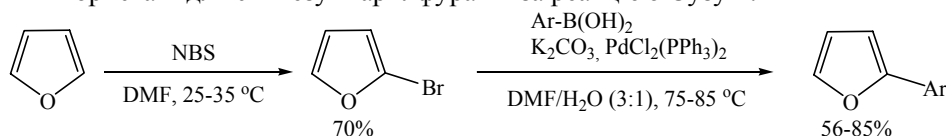


2.11. Гетероциклічні сполуки. П'ятичленні гетероцикли

Галогенування гетероциклічних сполук *N*-галосукцинімідами не є селективним. Залежно від умов реакції та природи субстрату утворюються різні продукти, галогеновані в ядро або в бічні ланцюги. Велика кількість робіт стосується бромовання NBS у бічні ланцюги гетероциклічних сполук. Одержані у такий спосіб бромометилпохідні є важливими продуктами, що широко використовуються в органічному синтезі. Як правило, процес бромовання відбувається за радикальним механізмом і характеризується високою селективністю.

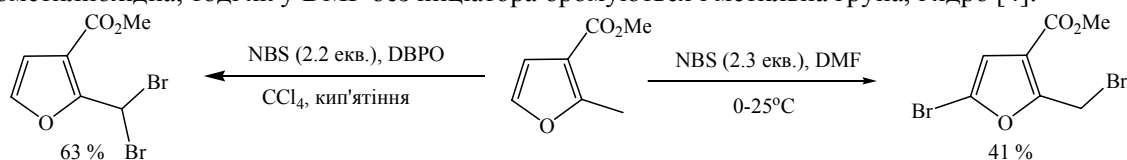
Фурани

Розроблено прямий ефективний метод одержання 2-бромованого фурану з застосуванням NBS в DMF [1], які далі можуть бути використані для синтезу 2-арилфуранів за реакцією Сузукі:



2-Метилфуран дає 2-бромометилфуран [2]. У молекулах 2,5-диметилфурану та 2,6-диметил- γ -пірону бромуються тільки одна з двох метильних груп [2, 3].

При бромованні метил 2-метил-3-фуоату NBS у CCl_4 у присутності бензоїлпероксиду утворюється дибромометилпохідна, тоді як у DMF без ініціатора бромуються і метильна група, і ядро [4]:

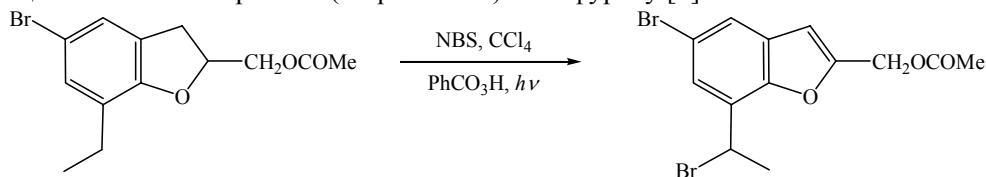


Бромовання 2-метилбензо[*b*]фурану NBS у THF за кімнатної температури проходить у 3 положення та дозволяє отримати 3-бromo-2-метил-бензо[*b*]фуран з виходом 85% [5].

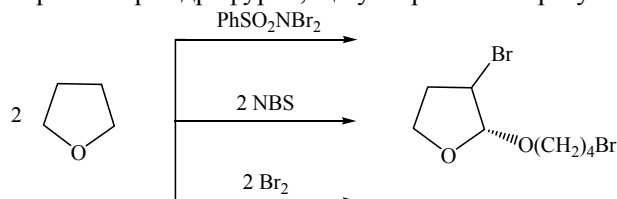


При реакції *N*-галогеносукцинімідів з 2-заміщеними 2,3-дигідробензофуранами [6] та 2-заміщеними октагідробензофуранами [7] галогенування відбувається в положення 3.

Реакція 2-ацетоксиметил-5-бromo-7-етил-2,3-дигідробензофурану з NBS може відбуватися як у бензильне положення 7 етильної групи, так і в дигідробензофурановий цикл, що зазнає ароматизації з утворенням 2-ацетоксиметил-5-бromo-7-(1-бromoетил)бензофурану [8].



