

М. Б. Газизов, С. Ю. Иванова, Р. Ф. Каримова
Р. А. Хайруллин, Л. Р. Багаува

**БРОМИРОВАНИЕ КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ
СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ И СИНТЕЗ
НОВЫХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

Монография



Министерство образования и науки России
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Казанский национальный исследовательский
технологический университет»

БРОМИРОВАНИЕ КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ
СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ И СИНТЕЗ
НОВЫХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Монография

Казань
Издательство КНИТУ
2016

УДК 547-468 + 547.571 +547.412
ББК

**Авторы: М. Б. Газизов, С. Ю. Иванова, Р. Ф. Каримова,
Р. А. Хайруллин, Л. Р. Багаува**

Бромирование карбонилсодержащих соединений и их производных и синтез новых полифункциональных органических веществ : монография / М. Б. Газизов [и др.]; М-во образ. и науки России, Казан. нац. исслед. технол. ун-т. – Казань : Изд-во КНИТУ, 2016. – 84 с.

ISBN 978-5-7882-2029-1

Описано бромирование различных органических субстратов, в частности, карбонилсодержащих соединений – альдегидов, кетонов, карбоновых кислот и их производных: ацеталей, иминов, сложных эфиров, галогенангидридов. Представлены научные результаты, полученные авторами при исследовании реакций О,О-диалкилдитиофосфорных кислот с N-алкил-2-галоген- и 2,2-дигалогенальдимидами. Обнаружены реакции, не имеющие аналогов в мировой химической литературе.

Предназначена для студентов всех технологических направлений подготовки, аспирантов, преподавателей и научных работников.

Подготовлена на кафедре органической химии.

Печатается по решению редакционно-издательского совета Казанского национального исследовательского технологического университета

Рецензенты: зав. каф. общей органической химии КГМУ
д-р хим.наук, проф. *Л. Е. Никитина*
д-р хим. наук, проф. Казанского (Приволжского)
федерального университета *И. С. Низамов*

ISBN 978-5-7882-2029-1 © Газизов М. Б., Иванова С. Ю., Каримова Р.Ф.,
Хайруллин Р. А., Багаува Л. Р., , 2016
© Казанский национальный исследовательский
технологический университет, 2016

**85-летию кафедры
Органической химии КНИТУ**

посвящается

**МЕСТА ДИСЛОКАЦИИ КАФЕДРЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
КХТИ-КГТУ-КНИТУ**



НИХИ им. А.М. Бутлерова



КХТИ-КГТУ-КНИТУ

(корп. А)



КХТИ-КГТУ-КНИТУ

(корп. Д)

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Сокращения и условные обозначения | 6 |
| Введение | 7 |
| 1. Бромирование карбонилсодержащих соединений и их производных | 8 |
| 1.1 Бромирование альдегидов, кетонов и их производных | 8 |
| 1.1.1 Бромирование альдегидов и кетонов | 8 |
| 1.1.2 Бромирование ацеталей | 16 |
| 1.1.3 Бромирование иминов | 20 |
| 1.2 Бромирование карбоновых кислот и их производных | 23 |
| 1.2.1 Взаимодействие карбоновых кислот с бромлирующими агентами | 23 |
| 1.2.2 Бромирование ацилгалогенидов | 25 |
| 1.2.3 Бромирование сложных эфиров карбоновых кислот | 26 |
| а. Бромирование с помощью NBS при облучении | 27 |
| б. Бромирование в присутствии радикального катализатора, но без облучения | 28 |
| в. Бромирование с помощью NBS в присутствии свободно-радикального инициатора и при облучении | 31 |
| г. Бромирование с NBS при кипячении с обратным холодильником | 32 |
| д. Бромирование элементарным бромом | 32 |
| 2. Использование продуктов бромирования органических субстратов в синтезе новых полифункциональных соединений | 35 |
| 2.1 Реакции О,О-диалкилдитиофосфорных кислот с N-алкил-2-галоген- или (2,2-дигалоген)альдимидами | 35 |
| 2.1.1 Взаимодействие О,О-диалкилдитиофосфорных кислот с N-алкил-2-галоген-2-метилпропанидами | 35 |
| 2.1.2. Реакции N-трет-бутил-2,2-дигалогенпропаниминов с О,О-диалкилдитиофосфорными кислотами | 47 |
| 3. Синтезы полифункциональных органических соединений на основе 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида | 51 |
| 4. Экспериментальная часть | 54 |
| 4.1. Реакции О,О-диалкилдитиофосфорных кислот (1) с N-алкил-2-метил-2-хлорпропанидами (2) (соотношение 1:1) | 55 |

| | |
|---|----|
| 4.1.1. Синтез хлоридов N-алкил-2-(диалкокситиофосфорилтио)-2метилпропанаминия (3) | 55 |
| 4.1.2 Синтез промежуточной соли (4a) – O,O-диизопропилдитиофосфата N-трет-бутил-2-метил-2-хлорпропанаминия | 57 |
| 4.2 Взаимодействие N-трет-бутил-2-метил-2-бромпропанаминина с O,O-диизопропилдитиофосфорными кислотами..... | 57 |
| 4.2.1 Соотношение 1:1 | 57 |
| 4.2.2 Соотношение 1:2..... | 57 |
| 4.2.3 Взаимодействие N-трет-бутил-2-метил-2-бромпропанаминина с O,O-диэтилдитиофосфорной кислотой (соотношение 1:2) | 58 |
| 4.2.4 Взаимодействие бромида N-трет-бутил-2-метил-2-бромпропанаминия с O,O-диизопропилдитиофосфорной кислотой..... | 58 |
| 4.2.5 Реакция O,O-диизопропилдитиофосфорной кислоты (1a) с N-трет-бутил-2-метил-2-хлорпропанаминином (2a) | 58 |
| 4.3 Реакции O,O-диизопропилдитиофосфорных кислот (1) с N-трет-бутил-2,2-дигалогенпропанамининами | 59 |
| 4.3.1 Взаимодействие O,O-диалкилдитиофосфорных кислот с N-трет-бутил-2,2-дихлорпропанаминином | 59 |
| 4.3.2 Взаимодействие O,O-диизопропилдитиофосфорной кислоты с N-трет-бутил-2,2-дибромпропанаминином (21) | 60 |
| 4.4. 4-(Дибромметил)бензолкарбальдегид и синтезы на его основе | 62 |
| 4.4.1 Взаимодействие триметилфосфата с 1,4-бис(дибромметил)-бензолом | 62 |
| 4.4.2 Реакции 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида с первичными аминами | 62 |
| 4.4.3 Реакции альдегида (25) с триалкилортоформиатами | 64 |
| 4.4.4 Синтез (дихлорметил)замещенных бензолов с фосфорной функцией в боковой цепи..... | 64 |
| Заключение..... | 67 |
| Список литературы..... | 68 |

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

ALBN – 2, 2'-азобисизобутиронитрил

BP – пероксид бензоила

[Hal] – галогенирование

NBS – бромсукцинимид

MC – молекулярное сито

NIS – йодсукцинимид

Py – пиридин

reflux – кипячение с обратным холодильником

rt – комнатная температура

Hex – гексил

c-Hex – циклогексил

CFL – облучение в условиях непрерывного потока

Aryl – арил

Alkyl – алкил

Hal – галоген

n-Oct – н-октил

n-nonyl – н-нонил

Het – гетерил

Red – восстановление

S_N – нуклеофильное замещение

Ac – ацил

Bn – бензил

ВВЕДЕНИЕ

Из широко используемых в органическом синтезе соединений выделяются галогенопроизводные углеводов [1-11]. Наиболее распространенные их превращения основаны на нуклеофильном замещении атома галогена. Именно эти реакции позволяют вводить в органические соединения самые разнообразные характеристические группы.

Важное значение имеют также процессы элиминирования гидрогалогена. Наиболее распространенным является так называемое β -элиминирование, когда уходящие группы – анион галогена и протон – отщепляются от соседних атомов углерода с образованием π -связи. Таким образом, эта реакция используется для введения непредельной связи в молекулу органического соединения.

Хотя хлорпроизводные по реакционной способности уступают бром- и йодпроизводным, они находят наибольшее применение, т.к. они более устойчивы и легко доступны. В монографиях по галогенопроизводным очень скупо описываются бромпроизводные, в то время как хлорпроизводным посвящены целые обзоры и монографии [6, 7, 9].

В данной работе описывается взаимодействие карбонилсодержащих соединений и их производных с бромлирующими агентами и использование некоторых продуктов этих реакций в синтезе новых полифункциональных органических соединений.

Часто бромлируемые субстраты содержат метилфенильную (о-, м-, п-толильную) группу и при этом рассматривается бензильное бромирование. Ароматическое бромирование не является предметом обсуждения. Важное аллильное бромирование рассматривается лишь на примере аза-аллильной системы, т.е. N-алкилиминов альдегидов и кетонов.

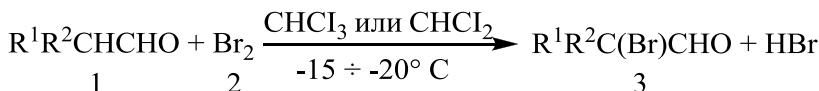
В отдельных разделах обсуждаются также результаты собственных исследований авторов по трансформации продуктов бромирования в разнообразные полифункциональные органические соединения.

1. БРОМИРОВАНИЕ КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

1.1. Бромирование альдегидов, кетонов и их производных

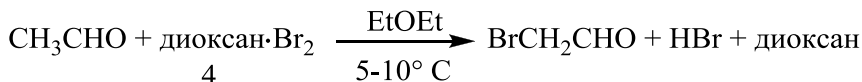
1.1.1. Бромирование альдегидов и кетонов

При бромировании алифатических альдегидов (1) альдегидная группа не затрагивается, происходит замещение атомов водорода α -углеродного атома на бром. Причем в зависимости от соотношения реагентов может замещаться один или несколько атомов водорода [3,12 – 15]. α -Бромальдегиды (3) можно получить прямым действием брома (2) на альдегид в CHCl_3 , CS_2 или CH_2Cl_2 , при охлаждении ($-15 \div -20^\circ \text{C}$) при облучении или без него [3, 13, 14].

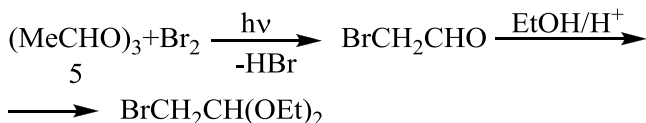


Выделяющийся HBr можно нейтрализовать с помощью карбоната кальция.

Бромацетальдегид можно получить бромированием альдегида диоксандибромидом (4) в эфире [15].



Можно бромировать тример альдегида, например паральдегида (5). Образующийся бромальдегид действием спирта переводят в ацеталь [16, 17].

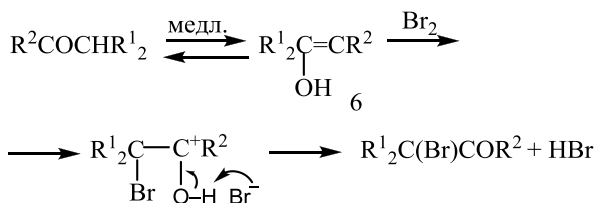


Аналогично протекает реакция с изобутиральдегидом и его тримером [18].

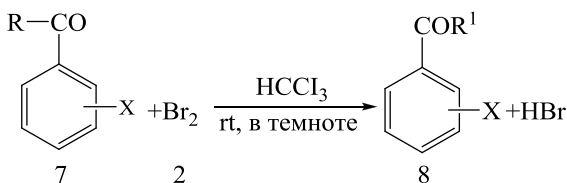
При бромировании алифатических и жирноароматических кетонов образуются продукты замещения атома или атомов водорода α -углерода на бром. Бромирование проводят бромом по методам Фа-

ворского и Норриса [3]. В первом случае на холоду бром добавляется к кетону, а во втором случае – к раствору кетона и KClO_3 в воде по каплям добавляют бром.

В случае несимметричных кетонов предпочтительнее замещение водорода происходит у CH -группы, затем у CH_2 - и CH_3 -групп. Считается доказанным, что бромирование бромом происходит через енольную форму (6) [19].



Десять лет тому назад был разработан четырехфазный метод бромирования ацетофенонов (7) бромом [20]. Нижний слой состоит из чистого брома. Его от фазы субстрата отделяет полиэфирная фаза. Верхней является водная фаза, обычно раствор K_2CO_3 в воде, которая улавливает выделяющийся HBr . Бром диффундирует через полиэфирную фазу в органическую, где происходит реакция бромирования. Это дает возможность постепенно и равномерно доставить бром в зону реакции без использования специального оборудования и провести реакцию при комнатной температуре.



7, $\text{R}=\text{Me}$, $\text{X}=\text{H}$, 4-Me, 4-MeO, 4-Cl, 4-Br;

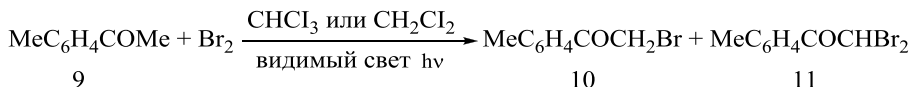
$\text{R}=\text{Et}$, $\text{X}=\text{H}$, $\text{R}=\text{i-Pr}$, $\text{X}=\text{H}$;

8, $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{X}=\text{H}$, 4-Me, 4-MeO, 4-Cl, 4-Br;

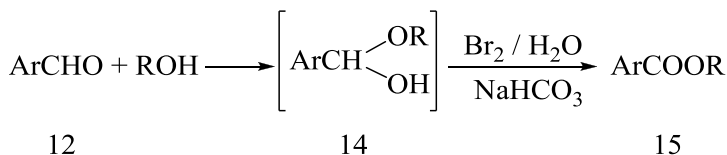
$\text{R}^1=\text{CH}_3\text{CHBr}$, $\text{X}=\text{H}$; $\text{R}^1=\text{Me}_2\text{CBr}$, $\text{X}=\text{H}$;

$\text{R}^1=\text{CHBr}_2$, $\text{X}=\text{H}$; $\text{R}^1=\text{CH}_3\text{CBr}_2$, $\text{X}=\text{H}$.

При соотношении реагентов (7) и (2) как 1:1 (время реакции ≈ 20 часов) происходило образование исключительно монобромпроизводного, а при соотношении 1:2 (46 – 48 часов) – дибромпроизводного. Аналогичное мультифазное бромирование бромом проводилось также в условиях инициирования видимым светом [21]. В случае 1-(п-толил)этанона (9) происходило бромирование ацетильного метила до образования преимущественно моно- (10) или дибромпроизводного (11) в зависимости от соотношения исходных реагентов.

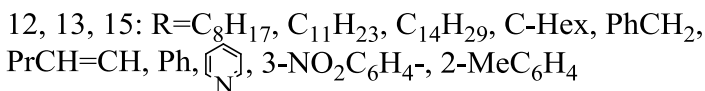
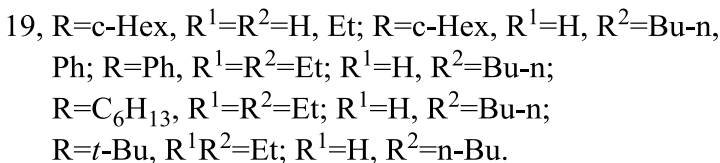
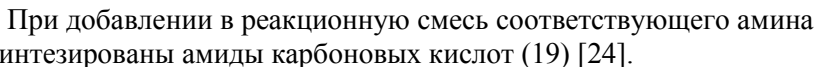


Бромирование ароматических (12) и алифатических (13) альдегидов бромом происходит по альдегидной группе. Образуются сложные эфиры карбоновых кислот, когда реакция проводится в спирте. В работе [22] полагают, что сначала образуется полуацеталь (14), который взаимодействуя с бромом, превращается в эфир (15).



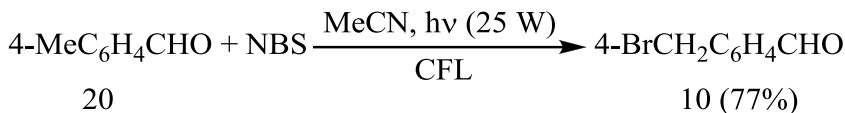
Более распространенным является бромирование карбонильных соединений с помощью галогенсукцинимидов (16) в различных условиях [19]. Причем наибольшее применение нашел бромсукцинимид (NBS) (16a).

При простом перемешивании смеси альдегида с NBS или йодсукцинимидом (NIS) в соотношении 1.0:2.5 в метиловом спирте в темноте в течение 2,5–8 часов при комнатной температуре в присутствии K_2CO_3 были синтезированы соответствующие сложные эфиры (15) [23].

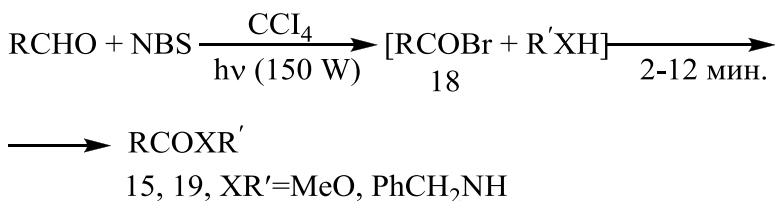

$$\begin{array}{ccc} \text{RCHO} + \text{NBS} & \xrightarrow[\text{reflux}]{\text{CCl}_4, \text{ALBN (24a)}} & \text{RCOBr} \\ \text{12, 13} \quad \quad \text{16} & & \text{18} \end{array}$$


11

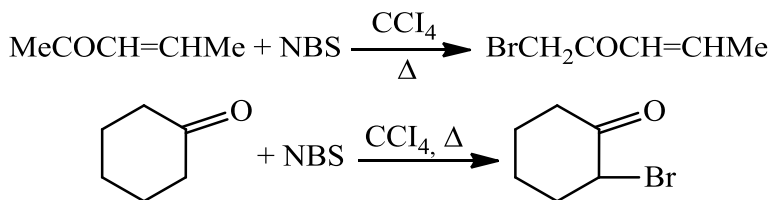
потока (CFL). При этом альдегидная группа не затрагивалась, и бромирование происходило по метильной группе [26].



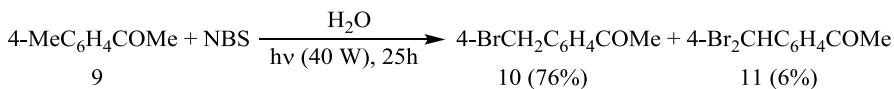
Сложные эфиры (15) и амиды карбоновых кислот (19) были синтезированы при взаимодействии алициклических, ароматических и гетероциклических альдегидов с NBS в CCl_4 при облучении [27].



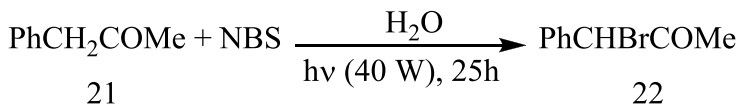
Бромирование бромсукцинимидом ациклических, алициклических и ароматических кетонов происходит без участия карбонильной группы [28].



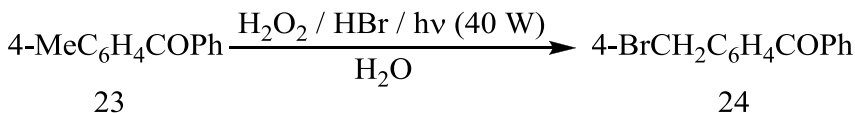
Если бромирование 4-метилбензофенона бромсукцинимидом проводить в водной среде под действием видимого света, то происходит замещение бензильного водорода [29, 30] с образованием 4-бромометилацетофенона (10) и 4-дибромметилацетофенона (11), а не ацетильного, как это имеет место при бромировании элементарным бромом [21].



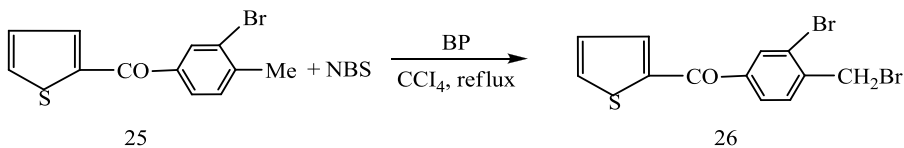
В отсутствии метила в бензольном кольце как это имеет место в случае фенилпропанона (21), бромится углерод, связанный с карбонилем и содержащий меньшее число атомов водорода, т.е. с образованием 1-бром-1-фенилпропанона (22) [29].



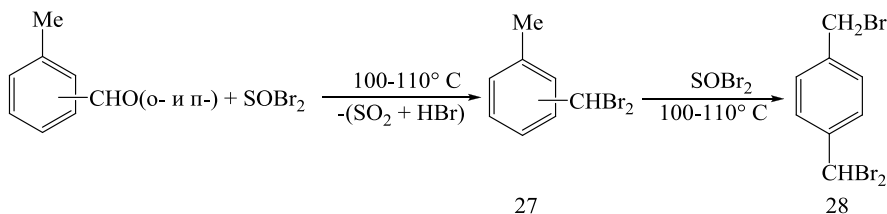
Бромирование в бензильном положении происходит системой $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{HBr}$ в воде при облучении видимым светом [30, 31]. Из 4-метилбензофенона (23) образуется 4-(бромметил)бензофенон (24).



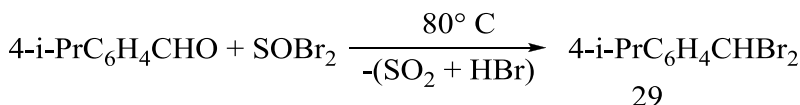
Кетон, содержащий 4-метиларильный и 2-тиенильный радикалы (25), бромится NBS по метильной группе [32]. Реакция проводится в CCl_4 в присутствии пероксида бензоила. Продукт бромирования (26) используется далее в различных синтезах с участием бромметильной группы.



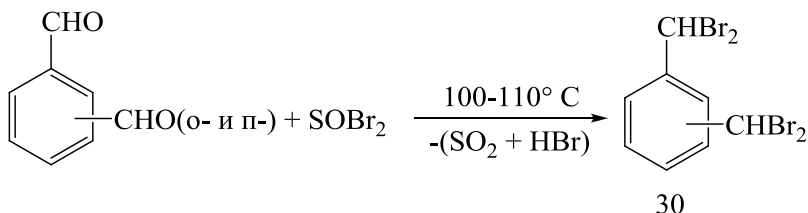
При взаимодействии о- и п-толуиловых альдегидов с бромистым тионилем сначала реакция идет по карбонильной группе и образуются о- и п-метилбензальбромиды (27). Последние, реагируя с еще одним эквивалентом бромистого тионила, превращаются в о- и п-бромметилбензальбромиды (28) [33, 34].



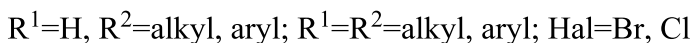
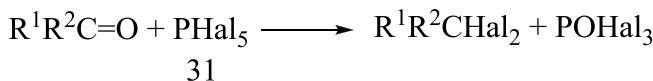
Если вместо метила изопропильная группа, реакция идет лишь по альдегидной группе и образуется 4-изопропилбензаль бромид (29) [34].



