

На правах рукописи

ГОРЛУШКО ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**Современные методы синтеза органических иодидов в  
отсутствие органических растворителей**

**02.00.03** – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук



Томск – 2006

Работа выполнена на кафедре органической химии и технологии органического синтеза Томского политехнического университета

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
Филимонов Виктор Дмитриевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
Филимошкин Анатолий Георгиевич

кандидат химических наук, доцент  
Кец Татьяна Станиславовна

Ведущая организация: Институт химии нефти  
СО РАН (г. Томск)

Защита состоится « 22 » декабря 2006 г. в 16<sup>30</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при Томском политехническом университете по адресу: 634050, Томск, пр. Ленина, 43, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Томского политехнического университета по адресу: Томск, ул. Белинского, 53.

Автореферат разослан «      » ноября 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук, доцент



Гиндуллина Т.М.

## Общая характеристика работы

**Актуальность:** Ароматические иодиды являются важными, а порой незаменимыми синтонами органического синтеза, особенно в важнейших реакциях образования С-С-связей. Кроме того, многие арилиодиды представляют самостоятельную ценность, являясь лекарственными препаратами и медицинскими диагностикумами.

В настоящее время спектр методов и реагентов электрофильного иодирования достаточно широк, однако традиционные условия их использования, как правило, не отвечают современным требованиям к органическому синтезу. Возросшие требования к экологической безопасности и эффективности химических процессов заставляют вести интенсивный поиск новых прогрессивных методов синтеза органических иодидов. Проведение реакций иодирования в отсутствие органических растворителей в значительной степени приближают эти методы к требованиям современного органического синтеза.

Диссертация выполнена на кафедре органической химии и технологии органического синтеза Томского политехнического университета, при финансовой поддержке грантов Министерства Образования РФ (грант Э02-5.0-176 «Фундаментальные исследования в области естественных и точных наук» 2002-2004 гг., грант № 1595 «Федерально-региональная политика в науке и образование» 2003-2004 гг. и грант № 15134 «Развитие научного потенциала высшей школы» 2005г.).

**Цель работы** – разработка новых, прогрессивных методов синтеза органических иодидов в отсутствие органических растворителей, отвечающих требованиям «Green Chemistry».

В ходе ее достижения решались следующие задачи:

1. исследование относительной реакционной способности известных агентов электрофильного иодирования:  $I_2$ ,  $ICl$ , N-иодсукцинимид,  $I_2/PhI(OAc)_2$ ,  $Me_4N^+ICl_2^-$  и определение общих закономерностей реакций иодирования в отсутствие органического растворителя;
2. сравнительный анализ результатов «твердофазного» иодирования аренов с иодированием в растворах;
3. разработка принципиально нового метода получения арилиодидов через диазотирование без растворителя;
4. определение общих закономерностей реакции иодо-дезаминирования без растворителя.

**Научная новизна.** Впервые определены основные закономерности реакционной способности электрофильных иодирующих агентов в реакциях электрофильного иодирования в отсутствие органических растворителей.

Предложена принципиально новая методология осуществления реакций диазотирования ароматических аминов с последующим иодированием в отсутствие органических растворителей в пастообразном состоянии.

Открыта реакция образования тозилоксиридинов при диазотировании аминопиридинов в присутствии п-толуолсульфоукислоты в пастообразном состоянии.

**Практическая значимость.** Разработаны препаративные методы прямого иодирования аренов и кетонов в отсутствие органических растворителей. Разработан эффективный метод синтеза ароматических иодидов реакцией диазотирования аминов в водных пастах и растворах. Предложенные методы отличаются эффективностью, низкой стоимостью и экологической безопасностью. В ряде случаев удается получать чистые иодиды с использованием только воды на всех стадиях процесса.

**Апробация работы.** Результаты настоящей работы были представлены на III Всероссийской научно-практической конференции «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий» (Томск 2004 г.), на XVI Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург 2006), на Международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург-2006), на Международной конференции научной конференции «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий» (Томск-2006).

**Публикации.** По теме диссертации опубликована 1 статья и 4 доклада.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 99 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц, 2 рисунка и состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы, содержащего ссылки на 122 научные публикации.

Глава 1 (обзор литературы) посвящена описанию основных принципов «Зеленой химии», анализу известных методов твердофазного иодирования аренов и непрямых методам получения иодаренов посредством реакций диазотирования.

**На защиту выносятся следующие положения.** Комплекс новых методов получения иодорганических соединений, впервые соответствующих современным требованиям к органическому синтезу и включающих:

- реакции прямого иодирования ароматических соединений и кетонов в отсутствие органического растворителя и основные закономерности протекания реакций в этих условиях;
- принципиально новые и эффективные методологии диазотирования и иодирования ароматических аминов в водных пастах и растворах без применения сильных кислот.

## **Краткое содержание работы**

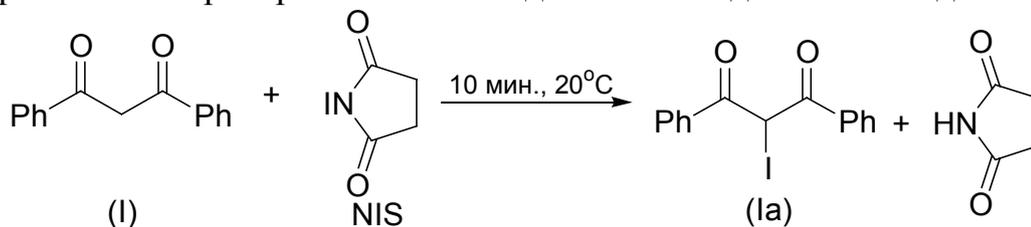
### **1. Новые методы синтеза иодидов прямым электрофильным иодированием в отсутствие растворителей**

#### **1.1. Иодирование кетонов**

Галогенирование кетонов и  $\beta$ -дикетонов, в частности, их иодирование является одним из важных и классических превращений органического синтеза. Эти процессы осуществляются многими реагентами исключительно в растворителях. Реакции твердофазного иодирования в отсутствие

растворителей неизвестны, отсюда нашей задачей было установление самой возможности иодирования кетонов и изучение основных закономерностей этих реакций без растворителя. Объектами исследования были выбраны дибензоилметан (I) и ацетофенон (II).

Мы впервые показали, что соединение (I) легко иодируется NIS при растирании компонентов в течение 10 мин с практически полной конверсией субстрата и 97% препаративным выходом чистого дибензоилиодметана (Ia).



