

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехниче-
ский университет»

На правах рукописи



Свитич Дмитрий Юрьевич

**Соединения поливалентного иода: новые реагенты и возможности их
использования в тонком органическом синтезе**

02.00.03 - органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой

степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
профессор, д.х.н. Юсубов М.С.

Томск – 2015

Список использованных сокращений

СПИ – соединения поливалентного иода

РФП – радиофармпрепараты

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

ДИБ – диацетоксиiodобензол, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$

ТЕМПО - 2,2,6,6- тетраметилпиперидин -N-оксид

ГХ-МС – газовая хроматография и масс-спектрометрия

HRMS (МСВР) – Масс-спектрометрия высокого разрешения

TIPS (ТИПС)-триизопропилсилильная группа

TMS (ТМС) – тетраметилсилан

TBAF (ТБАФ) – тетра-бутиламмоний фторид

DMF (ДМФА) - диметилформамид

THF (ТГФ)- тетрагидрофуран

HFIP (ГФИП) -1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол

TIPS-OTf - Триизопропилсилил трифторметан сульфонат

TIPS-Cl - триизопропилсилил хлорид

ДМП- Десс-Мартин Периодинан

ИБК (IBX) –иодоксобензойная кислота

Me-ИЗБК- 2-иодозил-6-метил бензойная кислота

ДФИК - дифенилиодоний-2-карбоксилат

ДФИК-3-Me - 3-метил-дифенилиодоний-2-карбоксилат

ДФИК-3-Me-7-Me -1-(4-Метилфенил)-7-метил-1H-1λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-он

ДФИК-Тол -1-(4-Метилфенил)-1H-1λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-он

ДФИК-Ксил - 1-(2,5-диметилфенил)-1H-1 λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-он

ДФИК-Мез- 1-(2,4,6-Триметилфенил)-1H-1λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-он

Br-ДФИК-Тол - 1-(4-Метилфенил)-5-бром-1H-1λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-он

Br-ДФИК-Ксил - 1-(2,5-диметилфенил)-5-бром-1H-1 λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-он

Br- ДФИК-Мез - 1-(2,4,6-Триметилфенил)-5-бром-1H-1λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-он

NO₂- ДФИК-Тол. -1-(4-Метилфенил)-5-нитро-1H-1λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-он

NO₂-ДФИК-Ксил - 1-(2,5-диметилфенил)-5-нитро-1*H*-1 λ³-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он
NO₂- ДФИК-Мез - 1-(2,4,6-Триметилфенил)-5-нитро-1*H*-1 λ³-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он
ДФИК-ОМе - 1-(4-метоксифенил)-1*H*-1 λ³-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он

Содержание

Введение	5
Глава 1. Синтез и реакционная способность иодониевых солей как прекурсоров для получения фторорганических соединений.....	10
Глава 2. Реакционная способность замещенных арилбензоиодоксолов в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофила	16
Экспериментальная часть.....	34
Глава 3. Разработка методов получения новых кремнийсодержащих иодониевых солей как прекурсоров для селективного введения атома фтора в органические соединения	46
Экспериментальная часть.....	58
Глава 4. Новые окислительные реагенты на основе 2-иодоксобензойной кислоты	63
Экспериментальная часть.....	73
Выводы.....	77
Список использованных источников	78
Приложение	85

Введение

Актуальность исследования. Соединения поливалентного (СПИ) иода занимают ключевое место среди реагентов органического синтеза. Особенно впечатляющими являются трансформации с использованием органических соединений иода в III и V валентных состояниях. Уникальность данных реагентов заключается в том, что они участвуют в окислительных процессах с образованием C-C- и C-X-связей, где X = O, N, S, Se, F, Cl, Br, I и т.д. Обзорный поиск в SciFinder Scholar показывает, что за последние 5 лет количество статей и патентов, связанных с химией поливалентного иода, достигает нескольких тысяч. Все это позволяет сделать вывод о том, что СПИ являются одними из популярных реагентов органического синтеза. Иодониевые соли, как представители соединений поливалентного иода (III) приобрели особую популярность в последние годы в связи с возможностью их использования в качестве прекурсоров в синтезе трейсеров для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). В то же время, вопрос селективности в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофилов арилбензоиодоксолов, как представителей циклических иодониевых солей, изучена недостаточно. Имеются единичные сведения об активности незамещенного арилбензиодоксола. Только недавно Жданкиным и Юсубовым было показано влияние «орто»-эффекта в реакции восстановительного элиминирования в присутствии азида натрия для метилзамещенного арилбензиодоксола. До сих пор нет сведений о синтезе кремнийсодержащих иодониевых солей и их реакционной способности в реакциях с различными нуклеофилами. Реализация этих актуальных задач требует дальнейших исследований реакционной способности иодониевых солей и расширения возможностей их синтетического применения, особенно в качестве потенциальных прекурсоров для синтеза фторорганических соединений. Таким образом, актуальным является синтез и исследование реакционной способности замещенных арилбензоиодоксолов, кремнийсодержащих иодониевых солей в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии широкого ряда нуклеофилов.

В связи с постоянно расширяющимся спектром необходимости получения и

использования биологически активных молекул, содержащих как карбонильные, так и спиртовые группы, перед химиками-синтетиками открывается в новом свете задача по разработке новых эффективных окислительных реагентов способных селективно окислять спирты до альдегидов и кетонов. Активность и селективность имеющихся реагентов на основе 2-иодоксобензойной кислоты и ее производных для решения поставленных задач недостаточны. Таким образом, поиск более реакционноспособных производных 2-иодоксобензойной кислоты, обладающих высокой активностью и селективностью в реакциях окисления спиртов соответствующих принципам «зеленой химии» является актуальной.

Работа выполнялась при поддержке гранта ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы» ГК - 11.519.11.5010, РФФИ 12-03-00978-а и Государственных заданий «Наука» № 4.2569.2014/К).

Цель работы: Разработка методов получения и исследование реакционной способности соединений поливалентного иода – иодониевых солей и производных 2-иодозобензойной кислоты (IBX).

Задачи исследования:

Исследование реакционной способности замещённых арилбензоиодоксолов в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофила.

Исследование влияния ТИПС-группы иодониевой соли на селективность реакции восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофила.

Разработка методов получения стабильных, с высокой окислительной активностью СПИ на основе производных 2-иодоксобензойной кислоты (IBX) и исследование их в реакциях окисления спиртов до соответствующих карбонильных соединений.

Научная новизна:

1. Установлена высокая реакционная способность замещенных арилбензоиодоксолов в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофилов. Активность замещенных арилбензоиодоксолов может изменяться в зависимости от природы и положения заместителей в ароматических кольцах.

2. Впервые установлено, что степень конверсии исходного арилибензоиодоксола в реакциях восстановительного элиминирования зависит не только от природы заместителя (конверсия арилибензоиодоксолов с электроноакцепторными заместителями увеличивается), но и от их положения в ароматических кольцах (конверсия стерически затрудненных арилибензоиодоксолов снижается). Электроноакцепторные заместители в бензиодоксольном фрагменте (кольцо А) увеличивают конверсию иодониевой соли в реакции с азидом натрия. Наличие метильных групп в ароматическом кольце арильного фрагмента арилбензоиодоксола (кольца Б) в орто-положении к атому иода снижают степень конверсии в реакции с азидом натрия. В первом случае процесс контролируется электронным эффектом заместителя, а во втором случае пространственными факторами объемных метильных групп, затрудняющих атаку нуклеофила по реакционному центру молекулы.

3. Впервые показано, что кремнийсодержащие иодониевые соли активно вступают в реакцию восстановительного элиминирования в присутствии различных нуклеофилов. Установлено, что селективность реакции восстановительного элиминирования TIPS-содержащих иодониевых солей в большей степени подчиняется стерическому фактору объемной триизопропилсилильной группы, а не ее электронодонорному эффекту заместителя. Впервые, на примере кремнийорганических диарилииодониевых солей, установлен новый эффект – «пара-эффект» объемных заместителей, существенно влияющий на селективность реакции восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофилов.

4. Впервые получены два сульфонатных производных 2-иодоксобензойной кислоты (IBX-OTs и IBX-OMs) и исследована их реакционная способность в реакции окисления предельных спиртов, приводящих в зависимости от условий протекания реакции к образованию предельных и непредельных альдегидов и кетонов.

Практическая значимость:

Предложены общие схемы синтеза нитро- и бромпроизводных арилбензоиодоксолов, содержащих заместители в обоих бензольных кольцах из коммер-

чески доступных бензойных кислот - антраниловой и 2-иодбензойной. Полученные арилбензоиодоксола могут быть использованы в качестве прекурсоров в синтезе производных бензойных кислот, в том числе и фторсодержащих.

Разработан способ получения ранее недоступных кремнийсодержащих иодониевых солей. Данные иодониевые соли представляют практически интерес для синтеза триизопропилсилилсодержащих ароматических соединений.

Предложен метод селективного окисления различных α,β -ненасыщенных первичных и вторичных спиртов до соответствующих ненасыщенных карбонильных соединений с использованием в качестве окислителей IBX-OTs и IBX-OMs. Привлекательной особенностью полученных реагентов, помимо их высокой окислительной активности, является и то, что продукты реакции легко отделяются от восстановленной формы реагента п-толуолсульфокислоты простой препаративной процедурой - фильтрацией.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Всероссийской конференции «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2015г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи, тезисы 1 доклада.

Объем и структура работы. Работа изложена на 84 страницах, содержит 43 схемы, 1 рисунок и 3 таблицы. Состоит из введения, 4 глав, выводов и списка литературы из 69 наименований.

Работа выполнена на кафедре Биотехнологии и Органической химии Национально исследовательского Томского Политехнического университета. Экспериментальная часть, представленная в разделе 2, 3 и 4 была выполнена в лаборатории Университета Миннесоты г. Дулут США при поддержке проф. В.В.Жданкина в рамках молодёжного гранта по академической мобильности студентов и аспирантов НИИ ТПУ «Стипендия PLUS+».

Также хочу выразить огромную благодарность за помощь и поддержку в написании диссертационной работы проф. М.С. Юсубову, проф. В.В Жданкину,

А. Йошимуре и Б. Карстену.

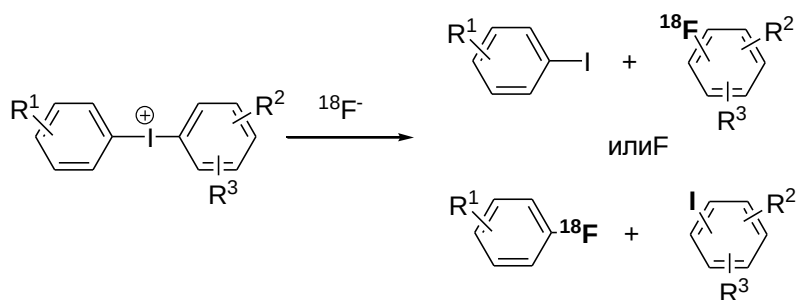
Положения, выносимые на защиту.

- Влияние природы и положения заместителей в кольцах А и В замещённых арилбензоиодоксолов на степень конверсии в реакции восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофилов.
- Первые представители кремнийсодержащей диарилиодониевой соли с триизопропилсилильной группой, методы их получения и химические свойства в реакции восстановительного элиминирования.
- Новые сульфонатные производные 2-иодоксобензойной кислоты (IBX-OTs и IBX-OMs), методы их получения и химические свойства на примере окисления спиртов

Глава 1. Синтез и реакционная способность иодониевых солей как прекурсоров для получения фторорганических соединений

В связи с тем, что литературный обзор был ранее опубликован в виде обзорной статьи в журнале ARKIVOC – «Синтез и реакционная способность иодониевых солей как прекурсоров для получения фторорганических соединений» **Svitich D. Y., Yusubov M. S., Larkina M. S., Zhdankin V. V.** Applications of iodonium salts and iodonium ylides as precursors for nucleophilic fluorination in Positron Emission Tomography / Yusubov M. S., Svitch D. Y., Larkina M. S., Zhdankin V. V.// ARKIVOC. – 2013. – P.364-395 нами было принято решение не включать данный раздел в настоящую диссертационную работу. Данная обзорная статья содержит 94 литературные ссылки. За полтора года обзорная статья была цитирована 12 раз в базе данных Scopus, что свидетельствует о востребованности данной работы.

В обзоре литературы основное внимание уделяется диарилиодониевым солям и иодониевым илидам, как прекурсорам в селективном введении радиоактивного фтора-18 в структуру ароматических соединений [1-28]. Показано, что при использовании диарилиодониевых солей для синтеза радиофармпрепаратов, содержащих фтор-18, существует ряд проблем. Основная проблема заключается в низкой селективности процесса разложения, приводящего к огромному количеству побочных высокотоксичных продуктов.



Принципиальная схема неселективного разложения иодониевых солей

Обычно выход фтор-18 содержащего продукта зависит от природы заместителей в ароматическом кольце – электроноакцепторные заместители благоприятствуют вхождению нуклеофила – фторид-аниона. Помимо этого, для выделения

целевых фторсодержащих соединений требуется использование сложных методов очистки, что подразумевает их удорожание и повышение экологической нагрузки на окружающую среду. Для решения данных проблем сегодня существуют два основных подхода:

1. увеличение селективности процесса в результате использования структурных особенностей прекурсора (варьирование природой и стерической особенностью заместителей);
2. варьирование условий разложения иодониевых солей для стимулирования протекания нуклеофильного замещения.

Первый подход, касаемый увеличения селективности разложения иодониевых солей, основывается на использовании структурных особенностей иодониевых солей. Так, Соенеп с соавторами показали, что для увеличения селективности необходимо синтезировать арилтиофенил иодониевые соли [29]. В ходе исследований авторы установили, что селективность нуклеофильного замещения при разложении зависит от природы аниона иодониевой соли. Высокая селективность была ими достигнута при использовании иодоний бромидов. Фторирующий агент был использован стандартный $[^{18}\text{F}]\text{KF}/\text{K}_2.2.2$ - Kryptofix 2.2.2/ K_2CO_3 . Несмотря на увеличение селективности и высокий радиохимический выход фтор-18 содержащих ароматических соединений, данный метод имеет существенный недостаток, заключающийся в том, что полученные фтор-18 содержащие ароматические субстраты не биогенны, так как они не являются необходимыми компонентами для поддержания жизнедеятельности клеток. Использование полученных в ходе данной реакции метокси-, бензилокси-, галоидфторбензолов в качестве прекурсоров для получения радиофармпрепаратов пока не предвидится.

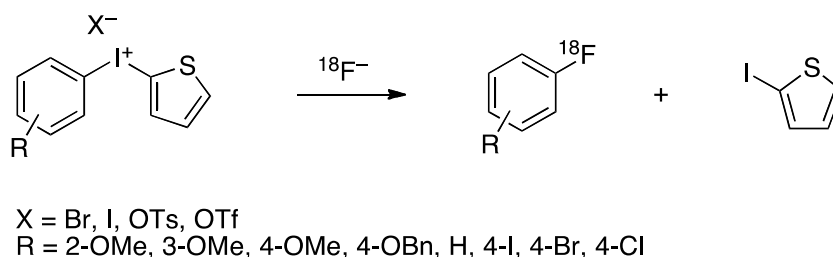


Схема 2 – Схема селективного восстановительного элиминирования арилтионилиодониевой соли

Одновременно эту же идею развил английский ученый Carroll [30 Carroll, M. A.; Jones, C.; Tang, S.-L. Fluoridation of 2-thienyliodonium salts // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2007, 50, 450-451]. Однако разложение тозилатов и трифторацетатов арилтионил иодониевых солей с использованием Cs^{18}F , как источника ^{18}F фторид-аниона, протекало малоселективно и была получена смесь 6 соединений.

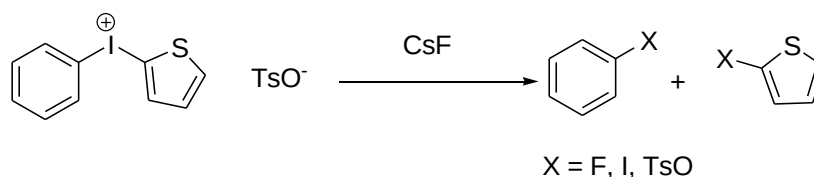


Схема 3 – Схема неселективного восстановительного элиминирования фенилтионилиодониевой соли

Более селективным оказался метод с использованием СПИ на основе пиридина и хинолина [31]. Так, анизилпиридилиодониевая и анизилхинолинилиодониевая соли селективно разлагались до 3-фторпиридина и 3-фторхинолина. С точки зрения значимости получаемых фторсодержащих гетероциклических соединений, эти исследования очень важны. При этом, гетероарилфториды, в сравнении с арилфторидами, более привлекательны как биологически активные соединения.

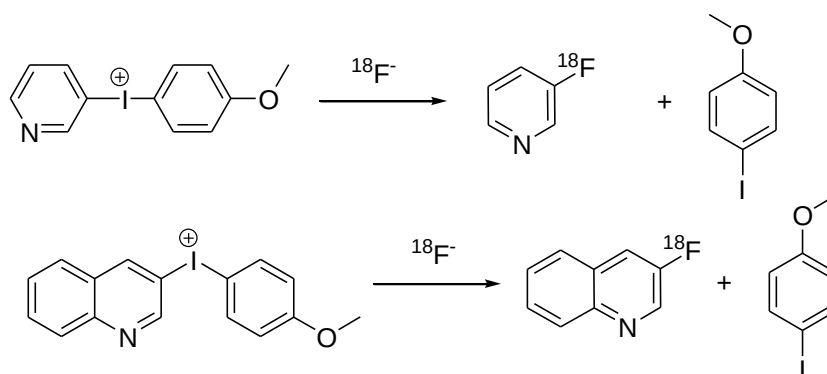


Схема 4 – Схема восстановительного элиминирования анизилпиринил- и анизилхинолинилиодониевых солей

Этими же авторами были предприняты попытки получить фторпроизводные анизол, которые, по мнению автора, имеют сходство с известными ПЭТ-

диагностикумами на основе фторпроизводных тирозина [32]. В этом случае разложение протекало менее селективно и выходы фторпроизводных не превышали 5%. Добавки ловушек радикалов увеличивало выход фторидов до 23% при их соотношении 1.3:1.

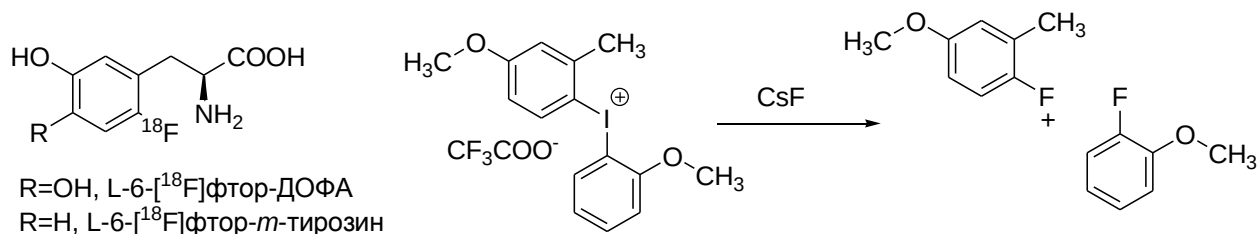


Схема 5 – Схема разложения дианизилиодониевой соли

Известный фторорганик DiMagno также занялся проблемой увеличения селективности нуклеофильного замещения фторид-аниона при разложении иодониевых солей. Он с соавторами синтезировал иодониевые соли, содержащие циклофановый фрагмент со стерически объемным заместителем в орто-положении к атому иода («орто»-эффект). При разложении данных иодоний-фторидов были получены преимущественно фторорганические соединения без циклофанового кольца [33; 34]. Несмотря на удовлетворительную селективность, данный подход имеет ряд недостатков. Во-первых, малодоступность циклофанов, для их синтеза используются сложные синтетические процедуры и малодоступные соединения. Во-вторых, как и в вышеописанном случае, полученные ароматические фториды также не биогенны, и пока не могут быть использованы в качестве радиотрейсеров для ПЭТ-диагностики.

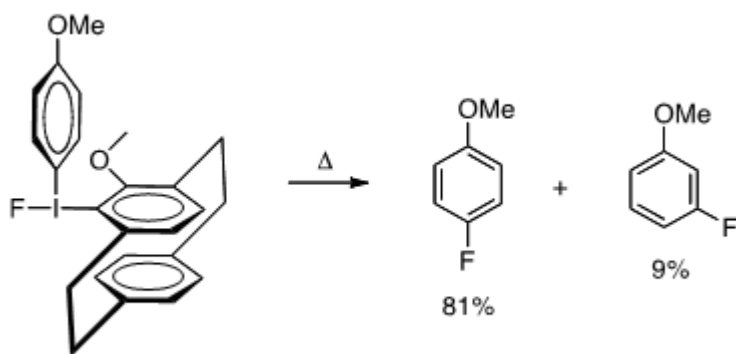


Схема 6 – Схема разложения циклофаниодоний фторида

Вторая группа органиков-синтетиков показала повышение селективности

при изменении условий реакции разложения. Наиболее значимые результаты были получены известными американскими радиохимиками Pike и DiMango [35-39]. Варьируя условиями реакции, DiMango с соавторами смогли достичь высокой селективности при разложении несимметричных диарилиодониевых солей и с выходами до 86% получить фтор-18-содержащие арилфториды [39].

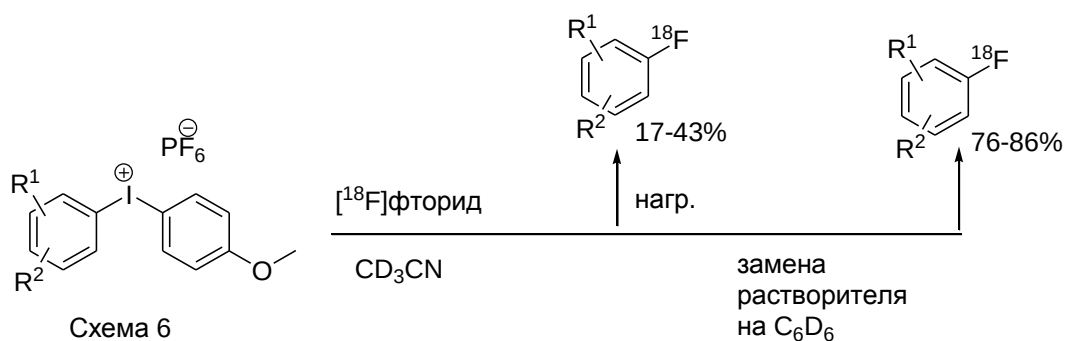


Схема 7 – Схема разложения несимметричных диарилиодониевых солей при варьировании природы растворителя

Но в то же время, этим авторам не удалось достичь высокой селективности в синтезе лигандов для глутаминовых рецепторов в ПЭТ-диагностике [40]. Реакция проводилась в различных условиях, и только добавление ТЕМПО позволило получить целевой продукт с радиохимической селективностью около 40% при температуре от 60°C до 200°C.

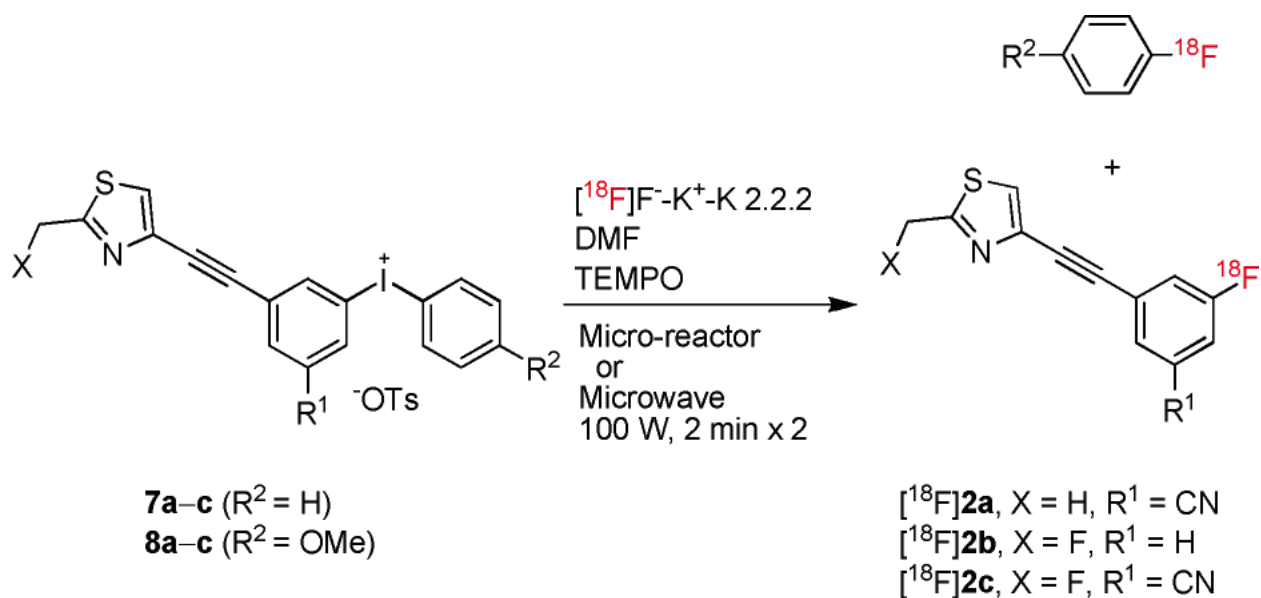


Схема 8 – Схема синтеза лигандов для глутаминовых рецепторов

Невысокая селективность была и в реакции получения 4- ^{18}F фториодбензола при разложении 4,4'-дииоддифенилиодониевых и 4,4'-дибромдифенилиодониевых солей [41, 42]. Радиохимические выходы 4-фторбромбензола и 4-фториодбензола не превышали 52%.

