

## Механохимический синтез галогенированных гетероциклических соединений

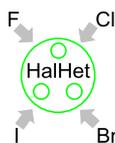
Геннадий И. Бородкин<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,  
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: gibor@nioch.nsc.ru

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
ул. Пирогова, 1, Новосибирск 630090, Россия

Поступило 3.04.2023

Принято после доработки 28.04.2023



Обобщены и проанализированы данные по механохимическому синтезу галогенированных гетероциклических соединений. Особое внимание уделено рассмотрению механизма реакций и проблеме селективности.

**Ключевые слова:** галоген, гетероциклические соединения, механизм реакции, механохимический синтез, селективность.

Галогенпроизводные гетероциклических соединений находят широкое практическое применение в качестве фармацевтических препаратов, агрохимикатов, жидких кристаллов, полимеров, материалов для электроники.<sup>1–12</sup> Примерно 30% новых лекарственных препаратов содержат атом фтора.<sup>5</sup> В медицинской химии введение атома фтора в молекулу повышает метаболическую стабильность лекарств, часто улучшая их транспортировку,<sup>5</sup> а также увеличивает связывания с молекулами-мишенями.<sup>13</sup> Обогащенные изотопом <sup>18</sup>F фторорганические гетероциклические соединения применяются в позитронно-эмиссионной томографии как для клинических, так и для доклинических исследований.<sup>14</sup> Атомы хлора, брома и иода также входят во многие лекарственные препараты.<sup>12</sup> В последние годы появились новые галогенсодержащие гетероциклические препараты для лечения ряда заболеваний, таких как вирусные инфекции, несколько видов рака, сердечно-сосудистые болезни и др.<sup>1</sup>

При галогенировании гетероциклических соединений широко используются как обычные растворители (MeCN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, ТГФ), так и нетрадиционные (вода, ионные жидкости и др.).<sup>15–17</sup> Однако некоторые из растворителей небезопасны, кроме того использование растворителей не позволяет решить задачу энергосбережения как одной из ключевых задач 12 принципов зеленой химии.<sup>18,19</sup> По мнению Р. А. Шелдона, лучшим растворителем в химическом процессе является "отсутствие растворителя".<sup>20</sup> В последние годы для

повышения экологичности галогенирования возник большой интерес к применению методов механохимии как одной из областей зеленой химии, в которой не используются растворители или их использование минимально. Целью данного обзора является обобщение и критическое рассмотрение достижений в области применения механохимии в синтезе гетероциклических галогенпроизводных за последние 5–10 лет.

### Методы механохимической активации

Механохимия признана IUPAC инновационным методом<sup>21</sup> и включает активацию химических реакций за счет поглощения механической энергии.<sup>22</sup> Механическое измельчение твердых тел сопровождается рядом процессов: уменьшением размера частиц, увеличением поверхности соприкосновения, образованием точечных дефектов и дислокаций в кристаллической структуре, фазовыми превращениями в полиморфных материалах, химическими реакциями и др. Более узкая область механохимии – трибохимия, касается реакций, вызванных трением во время фрезерования. Первоначально предполагалось, что механохимическое измельчение влияет на химический процесс через повышение температуры, однако позже выяснили, что механические дефекты кристаллов важны для появления высокоэнергетических флуктуаций твердых структур при химических превращениях. Энергия может быть обеспечена различными методами, например с помощью растирания реагентов в ступке,

использования смесителей, столкновением мелющих шаров внутри шаровых мельниц или при сдвиге реагентов в экструдерах.<sup>23–25</sup> История развития механохимического синтеза изложена в недавних обзорах.<sup>26,27</sup> Начала "непреднамеренной механохимии" уходят в доисторические времена, а первые систематические исследования механохимических реакций были проведены в конце XIX в. Быстрое продвижение этого метода началось с 1960-х гг. с использованием специальной техники дробления или растирания твердых реагентов. В настоящее время в механохимии наиболее часто используют шаровые мельницы, в которых столкновение мелющих шаров передает энергию реагентам и твердые вещества могут взаимодействовать в отсутствие растворителя. Опубликовано несколько обзоров, описывающих использование шаровой мельницы в синтезе и реакциях гетероциклических соединений.<sup>24,25,28,29</sup> Этот метод дает значительные преимущества с точки зрения простоты, экономичности, селективности и выхода продукта.<sup>29</sup> Результат механохимической реакции зависит от количества, массы, размера и материала шаров. В технике, называемой "резонансным акустическим смещением" (РАС), твердофазные реакции можно проводить в отсутствие мелющих тел.<sup>30</sup> В этом методе контейнер приводят в колебательное движение с фиксированной резонансной частотой, в результате чего возникают локальные зоны перемешивания. Поскольку частота вибрации фиксированная, интенсивность перемешивания регулируется изменением амплитуды колебаний. В отличие от обычной шаровой мельницы, где подводимая энергия вызывает физическое повреждение частиц и порождает дефекты, а часто приводит к агрегации частиц, метод РАС представляет собой гораздо более мягкую технику перемешивания с минимальным повреждением твердых частиц. Поэтому он особенно удобен в тех случаях, когда требуется смешивание чувствительных к слипанию материалов. Большинство механохимических реакций проводят в твердом состоянии без использования растворителя, хотя добавление небольшого количества жидкой фазы к твердой смеси реагентов часто вызывает ускорение реакции и увеличивает ее селективность.<sup>23–25</sup> Важным направлением современной механохимии является вовлечение в процесс одновременно нескольких реагентов – так называемые многокомпонентные реакции, приводящие к образованию нескольких связей.<sup>31</sup>

### Реагенты для галогенирования гетероциклических соединений

На протяжении многих десятилетий в качестве реагента для фторирования органических соединений использовали элементарный фтор. Хотя молекулярный фтор отвечает принципу атом-экономии, он весьма сильный окислитель, небезопасен при применении и не обладает достаточной селективностью. Даже в присутствии кислот и при низких температурах часто не удается провести селективное фторирование органических соединений.<sup>32</sup> Превращение связи С–Н в связь С–F

при действии F<sub>2</sub> является высокоэкзотермическим процессом, поэтому безопасное проведение таких реакций с использованием этого реагента имеет первостепенное значение. Частично эта проблема решается разбавлением фтора инертным газом, например, N<sub>2</sub>, Ar, использованием низких температур и применением проточных реакторов. Использование проточных реакторов позволяет минимизировать количество F<sub>2</sub> в зоне реакции, что увеличивает безопасность и часто приводит к увеличению конверсии и выхода продукта.<sup>33</sup>

В последние 50–60 лет стали широко применять кислородсодержащие фторирующие реагенты (AcOF, FClO<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>OF, CsSO<sub>4</sub>F) и дифторид ксенона.<sup>5,32</sup> Однако большая часть этих фторирующих реагентов недостаточно устойчива, токсична и обычно требует использования F<sub>2</sub> при их приготовлении *in situ*. Дифторид ксенона более удобен в работе, чем F<sub>2</sub> и O–F-реагенты, поскольку представляет собой кристаллическое вещество, с которым можно проводить эксперименты на воздухе, тем не менее он довольно токсичен и дорог. Дифторид ксенона, как и фтор, является сильным окислителем, что затрудняет достижение селективности при фторировании гетероциклических соединений и часто приводит к побочным продуктам.

