

2.10. Бромовання в бічний ланцюг ароматичних сполук

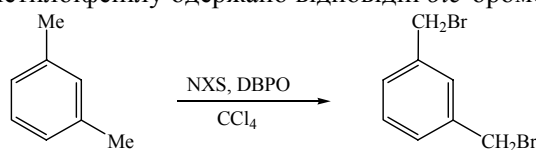
Галогенування *N*-галогеносукцинімідами в бічний ланцюг ароматичних сполук є радикальною реакцією, якій сприяють УФ-опромінення або радикальні ініціатори (бензоїлпероксид, AIBN тощо). Найпоширенішою реакцією є галогенування метильної групи, прямо сполученої з ароматичним ядром. Цей процес характеризується високою селективністю.

Наприклад, толуен не реагує з *N*-бромосукцинімідом без каталізатора [1], але в присутності перекису бензоїлу утворює бромистий бензил (64%) [2]. За наявності в бензеновому ядрі замісника, здатного надавати негативний індуктивний ефект (*o*-хлоротолуен, *n*-нітротолуен), бромовання бічного ланцюга може відбуватися і без каталізатора [1], однак присутність каталізатора збільшує вихід бромопохідної і скорочує час реакції [3].

Аналогічно в інших алкілзаміщених ароматичних сполуках заміщення можна спрямувати в ядро або метильну групу залежно від застосованих умов. Заміщення в бічний ланцюг відбувається без каталізаторів також для 1- і 2-метилнафталенів [1, 4-7], ди- і трифенілметанів [1], флуорену [8] і споріднених сполук. При дії NBS на 2,6- і 2,3-диметилнафталіни селективно бромуються одна метильна група [5, 6].

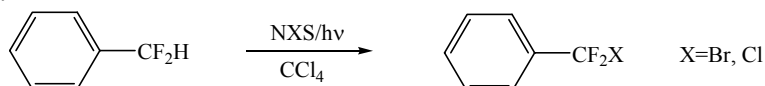
Цікавий випадок становить 1-етилнафталін, в якому спостерігається бромовання в бічний ланцюг [4] (Вич-Ної, Лесось, J.: J. Chem. Soc. 1946, 830), причому утворюється вінілнафталін (73%), на противагу близько спорідненому аценафтену, для якого реакція відбувається в ядро [1]. У присутності перексиду переважає перша реакція [9] і утворюється аценафтілен.

Якщо субстрат містить дві метильні групи, зв'язані з ароматичним ядром, можливе утворення *bis*- (галогенометил)похідних у присутності надлишку *N*-галогеносукциніміду, наприклад, у випадку бромовання *n*-ксилену і 2,2'-диметилбіфенілу одержано відповідні *bis*-бромометильні похідні [10].

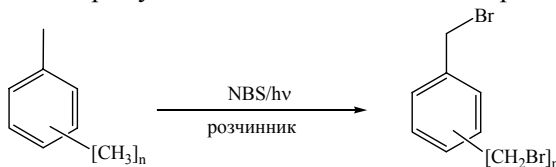


Застосовуючи опромінення видимим світлом у бензені і відповідні кількості NBS, можна селективно фотобромувати одну або дві бічні метильні групи на диметиларенах [11]. Так, фотобромовання 1,4-, 1,8-, 2,3- та 2,6-диметилнафталенів, 4,4'-диметилбіфенілу та *n*-ксилену за допомогою 2.2 мол. екв. NBS дає відповідні *bis*-(бромометил)арени, тоді як з 1.1 мол. екв. NBS одержано (бромометил)метиларени.

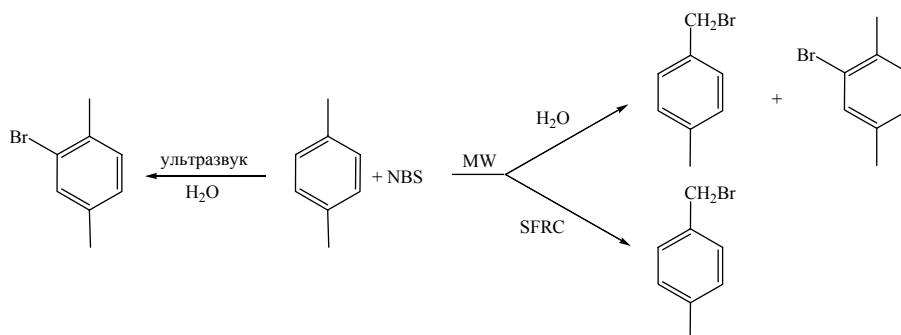
Фотохімічним синтезом одержано α, α, α -хлородифлуоротолуен і α, α, α -бромодифлуоротолуен з α, α -дифлуоротолуену та NCS і NBS, відповідно, з застосуванням сонячного світла та/або опроміненням сонячною лампою [12].



