

О.М. Заречная /к.х.н./, В.А. Михайлов /к.х.н./

ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко» (Донецк)

## НЕКОВАЛЕНТНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИНТЕЗЕ КОВАЛЕНТНОСВЯЗАННЫХ ГЕТЕРОАТОМНЫХ СОЕДИНЕНИЙ. II. БРОМИРОВАНИЕ МЕТИЛКЕТОНОВ

*Рассмотрены роль и структура интермедиатов в реакции ацетона с бромом и бромсодержащими электрофилами. Геометрия ключевых структур и термодинамические характеристики их образования рассчитаны методом функционала плотности в приближении  $wB97X/dgdzvp$ ; полные электронные энергии и распределение молекулярного электростатического потенциала уточнены в одноточечном расчете  $wB97X-V/dgdzvp$ . На основании полученных результатов и анализа существующих синтетических методов предложен и апробирован простой и эффективный способ синтеза монобромкетонов, обеспечивающий высокий выход продукта при минимальных затратах времени и реагентов.*

**Ключевые слова:** монобромкетоны; дибромбромат бис(*N,N*-диметилацетамид)водорода; нековалентные взаимодействия; функционал плотности;  $wB97X/dgdzvp$ .

### Постановка проблемы

Монобромкетоны представляют собой важный класс двухуглеродных  $C_2$  синтонов [1], широко используемых в дизайне библиотек для высокопроизводительного скрининга [2]. Строительные блоки на основе бромкетонов сочетают высокую реакционную способность и толерантность к внешним условиям, востребованы в синтезе циклических и открытоцепных соединений [3...5]. Множество бромкетонов обильно представлены на рынке, однако потребности медицинской химии и химии материалов диктуют необходимость в оперативном доступе к новым структурам с бромацетильным фрагментом.

### Анализ последних исследований и публикаций.

Подходы к синтезу бромкетонов весьма разнообразны; одним из очевидных путей является бромирование легкодоступных алкиларил- и алкилгетарил кетонов [5...7], в том числе с использованием молекулярного брома. Взаимодействие алкилкетонов с бромом – один из самых изученных процессов в органической химии. Считается, что в присутствии донора протонов алкилкетон образует енол; енол реагирует с бромом подобно другим алкенам, присоединяя «активный» бром; отщепление протона приводит к монобромкетону [8,9]. Эта схема впервые была предложена более ста лет назад [10] для бромирования ацетона в водном растворе серной кислоты, и с тех пор многократно подтверждалась как для диалкил- [11,12], так и метиларилкетонов [13...17]. Кинетика бромирования ацетона хорошо изучена: выявлены порядки по реагентам,

влияние температуры, сложное в ряде случаев влияние концентраций отдельных реагентов и компонентов реакционной смеси, оценены константы скоростей и равновесия отдельных стадий.

Следует иметь в виду, что воспроизводимые результаты в таких измерениях получаются только: 1) для водных или водно-органических растворов, 2) диалкилкетонов или ацетофенонов с акцепторными заместителями в кольце, 3) методом начальных скоростей, или по расходованию брома в условиях избытка кетона. При глубоких степенях превращения кетона в водных средах существенным становится вклад побочных процессов (полибромирование, автоконденсация кетоновых фрагментов, бромирование в кольцо для ароматических кетонов [15]). По этой причине препаративное бромирование метиларилкетонов проводят преимущественно в неводных растворителях [18,19], где влияние указанных негативных факторов существенно смягчается. При этом поведение смесей кетон – бром резко отличается от водной среды, и это же относится к системам кетон-протонодонор. Если в водных растворах галогеноводороды ведут себя как сильные электролиты (высокоактивные доноры протона), то в ацетоне при низкой температуре образуют непрочные соединения состава 1:1 [20], растворы которых очень плохо проводят электрический ток и, по-видимому, не являются ионными. В апротонных растворителях непосредственное взаимодействие кетонов и молекулярного брома приводит к образованию кристаллических сильноокрашенных продуктов присоединения вполне определенной стехиомет-

рии (1:1 или 1:2), что было отмечено почти двести лет назад [21] и неоднократно наблюдалось позже [22]. Для подобного аддукта 3,4-диметоксиацетофенона была приписана структура дибромида енола [23], что плохо согласуется с представлениями о цветности органических галогенидов. Структура аддукта ацетона (стехиометрии 1:2) расшифрована [24...26] прямыми методами, и она никак не вписывается в схему енолизации-присоединения. Эти кристаллические аддукты склонны к самопроизвольной деструкции при обычных условиях [22,23], и продукты деструкции содержат соответствующий монобромкетон [22,27,28]. Детально этот процесс не исследован (например, препаративное выделение продуктов не проводилось [27,28]), и применимость его в качестве общего метода получения монобромкетонов неясна.

Рекомендуемые и опробованные методы синтеза монобромкетонов включают либо сложные схемы ввода молекулярного брома в неводных растворителях [19] в присутствии электрофильных катализаторов [18], либо предполагают использование бромлирующих агентов другой природы (неионных – соединений с лабильной связью C-Br и N-Br [5,6,29], и ионных – [5,6,30] в частности, дибромброматов [Br-Br-Br] – [31]). Теоретические основы бромирования кетонов в неводных средах слабо разработаны, и существующие рекомендации в основном обобщают результаты чисто экспериментальных наблюдений и находок.

### Цель (задачи) исследования

Целью настоящей работы было выяснить причины столь неоднозначного поведения алкилкетонов по отношению к бромю, и предложить эффективные способы для преодоления существующих трудностей в синтезе монобромкетонов. Оптимальным решением следует считать использование одного реагента в одной синтетической стадии, без использования катализатора и без привлечения дорогостоящих схем выделения: такая одностадийная функционализация C-H-связи является одним из трендов современной органической химии [32,33].

### Основной материал исследования

*Экспериментальная часть и расчетные процедуры.*

**1. Спектры <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР** записаны на спектрометре Bruker Avance II (9,4Т; 400 МГц для протонов), при температуре 24 °С, в дейтерированных диметилсульфоксиде (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) или хлороформе CDCl<sub>3</sub>. Результаты приведены в обычной шкале, в миллионных долях, внутрен-

ний стандарт – тетраметилсилан. Температуры плавления определены с помощью нагревательного столика Бюэтиуса. Все реагенты и растворители использованы в синтезе без дополнительной очистки.

**2. Все теоретические расчеты** выполнены с пакетом ORCA 4.2.1 [34...36] в рамках теории функционала плотности (DFT), используя полноэлектронный валентно-расщепленный базис с добавлением поляризационных функций DGAUSS-DZVP (Valence Double Zeta + Polarization) [37], оптимизированный для DFT-расчетов соединений с тяжелыми атомами (версия 0, получена из базы данных базисных наборов [38,39]).

Оптимизацию геометрии по всем переменным и без ограничений по симметрии проводили в газовой фазе с использованием гибридного GGA функционала с разделенным диапазоном ωB97X [40]. Соответствие найденных равновесных структур истинным минимумам на поверхностях потенциальной энергии подтверждалось расчетом гармонических колебательных частот (отсутствие отрицательных значений) на том же уровне.

Для каждой из стационарных точек из расчета колебаний были также получены поправки на энергию нулевых колебаний, энтальпию и свободную энергию Гиббса (при 298 К, 1 атм). На оптимальной геометрии стационарных точек уровня ωB97X/dgdzvp потенциальная электронная энергия уточнялась одноточечным расчетом на уровне ωB97X-V/dgdzvp. Функционал ωB97X-V [41] – улучшенный вариант функционала ωB97X, учитывающий дисперсионные взаимодействия, рекомендован в исследовании [42] как один из лучших гибридных функционалов для общей термодинамики, кинетики, внутри- и межмолекулярных нековалентных взаимодействий, включая также галогеновые связи и взаимодействия с ионными частицами.

Энергетические и термодинамические характеристики реакций комплексообразования вычисляли как разницу соответствующих энергий комплекса и суммы энергий несвязанных мономеров в их равновесных геометриях: ΔE<sub>tot</sub> – полная энергия без учета нулевых колебаний при 0°K (ωB97X-V/dgdzvp), энтальпия (ΔH), энергия Гиббса (ΔG) и энтропийный фактор (TΔS) при 298°K (ωB97X/dgdzvp). Расчет распределения электронной плотности и молекулярного электростатического потенциала (МЭП) проведен в пакете Multiwfn v.3.8 [43,44] с использованием волновых функций, полученных на уровне ωB97X-V/dgdzvp, для изоповерхности электронной плотности 0,001 а.е.

**3. Синтез исходных соединений и продуктов.**

**3.1. Дибромбромат бис(N,N-диметилацетамид)водорода.** К раствору 40%-ной бромистоводородной кислоты (уд.в. 1,377; 270 мл; 1,8 моля) прилили бром (78 мл; 1,51 моля), смесь охладили в бане с холодной водой. При охлаждении в этой же бане и интенсивном перемешивании прилили N,N-диметилацетамид (275 мл; 2,96 моля). Выпавший осадок отфильтровали на воронке Бюхнера и высушили на воздухе. Оранжево-красные кристаллы, т.пл. 88-90 °С, вес 611 г (1,47 моля; 99 %). Спектры ЯМР и содержание активного галогена (38 %) соответствуют приведенным в литературе [45].

**3.2. Реакция ацетона с дибромброматом бис(N,N-диметилацетамид)водорода. Бромацетон.**

К смеси 1,16 г (0,02 моля) ацетона и 10 мл метанола прибавили 8,3 г (0,02 моля) дибромбромата бис(N,N-диметилацетамид)водорода (ДББ) и перемешивали до полного растворения (примерно 20 минут). Еще через несколько минут красная окраска дибромбромата сменилась желтой. Смесь разбавили водой (25 мл), после охлаждения экстрагировали эфиром (25 мл). Эфирный слой промыли разбавленной серной кислотой (50 %, 5 мл) и водой (10 мл). Экстракт высушили сульфатом натрия, эфир отогнали на водяной бане. Получили бромацетон в виде быстро темнеющего желтого масла (1,78 г; 0,013 моля; 65 %); т.кип. 26...29 °С/5 мм рт.ст. 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 4,02 (с, 2H), 2,35 (с, 3H). В литературе указан выход (51 % сырого продукта, 44 % после перегонки 40...42 °С/13 мм рт.ст.) бромирования молекулярным бромом в воде в присутствии уксусной кислоты [46].