Одним из основных достижений в области фторорганической химии за последние 40 лет стало использование N–F-реагентов, которые широко применяются в электрофильном фторировании гетероциклических соединений.<sup>5,32</sup> N–F-реагенты являются кристаллическими веществами и имеют преимущество перед O–F-реагентами по стабильности, экологичности и безопасности работы с ними. Основными недостатками этих реагентов являются использование элементарного фтора для их синтеза и относительно низкое содержание "активного" фтора (низкий E-фактор). Среди N–F-реагентов для введения атома фтора в гетероциклическое соединение механохимическим методом в основном использовали N-фторбис(фенилсульфонил)амин (NFSI) (**1**), бистетрафторборат 4-фтор-1-хлорметил-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октана (Selectfluor, FTEDA-BF<sub>4</sub>) (**2**) и фториодан (**3**), причем наиболее популярными оказались реагенты NFSI (**1**) и Selectfluor (**2**) (рис. 1).

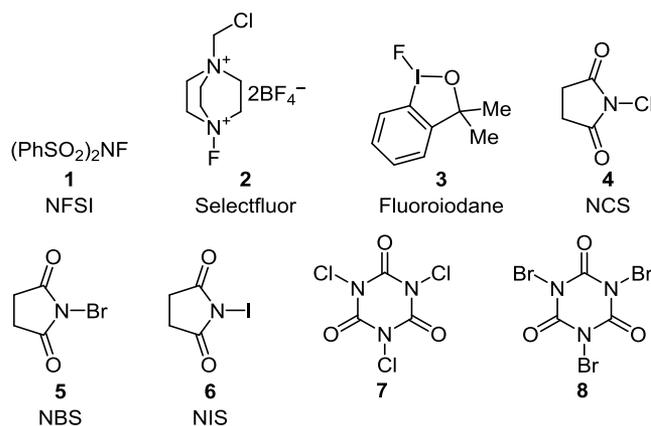


Рисунок 1. Реагенты, используемые при механохимическом галогенировании гетероциклов.

Для механохимического хлорирования, бромирования и иодирования широко использовались *N*-галогенсукцинимиды **4–6**, 2,4,6-трихлорциклогексан-1,3,5-трион (трихлоризоциануровая кислота) (**7**), 2,4,6-трибромциклогексан-1,3,5-трион (трибромизоциануровая кислота) (**8**) (рис. 1), Cl<sub>2</sub>, NaBr, NaI, KCl<sub>2</sub>, и I<sub>2</sub> в сочетании с окислителями. Молекулярный хлор и бром весьма токсичны, а использование их в процессах галогенирования часто приводит к коррозии материала реактора.<sup>34</sup> Окислительное хлорирование и бромирование, которое включает образование активного хлора и брома за счет окисления их анионов, обеспечивает более экологически приемлемую альтернативу.<sup>35</sup>

### Механохимическое фторирование

Введение атома фтора в органические молекулы представляет собой важнейшую реакцию в органическом синтезе. На протяжении многих лет прямое фторирование рассматривалось как идеальный метод для атом-экономного фторирования гетероциклических соединений. Механохимия позволяет трансформировать связь C(sp<sup>3</sup>)–H в связь C(sp<sup>3</sup>)–F в легкоенализируемых субстратах с использованием электрофильных фторирующих реагентов.

Сюй с сотр. разработали метод высокоэнантиоселективного фторирования β-кетозфиров **9**, **10** с использованием реагента NFSI (**1**) и планетарной шаровой мельницы (схемы 1, 2).<sup>36</sup> Реакция катализируется комплексом Cu(OTf)<sub>2</sub> с лигандом **11**, состоящим из двух циклов оксазолина, связанных с дифениламино. Размер эфирной группы (R<sup>2</sup> = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn) в инданонах **10** (X = O, R<sup>1</sup> = H) практически не влияет на выход и энантиоселективность фторирования.

Небольшая добавка ионной жидкости [Emim]NTf<sub>2</sub> позволила провести механохимическое фторирование фенилбутазона (**14**) реагентом Selectfluor (**2**) (схема 3).<sup>37</sup> Уже после 24 ч измельчения достигнута конверсия в 23%. К сожалению, дальнейшее измельчение привело к образованию вязкой смеси, препятствующей эффективному перемешиванию реагентов и через 55 ч получено только 25% целевого продукта **15**.

Двустадийное механохимическое фторирование пиразолонов **16**, образующихся *in situ* из 1,3-дикарбо-

