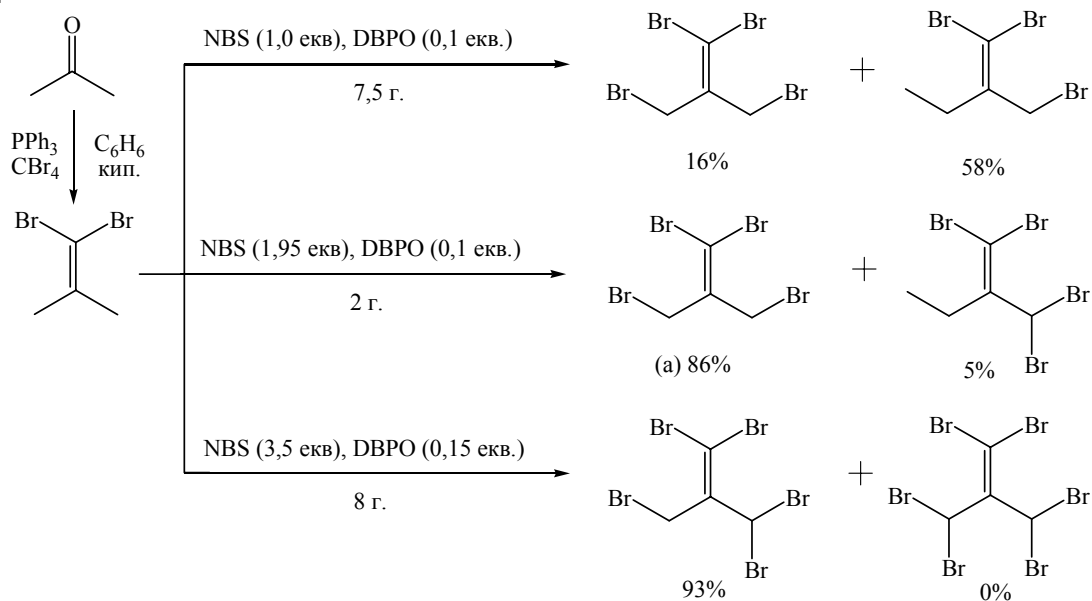
Однак, нарівні з реакцією алільного бромовання у деяких випадках відбувається приєднання бромованню за подвійним зв'язком. Наприклад, при взаємодії NBS з циклогексеном Хоутон [26] нарівні з 3-бромциклогекс-1-еном виділив невеликі кількості 1,2-дибромциклогексану. Утворення останньої сполуки автор пояснює приєднанням вільного бромованню, який утворюється при дії на N-бромсукцинімід HBr, що виділяється при самодовільному дегідробромованні 3-бромциклогекс-1-ену. При використанні надлишку NBS циклогексен дає бромопохідні бензену [12].

У заміщених циклічних олефінах алільне бромовання також можливе по кожному алільному положенню; однак, такі продукти зазнають подальших перетворень, включно з алільними перегрупуваннями та виділенням HBr. Дія NBS на різні заміщені циклогексени та циклопентени показала, що у той час, як 1-алкіл-1-циклогексени давали переважно 6-бромопохідну, відповідна 1-хлоропохідна дала 3-ізомер. Циклопентени реагували аналогічно [22].

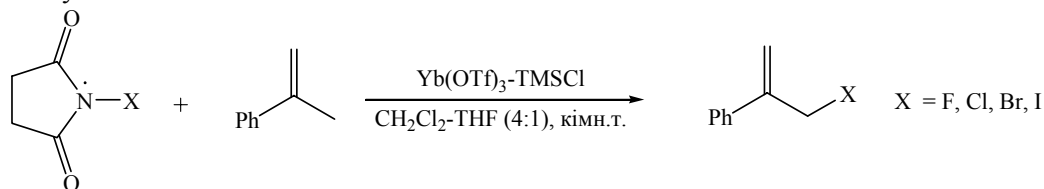


У деяких випадках реакція приєднання переважає над реакцією заміщення. Це спостерігається, зокрема, при бромованні циклобутену, коли основним продуктом реакції є 1,2-дибромциклобутан (вихід 48%), тоді як 3-бромциклобут-1-ен одержано тільки з мізерним виходом (близько 1%) [5].