При вивченні реакції бромовання ароматичних сполук у бічний ланцюг за допомогою NBS встановлено, що селективність атаки броду залежить від застосованого розчинника [13].



Реакції бромовання NBS різноманітних алкіларилів, проведені з чистими реагентами або у воді, у присутності ультразвуку або при мікрохвильовому опроміненні демонструють різну хемоселективність [14]. Так, при проведенні реакції у водному розчині з застосуванням ультразвуку спостерігається заміщення в ядро, тоді як з мікрохвилями відбувається як α -монобромовання в бічний ланцюг, так і заміщення в ядро.

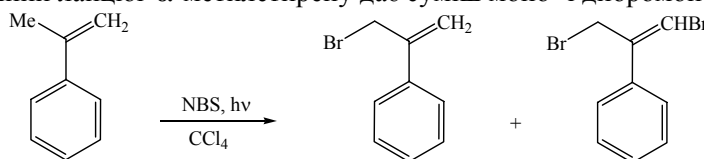


При використанні гетерогенного каталізатора фосфорновольфрамової кислоти на ZrO_2 -носії за допомогою NBS і без застосування ініціатора можна виконати як монобромовання ароматичних субстратів в ядро, так і бромовання в бічний ланцюг з утворенням бромометиларенів (86–98%) [15].

Вільнорадикальне бромовання в бічний ланцюг алкілароматичних сполук у надкритичному діоксиді вуглецю ($SC-CO_2$) розглядається як ефективна альтернатива тетраклориду вуглецю для використання у класичному бромованні Циглера за допомогою NBS. [16]. За цих умов пряме бромовання толуену і етилбензену дає відповідні бензилброміди.

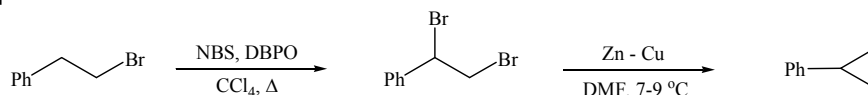
Бромовання толуену, ксиленів (*o*-, *m*-, *n*-), хлоробензену у рідкій фазі може відбуватися з застосуванням NBS і цеоліту як каталізатора, причому тип одержаного продукту та селективність його утворення залежать від субстрату та застосованого цеоліту [17]. Наприклад, при бромованні толуену кислий H-beta сприяє утворенню продуктів бромовання в ядро, тоді як без каталізатора або у присутності слабкокислого H-Y та калій-обмінних цеолітів K-beta і K-L концентрація продукту бромовання в бічний ланцюг, α -бромотолуену, зростає.

Бромовання NBS в бічний ланцюг α -метилстирену дає суміш моно- і дибромопохідних [18].

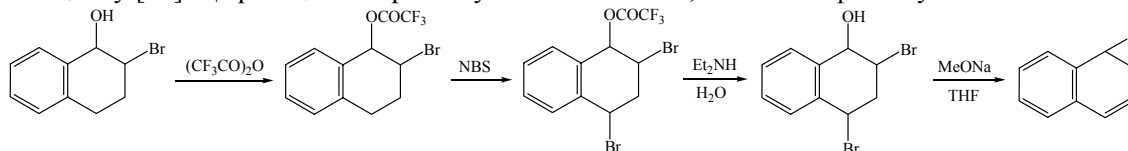


Аналогічно, два продукти (α -бromoізопропілбензен і α,β -дибromoізопропілбензен) утворюються при бромованні ізопропілбензену NBS [19]; при надлишку NBS основним продуктом стає дибромопохідна.

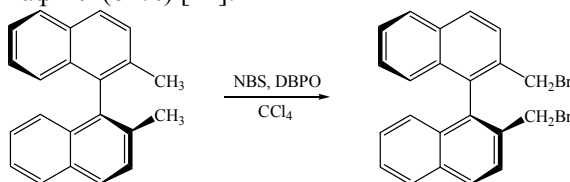
Бензильне бромовання є проміжною стадією при одержанні циклопропілбензену з 1-бromo-3-фенілпропану [20].



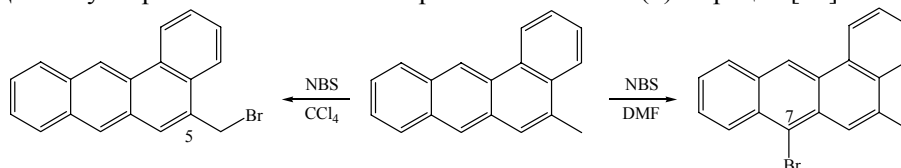
Тетрагідронафталинові похідні реагують з NBS із заміщенням гідрогену в бензильному положенні насиченого циклу [21]. Ця реакція використовується в синтезі 1,2-епоксинафталену.