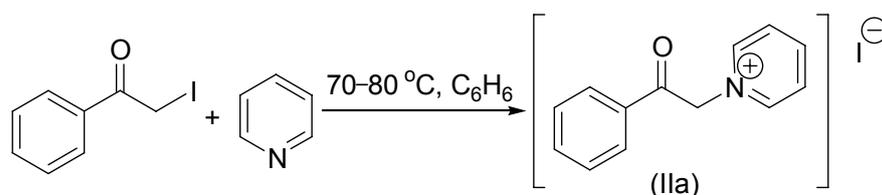
Та же реакция в присутствии *n*-толуолсульфо кислоты (p-TsOH) в условиях механохимической активации дает сходный результат (выход 96 % за 12 мин.), т.е. не наблюдается каталитического действия кислоты (Табл 1).

В случае  $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ , реакция иодирования дибензоилметана при растирании компонентов проходила также достаточно быстро (10 мин), но с несколько меньшим выходом иодкетона Ia. Использование системы ФИА/ $\text{I}_2$  в тех же условиях привело к образованию продукта Ia с 96%-ным выходом (Табл. 1).

**Таблица 1.** Иодирование дибензоилметана при комнатной температуре в твердой фазе.

| №  | Реагент,<br>(соотношение субстрат-<br>реагент моль) | Время<br>р-ции, (мин.) | Выход Ia<br>(%) |
|----|---|------------------------|-----------------|
| 1. | NIS (2:2,4)   | 10                     | 97              |
| 2. | NIS/p-TsOH (2:2,4:2)                                | 12                     | 96              |
| 3. | ФИА/ $\text{I}_2$ (2:1,2:1,2)                       | 15                     | 96              |
| 4. | $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ (2:2,4)       | 10                     | 90              |

При исследовании иодирования ацетофенона целевой иодацетофенон  $\text{PhCOCH}_2\text{I}$  выделяли в виде комплекса с пиридином (IIa). Метод состоял в растирании ацетофенона в ступке с иодирующими агентами, в течение 30 мин, с последующим выдерживанием реакционной смеси, затем продукты реакции растворялись в бензоле, прибавлялся пиридин и после нагревания раствора, отфильтровывался кристаллический комплекс  $\text{PhCOCH}_2\text{I}\cdot\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$  (IIa). Кроме того, поскольку ацетофенон в отличие от дибензоилметана жидкость, все реакции проводили с добавками силикагеля, который обеспечивает твердую консистенцию реакционной массы и предотвращает испарение субстрата и продуктов. Результаты приведены в табл. 2.



В отличие от дибензоилметана ацетофенон в отсутствие растворителя не иодировался действием NIS, однако, иодирование успешно проходило при добавлении небольших количеств кислот - концентрированной серной (выход продукта IIa составил 65%) и *p*-TsOH (выход 74 %). Система ФИА\I<sub>2</sub> иодирует ацетофенон также только в присутствии *p*-TsOH, давая продукт IIa с выходом 67%. Меньшая активность ацетофенона сравнительно с дибензоилметаном проявилась и в значительной продолжительности реакций - 3.5-20.5 час. (Табл. 2). Интересно, что действие Me<sub>4</sub>N<sup>+</sup>ICl<sub>2</sub><sup>-</sup> на ацетофенон привело не к иодированию, но хлорированию последнего. Однако реакция в присутствии ZnCl<sub>2</sub> как кислоты Льюиса идет по маршруту иодирования, давая с умеренным выходом иодкетон IIa.

**Таблица 2.** Галогенирование ацетофенона в отсутствие растворителей.

| №  | Реагент,<br>соотношение на<br>ммоль субстрата   | Продукт | Время<br>р-ции,<br>ч. | Выход % |
|----|---|---------|-----------------------|---------|
| 1. | NIS-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub><br>(2:2:1)   | IIa     | 20,5                  | 65      |
| 2. | NIS\p-TsOH<br>(2:2:2)   | IIa     | 7,5                   | 74      |
| 3. | ФИА\I <sub>2</sub> \p-TsOH<br>(1,8:1:1:1)   | IIa     | 3,5                   | 67      |
| 4. | Me <sub>4</sub> NCl <sub>2</sub> I<br>(1:2)   |         | 24                    | 45      |
| 5. | Me <sub>4</sub> N <sup>+</sup> ICl <sub>2</sub> <sup>-</sup> \ZnCl <sub>2</sub> \p-TsOH (2:2:2:2) | IIa     | 3,5                   | 44      |

Основным отличием ацетофенона от дибензоилметана является то, что ацетофенон в исследуемых условиях иодируется только в присутствии протонных кислот или кислот Льюиса (табл. 2). Причины этого понятны и хорошо согласуются с механизмами галогенирования кетонов.

Таким образом, нами впервые установлено, что основные закономерности иодирования кетонов в отсутствие растворителя сопоставимы с известными закономерностями иодирования в растворах, а в случае β-дикетонов разработанные методы обладают очевидными препаративными преимуществами перед существующими.

### 1.2. Исследование основных закономерностей реакции электрофильного иодирования аренов и гетероциклов в отсутствие органических растворителей

Как уже говорилось выше, реакции иодирования ароматических соединений в отсутствие растворителей изучены очень мало. Сравнительное исследование реакций окислительного иодирования некоторых аренов в

растворителях и твердой фазе под действием системы иод-ФИА ранее проведено в нашей лаборатории, однако возможности твердофазного ароматического иодирования с помощью других иодирующих агентов неизвестны.

### 1.2.1. Твердофазное иодирование аренов

Целью данных исследований является установление некоторых закономерностей реакций в твердой фазе при комнатной температуре и механохимической активации таких известных иодирующих агентов, как ICl и N-иодсукцинимид (NIS). В качестве субстратов выбраны вещества, для которых результаты жидкофазного иодирования теми же реагентами хорошо изучены – дурол (III), дифенил (IV), фенол (V), карбазол (VI), антрацен (VII).

Хлорид иода в отсутствие растворителя довольно бурно и экзотермически реагировал с дуролом (III) с расплавлением реакционной смеси и выбросом паров HCl и ICl. Процесс в этих условиях заканчивался в течение 15-20 минут, и дальнейшее растирание реакционной массы в ступке принципиальным образом не сказывалось на составе продуктов реакции. Конверсия исходного арена (III) в этих условиях была не полной даже при двукратном мольном избытке ICl, а выход иоддуrolа (IIIa) не превышал 40%. Мы нашли, что растирание реагентов с силикагелем обеспечивает более мягкое и полное протекание иодирования, предотвращает потери ICl и дает высокую конверсию субстрата с препаративным выходом иоддуrolа 88%.

Реакция карбазола с ICl, как в присутствии силикагеля, так и без него сильно осложнялась побочным окислением и образованием неразделяемой смеси продуктов реакции.