о- и п-Фталевые альдегиды бромруются бромистым тионилом по обеим альдегидным группам с образованием бис(дибромметил)бензола (30) [34].

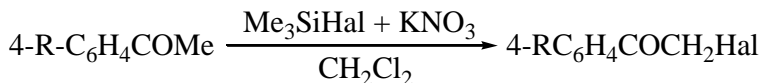


Для замещения карбонильного кислорода на два атома галогена используются также пентагалогениды фосфора (31). Последние не затрагивают атомы водорода углеводородного радикала [3, 19].



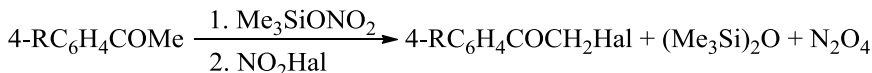
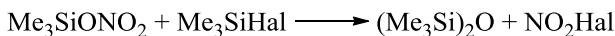
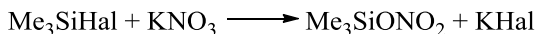
Побочным процессом является элиминирование HHal с образованием галогеналкенов.

Система $\text{Me}_3\text{SiHal} + \text{KNO}_3$ ($\text{Hal}=\text{Br}, \text{Cl}$) используется для галогенирования кетонов. В 4-метилацетофеноне происходит замещение водорода в ацетильной группе [35]. Побочным продуктом является ди-галогенопроизводное $4\text{-RC}_6\text{H}_4\text{COCHHal}_2$.

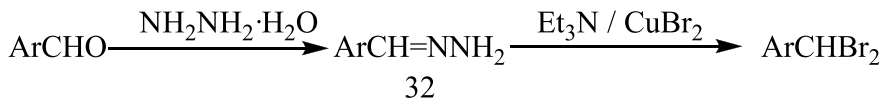


$\text{R}=\text{H}, \text{Me}$

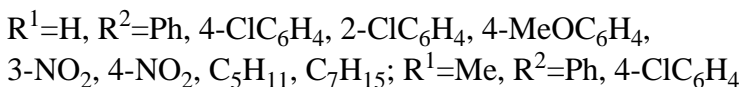
Предлагается сложная схема реакции:



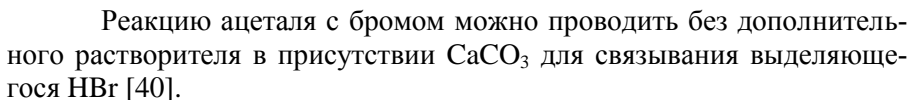
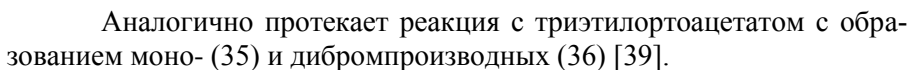
Кислород альдегидной группы успешно замещается на атомы брома, когда его гидразон (32) обрабатывается системой $\text{Et}_3\text{N} / \text{CuBr}_2$ [36, 37].



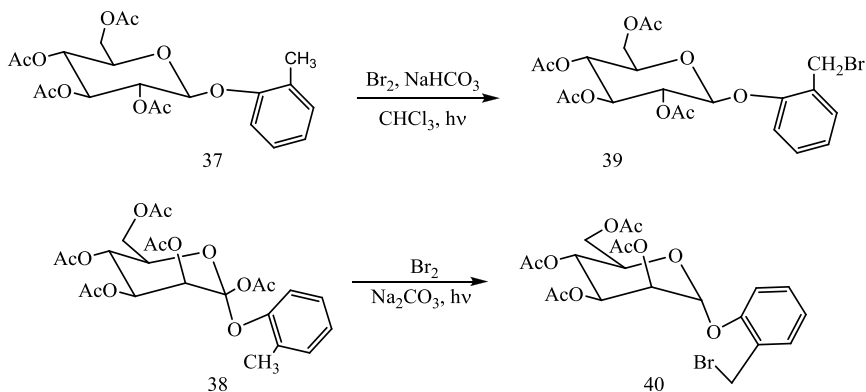
Недавно появилось сообщение о восстановительном бромировании альдегидов и кетонов, т.е. о прямом превращении карбонильных соединений в алкилбромиды [38]. Реакция катализируется FeCl_3 .



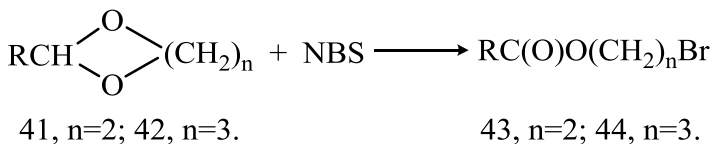
Элементный бром не затрагивает ацетальную группу, происходит замещение водорода у α -углеродного атома. Реакцию можно проводить в растворителях. В пиридине в зависимости от температуры могут заместиться один или два атома водорода: образуются моно- (33) и дибромацетали (34) [39].



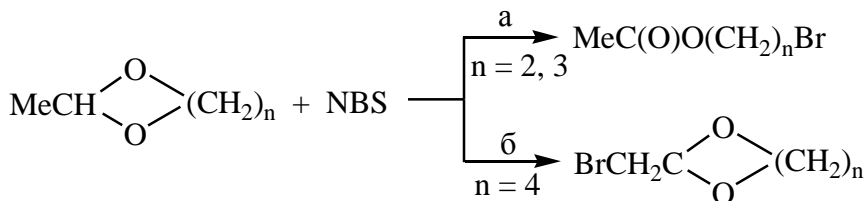
16



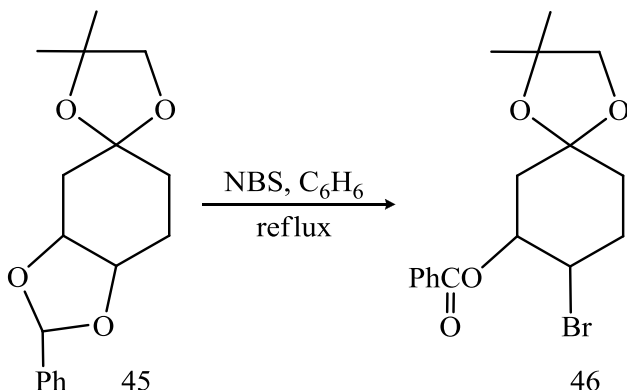
Ациклические ацетали практически количественно бромруются NBS до соответствующих α -бромацеталей [43]. Для 2-алкил-1,3-диоксоланов и 1,3-диоксанов (41, 42) такое направление не характерно [43–46] и они преимущественно образуют соответствующие бромалкиловые эфиры карбоновых кислот (43, 44).



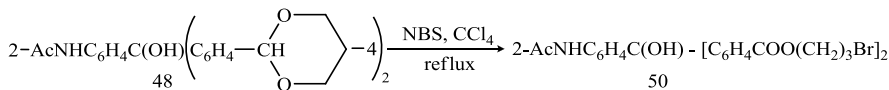
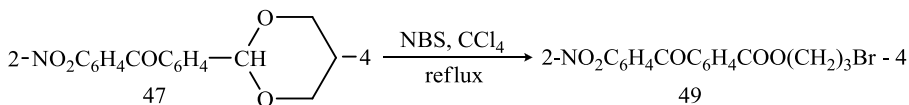
Позже была определена зависимость направления реакции от размера цикла и природы радикала в положении 2 при бромировании N-бромсукцинимидом [47]: при $n = 2$ или 3 реализуется раскрытие цикла (а), а при $n = 4$ – замещение водорода алкила на бром (б).



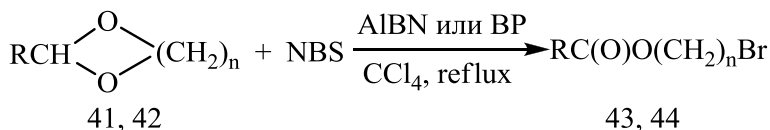
Дициклический ацеталь (45) с разными заместителями в положении 2 был пробромирован NBS в бензоле при комнатной температуре без катализатора и в отсутствие облучения. Происходило селективное раскрытие цикла с фенильным заместителем с образованием бензоилокси-замещенного бромида (46) [48].



Бромирование 2-замещенных 1,3-диоксана (47) и диоксана (48) с NBS в CCl₄ при кипячении с обратным холодильником приводило к 3-бромпропиловым эфирам (49, 50) [49].

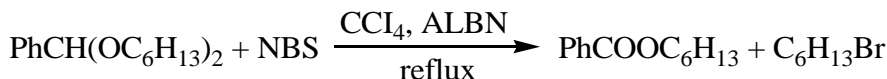


Когда бромирование 2-замещенных 1,3-диоксоланов (41) и диоксанов (42) проводилось с NBS в присутствии таких радикальных катализаторов, как ALBN и BP, исключительно происходило образование 2- и 3-бромалкиловых сложных эфиров (43, 44) [50, 51].

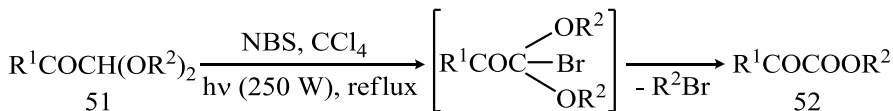


41, 43: $n=2$, $\text{R}=\text{H}$, Me, $n\text{-Pr}$, $n\text{-Oct}$, nonyl, Ph, $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
42, 44: $n=3$, $\text{R}=\text{Ph}$

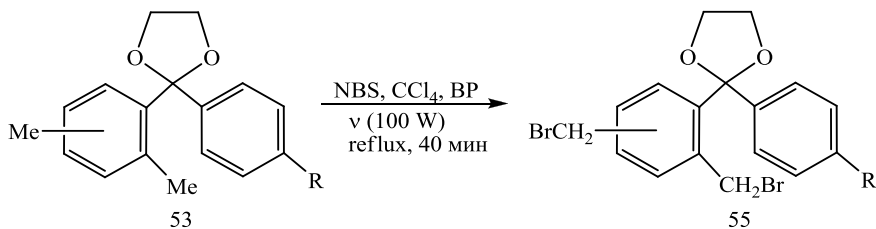
Взаимодействие ацеталя ароматического альдегида, в частности дигексилового ацеталя бензальдегида, с NBS в присутствии радикального инициатора приводит к эфиру соответствующей кислоты, т.е. n -гексилбензолкарбоксилату [25].

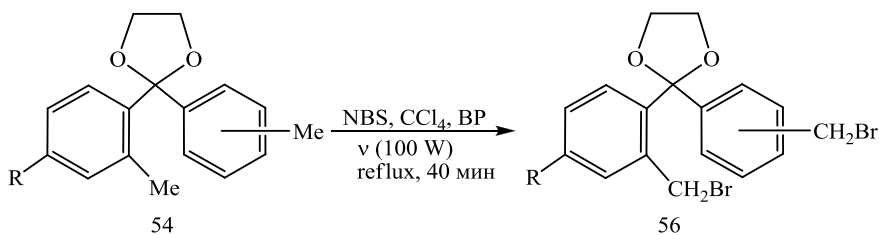


Бромирование ацеталей α -кетоальдегидов (51) с NBS при освещении приводило к эфирам кетокарбоновых кислот (52) [52].



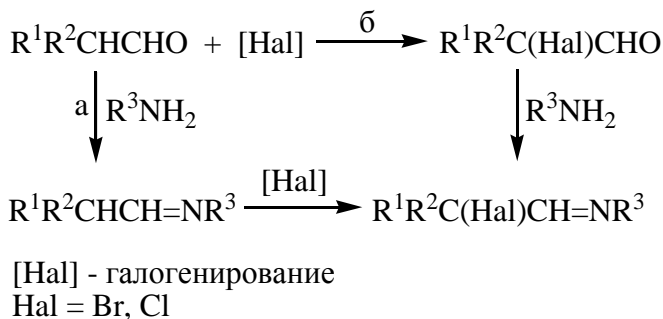
Если в соединении содержатся 1,3-диоксолановый и диметилареновый фрагменты (53, 54), то при бромировании NBS в присутствии РВ и освещении гетероцикл сохраняется и происходит замещение водорода в метилах. Получают исключительно ди(бромметильные)производные (55, 56) [53].





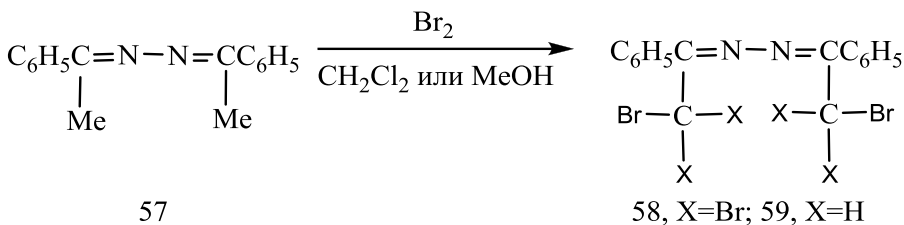
1.1.3. Бромирование иминов

В принципе 2-галогенимины можно получить по двум схемам: сначала синтезировать имин из альдегида, а затем его галогенировать (схема а) или первоначально бромировать альдегид, а затем провести иминирование первичным амином (схема б) [54, 55].

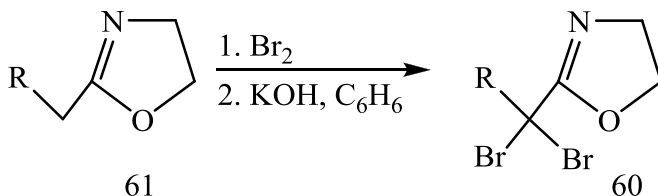


В этом разделе будет рассмотрено бромировании иминов.

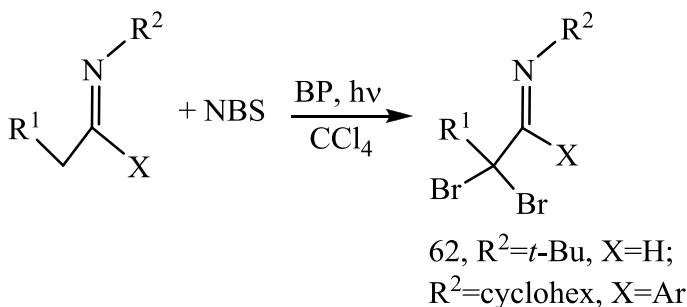
При взаимодействии азина ацетофенона (57) с бромом в зависимости от соотношения и природы растворителя образуются в различной степени бромированные производные: при шестимолярном избытке брома в дихлорметане было выделено бис(трибромометильное) производное (58), а при эквимольном соотношении реагентов в метаноле было получено ди(бромметильное) производное (59) [54–57].



2-(1,1-Дибромалкил)оксазолины (60) были синтезированы при взаимодействии 2-алкилоксазолина (61) с бромом при 0 °C [58].



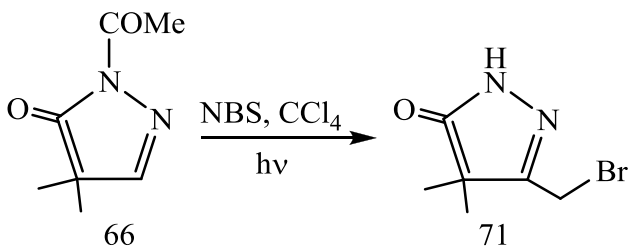
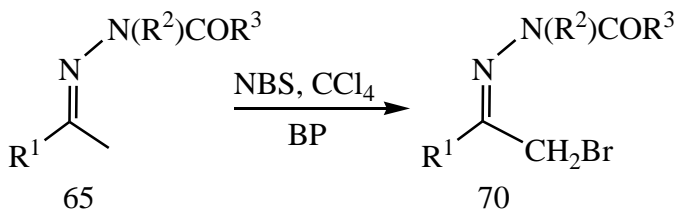
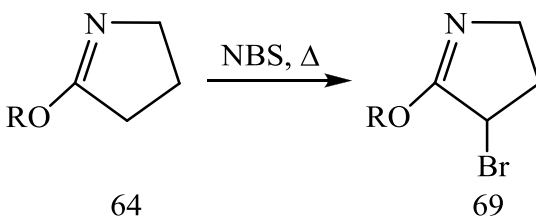
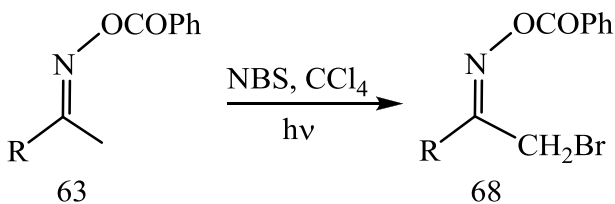
Хорошим бромлирующим агентом для иминов является NBS. Часто реакция проводится в присутствии ВР и облучения. При избытке NBS образуются дибромиды (62) [54, 55, 59–61].

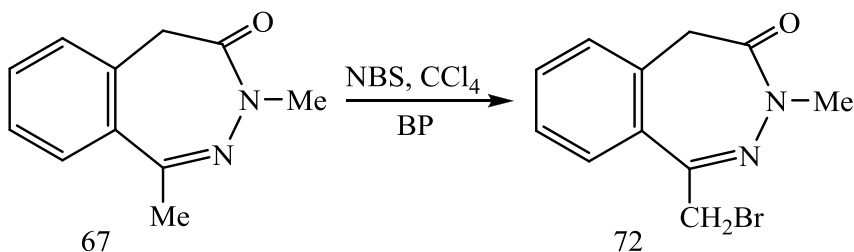


С помощью NBS были пробромированы также оксимбензоаты (63) [54–55], циклические иминоэфиры (64) [62], N-ацилгидразоны (65) [54–55, 63], циклические гидразонные соединения (66) [63], (67)

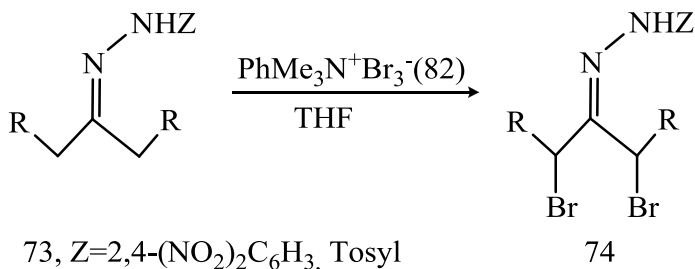
[55] и были получены соответствующие монобромпроизвод-
(68–72).

ные





Очень хорошим бромлирующим агентом для гидразонов (73) является пербромид триметилфениламмония (75). При использовании его двух эквивалентов происходит α,α -дибромирование (соединения 74) [64].

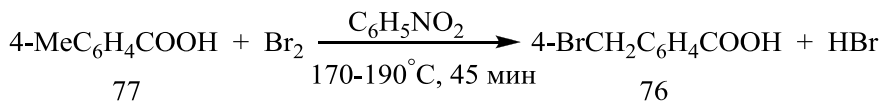


1.2. Бромирование карбоновых кислот и их производных

1.2.1. Взаимодействие карбоновых кислот с бромлирующими агентами

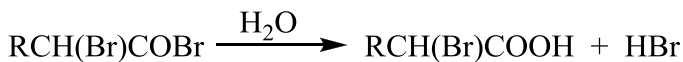
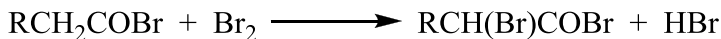
Для этого класса соединений прежде всего использовали элементный бром [19, 65, 66].

4-Бромметилбензойная кислота (76а) была получена реакцией п-толуиловой кислоты (77а) с бромом при нагревании [65, 66].

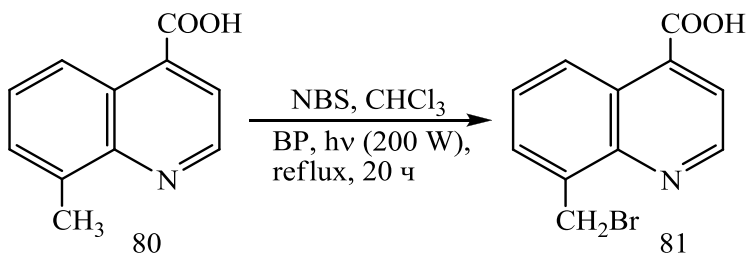


Этерификацией кислоты (77a) метиловым спиртом был синтезирован ее метиловый эфир 4-BrCH₂C₆H₄COOMe (78a), который применялся для получения бактерицидов [66].

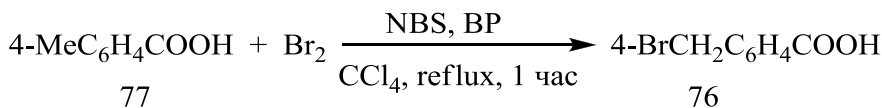
Бромирование карбоновых кислот можно проводить в присутствии трибромида фосфора в качестве катализатора. Реакция, очевидно, протекает через промежуточное образование бромангидрида кислоты (79) [19].



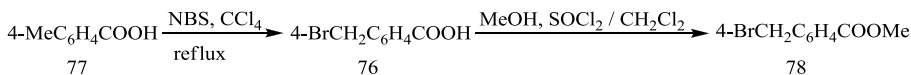
Как бромирующий агент широко используется NBS. Так, 8-метил-5-хинолинкарбоновая кислота (80) была превращена в бромметильное производное (81) кипячением ее в CHCl₃ в присутствии радикального инициатора (пероксида бензоила) и при облучении лампой 200 Вт [67].



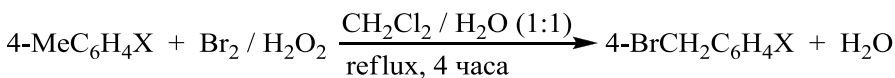
Бромирование п-толуиловой кислоты осуществлялось в CCl₄ в присутствии РВ, но без облучения [68].



Бромирование о- и п-толуиловых кислот NBS в MeCN и при облучении были синтезированы о- и п-бромметилбензойные кислоты 2- и 4-BrCH₂C₆H₄COOH (76а-б) [69-71]. Кислоту (76а) превращали в соответствующий эфир (78а) метиловым спиртом в SOCl₂ / CH₂Cl₂ [71].



Разработано двухфазное (CH₂Cl₂ / H₂O) бензильное бромирование в присутствии H₂O₂ [72]. Были синтезированы 4-(бромометил)бензойная кислота (76а) и ее сложный эфир (78а).

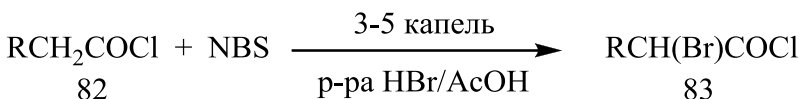


X=COOH (76), COOMe (78)

Этот метод имеет много преимуществ перед бромированием с помощью NBS: Br₂ / H₂O₂ – значительно дешевле, чем NBS, не требуется облучение и химическое инициирование (PB, ALBN), можно использовать HBr и NaBr, продукт реакции легко выделяется в индивидуальном виде.