**3.3. Бромирование ацетофенона. 2-бромацетофенон.**

К смеси ацетофенона (120 г; 1 моль) и метанола (180 мл) прибавили ДББ (420 г; 1,01 моля); смесь при этом сильно охлаждается. Перемешивали и осторожно нагревали до растворения (30 °С). После этого смесь самопроизвольно разогрелась до 50 °С, и почти обесцветилась. Светло-желтую смесь разбавили водой до 2500 мл, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (3×150 мл), высушили на воздухе. Белоснежные кристаллы, вес 185,2 г (0,93 моля; 93 %). После перекристаллизации из спирта т.пл. 49...50 °С. ЯМР 1H (м.д., CDCl<sub>3</sub>/TMS): 7,99 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,62 (тр, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (тр, J=8,0 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H). Лит. т.пл. 51 °С [22], 47...48 °С [29], 48...49 °С [31], выход 93 % [31].

**3.4. Бромирование 4-бромацетофенона. 2,4-дибромацетофенон.**

К раствору 4-бромацетофенона (0,1140 г;  $5,77 \times 10^{-4}$  моля) в метаноле (5 мл) прибавили ДББ (0,2600 г;  $6,03 \times 10^{-4}$  моля) и перемешивали до растворения, осторожно нагревая не выше 40 °С. После обесцвечивания (~30 мин) к смеси прибавили воду, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (2×2 мл) и высушили на воздухе. Бесцветные кристаллы, вес 0,1580 г ( $5,7 \times 10^{-4}$  моля, 98 %), т.пл. 108-110 °С (из спирта). ЯМР 1H (м.д., DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): 7,92 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H). Лит. т. пл. 108 °С [31], выход 94 % [31].

**3.5. Бромирование 4-нитроацетофенона. 2-бром-4-нитроацетофенон**

К раствору 4-нитроацетофенона (49,6 г, 0,300 моля) в уксусной кислоте (150 мл) прибавили ДББ (124,6 г; 0,300 моля) и нагрели до растворения (45 °С) при перемешивании на магнитной мешалке. Через 20 минут выдерживания без внешнего нагрева температура смеси самопроизвольно поднялась до 56 °С, и интенсивность окраски раствора резко уменьшилась. При перемешивании к раствору прилили воду (1400 мл), выпавший осадок отфильтровали и промыли водой (3×200 мл). После сушки на воздухе – светло-желтые кристаллы, вес 69,5 г (0,284 моля, 94,8 %). После перекристаллизации из спирта т.пл. 99-100 °С. ЯМР 1H (м.д., DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): 8,33 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H). Лит. т. пл. 99 °С [31], выход 96 %.

**3.6. Бромирование 3,4,5-триметоксиацетофенона. 2-бром-3,4,5-триметоксиацетофенон**

Навеску 3,4,5-триметоксиацетофенона (25,5 г; 0,121 моля) растворили в метаноле (90 мл) при нагревании до 25 °С и добавили ДББ (50,3 г; 0,121 моля). Смесь при этом охлаждается ниже комнатной температуры, но при перемешивании постепенно нагревается (до 46 °С). Окраска при этом быстро ослабевает и переходит в светло-желтую. Смесь разбавили водой до 400 мл, выпавший осадок отфильтровали и промыли водой (2×50 мл). После сушки на воздухе – желтоватые кристаллы, вес 30,6 г (0,106 моля, 87%). Весь продукт перекристаллизовали из спирта (50 мл). Белоснежные кристаллы, т.пл. 67...70 °С. ЯМР 1H (м.д., CDCl<sub>3</sub>/TMS): 7,24 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,92(с, 6H), Лит, т.пл, 67...68 °С [47], выход 43%,

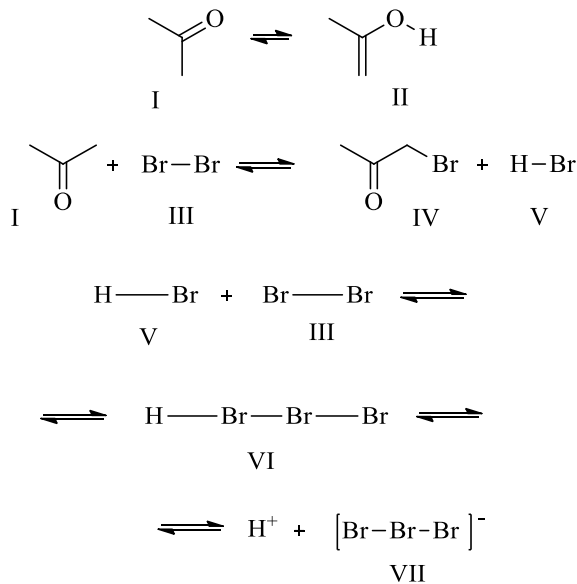
**Результаты и обсуждение.**

**1. Теоретическое рассмотрение проблемы взаимодействия метилкетонов с бромом и дибромброматами.**

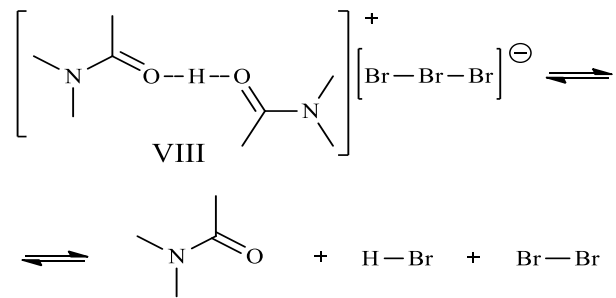
В настоящей работе произведен расчет структуры и энергетических характеристик веществ – участников процесса бромирования, и результаты сопоставлены с экспериментом.

**1.1. Исходные реагенты, продукты, интермедиаты и реагирующие формы.**

Предшествующий опыт [10...17] показал, что поведение абсолютного большинства метилкетонов в процессах бромирования можно успешно моделировать на примере простейшего метилкетона – ацетона **I**. Целевым продуктом будем считать моно-бромацетон (1-бромпропан-2-он **IV**); в реакции с бромлирующими агентами образуются и другие продукты, но они представляют меньший синтетический интерес. Промежуточным продуктом может быть енол ацетона (пропен-2-ол) **II**. В качестве бромлирующего агента часто используется молекулярный бром **III**; неизбежным продуктом реакции является бромистый водород **V**. При взаимодействии этих веществ возможно образование дибромбромата водорода **VI**:



В часто используемых высокополярных средах (вода, метанол) ионогены **V** и **VI** подвержены электролитической диссоциации и обратному распаду [48] с образованием соответствующих сольватированных ионов. Все перечисленные вещества существуют как индивидуальные [49], их появление и расхождение сравнительно легко регистрируется (кроме енола). Сочетание электрофильных и нуклеофильных свойств компонентов позволяет прогнозировать образование множества нестабильных комплексов (см. далее). Предлагаемый бромлирующий агент – дибромбромат бис(N,N-диметилацетамид)водорода **VIII** – представляет собой ионное соединение [45], в котором и катион, и анион являются гипервалентными частицами, способными обратимо диссоциировать в растворе [50] с образованием диметилацетамида, бромистого водорода и брома:



Ряд структур и процессов, протекающих при взаимодействии кетонов с электрофильными агентами, хорошо изучен экспериментально. Логичным представляется в первую очередь сравнить результаты расчета с уже известными экспериментальными данными.

**1.2. Особенности геометрии исходных соединений.**

Расчет в приближении wB97X-dgdzvp дает плоскую симметричную (C<sub>2v</sub>) структуру для одиночной молекулы ацетона **I** (табл. 1), в которой все атомы тяжелее водорода находятся в одной плоскости. В этой же плоскости расположены атомы водорода метильных групп, син-перипланарные атому кислорода. Межатомные расстояния и углы между связями близки к определенным экспериментально методами дифракции электронов в газовой фазе [51] (длины связей отличаются не более чем на 0,005 Å, углы не более чем на 3,2°). Полученные в расчете межатомные расстояния для одиночной молекулы брома (как в газовой фазе), ассоциата из двух молекул (как в кристалле), свободного аниона **VII** близки к найденным в эксперименте (см. табл. 1). Надо иметь в виду, что эти величины для галогенов заметно зависят от температуры и давления [52].

**1.3. О геометрии конечных продуктов и интермедиатов.**

В литературе нет данных об изучении строения прототропных форм ацетона прямыми структурными методами, известны лишь результаты косвенных спектроскопических исследований и расчетных работ. Ранее проведенные расчеты указывают на существование двух изомерных форм, обозначенных как **IX** (атом водорода гидроксила анти-перипланарен метилу) и **X** (атом водорода гидроксила син-перипланарен метилу). В табл. 2 сопоставлены геометрические параметры этих изомеров, полученные в этой работе, и литературные данные. Спектроскопические данные разных авторов [54...57] указывают на существование бромацетона в виде двух ротамеров, обозначенных как **XI** (s-cis-изомер, атом брома антиперипланарен метильной группе и синперипланарен атому кислорода) и **XII** (гош-изомер). Для них доступны только расчетные оценки геометрических параметров (см. табл. 2).

Табл. 1. Геометрические характеристики исходных реагентов (расчет wB97X-dgdzvp и эксперимент)

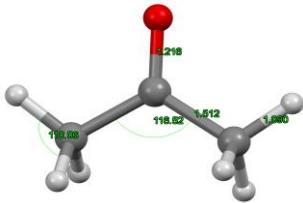


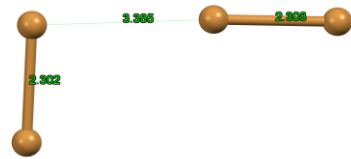
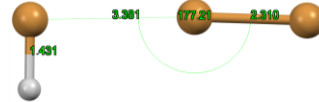
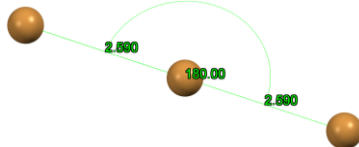
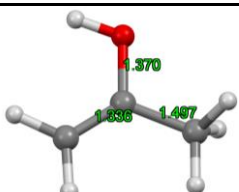
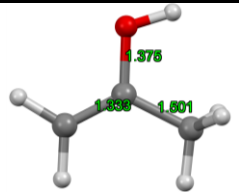
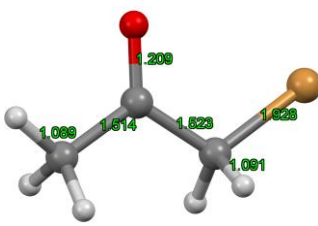
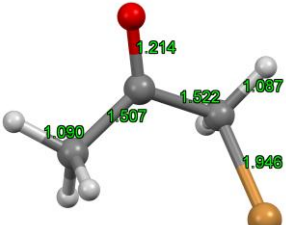
Частица	Структура (расчет)	Структура (эксперимент)	Ссылка
Ацетон I		$r_{C=O}=1,210\pm 0,004$ ; $r_{C-C}=1,517\pm 0,003\text{Å}$ ; $r_{C-H}=1,091\pm 0,003\text{Å}$ ; $\angle H-C-H=108^\circ$ $\angle C-C-C=116^\circ$	[51]
Br-Br III		В газовой фазе $r_{Br-Br}=2,28105\text{Å}$	[53] p. 106
H-Br V		В газовой фазе $r_{H-Br}=1,414435-1,473\text{Å}$	[53] p. 277
(Br-Br) <sub>2</sub>		$r_{Br-Br}=2,301\text{Å}$ (ковалентная связь при 5К); $r_{Br-Br}=3,368\text{Å}$ (нековалентное взаимодействие)	[52]
H-Br-Br-Br VI		—	
[Br-Br-Br] <sup>-</sup> VII		$r_{Br-Br}=2,531\text{Å}$	[45]