Особый интерес представляет изучение действия ICl на антрацен (VII) в твердой фазе, поскольку в растворах органических растворителей или серной кислоты хлористый иод проявляет лишь хлорирующую активность. Оказалось, что при контакте антрацена (VII) и хлорида иода происходит мгновенное разложение последнего с выделением паров элементарного иода. Антрацен при этом хлорировался с образованием смеси 9-хлор- (VIIa) и 9,10-дихлорантрацена (VIIб) (метод ТСХ). Проведение реакции в смеси с силикагелем не изменяет ее результат.

В условиях “solvent-free” фенол (V) иодируется под действием NIS с образованием трииодпроизводного (Va) (выход 75%). Но в реакции с субстратами (III, IV, VI, VII) в твердой фазе NIS оказался инертным, и данные соединения выделены из реакционной смеси в неизменном виде.

Однако каталитические добавки серной кислоты значительно активизировали NIS. При растирании N-иодсукцинимида с тремя каплями H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> дурол (III) и дифенил (IV) легко иодировались с образованием иоддуrolа (IIIa) (выход 75%) и 4-иоддифенила (IVa) (65%). Антрацен (VII) же в описываемых условиях не иодировался, а медленно окислялся до антрахинона. Система NIS/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> проявила и низкую селективность по отношению к карбазолу (VI) – при эквимолярном соотношении NIS/карбазол реакция дает смесь 3-иод- и 3,6-дииодкарбазолов, наряду с исходным субстратом (данные ТСХ) и сопровождается осмолением. Нужно отметить,

что низкая селективность иодирования карбазола часто наблюдается и при проведении этой реакции в растворах.

Мы показали, что активацию NIS в условиях твердофазного процесса удобней проводить *p*-толуолсульфокислотой (мольное соотношение NIS : *p*-TsOH 1:1). При этом значительно снижается побочное смолообразование, а эффективность иодирующей системы остается прежней. Без изменения остаются и обнаруженные ранее закономерности твердофазного процесса: антрацен не иодируется, а медленно окисляется, дифенил гладко иодируется до соответствующего иоддифенила; карбазол в описываемых условиях по-прежнему превращался в трудноразделимую смесь иодпроизводных.

В присутствии толуолсульфокислоты нафталин (VIII) с помощью NIS успешно иодируется до 1-иоднафталина (VIIIa) (50%), что не удавалось сделать ранее в условиях катализа серной кислотой. В описываемых условиях получен почти с количественным выходом (93%) 4-иодацетанилид (IXa) из ацетанилида, важно отметить при этом высокую степень *para*-селективности иодирования.

**Таблица 3.** Сравнительный анализ результатов иодирования аренов (III-IX) с помощью ICl и NIS в растворе и без растворителя

| Субстрат/реагент<br>(Соотношение<br>субстрат/реагент,<br>моль/моль) | Растворитель                                     | Время,<br>ч. | Темпе-<br>ратура<br>°C | Продукты реакции,<br>выход, %   |
|---|--|--------------|------------------------|---|
| Дурол (III)/ICl<br>(10:10)  | Водная H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub><br>(10%об) | 2.5          | 100                    | Иоддурол (IIIa), 76   |
| Дурол (III)/ICl (1:2)   | Отсутствие                                       | 1            | 20                     | Иоддурол (IIIa), 40   |
| Дурол (III)/ICl <sup>a</sup><br>(1:1.4)                             | Отсутствие                                       | 1            | 20                     | Иоддурол (IIIa), 88   |
| Карбазол (VI)/ICl<br>(1:1.5)  | Ацетонитрил                                      | 1.5          | 20                     | 3-Иодкарбазол (VIa),<br>63  |
| Карбазол (VI)/ICl<br>(1:2)  | Отсутствие                                       | 0.5          | 20                     | Смесь 3- и 3,6-<br>диодкарбазола;<br>сильное осмоление.               |
| Антрацен (VII)/ICl<br>(1.26:1)                                      | Ацетонитрил                                      | 2.5          | 20                     | 9-хлорантрацен (VIIa),<br>66.8<br>9,10-дихлорантрацен<br>(VIIб), 4.52 |
| Антрацен (VII)/ICl<br>(10:40)                                       | Водная H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub><br>(10%об) | 3            | 100                    | 9,10-Дихлорантрацен<br>(VIIб), 37                                     |

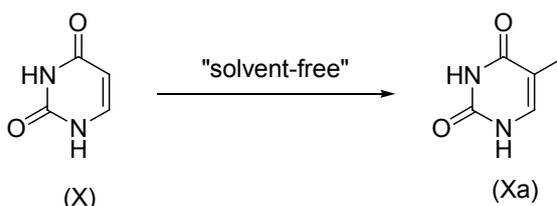
|   |                                     |     |    |  |
|---|-------------------------------------|-----|----|--|
| Антрацен (VII)/ICl<br>(1:4)                                   | Отсутствие                          | 0.5 | 20 | 9,10-Дихлорантрацен<br>(VIIб), 55                            |
| Фенол (V)/ NIS<br>(1:3)                                       | EtOH/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 0.5 | 20 | 2,4,6-Трииодфенол,<br>(Va), 64                               |
| Фенол (V)/ NIS<br>(1:3)                                       | Отсутствие                          | 0.5 | 20 | 2,4,6-Трииодфенол<br>(Va), 75                                |
| Дурол (III)/NIS<br>(1:1)                                      | AcOH/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 0.5 | 20 | Иоддурол (IIIa), 76  |
| Дурол (III)/NIS/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub><br>(1:1.2)     | Отсутствие                          | 0.5 | 20 | Иоддурол (IIIa), 75  |
| Дифенил (IV)/ NIS<br>(1:2)                                    | AcOH/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 3   | 20 | 4,4'-Дииоддифенил<br>(IVa), 75                               |
| Дифенил<br>(IV)/NIS/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub><br>(1:1.1) | Отсутствие                          | 1,5 | 20 | 4-Иоддифенил (IVб),<br>65                                    |
| Карбазол (VI)/ NIS<br>(1:2)                                   | CHCl <sub>3</sub> /AcOH<br>(3:1)    | 2   | 25 | 6-Иодкарбазол (VIa),<br>35<br>3,6-Дииодкарбазол<br>(VIб), 65 |
| Карбазол (VI)/<br>NIS/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub><br>(1:4) | Отсутствие                          | 0.5 | 20 | Смесь 3- и 3,6-<br>дииодкарбазола;<br>сильное осмоление.     |
| Дифенил (IV)/ NIS/ p-<br>TsOH<br>(1:1.2)                      | Отсутствие                          | 2   | 20 | 4-Иоддифенил (IVб),<br>60                                    |
| Нафталин (VIII)/ NIS/p-<br>TsOH<br>(1:1.1)                    | Отсутствие                          | 2   | 20 | 1-Иоднафталин (VIIIa)<br>50                                  |
| Ацетанилид (IX)/<br>NIS/p-TsOH<br>(1:1.2)                     | Отсутствие                          | 0.5 | 20 | п-Иодацетанилид<br>(IXa), 93                                 |

Примечание. <sup>a</sup> Реакция проводилась в присутствии силикагеля.