1.2.2. Бромирование ацилгалогенидов

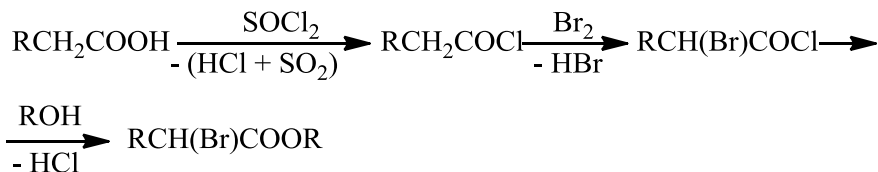
Бромирование карбоновых кислот по Геллю–Фольгарду–Зелинскому (Hell–Volhard–Zelinski) протекает генерированием in situ ацилгалогенида [16]. Было установлено, что NBS можно использовать для бромирования ацилхлоридов (82) в условиях кислотного катализа [73]. Образуются хлориды 2-бромзамещенных одно- и двухосновных кислот (83).



Без катализатора ионного типа скорость реакции низка, а в присутствии инициатора радикального типа (BP, ALBN) она резко падает. Бромирование ацилхлоридов NBS более предпочтительно, чем элементарным бромом. Например, в случае гексаноилхлорида бромирование при 54 °С с помощью NBS практически завершается, в то время как с бромом завершенность бромирования составляет лишь 60 % [74]. Обычно смесь кислоты с тионилхлоридом в CCl₄ нагревают при 65 °С. При этом кислота превращается в хлорангидрид. Добавляют NBS и несколько капель 48 % HBr и смесь нагревают при 70–85 °С в течение 1,5 часа. Обычными приемами получают хлорангидрид α-бромзамещенный кислоты.

1.2.3. Бромирование сложных эфиров карбоновых кислот

Сложные эфиры бромзамещенных алифатических одно- и двухосновных кислот синтезируют не из сложных эфиров, а бромированием самих кислот. Реакция проводится в среде тионилхлорида. Поэтому *in situ* сначала образуется хлорангидрид кислоты, который, бромлируясь, трансформируется в хлорангидрид α-бромзамещенной кислоты, а затем, взаимодействуя со спиртом, превращается в эфир α-бромзамещенной карбоновой кислоты [3, 19].



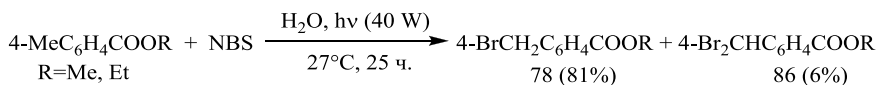
Весь процесс осуществляется в одной колбе. Например, синтез метилового эфира α-бром-н-масляной кислоты проводится следующим образом: при комнатной температуре к избытку SOCl₂ приливают кис-

По аналогичной схеме были синтезированы алкиловые эфиры 4-бромметилбензойной кислоты (78) [75].

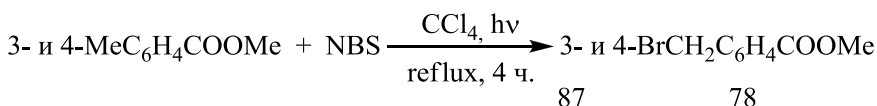


A. Бромирование с помощью NBS при облучении

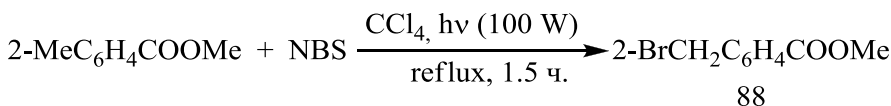
Эфиры п-толуиловой кислоты бромировались NBS в воде при облучении. Частично происходило дибромирование соединения (78, 86) [77].



Из метиловых эфиров м- и п-толуиловых кислот были получены соответствующие бромметильные производные (87, 78а) бромированием NBS в CCl_4 и при облучении [78, 79].

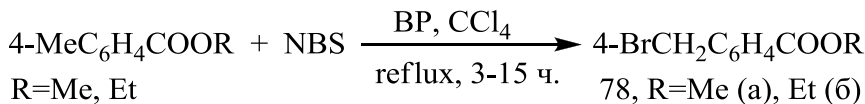


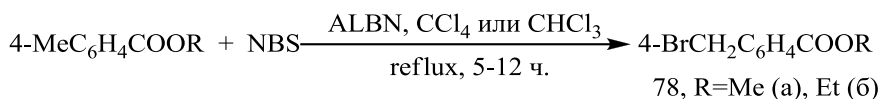
Аналогично из метилового эфира о-толуиловой кислоты был синтезирован эфир 2-бромметилбензойной кислоты (88) [80].



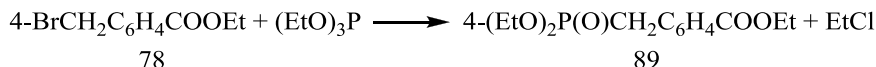
Б. Бромирование в присутствии радикального катализатора, но без облучения

Метилловый и этиловый эфиры 4-бромметилбензойной кислоты (78а–б) получались как исходные соединения для синтеза более сложных структур [81–84]. Бромирование эфиров п-толуиловой кислоты проводилось NBS в присутствии РВ в CCl_4 [78, 85] или ALBN в CCl_4 или CHCl_3 [86, 87].

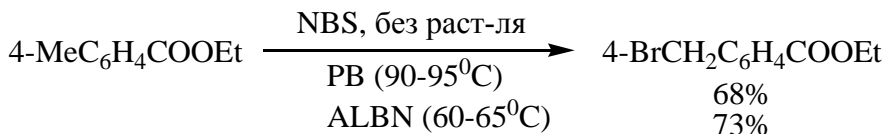
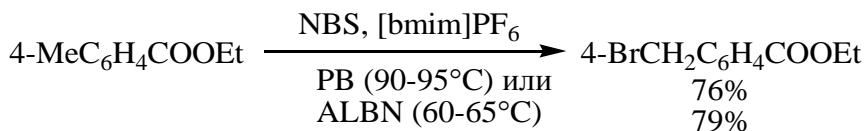




Замещенный бензилбромид (78б) вводился во взаимодействие с триэтилфосфитом, которое завершилось образованием этил-4-(диалкоксифосфорилметил)бензолкарбоксилата (89) [88].

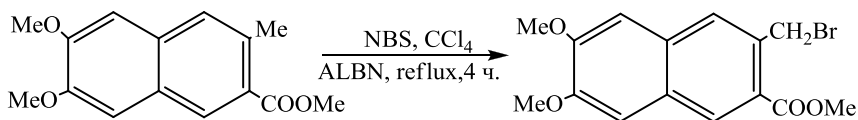


Проводилось бромирование эфиров о- и п-толуиловых кислот NBS в ионной жидкости, а также в условиях отсутствия растворителя. В качестве ионной жидкости использовался гексафторофосфат 1-бутил-3-метилимидозолия ([bmim]PF₆). Использовали также радикальные инициаторы PB и ALBN. Наибольший выход продукта реакции достигается в ионной жидкости с использованием ALBN.

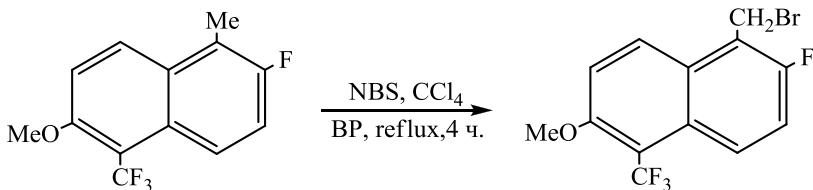


В случае метилового эфира о-толуиловой кислоты выход бромэфира (BrCH₂C₆H₄COOMe) в условиях отсутствия растворителя составляет 90 и 89 %, а в ионной жидкости 26 и 3 % при использовании PB и ALBN соответственно [89].

При синтезе биологически активных веществ как промежуточные продукты были получены бромметильные производные функциональнозамещенного нафталина (90, 91) [90, 91].

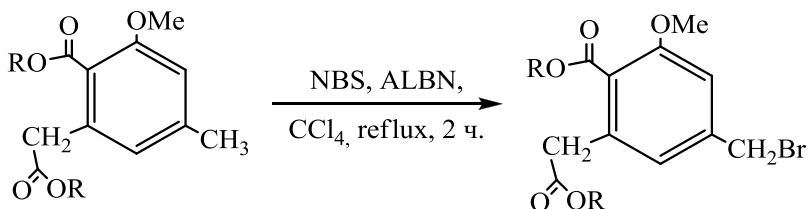


90



91

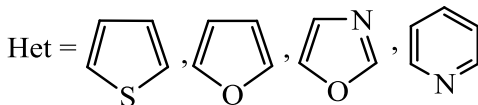
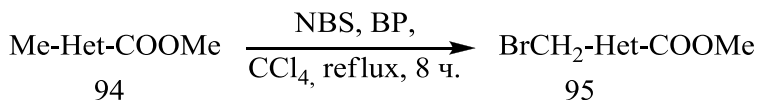
Диэфир с метиленовой и метильной группами (92) исключительно бромится по метильной группе (соединение 93) [91].



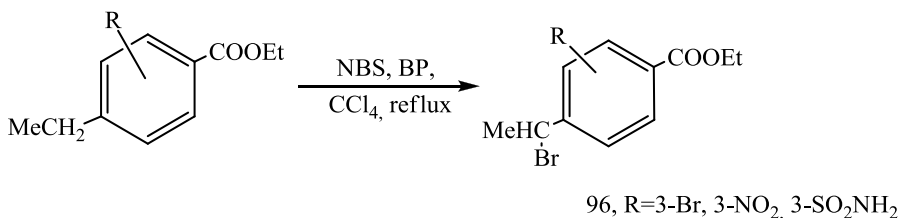
92

93

Гетероциклические сложные эфиры (94) легко бромруются по метильной группе (соединение 95) [92].

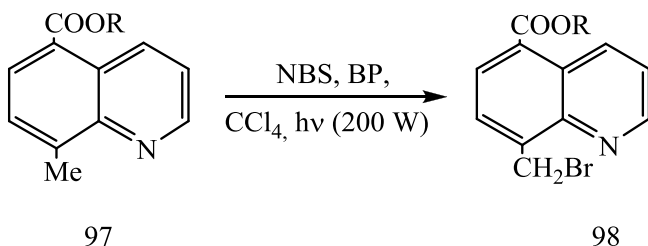


Ароматические сложные эфиры с этильным фрагментом бромруются исключительно по метиленовой группе (соединение 96) [93].

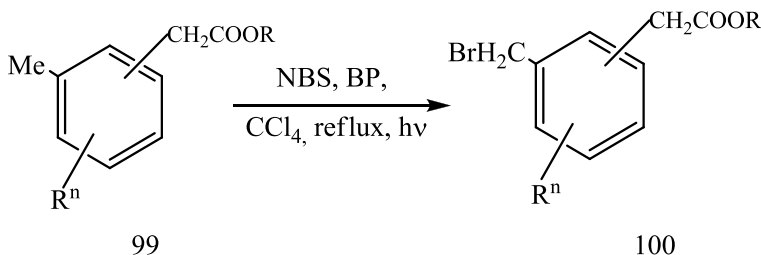


В. Бромирование с помощью NBS в присутствии свободно-радикального инициатора и при облучении

Ранее описывалось бромирование 8-метил-5-холинкарбоновой кислоты [67]. В этих же условиях бромруются ее сложные эфиры (97) с образованием соответствующих бромметильных производных (98) [94, 95].



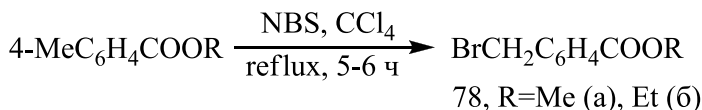
Диэфир, содержащий метильную и метиленовую группы, связанные с ароматическим ядром (99), бромруются только по метильной группе (продукты 100) [96].



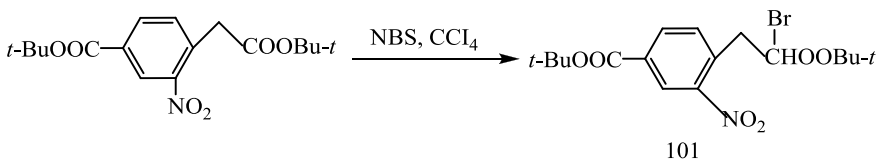
При вышеприведенных условиях были получены эфиры 4-бромметилбензойной кислоты (78), которые использовались в синтезе сложных структур [97-101].

Г. Бромирование с NBS при нагревании с обратным холодильником

В синтезе биологически активных веществ использовали эфиры 4-бромметилбензойных кислот (78), которые получали при простом нагреве раствора эфиров п-толуиловой кислоты и NBS в CCl_4 с обратным холодильником [102-105].



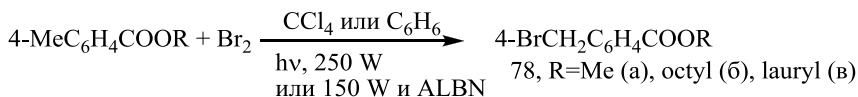
Когда в молекуле из двух сложноэфирных групп одна отделена от бензольного ядра одной метиленовой группой, замещение водорода на бром происходит в этой группе и образуется монобромзамещенный эфир (101) [106].



Д. Бромирование элементарным бромом

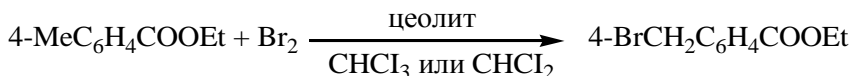
По сравнению с NBS элементарный бром является значительно дешевле и в этом смысле его использование становится более выгодным.

4-Метилтолуиат и эфиры с большим углеводородным радикалом были бромированы элементарным бромом. Бромирование проводилось в CCl_4 или C_6H_6 , при облучении (250 W) [107, 108] или при облучении (150 W) и в присутствии ALBN [109].

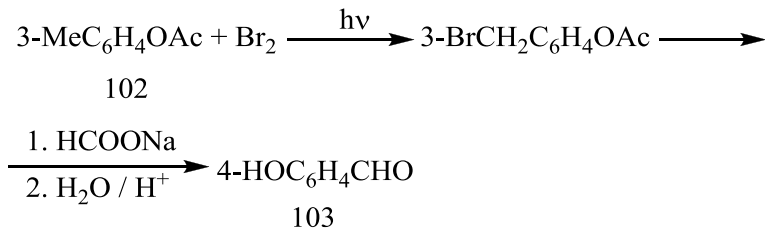


Соединение (78) было бромировано бромом использованием фотомикроструйной системы, что позволило значительно подавить образование дибромпроизводного (86), а также сохранить светочувствительную азидную группу и синтезировать 4-бромметилбензолазид ($\text{BrCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3$) с выходом 80% [109].

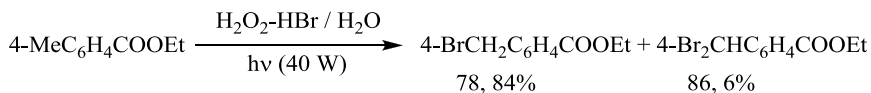
Было предложено бромировать этил-4-метилбензоат бромом в присутствии цеолитов в качестве катализатора [108]. С точки зрения селективности такое бромирование не имеет преимуществ перед бромированием с NBS, т.к. происходит образование значительного количества дибромпроизводного (86). Но бромирование ведется более дешевым бромом и в присутствии легкодоступного и дешевого цеолита. Причем последний можно легко регенерировать и использовать многократно [108].



При облучении бромировали м-толилацетат (102) с 75% выходом, из которого далее синтезировали гидроксильдегид (103) [108].



В последние годы разрабатываются новые методы бензильного бромирования с использованием систем содержащих бромид-анион. Так, водный раствор H_2O_2 и HBr , облученный лампой (40 W), является источником бром-радикалов и хорошо бромует п-замещенные толуолы, в том числе этил-п-толуиат [23, 24].



Было показано, что двухфазная смесь – водный раствор бромида натрия и H_2O_2 / CCl_4 или CHCl_3 – при облучении (100 W) является хорошей системой для бензильного бромирования. Из этил-п-толуиата был получен этил-4-бромметилбензолкарбоксилат (78б) с примесью дибромпроизводного (86) [110].

2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТОВ БРОМИРОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ *

2.1. Реакции О,О-диалкилдитиофосфорных кислот с N-алкил-2-галоген- или (2,2-дигалоген)альдимидами

С целью конструирования новых типов полифункциональных органических соединений заданной структуры в реакциях N-алкил- 2-галоген (или 2,2-дигалоген)альдиминов использовали О,О-диалкилдитиофосфорные кислоты (1). При этом мы предположили, что как и в случае диалкилфосфористых кислот [111–113], синтетический результат реакции будет зависеть от природы галогена.

2.1.1. Взаимодействие О,О-диалкилдитиофосфорных кислот с N-алкил-2-галоген-2-метилпропанидами

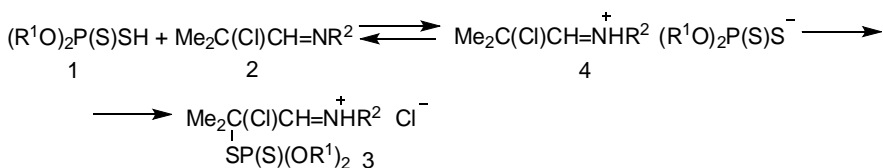
В литературе отсутствовали сведения о реакциях О,О-диалкилдитиофосфорных кислот (1) как с N-алкил-2-бром- так и N-алкил-2-хлоральдимидами (2). Поэтому сначала было изучено взаимодействие кислот (1) с 2-хлоримидами.

2.1.1.1. Реакции О,О-диалкилдитиофосфорных кислот с N-алкил-2-хлоральдимидами

В N-алкил-2-хлоральдидах, в отличие от незамещенных альдиминов, имеется дополнительный реакционный центр – одна связь С–Cl, и менее основной N(III), а в отличие от иминов, содержащих трихлорметильную или дихлорметиленовую группу – более основной атом азота и более активный атом хлора. Поэтому мы предположили, что в 2-хлорзамещенном имине (2), во-первых, основность N(III) будет достаточной для реализации его протонирования, во-вторых, атом хлора будет достаточно подвижным для его замещения (диалкокситиофосфорилтио)-группой, так как соли дитиокислот алкилируются алкилгалогенидами. Поэтому нами впервые была изучена реакция

* В последующих разделах описываются результаты собственных исследований авторов по трансформации продуктов бромирования в разнообразные полифункциональные органические соединения.

О,О-диалкилдитиофосфорных кислот (1) с N-алкил-2-хлоральдимидами (2), приводящая к важному синтетическому результату – синтезу хлоридов N-алкил-2-(диалкокситиофосфорилтио)альдиминия (3). Реакция протекает, как минимум, в две стадии: сначала происходит протонирование иминной группы и образование промежуточной соли иминия – О,О-диалкилдитиофосфата N-алкил-2-хлор-альдиминия (4), а затем атом хлора замещается на (диалкокситиофосфорилтио)-группу и реакция завершается с образованием конечных солей иминия (3) [112,113].



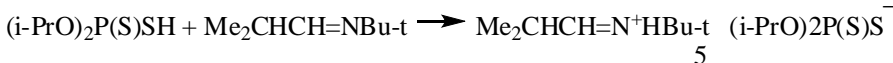
$R^2 = t\text{-Bu}$, $R^1 = i\text{-Pr}$ (а), Et (б), $n\text{-Bu}$ (в); $R^2 = i\text{-Pr}$ (г), $R^2 = \text{Bz}$, $R^1 = \text{Et}$ (д)

К раствору N-алкил-2-метил-2-хлорпропанимина (2) в CCl_4 при перемешивании добавляли по каплям О,О-диалкилдитиофосфорную кислоту (1), поддерживая температуру 0–5 °С. Температуру реакционной смеси доводили до 20 °С и выдерживали смесь при этой температуре 24 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в эфире и охлаждали. Выпавшие кристаллы хлорида иминия (3) отфильтровывали. Состав и строение соединений (3) подтверждали данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P . Ниже приведены эти характеристики для хлорида N-*мет*-бутил-2-(диизопропокси-тиофосфорилтио)-2-метилпропаниминия (3а).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.18 д (12H, Me_2CHO , $^3J_{\text{HH}}$ 6.1 Гц), 1.52 с (9H, CMe_3), 1.85 с (6H, CMe_2), 4.62 д. г (2H, CHOP , $^3J_{\text{HH}}$ 6.1 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 12.1 Гц), 8.76 с (1H, CH=N), 14.25 уш.с (1H, N^+H).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.91 д и 23.34 д (OCHMe_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.03 Гц), 27.56 с (CMe_3), 28.34 д (SCMe_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 8.05 Гц), 52.09 д (CS , $^2J_{\text{PC}}$ 4.02 Гц), 63.57 с (CMe_3), 75.32 д (Me_2CHO , $^2J_{\text{PC}}$ 8.05 Гц), 177.45 с (CH=N^+). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ р 85.2 м.д. Найдено, %: С 44.89; Н 8.50; Р 8.18; S 16.88. $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{ClNO}_2\text{PS}_2$. Вычислено, % : С 44.73; Н 8.31; Р 8.24; S 17.05. Масс-спектр (MALDI, m/z): 340 [M-Cl] $^+$ (вычислено $M = 340$).

Нами установлено, что реакция между соединениями (1) и (2) в CDCl_3 начинается уже при -60°C . Методом ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H и ^{31}P сначала нам удалось зафиксировать образование первичной соли (4). В этой соли протон N^+H -фрагмента резонирует при δ 12 м.д., а атом фосфора – при δ р 108 м.д. Для сравнения, в качестве модельного соединения специально была синтезирована устойчивая дитиофосфатная соль (5) из Cl-незамещенного имина – *N-mpet*-бутил-2-метилпропанимин $\text{Me}_2\text{CHCH}=\text{NBu-t}$.



Реакция в разбавленном растворе CCl_4 при 0°C завершается уже за 15 минут. Образуется продукт протонирования по иминной группе – О,О-диизопропилдитиофосфат 2-метилпропанимина (5).

Для него приводятся характеристики спектра ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.31 д (12H, Me_2CHO , $^3J_{\text{HH}}$ 6.1 Гц), 1.38 д (6H, Me_2CH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 1.63 с (9H, CMe_3), 3.63 секстет (1H, CHMe_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 4.75 гептет (2H, CHOP , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 8.51 д (1H, $\text{CH}=\text{N}^+$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц), 13.3 уш.с (1H, N^+H). Спектр ЯМР ^{31}P (CCl_4 , δ , м.д.): 107.8.

Соль устойчива при комнатной температуре: согласно данным спектров ЯМР ^1H и ^{31}P реакционной смеси, снятых через 1 час и 4 суток, превращение ее в продукт присоединения $\text{Me}_2\text{CHCH}[(\text{i-PrO})_2\text{P}(\text{S})\text{S}]\text{NBu-t}$ не происходит. Близость значений хим. сдвигов для N^+H протона и атома фосфора в продуктах (4) и (5) свидетельствует о том, что они оба являются О,О-диизопропилдитиофосфатными солями иминия. Следует отметить, что сразу после смешения кислоты (1а) с имином (2а) в спектрах ЯМР ^1H и ^{31}P смеси резонансные сигналы при δ 3.2 и δ р 81 м.д., относящиеся к SH -протону и атому фосфора кислоты (1), исчезают, т.е. последняя полностью расходуется на образование первичной соли (4). В пределах чувствительности метода ЯМР обратный распад соли (4) на исходные реагенты не обнаруживается. При проведении реакции в перфтортолуоле промежуточная соль была получена в виде желтоватого порошка.