Схема 1

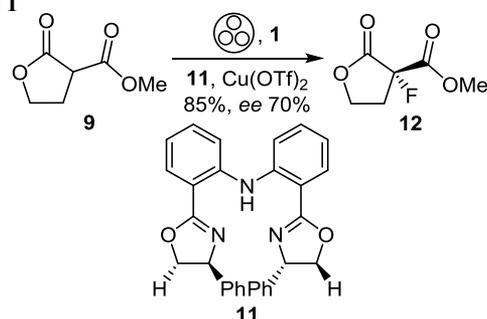


Схема 2

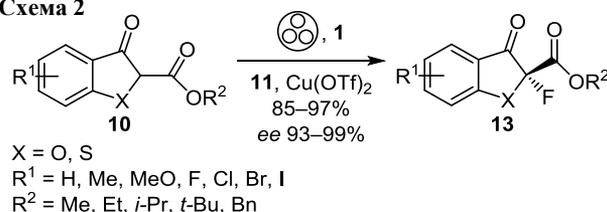
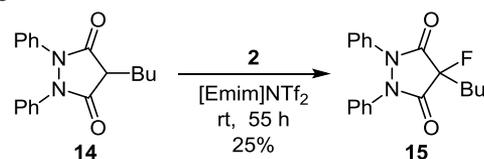
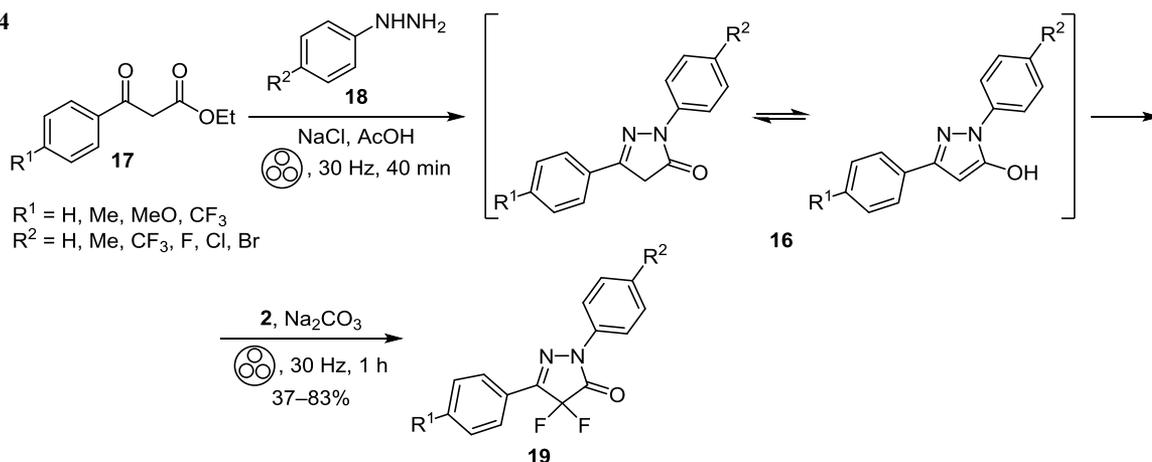


Схема 3



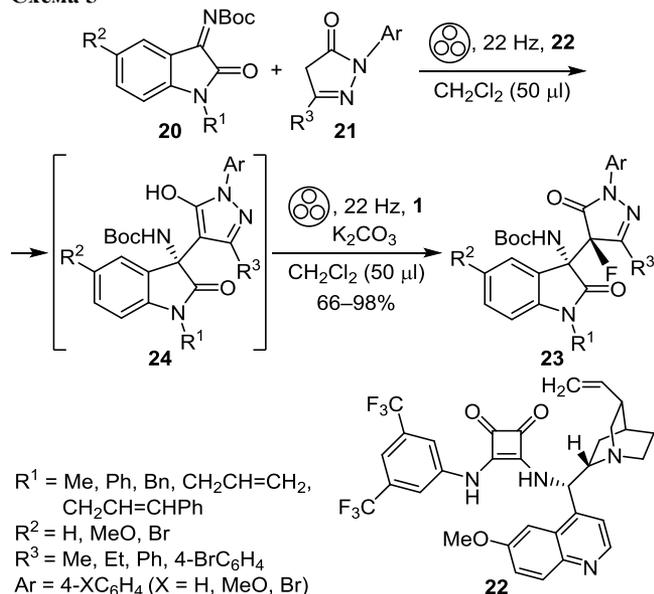
нильных соединений **17** и арилгидразинов **18**, протекает достаточно селективно с хорошими и умеренными выходами геминальных дифторпроизводных **19** (схема 4).<sup>38</sup> Использование разнообразных добавок (NaCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и AcOH) при фторировании пиразолона **16** (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H) показало, что наибольший выход фторированного продукта достигается при использовании Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. По всей вероятности, в реакции участвует енольная форма пиразолонов **16**, имеющая ароматический характер. В присутствии основания Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, очевидно, возникает анион, имеющий более высокую реакционную способность, по сравнению с нейтральным енолом, а замена связи C–H на связь C–F на первой стадии фторирования увеличивает стабильность фторзамещенного аниона и способствует вхождению второго атома фтора.

Схема 4



Механохимическая реакция Манниха кетиминов **20** с пиразолонами **21** в комбинации с хиральным катализатором **22** и последующим фторированием аддукта **24** реагентом NFSI (**1**) с небольшими добавками  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  приводит к образованию продуктов фторирования **23** с высокими выходами (66–98%) и энантиомерной чистотой до *er* 99:1 (схема 5).<sup>39</sup>

Схема 5



Для объяснения высокой диастереоселективности стадии фторирования были проведены квантово-химические расчеты методом B3LYP-D3/6-31G\*.<sup>39</sup> Согласно расчетам, энергия диастереоизомера (3*S*,4*R*)-**23a** (Ar = Ph, R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me) на 50.8 кДж/моль меньше энергии изомера (3*S*,4*S*)-**23a**, что согласуется с экспериментом (рис. 2). Переходное состояние, приводящее к диастереоизомеру (3*S*,4*R*)-**23a**, стабилизировано тремя водородными связями, тогда как переходное состояние к изомеру (3*S*,4*S*)-**23a** содержит только одну водородную связь. Кроме того, последнее переходное состояние имеет невыгодное отталкивающее взаимодействие между NFSI (**1**) и *tert*-бутильной группой фрагмента Boc.

Механохимическая фторциклизация гидrazонов **25** и оксимов **26** при действии фториоданового реагента **3** приводит к образованию соответственно тетрагидропиридазинов **27** и дигидрооксазинов **28**, причем выходы дигидрооксазинов **28** при механохимической активации выше, чем при проведении реакции в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (схемы 6, 7).<sup>40</sup> Предположительно,

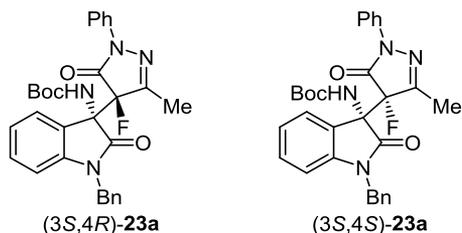
Рисунок 2. Структуры диастереоизомеров соединения **23a**.

Схема 6

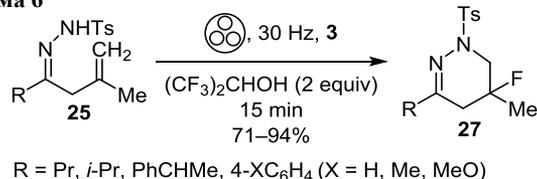
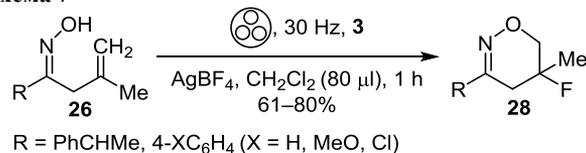
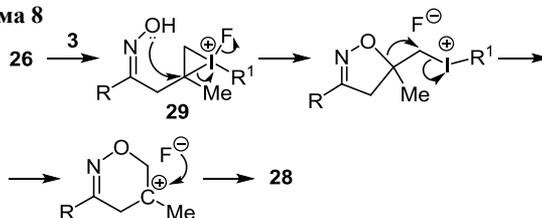


Схема 7



взаимодействие фториоданового реагента **3** с двойной связью оксима приводит к образованию  $\pi$ -комплекса **29**, а затем осуществляется циклизация и расширение цикла (схема 8).<sup>40</sup>

