

## **КАТИОНОИДНЫЕ ГАЛОГЕНОТРОПНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ**

*В статье обобщены и систематизированы литературные сведения, посвященные одной из актуальных проблем современной органической химии — катионоидным галогенотропным перегруппировкам. Анализируются основные закономерности миграций атомов галогена в ряду ароматических и гетероциклических соединений, механизмы этих превращений, а также основные аспекты практического использования реакций типа «танец галогена» в синтезе биологически активных веществ и природных соединений.*

Среди разнообразных перегруппировок органических соединений важную роль играют катионоидные превращения, в процессе которых преобразование субстрата осуществляется за счет перемещения положительно заряженной частицы [1]. Наиболее полно в литературе представлены прототропные перегруппировки. К ним относятся такие известные реакции, как кето-енольная, лактам-лактимная, кольчато-цепная и другие виды таутомерных превращений [1], в частности, в химии нитросоединений большое внимание уделяется взаимопревращениям нитро- и изонитропроизводных, а также нитроаллил-нитровинильных изомеров [2, 3].

Оригинальными объектами для изучения прототропных перегруппировок являются впервые синтезированные и изучаемые на кафедре органической химии РГПУ им. А. И. Герцена гетероциклические нитропроизводные ряда тиолен-1,1-диоксида [3–5]. Влияние функциональных групп ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2$ ) значительно активизирует СН-кислотные свойства нитротиолен-1,1-диоксидов по сравнению с нитроалкенами [3] и тиолен-1,1-диоксидами [6], вследствие чего они вступают в реакцию прототропной аллил-винильной изомеризации в предельно мягких условиях — в отсутствие оснований в растворах полярных растворителей при комнатной температуре [5, 7].

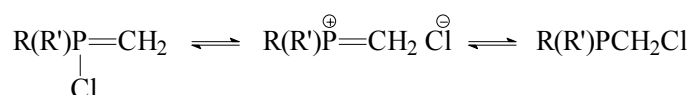
Для оксимов нитротиоленон-1,1-диоксидов [8, 9] была обнаружена другая разновидность прототропных превращений — оксим-нитронная таутомерия, обусловленная влиянием нитрогетероцикленовой системы на специфику поведения оксимной группы [10, 11]. Следует отметить, что именно в ряду оксиминопроизводных нитросульфолонов и их фосфолоновых аналогов данный вид перегруппировок был впервые открыт и экспериментально подтвержден методом рентгеноструктурного анализа [10–12].

Принципиально новыми моделями, способными к участию в катионоидных перегруппировках, явились галогеннитротиолен-1,1-диоксиды — легкодоступные, полифункциональные производные нитросульфолена [13–16]. Сочетание в гетероцикле трех электроноакцепторных заместителей (SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, Hal) обуславливает повышенную лабильность этих веществ, вследствие чего они могут претерпевать не только прототропные [17], но и галогенотропные превращения [18, 19]. На фоне всесторонне изученных прототропных перегруппировок галогенотропные реакции являются достаточно редким химическим процессом. Первые сведения о галогенотропных превращениях появились в литературе в начале пятидесятых годов [20, 21]. В этих публикациях перегруппировки с перемещением атома галогена рассматривались как неожиданные и необъяснимые, однако уже через десять лет явление галогенотропии становится широко обсуждаемой проблемой и активно исследуется химиками разных научных школ. В настоящее время процессы миграции галогена обсуждаются в литературе не только как интересные с теоретической точки зрения явления, но и как прогнозируемые реакции, используемые для целенаправленного синтеза труднодоступных веществ.

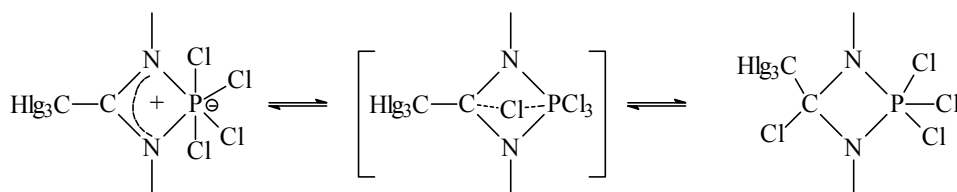
Сведения о реакциях типа «танец галогена» в историческом ракурсе развития проблемы наиболее полно обобщил J. Frohlich в обзоре, опубликованном в 1994 году [22]. Вместе с тем за последние годы появилось значительное число работ, существенно пополнивших библиографию галогенотропных перегруппировок. В этой связи представляется целесообразным проанализировать результаты последних исследований и систематизировать имеющиеся литературные данные с учетом структуры исходных субстратов и характера частиц, участвующих в реакциях.

### 1. Общие сведения о галогенотропных реакциях

По характеру мигрирующей частицы галогенотропные реакции можно разделить на анионоидные и катионоидные. Типичным примером анионной галогенотропии является 1,2(C–P)-хлоротропная перегруппировка, наблюдавшаяся О. И. Колодяжным с сотрудниками при изучении равновесных превращений между Р-галогенилидами и галогенметилфосфинами (III) [23, 24], сопровождающихся изменением координации атома фосфора P<sup>V</sup> и P<sup>III</sup>.

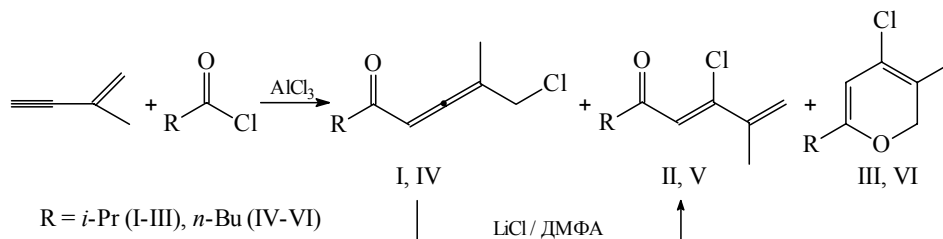


Близкие по характеру анионоидные перегруппировки были описаны Л. Н. Марковским [25]. Он показал, что перемещение аниона хлора в триаде C–N–P сопровождается изменением координации атома фосфора P<sup>VI</sup> в P<sup>V</sup>.



В ряде случаев авторы, констатируя факт галогенотропных превращений, не обсуждают механизмы реакций. Так, армянскими учеными было замечено,

что продукты 1,4-присоединения алканойлхлоридов к 2-метил-1-бутен-3-ину в реакционном растворе претерпевают 1,3-хлоротропную миграцию с образованием (Z)-3-хлор-2-метил-1,3-алкадиен-5-онов [26], но никаких предположений о возможном маршруте реакции авторы не приводят.

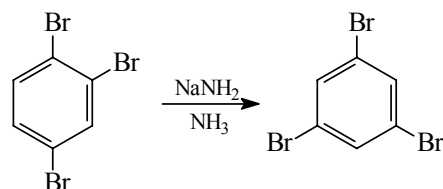


Среди публикаций, посвященных галогенотропным перегруппировкам, значительное место занимают работы, изучающие катионоидные процессы. Впервые вероятность таких превращений предположил S. Gronowitz в 1955 году при обсуждении результатов реакции галоген-литиевого обмена в ряду бромпроизводных тиофена [27]. Уже в шестидесятые годы публикуются статьи, в которых рассматриваются галогенотропные катионоидные превращения бензолов [28], пиридинов [29] и пятичленных азотсодержащих гетероциклов [30]. Согласно литературным данным, такие перегруппировки инициируются сильными основаниями (преимущественно амидами щелочных металлов) или литийорганическими соединениями (бутиллитий, диизопропиламид лития и т.п.). Для обозначения катионоидных галогенотропных перегруппировок используются названия: «бросок галогена», «миграция галогена», «галогенотропная изомеризация» или «танец галогена». Логично рассмотреть основные закономерности этих реакций для различных типов галогенсодержащих субстратов.

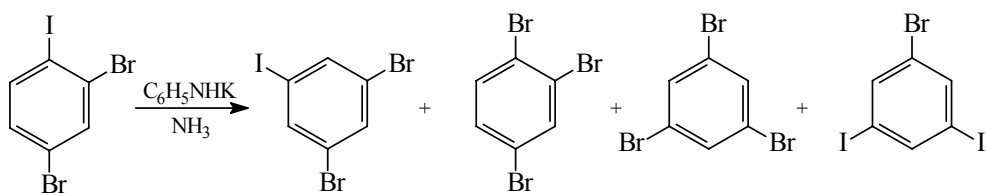
## 2. Катионоидные галогенотропные перегруппировки в ряду ароматических карбо- и гетероциклических систем

### 2.1. Галогензамещенные бензола

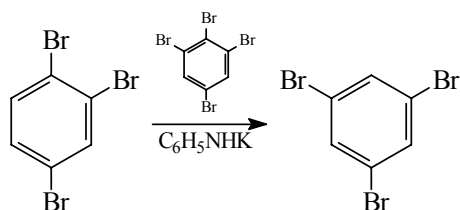
Впервые галогенотропную перегруппировку в ряду галогензамещенных бензола зафиксировали J. Wotiz и F. Huba [31, 32] в 1958 году. При изучении взаимодействия 1,2,4-трибромбензола с амидом натрия в жидком аммиаке с целью синтеза галогенированных ароматических аминов они неожиданно для себя выделили 1,3,5-трибромбензол [32].



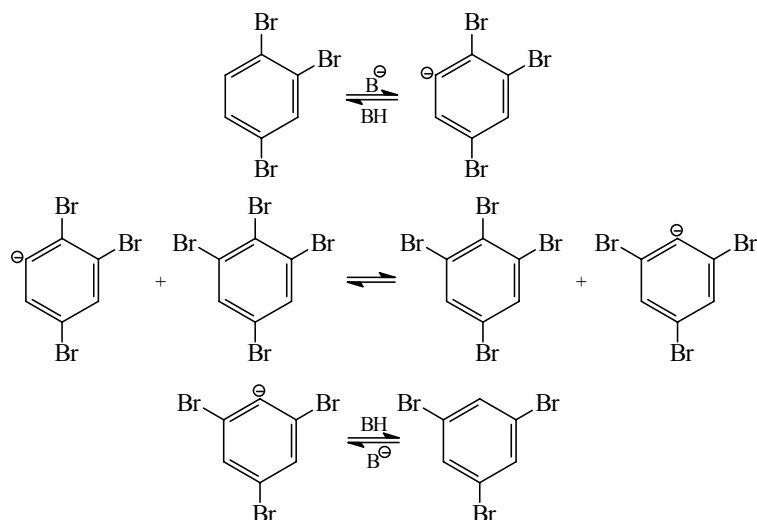
Одновременно J. F. Bunnett публикует данные, согласно которым действие анилада калия на 2,4-дибром-1-йодбензол вызывает перемещение атомов брома и йода, в результате чего образуется смесь полигалогенидов [28]. В качестве гипотезы был предложен ариновый механизм межмолекулярной миграции атомов галогена [33], который позднее был отвергнут.



