

Н-ГАЛОГЕНОІМІДИ В ОРГАНІЧНОМУ СИНТЕЗІ

ЛЕКЦІЯ 1

ЗМІСТ

1. Механізм радикального алільного бромовання
 2. Аліфатичні та аліциклічні моноолефіни
 3. Поліолефіни
 4. Реакція Хундікера
 5. Перегрупування Гофмана
 6. Реакції приєднання за подвійним зв'язком
 - 6.1. Галогідратация
 - 6.2. Галоестерифікація
 - 6.3. Галоестерифікація
 - 6.4. Аміногалогенування
 - 6.5 Флуорогалогенування олефінів
 7. Зняття захисту із функціональних груп
- Висновки

(посилання відповідають посиланням посібника

Вибрані методи синтезу органічних сполук. N-галогеноіміди в органічному синтезі:
навч. посіб. / О. В. Гордієнко, Т. В. Любчук. – К.: ВПЦ "Київський університет", 2017. – 319 с.)

Заміщення алільного та бензильного атомів гідрогену на атом бромованні 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 іон), який утворюється при дисоціації, стабілізується шляхом делокалізації. Таким чином, алільний і бензильний гідрогени легко заміщуються бромом із NBS.

Для проведення алільного бромовання NBS використовується замість Br_2 , оскільки останній переважно реагує з подвійними зв'язками з утворенням дибромідів. Перевага NBS полягає в 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 та перекристалізованого NBS у безводному CCl_4 із застосуванням радикального ініціатора (азобісізобутиронїтрил AIBN, пероксид, наприклад ди-*трет*-бутилпероксид або дибензоїлпероксид (DBPO), УФ-опромінення). Алільне бромовання NBS може також ініціюватися нагріванням або застосуванням NBS на SiO_2 .

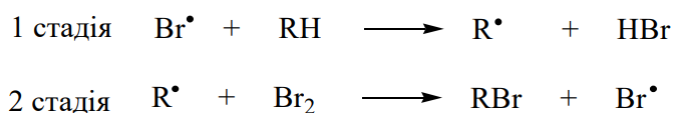
Найпоширенішим розчинником є тетрахлорид карбону. У деяких випадках певні переваги має бензен [3], тому що NBS значно краще розчиняється в бензені, ніж у CCl_4 . Бензен не реагує з NBS у присутності пероксиду за звичайних умов, але він не може використовуватися у присутності каталізаторів, таких як AlCl_3 . Зрідка використовувалися петролейний ефір [4], гептан [5], але вони не виявили очевидних переваг. Хлороформ [1,6] дає чудові результати, особливо у 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 в надлишку реагенту.

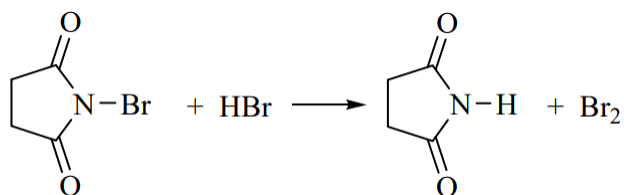
При бромованні аліфатичних і циклічних олефінів рекомендується брати надлишок бромованої речовини, щоб уникнути полібромовання. При бромованні ароматичних сполук, як правило, застосовують надлишок бромованої речовини [7, 8]. Бромовання ненасичених стероїдів [9] і кетостероїдів [10] ведуть рівномолекулярною кількістю NBS, а бромовання ненасичених естерів стероїдів – його надлишком [11]. Для реакції дегідровання 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.

1. Механізм радикального алільного бромовання

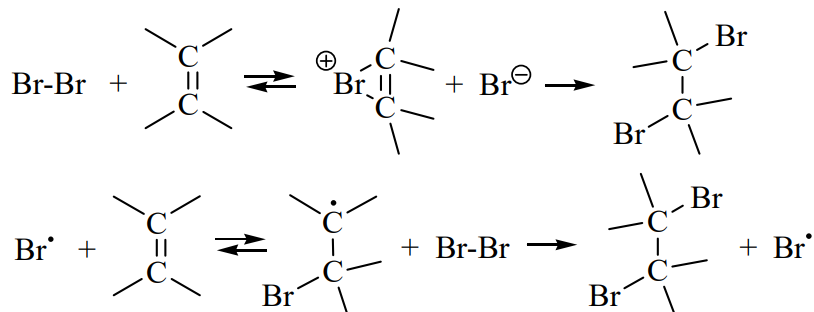
Запропоновано вільнорадикальний механізм алільного бромовання [13]. Частинкою, яка фактично вилучає гідроген із субстрату, є атом бромов. Реакція ініціюється малими кількостями $\text{Br}^\bullet$, що утворилися внаслідок гомолітичного розщеплення зв'язку Br_2 за наявності радикального ініціатора (УФ, AIBN, пероксид). Після утворення $\text{Br}^\bullet$ головні стадії поширення реакції є такими:



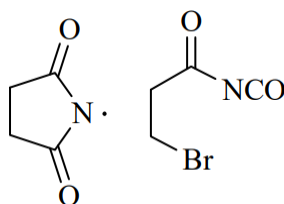
Джерелом Br_2 є швидка іонна реакція між *N*-бромосукцинїмідом і HBr , що вивільнився на стадії 1:



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



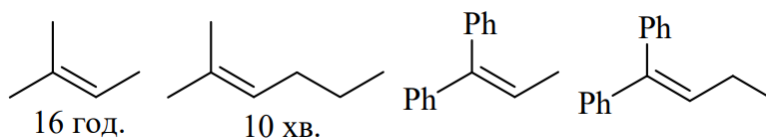
Другий атом бромов надходить з іншої бромовмісної молекули або іона. Це, очевидно, не є проблемою в реакціях із бензильними сполуками, оскільки бензеновий цикл не схильний до таких реакцій приєднання. Якщо концентрація достатньо низька, існує мала ймовірність того, що відповідна частинка опиниться поблизу, 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 бромов і якщо видаляти бромоводень, щойно він утвориться, щоб не було можливості закінчити стадію приєднання. Це справді було продемонстровано [14]. Якщо *N*-бромосукцинімід використовується для бромовання неалкенільних субстратів, зокрема алканів, можливий інший механізм [15], що включає вилучення гідрогену з субстрату сукцинімідильним радикалом (див. огляд [16]).



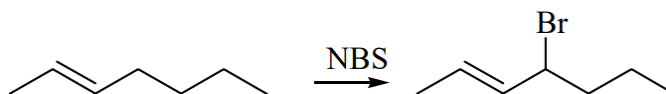
Цей механізм полегшується розчинниками (наприклад, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , MeCN), у яких NBS краще розчинний, і присутністю малих слідів алкену, який не містить алільного гідрогену (наприклад, етену). Алкен слугує для уловлювання $\text{Br}\cdot$, що утворюється з реагенту. Серед доказів на користь механізму, що включає сукцинімідильний радикал, можна назвати селективності вилучення, подібні до таких для атомів $\text{Cl}\cdot$, і виділення β -бромпропіонілізоціанату $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CONCO}$, що утворюється при розкритті циклу радикалу.

2. Аліфатичні та аліциклічні моноолефіни

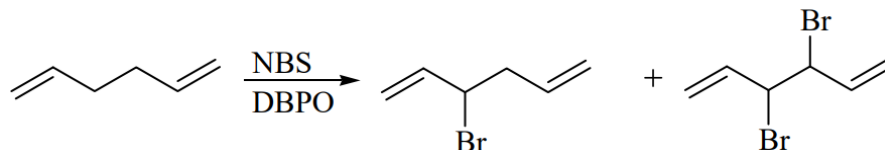
Під час алільного бромовання етиленових сполук спостерігається загальна закономірність: атом гідрогену метиленової групи, розташованої в алільному положенні, вступає в реакцію легше, ніж атом гідрогену аналогічно розташованої метильної групи. Проте, зазвичай, виділяють термодинамічну суміш алілбромідів, оскільки і алільний радикал, і алілбромід схильні до ізомеризації за умов реакції. Наприклад, для бромовання 2-метилбут-2-ену потрібно 16 год, тоді як із 2-метилгекс-2-еном реакція закінчилася за 10 хв [17]. Така ж ситуація спостерігалася з дифенілолефінами.



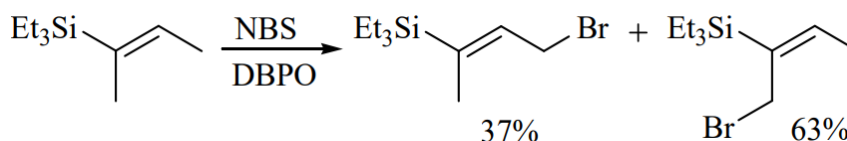
Гепт-2-ен реагував із NBS у присутності DBPO з утворенням 4-бромгепт-2-ену [18].



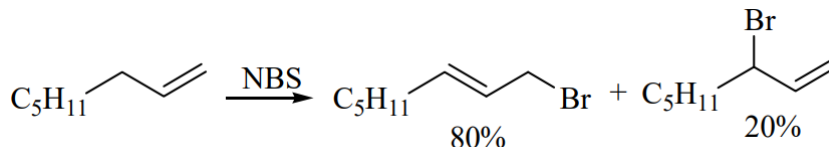
Для заміщення біля третинного атома карбону необхідна присутність каталізатора DBPO [19]. Олефіни, що містять нормальний і розгалужений ланцюги, бромуються NBS шляхом заміщення лише одного атома гідрогену в кожному алільному положенні. Наприклад, гекса-1,5-дієн реагує з NBS у присутності DBPO, утворюючи суміш 3-бромо- і 3,4-дибромогекса-1,5-дієну [20].