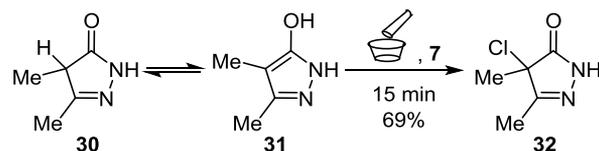
Схема 8



### Механохимическое хлорирование

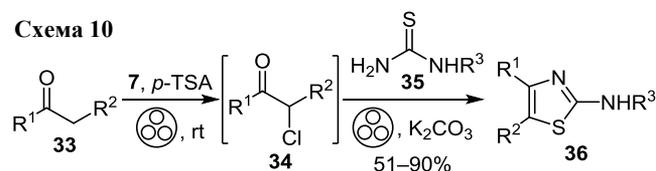
Обычно трансформация связи  $\text{C}(sp^3)\text{-H}$  в связь  $\text{C}(sp^3)\text{-Cl}$  с использованием электрофильных хлорирующих реагентов осуществляется в легкоенолизируемых субстратах. Гриншпан с сотр. разработали механохимический синтез 3,4-диметил-4-хлор-2,4-дигидро-3*H*-пиразолин-3-она (**32**) действием трихлоризоциануровой кислоты (**7**) на 3,4-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиразолин-3-он (кетонная форма **30**).<sup>41</sup> Хлорирование, вероятно, происходит по двойной связи енольной формы **31** (схема 9).

Схема 9



Хлоркетоны **34**, полученные механохимическим хлорированием кетонов **33** трихлоризоциануровой кислотой (**7**) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты, использованы в дальнейшем в реакции конденсации *in situ* с производными тиомочевинны **35**, чтобы получить галогенсодержащие 2-аминотиазолы **36** (схема 10).<sup>42</sup>

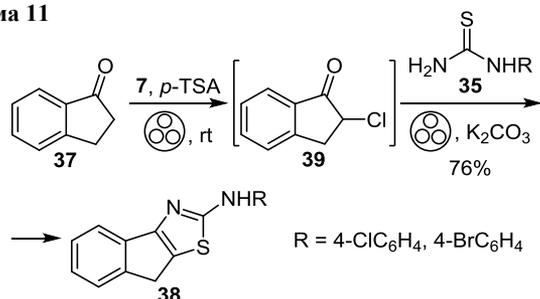
Схема 10



$\text{R}^1 = \text{Ph, 4-BrC}_6\text{H}_4; \text{R}^2 = \text{H, Ph}$   
 $\text{R}^3 = \text{H, 4-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{N}$

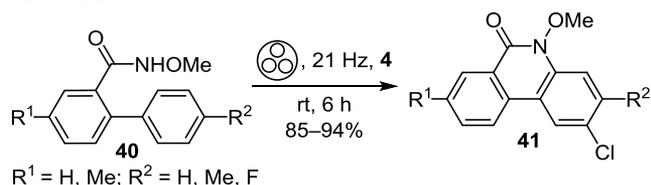
По аналогичной схеме механохимическим хлорированием 2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она (**37**) как промежуточное соединение образуется хлорид **39**, а последующей его конденсацией с тиомочевинами **35** получают арилзамещенные 2-амино-8*H*-индено[1,2-*d*]тиазолы **38** с атомами Cl или Br в ароматическом цикле (схема 11).<sup>42</sup>

Схема 11



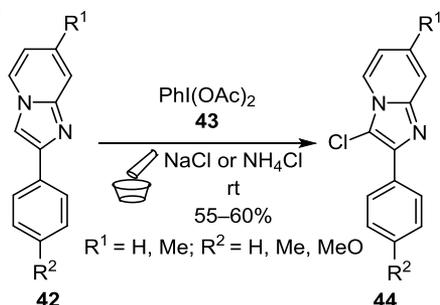
Использование *N*-хлорсукцинимид (**4**) в качестве реагента для каскадного образования связи C–N из бифенил-2-карбоксамидов **40** с последующим механохимическим хлорированием приводит к фенантридинонам **41** с высокими выходами (схема 12).<sup>43</sup> Реакция протекает, очевидно, по радикальному механизму, аналогичному реакции бромирования субстрата **40** реагентом NBS (см. ниже схему 25).

Схема 12



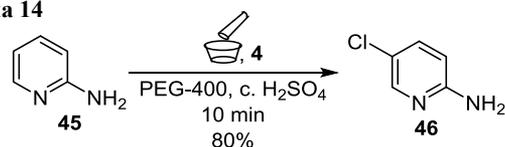
Региоселективное механохимическое хлорирование имидазо[1,2-*a*]пиридинов **42**, осуществленное простым измельчением в ступке этих гетероциклов с NaCl или NH<sub>4</sub>Cl и иодбензолдиацетатом (**43**), использованным в качестве окислителя, селективно приводит к хлорсодержащим продуктам **44** (схема 13).<sup>44</sup>

Схема 13



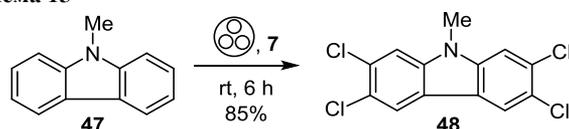
Электрическая ступка с пестиком использована для региоселективного механохимического превращения 2-аминопиридина (**45**) в 5-хлорпиридин-2-амин (**46**) под действием *N*-хлорсукцинимид (**4**) в присутствии малых добавок полиэтиленгликоля (PEG-400) и концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> для повышения селективности хлорирования (схема 14).<sup>45</sup>

Схема 14



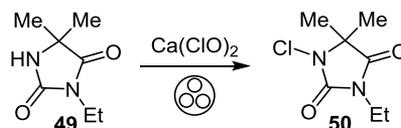
Мурти с сотр. использовали трихлоризоциануровую кислоту (**7**) для механохимического хлорирования 9-метилкарбазола (**47**), получив его тетрахлорид **48** (схема 15).<sup>46</sup>

Схема 15



Проведено кинетическое исследование реакции хлорирования 5,5-диметил-3-этилгидантоина (**49**) реагентом Ca(ClO)<sub>2</sub> в 5,5-диметил-1-хлор-3-этилгидантоин (**50**) с использованием шаровой мельницы с шариками различного диаметра (2, 4, 5, 6 и 8 мм) (схема 16). Кинетические данные показали, что ход реакции до достижения равновесия не зависит от размера мелющих шаров.<sup>47</sup>

Схема 16



### Механохимическое бромирование

В механохимическом бромировании гетероциклических соединений наиболее широко использовались *N*-бромсукцинимид (**5**) и трибромизоциануровая кислота (**8**) как легко доступные и удобные в работе кристаллические реагенты, позволяющие обходиться без молекулярного брома.

