

# ГАЛОГЕНУВАННЯ ГЕТЕРОЦИКЛІВ ЗА ДОПОМОГОЮ N-ГАЛОГЕНОСУКЦИНІМІДІВ

## ЛЕКЦІЯ 2

### ЗМІСТ

#### 1. П'ятичленні гетероцикли

##### 1.1 Фурани

##### 1.2 Тіюфени

##### 1.3 Піроли

##### 1.4 Гетероцикли з двома гетероатомами

##### 1.5 Конденсовані цикли. Індоли та карбазоли

#### 2. Шестичленні гетероцикли

##### 2.1 Піридини та піримідини

##### 2.1 Pd-каталізоване галогенування

#### 3. Дибромодиметилгідантоїн (DBDMH) у синтезі Remdesivir

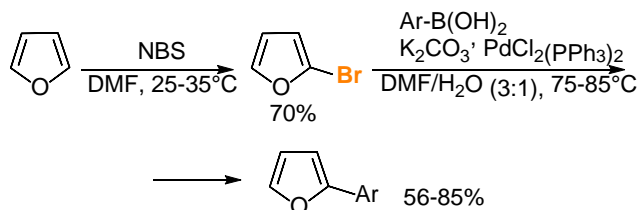
#### Висновки

#### 1. П'ятичленні гетероцикли

Галогенування гетероциклічних сполук N-галогеносукцинімідами 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 в такий спосіб бромометилпохідні є важливими продуктами, що широко використовуються в органічному синтезі. Зазвичай, процес бромовання відбувається за радикальним механізмом і характеризується високою селективністю.

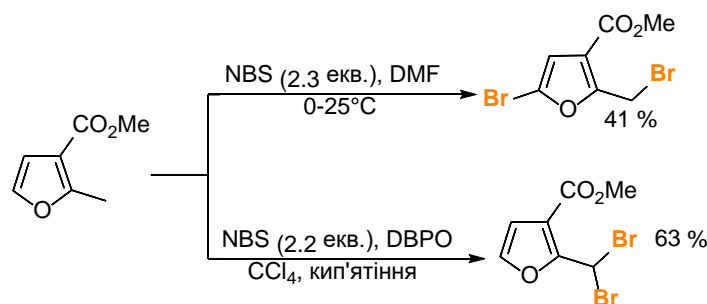
##### 1.1 Фурани

Розроблено прямий ефективний метод одержання 2-бромофурану із застосуванням NBS у DMF [1], який далі може використовуватися для синтезу 2-арилфуранів за реакцією Сузукі:



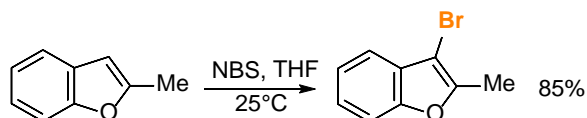
1. Raheem, M.-A.; Nagireddy, J. R.; Durham, R.; Tam, W. *Synth. Comm.* 2010, 40, 2138-2146.

2-Метилфуран дає 2-бромометилфуран [2. Вуи-Ної. *Compt. rend.* 1946, 222, 1441. 3. Лесосq, *J. Ann. Chim.*, 1948, 3, 62]. У молекулах 2,5-диметилфурану та 2,6-диметил-γ-пірону бромуються лише одна з двох метильних груп [2. Вуи-Ної. *Compt. rend.* 1946, 222, 1441. 3. Лесосq, *J. Ann. Chim.*, 1948, 3, 62]. При бромованні метил 2-метил-3-фууроату NBS у  $\text{CCl}_4$  за наявності дибензоїлпероксиду утворюється дибромометилпохідна, тоді як у DMF без ініціатора бромуються і метильна група, і ядро [4]:



4. Khatuya, H. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2643-2644.

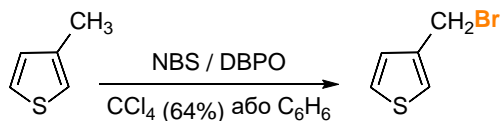
Бромовання 2-метилбензо[*b*]фурану NBS у THF за кімнатної температури проходить у третє положення та дозволяє отримати 3-бromo-2-метилбензо[*b*]фуран із виходом 85 % [5].



5. Yamaguchi, T.; Irie, M. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10323.

## 1.2 Тіофени

Тіофен легко реагує з NBS в органічних розчинниках ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ) з утворенням 2-бромотіофену, але з дуже низьким виходом (~30 %) [10]. 3-Метилтіофен бромуються при дії NBS за бензильним положенням за наявності дибензоїлпероксиду в бензені [11] або  $\text{CCl}_4$  [12].

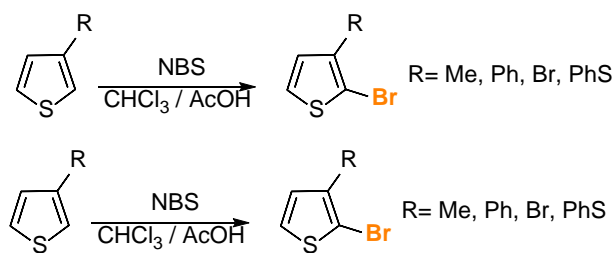


10. *Organisch-chemische Experimentierkunst*. Von C. Weygand und G. Hilgetag, unter Mitarb. von A. Martini. Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig 1964, 135–139.

11. Campaigne, E. *Organic Syntheses*. 1963, Coll. Vol. 4, 921; 1953, 33, 96.

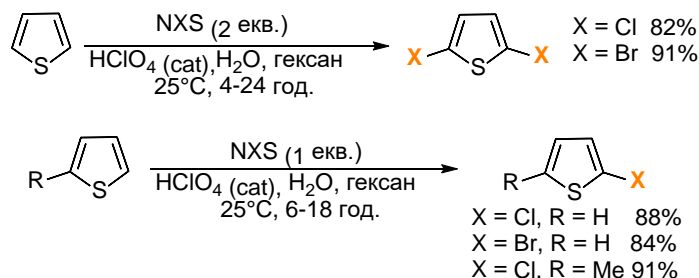
12. Campaigne, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 1555; Campaigne, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 333; Dittmer, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 1201.