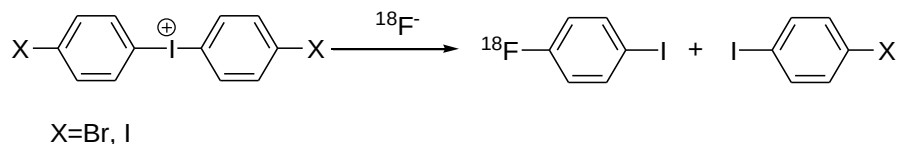


Схема 9 – Схема разложения дигалогендифенилиодониевых солей

Однако ни первая, ни вторая группы исследователей не решили проблемы селективности полностью, реакции получения целевых фторсодержащих соединений малоселективны и требуют использования труднодоступных исходных соединений. Таким образом, для решения существующей проблемы необходимо вести целенаправленный синтез иодониевых солей, имеющих структурные особенности, которые исключают наличие противоиона, природа которого оказывает влияние на селективность. Также введение в структуру иодониевой соли высокоэлектронодонорной группы (например, триалкилсилильной) должно сказаться на направлении реакции восстановительного элиминирования. Перспективными иодониевыми солями, не содержащими противоиона, являются арилбензоиодоксо-лы, продуктами восстановительного элиминирования которых, в присутствии фторида будут соответствующие фторбензойные кислоты. Важность фторбензойных кислот для ПЭТ-диагностики заключается в том, что они используются для метки пептидов радиоактивным фтором [43].

Глава 2. Реакционная способность замещенных арилбензоидоксолов в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофила

Соединениям поливалентного иода посвящены многочисленные обзорные статьи, показывающие высокие синтетические возможности данных соединений в органическом синтезе [1-27]. Как следует из краткой аннотации литературного обзора, иодониевые соли занимают ключевое место среди реагентов органического синтеза и являются одними из популярных реагентов для создания методов получения фтор- и иодсодержащих радиофармпрепаратов (РФП), содержащих в своей структуре ароматические и гетероциклические фрагменты [28-43]. В то же время, как следует из литературного обзора, отсутствуют сведения об использовании арилбензоидоксолов в качестве прекурсоров для синтеза фторбензойных кислот.

На начальном этапе мы исследовали влияние электронных и стерических эффектов заместителей в арилбензоидоксолах на их реакционную способность в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии различных нуклеофилов, в том числе и фторида.

Ранее Жданкиным и Юсубовым было показано, что незамещённые арилбензоидоксолы в реакцию восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофила не вступают. Однако на реакционную способность арилбензоидоксолов существенное влияние оказывает наличие метильной группы в орто-положении кольца А [44]. Так, в одинаковых условиях при нагревании до 80°C в ампуле для ЯМР ДФИК и ДФИК-3-Ме в присутствии азиды натрия и $\text{CD}_3\text{CN-D}_2\text{O}$ было обнаружено, что ДФИК практически инертен, и через 90 минут был выделен в неизменном виде; тогда как ДФИК-3-Ме в течение 30 минут со 100%-ной конверсией образовывал 2-азидо-3-метилбензойную кислоту (схема 10). При проведении реакции в реакционной колбе данные, полученные в ампуле ЯМР, были полностью подтверждены.

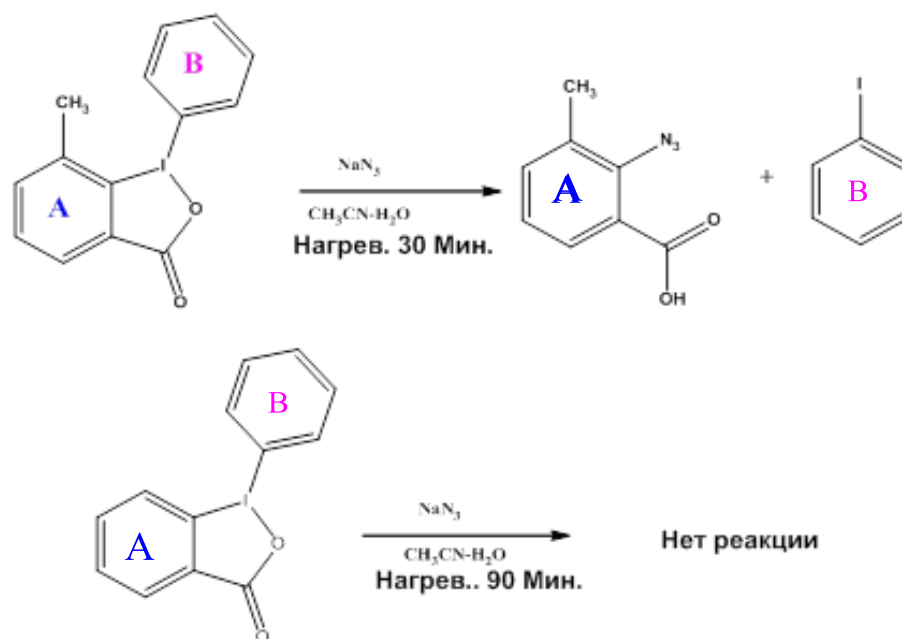


Схема 10 - Реакции восстановительного элиминирования арилбензоидоксолов в присутствии нуклеофила

Столь существенную разницу в реакционной способности незамещённых и орто-замещённых арилбензоидоксолов авторы объясняют наличием псевдоротации, когда предпочтительной структурой является та, где больший лиганд находится в экваториальном положении к структуре **В**. С учётом вышесказанного была предложена схема реакции восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофила (схема 11).

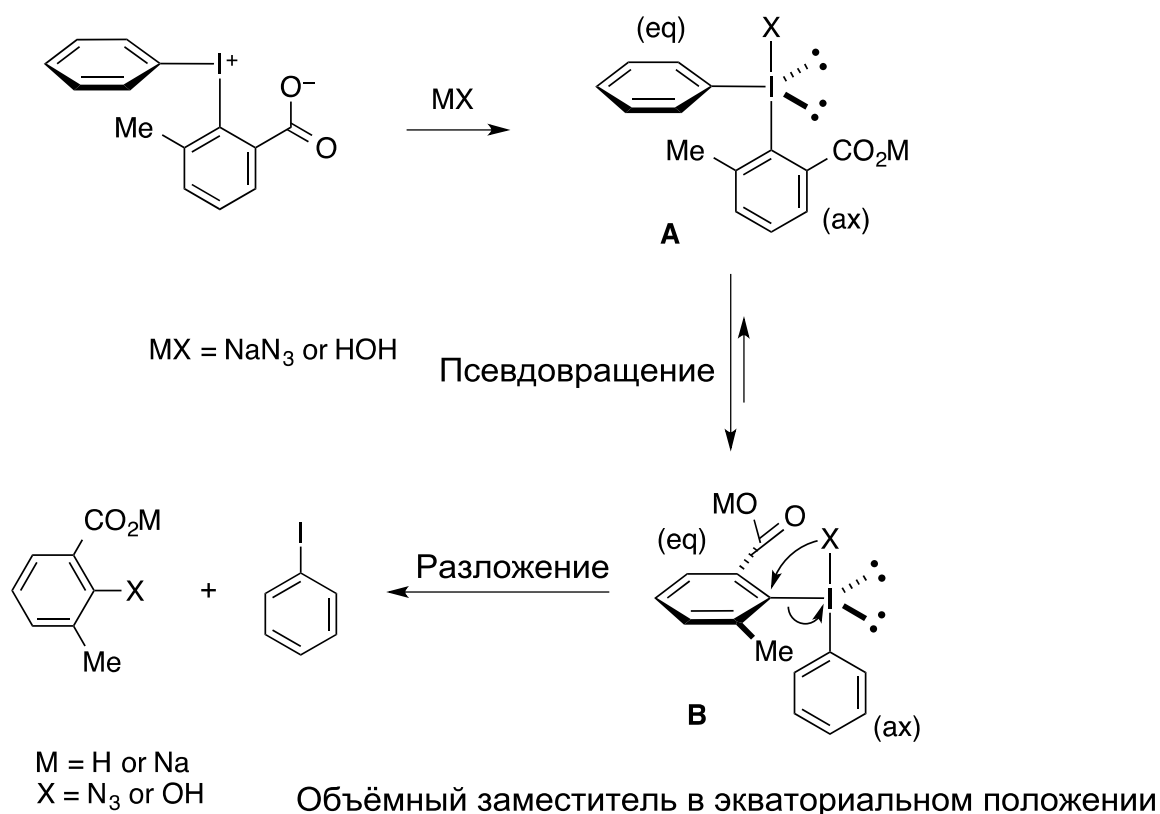


Схема 11 - Механизм реакции восстановительного элиминирования арилбензоиодоксолов в присутствии нуклеофила

Для изучения влияния электронных и стерических эффектов заместителей в циклах **A** и **B** на реакционную способность арилбензоиодоксолов мы синтезировали различные замещённые арилбензоиодоксолов. Исходные нитро - и бромидбензойные кислоты, необходимые для получения соответствующих арилбензоиодоксолов, были получены нами на основе антраниловой кислоты (**1**) реакцией диазотирования (схема 12) и 2-иодбензойной кислоты (**4c**) реакциями бромирования и нитрования (схема 13, 14). Синтез арилиодоксолов (**5 a-i**) проводили по разработанной Жданкиным с соавторами методике с использованием OXONE как окислителя (схема 13) [30].

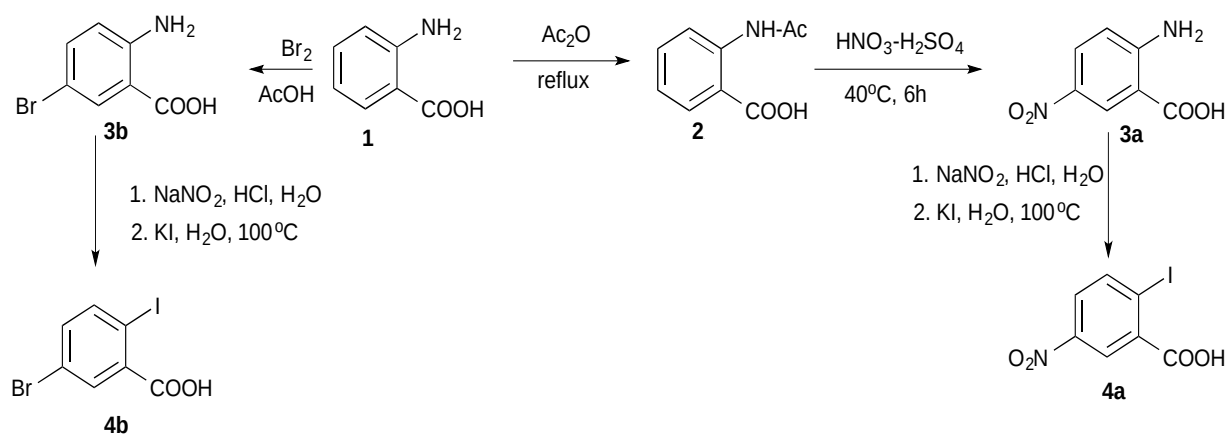


Схема 12 - Получение бром- и нитропроизводных о-иодбензойной кислоты

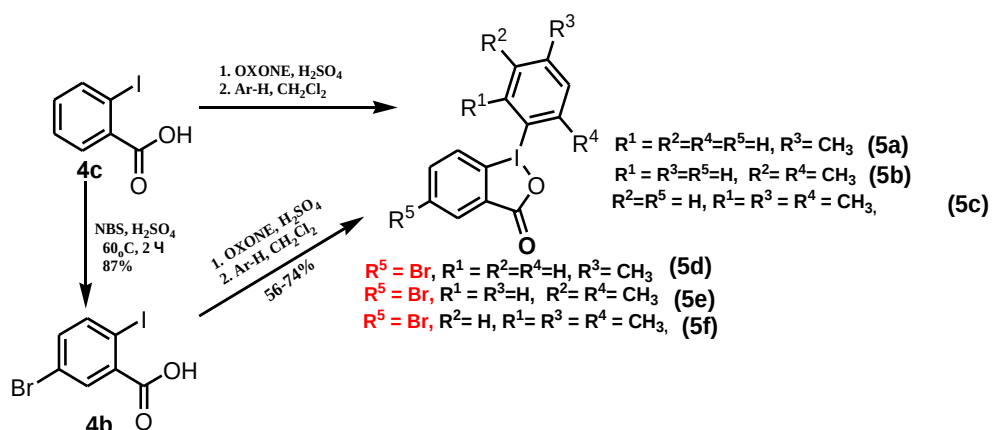


Схема 13 - Получение арилбензоиодоксола с использованием в качестве окислителя OXONE

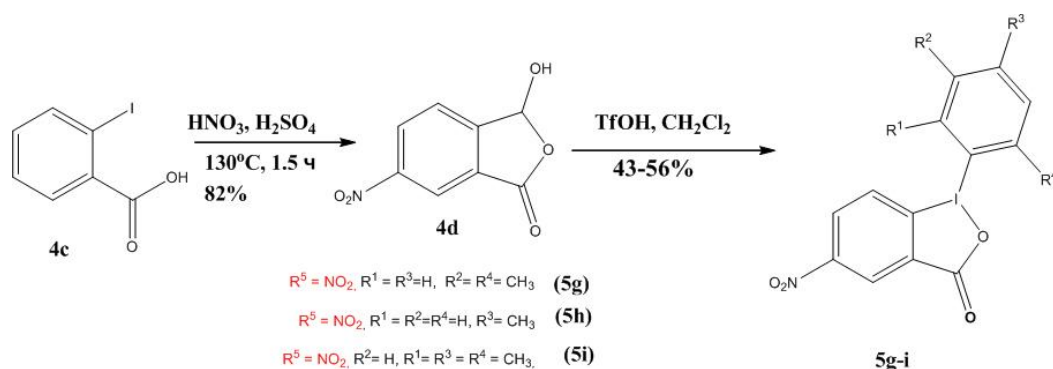


Схема 14 - Получение нитросодержащего арилбензоиодоксола с без использования в качестве окислителя OXONE

На следующем этапе, мы исследовали реакционную способность синтезированных арилбензоиодоксолов в реакции восстановительного элиминирования в

присутствии азиды натрия. В ампулу для ЯМР вносили арилбензоиодоксоны **5a-c** (1 экв.) и NaN_3 (5 экв), нагревали до 80°C в смеси $\text{CD}_3\text{CN}-\text{D}_2\text{O}$. В течение 6 часов с интервалом 1 час записывали протонные спектры, во всех случаях фиксировали только присутствие исходного арилбензоиодоксола (схема 15).

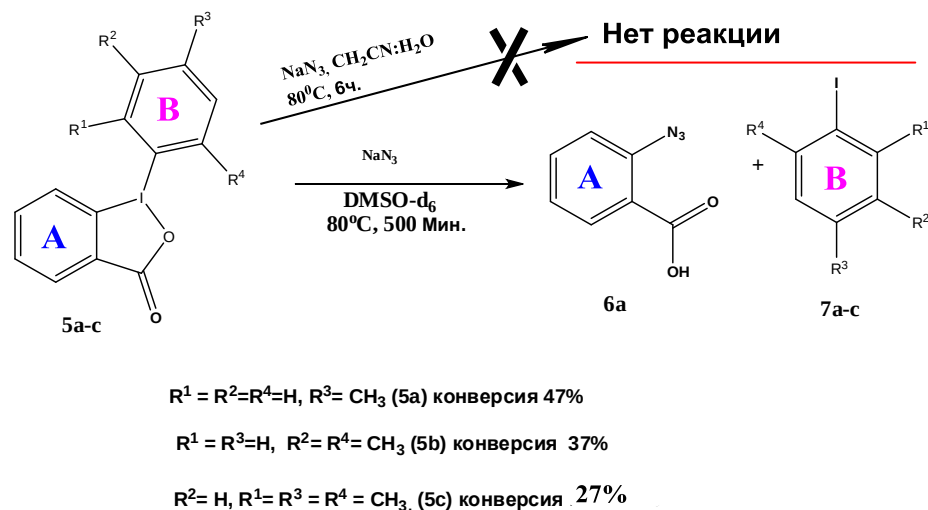


Схема 15- Реакция восстановительного элиминирования арилбензоиодоксонов **5a-c** в присутствии нуклеофила в ЯМР ампуле среде $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ и $\text{DMSO}-\text{d}_6$

При замене CD_3CN на $\text{DMSO}-\text{d}_6$ и при той же температуре в реакционной массе уже через 150 мин были обнаружены соответствующие иодарены и производные иодбензойной кислоты. Мы продолжали контролировать процесс через определенные промежутки времени и через 500 мин приняли решение завершить нагревание реакционной массы. Степень конверсии арилбензоиодоксонов была разная, в случае метилзамещенного производного в кольце **B** конверсия составила 47 %, с ксилольным заместителем **5b** – 37 %, с мезителеновым заместителем **5c** – 27%.

Полученные данные свидетельствуют о возможном влиянии на скорость реакции двух возможных эффектов: электронного, обусловленного донорными свойствами метильных групп, и пространственного (бензольное кольцо с объемными метильными группами занимают экваториальное положение). Наличие метильной группы в пара-положении кольца **B** увеличивает скорость реакции восстановительного элиминирования, в отличие от незамещенного арилбензоиодоксола. В то же время уменьшение степени конверсии исходного арилбензоиодок-

сола при увеличении количества орто-метильных групп в кольце **B** говорит об их негативном стерическом влиянии, затрудняющем псевдотворение и создающем препятствия для атаки нуклеофила (схема 16).

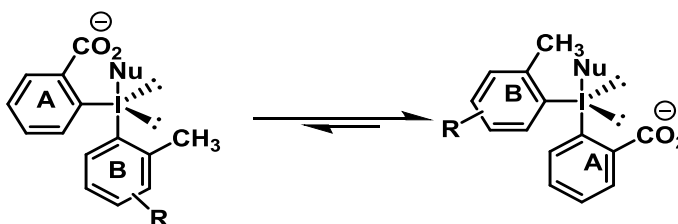


Схема 16 - Эффект псевдотвращения замещённых арилбензоиодоксолов

В то же время введение метокси-группы, как электронодонорной группы, в пара-положение кольца не привело к существенному увеличению конверсии арилбензоиодоксола. Конверсия пара-метоксизамещенного арилбензоиодоксола в вышеописанных условиях составила 38%, что меньше, чем в случае параметилзамещенного **5a** и сопоставима с арилбензоиодоксолом **5b**. (схема 17).

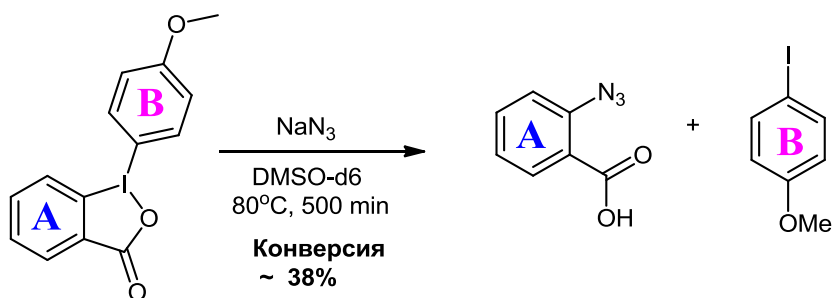


Схема 17 - Реакция восстановительного элиминирования арилбензоиодоксола **5j** в присутствии азиды натрия в ЯМР ампуле в среде дейтерированного ДМСО- d_6

На основании этого можно сделать следующие заключения:

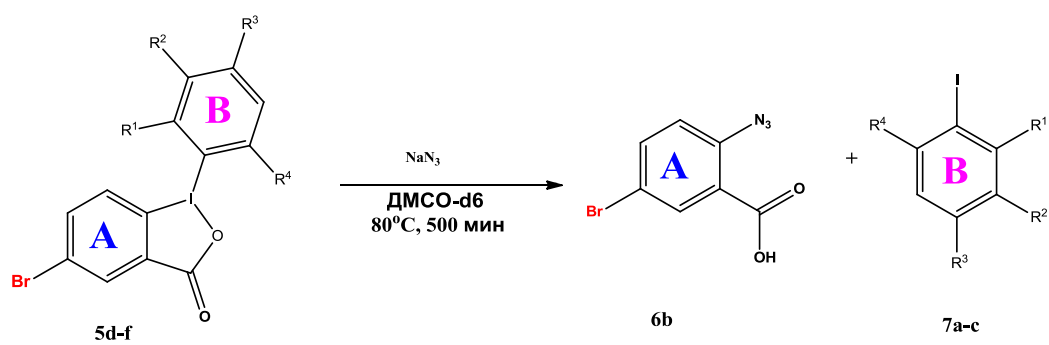
- наличие заместителей (CH_3 , OCH_3) в пара-положении кольца **B** увеличивает реакционную способность арилбензоиодоксола в реакции восстановительного элиминирования в присутствии азиды натрия, при этом прямой зависимости реакционной способности арилбензоиодоксола от электронного влияния заместителя не наблюдается;
- присутствие метильной группы в кольце **A** оказывает более существенное

влияние на реакционную способность арилбензоиодоксолов, чем в кольце **B**;

- наличие метильной (-ых) группы в орто-положении кольца **B** снижает конверсию арилбензоиодоксола в реакции восстановительного элиминирования в присутствии азиды натрия. Причиной этого может быть препятствие (схема 7), которое создается двумя объемными метильными группами в орто-положениях по отношению к атому иода (обратный «орто»-эффект).

На следующем этапе нами было изучено влияние электроноакцепторных заместителей на реакционную способность замещённых арилбензоиодоксолов. Для этого мы синтезировали арилбензоиодоксолы, содержащие умеренный (-Br) и сильный (-NO₂) электроноакцепторные заместители в кольце **A**. Как и следовало ожидать, влияние нитро-группы оказалось более существенным в сравнении с влиянием брома, и равным влиянию орто-эффекта метильной группы кольца **A**.

При нагревании бромарилбензоиодоксолов (**5d-f**) в ДМСО-d₆ в ампуле для ЯМР при температуре 80 °С уже через 150 мин в реакционной массе методом ¹H ЯМР было обнаружено образование иодаренов и производных бромбензойной кислоты (2-азидбензойной и следовых количеств салициловой кислоты). И в этих реакциях было обнаружено негативное влияние орто-метильных групп кольца **B**, конверсия пара-метилзамещенного бромарилбензоиодоксола **5d** составила 59,2%, с ксилольным заместителем **5e** – 46,4%, с мезителеновым **5f** – 24,9%. Анализ ¹H ЯМР-спектров реакционных смесей через 500 мин (процесс контролировали каждые 30 мин) показал, что конверсия увеличилась, но описанная выше закономерность сохранилась: конверсия Br-ДФИК –Тол -93%, Br-ДФИК-Ксил – 89% и Br-ДФИК-Мез – 61% (схема 18). Таким образом, введение атома брома в кольцо **A** арилбензоиодоксола существенно увеличивает конверсию, что связано, в первую очередь, с акцепторными свойствами заместителя. Как и в случае арилбензоиодоксолов **5a-c**, реакционная масса представляла сложную смесь, содержащая замещенные бромбензойные кислоты и арилиодид. Вероятнее всего, целевой азид бромбензойной кислоты претерпевает дальнейшее превращение в бромсалициловую кислоту.