Табл. 2. Основные геометрические параметры ротамеров пропен-2-ола и бромацетона

Частица	Общий вид молекулы	Длины связей и углы (в этой работе)	Лит. результаты	Ссылка
IX		$r_{C=O}=1,370$ ; $r_{C-C}=1,336\text{Å}$ ; $r_{C-H}=1,09\text{Å}$ ; $r_{C-C}=1,497\text{Å}$	$r_{C=O}=1,370$ ; $r_{C-C}=1,351\text{Å}$ ; $r_{C-H}=1,091\text{Å}$ ; $r_{C-C}=1,500\text{Å}$	[58]
X		$r_{C=O}=1,375$ ; $r_{C-C}=1,333\text{Å}$ ; $r_{C-H}=1,09\text{Å}$ ; $r_{C-C}=1,501\text{Å}$	$r_{C=O}=1,376$ ; $r_{C-C}=1,348\text{Å}$ ; $r_{C-H}=1,099\text{Å}$ ; $r_{C-C}=1,504\text{Å}$	[58]
XI		$r_{C=O}=1,209\text{Å}$ ; $r_{C-C}=1,523\text{Å}; 1,514$ $r_{C-Br}=1,928\text{Å}$ $r_{C-H}=1,089\text{Å}$ ; $\angle O-C-C=123,49^\circ$ $\angle Br-C-C=114,19^\circ$ $\angle \angle Br-C-C-O=7,61^\circ$	$r_{C=O}=1,204\text{Å}$ ; $r_{C-C}=1,522\text{Å}$ ; $r_{C-Br}=1,951\text{Å}$ $r_{C-H}=1,092\text{Å}$ ; $\angle O-C-C=123,97^\circ$ $\angle Br-C-C=114,68^\circ$ $\angle \angle Br-C-C-O=0,0^\circ$	[56]
XII		$r_{C=O}=1,214\text{Å}$ ; $r_{C-C}=1,507\text{Å}; 1,522\text{Å}$ ; $r_{C-Br}=1,946\text{Å}$ $r_{C-H}=1,090\text{Å}$ ; $\angle O-C-C=118,45^\circ$ $\angle Br-C-C=113,43^\circ$ $\angle \angle Br-C-C-O=137,15^\circ$	$r_{C=O}=1,210\text{Å}$ ; $r_{C-C}=1,510\text{Å}$ ; $r_{C-Br}=1,977\text{Å}$ $r_{C-H}=1,090\text{Å}$ ; $\angle O-C-C=118,40^\circ$ $\angle Br-C-C=114,68^\circ$ $\angle \angle Br-C-C-O=132,45^\circ$	[56]

**1.4. Термодинамические характеристики процессов, протекающих в реакционной массе.**

Бромирование ацетона в растворе сопровождается выделением тепла, и в расчете этот эффект воспроизводится (табл. 3).

Для бромирования ацетона в газовой фазе экспериментальное значение энтальпии  $\Delta H_{298}$  оценено из довольно далекой экстраполяции [59].

Согласно литературным данным, бромацетон существует в виде смеси ротамеров [56], преимущественно s-цис XI (в конденсированной фазе) и гош XII (в газообразной). По результатам ЯМР-исследования, разница  $E_{cis} - E_{gauche}$  изменяется от 0,9 ккал/моль ( $CCl_4$ ) до -0,54 ккал/моль (ацетонитрил) [56]; по данным ИК-спектроскопии для растворов, оценивается от  $-0,7 \pm 0,5$  (в гексане) до  $-7,0 \pm 1,5$  (в ацетонитриле) кДж/моль [57].

Наиболее достоверные экспериментальные оценки термодинамических параметров енолообразования в ряду кетонов получены для воды как растворителя; для ацетона обычно приводится цифра  $12 \pm 2$  ккал/моль [61]. Для газовой фазы доступны главным образом не прямые оценки [60,61] на основе разнородных экспериментов, проведенных разными авторами в разных условиях. Известны многочисленные оценки, полученные расчетными методами в различных приближениях (см. подборку литературы в [62]); они обычно превышают экспериментальную оценку.

Расчетные оценки для образования дибромбромата водорода ( $\Delta H = -8,05$  кДж/моль) согласуются с экспериментальными значениями ( $\Delta H = -5,90$  кДж/моль) [63], определенными на основании константы равновесия (16,73 л/моль) для взаимодействия бромистого водорода с бромом в водном растворе. Эта величина константы равновесия и энтальпии принята и для концентрированных водных растворов брома и бромистого водорода [64].

Завершая сопоставление с известными экспериментальными и расчетными результатами, можно констатировать, что расчет в приближении  $\omega B97X/Dgdzvp$  корректно воспроизводит геометрические и термодинамические характеристики ацетона и бромсодержащих электрофилов, для которых эти величины были оценены ранее. Тем самым можно рассчитывать на получение правдоподобных характеристик впервые изучаемых объектов (структура предполагаемых интермедиатов, их электронное строение, термодинамические параметры).

Табл. 3. Тепловые эффекты ( $\Delta H$ , кДж/моль) образования изомеров бромацетона и пропен-2-ола в газовой фазе

Реакция	Расчет (эта статья)	Эксперимент
I+III XI+V	-18,74	-(6,21...8,41) [59]
I+III XII+V	-24,64	
I IX	69,85	58,2 ± 8 [60]
I X	78,96	

**1.5. Распределение молекулярного электростатического потенциала в молекулах исходных соединений.**

Анализ распределения молекулярного электростатического потенциала (МЭП) часто оказывается полезным при выявлении нековалентных взаимодействий [65...67].

В молекуле ацетона наибольший отрицательный потенциал ( $V_{S,min}$  в общепринятом обозначении) сосредоточен вблизи атома кислорода; наибольший положительный потенциал  $V_{S,max}$  – в районе атомов водорода, гош-ориентированных относительно кислорода (рис. 1), несколько меньший – в районе син-перипланарных кислороду атомов водорода. Подобное распределение потенциала было выявлено ранее при расчете в другом приближении (B3LYP/6-31+G\*) [68].

В молекуле брома МЭП распределен обычным для двухатомных галогенов образом: наибольший положительный потенциал локализован на прямой линии - продолжении связи Br-Br (сигма-полость); наибольший отрицательный потенциал сосредоточен в тороидальной области, опоясывающей атом брома (в молекуле брома таких областей две). В симметричной молекуле Br-Br две сигма-полости и две тороидальные области отрицательного потенциала (рис. 2a).