Досліджувалися реакції бромовання тетрагідрофурану за допомогою різних бромуючих засобів, а саме NBS, *N,N*-дибромобензенсульфонаміду та Br_2 в CCl_4 , причому основним продуктом в усіх випадках є *транс*-2-(4'-бромобутокс)-3-бромотетрагідрофуран, що утворюється в результаті розкриття циклу [9].



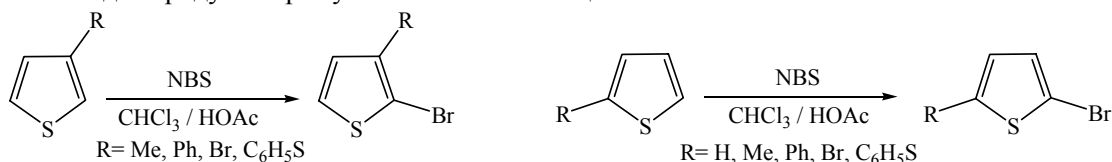
Література

1. M.-A. Raheem, J. R. Nagireddy, R. Durham, W. Tam. *Synth. Comm.* 40, 2138-2146 (2010).
2. Vuu-Hoї, Lecocq J. *Compt. rend.* 222, 1441 (1946).
3. Lecocq J. *Ann. Chim.* 3, 62 (1948).
4. H. Khatuya. *Tetrahedron Lett.* 42, 2643-2644 (2001).
5. T. Yamaguchi, M. Irie. *J. Org. Chem.* 70, 10323 (2005).
6. Williams, M. R., Miknis, F. G. *Tetrahedron Lett.* 31, 4297-4300 (1990).
7. Miknis, F. G., Williams, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 536-547 (1993).
8. Weerawarna A.S., Guha-Biswas M., Nelson L.W. *J. Heterocycl. Chem.* 28, 1395-1403 (1991).
9. Y. Kamiya, S. Takemura, Y. Ueno. *Chem. Pharm. Bull.* 17, 520-522 (1969).

Тіофени

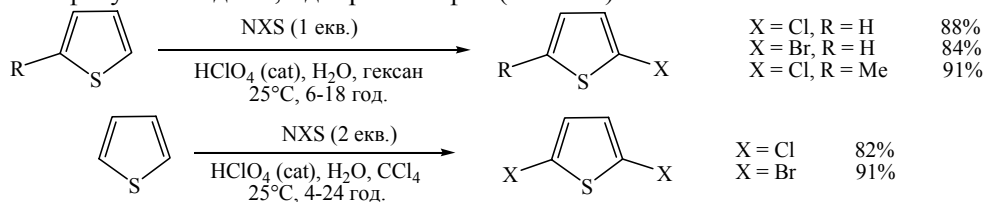
Тіофен легко реагує з NBS в органічних розчинниках (CH_2Cl_2 , AcOH тощо) з утворенням 2-бромотіофену, але з дуже низьким виходом (~30%) [19].

При обробці NBS у системі HOAc-CHCl_3 за кімнатної температури або за трохи підвищених температур 3-метил-, 3-феніл-, 3-фенілтіо- і 3-бромотіофени бромуються в 2 положення [20]. Бромовання 2-метил-, 2-феніл-, 2-фенілтіо- та 2-бромотіофенів за аналогічних умов дає 5-бромопохідні. Тіофен спочатку перетворюється в 2-бромотіофен, але зрештою дає продукт дибромовання - 2,5-дибромотіофен. Аналогічні результати одержано також з використанням сумішей $\text{CCl}_4\text{-HOAc}$. Бромовання 2-метил- або 3-метилтіофенів за допомогою NBS у CCl_4 на додаток до значних кількостей бромованих в ядро продуктів також дає продукти бромовання в бічний ланцюг.

