

УДК 547.583.5:547.235.4:547.39'05

СИНТЕЗ 3-АРИЛ-2-БРОМ-2-ХЛОРПРОПІОНІТРИЛІВ

С. Бациц, Ю. Остап'юк

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005, Львів, Україна
e-mail: y.ostapiuk@gmail.com*

Запропоновано метод одержання 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилів взаємодією α -хлоракрилонітрилу з арендіазоній бромідами в умовах купрокаталізу. Ці ж сполуки одержано за тих самих умов трикомпонентною реакцією α -хлоракрилонітрилу з арендіазоній тетрафтороборатами(сульфатами) і калій бромідом.

Ключові слова: бромарилування, α -хлоракрилонітрил, мультикомпонентні реакції, арендіазонієві солі.

α -Галогенонітрили – добре відомі проміжні сполуки та реагенти в органічному синтезі, оскільки їх можна використати для подальших перетворень, зокрема циклізацій. Вони є вихідними речовинами в синтезі гетероциклів та фармацевтичних препаратів [1–6]. Основними способами одержання α -галогенонітрилів є введення нітрильної групи у відповідні галогенопохідні нуклеофільним заміщенням або перетворенням α -галогенамідів у відповідні нітрили. Описано також метод нуклеофільного заміщення гідроксигрупи галогеном в α -гідроксинітрилах та перспективний спосіб аніонарилування акрилонітрилу [3–5]. Загалом арилування функціоналізованих олефінів солями арендіазонію є зручним методом синтезу поліфункційних сполук [7–9]. У цій праці ми опишемо метод синтезу 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилів реакцією бромарилування α -хлоракрилонітрилу.

Взаємодією фенілдіазоній броміду (**1a**) з α -хлоракрилонітрилом (**2**) одержано 3-феніл-2-бром-2-хлорпропіонітрил (**3a**) (схема 1). Реакцію проводили, додаючи водний розчин солі діазонію (**1a**) до α -хлоракрилонітрилу (**2**) в ацетоні за наявності каталітичної кількості купрум (II) броміду. Унаслідок реакції пропіонітрил (**3a**) був виділений з виходом (40 %). Бромбензол (продукт реакції Зандмейєра) в цій реакції утворюється з виходом 30 %. Цю реакцію можна провести і як трикомпонентну взаємодію діазоній тетрафтороборату (**4**) або гідросульфату (**5**) і калій броміду (схема 1). Природа аніону солі діазонію не впливає на перебіг реакції.

Наші дослідження засвідчили, що розчинник у цій реакції відіграє важливу роль. Вона не відбувається в неполярних розчинниках і спиртах (табл. 1). Використання таких розчинників як оцтова кислота, ДМФА, ДМСО і діоксан приводить до зниження виходу цільового продукту (у всіх випадках об'ємне співвідношення розчинник–вода становило 1:1).

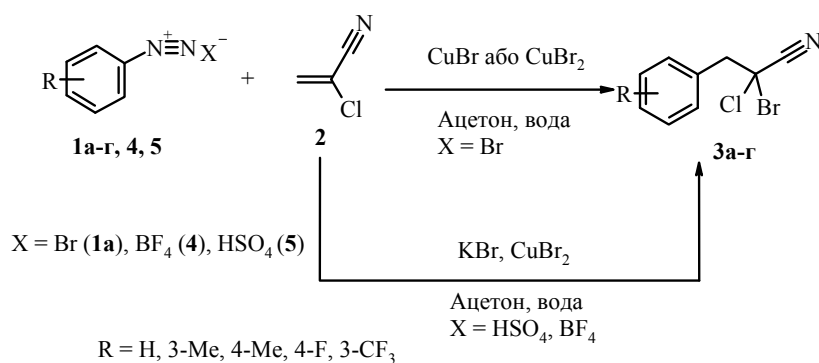


Схема 1

Таблиця 1

Залежність виходу сполуки **3a** від розчинника

Розчинник	AcOH	DMFA	DMCO	Діоксан
Вихід 3a , %	25	20	18	5

Ми, оптимізувавши умови, досліджували взаємодію солей (**1a–г**) з α -хлоракрилонітрилом (**2**) і одержали низку 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилів **3a–д** (табл. 2). Результати свідчать, що в цій реакції можна використовувати діазонієві солі, одержані з різноманітних заміщених ароматичних амінів.

Таблиця 2

Синтез 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилів **3**

Номер сполуки	R	Вихід, %	T _{кип.} , °C/3 мм рт. ст.
3a	H	40	140–142
3б	3-Me	38	150–152
3в	4-Me	46	155–159
3г	4-F	65	137–139
3д	3-CF ₃	70	148–149

Дослідження каталітичної здатності купрум (I) броміду довели, що у разі його застосування виходи пропіонітрилів **3** зменшуються на 5–10 % порівняно з CuBr₂ (табл. 3).