$\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{CH}_3$ (5d), конверсия 93%

$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_3$ (5e), конверсия 89%

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_3$ (5f), конверсия 61%

Схема 18 - Реакция восстановительного элиминирования арилбензоиодоксолов **5d-f** в присутствии азиды натрия в ЯМР ампуле в среде ДМСО-d₆

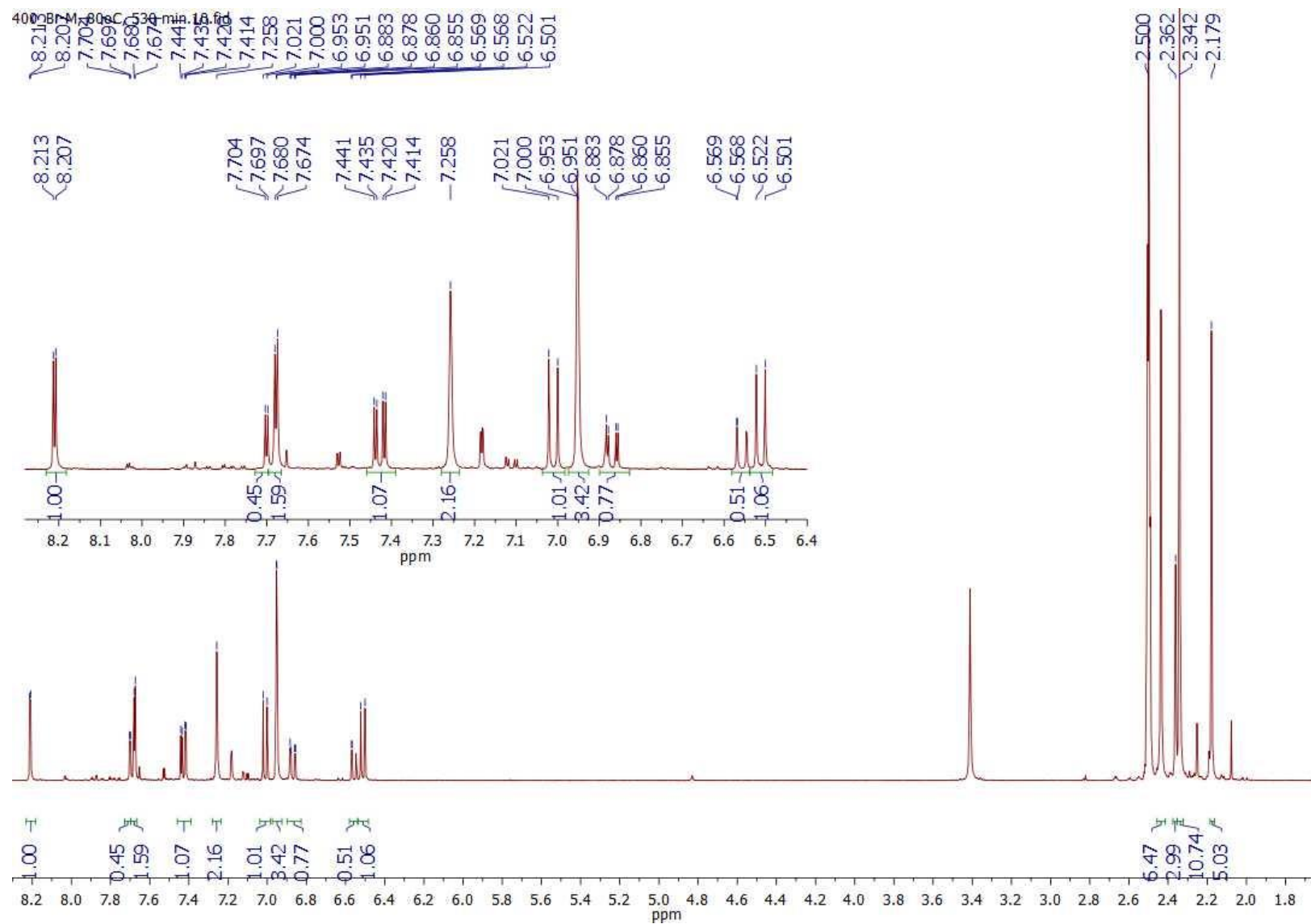


Рисунок.1 ЯМР - спектр реакционной массы бромзамещённого арилбензоидоксола

Для выяснения устойчивости 2-азидо-5-бромбензойной кислоты в условиях протекания реакции, нами был получен соответствующий азид из 2-амино-5-бромбензойной кислоты (схема 19), и исследован в аналогичных условиях. В ампулу для ЯМР внесли 2-азидо-5-бромбензойную кислоту и азид натрия в среде ДМСО- d_6 , выдержали 500 мин при 80°C, в результате было обнаружено образование новых продуктов. Вероятно, в данных условиях происходит гидролиз азида натрия с выделением гидроксида натрия, который в дальнейшем участвует в реакции нуклеофильного замещения. После нагревания 2-азидо-5-бромбензойной кислоты в ампуле для ЯМР в присутствии гидрокарбоната натрия, спектр ЯМР реакционной массы был аналогичен, что подтверждает сделанное ранее предположение.

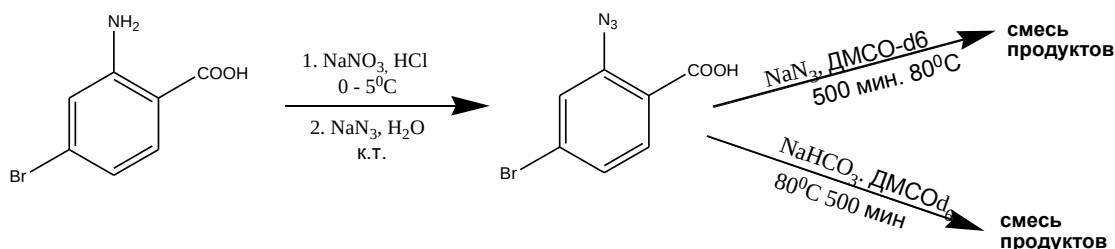


Схема 20 – Реакция получения азида бром бензойной кислоты из 2-амино-5 бром бензойной кислоты и её взаимодействие с азидом натрия в ДМСО- d_6

Введение NO_2 -группы в структуру арилбензоидоксола оказало сильное активирующее влияние. Образование целевых продуктов с помощью спектроскопии ^1H ЯМР наблюдали уже через 2-10 мин при комнатной температуре. Нагревание до 80°C в среде CD_3CN приводило к образованию побочного продукта – 5-нитросалициловой кислоты (схема 21), конверсия исходного нитроарилбензоидоксола через 15 мин была практически 100%. Для доказательства структуры азида нитробензойной кислоты был проведен встречный синтез данного соединения из нитроантраниловой кислоты. Наличие сильной электроноакцепторной группы обуславливало образование нитросалициловой кислоты **6g** в количествах, равных азиду **6c**. Кислота **6d** может образовываться, как вследствие ароматического нуклеофильного замещения из азида **6c**, так и в результате конкурирующей реакции восстановительного элиминирования с последующей атакой кислородсодержаще-

го нуклеофила. К полученному азиду нитробензойной кислоты в ампуле ЯМР был добавлен NaHCO_3 , при этом мгновенно образовывалась 5-нитросалициловая кислота (схема 11).

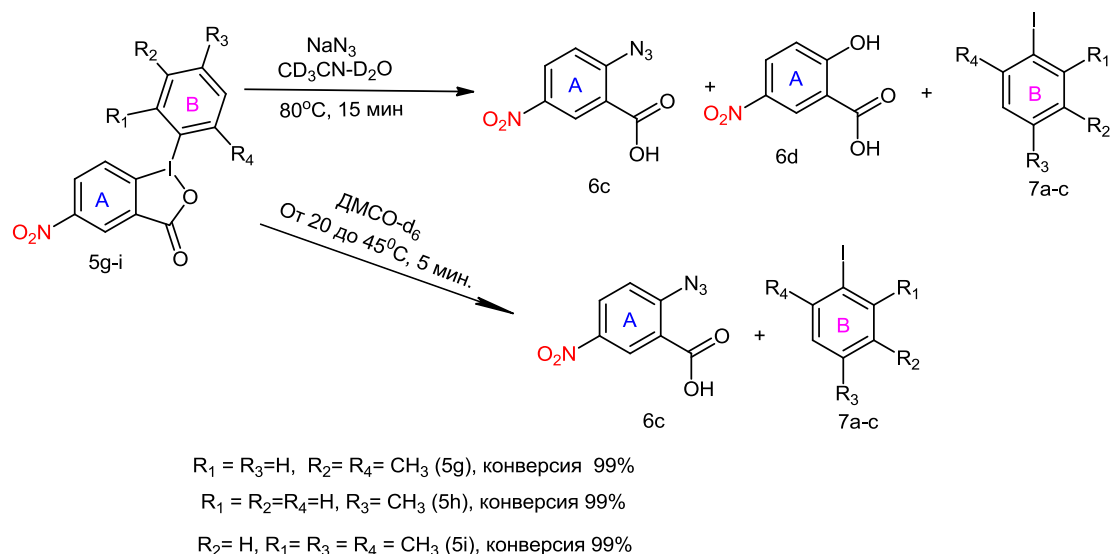


Схема 21 - Реакция восстановительного элиминирования арилбензоиодоксолов **5g-i** в присутствии азид натрия в $\text{CD}_3\text{CN-D}_2\text{O}$ и DMSO-d_6 в ЯМР ампуле

Замена CD_3CN на DMSO-d_6 при нагревании реакционной массы в течение 5 мин в ампуле для ЯМР привела к образованию иодаренов и азид нитробензойной кислоты. В данном случае, независимо от природы заместителей в кольце **B**, конверсия также была практически 100% и 5-нитросалициловая кислота не была обнаружена.

На основании этих исследований можно сделать следующие заключения:

- наличие электроноакцепторных групп в кольце **A** увеличивает реакционную способность арилбензоиодоксолов в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии азид натрия, причем с увеличением электронного влияния заместителя активность арилбензоиодоксола возрастает, и влияние заместителя становится близким орто-эффекту метильной группы кольца **A** ;
- наличие метильных групп в кольце **B** нитроарилбензоиодоксолов, независимо от их числа и положения, не влияет на реакционную способность арилбензоиодоксолов в реакциях восстановительного элиминирования в присут-

ствии азиды натрия, тогда как в реакциях бромарилбензоидоксолов ортометильные группы кольца **В** оказывали негативное влияние.

Полученные результаты хорошо согласуются с общими представлениями о влиянии природы заместителя на скорость и направление реакции восстановительного элиминирования [1]. В результате псевдо-вращения кольцо **А** арилиодоксола, содержащее нитро-группу, занимает экваториальное положение в Т-образной структуре, а присутствие электроноакцепторной группы благоприятствует атаке нуклеофила (схема 22).

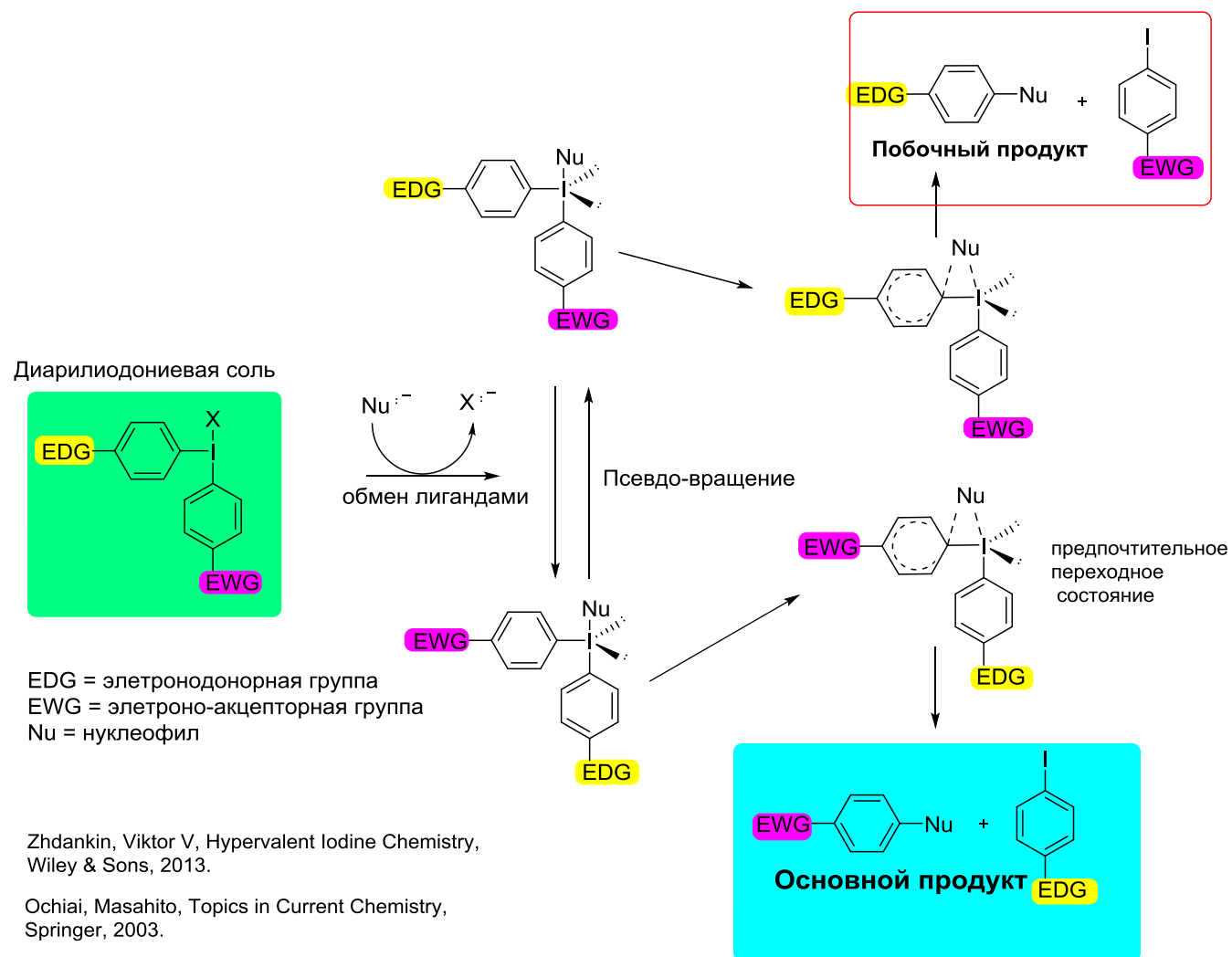


Схема 22 – Контроль направления восстановительного элиминирования электронными эффектами заместителей

Следующей задачей наших исследований было изучение влияния природы нуклеофила на процесс восстановительного элиминирования арилбензоидоксолов. При замене азидата натрия на метилат натрия мы обнаружили, что скорость процесса и его направление не зависят от наличия метильных групп в орто-положении кольца **B**. Реакцию проводили в ампуле ЯМР и записывали спектры через каждые 5 мин. Во всех случаях процесс протекал примерно с одинаковой продолжительностью и продуктами реакции были бензоат натрия и соответствующий арилиодид (схема 23).

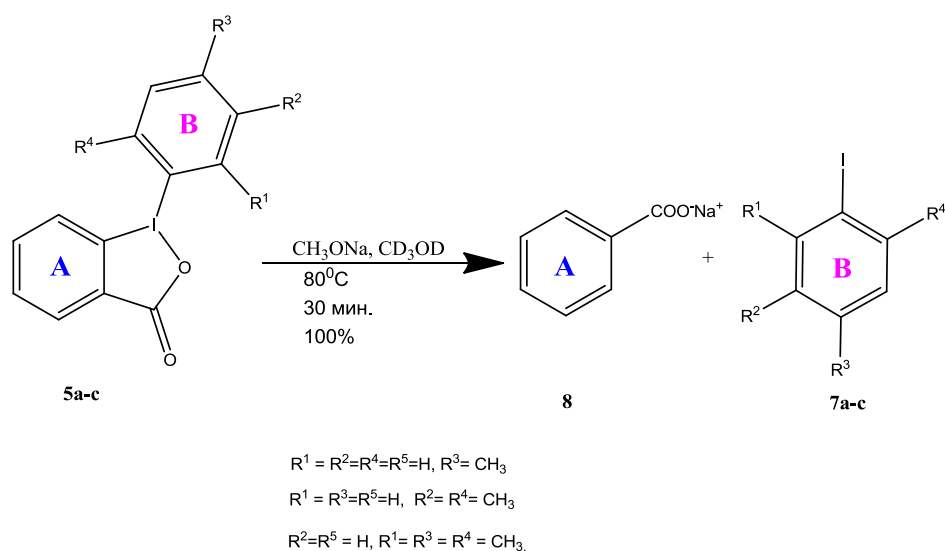


Схема 23 - Реакция восстановительного элиминирования арилибензоидоксолов **5a-c** в присутствии метилата натрия

Процесс восстановительного элиминирования, не приводящий к образованию продуктов ароматического нуклеофильного замещения, характерен для иодониевых солей и по нашему мнению в данном случае обусловлен природой растворителя [схема 23]. Наличие спирта является одной из причин образования бензоата. Использование других дейтерированных растворителей мы сочли нецелесообразным, так как использовали 3-х кратный избыток метилата натрия. Отсутствие влияния заместителей кольца **B** пока объяснить сложно. Вероятно, реакция носит радикальный характер, и благодаря наличию псевдо-вращения протекает без образования промежуточных интермедиатов.

Заключительной частью изучения процесса восстановительного элиминиро-

вания арилбензоиодоксолов является использование данных иодониевых солей для синтеза фторбензойных кислот. На основании вышеописанных результатов для исследований процесса фторирования мы выбрали два субстрата - ДФИК-3-Ме (**5к**) и нитроарилбензоиодоксолы **5g-i**. Высокая реакционная способность аналога ДФИК-3-Ме (**5к**) была показана Жданкиным с соавторами в реакции с азидом натрия [44]. Мы синтезировали ДФИК-3-Ме (**5к**) с использованием методики, описанной в данной работе. Реакционная способность этих соединений в меньшей мере зависит от наличия орто-заместителей во кольце **B**, реакция протекает приблизительно с одинаковой скоростью для всех арилбензоиодоксолов **5g-i** и удовлетворяет основному требованию – времени реакции не более 30 мин.

К раствору ДФИК-3-Ме (**5к**) в CH_2Cl_2 прибавляли трифторуксусную кислоту, через 1 мин досуха отгоняли растворитель и кислоту. К образовавшейся иодониевой соли добавляли ДМФА и избыток сухого CsF как источник фторид-аниона и для удаления остатков воды. При этом, наряду с иодтолуолом, образовывалась смесь 3-метил-2-фторбензойной и толуиловой кислот в соотношении 1:2. В отличие от реакции азидирования, с фторидом цезия протекает преимущественно реакция восстановления с образованием толуиловой кислоты. Для подавления нежелательной реакции восстановления без включения нуклеофила в продукт реакции обычно используются ловушки радикалов [22]. Для подавления процесса восстановления и образования побочной толуиловой кислоты мы использовали добавки ТЕМПО (**2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидилокси**). При этом полностью исключить образование толуиловой кислоты не удалось и в образовавшейся смеси их соотношение составляло 2:1 (схема 24). Процесс фторирования протекал при 90°C за 16 мин с незначительным изменением цвета реакционной массы от желтого до светло-коричневого. Таким образом, в отличие от реакции с азидом натрия, в случае с фторидом цезия процесс восстановительного элиминирования протекает менее селективно. Причина такого различия, вероятно обусловлено различием в природе нуклеофила. Несмотря на образование смеси двух кислот, мы считаем, что данный субстрат может быть использован для получения 2-фтор-3-метилбензойной кислоты в условиях «горячей» камеры для дальнейшей метки

пептидов.

Использование в качестве фторирующего агента тетрабутиламмоний фторида (ТБАФ) привело только к образованию толуиловой кислоты и не зависело от добавок ТЕМПО. Причиной этого, возможно, является тот факт, что коммерчески доступный ТБАФ содержит до 5% воды и в качестве растворителя используется ТГФ, который благоприятствует протеканию радикальных процессов [22].

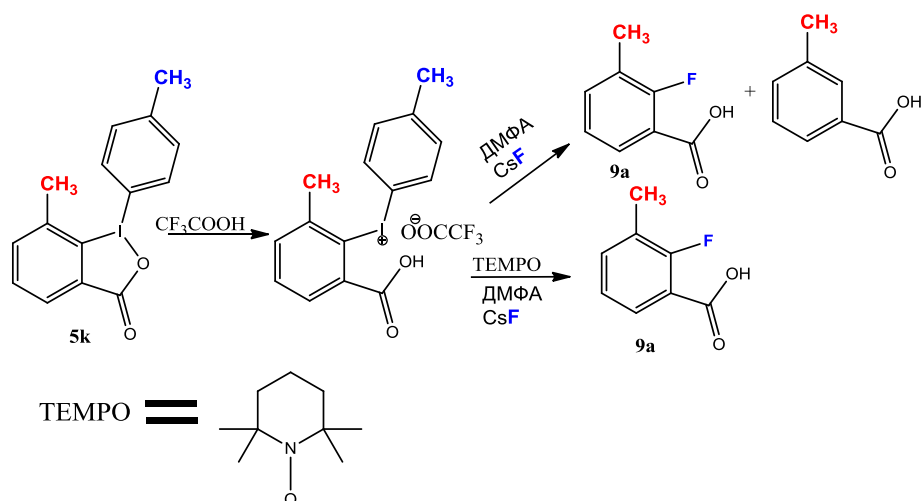


Схема 24 – Реакция восстановительного элиминирования арилибензоидоксола с образованием 3-метил-2-фторбензойной кислоты

Совсем иным образом протекала реакция с нитроарилбензоидоксола ми. Для исследования процесса восстановительного элиминирования мы выбрали нитроарилбензоидоксол **5g**. При использовании ТБАФ в качестве реакционной среды был выбран безводный ТГФ, а CsF – безводный ДМФА. В этих случаях при анализе реакционной массы с помощью метода ГЖХ-МС были обнаружены нитросалициловая кислота и 4-иодтолуол (схема 25).

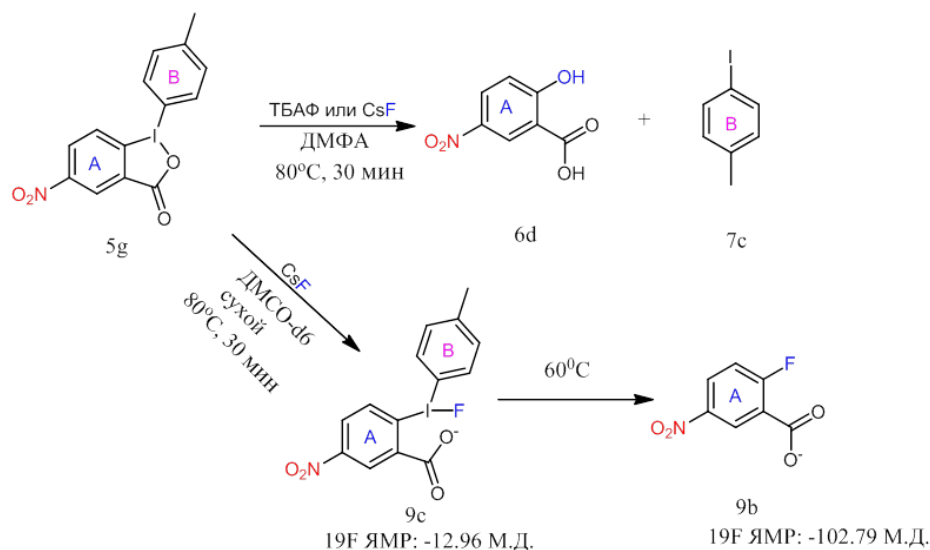


Схема 25 – Реакция восстановительного элиминирования арилбензоиодоксола **5g** в присутствии фторид-аниона

Образование 5-нитро-2-гидроксibenзойной кислоты (схема 26) можно объяснить несколькими причинами:

- высокой активностью нитрофторбензойной кислоты в реакциях ароматического нуклеофильного замещения;
- наличием следов воды в реакционной среде. Несмотря на то, что работа проводилась в сухих растворителях при тщательном осушении цезий фторида и использованием коммерческого безводного ДМФА, попадание следов воды было возможным при загрузке компонентов реакции, например, ТБАФ, коммерческий реагент фирмы Sigma-Aldrich, содержит 5% воды;
- низкой растворимостью фторида цезия в ДМФА.

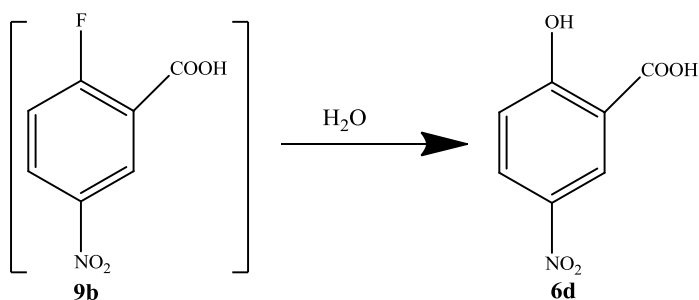


Схема 26 – реакция образования 5-нитро-2-гидроксibenзойной кислоты **6e** из 5-нитро-2-фторбензойной кислоты **6d**

При замене ДМФА на безводный ДМСО, в котором растворимость цезия фторида выше, и дополнительном прокаливании коммерческого безводного цезия фторида в течение 5 ч при 120°C под вакуумом, реакция протекала селективно с образованием целевой 5-нитро-2-фторбензойной кислоты (89%) и второго компонента – 4-иодтолуола. Отделение от иодтолуола проводилось обработкой 5%-ным раствором соды с дальнейшим подкислением. При проведении реакции в ампуле для ЯМР с помощью ^{19}F ЯМР был зафиксирован диарилиодоний фторид как интермедиат (схема 25), что хорошо согласуется с описанными в литературе случаями успешного протекания процесса фторирования с использованием иодониевых солей.

Таким образом, для синтеза фторбензойных кислот необходимо использовать арилбензоиодоксолы с сильными электроноакцепторами заместителями в пятом и метильной группой в третьем положениях кольца **A**. Эти заместители оказывают существенное влияние на реакционную способность арилбензоиодоксолов в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии фторид-аниона и могут удовлетворять требованиям, предъявляемых к процессам в условиях «горячих» камер.

Все полученные результаты являются важными для химии иодониевых солей и позволяют управлять реакционной способностью арилибензоиодоксолов в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофилов.

Экспериментальная часть

Все субстраты и реагенты являются товарными продуктами (фирм Aldrich, Fluka, Fisher, Merk и др.) соответствующей чистоты и использовались без предварительной очистки. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах «Sorbfil» с закрепленным слоем SiO_2 (ПТСХ-АФ-А-УФ, ПТСХ-П-А-УФ) и «Merck» (SiO_2 , 60 F_{254} , 0.25 мм); элюирующая система гексан – этилацетат 5:1, 1:1. Детектирование хроматограмм проводили УФ-светом. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F регистрировали на приборах Varian 500 МГц и Bruker 400 и 300 МГц, в некоторых случаях внутренний стандарт – ТМС и CFCl_3 . Хромато-масс-спектры (ГЖХ-МС) регистрировали на газовом хроматографе «Hewlett Packard 5890/II» с квадрупольным масс-спектрометром (HP MSD 5971) в качестве детектора (ЭУ, 70 эВ); использовали 30-м кварцевую колонку HP-5 (сополимер дифенил- (5%) и диметилсилоксана (95%)) с внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0.25 мкм. Температуры плавления веществ определяли на микронагревательном приборе MEL-TEMP[®] capillary melting point apparatus.