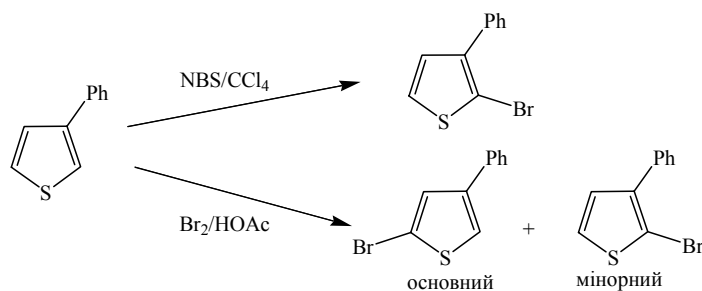


При бромованні 2-ацетилтіофену та його похідних NBS в оцтовому ангідриді та льодяній HOAc бром заміщує атом гідрогену у 5 положенні тіофенового циклу [21]. Описаний метод також використано для одержання 2-бромотіофенів з тіофену (74%).

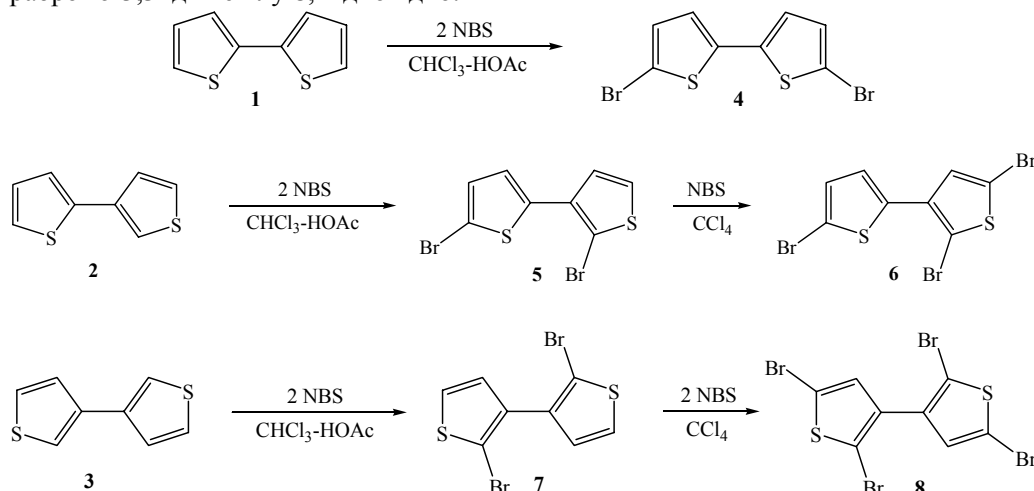
Каталітичні кількості 70% HClO_4 ініціюють регіселективне галогенування тіофену, його 2-метил-, 2-галогено- (хлор, бром, йод) і 3-бромопохідних *N*-галогеносукцинімідами (NXS , $\text{X} = \text{Cl}$ або Br) у двофазових системах тверде тіло - рідина (NXS /гексан або NXS/CCl_4) за кімнатної температури з утворенням продуктів, галогенованих в ядро [22]. Наприклад, тіофен перетворюється в 2-галогено- або 2,5-дигалогенопихідні (виходи 82-98%) при використанні 1 або 2 екв. NXS , відповідно. Несиметричні 2,5-дигалогенотіофени (70-82%) одержано в результаті реакції 2-галогенотіофенів з відповідним NXS . Реакція 3-бромотіофену з NBS дає 2,3-дибромотіофен (93-99 %).