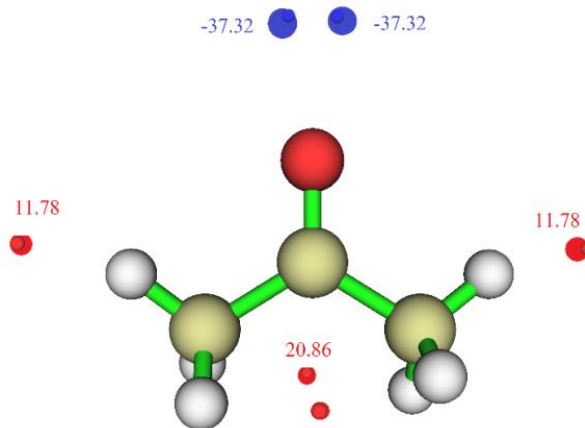


Рис. 1. Распределение электростатического потенциала в молекуле ацетона

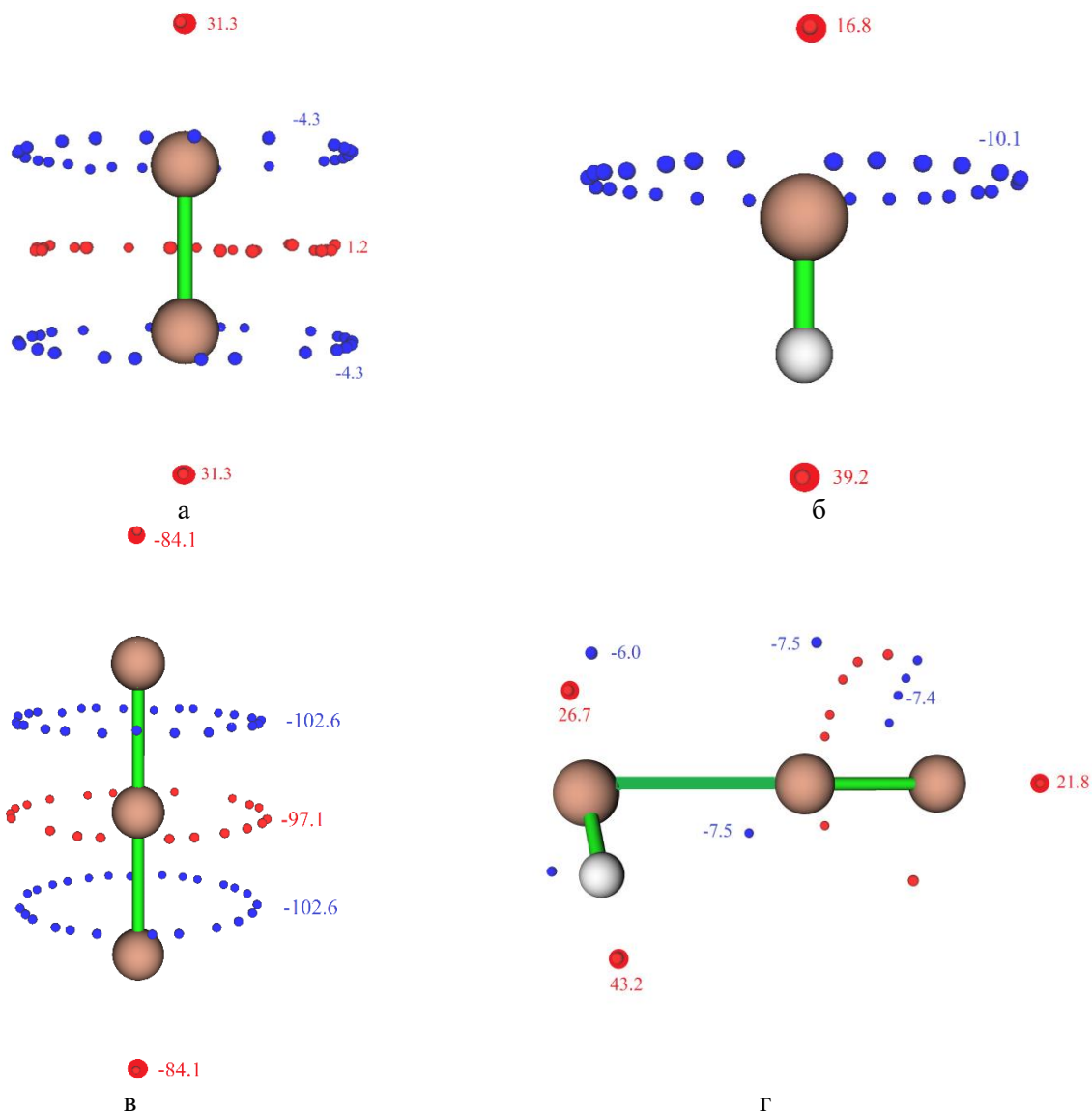


Рис. 2. Распределение молекулярного электростатического потенциала в молекулах *a* – брома, *б* – бромистого водорода, *в* – дибромбромат-аниона, *г* – дибромбромата водорода. Области наибольшего отрицательного потенциала маркированы синим; области наибольшего положительного потенциала – красным цветом

Сходным образом распределен электростатический потенциал в молекуле бромистого водорода (две  $\sigma$ -полости на продолжении связи H-Br, рис. 2б) и свободном дибромбромат-анионе; в этом случае  $\sigma$ -полость несет отрицательный потенциал (рис. 2в). В одноатомных ионах (катионе водорода и анионе брома) распределение потенциала можно считать изотропным. В четырехатомной молекуле гипервалентного дибромбромата водорода МЭП распределен наиболее сложным образом.

Наибольший положительный потенциал ( $\sigma$ -полость 1) локализован вблизи атома водорода, на продолжении связи Br-H.

На продолжении этой же связи H-Br, но с противоположной стороны, в районе атома брома, находится область с несколько меньшим

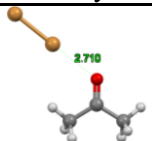
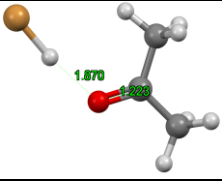
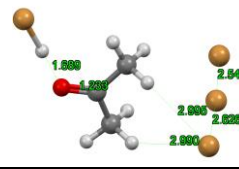
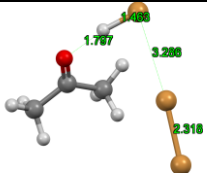
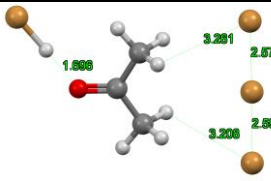
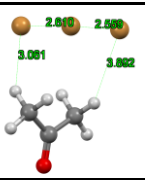
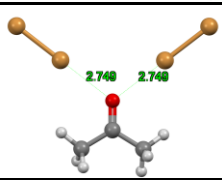
положительным потенциалом ( $\sigma$ -полость 2); и на продолжении связи Br- Br находится еще одна ( $\sigma$ -полость 3).

Области с отрицательным потенциалом локализованы вблизи атомов Br(1), Br(2) и Br(3), в направлениях, перпендикулярных связям H-Br и Br-Br (рис. 2д).

### 1.6. Комплексообразование ацетона с бромом и бромсодержащими агентами.

В полном соответствии с ожиданиями на основе электростатических представлений, ацетон образует стабильные (лежащие в минимуме на потенциальной поверхности) комплексы с бромом, бромистым водородом, с бромом и бромистым водородом, с дибромброматом водорода (изомер предыдущего), с бромом стехиометрии 1:2, с дибромбромат-анионом (табл. 4).

Табл. 4. Основные геометрические параметры и энергии комплексообразования  $\Delta E_{tot}$ , кДж/моль, комплексов ацетона с бромсодержащими электрофилами

Комплекс	Общий вид молекулы	$\Delta E_{tot}$	Комплекс	Общий вид молекулы	$\Delta E_{tot}$
XIII		-25,15			
XIV		-28,47	XVIII		-89,73
XVI		-47,87	XIX		-85,07
XVII		-43,74	XX		-47,82

Геометрия исходных ковалентносвязанных лигандов мало изменяется при комплексообразовании; в случае лабильных дибромбромат-аниона и дибромбромата водорода (комплексы XVI... XIX) существенно увеличиваются межатомные расстояния Br...Br.

### 1.7. Распределение электронной плотности в комплексе XX.

Расчетная геометрия виртуального комплекса XX очень близка структуре реально существующего аддукта «ацетон-бром» стехиометрии 1:2, строение которого расшифровано рентгеноструктурными исследованиями в кристалле [24,25] и методом порошковой нейтрографии [25,26]. Электронное строение этого комплекса заслуживает специального рассмотрения. И в виртуальном комплексе, и в реальном аддукте [25,26] выявлены четыре коротких контакта: два контакта Br...O=C и два контакта C-H...Br. Межатомные расстояния Br...O идентичны (как и межатомные расстояния H...Br), и молекула XX в целом симметрична. Для всех четырех коротких контактов выявлены пути связывания (bond paths) и критические точки связывания (bond critical points, BCP) с сигнатурой (3,-1). Каждая пара связывающих нековалентных взаимодействий Br...O=C и C-H...Br образуют псевдоцикл, и для этих циклов выявлены кольцевые критические точки (ring critical points, RCP) с сигнатурой (3,+1). Размещение критических точек и пути связывания показаны на рис. 3.

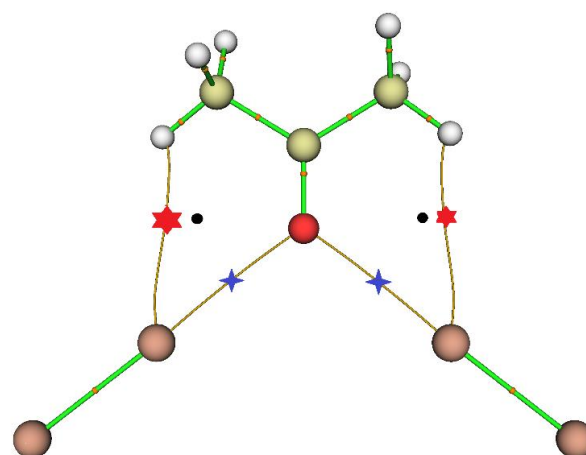


Рис. 3. Пути связывания и критические точки связывания в структуре комплекса XX.

Критические точки связывания для нековалентных взаимодействий Br...O=C и C-H...Br выделены звездочками, кольцевые критические точки обозначены черным цветом

Характеристики распределения электронной плотности в критических точках представлены в табл. 5.

Как принято в расчетных работах, все параметры указаны в атомных единицах: межатомные расстояния – в борах, электронная плотность  $\rho(r)$  – в  $e \times \text{бор}^{-3}$ , лапласиан плотности  $\nabla^2 \rho(r)$  – в  $e \times \text{бор}^{-5}$ , энергия – в хартри, плотность энергии – в хартри  $\times \text{бор}^{-3}$ .



Табл. 5. Электронная плотность в критических точках связывания  $\rho(r)$ , лапласиан плотности  $\nabla^2\rho(r)$ , плотность кинетической энергии  $G(r)$  и потенциальной энергии  $V(r)$  для нековалентных взаимодействий в комплексе XX

Контакт	$\rho(r)$ ,	$\nabla^2\rho(r)$	$G(r)$ ,	$V(r)$	$ V /G$
Br...O	0,0193	0,0736	0,0158	-0,0133	0,84
Br...H	0,00268	0,0201	0,00386	-0,00268	0,69

Как видно из данных таблицы, электронная плотность в критических точках связывания невелика; соответственно, очень малы и плотности потенциальной энергии электронов  $V(r)$  и кинетической энергии электронов  $G(r)$ . Отношение этих величин меньше единицы, что типично для нековалентных взаимодействий.

Из корреляционной зависимости, связывающей энергии образования комплексов N-оксида триметиламина с бромсодержащими электрофилами и плотности потенциальной энергии электронов в критических точках связывания [69] можно оценить энергию образования комплекса XX за счет четырех рассмотренных взаимодействий (два Br...O= и два C-H...Br); она равна -38,8 кДж/моль. Эта величина близка к расчетным величинам энтальпии  $\Delta H$  в приближении  $wB97X/Dgdzvp$  и  $\Delta E_{tot}$  в приближении  $wB97X-V/Dgdzvp$  (табл. 4).

Совпадение не идеально; вполне вероятно, что для взаимодействия ацетона (и вообще кетонов) с бромцентрированными электрофилами корреляционная зависимость «энергия образования – плотность электронной энергии в критической точке связывания» имеет другой вид.

Образование надмолекулярных ассоциатов сопровождается существенными энтропийными потерями, и энергия Гиббса при стандартных условиях не всегда благоприятна для рассматриваемых структур (табл. 6).

Расчитанные энтальпии и энергии Гиббса ясно указывают, что комплексы с нейонными электрофилами будут устойчивы только при низких температурах.

Табл. 6. Термодинамические характеристики образования комплексов ацетона

Реакция	TΔS	ΔH	ΔG
I + III XIII	-36,92	-22,44	14,48
I + V XIV	-34,55	-25,67	8,88
I + III + V XV	-75,32	-42,80	32,52
I + III + V XVI	-77,18	-41,59	35,58
I + VII XVII	-38,17	-39,62	-1,45
I + V + VII XVIII	-77,92	-82,80	-4,89
I + V + VII XIX	-78,07	-78,47	-0,39
I + III + III XX	-73,74	-41,54	32,20

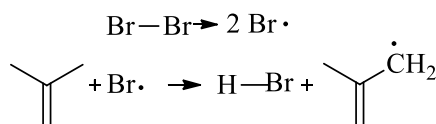
Для комплексов с бромом и бромистым водородом это соответствует экспериментальным наблюдениям [20,26]. Ни в одной из этих структур не усматривается признаков образования связи углерод-бром. Продуктивным представляется протекание реакции бромирования через енольную форму ацетона, как это было многократно показано [13...17,70].

