

На правах рукописи

СКОРОХОДОВ ВИКТОР ИВАНОВИЧ

**СОЗДАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ УНИВЕРСАЛЬНЫХ И
СУПЕРЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ ИОДИРУЮЩИХ СИСТЕМ
НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ СО СВЯЗЯМИ АЗОТ-ИОД**

02.00.03 - органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск – 2007

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

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент
Чайковский Витольд Казимирович

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
Мин Раиса Сергеевна

кандидат химических наук, доцент
Передерина Ирина Александровна

Ведущая организация: Алтайский государственный
технический университет им. И.И.
Ползунова (г. Барнаул)

Защита состоится « 11 » апреля 2007 г. в 14 ч 30 мин, на заседании
диссертационного совета Д 212.269.04 в 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 г. Томск, ул. Белинского, 53

Автореферат разослан « » марта 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук, доцент

Гиндуллина Т.М

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Иодпроизводные органических соединений находят разностороннее применение в органическом синтезе, биохимии и медицине. Их используют как противовирусные и противомикробные препараты, синтетические гормоны щитовидной железы, рентгено- и радиоконтрастные вещества. Иод в арилиодидах обладает уникальной подвижностью по сравнению с хлором и бромом и реакции его замещения служат простым способом введения в ароматическое кольцо различных функциональных групп. Это делает арилиодиды незаменимым строительным материалом в синтезе сложных молекул.

В то же время, синтез иодаренов, как правило, существенно более труден, чем соответствующих хлоридов и бромидов, а возможности известных в настоящее время иодирующих систем и реагентов в основном ограничены иодированием ароматических соединений от умеренно активированных до умеренно дезактивированных.

Диссертация развивает традиционное для кафедры органической химии и технологии органического синтеза ТПУ научное направление в области химии ароматических иодпроизводных и выполнялась по программе, поддержанной проектом Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 00-03-32812а),), Министерства Образования России (грант № Э02-5.0-176), а также в рамках госбюджетной темы Томского политехнического университета.

Цель работы: Создание и исследование универсальных и высокоактивных иодирующих систем и реагентов на основе соединений со связями азот-иод, способных взаимодействовать с широким кругом активированных и дезактивированных ароматических и некоторых гетероциклических соединений.

Научная новизна работы. Впервые на основе N-иодсукцинимиды (NIS) и 1,3-дииод-5,5-диметилгидантоина (DIH) созданы иодирующие системы, способные взаимодействовать с широким кругом активированных и дезактивированных ароматических и гетероциклических соединений. Открыты рекордные по активности новые системы, которые в отличие от существующих, позволяют иодировать сильно дезактивированные ароматические соединения

при 0 °С в течение нескольких секунд. Предложены методы генерации суперэлектрофильных интермедиатов иода растворением NIS и DIH в H₂SO₄ или CF₃SO₃H. Определена относительная селективность и активность новых систем. Обнаружен и объяснен эффект двойственной реакционной способности NIS в серной кислоте. Предложен метод регулирования электрофильной активности иодирующих агентов влиянием растворителя. Впервые прямым иодированием фенотиазина реагентами со связями N-I в ДМФА и H₂SO₄ получены иодпроизводные фенотиазина. Квантово-химическим методом изучено строение, пути возникновения и реакционная способность новых суперактивных электрофильных интермедиатов иода, возникающих при растворении NIS и DIH в H₂SO₄ и CF₃SO₃H.

Практическая значимость. На основании проведенных исследований созданы и предложены для использования в органическом синтезе новые доступные и универсальные иодирующие системы, позволяющие легко вводить иод в разнообразные ароматические и некоторые гетероциклические соединения. Разработаны удобные методы иодирования ароматических соединений с дезактивирующими заместителями при 0-20 °С. Предложен эффективный и дешевый метод синтеза N-иодсукцинимида.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на V и VII Российско-корейских международных симпозиумах по науке и технологии «KORUS» (Томск, 2001 г.; Ульсан, 2003 г.); Четвертом Всесоюзном симпозиуме по органическому синтезу (Москва, 2003 г.); Российской молодежной научно-практической конференции, посвященной 125-летию ТГУ (Томск, 2003 г.); III всероссийской науч. конф. «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий» (Томск, 2004 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи и 6 докладов на всероссийских и международных конференциях и симпозиумах.

Объем и структура работы. Работа изложена на 126 страницах, содержит 14 рисунков и 37 таблиц. Состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы из 177 наименований.

На защиту выносятся следующие научные положения: Иодирующие реагенты и иодирующие системы на основе N-иодсукцинимида, 1,3-дииод-5,5-

диметилгидантоина и методы иодирования ими ароматических соединений. Синтез N-иодсукцинимиды. Способы генерации суперэлектрофильного иода. Регулирование электрофильной активности среды. Механизм образования и строение суперэлектрофильных иодирующих частиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Иодирование аренов с использованием NIS

NIS всегда считался малоактивным реагентом, хотя как средство для иодирования ароматических соединений он известен давно. Реакции с его участием, проводимые в органических растворителях, как правило, требовали длительного времени. Нами, для выбора эффективной среды и оптимизации процесса при иодировании аренов с электронодонорными заместителями с использованием NIS, было исследовано иодирование 1,2,4,5-тетраметилбензола (дуrola) (**1a**) в органических растворителях: метаноле, этаноле, ацетонитриле, диоксане, тетрагидрофуране, уксусной и трифторуксусной кислотах. В качестве катализатора в систему NIS-органический растворитель вводилась серная кислота (1мл на 10 ммоль NIS).

