

## ПРОСТОЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ДИАЗОТИРОВАНИЯ-ИОДИРОВАНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ В ВОДНЫХ ПАСТАХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СИСТЕМ: $\text{NaNO}_2$ /п-ТОЛУОЛСУЛЬФОКИСЛОТА И $\text{NaNO}_2$ / $\text{NaHSO}_4$

Д.А. Горлушко, В.Д. Филимонов, Н.И. Семенищева, Е.А. Краснокутская, А.Н. Третьяков, Bong Seong Go\*, Ho Yun Hwang\*, Eun Hye Cha\*, Ki-Whan Chi\*

Томский политехнический университет

E-mail: filimonov@tpu.ru

\*Ульсанский университет, г. Ульсан, Южная Корея

Предлагается новый, удобный и эффективный метод получения ароматических иодидов из анилинов реакцией диазотирования-иодирования под действием  $\text{NaNO}_2$ /KI/р-TsOH или  $\text{NaHSO}_4$  при 20 °С в водной пасте. Разработанный метод отвечает требованиям «зеленой химии», предъявляемым к современным химическим процессам.

Ароматические иодиды являются важными, а порой незаменимыми строительными блоками многих химических превращений [1]. Кроме того, эти соединения представляют значительный интерес, являясь лекарственными препаратами и медицинскими диагностикумами [2].

Недавно нами предложен одностадийный метод диазотирования-иодирования ароматических аминов под действием  $\text{NaNO}_2$ /KI/п-толуолсульфокислота (р-TsOH) в ацетонитриле [3]. Указанный метод обеспечивает высокие выходы широкого ряда арилиодидов, однако использование органического растворителя (ацетонитрил) не отвечает требованиям «зеленой химии», предъявляемым к современным химическим процессам [4]. Обнаружена возможность препаративного получения арилиодидов из соответствующих аминов через промежуточное диазотирование под действием системы  $\text{NaNO}_2$ /KI/р-TsOH без растворителя путем растирания компонентов в агатовой ступке в отсутствие органического растворителя. При этом установлено, что при растирании смеси п-нитроанилина, гидрата р-TsOH,  $\text{NaNO}_2$  и KI при 20 °С происходит выделение окрашенных газов (оксиды азота), реакционная масса приобретает оранжевый цвет и тонкослойная хроматография (ТСХ) показывает образование лишь следовых количеств п-нитроидбензола, наряду с непрореагировавшим субстратом и другими продуктами. Выдерживание

смеси в течение 12 ч. хроматографическую картину качественно не изменяет. Другие ароматические амины также образуют только следовые количества соответствующих арилиодидов. Таким образом, этот метод, казалось бы, должен быть признан бесперспективным для диазотирования и иодирования. Однако мы нашли, что добавление стехиометрических количеств воды (5 ммоль на 1 ммоль субстрата) к смеси п-нитроанилина (5), нитрита натрия и р-TsOH до формирования пастообразного состояния и растирание образующейся пасты в течение нескольких минут приводят к полной конверсии субстрата и образованию соответствующего тозилата арилдиазония  $\text{ArN}_2^+\text{p-OTs}^-$ , что подтверждалось его положительной реакцией с  $\beta$ -нафтолом и данными ИК-спектроскопии (в области 2308  $\text{cm}^{-1}$  имеется полоса поглощения, обусловленная тройной связью  $\text{N}\equiv\text{N}$ ).

Последующее прибавление к полученной пастообразной смеси иодида калия и растирание в течение нескольких мин. дает п-нитроидбензол (5a). Оказалось, что данная методология диазотирования-иодирования применима ко многим ароматическим аминам, обеспечивая высокие, как правило, выходы арилиодидов (табл.).

Также было найдено, что п-толуолсульфокислота может быть с успехом заменена на более дешевый и экологически безопасный гидросульфат натрия ( $\text{NaHSO}_4$ ) (табл.).