С целью изучения механизма наблюдаемых превращений J. F. Bunnett с сотрудниками провел обстоятельное исследование, в котором весьма существенными оказались некоторые отрицательные эксперименты. Так, им не удалось изомеризовать 1,3,5-трибромбензол в 1,2,4-трибромбензол, а также сделать изомеризацию 1,2,4-трибромбензола полной, несмотря на широкое варьирование условий [34–36]. Вместе с тем, авторы установили, что смещение равновесия при перегруппировке 1,2,4-трибромбензола в 1,3,5-трибромбензол достигается в присутствии тетрабромбензола [34].



На основании этого J. F. Bunnett предложил механизм реакции, ключевой стадией которой является нуклеофильная атака 2,3,5-трибромфенильного аниона по атому брома молекулы тетрабромбензола, вызывающая переход катиона брома от одного углеродного атома к другому [34]. В этом процессе именно тетрабромбензолу отводится центральная роль как «сокатализатору» бромотропной перегруппировки.

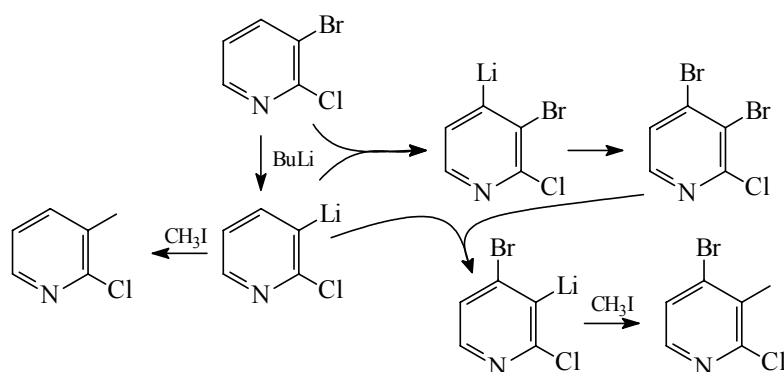


Такая схема миграции положительного галогена характеризуется авторами как «версия  $(2n + 1)$ -галогена», что отражает суммарное число атомов галогена

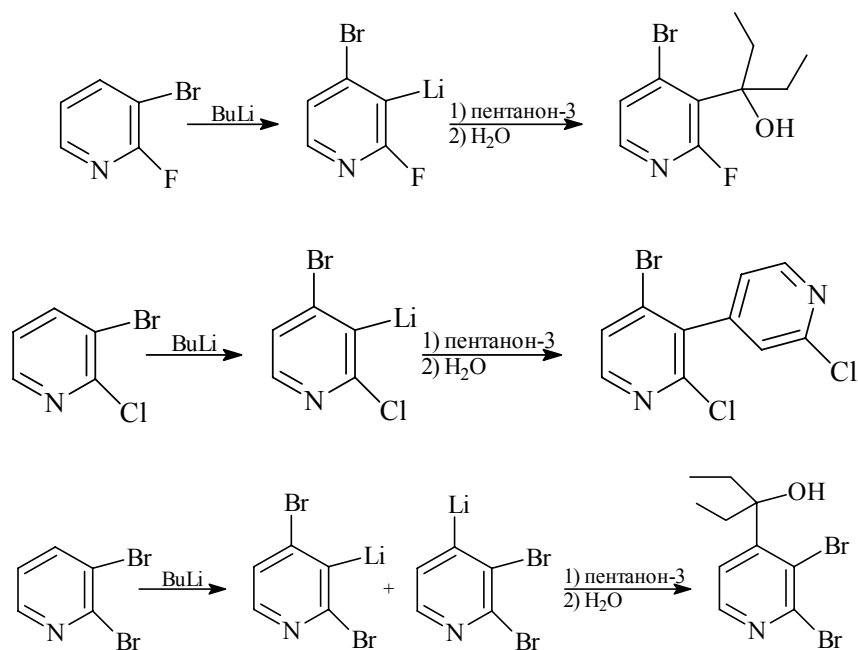
на, содержащихся в реагирующих частицах на основной стадии перегруппировки: в анионе —  $n$  атомов галогена, в молекуле полигалогенида —  $n + 1$ . Соответственно, реакцию при участии три- и тетрагалогенбензолов обозначили как версию «семи галогенов» [33, 34]. В работах [37–39] показано, что миграция катионоидного брома может происходить и по версии « $2n$ -галогенов». В частности, такой механизм использовался для описания процесса диспропорционирования ди- и тетрабромбензолов [33, 34, 36]. Обобщая свои экспериментальные исследования, J. F. Bunnett подчеркивает, что галогенотропные перегруппировки в бензольных системах характерны только для бром- и йодпроизводных, при этом промежуточный анион должен содержать в *орто*-положении атом галогена [40–42].

## 2.2 Галогензамещенные пиридина и других азотсодержащих гетероциклов

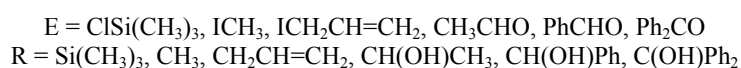
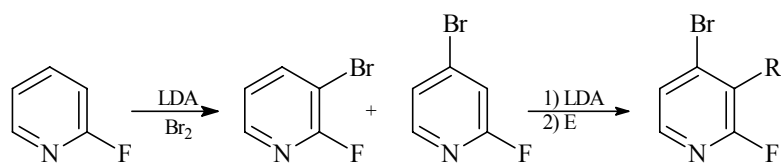
Реакции типа «танец галогена» с участием галогензамещенных пиридинов обстоятельно изучали G. Queguiner с сотрудниками [43–51]. Впервые они обнаружили это явление при исследовании взаимодействия 3-бром-2-хлорпиридина с бутиллитием [43]. Образование наряду с ожидаемым продуктом бром-литиевого обмена по третьему положению гетероцикла и продукта алкилирования 4-бром-3-литий-2-хлорпиридина авторы интерпретировали как следствие миграции положительно заряженного брома; в качестве донора катиона брома рассматривался образующийся в процессе реакции 3,4-дибром-2-хлорпиридин, а акцептора — 3-литий-2-хлорпиридин.



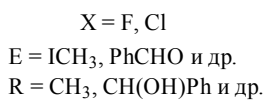
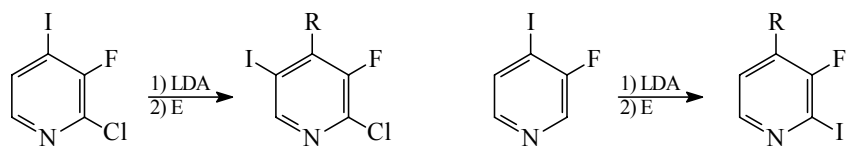
Эти выводы были подтверждены на примере более простой модели — 3-бромпиридина при использовании диизопропиламида лития (LDA) в качестве основания [45]. В последующих работах G. Queguiner и M. Mallet развивают синтетические возможности изучаемой реакции путем варьирования исходных бромзамещенных пиридинов, а также литирующих и алкилирующих агентов [46–48]. Действием бутиллития на 3-бром-2-галогенпиридины с последующей обработкой пентаноном-3 были синтезированы производные пиридина, содержащие атом брома в четвертом и третьем положениях [46]. Характерно, что конечный результат данных реакций существенно зависел от характера галогена в  $\alpha$ -положении гетероцикла, не участвующего в перегруппировке.



В случае смеси изомерных 3- и 4-бром-2-фторпиридинов, образующихся при бромировании 2-фторпиридина, процесс литиирования, совмещенный с последующей обработкой электрофильным реагентом, приводит исключительно к производным 4-бромпиридина [48], что свидетельствует о зависимости направления бромотропной перегруппировки от структуры исходного субстрата.



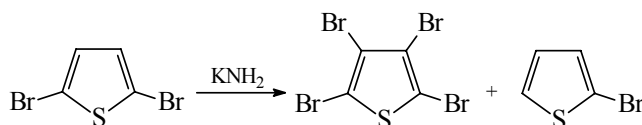
Достаточно селективно протекают галогенотропные перегруппировки 2-фтор(хлор)замещенных 3-йодпиридина и 4-йодпиридинов, поэтому эти реакции рассматриваются как методы синтеза разнообразных производных пиридина [49].



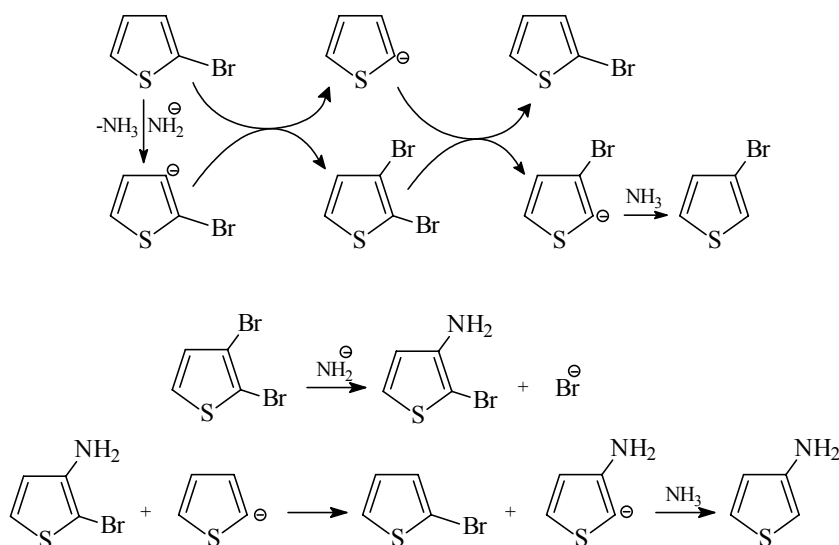
Обширный экспериментальный материал по галогенотропным перегруппировкам в ряду галогенпиридинов G. Queguiner обобщил в обзорах [50, 51]. Кроме того, в литературе имеются сведения об участии в таких реакциях и некоторых пиридинсодержащих бициклов [52, 53]. Миграции галогена в пятичленных азотсодержащих гетероциклах — пиразолов, имидазолов, изотиазолов, индолов и триазолов описаны в работах [54–56].

### 2.3. Галогензамещенные тиофена

Впервые миграцию галогена в ряду галогензамещенных тиофенов наблюдали A. Vaitiekunas и F. F. Nord на примере 2-бромтиофена [20]. В 1953 году они показали, что аналогичные реакции характерны и для 2,3-дибром-, 2,5-дибром-, 2-бром-, 2-йод-, 3-метил-2-бромтиофенов [21].

