

Бромирование дезактивированных ароматических соединений

А.М.Андриевский, М.В.Горелик

*ФГУП Государственный научный центр «Научно-исследовательский институт органических
полупродуктов и красителей» (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»)
101999 Москва, Большая Садовая ул., 1/4, факс (495) 131–1200*

Рассмотрены методы бромирования ароматических соединений, содержащих электроноакцепторные заместители. Приведены сведения о реагентах, катализаторах, реакционных средах, обсуждены предполагаемые механизмы реакций.

Библиография — 71 ссылка.

Оглавление

I. Введение	443
II. Бромирование с использованием молекулярного брома и неорганических соединений брома	443
III. Бромирование с использованием органических N-бромпроизводных	447
IV. Заключение	449

I. Введение

Ароматические соединения, содержащие в кольце атом брома, имеют большое значение для органического синтеза. Атом брома вводят в ароматическое кольцо для придания нужных потребительских свойств конечному продукту или нужной реакционной способности интермедиату. К первой группе относятся выпускаемые промышленностью в значительных объемах замедлители горения, топливные присадки, некоторые фармацевтические препараты и агрохимикаты, красители.¹ Соединения второй группы намного разнообразнее, так как бромарены способны вступать в многочисленные реакции, связанные с обменом атома брома. К ним относятся реакции нуклеофильного ароматического замещения атома галогена,² реакции замещения с переносом электрона,³ реакция Ульмана,⁴ реакции кросс-сочетания, катализируемые комплексами палладия^{5,6} (реакции Мизороки – Хека,^{7,8} Сузуки – Мияури,⁹ Бухвальда – Хартвига,¹⁰ Негиши,¹¹ Стилле,¹² Соногаширы¹³).

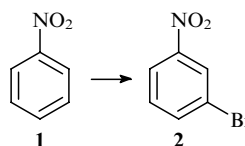
Главным методом введения атома брома в ароматический цикл служит замещение атома водорода при действии электрофильного бромлирующего агента.¹⁴ Альтернативой является превращение амина в бромпроизводное через соль диазотия по реакции Зандмейера или, реже, нуклеофильное замещение нитрогруппы или другого галогена бромид-анионом.² В качестве реагентов электрофильного бромирования

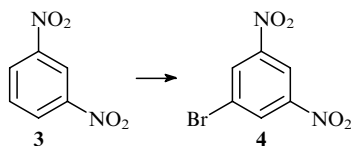
А.М.Андривеский. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Телефон: (495)925 – 1147, e-mail: info@cemess.ru
М.В.Горелик. Доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГУП «ГНЦ «НИОПИК». Телефон: (499)254 – 9644, e-mail: gorelik@niopik.ru
Область научных интересов авторов: химия ароматических соединений, химия хинонов.

используют молекулярный бром, некоторые неорганические соединения брома и органические N-бромпроизводные. Электрофильное бромирование легко протекает при наличии в кольце активирующих электронодонорных заместителей. Присутствие электроноакцепторных заместителей, дезактивирующих систему, требует разработки специальных методов бромирования. Однако эта задача подробно не рассматривалась в современных монографиях.¹⁴ Настоящая работа представляет собой первый систематический обзор в данной области.

II. Бромирование с использованием молекулярного брома и неорганических соединений брома

Степень дезактивации арена зависит от суммарного электроноакцепторного воздействия заместителей на ароматическую систему. Условно арены можно разделить на умеренно дезактивированные и сильно дезактивированные. Первые содержат в кольце один электроноакцепторный заместитель (NO_2 , $\text{C}(\text{O})\text{R}$, CHO , CN , CO_2R , SO_2R и др.), вторые — два таких заместителя. Методы, пригодные для бромирования монозамещенных арен, не обязательно годятся также для дизамещенных. Из соединений первой группы объектом исследований чаще всего служит нитробензол, из типичных соединений второй группы — 1,3-динитробензол. Нитробензол (1) превращается при монобромировании в 3-бромнитробензол (2), 1,3-динитробензол (3) — в 5-бром-1,3-динитробензол (4).



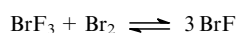


В отличие от активированных соединений дезактивированные арены реагируют с молекулярным бромом исключительно в присутствии катализатора или сореагента. Реакцию проводят при непосредственном контакте субстрата с бромом и кислотой Льюиса в органическом растворителе или в серной кислоте. Катализ кислотами Льюиса (LA) (FeBr_3 , AlCl_3) увеличивает электрофильность реагента за счет поляризации связи $\text{Br}-\text{Br}$ при комплексообразовании (A). Сореагент или гомогенный катализатор в растворе, взаимодействуя с молекулой брома, образует интермедиат $\text{Br}-\text{X}$, где X — нуклеофугная группа, в которой с атомом брома связан атом более электроотрицательного элемента: фтора, хлора, кислорода, серы, азота. Благодаря поляризации связи частица $\text{Br}-\text{X}$ выступает как электрофильный бромлирующий агент (B).



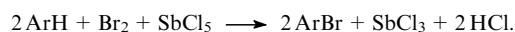
В то время как бензол бромится уже при комнатной температуре в присутствии железных опилок или FeBr_3 , нитробензол (1) превращается в 3-бромнитробензол (2) при нагревании с бромом и порошком железа при 135–140°C в течение нескольких часов (выход 60–75%).¹⁵ Аналогично получают 2-бром-4-нитротолуол бромированием 4-нитротолуола при 70–80°C (выход 86–90%).¹⁶ Взаимодействием с бромом комплекса ацетофенона и AlCl_3 в расплаве при 80–85°C получают 3-бромацетофенон с выходом 70–75%;¹⁷ если присутствует менее 1 экв. AlCl_3 , образуется значительное количество α -бромацетофенона.

Атакующий агент $\text{Br}-\text{X}$ в большинстве случаев возникает в ходе реакции. Единственным соединением этого типа, известным в качестве реагента, является фторид брома ($\text{X} = \text{F}$), отличающийся высокой активностью, но также лабильностью и ограниченной доступностью. Для его приготовления фтор в токе азота пропускают в раствор брома в CCl_3F при -78°C и полученный раствор BrF смешивают с раствором субстрата в CHCl_3 . Нитробензол при -40°C превращается в 3-бромнитробензол при действии 1.7 экв. этого реагента (выход 95%) и в 3,5-дибромнитробензол при действии 4.5 экв. реагента (70%); 1,3-динитробензол превращается в 5-бром-1,3-динитробензол при действии 7 экв. BrF (93%).¹⁸ Поскольку фторид брома нельзя хранить, а нужно готовить перед каждым опытом, предложено использовать более стойкий трифторид брома, добавляя его смесь с бромом к избытку субстрата при 0–10°C; выход бромнитробензола 2 в расчете на прореагировавший субстрат составляет 80%.¹⁹