Если при проведении реакции при $\sim 20^\circ\text{C}$ в отсутствие H_2SO_4 заметного изменения в субстрате нами отмечено не было в течение 1-2 ч, то после добавления в реакционную систему серной кислоты моноиоддуrol (**16**) в MeOH, EtOH, AcOH, CF_3COOH , CH_3CN начинал выпадать в осадок уже через 1-2 минуты, а количественное превращение исходного вещества (**1a**) в иоддуrol (**166**) происходило менее чем за 30 минут.

В органических растворителях в присутствии небольших количеств H_2SO_4 NIS легко при $0-20^\circ\text{C}$ иодирует другие алкилбензолы (**2a**, **3a**), некоторые полициклические углеводороды (**4a**, **5a**), ароматические амины (**6a-9a**), фенол, его эфиры (**10a-12a**) и жирноароматические кислоты (**13a-17a**) (таблица 1).

При иодировании соединений **1a-5a** и жирноароматических кислот **13a-17a** лучшие результаты получены в AcOH, для синтеза иодпроизводных ариламинов **6a-9a**, фенола и его эфиров **10a-12a** наиболее эффективным оказался EtOH.

*Таблица 1. Иодирование ароматических соединений системой
NIS-органический растворитель -H₂SO₄*

Субстрат	Растворитель	Т-ра, °С	Время р-ции, мин.	Продукт	Выход, %
Дурол (1а)	АсОН	20	30	Иоддурол (1б)	76
Дурол (1а)	АсОН	20	60	Диiodдурол (1в)	74
Мезитилен (2а)	АсОН	20	30	Иодмезитилен (2б)	65
Мезитилен (2а)	АсОН	20	60	Диiodмезитилен (2в)	76
Мезитилен (2а)	АсОН	20	60	Триiodмезитилен (2г)	78
<i>n</i> -Ксилол (3а)	АсОН	20	30	2,5-Диiod-1,4-диметилбензол (3б)	62
Дифенил (4а)	АсОН	20	180	4,4'-Диiodдифенил (4б)	75
Флуорен (5а)	АсОН	20	60	2,7-Диiodфлуорен (5б)	41
Анилин (6а)	EtОН	0	10	4-Иоданилин (6б)	44
Анилин (6а)	EtОН	20	15	2,4,6-Триiodанилин (6в)	95
4-Иоданилин (6б)	EtОН	20	15	2,4,6-Триiodанилин (6в)	95
Ацетанилид (7а)	EtОН	20	30	4-Иодацетанилид (7б)	85
4-Нитроанилин (8а)	EtОН	20	30	2-Иод-4-нитроанилин (8б)	73
Дифениламин (9а)	EtОН	0	5	4,4'-Диiodдифениламин (9б)	65
Анизол (10а)	EtОН	20	10	<i>n</i> -Иоданизол (10б)	81
Дифениловый эфир(11а)	EtОН	20	30	4,4'-Диiodдифениловый эфир (11б)	38
Фенол (12а)	EtОН	20	30	2,4,6-Триiodфенол (12б)	64
Фенилуксусная кислота (13а)	АсОН	20	60	<i>n</i> -Иодфенилуксусная кислота (13б)	55
15-Фенил-3-метилпента-декановая кислота (14а)	АсОН	20	60	15-(<i>n</i> -Иодфенил)-3-метилпентадекановая кислота (14б)	39
14-Фенилтетрадекановая кислота (15а)	АсОН	20	60	14-(<i>n</i> -Иодфенил)-тетрадекановая кислота (15б)	41
9-Фенилнонановая кислота (16а)	АсОН	20	60	9-(<i>n</i> -Иодфенил)нонановая кислота (16б)	49
3-Фенилпропановая кислота (17а)	АсОН	20	60	3-(<i>n</i> -Иодфенил)пропановая кислота (17б)	53

Использование N-иодсукцинимиды для иодирования ароматических соединений с электроноакцепторными группами считалось невозможным до тех пор, пока Дж. Ола в 1993 г не показал, что электрофильная активность NIS резко повышается в $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, и он может иодировать нитробензол и ряд других дезактивированных ароматических соединений при 20 °C за 2ч. Мы нашли, что NIS является очень активным иодирующим реагентом не только в относительно дорогой $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, но и в доступной H_2SO_4 .

Таблица 2. Иодирование дезактивированных ароматических соединений реагентом на основе NIS в серной кислоте.

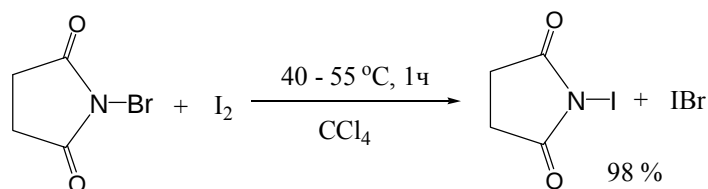
Субстрат	Время, мин	Т-ра р-ции, °C	Продукт	Выход, %
Нитробензол (18a)	90	0	3-Иоднитробензол (18б)	77
Нитробензол (18a)	20	20	3-Иоднитробензол (18б)	79
4-Нитротолуол (19a)	30	0	2-Иод-4-нитротолуол (19б)	55
4-Нитротолуол (19a)	80	20	2,5-Дииод-4-нитротолуол (19в)	68
2-Нитротолуол (20a)	45	0	4-Иод-2-нитротолуол (20б)	41
Бензойная кислота (21a)	120	0	3-Иодбензойная кислота (21б)	42
4-Фторбензойная кислота (22a)	100	0	3-Иод-4-фторбензойная кислота (22б)	73
Бензальдегид (23a)	30	0	3-Иодбензальдегид (23б)	80
Бензофенон (24a)	30	0	3,3'-Дииодбензофенон (24б)	63
Флуоренон (25a)	30	0	2,7-Дииодфлуоренон (25б)	35
Фенантренхинон (26a)			2,7-Дииодфенантренхинон (26б)	
Иодбензол (27a)	30	0	2,3,5,6-Тетраиодбензол (27б)	70
4-Нитрохлорбензол	180	20	1-Хлор-2-иод-4-нитробензол (28б)	72
4-Нитробромбензол	180	20	1-Бром-2-иод-4-нитробензол (29б)	80
4-Нитроиодбензол (30a)	180	20	1,2-Дииод-4-нитробензол (30б)	74
Бензил (31a)	40	0	3,3'-Дииодбензил (31б)	85