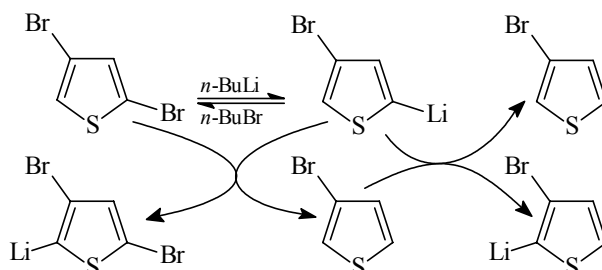


N. Marullo [57] и M. Reinecke [58] рассматривают превращения 2-бромтиофена в присутствии амида калия как результат процесса трансбромирования, протекающего через систему промежуточных анионов, при этом роль основного донора брома отводится дибромтиофену [57, 59, 60].

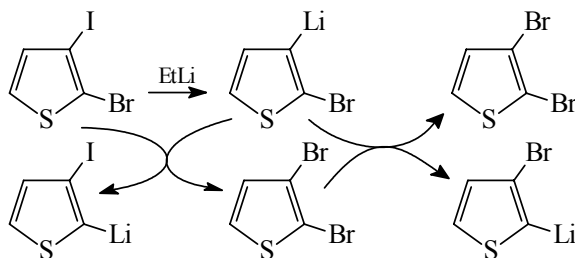


M. G. Reinecke с сотрудниками пришел к выводу, что миграция галогена может быть использована для синтеза  $\beta$ -бромтиофенов из легко получаемых и коммерчески доступных  $\alpha$ -бромизомеров [61–63]. Еще большие синтетические возможности открывают галогенотропные перегруппировки тиофенов, инициируемые металлорганическими реагентами. Впервые такие превращения наблюдал Salo Gronowitz при изучении взаимодействия 2,4-дибромтиофена с *n*-бутиллитием [27], затем он обстоятельно исследовал эти реакции и на примере других галогенпроизводных тиофена [64–69].

В своей первой работе [27] S. Gronowitz рассматривает образование 3,5-дибром-2-литийтиофена и 3-бром-2-литийтиофена как результат серии взаимопереходов галоген-металл, в которых атом брома является электроположительным [70]. Он высказывает предположение, что некоторые промежуточные продукты могут выступать в роли катализатора для последующих стадий перегруппировки; в данной реакции эту функцию выполняет 3-бромтиофен.



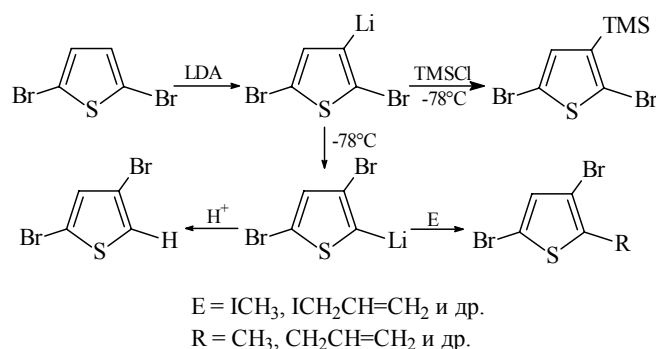
На примере взаимодействия 2,3,5-трибромтиофена с этилбромидом магния S. Gronowitz показал, что наиболее подвижными являются атомы брома, находящиеся в  $\alpha$ -положениях тиофенового кольца [64]. При изучении перегруппировок 2-бром-3-йодтиофена он установил, что в этом случае равновесие галоген-литиевых обменов смещено в сторону 3-бром- и 3-йодзамещенных тиофенов, а образующийся в качестве промежуточного продукта 2,3-дибромтиофен выступает в качестве сокатализатора [71].



В этой же публикации впервые демонстрируется зависимость процесса галогенотропии от концентрации основания. Обнаружено, что при использовании двукратного избытка этиллития перегруппировка 2-бром-3-литийтиофена значительно затормаживается, что приводит к существенному уменьшению выхода 3-бром- и 3-йод-2-литийтиофенов. Этот факт экспериментально подтверждает предложенный механизм, так как показывает, что при полном литиировании всех молекул исходного галогенпроизводного возможность галогенотропной миграции исключается уже на первой стадии. Впоследствии S. Gronowitz с сотрудниками подтвердили выявленные закономерности и на примерах полибром- и бромполиiodтиофенов [72, 73].

В работах, посвященных галогенотропным перегруппировкам, инициируемым литийорганическими соединениями, особое внимание уделяется проблеме регионарности конкурирующих процессов. S. Kano с сотрудниками, изучая перегруппировки 2,5-дибромтиофена, показали зависимость направления реакции от характера литиирующего агента и условий реакции [74]. Так, использование диизопропиламида лития при сильном охлаждении приводит к синтезу производных 2,4-дибромтиофена.

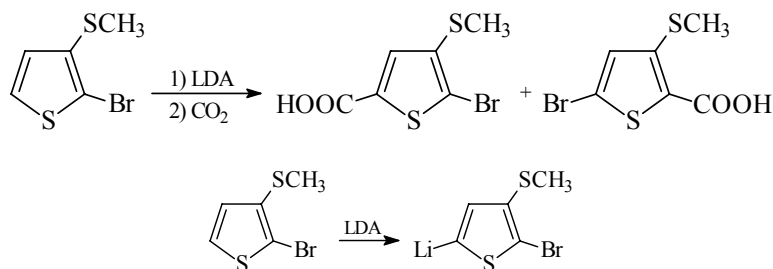


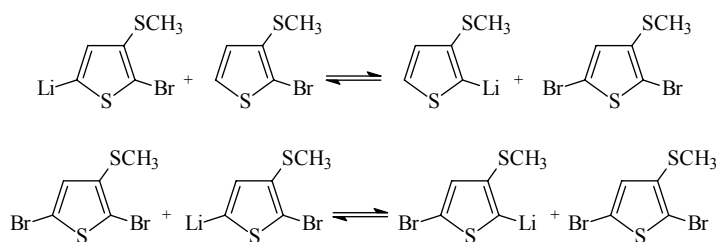


В случае применения эквимольного количества *n*-бутиллития основным продуктом является 2-бром-5-литийтиофен, а продукты реакции «танец галогена» — 3-бром-2,5-дилитийтиофен и 2-бром-3,5-дилитийтиофен — оказались минорными [74].

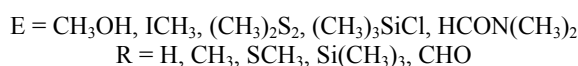
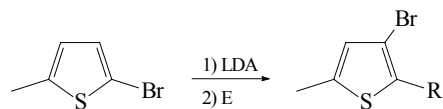
Следует отметить, что С. М. Davies, изучая взаимодействие 2,5-дибромтиофена с избытком диизопропиламида лития, целенаправленно исключил возможность бромотропной перегруппировки, в результате чего при последующей обработке триметилсилилхлоридом (TMSCl) был получен 2,5-дибром-3-(триметилсилил)тиофен [75]. Эти условия селективного литиирования были использованы другими авторами для синтеза проводящих полимерных материалов на основе органолитиированных производных 2,5-дибромтиофена [76, 77].

В литературе описаны также случаи, при которых галогенотропные перегруппировки тиофенов становятся исключительно доминирующими. Например, В. Iddon при взаимодействии 2,3,5-трибромтиофена с диизопропиламидом лития получил только 2,3,4-трибром-5-литийтиофен, что подтверждено последующими реакциями с электрофилами [78]. Однако чаще экспериментаторы сталкиваются с конкурирующими процессами и вынуждены подбирать условия, влияющие на эффективность и направленность миграции галогена. Так, Е. Taylor и D. Vogel, исследуя влияние концентрации металлорганического реагента на региоселективность взаимодействия 2-бром-3-(метилтио)тиофена с диизопропиламидом лития, показали, что подбор условий с учетом механизма реакции делает возможным избирательный синтез продуктов электрофильного замещения по второй или пятой позиции исходного вещества [79]. Быстрое прибавление исходного субстрата к одному эквиваленту диизопропиламида лития способствует сохранению некоторого количества непрореагировавшего 2-бром-3-(метилтио)тиофена, который выступает в роли первичного донора брома и запускает процесс перегруппировки, приводящий к 2-бром-5-литий-4-(метилтио)тиофену. При медленном прибавлении 2-бром-3-(метилтио)тиофена к избытку основания происходит селективное образование 2-бром-5-литий-3-(метилтио)тиофена, так как в этих условиях в реакционной смеси отсутствует первичный донор галогена — нелитиированный бромтиофен.

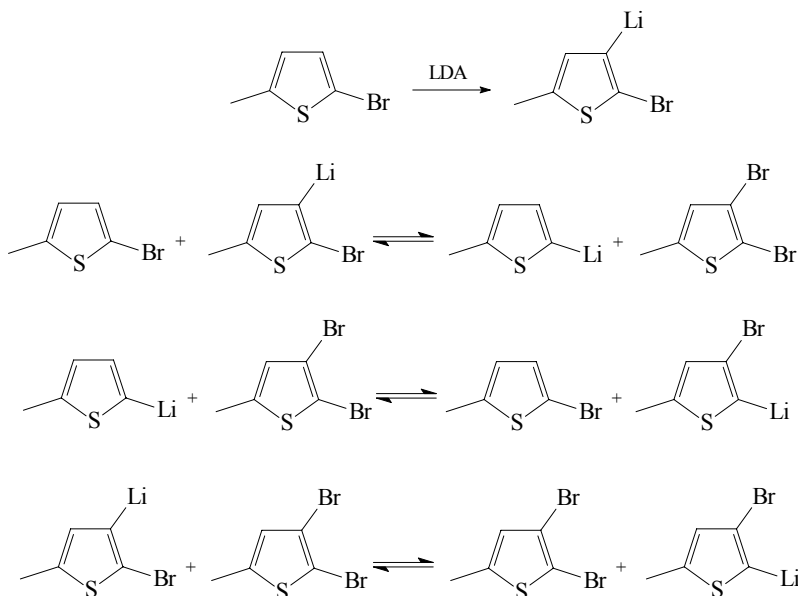




Более обстоятельно проблему региоселективности галогенотропных перегруппировок в ряду бромтиофенов рассмотрел J. Frohlich [22, 80, 81]. Эти реакции он классифицирует как «катализируемый основанием танец галогена», в процессе которого органолитиевый интермедиат претерпевает перегруппировку, например, 2,3-дибром-5-литийтиофен — превращается в 3,5-дибром-2-литийтиофен [80]. В статье «Синтез тризамещенных тиофенов посредством ввода 2-бром-5-метилтиофена в реакцию «танец галогена»» J. Frohlich подробно рассматривает механизм данной перегруппировки [82].