Обобщая изложенные результаты, можно сделать вывод, что основные закономерности иодирования с помощью ICl и NIS в растворах проявляются и в реакциях в твердой фазе. К ним относятся, прежде всего, следующие: а) ICl хлорирует, но не иодирует антрацен; б) иодирующая активность NIS повышается в присутствии сильных кислот.

### 1.2.2. Иодирование урацила

Иодирование урацила (X) представляет особый интерес и привлекает пристальное внимание исследователей, поскольку на основе 5-иодурацила (Xa) получают многие важные лекарственные соединения в основном антивирусного характера.



Мы впервые исследовали иодирование урацила (X) без растворителя под действием ряда реагентов - NIS; I<sub>2</sub>/ФИА, а также Me<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Cl<sub>2</sub><sup>-</sup>. Кроме того, мы изучили и влияние различных способов механохимической активации, для этого использовали перетирание реагентов в ступке и в планетарной мельнице (микроизмельчитель лабораторный «МА-1», 2 барабана объемом по 4 см<sup>3</sup>, частота вращения 1350 оборотов/мин.). Механической активации реагенты подвергали в течение 20 мин, затем реакционная масса выдерживалась, время реакции и выходы (Xa) представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Иодирование урацила (X) в отсутствие растворителя.

| №  | Реагент,<br>(моль на 1 ммоль<br>субстрата)                          | Способ<br>механохимической<br>активации | Время<br>р-ции, ч. | Выход (Xa)<br>(%) |
|----|---|---|--------------------|-------------------|
| 1. | NIS (1:1,2)   | Ступка                                  | 5                  | 31                |
| 2. | NIS (1:1,2)   | Ступка                                  | 16                 | 48                |
| 3. | NIS (2:2,4)   | Планетарная мельница                    | 5                  | 50                |
| 4. | NIS/p-TsOH (1:1,2:1)  | Ступка                                  | 5                  | 74                |
| 5. | I <sub>2</sub> /ФИА (1:0,6:0,6)                                     | Ступка                                  | 5                  | 21                |
| 6. | I <sub>2</sub> /ФИА/p-TsOH<br>(1:0,6:0,6:1)                         | Ступка                                  | 3                  | 76                |
| 7. | Me <sub>4</sub> N <sup>+</sup> Cl <sub>2</sub> <sup>-</sup> (1:1,2) | Ступка                                  | 5                  | исходный          |
| 8. | Me <sub>4</sub> N <sup>+</sup> Cl <sub>2</sub> <sup>-</sup> (2:2)   | Планетарная мельница                    | 5                  | исходный          |

|     |   |        |   |          |
|-----|---|--------|---|----------|
| 9.  | $\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-/\text{p-TsOH}$<br>(1:1,2:2,4)                    | Ступка | 5 | исходный |
| 10. | $\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-/\text{ZnCl}_2$<br>(1:1,2:2,4)                    | Ступка | 5 | 32       |
| 11. | $\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-/\text{ZnCl}_2/$<br>$\text{p-TsOH}$ (1:1,2:2,4:1) | Ступка | 5 | 45       |

Установлено, что NIS и система  $\text{I}_2/\text{ФИА}$  проявляют сходную и умеренную иодирующую способность при проведении реакции в ступке, обеспечивая выход 5-урацила (Ха) 21-31% за 3-5 ч. Использование планетарной мельницы при иодировании с помощью NIS лишь несколько повышает выход соединения (Ха) до 50%, но не дает принципиального улучшающего эффекта на скорость и результат иодирования. Более существенное влияние на результаты иодирования, как оказалось, оказывают добавки *n*-толуолсульфокислоты. В этих случаях удалось повысить препаративный выход иодурацила до 74-76%.

$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-$  оказался инертным и вовсе не проявил иодирующей способности по отношению к урацилу, как в условиях растирания в ступке, так и в планетарной мельнице. Инертность  $\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-$  сохранилась и в присутствии *p*-TsOH, и лишь использование добавок кислоты Льюиса  $\text{ZnCl}_2$  позволило несколько повысить его активность (выход иодурацила 32%).

Таким образом, нами разработан принципиально новый и эффективный метод синтеза 5-иодурацила. Главным практическим преимуществом разработанного метода сравнительно с известными является исключение любых органических растворителей на всех стадиях процесса, что обеспечивает экономичность, а также технологическую и экологическую безопасность.

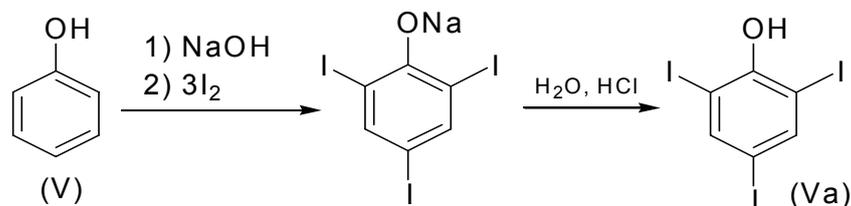
### 1.2.3. Иодирование аренов молекулярным иодом

В данном разделе мы не ставили задачей разработку препаративно-значимых методов, поскольку иодирование иодом в отсутствие окислителей представляется заведомо невыгодным процессом из-за потери половины дорогостоящего иода в форме  $\text{HI}$  или ее солей. Нашей целью было выяснение фундаментального вопроса реакционной способности иода в твердой фазе по отношению к некоторым аренам.

Ранее было известно, что сам по себе элементный иод в растворах способен иодировать только высокоактивные ароматические соединения, такие как феноляты и некоторые анилины. Продолжительное растирание (более 1ч.) фенола (V) с иодом, как при комнатной температуре, так и при нагревании до  $70^\circ\text{C}$  в присутствии силикагеля, который обеспечивает порошкообразную консистенцию реакционной массы, не приводит к

иодированию - из реакционной смеси выделен только исходный фенол в неизменном виде.

