

## Benzylic halogenation using PIDA/ $\text{AlBr}_3$ and PIFA/ $\text{AlCl}_3$ systems

Halogenación bencílica utilizando los sistemas PIDA/ $\text{AlBr}_3$  y PIFA/ $\text{AlCl}_3$

Guerrero Villalobos, Ana L.,<sup>1</sup> Miranda Navarrete, Luz K.,<sup>1</sup> Segura Quezada, Luis A.,<sup>1</sup> Ibarra Gutiérrez, Jaime G.,<sup>1</sup> Solorio Alvarado, César R., PhD.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas  
csolorio@ugto.mx<sup>1,2</sup>

### Resumen

Los halogenuros bencílicos son componentes de importancia en la síntesis de diversos sustratos con relevancia biofarmacéutica. Dada la facilidad con la que forman enlaces carbono-carbono derivado de sus propiedades electrofílicas, se vuelven un blanco atractivo de síntesis. Por ello, en el presente trabajo desarrollamos un proyecto enfocado en la obtención de halogenuros bencílicos utilizando  $\text{AlBr}_3$  y  $\text{AlCl}_3$  como fuentes de halógeno y PIDA [diacetoxi(yodo)benzeno] y PIFA [bis-trifluoroacetoxi(yodo)benzeno] como agentes oxidantes.

**Palabras clave:** biofarmacéutica, halogenuros bencílicos, PIDA, PIFA.

### Abstract

Benzyl halides are important components in the synthesis of various substrates with biopharmaceutical relevance. Given the ease with which they form carbon-carbon bonds derived from their electrophilic properties, they become an attractive target for synthesis. Therefore, in the present work we develop a project focused on obtaining benzyl halides using  $\text{AlBr}_3$  and  $\text{AlCl}_3$  as halogen sources, and PIDA [diacetoxi(iodo)benzene] and PIFA [bis-trifluoroacetoxi(iodo)benzene] as oxidizing agents.

**Key words:** biopharmaceutical, benzyl halides, PIDA, PIFA.

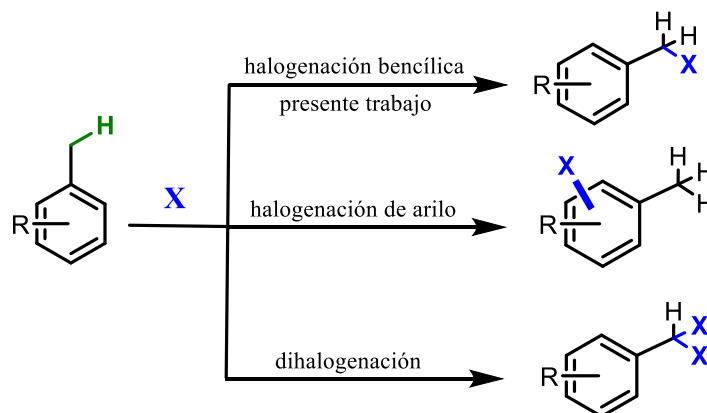
### Introducción

La halogenación bencílica es una estrategia importante en síntesis orgánica. Esta clase de compuestos son ampliamente utilizados como reactivos electrofílicos versátiles en la formación de enlaces carbono-carbono.<sup>1</sup> Además son frecuentemente usados como materia prima en la preparación de una extensa variedad de compuestos relevantes. Compitiendo con la reacción de halogenación deseada en el carbono bencílico  $\text{sp}^3$ , las reacciones electrofílicas de formación de haluros de arilo en un carbono de anillo aromático  $\text{sp}^2$  ocurren con frecuencia por la presencia de intermedios catiónicos, que a menudo se generan en el proceso. Generalmente, la halogenación directa de los carbonos bencílicos  $\text{sp}^3$  procede a través de un mecanismo vía radicales libres.<sup>2</sup> Shaw y colaboradores, demostraron recientemente la bromación de tolueno y xileno mediante radicales libres con bromo en agua bajo radiación de una lámpara de mercurio.<sup>3</sup> Además, se han desarrollado muchos sistemas efectivos para la bromación bencílica utilizando sistemas oxidantes tales como:  $\text{Br}_2$ ,<sup>4</sup>  $\text{NaBrO}_3/\text{NaHSO}_4$ ,<sup>5a</sup>  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HBr}$ ,<sup>5b,5c</sup>  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaBr}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ,<sup>5d</sup> y NBS.<sup>5e</sup>

