

На правах рукописи

КРАСНОКУТСКАЯ ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

Окисление и галогенирование действием галогенов и галогенидов:
экспериментальное и теоретическое исследование реакций, новые
методы синтеза вицинальных ди-, поликарбонильных соединений и
арилгалогенидов

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Томск – 2007

Работа выполнена на кафедре органической химии и технологии органического синтеза в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Томский политехнический университет»

Научный консультант: доктор химических наук, профессор
Филимонов Виктор Дмитриевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор,
профессор кафедры ВМС и химии
нефти Томского государственного
университета
Филимошкин Анатолий Георгиевич

доктор химических наук, профессор,
зав. кафедрой химии Государственного
педагогического университета
(г. Красноярск)
Горностаев Леонид Михайлович

доктор химических наук, профессор,
зав. кафедрой общей химии Алтайского
государственного технического
университета (г. Барнаул)
Хлебников Андрей Иванович

Ведущая организация: Российский химико-технологический
университет им. Д.И. Менделеева
(г.Москва)

Защита состоится « 14 » ноября 2007 г. в 14³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при Томском политехническом университете по адресу: 634050, Томск, пр. Ленина, 30, ТПУ, 2-й корпус, Малая химическая аудитория.

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

Автореферат разослан « » 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент

Гиндуллина Т.М.

Актуальность исследования определяется тем, что вицинальные поликарбонильные соединения и ароматические иодиды находят широкое применение в органическом синтезе, медицине и технике. Их используют как биологически активные препараты, медицинские диагностикумы, люминофоры, мономеры для термостабильных полимеров и др. Синтетические возможности этих соединений в получении различных классов органических субстратов трудно переоценить, поскольку зачастую они незаменимы при осуществлении важнейших превращений – формировании С-С-связей и гетероциклических систем. В то же время, среди огромного количества химических превращений алкенов, алкинов и особенно насыщенных углеводородов реакции их селективного окисления с формированием вицинальных ди- и поликарбонильных функций являются одними из наименее исследованных, а электрофильное иодирование аренов до сих пор во многом остается «проблемной» реакцией, поскольку отсутствуют однозначные объяснения известных трудностей этого процесса по сравнению с электрофильным хлорированием и бромированием. Более того, в электрофильном иодировании до сих пор практически не известны подходы и методы, отвечающие современным требованиям «Зеленой химии». В отличие от галогенирования использование галогенов и галогенидов как окислительных реагентов не столь распространено в органическом синтезе, поэтому разработка новых окислительных превращений с их участием также представляется актуальной.

Диссертация выполнялась по программам, поддержанным проектами Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 96-03-033054 и № 00-03-32812а), программами Министерства образования и науки РФ (грант № 15134, программа «Развитие научного потенциала высшей школы»; грант № Э02-5.0-176); грантами Немецкой службы академических обменов (ДААД) (1993-1994г.г. и 1997г. Технический университет, Дрезден; 2005г. Университет Людвига-Максимилиана, Мюнхен), а также в рамках госбюджетной темы Томского политехнического университета (ЕЗН 5.29.06).

Цели работы: Создание на основе галогенов и галогенидов методов окисления алкенов, алкинов, насыщенных углеводородов до вицинальных ди- и поликарбонильных соединений, исследование механизмов этих процессов.

Разработка новых эффективных методов прямого и косвенного иодирования ароматических и гетероциклических соединений, впервые отвечающих требованиям «Зеленой химии».

Проведение комплекса неэмпирических квантово-химических исследований в высоких базисах для определения количественных параметров реакционной способности и механизмов электрофильного иодирования в сопоставлении с хлорированием.

Положения, выносимые на защиту:

1. Механизмы реакций окисления алкенов и алкинов под действием галогенов и галогенидов в ДМСО.
2. Новая реакция индуцированного окисления алкилбромидов действием ДМСО до ди- и поликарбонильных соединений, протекающая по принципу «доминано».
3. Новый метод окисления алкилтрифторацетатов действием ДМСО до альдегидов и кетонов.
4. Новый метод окисления алкенов и вицинальных дибромидов до 1,2-дикетонов действием галогенов и галогенидов в серной кислоте.
5. Первый пример синтеза полимерного 1,2-дикетона.

6. Результаты квантово-химических исследований реакционной способности иодирующих реагентов и ароматических субстратов, а также механизмов реакций электрофильного иодирования в сравнении с хлорированием.

7. Новые подходы к иодированию аренов в отсутствие органических растворителей, впервые отвечающие требованиям «Зеленой химии». Синтез медицинского препарата «Йодантипирин» в отсутствие растворителя.

8. Новые эффективные методы синтеза арил- и гетероарилиодидов диазотированием аминов в апротонных слабокислотных средах и водных пастах.

9. Новый метод получения арилдiazонийтозилатов – соединений, обладающих повышенной устойчивостью, уникальным для diaзониевых солей строением и перспективностью для органического синтеза.

Научная новизна работы.

1. Установлен механизм реакций окисления алкенов и алкинов до дикарбонильных соединений под действием брома, иода и HBr в ДМСО. Показано, что основной маршрут окислительных трансформаций непредельных соединений реализуется через образование вицинальных дигалогенидов, которые либо медленно взаимодействуют с ДМСО с образованием карбонильных соединений, либо подвергаются побочному дегидрогалогенированию с образованием неактивных к дальнейшему окислению непредельных галогенидов.

2. Открыта реакция «индуцированного» окисления алкилгалогенидов под действием ДМСО до вицинальных ди- и трикарбонильных соединений и предложен подход к получению ранее неизвестных полимерных 1,2-дикетонов.

3. Обнаружено, что галогены и галогениды в серной кислоте окисляют стильбены и вицинальные дибромиды до 1,2-дикетонов.

4. С использованием неэмпирического метода DFT B3LYP/6-311G* впервые определено электронное и пространственное строение широкого ряда соединений со связями X-Hal ($\text{X} = \text{N}, \text{O}, \text{Cl}$; $\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) в нейтральной и протонированной формах. Выявлено влияние строения этих соединений на количественные параметры электрофильной реакционной способности.

5. Показано, что благодаря термодинамически вероятным процессам образования I_3^+ и обмена иода между реагентами X-I и растворителями, реакционная способность большинства иодирующих агентов должна определяться не единственной структурой, а набором существующих в растворах электрофильных иодирующих частиц.

6. Вычислены профили поверхностей потенциальных энергий электрофильного иодирования в сравнении с хлорированием. Согласно полученным результатам, основные отличия электрофильного иодирования от хлорирования заключаются в большей степени обратимости за счет вклада реакции протодеиодирования.

7. Дано альтернативное существующим объяснение механизма хлорирования полициклических конденсированных аренов (нафталин, антрацен, фенантрен) действием ICl , заключающееся в том, что эти реакции протекают через стадии присоединения-отщепления.

8. Впервые определена реакционная способность агентов электрофильного иодирования - I_2 , ICl , N-иодсукцинимид, $\text{I}_2/\text{PhI}(\text{OAc})_2$, I_2/AgNO_3 в отсутствие растворителей, установлены закономерности влияния структур на активность в этих реакциях. Показано, что скорости реакций и выходы продуктов иодирования в найденных условиях, как правило, превышают таковые сравнительно с традиционными процессами в органических растворителях.

9. В противоположность опубликованным данным показано, что тетраалкиламмоний дихлориодаты $\text{Alk}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ не являются активными иодирующими агентами аре-

нов в отсутствие растворителя. В то же время найдено, что в серной кислоте они приобретают суперэлектрофильные свойства и способны легко иодировать дезактивированные арены.

10. Разработан принципиально новый, эффективный и экологически безопасный метод синтеза арилиодидов широкого ряда через реакции diaзотирования-иодирования ароматических аминов в водных пастах.

11. Предложен одностадийный метод синтеза широкого ряда арилдiazоний тозилатов diaзотированием аминов в присутствии толуолсульфокислоты. Впервые проведено комплексное структурное исследование данных солей методами ИК, ЯМР, DTA/TGA/DSC и рентгенокристаллографически. Показано, что данные соединения невзрывоопасны, устойчивы при хранении, обладают повышенной термической стабильностью, не свойственной обычным diaзониевым солям, и необычными чертами строения. В то же время, данные соли проявляют повышенную реакционную способность в галогенировании и нитровании, что обуславливает их перспективность для широкого использования в органическом синтезе.