*N*-Бромсукцинимид (**5**) использован для региоселективного механохимического бромирования 2-аминопиридинов **51** и 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**52**) в соответствующие бромпроизводные **53** и **54** (схемы 17, 18). Отмечено, что малая добавка PEG-400 приводит к увеличению реакционной способности субстратов.<sup>45</sup> По-видимому, это обусловлено облегчением гетеролиза

Схема 17

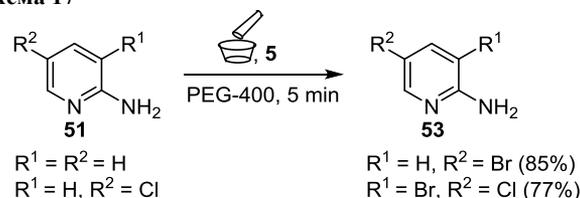
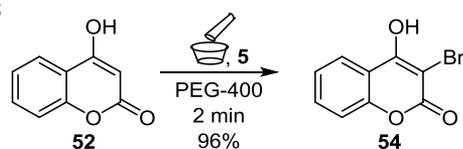


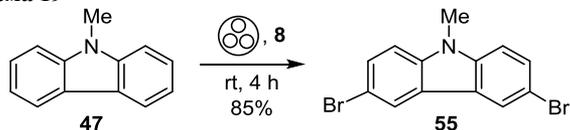
Схема 18



связи C–Br реагента NBS благодаря хорошей сольватации полиэтиленгликолем возникающего катиона Br<sup>+</sup> и повышенной концентрации субстрата и реагента в тонком слое жидкости PEG-400. Высокая региоселективность, очевидно, связана со структурными особенностями субстратов, а именно, с наличием донорных групп NH<sub>2</sub> и OH.

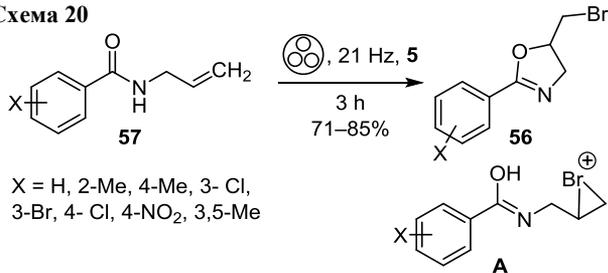
Мурти с сотр. использовали трибромизоциануровую кислоту (**8**) в механохимическом бромировании 9-метилкарбазола (**47**), получив дибромид **55** с высоким выходом (схема 19).<sup>46</sup> В отличие от приведенной выше реакции хлорирования субстрата **47**, в которой образуется тетрахлорзамещенный продукт, при бромировании получен только дибромид, что, по-видимому, обусловлено уменьшением эквивалента галогенирующего агента с 1.4 до 0.7, времени перемешивания с 6 до 4 ч, а также с использованием меньшего числа мелющих шаров шаровой мельницы (5 вместо 10).

Схема 19



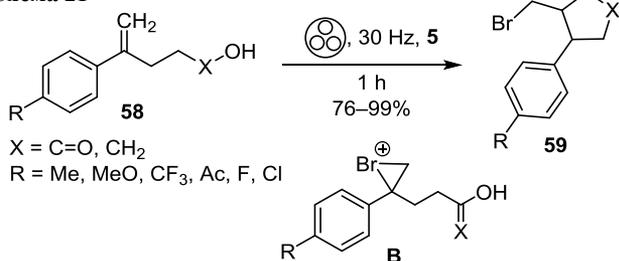
Мал с сотр. предложили механохимический синтез бромпроизводных оксазолина **56**, воздействуя *N*-бромсукцинимидом (**5**) на *N*-аллилбензамиды **57** (схема 20).<sup>48</sup> Реакция протекает, по-видимому, с участием π-комплекса **A**.

Схема 20



Вонг и Юнг разработали эффективный метод механохимической бромфункционализации олефинов **58** в 3-арил-2-(бромметил)тетрагидрофураны и 4-арил-5-(бромметил)дигидрофуран-2(3*H*)-оны **59**, используя *N*-бромсукцинимид (**5**) и смесительную шаровую мельницу (схема 21).<sup>49</sup> Можно предположить, что реакция осуществляется с участием π-комплекса **B**.

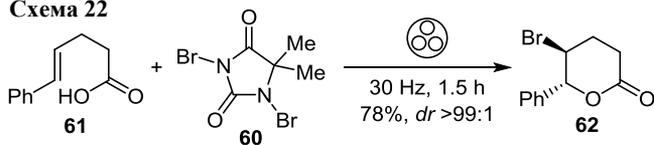
Схема 21



Использование 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (**60**) в качестве бромлирующего реагента позволило этим же авторам превратить 5-фенилпент-4-еновую кислоту (**61**) в

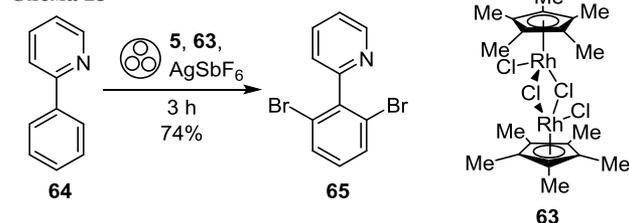
5-бром-6-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-2-он (**62**) с высокой диастереоселективностью и выходом (схема 22).<sup>49</sup>

Схема 22



Димер [CpMe<sub>5</sub>RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (**63**) в присутствии окислителя AgSbF<sub>6</sub> использован в качестве катализатора в селективном механохимическом бромировании 2-фенилпиридина (**64**) *N*-бромсукцинимидом (**5**) с образованием 2-(2,6-дибромфенил)пиридина (**65**) (схема 23).<sup>50</sup>

Схема 23



Мал и Бера использовали *N*-бромсукцинимид (**5**) для каскадного образования связи C–N в бифенил-2-карбоксамиде **40** с последующим бромированием, что привело к образованию бромпроизводных фенантридинов **66** с высокими выходами (схема 24).<sup>43</sup> Для реакции предложен радикальный механизм, который подтвержден фиксацией радикала **C** методом ЭПР при использовании радикальной ловушки – *N*-оксида 5,5-диметил-1-пирролина (**67**) (схема 25).<sup>43</sup>