Los halogenuros hipervalentes como fuentes para obtener halogenaciones directas no se han estudiado lo suficiente, en el caso del yodo hipervalente se ha comprobado que no tiene una reactividad definida.<sup>6</sup> Este halogenuro trivalente se puede preparar *in situ* mediante reacciones con bases fuertes, como lo son *tert*-butóxido de potasio o *tert*-butóxido de sodio con yodo, e hipoclorito de *tert*-butilo con yodo.<sup>7,8</sup> Ling y colaboradores reportaron recientemente un estudio que involucra el uso de halogenuros hipervalentes de yodo(III) formados *in situ*. Estos se obtuvieron mezclando en condiciones ambientales favorables el hidróperóxido de *tert*-butilo que es un oxidante estable con halogenuros metálicos y ácido benzoico. Generando así halogenaciones bencílicas directas con alta regioselectividad y disminuyendo la obtención de

halogenaciones de arilo o dihalogenaciones en el carbono bencílico, sin usar bases fuertes y reactivos tóxicos.<sup>9</sup>

En el presente trabajo se desarrolló una síntesis enfocada en la obtención de halogenuros bencílicos usando  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  como fuentes de halógeno, además de PIDA y PIFA como agentes oxidantes. Sin embargo, a través de la experimentación, se obtuvieron mezclas complejas de productos debido a la baja, pero existente, selectividad de bromación en el anillo aromático y dibromación en el grupo metilo (Esquema 1).



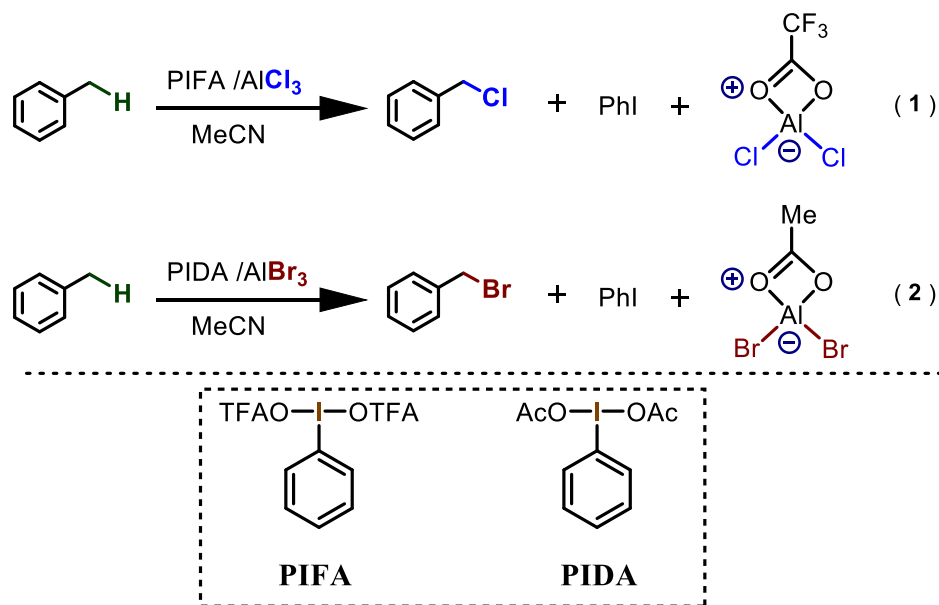
Esquema 1. Putativas reacciones de halogenación.