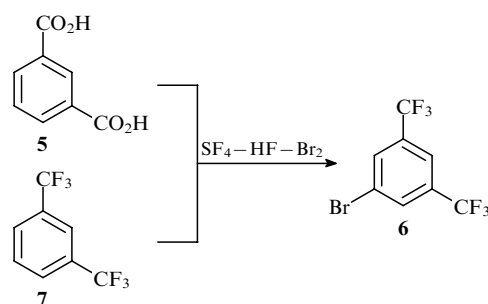


При действии эквимольной смеси Br_2 и SbCl_5 в органическом растворителе бромлирующим агентом, предположительно, является BrCl . Используются оба атома брома благодаря окислению бромид-аниона молекулой SbCl_5 . Реакция нитробензола в кипящем дихлорэтаноле при 84°C в течение 3 ч приводит к 3-бромнитробензолу (выход 63%), реакция этилбензоата — к 3-бромэтилбензоату (74%), реак-

ция ацетофенона в CCl_4 (35°C, 0.5 ч) — к 3-бромацетофенону (86%).²⁰



При бромировании в системе $\text{SF}_4-\text{HF}-\text{Br}_2$ наблюдалось превращение карбоксильных групп в трифторметильные.²¹ Например, нагревание изофталевой кислоты (5) со смесью $\text{SF}_4-\text{HF}-\text{Br}_2$ в автоклаве при 120°C в течение 12 ч приводит к 5-бром-1,3-бис(трифторметил)бензолу (6) с выходом 93%. Так же реагирует 1,3-бис(трифторметил)бензол (7), но 3-трифторметилнитробензол даже при 160°C не бромится. Предполагается образование в ходе реакции тетрабромиды серы (SBr_4).



Очень быстро (за 1–2 мин) без растворителя протекает бромирование нитробензола и 4-нитробензойной кислоты в микроволновом реакторе трибромидом тетрабутиламмония $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}_3^-$ при 90°C; выход 3-бромзамещенного продукта составляет 35–45%.²²

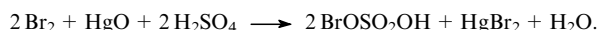
При реакции с молекулярным бромом в среде или в присутствии кислородных кислот (AOH) с участием катализаторов или сореагентов различной природы предполагается образование соединений BrOA . Их бромлирующая способность тем выше, чем больше нуклеофугность аниона AO^- , возрастающая с увеличением силы кислоты.

Нитробензол бромится в трифторуксусной кислоте при действии KBr и $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ при комнатной температуре.²³ Вместо тетраацетата свинца можно использовать свинцовый сурик (Pb_3O_4). При молярном соотношении $\text{PhNO}_2:\text{Pb}_3\text{O}_4:\text{KBr} = 1:2:2$ выход бромнитробензола 2 составляет 90%.²⁴ Галогенирующим агентом считают трифторацетат брома ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Br}$).

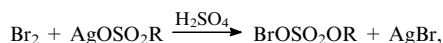
При взаимодействии эквимольных количеств нитробензола (1) и бромата калия (KBrO_3) в серной кислоте при температуре $\sim 30^\circ\text{C}$ выход бромнитробензола 2 сильно зависит от концентрации кислоты.²⁵ Если концентрация $\text{H}_2\text{SO}_4 < 40\%$, бромирование не происходит; при концентрации 68% выход продукта 2 достигает $\sim 90\%$, а уже в 70%-ной H_2SO_4 снижается до 15% из-за неконтролируемого разложения бромата.

Взаимодействие дезактивированного субстрата (нитробензола, бензойной кислоты, бензонитрила) с бромом и оксидом ртути(II) при молярном соотношении 1:1:2 в кипящем CCl_4 в присутствии небольшого количества конц. H_2SO_4 дает соответствующие 3-бромзамещенные продукты с выходом 50–79%.²⁶ На бромирование расходуется один из двух атомов молекулы брома, тогда как другой образует соединение с ртутью. Действие брома и оксида ртути в конц. H_2SO_4 и олеуме приводит к полибромзамещенным. При обработке нитробензола в 20%-ном олеуме избытком реагента Br_2-HgO (молярное соотношение 2:1) при 60°C в течение 2 ч выделен продукт, содержащий 91% пентабромнитробен-

зола (8).²⁷ Предполагают, что при взаимодействии брома и оксида ртути возникает нестойкий монооксид брома (Br_2O), превращающийся в серной кислоте в бромсульфат (BrOSO_2OH):

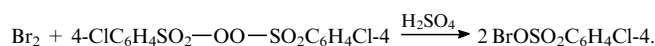


Бромирование молекулярным бромом в конц. H_2SO_4 возможно в присутствии солей серебра. Нитробензол (1), бром и сульфат серебра²⁸ или трифторметансульфонат серебра²⁹ перемешивают при эквимольном соотношении компонентов в конц. H_2SO_4 без нагревания (14–16 ч), получая 3-бромнитробензол (2) с выходом 70–74%. 1,3-Динитробензол (3) в этих условиях не изменяется, но при нагревании с трифторметансульфонатом серебра в конц. H_2SO_4 до 90°C переходит в 5-бром-1,3-динитробензол (4) с выходом 71%.²⁹ Действие брома и эквимольного количества Ag_2SO_4 в конц. H_2SO_4 на изофталевую кислоту (5) при 100–110°C в течение 32 ч приводит к 5-бромизофталевой кислоте (9).³⁰ Роль катиона серебра заключается, вероятно, в связывании бромид-аниона с образованием бромсульфоната в качестве бромирующего агента:



$\text{R} = \text{H}, \text{CF}_3, \text{Ar}.$

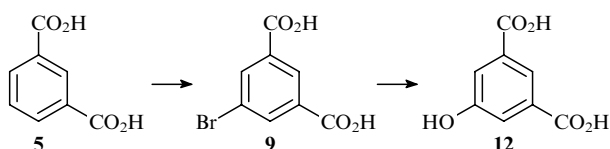
Окисление брома персульфатами в H_2SO_4 также, возможно, ведет к генерированию бромсульфоната.



При взаимодействии эквимольных количеств нитробензола (1), брома и бис(4-хлорфенилсульфонил)-пероксида $4\text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{—OO—SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ в конц. H_2SO_4 при 30°C в течение 14 ч получен 3-бромнитробензол (2) с выходом 60%.²⁹

Образованием персульфатов, вероятно, объясняется возможность бромирования при постепенном добавлении водного пероксида водорода в раствор брома и субстрата в конц. H_2SO_4 при нагревании.³¹ Так, обработка 3,4-дихлорнитробензола (10) в серной кислоте бромом с постепенным введением H_2O_2 при 80°C приводит к 3-бром-4,5-дихлорнитробензолу (11), бромирование 4-хлорнитробензола с использованием H_2O_2 и удвоенного количества брома — к 3,5-дибром-4-хлорнитробензолу.