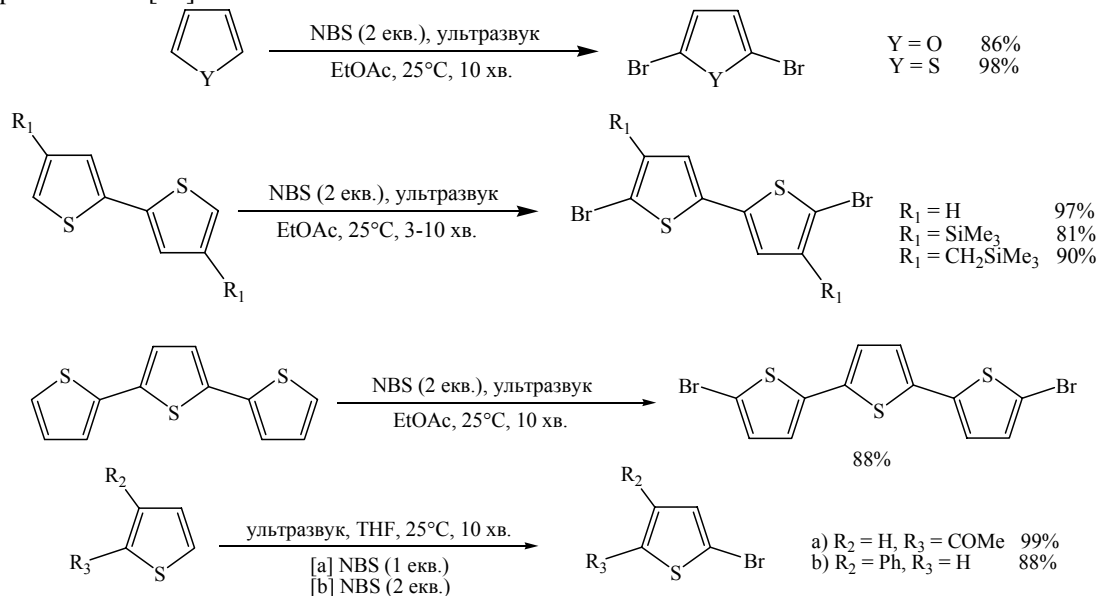
При бромованні 3-фенілтіофену молекулярним бромом та NBS одержано різні результати: з бромом у киплячій HOAc одержано суміш монобромованих продуктів, 5-бromo-3-фенілтіофену (головний продукт) і 2-бromo-3-фенілтіофену (мінорний) у співвідношенні 2:1, тоді як при застосуванні NBS у CCl_4 у присутності ініціатора бензоїлпероксиду одержано винятково 2-бromo-3-фенілтіофен [23].



Реакція 2,2'-дитієнілу **1**, 2,3'-дитієнілу **2** та 3,3'-дитієнілу **3** з NBS у системі CHCl_3 -HOAc веде до утворення 5,5'-дибромо-2,2'-дитієнілу **4**, 2',5-дибромо-2,3'-дитієнілу **5** і 2,2'-дибромо-3,3'-дитієнілу **7**, відповідно [24]. Реакція **2** і **3** з надлишком NBS у CCl_4 веде до утворення 2',5,5'-трибромо-2,3'-дитієнілу **6** і 2,2',5,5'-тетрабромо-3,3'-дитієнілу **8**, відповідно.

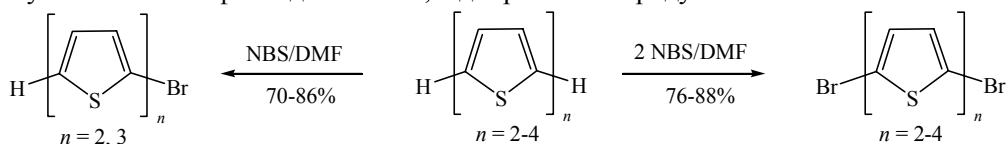


Розроблено метод бромовання тіофенів та оліготіофенів NBS при застосуванні ультразвукового опромінення, причому вихід бромотіофенів значною мірою залежить від структури вихідного тіофену та природи розчинника [25].

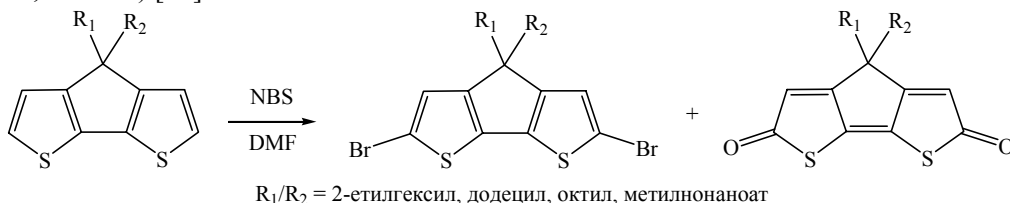


Селективний синтез моно- і дибромованих оліготіофенів можна виконати за допомогою системи NBS/DMF [26]. Селективність бромовання знижується зі збільшенням довжини ланцюга оліготіофенів.