### 1.8. Енолизация ацетона.

По расчетным данным, самопроизвольная енолизация ацетона термодинамически невыгодна (раздел 1.4). При этом расчетные энтальпии и энергии Гиббса для этого процесса выглядят явно завышенными по сравнению с экспериментальными оценками как для газовой фазы, так и для растворов; однако это общая тенденция всех существующих расчетных схем. Для дальнейшего будем считать установленным фактом, что незначительная часть ацетона изначально существует в виде енола. Этот вопрос подробно рассмотрен в литературе [71]. Считается, что превращение ацетона в енол в жидкой фазе можно катализировать действием кислот [13...17,70] и оснований [17,72].

### 1.9. Пути появления электрофильных катализаторов в реакции брома с ацетоном.

Катализ электрофильными агентами (чаще всего – протонными кислотами) в реакциях бромирования кетонов хорошо известен и широко используется в препаративном синтезе. Однако происхождение катализатора в смеси ацетона и брома (если он не внесен извне), как ни удивительно, остается невыясненным до сих пор. Можно лишь предположить, что возможным маршрутом является гомолиз брома под воздействием видимого света с дальнейшей атакой радикала на молекулу кетона:



Известно, что облучение как ацетона [73], так и молекулярных галогенов [74] в растворе и в газовой фазе приводит к появлению радикалоподобных частиц, взаимодействие которых в целом неселективно, и с точки зрения синтеза интереса не представляет. Однако образующий-

ся в этом процессе бромистый водород может катализировать образования енола. Превращение интенсивно окрашенного аддукта ацетофенон-бром в продукты бромирования отмечалось при температурах вблизи комнатной под воздействием видимого света [27]. Автокатализ в этой реакции [28], вероятно, связан с выделением бромистого водорода.

**1.10. Распределение молекулярного электростатического потенциала в структурах пропен-2-ола IX и X.**

В молекуле X (син-перипланарный ротамер) три области положительного потенциала (сигма-полости) размещаются вблизи атомов водорода, и одна область отрицательного потенциала – вблизи атома кислорода (рис. 4).

В молекуле IX пять максимумов положи-

тельного потенциала локализируются вблизи атомов водорода. В этой молекуле выявлены три максимума отрицательного потенциала: один вблизи атома кислорода, и еще два равноценных – вблизи этиленового атома углерода, над и под плоскостью двойной связи.

**1.11. Взаимодействие енола ацетона с бромом и бромидом.**

Такое распределение МЭП в молекуле IX приводит к координации с бромом по двум сайтам – кислороду и этиленовому углероду (комплексы XXI и XXII, табл. 7). Хотя в молекуле X максимум отрицательного потенциала в районе этиленового атома углерода не выявлен, взаимодействие с бромом также происходит по двум сайтам (кислороду и углероду; комплексы XXIII и XXIV).

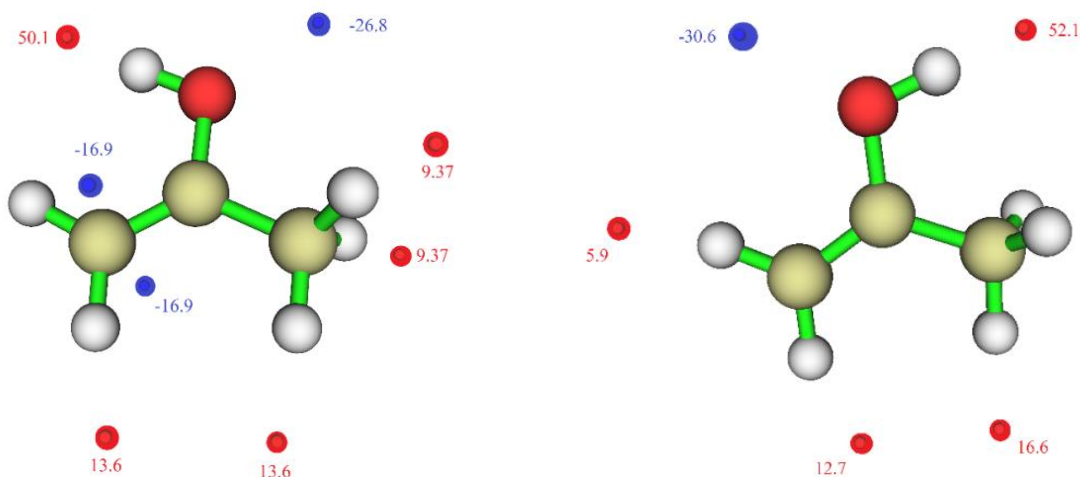


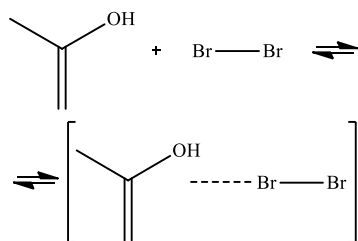
Рис. 4. Распределение электростатического потенциала в молекулах пропен-2-ола IX (слева) и X.

Области наибольшего отрицательного потенциала  $V_{S,min}$  маркированы синим; области наибольшего положительного  $V_{S,max}$  потенциала – красным цветом

Табл. 7. Общий вид молекулы и энергии комплексообразования  $\Delta E_{tot}$  (кДж/моль) для комплексов енола ацетона с бромом

Комплекс	Общий вид молекулы	$\Delta E_{tot}$	Комплекс	Общий вид молекулы	$\Delta E_{tot}$
XXI		-20,04	XXIII		-21,08
XXII		-22,23	XXIV		-23,84

Для реакции



равновесие сдвинуто влево при стандартных условиях для всех участников и продуктов (табл. 8).

Координация пропен-2-ола с бромид- и дибромбромат-анионами осуществляется по атому водорода гидроксила (рис. 5):

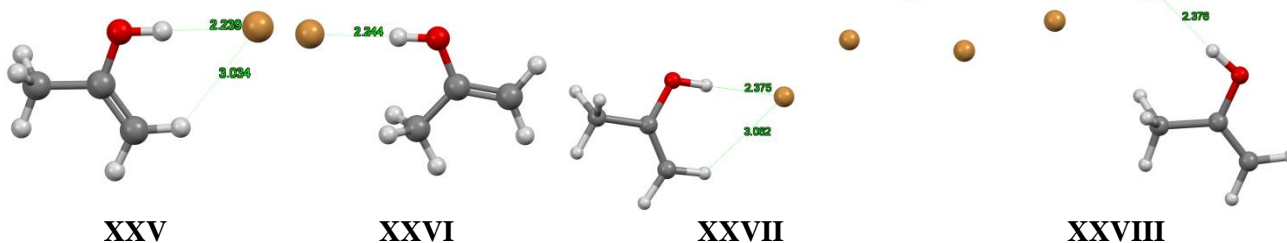
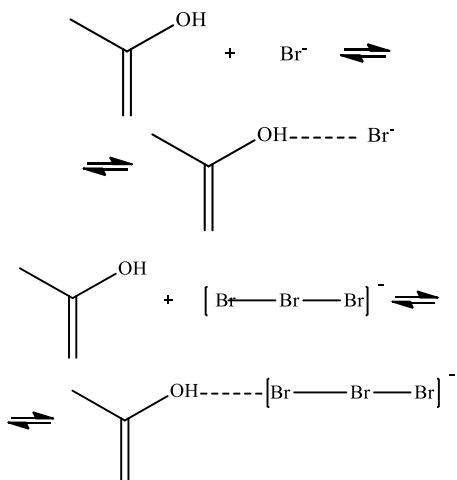
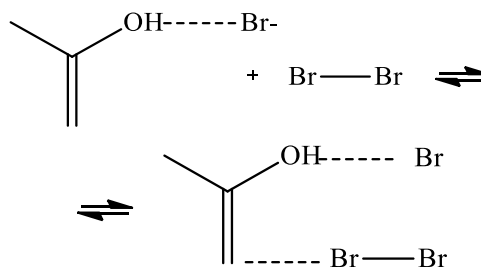


Рис. 5. Общий вид комплексов енола ацетона с бромид-ионом и дибромбромат-анионом

Координирование брома с комплексом «енол-бромид» (образование тройного комплекса) энергетически предпочтительнее, нежели взаимодействие с собственно енолом:



Общий вид и основные геометрические параметры тройных комплексов приведены на рис. 6.

Последовательность превращений ацетона в реакции с бромом и бромидами можно представить как:



или:



Визуализация изменения энергии Гиббса в ходе реализации предлагаемых схем дана на рис. 7.

Табл. 8. Характеристики реакций комплексообразования с участием ротамеров пропен-2-ола

	Реакция	TΔS	ΔH	ΔG	ΔE <sub>tot</sub>
1	IX+Br <sub>2</sub> XXI	-37,50	-16,83	20,67	-20,04
2	IX+Br <sub>2</sub> XXII	-37,35	-18,29	19,06	-22,23
3	X+Br <sub>2</sub> XXIII	-36,48	-18,11	18,37	-21,08
4	X+Br <sub>2</sub> XXIV	-37,41	-19,70	17,70	-23,84
5	IX+Br <sup>-</sup> XXV	-29,95	-85,71	-55,76	-77,35
6	X+Br <sup>-</sup> XXVI	-29,76	-98,96	-69,21	-90,30
7	IX+Br <sub>3</sub> <sup>-</sup> XXVII	-37,66	-39,84	-2,18	-42,58
8	X+Br <sub>3</sub> <sup>-</sup> XXVIII	-38,33	-53,71	-15,38	-57,04
9	IX+Br <sup>-</sup> + Br <sub>2</sub> XXIX	-68,71	-172,68	-103,97	-161,26
10	X+Br <sup>-</sup> + Br <sub>2</sub> XXX	-74,05	-174,97	-100,92	-171,00
11	XXV+Br <sub>2</sub> XXIX	-38,76	-86,97	-48,20	-83,91
12	XXVI+Br <sub>2</sub> XXX	-44,29	-76,01	-31,72	-80,70