По мнению автора, реакция начинается с литирования исходного 2-бром-5-метилтиофена по атому углерода с наиболее подвижным протоном. Затем полученный 2-бром-3-литий-5-метилтиофен вступает в контакт с непрореагировавшим исходным, что приводит к синтезу 2,3-дибром-5-метилтиофена. Образование полибромпроизводного рассматривается как необходимое условие для реакций «танец галогена» [22, 78], обуславливающее каталитическую активацию последующих стадий миграции галогена.



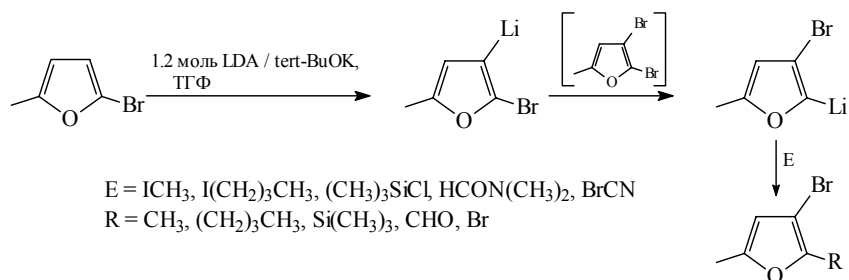
«Каталитическая» роль 2,3-дибром-5-метилтиофена заключается в том, что это вещество расходуется на образование 3-бром-2-литий-5-метилтиофена и

на регенерацию исходного 2-бром-5-метилтиофена, то есть возникает возможность повтора тех стадий процесса, которые приводят к продукту миграции — 3-бром-2-литий-5-метилтиофену. Это же вещество может быть получено посредством «автокаталитического» взаимодействия 2,3-дибром-5-метилтиофена с начальным литийированным продуктом — 2-бром-3-литий-5-метилтиофеном.

По мнению автора, все равновесные позиции имеют некоторое влияние на общую скорость реакции, однако главным фактором, определяющим начальную стадию миграции, является одновременное присутствие 2-бром-5-метилтиофена и 2-бром-3-литий-5-метилтиофена. Именно поэтому эффективность процесса так существенно зависит от соотношения исходных соединений. Взаимодействие субстрата с количеством основания чуть меньшим, чем эквивалентное, или введение диизопропиламида лития в раствор исходного вещества обеспечивают оптимальные условия для катионоидной галогенотропной перегруппировки.

#### 2.4. Галогензамещенные фурана

До недавнего времени сведения об участии галогензамещенных фуранов в перегруппировках ограничивались работой [83], в которой упоминается о литийировании 2,3-дибромфурана. В 1996 году J. Frohlich опубликовал статью, посвященную реакции «танец галогена» с участием 2,3-дибром-, 2,5-дибром- и 2-бром-5-метилфуранов [84]. Варьируя растворители, автор установил, что замена тетрагидрофурана на тетрагидропиран (ТГП) полностью подавляет процесс изомеризации, в результате чего выделяются только продукты замещения.

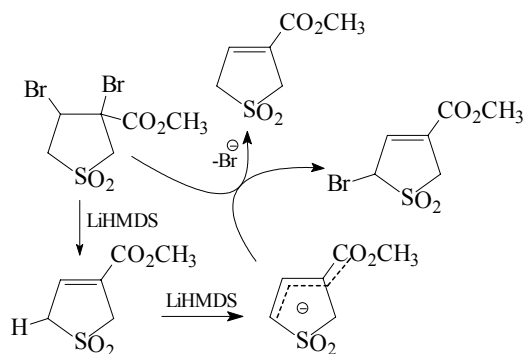


Сопоставляя результаты реакции «танец галогена» в ряду структурноподобных бромпроизводных тиофена и фурана, J. Frohlich приходит к выводу о влиянии структуры исходного субстрата на эффективность перегруппировки. Автор отмечает, что успешная миграция галогена, а также контроль за ее протеканием в асимметрически построенных 2,5-дизамещенных фуранах или тиофенах могут быть достигнуты только при условии региоселективного металлирования по одному из  $\beta$ -углеродных атомов, которое возможно в случае противоположного электронного (индуктивного или мезомерного) влияния заместителей, находящихся в  $\alpha$ -позициях гетероцикла. Именно такие эффекты заместителей имеют место в 2-бром-5-метилтиофене [82] и 2-бром-5-метилфуране [84], что обуславливает легкость и высокую селективность галогенотропных перегруппировок этих веществ, несмотря на существенные различия кислотных свойств фурановой и тиофеновой систем. Этот вывод представляется крайне важным, так как он показывает, что определяющую роль в катионоидных миграциях галогена играет не только подвижность водорода в субстрате, но и стабильность интермедиатов, обусловленная электронными эффектами заместителей.

### 3. Галогенотропные перегруппировки в ряду производных тиолен-1,1-диоксида

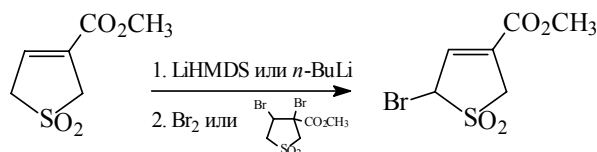
На фоне большого числа публикаций, обсуждаемых выше, статья, освещающая процесс миграции галогена при участии тиолен- и тиолан-1,1-диоксидов [85], может показаться случайной. Тем не менее, именно эта работа Ta-Shue Chou имеет большое значение в развитии теоретических основ галогенотропных перегруппировок, так как благодаря описанным в ней экспериментальным данным реакция «танец галогена» впервые вышла за рамки ароматических субстратов. Исследуя возможные условия дебромирования 3,4-дибром-3-метоксикарбонилтиолан-1,1-диоксида, тайваньский ученый обнаружил, что при обработке этого вещества гексаметилдисилазидом лития (LiHMDS) конечным продуктом реакции неожиданно оказался 2-бром-4-метоксикарбонил-3-тиолен-1,1-диоксид.

По мнению автора, взаимодействие протекает через серию последовательных превращений, включающих дебромирование исходного дибромсульфолана, депротонирование образующегося 3-метоксикарбонил-3-тиолен-1,1-диоксида и перенос катиона брома от 3,4-дибром-3-метоксикарбонилтиолан-1,1-диоксида на соответствующий сульфолоновый анион.



Можно считать, что образование 2-бром-4-метоксикарбонил-3-тиолен-1,1-диоксида является следствием катионоидной бромотропной перегруппировки, в процессе которой роль транс-бромлирующей частицы выполняет исходный 3,4-дибром-3-метоксикарбонилтиолан-1,1-диоксид, а акцептором электроположительного брома является анион 4-метоксикарбонил-3-тиолен-1,1-диоксида. Логично предположить, что существенную роль в стабилизации аниона играет не только тиоландиоксидный цикл, но и сложноэфирная группа, участвующая в делокализации заряда аниона благодаря ее отрицательному мезомерному эффекту.

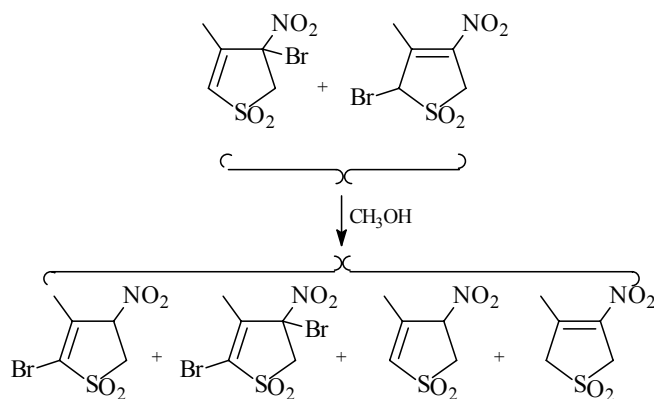
Весомым аргументом в пользу данного механизма является тот факт, что 2-бром-4-метоксикарбонил-3-тиолен-1,1-диоксид может быть получен и при обработке 3-метоксикарбонил-3-тиолен-1,1-диоксида гексаметилдисилазидом лития (или *n*-бутиллитием) с последующим взаимодействием с молекулярным бромом. Характерно, что использование 3,4-дибром-3-метоксикарбонилтиолан-1,1-диоксида вместо Br<sub>2</sub> также приводит к синтезу 2-бром-4-метоксикарбонил-3-тиолен-1,1-диоксида [85].



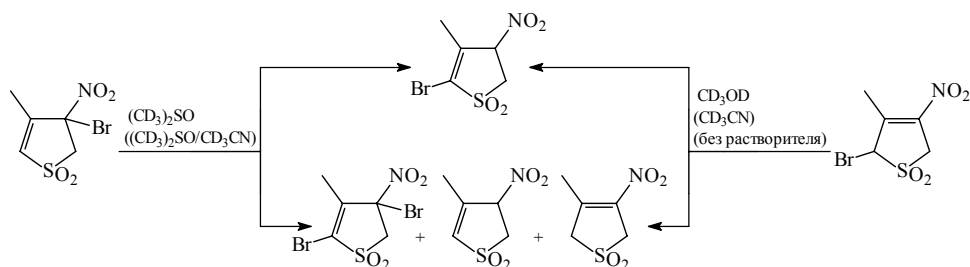
Следует отметить, что замена сложноэфирной группировки в молекуле исходного 3,4-дибромтиолен-1,1-диоксида на заместители, не обладающие отрицательным мезомерным эффектом ( $X = H, CH_3, Cl, COOH$ ), принципиально изменяет характер взаимодействия с основанием — во всех случаях выделяются только продукты дегидрогалогенирования — производные 4-бром-2-тиолен-1,1-диоксида [85]. По-видимому, отсутствие продуктов перегруппировки в этих реакциях связано с тем, что перечисленные заместители не способны эффективно участвовать в стабилизации заряда гетероциклического карбаниона, который, согласно предложенной схеме, является акцептором положительно заряженного брома.

Активными субстратами галогенотропных реакций в ряду функционализированных производных сульфолена оказались бромнитротииолен-1,1-диоксиды [17–19], получаемые в результате бромирования натрий 1,1-диоксо-3-метил-2-тиоленил-4-нитронатов [13–16]. Главным фактором, обуславливающим высокую лабильность этих веществ, авторы работ [17–19] считают наличие в ненасыщенном серосодержащем гетероцикле нитрогруппы, обладающей отрицательным мезомерным и индуктивным эффектами. Как уже отмечалось, введение нитрогруппы в сульфолоновое кольцо существенно активизирует процесс прототропной аллил-винильной изомеризации, протекающей в мягких условиях — под воздействием полярных растворителей при комнатной температуре [5, 7].