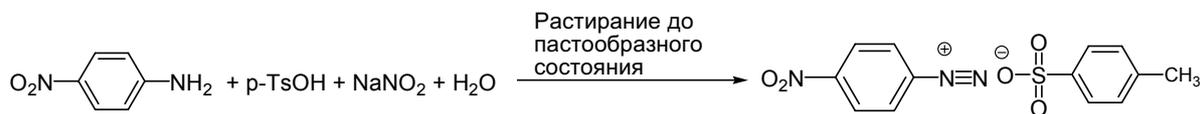
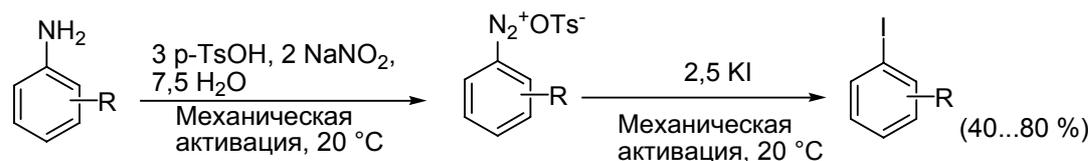


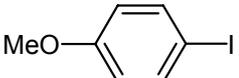
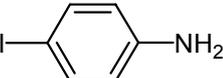
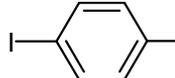
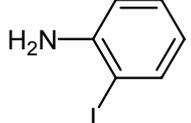
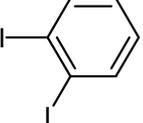
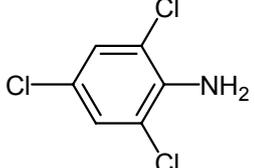
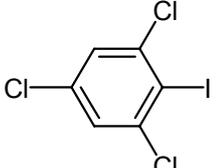
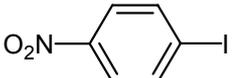
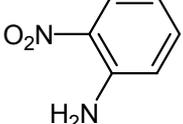
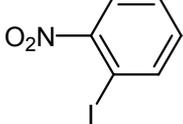
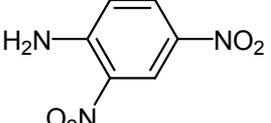
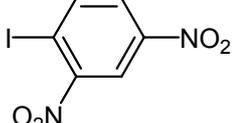
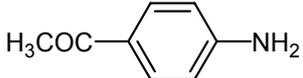
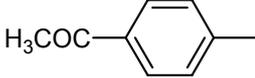
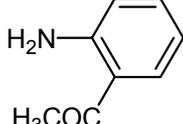
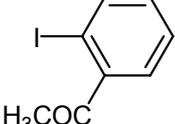
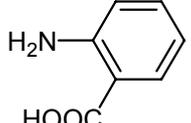
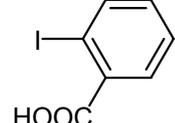
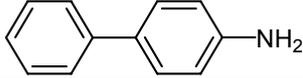
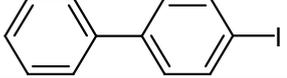
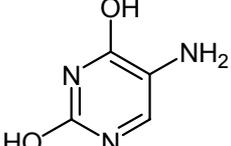
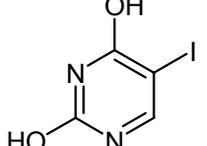
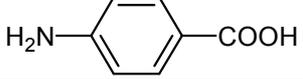
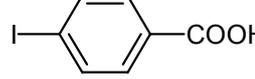
Схема 1. Диазотирование п-нитроанилина в водной пасте



где, R=п-OMe (1), п-I (2), о-I (3), 2,4,6-Cl (4), п- $\text{NO}_2$  (5), о- $\text{NO}_2$  (6), 2,4- $\text{NO}_2$  (7), п-COMe (8), о-COMe (9), о-COOH (10)

Схема 2. Диазотирование-иодирование аминов в водных пастах

**Таблица.** Взаимодействие ароматических и гетероциклических аминов (1–13) с системой  $\text{NaNO}_2/\text{KI}/p\text{-TsOH}$  ( $\text{NaHSO}_4$ ) в водных пастах при 20 °С, время реакции 20 мин