## Discusión y resultados

*Experimentos planteados y resultados esperados para la halogenación bencílica de tolueno utilizando el sistema PIDA/ $\text{AlBr}_3$  y PIFA/ $\text{AlCl}_3$*

Para el inicio de la parte experimental, se consideró utilizar tolueno [comercial (108-88-3, Sigma Aldrich)] como sistema modelo de reacción para llevar a cabo la halogenación en posición bencílica (Esquema 2, Eq. 1 y Eq. 2). Fue necesaria una purificación del producto para su identificación por RMN mediante columna cromatográfica utilizando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de solventes Hex/ $\text{AcOEt}$  al 2% y 5% como fase móvil en todos los casos.

En la primera reacción, se planteó obtener el producto de bromación en la posición bencílica del tolueno mediante el sistema PIDA/ $\text{AlBr}_3$  (7727-25 Sigma Aldrich) y no se obtuvo lo esperado. Por lo tanto, fue necesario hacer una modificación de la estequiometría de la reacción para aplicar la metodología a la bromación y cloración en posiciones bencílicas; esta última utilizando el sistema PIFA/ $\text{AlCl}_3$  (7446-70-0, Sigma Aldrich) esperando obtener el producto planteado (Esquema 2, Eq. 1 y Eq. 2). Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente en acetonitrilo (75-05-8, Sigma Aldrich).



Esquema 2. Síntesis de bromuros y cloruros bencílicos con el sistema PIFA/ $\text{AlCl}_3$  y PIDA/ $\text{AlBr}_3$ , respectivamente.

En la Tabla 1, se muestran los experimentos que se llevaron a cabo halogenando tanto con tribromuro de aluminio, como con tricloruro de aluminio.

**Tabla 1.** Halogenación del tolueno en acetonitrilo bajo condiciones específicas.<sup>a</sup>

Entrada	Tolueno (mL)	$\text{AlX}_3$ (equiv)	Yodo(III) (equiv)	Disolvente (mL)	T (h)	Resultado
1	0.6	X= -Br	PIDA	0.1	6	RMN 1
2	3.3	X= -Br	PIDA	0.5	6	RMN 1
3	3.3	X= -Cl	PIFA	0.5	6	RMN 2
4 <sup>b</sup>	3.3	X= -Br	PIDA	0.5	13	RMN 1