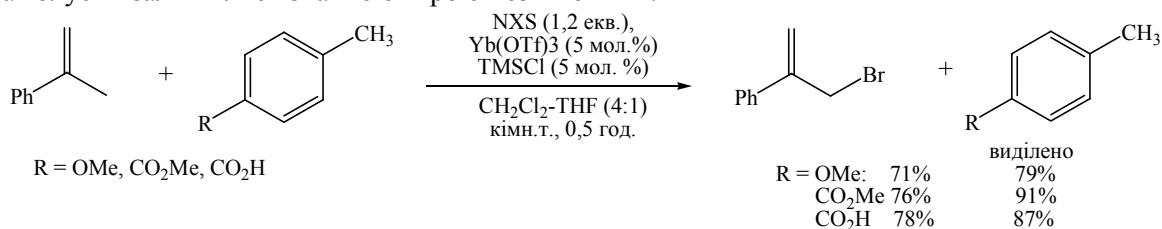
Вільнорадикальне бромовання *гем*-дигалогеноалкенів з 1.95 екв NBS у присутності 10% DBPO дає дибромовану похідну (а) з виходом 86%. З 3.5 екв NBS утворювався трибромований продукт з виходом 93%. Цікаво, що тетрабромовані продукти не утворюються навіть при застосуванні 6 екв NBS [27].



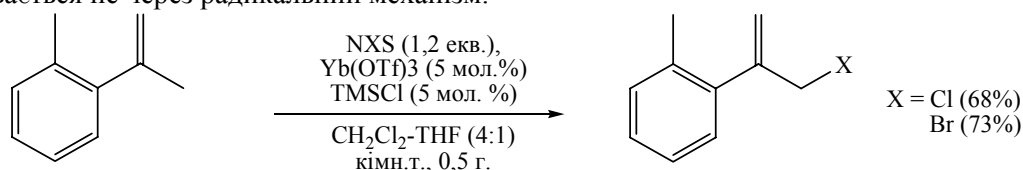
Алілгалогеніди (алілброміди, -хлориди, -йодиди і -фториди) можна отримати з високими виходами шляхом нерадикального селективного галогенування 1,1-дизаміщених алкенів за допомогою N-галогеносукцинімідів (NXS), яке каталізується Yb(OTf)₃-TMSCl [28]. Наприклад, α-метилстирол реагує з NBS у присутності Yb(OTf)₃-TMSCl в CH₂Cl₂-THF (4:1) за кімнатної температури протягом 30 хв. з утворенням бромопохідної з виходом 84%, а бромовання 2,4,4-триметилпент-1-ену дало 2-(галогенометил)-4,4-диметилпент-1-ен (10) з високим виходом як єдиний продукт реакції. За описаних умов вдалося провести не лише бромовання, але також хлорування та йодування сполуки **1**.



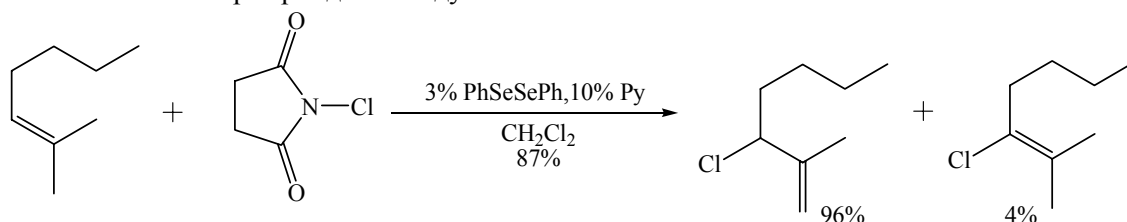
Відмітною рисою Yb(OTf)₃-TMSCl-каталізованого галогенування є те, що, на відміну від традиційного радикального галогенування *N*-галогенсукцинімідами NXS, реакція відбувається селективно не в бензильне, а в алільне положення з утворенням алілгалогенідів. Так, у конкурентній реакції за участю α -метилстиролу і 4-заміщених толуенів єдиним продуктом виявився алілбромід (71-78%), а толуени залишилися значною мірою незмінними.