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

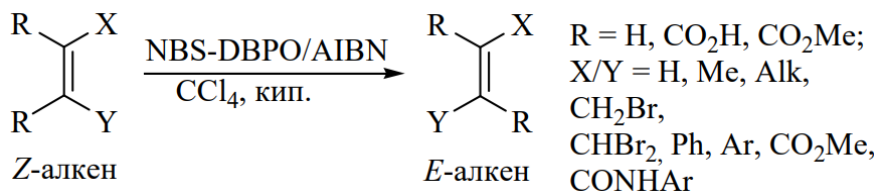


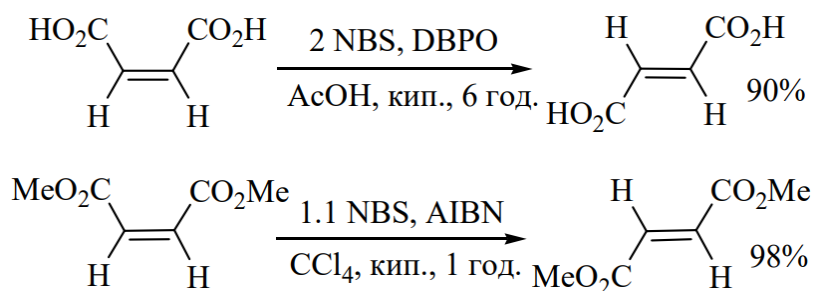
За наявності чотирьох алільних груп на C=C-зв'язок, як у молекулі тетраметилетилену, можливе чотириразове бромовання [22]. У деяких випадках під час бромовання NBS спостерігалися алільні перегрупування. Наприклад, при бромованні окт-1-єну утворюється 80% 1-бромоокт-2-єну і 20% 3-бромоокт-1-єну [23].



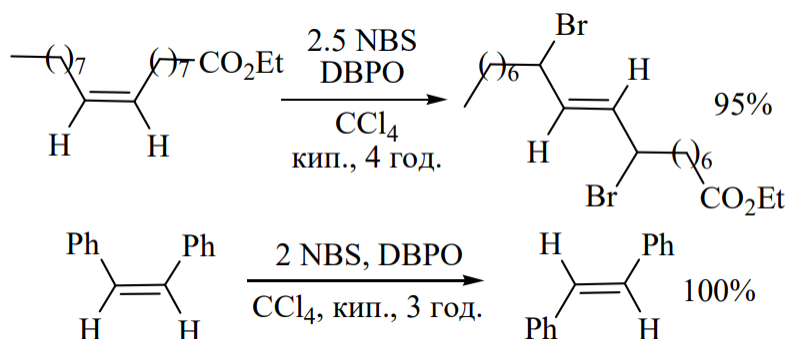
При дії NBS на додецил-1-єн виділено 1,4-дибромододєцил-2-єн [17].

Систему NBS/DBPO/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-DBPO у киплячій оцтовій кислоті дала фумарову кислоту з виходом 90%, тоді як диметилмалеат при обробці NBS-AIBN у киплячому CCl_4 дав диметилфумарат із виходом 98%.

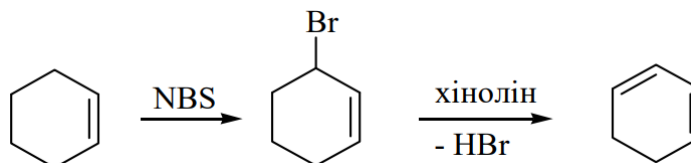




Z-Метилолеат при реакції з NBS-DBPO у киплячому CCl₄ дає *E*-дибромометилолеат із виходом 98%, тоді як за тих самих умов *Z*-стильбен перетворювався на *E*-стильбен із виходом майже 100%.



Якщо субстрати не містять алільних атомів гідрогену, відбувається тільки ізомеризація алкену. При бромованні аліциклічних олефінів [25] у більшості випадків як основний продукт реакції утворюється продукт алільного бромовання. Так, Циглер бромованням циклогексену одержав із хорошим виходом 3-бромциклогекс-1-ен [17]. Дегідробромованням цієї сполуки за допомогою хіноліну можна одержати циклогекса-1,3-дієн із виходом 80–90%; це найпростіший метод одержання циклогекса-1,3-дієну.

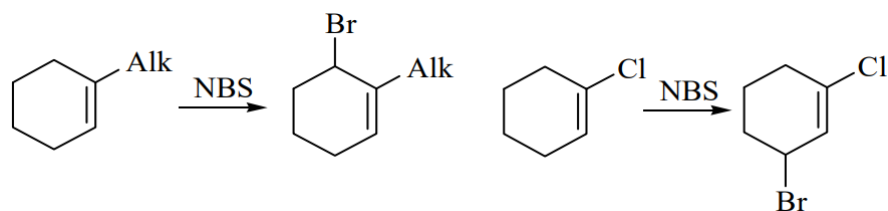


Спроби введення атомів бром у обидва алільні положення дією надлишку NBS на циклогексен не мали успіху. 3,6-дибромциклогекс-1-ен вдалося одержати як продукт реакції між NBS і 3-бромциклогекс-1-еном.

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

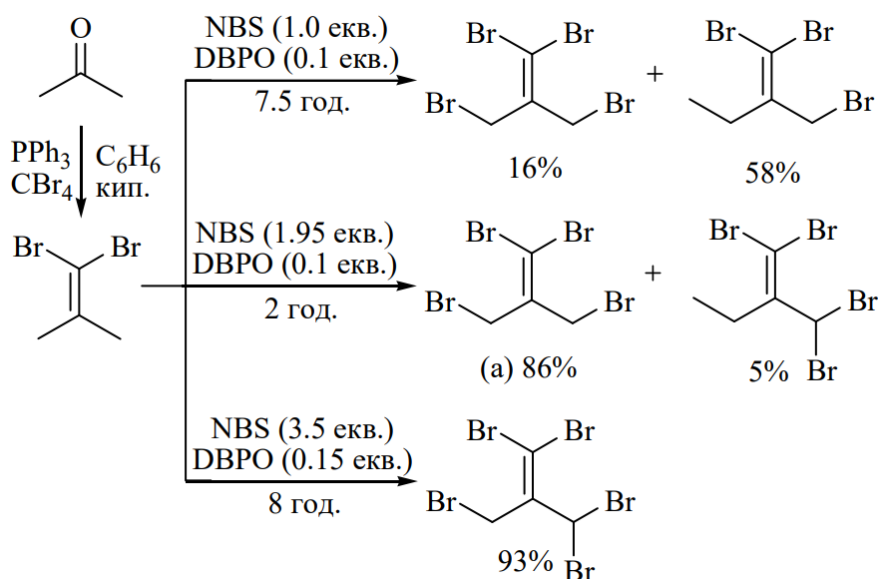
У заміщених циклічних олефінах алільне бромовання також можливе по кожному алільному положенню; однак, такі продукти зазнають подальших перетворень, включно з алільними

перегрупуваннями та виділенням HBr . Дія NBS на різні заміщені циклогексени й циклопентени показала, що в той час, як 1-алкіл-1-циклогексени давали переважно 6-бромопохідну, відповідна 1-хлоропохідна дала 3-бромозаміщену сполуку. Циклопентени реагували аналогічно [22].

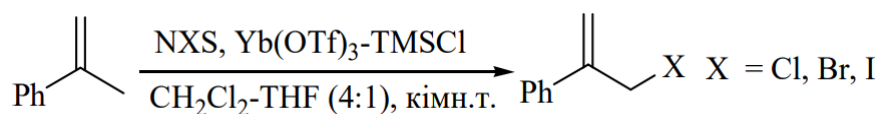


У деяких випадках реакція приєднання переважає над реакцією заміщення. Це спостерігається, зокрема, при бромованні циклобутену, коли основним продуктом реакції є 1,2-дибромоциклобутан (вихід 48%), тоді як 3-бромоциклобут-1-ен одержано тільки з мізерним виходом (близько 1%) [5].

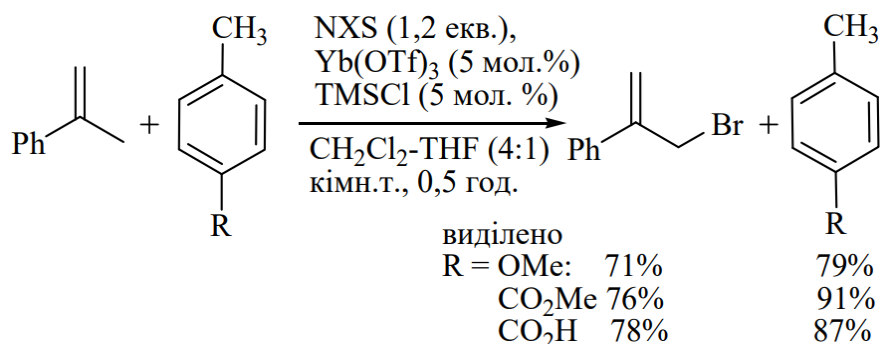
Вільнорадикальне бромовання *гем*-дигалогеноалкенів із 1.95 екв NBS за наявності 10% DBPO дає дибромовану похідну (а) із виходом 86%. Із 3.5 екв NBS утворювався трибромований продукт із виходом 93%. Цікаво, що тетрабромовані продукти не утворюються навіть при застосуванні 6 екв NBS [27].