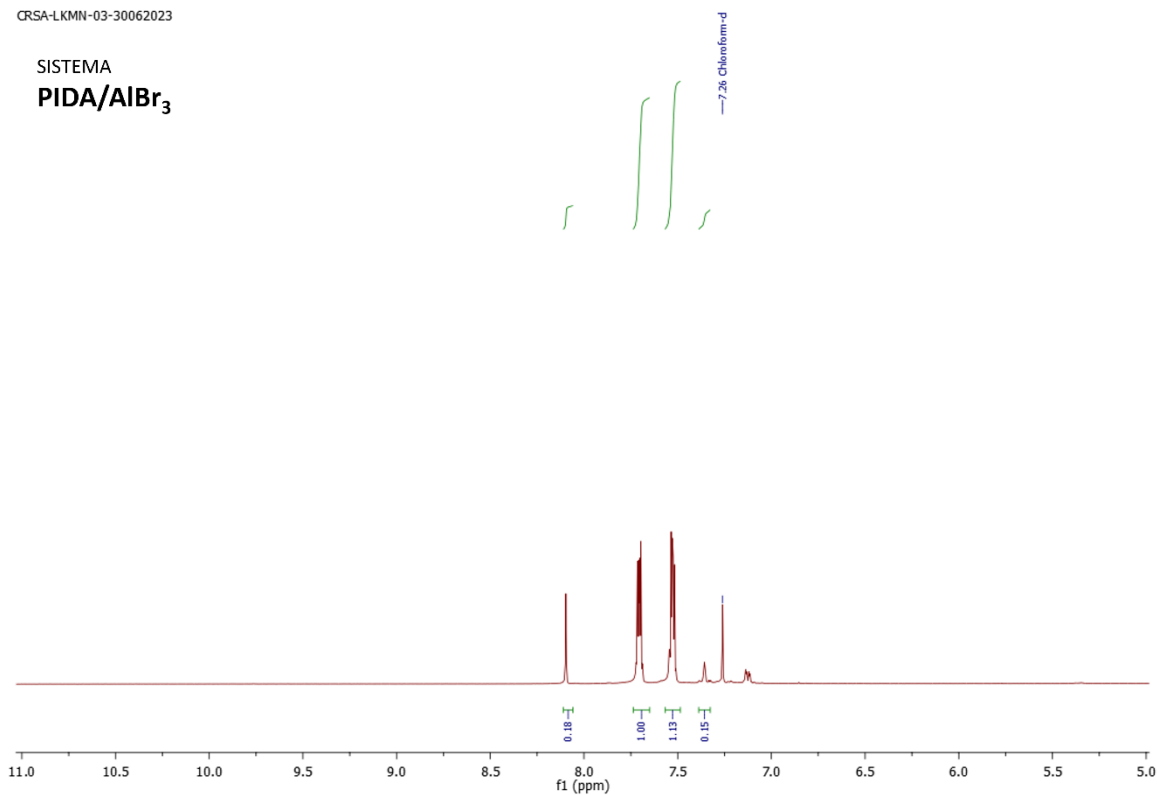
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: se utilizó 1.1 equivalentes de la sal de aluminio, y 1.0 equivalente del reactivo de yodo(III) a escala de 0.3 mmol utilizando tolueno como reactivo y disolvente. <sup>b</sup> Se utilizó un fotoreactor de luz UV ( $\lambda$  390nm).

Los espectros de RMN obtenidos se muestran a continuación (Figura 1), en donde la RMN 1 es representativa para las entradas 1, 2 y 4, en donde se obtuvo el mismo resultado usando el sistema PIDA/ $\text{AlBr}_3$ . Análogamente, la RMN 2 corresponde a la entrada 3, en donde se empleó el sistema PIFA/ $\text{AlCl}_3$ .

Las señales observadas en el rango de (7.50 a 7.70) ppm, son indicadoras de que se obtuvieron mezclas complejas de productos bencílicos debido a la baja pero existente selectividad de halogenación en el anillo aromático y dihalogenación en el grupo metilo (como se observa en el Esquema 1).