NIS легко растворяется в 90 % H_2SO_4 , образуя темно-коричневый раствор. Интермедиат электрофильного иода, содержащийся в этом растворе, быстро реагирует при 0-20 °C со многими дезактивированными аренами с образованием иодаренов **18б-31б** (Таблица 2).

При исследовании этой реакции нами была обнаружена двойственная

активность растворов NIS. С использованием эквивалентных количеств раствора NIS и нитробензола (**18a**) в течение 15-20 мин происходит ~ 50 % конверсия субстрата **18a** в 3-иоднитробензол (**186**), а дальнейшее превращение оставшейся части арена **18a** протекает намного медленнее (~19-20 ч). При использовании 2-кратного избытка раствора реакция при 20 °С проходит полностью за 18-20 мин, при 0 °С за 1,5 ч.

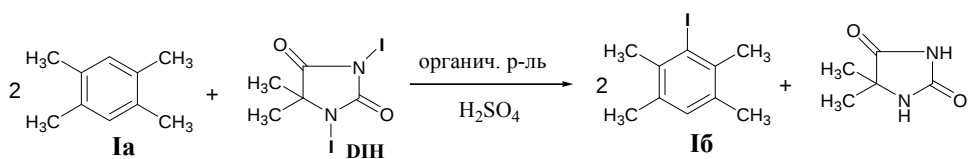
NIS, традиционно получаемый из сукцинимиды и окиси серебра, является достаточно дорогим реактивом. Поэтому нами был разработан удобный и дешевый способ его получения из бромсукцинимиды и иода в CCl₄.



2. Иодирование ароматических соединений с использованием 1,3-диод-5,5-диметигидантоина

1,3-Дииод-5,5-диметигидантоин (DIH) ранее был использован Орази и Кораллом для иодирования ароматических субстратов с повышенной электронной плотностью. Но метод не получил широкого распространения, вероятно, из-за использования в качестве растворителя ацетона, который в условиях реакции образует слезоточивый α-иодацетон.

Подбор растворителя и оптимизация условий реакции с использованием в качестве модельного соединения дуrola **1a** показал, что из опробованных растворителей (метанол, этанол, уксусная кислота, ацетонитрил, ацетон, диоксан, тетрагидрофуран) для синтеза соединения **16** лучшие результаты получены в AcOH.



Система DIH-АсОН-Н₂SO₄ оказалась эффективна и при иодировании мезитилена (**2а**), *n*-ксилола (**3а**), дифенила (**4а**) и фенилуксусной кислоты (**13а**). Однако в случае ариламинов (**6а-9а**) и эфиров фенолов (**10а-12а**) после оптимизации процесса лучшие результаты получены в этаноле, а флуорена (**5а**) в диоксане (таблица 3).

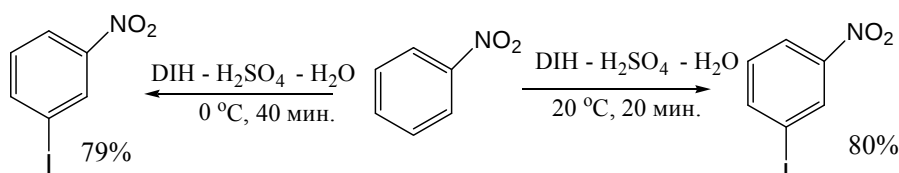
Таблица 3. Иодирование активированных аренов системой DIH- H₂SO₄ - органический растворитель

Субстрат	Растворитель	Т-ра, °С	Время р-ции, мин.	Продукт	Выход, %
Дурол (1а)	АсОН	20	30	Иоддурол (1б)	71
Дурол (1а)	АсОН	20	60	Диоддурол (1в)	80
Мезитилен (2а)	АсОН	20	10	1-Иод-2,4,6-триметилбензол (2б)	62
Мезитилен (2а)	АсОН	20	20	1,3-Диод-2,4,6-триметилбензол (2в)	75
Мезитилен (2а)	АсОН	20	30	1,3,5-Трииод-2,4,6-триметилбензол (2г)	77
<i>n</i> -Ксилол (3а)	АсОН	20	30	2,5-Диод-1,4-диметилбензол (3б)	52
Дифенил (4а)	EtОН	20	180	4,4'-Диоддифенил (4б)	86
Флуорен (5а)	Диоксан	20	60	2,7'-Диодфлуорен (5б)	75
Анилин (6а)	EtОН	0	20	2,4,6-Иоданилин (6б)	94
Анилин (6а)	EtОН	0	20	4-Иоданилин (6б)	40
4-Иоданилин (6б)	EtОН	20	15	2,4,6-Трииоданилин (6в)	95
Ацетанилид (7а)	EtОН	20	30	4-Иодацетанилид (7б)	65
4-Нитроанилин (8а)	EtОН	20	30	2-Иод-4-нитроанилин (8б)	80
Дифениламин (9а)	EtОН	0	15	4,4'-Иоддифениламин (9б)	55
Анизол (10а)	EtОН	10	20	4-Иоданизол (10б)	97
Дифениловый эфир (11а)	EtОН	20	15	4,4'-Диоддифениловый эфир (11б)	32
Фенол (12а)	EtОН	20	30	2,4,6-Трииодфенол (12б)	80
Фенилуксусная кислота (13а)	АсОН	20	60	4-Иодфенилуксусная кислота (13б)	35

Наши исследования показали, что DIH, не менее чем NIS, перспективен и как реагент для иодирования дезактивированных ароматических соединений.