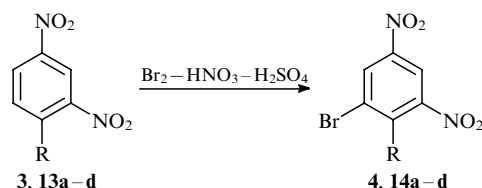
Для получения 5-гидроксиизофталевой кислоты (12) разработана методика, включающая бромирование изофталевой кислоты (5) в 5-бромизофталевую кислоту (9) бромом в олеуме в присутствии иода как катализатора.³²



При нагревании изофталевой кислоты (5) и брома (молярное соотношение 1:0.6) в 20%-ном олеуме с добавкой 2% иода при 102–105°C в течение 6 ч образуется продукт, содержащий 83–91% монобромизофталевой кислоты (9) и 5–8% дибромпроизводных, от которых избавляются на последующих стадиях. Повышение концентрации олеума до 40% приводит к уменьшению вклада дибромирования.

Согласно патенту³³, изофталевую кислоту (5) бромруют в олеуме без катализатора при более высокой температуре под давлением. Нагревая кислоту 5 с эквимольным количеством брома в 10%-ном олеуме в запаянной ампуле при 130°C (22 ч), получают 5-бромизофталевую кислоту (9) с выходом ~80%.

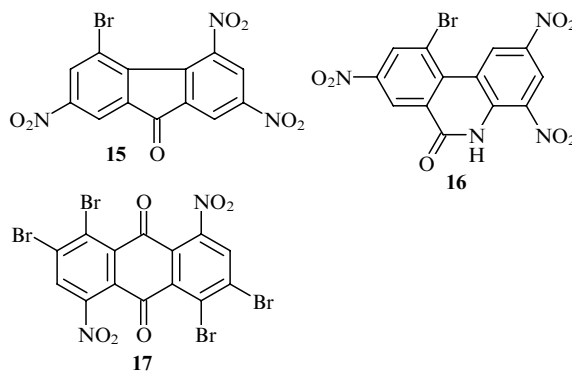
Эффективным сореагентом бромирования сильно дезактивированных соединений молекулярным бромом в концентрированной серной кислоте оказалась азотная кислота.^{31, 34} Нагревание 1,3-динитробензола (3) в конц. H_2SO_4 с бромом и азотной кислотой (молярное соотношение 1:0.5:1) при 70–80°C приводит с высоким выходом к 5-бром-1,3-динитробензолу (4). Аналогично бромированием соответствующих динитробензолов 13a–d синтезированы бромзамещенные 14a–d.³¹



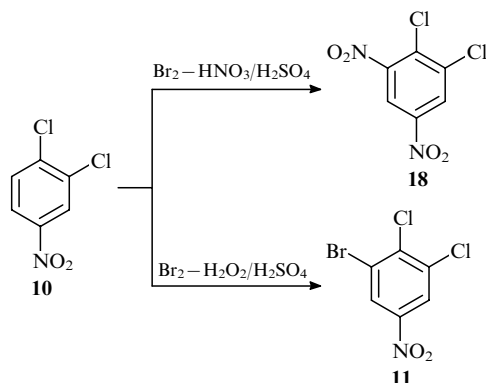
$\text{R} = \text{H} (3, 4), \text{Cl} (a), \text{Br} (b), \text{F} (c), \text{Me} (d).$

В отсутствие азотной кислоты указанные дезактивированные ароматические соединения не реагируют. Введение в положение 5 молекулы 1,3-динитробензола еще одного электроноакцепторного заместителя — нитро- или карбоксигруппы — препятствует бромированию. При концентрации $\text{H}_2\text{SO}_4 < \sim 90\%$ бромирующая способность системы уменьшается, а при снижении концентрации H_2SO_4 ниже ~85% система теряет активность. Данный метод нашел препаративное применение для получения 5-бром-1,3-динитробензола.^{35, 36} При попытке применить его к бромированию 3-нитробензальдегида происходило окисление альдегидной группы с образованием 3-бром-5-нитробензойной кислоты.³⁷

Метод распространен на дезактивированные полициклические соединения. Показано, что 2,4,7-тринитрофлуорен-9-он гладко превращается в 5-бром-2,4,7-тринитрофлуорен-9-он (15), 2,4,8-тринитро-5H-фенантридин-6-он — в 10-бром-2,4,8-тринитро-5H-фенантридин-6-он (16),³⁸ 1,5-динитроантрахинон при применении избытка бромирующего агента — в 3,4,7,8-тетрабром-1,5-динитроантрахинон (17).³⁹ Обнаружение 10-бромзамещенного тринитрофенантридинона 16 при нитровании 2-бромфенантридинона, расцененное как следствие дебромирования и последующего бромирования тринитрофенантридинона,³⁸ послужило поводом к изучению бромирования в присутствии азотной кислоты.

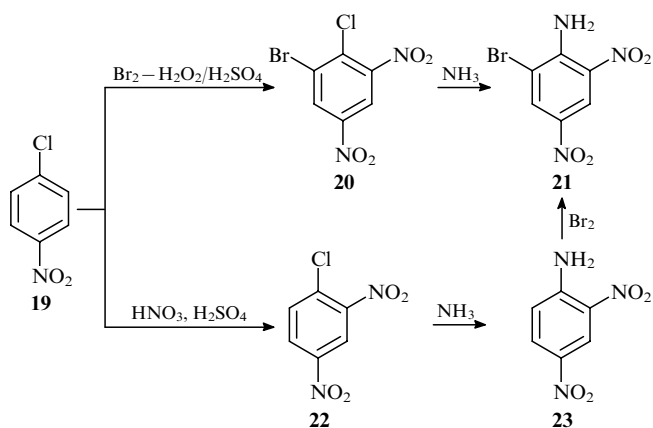


В условиях конкуренции между бромированием и нитрованием в случае сильно дезактивированных ароматических соединений протекает практически исключительно бромирование, тогда как в случае умеренно дезактивированных соединений преобладает нитрование. 3,4-Дихлорнитробензол (**10**) при действии брома и азотной кислоты в серной кислоте превращается главным образом в 1,2-дихлор-3,5-динитробензол (**18**), а не в 3-бром-4,5-дихлорнитробензол (**11**). Чтобы избежать конкуренции нитрования, целесообразно применение другого окислителя. Соединение **11** удается синтезировать взаимодействием нитробензола **10** в серной кислоте с бромом при постепенном добавлении пероксида водорода.³¹

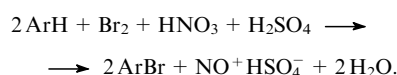
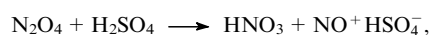
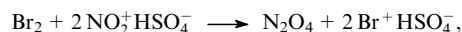
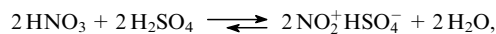


То, что с увеличением степени дезактивирования ароматического соединения реакция нитрования подавляется в большей степени, чем реакция бромирования, свидетельствует о меньшей субстратной селективности последней. Такая особенность открывает возможность объединения реакций нитрования и бромирования в одну препаративную стадию. 4-Хлорнитробензол (**19**) при обработке бромом и азотной кислотой в концентрированной серной кислоте превращается в 5-бром-1,3-динитро-4-хлорбензол (**20**) в результате протекания избирательно сначала нитрования, а затем бромирования. На этом основан способ получения 6-бром-2,4-динитроанилина (**21**), диазосоединения дисперсных красителей, из 4-хлорнитробензола (**19**) в две технологические стадии (схема 1).^{40, 41} Осуществляется совместное нитрование–бромирование и последующий аммонолиз 5-бром-1,3-динитро-4-хлорбензола (**20**) вместо традиционного пути получения в три стадии через 2,4-динитрохлорбензол (**22**) и 2,4-динитроанилин (**23**).