Однако та же реакция, при комнатной температуре, в присутствии NaOH, т.е. в условиях образования фенолята натрия, за 30 мин. привела к образованию смеси моно-, ди-, и трийодфенолов, из которой был выделен 2,4,6-трийодфенол (Va) с выходом 38%. Увеличение количества гидроксида натрия (12,5 ммоль щелочи на 1 ммоль субстрата) дает продукт (Va) с выходом 76%.



В отличие от фенола анилин при растирании с иодом и силикагелем (для создания твердой фазы) в течение 10 мин подвергается иодированию с образованием исключительно 4-иоданилина, т.е. имеет место редкий случай селективного *para*-иодирования. Столь высокая селективность иодирования представляет высокую препаративную ценность и указывает на перспективность дальнейших исследований.

При комнатной температуре металлический иод в условиях механохимической активации и присутствии силикагеля (создание твердой фазы), не проявил активность по отношению к 2-аминопиридину (XII), но добавление NaOH привело к образованию 5-иод-2-аминопиридина (XIIa) с 68 % выходом за 30 мин, что сопоставимо с лучшими примерами иодирования субстрата XII в растворах.

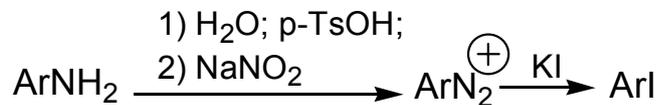
## 2. Принципиально новая методология проведения реакций диазотирования и иодирования и иодирования ароматических аминов

### 2.1. Иододезаминирование ароматических аминов в пастообразном состоянии

Реакции диазотирования ароматических и гетероциклических аминов с последующим превращением их диазониевых солей являются классическими и одними из наиболее широко используемых реакций в органическом синтезе. Как правило, эти реакции проводят в кислотных растворах при охлаждении. Мы исследовали возможность проведения реакций диазотирования и последующего иодирования диазониевых солей в твердой фазе. Оказалось, что при растирании ароматических аминов с нитритом натрия и *p*-TsOH в качестве твердой кислоты, при комнатной температуре соли диазония не образуются.

Однако мы нашли, что добавки нескольких капель воды к смеси амина, нитрита натрия и *p*-TsOH до формирования пастообразного состояния и растирание образующейся пасты в течение нескольких минут приводят к полной конверсии аминов до соответствующих тозилатов арилдиазония

$\text{ArN}_2^+ \text{p-TsO}^-$ . Положительная проба с  $\beta$ -нафтолом, а также спектры ИК продуктов данной реакции с *n*-нитроанилином подтверждают наличие диазониевой группы (полоса при  $2306,4 \text{ см}^{-1}$ ). Последующее прибавление к получающимся пастообразным смесям иодистого калия и растирание в течение нескольких минут дает соответствующий арилиодид.



Описанная реакция иододезаминирования в водной пасте может быть осуществлена, как с небольшими загрузками реагентов (2 ммоль субстрата, см. выходы табл. 1), так и с большими загрузками, например из 15 ммоль антраниловой кислоты была получена *o*-иодбензойная кислота с 70%-ным выходом.

Таким образом, мы впервые открыли возможность осуществления реакций диазотирования ароматических аминов и иодирования солей диазония в водном пастообразном состоянии. Предложенная методология чрезвычайно проста в выполнении, реакции проходят в течение нескольких минут, не требуют процедур охлаждения или нагревания и не сопровождаются осмолением. В ряде случаев чистые арилиодиды выделяются простой отмывкой реакционных смесей водой без использования каких-либо органических растворителей, что отвечает самым жестким требованиям “green chemistry”. Реакция применима для широкого ряда ароматических аминов как с электронодонорными, так и акцепторными заместителями (*n*- и *o*-нитро-, amino- и иоданилины, *n*-аминодифенил, антраниловая кислота, *o*- и *n*-аминоацетофеноны, аминоурацил, 2,4,6-трихлоранилин, 2,4-динитроанилин и др. Кроме того, предложенная методология безопасна, поскольку известно, что диазонийсульфаты не обладают взрывоопасными свойствами, а водная среда обеспечивает дополнительную безопасность. К важному достоинству метода относится и то, что выполнение реакций не требует традиционного для органического синтеза лабораторного оборудования: колбы, холодильники, термостаты, перемешивающие устройства и т.п., что принципиально удешевляет предложенный метод синтеза солей диазония и арилиодидов.

Интересно, что замена воды на органические растворители, т.е. проведение процесса диазотирования в пастах этанола или ДМСО не приводит к успеху – соли диазония не образуются.

Далее мы нашли, что *n*-толуолсульфоокислота может быть с успехом заменена на более дешевый и экологически безопасный гидросульфат натрия ( $\text{NaHSO}_4$ ) без снижения выходов целевых арилиодидов (табл. 1).

**Таблица 1.** Реакция диазотирования и иодирования ароматических и гетероциклических аминов в пастообразном состоянии (комнатная температура, время реакции 20 мин)

| №  | Субстрат   | Продукт                                | Выход с $p$ -TsOH, % | Выход с NaHSO <sub>4</sub> , % |
|----|--|--|----------------------|--------------------------------|
| 1  | <i>n</i> -нитроанилин (I)                              | <i>n</i> -иоднитробензол (Ia)          | 72                   | 68                             |
| 2  | <i>o</i> -нитроанилин (II)                             | <i>o</i> -иоднитробензол (IIa)         | 72                   | 68                             |
| 3  | <i>n</i> -аминоацетофенон (III)                        | <i>n</i> -иодацетофенон (IIIa)         | 75                   | 75                             |
| 4  | <i>o</i> -аминоацетофенон (IV)                         | <i>o</i> -иодацетофенон (IVa)          | 87                   | 76                             |
| 5  | <i>n</i> -иоданилин (V)                                | <i>n</i> -дииодбензол (Va)             | 87                   | 52                             |
| 6  | <i>o</i> -иоданилин (VI)                               | <i>o</i> -дииодбензол (VIa)            | 79                   | 67                             |
| 7  | 5-аминоурацил (VII)                                    | 5-иодурацил (VIIa)                     | 41                   | 38                             |
| 8  | 2,4,6-трихлоранилин (VIII)                             | 2,4,6-трихлориодбензол (VIIIa)         | 63                   | 15                             |
| 9  | антраниловая кислота (IX)                              | <i>o</i> -иодбензойная кислота (IXa)   | 67                   | 80                             |
| 10 | <i>n</i> -аминобензойная кислота (X)                   | <i>n</i> -иодбензойная кислота (Xa)    | 80                   | 84                             |
| 11 | Натриевая соль <i>n</i> -аминосалициловой кислоты (XI) | <i>n</i> -иодсалициловая кислота (XIa) | 77                   | 80                             |
| 12 | <i>n</i> -анизидин (XII)                               | <i>n</i> -иоданизол (XIIa)             | 70                   | 61                             |
| 13 | <i>n</i> -аминодифенил (XIII)                          | <i>n</i> -иоддифенил (XIIIa)           | 81                   | 79                             |
| 14 | 2,4-динитроанилин (XIV)                                | 2,4-динитроиодбензол (XIVa)            | 38                   | 30                             |