С целью выдвижения наиболее корректной схемы трансформации промежуточной соли (4) в конечную иминиевую соль (3) реакция между соединениями (1) и (2) была исследована методом динамической ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P спектроскопии.

В спектрах ЯМР ^{31}P реакционной смеси наблюдается два резонансных сигнала, относящиеся к атомам фосфора конечной соли иминия (3а) и промежуточной соли (4а) в растворе CCl_4 . С повышением температуры и увеличением времени прохождения реакции происходит увеличение содержания продукта реакции (3а) и уменьшение содержания промежуточной соли (4а) (табл. 1).

Таблица 1. Результаты изучения реакции между соединениями (1а) и (2а) методом динамической спектроскопии ЯМР ^{31}P .

| Температура, $^{\circ}\text{C}$ | Время, с момента смешения реагентов, мин | δ_{P} в проме- жуточ- ной соли (4а) | Содержа- ние проме- жуточной соли (4а), % | δ_{P} про- дукта реак- ции (3а) | Содержа- ние про- дукта ре- акции (3а), % |
|---------------------------------|--|---|---|---|---|
| -60 | 2 | 107,5 | 100,00 | - | 0,00 |
| -50 | 23 | 107,1 | 100,00 | - | 0,00 |
| -30 | 54 | 105,1 | 99,94 | 84,5 | 0,06 |
| -20 | 73 | 101,5 | 99,92 | 84,6 | 0,08 |
| -10 | 88 | 100,5 | 97,73 | 84,6 | 2,27 |
| 0 | 109 | 99,2 | 91,99 | 84,6 | 8,01 |
| 10 | 130 | 97,6 | 75,94 | 84,9 | 24,06 |
| 20 | 143 | 95,9 | 54,88 | 85,0 | 45,12 |
| 20 | 182 | 98,8 | 20,33 | 85,2 | 79,67 |
| 25 | 222 | 98,8 | 10,75 | 85,3 | 89,25 |
| 25 | 310 | 98,7 | 4,34 | 85,4 | 95,66 |
| 25 | 420 | - | 0,00 | 85,4 | 100,00 |

В спектрах ЯМР ^{13}C также обнаруживаются два набора резонансных сигналов, относящиеся к продукту (3а) и интермедиату (4а) (табл. 2). С повышением температуры и увеличением времени реакции интенсивность сигналов атомов углерода интермедиата уменьшается, а продукта реакции – увеличивается. Особо следует отметить, что разительные изменения происходят в области проявления метинового углерода. В исходном имине он резонирует при δ_{C} 158 м.д. Если соединения (1а) и (2а) смешать при -20°C , и постепенно снимать спектры

ЯМР ^{13}C реакционной смеси, то для метинового углерода обнаруживаются два резонансных сигнала – для продукта реакции (3а) и уширенный для промежуточной соли (4а), положение которого сильно меняется со временем до полного слияния с сигналом продукта (3а).

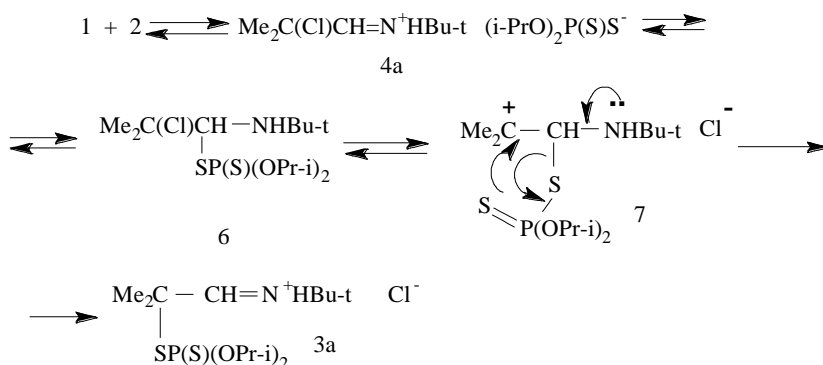
Таблица 2. Результаты изучения реакции между соединениями (1а) и (2а) методом динамической спектроскопии ЯМР ^{13}C .

| Температура, $^{\circ}\text{C}$ | Время, с момента смешения реагентов, мин | δ_{C} метинового углерода в промежуточной соли (4а), мин | δ_{C} метинового углерода в продукте реакции (3а), мин |
|------------------------------------|--|--|--|
| –20 | 32 | 118,2 | - |
| –15 | 48 | 128,1 | - |
| 5 | 70 | 131,5 | 177,5 |
| 5 | 103 | 140,1 | 178,0 |
| 15 | 123 | 157,5 | 178,7 |
| 25 | 134 | 164,3 | 178,6 |
| 25 | 345 | - | 178,5 |

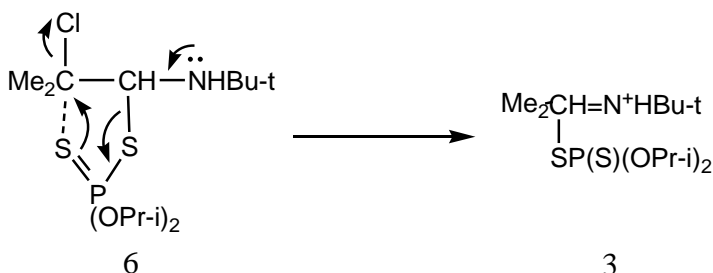
Метиновый протон в исходном имине резонирует при δ 7.7 м.д. В спектре ЯМР ^1H реакционной смеси при -32°C сразу после смешения реагентов сигнал метинового протона наблюдается в более сильном поле при δ 6.18 м.д. По мере протекания реакции этот сигнал постепенно сдвигается в более слабое поле. Причем, его интенсивность постепенно снижается, в то время как, интенсивность сигнала метинового протона соли (3а) при δ 8.73 м.д. возрастает и в конце реакции он оказывается единственным.

Наиболее сложная картина наблюдается в спектре ЯМР ^1H реакционной массы для SH-протона кислоты (1а). При -60°C сигнал протона кислоты при δ 3.2 м.д. отсутствует, но наблюдается новый сигнал при δ 12 м.д., что свидетельствует о протонировании иминного атома азота. С повышением температуры и развитием химического процесса этот сигнал сначала постепенно сдвигается в область сильных полей ($12.0 \rightarrow 4.93$ м.д.), а затем происходит постепенное смещение в слабое поле ($4.93 \rightarrow 13.70$ м.д.), то есть до его значения в продукте реакции 3а.

Исходя из вышеизложенного материала, можно предложить схему превращения промежуточной соли (4а) в конечный продукт (3а): она участвует в равновесных процессах образования продукта присоединения (6) и его ионизированной формы (7) за счет гетеролитической диссоциации связи третичный углерод–хлор; в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения хлора на (диалкокси-тиофосфорилтио)-группу, в соответствии с S_N1 механизмом, ионизированная форма (7) трансформируется в иминиевую соль (3а).



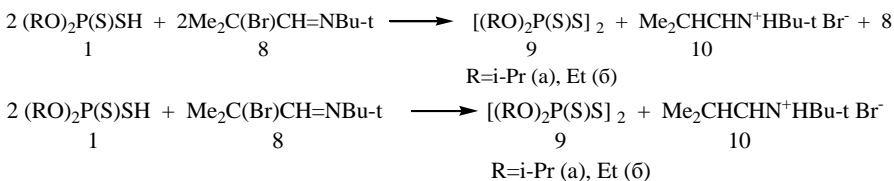
Можно предположить также механизм, включающий внутримолекулярное нуклеофильное замещение без разделения зарядов:



Возможна реализация обоих механизмов, и вклад каждого, видимо, будет зависеть от полярности растворителя.

2.1.1.2 Реакции О,О-диалкилдитиофосфорных кислот с N-алкил-2-бромальдимидами.

Взаимодействие О,О-диалкилдитиофосфорных кислот (1) с N-алкил-2-бром-2-метилпропаниминами (8) ранее не было описано в литературе. Мы впервые установили, что основными продуктами реакции между соединениями (1) и (8) при их соотношениях 1:1 и 2:1 являются бис(диалкокситиофосфорил)дисульфид (9) и бромид N-трет-бутил-2-метилпропанимина (10). При соотношении реагентов 1:1 половина исходного имина (8) остается без изменения, а при соотношении 2:1 он полностью расходуется [114].



К раствору кислоты (1а) в CCl_4 добавляли по каплям раствор имина (2а) в CCl_4 , поддерживая 0–5 °С (соотношение 1:1). Температуру реакционной смеси доводили до 20 °С, перемешивали в течение 2–3 часов и смесь оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Выпавшие кристаллы бромид N-трет-бутил-2-метилпропанимина (10) отфильтровывали, т. пл. 103–104 °С.

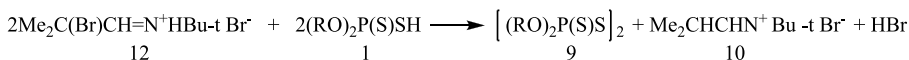
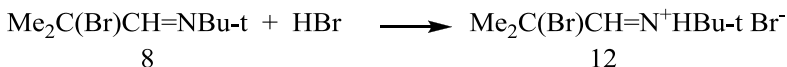
Спектр ЯМР ^1H соли (10) (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.29 д (6H, Me_2CH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.57 с (9H, CMe_3), 3.75 д.гептет (1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 8.27 д (1H, $\text{CH}=\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 14.34 уш.с (1H, N^+H).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 19.24 с (Me_2CH), 27.77 с (CMe_3), 32.08 с (Me_2CH), 61.86 с (CMe_3), 180.18 с ($\text{HC}=\text{N}$).

Из маточного раствора сначала удаляли CCl_4 , а затем в вакууме (0.08 мм рт. ст.), легколетучие продукты собирали в ловушку с жидким азотом. В спектре ЯМР ^1H конденсата из ловушки были обнаружены сигналы протонов лишь исходного бромимина (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.03 с (9H, CMe_3); 1.73 с (6H, CMe_2), 7.51 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Из остатка после удаления всех легколетучих продуктов был выделен дисульфид (9а), т. пл 91 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.41 д и 1.43 д (6H, Me_2CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц), 4.90 д, гептет (4H, CHOP , $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 12.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 81.7.

Аналогично проводили реакцию при соотношении 2:1. На следующий день выпавшие кристаллы соли иминия (10) отфильтровывали (т. пл. 103–104 °С). Из маточного раствора выделяли дисульфид (9а), т. пл. 91 °С.

Методом ЯМР уже при –90 °С обнаруживается образование промежуточной соли – О,О-диизопропилдитиофосфата *N*-*трет*-бутил-2-бром-2-метилпропаниминия (i-PrO)₂P(S)SMe₂C(Br)CH=NH+Bu-t (11) (δр 107.7 м.д., δ N+H 13.0 м.д.). При температурах выше –80 °С она трансформируется в конечную соль (10) и дисульфид (9). Соединение (10) является восстановленной солью исходного имина. Для доказательства химическим методом реализации стадии взаимодействия кислоты (1) с катионом *N*-*трет*-бутил-2-бром-2-метилпропаниминия, входящего в состав промежуточной соли (11), нами специально была синтезирована устойчивая соль с этим катионом – бромид *N*-*трет*-бутил-2-бром-2-метилпропаниминия (12). Эксперименты подтвердили, что в этой реакции при соотношении реагентов 1:1 образуется бис(диалкокситиофосфорил)дисульфид (9) и бромид *N*-*трет*-бутил-2-метилпропаниминия (10).



К суспензии бромида бромимина (12) в CH₂Cl₂ добавляли по каплям раствор кислоты (1а) в CH₂Cl₂, поддерживая температуру 0 °С (соотношение 1:1). Через 7 дней в спектре ЯМР ³¹P реакционной смеси обнаруживали один интенсивный резонансный сигнал при δр 81.25 м.д., соответствующий атому фосфора в дисульфиде (9). Удаляли CH₂Cl₂, дисульфид экстрагировали гексаном и диэтиловым эфиром. Оставшееся твердое вещество представляло собой смесь солей иминия (12) и (10) в соотношении 1:1.

Спектр ЯМР ¹H соединения (12) (CDCl₃, δ, м.д.) 1.73 с (9H, CMe₃), 2.33 с (6H, CMe₂), 8.48 д (1H, CH=N⁺H, ³J_{HH} 16.4 Гц), 14.39 уш.с (1H, N⁺H); соединения (10): 1.31 д (6H, CHMe₂, ³J_{HH} 6.5 Гц), 1.59 с (9H, CMe₃), 3.78 гептет (1H, Me₂CH, ³J_{HH} 6.5 Гц, ³J_{HH} 8.4 Гц), 8.22 дд (1H, CH=N⁺H, ³J_{HH} 8.4 Гц, ³J_{HH} 16.8 Гц), 13.69 уш.с (1H, N⁺H). Из гексанового и эфирного растворов в чистом виде получали дисульфид (9а).

Таким образом, в реакциях О,О-диалкилдитиофосфорных кислот с N-алкил-2-галоген-2-метилпропаниминами в соотношении 1:1 синтетический результат кардинально зависит от природы галогена. В случае Cl-замещенных иминов конечными продуктами являются хлориды 2-(диалкокситиофосфорилтио)иминия (3), когда галогеном является бром, ими являются бис(диалкокситиофосфорил)дисульфид (9) и бромид галогеннезамещенного иминия (10).

С целью выявления причины зависимости синтетического результата реакции от природы галогена, нами, как и в случае хлорзамещенных иминов, взаимодействие кислот (1) с бромзамещенным имином (8) исследовалось методом динамической ЯМР ^{31}P спектроскопии (табл. 3).

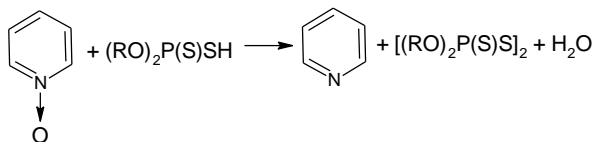
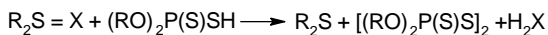
Таблица 3. Результаты изучения реакции между соединениями (1a) и (8) методом динамической спектроскопии ЯМР ^{31}P .

| Температура, °C | Время, с момента смешения реагентов, мин | $\delta\rho$ в промежуточной соли (11) | Содержание промежуточной соли (11), % | $\delta\rho$ в исходной кислоте (1) и дисульфиде (9) | Суммарное содержание кислоты (1) и дисульфида (9) (в пересчете на исходную кислоту), % |
|-----------------|--|--|---------------------------------------|--|--|
| -90 | 3 | 107,7 | 12,8 | 81,0 | 87,2 |
| -90 | 11 | 107,7 | 58,8 | 81,0 | 38,8 |
| -90 | 31 | 107,7 | 70,0 | 81,0 | 27,0 |
| -85 | 37 | 107,7 | 71,0 | 81,0 | 25,5 |
| -80 | 44 | 107,8 | 68,5 | 81,1 | 28,0 |
| -70 | 56 | 107,8 | 52,0 | 81,2 | 46,0 |
| -70 | 63 | 107,8 | 51,0 | 81,2 | 47,1 |
| -60 | 69 | 107,9 | 36,5 | 81,4 | 62,0 |
| -50 | 79 | 108,1 | 24,4 | 81,5 | 75,0 |
| -40 | 97 | 108,4 | 13,3 | 81,6 | 86,7 |
| -30 | 104 | 108,5 | 11,0 | 81,7 | 89,0 |
| 15 | 109 | 108,6 | 7,9 | 81,9 | 92,1 |
| 0 | 123 | 108,8 | 3,3 | 82,1 | 96,7 |

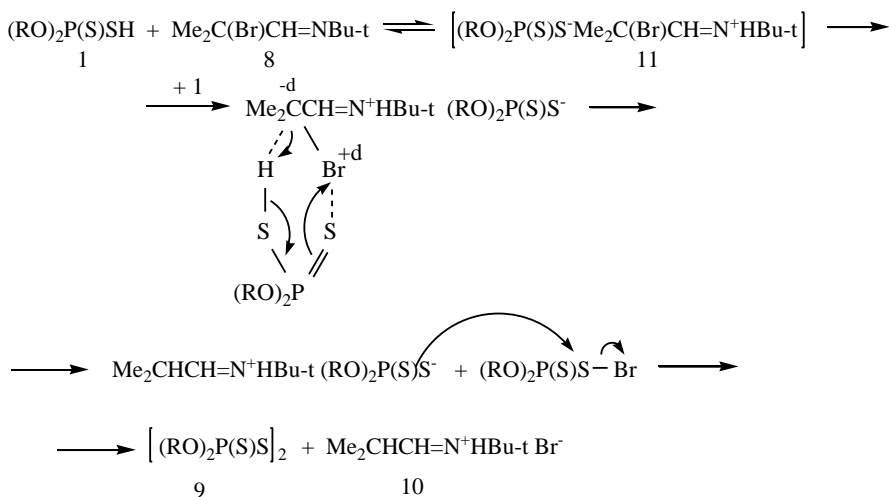
Из вышеприведенных данных видно, что содержание соли (11) через 3 мин после смешения реагентов, в отличие от соли хлоримина (4, 100%), составляет всего 12.8%. Второй сигнал при 81,0 м.д., очевидно, в основном относится к атому фосфора в исходной кислоте, т.к. в спектре ЯМР ^1H обнаруживается δ_{SH} при 3.5 м.д. Через 37 минут при -85°C содержание соли достигает максимума (71%). Далее оно довольно быстро уменьшается до 3.3%, т.к. расходуется на образование дисульфида (9). Хотя кислота (1) расходуется в реакции с солью (11), интенсивность сигнала при δ_p 81.0–82.1 м.д. увеличивается, т.к. в образующемся дисульфиде (9) содержатся два атома фосфора.

Таким образом, в зависимости от природы атома галогена положение равновесия кислота – соль разное: в случае хлоримина равновесие практически полностью сдвинуто вправо, в системе нет свободной кислоты (1) и соль (4) трансформируется в продукт реакции (3) в результате нуклеофильного замещения атома хлора на (диалкокситиофосфорилтио)-группу; в случае бромимина равновесие сдвинуто влево, в системе много свободной кислоты, которая участвует в восстановлении катиона промежуточной соли (11) и образовании дисульфида (9). Следует также отметить, что хотя в течение 2 ч в реакционной смеси содержится значительное количество соли (11), продукт замещения не обнаруживается. Это, очевидно, связано с тем, что скорость процесса восстановления значительно превосходит скорость S_N -процесса.

Следует заметить, что восстанавливающие свойства O,O-диалкилдитиофосфорных кислот (1) описаны в литературе [118–122]. Так, они восстанавливают азобензолы в бензидин и анилин [118–120]. Кислотами (1) сульфоксиды и N-тозилсульфилимины восстанавливаются до диалкилсульфидов [121], а оксид пиридина до пиридина [122]. Сами кислоты превращаются в бис(диалкокситиофосфорил)дисульфиды (9).



В вышеприведенных примерах рассматривалось восстановление органических соединений, содержащих неопределенную или семи-полярную связь. В литературе отсутствуют сведения о восстановлении кислотами (1) органических галогенидов по связи C-Hal. Следует подчеркнуть, что в обнаруженной нами реакции восстановление происходит по связи C-Br не в исходном имине, а в катионе иминия, вне зависимости от природы аниона (дитиофосфат- или бромид-анион). Мы полагаем, что перевод имина (2) в соль иминия (4) способствует поляризации атома галогена положительно. Тиофосфорильный атом серы координируется с частично положительно заряженным атомом брома, а S-H водород с атомом углерода. В результате шестичленного циклического переноса электронов бром оказывается замещенным на водород, т.е. происходит восстановление катиона соли иминия и образование фосфорилсульфенилбромид. Взаимодействие последнего с дитиофосфатным анионом приводит к бис(диалкокситиофосфорил)дисульфиду (9).



В связи с установлением зависимости положения равновесия кислота – соль от природы галогена и реализации восстановления промежуточной иминиевой соли лишь при наличии в системе дитиофосфорной кислоты, мы вернулись к изучению реакции кислоты (1) с хлорзамещенным имином (2), но в соотношении 2:1. В этих условиях

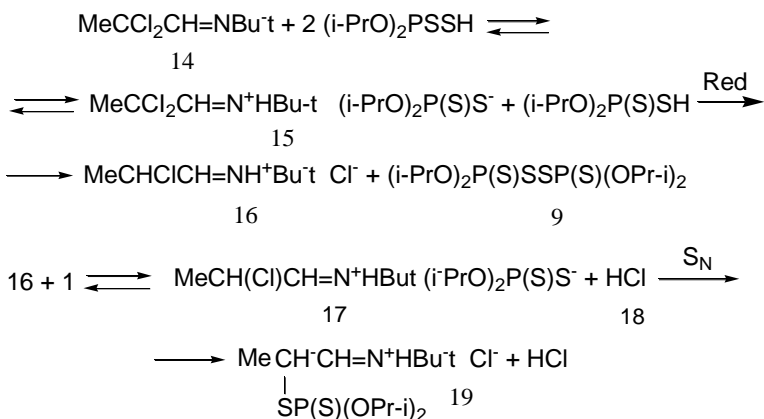
СМ_{е3}), 1.95 д (6H, СМ_{е2}, 4JPH 1.6 Гц), 4.76–4.87 м (2H, СНОР), 8.62 с (1H, СН=N), 15.13 уш.с (1H, N⁺H); δ_p 83.4

2.1.2. Реакции *N*-трет-бутил-2,2-дигалогенпропаниминов с *O,O*-диалкилдитиофосфорными кислотами

В продуктах присоединения *O,O*-диалкилдитиофосфорных кислот (1) к иминам хлораля CCl₃CH[SP(S)(OR)₂]NHX, X=Ph, Ac [114] и диалкилфосфористых кислот к *N*-трет-бутил-2,2-дихлорпропан-имину (14) [123] атомы хлора оказались мало подвижными и не вступали в процессы замещения атома хлора. Исходя из этих данных, можно сделать заключение о том, что и в первичных дитиофосфатных солях, образованных из кислот (1) и 2,2-дигалогенальдиминов, вряд ли произойдет нуклеофильное замещение одного из атомов галогена на (диалкокситиофосфорилтио)-группу. Более того, второй атом галогена дополнительно понижает основные свойства иминного атома азота в *N*-алкил-2,2-дигалогенальдимидах (15) и (21), уменьшая устойчивость их промежуточных дитиофосфатных солей и сдвигая равновесие имин соль влево. Это предполагает наличие свободной кислоты (1) в реакционной смеси, которая и вступит в процесс восстановления катиона соли. Восстановленная соль иминия, содержащая одиночный атом галогена, может далее вступить в процесс нуклеофильного замещения.