CRSA-LKMN-03-30062023

SISTEMA  
**PIDA/AlBr<sub>3</sub>**



CRSA-LKMN-04-30062023

SISTEMA  
**PIFA/AlCl<sub>3</sub>**

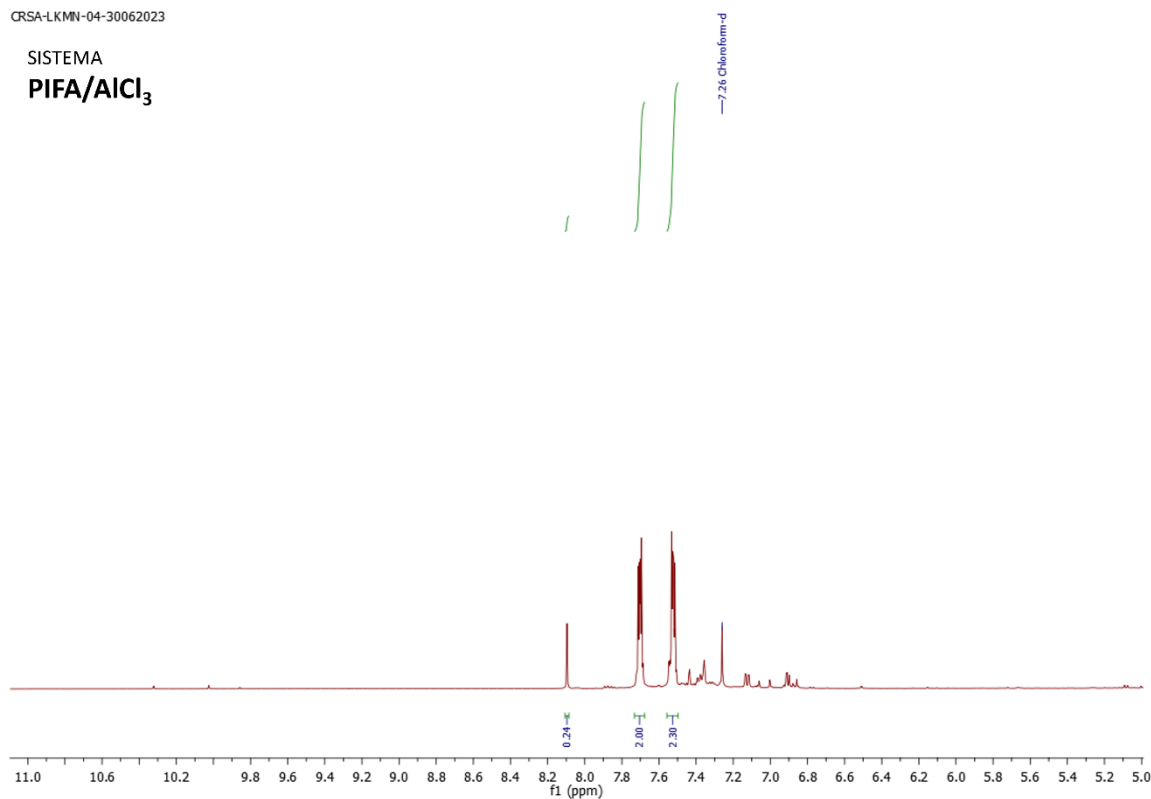


Figura 1. Espectros representativos de las reacciones hechas en este proyecto.

## Conclusión

Siguiendo la ruta planteada de síntesis establecida, se obtuvieron una variedad de productos identificados por RMN de  $^1\text{H}$ , entre los cuales se encontraron productos dibromados en posición bencílica, obtenidos en menor proporción, así como derivados halogenados en posiciones arílicas.

Con base en los resultados obtenidos, se concluye que tanto del sistema PIFA/ $\text{AlCl}_3$  como PIDA/ $\text{AlBr}_3$  se llegó al mismo compuesto, por lo que seguramente es un producto que tiene que ver exclusivamente con la eliminación reductora de yodo(III) a yodo(I). La elucidación del compuesto obtenido y que se ilustra en la Figura 1 necesita un estudio espectroscópico más profundo que será completado en el transcurso del semestre agosto-diciembre 2023.

## Experimentación general

A una solución de tolueno en acetonitrilo añadido por goteo, se agregaron los siguientes reactivos: PIDA y  $\text{AlBr}_3$  o PIFA y  $\text{AlCl}_3$ , como se indica en cada caso en el apartado de resultados.

Posteriormente a una verificación del producto obtenido mediante cromatografía en capa fina (TLC) empleando un sistema Hex/ $\text{AcOEt}$  5%, se añadió una solución salmuera y se realizaron 3 extracciones con diclorometano. La fase orgánica fue evaporada y secada sobre sulfato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Después de la total evaporación del solvente, se procedió a la purificación en una columna de gel de sílice usando primero 25.0 ml de hexano y posteriormente soluciones preparadas al 2% y al 5% de Hex/ $\text{AcOEt}$ . Finalmente, se evaporó el residuo del sistema de elución obtenido de las fracciones de la columna cromatográfica y como resultado se obtuvieron cristales traslúcidos que fueron sometidos a RMN de  $^1\text{H}$  para su caracterización (Figura 1, RMN 1 y RMN 2)

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker Ascend<sup>TM</sup> (500 MHz) en  $\text{CDCl}_3$ . La referencia empleada es con respecto a la señal residual de  $\text{CDCl}_3$  a 7.18 ppm.