Субстрат	Продукт	Выход, %		$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	
		p-TsOH	NaHSO <sub>4</sub>	Эксперимент	Лит-ра
 (1)	 (1a)	70	61	51...52	52 [5]
 (2)	 (2a)	87	52	130...131	129 [5]
 (3)	 (3a)	79	67	Масло	–
 (4)	 (4a)	63	15	53...54	54 [6]
 (5)	 (5a)	72	68	172–173	171 [5]
 (6)	 (6a)	72	68	52...53	47...49 [7]
 (7)	 (7a)	38	30	88,5...89	88,5 [8]
 (8)	 (8a)	75	75	84...85	85 [5]
 (9)	 (9a)	87	76	Масло	–
 (10)	 (10a)	67	80	161...162	162 [5]
 (11)	 (11a)	81	79	112...113	109...111 [9]
 (12)	 (12a)	41	38	268...272	269...272 [10]
 (13)	 (13a)	80	84	268...269	270 [5]

Важно отметить, что замена воды на органические растворители, т. е. проведение процесса диазотирования в пастах этанола, ДМСО или уксусной кислоты не приводит к успеху – соли диазония не образуются (отрицательная проба с  $\beta$ -нафтолом).

Для лучшего понимания природы происходящих в пастообразном состоянии реакций диазотирования-иодирования было проведено микроскопическое наблюдение динамики протекающих превращений с помощью бинокулярного светового микроскопа «Микромед 2» с 40- и 100-кратным увеличением. Надо отметить, что подобный метод исследования по понятным причинам является нетипичным и новым для органического синтеза.

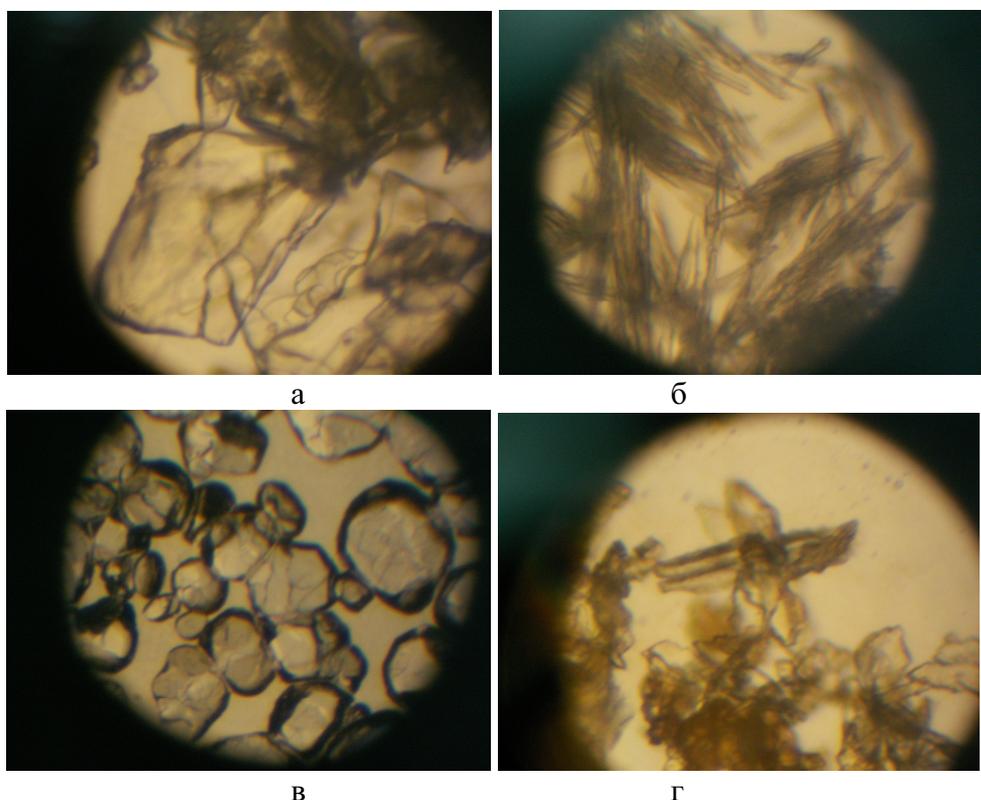
Данное исследование было проведено на примере иодо-дезаминирования *p*-аминоацетофенона (8). Получающиеся пасты представляют собой комбинацию жидкой и твердой фаз. На рисунке приведены фотографии тонкого слоя паст различных стадий реакций данного амина с *p*-TsOH, нитритом натрия и иодидом калия. Рисунок, *а* представляет изображение слоя пасты исходного амина (8), существующего в форме пластинчатых кристаллов. После прибавления *p*-TsOH визуально наблюдается почти мгновенный (несколько секунд) переход пластинчатых кристаллов в игольчатые, которые являются толуолсульфонатной солью *p*-аминоацетофенона  $p\text{-NH}_3^+\text{-C}_6\text{H}_4\text{COMe } p\text{-TsO}^-$  (рисунок, *б*). Дальнейшее прибавление к смеси нитрита натрия приводит в течение нескольких минут к