Получение 2-ацетамидбензойной кислоты (2)

2-Аминобензойную кислоту (1) (13,7 г, 0,1 моль) при активном перемешивании растворяют в As_2O (40 мл, 0,4 моль) и нагревают в течение 1 часа при 140°C , затем реакционную массу выливают в ледяную воду (200 мл), выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси этанол:вода. Выход: 12,65 г (70,7 %) , т.пл = $184\text{--}185^\circ\text{C}$ (лит. т.пл = 185°C [45]). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,45(д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,96 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 7,56 (т, 1H), 7,13 (т, 1H), 2,12 (с, 3H, CH_3).

Получение 2-амино 5-нитро-бензойной кислоты (3a)

В колбу, снабженную обратным холодильником вносят 2-ацетамидбензойную кислоту (2) (20 г, 0,11 моль) и при активном перемешивании растворяют в H_2SO_4 (55 мл, 1,02 моль, 96%-ный раствор), далее по каплям добавляют HNO_3 (8 мл, 0,17 моль, 63%-ный раствор). Реакционную массу перемешивают в течение 6 часов при 40°C , затем выливают на лед, выпавший желтый

осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из горячей воды. Выход: 7,22 г (36,05 %), $T_{пл} = 265-267^{\circ}\text{C}$. (лит. $T_{пл.} = 270^{\circ}\text{C}$ [46,47]). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,52 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 7,83 (с-уш, 2H, NH_2), 6,85 (д, 1H, $J=9,6$ Гц),.

Получение 2-амино-5-бромбензойной кислоты (3b)

В одnogорлую колбу вносят 2-аминобензойную кислоту (1) (20 г, 0,145 моль) и при перемешивании растворяют в ледяной уксусной кислоте (250 мл), далее охлаждают. Затем при интенсивном перемешивании добавляют по каплям бром (9,5 мл, 0,11 моль), в результате чего выпадает осадок белого цвета. Выпавший мелкодисперсный осадок отфильтровывают, промывают на фильтре уксусной кислотой и бензолом, высушивают под вакуумом. Затем вносят в 500 мл воды, содержащей 25 мл концентрированной соляной кислоты, кипятят, и вновь отфильтровывают в горячем виде. Затем фильтрат охлаждают. При охлаждении фильтрата выпадали кристаллы 5-бром-2-аминобензойной кислоты. Выход: 19,02 г. (60,3 %), $T_{пл.} = 210-212^{\circ}\text{C}$. (лит. $T_{пл.} = 213-215^{\circ}\text{C}$ [48]). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,20 (с., 2H, NH_2), 7,93 (с, 1H), 7,84 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 6,50 (д, 1H, $J=8,5$ Гц).

2-иодо-5-нитробензойная кислота (4a).

Смесь 2-амино-5-нитробензойной кислоты (4.5 г, 24.7 ммоль) и 45 мл 0.5 М NaOH перемешивали до полного растворения кислоты, затем нагревали до 70°C и перемешивали 5 минут. После этого небольшими порциями добавляли 10 мл раствора HCl, охлаждали на ледяной бане до 0°C и добавляли раствор NaNO_2 (1.7 г, 21.7 ммоль в 5 мл воды). Реакционную массу перемешивали в течение 1 час при той же температуре, далее небольшими порциями добавляли раствор KI (8.4 г, 50 ммоль, в 20 мл воды). Реакция сопровождалась активным выделением N_2 и выделением осадка. Перемешивание продолжали при комнатной температуре 2 часа. Осадок отфильтровывали, промывали, и получали иоднитробензойную кислоту в виде кристаллов оранжевого цвета (4.7 г, 65%). (лит. $T_{пл.} 197^{\circ}\text{C}$ [50]) ^1H ЯМР (400 МГц; DMSO-d_6) δ 7.75 (д, $J= 2.4$ Гц, 1 H), 7.34 (дд, $J= 2.4$ и 8.9 Гц, 1 H), 6.72 (д, $J= 8.9$ Гц, 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц; DMSO-d_6): δ 168.3 (C), 150.5 (C), 136.0

(CH), 132.7 (CH), 118.6(CH), 111.0 (C), 104.4 (C).

5-бром-2-иодбензойная кислота (4b)

Смесь 5-бромантраниловой кислоты (3.00 г, 13.9 ммоль), воды (40 мл), нитрита натрия (1.15 г, 16.7 ммоль) и NaOH (0.612 г, 15.3 ммоль) при 0°C перемешивали в течение 5 минут. Затем в течение 1 ч порциями по 2 мл добавляли раствор HCl (5 мл 36%-ного раствора в 8 мл воды), и перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Далее, к образовавшейся диазониевой соли, при 40–50°C в течение 45 мин прибавляли раствор иодида калия (3.46 г, 20.9 ммоль) и H₂SO₄ (0.8 мл 96%-ный раствор в 6 мл воды), повышали температуру до 90°C и продолжали перемешивание в течение 1 ч. Затем добавляли натрий сульфит для удаления иода, реакционную массу охлаждали до 0°C, и выпавший осадок коричневого цвета отфильтровывали. Полученные кристаллы растворяли в 40 мл 15%-ного раствора NaOH и добавляли 50 мл Et₂O. Органическую фазу, содержащую примеси, удаляли. Водную фазу подкисляли конц. HCl и экстрагировали Et₂O (3×50 мл). Эфирный экстракт высушивали MgSO₄, отгоняли растворитель под вакуумом. Полученные кристаллы очищали перекристаллизацией из 50%-ного водного EtOH, получали 2-иод-5-бромбензойную кислоту (2.66 г, 58%), т.пл. 161-163°C (50% водный EtOH) (лит. т.пл. 160-161°C (50% водный EtOH) [50]. ¹H ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆): δ 13.63 (Br с., 1 H), 7.89 (д, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.84 (д, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.43 (дд, J = 1.6 и 8.4 Гц, 1 H)

5-бromo-2-иодбензойная кислота (4b)

Смесь 1.0 г (4.03 ммоль) 2-иодбензойной кислоты, 800 мг N-бромсукцинимида и 3.0 мл H₂SO₄ нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3 ч. Охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед при перемешивании. Выпавший светло-желтый осадок отфильтровывали, и очищали перекристаллизацией из смеси этанол-вода 1:1. Получали 5-бром-2-иодбензойную кислоту в виде белых кристаллов (1.04 г, 79%), т. пл. 162-163°C (лит. т.пл. 161-163°C [50]). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.15 (д, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.91 (д, J = 8.45 Гц, 1 H), 7.34 (дд, J = 2.4, 8.4 Гц, 1 H).

2-Иодозил-5-нитробензойная кислота

В однокорную колбу внесли 2-иодбензойную кислоту (1013 мг, 4,1 ммоль) и при охлаждении до 5°C добавили 4,5 мл серной кислоты и по каплям при интенсивном перемешивании 1,5 мл 70%-ной азотной кислоты. Полученную смесь при перемешивании нагрели до 100°C в течение 2,5 ч и при 130°C в течение 1,5 ч. Далее охладили до комнатной температуры и при перемешивании добавили лед. Выпавшие светло-жёлтые кристаллы отфильтровали, сушили, получили 1107 мг (87%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.83 (д, $J = 2.7$ Гц, 1 H), 8.30 (д, $J = 8.7$ Гц, 1 H), 8.05 (дд, $J = 2.7, 8.7$ Гц, 1 H).

Общая методика получения арилбензоидоксолов с использованием OXONE

Смесь тонко измельчённой 2-иодобензойной кислоты (4.033 ммоль) и мелко измельченного OXONE (1.5-1.6 г, 2.4-2.6 ммоль) перемешивали без растворителя в течение 5 минут до достижения гомогенного состояния. Затем реакционную массу охлаждали льдом до 5 °C и при перемешивании прибавляли дозатором порционно по 0.2 мл в центр реакционной массы предварительно охлаждённую до 5°C H_2SO_4 (3.2 мл). После прибавления каждой порции H_2SO_4 реакционная масса механически перемешивалась, цвет реакционной массы менялся от жёлтого до коричневого, в зависимости от интенсивности перемешивания. После полного прибавления H_2SO_4 перемешивание продолжалось 30 мин при комнатной температуре, затем смесь охлаждалась до 5°C и AgH (4.0 - 11.0 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) прибавлялись. Перемешивание полученной смеси продолжалось при 5°C 1 час, а затем ещё 2 часа уже при комнатной температуре. Реакционную смесь заново охладили до 5 °C. После был прибавлен CH_2Cl_2 в количестве (10 мл) и порционно был прибавлен NaHCO_3 (20% водный раствор) до достижения pH 8.0. Органический слой декантировался на делительной воронке, собирался и сушился Na_2SO_4 , растворитель выпаривался, и кристаллический продукт сушился под вакуумом. Кристаллический продукт перекристаллизуют из смеси ацетонитрил: вода (1:1) и сушат на вакууме [44].

1-(4-Метилфенил)-1*H*-1λ³-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он (5a).

Реакцию 2-иодбензойной кислоты (248 мг, 1.0 ммоль), OXONE (400 мг, 0.65

ммоль), H₂SO₄ (суммарно 0.8 мл) и толуола (0.2 мл) провели в соответствии с вышеописанной процедурой. В ходе реакции было получено 288 мг (81%) продукта **5a**, в виде белых кристаллов с т.пл. 217-219°C [44]. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.36 (дд, *J* = 1.5, 7.5 Гц, 1 H), 7.88 (д, *J* = 8.0 Гц, 2 H), 7.53 (м, 1 H), 7.38 (м, 3 H), 6.76 (м, *J* = 8.5 Гц, 1 H), 2.50 (с, 3 H); ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 166.7, 143.6, 137.2, 133.5, 133.4, 132.7, 132.6, 130.6, 126.1, 115.6, 111.1, 21.8; мд. Элементный анализ для C₁₄H₁₃IO₃: Вычислено: C, 47.21; H, 3.68; I, 35.63. Найдено: C, 47.23; H, 3.59; I, 35.66.

1-(2,5-диметилфенил)-1*H*-1λ³-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он (5b).

Реакция 2-иодобензойной кислоты **1** (248 мг, 1.0 ммоль), OXONE (400 мг, 0.65 моль), H₂SO₄ (0.8 мл) и п-ксилола (0.2 мл) была проведена согласно вышеописанной методике. Было получено 293 мг (83%) целевого продукта **5b**, выделенного в виде белых кристаллов; т.пл. 214-214.4 °C (из смеси метанол-вода 1:1); ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O): δ 8.78 (дд, *J* = 1.5, 7.5 Гц, 1 H), 8.45 (с, 1H), 8.20 (т, *J* = 7.5 Гц, 1 H), 8.06 (с, 2 H), 7.60 (м, 1 H), 8.01 (дт, *J* = 1.5, 7.5 Гц, 1 H), 7.33 (д, *J* = 7.5 Гц, 1 H), 2.98 (с, 3 H), 2.88 (с, 3H); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 166.7, 139.8, 139.6, 139.0, 138.9, 134.4, 133.7, 133.1, 131.3, 131.0, 124.4, 118.3, 114.4, 24.6, 20.8 мд; МСВР (AP+) Вычисл.: C₁₅H₁₄IO₂ [M+H⁺] m/z 353.0039. Найдено: 353.0056.

1-(2,4,6-Триметилфенил)-1*H*-1λ³-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он (5c).

Реакция 2-иодбензойной кислоты (248 мг, 1.0 ммоль), OXONE (400 мг, 0.65 ммоль), H₂SO₄ (суммарно 0.8 мл) и 1,3,5-триметилбензола (0.15 мл, 1.1 ммоль) была проведена в соответствии с вышеописанной процедурой. Было получено 300 мг (78%) продукта **5c** в виде белых кристаллов; т.пл. 223-223.5 °C (из воды) (лит, т.пл. 213 - 214°C [44]). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8.31 (дд, *J* = 1.5, 7.5 Гц, 1 H), 7.66 (м, 1H), 7.49 (ддд, *J* = 1.5, 7.0, 9.0 Гц, 1H), 7.30 (с, 1H), 6.79 (д, *J* = 8.5 Гц, 1 H), 2.53 (с, 6H), 2.43 (с, 3 H); ¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD): δ 170.2, 145.7, 145.0, 135.7, 135.4, 1339.8, 132.2, 131.0, 127.54, 120.4, 114.3, 26.6, 21.4. мд

5-бром-1-(4-Метилфенил)-1*H*-1λ³-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он (5d).

Реакция 5-бromo-2-иодбромбензойной кислоты (326 мг, 1.0 ммоль), OXONE (400 мг, 0.65 ммоль), H₂SO₄ (суммарно 0.8 мл) и толуола (0.2 мл) была проведена в соответствии с вышеописанной процедурой. Было получено 333,6 мг (81%) продукта **5d** в виде белых кристаллов с т.пл. 215-216°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, -CD₃OD 10:1): δ 8.31 (с, *J* = 3.2 Гц, 1 H) 7.74 (д, *J* = 10.8 Гц, 2 H) 7.4 (дм, *J* = 3.2, 11.6 Гц, 2 H) 7.28 (м, 2H), 6.49 (д, *J* = 11.6 Гц, 2H), 2.39 (с, 3H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 166.4, 144.2, 137, 136.6, 135.3, 134.8, 132.9, 128.1, 125.9, 113.8, 109.7, 21.6; мд

5-бром-1-(2,5-диметилфенил)-1*H*-1λ³-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он (5e).

Реакция 5-бром-2-иодо-бензойной кислоты **1** (326 мг, 1.0 ммоль), OXONE (400 мг, 0.65 моль), H₂SO₄ (total 0.8 мл) и п-ксилола (0.2 мл) была проведена согласно настоящей методике. Было получено 344 мг (80%) целевого продукта **5e**, выделенного в виде белых кристаллов; т.пл. 213-214 °C (из смеси метанол-вода 1:1); ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃): δ 8.47 (д, *J* = 2,4 Гц 1 H), 7.82 (с, 1H), 7.44 (м, 3 H), 6.50 (д, *J*=6.6, Гц 1 H), 2.49 (с, 3 H), 2.39 (с, 3 H); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 165,9 139,6 138,9 136,5 136,4 135,9 135,6 134,4 131,3 127,4 125,9 118,4 113, 24,6 20,8 мд

5-бром-1-(2,4,6-Триметилфенил)-1*H*-1λ³-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он (5f).

Реакция 2-иодбензойной кислоты (326 мг, 1.0 ммоль), OXONE (400 мг, 0.65 ммоль), H₂SO₄ (суммарно 0.8 мл) и 1,3,5-триметилбензола (0.15 мл, 1.1ммоль) была проведена в соответствии с вышеописанной процедурой. Было получено 351 мг (79%) продукта **5f** в виде белых кристаллов; т.пл. 221-223°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.49 (д, *J* = 2.1, Гц, 1 H), 7.43 (дд *J*=2.4, 8.7, Гц 1H), 7.14 (с, 1H), 6.48 (с *J*=8.7, 1H), 2.50 (с, 6 H), 2.53 (с, 6H), 2.14 (с, 3 H); ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 166,2 144,02 143,6 136,4 136,02 130,04 126,7 125,9 119,4 112,6 26,7 21,5. мд

1-(2,5-диметилфенил)-5-нитро-1*H*-1λ³-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он (5h).

Реакция 2-иодо-5-нитробензойной кислоты **1** (293 мг, 1.0 ммоль), OXONE (400 мг, 0.65 моль), H₂SO₄ (0.8 мл) и п-ксилола (0.2 мл) была проведена согласно настоящей методике. Было получено 317 мг (80%) целевого продукта **5h**, выде-

ленного в виде белых кристаллов; т.пл. 208-209 °С (из смеси метанол-вода 1:1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, -CD₃OD 5:1): δ 8.9 (д, J = 2.7 Гц, 1 Н), 8.05 (дд J=2.7, 9 Гц, 1Н), 7.6 (с, 1 Н), 7.3 (с, 1 Н), 6.7 (д, J=8.7, 1 Н), 2.3 (с, 3 Н), 2.2 (с, 3 Н); ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃, -CD₃OD 10:1): δ 165.9 150.1 139.9 138.5 135.8 134.7 131.3 128.04 127.6 126.7 117.9 24.2 20.3 мд;

1-(4-Метилфенил)-5-нитро-1H-1λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-он (5g).

Реакция 2-иод-5-нитробензойной кислоты (293 мг, 1.0 ммоль), OXONE (400 мг, 0.65 ммоль), H₂SO₄ (суммарно 0.8 мл) и толуола (0.2 мл) была проведена в соответствии с вышеописанной процедурой. Было получено 310 мг (81%) продукта **5g**, в виде белых кристаллов с т.пл. 213-215°C; ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.98 (с, J = 2.7 Гц, 1 Н), 8.13 (дд J=2.7, 9, Гц 1Н), 7.92 (д, J=8.1 Гц, 2Н), 7.42 (д J=7.8 Гц, 2Н), 6.94 (д, J=6 Гц, 2Н), 2.54 (с, 3Н); ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, -CD₃OD, 2:1): δ 165,9 150,06 144,5 136,9 135,4 133,07 128,5 127,6 121,06 110,3 48,6 21,5 мд.

1-(2,4,6-Триметилфенил)-5-нитро-1H-1λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-он (5i).

Реакция 2-иодбензойной кислоты (293 мг, 1.0 ммоль), OXONE (400 мг, 0.65 ммоль), H₂SO₄ (суммарно 0.8 мл) и 1,3,5-триметилбензола (0.15 мл, 1.1ммоль) была проведена в соответствии с вышеописанной процедурой. Мы получили 324 мг (79%) продукт **5i** в виде белых кристаллов; т.пл. 227-228.5°C. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, -CD₃OD 2:1): δ 9.02 (с, J = 2.7 Гц, 1Н) 8.24 (дд, J = 2.7, 11.4 Гц, 1 Н), 6.97 (д, J= 8.7 Гц, 1 Н), 3.31 (с, 2Н), 2.53 (с, 6Н); ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, -CD₃OD 2:1): δ 167.2 151.04 145.4 144.1 137.1 130.3 128.6 127.3 119.9 26.6 21.4 м.д.

1-(4-метоксифенил)-1H-1λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-он (5j).

Реакция 2-иодобензойная кислота (248 мг, 1.0 ммоль), OXONE (430 мг, 0.70 ммоль), H₂SO₄ (всего 0.8 мл) и анизол (0.15 мл) была проведена согласно настоящей методике. Было получено 237 мг (64%) целевого продукта **5j**, выделенного в виде бесцветных кристаллов; т.пл. 209-210 °С (перекр. Из этанол-вода – 1:2). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.43 (дд, J = 1.6, 7.6 Гц, 1 Н), 7.86 (д, J = 8.8 Гц, 2 Н), 7.571 (дт, J = 1.0, 10.0 Гц, 1 Н), 7.40 (м, 1 Н), 7.07 (д, J = 11.0 Гц, 2 Н), 6.77 (д, J = 10.0 Гц, 1 Н), 3.93 (с, 3 Н) мд; ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 166.7, 163.1, 139.1, 133.6, 133.4, 132.8, 130.8, 125.9, 117.8, 116.0, 55.8 м.д.

МСВР (AP+) Вычислено $C_{14}H_{15}IO_3$ $[M+H]^+$ m/z 354.9831. Найдено: 354.9818.

1-(4-Метилфенил)-7-метил-1H-1λ3-бензо[b]иодо-3(2H)-он (5к).

Реакция 2-иодо-3-метилбензойной кислоты (262 мг, 1.0 ммоль), OXONE (400 мг, 0.65 ммоль), H_2SO_4 (0.8 мл), и бензола (0.4 мл) была проведена в соответствии с общей методикой получения арилбензоиодоксолов. Было получено 270 мг целевого продукта (**5к**) в виде тёмно-коричневых кристаллов. Обработка полученного соединения путём кипячения с активированным углём дало 185 мг (52%) of моногидрата (**5к**), выделенного в виде белых кристаллов: т.пл. 170–172 °C [44]. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.10 (т, 2 H), 7.98 (дд, $J = 1.5, 7.5$ Гц, 1 H), 7.67 (т, 1 H), 7.51 (т, 3 H), 7.43 (дд, $J = 0.5, 7.5$ Гц, 1 H), 2.03 (с, 3 H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD) δ 171.5, 142.4, 140.7, 137.3, 136.9, 133.3, 132.8, 132.5, 131.0, 119.6, 118.0, 25.4. анал. Выч. для $C_{14}H_{13}IO_3$: C, 47.21; H, 3.68; I, 35.63. Найдено: C, 47.38; H, 3.65; I, 35.72.

Общая методика получения нитроарилиодоксолов 5g-i из 2-иодозо-5-нитробензойной кислоты

В одnogорлую колбу внесли 2-иодозо-5-нитробензойную кислоту (309 мг, 1 ммоль), 5 мл дихлорметана и 300 мкл ArH , при перемешивании охладили до -70°C. Далее добавили по каплям 100 мкл трифторметансульфокислоты и перемешивание продолжили при комнатной температур в течение 12 ч. К реакционной массе при охлаждении добавили 10 мл дихлорметана и по каплям концентрированный раствор бикарбоната натрия до pH=8, органический слой разделили, растворитель отогнали и далее вакуумировали до избавлени от остатков ArH . Полученные нитроарилиодоксолы **5g-i** очищали по описанной выше процедуре. Выходы 43-56%

Общая методика нуклеофильного замещения арилбензоиодоксолов с азидом натрия в смеси ацетонитрил-вода (4:1)

В ампулу для ЯМР вносили арилбензоиодоксолы (**5a-i**) (0,05 ммоль) и азид натрия (0,25 ммоль), добавляли 800 мкл CD_3CN и 200 мкл D_2O и нагревании до 80° C в течение 360 мин. После охлаждения реакционной массы до комнатной

температуры и анализировали с помощью метода ^1H ЯМР.

Общая методика нуклеофильного замещения арилбензоидоксолов с азидом натрия в DMSO-d_6

а). В ампулу для ЯМР вносили арилбензоидоксолов (**5a-f**) (0,05 ммоль) и азид натрия (0,25 ммоль), добавляли 1000 мкл DMSO-d_6 и нагревали до 80°C в течение 500 мин. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры и анализировали с помощью метода ^1H ЯМР.

б) В ампулу для ЯМР вносили нитро-арилбензоидоксолов (**5g-i**) (0,05 ммоль) и азид натрия (0,25 ммоль), добавляли 1000 мкл DMSO-d_6 и нагревали от 25 до 45°C в течение 5 мин, после чего проводили охлаждение смеси до комнатной температуры. Затем в реакционную массу добавляют водный раствор гидрокарбоната натрия до $\text{pH}=8$ и экстрагируют хлористым метиленом (3,0 мл) для удаления иодаренов. После этого смесь подкислялась соляной кислотой и проводилась повторная экстракция уже азид бензойных кислот метиленом хлористым. После отгонки органического растворителя на роторном испарителе, азид нитробензойной кислоты сушили под вакуумом. Выход полученных кристаллов 2-азидо-5-нитробензойной кислоты 82%, ЯМР ^1H (500 МГц $\text{CDCl}_3\text{-TMS}$), δ 8.85 (с., $J = 3$ Гц, 1H), 8.37 (д.д. $J = 3.5$ 11, 2H), 7,36 (д., $J=6$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц): δ 165.4, 146.6, 144.09, 127.4, 123.2, 120.7, 40.2 мд.

Синтез 2-азидо-5-бромбензойной кислоты из 2-амино-5-бромбензойной кислоты.

В одnogорлую колбу вносили 2-амино-5-бромбензойную кислоту (4.5 г, 20.9 ммоль) и 45 мл 0.5 М NaOH, далее перемешивали до полного растворения при комнатной температуре и нагревали до 70°C и продолжали перемешивать еще 5 минут. После этого порционно добавляли 10 мл концентрированного раствора HCl, и смесь охладили до 0°C на ледяной бане и добавили раствор NaNO_2 (2.9 г, 42 ммоль в 15 мл воды). Осадок частично растворился и реакционную массу перемешивали 1 час при той же температуре. Затем, приготовленный раствор NaN_3 (2.7 г, 42 ммоль в 20 мл воды) был порционно добавлен к реакционной массе, при

соблюдении температурного режима 0⁰С. Ледяная баня убирали и смесь перемешивали два часа. После фильтровали и промывали на фильтре, сушили и получили 2-азидо-5-бромбензойную кислоту в виде белых кристаллов (3.28 г, 65%). т.пл. 150-151⁰С (лит. т.пл. 152⁰С [51]). ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃-TMS), δ 8.26 (с. 1Н), 7,71 (д.д. J = 2.5, 11 Гц, 2Н), 7,16 (д, J = 8.5 Гц, 2Н)

Синтез 2-азидо-5-нитробензойной кислоты из 2-амино-5-нитробензойной кислоты.