2.1.2.1. Взаимодействие *N*-трет-бутил-2,2-дихлорпропан-имина с *O,O*-диалкилдитиофосфорными кислотами

Реакции *O,O*-диалкилдитиофосфорных кислот (1) с *N*-трет-бутил-2,2-дихлорпропан-имином (14) ранее не были исследованы. Изучая их в соотношениях реагентов 1:1, 2:1, мы нашли, что конечными продуктами являются дисульфид (9) и хлорид *N*-трет-бутил-2-(диизопропокситиофосфорилтио)пропан-иминия (19). Первый из них является одним из продуктов процесса восстановления промежуточной соли (15), а второй – продуктом нуклеофильного замещения атома хлора в восстановленной соли иминия (16). Мы полагаем, что в последнем процессе участвует также кислота (1), превращая хлоридную соль (16) в дитиофосфатную соль (17), в которой и реализуется внутримолекулярное замещение хлора на (диизопропокситиофосфорилтио)-группу.



К раствору кислоты (1а) в CH_2Cl_2 добавляли по каплям раствор дихлоримина (14) в CH_2Cl_2 в соотношении 1:1, при $-10 \div -5$ °С. Реакционную массу оставляли на 24 часа при комнатной температуре. В спектре ЯМР ^{31}P обнаруживали два резонансных сигнала при $\delta_{\text{р}}$ 81.75 и 83.14 м.д. (соотношение 1.9:1.0), соответствующие атомам фосфора в (9) и хлориде *N-трет*-бутил-2-(диизопропокситиофосфорилтио)пропанаминия (19). В вакууме удаляли CH_2Cl_2 , остаток обрабатывали гексаном. Выпавшие кристаллы хлорида *N-трет*-бутил-2-хлорпропанаминия (16) дважды промывали абсолютным эфиром и сушили.

Спектр ЯМР ^1H соли (16) (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.54 с (9H, CMe_3), 1.79 д (3H MeCH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 5.71 д,к (1H, MeCH , $^3J_{\text{HH}}$ 6,8 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 8.45 д (1H, $\text{CH}=\text{N}^+$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 14.1 уш.с (1H, ^+NH).

Из гексанового маточного раствора выделяли исходный имин (19) и бис(диизопропокситиофосфорил)дисульфид (9а).

При проведении реакции в соотношении 3:1 с 77% выходом удалось выделить продукт «восстановления-замещения» – хлорид *N-трет*-бутил-2-(диизопропокситиофосфорилтио)пропанаминия (19а)

Спектр ЯМР ^1H соли (19) (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.27 д (12H, Me_2CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц), 1.58 с (9H, CMe_3), 1.71 д (3H MeCH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц), 4.78 д, гептет (2H, CHOP , $^3J_{\text{HH}}$ 6,4 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 12.8 Гц), 5.07 гептет (1H, MeCH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 12.4 Гц), 8.2 д (1H, $\text{CH}=\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 16.2 уш.с (1H, ^+NH). Спектр ЯМР ^{31}P (CCl_4 , δ , м.д.): 83.15.

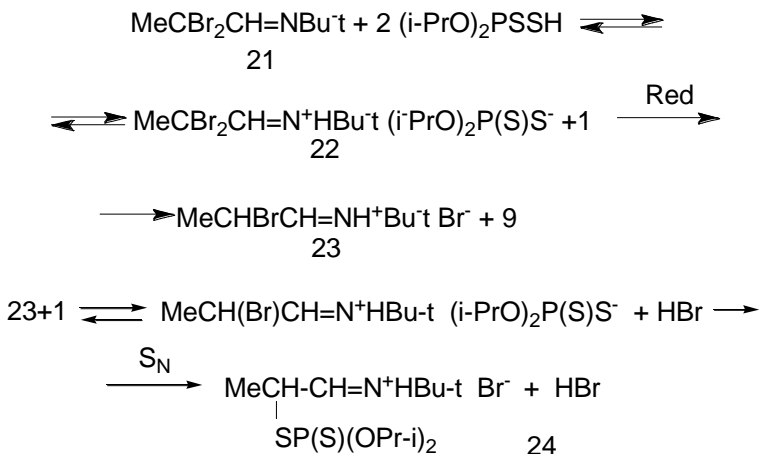
Продукт «восстановления-замещения» был получен также с хорошим выходом при взаимодействии имина (14) с О,О-диэтилдитиофосфорной кислотой (16).

Соль (16) была выделена в индивидуальном виде, и ее взаимодействие с кислотой (2а) завершилось с образованием продукта замещения (19).

Следует подчеркнуть, что возможна и обратная последовательность этих двух основных процессов, а именно, сначала нуклеофильное замещение хлора в соли (15) на (диалкокситиофосфорилтио)-группу, а затем восстановление промежуточной соли $\text{MeC(Cl)[SP(S)(O-Pr-i)}_2\text{]CH=N}^+\text{HBu-t Cl}^-$ (20) в конечную соль иминия (19). Видимо, такая последовательность процессов менее вероятна, так как, во-первых, атомы хлора в дихлорметиленовой группе в промежуточной соли (15) малоподвижны, во-вторых, второй атом хлора в имине (14) дополнительно снижает основность иминного азота и устойчивость соли (15). Более того, нами экспериментально показано, что сначала идет восстановление соли (15) в хлорид *N-трет*-бутил-2-хлорпропанминия (16). Последний выделен и его реакция с кислотой (1а) приводила к продукту замещения (19).

2.1.2.2. Реакция О,О-диизопропилдитиофосфорной кислоты с *N-трет*-бутил-2,2-дибромпропанминимом

Учитывая, что скорость восстановления кислотой (1) монобромзамещенной соли иминия (11) значительно выше скорости S_N процесса и последний в условиях проведенных экспериментов вообще не обнаруживается, мы ожидали, что и в случае реакции 2,2-дибромзамещенного имина (21) с кислотой (1) в соотношении 1:2 промежуточная соль (22) в основном вступит в процесс восстановления. Действительно, продуктами реакции были дисульфид (9а) и бромид *N-трет*-бутил-2-бромпропанминия (23). Однако при проведении реакции в соотношении 3:1 одним из основных продуктов реакции оказался бромид *N-трет*-бутил-2-(диизопропокситиофосфорилтио)-пропанминия (24), т.е. продукт замещения брома в продукте восстановления (23).



К раствору кислоты (1а) в CH_2Cl_2 по каплям добавляли раствор дибромимина (21) в CH_2Cl_2 , поддерживая температуру реакционной смеси -10°C . Смесь оставляли на 5 суток при комнатной температуре. Хлористый метилен удаляли в вакууме. Остаток промывали гексаном и получали бромид *N-трет*-бутил-2-(диизопропокситиофосфорилтио)пропанаминия (24) с 66% выходом. Спектр ЯМР ^1H соединения (24) (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.23 д (12H, Me_2CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 1.60 с (9H, CMe_3), 1.75 д (3H, CHMe , $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц), 4.82 д гептет (2H, CHOP , $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 12.0 Гц), 5.03 гептет (1H, SCH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 12.8 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц), 8.45 дд (1H, $\text{CH}=\text{N}^+\text{H}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 17.0 Гц), 14.39 уш с (1H, N^+H). Спектр ЯМР ^{31}P (CCl_4 , δ , м.д): 83.0

Таким образом, 2,2-дигалогенимины (14) и (21) взаимодействуют с кислотой (1) с образованием продуктов восстановления промежуточных солей иминия (15) и (22) – галогенидов 2-галогенпропанаминия (16) и (23). Часть солей (16) и (23) реагирует с кислотой (1), превращаясь в продукт нуклеофильного замещения атома галогена – в галогенид 2-(диалкокситиофосфорилтио)пропанаминия (19) и (24). Соли иминия (16) и (23) с одним атомом галогена у вторичного атома углерода, в отличие от солей (4), (11) и (12) с атомом галогена у третичного атома углерода, не вступают в процесс восстановления. Они участвуют в нуклеофильном замещении галогена, образуя новый тип солей иминия с нормальной углеродной цепью (19) и (24), в отличие от солей (3).

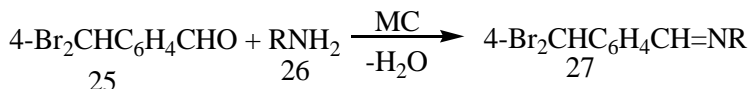
3. СИНТЕЗЫ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 4-(ДИБРОММЕТИЛ)БЕНЗОЛ-КАРБАЛЬДЕГИДА.

Данная часть работы описывает разработку нового метода синтеза терефталевого альдегида и его некоторых производных, проявляющих широкий спектр антимикробной активности и применяемых для составления дезинфектантных композиций [124–125]. Терефталевый альдегид широко используется в органическом синтезе [126].

В 2015 году нами была завершена работа по разработке нового метода синтеза терефталевого альдегида и по его патентованию. Был получен патент на «Способ получения терефталевого альдегида» (Патент на изобретение № 2568439 зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 19 октября 2015 г.).

В 2014 году нами впервые был получен ранее не описанный в химической литературе 4-(дибромметил)бензолкарбальдегид (25), проявляющий хорошую бактерицидную активность [127–129].

С целью синтеза новых полифункциональных органических соединений 4-(дибромметил)бензолкарбальдегид (25) вводился в реакцию с веществами, содержащими первичную аминную группу (26) – с алифатическим, ароматическим аминами и аминокислотами. Реакция проводилась в бензоле в присутствии молекулярного сита (МС). После удаления растворителя в вакууме получали имины (27) с высокими выходами [127–129].



26, 27: R=*i*-Pr (а), C₆H₄OMe-4 (б), CH₂CH(OEt)₂ (в), (CH₂)₃CH(OEt)₂ (г)

Раствор альдегида (25) и 2,2-диэтоксиэтанамина (26в) в бензоле в присутствии МС выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов, удаляли растворитель в вакууме и получали N-(2,2-диэтоксиэтил)-4-(дибромметил)бензолкарбимина (27в), т. пл. 34–35 °С. Приводятся данные элементного анализа, спектров ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектра.

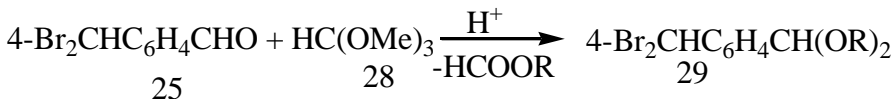
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.15 т (6H, OCH₂Me, ³J_{HH} 7.0 Гц), 3.56, 3.71 квинтет (4H, 2OCH₂Me, ³J_{HH} 7.0 Гц), 3.76 д (1H,

NCH₂, ³J_{HH} 5.2 Гц), 4.77 т (1H, CHO₂, ³J_{HH} 5.2 Гц), 6.63 с (1H, CHBr₂), 7.59 и 7.72 д (4H, C₆H₄, ³J_{HH} 8.4 Гц), 8.26 с (1H, CH=N).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 15.45 (OCH₂Me), 40.08 (CHBr₂), 62.45 (NCH₂), 64.60 (OCH₂Me), 101.89 (CHO₂), 126.80 и 128.39 (CH-аромат.), 137.48 и 143.91 (C-аромат.), 161.70 (CH=N). Масс-спектр, *m/z*, (*I*_{отн}, %): 346 (0.73) [M-C₂H₅O]⁺, 318 (0.29) [M-C₄H₉O]⁺, 302 (0.07) [M-C₄H₉O₂]⁺, 288 (0.43) [M-C₅H₁₁O₂]⁺, 268 (2.4) [M-C₂H₄OBr]⁺, 261 (0.4) [C₈H₇Br₂]⁺, 238 (1.0) [M-C₄H₁₀OBr]⁺, 209 (2.2) [M-C₅H₁₁O₂Br]⁺, 197 (1.8) [M-C₆H₁₁O₂Br]⁺, 182 (4.7) [C₈H₇Br]⁺, 130 (6.1) [C₆H₁₂O₂N]⁺, 103 (100.0) [C₅H₁₁O₂]⁺, 75 (63.8) [C₃H₇O₂]⁺. Найдено, %: С 42.53; Н 4.79; Br 40.51; N 3.44. C₁₄H₁₉Br₂NO₂. Вычислено, %: С 42.77; Н 4.88; Br 40.65; N 3.56.

Вещества (27в-г), кроме иминной, содержат дибромметильную, ацетальную группы и являются хорошими синтонами для синтеза новых соединений, обладающих полезными свойствами.

Альдегид (25) взаимодействием с триалкилортоэфирами (28) превращался в соответствующие ацетали (29) [127–128].



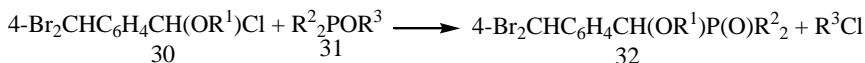
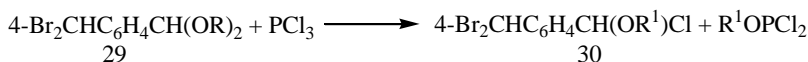
При добавлении 1 капли H₂SO₄ к смеси альдегида (25) и триметилортоформиата (28а) в соотношении 1:4 наблюдался экзоэффект. Реакционную смесь оставляли на 24 часа при комнатной температуре. После удаления избытка ортоэфира получали 1-(дибромметил)-4-(диметоксиметил)бензол (29а) в виде бесцветного масла.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., J/Гц): 3.28 (с, 6H, Me); 5.40 (с, 1H, CHO₂); 6.62 (с, 1H, CHBr₂); 7.42, 7.55 (оба д, по 2H, C₆H₄, ³J_{H,H} = 8.4). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м. д.): 40.77 (CHBr₂); 52.81 (OMe); 102.37 (CHO₂); 126.48, 127.11 (CH-аромат.); 139.94, 142.02 (C-аромат). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 247 [M-CH(OMe)₂]⁺ (0.26), 199 [M-OMe-Me-Br]⁺ (96.5), 168 [M-CH(OMe)₂-Br]⁺ (8.6), 89 [C₇H₅]⁺ (100.0), 63 [C₅H₃]⁺ (80.9), 50 [C₄H₂]⁺ (21.7). Найдено, %: С, 36.84; Н, 3.65; Br, 49.21. C₁₀H₁₂Br₂O₂. Вычислено, %: С, 37.06; Н, 3.74; Br, 49.32.

Часто органические соединения фосфора обладают широким спектром биологической активности [130–142].

В этом плане ацетали (29) были использованы в синтезе фосфорорганических соединений. Известно, что ацетали реагируют с хлори-

дами Р(III) замещением алкоксильной группы на хлор с образованием α-хлорэфиров [143]. Последние легко реагируют с эфирами кислот Р(III) по схеме реакции Михаэлиса–Арбузова [143–144]. В качестве хлорида Р(III) был использован треххлористый фосфор, т.к. он наиболее активен и его избыток легко можно удалить в вакууме.



30, R¹=Me(a), Et(б)

31, R²=OR³, R³=Me(a); Et(б); R²=Ph, R³=Et(в)

32, R¹=Me, R²=OR³, R³=Et(a), R²=Ph, R³=Et(б); R¹=Et, R²=OR³, R³=Me(в)

К двухкратному избытку PCl₃ добавляли по каплям раствор ацетали (29) в CCl₄ при –5÷0⁰С. Образовались кристаллы α-хлорэфира (30). Т.к. он неустойчив, был идентифицирован методом ЯМР ¹Н после удаления всех легколетучих продуктов в глубоком вакууме (0.05 мм рт. ст.) на холоду. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, 5 °С, δ, м.д.): 3.68 (с, 3H, OMe), 6.43 (с, 1H, CHCl), 6.62 (с, 1H, CHBr₂), 7.42-7.62 (м, 4H, C₆H₄).

При взаимодействии α-хлорэфира (30) с триалкилфосфитами и О-этилдифенилфосфинитом образовывались фосфорорганические соединения – 4-(дибромметил)замещенные бензолы, содержащие фосфорную функцию в боковой цепи (32).

К раствору α-хлорэфира (30а) в диэтиловом эфире добавляли по каплям триэтилфосфита при –5÷5 °С. Температуру смеси доводили до 20 °С и оставляли на 1 сутки. Удаляли растворитель и остаток хроматографировали через колонку (элюент – этилацетат-бензол, 6:4). Выделяли продукт (32а) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 64–66 °С. Таким образом, из синтезированного нами впервые 4-(дибромметил)-бензолкарбальдегида были получены соответствующие ацетали (29) и имины (27), в том числе содержащие дополнительную ацетальную группу (27в–г). Ацетали (29) были использованы в синтезе новых фосфорорганических соединений – 4-(дибромметил)замещенных бензолов, содержащих фосфорную функцию в боковой цепи (32).

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C снимали на приборе AVANCE 400WB (рабочая частота 400.13 и 100.61 МГц) в CDCl_3 . Химические сдвиги указаны относительно ТМС, используя сигналы остаточных протонов дейтерированного растворителя. Спектры ЯМР ^{31}P регистрировали на приборах AVANCE 400WB (161.98 МГц) и BrukerMSL-400 (162 МГц), химические сдвиги ядер фосфора указаны относительно внешнего стандарта – 85 % – H_3PO_4 . ИК-спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре «Spectrum 65» фирмы «Perkin Elmer» (в тонком слое) в интервале 400-4000 cm^{-1} .

Хромато-масс-спектрометрическое исследование проводилось на приборе DFS «Thermo Electron Corporation» (Германия). Метод ионизации: электронный удар. Энергия ионизирующих электронов составляла 70 эВ, температура источника ионов 250 °С. Использовалась капиллярная колонка BPX5 фирмы «SGE», длина – 50 м, диаметр – 0.32 мм. Газ-носитель – гелий. Температура ампулы-испарителя изменялась от 50 °С до 350 °С. Обработка масс-спектральных данных проводилась с использованием программы «Xcalibur». Проба исследуемого образца перед вводом в прибор разводилась в хроматографически чистом хлороформе в соотношении 1:20 масс. Указаны пики ионов, содержащих наиболее распространенные изотопы, в частности, изотоп $^{79}\text{Br}_{35}$.

MALDI-TOF эксперименты проводились на масс-спектрометре ULTRAFLEX III TOF/TOF (Bruker Daltonik Gn. bH, Germany).

Диалкилфосфористые кислоты синтезированы по методике, описанной в работе [145], N-алкил-2-галоген- или 2,2-дигалогенальдимины (2, 13, 19, 34) в [146], O,O-диалкилдитиофосфорные кислоты в [147].

Все синтезы проводились в сухих растворителях. Последние сушили с помощью химических осушителей с последующей простой перегонкой.

4.1. Реакции О,О-диалкилдитиофосфорных кислот (1) с N-алкил-2-метил-2-хлорпропаниминами (2) (соотношение 1:1)

4.1.1. Синтез хлоридов N-алкил-2-(диалкокситиофосфорилтио)-2-метилпропанимина (3)

4.1.1.1. Хлорид N-трет-бутил-2-(диэтокситиофосфорилтио)-2-метилпропанимина (3б)

К раствору 8,9 г (0.55 моль) N-трет-бутил-2-метил-2-хлорпропанимина в 50 мл CCl_4 при перемешивании добавляли по каплям 10.2 г (0.55 моль) О,О-диэтилдитиофосфорной кислоты, поддерживая температуру от 0÷5 °С. Реакционная смесь приобретала желто-зеленый цвет. Температуру реакционной массы доводили до 20 °С, и продолжали перемешивать в течение 5–6 ч. Смесь оставляли при комнатной температуре на 1 сутки. Удаляли четыреххлористый углерод, остаток растворяли в эфире и охлаждали. Выпавшие кристаллы отфильтровывали. Получили 14.5 г (76%) соединения (3б), т.пл 112 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.18 т (6H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 1.45с (9H, CMe_3), 1.80 с (6H, CMe_2), 4.0 д к (4H, CH_2OP , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 10.3 Гц), 8.7 с (1H, $\text{CH}=\text{N}^+$), 14.3 уш.с (1H, N^+H). ЯМР ^{31}P (CCl_4 , δ , м.д): 87.3. Найдено, %: С 41.57; Н 7.97; Р 8.81; S 18.28. $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{ClNO}_2\text{PS}_2$. Вычислено, %: С 41.43; Н 7.82; Р 8.90; S 18.42.

4.1.1.2. Хлорид N-трет-бутил-2-(диизопропокситиофосфорилтио)-2-метилпропанимина (3а)

Из 14,1 г (0.087 моль) N-трет-бутил-2-метил-2-хлорпропанимина и 18.7 г (0.087 моль) О,О-диизопропилдитиофосфорной кислоты в 70 мл CCl_4 получили 20.5 г (81%) соединения (3а), т.пл 147 °С. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{31}P и элементного анализа вещества (3а) приведены на стр. 36.

4.1.1.3. Хлорид N-трет-бутил-2-(дибутокситиофосфорилтио)-2-метилпропанимина (3в)

Из 5.8 г (0.024 моль) N-трет-бутил-2-метил-2-хлорпропанимина и 5.8 г (0,024 моль) О,О-дибутилдитиофосфорной кислоты в 70 мл CCl_4 получили 7.6 г (79%) соединения (3в). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.75 т (6H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 1.48 с (9H, CMe_3), 1.02–1.61 м (8H, CH_2CH_2), 1.82 с (6H, CMe_2), 3.62–4.02 м (4H, OCH_2P),

8.76 с. (1H, CH=N⁺), 13.46 с (1H, N⁺H). ЯМР ³¹P (CCl₄, δ, м.д.): 87.4. Найдено, %: С 47.69; Н 8.84; Р 7.59. C₁₆H₃₅ClNO₂PS₂. Вычислено, %: С 47.57; Н 8.73; Р 7.67.

4.1.1.4. Хлорид N-изопропил-2-(диизопропокситиофосфорилтио)-2-метилпропанимина (3з)

К раствору 14.7 г (0.1 моль) N-изопропил-2-метил-2-хлорпропанимина в 75 мл CCl₄ при перемешивании добавляли по каплям 21.4 г (0.1 моль) О,О-диизопропилдитиофосфорной кислоты, поддерживая температуру 0–5 °С. Температуру реакционной массы доводили до 20 °С и оставляли стоять на 24 часа. Удаляли CCl₄, остаток растворяли в эфире и охлаждали. Выпавшие кристаллы отфильтровывали. Получали 29.2 г (81%) соединения (3г), т. пл. 64 °С. Найдено, %: С 43.23; Н 8.14; Р 8.69; S 17.54. C₁₃H₂₉ClNO₂PS₂. Вычислено %: С 43.15; Н 8.08; Р 8.56; S 17.16.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.12, 1.0 оба д (12 Н, Me₂CHO, ³J_{HH} 6.1), 1.35 д (6Н, Me₂CHN, ³J_{HH} 6.3), 1.71 с (6Н, CMe₂), 4.19, 4.12 оба к (1Н, NCH, ³J_{HH} 6.3) 4.59 д, гептет (2Н, OCHMe₂, ³J_{HH} 6.1, ³J_{PH} 12.1), 8.93 с (1Н, CH=N⁺), 14.06 уш. с (1Н, N⁺H).

Спектр ЯМР ³¹P (CCl₄, δ м.д.): 84.8.

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 20.92 с (N⁺CHMe₂), 23.96, 23.82 оба д (OCHMe₂, ³J_{PC} 5.03); 27.89 д (SCMe₂, ³J_{PC} 7.04), 51.99 д (SC, ²J_{PC} 5.08); 57.64 с (N⁺CH); 75.43 д (CHOP, ²J_{PC} 8.05); 178.30 с (CH=N⁺).