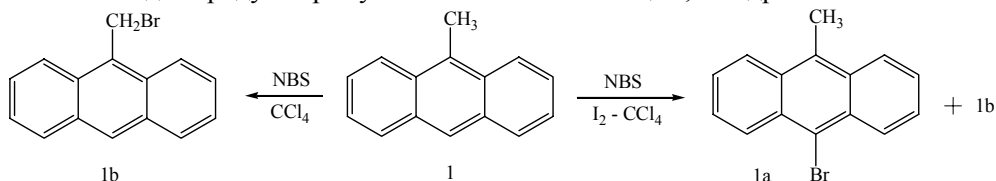
Обробка 2,2'-диметил-1,1'-бінафталену за допомогою NBS в тетраклориді вуглецю при кип'ятінні дає (*S*)-2,2'-біс(бромометил)-1,1'-бінафтил (64%) [22].



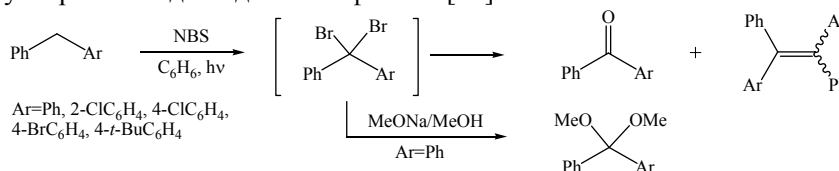
Бромовання 5-метилбенз(*a*)антрацену NBS у тетрахлориді вуглецю дає 5-бромометилбенз(*a*)антрацен (92%), тоді як у ДМФА утворюється винятково 7-бromo-5-метилбенз(*a*)антрацен [23].



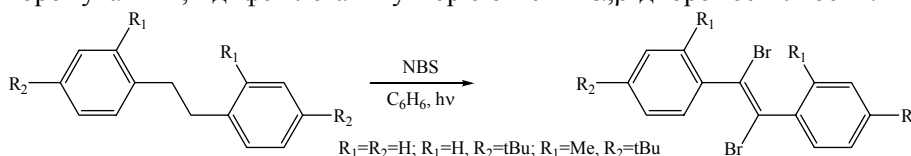
Галогенування дибенз[*a,c*]антрацену **1** за допомогою NBS у CCl_4 дає продукти 9- і 10-монобромовання у співвідношенні 9:1, тоді як реакція з NCS вимагає додавання HCl і дає винятково продукт 9-хлорування [24]. 9-Метилантрацен **1** при дії NBS за відсутності йоду дає винятково 9-(бромометил)антрацен **1b**, але у присутності йоду переважає 9-бromo-10-метилантрацен **1a** (67%). Подальша дія NBS на **1b** дає продукт бромовання і в боковий ланцюг, і в ядро.



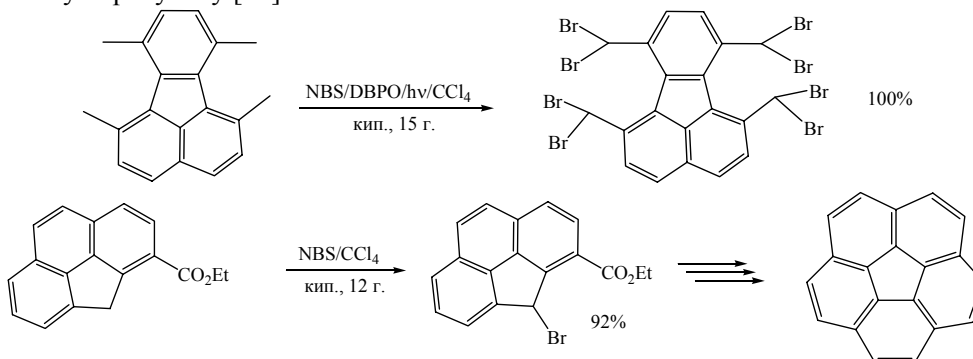
Феніларилметани при фототермічному бромованні NBS у бензені при опроміненні вольфрамовою лампою переважно утворюють відповідні бензофенони [25].