Сочетание нитротииолендиоксидной системы с атомом галогена способствует еще большей подвижности кратной связи, при этом, в случае бромнитротииолен-1,1-диоксидов, процесс перемещения протона осуществляется одновременно с миграцией брома. Впервые одновременно протекающие галогено- и прототропные перегруппировки были обнаружены при обработке полярными растворителями смеси 4-бром-3-метил-4-нитро-2- и 2-бром-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов [17], образующейся в результате бромирования натрий 1,1-диоксо-3-метил-2-тиоленил-4-нитроната [15]. Было показано, что выдерживание смеси этих веществ в метаноле при комнатной температуре приводит к их полному исчезновению и появлению смеси других веществ: 2-бром-3-метил-4-нитро-2-тиолен-1,1-диоксида, 2,4-дибром-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида, а также изомерных  $\Delta^2$ - и  $\Delta^3$ -3-метил-4-нитронитротииолен-1,1-диоксидов. Аналогичные превращения наблюдались и при растворении смеси исходных монобромидов в ацетонитриле- $d_3$ , однако образование перечисленных продуктов перегруппировки в таких условиях происходило медленнее.



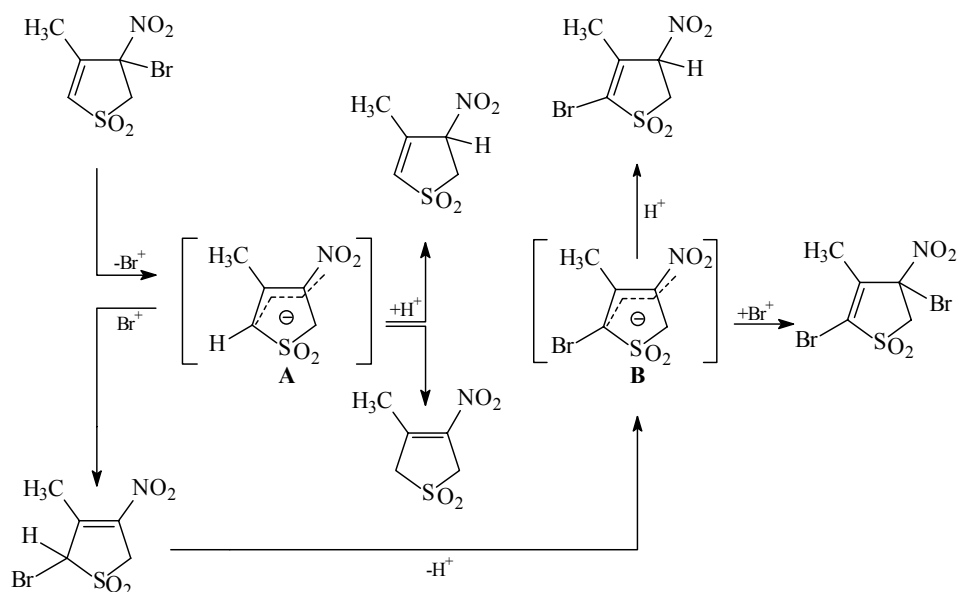
Дальнейшие исследования химического поведения различных изомеров бромнитротиолен-1,1-диоксидов методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  показали, что активность этих веществ в галогено- и прототропных превращениях зависит от изомерной формы субстрата [18, 19]. 2-Бром-4-нитро-2-тиолен-1,1-диоксид является достаточно стабильным веществом и длительное время сохраняется в различных растворителях:  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ . 2-Бром-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксид, напротив, проявил наибольшую лабильность в ряду изомерных метилзамещенных монобромидов. Он легко подвергается превращениям в растворах метанола- $d_4$  и ацетонитрила- $d_3$ , а также в отсутствие растворителя (длительная выдержка при комнатной температуре) с образованием указанных продуктов перегруппировки [18, 19].



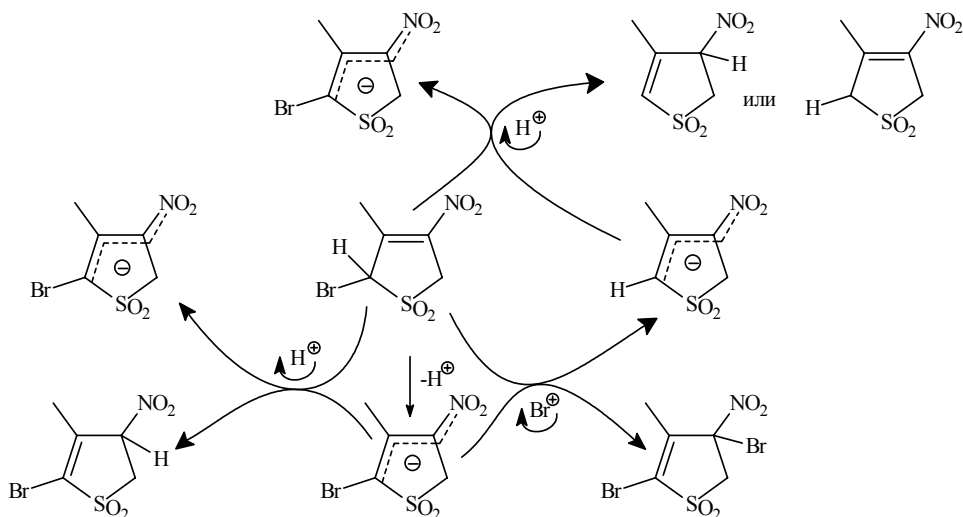
4-Бром-3-метил-4-нитро-2-тиолен-1,1-диоксид также оказался способным к аналогичным превращениям, однако эти процессы протекали в более полярных средах: в  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  и в смесях  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{CD}_3\text{CN}$ , при этом эффективность реакций существенно зависела от условий: в растворе диметилсульфоксида перегруппировки протекали практически мгновенно; при разбавлении диметилсульфоксида ацетонитрилом процесс замедлялся [18, 19].

Авторы работ [17–19] считают, что изомеризация 2-бром-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида в  $\Delta 2$ -форму может быть объяснена прототропной перегруппировкой, характерной для нитротиолен-1,1-диоксидов [5, 7]. Однако превращение 4-бром-4-нитро-2-тиолен-1,1-диоксида в 2-бром-4-нитро-2-тиолен-1,1-диоксид, а также реакции диспропорционирования исходных соединений в дибромпроизводное и нитротиолен-1,1-диоксиды можно рассматривать только как результат миграции галогена. Необходимо отметить, что столь легко протекающая галогенотропная перегруппировка в ряду бромнитротиолендиоксидов кардинально отличается по условиям от описанных в литературе примеров подобных превращений, которые, как уже отмечалось, осуществляются только под воздействием жестких оснований (амиды и ацетилениды щелочных металлов, литийорганические соединения) [22].

В статье [17] выдвигается предположение, что движущей силой процессов перегруппировок бромнитротиолендиоксидов является их протекание через устойчивые интермедиаты — резонансостабилизированные гетероциклические нитроаллильные анионы (**A**, **B**). Таким образом, последовательность превращений, происходящих при перегруппировках, была представлена в виде следующей схемы:



В последующей работе [19] превращения 2-бром-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида описываются с помощью серии последовательных превращений, включающих стадии депротонирования и переноса электроположительного брома. Яркую выраженную лабильность этого вещества авторы объясняют энергетической выгодностью образующихся в процессе перегруппировок промежуточных резонансостабилизированных анионов **A**, **B**, которые могут являться эффективными акцепторами катионов ( $H^+$  и  $Br^+$ ) по  $C^2$ - и  $C^4$ -центрам амбидентной тиоленилнитронатной системы, что и способствует реализации различных вариантов галогено- и прототропных миграций.



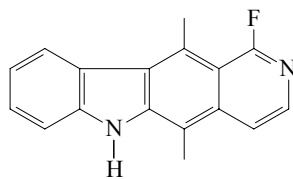
Более жесткие условия перегруппировок 4-бром-3-метил-4-нитро-2-тиолен-1,1-диоксида объясняются отсутствием в его структуре подвижного атома водорода [19]. При этом отмечается, что зависимость активности данного соединения в галогено- и прототропных превращениях от концентрации ДМСО указывает на определяющую роль этого растворителя в

превращениях данного бромнитросульфолена. Учитывая специфические свойства ДМСО, обладающего высоким сродством к катионам, авторы предполагают, что его молекулы при взаимодействии с 4-бром-3-метил-4-нитро-2-тиолен-1,1-диоксидом выступают в роли первичного акцептора электроположительного брома, стимулируя дальнейшие превращения.

#### 4. Применение галогенотропных перегруппировок в органическом синтезе

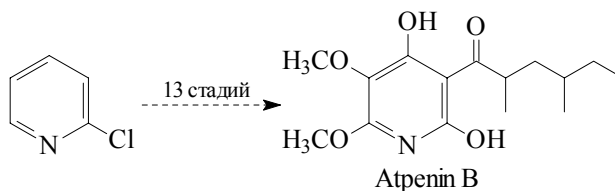
Идея использования реакции «танец галогена» в препаративных целях впервые была выдвинута М. Reineske в начале семидесятых годов [61, 62]. Действительно, процесс миграции атомов галогена, осуществляемый в реакторе за одну стадию, позволяет получать весьма труднодоступные продукты. В частности, такой подход использовался для получения 1,3,5-трибромбензола [32], 4-бромимидазола [55], 4-бромтиазола [30], 3-бромтиофена [62], 3-бромбензотиофена [63] и других веществ.

В настоящее время галогенотропные превращения активно используются для конструирования сложных гетероциклических структур — аналогов природных соединений или веществ, обладающих биологической активностью. Так, в 1992 году G. Queguiner с сотрудниками, используя «танец галогена», синтезировали из индола и 2-фторпиридина конденсированную структуру 2-фторэлиптицина, которую получить другими способами не представлялось возможным [86]. Биологические испытания показали, что это вещество является противоопухолевым препаратом.