В ходе данного исследования мы показали, что полученные предложенным методом соли диазония, как с электроноакцепторным заместителем, так и с электронодонорным заместителем не разлагаются и не теряют своих химических свойств в течение трех суток, и в пасте, и в сухом состоянии. Тозилат *n*-нитрофенилдиазония выдержанный месяц в сухом состоянии при комнатной температуре способен далее реагировать с KI с тем же выходом иодида (Ia), что указан в табл. 1. Подобная стабильность солей диазония в твердом состоянии является очень редким случаем, что и открывает новые перспективы их использования в различных процессах органического синтеза.

Попытки использования данной методологии иодирования в одностадийном режиме, т.е. одновременное растирание всех компонентов (ArNH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, *p*-TsOH, NaNO<sub>2</sub> и KI) не привели к успеху. Наблюдалось выделение газообразных компонентов и сильное потемнение реакционной

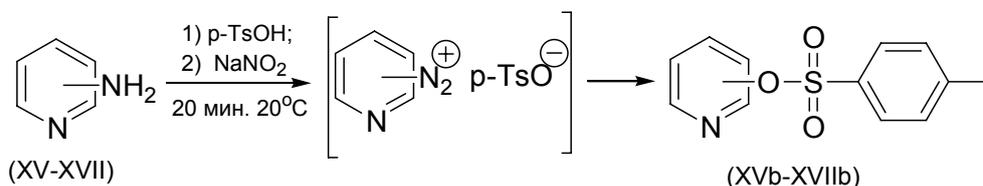
массы, в которой по данным ТСХ обнаруживалась сложная смесь, состоящая из исходного амина, соли диазония, арилиодида молекулярного иода и других продуктов. Вероятно, в присутствии KI, помимо диазотирования, происходит конкурирующий «захват» нитрозоний-катиона ( $\text{NO}^+$ ) высоконуклеофильным иодид-ионом с образованием нитрозилиодида (INO).

Нельзя также исключать и возможность образования нитрилиодида ( $\text{INO}_2$ ), который генерируется в качестве интермедиата в реакциях иода с нитритами или  $\text{N}_2\text{O}_4$ .

Таким образом, конкурирующее образование INO и  $\text{INO}_2$  прежде всего снижает концентрацию диазотирующего агента, что хорошо объясняет неполную конверсию аминов. Кроме того, нитрилиодид может выступать в качестве слабого иодирующего агента по отношению к ариламинам, что является причиной появления побочных продуктов.

## 2.2. Исследование реакции диазотирования аминопиридинов в пастообразном состоянии

Как оказалось, поведение в вышеописанной реакции аминопиридинов резко отличается от других исследуемых аминов - 2-, 3- и 4-аминопиридин (XV-XVII) при растирании в пасте с нитритом натрия и *p*-толуолсульфокислотой быстро образуют с умеренными выходами соответствующие тозилаты пиридинов  $\text{PyOTs-p}$  (XVb-XVIIb) (Таблица 2), что является новой реакцией для аминопиридинов. Данные тозилаты являются стабильными соединениями и не реагируют далее с иодистым калием.



**Таблица 2.** Результаты реакций аминопиридинов с нитритом натрия и *p*-толуолсульфокислотой.

| N  | Субстрат              | Продукт | Выход, % |
|----|-----------------------|---------|----------|
| 1. | 2-аминопиридин (XV)   | (XVb)   | 44       |
| 2. | 3-аминопиридин (XVI)  | (XVIb)  | 28       |
| 3. | 4-аминопиридин (XVII) | (XVIIb) | 22       |

Обнаруженная реакция представляет практическую ценность, поскольку тозилаты пиридинов ранее получались ацилированием гидроксипиридинов тозилхлоридом в безводном пиридине с техническими выходами не более 42% и дальнейшей сложной очисткой с использованием гексана, а в нашей реакции органические растворители не использовались вовсе. Тозилаты пиридинов представляют самостоятельный интерес, например как субстраты в реакции образования C-C связи (конденсация Судзуки).

Причиной подобного аномального поведения аминопиридинов в изученных условиях в отличие от других ариламинов (раздел 2.1) является относительно малая стабильность их солей диазония.

### 2.3. Визуальное микроскопическое исследование динамики реакций диазотирования-иодирования аминов в пасте и разработка нового препаративного варианта иододезаминирования в водных растворах \*

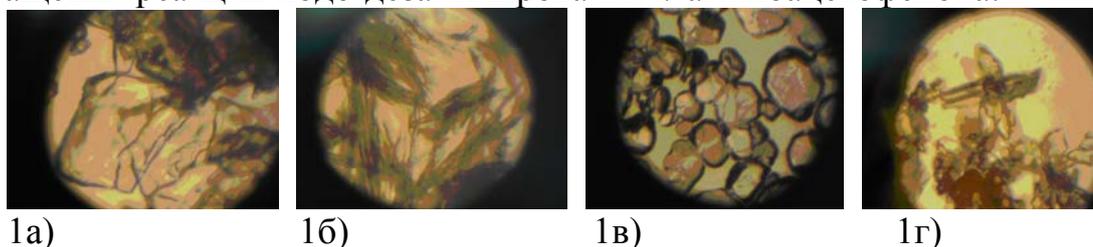
Для лучшего понимания природы происходящих в пастообразном состоянии реакций диазотирования-иодирования мы провели микроскопическое наблюдение динамики происходящих превращений с помощью бинокулярного светового микроскопа «Микромед 2» с 40- и 100-кратным увеличением. Надо отметить, что подобный метод исследования по понятным причинам является нетипичным и новым для органического синтеза. Данное исследование мы провели на примере иодо-дезаминирования *n*-аминоацетофенона. Получающиеся пасты представляют собой комбинацию жидкой и твердой фаз.

На рисунках 1 а-г приведены фотографии тонкого слоя паст различных стадий реакций данного амина с *n*-толуолсульфоокислотой, нитритом натрия и иодидом калия.