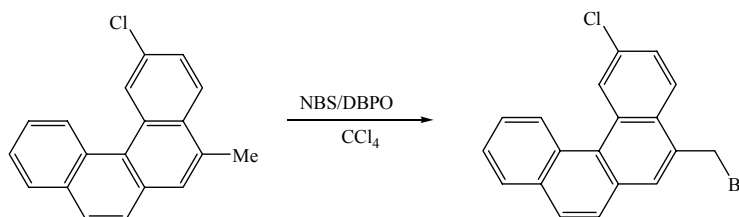
Натомість при бромованні 1,2-дифенілетанів утворюються *E*- α,β -дибромостильбени.



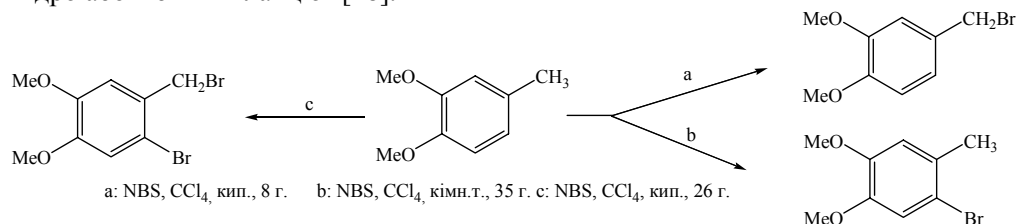
Бензильне бромовання NBS в CCl_4 з високими виходами дозволяє отримати проміжні сполуки в двох підходах до синтезу коранулену [26].



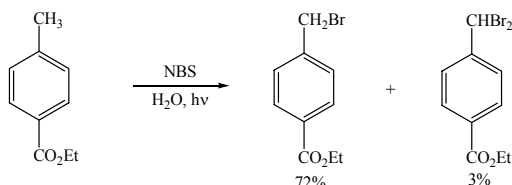
Одна зі стадій синтезу бакмінстерфулерену включає бензильне бромовання тетрациклічного фрагменту [27].



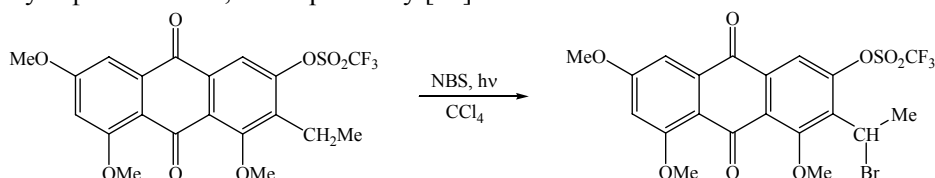
З 3,4-диметокситолуену при дії NBS залежно від умов реакції можна селективно одержати продукти бромовання в ядро або в бічний ланцюг [28].



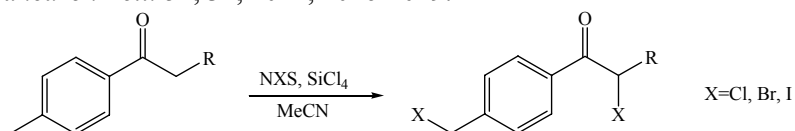
4-Заміщені толуени (R = Me, *meta*-Bu, COOEt і COMe) при дії NBS у чистой воді з використанням 40 В лампи розжарювання дають продукти бензильного бромовання, тоді як за наявності в 4 положенні електрондонорних груп (OMe, NHAc) за тих самих умов відбувається реакція електрофільного ароматичного заміщення [29].



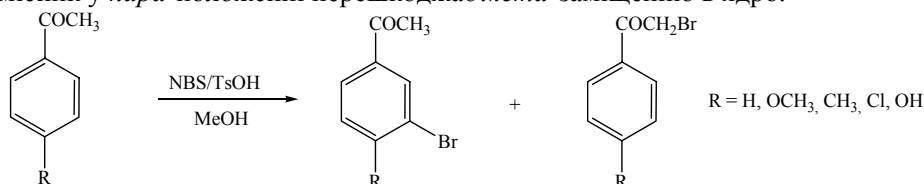
Радикальне галогенування NBS проходить за етильною групою 3-етил-4,5,7-триметокси-2-трифлуорометилсульфонілокси -9,10-антрахінону [30].



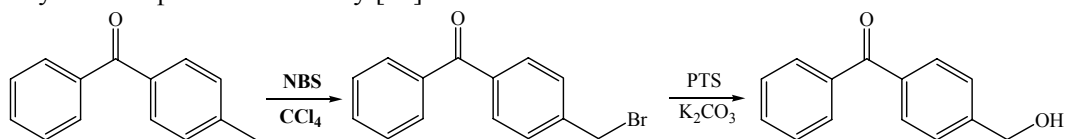
Поєднання *N*-галогеносукциніміду і тетрахлорсилану в ацетонітрилі застосовується для бензильного галогенування, а також для селективного α -моногогалогенування карбонільних сполук [31] Tarek A. Salama, Z. Novák. *Tetrahedron Lett.* 52, 31, 2011, 4026-4029.