4.1.1.5. Хлорид N-бензил-2-(диэтокситиофосфорилтио)-2-метилпропанимина (3д)

Аналогично предыдущему, из 5.9 г (30 ммоль) N-бензил-2-метил-2-хлорпропанимина в 25 мл CCl₄ и 5.6 г (30 ммоль) О,О-диэтилдитиофосфорной кислоты получали 6.8 г (59%) соединения (3д), т. пл. 118–119 °С. Найдено, %: С 47.28; Н 6.47; N 3.50; Р 7.91. C₁₅H₂₅ClNO₂PS₂. Вычислено, %: С 47.19; Н 6.60; N 3.67; Р 8.11.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.40 т (6Н, MeCH₂, ³J_{HH} 7.0), 2.01 д (6Н, CMe₂, ⁴J_{PH} 1.2), 4.01–4.22 м (4Н, POCH₂), 5.11 с (2Н, PhCH₂), 7.36–7.80 м (5Н, Ph), 8.61 с (1Н, CH=N⁺), 15.28 уш. с (1Н, N⁺H).

Спектр ЯМР ³¹P (CCl₄, δ м.д.): 87.6.

4.1.2. Синтез промежуточной соли (4a) – О,О-диизопропилдитиофосфата N-трет-бутил-2-метил-2-хлорпропанаминия.

К охлажденному до -10°C раствору 2.14 г (0,01 моль) О,О-диизопропилдитиофосфорной кислоты (1a) в 5 мл перфтортолуоле за 5 минут добавляли по каплям раствор 1.62 г (0.01 моль) хлоримина (2a) в 5 мл перфтортолуола. Через 5 минут после смешения выпадал кристаллический продукт, который сразу же отфильтровывали, промывали небольшим количеством холодного перфтортолуола и сушили в вакууме. Получили 3.57 г (95%) соли (4a) в виде желтоватого порошка.

Вычислено, %: С 44.73; Н 8.31; Р 8.24.; S 17.05. $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{ClNO}_2\text{PS}_2$. Найдено, %: С 44.49; Н 8.46; Р 8.07; S 16.81.

4.2. Взаимодействие N-трет-бутил-2-метил-2-бромпропан-имина с О,О-диизопропилдитиофосфорными кислотами

4.2.1. Соотношение 1:1

К раствору 1.1 г (5.13 ммоль) кислоты в 5 мл CCl_4 добавляли по каплям раствор 1.06 г (5.13 ммоль) имина в 5 мл CCl_4 , поддерживая $0-5^{\circ}\text{C}$. Температуру реакционной смеси доводили до 20°C , перемешивали в течение 2–3 ч и смесь оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Выпавшие кристаллы отфильтровывали. Получали 0.42 г (80%) бромида N-трет-бутил-2-метилпропанаминия, т. пл. $103-104^{\circ}\text{C}$. Описание ЯМР ^1H и ^{31}P спектров представлено на стр. 41. Найдено, %: С 51.71, Н 8.63, N 6.85, $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{BrN}$. Вычислено, %: С 51.94, Н 8.72, N 6.73. Из маточного раствора сначала удаляли CCl_4 , а затем в вакууме (0.08 мм рт. ст.), легколетучие продукты собирали в ловушку с жидким азотом. В спектре ЯМР ^1H конденсата из ловушки были обнаружены сигналы протонов лишь исходного бромимина (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.03 с (9H, CMe_3); 1.73 с (6H, CMe_2), 7.51 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Из остатка после удаления всех легколетучих продуктов был выделен 0.8 г (73%) дисульфида (9a), т. пл 91°C . Описание ЯМР ^1H и ^{31}P спектров представлено на стр. 41.

4.2.2. Соотношение 1:2

К раствору 2.14 г (10 ммоль) кислоты в 15 мл CCl_4 добавляли по каплям раствор 1.03 г (5 ммоль) имина в 5 мл CCl_4 , поддерживая температуру $0-5^{\circ}\text{C}$. Температуру доводили до комнатной, перемешивали

вали в течение 3 часов. На следующий день выпавшие кристаллы отфильтровывали. Получали 0.4 г (78%) бромида *N*-трет-бутил-2-метилпропаниммония, т. пл. 103-104 °С. Из маточного раствора выделяли 1.8 г (85%) дисульфида, т. пл. 91 °С (из гексана).

4.2.3. Взаимодействие *N*-трет-бутил-2-метил-2-бромпропанимина с *O,O*-диэтилдитиофосфорной кислотой (соотношение 1:2)

К раствору 1.8 г (9.6 ммоль) кислоты в 15 мл CCl_4 добавляли по каплям раствор 0.99 г (5.3 ммоль) имина в 5 мл CCl_4 , поддерживая температуру 0–5 °С. После стояния при комнатной температуре в течение 24 часов выпавшие кристаллы отфильтровывали и получали 0.81 г (80.1%) бромида *N*-трет-бутил-2-метилпропаниммония, т. пл. 103-104 °С.

4.2.4. Взаимодействие бромида *N*-трет-бутил-2-метил-2-бромпропаниммония с *O,O*-диизопропилдитиофосфорной кислотой

К суспензии 3.1 г (10.8 ммоль) бромида (12) в 25 мл CH_2Cl_2 при температуре 0–2 °С добавляли по каплям 2.3 г (10.7 ммоль) кислоты (5). Через 10 часов реакционная масса оранжевого цвета стала гомогенной. После стояния в течение 48 часов при комнатной температуре и удаления растворителя в вакууме твердый остаток обрабатывали гексаном. Его нерастворившуюся часть отфильтровывали, дважды промывали гексаном и сушили в вакууме. Получали 2.9 г твердого продукта, который по данным спектров ЯМР ^1H (см. стр. 42) представлял собой смесь солей иммония (10) и (12). Охлаждением объединенных гексановых растворов получали 1.7 г (75 %) дисульфида, т. пл. 91 °С (из гексана).

4.2.5. Реакция *O,O*-диизопропилдитиофосфорной кислоты (1а) с *N*-трет-бутил-2-метил-2-хлорпропанимином (2а) (соотношение 2:1)

К раствору 3.5 г (16.3 ммоль) кислоты (1а) в 15 мл CCl_4 добавляли по каплям раствор 1.31 г (8.1 ммоль) имина (2а) в 15 мл CCl_4 , поддерживая температуру –10 °С. Смесь оставляли на 7 дней при комнатной температуре. После удаления растворителя остаток обрабатывали гексаном, выпавшие кристаллы отфильтровывали, дважды промывали диэтиловым эфиром и сушили. Получали 0.60 г (46%) хлорида 2-

метилпропанаминия (13), т. пл. 139 °С. Описание спектра ЯМР ^1H приведено на стр. 46.

Из охлажденного маточного раствора было выделено 1.8 г бис(диизопропокситиофосфорил)дисульфида (9а), на образование которого расходуется около 50% исходной кислоты (1а), т. пл. 91 °С. Описание ЯМР ^1H и ^{31}P спектров представлено на стр. 46. Найдено, %: С 61.56; Н 6.50; S 30.17; Р 14.59. $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_4$. Вычислено, %: С 61.47; Н 6.62; S 30.05; Р 14.53. В маточном растворе после извлечения дисульфида (9а) остается смесь продукта замещения (3а) и исходной кислоты (1а) в соотношении 4:1. Описание ЯМР ^1H и ^{31}P спектров представлено на стр. 46.

4.3. Реакции О,О-диизопропилдитиофосфорных кислот (1) с N-трет-бутил-2,2-дигалогенпропанаминиями

4.3.1. Взаимодействие О,О-диалкилдитиофосфорных кислот с N-трет-бутил-2,2-дихлорпропанаминием

4.3.1.1. Соотношение 1:1

К раствору 7.2 г (0,033 моль) кислоты (1а) в 25 мл CH_2Cl_2 добавляли по каплям 6.13 г (0.033 моль) дихлоримина (9) в 10 мл CH_2Cl_2 . Реакционную массу оставляли 24 часа при комнатной температуре. По данным ЯМР ^{31}P спектр в реакционной смеси присутствуют два ФОС с δ_{P} 81.45 и 83.14 м.д. (65% : 35%) это дисульфид (9а) и хлорид N-трет-бутил-2-(диизопропокситиофосфорилтио)пропанаминия (19).

После удаления растворителя в вакууме остаток обработали гексаном, выпавшие кристаллы отфильтровали, дважды промыли эфиром и сушили. Получили 1.4 г неочищенного хлорида N-трет-бутил-2-хлорпропанаминия (16). Описание спектра ЯМР ^1H представлено на стр. 48.

Вычислено, %: С 45.67; Н 8.21; N 7.61; Cl 38.51, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NCl}_2$. Найдено, %: С 45.47; Н 8.13; N 7.43; Cl 38.38. Из гексанового маточного раствора выделен 2.1 г непрореагировавший исходный имин (14) и 2.5 г бис(диизопропокситиофосфорил)дисульфида (9а).

4.3.1.2. Соотношение 3:1

Аналогично предыдущему из 6.4 г (0,03 моль) кислоты в 30 мл CH_2Cl_2 и 1.82 г (0,01 моль) дихлоримина (14) в 10 мл CH_2Cl_2 выделили 2.8 г (77%) в виде чистого масла, неочищенного хлорида *N*-трет-бутил-2-(диизопропокситиофосфорилтио)пропанаминия (19а).

Описание спектров ЯМР ^1H и ^{31}P соединения (19а) представлено на стр. 48.

Вычислено: С 43.14; Н 8.08; N 3.87; Р 8.56, $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{NClO}_2\text{PS}_2$.
Найдено: С 43.40; Н 8.21; N 4.01; Р 8.38.

4.3.1.3. Взаимодействие *O,O*-диэтилдитиофосфорной кислоты (2б) с *N*-трет-бутил-2,2-дихлорпропанаминином (14)

К раствору 3.06 г (16.4 ммоль) кислоты (2б) в 15 мл CH_2Cl_2 по каплям добавляли раствор 1.0 г (5.5 ммоль) имина (14) в 5 мл CH_2Cl_2 , поддерживая температуру реакционной смеси -10°C . Смесь оставляли на 48 часов при комнатной температуре.

После удаления растворителя в вакууме, остаток три раза промыли гексаном и выделяли 1.4 г (77%) в виде густого масла – неочищенного хлорида *N*-трет-бутил-2-(диэтокситиофосфорилтио)пропанаминия (19б). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.20 т и 1.18 т (6Н, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 1.40 с (9Н, CMe_3). 1.53 д (3Н, CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 4.84 и 4.81 д квинтет (1Н, CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}=^3J_{\text{PH}}=7.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц) 4.05 и 4.06 оба квинтет (4Н, POCH_2 , $^3J_{\text{HH}}=^3J_{\text{PH}}=7.2$ Гц). 8.25 дд (1Н, CH=N , $^3J_{\text{HH}}=7.8$ Гц, $^3J_{\text{HH}}=13.6$ Гц), 15.19 уш.с. (1Н, N^+H).

Вычислено, %: С 39.57; Н 7.55; N 4.19; Р 9.58, $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NClO}_2\text{PS}_2$.
Найдено, %: С 39.81; Н 7.78; N 4.28; Р 9.49.

4.3.2. Взаимодействие *O,O*-диизопропилдитиофосфорной кислоты с *N*-трет-бутил-2,2-дибромпропанаминином (21)

4.3.2.1. Соотношение 1:1

К раствору 3,3 г (15.3 ммоль) кислоты (1а) в 20 мл CCl_4 добавляли по каплям раствор 4.2 г (15.3 ммоль) дибромимина (21) в 15 мл CCl_4 , поддерживая температуру $-5\pm 0^\circ\text{C}$. После 3-часовой выдержки реакционной массы при 20°C в спектре ЯМР ^{31}P обнаруживали один сигнал с $\delta_{\text{р}}$ 81.6 м.д., соответствующий дисульфиду. Отфильтровывали выпавшие кристаллы, промыли бензолом и сушили. Получили 1.8 г (86%) бромид *N*-трет-бутил-2-бромпропанаминия, т.пл. $133\text{--}134^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.62 с (9H, CMe_3), 2.02 д (3H, Me, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 5.93 д.к (1H, CHBr , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 6.8 Гц, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 9.1 Гц), 8.42 дд (1H, $\text{CH}=\text{N}$, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 9.1 Гц, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 16.9 Гц), 14.91 уш.с (1H, N^+H).

Найдено, %: C 30.61, H 5.67, N 4.98, Br 58.37. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NBr}_2$. Вычислено, %: C 30.80, H 5.54, N 5.13, Br 15.52.

Из маточного раствора отсасывали CCl_4 и легколетучие соединения в глубоком вакууме в ловушку с азотом. Остаток перекристаллизовывали из гексана и получали 2.85 г (86%) дисульфида (9a), т.пл. 91°C . Из конденсата в ловушке был выделен 1.8 г (43% от исходного количества) непрореагировавшего дибромимина (21). Т. кип $58\text{--}60^\circ\text{C}$ (10 мм рт.ст.).

4.3.2.2. Соотношение 2:1

К раствору 4.3 г (20 ммоль) кислоты в 10 мл CCl_4 добавляли по каплям раствор 2.7 г (10 ммоль) дибромимина (21) в 10 мл CCl_4 при 0°C . Смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промыли бензолом и сушили. Получили 2.3 г (85%) бромида *N-трет*-2-бромпропанимина, т.пл. $133\text{--}134^\circ\text{C}$. Маточный раствор упаривали в глубоком вакууме. Остаток перекристаллизовывали из гексана и получили 3.7 г (86%) дисульфида (9a), т. пл. 91°C .

4.3.2.3. Соотношение 3:1

К раствору 6.4 г (30 ммоль) кислоты (1a) в 25 мл CH_2Cl_2 добавляли по каплям раствор 2.7 г (10 ммоль) дибромимина (21) в 15 мл CH_2Cl_2 . Реакционную массу оставляли на 48 часов при комнатной температуре. По данным ЯМР ^{31}P спектра в реакционной смеси присутствуют два ФОС с δ_{P} 81.35 и 83.2 м.д, соответствующие атомам фосфора в дисульфиде (9a) и бромиде *N-трет*-бутил-2-(диизопропокситиофосфорилтио)пропанимина (24). После удаления растворителя в вакууме остаток 3 раза промывали гексаном, и выделяли 2.68 г (66%) неочищенного бромида *N-трет*-бутил-2-(диизопропокситиофосфоритио)пропанимина (24) в виде густого масла. Вычислено, %: C 38.42; H 7.19; N 3.45; P 7.62. $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{NBrO}_2\text{PS}_2$. Найдено, %: C 38.59; H 7.41; N 3.63; P 7.48. Описание спектров ЯМР ^1H и ^{31}P соединения (24) представлено на стр. 50.

4.4. 4-(Дибромметил)бензолкарбальдегид и синтеза на его основе.

4.4.1. Взаимодействие триметилфосфата с 1,4-бис(дибромметил)бензолом

Соотношение 1.5:1.0. Смесь 4.2 г (30 ммоль) триметилфосфата и 8.44 г (20 ммоль) 1,4-бис(дибромметил)бензола нагревали на масляной бане при 180 °С в течение 5.5 часов. Путем экстрагирования изооктаном выделяли смесь двух продуктов. С помощью колоночной хроматографии (элюент – бензол) выделяли 2.34 г (42%) 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 89–90 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 6.63 (с, 1H, CHBr_2); 7.67–7.93 (м, 4H, C_6H_4); 10.02 (с, 1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м. д.): 39.49 (CHBr_2), 127.35, 130.06 (CH-аромат.), 137.04, 147.39 (C-аромат.), 191.11 (CHO). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 247 [M-CHO] $^+$ (0.13), 197 [M-Br] $^+$ (91.3), 168 [M-CHO-Br] $^+$ (7.8), 89 [C_7H_5] $^+$ (100.0), 63 [C_5H_3] $^+$ (77.5), 50 [C_4H_2] $^+$ (20.4). Найдено, %: C, 34.36; H, 2.12; Br, 57.41. $\text{C}_8\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}$. Вычислено, %: C, 34.57; H, 2.18; Br, 57.50. Хроматографированием было получено также 0.64 г (24%) бензолдикарбальдегида-1,4 в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 115–116 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 8.04 (с, 4H, C_6H_4); 10.12 (с, 2H, CHO). Найдено, %: C 71.42; H 4.45. $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.63; H 4.52.

Соотношение 2.1:1.0. Смесь 2.94 г (21 ммоль) триметилфосфата и 4.22 г (10 ммоль) 1,4-бис(дибромметил)бензола нагревали на масляной бане при 180 °С в течение 21 часа. Путем экстрагирования изооктаном выделяли 0.96 г (72%) соединения (8) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 115–116 °С.

4.4.2. Реакции 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида с первичными аминами

4.4.2.1. Взаимодействие 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида (25) с изопропиламином (26а)

Раствор 0.5 г (0.0018 моль) 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида (25), 0.11 г (0.0018 моль) изопропиламина (26а) и 0.2 г молекулярного сита 3A^0 в 10 мл сухого бензола выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Отфильтровывали молекулярное сито, удаляли растворитель в вакууме водоструйного насоса и получали 0.44 г (77%)

N-изопропил-4-(дибромметил)бензолкарбимина (27а) в виде желтого масла. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.25 д (6H, CHMe_2 , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 6.3 Гц), 3.49 и 3.55 т (1H, CHMe_2 , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 6.3 Гц), 6.61 с (1H, CHBr_2), 7.55 и 7.72 д (4H, C_6H_4 , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 8.25 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 24.17 (Me), 40.45 (CHBr_2), 61.80 (NCH), 126.81 и 128.29 (CH-аромат.), 126.81, 130.05, 137.86 и 143.63 (C-аромат.), 157.0 ($\text{CH}=\text{N}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 317 (1.0) $[\text{M}]^+$, 302 (16.2) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 276 (0.32) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$, 238 (100.0) $[\text{M}-\text{Br}]^+$, 223 (38.5) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{Br}]^+$, 182 (1.4) $[\text{C}_8\text{H}_7\text{Br}]^+$, 168 (9.4) $[\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}]^+$, 144 (24.7) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{Br}_2]^+$, 117 (22.6) $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}]^+$, 103 (11.1) $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}]^+$, 89 (61.9) $[\text{C}_7\text{H}_5]^+$, 43 (55.3) $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$. Найдено, %: C 41.16; H 4.03; Br 49.95. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}$. Вычислено, %: C 41.41; H 4.11; Br 50.09.

4.4.2.2. Взаимодействие 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида (25) с 4-метоксибензоламином (26б)

Из 0.25 г (0.0009 моль) 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида (25), 0.11 г (0.0009 моль) 4-метоксибензоламина (26б) и 0.1 г молекулярного сита 3A^0 в 6 мл сухого бензола получали 0.35 г (100%) N-(4-метоксифенил)-4-(дибромметил)бензолимин (27б) в виде желтых кристаллов, т. пл. 120–123 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.82 с (3H, OMe), 6.64 с (1H, CHBr_2), 6.87 и 7.18 д (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 9.1 Гц), 7.63 и 7.88 д (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CHBr}_2$, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 8.44 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Найдено, %: C 46.79; H 3.29; N 3.51. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}$. Вычислено, %: C 47.02; H 3.43; N 3.65.

4.4.2.3. Взаимодействие 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида (25) с 2,2-диэтоксиэтанамином (26в)

Из 0.5 г (0.0018 моль) 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида (25), 0.24 г (0.0018 моль) 2,2-диэтоксиэтанамина (26в) и 0.2 г молекулярного сита 3A^0 в 8 мл сухого бензола получали 0.65 г (93%) N-(2,2-диэтоксиэтил)-4-(дибромметил)бензолкарбимин (27в) в виде желтых кристаллов, т. пл. 34–35 °С. Данные элементного анализа, спектров ЯМР ^1H и C^{13} и масс-спектра приведены на стр. 51.

4.4.2.4. Взаимодействие 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида (25) с 4,4-диэтоксипутанамина (26г)

Из 0.5 г (0.0018 моль) 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида (25), 0.32 г (0.0018 моль) 4,4-диэтоксипутанамина (26г) и 0.2 г мо-

лекулярного сита $3A^0$ в 10 мл сухого бензола получали 0.72 г (92%) N-(4,4-диэтоксипентил)-4-(дибромметил)бензолкарбимин (27г) в виде желтого масла. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.21 т (6H, OCH_2Me , $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 1.43-1.80 м (4H, CH_2CH_2), 3.20-3.70 м (6H, OCH_2 , NCH_2), 4.43 т (1H, CHO_2 , $^3J_{HH}$ 5.0 Гц), 6.59 с (1H, $CHBr_2$), 7.52 и 7.68 д (4H, C_6H_4 , $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 8.20 с (1H, $CH=N$). Найдено, %: C 46.71; H 5.69; N 3.13. $C_{17}H_{25}Br_2NO_2$. Вычислено, %: C 46.91; H 5.80; N 3.22.

4.4.3. Реакции альдегида (25) с триалкилортоформиатами

4.4.3.1. Взаимодействие 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида (25) с триметилортоформиатом (28а)

К смеси 2 г (7.2 ммоль) альдегида (25) и 3.06 г (28.8 ммоль) триметилортоформиата (28а) добавляли 1 каплю серной кислоты. Реакция протекала с экзотермическим эффектом. Реакционную смесь оставляли на 24 ч при комнатной температуре. После отгонки избытка ортоэфира в вакууме водоструйного насоса получали 2.15 г (92%) 1-(дибромметил)-4-(диметоксиметил)бензола (29а) в виде бесцветного масла. Данные элементного анализа, спектров ЯМР 1H и C^{13} и масс-спектра приведены на стр. 52.

4.4.3.2. Взаимодействие 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида (25) с триэтилортоформиатом (28б)

Аналогично синтезу соединения (29а) из 1 г (3.6 ммоль) альдегида (25) и 3.2 г (21.6 ммоль) триэтилортоформиата (28б) получали 1.18 г (93%) продукта (29б) в виде бесцветного масла. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д., $J/Гц$): 1.23 (т, 6H, CH_2Me , $^3J_{HH} = 7.1$); 3.54 (к, 4H, CH_2Me , $^3J_{HH} = 7.1$); 5.5 (с, 1H, CHO_2); 6.63 (с, 1H, $CHBr_2$); 7.41–7.72 м (4H, C_6H_4).

4.4.4. Синтез (дихлорметил)замещенных бензолов с фосфорной функцией в боковой цепи

4.4.4.1. Синтез [(хлоро)метоксиметил]-4-(дибромметил)бензола (30а)

К 1.7 г (12.4 ммоль) PCl_3 добавляли по каплям раствор 2 г (6.2 ммоль) 1-(дибромметил)-4-(диметоксиметил)бензола (29а) в 1 мл четыреххлористого углерода при -5 ± 0 °C. Через 5 мин реакционная

смесь закристаллизовывалась. Соединение (30а) термически лабильно, и оно было идентифицировано в неочищенном виде после отгонки растворителя и легколетучих продуктов в глубоком вакууме ($p = 0.05$ мм рт. ст.) на холоду. Данные спектра ЯМР ^1H приведены на стр. 53.