При обробці NBS у системі  $\text{CHCl}_3/\text{AcOH}$  за кімнатної температури або за трохи підвищених температур 3-метил-, 3-феніл-, 3-фенілтіо- і 3-бромотіофени бромуються в друге положення [14]. Бромовання 2-метил-, 2-феніл-, 2-фенілтіо- та 2-бромотіофенів за аналогічних умов дає 5-бромопохідні. За цих умов тіофен спочатку перетворюється на 2-бромотіофен, але зрештою дає продукт дибромовання – 2,5-дибромотіофен. Такі ж результати одержано з використанням сумішей  $\text{CCl}_4/\text{AcOH}$ . Бромовання 2-метил- або 3-метилтіофенів за допомогою NBS у  $\text{CCl}_4$  на додаток до значних кількостей бромованих у ядро продуктів також дає продукти бромовання в бічний ланцюг.



14. Kellog, R. M.; Schaap, A. P.; Harper, E. T.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 2902-2909.

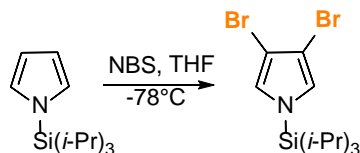
Каталітичні кількості 70%  $\text{HClO}_4$  ініціюють регіоселективне галогенування тіофену, його 2-метил-, 2-галогено- (хлор, бром, йод) і 3-бромпохідних *N*-галогеносукцинімідами (NXS, X = Cl або Br) у двофазових системах тверде тіло – рідина (NXS/гексан або NXS/ $\text{CCl}_4$ ) за кімнатної температури з утворенням продуктів, галогенованих у ядро [16]. Наприклад, тіофен перетворюється на 2-галогено- або 2,5-дигалогенопохідні (виходи 82–98%) при використанні 1 або 2 екв NXS, відповідно. Несиметричні 2,5-дигалогенотіофени (70–82%) одержано внаслідок реакції 2-галогенотіофенів із відповідним NXS. Реакція 3-бромотіофену з NBS дає 2,3-дибромотіофен (93–99%).



16. Goldberg, Y.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3072-3075.

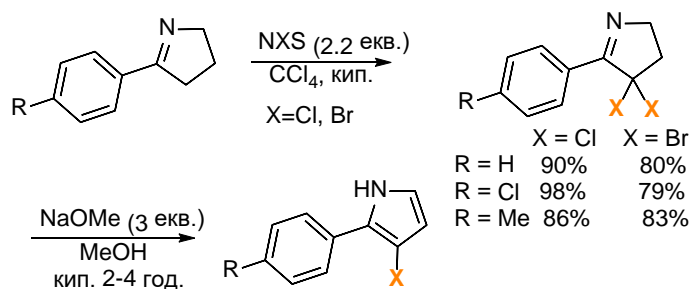
### 1.3 Піроли

Галогенуванню піддаються *N*-заміщені піроли. Бромовання піролу з сілільним захистом за допомогою NBS у THF застосовується в синтезі 3,4-дибromo-1-[трис(1-метилетил)силіл]-1*H*-піролу [21].



21. Shum, P. W.; Kozikowski, A. P. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6785-6788.

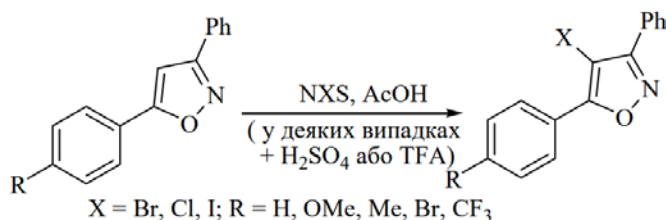
3-Хлоро- і 3-бromo-2-арилпіроли, що є потенційно фізіологічно активними сполуками в агрохімії та фармацевтиці, можна одержати з відповідних 2-арил-1-піролінів шляхом  $\alpha, \alpha$ -дигалогенування NXS і наступного монодегідрогалогенування при застосуванні MeONa в MeOH [24].



24. De Kimpe, N.; Tehrani, K. A.; Stevens, C.; De Cooman, P. *Tetrahedron*, 1997, 53, 3693-3706.

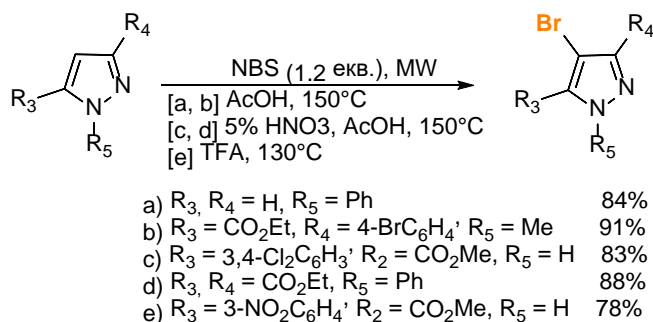
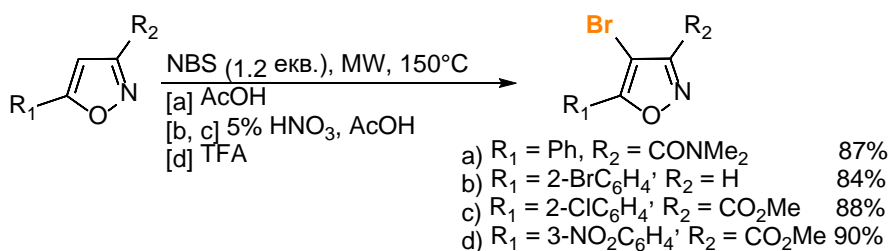
#### 1.4 Гетероцикли з двома гетероатомами

При застосуванні *N*-галогеносукцинімідів (NBS, NCS або NIS) у AcOH спостерігається C-4 галогенування 3,5-діарилізоксазолів [26].