Он хорошо растворяется в 90 %-ной серной кислоте, образуя темно-коричневый раствор.

Иодирование нитробензола (**18a**) этим раствором протекает при 0 - +3 °С в 90 % серной кислоте за 60 мин с выходом 3-иоднитробензола (**18б**) до 79 %, а при комнатной температуре за 20 мин.



Реагент, полученный на основе DIH в 90 %-ной серной кислоте, позволяет иодировать и другие дезактивированные ароматические соединения в интервале температур 0 - +20 °С за 15-180 минут (таблица 4).

Таблица 4. Иодирование дезактивированных ароматических соединений реагентом на основе DIH в серной кислоте

Субстрат	Время, мин	Т-ра р-ции, °С	Продукт	Выход, %
Нитробензол (18a)	40	0	3-Иоднитробензол (18б)	79
Нитробензол (18a)	20	20	3-Иоднитробензол (18б)	80
4-Нитротолуол (19a)	80	0	2-Иод-4-нитротолуол (19б)	63
4-Нитротолуол (19a)	80	20	2,5-Дииод-4-нитротолуол (19в)	82
2-Нитротолуол (20a)	45	0	4-Иод-2-нитротолуол (20б)	49
Бензойная кислота (21a)	120	0	3-Иодбензойная кислота (21б)	94
4-Фторбензойная кислота (22a)	100	0	3-Иод-4-фторбензойная кислота (22б)	80
Бензальдегид (23a)	30	0	3-Иодбензальдегид (23б)	60
Бензофенон (24a)	30	0	3,3'-Дииодбензофенон (24б)	79
Иодбензол (27a)	30	0	2,3,5,6-Тетраиодбензол (27б)	70
1,4-Дииодбензол (27в)	120	0	2,3,5,6-Тетраиодбензол (27б)	50
4-Нитрохлорбензол (28a)	180	20	1-Хлор-2-иод-4-нитробензол (28б)	72
4-Нитробромбензол (29a)	180	20	1-Бром-2-иод-4-нитробензол (29б)	80
4-Нитроиодбензол (30a)	180	20	1,2-Дииод-4-нитробензол (30б)	74
Бензил (31a)	40	0	3,3'-Дииодбензил (31б)	85

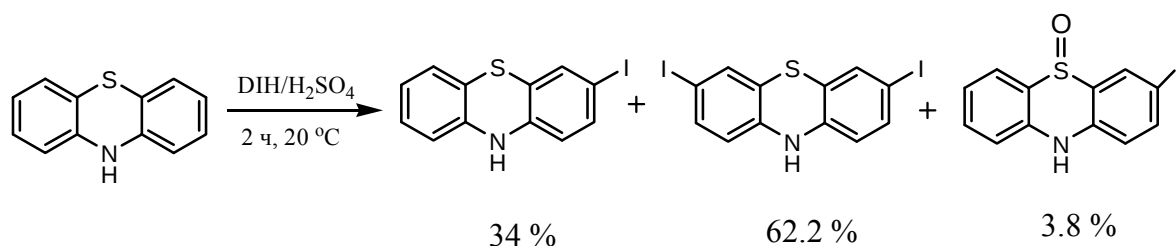
2. Иодирование фенотиазина N-иодсодержащими реагентами

Фенотиазин (ФТА) и его производные представляют большой практический интерес для органического синтеза, препаративной химии и медицины. Фенотиазиновые фрагменты входят в структуры органических красителей, нейролептических препаратов, антиоксидантов и ингибиторов полимеризации. Однако о прямом введении атома иода в структуру ФТА какая-либо информация отсутствует.

Нами были проведены попытки прямого иодирования фенотиазина N-иодсодержащими реагентами. Учитывая легкую окисляемость фенотиазина, мы пытались подобрать мягкие условия для проведения реакции (этанол, ацетонитрил, 0-20 °С, в нескольких экспериментах добавляли каталитические количества H_2SO_4). Но фенотиазин, как с добавкой H_2SO_4 так и без нее, подвергался окислению с образованием соединений, не содержащих иод, предположительно, хиноидной структуры или родственных сульфоксидам. Зафиксировать по ТСХ иодпроизводные фенотиазина удалось при замене этанола и ацетонитрила на амины (диэтиламин, пиридин, диметилформамид) и использовании в качестве реагентов DIH, NIS или TIG. В диметилформамиде реакция протекала за 1.5-2 ч, в пиридине и диэтиламине часть исходного субстрата оставалась непрореагировавшей даже при стоянии реакционной массы при комнатной температуре в течение нескольких дней.

Неожиданные результаты были получены при взаимодействии фенотиазина с DIH и NIS в водном 90 % растворе серной кислоты ($d = 1.814$). Известно, что иодароматические соединения с повышенной π -электронной плотностью (иодфенолы, иодариламины и др.) в растворах сильных кислот подвергаются протодезиодированию. Однако, оказалось, что иод- и диодфенотиазины в H_2SO_4 образуются в значительном количестве.