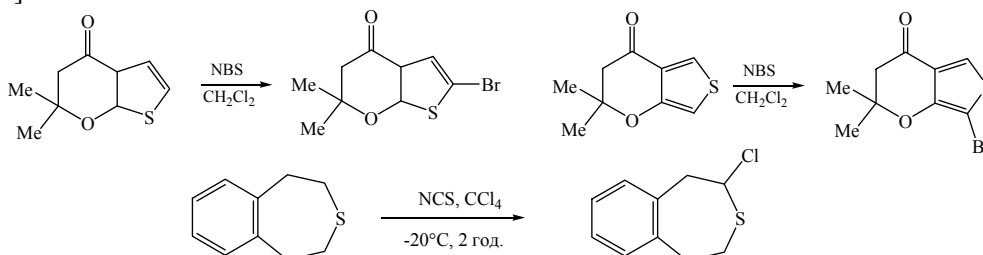
Так, за описаних умов вихід 5-бромобітіофену становить 81%, 5-бромотертіофену – 73 %, кватертіофену – 60%. Дибромовання оліготіофенів дає чисті α,α -дибромовані продукти.



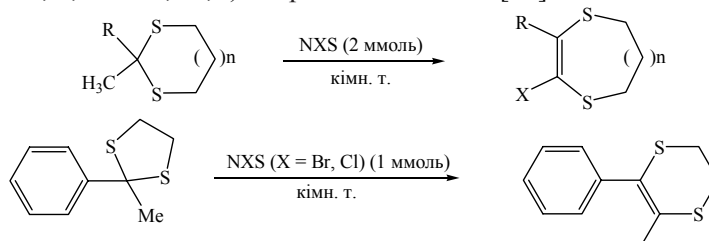
Бромовання циклопентадитіофенових (CPDT) похідних за допомогою NBS дає доступ до 2,6-дибромо-4*H*-циклопента[2,1-*b*:3,4-*b'*]дитіофенів або до 2*H*-циклопента[2,1-*b*:3,4-*b'*]дитіофен-2,6(4*H*)-діонів (CPDT-2,6-diones) [27].



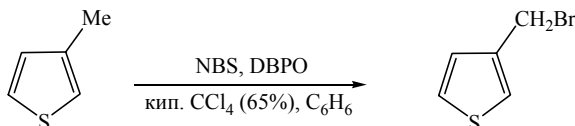
Такі аналоги тіофену як тісно[2,3-*b*]- і тісно[3,4-*b*]пірани також зазнають відносно легкого бромовання NBS [28]. Хлорування 3-тіабензоциклогептану *N*-хлоросукцинімідом відбувається у 2 положення [29].



Реакції 1,3-дитіоланів та 1,3-дитіанів, одержаних з різних арилметилкетонів, з NBS, NCS і NIS відбуваються за м'яких умов з розширенням циклу та одержанням моногалогено-1,4-дитієнів та -1,4-дитієпінів, відповідно ($n = 0, 1$; $X = \text{Br, Cl, I}$) з гарними виходами [30].



3-Метилтіофен бромуються при дії NBS за бензильним положенням у присутності бензоїлпероксиду у бензені [31] або CCl_4 [32].



2,5-Диметилтіофен при нагріванні з NBS дає 5-метил-2-тієнілбромід [33].