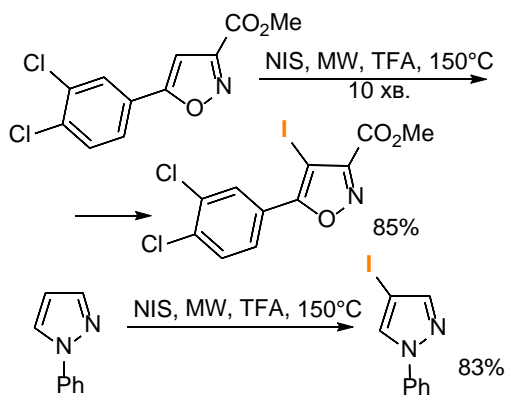
26. Day, R. A. *Synthesis*, 2003, 10, 1586.

Метод монобромовання ізоксазолів та піразолів NBS у різних кислотних розчинниках, залежно від реакційної здатності субстратів, передбачає застосуванням мікрохвильового опромінення [28]. CF<sub>3</sub>COOH виявилася найкращим розчинником для мало реакційноздатних ізоксазолів та піразолів (виходи 84–90%).



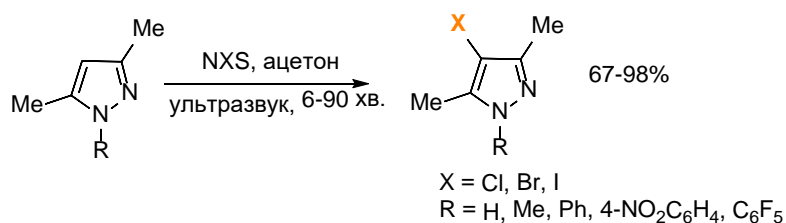
28. Li, G.; Kakarla, R.; Gerritz, S. W. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 4595-4599.

За цих самих умов відбувається ефективне йодування NIS (83–85%).



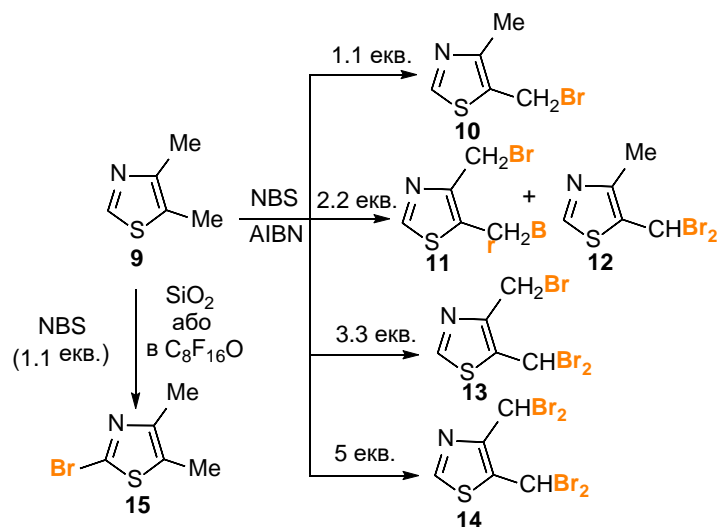
28. Li, G.; Kakarla, R.; Gerritz, S. W. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 4595-4599.

4-Галогено-3,5-диметилпіразоли синтезовано реакцією 3,5-диметилпіразолів із NBS, NCS і NIS при ультразвуковому опроміненні без каталізатора [34].



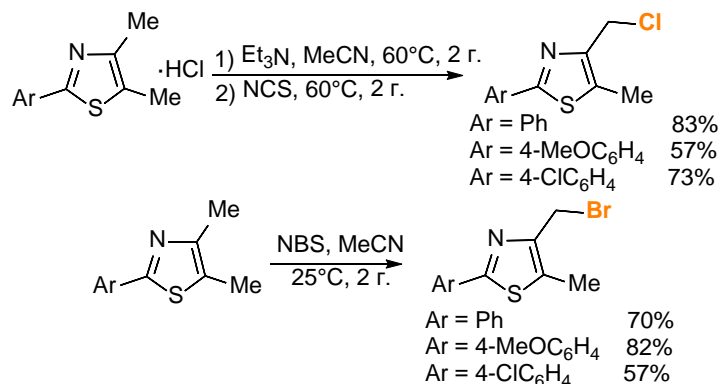
34. Stefani, H. A.; Pereira, C. M. P.; Almeida, R. B.; Braga, R. C.; Guzen, K. P.; Cella, R. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6833-6837.

При взаємодії 4,5-диметилтіазолу **9** з різними кількостями NBS у присутності AIBN при кип'ятінні в  $\text{CCl}_4$  селективно утворюються бромовані в бічний ланцюг похідні **10–14** [29]. На противагу цьому, використання NBS у присутності силікагелю дає бромовану в ядро 2-бромозаміщену сполуку **15** нарівні з монобромпохідною **10** (співвідношення **10/15** = 1:4). Проведення бромовання за допомогою NBS у перфлуорованому розчиннику – перфлуороетері FC-77 ( $\text{C}_8\text{F}_{16}\text{O}$ ), приводить до утворення винятково 2-бromo-4,5-диметилтіазолу **15**.