Практическая значимость.

Предложены реагенты на основе галогенов и галогенидов для окисления алкенов, алкинов, насыщенных углеводородов, спиртов, сложных эфиров до карбонильных, вицинальных ди- и поликарбонильных соединений, представляющих важность в качестве биологически активных препаратов, мономеров и полупродуктов органического синтеза.

Ароматические и гетероциклические иодиды представляют большую практическую значимость как универсальные строительные блоки в органическом синтезе, а также уникальные медицинские препараты и диагностикумы. В работе предлагаются новые эффективные методы прямого и косвенного ароматического иодирования. Так, устойчивые, безопасные и дешевые алкиламмоний дихлориодаты $\text{Alk}_4\text{N}^+\text{ICl}^-$ в серной кислоте или присутствии Ag_2SO_4 являются удобными реагентами иодирования дезактивированных аренов и выступают альтернативой высокотоксичному и коррозионно опасному хлориду иода.

На основе реакции иододебромирования разработан практичный метод получения полициклических арилиодидов, которые не могут быть получены методами прямого иодирования.

Для получения арилиодидов широкого ряда предлагается одностадийный эффективный метод diaзотирования-иодирования аминов системой $\text{KI}/\text{NaNO}_2/p\text{-TsOH}$ в ацетонитриле.

Разработаны препаративные методы получения арил- и гетероарилиодидов через реакции прямого электрофильного иодирования и diaзотирования-иодирования в отсутствие органического растворителя, отвечающие требованиям «Зеленой химии». Предлагаемые методы могут явиться основой для создания дешевых и экологически безопасных технологий нового поколения. Разработан метод твердофазного синтеза медицинского препарата «Йодантипирин», полностью исключаящий использование органических растворителей.

Результаты проведенных теоретических исследований механизмов реакций электрофильного иодирования и хлорирования, оценки реакционной способности реагентов и субстратов устанавливают возможности и ограничения препаративного иодирования и позволяют прогнозировать его результаты.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Всесоюзной конференции «Селективное окисление углеводородов и ресурсосбережение углеводородного сырья» (Харьков, 1991г.); Всесоюзном совещании «Механизмы реакций нуклеофильного замещения и присоединения» (До-

нецк, 1991г.); VII Международном совещании по хим. реактивам (Уфа- Москва, 1994г.); I-ой научно-технической конференции «Фаберовские чтения-96» (Ярославль, 1996г.); Семинаре РФФИ «Каталитические процессы, катализаторы и инновации» (Томск, 1998г.); II-V Российско-Корейских международных симпозиумах по науке и технологии «KORUS» (Томск, 1998г.; Ульсан, Южная Корея, 2000г., 2003г.; Новосибирск, 2001г.); Международной конференции «Органический синтез и комбинаторная химия» (Москва, Звенигород, 1999г.); II, III Всероссийской научной конференции «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий» (Томск, 2002г., 2004г.); I Международной конференции «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий» (Томск, 2006г.); XIth International Congress of Quantum Chemistry (Bonn, Germany, 2003); 4-ом Всесоюзном Симпозиуме по органическому синтезу «Органическая химия – упадок или возрождение?» (Москва-Углич, 2003г.); International Conf. "Modelling and Understanding in Theoretical Chemistry" (Lucca, Italy, 2004); Международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006г.); Eighth Tetrahedron Symposium "Challenges in Organic Chemistry" (Berlin, Germany, 2007).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 статей, 9 докладов, тезисы 13 докладов, получен 1 патент.

Объем и структура работы. Работа изложена на 280 страницах, содержит 13 рисунков и 53 таблицы. Состоит из введения, 5 глав, выводов и списка использованных источников из 488 наименований. Первая глава диссертации посвящена литературному обзору о современных методах и реагентах окисления непредельных соединений до 1,2-дикетонов, а также методах окислительного иодирования аренов и ароматических гетероциклов.

2 Окисление и галогенирование непредельных соединений под действием галогенов и галогенидов в ДМСО

В начале 90-годов в нашей лаборатории было показано, что HBr , Br_2 и I_2 в ДМСО окисляют некоторые алкены и алкины до 1,2-дикетонов – ценных продуктов органического синтеза [Филимонов В.Д. и др. Усп. хим., 1998, Т.67, 803]. Целью данной части работы является:

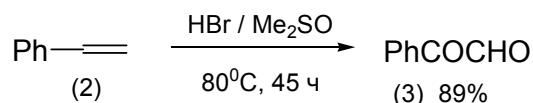
- расширение препаративных возможностей указанных реагентов;
- установление механизмов и основных закономерностей реакций окисления алкенов и алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений под действием галогенсодержащих агентов;
- разработка новых окислительных реагентов;
- исследование принципиально новых путей синтеза вицинальных дикарбонильных соединений окислением предельных соединений.

Для решения поставленной задачи проводилась оценка влияний строения субстратов и реагентов на активность, определение промежуточных продуктов реакций (методы ВЭЖХ, ГХ-МС и ЯМР-спектроскопии), проведение кинетического анализа с привлечением данных по кинетическим изотопным эффектам.

2.1 Определение основных закономерностей реакций окисления алкенов и алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений под действием HBr /ДМСО

Известно, что HBr /ДМСО способен окислять стильбен (1) и ряд других интернальных алкенов до 1,2-дикетонов при 115°C с высоким выходом [М.С. Юсубов и др. Изв. Акад. Наук СССР, Сер. Хим., 1991, 868].

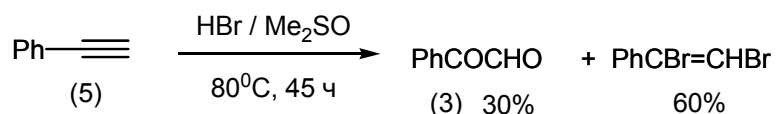
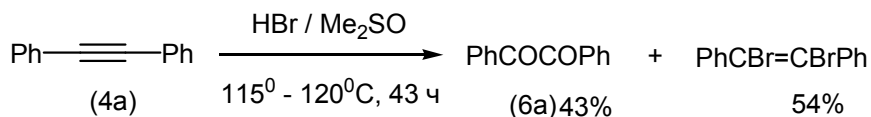
Мы установили, что система HBr/ДМСО эффективно окисляет и терминальный алкен - стирол (**2**) до фенилглиоксала (**3**), однако при 115°C наблюдается образование многочисленных побочных продуктов. Лишь снижение температуры до 80°C за более длительное время позволило получить фенилглиоксаль с препаративным выходом 89%.



Анализ состава реакционной массы окисления алкенов (**1**, **2**) действием HBr/ДМСО в зависимости от времени показывает качественно сходную картину – основными и быстро возникающими промежуточными продуктами в обоих случаях являются соответствующие вицинальные дибромиды PhCHBrCHBrPh и PhCHBrCH₂Br, последующее взаимодействие которых с ДМСО и приводит к целевым дикетонам. Кроме того, в начальные моменты зафиксированы следовые количества соответствующих бромгидринов и кетонов (PhCHBrCHONPh, PhCHONCH₂Br, PhCOCH₂Ph, PhCOMe), а также 4-фенил-1,3-диоксолана, которые превращаются в дикарбонильные продукты. Стабильными побочными продуктами окисления оказываются непредельные бромиды PhCBr=CHPh и PhCH=CHBr; эти соединения накапливаются в реакционной массе в количествах (18-21%) и практически не превращаются в продукты.

Бром в ДМСО также окисляет стирол и стильбен, однако при этом возрастает доля побочных процессов, связанных с разложением ДМСО до формальдегида, что снижает выходы дикетонов до 54-60%.