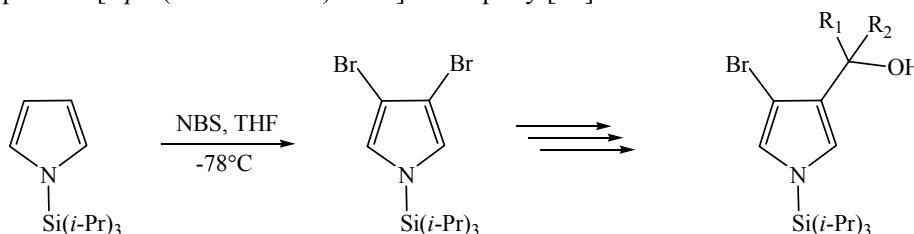
Література

19. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии, Москва: Химия, 1968, 135-139.
20. R. M. Kellog, A. P. Schaap, E. T. Harper, H. Wynberg. *J. Org. Chem.* 33, 2902-2909 (1968).
21. В. А. Смирнов, А. Е. Липкин. *XTC* 2, 185-187 (1973).
22. Y. Goldberg, H. Alper. *J. Org. Chem.*, 58, 3072-3075 (1993).
23. S. Gronowitz, N. Gjöes, R. M. Kellogg, H. Wynberg. *J. Org. Chem.*, 32, 463-464 (1967).
24. R.M. Kellog, A.P. Schaap, H. Wynberg. *J. Org. Chem.*, 34, 343-346 (1969).

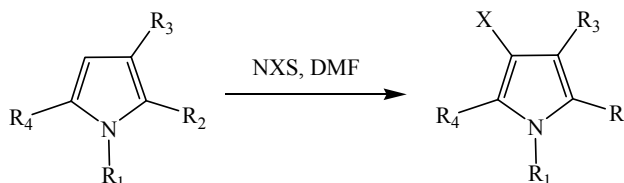
25. P. Arsenyan, E. Paegle, S. Belyakov. *Tetrahedron Lett.*, 51, 205–208 (2010).
26. P. Bäuerle, F. Würthner, G. Götz, F. Effenberger. *Synthesis*, 1099-1103 (1993).
27. L. Marin, S. Van Mierloo, Y. Zhang, K. Robeyns, B. Champagne, P. Adriaensens, L. Lutsen, D. Vanderzande, W. Maes. *Tetrahedron*, 69, 2260-2267 (2013).
28. Turchi J. I., Press B. J., McNally J. J., Bonner P. M., Sorgi L. K. *J. Org. Chem.*, 58, 4629-4633 (1993).
29. Desilets S., St.-Jacques M. *Can. J. Chem.*, 70, 2650-2658 (1992).
30. H. Firouzabadi, N. Iranpoor, A. Garzan, H. R. Shaterian, F. Ebrahimzadeh. *Eur. J. Org. Chem.*, 416-428 (2005).
31. E. Campaigne, B. F. Tullar. *Org. Synth.*, 4, 921 (1963); 33, 96 (1953).
32. Campaigne, Le Suer. *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1555 (1948); Campaigne, Le Suer. *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 333 (1949); K. Dittmer, R. P. Martin, W. Herz, S. J. Cristol. *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1201-1204 (1949).
33. Вуу-Ної, Lecocq J. *Compt. rend.*, 222, 1441 (1946).

Піроли

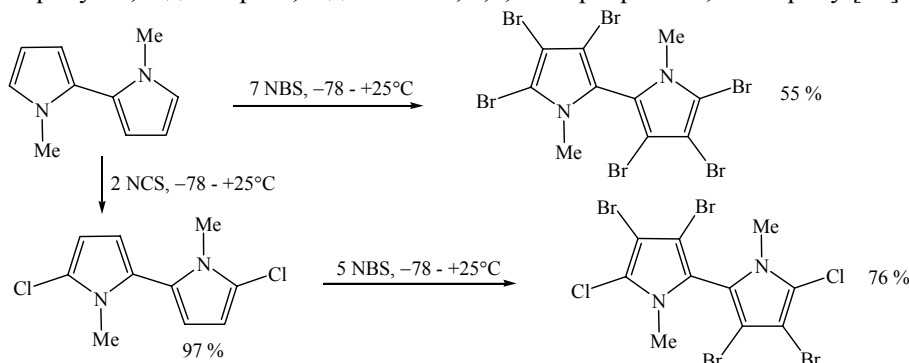
Бромовання за допомогою NBS в THF застосовується в синтезі несиметричних 3,4-дизаміщених піролів з 3,4-дибромо-1-[*mpic*(1-метилетил)силіл]-1*H*-піролу [34].