В одnogорлую колбу вносили 2-амино-5-нитробензойную кислоту (4.5 г, 24.7 ммоль) и 45 мл 0.5 М NaOH, далее перемешивали до полного растворения при комнатной температуре и нагревали до 70⁰С и продолжали перемешивать еще 5 минут. После этого порционно добавляли 10 мл концентрированного раствора HCl, и смесь охладили до 0⁰С на ледяной бане и добавили раствор NaNO₂ (3.41 г, 49,4 ммоль в 25 мл воды). Осадок частично растворился и реакционную массу перемешивали 1 час при той же температуре. Затем, приготовленный раствор NaN₃ (3.2 г, 50 ммоль в 20 мл воды) был порционно добавлен к реакционной массе, при соблюдении температурного режима 0⁰С. Ледяная баня убирали и смесь перемешивали два часа. После фильтровали и промывали на фильтре, сушили и получили 2-азидо-5-нитробензойную кислоту в виде беловато-коричневого осадка т.пл. 147-149⁰С (лит. т.пл. 151⁰С [52]). ЯМР ¹Н (500МГц CDCl₃-TMS), δ 8.845 (с., J=3Гц, 1Н), 8.37 (д.д. J=3.5 11, 2Н), 7,364 (д., J=6 Гц, 2Н). ¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 165.4, 146.6, 144.09, 127.4, 123.2, 120.7, 40.2 мд.

Общая методика нуклеофильного замещения арилбензоидоксолов с метилатом натрия в дейтерированном метаноле.

В ампулу для ЯМР вносили арилбензоидоксолов (**5a-c**) (0,05 ммоль) и метилата натрия (0,25 ммоль), добавляли 1000 мкл CD₃OD и нагревании до 60⁰ С в течение 30 мин. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры и анализировали с помощью метода ¹Н ЯМР для определения полноты конверсии. Затем содержимое ампулы вносили в делительную воронку, добавляли 3 мл воды и 3 мл метилена хлористого для удаления иодаренов. Водный слой под-

кисляли соляной кислотой и выделяли бензойную кислоту с выходом 92%.

Реакция 1-(4-метилфенил)-7-метил-1H-1λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-она (5k) с фторидом цезия в ДМФА

3-Метил-2-фторбензойная кислота. Смесь 0.1 ммоль (35 мг) ДФИК-Ме, 1.0 мл CH₂Cl₂ предварительно охладили до 0°C, затем добавили 100 мкл CF₃COOH. Через 1 мин растворитель и остатки кислоты отогнали на роторном испарителе досуха, сушили под вакуумом 10 мин при 0.5 мм.рт.ст. После чего добавили 1.0 мл ДМФА, избыток CsF (50 мг) и 15 мг ТЕМПО производили нагрев смеси до 90°C в течение 20 мин. Затем реакционную массу охладили и добавили 2.0 мл 5%-ного раствора NaHCO₃. После экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали водой (3×5 мл). Этилацетатный слой отделили и к водному добавили 5%-ный раствор соляной кислоты и получили 18 мг смеси двух кислот: 3-метил-2-фторбензойной, 3-метилсалициловой и мета-толуоловой. Выход 3-метил-2-фторбензойной кислоты составил 68% по данным интенсивности интегральных кривых на ЯМР. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7.71 (м, 1 H), 7.41 (м, 1 H), 7.10 (м, 1 H), 2.28 (с, 3 H).; ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.9 (д, 2,3 Гц), 162.8 (д, 255.75 Гц), 137.1 (д, 5.9 Гц), 130.8, 127.6 (д, 17.6 Гц), 124.72 (д, 4.75 Гц), 120.2 (д, 10.9 Гц), 14.6 (д, 4.75 Гц). ¹⁹F ЯМР (470 МГц, CD₃OD, CF₃Cl как внутренний стандарт): δ -114.82 м.д.

Реакция восстановительного элиминирования 1-(4-метилфенил)-5-нитро-1H-1λ³-бензо[b]иодо-3(2H)-она (5g) с фторидом цезия

В одnogорлую колбу вносили CsF (100 мг) и при перемешивании нагревали до 150°C и выдерживали под вакуумом при этой температуре в течение 10 ч. Далее добавляли нитроарилбензоиодоксола (5g) (32 мг, 0,078 ммоль) и безводном диметилсульфоксида (500 мкл) под атмосферой аргона. Затем реакционную массу выдержали при 80°C в течение 15 мин. После охлаждения реакционной массы, добавили дихлорметан (3 мл) и подщелачивали водным раствором гидрокарбоната натрия. Органически слой отделяли и водный слой подкисляли. Выпавшие кристаллы фильтровали, сушили, получили 12.4 мг (86%) 5-нитро-2-фторбензойной кислоты с т.пл. 140-142°C (т.пл. 142-144°C, каталог Sigma-Aldrich). ¹H ЯМР (400

МГц, CDCl₃): δ 8.96 (дд, $J = 2,8$ Гц и 6.0 Гц, 1 H), 8.50 (м, 1 H), 7.39 (т, $J = 9.2$ Гц 1 H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 118.76, 118.85, 118.95, 125.44, 128.51, 128.97, 128.99, 130.05, 130.66, 130.75, 144.19, 164.70, 166.67, 166.70, 166.88 м.д.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩИХ ИОДОНИЕВЫХ СОЛЕЙ КАК ПРЕКУРСОРОВ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОГО ВВЕДЕНИЯ НУКЛЕОФИЛА В ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

В обзорной статье [28] мы показали, что иодониевые соли на сегодняшний день являются одними из перспективных прекурсоров для целенаправленного синтеза фторсодержащих соединений для ПЭТ. В данном обзоре представлены основные проблемы в использовании этих соединений, а именно, в некоторых случаях низкая селективность и наличие большого числа трудно отделимых побочных продуктов (схема 17).

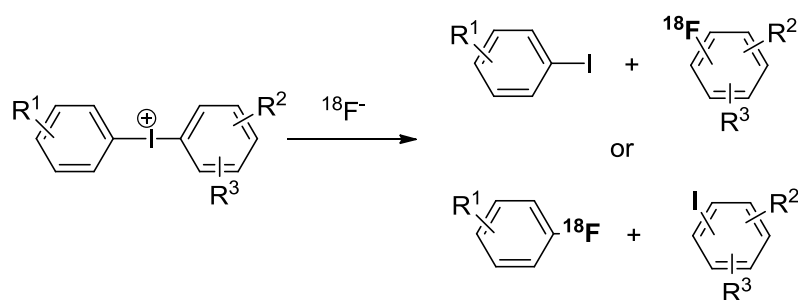


Схема 17 - Разложение иодониевых солей

Для повышения селективности реакции ароматического нуклеофильного замещения мы разработали новую концепцию целенаправленного синтеза кремнийсодержащих иодониевых солей. Основой нашего подхода является тот факт, что триалкилсилильная группа обладает достаточно высокими электронодонорными свойствами и при разложении иодониевых солей с этим заместителем процесс должен протекать селективно (схема 18).

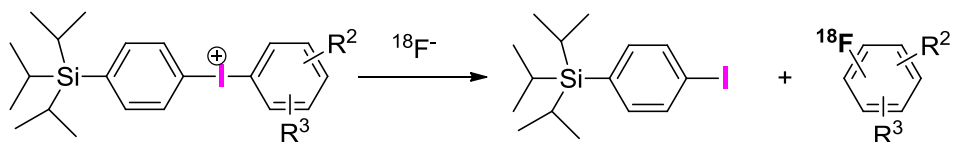


Схема 18 - Разложение иодониевых солей с триалкилсилильной группой

При разработке стратегии целенаправленного синтеза важным был выбор алкильных заместителей у атома кремния, чтобы избежать гидролиза в кислой среде. Устойчивыми в кислой среде являются триизопропилзамещенные силаны

Мы предприняли попытку прямого синтеза иодониевой соли **13** из триизопропилсилилбензола **10** действием соединений поливалентного иода - реагента Козера и ДИБ.

20

Схема 19- Ретро синтез ТИПС-иодониевой соли

фениллития на TIPS-Cl в сухом тетрагидрофуране (схема 20).

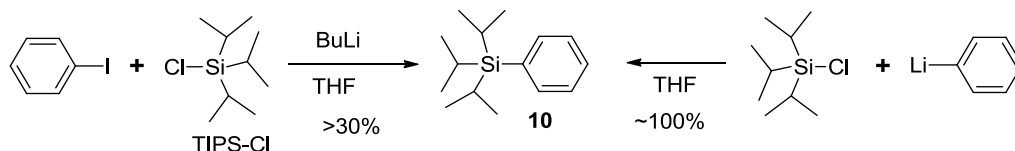


Схема 20 - Синтез триизоропилсилилбензола **10**

Целевую иодониевую соль **13** взаимодействием триизоропилсилил бензола **10** и реагентов Козера и ДИБ получить не удалось, реакция в обоих случаях практически не протекала, и исходные компоненты были выделены в неизменном виде (схема 22).

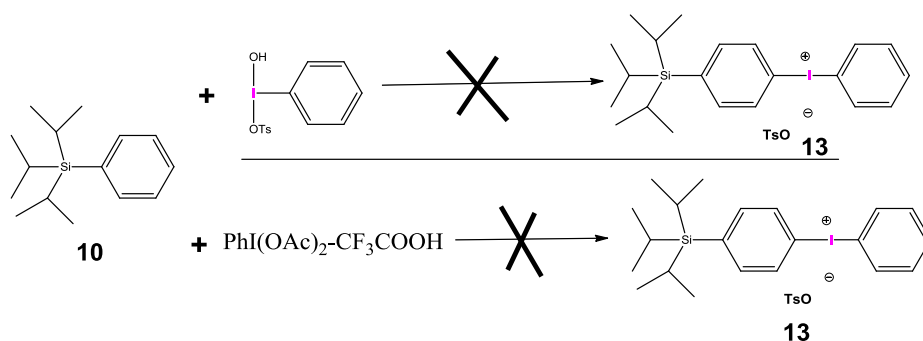


Схема 22 - Прямой синтез иодониевой соли **13** из триизоропилсилилбензола

После неудачной попытки прямого синтеза ТИПС-иодониевой соли было принято решение проиодировать триизоропилсилилбензол **10** и получить иодониевую соль из 4- иодтриизопропилсилилбензола.

Все попытки иодирования триизоропилсилилбензола **10** иодом в присутствии мягких окислителей, таких как $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{PhI}(\text{OAc})_2\text{-CF}_3\text{COOH}$, $4\text{-I}(\text{O})_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$, H_2O_2 -мочевина, оказались неудачными. Во всех случаях реакционная масса представляла сложную смесь продуктов, где выход иодида **11** по данным ГЖХ-МС не превышал 10%. Вероятно причиной этого является стерический эффект триизопропилсилильной группы, затрудняющий образование сигма-комплекса с атомом иода в данной реакции. [54, 55]

Для получения 4- иодтриизопропилсилилбензола **11** также были использованы металлоорганические реагенты. 1,4-дииодбензол в среде безводного ТГФ при -80°C с н-бутиллитием и последующей обработкой TIPS-Cl образовывал 4-иодтриизопропилсилилбензол **11**. По данным ГЖХ-МС реакционная масса

содержала ещё как минимум 4 продукта. Для выделения целевого иодида использовали метод колоночной хроматографии (схема 21).

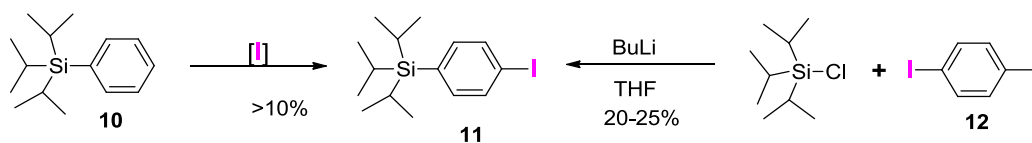


Схема 21 - синтез 4-иодтриизоропилсилибензола 11

Проведением реакции в среде диэтилового эфира и использованием TIPS-OTf удалось повысить выход целевого иодида **11** до 27-28% (схема 23). Реакцию проводили в течение 2 часов при -78°C в токе осушенного аргона, при этом образовывались иодфенил-анион и бутилиодид. Детальное исследование первой стадии этой реакции показало, что использование ТГФ вместо эфира приводит к снижению выхода. Также процесс оказался очень чувствительным к следовым количествам воды. ТГФ осушали стандартным способом с использованием стружки натрия и бензофенона, с которыми кипятили до образования темно-фиолетовой окраски и далее перегоняли. Эфир использовали фирмы Sigma-Aldrich с содержанием воды менее 0.003%. Дииодбензол также осушался в вакууме (10-15 мм.рт.ст.) при температуре $60-70^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов. При несоблюдении этих мер и использовании азота в качестве инертного газа вместо желаемого продукта А было получено кислородсодержащее кремнийорганическое соединение. Этот продукт был выделен и идентифицирован как О-TIPS-4-иодфенол.

Далее, при этой же температуре добавляли триизопропилсилил трифторметан сульфонат (TIPS-OTf) и медленно повышали температуру до комнатной. Использование триизопропилсилил хлорида (TIPS-Cl) приводило к снижению выхода на 3-6%. Причина этого, возможно, в разнице величины положительного заряда на атоме кремния.

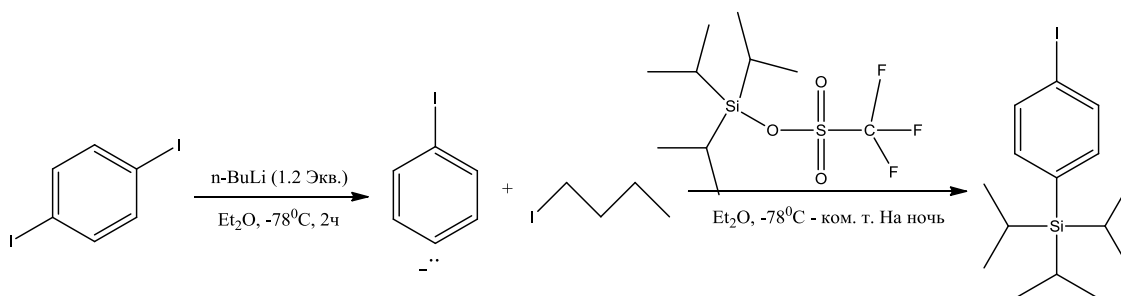


Схема 23 – Синтез пара-иод-триизопропилсилил-бензола

Целевая иодониевая соль **13** была получена реакцией 4-иодтриизопропилсилилбензола **11** и (бис-3)третбутил-олова с образованием промежуточного пара-(бис-3)третбутил-станнил-типсбензола **15** (схема 24) и его дальнейшего взаимодействия с реагентом Козера (схема 26).

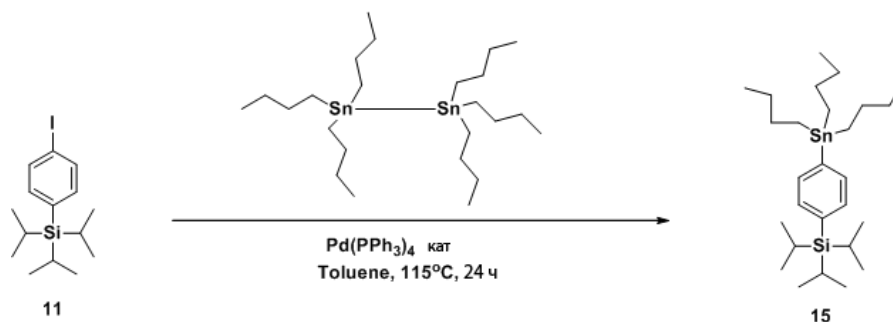


Схема 24 - Синтез пара-(бис-3)третбутил-станнил-триметилсилилбензола **15**

Синтез пара-(бис-3)третбутил-станнил-типсбензола **15** является модификацией реакции Мигито-Косуки-Стилла, которая сопровождается образованием углерод-углеродной связи с участием палладиевого катализатора (схема 25).

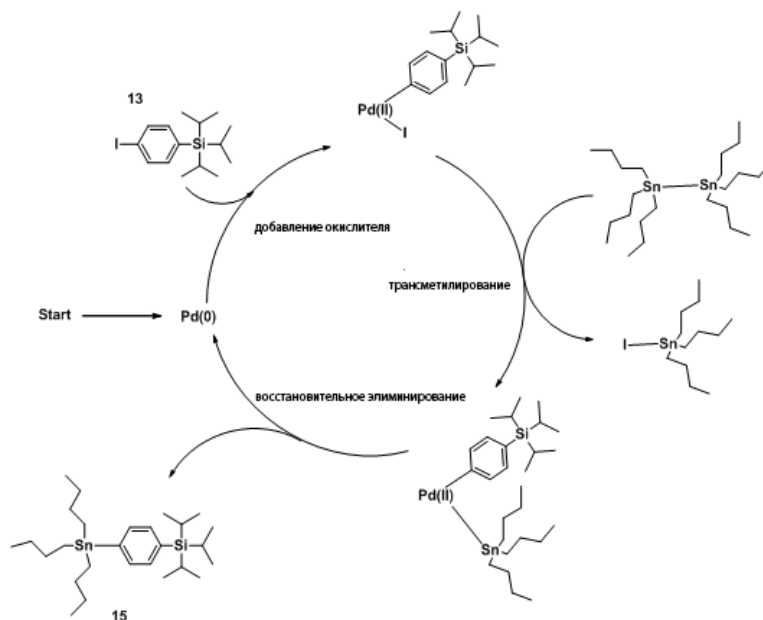


Схема 25- реакция Мигита-Косуки-Стилла

Процедура получения целевого соединения **15** проста и заключается в первоначальной загрузке всех компонентов. При нагревании наблюдается образование оранжевого раствора, в дальнейшем, при кипении толуола – почернение. Объ-

зательным условием является проведение процесса в токе аргона.

Реакция соединения **15** с реагентом Козера в сухом CH_2Cl_2 при комнатной температуре (схема 26) давала искомую иодониевую соль **13** с выходом 33%. Умеренный выход иодониевой соли можно объяснить вероятностью протекания побочного замещения триизопропильной группы как в исходном субстрате, так и продукте реакции. В начальный момент реакционная смесь представляет собой прозрачный раствор, в дальнейшем, при перемешивании наблюдали образование белого осадка, который отфильтровывали и промывали на фильтре эфиром для отделения побочных продуктов. Другой сложностью является удаление образовавшегося PhIO_2 , который также представляет собой белый кристаллический порошок. Для его отделения осадок промывали избытком CH_2Cl_2 , в котором частично растворялся и целевой продукт.

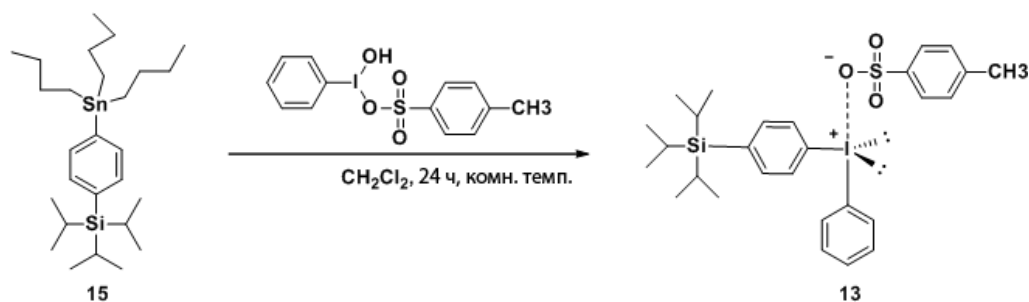


Схема 26 - Синтез диарилиодониевой соли **13**

Попытки вырастить кристаллы иодониевой соли **13** для рентгеноструктурного анализа не привели к успеху. Полученные кристаллы представляли собой тончайшие иголки, которые ломались при пробоподготовке для X-ray анализа. Поэтому мы решили перевести иодониевую соль **13** из тозилатной формы в бромидную, кипячением ее раствора в ацетонитриле в присутствии бромида калия (схема 30).

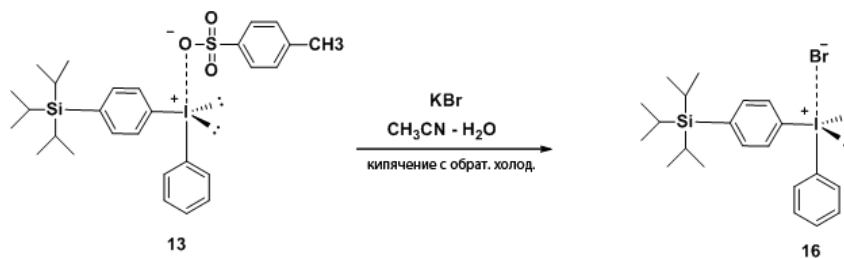


Схема 27 - Перевод диарилиодониевой соли **13** из тозилатной формы в бро-

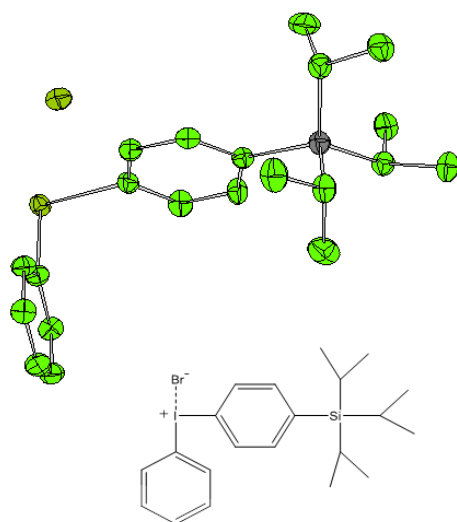


Схема 28 Рентгеноструктурный анализ диарилиодониевой соли **16**

При охлаждении наблюдали образование кристаллов пригодных для рентгеноструктурного анализа. Кристалл для рентгеноструктурного анализа выращивали медленным испарением раствора TIPS-иодоний бромида в смеси дихлорметан/гексан.

Дифракция X-ray (4-триизопропилсилилфенил)фенилиодоний бромида был собрана системой Rigaku RAPID II Image Plate с использованием графит-монохроматического MoK α -излучение ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) при 123°K. Структура была решена методом Patterson (SHELXS 86) и уточнена полной матрицей наименьших квадратов на F2 с использованием кристаллов для программы Windows. Данные кристаллической структуры для (4-триизопропилсилил фенил)фенилиодоний бромида $C_{21}H_{30}BrISi$: M 517.36, $a = 9.07770(10)$ $b = 14.3030(2)$, $c = 35.499(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.00$, $\beta = 90.00$, $\gamma = 90.00$, $V = 4609.1(3)$, R-фактор = 4.54.

В ходе исследования полученной иодониевой соли **13** в реакции восстановительного элиминирования в качестве модельных нуклеофилов мы выбрали азид-, роданид-, бромид- и фторид-анионы. В зависимости от геометрии иодониевой соли при псевдоротации возможны два направления процесса (схема 29):

- целевой продукт - с образованием фенилнуклеофила и TIPS-иодида **11**;

- побочный продукт - с образованием иодбензола и TIPS-нуклеофила.

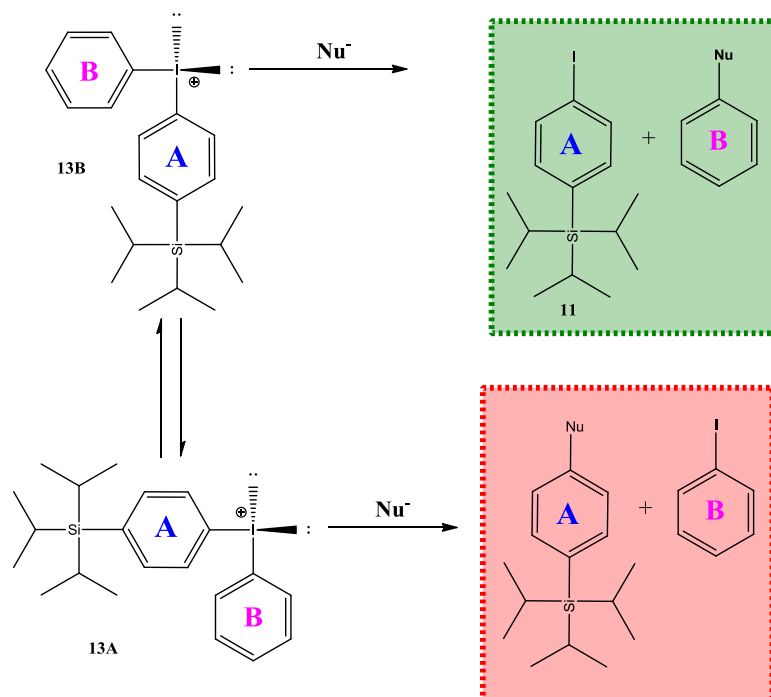


Схема 29 - Возможные направления реакции восстановительного элиминирования

Реакцию восстановительного элиминирования TIPS-иодониевой соли проводили в ампуле для ЯМР. Так, иодониевая соль **13**, дейтерированный ацетонитрил, раствор NaN_3 в D_2O были помещены в ампулу ЯМР и нагреты до 80°C (схема 29). Через каждые 30 мин записывали спектры ЯМР ^1H . Для препаративного выделения конечных продуктов реакцию проводили в обычных растворителях и выделяли TIPS-азид **17** с использованием препаративной ТСХ.

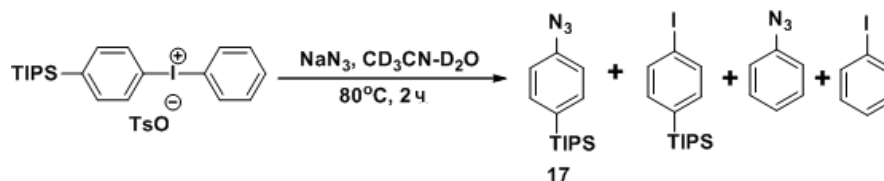


Схема 30 - восстановительное элиминирование иодониевой соли **16** в присутствии азид натрия

Как видно из спектров ЯМР, соотношение TIPS-азид и TIPS-иодида составляет примерно 2.7:1 (схема 31).