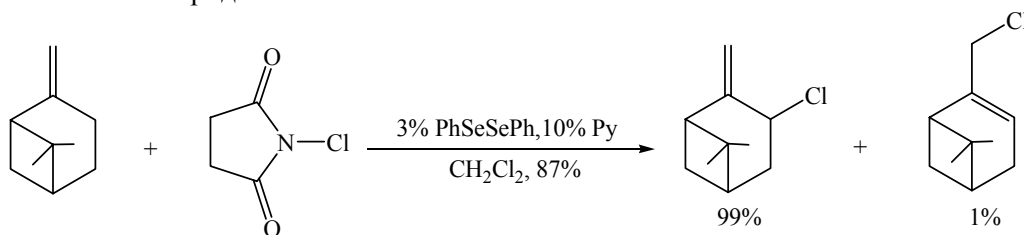
Сполука, що містить і алільні, і бензильні протони, селективно реагує з NXS в алільне положення з утворенням з високими виходами відповідних галогенідів. Жодних інших ізомерів виявлено не було. На підставі одержано результату було зроблено припущення, що галогенування за описаних умов відбувається не через радикальний механізм.



Хлорування олефінів *N*-хлоросукцинімідом (NCS) може проходити у присутності арилселенілхлоридів (ArSeCl) або арилдиселенідів (ArSeSeAr) як каталізаторів. Основним продуктом реакції є перегрупований алілхлорид, а вінілхлорид зазвичай утворюється як мінорний продукт. TsN-S-O також може застосовуватися як каталізатор у реакціях нерадикального алільного хлорування олефінів за допомогою NCS, причому неперегрупований алілхлорид утворюється як основний продукт [29]. Так, наприклад, головним продуктом, одержаним з 2-метилгепт-2-ену і NCS у присутності ArSeCl або ArSeSeAr, є перегрупований алілхлорид (96%), тоді як вінілхлорид є мінорним продуктом. Співвідношення перегрупованого алілхлориду і вінілхлориду у суміші продуктів значно варіює і суттєво залежить як від структури олефіну, так і від природи використаного каталізатора арилдиселеніду.



Винятком зі звичного перебігу реакції є хлорування β -пінену, який майже винятково утворює неперегрупований алілхлорид.



Література

1. С. Djerassi. *Chem. Rev.* 43(2), 271-317 (1948).
2. И.В. Мачинская, В.А. Бархаш. Реакции и методы исследования органических соединений. Книга 9 / Под ред. В.М. Родионова, Б.А. Казанского, И.Л. Кнунянца, М.М. Шемякина, Н.Н. Мельникова. - Гос. науч.-технич. изд-во хим. л-ры, М.: 1959, 287-381.
3. Bloomfield, G. F. *J. Chem. Soc.* 114 (1944); Ettlinger, M. G., Fieser, L. F. *J. Biol. Chem.* 164, 451 (1946); Howton, D. R., Buchman, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 2517 (1948).
4. Buisman, J. A. K., Stevens, W., Vliet, J. *Rec. Trav. Chim.* 66, 83 (1947).
5. Howton, D. R., Buchman, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 2517 (1948).