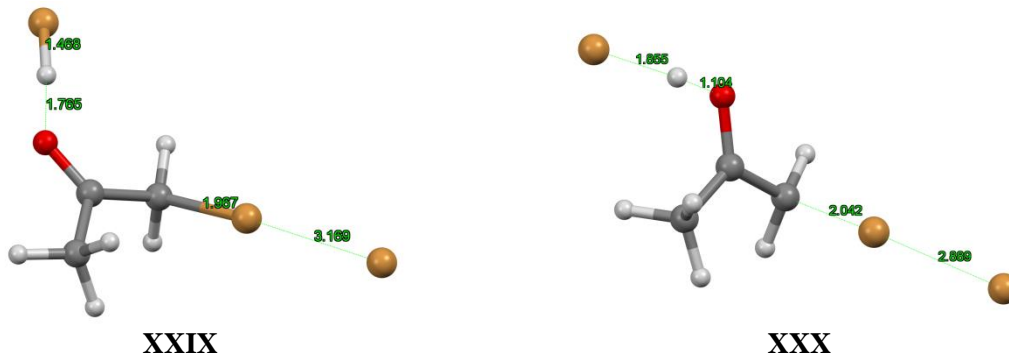


Рис. 6. Основные геометрические параметры тройных комплексов енолов ацетона с бромид-ионом и бромом

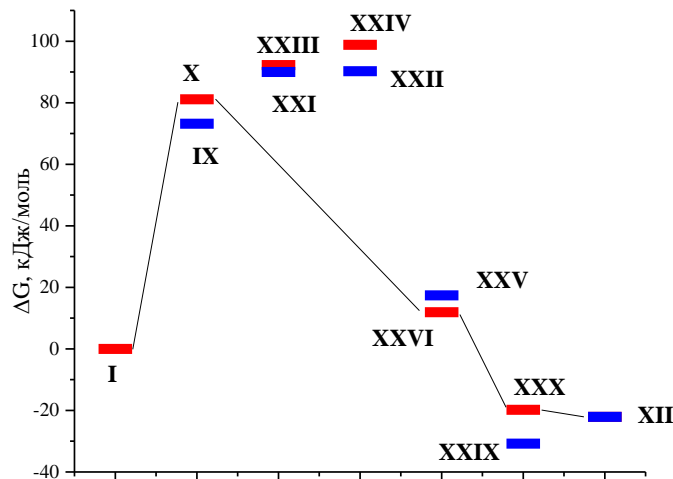


Рис. 7. Предполагаемая последовательность трансформаций ацетона I в реакции с бромом в присутствии бромида. Синим выделен поток через енол IX, красным – через енол X (син-перипланарный ротамер)

### 1.12. Взаимодействие енола с бромидом и дибромброматом водорода VI.

В отличие от дибромбромат-аниона VII, молекула дибромбромата водорода VI содержит области с выраженным положительным потенциалом ( $\sigma$ -полости), и в этом качестве способна взаимодействовать с нуклеофильными центрами молекулы енола. Однако при попытке оптимизировать структуру предполагаемого агрегата «дибромбромат водорода – енол – бромид» молекула дибромбромата водорода VI рассыпается, и в качестве относительно устойчивых образований получают структуры 1) с трудно интерпретируемыми мотивами связывания, 2) аналогичные комплексам с бромом. Следует полагать, что дибромбромат водорода VI вполне может реагировать с енолами, и принципиальных отличий (по сравнению с бромом) в продуктах нет.

### 1.13. Резюме теоретического рассмотрения.

Результаты проведенных расчетов в целом не противоречат давно установленному факту: в отсутствие дополнительного воздействия метил-

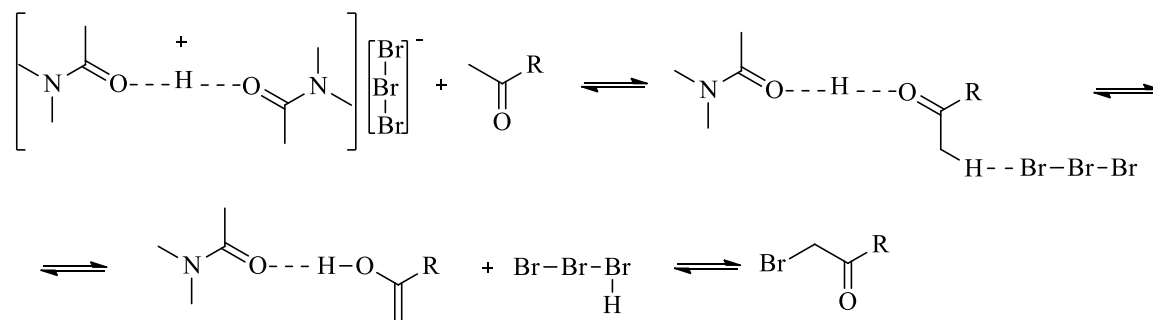
кетоны и молекулярный бром склонны образовывать лишь молекулярные аддукты, без разрыва старых и образования новых ковалентных связей. В эксперименте (при тщательной его подготовке) это наблюдалось как для ацетона, так и для ацетофенонов [22,25]. Чтобы создать новую ковалентную связь «углерод-бром», необходимо генерировать нуклеофильный центр на атоме углерода, а для этого перевести кетон в енольную форму. Для эффективного преобразования ацетона в енол (реагирующую форму бромирования) требуется не только катализ донором протона (общекислотный катализ), но и, по видимому, содействие молекул основания (растворителя) в отрыве протона от метильного атома углерода (общее основный катализ). В этом выводе нет ничего революционного: и кислотный, и основный катализ бромирования кетонов давно и хорошо известны. В препаративном отношении это означает небольшие, но существенные ограничения: недостаточно просто добавить бром к раствору кетона, нужно обеспечить появление кислотного катализатора (или внести его предварительно).

Реакция енола с бромом существенно облегчается при координации гидроксила с акцептором протона (комплексы **XXV...XXVIII**; общесосновное содействие). Таким акцептором могут выступать бромид- и дибромбромат-анионы, а также растворитель. Такой вывод ставит под сомнение продвигаемую ранее версию о бромировании в метаноле через эфир енола [14]; простые эфиры не столь активно связываются с основаниями, как спирты (енолы). Помимо содействия процессам депротонирования, дибромбромат-анион выступает в роли поставщика-депозитария активной частицы бромирования – молекулярного брома. Сам дибромбромат-анион электрофильных свойств не проявляет (хотя в литературе отстаивается такая версия [70]). Из этих выводов следуют простые рекомендации для проведения эффективного бромирования: 1) использовать неводный растворитель с высокой растворяющей способ-

ностью по отношению к кетону и бромирующему агенту, 2) поддерживать максимальную концентрацию протонодонара и протоноакцептора. В идеале было бы совместить функции электрофила (бромирующего агента), протонодонара и протоноакцептора. Это требование выполняется при использовании дибромбромата бис(N,N-диметилацетамид)водорода как бромирующего агента.

### 2.1. Взаимодействие кетонов с дибромброматом бис(N,N-диметилацетамид)водорода.

Примеры синтеза монобромкетонов с использованием дибромбромата бис(N,N-диметилацетамид)водорода (ДББ) как бромирующего агента приведены в Экспериментальной части. С учетом полученных результатов, для взаимодействия кетонов с дибромброматом бис(N,N-диметилацетамид)водорода можно предложить следующую схему:



Ключевая стадия в этой схеме – обмен молекулы диметилацетамида в комплексном катионе на родственную молекулу метилкетона; это сразу создает благоприятное окружение для протонирования кетогруппы и депротонирования метильной группы. Енол образуется уже в виде комплекса с протоноакцептором (диметилацетамид), и последующая реакция с бромом (или дибромброматом водорода) приводит к бромкетону. Детальное обоснование схемы требует специальных исследований.

### 2.2. Заключение по синтезу бромкетонов с использованием дибромбромата бис(N,N-диметилацетамид)водорода.

Для иллюстрации применимости дибромбромата бис(N,N-диметилацетамид)водорода как бромирующего агента для метилкетонов намеренно выбраны простые примеры, демонстрирующие, во-первых, справедливость теоретических выводов из раздела 1, во-вторых, преимущества предлагаемой синтетической схемы по сравнению с известными и широко используемыми подходами. Так, очевидно, кислотный катализ чрезвычайно полезен в этом процессе: для бромирования незамещенного ацетофенона

N-бромсукцинимидом были использованы добавки кислоты [29]. В отсутствие доноров протона реакция идет очень медленно (для завершения реакции АФ с дибромброматом тетрабутиламмония требуется более десяти часов [30], в сопоставлении с несколькими минутами при использовании дибромбромата бис(N,N-диметилацетамид)водорода). В пользу общесосновного содействия можно привести лишь косвенные соображения, – в более основном метаноле реакция идет существенно быстрее, чем в более кислой уксусной кислоте. В еще более основном ацетонитриле реакция идет еще медленнее, но это связано, вероятно, с большей устойчивостью (меньшей константой нестойкости) дибромбромата в этом растворителе [48,50], и, соответственно, меньшей концентрацией брома как активной частицы бромирования. Безотносительно к теоретическим представлениям, предлагаемый подход удобен уже тем, что не требует никаких дополнительных реагентов или катализаторов (как кислота при бромировании N-бромсукцинимидом [29], или хлорид алюминия в классическом синтезе с использованием брома [18]). Реакция ацетофенонов с дибромброматом

бис(N,N-диметилацетамид)водорода протекает быстро, гладко, не требует особых мер контроля; окончание процесса фиксируется уверенно, по резкому изменению цвета раствора. Выделение конечного продукта осуществляется легко и просто; в приведенных примерах следует просто отфильтровать продукт и промыть его водой, нет необходимости в экстракции или колоночной хроматографии [31,47]. Продукт получается с хорошим выходом, с невысоким содержанием остаточного исходного и продуктов полибромирования по метильной группе; как правило, его можно использовать для дальнейших превращений без дополнительной очистки. Ни разу не было отмечено появление продуктов бромирования в кольцо. Предлагаемый метод равно эффективен в масштабе сотен граммов и сотен миллиграммов, для бромирования ацетофенонов с донорными и акцепторными заместителями в бензольном кольце.

### Выводы

– Расчет в приближении wB97X-dgdzvp адекватно воспроизводит структуру молекулярных комплексов ацетона и брома;

– расчет правдоподобно описывает структуру предполагаемых интермедиатов бромирования ацетона, и позволяет построить работоспособную схему бромирования метилкетонов;

– эта простая схема не предполагает фундаментальных отличий для протекания реакции в воде и неводных средах, однако указывает на пути повышения селективности реакции при использовании реагентов, отличных от брома;

– предлагаемый синтетический подход позволяет легко и просто, в мягких условиях осуществить селективное монобромирование метилкетонов с высоким выходом.