4.4.4.2. Синтез *O,O*-диэтил[4-(дибромметил)фенил]метоксиметанфосфоната (32а)

К раствору 2 г (6.2 ммоль) α -хлорэфира (30а) в 1 мл диэтилового эфира добавляли по каплям 1.03 г (6.2 ммоль) триэтилфосфита при $-5 \div +5$ °С. Реакционную смесь оставляли на 24 ч при комнатной температуре, растворитель удаляли в вакууме. С помощью колоночной хроматографии (элюент – этилацетат:бензол – 3:2), получали 0.8 г (30%) соединения (32а) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. = 64–66 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.23 (дт, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, $^4J_{\text{PH}} = 4.4$, 6H, OCH_2Me), 3.38 (с, 3H, OMe), 3.95–4.07 (м, 4H, OCH_2Me), 4.48 (д, $^2J_{\text{PH}} = 16$, 1H, PCH), 6.61 (с, 1H, CHBr_2), 7.40 и 7.53 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д., J/Гц): 16.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.6$, OCH_2Me), 40.3 (с, CHBr_2), 59.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 14.2$, OMe), 63.0 и 63.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.8$, OCH_2Me), 80.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 168.0$, PCH), 126.6, 128.0, 128.1, 130.3, 136.5, 142.0 (C-аромат.). Спектр ЯМР ^{31}P (CCl_4 , δ , м.д.): 18.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 428 $[\text{M}]^+$ (0.15), 293 $[\text{M}-(\text{O})(\text{OEt})_2+2\text{H}]^+$ (100.0), 249 $[\text{M}-\text{CH}(\text{OMe})\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2+2\text{H}]^+$ (19.6), 212 $[\text{M}-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2-\text{Br}]^+$ (68.3), 168 $[\text{M}-\text{CHBr}_2-2\text{OEt}+\text{H}]^+$ (26.8), 89 $[\text{C}_7\text{H}_5]^+$ (31.8). Найдено, %: C 36.05; H 4.34; Br 37.01; P 7.04. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: C 36.30; H 4.46; Br 37.16; P 7.20.

4.4.4.3. Синтез дифенил[4-(дибромметил)фенил]метоксиметанфосфиноксида (32б)

Аналогично синтезу соединения (32а) из раствора 1.25 г (3.8 ммоль) α -хлорэфира (30а) в 1 мл диэтилового эфира и 0.87 г (3.8 ммоль) дифенилэтилфосфинита получали 1.44 г (77%) соединения (32б) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. = 146–148 °С (изооктан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 3.37 (с, 3H, OMe), 5.02 (д, $^2J_{\text{PH}} = 13.3$, 1H, PCH), 6.56 (с, 1H, CHBr_2), 7.15–8.05 (м, 14H, C_6H_4 , 2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 40.7 (CHBr_2), 59.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.48$, OMe), 83.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 86.52$, PCH), 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 129.4, 130.3, 130.6, 131.7, 131.8 (CH-аромат.), 128.8, 128.9, 132.3, 132.5, 132.6, 133.2,

135.4, 135.5, 135.6, 135.7, 142.5, 142.6 (С-аромат.). Спектр ЯМР ^{31}P (CCl_4 , δ , м.д.): 28.2. Найдено, %: С 50.81; Н 3.77; Br 32.18; Р 6.14. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: С 51.04; Н 3.88; Br 32.34; Р 6.27.

4.4.4.4. Синтез О,О-диметил[4-(дибромметил)фенил]метокси-метанфосфоната (32в)

Аналогично синтезу соединения (32а) из раствора 1.41 г (4.3 ммоль) α -хлорэфира (30а) в 1 мл диэтилового эфира и 0.53 г (4.3 ммоль) триметилфосфита получали 0.65 г (38%) соединения (32в) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. = 95–96 °С (изооктан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 3.40 (с, 3H, CHOMe), 3.70 и 3.67 (д, $^3J_{\text{PH}} = 10.6$, 6H, POMe), 4.49 (д, $^2J_{\text{PH}} = 16$, 1H, PCH), 6.62 (с, 1H, CHBr_2), 7.15–7.70 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{31}P (CCl_4 , δ , м.д.): 18.3. Найдено, %: С 32.64; Н 3.62; Br 39.56; Р 7.58. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 32.86; Н 3.77; Br 39.75; Р 7.70.

4.4.4.5. Синтез О,О-диметил[4-(дибромметил)фенил]этоксид-метанфосфоната (32г)

Аналогично синтезу соединения (32а) из раствора 1.95 г (5.7 ммоль) α -хлорэфира (30б) в 1 мл диэтилового эфира и 0.71 г (5.7 ммоль) триметилфосфита получали 1.91 г (81%) соединения (32г) в виде густого масла. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.21 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$, 3H, MeCH_2O), 3.15–3.85 (м, 2H, MeCH_2O), 3.72 и 3.69 (д, $^3J_{\text{PH}} = 10.7$, 6H, POMe), 4.60 (д, $^2J_{\text{PH}} = 16.4$, 1H, PCH), 6.61 (с, 1H, CHBr_2), 7.34–7.80 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{31}P (CCl_4 , δ , м.д.): 18.4. Найдено, %: С 34.43; Н 4.02; Br 38.27; Р 7.31. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 34.64; Н 4.13; Br 38.41; Р 7.44.

Заключение

Бромирование карбонилсодержащих органических соединений и их производных, в основном, осуществляется с использованием NBS. Причем предложены различные условия бромирования: облучение; присутствие радикального катализатора, чаще всего пероксида бензоила, 2,2'-азобисизобутиронитрила; облучение в присутствии вышеуказанных катализаторов. Применение радикальных катализаторов не всегда безопасно и практически не имеет преимуществ перед инициированием с помощью облучения. Поэтому наиболее используемым методом является кипячение с обратным холодильником раствора реагентов в CCl_4 при облучении. Так как данная работа посвящена функционально замещенным ароматическим альдегидам и их производным, в том числе ацетальям, для нас являются важными сведения о том, что при бромировании альдегидов и их ацеталей, происходит их окисление до бромангидридов и сложных эфиров карбоновых кислот.

В монографии изложены и результаты собственных исследований в этой области. Прежде всего нужно отметить три новые реакции О,О-диалкилдитиофосфорных кислот, которые были нами обнаружены, с участием:

- N-алкил-2-метил-2-хлороальдиминов в соотношении 1:1, в которой первичная иминиевая соль трансформируется в новую соль иминия – хлорид N-алкил-2-(диалкокситиофосфорилтио)альдиминия, в результате образования неустойчивого продукта присоединения и нуклеофильного замещения в нем атома хлора на О,О-диалкилтиофосфорилтио-группу;

- N-алкил-2-бromo-2-метилальдиминов в соотношении 1:2, где происходит восстановление первичных солей иминия по связи $\text{C}-\text{Br}$ ($\text{C}-\text{Br} \rightarrow \text{C}-\text{H}$) О,О-диалкилдитиофосфорными кислотами. Вторым продуктом реакции является бис(диалкокситиофосфорил)дисульфид;

- N-алкил-2,2-дигалогеноальдиминов, в которой первичная соль иминия восстанавливается по связи $\text{C}-\text{Hal}$ ($\text{C}-\text{Hal} \rightarrow \text{C}-\text{H}$) в галогенид 2-галогеноальдиминия вне зависимости от природы галогена (Cl или Br). В последней соли галогенид-анион участвует в нуклеофильном замещении с образованием галогенонезамещенной соли иминия – хлорида N-трет-бутил-2-(диизопропокситиофосфорилтио)пропанаминия.

В работе описан также ранее неизвестный 4-(дибромометил)-бензолкарбальдегид, проявляющий бактерицидную активность.

Список литературы

1. March, J. Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure / J. March // Fourth edition. John Wiley and Sons, Inc. – 1992. – 1495 p.
2. Барон, Д. Общая органическая химия. Стереохимия, углеводороды, галогенсодержащие соединения / Д. Барон, В. Д. Оллис; Под ред. Н.К. Кочеткова. – М.: Химия, 1981. – Т. 1. – 736 с.
3. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии/ Вейганд-Хильгетаг. – М.: Химия, 1968. – 944 с.
4. Травень, В. Ф.. Органическая химия / В. Ф. Травень. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2004. – Т.1. – 727 с.
5. Sasse, K. Organische Phosphor – Verbindungen / K. Sasse // In Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie. Band V. Halogenverbindungen. Stuttgart, George Thieme Verlag. – 1962. – 1217 p.
6. Методы элементоорганической химии. Хлоралифатические соединения / Под общей ред. Н. В. Лазарева, Э. Н. Левиной. – Л.: Химия, 1976. – Т.1. – 592 с.; Т.2. – 624 с.
7. Huntress, E.H. Organic Chlorine Compounds / E. H. Huntress // John Wiley and Sons. – N. Y. – L. – 1948. – 1443 p
8. Поконова Ю.В. Галоидэфиры. Способы получения, свойства, применение / Ю.В. Поконова. – М. – Л.: Химия, 1966. – 340 с.
9. Промышленные хлорорганические продукты. Справочник / Под ред. Л. А.Ошина. – М.: Химия, 1978. – 656с.
10. Вредные вещества в промышленности. Органические вещества. Изд. 7-е. Под общ. ред. Н. В. Лазарева, Э. Н.Левиной. – Л.: Химия, 1976. – Т.1. – 592 с; Т.2. – 624 с.
11. Вредные химические вещества. Углеводороды, галогенпроизводные углеводородов. Справочник. / Под общ. ред. В. А. Филова. – Л.: Химия, 1990. – 732 с.
12. Erlenmeyer, H. Über einige derivate des 2-aminothiazols / H. Erlenmeyer, J. P. Jung // Helv. Chim. Acta. – 1949. – B. 32, №7. – S. 35-38.
13. Erlenmeyer, H. Über den einfluss primärer amine zweikerniger, nicht-kondensierter ringverbindungen auf das wachstum von tuberkelbazillen / H. Erlenmeyer, C. Beeker, E. Sorkin, H. Blooh, E. Suter // Helv. Chim. Acta. – 1947. – B. 30. – S. 2058-2062.

14. Reuhl, M. J-J. Préparation des aldéhydes α -halogénés par substitution directe / M. J-J. Reuhl, M. M. Delépine // Comptes Rendus hebdomadaires des Seances. – 1957. – B. 245. – S. 1321-1322.
15. Яновская, Л. А. Бромирование диоксандибромидом. II. Бромирование альдегидов и кетонов / Л. А. Яновская, А. П. Терентьева // ЖОХ. – 1952. – Т. 22. – Вып. 9. – С. 1598 – 1602.
16. Baganz, H. Über 1.2-dialkoxy-äthene, I. Mitteil.: Darstellung und charakterisierung von 1.2-diäthoxy-äthen und 1.2-dipropoxy äthen / H. Baganz, K-H Dossow, W. Hohmann // Chem. Ber. – 1953. – B. 86.- S. 149-154.
17. Baganz, H. Über 1.2-dialkoxy-äthene, II. Mitteil.: Darstellung und charakterisierung von 1.2-diisopropoxy-äthen und 1.2-di-*n*-butoxy-äthen / H. Baganz, C. Vitz // Chem. Ber. – 1953. – B. 86. – S. 395-400.
18. Dworzak, R. Über bromierungsprodukte des isobutyraldehyds / R. Dworzak, W. Prodingen // Monatsh. Chem. – 1929. – B. 53. – No. 54. – S. 588-595.
19. Smith, M. B. March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure / M. B. Smith, J. March // John Wiley and Sons. – N. Y. – 2001. – 1495 p.
20. Rahman, M. T. Quadruphasic phase-vanishing method: application to bromination reaction that produce acidic by-products / M. T. Rahman, N. Kamata, H. Matsubara, I. Ryu. // Synlett – 2005. – Issue 17. – P. 2664-2666.
21. Podgoršek, A. Association of fluorous «phase-vanishing» method with visible-light activation in benzylic bromination by bromine / A. Podgoršek, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra // J. Org. Chem. – 2006. – V. 71. - P. 483-488.
22. Williams, D. R. Bromine as an oxidant for direct conversion of aldehydes to esters / D. R. Williams, F. D. Klingler, E. E. Allen, F. D. Lichtenthaler // Tetrahedron Letters. – 1988. – V. 29. – P. 5087-5090.
23. McDonald, C. N-Iodosuccinimide-mediated conversion of aldehydes to methyl esters / C. McDonald, H. Holcomb, K. Kennedy, E. Kirkpatrick, T. Leathers, P. Vanemon // J. Org. Chem. – 1989. – V. 54. – P. 1213-1215.
24. Markó, I. E. Radical mediated oxidations in organic chemistry; 3. An efficient and versatile transformation of aldehydes into amides / I.

- E. Markó, A. Mekhafia // *Tetrahedron Letters*. – 1990. – V. 31. – Issue 49. – P. 7237-7240.
25. Markó, I. S. Radical mediated oxidations in organic chemistry; 2. The direct preparation of esters from aldehydes / I. E. Markó, A. Mekhafia, W. D. Ollis // *Synlett* – 1990. – Issue 6. – P. 347-348.
 26. Cantillo, D. A scalable procedure for light-induced benzylic brominations in continuous flow / D. Cantillo, O. de Frutos, J. A. Rincon, C. Mateos, C. O. Kappe // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – Issue 1. – P. 223-229.
 27. Cheung, Y– F N- bromosuccinimide: direct oxidation of aldehydes to acid bromides / Y - F. Cheung // *Tetrahedron Letters*. – 1979. – V. 20.- Issue 40. – P. 3809-3810.
 28. Djerassi, C. Brominations with N- bromosuccinimide and related compounds / C. Djerassi // *Chem. Reviews* – 1948. – V. 43. – Issue 2 – P. 271-317.
 29. Podgoršek, A. Visible light induced 'on water' benzylic bromination with N-bromosuccinimide / A. Podgoršek, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – V. 47. – Issue 7. – P. 1097-1099.
 30. Podgoršek, A. Environmentally benign electrophilic and radical bromination 'on water': H₂O₂-HBr system versus N-bromosuccinimide / A. Podgoršek, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra // *Tetrahedron*. – 2009. – V. 65. – Issue 22. – P. 4429-4439.
 31. Podgoršek, A. Free radical bromination by the H₂O₂-HBr system on water / A. Podgoršek, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – V. 47. – Issue 40. – P. 7245-7247.
 32. Mori, Y. Synthesis of selectively ³H ¹⁴C-labeled 2-(4-(2-thienylcarbonyl)phenyl)propionic acid / Y. Mori, M. Shibata, K. Toyoshi, S. Baba, M. Horie, Y. Oshika, K. Ohira // *Radioisotopes*. – 1981. – V. 30. – No. 11. – P. 584-589.
 33. Safar, S. D. A new synthesis of 4-bromomethylbenzal bromide and 1,4-bis(dibromomethyl)-benzene / S. D. Safar // *Org. Prep. and Proced.* 1981. – V. 13. – Issue. 5. – P. 365-367.
 34. Safar, S. D. Reaction of thionyl bromide with aromatic aldehydes / S. D. Safar // *Synthetic communications*. – 1983. – V. 13. – Issue 1. – P. 7-14.
 35. Prakash, G. K. S. α -Halogenation of carbonyl compounds: halotrimethylsilane-nitrate salt couple as an efficient halogenating reagent sys-

- tem / G. K. S. Pralash, R. Ismail, J. Garcia, C. Panja, G. Rasul, T. Mathew // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – V. 52. – Issue 11. – P. 1217-1221.
36. Alejandro, F. Couplings of benzylic halides mediated by titanocene chloride: synthesis of bibenzyl derivatives / F. B. Alejandro, M. M. Herrador, J. F. Q. del Moral, P. Arteaga, M. Akssira, F. E. Hanbali, J. F. Arteaga, H. R. Diéguez, E. M. Sánchez // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – Issue 6. – P. 2251-2254.
37. Takeda, T. Transformation of ketones and aldehydes to gem-dihalides via hydrazones using copper (II) halides / T. Takeda, R. Sasaki, S. Yamauchi, T. Fujiwara // *Tetrahedron*. – 1997. – V. 53. – Issue 2. – P. 557-566.
38. Zhifang, Li. Ferric chloride-catalyzed reductive halogenation of carbonyl compounds to bromides and iodides / L. Zhifang, S. Chunqi, Y. Chengjun, Q. Huayu // *Organic Preparations and Procedures International*. – 2007. – V. 39. – Issue 6. – P. 608-611.
39. McElvain, S. M. The preparation and properties of certain polyethoxyethanes and their bromo derivatives / S. M. McElvain, P. M. Walters // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1942. – V. 64. – Issue 8. – P. 1963-1966.
40. Hartung, W. H. Affinity, reactivity and structure in acetal formation / W. H. Hartung, H. Adkins // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1927. – V. 49. – Issue 10. – P. 2517-2524.
41. Нагорная, М. О. Синтез сложных эфиров гликозидов различных моносахаридов / М. О. Нагорная, Е. В. Степанова // Сборник тезисов. I международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века». – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2015. – С. 139.
42. Шаршеева, А.Э. Первый пример синтеза маннозида 2-гидроксibenзилбензоата / А. Э. Шаршеева, М. О. Нагорная // Сборник тезисов. I международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века». – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2015. – С. 228.
43. Marvell, E.N. The Preparation of α -Bromoacetals. / Marvell E.N., Joncich M.J. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1951. – V. 73. – Issue 3. – P. 973-975
44. Bazbous, A. Action du N-bromosuccinimide sur les dioxolannes. Intermediaires réactionnels / A. Bazbous, H. Christol, J. Coste, F. Pie-

- trasanta, F. Plenat // *Tetrahedron*. – 1980. – V. 36. – Issue 19. – P. 2757-2763.
45. Gelas, J. Recherches dans la série des acétal cycliques. Action du N-bromosuccinimide sur les dioxolannes-1, 3 / J. Gelas, S. Michaud // *Bulletin de la société chimique de France*. – 1972. – No. 6. – P. 2445-2459.
 46. Bazbouz, A. Mise en evidence de bromures de dioxolann-1,3 ylium-2 lors de l'action du brome et du N-bromosuccinimide sur des dioxolannes-1,3 / A. Bazbouz, J. Coste, H. Christol, F. Plenat // *Tetrahedron Letters*. – 1979. – V. 20. – Issue 1. – P. 11-14.
 47. Котляр, С. А. О характере продуктов бромирования 1,3-диоксацикланов N-бромсукцинимидом / С. А. Котляр, Г. Л. Камалов // *Химия гетероциклических соединений* – 1981. – № 2. – С. 174-175.
 48. Montchamp, J-L. Diastereoselection and in vivo inhibition of 3-dehydroquinone synthase / J-L. Montchamp, L. T. Piehler, J. W. Frost // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1992. – V. 114. – Issue 12. – P. 4453-4459.
 49. Carde, R. N. Intramolecular nitrene insertions into aromatic and heteroaromatic systems. Part. 7. Insertions into electron-deficient rings / R. N. Carde, P. C. Hayes, G. Jones, C. J. Cliff // *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*. – 1981. – P. 1132-1142.
 50. Prugh, J. D. The oxidation of acetals with N-bromosuccinimide / J. D. Prugh, W. C. McCarthy // *Tetrahedron Letters*. – 1966. – V. 7. – Issue 13. – P. 1351-1356.
 51. Anderson, L. C. Preparation of carboxylic acids from protected aldehydes / L. C. Anderson, H. W. Pinnick // *J. Org. Chem.* – 1978. – V. 43. – Issue 17. – P. 3417-3418.
 52. Wright, J. B. Reaction of dialkylacetals of α -ketoaldehydes with N-bromosuccinimide. A new synthesis for α -ketoesters / J. B. Wright // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1955. – V. 77. – Issue 18. – P. 4883-4884.
 53. Tanaka, T. Synthesis of dibenzo [a, d] cycloheptenylacetic acids / T. Tanaka, K. Saito, S. Narita, T. Goto, S. Yamada // *Yakugaku Zasshi* 1981. – V. 101. – No. 7. – P. 614-628.
 54. De Kimpe, N. D. The synthesis of α -halogenated imino compounds / N. De Kimpe, N. Schamp // *Organic Preparations and Procedures International*. – 1979. – V. 11. – Issue 3-4. – P. 115-199.
 55. De Kimpe, N. D. The chemistry of α -haloketones, α -haloaldehydes and α -haloimines / N. De Kimpe, R. Verné // *John Wiley and Sons*. – N. Y. – 1988. – 489 p.

56. Malament, D.S. β , β , β' , β' -Tetrabromoazoethenes. Synthesis, Bromine Addition, and Molecular Decomposition / D. S. Malament, N. Levi // J. Org. Chem. – 1975. – V. 40. – Issue 22. – P. 3285-3287.
57. Tsuge, O. The Preparation of 1,4-Dibromomethyl-1,4-diphenyl-azinemethylene and its reaction with benzylamine / O. Tsuge, M. Tashiro, K. Kamata // Organic Preparations and Procedures International. – 1971. – V. 3. – Issue 6. – P. 289-293.
58. Aufderhaar, E. Die Umsetzung von 2-Alkyl- Δ^2 -oxazolinen mit Brom und Chlor / E. Aufderhaar, W. Seeliger // Liebigs Ann. Chem. – 1967. B. 701. – No. 1. – S. 166-173.
59. Quast, H. α -Bromketimine / H. Quast, A. Heublein // Tetrahedron Letters. – 1975. – V. 16. – Issue 38. – P. 3317-3320.
60. De Kimpe, N. De. Synthesis of 1-Aryl-2,2-Dichloro-1-Alkanones / N. De Kimpe, R. Verhe, L. De Buyck, N. Schamp // Synthetic Communications – 1978. – V. 8. – Issue 2 – P. 75-85.
61. Verhe, N. D. A Facile Synthesis of 2,2-Dihalogenated Aliphatic Aldehydes / R. Verhe, N. De. Kimpe, L. De Buyck, N. Schamp // Synthesis. 1975. – Issue 7. – P. 455-456.
62. Yamada, Y. The Synthesis of (\pm)-Azetidine-2-carboxylic Acid and 2-Pyrrolidinone Derivatives / Y. Yamada, T. Emori, Sh. Kinoshita, H. Okada // Agr. Biol. Chem. – 1973. – V. 37, No. 3. – P. 649-652.
63. Carpino, L. A New Synthesis of Unsaturated Acids. V. Application to Cycloalkene-1-carboxylic and β , γ -Unsaturated Acids / L. A. Carpino, E. S. Rundberg, Jr. // J. Org. Chem. – 1969. – V. 34. – Issue 6. – P. 1717-1720.
64. Rosini, G. Reaction of Tosylhydrazones with Phenyltrimethylammonium Perbromide. Synthesis of Tosylazoalkenes / G. Rosini, G. Baccolini // J. Org. Chem. – 1974. – V. 39. – Issue 6. – P. 826-828.
65. Codington, J. F. Reactions with 4'-carboxy-4-chlorostilbene / J. F. Codington, E. Mosettig // J. Org. Chem. – 1952. – V. 17. – Issue 7. – P. 1035-1042.
66. Reddy, B. J. Synthesis and antibacterial activity of some chalcone derivatives / B. J. Reddy, M. C. S. Reddy // Int. J. Chem. Sci. – 2010. – V. 8. – Issue 1 – P. 213-222.
67. Грачева, И. Н. Синтез и бромирование 8-метил-5-хинолинкарбоновой кислоты / И. Н. Грачева, А. И. Точилкин // Химия гетероциклических соединений – 1980. – № 3. – С. 366-368.