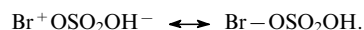
Схема 1



Если концентрация $\text{H}_2\text{SO}_4 > 90\%$, азотная кислота находится в виде соли нитрония;⁴² выступая в качестве окислителя, она восстанавливается в тетраоксид диазота, диспропорционирующий в серной кислоте на азотную кислоту и гидросульфат нитрозония (нитрозилсерную кислоту). Суммарное уравнение соответствует расходу 0.5 моль азотной кислоты на 1 моль ароматического субстрата при полном использовании брома.



Сравнение различных окислителей показало, что их эффективность в реакции бромирования не связана явным образом с величиной окислительно-восстановительного потенциала.³¹ Более сильные окислители, такие как бихроматы, броматы, хлораты (со стандартным потенциалом (E°) 1.36–1.45 В)⁴³ оказываются неэффективными, тогда как более слабые, такие как азотная кислота, иодаты, оксид ртути ($E^\circ = 0.80 - 1.08$ В)⁴³ вызывают бромирование. Вероятно, перенос электрона от брома к окислителю осуществляется через интермедиат, который распадается с генерированием электрофильного бромирующего агента, стабилизируемого в среде серной кислоты. Эффективность окислителя зависит от энергетического барьера образования интермедиата. Строение интермедиата для различных окислителей может быть специфично, но собственно бромирующий агент, генерируемый из интермедиата в серной кислоте, по-видимому, общий. Катион брома, возникающий в результате переноса электрона к окислителю путем образования–распада интермедиата, стабилизируется в среде с низкой нуклеофильностью за счет связывания с противоионом HSO_4^- и ассоциации с неионизированными молекулами серной кислоты в комплексе типа $\text{Br}^+\text{HSO}_4^- \cdot n\text{H}_2\text{SO}_4$. Этот ассоциат подобен комплексу иона нитрония в серной кислоте $\text{NO}_2^+\text{HSO}_4^- \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$.⁴⁴ Ионная пара комплекса может рассматриваться как граничная структура сульфогипобромита, где связь атома брома с атомом кислорода уходящей группы сильно поляризована.



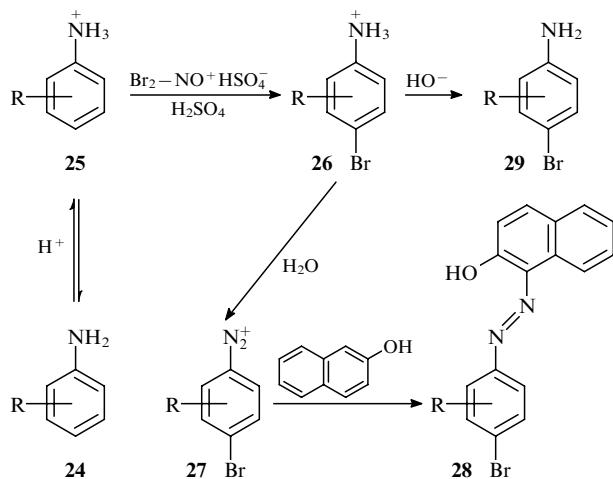
Образование сульфогипобромита при взаимодействии брома с окислителем в серной кислоте представляет собой метод генерирования электрофильного бромирующего агента, способного преодолеть низкую реакционную способность ароматического субстрата.

Другой путь, заключающийся в повышении реакционной способности самого ароматического субстрата с участием катализатора, реализуется при бромировании анилиновых ионов в серной кислоте.

Аммониевая группа в ионе анилина является сильным акцептором электронов ($\sigma_n = 1.70$, $\sigma_m = 1.13$)⁴⁵ и мета-ориентантом, превосходящим по электроноакцепторной способности нитрогруппу. Анилины **24**, находясь в 92–100%-ной серной кислоте в виде ионов анилина **25**, не реагируют с бромом. Однако в присутствии гидросульфата нитрозония ($\text{NO}^+\text{HSO}_4^-$) в конц. H_2SO_4 легко протекает

бромирование, но не в *мета*-, а в *пара*-положение к аммониевой группе с образованием ионов 4-броманилиния **26** (схема 2).^{46,47} Бромирование аренов с нитрогруппой и другими дезактивирующими заместителями гидросульфат нитрозония не катализирует.

Схема 2



R = H, 3-Me, 2-Cl, 3-Cl, 2-Br.

Обработка анилинов **24** бромом и гидросульфатом нитрозония в конц. H_2SO_4 при комнатной температуре или слабом нагревании и разбавление водой приводят с хорошим выходом к солям 4-бромбензолдiazония **27** и далее при азосочетании — к бромсодержащим азосоединениям **28**. Азосочетание с 2-нафтолом приводит к 1-(4-бромфенилазо)-2-нафтолам, тогда как в отсутствие соли нитрозония образуются лишь 1-фенилазо-2-нафтолы, не содержащие атома брома. Бромированные амины в виде оснований **29** можно выделить в условиях, исключающих диазотирование (выливание в раствор щелочи или добавление веществ, разрушающих азотистую кислоту) (см. схему 2).

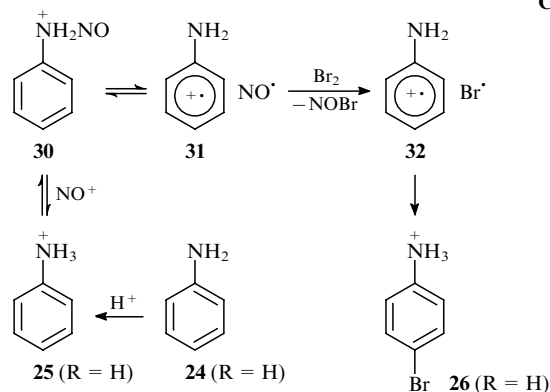
Производные анилина, содержащие заместитель (алкильную группу или атом галогена) в *мета*- или *орто*-положении, бромруются подобно анилину в *пара*-положение в присутствии гидросульфата нитрозония. Если *пара*-положение занято, бромирование не происходит. Наличие *мета*-нитрогруппы препятствует бромированию. В реакцию вступают также вторичные и третичные алкилароматические амины, 4-бромпроизводные которых выделены и идентифицированы в виде оснований. Гидросульфат нитрозония при бромировании стехиометрически не расходуется и может применяться в каталитических количествах.^{46,47}

Взаимодействие анилиниевых ионов с бромом в присутствии гидросульфата нитрозония в концентрированной серной кислоте может представлять интерес как простой метод получения солей 4-бромбензолдiazония непосредственно из первичных небромированных аминов. Большое число препаративных синтезов на основе солей diaзония⁴⁸ позволяет получить в итоге разнообразные бромсодержащие ароматические соединения.