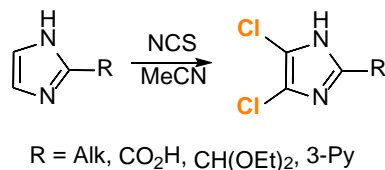
29. Al Hariri, M.; Galley, O.; Pautet, F.; Fillion, H. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 593-594.

Регіоселективне галогенування 4,5-диметил-2-арил-1,3-тіазолів NCS і NBS дозволяє з високими виходами одержати 4-хлорометил-5-метил-2-арил-1,3-тіазоли і 4-бромометил-5-метил-2-арил-1,3-тіазоли, відповідно [30].



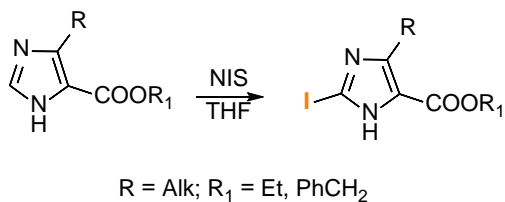
30. Yamane, T.; Mitsudera, H.; Shundoh, T. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 69-73.

Хлорування 2-заміщених імідазолів за допомогою NCS дає відповідні 4,5-дихлорімідазоли (18–93 %) [35].



35. Baldwin, J. J.; Lumma, R. K.; Novello, F. C.; Ponticello, G. S.; Sprague, J. M.; Duggan, D. E. *J. Med. Chem.* 1977, 20, 1189.

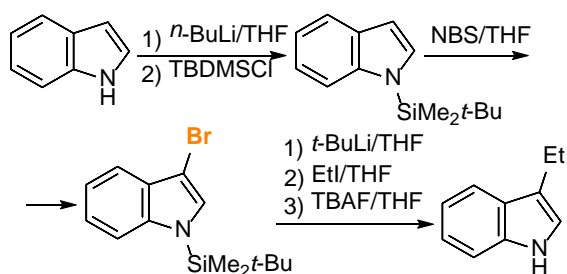
2-Йодоімідазоли можна одержати йодуванням 4,5-дизаміщених імідазолів за допомогою NIS (виходи 60–88 %) [36].



36. Allen, W. E.; Fowler, Ch. J.; Lynch, V. M.; Sessler, L. L. *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 721.

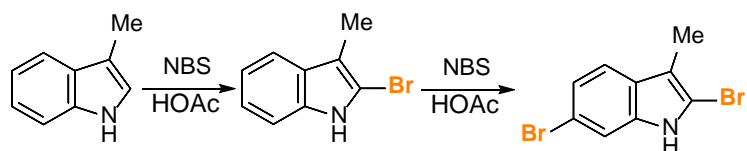
### 1.5 Конденсовані цикли. Індолі та карбазолі

Розроблено метод регіоселективного синтезу 3-заміщених індолів, який включає стадію бромовання індолу, захищеного *трет*-бутилдиметилсилільною групою, за допомогою NBS у THF [10].



10. Amat, M.; Hadida, S.; Sathyanarayana, S.; Bosch, J. *Org. Synth.* 9, 417 (1998); 74, 248 (1997).

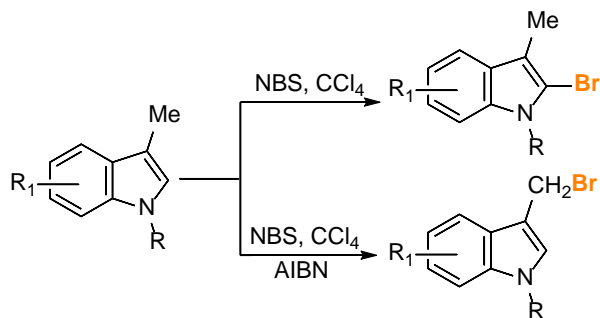
Бромовання скатолу NBS в AcOH дає 2-бромоскатол [5]. Подальша реакція з NBS приводить до утворення 2,6-дибромоскатолу [5, 6]. Бромовання у водному розчиннику дає 3-метилоксіндол, а подальше бромовання – 5-бромо-3-метилоксіндол [5], тоді як у *tert*-бутанолі при бромованні утворюються 3-метилоксіндол і 3-бромо-3-метилоксіндол [6].



5. Hinman, R. L.; Bauman, C. P. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 1206-1215.

6. Lawson, W. B.; Patchornik, A.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 5918-5923.

Регіоспецифічне бромовання різноманітних заміщених 3-метиліндолів можна спрямувати або в 2 положення ядра, або у C(3)-алкільний фрагмент залежно від умов реакції, що сприятимуть електрофільному або вільнорадикальному механізму процесу [7]. Регіоспецифічність бромовання можна контролювати, змінюючи умови реакції, а також варіюючи замісник і N-захисну групу індольного циклу.



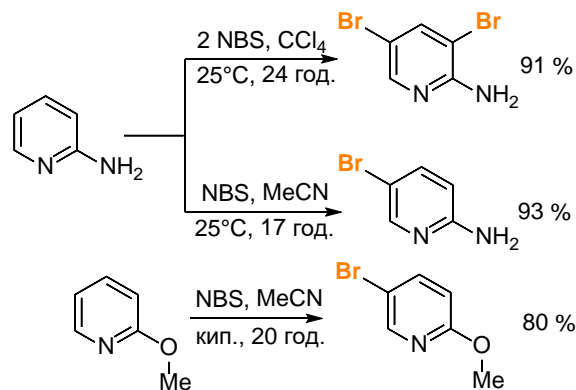
7. Zhang, P.; Liu, R.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* 36, 3103-3106 (1995).