Таблиця 3

Залежність виходу сполук **3** від каталізатора

Номер сполуки	R	Вихід, %	
		CuBr	CuBr ₂
3a	H	35	40
3в	4-Me	37	46
3д	4-CF ₃	59	70

Отже, ми розробили зручний і простий метод отримання 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилів, перспективних реагентів у синтезі гетероциклів, виходячи з арендіазонієвих солей і α -хлоракрилонітрилу. Зазначимо, що наявність двох галогенів в α -положенні до нітрильної групи уможливило подальшу функціоналізацію одержаних гетероциклів, оскільки під час гетероциклізації вступатиме в реакцію лише один із них (атом бром). Замісник у бензольному ядрі визначають використаним заміщеним аніліном, що забезпечує високу варіативність одержаних похідних.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Bruker (400 МГц), розчинник – $\text{DMSO-}D_6$, внутрішній стандарт – ТМС. Солі арендіазонію синтезували за методиками, наведеними у статтях [5, 10, 11].

2-Бром-3-феніл-2-хлорпропіонітрил 3а (загальна методика синтезу сполук 3). У двошийкову круглодонну колбу на 250 мл, оснащену крапельною лійкою на 100 мл, лічильником бульбашок і магнітною мішалкою, вносять 0,1 моль α -хлоракрилонітрилу та 0,3 г купрум (II) броміду в 100 мл ацетону. За температури 0–5 °С та інтенсивного перемішування прикрапають фенілдіазоній бромід, після чого продовжують перемішування до повного припинення виділення азоту. Реакційну суміш розводять водою, органічний шар відділяють, водний шар екстрагують дихлорметаном (3 \times 20 мл). Об'єднаний екстракт сушать магній сульфатом, розчинник відганяють, залишок переганяють у вакуумі. Сполуки **3** – жовтуваті олієподібні рідини.

2-Бром-3-феніл-2-хлорпропіонітрил (3а). Вихід 40 %. Спектр ЯМР ^1H : 3,73 (д, 1H, $J = 14,1$, CH_2); 3,79 (д, 1H, $J = 14,1$, CH_2); 7,25–7,36 (м, 5H, C_6H_5). Знайдено, %: C 44,00; H 2,80; N 5,65. $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrClN}$. Обчислено, %: C 44,21; H 2,89; N 5,73.

2-Бром-3-(3-метилфеніл)-2-хлорпропіонітрил (3б). Вихід 38 %. Спектр ЯМР ^1H : 2,42 (с, 3H, CH_3); 3,77 (д, 1H, $J = 14,3$, CH_2); 3,82 (д, 1H, $J = 14,3$, CH_2); 7,24–7,26 (м, 3H, C_6H_4); 7,30–7,32 (м, 1H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}D_6$, 100 МГц): 21,40; 51,45; 54,06; 115,79 (CN); 128,02 (6-C C_6H_4); 128,58 (5-C C_6H_4); 129,75 (4-C C_6H_4); 131,64 (2-C C_6H_4); 132,23 (3-C C_6H_4); 138,46 (1-C C_6H_4). Знайдено, %: C 46,03; H 3,42; N 5,25. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrClN}$. Обчислено, %: C 46,46; H 3,51; N 5,42.

2-Бром-3-(4-метилфеніл)-2-хлорпропіонітрил (3в). Вихід 46 %. Спектр ЯМР ^1H : 2,44 (с, 3H, CH_3); 3,80 (д, 1H, $J = 14,4$, CH_2); 3,83 (д, 1H, $J = 14,4$, CH_2); 7,27 (д, 2H, $J = 7,3$, C_6H_4); 7,40 (д, 2H, $J = 7,3$, C_6H_4). Знайдено, %: C 46,12; H 3,38; N 5,31. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrClN}$. Обчислено, %: C 46,46; H 3,51; N 5,42.

2-Бром-3-(4-фторофеніл)-2-хлорпропіонітрил (3г). Вихід 65 %. Спектр ЯМР ^1H : 3,77 (д, 1H, $J = 14,1$, CH_2); 3,83 (д, 1H, $J = 14,1$, CH_2); 7,11–7,14 (м, 2H, 2,6 $\text{H}_2\text{-C}_6\text{H}_4$); 7,43 (д.д, 2H, $J_{\text{FH}} = 5,7$, $J_{\text{HN}} = 7,3$, 3,5 $\text{H}_2\text{-C}_6\text{H}_4$). Знайдено, %: C 40,60; H 2,08; N 5,13. $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrClFN}$. Обчислено, %: C 41,18; H 2,30; N 5,34.