Исследование методами ЯМР ^1H и ^{13}C показывает, что ион анилиния **25** (R = H) в конц. H_2SO_4 в присутствии брома не изменяется, но превращается в ион 4-броманилиния **26** (R = H) после введения гидросульфата нитрозония (схема 3).⁴⁶ Образующийся катион броманилиния **26**, по данным спектроскопии ЯМР, как и исходный катион анилина **25**, не диазотируется гидросульфатом нитрозония в конц. H_2SO_4 , оставаясь неизменным. Только после пониже-

ния кислотности при разбавлении водой происходит диазотирование и образование соли 4-бромбензолдiazония. Невозможность бромирования в отсутствие гидросульфата нитрозония свидетельствует о том, что в качестве субстрата выступает именно ион анилиния, а не анилин, поскольку анилин при действии брома чрезвычайно легко превращается в 2,4,6-триброманилин.⁴⁹

Схема 3



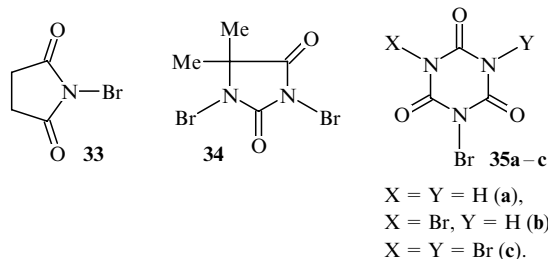
Реакционная способность ароматических аминов по отношению к катиону нитрозония обсуждается в связи с механизмами диазотирования⁴⁸ и нитрозирования⁵⁰ в сильно-окислой среде. Протонированный ароматический амин при взаимодействии с катионом нитрозония превращается в *N*-нитрозоаммониевый ион **30**, который в концентрированной серной кислоте устойчив к отщеплению протона, а в менее кислой среде, депротонируясь, необратимо превращается в соль diaзония. Характерной особенностью *N*-нитрозоаммониевых ионов является способность не только к гетеролитическому разрыву связи N—N, но и к гомолитическому разрыву с образованием радикала $\text{NO}^\bullet$ и катион-радикала. Ключевая стадия состоит в превращении *N*-нитрозоаммониевого иона **30** в ион-радикальную пару **31**, которая и подвергается атаке реагента (см. схему 3). Взаимодействие интермедиата **31** с молекулой Br_2 приводит к замещению NO атомом брома, вслед за чем следует рекомбинация радикалов в ион-радикальной паре **32**. Атом брома связывается ковалентно с атомом углерода кольца, обладающим наибольшей спиновой плотностью.⁵¹ Другой атом брома молекулы Br_2 соединяется с молекулой NO, вытесняемой из ион-радикальной пары **31**, с образованием нитрозилбромида, диссоциирующего в серной кислоте на бромид-анион и катион нитрозония, который таким образом регенерируется.

Данный механизм подобен механизму нитрования ионов *N,N*-диметиланилина⁵² и анилина,⁵³ катализируемого ионом нитрозония. В отличие от нитрования анилиниевых ионов, протекающего параллельно по некаталитическому и каталитическому путям, бромирование осуществляется только при участии иона нитрозония. Оно представляет собой реакцию региоселективного ароматического замещения в *пара*-положение к аммониевой группе, обычно являющейся *мета*-ориентантом.

III. Бромирование с использованием органических N-бромпроизводных

N-Галогенсодержащие реагенты находят широкое применение в органическом синтезе для осуществления галогенирования и других превращений (см., например, обзоры^{54,55}). Для бромирования дезактивированных аренов используют

N-бромпроизводные циклических имидов: N-бромсукцинимид (**33**), 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (**34**), моно-, ди- и трибромпроизводные (**35a–c**) изоциануровой кислоты.



Такие N-бромпроизводные представляют собой кристаллические вещества; их использование позволяет обходиться без молекулярного брома. Все N-бромимиды получают бромированием соответствующих имидов. Например, метод синтеза трибромизоциануровой кислоты (**35c**) заключается⁵⁶ в обработке водного щелочного раствора циануровой кислоты и KBr окисляющим препаратом оксон ($2\text{KHSO}_5 - \text{KHSO}_4 - \text{K}_2\text{SO}_4$), активным компонентом которого является персульфат калия. Бромимиды **33–35a,b** производят в промышленном масштабе. 1,3-Дибром-5,5-диметилгидантоин (**34**) (бромантин) и натриевую соль монобромизоциануровой кислоты (**35a**) применяют для дезинфекции воды в бассейнах и как отбеливатели в целлюлозно-бумажной промышленности.¹

Наличие двух CO-групп рядом с атомом азота в циклических N-бромимидах обеспечивает поляризацию связи N—Br, создавая дефицит электронной плотности на атоме брома. Этого вполне достаточно для галогенирования N-бромимидами активированных ароматических соединений в инертных органических растворителях⁵⁵ и даже в водной щелочной среде,⁵⁷ но дезактивированные соединения бромруются N-бромимидами исключительно в присутствии сильных кислот, причем активность реагента зависит от природы и концентрации кислоты. Реакции с N-бромимидами проводили в водной серной кислоте, в трифторуксусной кислоте в присутствии H_2SO_4 , в дихлорметане с добавлением TfOH или H_2SO_4 , в моногидрате трифторида бора, в концентрированной серной кислоте.

В результате взаимодействия N-бромсукцинимида в водной H_2SO_4 с избытком нитробензола (**1**) при $85–90^\circ\text{C}$ выделен 3-бромнитробензол (**2**) с выходом 70%.⁵⁸ При действии N-бромсукцинимида в трифторуксусной кислоте в присутствии 98%-ной H_2SO_4 (10 об.%) и молярном соотношении субстрат:реагент = 1:1.5 из нитробензола при 25°C за 24 ч образуется 3-бромнитробензол (**2**) с выходом 88%, из 1,3-динитробензола (**3**) при 45°C за 48 ч — 5-бром-1,3-динитробензол (**4**) с выходом 45%.⁵⁹ Реакция не идет в отсутствие серной кислоты, увеличение количества которой способствует бромированию.