Для терминальных и интернальных алкинов (**4a**, **5**) система HBr/ДМСО показала существенно меньшую окислительную активность – выходы дикарбонильных соединений относительно низки, а главными продуктами оказались соответствующие (E)- и (Z)-изомеры непредельных дибромидов PhCBr=CBrPh и PhCBr=CHBr, инертные к дальнейшему окислению:



Известно, что ДМСО с одной стороны является окислителем бромидов и иодидов до свободных галогенов, а с другой – окислителем алкилгалогенидов до карбонильных соединений (реакция Корнблума). Кроме того, известен пример участия ДМСО как нуклеофила в реакциях сопряженного галогенирования некоторых алкенов. На этих основаниях главный маршрут окисления алкенов действием HBr в ДМСО может быть представлен схемой **2.1**.

Очевидно, что быстрой стадией в описываемых окислительных реакциях является электрофильное бромирование или сопряженное бромирование, что экспериментально показано накоплением дибромидов в реакционных массах. В таком случае, медленной стадией изученных реакций является образование диметилсульфоксониевых солей по пути нуклеофильного замещения промежуточных вицинальных дибромидов, либо распад этих солей с формированием карбонильной группы, т.е. собственно стадия окисления.

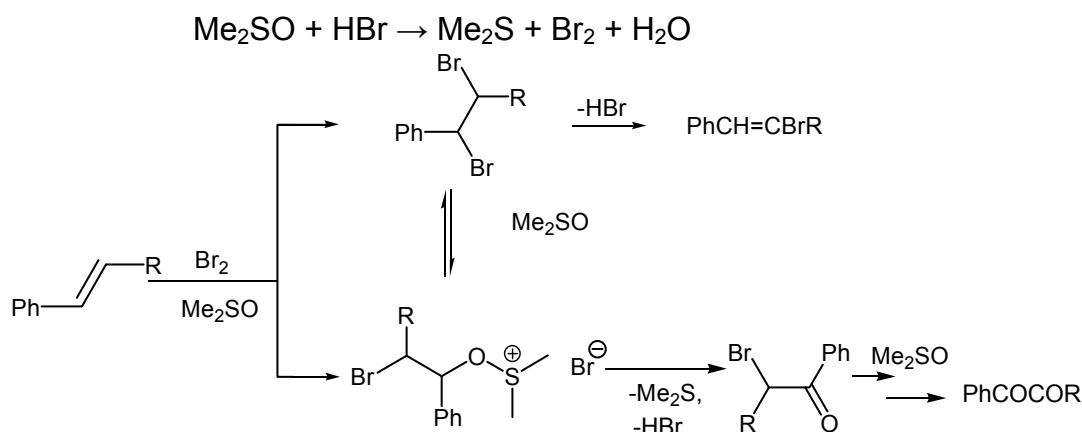
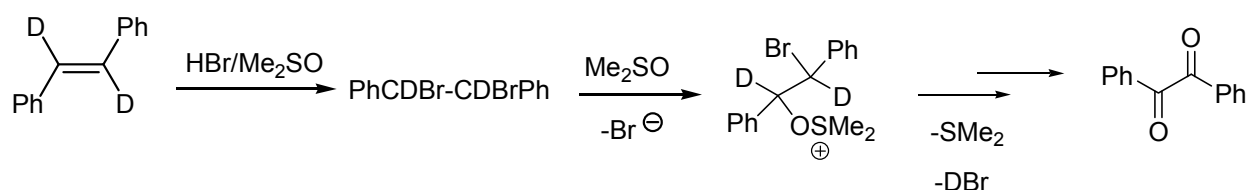


Схема 2.1

Мы определили кинетические параметры окисления стильбена (**1**) в системах $\text{HBr}/\text{ДМСО}$ и $\text{Br}_2/\text{ДМСО}$ в условиях реакций псевдопервого порядка. Кинетические результаты показали десятикратное ускорение реакции окисления под действием $\text{HBr}/\text{ДМСО}$ сравнительно с бромом в ДМСО . Этот факт согласуется с препаративными результатами и объясняется, прежде всего, известной реакцией частичного разложения ДМСО высокими концентрациями брома до формальдегида в жестких условиях, а также различным составом среды (безводная среда при использовании Br_2 и водная для HBr). Выделяющийся в ходе окисления формальдегид расходуется на образование 4-фенил-1,3-диоксолана.

Вычисленное значение энтропии активации окисления стильбена $\text{HBr}/\text{ДМСО}$ имеет большую отрицательную величину (-274 Дж/моль $\cdot$ К), указывая на бимолекулярный характер процесса, однако не позволяет сделать выбор в пользу одной из двух лимитирующих стадий реакции (схема 2.1) – образования либо распада диметилсульфоксониевой соли, поскольку отрицательные величины $\Delta S^\ddagger$ характерны и для реакций нуклеофильного замещения $\text{S}_{\text{N}}2$, и реакций элиминирования.

С целью определения лимитирующей стадии мы вычислили константу скорости окисления E-d₂-стильбена системой $\text{HBr}/\text{ДМСО}$ при 90 $^\circ$ С.



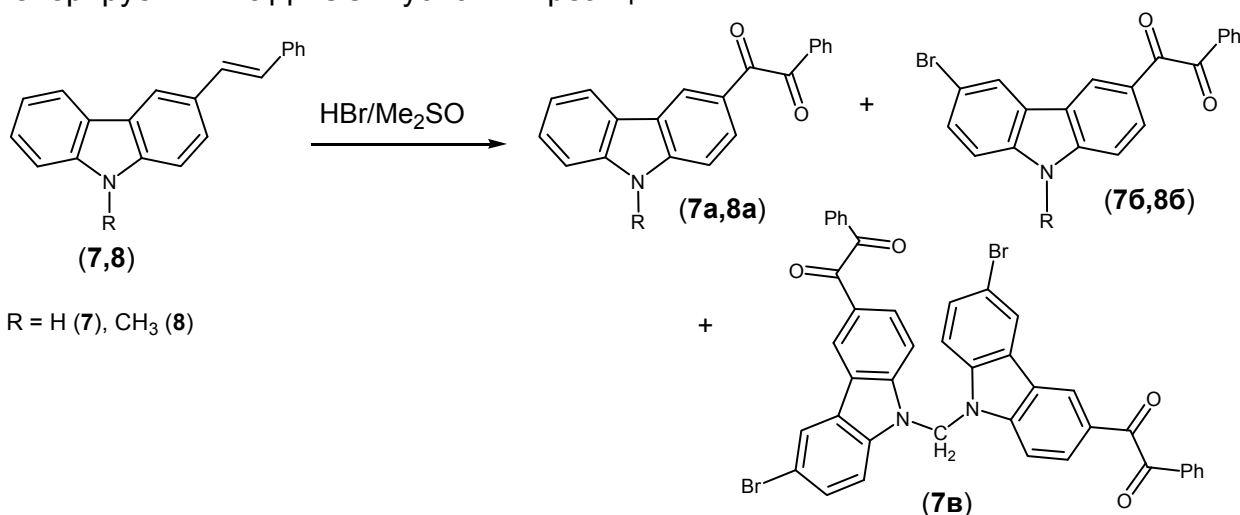
В случае лимитирующего распада сульфоксониевой соли должен был наблюдаться кинетический изотопный эффект близкий к 7 ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} \sim 7$). Однако скорости реакций окисления обоих аналогов стильбена оказались практически идентичными, что доказывает медленное образования сульфоксониевой соли по пути нуклеофильного замещения.

Приведенные данные о механизме окисления алкенов $\text{HBr}/\text{ДМСО}$ хорошо объясняют и результаты действия этой окислительной системы на алкины, где основными продуктами оказываются непредельные вицинальные дибромиды: нуклеофильное замещение брома в непредельных бромиды является существенно более медленным процессом, чем в предельных. Та же причина приводит и к накоплению непредельных бромидов $\text{PhCBr}=\text{CHPh}$ и $\text{PhCH}=\text{CHBr}$ в продуктах окисления алкенов.

2.1.2 Системы HBr/ДМСО и Br₂/ДМСО как окислительные и бромлирующие агенты

Поскольку первой стадией окисления алкенов и алкинов действием HBr/ДМСО является образование электрофильного брома, представляется важным оценить возможности конкурирующего ароматического бромирования. С этой целью мы впервые исследовали действие системы HBr/ДМСО на активированные к электрофильному замещению ароматические соединения.