ХМС анализом были идентифицированы продукты, образовавшиеся при иодировании фенотиазина с использованием DIH в H_2SO_4 .



Исследования показали, что иодпроизводные ФТА являются лабильными соединениями. Они в значительной степени деиодируются при длительном действии раствора Na_2SO_3 , а также при разделении на сорбентах (Al_2O_3 , SiO_2). Поэтому, несмотря на удовлетворительный общий выход смеси иодпроизводных (75-80 %), препаративно в чистом виде нам удалось выделить только незначительное количество 3-иодфенотиазина (~ 2 %).

3. Оценка активности и региоселективности суперэлектрофильных иодирующих систем

Для оценки активности и селективности исследуемых методов мы сравнили состав продуктов реакций при иодировании 2-нитротолуола системами $\text{NIS-H}_2\text{SO}_4$, $\text{DIH-H}_2\text{SO}_4$ и $\text{TIG-H}_2\text{SO}_4$.

Детальные исследования продуктов реакции *o*-нитротолуола с системами $\text{DIH-H}_2\text{SO}_4$, $\text{NIS-H}_2\text{SO}_4$ и $\text{TIG-H}_2\text{SO}_4$ методом ХМС (таблица 5), показали, что во всех случаях образовывалась смесь только монозамещенных продуктов.

Таблица 5. Иодирование 2-нитротолуола в H_2SO_4 ($d=1.814$) при 0 °С.

№	Реагент	Отношение субстрат:	Время, мин.	Отношение <i>орто</i> : <i>пара</i> ,	α	Остаток исходного
1	DIH	1:1	30	23 : 77	0.299	0
2	NIS	1:2	30	11 : 89	0.124	0
3	TIG	1:0.5	30	16 : 81	0.198	0
4	DIH	2:1	60	18 : 82	0.220	32
5	NIS	1:1	60	8 : 92	0.087	34
6	TIG	1:0.25	60	14 : 86	0.162	30

Использование вместо серной кислоты более кислой $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ снизило степень региоселективности, но в $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ активность реагентов изменилось на противоположную.

Таблица 6. Иодирование 2-нитротолуола в CF_3SO_3H при 0 °C

Реагент	Отношение субстрат: реагент	Время, мин.	Отношение орто : пара,	α	Количество исходного
DIH	1:1	15	21.3 : 76.5	0.278	2.2
NIS	1:2	15	27.7 : 71	0.390	1.3
TIG	1:0,5	15	24.9 : 71.5	0.348	3.6

В CF_3SO_3H , несмотря на двукратный избыток реагентов, ди- и полизамещенных иодированных веществ по данным ХМС в смесях продуктов не обнаружено (таблица 6).

Иодирование нитробензола **18a** в CF_3SO_3H при использовании стехиометрических количеств взаимодействующих веществ при 0 °C протекает не более чем с 50-60 % конверсией субстрата. Однако использование двукратного количества NIS, DIH и TIG приводит к полному превращению субстрата в иодированный продукт **18б** и реакция при этом заканчивается менее чем за 1 мин (таблица 7).

Таблица 7. Иодирование нитробензола в CF_3SO_3H

Реагент	Соотношение субстрат: реагент	Время	Температура, °C	Выход продукта, %
NIS	1:1	1 мин	0	50
NIS	1:1	4ч	20	69
NIS	1:2	1 мин	0	86
DIH	1:1	1 мин	0	79
TIG	1:0.5	1 мин	0	82

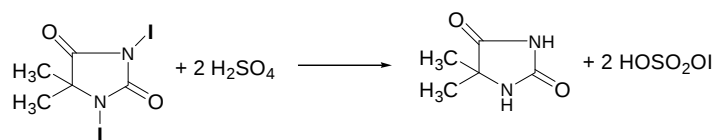
5. Механизм образования и структура электрофильных иодирующих частиц¹

Анализ спектров ЯМР ^{13}C сернокислотных растворов DIH при 20 °C показал, что уже через несколько минут после растворения DIH в спектрах присутствуют только сигналы двух карбонильных групп незамещенного протонированного 5,5-диметилгидантоина при 159.5 и 182.6 м.д. Сигналы

¹ Консультант данной части работы к.х.н. Е.А.Краснокутская

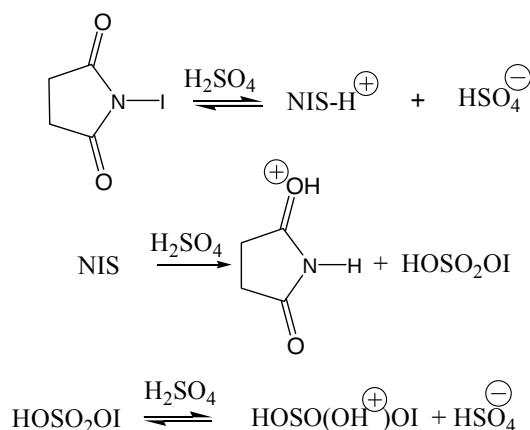
полностью идентичны соответствующим сигналам спектра эталонного 5,5-диметилгидантоина в H_2SO_4 .

Полученный результат свидетельствует о том, что сначала оба атома иода DIH переходят в серную кислоту, замещаясь на протон, а уже затем осуществляется иодирование.