Заміщені ацетофенони реагують з NBS і TsOH за наявності ультразвуку в метанолі при 35±2°C з утворенням α -бромоацетофенонів [32]. Водночас реакція самого ацетофенону з NBS при нагріванні у присутності TsOH дає тільки сполуку, бромовану в ядро, *m*-бромоацетофенон. У присутності світла за збереження решти умов утворюється тільки продукт *meta*-бромовання. Очевидно, у випадку заміщених ацетофенонів замісник у *para*-положенні перешкоджає *meta*-заміщенню в ядро.

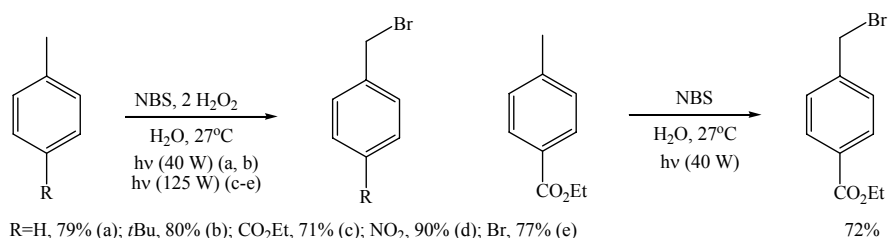
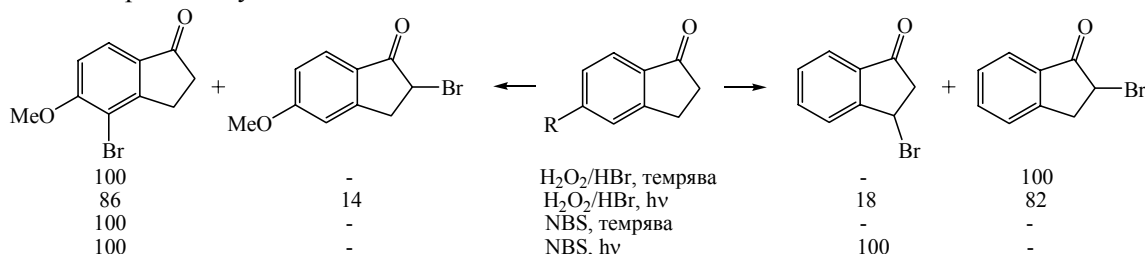


Важливий органічний інтермедіат 4-гідроксиметилбензофенон синтезовано з виходом 70% шляхом галогенування 4-метилбензофенону NBS у присутності бензоїлпероксиду в CCl₄ при 85°C з наступним гідролізом за умов міжфазового каталізу [33].

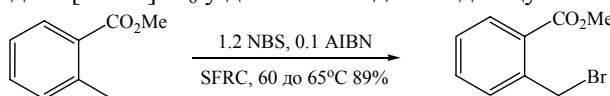


Деякі активовані та менш активовані ароматичні молекули, фенілзаміщені кетони та стирен

ефективно бромуються при використанні $\text{H}_2\text{O}_2\text{-HBr}$ або NBS у водному середовищі без додавання металевго та кислотного каталізатора, тоді як різноманітні неактивовані толуени функціоналізуються в бензильне положення у присутності видимого світла як радикального ініціатора [34]. Порівняння реакційної здатності та селективності обох бромуючих систем показує, що система $\text{H}_2\text{O}_2\text{-HBr}$ ефективніша, ніж NBS, у випадку бензильного бромовання та бромовання кетонів, тоді як для електрофільного ароматичного заміщення метоксизаміщеного тетралону вища реакційна здатність спостерігається при застосуванні NBS.

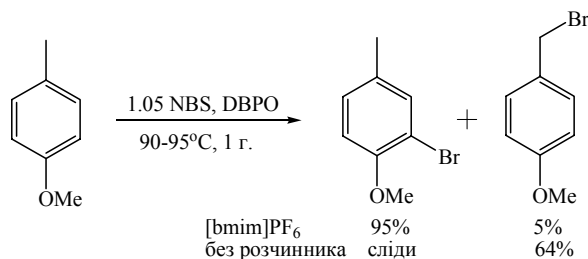


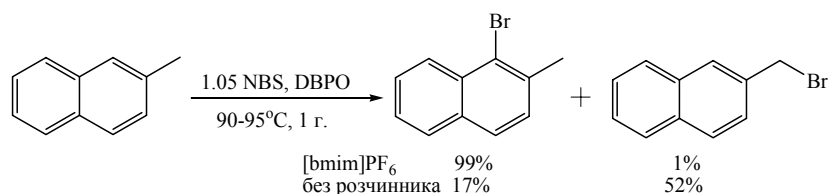
NBS також успішно застосовано для бензильного бромовання заміщених метиларенів, що містять як донорні, так і акцепторні групи, в йонних рідинах або без розчинника з використанням AIBN [35]. Проведення реакції у йонній рідині [bmim]PF₆ у деяких випадках підвищує виходи до 20%.