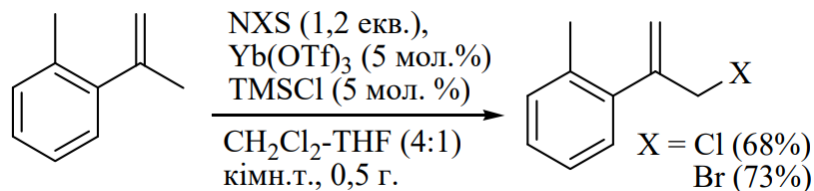
Алілгалогеніди (алілброміди, -хлориди, -йодиди) можна отримати з високими виходами шляхом нерадикального селективного галогенування 1,1-дизаміщених алкенів за допомогою *N*-галогеносукцинімідів (NXS), яке каталізується $\text{Yb}(\text{OTf})_3\text{-TMSCl}$ [28]. Наприклад, α -метилстирен реагує з NBS у присутності $\text{Yb}(\text{OTf})_3\text{-TMSCl}$ у $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-THF}$ (4:1) за кімнатної температури протягом 30 хв з утворенням бромопохідної з виходом 84%. За описаних умов вдалося провести не лише бромовання, але також хлорування та йодування цієї сполуки. Бромовання 2,4,4-триметилпент-1-ену дало 2-(галогенометил)-4,4-диметилпент-1-ен із високим виходом як єдиний продукт реакції.



Характерною рисою Yb(OTf)₃-TMSCl-каталізованого галогенування є те, що, на відміну від традиційного радикального галогенування *N*-галогеносукцинімідами реакція відбувається селективно не в бензильне, а в алільне положення з утворенням алілгалогенідів. Так, у конкурентній реакції за участю α-метилстирену 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 NXС в алільне положення з утворенням відповідних галогенідів із високими виходами. Жодних інших ізомерів виявлено не було. На підставі одержаного результату було зроблено припущення, що галогенування за описаних умов відбувається не через радикальний механізм.

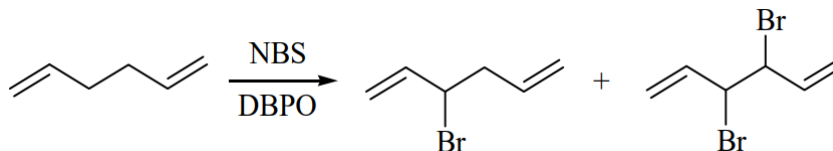


1. Djerassi C. // Chem. Rev. – 1948. – Vol. 43. – P. 271.
2. Реакции и методы исследования органических соединений / под ред. Родионова В. М., Казанского Б. А., Кнунянца И. Л. и др. – М.: Гос. науч.-технич. изд-во хим. л-ры, 1959. – Кн. 9. – С. 287–381.
3. Bloomfield G. F. // J. Chem. Soc. – 1944. – P. 114; Ettlinger M. G. // J. Biol. Chem. – 1946. – Vol. 164. – P. 451.
4. Buisman J. A. K. // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. – 1947. – Vol. 66. – P. 83.
5. Howton D. R. // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70. – P. 2517.
6. Blomquist A. T. // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70. – P. 29.
7. Buu-Hoï. // Ann. – 1944. – Vol. 556. – P. 1; Steinkopf W. // Ann. – 1921. – Vol. 424. – P. 61.
8. Bell F. // J. Chem. Soc. – 1956. – P. 3243.
9. Meystre C. // Helv. Chim. Acta. – 1945. – Vol. 28. – P. 1252; Meystre C. // Helv. Chim. Acta. – 1945. – Vol. 28. – P. 1497; Meystre C. // Helv. Chim. Acta. – 1947. – Vol. 30. – P. 1037.
10. Meystre C. // Helv. Chim. Acta. – 1947. – Vol. 30. – P. 1262; Meystre C. // Helv. Chim. Acta. – 1946. – Vol. 29. – P. 33.
11. Ruzicka L. // Helv. Chim. Acta. – 1946. – Vol. 29. – P. 936.
12. Barnes R. A. // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70. – P. 145.
13. March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure / M. B. Smith, J. March; 6-th edition. – New Jersey: John Wiley & Sons, 2007. – P. 960–963.
14. McGrath B. P. // Proc. Chem. Soc. – 1961. – P. 80.
15. Skell P. S. // Acc. Chem. Res. – 1978. – Vol. 11. – P. 381; Tanner D. D. // J. Am. Chem. Soc. – 1985. – Vol. 107. – P. 6576; Lüning U. // J. Org. Chem. – 1986. – Vol. 51. – P. 2071; Zhang Y. // Can. J. Chem. – 1996. – Vol. 68. – P. 1668.
16. Chow Y. L. // Rev. Chem. Intermed. – 1984. – Vol. 5. – P. 325.
17. Ziegler K. // Ann. – 1942. – Vol. 551. – P. 80.
18. Greenwood F. L. // J. Am. Chem. Soc. – 1953. – Vol. 75. – P. 4842.
19. Schmid H. // Helv. Chim. Acta. – 1946. – Vol. 29. – P. 573.
20. The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond / S. Patai. –

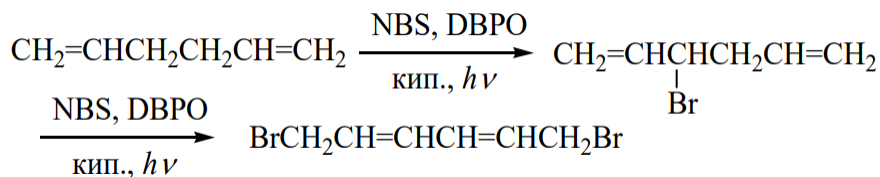
NewYork : Wiley, 1973, part 1. – P. 549–550. 21. Stork G. // J. Am. Chem. Soc. – 1974. – Vol. 96. – P. 3684. 22. Вейганд К. Методы эксперимента в органической химии / К. Вейганд, Г. Хильгетаг. – М. : Химия, 1968. – С. 135–139. 23. Bateman L. // Nature. – 1949. – Vol. 164. – P. 242; Bateman L. // J. Chem. Soc. – 1950. – P. 941; Kharasch M. S. // J. Org. Chem. – 1957. – Vol. 22. – P. 1443. 24. Baag Md. M. // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59. – P. 6489. 25. Eberle K. M. // J. Org. Chem. – 1992. – Vol. 57. – P. 2689; Новиков С. С. // Усп. Хим. – 1962. – Т. 31. – С. 1417; Ducrot H. P. // Tetrahedron Lett. – 1990. – Vol. 31. – P. 3883; Bateson H. J. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1991. – Vol. 1. – P. 29; Masaki Y. // Chem. Lett. – 1992. – Vol. 7. – P. 1209. 26. Howton D. R. // J. Am. Chem. Soc. – 1947. – Vol. 69. – P. 2060. 27. Xu B. // Synthesis. – 2000. – P. 139. 28. Yamanaka M. // Tetrahedron Lett. – 2002. – Vol. 43. – P. 2403.

3. Поліолефіни

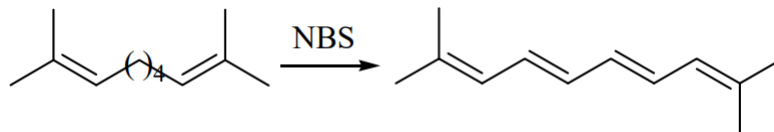
Олефіни, що містять нормальний і розгалужений ланцюги, бромуються NBS шляхом заміщення тільки одного атома гідрогену в кожному алільному положенні. Наприклад, 1,5-гексادیєн (діаліл) реагує з NBS у присутності DBPO, утворюючи суміш 3-бromo- і 3,4-дibromo-1,5-гексادیєну [1].



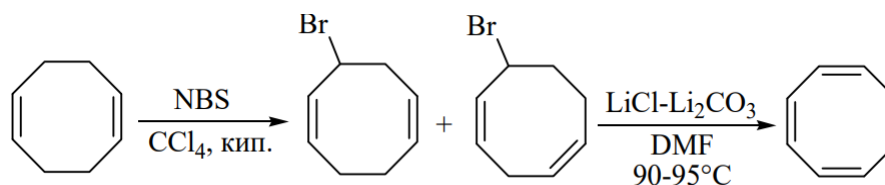
Однак бромовання поліолефінів NBS може супроводжуватися алільним перегрупуванням або дегідробромованням моноброміду, що утворився. Так, дія NBS на діаліл у присутності DBPO при опроміненні світлом потужних ламп розжарювання й кип'ятінні веде до 3-бромогексادیєну-1,5 і невеликої кількості 6-бромогексادیєну-1,4 [2–5]. При подальшому бромованні монобромосполуки замість очікуваного 3,4-дibромогексادیєну-1,5 одержують 1,6-дibромогексادیєн-2,4, який є результатом двох алільних перегрупувань.



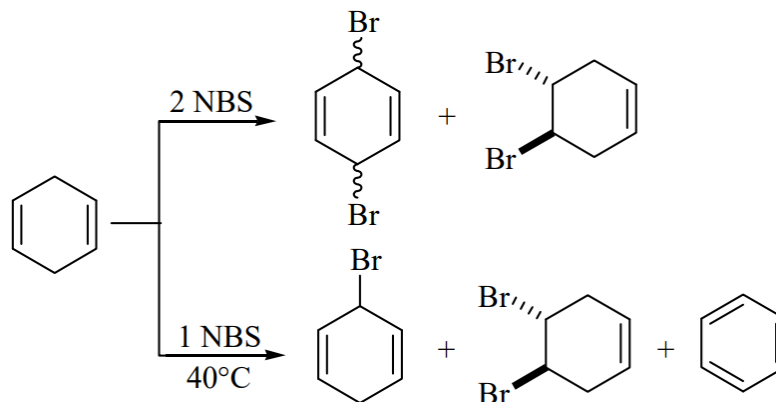
Алільні перегрупування також спостерігаються при дибромованні додецилену й інших поліолефінів [6–9]. 2,9-Диметилдекадієн-2,8 реагує з 2 моль NBS з утворенням продукту дегідрування 2,9-диметилдекатетраєну-2,4,6,8 [6].