Los productos de cada reacción se purificaron mediante una columna cromatográfica empleando gel de sílice como fase estacionaria (Millipore, 1.07734.9025, malla 60-200). Las cromatografías en capa fina se desarrollaron en placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio (0.25 mm).

## Referencias

- <sup>1</sup> Y. Sasson. Formation of C–Cl, C–Br and C–I bonds, in: S. Patai, Z. Rappoport (Eds.), *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D2. Part 2. The Chemistry of Halides, Pseudohalides and Azides*, John Wiley & Sons, Chichester, 1995, 535–628.
- <sup>2</sup> Ling X.G., Xiong Y., Zhang S.T., Huang R.F., Zhang X.H. Effective synthesis of benzyl halides triggered by in situ prepared hypervalent halides. *Chinese Chemical Letters* 24 (2013) 45 – 48.
- <sup>3</sup> Show, H.; Perlmutter, H. D.; Gu, C. J. *Org. Chem.* 1997, 62, 236.
- <sup>4</sup> <sup>a</sup> H. Shaw, H.D. Perlmutter, C. Gu, S.D. Arco, T.O. Quibuyen, Free-radical bromination of selected organic compounds in water, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 236–237;
- <sup>b</sup> X.F. Jiang, M.H. Shen, Y. Tang, C.Z. Li, Chemoselective monobromination of alkanes promoted by unactivated  $\text{MnO}_2$ , *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 487–489;
- <sup>c</sup> A. Podgors̆ek, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra, Association of fluorous “PhaseVanishing” method with visible-light activation in benzylic bromination by bromine, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 483–488.
- <sup>5</sup> Ejemplos de bromación bencílica:
  - <sup>a</sup> D. Kikuchi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, An alternative method for the selective bromination of alkylbenzenes using  $\text{NaBrO}_3/\text{NaHSO}_3$  reagent, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 6023–6026;
  - <sup>b</sup> J. Ju, Y.J. Li, J.R. Gao, J.H. Jia, et al., High selectively oxidative bromination of toluene derivatives by the  $\text{H}_2\text{O}_2\text{--HBr}$  system, *Chin. Chem. Lett.* 22 (2011) 382–384;

- <sup>c</sup> R. Mestres, J. Palenzuela, High atomic yield bromine-less benzylic bromination, *Green Chem.* 4 (2002) 314–316;
- <sup>d</sup> Y. Zhang, K. Shibatomi, H. Yamamoto, Lewis acid catalyzed highly selective halogenation of aromatic compounds, *Synlett* (2005) 2837–2842; (e) T.A. Salama, Z. Novak, N-Halosuccinimide/SiCl<sub>4</sub> as general, mild and efficient systems for the  $\alpha$ -monohalogenation of carbonyl compounds and for benzylic halogenation, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 4026–4029.
- <sup>6</sup> D.D. Tanner, G.C. Gidley, N. Das, J.E. Rowe, A. Potter, On the structure of tert-butyl hypoiodite, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5261–5267.
- <sup>7</sup> M. Akhtar, D.H.R. Barton, Reactions at position 19 in the steroid nucleus. A convenient synthesis of 19-norsteroids, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 1528–1536
- <sup>8 a</sup> R. Montoro, T. Wirth, Direct iodination of alkanes, *Org. Lett.* 5 (2003) 4729–4731
- <sup>b</sup> R. Montoro, T. Wirth, Direct bromination and iodination of non-activated alkanes by hypohalite reagents, *Synthesis* (2005) 1473–1478.
- <sup>9</sup> Ling, X.-G., Xiong, Y., Zhang, S.-T., Huang, R.-F., & Zhang, X.-H. (2013). Effective synthesis of benzyl halides triggered by in situ prepared hypervalent halides. *Chinese Chemical Letters*, 24(1), 45–48.