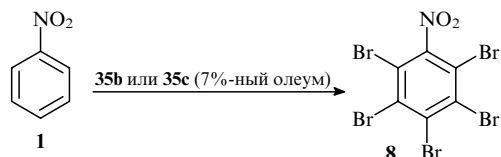
Действием 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (**34**) в дихлорметане с добавлением эквимольного количества TfOH или H_2SO_4 при $30–40^\circ\text{C}$ и молярном соотношении субстрат:кислота:реагент = 1:1:0.5 из нитробензола (**1**) получен 3-бромнитробензол (**2**) с выходом 75–87%, из трифторметилбензола — 3-бромтрифторметилбензол (81–86%).⁶⁰ 1,3-Динитробензол в тех же условиях не реагирует. Слабые кислоты ($\text{pK}_a \geq -2$) в этой реакции неэффективны. В отсутствие сильной кислоты даже такое умеренно дезактивированное соединение, как метилбензоат, не броми-

руется.⁶¹ Молярное соотношение субстрат:реагент = 1:0.5 указывает на то, что используются оба атома брома дибромгидантоина. Отмечена большая реакционная способность дибромгидантоина (**34**) по сравнению с бромсукцинимидом (**33**).^{60, 62}

Наиболее успешно бромирование протекает в концентрированной серной кислоте. Взаимодействие арена, содержащего два *мета*-расположенных дезактивирующих заместителя, с N-бромсукцинимидом (1.2 экв.) в конц. H_2SO_4 при 60°C в течение 1.5–2.5 ч приводит с высоким выходом к соответствующим 5-бромпроизводным (указаны субстрат и выход в %): 1,3-динитробензол (**4**) (87%), 1,3-динитро-4-хлорбензол (**13a**) (84%), 3-нитробензойная кислота (83%), 3-нитробензальдегид (92%).³⁶ Следует отметить неизменность альдегидной группы, поскольку в других условиях^{30, 35} происходит ее окисление в карбоксильную. Согласно патенту⁶³, диметилизофталат при обработке бромсукцинимидом (**33**) в конц. H_2SO_4 (40°C , 8 ч) превращается в диметилэфир 5-бромизофталевой кислоты с выходом 85%. 1,3-Бис(трифторметил)бензол (**7**) удается бромировать дибромгидантоином (**34**) в конц. H_2SO_4 при 0°C за 24 ч с выходом 5-бром-1,3-бис(трифторметил)бензола (**6**) 87%.⁶⁴

В подтверждение важности высокой кислотности среды осуществлено бромирование N-бромсукцинимидом (**33**) в моногидрате трифторида бора ($\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), который лишь несколько уступает по кислотности ($-H_0 = \sim 12$) трифторметансульфокислоте ($-H_0 = 14.1$).⁶⁵ Моногидрат трифторида бора, приготовленный пропусканием BF_3 в воду при охлаждении, субстрат и бромсукцинимид вводили в эквимольном соотношении и выдерживали несколько часов. С недеактивированными соединениями реакцию проводили при комнатной температуре, но в случае нитробензола — при $100–105^\circ\text{C}$ в ампуле под давлением в течение 6 ч, так как без нагревания выход бромнитробензола очень низкий.⁶⁵ Поскольку в конц. H_2SO_4 , обладающей меньшей кислотностью ($-H_0 = \sim 10$),⁴⁵ более дезактивированный 1,3-динитробензол (**3**) бромируется N-бромсукцинимидом легче (см. выше),³⁶ чем нитробензол в $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, данная работа иллюстрирует важность не столько высокой кислотности, сколько характера протолитической сольватации.

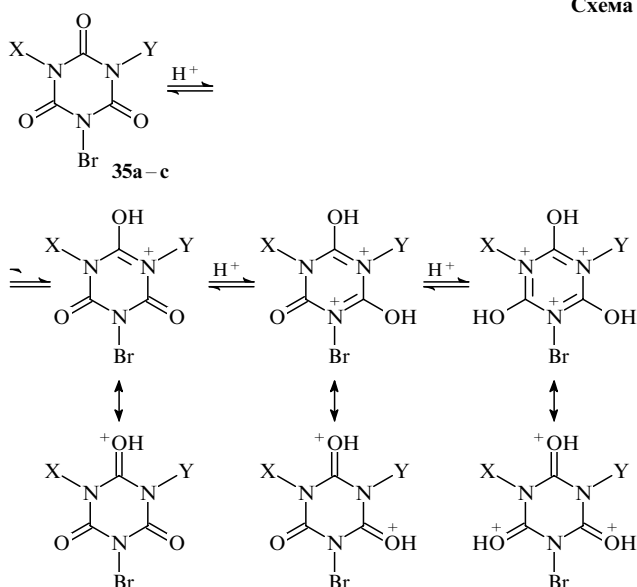
Мощным бромирующим средством являются N-бромпроизводные изоциануровой кислоты в концентрированной серной кислоте. Реакция натриевой соли монобромизоциануровой кислоты (**35a**), взятой с 50%-ным избытком, с нитробензолом (**1**) в конц. H_2SO_4 при 40°C в течение 12 ч приводит к 3-бромнитробензолу (**2**) с выходом 95%, реакция с 1,3-динитробензолом (**3**) — к 5-бром-1,3-динитробензолу (**4**) (65%).⁶² При действии 0.5 моль дибромизоциануровой кислоты (**35b**) на 1 моль дезактивированного субстрата в 96%-ной H_2SO_4 при 20°C бромирование нитробензола завершается за 5 мин, 1,3-динитробензола — за 20 мин, выходы соответствующих монобромпроизводных 86–88%.^{66, 67} Повышение концентрации кислоты увеличивает реакционную способность системы: в 15%-ном олеуме 1,3-динитробензол (**3**) монобромится за 1 мин. При действии 2.5 моль дибромизоциануровой кислоты (**35b**) нитробензол при 20°C превращается в пентабромнитробензол (**8**) с выходом 93%.⁶⁸ Аналогичные результаты получены с применением трибромизоциануровой кислоты (**35c**). Пентабромнитробензол (**8**) образуется за 2 мин при реакции 1 моль нитробензола с 1.67 моль трибромизоциануровой кислоты (**35c**) в 7%-ном олеуме при комнатной температуре.⁶⁹



1,3,5-Тринитробензол с ди- и трибромпроизводными изоциануровой кислотой не реагирует.

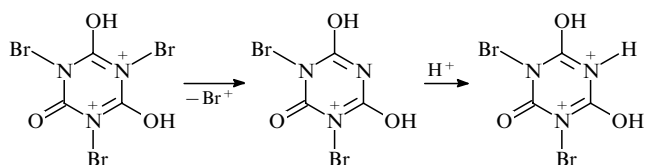
Роль кислоты при галогенировании *N*-бромимидами заключается в протонировании молекулы реагента. О-Протонирование циклических имидов сильными брэнстедовскими кислотами приводит к катионам, в которых атом азота участвует в делокализации заряда. Наличие нескольких центров присоединения протона ставит вопрос о степени протонирования. Бромпроизводное изоциануровой кислоты, присоединяя по одному протону, последовательно превращается в моно-, ди- и трипротонированные формы, которые находятся в равновесии (схема 4).

Схема 4



X, Y = H, Br.