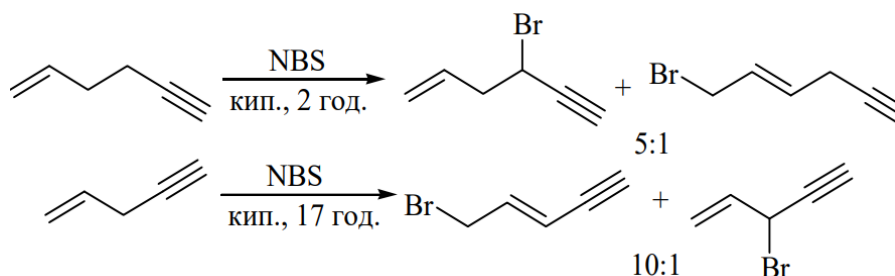
Хоча алільне бромовання 1,5-циклооктадієну за допомогою NBS у CCl_4 у присутності DBPO дає суміш 3-бromo-1,5-циклооктадієну і 6-бromo-1,4-циклооктадієну [10], дегідробромовання цієї суміші за допомогою $\text{LiCl-Li}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ дає тільки 1,3,5-циклооктатрієн, який перебуває в рівновазі зі своїм валентним ізомером біцикло[4.2.0]окта-2,4-дієном [11, 12].



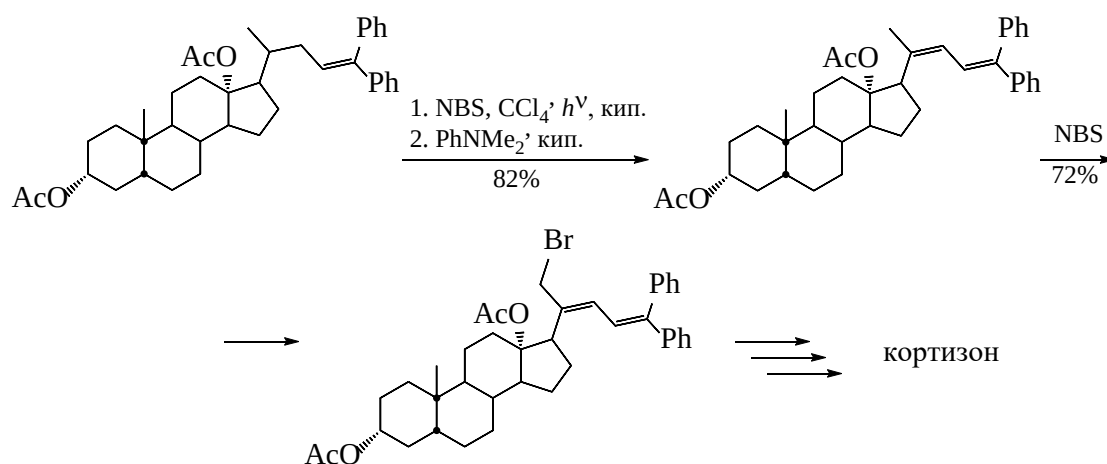
Склад продуктів бромовання циклогекса-1,4-дієну за допомогою NBS залежить від умов реакції [13]. Так, реакція 2 екв NBS з 1 екв циклогекса-1,4-дієну веде до утворення суміші 29 3,6-дибромо-1,4-циклогексадієну і транс-4,5-дибромоциклогексену. Циклогекса-1,4-дієн реагує з 1 екв NBS при 40 °С з утворенням 3-бромоциклогекса-1,4-дієну та певної кількості диброміду, а також бензену, який утворюється внаслідок дегідробромовання моноброміду.



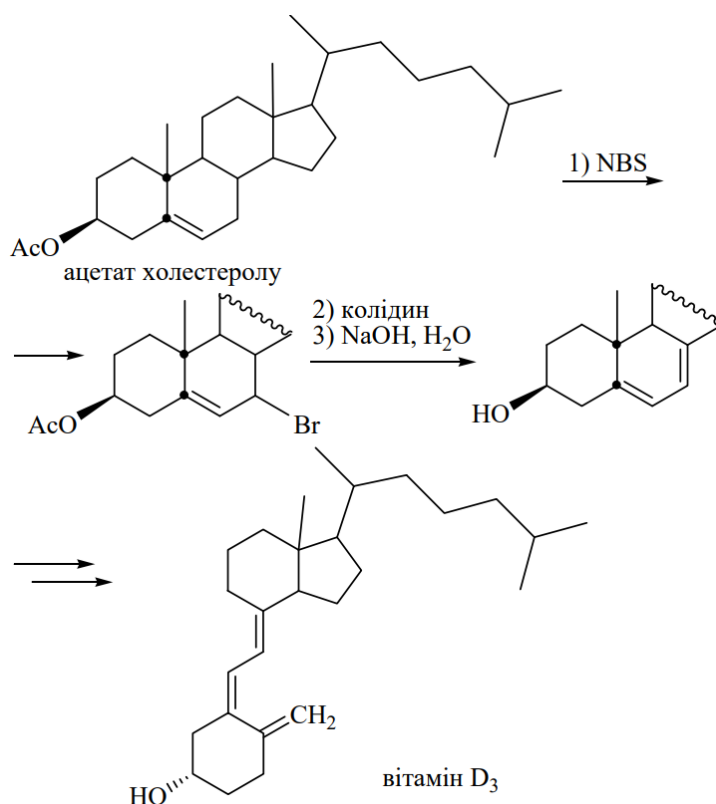
Метиленова група, з'єднана з потрійним зв'язком, більш реакційноздатна, ніж метиленова група поруч із подвійним зв'язком. Так, у випадку гекс-1-ен-5-іну одержано 4-бромогекс-1-ен-5-ін (27 %) і 1-бромогекс-2-ен-5-ін (5 %), який є результатом алільного перегрупування 3-бромогекс-1-ен-5-іну. Аналогічно з пент-1-ен-4-іну утворюються 1-бромопент-2-ен-4-ін і 3-бромопент-1-ен-4-ін (співвідношення 10:1) [14].



NBS знайшов застосування у промисловому виробництві кортизону [8. Reagents for Organic Synthesis / L. F. Fieser, M. Fieser. – New York : Wiley, 1967. – P. 78–79]. На схемі показано дві важливі стадії цього синтезу. На першій стадії дифенілметиленова похідна внаслідок реакції з NBS зазнає бромовання в положення С-22. Елімінування гідрогенброміду з цього продукту внаслідок нагрівання з N,N-диметиланіліном дає дієн. На другій стадії ще одне алільне бромовання цього дієну приводить до бромометильної похідної, яка за кілька стадій перетворюється на кортизон.

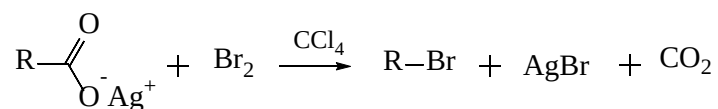


Чимало досліджень присвячено бромованню естерів холестеролу з метою синтезу, зокрема, провітаміну D3 [13,14]. Наприклад, ацетат холестеролу бромується за допомогою NBS у положення 7 з утворенням бромпохідної, яку можна дегідробромувати з одержанням 7-дегідрохолестеролу (загальний вихід ~30 %) [13]. Це дало новий покращений метод синтезу провітаміну D3. Інші холестеролестери дали такі самі результати [15].

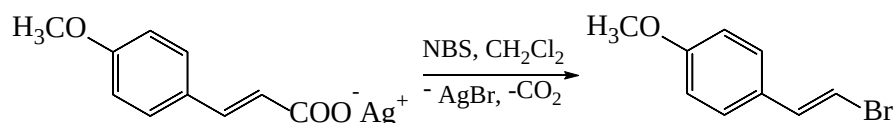


4. Реакція Хунсдікера

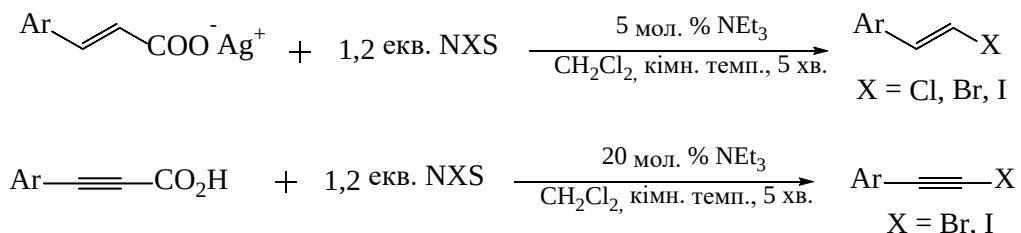
Декарбосилування срібних солей карбонових кислот до алкілбромідів при обробці бромом відоме як реакція Хунсдікера. Одержаний алкілбромід містить на один атом карбону менше, ніж вихідна кислота.