Схема 24

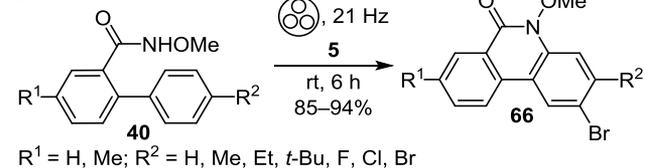
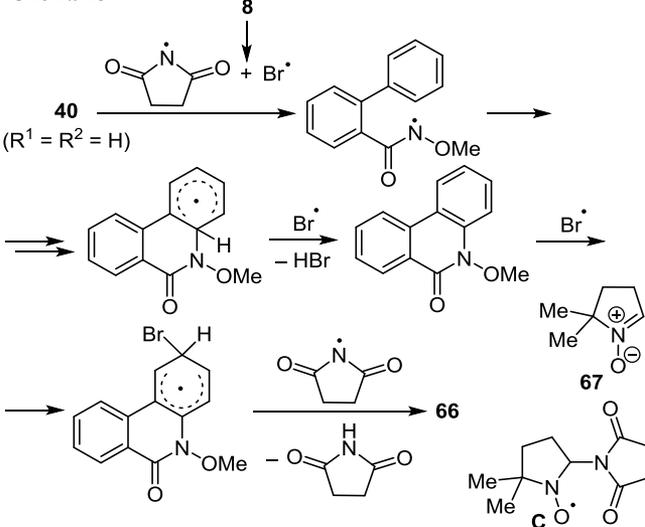


Схема 25



Окислительное механохимическое бромирование сочлененных гетероциклов **42** и **68** с использованием реагентов HBr, NaBr или NH<sub>4</sub>Br и иодбензолдиацетата (**43**) как окислителя осуществляется региоселективно с образованием соответствующих бромопроизводных **69** и **70** с высокими и умеренными выходами (схемы 26, 27).<sup>44</sup>

Схема 26

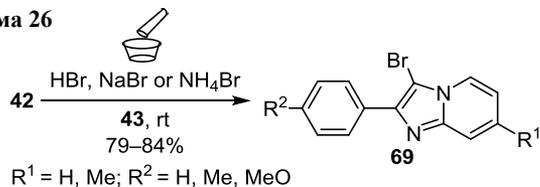
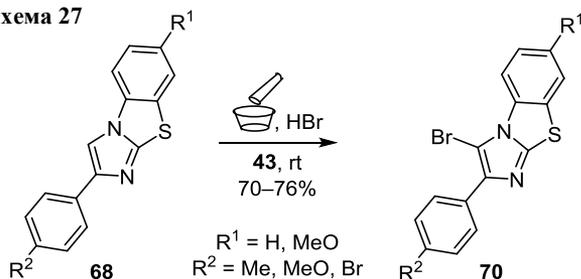


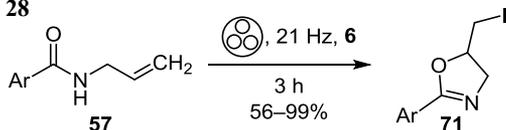
Схема 27



### Механохимическое иодирование

Иодирование органических соединений представляет собой существенную проблему в механохимии из-за высокой полярности и низкой энергии связи C–I, а также малой электрофильности катиона I<sup>+</sup>. Мал с сотр. осуществили синтез производных оксазолина **71** из *N*-аллилбензамидов **57** путем механохимической каскадной циклизации и иодирования *N*-иодсукцинимидом (**6**), в результате которых в конечном продукте образовалась связь C(sp<sup>3</sup>)–I (схема 28).<sup>48</sup>

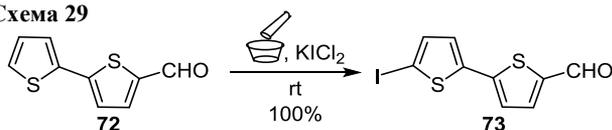
Схема 28



Ar = 2-XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (X = H, Br, I, NO<sub>2</sub>); 3-XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (X = Cl, Br); 4-XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (X = Me, *i*-Pr, CN, CHO, MeO, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>); 3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3,5-(O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2-1,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2-1,5-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2-Cl,5-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3-Br,4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 1-naphthyl, 2-furyl

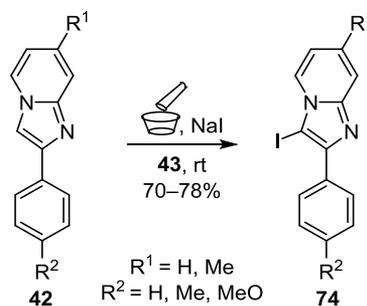
Зефилов с сотр. разработали эффективный метод механохимического иодирования 2,2'-битиофен-5-карбоксальдегида (**72**) моногидратом дихлорида калия, получив 5'-иодо-2,2'-битиофен-5-карбоксальдегид (**73**) с количественным выходом (схема 29).<sup>51</sup>

Схема 29



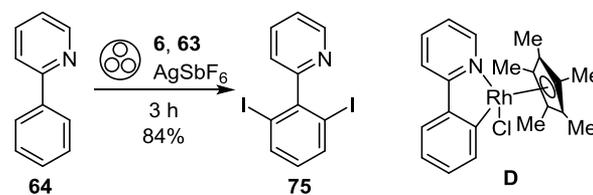
Региоселективное механохимическое иодирование имидазо[1,2-*a*]пиридинов **42** NaI в присутствии окислителя иодбензолдиацетата (**43**) приводит к образованию иодпроизводных **74** с хорошими выходами (схема 30).<sup>44</sup>

Схема 30



Механохимическое иодирование 2-фенилпиридина (**64**) *N*-иодсукцинимидом (**6**) в присутствии димера **63** и окислителя AgSbF<sub>6</sub> осуществляется достаточно селективно и с хорошим выходом диiodопродукта **75** (схема 31).<sup>50</sup> Предполагается, что высокая селективность достигается благодаря образованию комплекса **D**.

Схема 31



В механохимических условиях в результате электрофильной циклизации 2-алкиниланизолов **76** образуются 3-иодобензофураны **77**, причем эквимолярного количества иода достаточно для достижения хороших выходов (схема 32).<sup>52</sup> Преположительно, взаимодействие молекулярного иода с тройной связью 2-алкиниланизола **76** приводит к образованию π-комплекса **E**, а затем осуществляется циклизация (схема 33, путь *a*). Возможен также вариант одновременного иодалкинирования и деметилирования (путь *b*), что более предпочтительно в отсутствие растворителя.<sup>52</sup>