Спектр ЯМР ^{13}C раствора NIS в H_2SO_4 при $20\text{ }^\circ\text{C}$ показывает наличие двух сигналов карбонильных групп при 188.3 и 191.0 м.д. с относительными интенсивностями 55 : 45. Эти сигналы сдвинуты на 10.7 и 12.6 м.д. в слабые поля, сравнительно с сигналами NIS и эталонного сукцинимид в растворах DMSO-d_6 , что дает основания отнести сигнал при 188.3 м.д. к протонированному сукцинимиду, а сигнал при 191.0 м.д. - к протонированной форме NIS-H^+ . Следовательно, NIS быстро теряет более половины атомов иода после растворения в серной кислоте, но полного его ацидолиза в сукцинимид не происходит даже при стоянии раствора в течение двух суток.

Из этого нами был сделан вывод, что в сернокислотном растворе иодсукцинимид может содержаться два типа иодирующих частиц обладающих различной электрофильной активностью. Предположительно, NIS^+H и $\text{HOSO}(\text{OH}^+)\text{OI}$. Полученные результаты в целом согласуются со следующей схемой:



С целью теоретического определения влияния строения NIS, DIH , HOSO_2OI , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OI}$ (**R-X-I**) на их иодирующую активность нами впервые

проведены неэмпирические квантово-химические расчеты DFT методом B3LYP/6-311G* с использованием натуральных орбиталей связи. Расчеты проводились с помощью стандартного пакета программ GAUSSIAN 98W (таблица 9). Для атомов H, N, C, O, F, S использовали полноэлектронный базисный набор 6-311G(d).

Согласно расчетам, дефицит электронной плотности на атоме иода в исследуемых соединениях растет в следующем ряду:



В этом же ряду увеличивается степень поляризации связи X-I и уменьшается индекс Виберга, отражающий порядок связи.

Для анализа приняты следующие, наиболее стабильные формы протонированных структур таких реагентов:

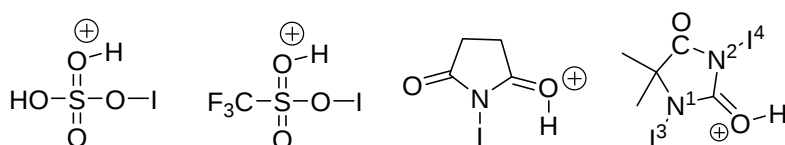
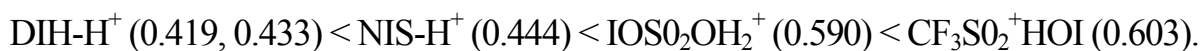


Таблица 9. Заряды по Малликену на атомах иода $q(I)$ и гетероатома $q(X)$ (q/e), длины связей X-I, индекс Виберга (W_{X-I}), а также энергии HСМО и их локализация на атомах соединений RX-I и их протонированных форм.

Соединение	$q(I)$	$q(X)$	X-I, nm	W_{X-I}
IOSO ₂ OH	0.376	-0.575	2.065	0.742
IOSO ₂ OH ₂ ⁺	0.590	-0.553	2.119	0.588
CF ₃ SO ₂ OI	0.400	-0.581	2.064	0.727
CF ₃ SO(OH ⁺)OI	0.603	-0.545	2.116	0.574
NIS	0.273	-0.598	2.065	0.797
NIS-H ⁺	0.444	-0.585	2.080	0.765
DIH	0.268 I ³	-0.619 N ¹	2.063 N ¹ -I ³	0.811 N ¹ -I ³
	0.289 I ⁴	-0.625 N ²	2.063 N ² -I ⁴	0.795 N ² -I ⁴
DIH-H ⁺	0.433 I ⁴	-0.629 N ²	2.078 N ¹ -I ³	0.761 N ² -I ⁴
	0.419 I ³	-0.586 N ¹	2.078 N ² -I ⁴	0.762 N ¹ -I ³

В случае DIH возможно альтернативное протонирование по двум неэквивалентным карбонильным группам, но более стабильной (примерно на 105.84 кДж/моль) оказывается форма DIH-H⁺ с протонированием C=O группы карбамидного фрагмента -NCON-.

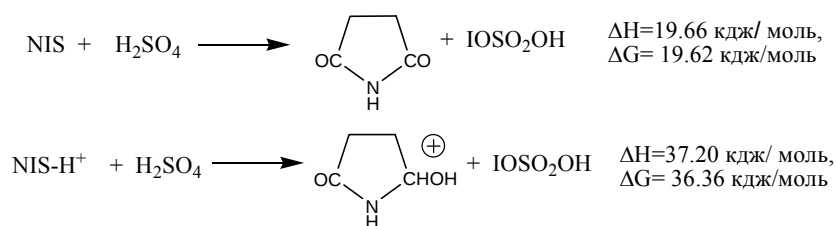
Протонирование приводит к заметному возрастанию электрофильности иода. Дефицит электронной плотности на атоме иода протонированных форм исследуемых соединений возрастает в следующем ряду:



В том же порядке наблюдается тенденция к возрастанию длин связей X-I, их поляризации и уменьшению индекса Виберга.

Известно, что гипогалоидные соединения, а также N-галоидимиды и амиды в зависимости от условий реакции и типа субстрата проявляют как свободнорадикальную, так и электрофильную активность. Мы вычислили энтальпии и свободные энергии гомолитического и гетеролитического разрывов связи гетероатом (O, N) – иод исследуемых соединений, как в нейтральной, так и протонированной формах (таблица 11).