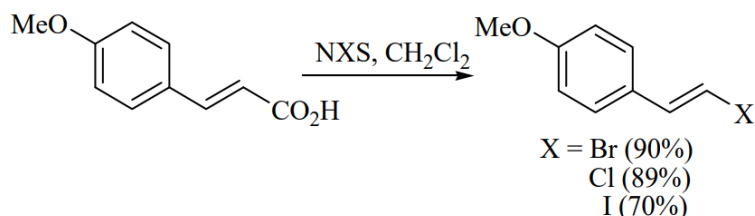
Дуже хороші результати одержано для кислот з алкільними групами, що містять від 2 до 18 карбонів. Реакція відбувається з кислотами як із лінійними, так і розгалуженими ланцюгами. Однак метод рідко спрацьовує зі сполуками, що містять ненасичені зв'язки. У випадку ароматичних карбоксилатів реакція Хунсдікера можлива, якщо ароматичний цикл містить електроноакцепторні групи. Якщо ж ароматична система містить електронодонорні групи, бром швидше заміщуватиме один з атомів гідрогену в ароматичному циклі, ніж сприятиме реакції Хунсдікера. Однак застосування NBS замість броду дає бажаний продукт Хунсдікера. Цей реагент особливо корисний, оскільки повільно генерує вільні радикали броду. Наприклад, у наведеній нижче реакції застосування NBS знижує ймовірність електрофільного заміщення в бензеновому кільці.



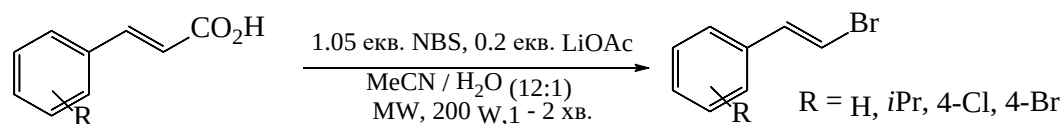
При застосуванні триетиламіну як каталізатора (5–20 мол. %) в реакції Хунсдікера з *N*-галогеносукцинімідами (NXS) як джерелом Cl^+ , Br^+ або I^+ коричні та пропіолові кислоти перетворювалися, відповідно, на α -галогеностирени і 1-галогено-1-алкіни з виходами 60–98% упродовж 1–5 хв [1]:



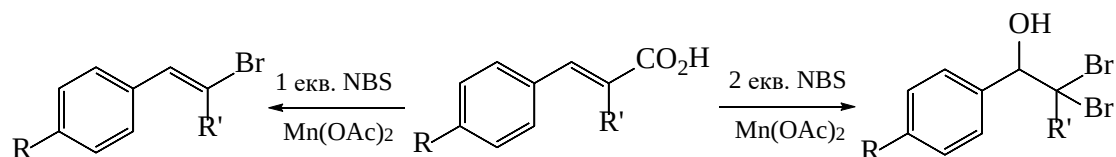
Так, 4-метоксикорична кислота за описаних умов майже кількісно перетворюється на 4-метокси- α -бромостирен:



(*E*)- β -Арилвінілброміди легко утворюються з виходами від 71 до 92% протягом короткого часу (1–2 хв) при мікрохвильовому опроміненні відповідних 3-арилпропенових кислот за наявності NBS і каталітичної кількості ацетату літію [2]. При цьому утворюється лише від 2 до 5% *Z*-ізомеру.



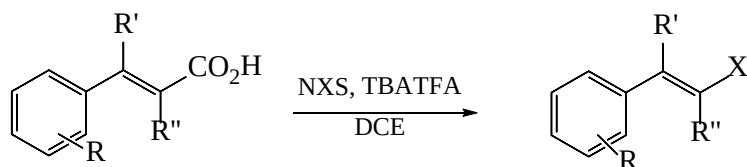
Манган(II) ацетат було використано як каталізатор реакції α,β -ненасичених ароматичних карбонових кислот із NBS у системі MeCN/вода. Результат реакції залежить від кількості взятого до реакції NBS: із 1 екв утворюються галогеноалкени, якщо ж уводити в реакцію 2 екв NBS, відбувається подальше приєднання за подвійним зв'язком з утворенням відповідних бромогідринів – β -(дибромометил)бензенметанолів [3].



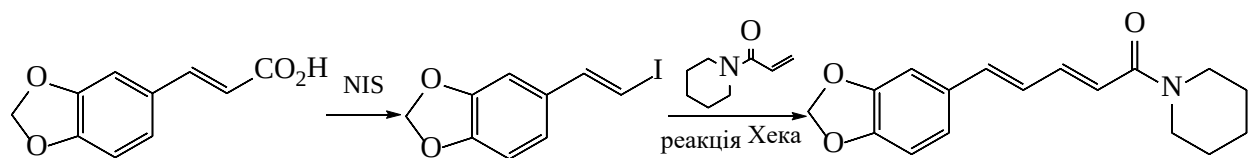
$R = \text{H, Me, OMe, Cl; } R' = \text{H, Me}$

Виходи бромоалкенів становлять від 73 до 95%, бромогідринів 78–98%, і лише в разі наявності електроноакцепторного атома хлору знижуються до 35 і 37 %, відповідно.

Каталізована тетрабутиламоній трифлуороацетатом (TBATFA) реакція α,β -ненасичених карбонових кислот дає відповідні галогенопохідні при обробці *N*-галогеносукцинімідами у дихлороетані (DCE) [4]. Так, із коричної кислоти, NBS і TBATFA в DCE за кімнатної температури протягом 6 год утворюється β -стирен із виходом 73%. Натомість некаталізована реакція дає конверсію лише 14%. Описаний метод поширено на бромо-, хлоро- і йододекарбоксилювання різних заміщених коричних кислот за участю NBS, NCS і NIS. Відповідні галогеніди одержано з високими виходами, причому кислоти, що містять електронодонорні замісники, виявили вищу реакційну здатність, ніж кислоти з електроноакцепторними групами.



Цей метод дозволив скоротити кількість стадій у синтезі природного продукту піперину:

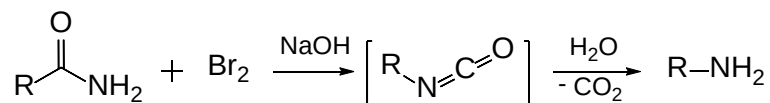


Усі попередні способи одержання піперину є складним багатостадійним методом.

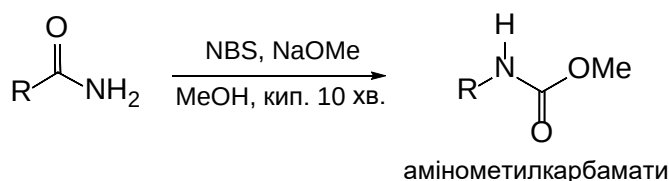
1. Das J. P. // J. Org. Chem. – 2002. – Vol. 67. – P. 7861. 2. Kuang C. // Synthesis. – 2005. – P. 1319. 3. Chowdhury S. // Tetrahedron Lett. – 1996. – Vol. 37. – P. 2623. 4. Naskar D. // Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol. 39. – P. 699.

5. Перегрупування Гофмана

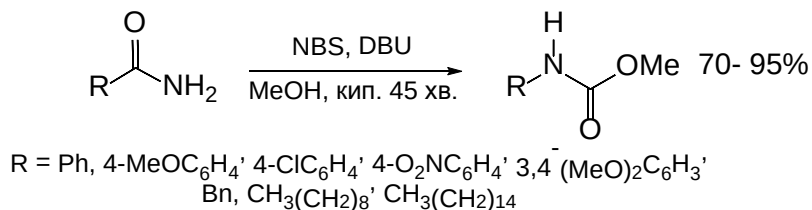
Перегрупування Гофмана відоме як перетворення первинного амідів на первинний амін зі зменшенням кількості атомів карбону на один при дії бромів та NaOH:



Аналогічну бромову роль може виконувати також NBS за наявності сильної основи. Так, обробка ряду *para*-заміщених ароматичних і первинних аліфатичних карбоксамідів за допомогою NBS і NaOMe в метанолі при нагріванні до кипіння протягом 10 хв приводить до конверсії карбоксамідів у відповідні первинні амінометилкарбамати з майже кількісними виходами [1]. М'які окисні умови цього модифікованого перегрупування Гофмана виявилися особливо корисними для синтезу *para*-заміщених анілінів.



За наявності 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU) відповідні карбамати утворюються з виходами від 70 до 95% [2, 3].

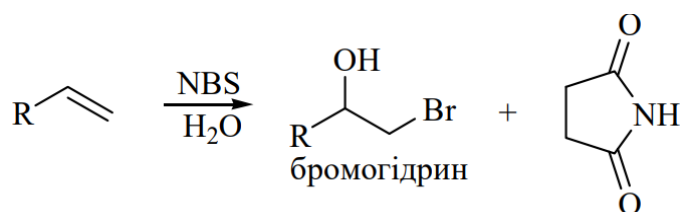


1. Huang X. // Tetrahedron Lett. – 1997. – Vol. 38. – P. 313. 2. Huang X. // J. Org. Chem. – 1997. – Vol. 62. – P. 7495. 3. Keillor J. W. // Organic Syntheses. – 2004. – Coll. Vol. 10. – P. 549.