## 2. Шестичленні гетероцикли

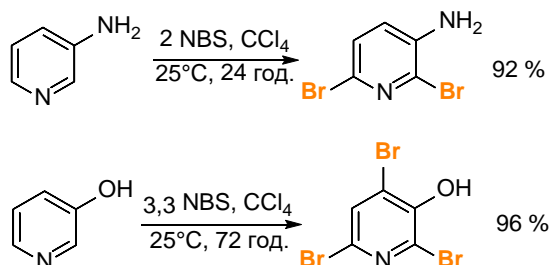
### 2.1 Піридини та піримідини

Галогенування 2-, 3- і 4-заміщених аміно-, гідрокси- та метоксипіридинів, 2,6-диметоксипіридину NBS відбувається в різних розчинниках (CH<sub>3</sub>CN, CCl<sub>4</sub>, CS<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH) за різних умов [1]. Реакційна здатність субстратів знижується в ряду NH<sub>2</sub> > OH > OMe. Вона залежить також від розчинника і, зазвичай, вища в MeCN, ніж у CCl<sub>4</sub> або CS<sub>2</sub>. Найнижча

реакційна здатність спостерігається в MeOH унаслідок його здатності стабілізувати реагент шляхом утворення водневих зв'язків. Регіоселективність реакції залежить від положення і природи замісника (2-заміщений > 3-заміщений). 2-Амінопіридин, менш схильний до утворення водневих зв'язків із реагентом, ніж гідроксипохідні, демонструє повну регіоселективність у реакції з 1 екв NBS із винятковим утворенням 5-бромопохідної в усіх досліджених розчинниках. У більшості випадків регіоселективно одержано монобромовані похідні.



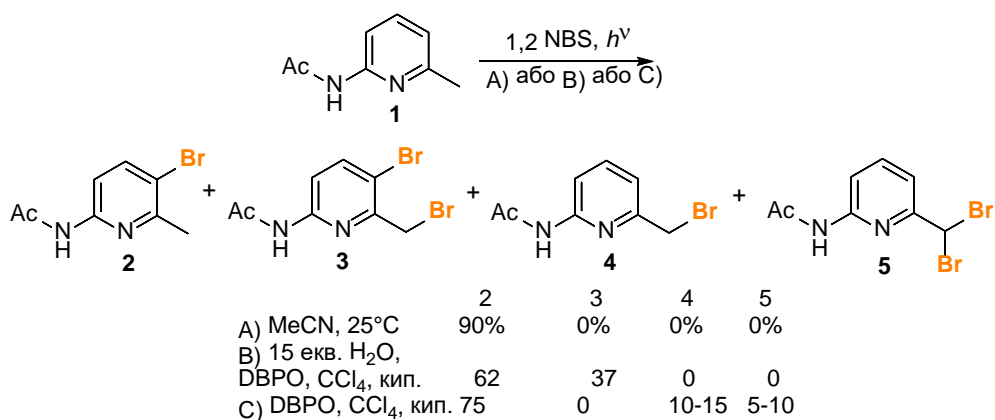
2-, 3- і 4-амінопіридини, 2- і 4-гідроксипіридини також можна дибромувати за допомогою 2 екв NBS у  $\text{CCl}_4$ . 3-Гідроксипіридин за цих умов дає суміші 2,6-дибromo-, 2,4,6-трибромопохідної та вихідної речовини, натомість при застосуванні 3 екв NBS 2,4,6-трибромопохідна є єдиним продуктом реакції.



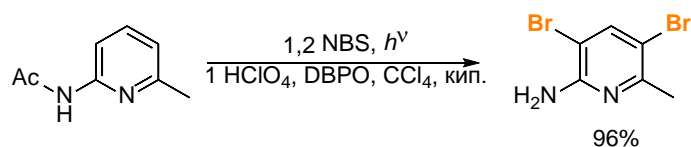
1. Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; Carreño, M. C.; González, G.; García-Ruano, J. L. *Synthesis*, **2001**, 14, 2175–2179.

Реакції заміщених піридинів із NBS залежно від умов реакції дають продукти бромовання в ядро або метильну групу. В ацетонітрилі бром селективно входить у 5 положення циклу, у  $\text{CCl}_4$  нарівні із цим продуктом (**2**, 75 %) утворюються моно- та дибромопохідні **4**, **5** по 6 метильній групі. Додавання води приводить до суміші продуктів монобромовання в ядро та боковий ланцюг [6].



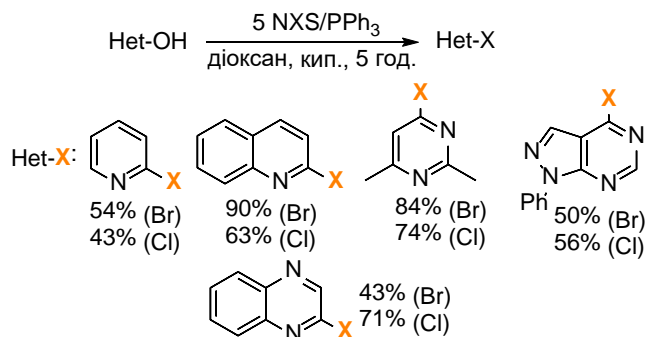


За наявності 1 екв HClO<sub>4</sub> бромовання відбувається виключно з утворенням 3,5-дибромованого продукту:



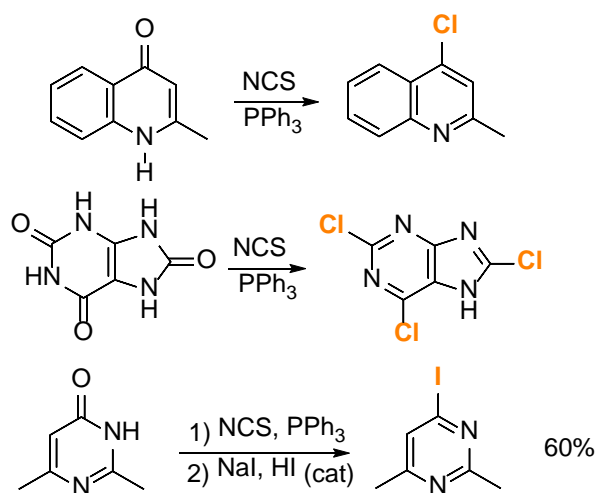
6. Goswami, S.; K. Ghosh, R. Mukherjee, A. K. Adak, A. K. Mahapatra. *J. Heterocycl. Chem.*, **2001**, 38, 173-178.