6. Blomquist, A. T., Baldwin, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 29 (1948).
7. Buu-Hoi. *Ann.* 556, 1 (1944). Steinkopf, W., Otto, A. *Ann.* 424, 61 (1921).
8. Bell F. *J. Chem. Soc.* 3243 (1956).
9. Meystre, C., Ehmann, L., Neher, R., Miescher, K. *Helv. Chim. Acta*, 28, 1252-1257 (1945); Meystre, C., Miescher, K. *Helv. Chim. Acta*, 28, 1497-1506 (1945); Meystre C., Wettstein A. *Helv. Chim. Acta*, 30, 1037 (1947).
10. Meystre C., Wettstein A. *Helv. Chim. Acta*, 30, 1262 (1947); Meystre, C., Miescher, K.: *Helv. Chim. Acta* 29, 33 (1946).
11. Ruzicka, L., Plattner, P. A., Heusser, H., Pataki, J. *Helv. Chim. Acta*, 29, 936 (1946).
12. Barnes R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 145 (1948).
13. M. B. Smith and J. March. *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure.* 6-th edition. 2007, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.
14. McGrath B. P., Tedder J. M. *Proc. Chem. Soc.* 80 (1961).
15. Skell P. S., Day J. C. *Acc. Chem. Res.* 11, 381 (1978); Tanner D. D., Reed D. W., Tan S. L., Meintzer C. P., Walling C., Sopchik A. *J. Am. Chem. Soc.* 107, 6576 (1985); Lüning U., Seshadri S., Skell P.S. *J. Org. Chem.* 51, 2071 (1986); Zhang Y., Dong M., Jiang X., Chow Y.L. *Can. J. Chem.* 68, 1668 (1996).
16. Chow, Y. L., Naguib, Y. M. A. *Rev. Chem. Intermed.* 5, 325 (1984).
17. Ziegler K., Spaeth A., Schaaf E., Schumann W., Winkelmann E. *Ann.*, 551, 80 (1942).
18. Greenwood F. L., Kellert M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 75 (19), 4842-4843 (1953).
19. Schmid, H., Karrer, P. *Helv. Chim. Acta* 29, 573 (1946).
20. *The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*, Patai, S., Ed., New York: Wiley, 1973, part 1, 549-550.
21. Stork, G., Jung, M.E., Colvin, E., Noel, Y., *J. Am. Chem. Soc.* 96, 12, 3684-3687 (1974).
22. Вейганд-Хильгетаг. *Методы эксперимента в органической химии*, Москва: Химия, 1968, 135-139.
23. Bateman L., Cunneen J.I., Koch H.P. *Nature*, 164, 242-242 (1949); L. Bateman, J. I. Cunneen. *J. Chem. Soc.*, 1950, 941-946; M. S. Kharasch, R. Malec, N. C. Yang. *J. Org. Chem.*, 22, 11, 1443-1444 (1957).
24. Md. M. Baag, A. Kar, N. P. Argade. *Tetrahedron* 59, 6489-6492 (2003).
25. Eberle, K.M., Nuninger, F. *J. Org. Chem.*, 57, 9, 2689-2691 (1992); Novikov, S.S., Sevast'yanova, V.V., Fainzil'berg, A.A. *Usp. Khim.*, 31, 12, 1417-1436 (1962); Ducrot, H.P., Beauhaire, J., Lallemand, Y.J. *Tetrahedron Lett.*, 31, 27, 3883-3886 (1990); Bateson, H.J., Robins, M.A., Southgate, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1, 29-35 (1991); Masaki, Y., Imaeda, T., Oda, H., Itoh, A., Shiro, M., *Chem. Lett.*, 7, 1209-1212 (1992).
26. Howton, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2060 (1947).
27. Xu, B., Zhao, S. *Synthesis*, 139-143 (2000).
28. M. Yamanaka, M. Arisawa, A. Nishida, M. Nakagawa. *Tetrahedron Lett.* 43, 2403-2406 (2002).
29. T. Hori, K. B. Sharpless. *J. Org. Chem.*, 44, 23, 4204-4208 (1979).