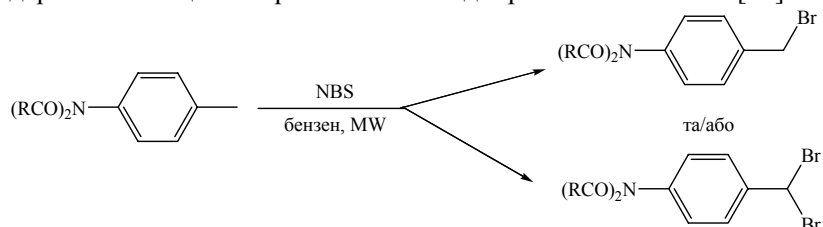
R	1.2 NBS, 0.1 AIBN, 60-65°C [bmim]PF ₆	1.2 NBS, 0.1 AIBN, 60-65°C без розч	1.05 NBS, DBPO, 90-95°C [bmim]PF ₆	1.05 NBS, DBPO, 90-95°C без розч.
	CO ₂ Et	79	73	76
CN	82	78	72	63
OSO ₂ Ph	80	76	77	70
<i>t</i> Bu	78	58	70	65

У йонній рідині в присутності DBPO для *n*-метокситолуену переважає бромовання в ядро, тоді як без розчинника з виходом 64% утворюється продукт бензильного бромовання. Аналогічно, 2-метилнафтален, який в йонній рідині дає винятково бромовання в ядро, без розчинника переважно бромуються за метильною групою.

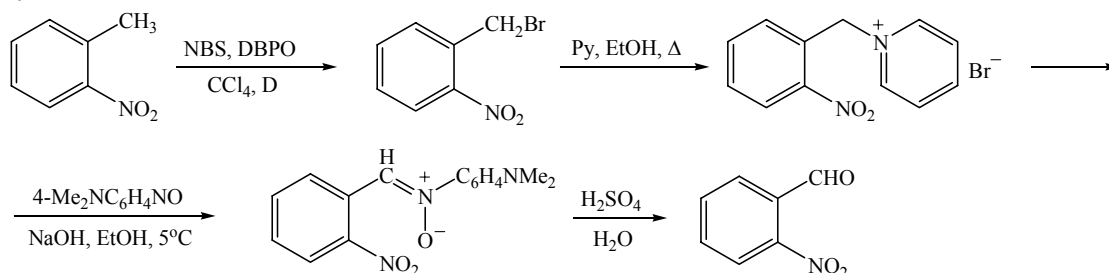




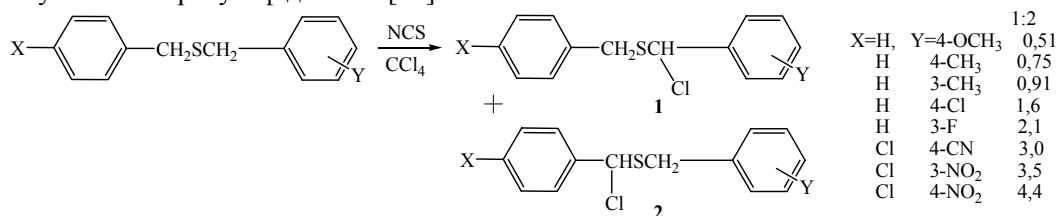
Радикальне бромовання *N*-захищеного *n*-толуїдину за допомогою NBS при мікрохвильовому опроміненні дозволяє одержати захищені *n*-бромометил- і *n*-дибромометиланіліни [36].



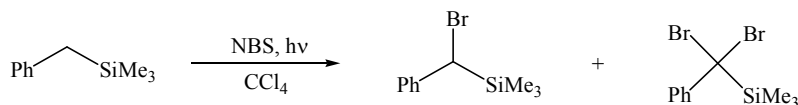
Бензильне бромовання *o*-нітротолуєну є першою стадією одного з методів синтезу *o*-нітробензальдегіду [37]. Описаний метод є загальним методом одержання ароматичних та гетероциклічних альдегідів і становить особливу цінність у синтезі *o*-нітробензальдегідів у масштабах 100-200 г.