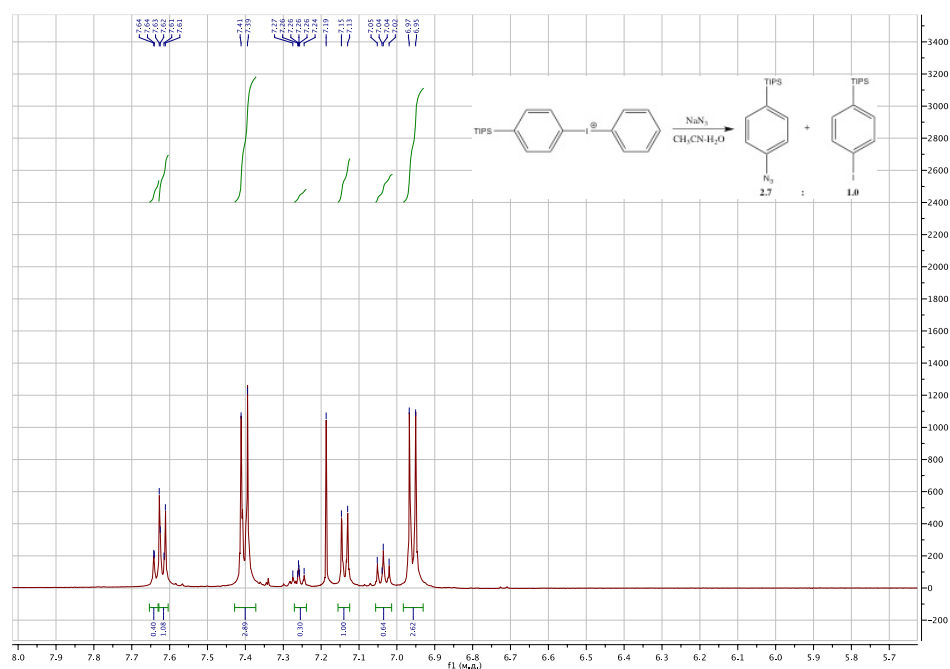


Схема 31 - Спектр ЯМР ^1H реакционной массы после вакуумирования

Такой результат был неожиданным для нас и объяснение этому дают данные рентгеноструктурного анализа (схема 32).

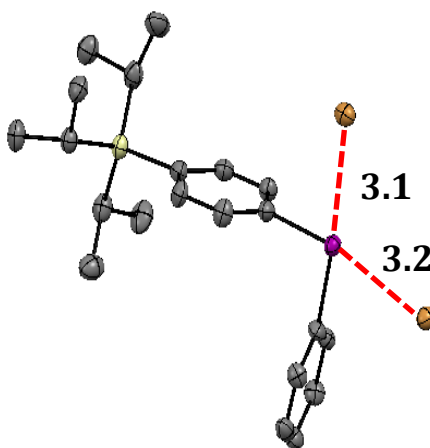


Схема 32 - Рентгеноструктурный анализ диарилиодониевой соли 13

При псевдоротации иодониевой соли предпочтительной оказывается структура **13А** в сравнении с **13В**. Структура **13А** является термодинамически более стабильной и нуклеофил атакует кольцо с объемным заместителем (схема 33).

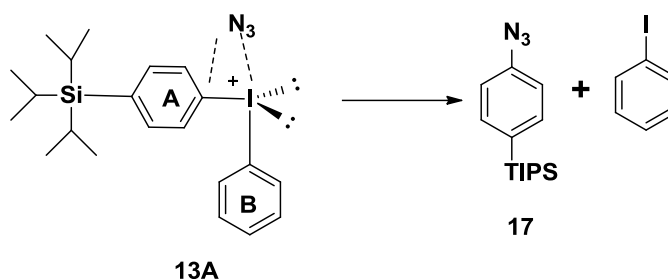


Схема 33 - реакция диарилиодониевой соли 13А с нуклеофилом

Таким образом, на направление реакции доминирующее влияние оказывает стерический эффект триизопропилсилильной группы, а не её электронный эффект, как считалось ранее.

Схожим образом протекал процесс с роданид- и бромид-анионами с близким соотношением TIPS-содержащих продуктов (2,6:1) (схема 34, 35).

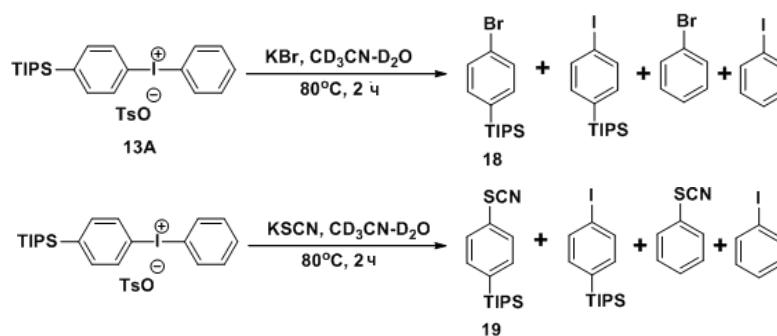


Схема 34 - Восстановительное элиминирование диарилиодониевой соли **13** в присутствии роданид- и бромид-анионов

существование фторбензола в реакционной массе объясняется сложностью масс-спектрометрического детектирования фторбензола. Причиной образования TIPS-фенола **21** является вода, присутствующая в коммерчески доступном реактиве.

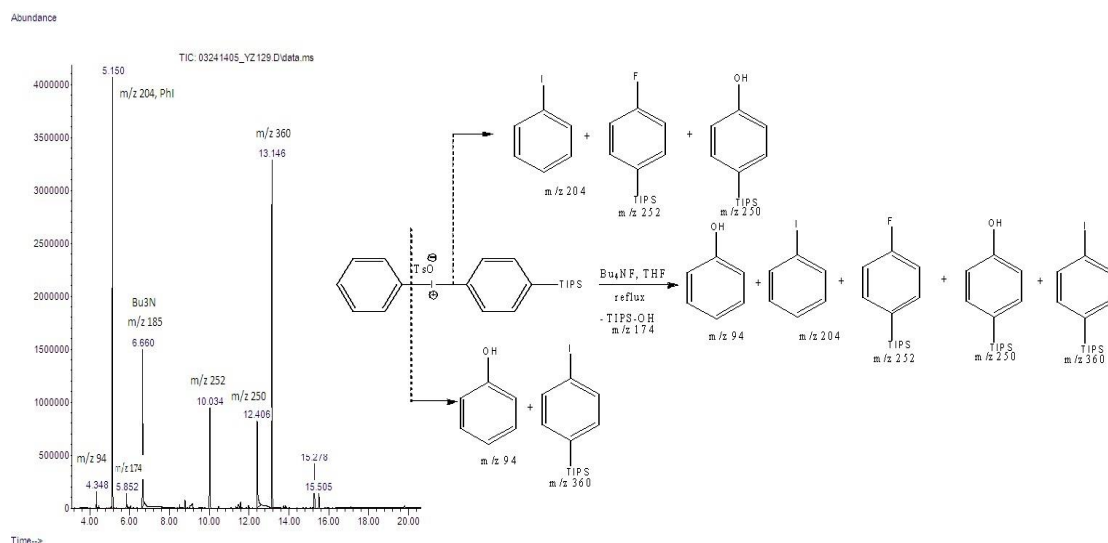


Схема 37 - Хроматограмма реакционной массы восстановительного элиминирования диарилиодониевой соли **13** в присутствии фторид-аниона

Таким образом, полученные нами результаты показали, что в случае кремнийсодержащих иодониевых солей реакция восстановительного элиминирования протекает менее селективно, чем ожидалось. Неожиданным оказался тот факт, что процесс разложения под действием нуклеофилов в большей степени подчиняется стерическому фактору объемной триизопропилсилильной группы, а не ее электронодонорному эффекту заместителя. Мы называем такой процесс восстановительного элиминирования иодониевых солей «пара-эффектом». С нашей точки зрения именно триизопропилсилильная группа в пара-положении ориентирует ароматическое кольцо в экваториальном положении и атакуется нуклеофилом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все субстраты и реагенты являются товарными продуктами (фирм Aldrich, Fluka, Fisher, Merk и др.) соответствующей чистоты и использовались без предварительной очистки. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах «Sorbfil» с закрепленным слоем SiO_2 (ПТСХ-АФ-А-УФ, ПТСХ-П-А-УФ) и «Merck» (SiO_2 , 60 F_{254} , 0.25 мм); элюирующая система гексан – этилацетат 5:1, 1:1. Детектирование хроматограмм проводили УФ-светом. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C регистрировали на приборах Varian 500 МГц в некоторых случаях внутренний стандарт – ТМС. Хромато-масс-спектры (ГЖХ-МС) регистрировали на газовом хроматографе «Hewlett Packard 5890/II» с квадрупольным масс-спектрометром (HP MSD 5971) в качестве детектора (ЭУ, 70 эВ); использовали 30-м кварцевую колонку HP-5 (сополимер дифенил- (5%) и диметилсилоксана (95%)) с внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0.25 мкм. Температуры плавления веществ определяли на микронагревательном приборе MEL-TEMP[®] capillary melting point apparatus.

Фенилтриизопропилсилан (10)

Реакция получения фенилтриизопропилсилана проводилась в растворе фениллития в дибутиловом эфире (11 мл 1.8 М р-ра, 0.020 моль) с добавлением ТГФ безводного (10 мл). Реакция проводилась в трёхгорлой колбе в среде аргона при температуре -75°C . Триизопропилсилил хлорид (4.5 мл, 0.021 моль) медленно прибавлялся к реакционной массе при непрерывном перемешивании в атмосфере аргона. Реакционная масса перемешивалась 1 ч при -78°C после чего охлаждение убирали и оставили перемешиваться на всю ночь при комнатной температуре. Затем реакционную массу охладили до 0°C и в течение 10 мин. медленно при постоянном перемешивании прибавили 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 30 мл эфира, эфирный слой промывался 5% водным раствором NaHCO_3 , затем промывался рассолом и высушивался Na_2SO_4 . Растворитель отгонялся в вакууме. Выход маслообразного продукта составил 4.6 г (98%), затем он был кристаллизован при сильном охлаждении.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.50-7.52 (м, 2 H), 7.35-7.37 (м, 3H), 1.42 (септ, $J=7.5$ Гц, 3H), 1.09 (д, $J=7.5$ Гц, 18H).

(4-Иодофенил)триизопропилсилан (11).

Перед проведением реакции, реакционную колбу три раза заполняли сухим аргоном, и каждый раз газ убирался путём вакуумирования.

1,4-Дииодбензол (660 мг, 2.00 ммоль) помещали в колбу, соединённую с вакуумной станцией, затем вакуумировали в течение 4 часов при нагревании до 60°C. Далее в токе аргона, шприцем (предварительно заполненным аргоном) ввели безводный Et₂O (5мл, содержание воды <0.003%) и перемешивали при комнатной температуре до полного растворения 1,4-дииодбензола. При перемешивании реакционную массу охлаждали до -78°C в бане со смесью ацетон/сухой лед. Далее, стеклянным шприцем в токе аргона по каплям вносили 1.8 мл (4.5 ммоль) 2.5 М BuLi в гексане и перемешивали 2 ч при -78°C. Затем из шприца по каплям добавляли TIPS-OTf (0.660 мл, 2.47 ммоль) и перемешивали в течение ночи без добавления сухого льда в баню. Растворители отгоняли и получали желтый осадок, который растворяли в этилацетате и хроматографировали на колонке (силикагель, элюент – гексан). Получили 4-иодфенилтриизопропилсилан **11** 190 мг (27%) в виде кристаллизующегося белого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.74-7.73 (м, 2 H), 7.26-7.25 (м, 2 H), 1.42 (сеп, J=7.5 Hz, 3H), 1.09 (д, J=7.5 Hz, 18H) м.д. ¹³C ЯМР (125МГц, CDCl₃): δ 136.9, 136.6, 134.4, 95.7, 18.5, 10.7 м.д. МСВР (EI) вычислено для C₁₅H₂₅ISi ([M]⁺): 360.0770, найдено: 360.0776.

(4-Трибутилстанилфенил)триизопропилсилан (15)

Реакцию 4-иодфенилтриизопропилсилана **11** (170 мг, 0.472 ммоль), толуола (8 мл), бис(трибутилолова) (0.477 мл, 0.944 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (54.3 мг, 0.047 ммоль) проводили в токе аргона медленно добавляли при перемешивании в течение 24 ч при 115°C. После отгонки растворителя на роторном испарителе получили темную маслообразную массу. Добавляли гексан (3x10 мл) и при перемешивании проводили экстракцию. Экстракт концентрировали и хроматографировали на колонке (силикагель, элюент - гексан). Получили 100 мг (40%) прозрачного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.41 (с, 4 H), 1.72-0.68 (м, 48 H) м.д. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 142.4, 135.6, 134.7, 134.1, 29.1, 27.4, 18.6, 13.7, 10.8, 9.5 м.д. МСВР вычислено для C₂₇H₅₂SiSn ([M]⁺): 524.2860, найдено: 524.2859.

(4-Триизопропилсилилфенил)фенилиодоний тозилат (13)

Реакцию 4-(трибутилстаннилфенил)триизопропилсилана (105 мг, 0.2 ммоль), PhI(OTs)OH (78.4 мг, 0.2 ммоль) проводили в CH₂Cl₂ (3 мл) при 48 ч перемешивании при комнатной температуре в токе аргона. Далее растворитель удаляли на роторном испарителе и к полученному белому осадку прибавляли Et₂O (5 мл). Полученную суспензию фильтровали и на фильтре промывали CH₂Cl₂. Фильтрат отгоняли и получили 40 мг (33%) белых кристаллов с т.пл. 169°-170°C.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.98-7.96 (м, 2H), 7.88-7.86 (м, 2H), 7.67-7.66 (м, 2H), 7.61 (т, *J*=8.5 Гц, 1H), 7.52-7.51 (м, 2H), 7.45 (т, *J*=7.5 Гц, 2H), 7.10-7.09 (м, 2H), 2.32 (с, 3H), 1.37 (сеп, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.05-1.03 (м, 18H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): δ 140.3, 138.4, 138.0, 135.9, 134.4, 132.7, 132.3, 128.5, 126.0, 117.8, 116.4, 21.3, 18.7, 10.4 м.д.

МСВР для C₂₁H₃₀ISi ([M]⁺): 437.1161, найдено: 437.1159.

(4-Триизопропилсилилфенил)фенилиодоний бромид (16)

Реакцию 14 мг (0.023 ммоль) типс-иодоний тозилата проводили в 1.2 мл CH₃CN, 100 мкл H₂O, 13 мг (0.109 ммоль) KBr с последующим нагреванием до 85°C и полного растворения реакционной массы. Затем охлаждали медленно до комнатной температуры и оставляли на ночь в холодильнике (2-4°C). Выпавшие кристаллы фильтровали и промывали эфиром. Получили 8 мг (68%) белых кристаллов с т.пл. 152-152.5°C.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.99-7.98 (м, 2 H), 7.91-7.89 (м, 2 H), 7.55 (т, *J*=7.5 Гц, 1H), 7.49-7.47 (м, 2 H), 7.41 (т, *J*=7.5 Гц, 2 H), 1.36 (сеп, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.04-1.02 (м, 18H) м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 140.3, 138.1, 134.8, 132.9, 131.7, 131.4, 120.8, 120.1, 18.5, 10.7 м.д.

МСВР вычислено для C₂₁H₃₀ISi ([M]⁺): 437.1161, найдено: 437.1163.

Кристалл для рентгеноструктурного анализа выращивали медленным испарением раствора TIPS-иодоний бромида в смеси дихлорметан/гексан. Дифракция X-гау для (4-триизопропилсилилфенил)фенилиодоний бромида была собрана системой Rigaku RAPID II Image Plate с использованием графит-монохроматического MoK α-излучения (λ = 0.71073 Å) при 123°K. Структура была решена методом

Patterson (SHELXS 86) и уточнена полной матрицей наименьших квадратов на F2 с использованием кристаллов для программы Windows. Данные кристаллической структуры для (4-триизопропилсилилфенил)фенил иодоний бромида $C_{21}H_{30}BrISi$: $M = 517.36$, $a = 9.07770(10)$, $b = 14.3030(2)$, $c = 35.499(3)$ Å, $\alpha = 90.00$, $\beta = 90.00$, $\gamma = 90.00$, $V = 4609.1(3)$, $R\text{-Factor} = 4.54$.

(4-Азидофенил)триизопропилсилан (17)

Реакция (4-триизопропилсилил фенил)фенил иодоний тозилата с NaN_3 . Смесь TIPS-иодоний тозилата (33 мг, 0.054 ммоль), CH_3CN (1,0 мл) и NaN_3 (10.5 мг, 0.161 моль) нагревали при $80^\circ C$ в течение 2 часов. Далее при перемешивании добавляли CH_2Cl_2 (5.0 мл) и H_2O (3.0 мл), органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 , органические растворители удаляли. Полученный остаток держали под вакуумом (0.2-0.4 мм.рт.ст.) в течение 10 ч для удаления летучих компонентов (PhI , PhN_3). После удаления PhN_3 и PhI получили смесь массой 16 мг, состоящую из TIPS- $C_6H_4-N_3$ и TIPS- C_6H_4-I в соотношении 2.63:1 (см. ЯМР). TIPS- $C_6H_4-N_3$ и TIPS- C_6H_4-I разделяли препаративной ТСХ (элюент-гексан). TIPS- $C_6H_4-N_3$ был выделен в виде коричневого масла в количестве 9 мг (60%).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.47 (м, 2 H), 7.02 (м, 2 H), 1.38 (сеп, $J=7.5$ Гц, 3H), 1.07 (д, $J=7.5$ Гц, 18H)м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): δ 140.3, 136.7, 131.4, 118.2, 18.5, 10.8 м.д.

МСВР вычислено для $C_{15}H_{25}N_3Si$ ($[M]^+$): 275.1818, найдено: 275.1816.

Реакция (4-Триизопропилсилилфенил)фенилиодоний тозилата (13) с бромидом калия

Реакция (4-Триизопропилсилилфенил)фенилиодоний тозилата (7 мг, 0.0115ммоль), CD_3CN (0.6 мл), KBr (6.5 мг, 0.055 ммоль) проводилась в D_2O (0.05 мл) в ампуле для ЯМР при нагревании в течение 19 ч до $85^\circ C$. Контроль реакции методом ЯМР 1H . После исчезновения на спектре ЯМР исходного субстрата добавляли CH_2Cl_2 (3.0 мл) и H_2O (1.0 мл), органическую фазу отделяли и сушили Na_2SO_4 , органические растворители отгоняли. Полученный остаток держали под вакуумом (0.2-0.4 мм.рт.ст.) в течение 10 ч для удаления летучих компонентов (PhI , $PhBr$). После отгонки $PhBr$ и PhI получили смесь массой 3 мг, состоящую из

TIPS-C₆H₄-Br и TIPS-C₆H₄-I в соотношении 2.6:1 (см. ЯМР). Смесь TIPS-C₆H₄-Br и TIPS-C₆H₄-I разделить не удалось.

Реакция получения (4-Тиоцианатофенил)триизопропилсилана (19)

Реакцию **4-Триизопропилсилилфенил)фенилиодоний тозилата** (7 мг, 0.0115 ммоль), CD₃CN (0.6 мл), KSCN (2.5 мг, 0.026 ммоль) проводили в D₂O (0.05 мл) в ампуле для ЯМР нагревали 5,5 ч при 85°С. Контроль реакции методом ЯМР ¹H. После исчезновения на спектре ЯМР исходного субстрата добавляли CH₂Cl₂ (3.0 мл) и H₂O (1.0 мл), органическую фазу отделяли и сушили Na₂SO₄, органические растворители отгоняли. Полученный остаток держали под вакуумом (0.2-0.4 мм.рт.ст.) в течение 10 ч для удаления летучих компонентов (PhI, PhSCN). После отгонки PhSCN и PhI получили смесь массой 3 мг, состоящую из TIPS-C₆H₄-SCN и TIPS-C₆H₄-I в соотношении 2.6:1 (см. ЯМР). TIPS-C₆H₄-SCN и TIPS-C₆H₄-I разделяли препаративной ТСХ (элюент-гексан). TIPS-C₆H₄-SCN был выделен в виде светлых кристаллов массой 2 мг (62%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.55 (д, J=7.5 Гц, 2 H), 7.50 (д, J=7.5 Гц, 2 H), 1.39 (сеп, J=7.5 Гц, 3H), 1.06 (д, J=7.5 Гц, 18H)м.д.

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 137.4, 136.8, 128.6, 124.7, 110.5, 18.4, 10.7 м.д. (ESI-positive) вычислено для C₁₆H₂₅NSSiNa [M+Na]⁺ 314.1375 и 315.1408; найдено 314.1367 и 315.1406 соответственно.

Реакция (4-Триизопропилсилилфенил)фенилиодоний тозилата (13) с тетрабутил аммоний фторидом.

Реакцию (4-триизопропилсилилфенил)фенилиодоний тозилата (8 мг, 0.013 ммоль), Bu₄NF (50 мкл 1.0 М в ТГФ) проводили в безводном ТГФ (0.8 мл), при кипении в течение 30 мин. Затем охлаждали, прибавляли CH₂Cl₂ (3.0 мл) и H₂O (1.0 мл), органическую фазу отделяли и сушили Na₂SO₄, органические растворители отгоняли. Получили остаток массой 12 мг. Анализировали полученную смесь с помощью ГЖХ-МС (Схема 37).

ГЛАВА 4. НОВЫЕ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАГЕНТЫ НА ОСНОВЕ 2-ИОДОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Селективное окисление различных типов спиртов до соответствующих карбонильных соединений во все времена существования органической химии привлекало внимание лучших химиков-синтетиков мира, ведь данный тип трансформации органических соединений является одним из важнейших фундаментальных типов преобразования в синтетической органической химии. До настоящего времени было разработано много разнообразных методов окисления спиртов, где в качестве окислителей используются пероксид водорода, кислород. Такие методы действительно эффективны и позволяют окислить большое органических соединений, содержащих гидроксильную группу. Однако эти окислители являются взрыво- и пожароопасными соединениями, методы с их использованием являются многоступенчатыми и малоселективными, помимо этого существуют некоторые технологические недостатки, связанные с процессом дозирования окислителей.

Поэтому существует необходимость в разработке эффективного, селективного, экологически безопасного метода окисления различных типов спиртов, особенно когда это касается реакций получения соединений, применяемых в медицине и фармации [57].

Применение в данном типе реакций органических соединений поливалентного иода может нивелировать вышеперечисленные недостатки. СПИ нашли разнообразные применение в синтетической органической химии благодаря высокой окислительной активности, сопоставимой с соединениями ртути (II), таллия (III), свинца (IV) и хрома (VI), простоте использования, коммерческой доступности, экологической безопасности для окружающей среды и человека [58]. В реакциях окисления спиртов наибольшее применение нашли органические соединения пятивалентного иода, так как трёхвалентные производные не всегда позволяют окислять все типы спиртов. [59, 60].

Наибольшее применение среди пятивалентных органических соединений иода нашёл реактив Десс-Мартина (ДМП), который используется в реакциях

окисления спиртов до соответствующих карбонильных соединений. Окисление с применением ДМП характеризуется короткими временами реакций, но в то же время он не позволяет провести окисление фторсодержащих спиртов. Работа с использованием ДМП требует особых условий, что связано с высокой нестойкостью и чувствительностью к следам влаги.

Известно, что сульфонатные производные поливалентного иода являются более стабильными к влаге, содержащейся в воздухе (например, реагент Козера), что обуславливает их потенциальную привлекательность в качестве универсальных окислительных агентов для реакций окисления спиртов.

За прошлое десятилетие произошёл серьёзный рост в использовании 2-иодоксибензойной кислоты (IBX) в синтетической органической химии. Лёгкость его одностадийного получения из орто-иодбензойной кислоты (2-ИБК) и OXONE сделал его достаточно популярным реагентом [61-63]. Однако низкая растворимость IBX в органических растворителях и его взрывоопасность ограничивают практическое применение этого реагента [64-68]. Для увеличения растворимости, окислительной активности, термической стабильности IBX мы синтезировали его сульфонатные и мезилатные производные (схема 38).

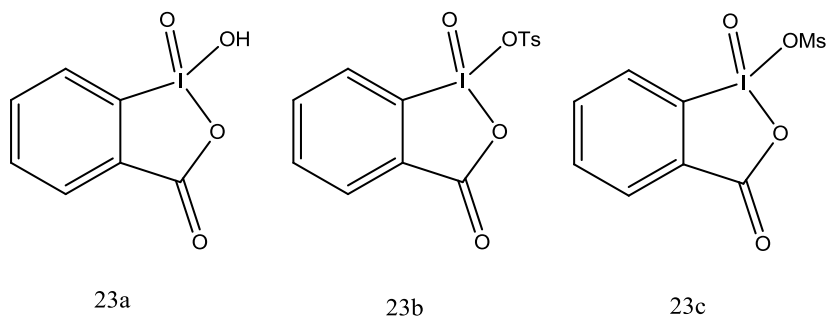


Схема 38 структуры 23a -IBX, 23b –IBX-oTs, 23c- IBX-oMs

Для этого смесь IBX **23** и TsOH в уксусном ангидриде перемешивали в течение 30-40 минут. После образования белых кристаллов перемешивание продолжали еще 4-5 ч (схема 38). Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали на фильтре абсолютным эфиром, высушивали под вакуумом. Полученный IBX-OTs идентифицировали с использованием спектральных методов и элементного анализа. В ИК-спектре присутствовала

характерная полоса валентных колебаний связи I=O в области 749 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H присутствовали сигналы протонов бензоиодоксольного и тозилатного колец. В спектре ЯМР ^{13}C присутствовал сигнал C–I(V) в области 145 м.д., который является типичным для соединений поливалентного иода (V).