2-фторэлиптицин

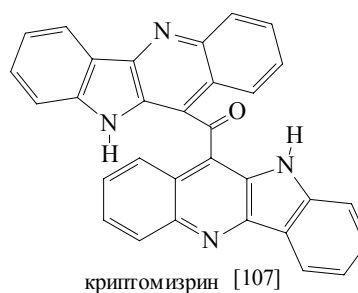
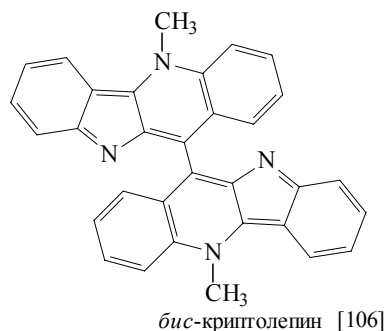
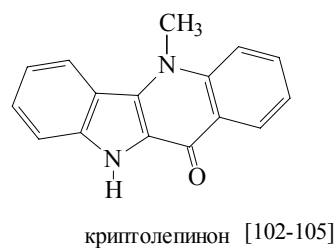
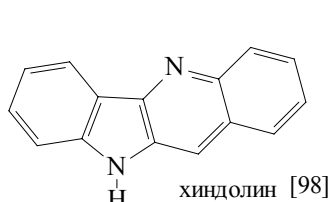
В 1994 году G. Queguiner опубликовал способ получения другого биологически активного вещества — антибиотика, получившего фармацевтическое название Atpenin B [87]. В качестве исходного вещества был взят 2-хлорпиридин, металлизирование которого вместе с последующими реакциями бром-литиевого обмена и галогенотропными перегруппировками привели к целевому 2,4-дигидрокси-5,6-диметокси-3-[(2RS,4RS)-2,4-диметил-1-оксогексил]пиридину.



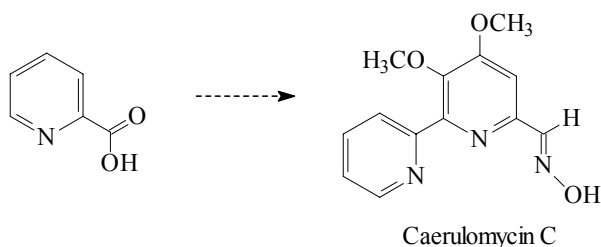
В том же году на основе галогенотропных перегруппировок G. Queguiner нашел короткий путь для синтеза 4-хлор-5-(4-пиридил)-бензо[с]-2,7-нафтиридина [88], который является ключевым продуктом в синтезе препарата амфимедина (amphimedine) из группы цитотоксичных алкалоидов, исполь-



зуемых в противоопухолевой терапии. Впоследствии G. Queguiner с сотрудниками с помощью реакций миграции галогена получили большую серию труднодоступных биологически активных производных ряда  $\delta$ -карболина [89] и бензо- $\delta$ -карболина [90, 91], среди которых найдены вещества, обладающие антимускаринными [92], антибактериальными и антивирусными [93], антиплазмодиевыми [94], антигипергликемическими [95], антималярийными [96] и противоопухолевыми [97] свойствами.



Аналогичный подход использовали Т. Sammakia с сотрудниками при разработке метода синтеза антибиотика Caerulomycin C.



Ключевыми стадиями многоступенчатого синтеза авторы считают 1,2-, 1,3- и 1,4-галогенотропные миграции, открывающие возможность дальнейшей функционализации пиридинового кольца.

Проведенный анализ литературы показал, что среди описанных примеров миграций галогена катионидные галогенотропные перегруппировки достаточно распространены, причем наиболее изучены процессы типа «танец галогена» в ряду ароматических карбо- и гетероциклических систем. Эти реакции, инициируемые основаниями ( $\text{KNH}_2$ ,  $\text{NaNH}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHK}$ ,  $\text{BuLi}$ ,  $\text{LDA}$ ,  $\text{tert-BuOK}$ ,  $\text{EtLi}$ ), представляют собой совокупность динамических равновесий, включающих перемещение положительно заряженного галогена и сопровождающихся металлизацией, взаимообменом галоген-металл и образованием полигалоидциклических систем, выполняющих функцию сокатализаторов. В роли акцепторов катиона галогена в этих реакциях выступают металлоорганические производные исходных субстратов, донорами положительно заряженного галогена являются исходные моно- или полигалогенсодержащие структуры. Подвижность галогена в таких процессах в первую очередь определяется энергией связи  $\text{C-Hal}$ , вследствие чего реакции «танец галогена» наиболее характерны для бромпроизводных. В отличие от прототропных превращений, миграции галогенов могут протекать не только по пути изомеризации, но и по пути диспропорционирования, эффективность и предпочтительность маршрутов существенно зависят от условий реакции и структуры субстрата.

Единственными примерами неароматических субстратов галогенотропных перегруппировок оказались бромсодержащие тиолен-1,1-диоксиды, успех превращений которых определяется наличием в их молекулах заместителя, обладающего значительным отрицательным мезомерным эффектом. В этом ряду именно бромнитротиолендиоксиды являются первыми представителями галогенсодержащих органических веществ, способных в исключительно мягких условиях (под воздействием растворителей) претерпевать галогено- и прототропные перегруппировки.

Сведения о галогенотропных перегруппировках, полученные за пятьдесят лет их исследования, существенно обогатили теоретические представления о диапазоне динамических обменных процессов и внесли значительный вклад в развитие препаративной химии, благодаря чему процессы типа «танец галогена» заняли достойное место в ряду специфических методов тонкого органического синтеза. Вместе с тем, проблема галогенотропии далеко не исчерпана, о чем свидетельствует все пополняющийся список публикаций и постоянное расширение круга исследуемых объектов, среди которых особое место занимают гетероциклические галогенпроизводные ряда тиолен-1,1-диоксида.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Днепроvский А. С., Темникова Т. И. Теоретические основы органической химии. — Л., 1991.
2. Новиков С. С., Швехгеймер Г. А., Севостьянова В. В., Шляпочников В. А. Химия алифатических и алициклических нитросоединений. М., 1974.
3. Perekalin V. V., Lipina E. S., Berestovitskaya V. M., Efremov D. A. Nitroalkenes (Conjugated nitro compounds) / John Wiley and Sons. 1994.
4. Берестовицкая В. М., Перекалин В. В. Методы синтеза нитрогетероциклов ряда тиолен-1,1-диоксида, фосфолен-1-оксида и силолена // ЖОХ. 1993. Т. 63. Вып. 2. С. 241–259.
5. Берестовицкая В. М. Особенности реакционной способности нитротиолен-1,1-диоксидов // ЖОХ. 2000. Т. 70. Вып. 9. С. 1512–1529.
6. Безменова Т. Э. Химия тиолен-1,1-диоксидов. Киев, 1981.
7. Берестовицкая В. М., Ефремова И. Е., Трухин Е. В., Беркова Г. А. Изомерные превращения в ряду замещенных 4-нитро-2- и 3-тиолен-1,1-диоксидов // ЖОрХ. 1993. Т. 29. Вып. 2. С. 368–376.

8. *Ефремова И. Е., Берестовицкая В. М., Титова М. В., Испирян Р. Г.* Нитрозирование 4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов / *Синтез и исследование нитросоединений и аминокислот.* Л., 1986. С. 43–51.
9. *Ефремова И. Е., Берестовицкая В. М., Перекалин В. В.* Метод синтеза оксимов нитро-тиоленон-1,1-диоксидов // *ЖОРХ.* 1984. Т. 20. Вып. 4. С. 890–891.
10. *Атовмян А. О., Ткачев В. В., Атовмян Е. Г., Берестовицкая В. М., Титова М. В.* Синтез, рентгеноструктурное и спектральное исследование нитронной формы 3-метил-4-нитро-2-оксимино-3-тиолен-1,1-диоксида // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1989. № 10. С. 2312–2319.
11. *Атовмян А. О., Ткачев В. В., Золотой А. Б., Берестовицкая В. М.* Структурное доказательство существования оксим-нитроной таутомерии // *Докл. АН СССР.* 1986. Т. 291. № 6. С. 1389–1391.
12. *Атовмян А. О., Ткачев В. В., Золотой А. Б., Берестовицкая В. М.* Синтез и строение 2-(О-тетрагидрофурилимино)-3-метил-4-нитро-2-оксимино-3-тиолен-1,1-диоксида // *Журнал структ. химии.* 1992. Т. 33. Вып. 5. С. 103–108.
13. *Ефремова И. Е., Абзианидзе В. В., Берестовицкая В. М.* 2-Тиоленил-4-нитронаты. Синтез, строение и взаимодействие с бромом // *Межвузовский сборник научных трудов «Синтез, строение и химические превращения органических соединений азота: нитросоединений, аминов и аминокислот».* СПб., 1999. С. 28–32.
14. *Ефремова И. Е., Абзианидзе В. В., Беркова Г. А., Берестовицкая В. М.* Синтез бром-нитро-тиолен-1,1-диоксидов // *ЖОХ.* 2000. Т. 70. Вып. 6. С. 1037–1038.
15. *Ефремова И. Е., Абзианидзе В. В., Свенсон Д., Бартак Д., Берестовицкая В. М.* Синтез и строение бромнитро-тиолен-1,1-диоксидов // *ЖОХ.* 2003 Т. 73. Вып. 4. С. 685–690.
16. *Strauss L. H., Abzianidze V. V., Berestovitskaya V. M., Efremova I. E.* 2-Bromo-3-methyl-4-nitro-2-thiolen-1,1-dioxide // *Acta Cryst.* (2003). C59, o177–o178.
17. *Ефремова И. Е., Абзианидзе В. В., Берестовицкая В. М.* Галогено- и прототропные превращения в ряду бромнитро-тиолен-1,1-диоксидов // *ХГС.* 2002. № 8. С. 1153.
18. *Берестовицкая В. М., Ефремова И. Е.* Новые полифункциональные системы на основе нитросодержащих тиолен- и тиофен-1,1-диоксидов // *Кислород- и серусодержащие гетероциклы / Под ред. В. Г. Карцева.* М., 2003. Т. 1. С. 180–184.
19. *Абзианидзе В. В.* Галогеннитро-тиолен-1,1-диоксиды: синтез, строение, галогено- и прототропные превращения: Дис. ... канд. хим. наук. СПб., 2003.
20. *Vaitiekunas A., Nord F. F.* Tetrabromothiophene from 2-bromothiophene by means of sodium acetylide in liquid ammonia // *Nature.* 1951. Vol. 168. P. 875–876.
21. *Vaitiekunas A., Nord F. F.* Studies on the chemistry of heterocyclics. Investigations on the mechanism of reactions of 2-thienyl halides with sodium amide and sodium acetylide in liquid ammonia // *J. Am. Chem. Soc.* 1953. Vol. 75. P. 1764–1768.
22. *Frohlich J.* Substituted heterocyclic compounds by selective control of halogen-dance reactions // *Prog. Het. Chem.* 1994. Vol. 6. P. 1–35.
23. *Колодяжный О. И., Голохов Д. Б., Устенко С. Н.* Галогенотропия в диаде Р-С. Превращения  $\alpha$ -бромалкилфосфонитов // *ЖОХ.* 1990. Т. 60. Вып. 8. С. 1722–1731.
24. *Колодяжный О. И., Голохов Д. Б.* Галогенотропия в диаде Р-С. Кинетика и механизм 1,2-(С→Р)-хлоротропной перегруппировки // *ЖОХ.* 1991. Т. 61. Вып. 3. С. 691–695.
25. *Кальченко В. И., Негребецкий В. В., Рудый Р. Б., Атамась Л. И., Паволоцкий М. И., Марковский Л. Н.* Хлоротропия в триаде С-N-P N,N-диметилтрихлор(трифтор)-ацетамидиний тетрахлорфосфатов // *ЖОХ.* 1983. Т. 53. Вып. 4. С. 932–934.
26. *Gronowitz S.* 3-Substituted thiophenes // *Arkiv Kemi.* 1955. Vol. 8. P. 441.
27. *Bunnett J. F.* Mechanism and reactivity in aromatic nucleophilic substitution reactions // *Quart. Revs. (London).* 1958. Vol. 12. P. 1–16.
28. *Pieterse M. J., den Hertog H. J.* Aminations of bromo derivatives of 4-ethoxy- and 2,4-diethoxypyridine // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1962. Vol. 81. P. 855–863.
29. *D. Bie D. A., v. d. Plas H. C.* Halogen migration in reactions of haloisothiazoles with potassium amide in liquid ammonia // *Tetrahedron Lett.* 1968. Vol. 36. P. 3905–3908.
30. *Wotiz J. H., Huba F.* Presented at the 134<sup>th</sup> national meeting of the American Chemical Society, Chicago, September 1958.
31. *Wotiz J. H., Huba F.* Low temperature amination of aromatic polyhalides // *J. Org. Chem.* 1959. Vol. 24. P. 595–598.
32. *Bunnett J. F., Moyer C. E.* Isomerization and disproportionation of trihalobenzenes catalyzed by potassium anilide in liquid ammonia // *J. Amer. Chem. Soc.* 1971. Vol. 93. P. 1183–1190.