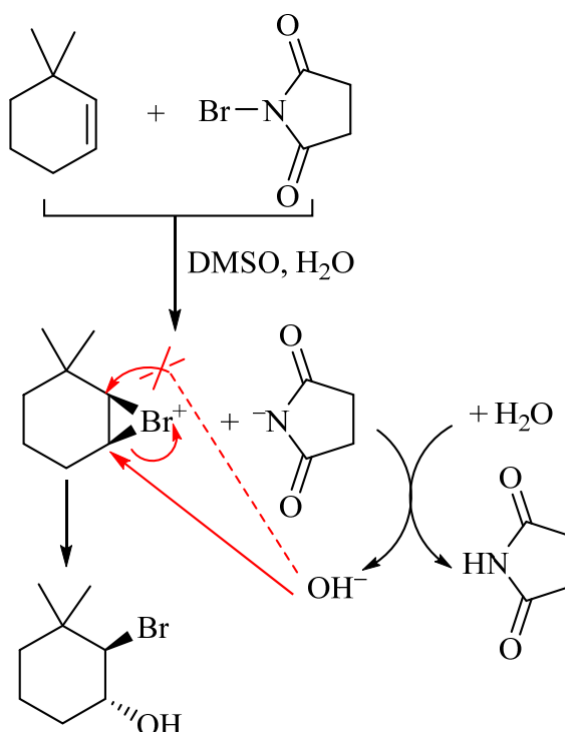
6. Реакції приєднання за подвійним зв'язком

6.1. Галогідратация

Галогеногідрини (β-галогеновані спирти) утворюються у водовмісних розчинниках з алкенів і реагентів, які переносять іони Hal⁺ (наприклад, NBS переносить Br⁺). Галогеноній-іони реагують із водою за механізмом S_N2, унаслідок чого утворюються протоновані галогеногідрини, які потім депротонуються. Приєднання відбувається згідно з правилом Марковнікова і дає *транс*-продукт. Бромогідратация кінцевого алкену звичайно дає **первинний** бромід:



COOH або OH-групи субстрату, розташовані на належній відстані, також можуть розкривати галоній-іонний інтермедіат внаслідок реакції нуклеофіла з тильного боку з утворенням циклічних галогідринових похідних, відповідно, галолактонів або галоестерів. Механізм стерео- і регіоселективного утворення бромогідрину з 1,2-дизаміщеного алкену та NBS показано на схемі нижче [1 Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis / Brückner R. – Springer, 2010. – P. 144-148].

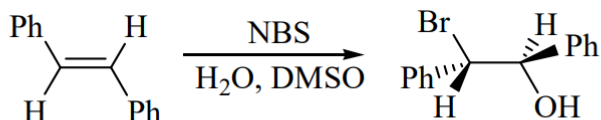


Під час реакції з NBS у водному DMSO циклогексен дає рацемічний *транс*-2-бromo-1-циклогексанол. Цей стереохімічний результат означає, що відбувається *транс*-приєднання. В аналогічній реакції утворення бромогідрину з 3,3-диметилциклогексену диметильований 2-бromo-1-циклогексанол також утворюється *транс*-селективно і регіоселективно. У бромоній-іонному інтермедіаті молекула води не реагує за стерично ускладненим неопентилізованим центром. Це впливає з правил для реакційної здатності за механізмом S_N2 і приводить до високої регіоселективності.

Утворення галогеногідринів важливе не лише саме по собі. Бромогідрини і хлорогідрини можуть стереоселективно циклізуватися в епоксиди шляхом депротонування за допомогою NaN або NaOH унаслідок внутрішньомолекулярної S_N2 реакції. При такому способі епоксиди можуть утворюватися з алкенів за дві стадії. Хоча цей шлях триваліший, ніж одностадійне епоксидування алкенів за допомогою пероксикарбонових кислот, він має свої переваги,

оскільки дозволяє уникнути використання вибухонебезпечних реагентів. Крім того, цей процес стереохімічно дає комплементарні результати відносно епоксидування пероксикислотами.

Оптимальні умови для бромогідrataції алкенів включають додавання порціями твердого або попередньо розчиненого перекристалізованого NBS до розчину алкену в 50–75 % водному DME, THF або *трет*-бутанолі при 0 °C [2 Reagents for Radical and Radical Ion Chemistry / Crich D. – John Wiley & Sons, 2013. – P. 82-83.]. Також як розчинники використовують ацетон [3. Cotterill I.C. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1990. – P. 1661.], ацетонітрил [4 Knapp S. // J. Org. Chem. – 1990. – Vol. 55. – P. 1632.] тощо. Утворення побічних продуктів – диброміду та α -бромокетону – можна мінімізувати, використовуючи перекристалізований NBS. Водний DMSO також можна застосовувати як розчинник; проте, оскільки DMSO легко окиснюється за умов реакції, можуть утворюватися значні кількості диброміду як побічного продукту [5–8. 5. Dalton D.R. // J. Am. Chem. Soc. – 1968. – Vol. 90. – P. 5498. 6. Langman A.W. // Organic Syntheses. – 1988. – Coll. Vol. 6. – P. 184; 1979. – Vol. 59. – P. 16. 7. Young R.J. // J. Org. Chem. – 1993. – Vol. 58. – P. 356. 8. Dalton D.R. // Tetrahedron Lett. – 1967. – Vol. 8. – P. 2875.]. Експерименти з міченими атомами показують, що кисень із диметилсульфоксиду входить у гідроксигрупу бромогідрину; таким чином, роль води полягає в гідролізі проміжного β -бромодиметилсульфоксонієвого іона [6. Langman A.W. // Organic Syntheses. – 1988. – Coll. Vol. 6. – P. 184; 1979. – Vol. 59. – P. 16.].

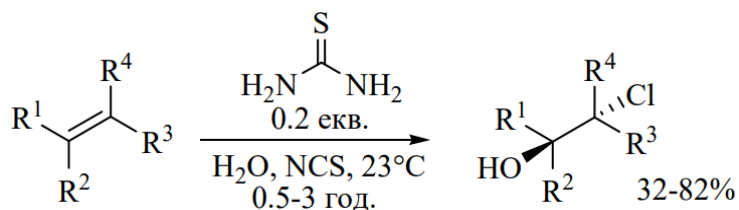


Таблиця 4

	Алкен	Вихід (%)
(<i>Z</i>)-PhCH=CHPh	<i>threo</i> -PhCH(OH)CH(Br)Ph	82
(<i>E</i>)-PhCH=CHCH ₃	<i>erythro</i> -PhCH(OH)CH(Br)CH ₃	92
(<i>Z</i>)-PhCH=CHCH ₃	<i>threo</i> -PhCH(OH)CH(Br)CH ₃	95
PhCH=CH ₂	PhCH(OH)CH ₂ Br	76
Ph-C(CH ₃)=CH ₂	PhC(CH ₃)(OH)CH ₂ Br	89
PhCH ₂ CH=CH ₂	PhCH ₂ CH(OH)CH ₂ Br	83

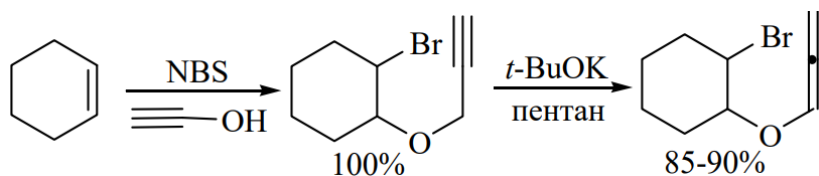
Хоча регіоселективність приєднання в DMSO, зазвичай, відповідає правилу Марковнікова, протилежна орієнтація спостерігається у випадку алкенів, які містять об'ємний *трет*-бутильний замісник. Якщо з подвійним зв'язком зв'язані електрооакцепторні групи, реакція сильно гальмується й може взагалі не відбуватися. У таких випадках бромід-аніон, який утворюється внаслідок реакції DMSO з NBS, конкурує з диметилсульфоксидом за бромоній- (або бромокарбоній-) іонний інтермедіат, що призводить до побічного утворення диброміду. Реакція спряжених дієнів із NBS у водному диметилсульфоксиді відбувається регіо- і стереоселективно.

Тиосечовина може застосовуватися як каталізатор при хлоруванні олефінів за допомогою NCS у присутності води із трансдіастереоселективним одержанням хлорогідринів [18. Bentley P.A. // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49. – P. 1425].

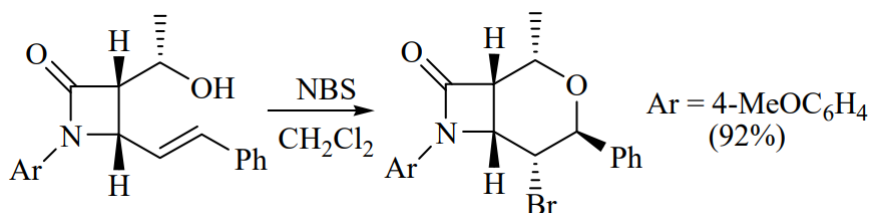


6.2. Галоестерифікація

Реакції олефінів із NBS у спиртах приводять до утворення β -бромоестерів [1. Grady G. L. // *Synthesis*. – 1972. – Vol. 9. – P. 483]. Реакція відбувається згідно із правилом Марковнікова й характеризується високою регіоселективністю. Показана нижче реакція бромоестерифікації із застосуванням пропаргілового спирту може застосовуватися для анелювання з метою синтезу α -метилєн- γ -бутиролактонів [3. Dulcère J. P. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1988. – P. 237].



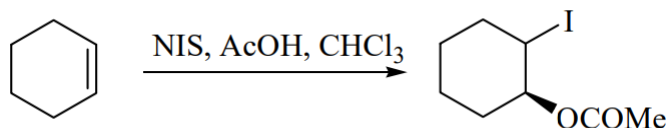
Реакції внутрішньомолекулярної бромоестерифікації й амінобромовання загалом відбуваються дуже легко [8–10. Demole E. // *Helv. Chim. Acta*. – 1971. – Vol. 54. – P. 456. 9. Michael J. P. // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50. – P. 2416. 10. Baskaran S. // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55. – P. 891].



Циклічні олефіни (циклогексен) та олефіни з ароматичними замісниками (стирен та інден) також дають відповідні продукти. За наявності ароматичних замісників небажане бромовання ароматичного ядра не відбувається.