2-Бром-3-(3-трифторометилфеніл)-2-хлорпропіонітрил (3д). Вихід 70 %. Спектр ЯМР ^1H : 3,87 (д, 1H, $J = 14,4$, CH_2); 3,91 (д, 1H, $J = 14,4$, CH_2); 7,56–7,59 (м, 1H, C_6H_4); 7,65 (д, 1H, $J = 7,5$, C_6H_4); 7,69–7,72 (м, 2H, C_6H_4). Знайдено, %: C 38,02; H 1,82; N 4,29. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrClF}_3\text{N}$. Обчислено, %: C 38,43; H 1,94; N 4,48.

1. Guo Y.C., Fang W.Q., Kai S.X., Jing S. One-Step Synthesis of Pyrido[1,2-*a*]benzimidazole Derivatives by a Novel Multicomponent Reaction of Chloroacetonitrile, Malononitrile, Aromatic Aldehyde and Pyridine // *J. Org. Chem.* 2009. Vol. 74. N 2. P. 710–718.
2. Woo Y.B., Kyun H.S., Yoon K.D. et al. Indium-mediated coupling of bromoacetonitriles with aromatic acyl cyanides: convenient synthesis of aromatic alpha-cyano ketones // *Tetrahedron Lett.* 2002. Vol. 43. N 27. P. 4813–4815.
3. Michiharu M., Masao N., Kikuhiko K. Durch Kupfer(I)-chlorid katalysierte Addition von Halogenverbindungen an Olefine unter Photobestrahlung // *Tetrahedron Lett.* 1980. Vol. 21. N 46. P. 4457–4460.
4. Teruaki M., Ken K., Akira S., Masatoshi A. Geeignetemethode zur darstellung von alpha-chlor-nitrilen // *Chem. Lett.* 1979. N 9. P. 1117–1118.
5. Obushak N.D., Matiichuk V.S., Martyak R.L., Ganushchak N.I. Synthesis of heterocycles on the basis of anion arylated products of unsaturated-compounds. Part. 4. Cyclocondensation of 3-aryl-2-halo(thiocyanate)propionitriles // *Chem. Heterocycl. Comp.* 1999. Vol. 35. N 1. P. 93–96.
6. Obushak M.D., Matiychuk V.S., Turytsya V.V. A new approach to the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin derivatives // *Tetrahedron Lett.* 2009. Vol. 50. N 45. P. 6112–6115.
7. Heinrich M.R. Intermolecular olefin functionalisation involving aryl radicals generated from arenediazonium salts // *Chem. Eur. J.* 2009. Vol. 15. N 4. P. 820–833.
8. Rondstedt C.S. Arylation of Unsaturated Compounds by Diazonium Salts (The Meerwein Arylation Reaction) // *Org. React.* 1976. Vol. 24. P. 225–259.
9. Dombrovskii A.V. The Development and Synthetic Applications of the Meerwein Reaction // *Russ. Chem. Rev.* 1984. Vol. 53. N 10. P. 943–955.
10. Остап'юк Ю., Матійчук В., Обушак М., Підлипний Н. 3-Арил-2-тіоціанатопропіонітрили в синтезі похідних 4-аміногіазолу // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2004. Вип. 44. С. 133–140.
11. Ostapiuk Yu.V., Matiichuk V.S., Pidlypnyi N.I., Obushak N.D. Convenient synthesis of 2-bromo ketones by the Meerwein reaction // *Russ. J. Org. Chem.* 2012. Vol. 48. N 4. P. 519–522.

SYNTHESIS OF 3-ARYL-2-BROMO-2-CHLOROPROPIONITRILES

S. Batsyts, Y. Ostapiuk

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: y.ostapiuk@gmail.com*

A new method for the preparation of 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles by the reaction of α -chloroacrylonitrile with arenediazonium bromides in the cuprocatalytic conditions has been developed. The same compound was obtained in the same conditions by the three component reaction by the three component reaction of α -chloroacrylonitrile with arenediazonium tetrafluoroborates (sulfates) and potassium bromide.

Key words: bromoarylation, 2-chloroacrylonitrile, multicomponent reactions, arenediazonium salts.

СИНТЕЗ 3-АРИЛ-2-БРОМ-2-ХЛОРПРОПИОНИТРИЛОВ

С. Бациц, Ю. Остапюк

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина
e-mail: y.ostapiuk@gmail.com*

Предложено метод получения 3-арил-2-бром-2-хлорпропионитрилов взаимодействием α -хлоракрилонитрила с аренидазоний бромидами в условиях купрокатализа. Эти же соединения получено в тех же условиях трехкомпонентной реакцией α -хлоракрилонитрила с аренидазоний тетрафторборатами(сульфатами) и бромидом калия.

Ключевые слова: бромарилрование, α -хлоракрилонитрил, трехкомпонентная реакция, арилдиазониевые соли.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2012

Прийнята до друку 26.12.2012