### Список литературы

1. Smit W.A., Bochkov A.F., Caple R. *Organic Synthesis. The Science behind the Art.* – RSC Information Service, 1998. – 477 p.
2. Agrafiotis D.K. *Combinatorial informatics in the post-genomics era* / D.K. Agrafiotis, V.S. Lobanov, F.R. Salemme // *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2002. – Vol.5. – P. 337-346.
3. Erian A.W. *The Chemistry of  $\alpha$ -Haloketones and Their Utility in Heterocyclic Synthesis* / A.W. Erian, S.M. Sherif, H.M. Gaber // *Molecules.* – 2003. – No.11. Vol.8. – P. 793-865.
4. France S. *Recent Developments in Catalytic, Asymmetric  $\alpha$ -Halogenation: A New Frontier in Asymmetric Catalysis* / S. France, A. Weatherwax, T. Lectka // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – No.3. Vol.2005. – P. 475-479.
5. Saikia I. *Use of Bromine and Bromo-Organic Compounds in Organic Synthesis* / I. Saikia, A.J. Borah, P. Phukan // *Chem. Rev.* – 2016. – No.12. Vol.116. P. 6837-7042.
6. Jagatheesan, R. *Selective  $\alpha$ -bromination of aryl carbonyl compounds: prospects and challenges* / R. Jagatheesan, P. Ramesh, S. Sambathkumar // *Synth. Commun.* – 2019. – No.23. Vol.49. – P. 3265-3289.
7. *A practical synthesis of  $\alpha$ -bromo/iodo/chloro-ketones from olefins under visible-light irradiation conditions* / Z. Wang, L. Wang, Z. Wang, P. Li, Y. Zhang // *Chinese Chemical Letters.* – 2021. No.1. Vol.32. – P. 429-432.
8. Kimpe N. De, Verhe R. *The Chemistry of  $\alpha$ -Haloketones,  $\alpha$ -Haloaldehydes and  $\alpha$ -Haloimines*; John Wiley and Sons: Chichester, 1988. – P. 37, 1-119.
9. Carroll F.A. *Perspectives on Structure and Mechanism in Organic Chemistry.* – J. Wiley. Second Edition, 2010. – 443 p.
10. Lapworth A. *The action of halogens on compounds containing the carbonyl group* / A. Lapworth // *J. Chem. Soc. Trans.* – 1904. – Vol.85. – P. 30-42.
11. Bell R.P. *Kinetics of the chlorination of acetone in aqueous solution* / R.P. Bell, K. Yates // *J. Chem. Soc. (Resumed).* – 1962. – P. 1927-1933.
12. Kojima Y. *Brominations of aliphatic ketones* / Y. Kojima, K. Usui, S. Kawaguchi // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1972. – Vol.45. – P. 3127-3130.
13. Nathan W.S. *Constitutional factors controlling prototropic changes in carbonyl compounds. Part III. The prototropy of nuclear-substituted acetophenones* / W.S. Nathan, H.B. Watson // *J. Chem. Soc. (Resumed)* – 1933. – P. 217-220.
14. Toullec J. *Mechanism of Acetone Bromination in Methanol Containing Small Amounts of Water - Competition between Enol Path and Enol Ether Path* / J. Toullec, J.-E. Dubois // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – No.18. Vol.8. – P. 5518-5524.
15. Cox R.A. *The excess acidity method, the basicities, and rates and mechanisms of enolization, of some acetophenones and acetone, in moderately concentrated sulfuric acid* / R.A. Cox, C.R. Smith, K. Yates // *Can. J. Chem.* – 1979. – No.22. Vol.57. – P. 2887-2891.
16. Toullec J. *Kinetics and mechanism of the acid-catalyzed bromination of ring-substituted acetophenones in methanol. Thermodynamics of the ketone-acetal-enol ether system in methanol and water* / J. Toullec, M.El-Alaoui // *J. Org. Chem.* – 1986. – No.21. Vol. 51. – P. 4054-4061.
17. *Enolization of Aldehydes and Ketones: Structural Effects on Concerted Acid-Base Catalysis* / A.F. Hegarty, J.P. Dowling, S.J. Eustace, M.

- McGarraghy // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1998. No.10. Vol.120. – P. 2290-2296.
18. Cowper R. M. Phenacyl Bromide / R.M. Cowper, L.H. Davidson // *Org. Syn.* – 1939. – Vol.19. – P. 24-26.
19. Krohnke, F. Zur Theorie und Praxis der Halogenierung aktiver Methyl- und Methylengruppen // *Ber.* – 1936. – No.5. Vol.69. – P. 921-935.
20. McIntosh D. The systems hydrogen chloride-ethyl ether and hydrogen chloride-acetone / D. McIntosh // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1928 – No.3. Vol.3. – P. 81-85.
21. Laurent A. Camphorbromür / A. Laurent // *Liebigs Ann. Chem.* – 1843. – No.2. Vol.48. – P. 251-252.
22. Ward C.F. CCXLV. – Bromination of compounds containing the carbonyl group. (a) Pyruvic acid. (b) Acetophenone / C.F. Ward // *J. Chem. Soc., Trans.* – 1923. – Vol.123. – P. 2207-2213.
23. Hahn F.L. Über die Isolierung eines Enoldibromides und den Reaktionsverlauf bei der Bromierung von Acetophenon und ähnlichen Ketonen / F.L. Hahn. // *Ber.* – 1911. – No.2. Vol.44. – P. 1552-1553.
24. Hassel O. Direct structural evidence for weak charge transfer bonds in solids containing chemically saturated molecules / O. Hassel, C. Romming // *Quart. Rev. Chem. Soc.* – 1962. – No.1. Vol.16. – P. 1-18.
25. The competition between halogen bonds (Br $\cdots$ O) and C–H $\cdots$ O hydrogen bonds: the structure of the acetone-bromine complex revisited / R.H. Jones, K.S. Knight, W.G. Marshall, S.J. Coles, P.N. Horton, M.B. Pitak // *Cryst. Eng. Comm.* – 2013. – No.42. Vol.15. – P. 8572-8577.
26. Marshall W.G. Negative 2D thermal expansion in the halogen bonded acetone bromine complex / W.G. Marshall, R.H. Jones, K.S. Knight // *Cryst. Eng. Comm.* – 2018. – No.23. Vol.20. – P. 3246-3250.
27. Sampey J.R. Photochemical Bromination of Aryl Methyl Ketones / J.R. Sampey, E.M. Hicks // *J. Am. Chem. Soc.* – 1941. – No.4. Vol.63. – P. 1098-1101.
28. Water Effects upon the Photochemical Bromination of Acetophenone / E.M. Hicks, Myers H. Hicks, J.R. Sampey // *J. Am. Chem. Soc.* – 1942. – No.4. Vol.64. – P. 887-889.
29. Pravst I. Directed regioselectivity of bromination of ketones with NBS: solvent-free conditions versus water / I. Pravst, M. Zupan, S. Stavber // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – No.27. Vol.47. – P. 4707-4710.
30. Structure-Based Optimization of Potent and Selective Inhibitors of the Tyrosine Kinase Erythropoietin Producing Human Hepatocellular Carcinoma Receptor B4 (EphB4) / K. Lafleur, D. Huang, T. Zhou, A. Caflisch, C. Nevado // *J. Med. Chem.* – 2009. – No.20. Vol.52. – P. 6433-6446.
31. Zhang S.J. A Simple and Selective Procedure for  $\alpha$ -Bromination of Alkanones with [Bmim]Br<sub>3</sub> as a Promoter under Solvent-free Conditions / S.J. Zhang, Z.G. Le // *Chin. Chem. Lett.* – 2005. – Vol.16, No.12. – P. 1590-1592.
32. Hartwig J.F. Evolution of C–H Bond Functionalization from Methane to Methodology / J.F. Hartwig // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – No.1. Vol.138. – P. 2-24.
33. Halogen-Bond-Induced Consecutive C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H Aminations via Hydrogen Atom Transfer Relay Strategy / F. Wu, J.P. Ariyaratna, N. Kaur, N.E. Alom, M.L. Kennell, O.H. Bassiouni, W. Li // *Org. Lett.* – 2020. – No.6. Vol.22. – P. 2135-2140.
34. Neese F. «The ORCA program system» *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science.* – 2012. – No.1. Vol.2. – P. 73-78.
35. Neese F. «Software update: the ORCA program system, version 4.0» *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science.* – 2017. – No.1. Vol.8. – P. e1327.
36. The ORCA quantum chemistry program package / F. Neese, F. Wennmohs, U. Becker, C. Riplinger // *J. Chem. Phys.* – 2020. – No.22. Vol.152. – P.4108.
37. Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation / N. Godbout, D.R. Salahub, J. Andzelm, E. Wimmer // *Can. J. Chem.* – 1992. – Vol.70. – P. 560-571.
38. A New Basis Set Exchange: An Open, Up-to-date Resource for the Molecular Sciences Community / B.P. Pritchard, D. Altarawy, B.T. Didier, T.D. Gibson, T.L. Windus // *J. Chem. Inf. Model.* – 2019. – No.11. Vol.59. – P. 4814-4820.
39. Web Link: <https://www.basissetexchange.org>
40. Chai J.-D. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals / J.-D. Chai, M. Head-Gordon // *J. Chem. Phys.* – 2008. – No.8. Vol.128. – P. 084-106.
41. Mardirossian N. « $\omega$ B97X-V: A 10-parameter, range-separated hybrid, generalized gradient approximation density functional with nonlocal correlation, designed by a survival-of-the-fittest strategy» / N. Mardirossian, M. Head-Gordon // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2014. – No.21. Vol.16. – P. 9904-9924.