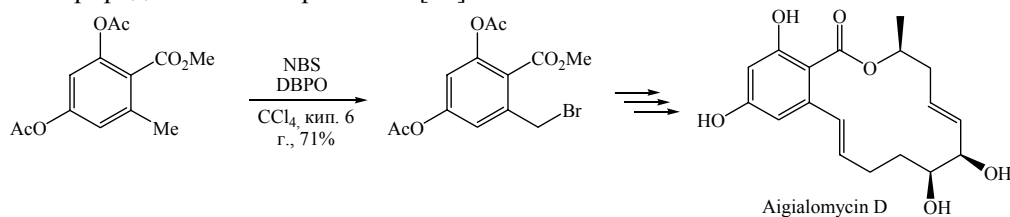
Хлорування несиметричних бензильових сульфідів NCS за кімнатної температури в тетрахлориді вуглецю дає суміш α -хлоросульфідів **1** і **2** [38].



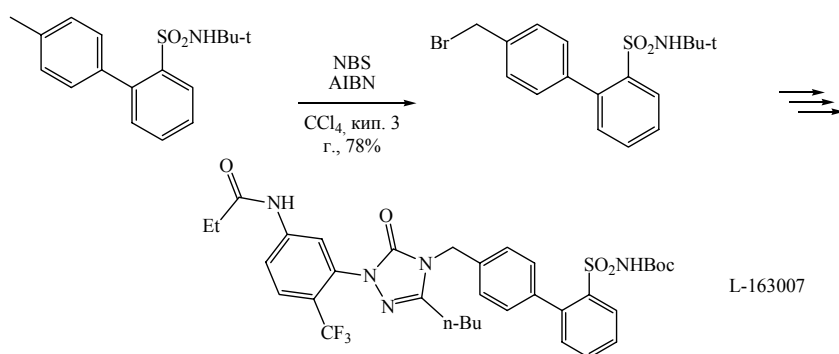
Бромовання бензил(триметил)силану відбувається з утворенням моно- та дибромобензильованих похідних [39].



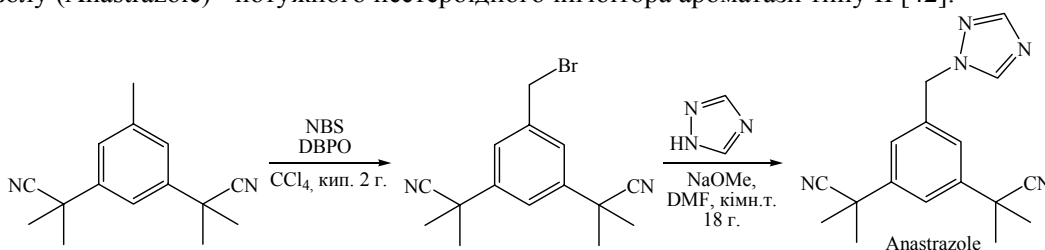
Бензильне бромовання використовується в синтезі лікарських засобів. Воно є однією зі стадій синтезу Aigialomycin D – природного інгібітора кінрази [40].



Бромовання за допомогою NBS застосовується як одна зі стадій у синтезі антагоністів рецепторів ангіотензину II (AT1 та AT1 підтипи) L-163007 [41].



анастрозолу (Anastrozole) - потужного нестероїдного інгібітора ароматази типу II [42].