Рис. 1а представляет изображение слоя пасты исходного амина, существующего в форме пластинчатых кристаллов. После прибавления *p*-TsOH визуально наблюдается почти мгновенный (несколько секунд) переход пластинчатых кристаллов в игольчатые, которые являются толуолсульфонатной солью *n*-аминоацетофенона  $p\text{-NH}_3^+\text{-C}_6\text{H}_4\text{COMe } p\text{-TsO}^-$  (рис 1б). Дальнейшее прибавление к смеси нитрита натрия приводит в течение нескольких минут к преобразованию игольчатых кристаллов аммонийной соли в полиэдрические образования соответствующей соли диазония (рис. 1в). При последующем прибавлении KI наблюдается в тонком слое бурная самопроизвольная реакция с выделением пузырьков азота, и в течение 1-2 мин. происходит исчезновение кристаллов соли диазония и возникновение ромбических кристаллов конечного продукта – *n*-иодацетофенона (рис 1г).

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

**Рисунок 1.** Микроскопическое наблюдение динамики происходящих превращений реакции иодо-дезаминирования *n*-аминоацетофенона.



Полученные результаты демонстрируют очень редкий пример прямого визуального наблюдения динамики химической реакции с образованием и превращением исходных и промежуточных продуктов.

\* - этот раздел работы выполнялся совместно с аспирантом Семенищевой Н.И.

Таким образом, механизм иодо-дезаминирования аминов в пасте, как и следовало ожидать, оказывается в принципе сходным с теми же реакциями в растворе (однотипные ключевые промежуточные соединения). Однако в целом протекающие в этом коллоидном состоянии физико-химические процессы достаточно сложны и многообразны.

Отчасти с целью выявления специфических особенностей реакций диазотирования-иодирования в пастообразном состоянии мы впервые исследовали возможности иодирования изученных выше аминов в истинных водных растворах нитрита натрия и кислот (п-толуолсульфокислота и  $\text{NaHSO}_4$ ) действием  $\text{KI}$  при тех же соотношениях реагентов, что использовались для иодирования в пасте но в концентрациях примерно в 50 раз ниже. Оказалось, что в целом арилиодиды достаточно гладко образуются и в этих условиях (табл. 3). Сопоставление и анализ результатов иодирования в водной пасте и в водных растворах приводят к следующим заключениям. Так, все изученные амины можно разделить на три группы. В первой из них (I, III и XIII) выходы целевых арилиодидов и время реакции оказываются почти идентичными в пасте и в растворах. Амины второй группы (V, XII, IX и X) дают сопоставимые выходы арилиодидов в пасте и в растворе, но скорости реакций в растворе на порядок ниже (концентрационный фактор). И, наконец, 5-аминоурацил (VII), который в водных растворах частично диазотируется, но не дает продукта иодирования с  $\text{KI}$  даже в течение 25 ч. В реакционной массе, через 25 ч. по ТСХ виден только исходный амин (VII), соли диазония нет (отрицательная проба с  $\beta$ -нафтолом), возможно присутствуют ярко-оранжевые продукты азосочетания.

В целом эти результаты подтверждают высказанную выше гипотезу о многообразии химических и физико-химических процессов, протекающих в пастообразном состоянии, прежде всего в том отношении, что результаты реакций в пасте определяются не одной лишь растворимостью исходных и промежуточных продуктов реакций в жидкой фазе пастообразного состояния.

Кроме того, полученные в водных растворах результаты представляют и самостоятельный интерес для органического синтеза, поскольку обеспечивают достаточно высокие выходы широкого круга арилиодидов. Важным препаративным достоинством этого метода является и простота выполнения (комнатные температуры) сравнительно с традиционными методиками диазотирования-иодирования в растворах сильных кислот, где на стадиях диазотирования необходим жесткий температурный контроль.

**Таблица 3.** Сравнительный анализ реакции иодозаминирования в пасте и в водном растворе при комнатной температуре.

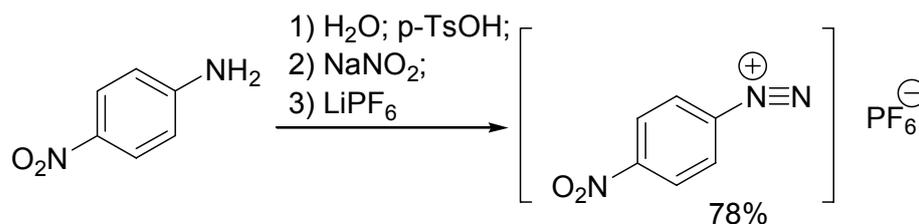
| № | Субстрат                             | Выход арилиодида (%) |                    |                        |                    |
|---|--------------------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|--------------------|
|   |                                      | В пасте              |                    | В растворе (время, ч.) |                    |
|   |                                      | p-TsOH               | NaHSO <sub>4</sub> | p-TsOH                 | NaHSO <sub>4</sub> |
| 1 | <i>n</i> -нитроанилин (I)            | 72                   | 68                 | 72 (0,5)               | 63 (0,5)           |
| 2 | <i>n</i> -аминоацетофенон (III)      | 75                   | 75                 | 73 (0,5)               | 68 (0,5)           |
| 3 | <i>n</i> -аминодифенил (XIII)        | 81                   | 79                 | 78 (0,5)               | 73 (0,5)           |
| 4 | <i>n</i> -анизидин (XII)             | 70                   | 61                 | 63 (24)                | 65 (24)            |
| 5 | <i>n</i> -иоданилин (V)              | 87                   | 52                 | 63 (24)                | 53 (24)            |
| 6 | Антралиловая кислота (IX)            | 67                   | 80                 | 60 (24)                | 53 (24)            |
| 7 | <i>n</i> -аминобензойная кислота (X) | 80                   | 84                 | 82 (24)                | 75 (25)            |
| 8 | 5-аминоурацил (VII)                  | 41                   | 38                 | 0 (25)                 | 0 (25)             |

#### 2.4 Получение тетрафторборатных и гексафторфосфатной солей диазония ароматических аминов.

В химии ароматических диазосоединений очень популярны тетрафторборатные и гексафторфосфатные соли ионов диазония ( $\text{ArN}_2^+\text{BF}_4^-$  и  $\text{ArN}_2^+\text{PF}_6^-$ ) поскольку эти соли относительно стабильны и не обладают взрывоопасными свойствами.

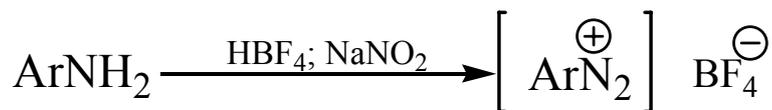
Тetraфторборатные и гексафторфосфатные соли получают, как правило двумя способами: взаимодействием соответствующих кислот ( $\text{HBF}_4$  и  $\text{HPF}_6$ ) или солей этих кислот с полученными обычным способом солянокислыми растворами диазосоединений и диазотированием растворенных в  $\text{HBF}_4$  или  $\text{HPF}_6$  аминов водным раствором  $\text{NaNO}_2$ .

На примере *n*-нитроанилина (I) мы впервые показали возможность очень простого и экологически безвредного синтеза соответствующей гексафторфосфатной соли диазония в пастообразном состоянии при растирании амина (1 ммоль), *p*-TsOH (3 ммоль), воды (5 ммоль), нитрита натрия (2 ммоль) и  $\text{LiPF}_6$  (1,5 ммоль) при комнатной температуре в течение 20 мин. Соль выделяли промывкой реакционной пасты водой.

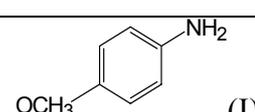
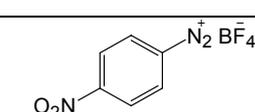
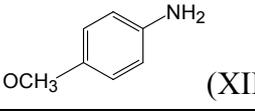
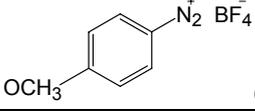
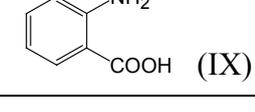
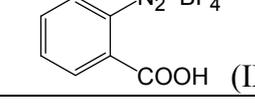


Кроме того, нами разработан и упрощенный метод получения ряда бортетрафторидных солей диазония. Реакция идет при комнатной температуре в пластиковой посуде, в течение 10 минут. К амину приливается борофтористоводородная кислота ( $\text{HBF}_4$  40%, 1,31 г/см<sup>3</sup>) и при

перемешивании добавляется нитрит натрия. Выпавшую в осадок соль диазония промывают небольшим количеством воды, этанолом и диэтиловым эфиром.



**Таблица 4.** Получение тетрафторборатных солей диазония

|    | Субстрат  | Продукт  | Выход,<br>Т.разл. °С | Лит. выход,<br>Т.разл. °С |
|----|---|--|----------------------|---------------------------|
| 1. |  (I)   |  (Ib)   | 85%<br>158-160       | 80-100%<br>156            |
| 2. |  (XII) |  (XIIb) | 68%<br>140-143       | 52-91%<br>139             |
| 3. |  (IX)  |  (IXb)  | 54%<br>123-125       | 0-46%<br>125              |

Строение полученных гексафторфосфатных и тетрафторборатных солей диазония доказывалось их температурами плавления (разложения), а в ряде случаев с помощью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

Нами была исследована возможность иодирования полученных солей на примере тетрафторборатов (Ib) и (IXb). Оказалось, что в сухом состоянии исследуемые соли не реагировали с KI. Тетрафторборат *n*-нитрофенилдиазония (Ib) (1 ммоль) реагировал с KI (2,5 ммоль) в присутствии воды (5 ммоль) за 10 мин. при комнатной температуре с 70%-ным препаративным выходом иодида, т. е. в условиях и с выходом аналогичным реакции с *n*-тозилат *n*-нитрофенилдиазония (см. раздел 2.1). Однако тетрафторборат *o*-карбоксифенилдиазония (IXb) в исследуемой реакции при комнатной температуре не реагирует с KI (в присутствии описанных количеств воды) в течение 10 часов, а при нагревании до 70-80 °С за 10 мин. образуется смесь, состоящая из *o*-иодбензойной и салициловой кислот. Таким образом, тетрафторборатные- и гексафторфосфатные соли диазония оказались малоперспективными субстратами.

Выражаю благодарность за оказанную помощь в проведении работы докторанту кафедры ОХОС Е.А.Краснокутской.

## Выводы

1. Впервые исследована реакционная способность агентов электрофильного иодирования:  $I_2$ ,  $ICl$ , N-иодсукцинимид,  $I_2/PhI(OAc)_2$ ,  $Me_4N^+ICl_2^-$  и установлены общие закономерности иодирования аренов, ароматических гетероциклов и кетонов в отсутствие органического растворителя. Показано, что скорости реакций и выходы продуктов иодирования в найденных условиях не уступают, а в ряде случаев превышают таковые сравнительно с традиционными процессами в органических растворителях.

2. Разработана принципиально новая, эффективная и экологически безопасная методология синтеза арилиодидов через реакции диазотирования в водных пастах.

3. Открытые реакции диазотирования-иодирования ароматических аминов в водных пастах имеют общий характер и позволяют получать арилиодиды, как с электронодонорными, так и электроноакцепторными заместителями в различных положениях кольца.

4. Открыта реакция прямого образования тозилоксиридинов из аминопиридинов при диазотировании в водном пастообразном состоянии.

5. Разработанные методы получения органических иодидов открывают перспективы принципиально новым технологиям иодирования, отвечающих современным требованиям органического синтеза и "Green Chemistry".

**Основное содержание диссертации опубликовано в работах:**

1. Краснокутская, Е.А. Сравнительное изучение активности иодирующих агентов в растворе и в твердой фазе / Е.А. Краснокутская, Ю.А. Лесина, Д.А. Горлушко, В.Д. Филимонов // Журн. орг. хим. – 2005. – Т. 41. – Вып. 6. – С. 876-880.
2. Краснокутская, Е.А. Изучение процессов иодирования в условиях механохимической активации в твердой фазе / Е.А. Краснокутская, Ю.А. Лесина, Д.А. Горлушко, М.Е. Трусова // Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий :Материалы III Всероссийской научно-практической конференции - Томск, 2-4 сентября 2004. – Томск. - Изд. ТПУ. - 2004. - с. 66-67.
3. Горлушко Д.А. Новый подход к синтезу арилиодидов на основе реакций иоддезаминирования в отсутствие растворителей / Д.А. Горлушко, Н.И. Семенищева, Е.А. Краснокутская // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: Материалы XVI Российской молодежной научной конференции – Екатеринбург, 25-28 апреля 2006. – с. 409.
4. Филимонов, В.Д. Прогрессивные методы синтеза иодсодержащих органических соединений в отсутствие растворителя / В.Д. Филимонов, Е.А. Краснокутская, Д.А. Горлушко, Н.И. Семенищева // Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности : Материалы Международной конференции по органической химии – Санкт-Петербург, 26-29 июня 2006. - С. 173-174.
5. Краснокутская Е.А. Новый подход к синтезу иодсодержащих органических соединений в условиях механической активации без растворителя / Е.А. Краснокутская, Н.И. Семенищева, Д.А. Горлушко, М.Е. Трусова // Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий: Материалы Международной научной конференции - Томск, 11-16 сентября 2006. – с. 309-310.