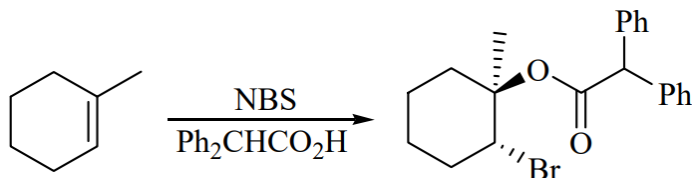
6.3. Галоестерифікація

Реакції олефінів із N-галогеносукцинімідами у присутності кислот дають β -галогеноестери. Прикладом є реакція циклогексену з NIS у хлороформі за наявності оцтової кислоти, що приводить до утворення 2-йодоциклогексилацетату [1. Tamao K. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – Vol. 100. – P. 290.].

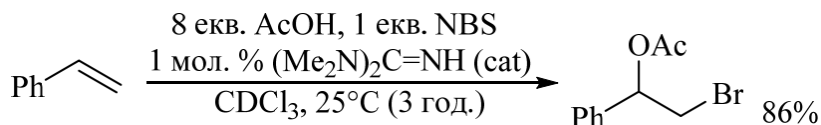


Олефіни реагують із NBS і дифенілоцтовою кислотою у CH_2Cl_2 при 0°C із регіоспецифічним утворенням *транс*- β -бромодифенілоцтових естерів (50–92%), які шляхом

дегідрогалогенування перетворюють на моно(дифенілацетати) *цис*-1,2-діолів [3. Dulcère J.-P. // Synlett. – 1992. – Р. 347]. Із несиметричними олефінами реакція регіоселективно дає β -бromoоцтовий естер згідно з правилом Марковнікова.

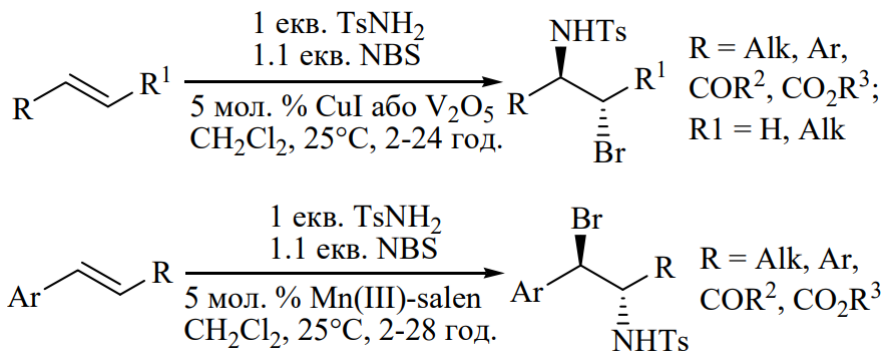


Тетраметилгуанідин каталізує bromоацетоксилювання алкенів за допомогою NBS і оцтової кислоти [6. Ahmad S. M. // Tetrahedron Lett. – 2007. – Vol. 48. – Р. 915].

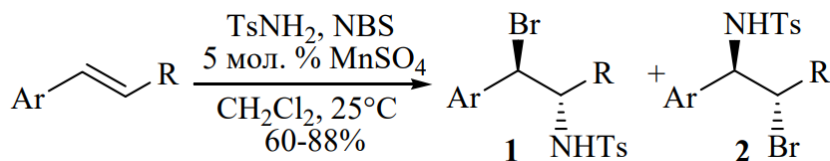


6.4. Аміногалогенування

Взаємодією олефінів із NBS і амінами одержують α -bromoаміни. Амінобромовування олефінів із застосуванням NBS і *n*-толуенсульфонамідів відбувається за наявності Cu-, Mn- або V-каталізаторів [1. Thakur V. V. // Org. Lett. 2003. – Vol. 5. – Р. 861]. Як впливає з наведеної нижче схеми, залежно від застосованого каталізатора утворюються різні регіоізомери. Крім регіоселективності, яка контролюється каталізатором, реакція приєднання також є стереоселективною та приводить до утворення $> 99\%$ *транс*-адукту.



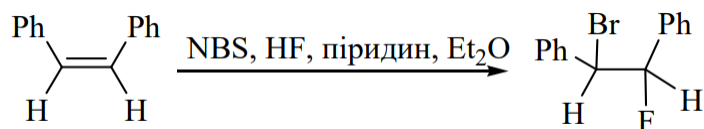
Каталізоване амінобромовування можна провести також із α,β -ненасиченими карбонільними сполуками з одержанням α -аміно- β -bromoкарбонільних сполук **1** як основних продуктів ($\sim 80\%$) [1]. Із 4-метоксифенільною групою спостерігається протилежна регіоселективність приєднання з утворенням продукту **2**.



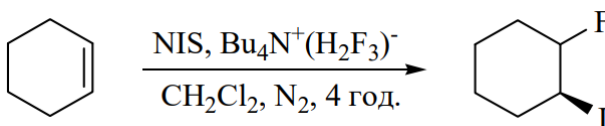
Ar	R	Вихід (%)	
		1	2
Ph	CO ₂ Me	82	–
4-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Et	78	–
Ph	Bn	88	–
4-ClC ₆ H ₄	Ac	60	–
4-ClC ₆ H ₄	Bn	72	–
4-MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Et	–	80
4-MeOC ₆ H ₄	Bn	–	88

6.5 Флуорогалогенування олефінів

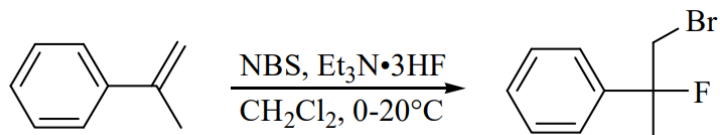
Розроблено різні методики флуорогалогенування олефінів. Одна з них базується на реакції олефінів із *N*-галогеносукцинімідами в суміші піридину з діетиловим етером за наявності HF. За цих умов *цис*-стильбен реагує з NBS з утворенням суміші *еритро*- і *трео*-1-бромо-2-флуоро-1,2-дифенілетанів (43% і 18%, відповідно) [6. Zupan M. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1976. – Vol. 9. – P. 971].



Згідно з іншою методикою, олефін реагує з NXS за наявності тетрабутиламонійдигідрофториду $\text{Bu}_4\text{N}^+(\text{H}_2\text{F}_3)^-$. Наприклад, циклогексен із NIS і $\text{Bu}_4\text{N}^+(\text{H}_2\text{F}_3)^-$ дає *транс*-1-флуоро-2-йодоциклогексан (86%) [7. Uchibori Y. // *Chem. Lett.* – 1993. – Vol. 4. – P. 673].

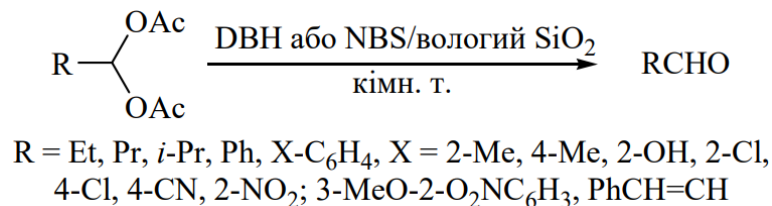


Бромфлуорування різноманітних алкенів відбувається регіоселективно при дії NBS і $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ за анти типом з утворенням продуктів згідно з правилом Марковнікова [8. Haufe G. // *Organic Syntheses.* – 2004. – Coll. Vol. 10. – P. 128; 1999. – Vol. 76. – P. 159]. Такі реакції спостерігаються в ненасичених вуглеводневих системах, де можливі перегрупування типу Вагнера–Месервейна, трансанулярні зсуви гідрогену або трансанулярна π -участь. Описаний метод бромфлуорування етиленових сполук поширено на симетричні алкени [9. Suga H. // *Tetrahedron.* – 1990. – Vol. 46. – P. 4255], термінальні алільні спирти [10. Chehidi I. // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol. 30. – P. 3167], вінілоксирани [11. Hedhli A. // *J. Org. Chem.* – 1994. – Vol. 59. – P. 5277], енолестери [12. Limat D. // *Liebigs Ann. Chem.* – 1995. – P. 849] і вінілфлуориди [13. Kremlev M. M. // *J. Fluorine Chem.* – 1998. – Vol. 90. – P. 121].

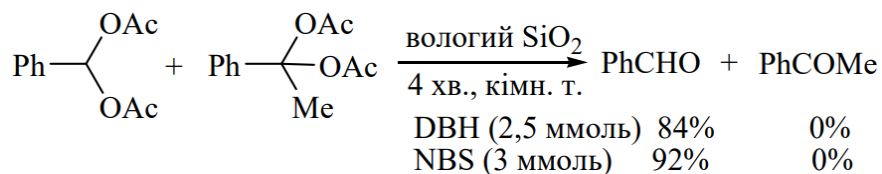


7. Зняття захисту із функціональних груп

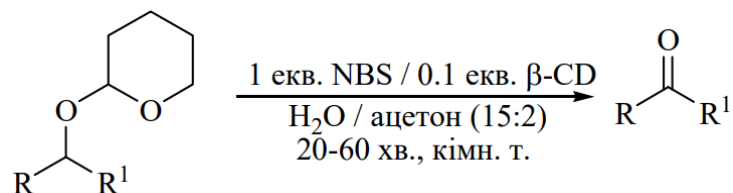
NBS широко застосовується для зняття захисних груп. Наприклад, швидке хемоселективне перетворення аліфатичних і ароматичних 1,1-діацетатів на відповідні альдегіди проходить при застосуванні 1,3-дибромо-5,5-диметилгідантоїну або NBS у присутності вологого SiO₂ (50%, w/w) як твердого носія [1].