преобразованию игольчатых кристаллов аммонийной соли в полиэдрические образования соответствующей соли диазония (рисунок, *в*). При последующем прибавлении KI наблюдается в тонком слое бурная самопроизвольная реакция с выделением азота, и в течение 1...2 мин происходит исчезновение кристаллов соли диазония и возникновение ромбических кристаллов конечного продукта – *p*-иодацетофенона (8а) (рисунок, *г*).

Идентификация приведенных кристаллических форм подтверждена сравнением формы кристаллов с предварительно полученными образцами амина, его тозилатной соли, соли диазония и продукта иодирования.

Полученные результаты демонстрируют весьма редкий пример для органической химии прямого визуального наблюдения динамики реакции с образованием и превращением исходных и промежуточных продуктов.

Таким образом, механизм иодо-дезаминирования аминов в пасте, как и следовало ожидать, оказывается в принципе сходным с теми же реакциями в растворе (однотипные ключевые промежуточные соединения). Однако в целом протекающие в этом коллоидном состоянии физико-химические процессы достаточно сложны и многообразны, и их детальное описание не входит в задачу данной работы. Простейшей, очень приближенной моделью может быть следующая. Пастообразное состояние включает кристаллическую и жидкую фа-



**Рисунок.** Фотографии тонкого слоя паст различных стадий реакций *p*-аминоацетофенона с *p*-толуолсульфонокислотой, нитритом натрия и иодидом калия

зы, в которой, собственно, и протекают описанные химические реакции. При этом происходит растворение в жидкой фазе кристаллов исходных соединений и, напротив, кристаллизация интермедиатов и продуктов. Тогда высокая скорость реакций в пасте определяется лишь предельно высокой концентрацией субстратов в ее жидкой фазе. Данная гипотеза хорошо объясняет исключительную роль воды в сравнении с другими исследованными сольвентами (EtOH, ДМСО, AcOH). Образующиеся диазониевые соли, а также нитрит натрия, добавляемый в реакционную смесь, имеют ионную природу и лучше растворимы в более полярной воде (диэлектрическая проницаемость  $\epsilon=78,5$ ), чем в этаноле ( $\epsilon=24,3$ ), ДМСО ( $\epsilon=49,0$ ), AcOH ( $\epsilon=6,9$ ).

Однако эта простейшая модель не учитывает специфики многообразных межфазовых массопереносов и иных физико-химических факторов, которые, возможно, оказывают важнейшее влияние на процесс. К этим факторам, прежде всего, следует отнести вклады энергий поверхностного натяжения (капиллярные эффекты), баланс энергий растворения и кристаллизации, реакции, протекающие на поверхностях и границах раздела фаз и др. Что касается механизмов диазотирования и последующего замещения диазогруппы на иодид-ион в исследуемых условиях, вероятно, они принципиальным образом не отличаются от таковых в растворах [5, 11].

Подводя итоги можно резюмировать, что впервые показана возможность получения арилиодидов из соответствующих аминов через промежуточное диазотирование в водном пастообразном состоянии. Предложенный метод чрезвычайно прост в выполнении. Реакции проходят в течение нескольких мин., не требуют процедур охлаждения или нагревания и практически не сопровождаются осмолением. Разработанные условия получения ароматических иодидов в отсутствие органического растворителя эффективны для широкого круга аминов, содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители.

Безусловным преимуществом предлагаемого подхода является весьма ограниченное использо-

вание органических растворителей, которые в ряде случаев удалось полностью исключить из процессуальной схемы. Такое проведение органической реакции отвечает самым жестким требованиям, предъявляемым к современному органическому синтезу. Присутствие стехиометрических количеств воды обеспечивает дополнительную безопасность процесса.

**Общая методика получения арилиодидов (1a-13a) из соответствующих аминов под действием  $\text{NaNO}_2/\text{KI}/p\text{-TsOH}$  ( $\text{NaHSO}_4$ ).** Ароматический амин (2 ммоль) растирали с 6 ммоль твердого гидрата *p*-толуолсульфонокислоты (1,14 г) или  $\text{NaHSO}_4$  (0,6 г) в присутствии 0,2 мл воды (15 ммоль) в агатовой ступке в течение нескольких мин. Затем добавляли  $\text{NaNO}_2$  (0,28 г, 4 ммоль), и реакция диазотирования протекала приблизительно в течение 10 мин при периодическом растирании (образование соли диазония подтверждается тестом на  $\beta$ -нафтол). По завершении диазотирования к пастообразной соли диазония добавляли иодистый калий (0,83 г, 5 ммоль), и реакционная масса периодически растиралась в течение 10 мин. Реакция иодирования начиналась мгновенно, сразу же после добавления KI объем пастообразной массы увеличивался вследствие выделения азота. В целом процесс диазотирования-иодирования занимал 20 мин. Водные пасты, содержащие арилиодиды (1a-13a), обрабатывали водой и 10 % водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , осадок арилиодида отфильтровывали (или экстрагировали эфиром). Чистые продукты выделяли перекристаллизацией или колоночной хроматографией. Для соединений (3a, 9a) спектральные данные приведены ниже.

**1,2-Диидбензол (3a):** кристаллизующееся масло,

$^1\text{H NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7,0$  (м,  $J=1,5$ ; 8,0; 7,2 Гц, 2 H), 7,8 (м,  $J=0,3$ ; 8,0; 1,5; 2 H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 МГц  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=107,9$ ; 128,8; 138,9.

**2-Иодацетофенон (9a):**

$^1\text{H NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2,47$  (с, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 7,0...7,3 (м, 3 H), 7,8 (d,  $J=7,8$  Гц, 1 H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=29,1$ ; 90,7; 128,0; 131,6; 140,5; 143,5; 200,1.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Меркушев Е.Б. Успехи в синтезе иодароматических соединений // Успехи химии. – 1984. – Т. 53. – № 4. – С. 583–594.
2. Yu S.-B., Watson A.D. Metal-Based X-ray Contrast Media // Chem. Rev. – 1999. – V. 99. – № 9. – P. 2353–2377.
3. Krasnokutskaya E.A., Semenischeva N.I., Filimonov V.D., Knochel P.A. New, One-Step, Effective Protocol for the Iodination of Aromatic and Heterocyclic Compounds via Aprotic Diazotization of Amines // Synthesis. – 2007. – № 1. – P. 81–84.
4. Кустов Л.М., Беленкая И.П. «Green chemistry» – новое мышление // Российский химический журнал. – 2004. – Т. 48. – № 6. – С. 3–12.
5. Furniss B.S., Hannaford A.J., Smith P.W.G., Tatchell A.R. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. 5<sup>th</sup> ed. – London: Longman, 1989. – 1514 p.
6. Wilgerodt C., Wilke K. Ueber die Grenzen der Reaktionsfaehigkeit der Chlor-monojod-benzole in Bezug auf die Bildung von Verbindungen mit mehrwertigem Jod // Ber. Deutsch. Chem. Ges. – 1910. – Bd. 3. – № 14. – P. 2746–2756.
7. Smith W.B., Ho O.C. Application of the isoamyl nitrite-diiodomethane route to aryl iodides // J. Org. Chem. – 1990. – V. 55. – № 8. – P. 2543–2545.
8. Bunnett J.F., Conner R.M. Improved preparation of 1-iodo-2,4-dinitrobenzene // J. Org. Chem. – 1958. – V. 23. – № 2. – P. 305–306.
9. Ogata Y., Urasaki I., Ishibashi T. Reactions of biphenyl, diphenylmethane, and bibenzyl with acetyl hypoiodite // J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. – 1972. – № 2. – P. 180–184.
10. Kryska A., Skulski L. Improved, acid-catalyzed iodinating procedures for activated aromatics with (diacetoxyiodo)benzene as the oxidant // J. Chem. Res. (S). – 1999. – № 10. – P. 590–591.
11. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. – М.: Химия, 1991. – 448 с.

Поступила 29.02.2008 г.