68. Shah, S. S. pH Dependent zero order release from glassy hydrogels: penetration vs. diffusion control / S. S. Shah, M. G. Kulkarni, R. A. Mashelkar // *J. Controlled Release*. – 1991. – V. 15. – Issue 2. – P. 121-132.
69. Wydysh, E. D. Design and synthesis of small molecule glycerol 3-phosphate acyltransferase inhibitors / E. A. Wydysh, S. M. Medghalchi, A. Vadlamudi, G. A. Townsend // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – Issue 10. – P. 3317-3327.
70. Deshpande, S. Energy efficient, clean and solvent free photochemical benzylic bromination using NBS in concentrated solar radiation (CSR) / S. Deshpande, B. Gadilohar, D. Phijari, A. Pandit, G. Shankarling // *Solar Energy*. – 2015. – V. 113. – P. 332-339.
71. Wang, M-L. Synthesis of an active quaternary phosphonium salt and its application to the Wittig reaction: kinetic study / M-L Wang, B-L. Liu, S-J. Lin // *Journal. of the Chinese Institute of Chem. Engineers*. – 2007. – V. 38. – Issue 5-6. – P. 451-459.
72. Amati, A. Catalytic processes of oxidation by hydrogen peroxide in the presence of Br₂ or HBr. Mechanism and synthetic application / A. Amati, G. Dosualdo, L. Zhao, A. Bravo, F. Fontana, F. Minisci, H-B. Bjørsvik // *Organic Process Research and Development*. – 1998. V. 2. – Issue 4. – P. 261-269.
73. Gleason, J. G. α -Bromination of acid halides / J. G. Gleason, D. N. Harpp // *Tetrahedron Letters*. – 1970. – V. 11. – Issue 39. – P. 3431-3434.
74. Harpp, D. N. An efficient α -halogenation of acyl chlorides by *N*-bromosuccinimide, *N*-chlorosuccinimide, and molecular iodine / D. N. Harpp, L. Q. Bao, C. J. Black, J. G. Gleason, R.A. Smith // *J. Org. Chem.* – 1975. – V. 40. – Issue 23. – P. 3420-3423.
75. Chai, X. Design, synthesis, and biological evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 α -demethylase / X. Chai, J. Zhang, H. Hu, S. Yu, Q. Sun, Z. Dan, Y. Jiang, Q. Wu // *European Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – Issue 5. – P. 1913-1920.
76. Staab, H. A. Intramolekulare chinhydrone mit [2.2.2.2](1,2, 4,5)cyclophanstruktur / H. A. Staab, V. M. Schwendemann // *Liebigs Ann. Chem.* – 1979. – Issue 8. – P. 1258-1269.
77. Podgoršek, A. Visible light induced 'on water' benzylic bromination with *N*-bromosuccinimide / A. Podgoršek, S. Stavber, M. Zupan, J.

- Iskra // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – V. 47. – Issue 7. – P. 1097-1099.
78. Sheng, R. Design, synthesis, and AChE inhibitory activity of indanone and aurone derivatives / R. Sheng, Y. Xu, C. Hu, J. Zhang, X. Lin, J. Li, B. Yang, Q. He, Y. Hu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – Issue 1. – P. 7-17.
79. Pechlivanidis, Z. Paracyclophanes: extending the bridges. Synthesis / Z. Pechlivanidis, H. Hopf, L. Ernst // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – Issue 2. – P. 223-237.
80. Dunn, J. P. Dibenzotroponeacetic and propionic acids. Potent new anti-inflammatory agents / J. P. Dunn, D. M. Green, P. H. Nelson, W. H. Rooks II, A. Tomolonis, K. G. Untch // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 20. – Issue 12. – P. 1557-1562.
81. Snyder, H. R. Synthesis of indoles by catalytic reduction of o-nitrobenzyl cyanides / H. R. Snyder, E. P. Merica, E. G. White // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1958. – V. 80. – Issue 17. – P. 4622-4625.
82. Gorins, G. (Carboxyalkyl)benzyl propargyl ethers as selective inhibitors of leukocyte-type 12-lipoxygenases / G. Gorins, L. Kuhnert, C. R. Johnson, L. J. Marnett // *J. Med. Chem.* – 1996. – V. 39. – Issue 25. – P. 4871-4878.
83. Desrousseaux, S. Design of new fluorinated bridged push-pull stilbenes and preparation of LB films for second harmonic generation in the blue domain / S. Desrousseaux, B. Bennetau, J-P. Morand, C. Mingotaud, J-F. Létard, S. Montant, E. Freysz // *New J. Chem.* – 2000. – V. 24. – Issue 12. – P. 977-985.
84. Wessler, C. NO donors, part 8 [1]: synthesis and vasodilating activities of substituted benzylnitrates compared to cyclohexylmethylnitrate and GTN / C. Wessler, A. Homann, U. Fricke, J. Lehmann // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – V. 38. – Issue 6. – P. 581-586.
85. Rajakumar, P. Synthesis and antibacterial activity of some novel chiral fluorophoric bicyclic macrocycles / P. Rajakumar, S. Selvam, V. Shanmugaiah, N. Mathivanan // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – Issue 18. – P. 5270-5273.
86. Takahashi, M. Mechanistic investigation of energy transfer in perylene-cored anthracene dendrimers / M. Takahashi, H. Morimoto, K. Miyake, H. Kawai, Y. Sei, K. Yamaguchi, T. Sengoku, H. Yoda // *New J. Chem.* – 2008. – V. 32. – Issue 3. – P. 547-553.

87. Qiu, J. Synthesis and biological evaluation of Matijing-Su derivatives as potent anti-HBV agents / J. Qiu, B. Xu, Z. Huang, W. Pan, P. Cao, C. Liu, X. Hao, B. Song, G. Liang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. V. 19. – Issue 18. – P. 5352-5360.
88. Togo, H. Environmentally-friendly Wohl-Ziegler bromination: ionic-liquid reaction and solvent-free reaction / H. Togo, T. Hirai // *Synlett.* 2003. – Issue 5. – P. 702-704.
89. Mayer, K. K. Ortho-effekte in 1-(O-aminomethylaryl)-buten(1)-3-onen and Ihren Hydrierungsprodukten, 1. Mitt. O-aminomethylnaphthalacetone / K. K. Mayer, T. Poettinger, W. Wiegrebe // *Archiv der Pharmazie.* – 1981. – B. 314. – No. 6. – S. 481-488.
90. Wrobel, J. Synthesis of tolrestat analogues containing additional substituents in the ring and their evaluation as aldose reductase inhibitors. Identification of potent, orally active 2-fluoro derivatives / J. Wrobel, J. Millen, J. Sredy, A. Dietrich, B. J. Gorham, M. Malamas, J. M. Kelly, J. G. Baumann, M. C. Harrison, L. R. Jones, C. Guinasso, K. Sestanjanj // *J. Med. Chem.* – 1991. – V. 34. – Issue 8. – P. 2504-2520.
91. Metha, G. Total synthesis of cervinomycin A₁-trimethyl ether and cervinomycin A₂-methyl ether / G. Metha, S. R. Shah // *Tetrahedron Letters.* – 1991. – V. 32. – Issue 38. – P. 5195-5198.
92. Augustine, J. K. A versatile method for the hydrolysis of *gem*-dibromomethylarenes bearing carboxylate or boronate group into aldehydes / J. K. Augustine, Y. A. Naik, A. B. Mandal, N. Chowdappa, V. B. Praveen // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64. – Issue 38. – P. 688-695.
93. Xu, W-T. Design, synthesis and biological evaluation of novel substituted benzoylguanidine derivatives as potent Na⁺/H⁺ exchanger inhibitors / W-T. Xu, N. Jin, J. Xu, Y-G. Xu, Q-J. Wang, Q-D. You // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – Issue 12. – P. 3283-3287.
94. Грачева, И. Н. Синтез и антимоноаминоксидазная активность производных 8-(N-метил-N-2-пропинил)аминометилхинолина / И. Н. Грачева, И. Р. Ковельман, А. И. Точилкин, И. В. Веревкина, Д. И. Иоффина, В. З. Горкин // *Химико-фармацевтический журнал.* – 1983. – Т. 17. – № 9. – С. 1056-1060.
95. Грачева, И. Н. Синтез некоторых бифункциональных производных 8-метил-5-хинолинкарбоновой кислоты / И. Н. Грачева, И. Р. Ковельман, А. И. Точилкин // *Химия гетероциклических соединений* – 1982. – № 6. – С. 785-788.

96. Sawyer, J. S. Optimization of the quinoline and substituted benzyl moieties of a series of phenyltetrazole leukotriene D₄ receptor antagonists / J. S. Sawyer, R. F. Baldwin, L. E. Rinkema, C. R. Roman, J. H. Fleisch // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35. – Issue 7. – P. 1200-1209.
97. Gross, J. C₆₀H₆₀ and C₅₄H₅₄: Silver ion extraction with new concave hydrocarbons / J. G. Gross, G. Harber, F. Vögtle, H. Stephan, K. Gloe // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1995. – V. 34. – Issue 4. – P. 481-484.
98. Lei, M. [^{99m}Tc(CO)₃]⁺ labeled histidine derivative containing 4-nitroimidazole: synthesis, biodistribution as a tumor hypoxia imaging agent / M. Lie, C. Taiwei // *Nuc. Science. Techniques.* – 2011. – V. 22. – P. 105-110.
99. Pernía, G. J. Stabilization of a cis amide bond in a host-guest complex / G. J. Pernía, J. D. Kilburn, J. W. Essex, R. J. Mortishire-Smith, M. Rowley // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1996. – V. 118. – Issue 42. – P. 10220-10227.
100. Pajakumar, P. Synthesis, complexation, and photoisomerization studies on some chiral monocyclic stilbenophanes and bis-cyclophanes / P. Pajakumar, S. Selvan // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. – Issue 36. – P. 8891-8901.
101. Berget, P. E. Catalysis by titanocene-functionalized polymer-supported dendrimers / P. E. Berget, J. M. Teixeira, J. L. Jacobsen, N. E. Schore // *Tetrahedron Letters.* – 2007. – V. 48. – Issue 46. – P. 8101-8103.
102. Dong, M-X. Tricyclononene carboxamide derivatives as novel anti-HIV-1 agents / M-X. Dong, J. Zhang, X-Q. Peng, H. Lu, L-H. Yun, S. Jiang, Q-Y. Dai // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – Issue 9. – P. 4096-4103.
103. Kelley, J. L. Synthesis and antirhinovirus activity of 6-(dimethylamino)-2-(trifluoromethyl)-9-(substituted benzyl)-9H-purines / J. L. Kelley, J. A. Linn, J. W. T. Selway // *J. Med. Chem.* – 1989. – V. 32. – Issue 8. – P. 1757-1763.
104. Schaper, K. Synthesis and photophysical characterization of a new, highly hydrophilic caging group / K. Schaper, S. A. M. Mobarekeh, C. Greuer // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – Issue 6. – P. 1037-1046.
105. Zhan, H-Q. Supramolecular complexation behavior of novel cyclotriveratrylene derivatives with benzoate pendants with C₆₀ / H-Q.

- Zhan, X-K. Jiang, Z-T. Li // *Chin. J. Chem.* – 2001. – V. 19. – Issue 2. – P. 147-153.
106. Chaumette, J-L. Synthesis and chiroptical properties of dendrimers elaborated from a chiral, nonracemic central core / J-L. Chaumette, M. J. Laufersweiler, J. R. Parquette // *J. Org. Chem.* – 1998. – V. 63. – Issue 25. – P. 9399-9405.
107. Manabe, Y. Revisiting the bromination of C-H bonds with molecular bromine by using a photo-microflow system / Y. Manabe, Y. Kitawaki, M. Nagasaki, K. Fukase, H. Matsubara, Y. Hino, T. Fukuyama, I. Ryu // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – Issue 40. – P. 12750-12753.
108. Smith, K. Highly efficient and selective electrophilic and free radical catalytic bromination reactions of simple aromatic compounds in the presence of reusable zeolites / K. Smith, G. A. El-Hiti, M. E. W. Hammond, D. Bahzad, Z. Li, C. Siquet // *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* – 2000. – P. 2745-2752.
109. Eliel, E. L. Photobromination studies. Part II. A convenient synthesis of m-hydroxybenzaldehyde / E. L. Eliel, K. W. Nelson // *J. Chem. Soc.* 1955. – P. 1628-1629.
110. Mestres, R. High atomic yield bromine-less benzylic bromination / R. Mestres, J. Palenzuela // *Green Chem.* – 2002. – Issue 4. – P.314-316.
111. Gazizov, M.B. New Products of the Reaction of the aldimines with dialkylphosphites / M.B. Gazizov, R. A. Khairullin, A.I. Alekhina, I.A. Litvinov, D.B. Latypov, A.A. Balandina, R.Z. Musin, O.G. Sinyashin // *Mend. Commun.* - 2008.- V. 18, No. 5.- P. 262-264.
112. Газизов М.Б. Реакции диалкилфосфитов с N-алкил-2-хлоральдимидами / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.А. Миннеханова, А.И. Алехина, А.А. Башкирцев, О.Г. Синяшин // *ЖОХ.* – 2010. – Т. 80. – Вып. 12. – С. 1963-1967.
113. Газизов М.Б. Реакции диалкилфосфористых кислот с N-алкил- 2-хлоральдимидами / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.А. Миннеханова, А.И. Алехина, А.А. Башкирцев // *Вестник Казанского технологического ун-та.* – 2010. – Вып. 5. – С. 55-59
114. Зимин, М. Г. Реакции дитиокислот фосфора с соединениями, содержащими кратные связи углерод-азот / М. Г. Зимин, Н. Г. Забиров, Р. А. Черкасов, А. Н. Пудовик // *ЖОХ.* - 1980. - Т. 50. – № 4. – С. 1458-1460.

115. Gazizov, M. B. Reactions of N-alkyl-2-chloroaldimines and O,O-dialkyl dithiophosphoric acids // M. B. Gazizov, R. A. Khairullin, N. G. Aksenov, R. Z. Musin // Tetrahedron Letters. – 2015. – V. 56. – Issue 10. – P. 1175–1178
116. Газизов, М. Б. Взаимодействие О,О-диалкилдитиофосфорных кислот с N-алкил-2-метил-2-хлорпропаниминами / М. Б. Газизов, Р. А. Хайруллин, Н. Г. Аксенов // Изв. АН. Сер. Хим. – 2014. – № 12. – С. 2707-2710
117. Газизов, М. Б. Реакции О,О-диалкилдитиофосфорных кислот с N-трет-бутил-2-бром-2-метилпропанимином и его солями // М. Б. Газизов, Р. А. Хайруллин, Н. Г. Аксенов, К. С. Газизова // Вестник Казан. технол. ун-та. – 2014. – №14. – С. 28-31
118. Черкасов, Р. А. Строение дитиокислот фосфора и их реакционная способность в реакциях присоединения / Р.А. Черкасов // Строение и реакционная способность органических соединений. – М.: Наука. – 1978. – С. 107.
119. Cherkasov, R. A. Organothiophosphorus reagents in organic synthesis / R. A. Cherkasov, G. A. Kutyrev, A. N. Pudovik // Tetrahedron. – 1985. – V.41. – Issue 13. – P. 2567-2624.
120. Oae, S. Reaction of O,O-dialkyl Dithiophosphoric acid. III. Reductive cleavage reactions of nitrogen-nitrogen bond by O,O-diethyl-dithiophosphoric acid / S. Oae, A. Nakanisci, N. Tsujimoto // Tetrahedron. – 1992. – V.28. – P. 535-539.
121. Oae, S. The reduction of semipolar linkages by O,O-dialkyl dithiophosphoric acid / S. Oae, A. Nakanisci, N. Tsujimoto // Tetrahedron. – 1992. – V.28. – P. 2981-2990.
122. Nakanishi, A. The novel reduction of sulfoxides and sulphilimines by the use of O,O-dialkyl dithiophosphoric acids / A. Nakanishi, S. Oae // Chem. And Ind. – 1971. – P. 960-961.
123. Хайруллин, Р.А. Взаимодействие диалкилфосфористых кислот с N-трет-бутил-2,2-дихлорпропанимином / Р. А. Хайруллин, М. Б. Газизов, Н. Г. Аксёнов, К. С. Газизова, А. Ю. Бандикова, Ю. С. Кириллина // Вестник Казан. технол. ун-та.- 2014. . – № 5. – С. 16-20
124. Мартынов, Г.Н. Фармако-токсикология дезинфектантов на основе четвертичных аммониевых соединений и их применение в птицеводстве: дис.... докт. ветер. наук / Г. Н. Мартынов. – Казань, 2002. – 303 с.

125. Пат 2359703. МПК A0N35/04. Бактерицидные композиции, включающие галогензамещенные фталевые альдегиды и способы применения этих композиций для дезинфекции или стерилизации. IV. Бактерицидные композиции, содержащие фталевый альдегид вместе с одним или несколькими изомерами – изофталевым альдегидом и терефталевым альдегидом / ЧЖУ Питер С. (США). Робертс Чарльз Г. (США): заявитель и патентообладатели ЭТИКОН. ИНК (США). - № 2005102125/5: заявл. 28.01.2005; опубл. 27.06.2009. Бюл. № 18
126. Общая органическая химия. Т. 2. Кислородсодержащие соединения. Часть 5. Альдегиды и кетоны / под ред. Академика Н.К. Кочеткова и д.х.н. А.И. Усова. М.: Химия. – 1982. – С. 488-848.
127. Gazizov, M. B. Synthesis and Properties of 4-(Dibromomethyl)benzenecarbaldehyde / M. B. Gazizov, S. Yu. Ivanova, L. R. Bagauva, R. A. Khairullin, R. Z. Musin // Tetrahedron letters. – 2016. – V. 57. – P. 210-212.
128. Газизов, М. Б. Синтез 4-(дибромметил)бензолкарбальдегида и его реакции с N- и O-нуклеофилами / М. Б. Газизов, С. Ю. Иванова, Р. Ф. Каримова, Л. Р. Багаува, К. С. Газизова, А. А. Каримова // Изв. АН. Сер. Хим. – 2016. – Вып. 1. – С. 191-194
129. Газизов, М. Б. 4-(Дибромметил)бензолкарбальдегид и его реакции с первичными аминами / М. Б. Газизов, С. Ю. Иванова, Л. Р. Багаува, А. А. Каримова, Ш. Н. Ибрагимов, Р. З. Мусин // ЖОХ. – 2015. – Т. 85. – Вып. 9. – С. 1570-1572.
130. Мельников, Н. Н. Пестициды и регуляторы роста растений / Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан. – М.: Химия, 1995. – 576 с.
131. Яковишин, Л. А. Избранные главы биоорганической химии / Л. А. Яковишин. – Севастополь: Стрижак-пресс. – 2006. – 196 с.
132. Корбридж, Д. Фосфор. Основы химии, биохимии и биотехнологии. – пер. англ. / Д. Корбридж. – М.: Мир, 1982. – 680 с.
133. Визель, А. О. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора / А. О. Визель, Р. С. Гараев. – Казань: Печать-сервис – XXI век, 2011. – 189 с.
134. Химия и применение фосфорорганических соединений: Труды первой конференции (8-10 декабря 1955г.) / АН СССР. Каз. фил.; Отв. ред. А. Е. Арбузов. - М.: Изд-во АН СССР, 1957. - 527 с.

135. Химия и применение фосфорорганических соединений: Труды второй конференции / АН СССР. Казан. фил.; Отв. ред. А. Е. Арбузов. - М. : Изд-во АН СССР, 1962. - 631 с.
136. Химия и применение фосфорорганических соединений: труды третьей конференции / Отв. ред. М. И. Кабачник. - М.: Наука, 1972. - 519 с
137. Химия и применение фосфорорганических соединений: тр. четвертой конф. / Гречкин Н.П. - М. : Наука, 1972. - 415 с.
138. Химия и применение фосфорорганических соединений: труды пятой конференции / Отв. ред. М. И. Кабачник, Э. Е. Нифантьев. - М. : Наука, 1974. - 404 с
139. Химия и применение фосфорорганических соединений : труды Юбилейной шестой конференции / АН УССР. Ин-т орган. химии ; Отв. ред. А. В. Кирсанов. - Киев : Наук. думка, 1981. - 384 с
140. Химия и применение фосфорорганических соединений : труды седьмой конференции / Отв. ред. М. И. Кабачник. - Наука. Ленинградское отделение, 1987. – 408 с
141. Химия и применение фосфорорганических соединений : труды восьмой конференции / Отв. ред. А. Н. Пудовик и О. А. Ерастов. - М.: Наука, 1987. – 287 с.
142. Низамов И.С. Биологически активные синтетические и природные элементоорганические соединения / И.С. Низамов. – Казань, Казанский университет, 2012. – 203 с.
143. Газизов, М.Б. Реакции хлоридов трехвалентного фосфора с кислородсодержащими органическими реагентами / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин // Итоги науки и техники. Серия Органическая химия. Т. 15. М.: ВИНТИ. – 1990. – 94 с
144. Кибри, А. Органическая химия фосфора / А. Кибри, С. Уоррен // М.: Мир. – 1971 – 403 с.
145. Кормачев В.В. Препаративная химия фосфора / В.В. Кормачев, М.С. Федосеев. – Пермь: Уро РАН. – 1992. – 457 с.
146. De Kimpe, N. Reactivity of α -Halogenated Imino Compounds [Text] / N. De Kimpe, D.B. Laurent, N. Schamp // Organic Preparations and Procedures Int. – 1980. – V. 12. – Issue 1-2. – P. 49-180.
147. Кабачник М.И. Исследования в области фосфорорганических соединений / М.И. Кабачник, Т.А. Матрюкова // Изв. АН СССР. – ОХН. – 1953, № 1. – С. 121.

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

Мукайтис Бариевич Газизов
Светлана Юрьевна Иванова
Роза Фиаловна Каримова
Рафаиль Асрарович Хайруллин
Лилия Рашитовна Багаува

БРОМИРОВАНИЕ КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ
СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ
И СИНТЕЗ НОВЫХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОР-
ГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Ответственный за выпуск проф. Е. А. Красильникова

Подписано в печать 23.11.2016

Формат 60×84 1/16

Бумага офсетная

Печать ризографическая

4,88 усл. печ. л.

5,25 уч.-изд. л.

Тираж 100 экз.

Заказ

«С» 252

Издательство Казанского национального исследовательского
технологического университета

Отпечатано в офсетной лаборатории Казанского национального
исследовательского технологического университета

420015, Казань, К. Маркса, 68



***Мукаттис Бариевич Газизов
академик РАН, профессор кафедры
органической химии КНИТУ***



***Роза Фиаловна Каримова
канд. хим. наук, доцент кафедры
органической химии КНИТУ***



***Рафаиль Асрарович Хайруллин
канд. хим. наук, доцент кафедры
органической химии КНИТУ***



***Светлана Юрьевна Иванова
аспирант кафедры
органической химии КНИТУ***



***Лилия Рашитовна Багаува
канд. хим. наук, доцент кафедры
органической химии КНИТУ***