На примере производных карбазола - Е-3-(2-фенилэтенил)карбазола (**7**) и его 9-метилпроизводного (**8**) показано, что происходит как окисление двойной связи, так и бромирование кольца. Так, соединение (**8**) под действием HBr/ДМСО при 60-65°C (48 ч) превращается в бромированный дикетон (**8б**) (выход 52%). Состав продуктов реакции карбазола (**7**) сильно зависит от температуры: при 60-65°C (36 ч) образуется смесь веществ (**7а,б**) (~50:50%), при 80°C (36 ч) с выходом 47% выделено индивидуальное соединение (**7б**), а при 120°C – вновь образуется сложная смесь, одним из компонентов которой является дикарбазолилметан (**7в**), образование которого легко объясняется взаимодействием соединения (**7б**) с CH₂O, генерируемым из ДМСО в условиях реакции.



Селективное бромлирующее действие система HBr/ДМСО проявила по отношению к карбазолу (**9**), его N-метилпроизводному (**10**) и нафталину (**11**) (табл. 2.1). Однако в случае антрацена (**12**) и аценафтена (**13**) наряду с бромпроизводными наблюдалось образование продуктов окисления – соответствующих хинонов.

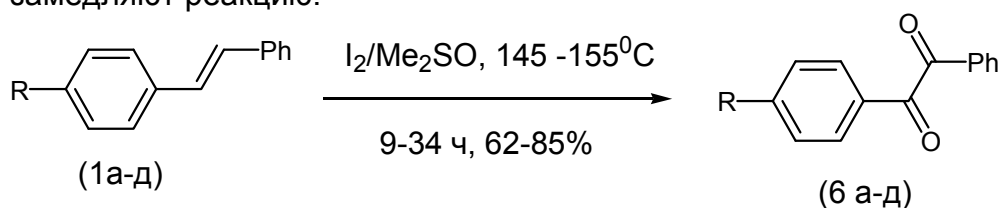
Таким образом, HBr в ДМСО является бромлирующим агентом для субстратов, не склонных к легкому окислению (карбазол, нафталин). В то же время субстраты, имеющие легкоокисляемые фрагменты, подвергаются как бромированию, так и окислению (антрацен, стирилкарбазолы, аценафтен).

Таблица 2.1. Действие системы HBr/ДМСО на активированные ароматические соединения

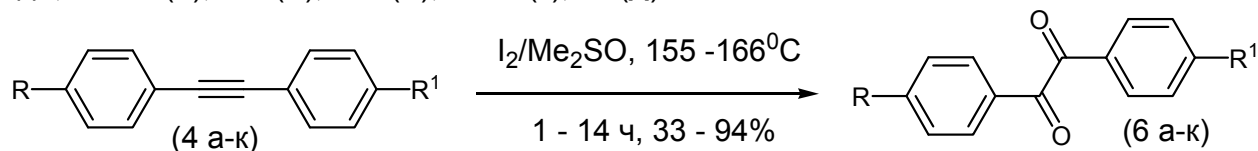
Субстрат	Время, ч	T, °C	Продукт, %
Карбазол (9)	10	80	3,6-Дибромкарбазол (9а), 70
9-Метилкарбазол (10)	4.5	120	3,6-Дибром-9-метилкарбазол (10а), 79
Нафталин (11)	7.5	80	1-Бромнафталин (11а), 68
Антрацен (12)	9.5	85	9-Бромантрацен (12а), 41 Антрахинон (12б), 10
Аценафтен (13)	6	80	5-Бромаценафтен (13а), 58 Аценафтенхинон (13б), 14

2.2 Окислительная и иодирующая активность системы I₂/ДМСО

Мы впервые показали, что раствор I₂ в ДМСО является универсальным реагентом для превращения кратных связей алкенов и алкинов до 1,2-дикетонов. При этом наибольшая окислительная активность I₂/ДМСО в противоположность системе HBr/ДМСО и Br₂/ДМСО проявилась по отношению к диарилацетиленам (**2а-к**). Так толан (**4а**) при 115°C (т. е. в условиях окисления с помощью HBr/ДМСО) превращается в бензил (**6**) за 45 часов, а стильбен (**1**) - за 175 часов. При повышении температуры до 155°C толан (**4а**) окисляется практически с количественным выходом в течение 1 часа, в то время как стильбен (**1**) в этих же условиях превращается за 10 часов с выходом дикетона (**6а**) 85%. В случае обоих видов субстратов электронодонорные заместители ускоряют, а электроноакцепторные замедляют реакцию.

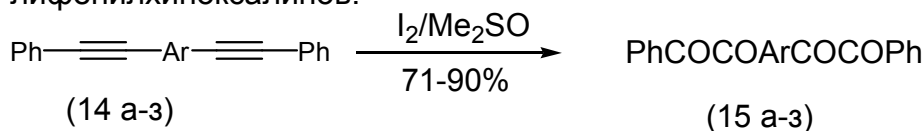


где, R = H (**а**), Me (**б**), OH (**в**), MeO (**г**), Cl (**д**)

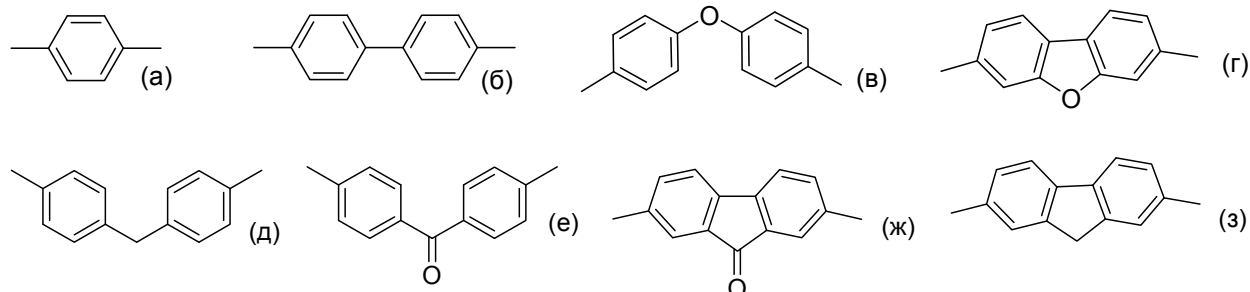


R=R¹=H (**а**); R=Me, R¹=H (**б**); R=OH, R¹=H (**в**); R=OMe, R¹=H (**г**);
 R=Cl, R¹=H (**д**); R=CHO, R¹=H (**е**); R=NO₂, R¹=H (**ж**);
 R=R¹=Me (**з**); R=R¹=MeO (**и**); R=R¹=Cl (**к**)

Иод в ДМСО был использован нами впервые для окисления диенов (**14а-з**) с различным центральным арильным фрагментом с целью синтеза ароматических бис-1,2-дикетонов (**15а-з**), являющихся ценными мономерами для получения полифенилхиноксалинов.



где Ar =:

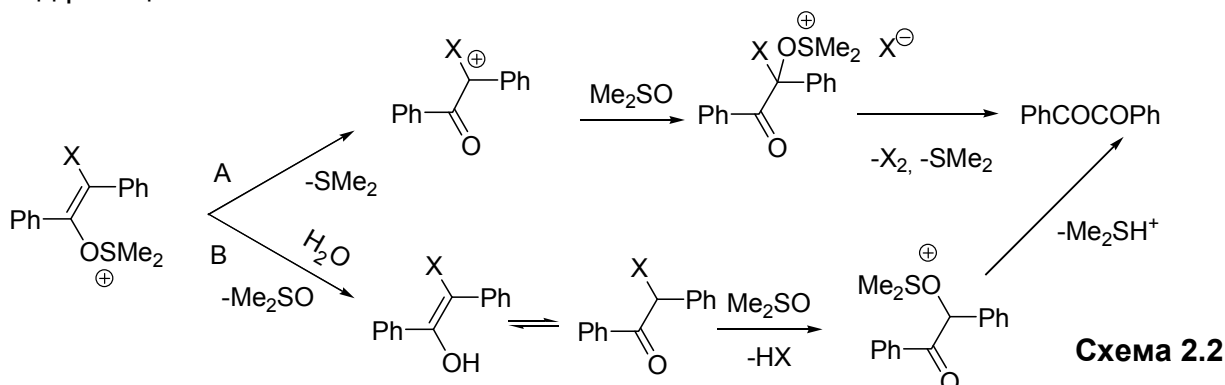


Окисление диенов (**14а-з**) протекает с высокими выходами. При этом наблюдается сильное замедление скорости окисления при наличии в структуре субстрата электроноакцепторных группировок. Помимо окисления тройных связей диена (**14з**) I₂/ДМСО окисляет также метиленовую группу флуоренонового ядра с образованием в качестве основного продукта бисдикетонного производного флуоренона (**15ж**).