42. A look at the density functional theory zoo with the advanced GMTKN55 database for general main group thermochemistry, kinetics and non-covalent interactions / L. Goerigk, A. Hansen, C. Bauer, S. Ehrlich, A. Najibi, S. Grimme // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2017. – Vol.19. – P. 32184-32215.
43. Tian Lu 1 Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer / T. Lu, F. Chen // *J. Comput. Chem.* – 2012. – No.5. Vol.33. – P. 580-592.
44. Tian Lu 2 Quantitative analysis of molecular surface based on improved Marching Tetrahedra algorithm / T. Lu, F. Chen // *J. Mol. Graph. Model.* – 2012 – No.9. Vol.38. – P. 314-323.
45. Mikhailov V.A. Reaction of bromine with n,n-dialkylacetamides / V.A. Mikhailov, D.S. Yufit, Yu.T. Struchkov // *J. Gen. Chem. USSR (Engl.Transl.)*. – 1992. – No.2. Vol.62. – P. 322-327.
46. Leven P.A. Bromoacetone / P.A. Leven // *Org. Syn.* – 1930. – Vol.10. – P. 12-13.
47. Effects of  $\alpha$ -substitutions on structure and biological activity of anticancer chalcones // N.J. Lawrence, R.P. Patterson, L.-L. Ooi, D. Cook, S. Ducki // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – No.22. Vol.16. – P. 5844-5848.
48. Nelson I.V. Voltammetric evaluation of the stability of trichloride, tribromide, and triiodide ions in nitromethane, acetone, and acetonitrile / I.V. Nelson, R.T. Iwamoto // *J. Electroanal. Chem.* – 1964. – No.3. Vol.7. – P. 218-221.
49. Степин Б.Д. Анионгалогенаты щелочных металлов и аммония / Б.Д. Степин, В.Е. Плющев, А.А.Факеев // *Усп. хим.* – 1965. – No.11. Vol.34. – P. 1881-1907; *Russian Chem. Reviews.* – 1965. – No.11. Vol.34. – P. 811-826.
50. Обратимый распад дибромброматов в органических растворителях / Т.В. Дорохова, В.А. Михайлов, А.Л. Каниболоцкий, Т.М. Прокопьева, В.А. Савелова, А.Ф. Попов // *Теорет. и эксперим. химия.* – 2008. – №5. Т.44. – С. 298-305.
51. Iijima T. Zero-point Average Structure of a Molecule Containing Two Symmetric Internal Rotors. Acetone / T. Iijima // *Bull Chem. Soc. Jpn.* – 1972. – No.12. Vol.45. – P. 3526-3530.
52. Powell B.M. The temperature dependence of the crystal structures of the solid halogens, bromine and chlorine / B.M. Powell, K.M. Heal, B.H. Torrie // *Mol. Phys.* – 1984. – No.4. Vol.53. – P. 929-939.
53. Huber K. P., Herzberg G. *Molecular Spectra and Molecular Structure. IV. Constants of Diatomic Molecules*, van Nostrand Reinhold Co., N.Y., 1979, 716 p.
54. Crowder G. A. Rotational Isomerism in Bromoacetone and Fluoroacetone / G.A. Crowder, B.R. Cook // *J. Chem. Phys.* – 1967. – No.2. Vol.47. – P. 360-367.
55. Durig J.R. Raman and infrared spectra, conformational stability, barriers to internal rotation, vibrational assignment and ab initio calculation of bromoacetone / J.R. Durig, J. Lin, H.V. Phan // *J. Raman Spectrosc.* – 1992. – No.5. Vol.23. – P. 253-266.
56.  $^{13}\text{C}$  NMR, infrared, solvation and theoretical investigation of the conformational isomerism in 1-haloacetones (X=Cl, Br and I) / T.R. Doi, F. Yoshinaga, C.F.Tormena, R. Rittner, R.J. Abraham // *Spectrochim Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2005. – No.9. Vol.61. – P. 2221-2230.
57. Raman Study of Hydration Effect on Conformational Equilibria of Haloacetones / Y. Shiratori, Y. Nanba, M. Kato, Y. Taniguchi // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2003. – No.3. Vol.76. – P. 501-507.
58. Quantum Chemistry of  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$  Molecules: Structure and Stability, Isomerization Pathways, and Chirality Changing Mechanisms / M. Elango, G.S. MacIel, F. Palazzetti, A. Lombardi, V. Aquilanti // *J. Phys. Chem. A.* – 2010. – No.36. Vol.114. – P. 9864-9874.
59. King K.D. Kinetics of the gas-phase thermal bromination of acetone. Heat of formation and stabilization energy of the acetyl radical / K.D. King, D.M. Golden, S.W. Benson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1970. – No.19. Vol.92. – P. 5541-5546.
60. Pollack S.K. The enol of acetone / S.K. Pollack, W.J. Hehre // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – No.14. Vol.99. – P.4845-4846.
61. Chiang Y. Temperature coefficients of the rates of acid-catalyzed enolization of acetone and ketonization of its enol in aqueous and acetonitrile solutions. Comparison of thermodynamic parameters for the keto-enol equilibrium in solution with those in the gas phase / Y. Chiang, A.J. Kresge, N.P. Schnepf // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – No.11. Vol.111. – P. 3977-3980.
62. Nafe Z. Tohidi. Theoretical study of the effect of water clusters on the enol content of acetone as a model for understanding the effect of water on enolization reaction / Z. Tohidi Nafe, N. Arshadi // *Struct. Chem.* – 2021.
63. Ramette R.W. Thermodynamics of tri- and pentabromide anions in aqueous solution / R.W. Ramette, D.A. Palmer // *J. Solution Chem.* – 1986. – No.5. Vol.15. – 387-395.
64. High energy density electrolytes for  $\text{H}_2/\text{Br}_2$  redox flow batteries, their polybromide composition and influence on battery cycling limits / M. Küttinger, J.K. Włodarczyk, D. Daubner, P.



- Fischer, J. Tübke // RSC Adv. – 2021. – No.9. Vol.11. – P. 5218-5229.
65. Politzer P. Electrostatics and Polarization in sigma- and pi-Hole Noncovalent Interactions: An Overview / P. Politzer, J.S. Murray // Chem. Phys. Chem. – 2020. – No.7. Vol.21. – P. 579-588. [CrossRef].
66. Clark T. The  $\sigma$ -Hole Coulombic Interpretation of Trihalide Anion Formation / T. Clark, J.S. Murray, P. Politzer // Chem. Phys. Chem. – 2018. – No.22. Vol.19. – P. 3044-3049.
67. Zierkiewicz W. Noncovalent Bonds through Sigma and Pi-Hole Located on the Same Molecule. Guiding Principles and Comparisons / W. Zierkiewicz, M. Michalczyk, S. Scheiner // Molecules. – 2021. – No.6. Vol.26. – P. 1740.
68. Al12N12 nanocage as potential adsorbent for removal of acetone from environmental systems / M.T. Baei, A. Soltani, P.Torabi, S. Hashemian // Monatsh. Chem. – Chem. Monthly. – 2015. – Vol.146. – P. 891-896.
69. Polycentric binding in complexes of trimethylamine-N-oxide with dihalogens / O.M. Zarechnaya, A.A. Anisimov, E.Yu. Belov, N.I. Burakov, A.L. Kanibolotsky, V.A. Mikhailov // RSC Adv. – 2021. – Vol.11. – P. 6131-6145.
70. Toullec J. Enolisation of Simple Carbonyl Compounds and Related Reactions / J.Toullec // Adv. Phys. Org. Chem. – 1982. – Vol.18. – P. 1-77.
71. Wirz J. Kinetic studies of keto-enol and other tautomeric equilibria by flash photolysis / J. Wirz J. // Adv. Phys. Org. Chem. – 2010. – Vol.44. – P. 325-356.
72. Tapuhi E. Base-catalyzed halogenation of acetone / E. Tapuhi, W.P. Jencks // J. Am. Chem. Soc. – 1982. – No.21. Vol.104. – P. 5758-5765.
73. Haas Y. Photochemical  $\alpha$ -cleavage of ketones: revisiting acetone / Y. Haas // Photochem. Photobiol. Sci. – 2004. – No.1. Vol. 3. – P. 6-16.
74. Halide Photoredox Chemistry / L. Troian-Gautier, M.D. Turlington, S.A.M. Wehlin, A.B. Maurer, M.D. Brady, W.B. Swords, G.J. Meyer // Chem. Rev. – 2019. – No.7. Vol.119. – P. 4628-4683.

**O.M. Zarechnaya /Cand. Sci. (Chem.), V.A. Mikhailov /Cand. Sci. (Chem.)/**  
*L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry (Donetsk)*

## NONCOVALENT INTERACTIONS IN THE SYNTHESIS OF COVALENTLY BONDED HETEROATOM COMPOUNDS. II. BROMINATION OF METHYLKETONES

**Background.** Being powerful building blocks, monobromoketones (MBK) are widely used in organic synthesis. Though a number of MBKs are commercially available, this is not enough to satisfy permanently growing needs of medicinal and materials chemistry. Current theoretical models and experimental techniques do not provide an access to fast constructing of highly diverse libraries of pure monobromoketones.

**Materials and methods.** Geometry, wave functions and thermochemistry for starting materials, intermediates and products were computed in a frame of DFT/wB97X/dgdzvp under ORCA codes 4.2.1, and compared with experimental data. Single point calculations on the  $\omega$ B97X-V/dgdzvp level were used to specify potential energy for stationary points. Electron density distribution and molecular electrostatic potential were calculated with Multiwfn v.3.8, and interpreted in accordance with Bader AIM theory. Structure and purity of monobromoketones obtained were thoroughly examined with <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra, and compared with literature data (melting points and boiling points). Synthetic procedures proposed for monobromoketones were repeated with slight variations, to avoid any doubts in reproducibility.

**Results.** Monomethylketones are prone to produce molecular complexes in reaction with dibromine under usual conditions (and more effectively, at low temperature). Relative stability of these species depends on two noncovalent interactions: halogen bonding Br...O and hydrogen bonding C-H...O, acting simultaneously. These complexes are not good intermediates for monobromination, due to uncertainty in further transformations of complexes. More straightforward is ketone enolization and subsequent interaction of highly nucleophilic enol with any source of active bromine. Proposed reagent bis(N,N-dimethylacetamide)hydrogen dibromobromate is the best choice for combined activity in both processes, namely acid-catalyzed enolisation of ketone, and subsequent bromination of enol.

**Conclusion.** Efficient synthetic protocol for monobromination of methylketones have been proposed, based on detailed mechanistic analysis of model acetone reactions. Crude products often are appropriate for further synthetic applications without purification. High yield and simple procedures are the main advantages of developed method.

**Keywords:** *monobromoketones, monobromination protocol, bis(N,N-dimethylacetamide)hydrogen di-bromobromate, noncovalent interactions.*

**Сведения об авторах**

**О.М. Заречная**

Телефон: +380 (62) 311-68-29

**В.А. Михайлов**

ORCID iD: 0000-0002-4184-1805

Телефон: +380 (62) 311-68-24

E-mail: v\_mikhailov@yahoo.com

*Статья поступила 15.02.2021 г.*

*© О.М. Заречная, В.А. Михайлов, 2021*

*Рецензент д.х.н., проф. Л.Ф. Бутузова*