Література

1. Buu-Hoï: *Ann.* **556**, 1 (1944).
2. Schmid, H., Karrer, P.: *Helv. Chim. Acta* **29**, 573 (1946).
3. Mishra G.S., Shukla J.S. *J. Indian Chem. Soc.* **28**, 277 (1951); *Chem. Abstr.* **47**, 110 (1953).
4. Buu-Hoï, Lecocq, J.: *J. Chem. Soc.* 1946, 830.
5. Lecocq J. *Ann. Chim.* **3**, 62 (1948).
6. Buu-Hoï: *Rec. trav. chim.* **73**, 197-202 (1954).
7. Chapman N.B., Williams J.F.A. *J. Chem. Soc.* 1952, 5044-5046).
8. Wittig, G., Felletschin, G.: *Ann.* **555**, 133 (1944).
9. Barnes R. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 145 (1948).
10. Wenner W. *J. Org. Chem.* **17**, 523 (1952); Michida, T., Kyuhara, M., Nisihyma, M., Yoshimi, Y., Fitzgerald, P.Y., and Sayo, H., *Chem. Pharm. Bull.*, 1992, 40, 6, 3157-3160; McDonald, A.I., Nyce, B.P., Jung, J.M., Sabol, S.J., *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 7, 887-890; Osuka, A., Liu, B., Maruyama, K., *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 13, 3582-3585; Mataka, S., Liu, G.-B., Sawada, T., Kurisu, M., Tashiro, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1994, 38, 4, 1113-1119.
11. S. Futamura, Z.-M. Zong. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**(2), 345-348 (1992).
12. Jinbao He; Charles U. Fittman. *Synth. Comm.*, 29(5), 855-862 (1999).
13. W. Offermann, F. Vögtle. *Synthesis*, 1977, 272-273.
14. G. A. Heropoulos, G. Cravotto, C. G. Screttas, B. R. Steele. *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 3247-3250.
15. R. Rajagopal, S.A Siddiqui, T. Daniel, R.J Lahoti, K.V Srinivasan. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* 210, 1-2, 2004, 165-169.
16. J. M. Tanko, J. F. Blackert. *Science.* 1994: 263, 5144., 203-205.
17. A.P Singh, S.P Mirajkar, S Sharma. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* 150, 1-2, 1999, 241-250.
18. Vaccher, C., Berthelai, P., Flouquet, N., Vaccher, M.-P., Debaert, M., *Synth. Commun.*, 1993, 23, 6, 671-675.
19. Fieser, L.F. and Fieser, M., *Reagents for Organic Synthesis*, New York: Wiley, 1974, vol. 4. Реагенты для органического синтеза, Москва: Мир, 1978, т. 7, с. 59.
20. T. F. Corbin, R. C. Hahn, H. Shechter. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 5, 328 (1973); Vol. 44, 30 (1964).
21. Yagi, H. Jerine, D.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 1, 243-246.
22. R. Mikláš, N. Miklášová, M. Bukovský, F. Devinsky. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae.* 59, 1, 39-47.

23. Jia Che, T.C. Yang. *Proceedings Arkansas Academy of Science*, 41, 1987, 24-25.
24. S. Duan, J. Turk, J. Speigle, J. Corbin, J. Masnovi, R. J. Baker. *J. Org. Chem.* 2000, 65(10), 3005-3009.
25. S. Mataka, G.-B. Liu, A. Tori-i, M. Tashiro. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 67(8), 2336-2338 (1994).
26. T. J. Seiders, E. L. Elliott, G. H. Grube, J. S. Siegel. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121 (34), 7804–7813; R. G. Lawton, W. E. Barth. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93 (7), 1730–1745.
27. L. T. Scott, M. M. Boorum, B. J. McMahon, S. Hagen, J. Mack, J. Blank, H. Wegner, A. de Meijere. *Science* 2002, 295, 5559, 1500-1503.
28. H. M. Ma, Z. Z. Liu, S. Z. Chen. *Chinese Chemical Lett.* 14, 4, 371- 374 (2003).
29. A. Podgoršek, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra. *Tetrahedron Lett.* 47, 7, 2006, 1097–1099.
30. Kelly, T.I., Xu, W., Ma, Z., Li, Q., Bhushan, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 14, 5843-5847.
31. Tarek A. Salama, Z. Novák. *Tetrahedron Lett.* 52, 31, 2011, 4026-4029.
32. M.V. Adhikari, S.D. Samant. *Ultrasonics Sonochemistry* 9 (2002), 107-111.
33. T. Ruiren, Z. Jinjuan, Y. Zier, L. Yiming. *Front. Chem. China* (2006) 2: 174–178.
34. A. Podgoršek, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra. *Tetrahedron* 65, 22, 2009, 4429-4439.
35. Togo, H.; Hirai, T. *Synlett* 2003(5): 702-704.
36. S. K. Upadhyay, B. S. Jursic. *Synthetic Comm.* 41, 21, 2011 3177-3185.
37. Kalir. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 5, 825 (1973); Vol. 46, 81 (1966).
38. D. L. Tuleen. *J. Org. Chem.*, 32, 12, 4006-4008 (1967).
39. Hauser, C.R. Hancen, C.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 5091-5094.
40. L. J. Baird, M. S. M. Timmer, P. H. Teesdale-Spittle, J. E. Harvey. *J. Org. Chem.*, 2009, 74 (6), 2271–2277.
41. L. L. Chang, W. T. Ashton, K. L. Flanagan, T.-B. Chen, S. S. O'Malley, G. J. Zingaro, P. K. S. Siegl, S. D. Kivlighn, V. J. Lotti. *J. Med. Chem.*, 1994, 37 (26), 4464-4478.
42. Edwards P.N., Large M.S. (1990). US 4,935,437; *The Art of Drug Synthesis* / D. S. Johnson, J. Jack Li. – John Wiley & Sons, 2013 – 350 pp. – P. 33.