В спектре ЯМР ^{13}C трибромизоциануровой кислоты (35с) в 98%-ной H_2SO_4 присутствуют сигналы двух разных карбонильных групп (δ 147.13 и 146.18 м.д.), отнесенные к спектру монокациона.⁶⁹ Высокая концентрация монопротонированной формы не означает, что именно она ответственна за бромлирующую способность. Значительно большей электрофильностью обладают полипротонированные формы. Бромирование осуществляется путем перехода Br^+ от полипротонированной формы реагента к ароматическому субстрату и нового протонирования, например:



Поскольку реагент полностью отдает бром субстрату, в реакции вслед за трибромизоциануровой кислотой участвуют ди- и монобромпроизводное. Поэтому вопрос об их сравнительной активности не имеет смысла.

Движущей силой передачи Br^+ от протонированного реагента является стремление к уменьшению внутримолеку-

лярного отталкивания зарядов. Чем выше степень протонирования, тем сильнее внутримолекулярное кулоновское отталкивание и, соответственно, выше электрофильность реагента, которая, таким образом, может регулироваться кислотностью среды. Перенос Br^+ от реагента к субстрату с участием среды (концентрированной серной кислоты) может сопровождаться ассоциацией с противоионом HSO_4^- и протосольватацией молекулами H_2SO_4 с образованием электрофильного бромсульфоната как бромлирующего агента, аналогичного предполагаемому при бромировании молекулярным бромом.

В отношении того, какая именно протонированная частица передает Br^+ , нет единого мнения. Авторы работы⁶⁹ на основании квантово-химического расчета (методом функционала плотности, DFT) полагают, что за высокую активность ответственна дипротонированная форма трибромизоциануровой кислоты, так как трипротонированная форма настолько дестабилизирована взаимным отталкиванием зарядов, что реально не существует. Однако из аналогичного DFT-расчета для трихлоризоциануровой кислоты сделан вывод о том, что протосольватированный трикатион является ключевым интермедиатом.⁷⁰ По данным DFT-расчета,⁶⁵ даже для *N*-галогенсукцинимидов трипротонированная частица предпочтительней. Высокопротонированная форма *N*-галогенимидов — суперэлектрофильный агент, возникающий, согласно предложенной терминологии, вследствие суперэлектрофильной активации.⁷¹

IV. Заключение

Инертность ароматических соединений, содержащих электроноакцепторные группы, по отношению к бромом потребовала разработки специальных методов бромирования. Найдены реагенты, взаимодействующие с молекулярным бромом с образованием *in situ* интермедиатов, атом брома в которых связан с более электроотрицательным атомом и может выступать в качестве электрофильного агента. Реакция с бромом и азотной кислотой или некоторыми другими окислителями в концентрированной серной кислоте позволяет бромировать сильно дезактивированные арены, имеющие в кольце два электроноакцепторных заместителя. Возникающий при распаде интермедиата катион Br^+ стабилизируется в среде концентрированной серной кислоты за счет связывания с противоионом HSO_4^- и протосольватации неионизированными молекулами кислоты.

Мощными реагентами электрофильного бромирования являются циклические *N*-бромимидами в концентрированной серной кислоте, в которой они находятся в ди- или трипротонированной форме. Движущей силой разрыва связи $\text{N}-\text{Br}$ в протонированной молекуле реагента является стремление к уменьшению внутреннего отталкивания зарядов. Перенос Br^+ от реагента к субстрату в концентрированной серной кислоте может быть подобен таковому при электрофильном бромировании молекулярным бромом.

В то время как при электрофильном бромировании атом брома присоединяется в *мета*-положение относительно электроноакцепторного заместителя, бромирование соединений, содержащих сильный акцептор электронов (аммониевую группу), в концентрированной серной кислоте протекает по *пара*-положению. Реакция катализируется гидросульфатом нитрозония, в отсутствие которого бромирование не происходит. Роль катализатора заключается в активации субстрата путем образования *N*-нитрозоаммониевого иона и его взаимодействия с бромом по предполагаемому ион-радикальному механизму.

Разработанные методы введения атома брома в ароматическое кольцо, несущее электроноакцепторные заместители, позволяют получать бромсодержащие ароматические соединения, важные для органического синтеза. Найденные подходы к активации бромирующего агента и, в отдельных случаях, ароматического субстрата могут быть полезны при проведении дальнейших исследований в области направленного органического синтеза.