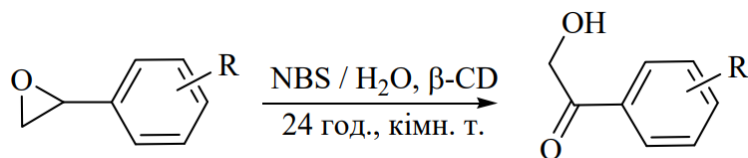
Цей метод також придатний для хемоселективного зняття захисту з діацетатів альдегідів у присутності діацетатів кетонів, наприклад:



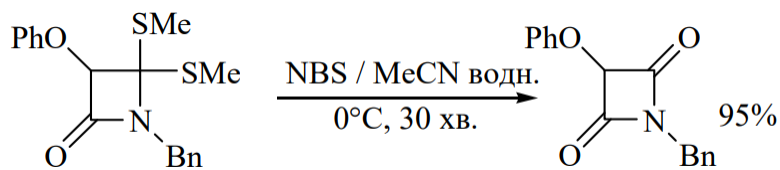
Окисне зняття захисту з тетрагідропіранілових (THP) етерів під дією NBS проходить у присутності β-циклодекстрину (β-CD) [2].



Оксирани перетворюються на α-гідроксиметиларилкетони з NBS і β-циклодекстрином у воді [3]:

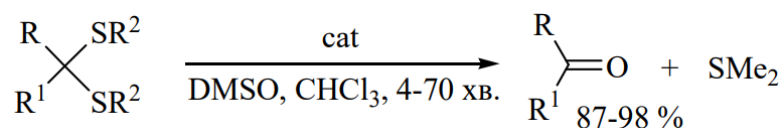


NBS має перевагу як реагент для зняття захисту з дитіанів і дитіоацеталів із регенерацією карбонільних груп [4, 5].



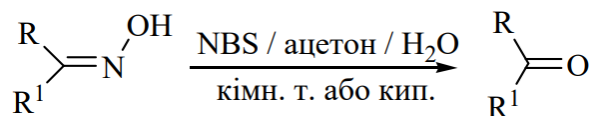
Каталітичний метод селективного зняття захисту з S,S- і S,O-ацеталів і кеталів у присутності їх O-аналогів з утворенням відповідних карбонільних сполук базується на застосуванні NBS, NCS, 2,4,4,6-тетрабромо-2,5-циклогексадієн-1-ону (TABCO), трихлорізоціанурової кислоти

(TCCA) або молекулярного бром у як джерел електрофільних галогенів у присутності DMSO як джерела кисню у CHCl_3 [6].

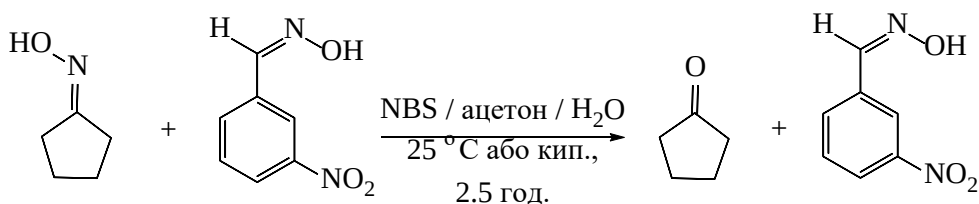


cat = NBS, TABCO, Br_2 (0.1-0.2 ммоль); R, R^1 = H, Ar та Alk, що не містять гідроген, здатний до енолізації;
 R^2 = Ph, Alk, $-(\text{CH}_2)_n-$ ($n = 2, 3$)

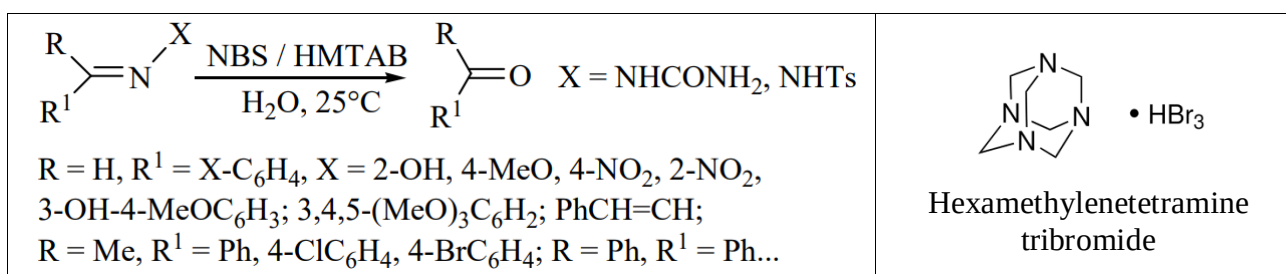
NBS виявився високоефективним і селективним реагентом для м'якого окисного розщеплення оксимів з утворенням відповідних карбонільних сполук [9]. За таких умов окисного розщеплення різноманітних альдоксимів і кетоксимів не було виявлено жодних слідів кислоти, яка утворилася б унаслідок окиснення регенованих альдегідів.



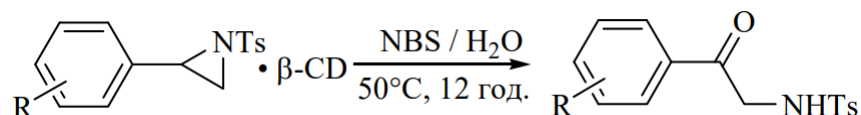
Описаний метод також є корисним для хемоселективного окисного деоксимування кетоксимів у присутності альдоксимів. Так, при обробці еквімолярних сумішей 3-нітробензальдоксиму й оксиму цикlopentanону, 2-нітробензальдоксиму та оксиму ацетофенону, або саліцилальдоксиму і оксиму 4-бромобензофенону в ацетоні і воді за допомогою NBS за кімнатної температури (25 °C) протягом 2.5 год, 3.2 год і 0.5 год, відповідно, кетоксими цикlopentanону, ацетофенону і 4-бромобензофенону хемоселективно зазнавали окисного деоксимування з утворенням цикlopentanону (65%), ацетофенону (71%) і 4-бромобензофенону (85%).



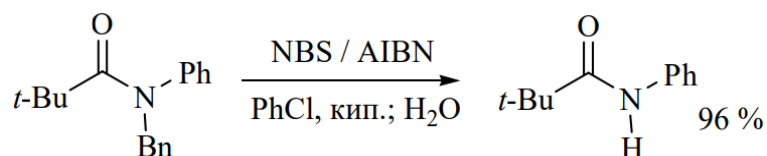
Швидка селективна регенерація карбонільних сполук із відповідних семикарбазонів і тозилгіdraзонів відбувається при застосуванні NBS і гексаметилентетрамін-бром у (HMTAB) за відсутності розчинника [10]. За описаних умов реакції хемоселективне розщеплення семикарбазонів і тозилгіdraзонів відбувається без втручання в карбон-карбоновий подвійний зв'язок і вторинну спиртову групу. При проведенні реакції в ацетоні, що містив кілька краплин води, десемікарбазонування і детоцилювання відбувалися нарівні з бромованням карбон-карбонового подвійного зв'язку. Метод характеризується також відсутністю навіть слідів кислоти, яка могла б утворитися внаслідок окиснення регенованого альдегіду. Крім того, третинна аміногрупа, гетероциклічні S і N залишаються незмінними за умов реакції.



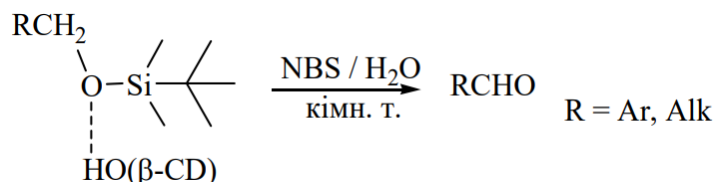
NBS може бути ефективно застосований для окисного розщеплення тозилзованих арилазиридинів у комплексі з β -циклодекстрином у воді з одержанням відповідних α -амінокетонів [11]:



Зняття захисту з ациклічних і циклічних N-бензиламідів проходить за нейтральних умов унаслідок реакції з NBS у киплячому хлоробензені або етилацетаті [12].



Зняття захисту із TBDMS етерів відбувається за участі NBS у воді за наявності β -циклодекструну [13].



1. Maleki B. // Monatsh. Chem. – 2009. – Vol. 140. – P. 1485. 2. Narender M. // Synthesis. – 2004. – P. 1741. 3. Reddy M. S. // Tetrahedron Lett. – 2002. – Vol. 43. – P. 3237. 4. Corey E. J. // J. Org. Chem. – 1971. – Vol. 36. – P. 3553. 5. Bari S. S. // Synthesis. – 1992. – P. 439. 6. Iranpoor N. // Tetrahedron Lett. – 2003. – Vol. 44. – P. 4769. 9. Bandgar B. P. // Monatsh. Chem. – 1998. – Vol. 129. – P. 1057. 10. Bandgar B. P. // J. Chin. Chem. Soc. – 2000. – Vol. 47. – P. 575. 11. Reddy M. S. // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46. – P. 1299. 12. Baker S. R. // Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol. 39. – P. 331. 13. Reddy M. S. // Synthesis. – 2005. – P. 714.

Висновки

1. N-галогеноіміди представляють зручні та дешеві галогенуючі реагенти.
2. Залежно від умов, галогенування відбувається за радикальним або електрофільним механізмом.
3. Класичні реакції алільного галогенування доповнено такими перетвореннями, як супряжене приєднання за подвійним зв'язком алкенів, реакція Хунсдікера, перегрупування Гофмана, зняття захисних груп тощо.