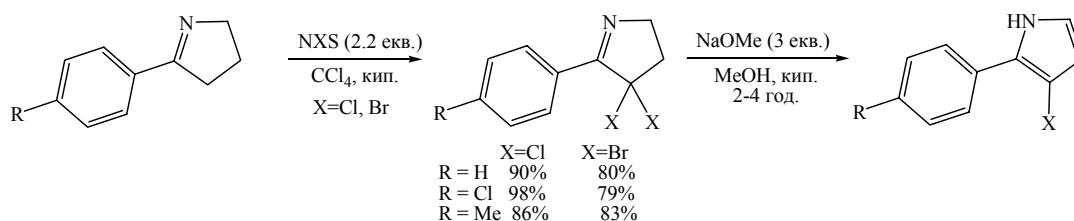
Монобromo-, монохлоро- та моноіодопіроли одержано при застосуванні *N*-галогеносукцинімідів у DMF [35].



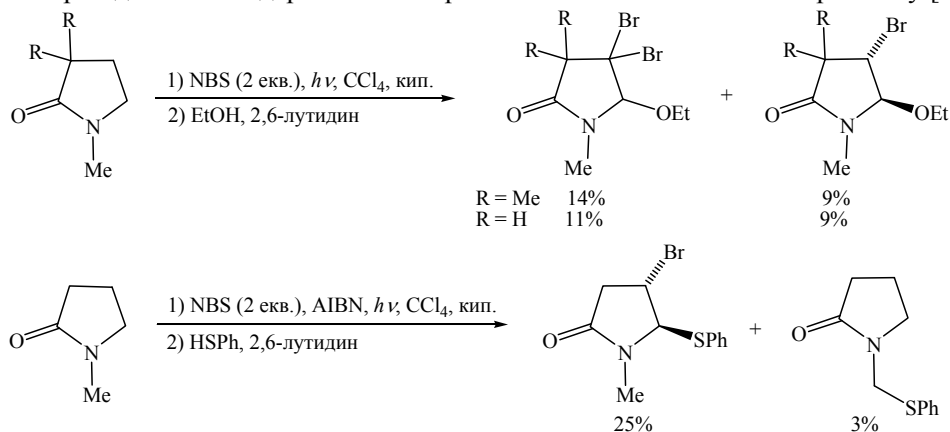
Прикладом високої реакційної здатності піролу може слугувати синтез 1,1'-диметил-3,3',4,4',5,5'-гексабромо-2,2'-біпіролу і 5,5'-дихлоро-1,1'-диметил-3,3',4,4'-тетрабромо-2,2'-біпіролу [36].



3-Хлоро- і 3-бромо-2-арилпіроли, що є потенційно фізіологічно активними сполуками в агрохімії та фармацевтиці, можна одержати з відповідних 2-арил-1-піролінів шляхом α,α -дигалогенування NXS і наступного монодегідрогалогенування при застосуванні MeONa в MeOH [37].



Полізаміщені піролідин-2-они одержано з використанням NBS як ключового реагенту [38].



Література

- P. W. Shum, A. P. Kozikowski. *Tetrahedron Lett.* 31, 6785-6788 (1990).
- E. Aiello, G. Dattolo, I. D'Asdia. *J. Heterocyclic Chem.* 19, 977-979 (1982).
- G. W. Gribble, D. H. Blank, J. P. Jasinski. *Chem. Commun.* 2195-2196 (1999).
- N. De Kimpe, K. A. Tehrani, C. Stevens, P. De Cooman. *Tetrahedron*, 53, 3693-3706 (1997).
- Easton C. J., Pitt M. J., Ward C.M. *Tetrahedron*, 51, 12781-12790 (1995).