Деякі гідроксигетероцикли галогеновано з одержанням відповідних галогенопохідних при використанні NXS (X = Cl, Br) і трифенілфосфіну в діоксані за кімнатної температури [12].



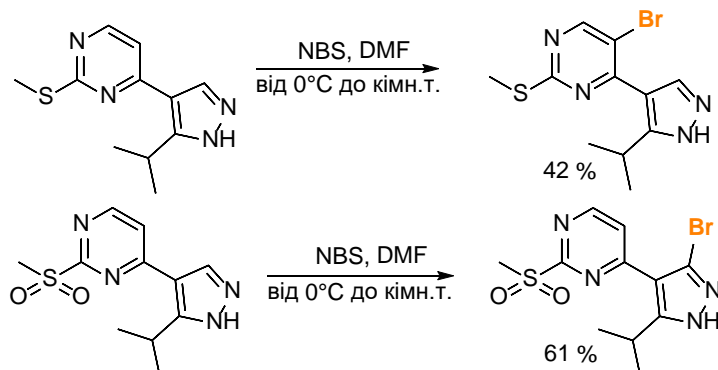
12. Sugimoto, O.; Mori, M.; Tanji, K.-ichi. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7477-7478.

Також із застосуванням NCS і NBS і трифенілфосфіну можна одержати конденсовані 2-хлоро-, 2-бромопіридини та галогенопіримідини [13]. Йодопіримідини можна одержати через хлорвмісну сполуку.



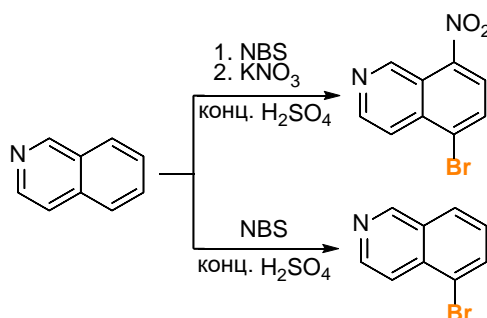
13. Sugimoto, O.; Mori, M.; Moriya, K.; Tanji, K.-ichi. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 5, 1112–1118.

Галогеновані 4-(піразол-4-іл)піримідини можуть застосовуватися як платформи для генерування інгібіторів різноманітних кіназ [18]. При обробці 4-(5-ізопропіл-піразол-4-іл)піримідину NBS у DMF регіоселективно відбувається електрофільне заміщення у 5 положення піримідину з утворенням 5-бромопіримідину, тоді як 2-метилсульфонілпіримідин за тотожних умов дає винятково 3-бромопіразол. Очевидно, конверсія в метилсульфонільну групу достатньо знижує електронну густину піримідинового циклу, унаслідок чого 3 положення піразолу стає найбільш реакційноздатним для електрофільного бромовання.



18. Cho, Y. S.; Hou, Y.; Chen, C. H.-T.; Sung, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5762–5764.

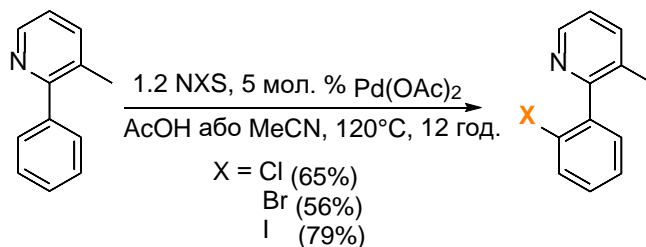
Запропоновано синтез 5-бромізохіноліну і 5-бromo-8-нітроізохіноліну із застосуванням NBS за наведеною нижче схемою [22].