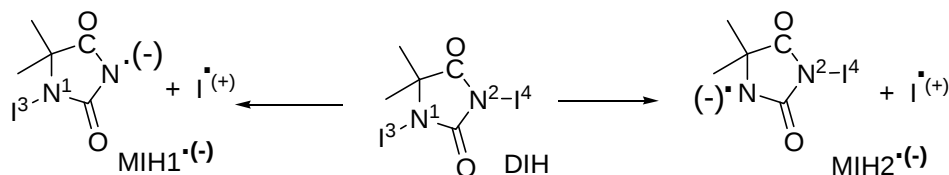
Заметно большая электрофильность интермедиата $\text{IOS}(\text{O})(\text{OH}^+)\text{OH}$ сравнительно с NIS-H^+ хорошо объясняет факт двойственной реакционной способности NIS в серной кислоте, при этом расчеты предсказывают, что за более активную компоненту реакционной смеси ответственен продукт переноса иода от NIS в серную кислоту - $\text{IOS}(\text{O})(\text{OH}^+)\text{OH}$. Результаты термодимических расчетов реакций обмена иода NIS и NIS-H^+ с серной кислотой приведены на схеме.



Сравнительно невысокие положительные значения величин ΔH и ΔG приведенных реакций подтверждают термодинамическую возможность переноса иода в серную кислоту с учетом ее намного большего количества и хорошо объясняют вышеприведенные данные ЯМР-спектроскопии о том, что в растворе NIS в серной кислоте существуют примерно в эквивалентных количествах как протонированная форма NIS (NIS-H^+), так и сукцинимид.

Для DIN вычислены термодинамические параметры отщепления атома иода из положений 1 и 2 с образованием соответственно радикальных и

анионных частиц 2-иод-5,5-диметилгидантоина (MIN_2^- , $\text{MIN}_2^{\cdot(-)}$) и 1-иод-5,5-диметилгидантоина (MIN_1^- , $\text{MIN}_1^{\cdot(-)}$).



Подобным образом рассчитывались и энергии разрыва двух типов связей N-I в протонированной форме DIH-H^+ . Расчеты предсказывают, что в нейтральных средах после потери одного атома иода DIH наиболее термодинамически вероятным будет образование 2-иод-5,5-диметилгидантоина (MIN_2), но в протонированной форме DIH-H^+ обе связи N-I имеют практически одинаковые прочностные характеристики.

Таблица 11. Вычисленные методом B3LYP/6-311G энтальпии и свободные энергии реакций соединений со связями X-Hlg в свободной и протонированных формах, кДж/моль*

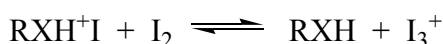
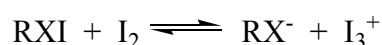
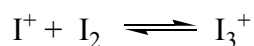
№	Реакция	ΔH	ΔG
1	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OI} \rightarrow \text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^\cdot + \text{I}^\cdot$	138.27	97.65
2	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OI} \rightarrow \text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}^\cdot + \text{I}^\cdot$	690.2	656.46
3	$\text{CF}_3\text{SOO}(\text{H}^+)\text{OI} \rightarrow \text{CF}_3\text{SO}_3\text{H} + \text{I}^+$	158.48	124.07
4	$\text{IOSO}_2\text{OH} \rightarrow \text{HOSO}_2\text{O}^\cdot + \text{I}^\cdot$	140.07	98.91
5	$\text{IOSO}_2\text{OH} \rightarrow \text{HOSO}_2\text{O}^\cdot + \text{I}^+$	734.62	697.5
6	$\text{IOSOO}(\text{H}^+)\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{I}^+$	157.42	123.44
7	$\text{NIS} \rightarrow \text{Сукцинимид}^\cdot + \text{I}^\cdot$	238.43	209.5
8	$\text{NIS} \rightarrow \text{Сукцинимид}^\cdot + \text{I}^+$	915.64	879.23
9	$\text{NIS-H}^+ \rightarrow \text{Сукцинимид} + \text{I}^+$	269.98	232.26
10	$\text{DIH} \rightarrow \text{MIN}_2 + \text{I}^\cdot$	160.9	122.81
11	$\text{DIH} \rightarrow \text{MIN}_2^- + \text{I}^+$	887.25	851.05
12	$\text{DIH} \rightarrow \text{MIN}_1^\cdot + \text{I}^+$	204.41	171.03
13	$\text{DIH} \rightarrow \text{MIN}_1^- + \text{I}^+$	867.59	837.69
14	$\text{DIH-H}^+ \rightarrow \text{MIN}_1 + \text{I}^+$	269.56	235.62
15	$\text{I}_2 + \text{I}^+ \rightarrow \text{I}_3^+$	-228.2	-201.6
16	$\text{NIS} + \text{I}_2 \rightarrow \text{Сукцинимид}^\cdot + \text{I}_3^+$	687.58	677.63
17	$\text{NIS-H}^+ + \text{I}_2 \rightarrow \text{Сукцинимид} + \text{I}_3^+$	41.92	30.62

Из литературных источников известно (Аротский и др.), что синие сернокислотные растворы интермедиатов иода, которые поглощают при 640,

500, 410 нм, содержат ионы I^+ , а темно-коричневые, поглощающие при 460 и 290 нм, и обладающие повышенной электрофильностью, относят к содержащим I_3^+ .

Анализ электронных спектров, полученных нами растворов электрофильного иода, генерированного при растворении NIS или DIH в серной кислоте свидетельствует в пользу присутствия в них катиона I_3^+ . Оба раствора имеют темно-коричневый цвет. Раствор NIS поглощает при 450, 289 и 240 нм, а раствор DIH при 448, 288, 251, 209 нм.

Мы предполагаем, что относительно малая энергия гомолитической диссоциации связей гетероатом – иод может приводить к образованию молекулярного иода после рекомбинации свободных радикалов иода. В свою очередь, образующийся иод способен взаимодействовать с электрофильным иодом I^+ , а также нейтральными и протонированными формами агентов RXI, образуя некоторое равновесное количество трииодкатиона I_3^+ в реакционных растворах.