Схема 32

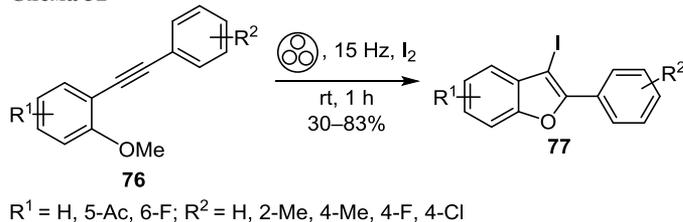
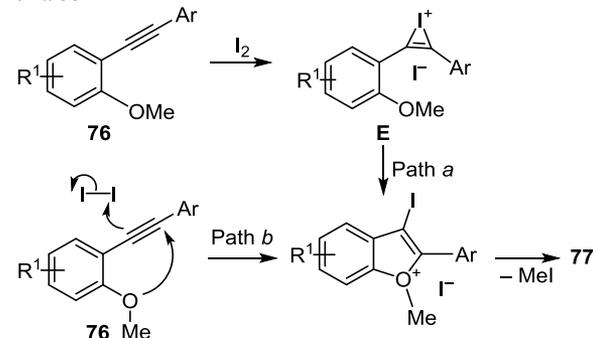
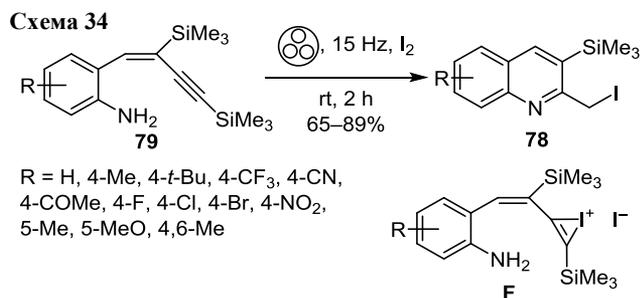


Схема 33



Саркар с сотр. предложили эффективный механохимический синтез полизамещенных производных хинолина **78** через окислительную циклизацию анилинов **79** (схема 34).<sup>53</sup> Предполагается, что ключевым интермедиатом реакции является комплекс **F**.



Механохимический синтез представляет экологически приемлемую альтернативу подходам, основанным на химии растворов. Отказ от использования органических растворителей снижает энергопотребление и приводит к более зеленым процессам. Один из 12 принципов зеленой химии предполагает использование безопасных растворителей и вспомогательных веществ.<sup>18,19</sup> Поскольку объем используемых растворителей при проведении реакций обычно достаточно высок, это негативно влияет на ряд параметров зеленой химии: повышенное содержание отходов, токсичность, увеличение массового баланса (E-фактор), низкая энергоэффективность. В последнее время механохимия становится широко используемым экспериментальным методом для селективного и эффективного введения атомов галогена в гетероциклические соединения, включая энантиогалогенирование.<sup>54–56</sup> Многие подходы к получению галогензамещенных гетероциклических соединений основаны на использовании эквимольного количества субстрата и галогенирующего реагента, что повышает E-фактор. Особый интерес представляет способ применения механохимии, исключающий использование растворителя даже на стадии очистки продукта, например с помощью его возгонки, так называемый сухой метод.<sup>57</sup>

Для селективного введения атома фтора в гетероциклические соединения в условиях механохимии часто используют N-F-реагенты – NFSI и Selectfluor. Для хлор-, бром- или иодфункционализации широко применяют весьма доступные N-галогенсукцинимиды, тригалогенизоциануровые кислоты. Соли NaCl, NaI и I<sub>2</sub> используют в сочетании с окислителями.

Применение механической силы для инициирования химической реакции является эффективной альтернативой традиционным источникам энергии активации, то есть использованию тепла, света и электричества. Тем не менее в последнее время механохимическая активация стала сочетаться с источниками энергии, обычно используемыми в химии растворов. Механохимия при контролируемой температуре, световом облучении, звуковом воздействии или с использованием электрических импульсов приводит к реакциям, недостижимым с помощью обычной механохимиче-

ской обработки. Эти методики – термомеханохимия, сономеханохимия, электромеханохимия и фотомеханохимия – представляют заметный прогресс в современной механохимии.<sup>58–61</sup> Применение механохимии в академических лабораториях и промышленности разнообразны начиная от химического синтеза в шаровых мельницах и ультразвуковых ваннах и заканчивая прямой активацией ковалентных связей с помощью атомно-силового микроскопа.<sup>62</sup> Определенные ковалентные связи C–H могут быть предварительно подготовлены для разрыва и замещения, например, атома водорода на атом галогена.

Теоретическое объяснение механохимических реакций является сложной задачей, так как механизм механического воздействия весьма специфичен. Особое внимание в понимании механохимических процессов уделяется макрокинетике и роли способов смешивания и измельчения.<sup>63</sup> Совместное использование методов рентгеновской дифракции, рамановской спектроскопии и термографии для изучения механохимических реакций позволяет проследить структурную эволюцию реагентов и субстратов в режиме реального времени.<sup>64,65</sup> Закономерности механохимических превращений, определяются многими параметрами, включающими выбор способов механохимического перемешивания, что усложняет оценку влияния различных факторов на ход реакции.<sup>66</sup> Влияние механической силы на отдельные молекулы до сих пор непонятны на фундаментальном уровне, что ограничивает применение механохимии. В результате многие химики до сих пор прибегают к эмпирическим правилам, когда это необходимо.

Понимание механохимии на молекулярном уровне может быть значительно улучшено путем использования методов квантовой химии.<sup>39,67</sup> Однако при этом возникают сложности учета влияния окружающей среды. Механохимические эксперименты обычно проводят в специфическом окружении, тогда как при использовании квантово-химических расчетов влияние окружающей среды либо полностью игнорируют, либо учет влияния растворителя осуществляют с помощью простых моделей континуальной сольватации.<sup>68</sup> Поэтому закономерности механохимических реакций и реакций химии растворов могут отличаться.<sup>68</sup>

Медленное освоение механохимической технологии связано, очевидно, с недостаточным пониманием перспектив ее совершенствования в синтезе органических соединений. Работа по использованию механохимии в синтезе галогенированных гетероциклических соединений должна быть сосредоточена на исследовании специфического воздействия среды на механизм реакции, а также выявлению факторов, определяющих скорость и селективность реакций, при этом важную роль может сыграть применение методов квантовой химии с учетом специфического влияния среды.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда фундаментальных научных исследований (проект № 20-03-00700А).*