33. *Bunnett J. F., Scorrano G.* Mechanism of base-catalyzed isomerization and disproportionation of trihalobenzenes // *J. Amer. Chem. Soc.* 1971. Vol. 93. P. 1190–1198.
34. *Bunnett J. F., Feit I. N.* Factors limiting the extent of isomerization of 1,2,4-tribromobenzene in the potassium anilide-ammonia system // *J. Amer. Chem. Soc.* 1971. Vol. 93. P. 1201–1205.
35. *Bunnett J. F., McLennan D. J.* Bromine scrambling accompanying base-catalyzed isomerization of 1,2,4-tribromobenzene // *J. Amer. Chem. Soc.* 1971. Vol. 93. P. 1198–1201.
36. *Bunnett J. F., Moyer C. E.* Base-catalyzed isomerization of trihalobenzenes // *J. Am. Chem. Soc.* 1963. Vol. 85. P. 1891–1893.
37. *Bunnett J. F., McLennan D. J.* Iodine scrambling accompanying base-catalyzed isomerization of 1,2,4-triiodobenzene // *J. Amer. Chem. Soc.* 1968. Vol. 90. P. 2190–2192.
38. *Bunnett J. F.* Unusual reactions of aromatic halogen compounds // *Intra-Sci. Chem. Reports.* 1969. Vol. 3. P. 235–239.
39. *Bordwell F. G., Jarvis B. B.* Nucleophilic displacements alpha to sulfonyl groupings // *J. Org. Chem.* 1968. Vol. 33. P. 1182–1185.
40. *Bunnett J. F.* The base-catalyzed halogen dance, and other reactions of aryl halides // *Acc. Chem. Res.* 1972. Vol. 5. P. 139–147.
41. *Bunnett J. F.* Remarkable reactivity of aryl halides with nucleophiles // *J. Chem. Educ.* 1974. Vol. 51. P. 312–315.
42. *Mallet M., Queguiner G.* New reactions of halopyridines with butyl lithium. Suggested mechanisms for metalation and bromine migration // *Tetrahedron.* 1979. Vol. 35. P. 1625–1631.
43. *Mallet M., Marsais F., Queguiner G., Pastour P.* Pyridines. II // *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C.* 1972. Vol. 23. P. 1439–1442.
44. *Mallet M., Queguiner G.* Reaction de la bromo-3 pyridine avec le diisopropylamide de lithium. Mecanismes de metallation et de migration d'halogene. Regioselectivite de l'addition polaire sur la pyridyne-3,4 // *Tetrahedron.* 1982. Vol. 38. P. 3035–3042.
45. *Mallet M., Queguiner G.* Action du N-butyllithium sur les bromo-3 halogeno-2 pyridines fluoree, chlore et bromee. Principe et etude d'une possibilite reactionnelle nouvelle: l'homotransmetallation // *Tetrahedron.* 1985. Vol. 41. P. 3433–3440.
46. *Mallet M., Queguiner G.* Homotransmetallation des halogeno-3 pyridines bromees en -2 ou -4 par le N-butyllithium. Proposition d'un nouveau mecanisme de telesubstitution du brome // *Tetrahedron.* 1986. Vol. 42. P. 2253–2262.
47. *Mallet M., Branger G., Marsais F., Queguiner G.* Migration du lithium en serie pyridinique: double catalyse et reformage. Acces aux derives de la bromo-2 lithio-3 pyridine et des bromo-4 halogeno-2 lithio-3 pyridines // *J. Organomet. Chem.* 1990. Vol. 382. P. 319–332.
48. *Rocca P., Cochennec C., Marsais F., Thomas-dit-Dumont L., Mallet M., Godard A., Queguiner G.* First metalation of aryl iodides: directed ortho-lithiation of iodopyridines, halogen-dance, and application to synthesis // *J. Org. Chem.* 1993. Vol. 58. P. 7832–7838.
49. *Marsais F., Queguiner G.* Review on the metalation of  $\pi$ -deficient heteroaromatic compounds. Regioselective ortho-lithiation of 3-fluoropyridine: directing effects and application to synthesis of 2,3- or 3,4-disubstituted pyridines // *Tetrahedron.* 1983 Vol. 39 P. 2009–2021.
50. *Queguiner G., Marsais F., Snieckus V., Epstajn J.* Directed metalation of  $\pi$ -deficient azaaromatics: strategies of functionalization of pyridines, quinolines, and diazines // *Advanc. Het. Chem.* 1991. Vol. 52. P. 187–304.
51. *Hertog H. J., Buurman D. J.* Didehydrohetarenes. XXVIII. Ring transformations. XXVII. Reactivity of 2,3-, 2,4-, and 3,4-dibromoquinoline towards potassium amide in liquid ammonia // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1973. Vol. 92. P. 304–310.
52. *Guildford A. J., Tometzki M. A., Turner R. W.* The directed lithiation of 3-methoxy-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine // *Synthesis.* 1983. Vol. 12. P. 987–989.
53. *D. Bie D. A., v. d. Plas H. C., Geurtsen G., Nijdam K.* Halogen migration in reactions of halo derivatives of some five-membered hetarenes with potassium amide in liquid ammonia // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1973. Vol. 92. P. 245–252.
54. *D. Bie D. A., v. d. Plas H. C.* Halogen migration in reactions of halo imidazoles with potassium amide in liquid ammonia // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1969. Vol. 88. P. 1246–1248.
55. *D. Bie D. A., v. d. Plas H. C., Geurtsen G.* Didehydrohetarenes. XX. Reaction of 4- and 5-haloimidazoles with lithium piperide in piperidine // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1971. Vol. 90. P. 594–600.
56. *Marullo N. P., Mayfield C. B., Wagener E. H.* The case of the ersatz arylene. A new mechanism of cine-substitution // *J. Amer. Chem. Soc.* 1968. Vol. 90. P. 511–513.

- 
57. Reinecke M. G., Adickes H. W. The case of the ersatz aryne. A new mechanism of cine-substitution // J. Amer. Chem. Soc. 1968. Vol. 90. P. 511–513.
58. V. d. Plas H. C., d. Bie D. A., Geurtsen G., Reinecke M. G., Adickes H. W. Halogen migration and amination in reactions of halo derivatives of five-membered hetarenes with potassium amide in liquid ammonia // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 1974. Vol. 93. P. 33–36.
59. Reinecke M. G. Five-membered hetarynes // Amer. Chem. Soc. Div. Petrol. Chem. Prepr. 1969. Vol. 14. C68–C74.
60. Reinecke M. G., Adickes H. W., Pyun C. The reactions of halothiophenes with metal amides. A convenient preparation of  $\beta$ -bromothiophenes // J. Org. Chem. 1971. Vol. 36. P. 2690–2692.
61. Reinecke M. G., Adickes H. W., Pyun C. Side-chain amination during the reaction of methylbromothiophenes with potassium amide // J. Org. Chem. 1971. Vol. 36. P. 3820–3821.
62. Reinecke M. G., Hollingworth T. A. Reaction of halothianaphthenes with metal amides // J. Org. Chem. 1972. Vol. 37. P. 4257–4259.
63. Gronowitz S. Some aspects of the preparation of Grignard reagents by “entrainment” // Arkiv Kemi. 1958. Vol. 12. P. 115–122.
64. Gronowitz S., Moses P., Hakansson R. Proton magnetic resonance of thiophenes. IV. Preparation of deuterated thiophenes // Arkiv Kemi. 1960. Vol. 16. P. 267–285.
65. Gronowitz S., Moses P., Hornfeldt A.-B., Hakansson R. Substituent interactions in thiophenes. I. Preparation of disubstituted thiophenes // Arkiv Kemi. 1961. Vol. 17. P. 165–177.
66. Gronowitz S., Moses P., Hornfeldt A. -B. Proton magnetic resonance of thiophenes. IX. Preparation of substituted thiophenethiols // Arkiv Kemi. 1961. Vol. 17. P. 237–247.
67. Moses P., Gronowitz S. On the transformations of unstable thienyllithium compounds // Arkiv. Kemi. 1961. Vol. 18. P. 119–132.
68. Gronowitz S. Chemistry of thiophenes. Halogen-metal interconversion between halothiophenes and metalorganic compounds (nucleophilic substitution on halogen) // Adv. Het. Chem. 1963. Vol. 1. P. 75–80.
69. Bachman G. B., Heisey L. W. Monomers and polymers. IV. Vinylthiophenes // J. Am. Chem. Soc. 1948. Vol. 70. P. 2378–2380.
70. Gronowitz S., Holm B. Halogen-metal exchange reaction between 2-bromo-3-iodothiophene and ethyllithium // Acta Chem. Scand. 1969. Vol. 23. P. 2207–2208.
71. Gronowitz S., Cederlund B., Hornfeldt A. B. Metallation of 3-alkylthiophenes and halogen-metal exchange of 2,5-dibromo-3-alkylthiophenes // Chem. Script. 1974. Vol. 5. P. 217–226.
72. Gronowitz S., Hallberg A., Glennow C. On the reaction of methoxide ion with bromoiodothiophenes // J. Heterocycl. Chem. 1980. Vol. 17. P. 171–174.
73. Kano S., Yuasa Y., Yokomatsu T., Shibuya S. Synthesis of 2-substituted 3,5-dibromothiophenes through base-catalysed halogen dance reaction of 2,5-dibromothiophene // Heterocycles. 1983. Vol. 20. P. 2035–2037.
74. Davies C. M., Davies P. S. The regiospecific metalation of heterocyclic compounds // Tetrahedron Lett. 1972. Vol. 33. P. 3507–3508.
75. Pham C., Macomber R. S., Mark H. B., Zimmer H. Lithiation reaction of 2,5-dibromothiophene.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of 3-substituted derivatives // J. Org. Chem. 1984. Vol. 49. P. 5250–5253.
76. Amer A., Zimmer H., Muligan K. J., Mark H. B., Pons S., McAteer J. F. Polymerization of 3-methyl-2,5-dibromothiophene utilizing n-butyl lithium and copper (II) chloride // J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed. 1984. Vol. 22. P. 77.
77. Hawkins D. W., Iddon B., Longthorne D. S., Rosyk P. J. Synthesis of thieno-[2,3-*b*]-, -[3,2-*b*]- and -[3,4-*b*]-thiophenes and thieno-[3',2':4,5]-, -[2',3':4,5]- and -[3',4':4,5]-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-ones starting from thiophene // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1994. P. 2735–2743.
78. Taylor E. C., Vogel D. E. The directing ability of the methylthio substituent in lithiation reactions of thiophenes // J. Org. Chem. 1985. Vol. 50. P. 1002–1004.
79. Sauter F., Frohlich J., Kalt W. Synthesis of 2-substituted 3,5-dibromothiophenes via a rearrangement reaction: a new example of a base-catalyzed halogen dance reaction // Synthesis. 1989. Vol. 10. P. 771–773.
80. Frohlich J., Kalt W. Base-catalyzed halogen dance reaction at thiophenes: a spectroscopic reinvestigation of the synthesis of 2,5-dibromo-3-(trimethylsilyl)thiophene // J. Org. Chem. 1990. Vol. 55. P. 2993–2995.