22. Brown, W. D.; Gouliaev, A. H. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 98.

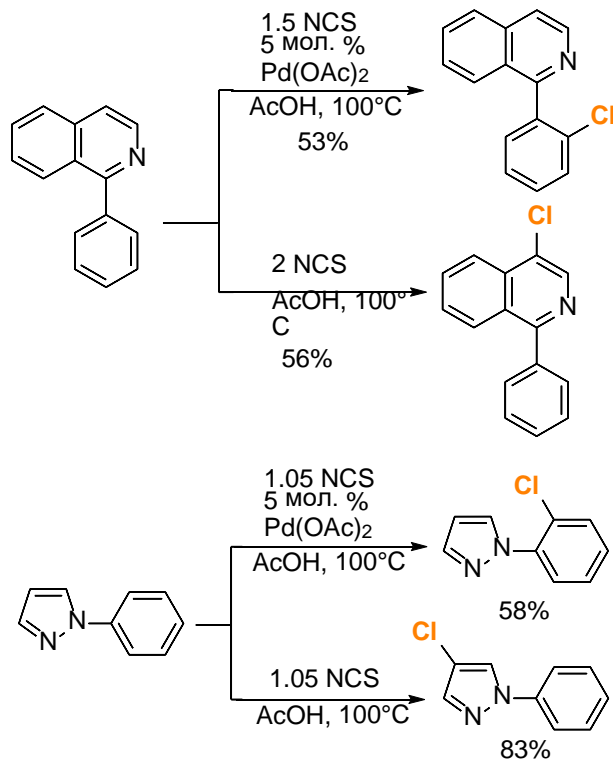
## 2.2 Pd-каталізоване галогенування

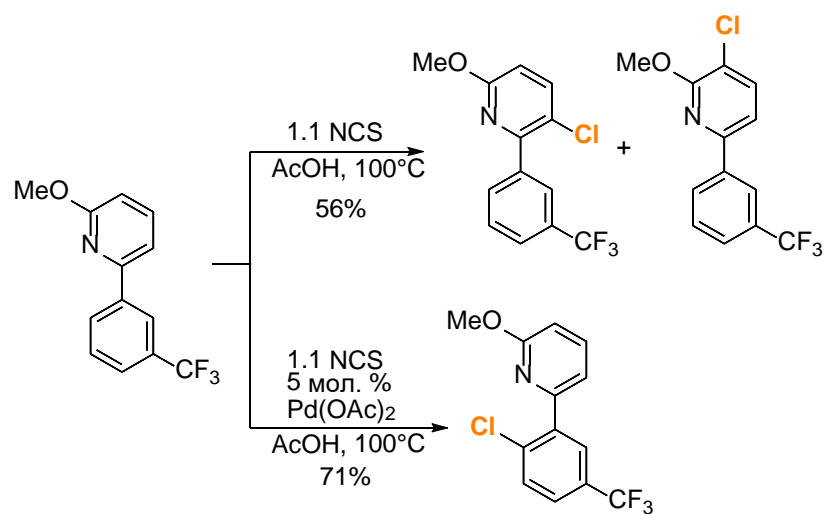
Pd-Каталізоване спрямоване галогенування ароматичних С-Н зв'язків *N*-галогеносукцинімідами поширено на широке коло субстратів, зокрема піридини, ізохіноліни, ізоксазоліни тощо [30].



30. Kalyani, D. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11483; Kalyani, D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2523; Lyons, T. W. *Chem Rev.* **2010**, 110, 1147.

Корисність цього методу виходить на передній план для субстратів, які дають різні галогеновані продукти у присутності Pd-каталізатора й без нього. Так, для показаних нижче прикладів за умов Pd-каталізу селективно одержано *орто*-галогеновані продукти, тоді як без каталізатора утворюються продукти електрофільного заміщення в гетероциклічному залишку. Цей випадок демонструє комплементарність Pd-каталізованої С-Н-функціоналізації до більш традиційних методів галогенування органічних сполук [31].