## Список литературы

- Benedetto Tiz, D.; Bagnoli, L.; Rosati, O.; Marini, F.; Sancineto, L.; Santi, C. *Molecules* **2022**, *27*, 1643.
- Mei, H.; Han, J.; White, S.; Graham, D. J.; Izawa, K.; Sato, T.; Fustero, S.; Meanwell, N. A.; Soloshonok, V. A. *Chem.–Eur. J.* **2020**, *26*, 11349.
- Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. F.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422.
- Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- Zaikin, P. A.; Borodkin, G. I. In *Late-Stage Fluorination of Bioactive Molecules and Biologically-Relevant Substrates*; Postigo, A., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2019, p. 105.
- Lowe, P. T.; O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52*, 248.
- Mykhailiuk, P. K. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 1670.
- Jeschke, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101513.
- Li, F.; Wang, M.; Liu, S.; Zhao, Q. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 2184.
- Bremer, M.; Kirsch, P.; Klasen-Memmer, M.; Tarumi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8880.
- Squeo, B. M.; Gregoriou, V. G.; Avgeropoulos, A.; Baysec, S.; Allard, S.; Scherf, U.; Chochos, C. L. *Prog. Polym. Sci.* **2017**, *71*, 26.
- Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*; Новая Волна: Москва, 2002, 14-е изд., т. 1, 2.
- Cros, A.; Alfaro-Espinoza, G.; De Maria, A.; Wirth, N. T.; Nikel, P. I. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2022**, *74*, 180.
- Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719.
- Iskra, J. In *Halogenated Heterocycles. Synthesis, Application and Environment*; Iskra, J., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 2012, p. 269.
- Borodkin, G. I.; Shubin, V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1369.
- Borodkin, G. I.; Shubin, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, *58*, 84.
- Manley J. B. In *Scalable Green Chemistry: Case Studies from the Pharmaceutical Industry*; Koenig, S. G., Ed.; Jenny Stanford Publishing: New York, 2013, p. 1.
- Erythropel, H. C.; Zimmerman, J. B.; de Winter, T. M.; Petitjean, L.; Melnikov, F.; Lam, C. H.; Lounsbury, A. W.; Mellor, K. E.; Janković, N. Z.; Tu, Q.; Pincus, L. N.; Falinski, M. M.; Shi, W.; Coish, P.; Plata, D. L.; Anastas, P. T. *Green Chem.* **2018**, *20*, 1929.
- Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233.
- Gomollón-Bel, F. *Chem. Int.* **2019**, *41*, 12.
- Howard, J. L.; Cao, Q.; Browne, D. L. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3080.
- Štrukil, V. *Synlett* **2018**, 1281.
- Obst, M.; König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4213.
- Pérez-Venegas, M.; Juaristi, E. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *8*, 8881.
- Takacs, L. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7649.
- Hwang, S.; Grätz, S.; Borchardt, L. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 1661.
- Wang, G.-W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7668.
- El-Sayed, T. H.; Aboelnaga, A.; El-Atawy, M. A.; Hagar, M. *Molecules* **2018**, *23*, 1348.
- Margetić, D.; Štrukil, V. In *Organic Synthesis – A Nascent Relook*; Nandeshwarappa, B. P., Ed.; IntechOpen: London, 2020, p. 27.
- Leonardi, M.; Villacampa M.; Menéndez, J. C. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 2042.
- Borodkin, G. I.; Shubin, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 259.
- McPake, C. B.; Sandford, G. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 844.
- Tang, R.-J.; Milcent, T.; Crousse, B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 930.
- Yuan, Y.; Yao, A.; Zheng, Y.; Gao, M.; Zhou, Z.; Qiao, J.; Hu, J.; Ye, B.; Zhao, J.; Wen, H.; Lei, A. *iScience* **2019**, *12*, 293.
- Wang, Y.; Wang, H.; Jiang, Y.; Zhang, C.; Shao, J.; Xu, D. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1674.
- Zaikin, P. A.; Dyan, O. T.; Elanov, I. R.; Borodkin, G. I. *Molecules* **2021**, *26*, 5756.
- Howard, J. L.; Nicholson, W.; Sagatov, Y.; Browne, D. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1950.
- Křištofiková, D.; Mečiarová, M.; Rakovský, E.; Šebesta, R. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *38*, 14417.
- Riley, W.; Jones, A. C.; Singh, K.; Browne, D. L.; Stuart, A. M. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 7406.
- Neogi, I.; Das, P. J.; Grynszpan, F. *Synlett* **2018**, 1043.
- Nagarajaiah, H.; Mishra, A. K.; Moorthy, J. N. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4129.
- Bera, S. K.; Mal, P. J. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 14144.
- Indukuri, D. R.; Potuganti, G. R.; Alla, M. *Synlett* **2019**, 1573.
- Das, D.; Bhosle, A. A.; Chatterjee, A.; Banerjee, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2022**, *18*, 999.
- Mishra, A. K.; Nagarajaiah, H.; Moorthy, J. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2733.
- Martins, I. C. B.; Carta, M.; Haferkamp, S.; Feiler, T.; Delogu, F.; Colacino, E.; Emmerling, F. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, *37*, 12591.
- Bal, A.; Dinda, T. K.; Mal, P. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200046.
- Wong, J.; Yeung, Y.-Y. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 13564.
- Hernández, J. G.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12582.
- Sereda, G.; Sarkar, A. M.; Hussain, A.; Zefirov, N. *Synthesis* **2020**, 1140.
- Mantovani, A. C.; Hernandez, J. G.; Bolm, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2458.
- Halder, A.; Maiti, D.; Sarkar, S. D. *Chem.–Asian J.* **2020**, *15*, 577.
- Egorov, I. N.; Santra, S.; Kopchuk, D. S.; Kovalev, I. S.; Zyryanov, G. V.; Majee, A.; Ranu, B. C.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Green Chem.* **2020**, *22*, 302.
- Williams, M. T. J.; Morrill, L. C.; Browne, D. L. *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202102157.
- Zhao, S.; Li, Y.; Liu, C.; Zhao, Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 317.
- Zaikin, P. A.; Dyan, O. T.; Evtushok, D. V.; Usoltsev, A. N.; Borodkin, G. I.; Karpova, E. V.; Shubin, V. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2469.
- Martinez, V.; Stolar, T.; Karadeniz, B.; Brekalo, I.; Užarević, K. *Nature Rev. Chem.* **2023**, *7*, 51.
- Liu, X.; Li, Y.; Zeng, L.; Li, X.; Chen, N.; Bai, S.; He, H.; Wang, Q.; Zhang, C. *Adv. Mater.* **2022**, *34*, 2108327.
- Gawande, M. B.; Bonifácio, V. D. B.; Luque, R.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 24.
- Friščić, T.; Mottillo, C.; Titi, H. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1018.
- Stauch, T.; Dreuw, A. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1041.
- Lapshin, O. V.; Boldyreva, E. V.; Boldyrev, V. V. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2021**, *66*, 433.
- Kulla, H.; Haferkamp, S.; Akhmetova, I.; Röllig, M.; Maierhofer, C.; Rademann, K.; Emmerling, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5930.
- Friščić, T.; Halasz, I.; Beldon, P. J.; Belenguer, A. M.; Adams, F.; Kimber, S. A. J.; Honkimäki, V.; Dinnebier, R. E. *Nature Chem.* **2013**, *5*, 66.
- Lapshin, O. V.; Boldyrev, V. V.; Boldyreva, E. V. *Russ. J. Phys. Chem. A* **2021**, *95*, 2310.
- Pladevall, B. S.; de Aguirre, A.; Maseras, F. *ChemSusChem* **2021**, *14*, 2763.
- Wollenhaupt, M.; Krupicka, M.; Marx, D. *ChemPhysChem* **2015**, *16*, 1565.