81. *Frohlich J., Hametner C., Kalt W.* Synthesis of trisubstituted thiophenes via a halogen dance reaction at 2-bromo-5-methylthiophene // *Monatsh. Chem.* 1996. Vol. 127. P. 325–330.
82. *Katsumura S., Fujiwara S., Isoe S.* Highly efficient total synthesis of manoalide and seco-manoalide via Pd(0) catalyzed coupling of allylhalide with CO and 2-silyl-4-stannylfuran // *Tetrahedron Lett.* 1988. Vol. 29. P. 1173–1176.
83. *Frohlich J., Hametner C.* Synthesis of trisubstituted furans from 2-bromo-5-methylfuran via halogen migrations and their selective preventions // *Monatsh. Chem.* 1996. Vol. 127. P. 435–443.
84. *Chou T.-S., Hwang L.-J.* An unusual base-induced debromination reaction of 3,4-dibromo-3-methoxycarbonylsulfolane // *Heterocycles.* 1989. Vol. 29. №. 7. P. 1383–1390.
85. *Marsais F., Pineau P., Nivolliers F., Mallet M., Turck A., Godard A., Queguiner G.* A new convergent route to 1-substituted ellipticines // *J. Org. Chem.* 1992. Vol. 57. P. 565–573.
86. *Trecourt F., Mallet M., Mongin O., Queguiner G.* Total synthesis of (±)-Atpenin B. An original «clockwise» functionalization of 2-chloropyridine // *J. Org. Chem.* 1994. Vol. 59. P. 6173–6178.
87. *Guillier F., Nivolliers F., Godard A., Marsais F., Queguiner G.* An original one-pot synthesis of 5-(4-pyridyl)-benzo[c]-2,7-naphthyridine as key intermediate in the synthesis of amphimedine by metalation connected with cross-coupling reaction // *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 35. P. 6489–6492.
88. *Arzel E., Rocca P., Grelier P., Labaeid M., Frappier F., Gueritte F., Gaspard C., Marsais F., Godard A., Queguiner G.* New synthesis of benzo- $\delta$ -carbolines, cryptolepines, and their salts: in vitro cytotoxic, antiplasmodial, and antitrypanosomal activities of  $\delta$ -carbolines, benzo- $\delta$ -carbolines, and cryptolepines // *J. Med. Chem.* 2001. Vol. 44. P. 949–960.
89. *Arzel A., Rocca P., Marsais F., Godard A., Queguiner G.* First halogen-dance reaction in quinoline series: application to a new synthesis of quindoline // *Tetrahedron Lett.* 1998. Vol. 39. P. 6465–6466.
90. *Arzel A., Rocca P., Marsais F., Godard A., Queguiner G.* First total synthesis of cryptomisine // *Tetrahedron.* 1999. Vol. 55. P. 12149–12156.
91. *Rauwald H. W., Kober M., Mutschler E., Lambrecht G.* Cryptolepis sanguinolenta: antimuscarinic properties of cryptolepine and the alkaloid fraction at M1, M2 and M3 receptors // *Planta Med.* 1992. Vol. 58. P. 486–488.
92. *Cimanga K., de Bruyne T., Lasure A., v. Poel B., Pieters L., Claeys M., Vanden Berghe D., Kambu K., Tona L., Vlietinck A. J.* In vitro biological activities of alkaloids from cryptolepis sanguinolenta // *Planta Med.* 1996. Vol. 62. P. 22–27.
93. *Cimanga K., de Bruyne T., Pieters L., Vlietinck A. J., Turger C. A.* In vitro and in vivo antiplasmodial activity of cryptolepine and related alkaloids from cryptolepis sanguinolenta // *J. Nat. Prod.* 1997. Vol. 60. P. 688–691.
94. *Bierer D. E., Fort D. M., Mendez C. D., Luo J., Imbach P. A., Dubenko L. G., Jolad S. D., Gerber R. E., Litvak J., Lu Q., Zhang P., Reed M. J., Waldeck N., Bruening R. C., Noamesi B. K., Hector R. F., Carlson T. J., King S. R.* Ethnobotanical-directed discovery of the antihyperglycemic properties of cryptolepine: its isolation from cryptolepis sanguinolenta, synthesis, and in vitro and in vivo activities // *J. Med. Chem.* 1998. Vol. 41. P. 894–901.
95. *Grelier P., Ramiamanana L., Milerieux V., Deharo E., Schrevel J., Frappier F., Trigalo F., Bodo B., Pousset J.-L.* Antimalarial activity of cryptolepine and isocryptolepine, alkaloids isolated from cryptolepis sanguinolenta // *Phytotherapy Res.* 1996. Vol. 10. P. 317–321.
96. *Yamamoto M., Takeuchi Y., Chang M.-R., Hashigaki K., Tsuruo T., Tashiro T., Tsukagoshi S.* Synthesis and antitumor activity of fused quinoline derivatives // *Chem. Pharm. Bull.* 1990. Vol. 38. P. 3048–3052.
97. *Dwuma-Badu D., Ayin J. S. K., Fiagbe N. I. Y., Knapp J. E., Schiff P. L., Slatkin D. J. J.* Constituents of West African Medicinal Plants XX: Quindoline from *Cryptolepis sanguinolenta* // *Pharm. Sci.* 1978. Vol. 67. P. 433–434.
98. *Clinquart E.* Sur la composition chimique de *Cryptolepis triangularis*, plante congolaise // *Bull. Acad. R. Med. Belg.* 1929. Vol. 9. P. 627–635.
99. *Tackie A. N., Sharaf M. H. M., Schiff P. L., Boye G. L., Crouch R. C., Martin G. E.* Assignment of the proton and carbon NMR spectra of the indoloquinoline alkaloid cryptolepine // *J. Heterocycl. Chem.* 1991. Vol. 28. P. 1429–1435.
100. *Haadden C. E., Sharaf M. H. M., Guido J. E., Robins R. H., Tackie A. N., Phoebe C. H., Schiff P. L., Martin G. E.* 11-Isopropylcryptolepine: a novel alkaloid isolated from *Cryptolepis*

---

sanguinolenta characterized using submicro NMR techniques // J. Nat. Prod. 1999. Vol. 62. P. 238–240.

101. *Paulo A., Gomes E. T., Houghton P. J.* New alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta* // J. Nat. Prod. 1995. Vol. 58. P. 1485–1491.

102. *Cooper M. M., Lovell J. M., Joule J. A.* Indole-b-nucleophilic substitution. Part 9. Nitrogen Nucleophiles. Synthesis of hydroxycryptolepine, cryptolepine and quindoline // Tetrahedron Lett. 1996. Vol. 37. P. 4283–4286.

103. *Martin G. E., Guido J. E., Robins R. H., Sharaf M. H. M., Schiff P. L., Tackie A. N.* Submicro inverse-detection gradient NMR: a powerful new way of conducting structure elucidation studies with <0.05  $\mu\text{mol}$  samples // J. Nat. Prod. 1998. Vol. 61. P. 555–559.

104. *Fort D. M., Litvak J., Chen J. L., Lu Q., Phuan P.-W., Cooper R., Bierer D. E.* Isolation and unambiguous synthesis of cryptolepinone: an oxidation artifact of cryptolepine // J. Nat. Prod. 1998. Vol. 61. P. 1528–1530.

105. *Cimanga K., de Bruyne T., Pieters L., Claeys M., Vlietinck A.* New alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta* // Tetrahedron Lett. 1996. Vol. 37. P. 1703–1706.

106. *Sharaf M. H. M., Schiff P. L., Tackie A. N., Phoebe C. H., Johnson R. L., Minick D., Andrews C. W., Crouch R. C., Martin G. E.* The isolation and structure determination of cryptomisine, a novel indolo[3,2-b]quinoline dimeric alkaloid from *Cryptolepis sanguinolenta* // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. P. 789–797.

107. *Sammakia T., Stangeland E. L., Whitcomb M. C.* Total synthesis of Caerulomycin C via the halogen dance reaction // Org. Lett. 2002. Vol. 4. P. 2385–2388.

*I. Efremova, V. Abzianidze, V. Berestovitskaya*

### CATIONOID HALOTROPIC REARRANGEMENTS AND THEIR APPLICATION IN ORGANIC SYNTHESIS

*The research on cationoid halotropic rearrangements is generalized and systematized in the article. Basic features of halogen migrations in the series of aromatic and heterocyclic compounds, the mechanisms of these transformations, and general aspects of application of «halogen dance» reactions in the synthesis of biologically active substances and natural compounds are analyzed.*