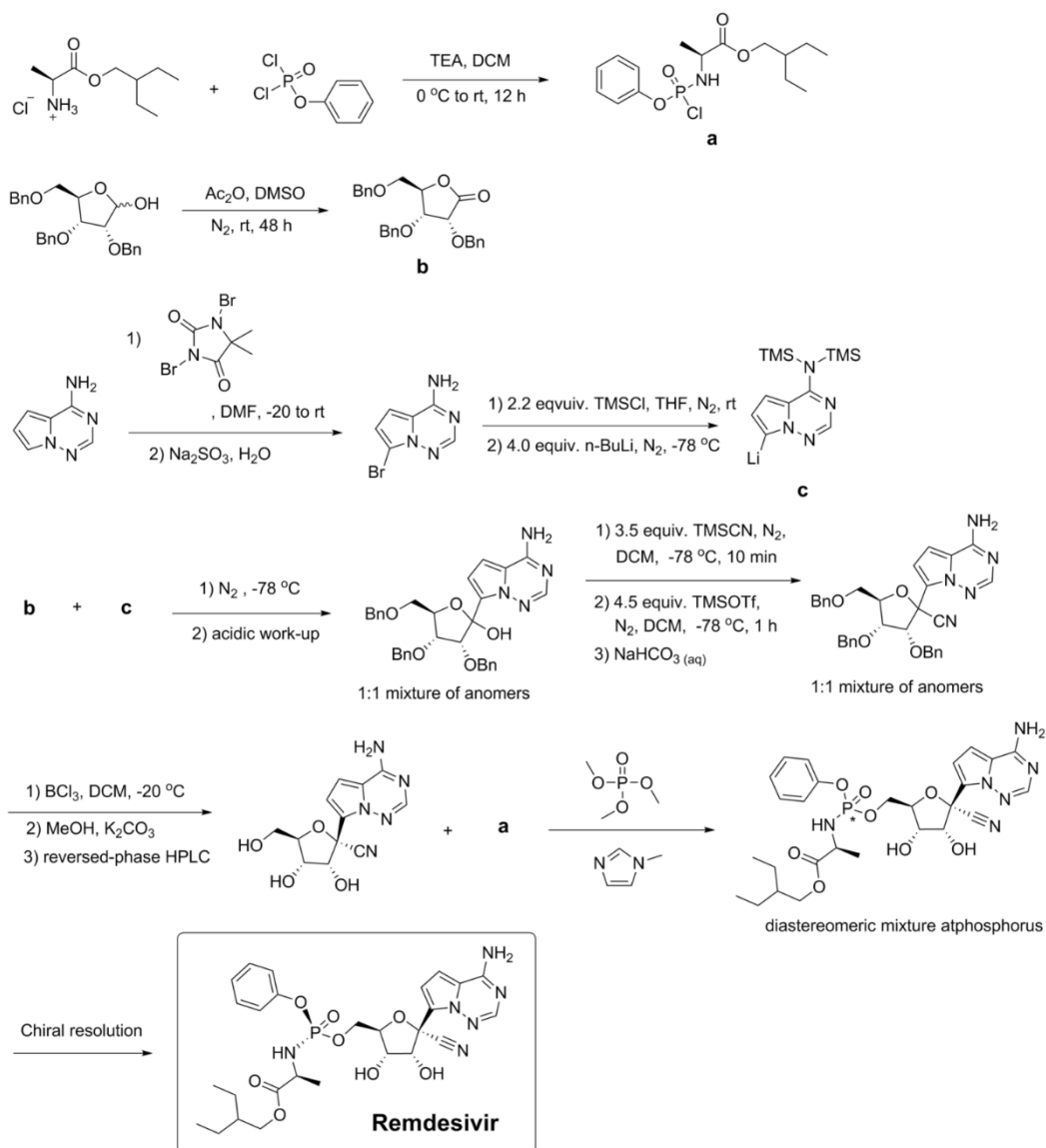




31. Kalyani, D. *ProQuest*. **2008**, 119–120.

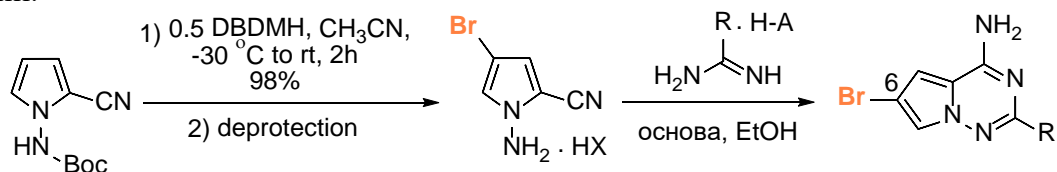
### 3. Дибромодиметилгідантоїн (DBDMH) у синтезі Remdesivir

Прикладом застосування дибромодиметилгідантоїну (DBDMH) у синтезі **Remdesivir**, противірусного препарату, який показав ефективність у лікуванні COVID-19, є наступна схема:



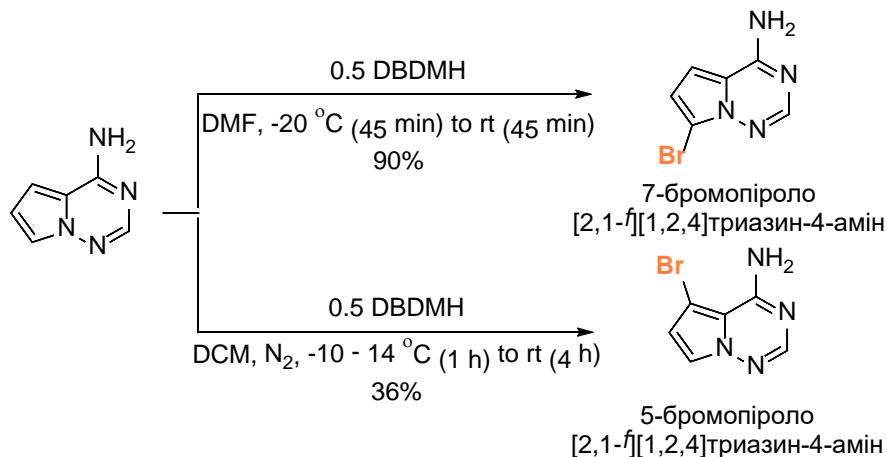
US 9724360, Chun, B. K.; Clarke, M.O.; Doerffler, E.; Hui, H.C.; Jordan, R.; Mackman, R.L.; Parrish, J.P.; Ray, A.S.; Siegel, D. "Methods for treating Filoviridae virus infections", issued 19 July 2017, assigned to Gilead Sciences Inc.

Патент використовує метод бромовання, описаний у патенті WO/2007/056170, Bayer Healthcare AG, 2007. У ньому наведено методи одержання 5, 6 та 7-бромозаміщених піроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-4-амінів. Зокрема, бромовання DBDMH *Boc*-захищеного 1-аміно-1*H*-пірол-2-карбонітрилу відбувається в ацетонітрилі при  $-30^\circ C$  з утворенням продукту бромовання по 4 положенню з виходом 98%. Після зняття захисту реакцією з амідом можна отримати 6-бромозаміщений піроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-4-амінін, що містить замісник у другому положенні.

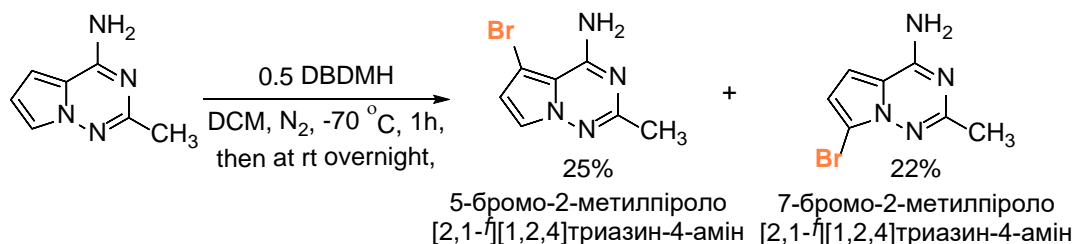


WO/2007/056170, Bayer Healthcare AG, 2007.

Бромованням безпосередньо самого піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-аміну атом бром у можна ввести в 7 або 5 положення залежно від умов реакції. Під час бромовання DBDMH у ДМФ за температури -20 °C з відмінним виходом 90% утворюється 7-бромопохідна, тоді як у ДХМ за інертної атмосфери азоту та температури від -10 °C до -14 °C можна спрямувати бром у 5 положення, але з суттєво нижчим виходом 36%.



Подібні результати у ДХМ за -70 °C демонструє 2-метилзаміщений піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амін, в результаті бромовання якого було виділено 5- та 7-бромовані в ядро похідні з майже однаковими виходами 25 та 22%, відповідно.



### Висновки

1. *N*-галогеноіміди є зручними галогенуючими реагентами, які знаходять застосування у синтезі гетероциклічних сполук.
2. Селективність можна досягати залежно від умов реакції: атом галогену може бути уведений як у ядро, так і в бічний ланцюг.
3. Pd-каталізоване заміщення дозволяє селективно отримувати продукти, галогеновані в ароматичне кільце, тоді як без каталізатора утворюються сполуки електрофільного заміщення в гетероциклічному залишку.