Наши первые попытки вырастить кристалл IBX-OTs для X-ray были безуспешными, но получив диацетатное производное IBX-OTs на удалось вырастить красивый единичный монокристалл, пригодный для рентгеноструктурного анализа. Рентгеноструктурный анализ данного соединения подтвердил предполагаемую нами структуру как диацетата **23d**, так косвенно и IBX-OTs **23b** (схема 40). Нами было обнаружены некоторые уникальные особенности строения единичного монокристалла диацетокси-тозилного производного 2-иодоксобензойной кислоты - необычная гептакоординированная геометрия иода без каких-либо существенных вторичных межмолекулярных взаимодействий.

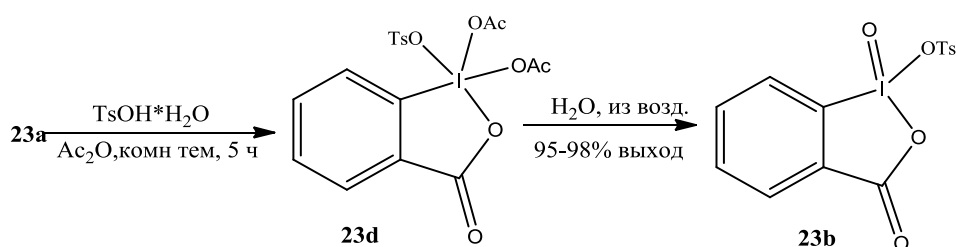


Схема 39 – Реакция получения производных IBX

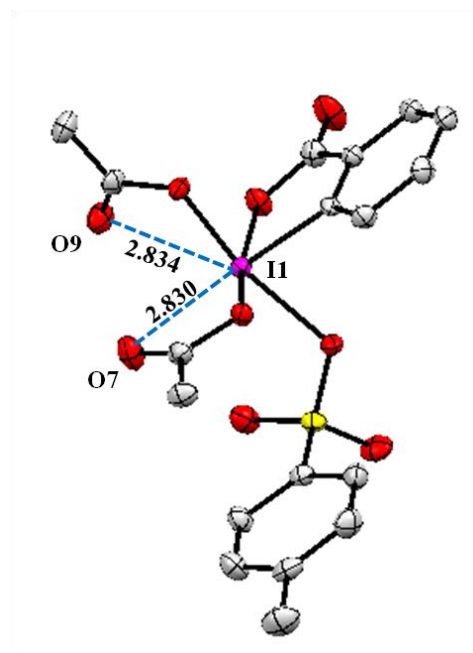
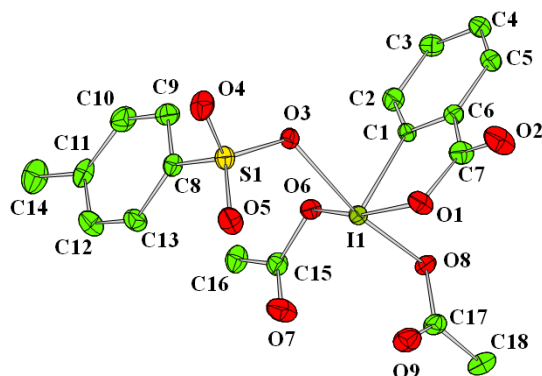


Схема 40 - Структура диацетатата IBX-OTs(OAc)₂ **23d**

При действии на IBX метансульфо кислоты в аналогичных условиях нами был получен IBX-OMs (схема 41).

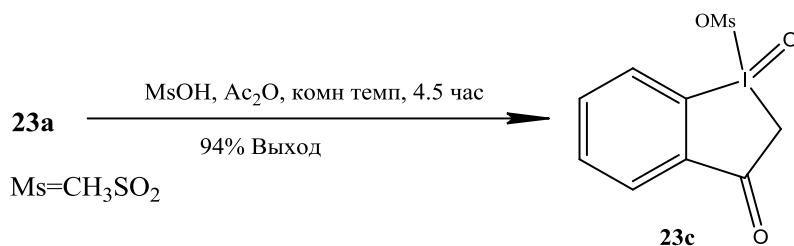


Схема 41 -Синтез IBX-OMs

Окисление первичных спиртов с 1 экв. IBX-OTs **23b** завершалось за 3-10 мин при комнатной температуре с выходами близкими к количественным (схема 41). Таким образом, полученное нами тозилатное производное иодоксобензойной кислоты **23b** проявило более высокую окислительную активность в реакциях окисления спиртов в сравнении с исходной иодоксобензойной кислотой и реагентом ДМП.

Лучшим растворителем для окисления оказался метилен хлористый, в котором восстановленная форма реагента (IBA) и $p\text{-TsOH}$ не растворялись и легко отделялись от целевых продуктов реакции фильтрованием. Полученный осадок многократно промывали водой для удаления $p\text{-TsOH}$. Выделенный таким способом IBA в дальнейшем использовался для получения IBX, IBX- $o\text{TsO}$, IBX- $o\text{Ms}$. Таким образом, мы разработали реагент, который легко отделяется от целевых продуктов окисления и легко регенерируется из своей восстановленной формы.

Высокая окислительная активность была подтверждена в реакциях окисления ряда спиртов. Действием IBX-OTs **23b** был окислен даже 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол (ГФИП **25**), который обычно используется как растворитель при окислении спиртов соединениями поливалентного иода, например, IBX. Мы нашли, что реагент **23b** окисляет ГФИП **25** до гексафторацетона **26** с 60%-ной конверсией за 7 часов в теплом хлороформе (схема 42). Аналогично IBX- $o\text{Ts}$ демонстрирует высокую окислительную активность тем, что окисляет метанол при комнатной температуре за 1 ч, тогда как IBX в метаноле не претерпевает измене-

ния в течение нескольких часов.

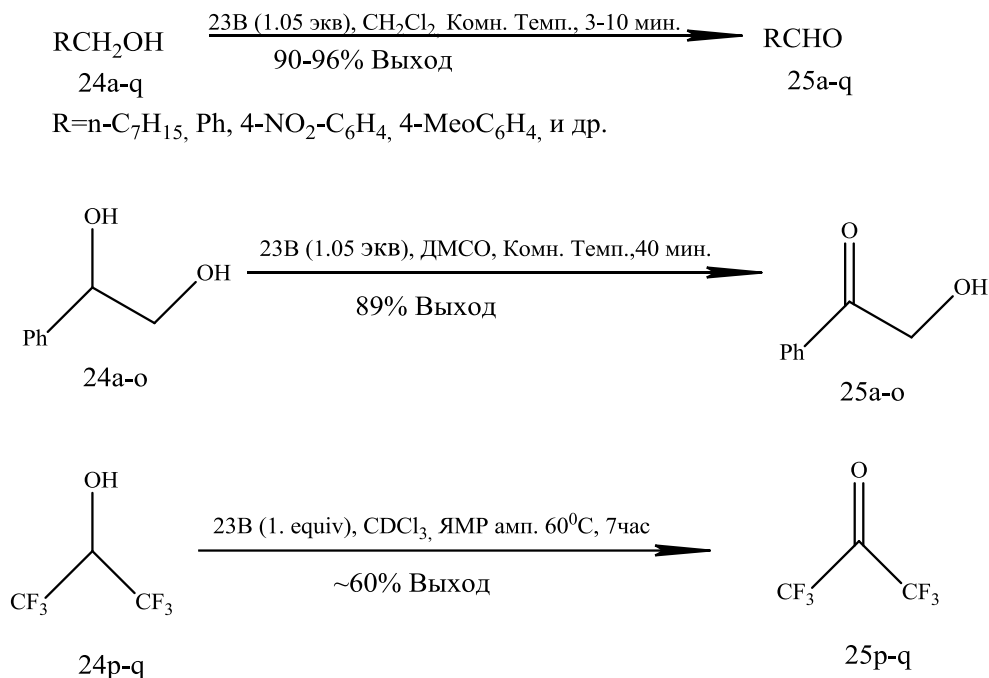


Схема 41 - Окисления спиртов с помощью IBX-OTs **23b**

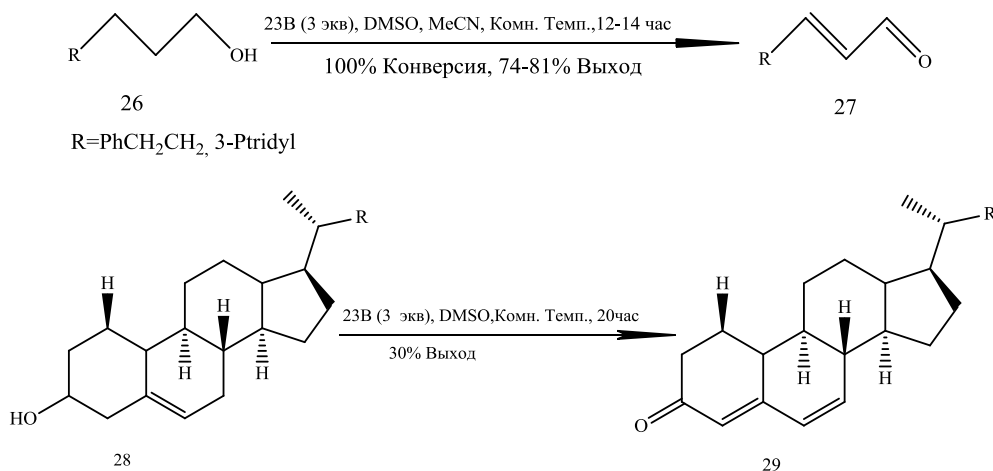


Схема 42 - Окисление спиртов IBX-OTs **23b** до сопряженных карбонильных соединений

При окислении спиртов, содержащих более чем три атома углерода в цепи, наряду с окислением гидроксильной группы протекал процесс дегидрирования с образованием сопряженных альдегидов (схема 42).

Помимо этого нам удалось провести окисление п-нитробензилового спирта в максимально «мягких» условиях действием реагента **23b** (схема 43).

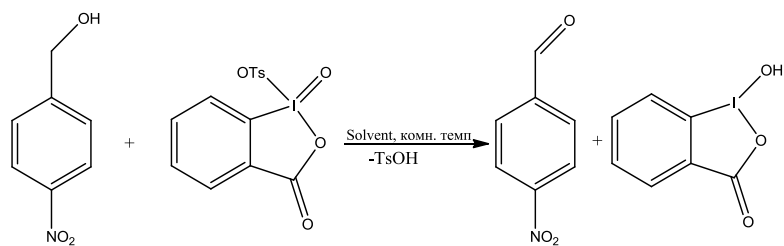


Схема 43- Реакция окисления п-нитробензилового

Таблица 1. Влияние растворителя на окисление 4-нитробензилового спирта с реагентом **23b**.

	Раствор.	Время, мин.	Конверс. (ГХ-МС), %	Выход ^b 12 , %	Выход ^b 13 , %
	CH ₂ Cl ₂	3	100	96	96
	DMSO	7	100	94	96
	CH ₃ CN	30	100	94	96
	EtOAc	90	86	74	92
	MeOH	60	- ^c	- ^c	96

^b выходы выделенных продуктов.

^c IBX-OTs **23b** окислял MeOH в соответствующих условиях.

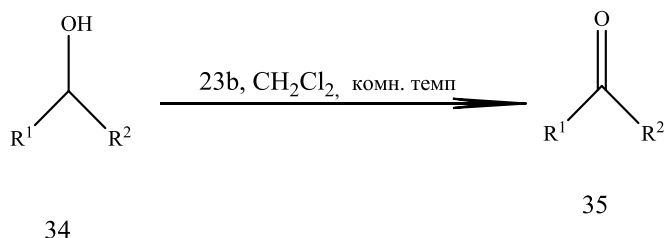
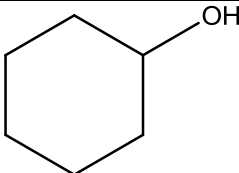
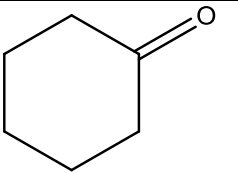
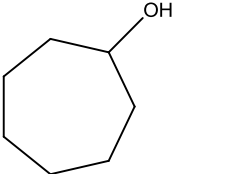
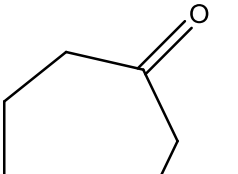
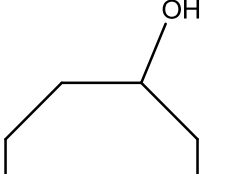
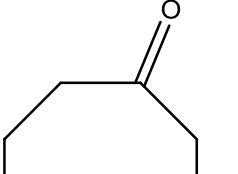
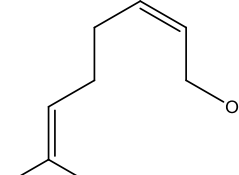
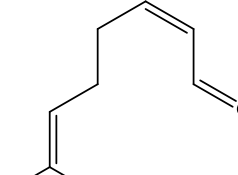
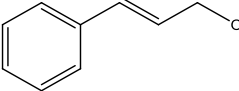
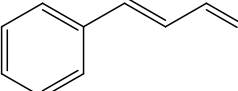
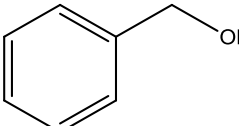
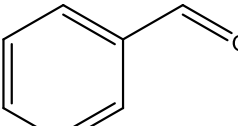


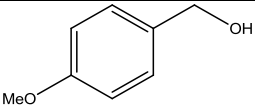
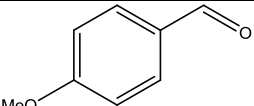
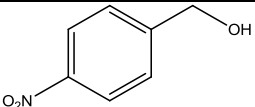
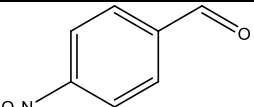
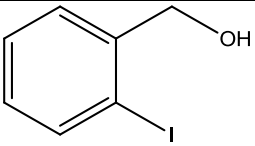
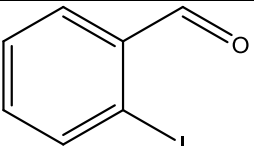
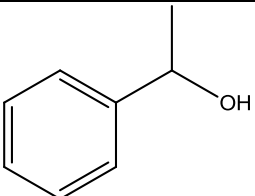
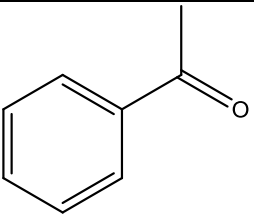
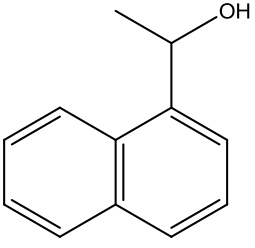
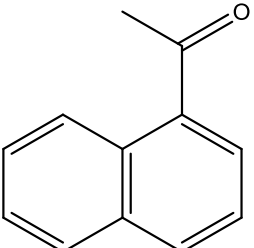
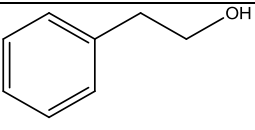
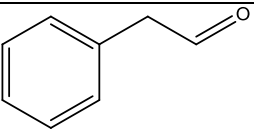
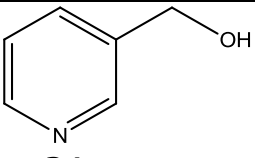
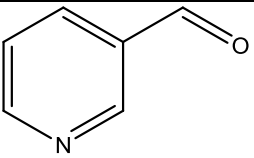
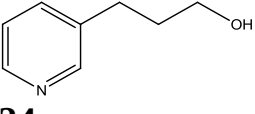
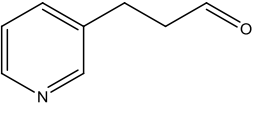
Схема 44 - Окисление спиртов действием реагента **23b**

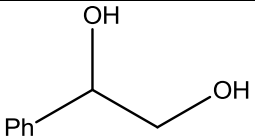
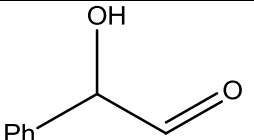
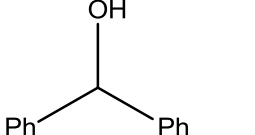
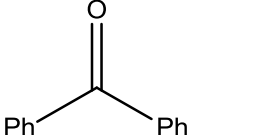
Кроме того с помощью IBX-OTs **23b** нам удалось окислить до соответствующих карбонильных соединений как различные ароматические спирты, так и фтор содержащие спирты (таблица 2).

Таблица 2. Окисление спиртов действием реагента **23b**

Спирт	Конечный продукт	Время, мин	Конверсия, %	Выход, ^b %
-------	------------------	------------	--------------	-----------------------

1	 24a	 25a	10	100	92
2	 24b	 25b	10	100	95
3	 24c	 25c	10	100	94
4	<i>n</i> - $\text{C}_7\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ 24d	<i>n</i> - $\text{C}_7\text{H}_5\text{CHO}$ 25d	10	100	90
5	 24e	 25e	20	100	-
6	 24f	 25f	10	100	91
7	 24g	 25g	3	100	96

8	 24h	 25h	3	100	93
9	 24i	 25i	3	100	96
10	 24j	 25j	40	100	91
11	 24k	 25k	3	100	98
12 ^c	 24l	 25l	Всю ночь	100	83
13	 24m	 25m	10	100	90
14 ^{c, d}	 24n	 25n	Всю ночь	100	87
15 ^{c, d}	 24o	 25o	Всю ночь	100	74

16 ^e	 24p	 25p	40	100	89
17 ^f	 24q	 25q	420	60	60 ^g

^a Все реакции проводились при комнатной температуре в CH₂Cl₂ с использованием 1.05 экв. производного **23b**, если иное не было предусмотрено.

^b Выходы полученных и выделенных веществ **25**.

^c MeCN был использован в качестве растворителя, т.к. реакции в CH₂Cl₂ протекали менее селективно.

^d В реакциях с производными пиридина, было использовано 1.2 экв. **23b** и была проведена дополнительная обработка водным раствором NaHCO₃.

^e DMSO был использован в качестве растворителя.

^f Смесь 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанола (15 мг, 0.089 ммоль) в CDCl₃ (0.6мл) была помещена в ампулу ЯМР, добавлен **23b** (16 мг, 0.035 ммоль) и CFC₃ в качестве внешнего стандартного вещества. Полученную смесь нагревали до кипения. Процесс окисления контролировали ¹⁹F ЯМР.

^g Конверсию гексафторо-2-пропанола оценивали путём сравнения интегральной интенсивности сигналов гексафторо-2-пропанола и гексафторацетона в спектре ¹⁹F ЯМР.

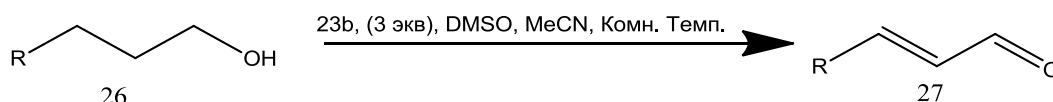
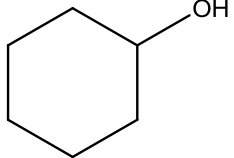
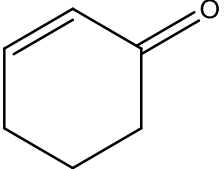
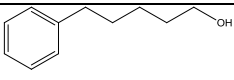
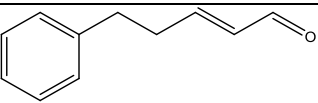
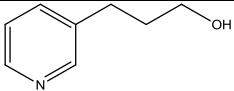
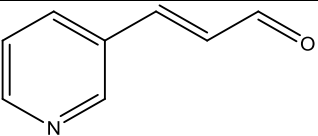
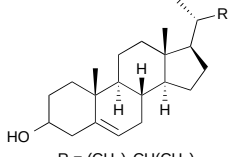
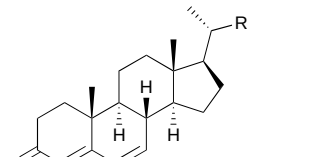


Схема 45 Окисление спиртов действием реагента **23b**

Таблица 3. Получение α,β -ненасыщенных карбонильных соединений при окислении реагентом **23b**.^a

№	Исходное со- ед.	Конечный продукт	Время, ч.	Конверсия , %	Вы- ход, ^b %
1	 26a	 27a	24	100	84
2	 26b	 27b	14	100	81
3	 26c	 27c	14	100	71
4	 26d R = (CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	 27d R = (CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	20	40	30

^a Все реакции были проведены с использованием 3.0 экв. реагента **23b** при комнатной температуре в DMSO, если не было указано иное.

^b Выходы выделенных веществ **27**.

^c MeCN был использован в качестве растворителя.

^d В реакциях с производными пиридина было использовано 1.2 экв. **23b** с последующей дополнительной обработкой водным раствором NaHCO₃.

Таким образом, нами получены новые стабильные сульфонатные производные 2-иодоксобензойной кислоты (IBX-OTs и IBX-OMs) и исследована их реакционная способность в реакции окисления предельных спиртов, приводящих в

зависимости от условий протекания реакции к образованию предельных и непредельных альдегидов и кетонов. Полученные реагенты обладают более высокой окислительной активностью в сравнении с поливалентными аналогами – IBX и Десс-Мартин. Исследована их реакционная способность в реакции окисления предельных спиртов, приводящих в зависимости от условий протекания реакции к образованию предельных и непредельных альдегидов и кетонов.

Экспериментальная часть

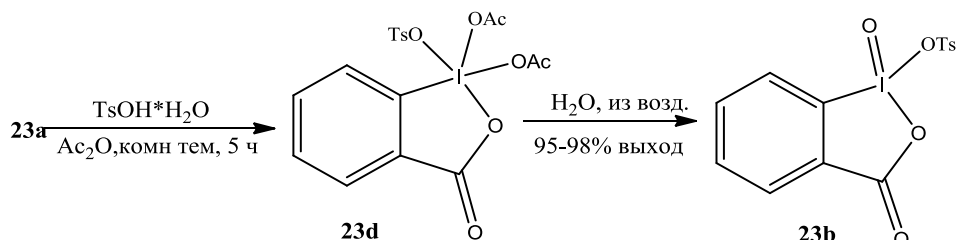
Все субстраты и реагенты являются товарными продуктами (фирм Aldrich, Fluka, Fisher, Merk и др.) соответствующей чистоты и использовались без предварительной очистки. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах «Sorbfil» с закрепленным слоем SiO_2 (ПТСХ-АФ-А-УФ, ПТСХ-П-А-УФ) и «Merck» (SiO_2 , 60 F_{254} , 0.25 мм); элюирующая система гексан – этилацетат 5:1, 1:1. Детектирование хроматограмм проводили УФ-светом. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C регистрировали на приборах Varian 500 МГц, внутренний стандарт – ТМС, растворители – CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$. Хромато-масс-спектры (ГЖХ-МС) регистрировали на газовом хроматографе «Hewlett Packard 5890/II» с квадрупольным масс-спектрометром (HP MSD 5971) в качестве детектора (ЭУ, 70 эВ); использовали 30-м кварцевую колонку HP-5 (сополимер дифенил- (5%) и диметилсилоксана (95%)) с внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0.25 мкм. Температуры плавления веществ определяли на микронагревательном приборе MEL-TEMP[®] capillary meltingpoint apparatus.

Получение 1-гидрокси-1,2-бензоиодоксоло-3(1H)-он-1-оксид (IBX) (23)

2-Иодбензойную кислоту (5.21 г, 21 ммоль) и раствор OXONE ($2\text{KHSO}_5\text{-KHSO}_4\text{-K}_2\text{SO}_4$) (16.78 г, 27.3 ммоль) в воде (65 мл) перемешивали в течение 4 часов при температуре 70-75°C. Далее реакционную массу охлаждали до 2-5°C, выпавший белый осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой (6 x 10 мл), высушивали под вакуумом. Получали кристаллы белого цвета **IBX 23** (4.82 г, 82%). т.пл: 232-233 °C (эксп.) (лит.т.пл. 232-233 °C) [69].

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 8.14 (д, $J = 8.0$ Гц, 1 Н), 8.03 (дд, $J = 1.0, 7.5$ Гц, 1 Н), 8.00 (тд, $J = 1.5, 8.5$ Гц, 1 Н), 7.60 (т, $J = 7.5$ Гц, 1 Н).