В таблице 11 приведены вычисленные термодинамические характеристики реакций образования иона I_3^+ . Результаты показывают термодинамическую выгодность получения I_3^+ из I_2 и I^+ и существенно более высокую долю распада протонированных форм $RXIH^+$ до I_3^+ , нежели до катиона I^+ в кислотных средах, или радикала иода при гомолизе связей X-I.

Однако, несмотря на доказательства присутствия в кислотных иодирующих системах I_3^+ , нельзя утверждать, что он является единственным иодирующим агентом. Исходя из стехиометрии реакции, более вероятно, что иодирование осуществляется не только катионом I_3^+ , а набором электрофильных иодирующих частиц, которыми, согласно расчетам, являются протонированные формы $HO\text{SO}_2OI$ или $CF_3\text{SO}_2OI$ и I_3^+ (при использовании DIH), а в случае NIS, следует учитывать и протонированную форму N-иодсукцинимида.

Выводы

1. Предложены новые иодирующие системы NIS- H_2SO_4 -органический растворитель и DIH- H_2SO_4 -органический растворитель для эффективного

иодирования алкилбензолов, ариламинов, эфиров фенолов, полициклических ароматических углеводородов.

2. Растворением N-иодсукцинимиды или 1,3-дииод-5,5-диметилгидантоина в серной кислоте получены новые реагенты, которые позволяют иодировать нитротолуолы, нитробензол, галогеннитробензолы, бензойные кислоты, различные ароматические моно-, и дикарбонильные соединения при 0-20 °С.

3. На примере иодирования *o*-нитротолуола определена относительная селективность и активность реагентов со связями N-I в H₂SO₄ и CF₃SO₃H.

4. Показано, что двукратный мольный избыток иодирующего реагента и замена H₂SO₄ на CF₃SO₃H приводит к рекордному увеличению скорости процесса и реакция иодирования нитроаренов протекает при 0 °С за несколько секунд.

5. Впервые прямым иодированием фенотиазина реагентами со связями N-I в ДМФА и H₂SO₄ получены иодпроизводные фенотиазина. Произведен ХМС-анализ реакционных смесей. Выделен 3-иодфенотиазин. Подтверждена его структура.

6. Предложены и обоснованы пути возникновения новых суперактивных иодирующих реагентов. Обнаружен и объяснен эффект двойственной реакционной способности N-иодсукцинимиды в серной кислоте. Впервые неэмпирическими квантово-химическими методами изучено строение и реакционная способность ряда соединений со связями X-I (X=O,N).

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Скороходов В.И. Синтез и использование N-иодсукцинимиды в H₂SO₄ как эффективного реагента для иодирования дезактивированных ароматических соединений. // ЖОрХ. - 2001. - т. 37. - вып.10. - с.1572-1573.

2. Chaikovski V.K., Filimonov V.D., Skorokhodov V.I. Comparative iodination by N-iodoimines of activated arenes in organic solvents at the presence of the catalytic additives of H₂SO₄ . // KORUS – 2001. Proceedings the 5th Korea-Russia International Symposium on Science and Technology. 2001. Tomsk Polytechnic University, Tomsk Russia. (26 june – 3 july. V. 2. – p. 192 – 195.

3. Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Скороходов В.И. Иодирование ароматических соединений N-иодсукцинимидом в органических растворителях в присутствии H_2SO_4 . // Известия вузов. Химия и хим. технол. – 2002. - т. 43. - вып. 3. - с. 48-51.

4. Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Скороходов В.И., Сарычева Т.А., Харлова Т.С. Иодирование ароматических α -дикетонов новыми суперэлектрофильными реагентами // Известия вузов. Химия и хим. технол. 2002, т. 43, вып. 3, с.45-47.

5. Скороходов В.И. 1,3-дииод-5,5-диметилгидантоин как универсальный иодирующий реагент //«Получение и свойства веществ и полифункциональных материалов, диагностика, технологический менеджмент» Материалы Российской молодежной научно-практической конференции, посвященной 125-летию ТГУ - Томск ТГУ, 21-22 мая 2003. - Томск: Изд. ТГУ, 2003. - с. 65-66.

6. Филимонов В.Д., Чайковский В.К., Краснокутская Е.А., Лесина Ю.А., Скороходов В.И. Возможности, ограничения и перспективы прямого иодирования ароматических и гетероциклических соединений //IV всероссийский симпозиум по органической химии - Москва, 5-7 июля 2003. - Москва : Кембридж, 2003. - с. 174 (полный текст www.chembridge.ru).

7. Filimonov V.D., Chaikovski V.K., Krasnokutskaja E.A., Lesina Yu.A., Skorohodov V.I. Scopes and perspectives of iodination of aromatic and heteroaromatic compounds //The 7th Korea-Russia International Symposium on Science and Technology. - Ulsan, june 28-july 6. – Ulsan.- 2003- т. 3. - с. 170-173.

8. Харлова Т.С., Скороходов В.И., Макерова Е.Н., Петренко Т.В. Новые подходы к иодированию ароматических аминов. //Материалы III всероссийской науч. конф. «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий», Томск, 2-4 сентября, 2004г., - с. 104-105.

9. Чайковский В.К., Скороходов В.И., Краснокутская Е.А., Харлова Т.С., Огородников В.Д. Исследование взаимодействия иодимидов с серной кислотой методом ЯМР ^{13}C . //Материалы III всероссийской науч. конф. «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий», Томск, 2-4 сентября, 2004г., с.107-108.