Литература

1. D.Ioffe, A.Kampf. In *Kirk – Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. Vol. 4. (5th Ed.). Wiley-Interscience, New York, 2007. P. 340
2. М.В.Горелик, Л.С.Эфрос. В кн. *Основы химии и технологии ароматических соединений*. Химия, Москва, 1992. С. 302
3. R.A.Rossi, A.B.Pierini, A.B.Penenory. *Chem. Rev.*, **103**, 71 (2003)
4. J.Hassan, M.Sévignon, C.Gozzi, E.Schulz, M.Lemaire. *Chem. Rev.*, **102**, 1359 (2002)
5. *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*. (2nd Ed.). (Eds A.de Meijere, F.Diederich). Wiley-VCH, Weinheim, 2004
6. В.В.Афанасьев, Н.Б.Беспалова, И.П.Белецкая. *Рос. хим. журн.*, **50** (4), 81 (2006)
7. I.P.Beletskaya, A.V.Cheprakov. *Chem. Rev.*, **100**, 3009 (2000)
8. *The Mizoroki – Heck Reaction*. (Ed. M.Oestreich). Wiley, New York, 2009
9. S.Kotha, K.Lahiri, D.Kashinath. *Tetrahedron*, **58**, 9633 (2002)
10. J.F.Hartwig. *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1534 (2008)
11. E.Negishi, L.Anastasia. *Chem. Rev.*, **103**, 1979 (2003)
12. P.Espinet, A.M.Echavarren. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 4704 (2004)
13. R.Chinchilla, C.Nájera. *Chem. Rev.*, **107**, 874 (2007)
14. S.P.Stanforth. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*. Vol. 2. (Eds A.R.Katritzky, R.J.K.Taylor). Elsevier, Amsterdam, 2005. P. 561
15. J.R.Johnson, C.G.Gauerke. In *Organic Syntheses. Collect. Vol. 1*. Wiley, New York, 1956. P. 123
16. J.F.Bunnett, M.M.Rauhut. In *Organic Syntheses. Collect. Vol. 4*. Wiley, New York, 1963. P. 114
17. D.E.Pearson, H.W.Pope, W.E.Hargrove. In *Organic Syntheses. Collect. Vol. 5*. Wiley, New York, 1973. P. 117
18. S.Rosen, M.Brand, R.Lidor. *J. Org. Chem.*, **53**, 5545 (1988)
19. S.Rosen, O.Lerman. *J. Org. Chem.*, **58**, 239 (1993)
20. S.Uemura, A.Onoe, M.Okano. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 147 (1974)
21. Б.В.Куншенко, В.О.Омаров, Н.Н.Муратов, С.М.Михайлевский, Л.М.Ягупольский. *Журн. орг. химии*, **27**, 125 (1991)
22. B.Alimenla, A.Kumar, L.Jamir, D.Sinha, U.B.Sinha. *Acta Chim. Slov.*, **56**, 457 (2009)
23. Ю.А.Сергучев, В.Г.Давыдова, Д.И.Махоньков, И.П.Белецкая. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1690 (1985)
24. Д.И.Махоньков, А.В.Чепраков, М.А.Родкин, Ю.А.Сергучев, В.Г.Давыдова, И.П.Белецкая. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2609 (1987)
25. J.J.Harrison, J.P.Pellegrini, C.M.Selwitz. *J. Org. Chem.*, **46**, 2169 (1981)
26. S.A.Khan, M.A.Munawar, M.Siddiq. *J. Org. Chem.*, **53**, 1799 (1988)
27. В.Н.Шишкин, И.Ю.Болушева, К.К.Лапин, Б.С.Танасейчук. *Журн. орг. химии*, **27**, 1486 (1991)
28. D.H.Derbyshire, W.A.Waters. *J. Chem. Soc.*, 573 (1950)
29. K.Hutchmacher, F.Effenberger. *Synthesis*, 693 (1978)
30. E.V.Crandall, L.Harris. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1**, 147 (1969)
31. А.М.Андриевский, М.В.Горелик, С.В.Авидон, Е.Ш.Альтман. *Журн. орг. химии*, **29**, 1828 (1993)
32. M.Gelmont, J.Oren. *Org. Process Res. Dev.*, **6**, 591 (2002)
33. WO 2001094289; *Chem. Abstr.*, **136**, 37401 (2002)
34. WO 9007479; *Chem. Abstr.*, **113**, 211867 (1990)
35. H.Jian, J.M.Tour. *J. Org. Chem.*, **68**, 5091 (2003)
36. H.Jian, J.M.Tour. *J. Org. Chem.*, **70**, 3396 (2005)
37. K.Rajesh, M.Somasundaram, R.Saiganesh, K.K.Balasubramanian. *J. Org. Chem.*, **72**, 5867 (2007)
38. А.М.Андриевский, О.В.Челышева, А.Н.Поплавский, В.В.Никонов, Л.А.Четкина, В.К.Бельский, В.Е.Заводник, А.А.Перов, Н.А.Андропова, К.М.Дюмаев. *Химия гетероцикл. соединений*, 789 (1990)
39. С.И.Попов, Т.М.Копылова, А.М.Андриевский, С.В.Авидон, В.А.Тяфеенко. *Журн. орг. химии*, **29**, 798 (1993)
40. WO 9007488; *Chem. Abstr.*, **113**, 190887 (1990)
41. WO 9007489; *Chem. Abstr.*, **113**, 190886 (1990)
42. K.Schoffield. In *Aromatic Nitration*. Cambridge University Press, Cambridge, 1980. P. 376
43. Я.И.Турьян. *Окислительно-восстановительные реакции и потенциалы в аналитической химии*. Химия, Москва, 1989
44. Ю.С.Богачев, Н.Н.Шапетько, М.В.Горелик, А.М.Андриевский, С.В.Авидон, А.В.Кисин, М.Г.Кузнецова. *Журн. общ. химии*, **63**, 1214 (1993)
45. А.Гордон, Р.Форд. *Спутник химика*. Мир, Москва, 1976
46. М.В.Горелик, В.И.Ломзакова, Е.А.Хамидова, В.Я.Штейман, М.Г.Кузнецова, А.М.Андриевский. *Журн. орг. химии*, **31**, 553 (1995)
47. M.V.Gorelik, V.I.Lomzakova, E.A.Khamidova, V.Ya.Steiman, M.G.Kuznetsova, A.M.Andrievsky. *Mendeleev Commun.*, 65 (1995)
48. K.H.Saunders, R.L.M.Allen. *Aromatic Diazo Compounds*. (3rd Ed.). Edward Arnold, London, 1985
49. *Общая органическая химия. Т. 3*. (Под ред. Д.Бартона, У.Д.Оллиса). Химия, Москва, 1982. С. 214
50. D.L.H.Williams. *Nitrosation*. Cambridge University Press, Cambridge, 1988
51. Z.V.Todres. *Tetrahedron*, **41**, 2771 (1985)
52. J.C.Giffney, J.H.Ridd. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 618 (1979)
53. М.В.Горелик, В.И.Ломзакова, Е.А.Хамидова, В.Я.Штейман, М.Г.Кузнецова. *Журн. орг. химии*, **31**, 408 (1995)
54. И.В.Коваль. *Журн. орг. химии*, **38**, 327 (2002)
55. E.Kolvari, A.Ghorbani-Choghamarani, P.Salehi, F.Shirini, M.A.Zolfigol. *J. Iran. Chem. Soc.*, **4**, 126 (2007)
56. L.S.de Almeida, P.M.Esteves, M.C.S.de Mattos. *Synlett*, 1515 (2006)
57. J.Auerbach, S.A.Weismann, T.J.Blacklock, M.R.Angelos, K.Hoogsteen. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 931 (1993)
58. F.L.Lambert, W.D.Ellis, R.J.Parry. *J. Org. Chem.*, **30**, 304 (1965)
59. J.Duan, L.H.Zhang, W.R.Dolbier. *Synlett*, 1245 (1999)
60. H.Eguchi, H.Kawaguchi, S.Yoshinaga, A.Nishida, T.Nishiguchi, S.Fujisaki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 1918 (1994)
61. C.Chassaing, A.Haudrechy, Y.Langlois. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4415 (1997)
62. Y.Okada, M.Yokozawa, M.Akiba, K.Oishi, K.Okawa, T.Akeboshi, Y.Kawamura, S.Inokuma, Y.Nakamura, J.Nishimura. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 2506 (2003)
63. Пат. 10114712 Япония; *Chem. Abstr.*, **128**, 321458 (1998)
64. J.Porwisiak, M.Schlosser. *Chem. Ber.*, **129**, 233 (1996)
65. G.K.S.Prakash, T.Mathew, D.Hoole, P.M.Esteves, Q.Wang, G.Rasul, G.A.Olah. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 15570 (2004)
66. W.Gottardi. *Monatsh. Chem.*, **99**, 815 (1968)
67. W.Gottardi. *Monatsh. Chem.*, **108**, 1067 (1977)
68. W.Gottardi. *Monatsh. Chem.*, **100**, 42 (1969)
69. L.S.de Almeida, P.M.Esteves, M.C.S.de Mattos. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 3001 (2009)
70. A.Hubbard, T.Okazaki, K.K.Laali. *Aust. J. Chem.*, **60**, 923 (2007)
71. G.A.Olah, D.A.Klump. *Acc. Chem. Res.*, **37**, 211 (2004)

BROMINATION OF DEACTIVATED AROMATIC COMPOUNDS

A.M.Andrievsky, M.V.Gorelik

Russian Research Centre «Research Institute of Organic Intermediates and Dyes»

1/4, Bol'shaya Sadovaya ul., 101999 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)131–1200

The methods of bromination of aromatic compounds bearing electron-withdrawing substituents are considered. The relevant reagents, catalysts, reaction media and putative reaction mechanisms are discussed.

Bibliography — 71 references.

Received 11th August 2010