Синтез ИБК (IBX) органосульфонов



1-Тозилокси-1-оксо-1H-1λ⁵-бензо[d][1,2]иодоксол-3-он (IBX-OTs, ИБК-ОТз, 23b) Смесь IBX **23** (2.865 г, 10.2 ммоль), $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.51 г, 30.6 ммоль, 3.0 эквив.) и уксусного ангидрида (30-35 мл) перемешивали при комнатной температуре до полного растворения IBX **23**, дальнейшее перемешивание в течение 30-40 минут приводило к образованию микрокристаллического осадка. После чего перемешивания продолжали еще 4 ч, затем осадок отфильтровывали и промывали на фильтре эфиром (3 x 10 мл), высушивали под вакуумом при комнатной температуре. Выход IBX-OTs 4.40-4.52 г (95-98%) моногидрата, в виде белого твёрдого микрокристаллического осадка. Тпл. 118-119 °С

Анал. Вычисл. Для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{IO}_7\text{S}$: С, 37.18; Н, 2.90; S, 7.09. Найдено С, 37.08; Н, 2.96; S, 7.04. IR (NaCl): 1637, 1188, 1130, 1042, 749, 695 cm^{-1} ;

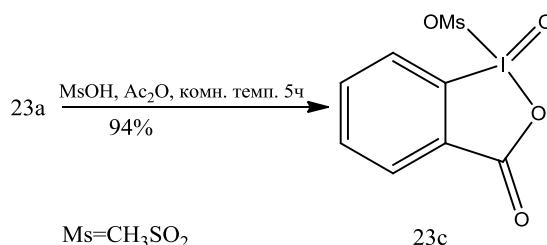
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , TMS): δ 8.17 (д, $J = 8.0$ Гц, 1Н), 8.04 (дд, $J = 1.0, 7.5$ Гц, 1Н), 8.02 (тд $J = 1.5, 8.5$ Гц, 1Н), 7.85 (т, $J = 7.5$ Гц, 1 Н), 7.48 (д, $J = 8.0$ Гц, 2Н), 7.13 (д, $J = 8.0$ Гц, 2Н), 2.94 (с, 3Н).

^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): δ 167.6, 146.5, 145.1, 137.8, 134.4, 132.9, 131.00, 130.0, 128.0, 125.4, 124.8, 20.7 мд.

Единичный монокристалл производного **23b** пригодного для рентгеноструктурного анализа был получен путём медленного выпаривания растворителя из смеси IBX-OTs дихлорметана и уксусного ангидрида в течение 10 дней при комнатной температуре в безводных условиях. Данные рентгеноструктурного анализа были получены на IPDS Rigaku Rapid II дифрактометре ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)

при 123 К. Поправки в спектре поглощения при мультисканировании были сделаны в программе CrystalClear 2.0. Структура была получена с использованием общих методов (SIR-92) и улучшенного метода полных матриц наименьших квадратов. Данные кристаллографической структуры соединения **5** $C_{18}H_{17}IO_9$: $M = 536.30$, моноклинная, space group $P2_1/c$, $a = 7.5396(3)$, $b = 33.1120(9)$, $c = 7.9405(6)$ Å, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 91.215(6)^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, $V = 1981.92(17)$ Å³, $Z = 4$, $T = 123$ К, 14171 отраж. измер. 4530 уник.; оконч. $R_1 = 0.0281$ ($I \geq 2 \sigma(I)$); $R_w = 0.0596$ (all); $R_{int} = 0.0315$.

Метансульфонокси-оксо-1H-1λ⁵-бензо[d][1,2]-иодоксол-3-он (IBX-OMs, 23c)



Смесь IBX (**23**) (280 мг, 1.0 ммоль), метансульфонокислоты (288 г, 3.0 ммоль, 3.0 эквив.) и уксусного ангидрида (3.0 мл) перемешивали при комнатной температуре до полного растворения компонентов, после образования белого микрокристаллического осадка перемешивание продолжали в течение 4 часов. Затем раствор концентрировали отгонкой растворителя под вакуумом, выпавший осадок отфильтровывали, на фильтре промывали эфиром (3 x 10 мл). Высушивали под вакуумом при комнатной температуре, IBX-OMs моногидрат был получен в виде белой кристаллической массы массой 353 мг 94% чистого. Т пл. 148-150 °С. Анал. Вычисл. $C_8H_9IO_7S$: С, 25.55; Н, 2.41; S, 8.53. Обнаружено: С, 25.10; Н, 2.57; S, 8.25.

¹H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ - CF_3COOH 10:1): δ 8.43 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.31 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 8.20 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.98 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 2.88 (с, 3H).

¹³C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$ - CF_3COOH 10:1): δ 173.3, 144.9, 137.8, 135.7, 133.0, 126.1, 126.0, 39.5 мд.

а. Общая методика окисления 4-нитробензилового спирта: раствор 4-

нитробензилового спирта (46 мг, 0.3 ммоль) в 1.5 мл CH_2Cl_2 и IBX-OTs **23b** (142 мг, 0.315 ммоль) перемешивали при комнатной температуре. Конверсия спирта контролировали методом ГХ-МС каждые 1.5 минуты. Полная конверсия наблюдалась за 3 мин. Осадок IBA и TsOH был отфильтрован и промыт эфиром, высушен под вакуумом, выход составил IBA 80 мг (96%), Т.пл. 252-253 °С (Лит. т.пл. 256 °С). Из фильтрата удаляли растворитель и получили технический продукт, который был очищен колоночной хроматографией (элюент: гексан-EtOAc 5:1), что дало 44 мг (96%) 4-нитробензальдегида.

Общая методика окисления спиртов с использованием IBX-OTs 23b (Таблица 2 и 3). Раствор спирта (0.2-0.5 ммоль) в 1 мл соответствующего растворителя и IBX-OTs **23b** (1.05 эквив. или 3.0 эквив., см. таблицу) перемешивали при комнатной температуре. Ход реакции контролировали методом ГХ-МС, время реакции представлено в табл. 1 и 2. Карбонилсодержащие соединения **25a-d,g,k,m** и **27a** были выделены из реакционной массы в виде 2,5-динитрофенилгидразонов после прибавления 2–5 мл стандартизированного раствора 2,4-динитрофенилгидразина [методика приготовления стандартного раствора 2,4-динитрофенилгидразина: раствор готовится из 2,4-динитрофенилгидразина (3г), концентрированной H_2SO_4 (15 мл), этанола (70 мл), и воды (20 мл)]. Образовавшийся осадок 2,4-динитрофенилгидразона отфильтровывали, промывали на фильтре водой, высушивали, очищали перекристаллизацией из 95% этанола. Карбонилсодержащие соединения **25f,h-j,l,n-p** и **27b-d**, полученные в ходе реакции, были выделены колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента гексан-этилацетат 5:1 и 3:1.

ВЫВОДЫ.

1. Впервые проведено детальное исследование реакционной способности арилибензоиодоксолов в реакции с различными нуклеофилами. Исследовано влияние «орто-эффекта» заместителя (в кольце В) на скорость реакции нуклеофильного замещения модельными нуклеофилами, а также нами было впервые изучено совместное влияние электроноакцепторных заместителей (в кольце А), и метильных групп (в кольце В) на реакционную способность в реакциях нуклеофильного замещения. Выявлены новые закономерности реакции восстановительного элиминирования иодониевых солей в присутствии нуклеофилов.
2. Были получены ранее неизвестные ТИПС-иодониевые соли и исследована их реакционная способность в реакциях нуклеофильного замещения с модельными нуклеофилами. Установлен новый эффект – «пара-эффект» объемных заместителей существенно влияющих на селективность реакции.
3. Были получены неизвестные ранее производные 2-иодоксобензойной кислоты (IBX-OTs, IBX-OMs) и исследованы их мягкие окислительные свойства в окислении спиртов до соответствующих карбонильных соединений. Полученные новые реагенты обладали более высокой реакционной способностью, чем все ранее известные соединения поливалентного иода.

Список использованных источников

- 1 Zhdankin, V.V. Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds / Zhdankin, V.V. - *John Wiley & Sons: Chichester*. - 2013. - 468 p.
- 2 Skulski L. Organic iodine (I, III, and V) chemistry: 10 years of development at the medical university of Warsaw / Skulski L.// *Molecules*. 2000. – Vol. 5. – p.1331-1371.
- 3 Varvoglis A. Hypervalent iodine in organic synthesis / Varvoglis A. // *Academic Press*. - San Diego. - 1997. p. 223-230.
- 4 Varvoglis A. Polyvalent iodine compounds in organic synthesis / Varvoglis A.// *Synthesis*. - 1984. - Vol. 9. - p.709-726.
- 5 Moriarty R.M., Vaid R.K., Koser G.F., [Hydroxy(organo sulfonyloxy)iodo] arenes in organic synthesis / Moriarty R.M., Vaid R.K., Koser G.F. // *Synlett*. – 1990. – Vol.7. – p.365-383.
- 6 R.M.Moriarty, Vaid R.K. Carbon-carbon bond formation via hypervalent iodine oxidations / R.M.Moriarty, Vaid R.K. // *Synthesis*. - 1990. - Vol.6. - P.431-447.
- 7 Varvoglis A. Chemical transformations induced by hypervalent iodine reagents / Varvoglis A. // *Tetrahedron Lett*. - 1997. - Vol.53. - p.1179-1255.
- 8 Varvoglis A., Spyroudis S. Hypervalent iodine chemistry: 25 years of development at the University of Thessaloniki / Varvoglis A., Spyroudis S. // *Synlett*. - 1998. - p.221-232.
- 9 Kitamura T., Fujiwara Y. Recent progress in the use of hypervalent iodine reagents in organic synthesis / Kitamura T., Fujiwara Y. // *A review. Org. Prep. and Proc. Int.* - 1997. - Vol.29. - p.409-458.
- 10 Moriarty R.M., Prakash O. Oxidation of phenolic compounds with organo-hypervalent iodine reagents / Moriarty R.M., Prakash O. // *Organic reactions, Inc.; John Wiley & Sons, Inc.* - 2001. - Vol.57. - p.327-415.
- 11 Wirth T., Hirt U.H. Hypervalent iodine compounds: recent advances in applications / Wirth T., Hirt U.H. // *Synthesis*. - 1999. - Vol.8. - p.1271-1287.

- 12 Moriarty R.M., Prakash O. Oxidation of carbonyl compounds with organohypervalent iodine reagents / Moriarty R.M., Prakash O. // *Organic reactions, Inc.; John Wiley & Sons, Inc.* -1999. - p.273-419.
- 13 Moriarty R.M., Prakash O. Synthesis of heterocyclic compounds using organohypervalent iodine reagents / Moriarty R.M., Prakash O. // *Academic Press.* - 1998. – P.1-66.
- 14 Togo H., Katohgi M. Synthesis using organohypervalent iodine compounds through radical pathways / Togo H., Katohgi M. // *Synlett.* - 2001. - Vol.5. - p.565-581.
- 15 Zhdankin V.V., Stang P.J. Alkynyliodonium salts in organic synthesis / Zhdankin V.V., Stang P.J.// *Tetrahedron Lett.* - 1998. - Vol.57. - p.10927-10966.
- 16 Grushin V.V. Cyclic diaryliodonium ions: old mysteries solved and new applications envisaged / Grushin V.V. // *Chem. Soc. Rev.* - 2000.-Vol.29. - p.315-324.
- 17 Zhdankin V.V., Stang P.J. Recent developments in the chemistry of polyvalent iodine compounds / Zhdankin V.V., Stang P.J. // *Chem. Rev.* - 2002. - Vol.102. - p.2523-2584.
- 18 Zhdankin V.V., Stang P.J. Chemistry of polyvalent iodine / Zhdankin V.V., Stang P.J.// *Chem. Rev.* - 2008. - Vol.108. - p.5299-5358.
- 19 Togo H., Sakuratani K. Polymer-supported hypervalent iodine reagents / Togo H., Sakuratani K. // *Synlett.* - 2002. - Vol.12. - p.1966-1975.
- 20 Ametamey S.M., Honer M., Schubiger P.A. Molecular Imaging with PET / Ametamey S.M., Honer M., Schubiger P.A. // *Chem. Rev.* – 2008. - Vol. 108. - №. 5. - p. 1501–1516
- 21 Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. Fluorine in medicinal chemistry / Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – №. 37 - p. 320–330
- 22 E.A. Merritt, B. Olofsson. Diaryliodonium Salts: A Journey from Obscurity to Fame / E.A. Merritt, B. Olofsson. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – №. 48 - p. 9052 – 9070
- 23 Miller P.W., Long N.J., Vilar R., Gee A.D. Synthesis of ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O, and ¹³N Radiolabels for Positron Emission Tomography / Miller P.W., Long N.J., Vilar

R., Gee A.D. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – №. 47. - p. 8998 – 9033

24 Cai L., Lu S., Pike V.W. Chemistry with [^{18}F]Fluoride Ion / Cai L., Lu S., Pike V.W. // *Eur. J. Org. Chem.* - 2008. - p. 2843_2848

25 Lee S., Xie J., Chen X. Peptides and Peptide Hormones for Molecular Imaging and Disease Diagnosis / Lee S., Xie J., Chen X. // *Chem. Rev.* - 2010. – №.110.- p. 3087–3111

26 Kim D. W., Jeong H.-J., Lim S. T., Sohn M.-H. Recent Trends in the Nucleophilic [^{18}F]-radiolabeling Method with No-carrier-added [^{18}F]fluoride / Kim D. W., Jeong H.-J., Lim S. T., Sohn M.-H.// *Nucl Med Mol Imaging.* - 2010. -№ 44. – p. 25–32

27 S.L. Pimlott, A. Sutherland. Molecular tracers for the PET and SPECT imaging of disease / L. Pimlott, A. Sutherland. // *Chem. Soc. Rev.* - 2011. –№. 40. - p. 149–162

28 Yusubov, M.S.; Svitich, D.Yu.; Larkina, M.S.; Zhdankin, V.V. Applications of iodonium salts and iodonium ylides as precursors for nucleophilic fluorination in Positron Emission Tomography. / Yusubov, M.S.; Svitich, D.Yu.; Larkina, M.S.; Zhdankin, V.V. // *ARKIVOC 2013.* – №.(i) –p. 364-395

29 Ross, T. L.; Ermert, J.; Hocke, C.; Coenen, H. H. Nucleophilic ^{18}F -Fluorination of Heteroaromatic Iodonium Salts with No-Carrier-Added [^{18}F]Fluoride / Ross, T. L.; Ermert, J.; Hocke, C.; Coenen, H. H. // *J. Am. Chem. Soc.* -2007.- № 129.- p. 8018-8025

30 Carroll, M. A.; Jones, C.; Tang, S.-L. Fluoridation of 2-thienyliodonium salts/ Carroll, M. A.; Jones, C.; Tang, S.-L. // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* -2007.- № 50.-p.450-451

31 Carroll, M. A.; Nairne, J.; Woodcraft, J. L. Diaryliodonium salts: a solution to 3-[^{18}F]fluoropyridine / Carroll, M. A.; Nairne, J.; Woodcraft, J. L. // *J. Labelled Compd. Radiopharm.*-2007.- № 50.-p.452-455

32 Carroll, M. A.; Nairne, J.; Smith, G.; Widdowson, D. A. Radical scavengers: A practical solution to the reproducibility issue in the fluoridation of diaryliodonium salts / Carroll, M. A.; Nairne, J.; Smith, G.; Widdowson, D. A. // *J. Fluorine Chem.*

-2007.- № 128- p. 127-136

33 Wang, B.; Graskemper, J. W.; Qin, L.; DiMagno, S. G. Regiospecific Reductive Elimination from Diaryliodonium Salts / Wang, B.; Graskemper, J. W.; Qin, L.; DiMagno, S. G. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2010.- № 49.- p. 4079-4083

34 Graskemper, J. W.; Wang, B.; Qin, L.; Neumann, K. D.; DiMagno, S. G. Unprecedented Directing Group Ability of Cyclophanes in Arene Fluorinations with Diaryliodonium Salts / Graskemper, J. W.; Wang, B.; Qin, L.; Neumann, K. D.; DiMagno, S. G. // *Org. Lett.* -2011.- № 13.- p. 3158-3161

35 Lee, Y.-S.; Hodoscek, M.; Chun, J.-H.; Pike, V. W. Conformational Structure and Energetics of 2-Methylphenyl(2'-methoxyphenyl)iodonium Chloride: Evidence for Solution Clusters / Lee, Y.-S.; Hodoscek, M.; Chun, J.-H.; Pike, V. W. // *Chem.Eur. J.* -2010.- № 16. –p. 10418-10421

36 Chun, J.-H.; Lu, S.; Lee, Y.-S.; Pike, V. W. Fast and High-Yield Microreactor Syntheses of ortho-Substituted [18F]Fluoroarenes from Reactions of [18F]Fluoride Ion with Diaryliodonium Salts / Chun, J.-H.; Lu, S.; Lee, Y.-S.; Pike, V. W. // *J. Org. Chem.*- 2010. № 75.- p. 3332-3338

37 Chun, J.-H.; Lu, S.; Pike, V. W. Rapid and Efficient Radiosyntheses of meta-Substituted [18F]Fluoroarenes from [18F]Fluoride Ion and Diaryliodonium Tosylates within a Microreactor / Chun, J.-H.; Lu, S.; Pike, V. W. // *Eur. J. Org. Chem.*- 2011.- № 23.- p. 4439-4447

38 Shah, A.; Pike, V. W.; Widdowson, D. A. The synthesis of [18F]fluoroarenes from the reaction of cyclotron-produced [18F]fluoride ion with diaryliodonium salts / Shah, A.; Pike, V. W.; Widdowson, D. A. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* -1998.- № 13.- p. 2043-2046

39 Shah, A.; Wang, B.; Qin, L.; Neumann, K. D.; Uppaluri, S.; Cerny, R. L.; Di Magno, S. G. Improved Arene Fluorination Methodology for I(III) / Shah, A.; Wang, B.; Qin, L.; Neumann, K. D.; Uppaluri, S.; Cerny, R. L.; Di Magno, S. G. // *Salts Org. Lett.*- 2010.- № 12.-p. 3352

40 S. Telu, J.-H. Chun, F.G. Sim'eon, S. Lu, V. W. Pike. Syntheses of mGluR5 PET radioligands through the radiofluorination of diaryliodonium tosylates / S. Telu, J.-

H. Chun, F.G. Sim'eon, S. Lu, V. W. Pike. // *Org. Biomol. Chem.*- 2011.- № 9.- p. 6629-6638

41 Wuest, F. R.; Kniess, T. Synthesis of 4-[18F]fluoriodobenzene and its application in sonogashira cross-coupling reaction / Wuest, F. R.; Kniess, T. // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* -2003.- №.46.- p. 699-713

42 Ermert, J.; Hocke, C.; Ludwig, T.; Gail, R.; Coenen, H. H. Comparison of pathways to the versatile synthon of no-carrier-added 1-bromo-4-[18F]fluorobenzene / Ermert, J.; Hocke, C.; Ludwig, T.; Gail, R.; Coenen, H. H. // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* – 2004.- №.47.- p. 429-441

43 G. Vaidyanathan, M.R. Zalutsky. Synthesis of N-succinimidyl 4-[18F]fluorobenzoate, an agent for labeling proteins and peptides with 18F / G. Vaidyanathan, M.R. Zalutsky. // *Nature protocols.*-2006. -Vol.1.- №.4.- p. 1655-1658.

44 Yusubov, M.S.; Yusubova, R.Y.; Nemykin, V.N.; Zhdankin, V.V. Preparation and X-ray Structural Study of 1-Arylbenziodoxolones / Yusubov, M.S.; Yusubova, R.Y.; Nemykin, V.N.; Zhdankin, V.V. // *J. Org. Chem.* - 2013. –№. 78. – p. 3767-3773

45 Rajnikant;_Dinesh;_Kamni;_Deshmukh. Synthesis and X-ray structure analysis of 2-acetyl-amino-benzoic acid /Rajnikant;_Dinesh;_Kamni;_Deshmukh// *Journal of Chemical Crystallography.* –2004. - vol.34 – №.7 - p.471 – 475

46 Rupe T. Ueber einige Derivate der Anthranilsaure / Rupe T. // *Chemische Berichte* .- 1897.-vol.30. p.1099-1105

47 Kaisha M. S. Nitrogen-containing heterocyclic compounds and benamide compounds and drugs containing the same Patent: EP1180514 A1, 2002

48 Jagarlapudi S.; Akula N. Solid state nuclear bromination with N-bromosuccinimide. Part 1. Experimental and theoretical studies on some substituted aniline, phenol and nitro aromatic compounds /Jagarlapudi S.; Akula N. // *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 2.* – 2000 - №.6 - p.1113 – 1118

49 Santschi N., Sarott R. C., Otth E., Kissner R. and Togni A. Synthesis, characterization and initial evaluation of 5-nitro-1- (trifluoromethyl)-3H-1λ3,2-benziodaoxol-3-one / Santschi N., Sarott R. C., Otth E., Kissner R. and Togni A. //

Beilstein J. Org. Chem. – 2014 – №. 10. - P. 1–6.

50 Ismael V.-E.; Alejandro A.-H.; Luis Felipe R.-R. Oscar Rodolfo S.-C.; Francisco A.-M.; Gerardo Z.-V. Synthesis of 6-bromo-2-arylindoles using 2-iodobenzoic acid as precursor / Ismael V.-E.; Alejandro A.-H.; Luis Felipe R.-R. Oscar Rodolfo S.-C.; Francisco A.-M.; Gerardo Z.-V. // *Tetrahedron Letters*. – 2011 - vol.52 –№. 29 - p.3726 – 3728

51 Mohiuddin G., Satyanarayana P., Khalil A. // *Journal of Chemical Research.- Miniprint.*-1987.- № 7- p. 1839 -1868

52 Azadi A. M.; Smalley R. K.; Smith, Richard H. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry.*- 1983. - №. 10.- p. 2501 – 2506

53 Endel'man et al. // *Sov. Prog. Chem. (Engl. Transl.)*.- 1974.- vol. 40.- №. 12 .-p. 1292,65

54 Gilman; Soddy // *Journal of Organic Chemistry*. -1957.- vol. 22.- p. 1715

55 Pirrung .C.; Park, K.Discovery of selective metal-binding peptoids using ¹⁹F encoded combinatorial libraries /Pirrung .C.; Park, K.// *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. -2000 - vol.10 - №. 18 - p.2115 – 2118

56 Benkeser R.A., Schroeder W. Thomas O.H. Electrical Effects in the Biphenyl and Naphthalene Systems. The Influence of Alkyl Groups Attached to Silicon on Desilylation Reactions / Benkeser R.A., Schroeder W. Thomas O.H. // *JACS*. - 1958. - Vol. 80. - № 9. - p. 2283-2287;

57 Benkeser R.A., Clark F.S. The Electrical Effects of Alkyl Groups. The Acid Cleavage of m-Alkylphenyltriisopropylsilanes / Benkeser R.A., Clark F.S. // *JACS*. - 1960. - Vol. 82. - No18. - P. 4881-4883

58 Gilman H., Clark R.N. Some Steric Effects of the Isopropyl Group in Organosilicon Compounds / Gilman H., Clark R.N. // *JACS*. - 1947. - Vol. 69. - № 6. - p. 1499-1500

59 J.E. Anderson, D. Casarini, L. Lunazzi, A. Mazzanti. Conformational Studies by Dynamic NMR. 71. Stereodynamics of Triisopropyl(aryl)silanes in Solution and in the Solid State / Anderson, D. Casarini, L. Lunazzi, A. Mazzanti. // *J. Org. Chem.* -

2000. - Vol. 65 - №. 6. - p. 1729-1737

60 Wirth, T.; Ochiai, M.; Zhdankin, V. V.; Koser, G. F.; Tohma, H.; Kita, Y. Topics in Current Chemistry: Hypervalent Iodine Chemistry- Modern Developments in Organic Synthesis / Wirth, T.; Ochiai, M.; Zhdankin, V. V.; Koser, G. F.; Tohma, H.; Kita, Y. // *Springer-Verlag. Berlin.* - 2002. -№. 224.-p.1-248

61 Ochiai, M. In Chemistry of Hypervalent Compounds / Ochiai, M. Akiba, K., Ed. // *VCH Publishers: New York.* – 1999. – №. 13 - 359p.

62 Dohi, T.; Maruyama, A.; Minamitsuji, Y.; Takenaga, N.; Kita, Y. First hypervalent iodine(III)-catalyzed C-N bond forming reaction: Catalytic spirocyclization of amides to N-fused spirolactams / Dohi, T.; Maruyama, A.; Minamitsuji, Y.; Takenaga, N.; Kita, Y. // *Chem. Commun.* – 2007. – 1224 p.

63 Choi, O. K.; Cho, B. T. /A convenient synthesis of (1S,2R)-1,2-indene oxide and trans-(1S,2S)-2-bromo-1-indanol via oxazaborolidine-catalyzed borane reduction / Choi, O. K.; Cho, B. T. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2001. –№. 12. – 903p.

64 Merritt E. A., Carneiro V. M. T., Silva Jr. L. F., Olofsson B. Facile synthesis of Koser's reagent and derivatives from iodine or aryl iodides / Merritt E. A., Carneiro V. M. T., Silva Jr. L. F., Olofsson B. // *Journal of Organic Chemistry.* – 2010. – №. 75. – P. 7416-7419.

65 Tojo, G.; Fernandez, M. /Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids / Tojo, G.; Fernandez, M. - *Springer: Berlin* – 2006.-p.105-109

66 Tojo, G.; Fernandez, M. Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones / Tojo, G.; Fernandez, M.- *Springer: Berlin* - 2006.-205p.

67 Backwall, J. E. Modern Oxidation Methods / Backwall, J. E. // *Wiley-VCH: New York.* - 2004

68 Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. 2-Iodoxybenzenesulfonic Acid as an Extremely Active Catalyst for the Selective Oxidation of Alcohols to Aldehydes, Ketones, Carboxylic Acids, and Enones with Oxone / Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – №.124. – 2245p.

69 Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B. Facile oxidation of

aldehydes to acids and esters with Oxone / Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.;
Borhan, B.// *Organic Letters* -2003.- vol. 5 - №. 7 -p.1031 - 1034.

Приложение

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР