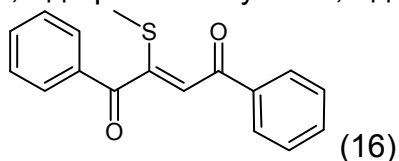
Большая активность $I_2/DMCO$ по отношению к ацетиленам хорошо объяснима с позиций рассмотренных выше окислительных трансформаций кратных связей. При взаимодействии алкенов с $I_2/DMCO$ первой и относительно быстрой стадией должно быть электрофильное иодирование. Однако этот процесс обратим, и в результате концентрация промежуточного диiodида $RCHICHIR$ будет существенно ниже концентрации соответствующего дибромидида. Это является причиной общего замедления реакции окисления алкенов под действием $I_2/DMCO$ сравнительно с системами $HBr(Br_2)/DMCO$.

С другой стороны, реакция $I_2/DMCO$ с алкинами также первоначально приводит к образованию непредельных диiodидов $RIC=CIR$, однако известно, этот процесс практически необратим, а нуклеофильное замещение атома иода проходит намного быстрее замещения брома. Распад промежуточно образующихся непредельных диметилсульфоксониевых солей $PhC(OS^+Me_2)=CPh$, т.е. собственно стадия окисления, может проходить по двум направлениям с участием $DMCO$ (путь А) или воды, присутствующей в $DMCO$ (путь В) (схема 2.2).

Косвенным доводом в пользу пути (А) может служить тот факт, что не наблюдается различий в скорости и результате окисления толана иодом в товарном и специально осушенном $DMCO$, т.е. не наблюдается влияния количеств воды на ход реакции.

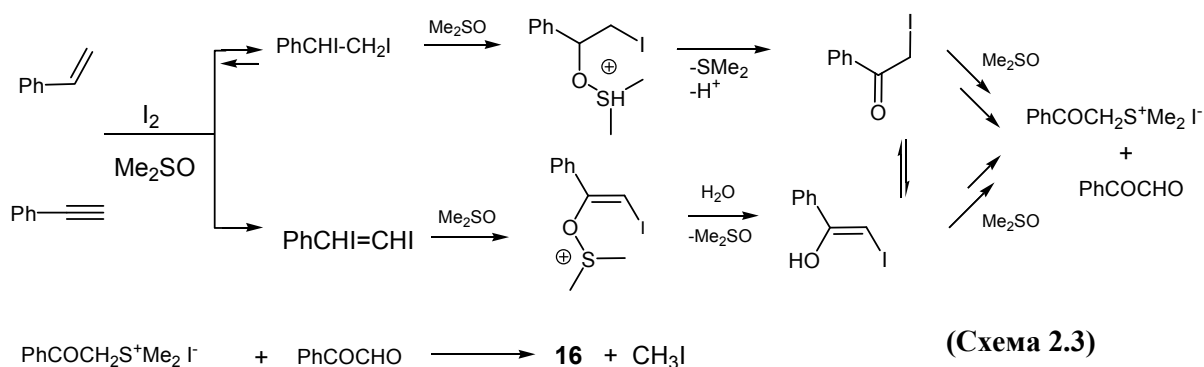


Терминальные непредельные соединения (стирол и фенилацетилен) под действием $I_2/DMCO$ при температуре $150^\circ C$ образуют фенилглиоксаль, однако последний распадается, образуя сложную смесь продуктов, в которой в качестве главных компонентов идентифицированы и выделены бензойная кислота (57-65%) и 2-метилсульфанил-1,4-дифенил-2-бутен-1,4-дион (**16**) (10%):



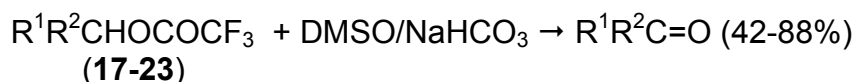
Образование бензойной кислоты, представляется ожидаемым с учетом высокой лабильности фенилглиоксаля к окислительным процессам, а образование продукта (**16**) дает дополнительную информацию о механизме окисления кратных связей действием $I_2/DMCO$. Соединение (**16**) недавно было получено окислением ацетофенона иодом в $DMCO$ в присутствии CuO . Ключевой стадией этой реакции является образование $PhCOCH_2I$, при взаимодействии которого с Me_2S (продуктом разложения $DMCO$) образуется аддукт $PhC(O)CH_2SMe_2^+I^-$, реагирующий далее с фенилглиоксалем. Эти данные позволяют детализировать маршруты реакции иода в $DMCO$ с непредельными соединениями (схема 2.3). К сожалению, это интересное превращение фенилглиоксаля подавляется более быстрым окислением до бензойной кислоты. Снижение температуры реакции резко замедляло весь

процесс. Так при 120°C в течение 6 часов фенилацетилен (**4**) превращался с низкой конверсией до фенилглиоксаля с выходом 20% (метод ВЭЖХ), а при 80°C окисление вовсе не шло. Стирол при пониженных температурах был инертен.



2.3 Окисление спиртов и сложных эфиров с участием диметилсульфоксида как О-нуклеофила

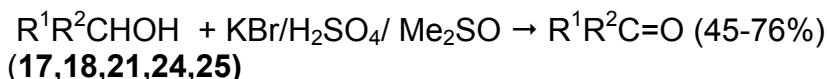
ДМСО – давно известный окислитель спиртов (окисление по Пфицнеру-Моффиту и др. методы). В этих процессах окислителем выступает не сам ДМСО, а его активированная различными электрофилами форма $\text{Me}_2\text{S}^+\text{O}-\text{E}$. В то же время известно, что ДМСО является сильным О-нуклеофилом. Учитывая это, мы исследовали возможности окисления спиртов и сложных эфиров действием ДМСО без использования посторонних электрофилов. На примере бензгидрола и его ацетата установлено, что нагревание в ДМСО, не приводит, как и следовало ожидать, к окислению. Однако в случае хорошей уходящей группы (трифторацетат бензгидрола) окисление проходит достаточно эффективно, а добавки NaHCO_3 ускоряют реакцию. Оказалось, что реакция носит общий характер, и на ее основе разработан простой метод окисления трифторацетатов (**17-23**) до кетонов и альдегидов нагреванием в ДМСО в присутствии NaHCO_3 при 100-150°C



$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Ph}$ (**17**), $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{H}$ (**18**); $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{Et}$ (**19**); $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_{11}$ (**20**)
 $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{Me}$ (**21**); $\text{R}^1=4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2=\text{Me}$ (**22**); 2-инданол (**23**)

Этот метод окисления с использованием ДМСО существенно проще известных, которые требуют осушенного ДМСО и специальных условий.

Мы нашли, также и альтернативный путь использования ДМСО в окислении спиртов в кислотных средах – оказалось, что система $\text{KBr}/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{DMSO}$ эффективно окисляет спирты (**17,18,21,24,25**) до соответствующих карбонильных соединений:

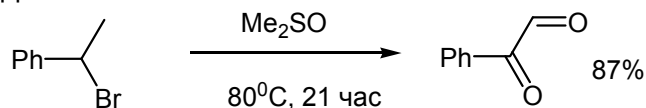


$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Ph}$ (**17**); $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{H}$ (**18**); $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{Me}$ (**21**); $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{COPh}$ (**24**); $\text{R}^1=\text{Bn}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$ (**25**):

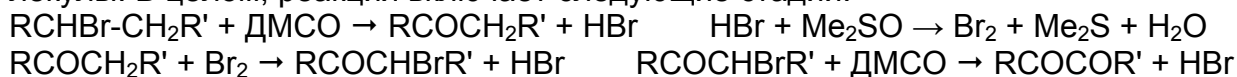
В данном случае окисление проходит через промежуточное образование алкилбромидов.

2.4 Новая реакция окисления алкилбромидов ДМСО до 1,2-ди- и вицинальных поликетонов, основанная на «принципе домино»

В ходе выяснения причин того необычного обстоятельства, что при окислении алкенов системой HBr/ДМСО фиксируются промежуточные дибромиды, но не продукты гидробромирования C=C связей мы обнаружили, что 1-бром-1-фенилэтан (**26**) окисляется ДМСО при 80°C (21ч) до фенилглиоксаля (87%). При этом ожидаемый ацетофенон фиксируется лишь в следовых количествах как интермедиат.



Таким образом, было обнаружено необычное превращение монобромалканов, когда окисление C-Br связи индуцирует окисление соседней метильной группы. Подобный тип реакций соответствует «принципу домино»: трансформация одной группы вызывает последовательные изменения соседних группировок молекулы. В целом, реакция включает следующие стадии:

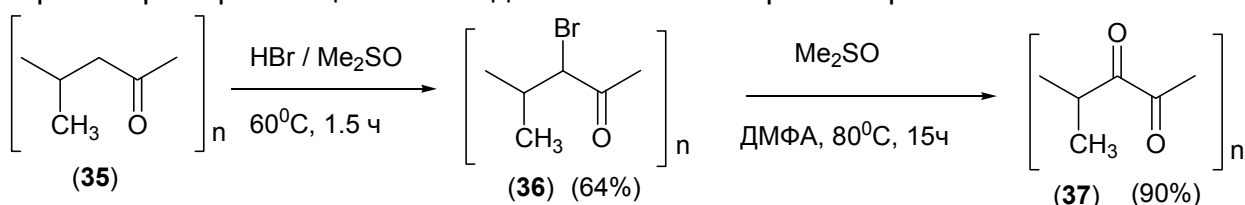


Встает принципиальный вопрос, насколько «далеко» по углеродной цепи может распространиться это индуцированное окисление? Оказалось, что реакция носит общий характер: 1-бромаценафтен (**27**), PhCHBrCH₂CH₂Ph (**28**), 2-броминдан (**29**) и PhCHBrCH₂CH₂CH₂Ph (**30**) при нагревании в ДМСО (100-120°C) легко образуют аценафтенхинон (**136**) (76%), 1,3-дифенилпропантрион (**31**) (59%) и нингидрин (**32**) (65%). Окисление бромида (**30**) шло более сложно, частично с расщеплением C-C-связи, тетракетон Ph(CO)₄Ph (**33**) был зафиксирован в смеси в количестве лишь 20%. Таким образом, индуцированное окисление может быть с успехом распространено, по крайней мере, на три метиленовые группы.

Разработанный метод был применен для «индуцированного» окисления сополимеров СО с этиленом (-CH₂CH₂CO-) _n (**34**) и пропиленом (-CH(Me)-CH₂CO-) _n (**35**), полученных профессором Г.П. Беловым в Институте проблем химической физики РАН, г. Черноголовка.

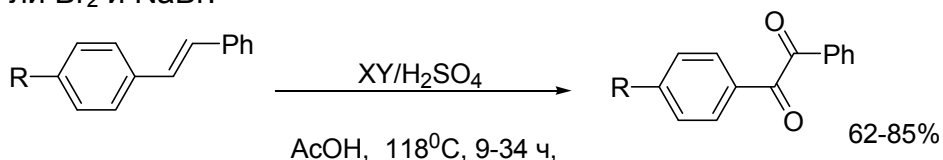
Сополимер (**34**) представлялся идеальным соединением для отработки подходов к синтезу во многом «загадочных» поликарбонов (-CO-) _n через стадии бромирования-окисления с индуцированным содействием. Однако чрезвычайно низкая растворимость полимера (**34**) во многих растворителях не дала возможности осуществить даже первую стадию бромирования.

Более успешным было превращение сополимера (**35**) под действием HBr/ДМСО. Однако и здесь провести бромирование и окисление в одну стадию не удалось из-за низкой растворимости промежуточного полибромкетона (**36**) в ДМСО. Однако выделенный и очищенный полимер (**36**) с высоким выходом окислялся в смеси ДМСО-ДМФА до стабильного поликетона (**37**), который является первым примером вицинальных дикетонов полимерного строения.



2.5 Окисление алкенов и вицинальных дибромидов под действием галогенов и галогенидов в присутствии H_2SO_4

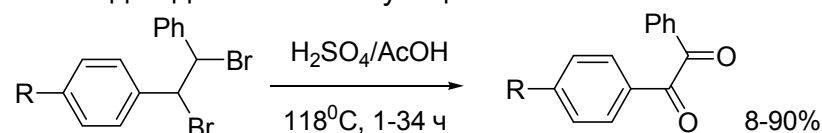
Впервые найдено, что стилибен (**1**) и его производные, в смеси серной и уксусной кислот в присутствии 0.5-2.0 эквивалентов Br_2 , I_2 , HBr , NaBr или KI образуют соответствующие 1,2-дикетоны. При этом наибольшую эффективность показали Br_2 и NaBr .



где, R = H (**а**), Me (**б**), MeO (**г**), Cl (**д**), NO_2 (**е**)

XY = I_2 , Br_2 , HBr , NaBr , KI

На скорость реакции заметное влияние оказывают заместители в кольце – электронодонорные ускоряют, электроноакцепторные – замедляют. Реакция проходит через промежуточное бромирование C=C связей. Оказалось, что предварительно полученные известными методами дибромиды действительно окисляются при нагревании в смеси $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$ и отсутствии посторонних галогенов или галогенидов до соответствующих бензильных дикетонов.



где, R = H, Me, MeO, Cl, NO_2

Как и при окислении стилибенов донорные заместители повышают скорость окисления, а электроноакцепторные – сильно снижают. В случае нитропроизводного $\text{R}=\text{NO}_2$ наблюдается дебромирование с образованием нитростильбена (18-20%). Возможно, что окисление дибромидов в данных условиях проходит под действием выделяющегося SO_2 по пути, сходному с известным механизмом окисления PhCHBrCHBrPh до бензила диоксидом теллура. Мы зафиксировали образование SO_2 и показали, что PhCHBrCHBrPh легко окисляется до бензила в реакционных системах, заведомо генерирующих диоксид серы. Таким образом, разработанный нами метод окисления алкенов и вицинальных дибромидов до 1,2-дикетонов в серной кислоте является эффективным и наиболее дешевым из известных.

3 Теоретическое изучение реакций электрофильного иодирования ароматических углеводородов

Как уже отмечалось, ароматические и гетероциклические иодиды представляют особый интерес для органического синтеза и имеют широкое самостоятельное значение. Однако до сих пор отсутствуют четкие и систематизированные данные как о природе иодирующих агентов (структура, реакционная способность), так и о закономерностях самой реакции электрофильного иодирования. Выяснение этих вопросов позволило бы не только прогнозировать результаты иодирования, но и обеспечить бы условия для разработки новых, эффективных методов и реагентов.

В данной части работы мы впервые провели комплекс теоретических исследований строения и реакционной способности иодирующих агентов, определили основные термодинамические характеристики электрофильного иодирования аренов в сопоставлении с хлорированием и построили энергетические про-

фили реакций. В качестве метода исследований использовали квантово-химические расчеты (DFT) гибридным методом функционала плотности B3LYP с применением натуральных орбиталей связи (NBO). Для «легких» атомов использовали полноэлектронный базисный набор 6-311G*, а для атома иода применяли релятивистский потенциал, включающий 46 остоновых электронов и 6-311G* (10s9p5d) базисный набор для валентных электронов (Glukhovtsev M.N. et al, 1995). Расчеты проводили как для газовой фазы, так и в растворителях в рамках модели PCM.

В качестве объектов выбраны: ICl, HOI, MeOI, CH₃COOI, CF₃COOI, CF₃SO₂OI, HOSO₂OI, *N*-иодсукцинимид (NIS), тетраиодгликолурил (TIG), 1,3-диод-5,5-диметилгидантоин (DIH) и *N*-иодсахарин (NISAC), а также для сравнения соответствующие бром- и хлорпроизводные – HOBr, HOCl, *N*-бромсукцинимид (NBS) и *N*-хлорсукцинимид (NCS). Определены заряды на атомах иода и гетероатома, длины связей гетероатом-I, индекс Виберга (W_{I-X}), а также энергии низших свободных орбиталей (E_{HOMO} , эВ) и степень их локализации на атомах. Согласно полученным данным дефицит электронной плотности на атоме иода растет в следующем ряду: I-Cl (0.178) < CH₃OI (0.235) < HOI (0.259) < TIG (0.255) < NIS (0.273) < CH₃COOI (0.283) < DIH (0.268, 0.289) < CF₃COOI (0.341) < NISAC (0.343) < HOSO₂OI (0.376) < CF₃SO₂OI (0.400). В этом же ряду увеличивается степень поляризации связи X-I и уменьшается индекс Виберга.

Среди стабильных, существующих в свободной форме иодирующих реагентов, согласно проведенным расчетам, наибольший электрофильный характер имеет NISAC. Известно, что активность иодирующих агентов повышается в кислотных средах. Причиной этого может являться то, что протонирование как повышает электрофильный характер иодирующих реагентов, так и способствует переносу электрофильного иода в раствор. Согласно нашим расчетам дефицит электронной плотности на атоме иода протонированных форм соединений RXI возрастает в следующем ряду: TIG-H⁺ (0.420) ~ DIH-H⁺ (0.419, 0.433) < NIS-H⁺ (0.444) < NISAC-H⁺ (0.484) < ICl⁺H (0.499) < CH₃CO⁺HOI (0.537) < CF₃CO⁺HOI (0.584) < IOSO₂OH₂⁺ (0.590) < CH₃OH⁺I (0.600) ~ CF₃SO₂⁺HOI (0.603) < H₂O⁺I (0.668).

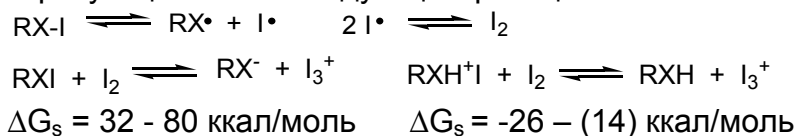
Вычисленные значения заселенностей HOMO (C^2) показывают, что для всех изученных соединений R-X-I эта орбиталь локализована, главным образом, на атомах иода, подтверждая тем самым его электрофильный характер. Протонирование приводит к заметному снижению энергий HOMO и еще большему возрастанию электрофильности иода. Исключениями выступают соединения со связями N-I, протонирование которых почти не изменяет вклад атомных орбиталей иода в HOMO, а потому TIG-H⁺, DIH-H⁺, NIS-H⁺, NISAC-H⁺ оказываются, согласно расчетам, менее электрофильными в кислотных средах, чем протонированные соединения со связями Cl-I и O-I. Уменьшению энергий HOMO отвечает возрастание дефицита заряда на атомах иода, как в нейтральных RX-I, так и протонированных формах, и между вычисленными величинами $q(I)$ и энергиями HOMO имеет место приближенная линейная зависимость.

Мы впервые количественно определили влияние структуры исследуемых соединений на энтальпии и свободные энергии гомолитического и гетеролитического разрывов связи X-I в нейтральной и протонированной формах в сравнении с родственными соединениями со связями X-Cl и X-Br (уравнения 1-3). Для катионов галогенов Hlg⁺ принимали их триплетные состояния как наиболее устойчивые.



Hlg = Cl, Br, I

Энергии гомолитического разрыва связей X-Hlg (30-60 ккал/мол) оказываются почти на порядок ниже гетеролитического. Согласно расчетам прочности связей N-I изученных N-иодимидов возрастают в следующем ряду $TIG < DIH < NISAC < NIS$. Сопоставление же расчетных данных для структурно родственных иод-, бром- и хлорпроизводных приводит к следующему ряду электрофильной активности соединений $RXHlg$ ($X=O, N$): $Cl < Br < I$, что выглядит на первый взгляд, достаточно нетрадиционно и противоположно ряду возрастания электрофильности галогенов. Однако найденная закономерность становится очевидной, если иметь в виду, что поляризация связей гетероатом-галоген $X^{\delta-}-Hlg^{\delta+}$ в ряду изученных соединений $RXHlg$ ($X=O, N$) должна возрастать в порядке $Cl < Br < I$ за счет большей электроотрицательности атомов O и N в сравнении с бромом и иодом. Часто постулируемая большая электрофильная активность гипохлоритов и гипобромитов по сравнению с иодсодержащими аналогами по полученным данным объясняется не собственной электрофильностью, но молекулярными хлором и бромом, выделяющимися при гомолизе связей X-Cl и X-Br. Протонирование изученных агентов приводит к резкому снижению энергий гетеролиза связей X-Hlg, однако и в этом случае энергии гомолиза остаются более низкими. Исключениями выступают протонированные формы IOH_2^+ , $CF_3C(OH^+)OI$ и особенно $ClHI^+$, для которых гетеролитическая диссоциация становится более вероятной. На основании расчета термодинамических функций мы показали, что в нейтральных средах реагенты RX-I не могут быть источником I^+ , а потому сами являются истинными иодирующими реагентами. Однако полученные результаты предсказывают возможность еще одного конкурирующего маршрута иодирования с участием трииодид-катиона I_3^+ , образующегося по следующим реакциям:



Оказалось, что существование этого иона наиболее предпочтительно в тригональной форме и синглетном состоянии. Вычисленные термодинамические характеристики реакций образования иона I_3^+ показывают явную термодинамическую выгодность его образования и существенно более высокую долю распада протонированных форм RXH^+ до I_3^+ , нежели до монокатиона I^+ в кислотных средах, или радикала иода при гомолизе связей X-I. Более того, для протонированного хлорида иода $ClHI^+$ расчеты предсказывают практически полный распад до I_3^+ в присутствии иода. Таким образом, согласно расчетам, истинными электрофильными реагентами иодирования в кислотных средах являются протонированные формы RXH^+ и I_3^+ , соотношение которых должно зависеть от концентрации реагента и природы используемого растворителя.

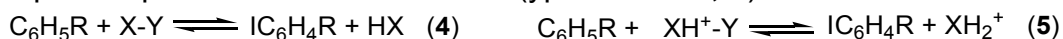
Сопоставление значений в растворителях с газовой фазой показывает, что за счет высоких энергий сольватации ионных частиц примерно в двукратной степени падают энергии гетеролитического разрыва связей X-Hlg, оставаясь, тем не менее, значительно более высокими, чем для гомолитической диссоциации. Изменение полярности среды относительно слабо влияет на энергии диссоциации связей X-Hlg протонированных субстратов $RX(H^+)I$.

Для понимания природы реакций иодирования в гидроксилсодержащих растворителях необходимо ответить на принципиальный вопрос - происходит ли перенос иода к субстратам непосредственно от реагентов, или реагенты служат лишь источниками активного иода, переходящего в раствор? Мы впервые рассчитали величины изменения свободной энергии переноса иода от ICl , NIS , $NISAC$, NBS и NCS к таким соединениям как H_2O , $MeOH$, H_2SO_4 в газовой фазе и в рас-

творе метанола и CH_2Cl_2 . Показано, что ICl в отличие от N-галогидимидов практически не передает иод в растворы с образованием активных частиц гипогалогенитного типа и должен выступать как «истинный» иодирующий агент. В то же время для NIS и особенно NISAC расчеты предсказывают значительную долю переноса иода.

Таким образом, благодаря термодинамически вероятным процессам образования трииодкатиона I_3^+ и иодного обмена реагентов X-I с гидроксилсодержащими растворителями, реакционная способность большинства иодирующих агентов должна определяться не единственной структурой, а набором существующих в растворах электрофильных иодирующих частиц, соотношение которых должно зависеть от концентрации реагента, природы используемого растворителя и субстрата.

С целью количественного описания механизма ароматического иодирования, факторов реакционной способности субстратов, реагентов, и профилей поверхностей свободной энергии мы определили характеристики всех стационарных и переходных состояний реакций иодирования бензола в газовой фазе и в растворе метанола. Поскольку ароматическое хлорирование и иодирование являются двумя граничными случаями, проведено сопоставительное исследование обоих процессов. В качестве субстратов выбраны бензол и его монозамещенные производные, а в качестве иодирующих реагентов – указанные выше соединения со связями I-X и их протонированные формы, монокатион иода I^+ , и трииод-катион I_3^+ . Для сравнения рассматривалось хлорирование тех же субстратов молекулярным хлором и триплетным катионом Cl^+ (уравнения 4, 5)

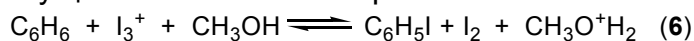


$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{t-Bu}, \text{OH}, \text{NH}_2, \text{NO}_2$

$\text{X-Y} = \text{Cl}_2, \text{ClI}, \text{HOI}, \text{MeOI}, \text{CH}_3\text{COOI}, \text{CF}_3\text{COOI}, \text{CF}_3\text{SO}_2\text{OI}, \text{HOSO}_2\text{OI}, (\text{NIS}), \text{NISAC}, \text{I}^+, \text{I}_3^+$.

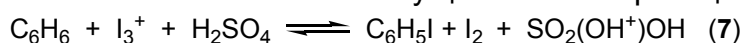
Впервые теоретически определено влияние строения субстратов ($\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$), реагентов (XY, XN^+) и полярности среды на термодинамику иодирования и хлорирования. Согласно полученным данным иодирование бензола термодинамически возможно всеми электронейтральными реагентами, но протонирование реагентов снижает константы равновесия вплоть до того, что иодирование действием IClN^+ в неполярной среде становится термодинамически невыгодным ($\Delta G +5.88$ ккал/моль). Возрастание полярности среды для всех реагентов несколько сдвигает равновесия вправо ($\Delta G_{\text{MeOH}} -3.65 \div -48$ ккал/моль).

Обращает на себя внимание явная термодинамическая невыгодность непосредственного иодирования бензола действием I_3^+ в газовой фазе и в растворе ($\Delta H 18.96, \Delta G 19.47, \Delta G_{\text{MeOH}} 14.57$ ккал/моль), тогда как генерирование I_3^+ оказывается термодинамически, как сказано выше, весьма выгодным. Причиной этого является образование в результате прямого иодирования чрезвычайно нестабильной частицы I_2H^+ . Однако в присутствии более сильного акцептора протона, чем иод, например, метанола процесс оказывается вполне термодинамически осуществимым в неполярной и особенно полярной средах:



$$\Delta H = -11.61; \Delta G = -9.37; \Delta G_{\text{MeOH}} = -55.17 \text{ ккал/моль}$$

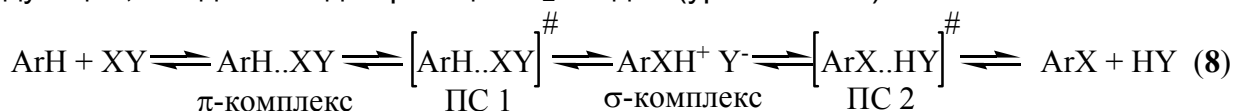
Иодирование в присутствии даже более слабого акцептора протона - серной кислоты показывает осуществимость реакции в полярных средах



$$\Delta H = 2.20; \Delta G = 4.51; \Delta G_{\text{MeOH}} = -19.61 \text{ ккал/моль}$$

Расчеты термодинамических параметров хлорирования и иодирования бензолов действием ICl и Cl₂ показали большую экзотермичность последних (примерно на 25 ккал/моль). Природа субстратов влияет на вычисленные термодинамические параметры галогенирования в целом нерегулярным и малым образом, т.е. термодинамические параметры реакций не коррелируют прямо с донорными и акцепторными свойствами заместителей R. В то же время, между величинами ΔH хлорирования и иодирования бензолов имеет место приближенная линейная корреляция (r= 0.980; ρ 0.6), показывающая отсутствие явных специфических отличий между двумя реакциями галогенирования в газовой фазе. Однако влияние сольватационных факторов на термодинамику хлорирования и иодирования проявляется существенно различным образом, о чем говорит отсутствие связи между величинами ΔG_{MeOH} для двух реакций галогенирования. Единая зависимость между электрофильностью изученных реагентов и теплотами реакций (ΔH, ΔG, ΔG_{MeOH}) иодирования бензола отсутствует. В то же время в ограниченном ряду реагентов гипоиодитного типа X-O-I теплоты реакций иодирования закономерно возрастают с повышением их электрофильного характера, равно как и силы соответствующей кислоты X-OH.

Расчеты показывают, что в целом галогенирование протекает через следующие, ожидаемые для реакций S_E стадии (уравнение 8):



Однако при взаимодействии изученных аренов с такими заряженными электрофилами, как I⁺, IOH₂⁺ и Cl⁺, первой стационарной точкой оказываются соответствующие π-комплексы, в то время как незаряженные реагенты I₂, Cl₂, ICl, HOI, MeOI, CF₃COOI, NIS и I₃⁺ способны давать π-комплексы.

Полученные в результате расчетов структуры π-комплексов бензола разделяются на два класса – I₂, Cl₂, ICl, CF₃COOI, NIS и I₃⁺, координируют преимущественно с одним атомом углерода бензольного ядра (рис. 3.1а), а гипоиодиты IOH и IOMe координируют с двумя соседними C-атомами (рис. 3.1б). При этом прочности комплексов второго типа ниже, чем первого.

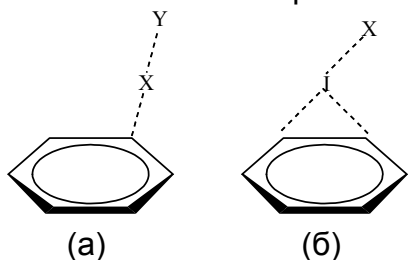


Рис. 3.1 Схематические структуры π-комплексов бензола с I₂, Cl₂, ICl, CF₃COOI, NIS, I₃⁺ (а) IOH и IOMe (б)

Показано, что ориентирующие эффекты заместителей в ряду бензолов при их взаимодействии с ICl проявляются уже на стадии образования π-комплексов. Так, получающиеся в результате оптимизации структуры предсказывают, что наиболее стабильные комплексы образуются при координации ICl в *орто*- и *пара*-положения анилина и фенола и – в *мета*-позицию нитробензола. Это служит важным аргументом в пользу представлений о том, что π-комплексы являются истинными интермедиатами галогенирования, т.е. лежат на маршруте реакции. В общем ряду изученных π-комплексов наблюдается закономерное возрастание их прочности с увеличением электронодонорных свойств ароматических субстратов, и для комплексов с *пара*- и *мета*-координацией имеет место удовлетворительная линейная корреляция величин ΔH^{compl} с σ_{p,m}-константами заместителей (r=0.984). В согласии с теорией донорно-акцепторных взаимодействий прочности изученных

комплексов возрастают с падением энергий низших вакантных молекулярных орбиталей (НВМО) акцепторов и имеет место хорошая линейная корреляция между ΔH^{compl} и $E_{\text{НВМО}}$.

Вычисленное строение σ -комплексов $\text{C}_6\text{H}_6\text{X}^+$ ($\text{X}=\text{Cl}$ (**38a**), I (**38б**)) оказывается типичным для Уэлландовских комплексов, их геометрические параметры достаточно близки к известным кристаллографическим характеристикам хлорарениевого σ -комплекса тетраметилтолуола (Hubig et al, 2000) и параметрам комплекса (**38a**) вычисленным методом MP2/6-31+G* (R.Chen et al, 2002).

При общем сходстве в строении плоских циклических фрагментов обоих интермедиатов (**38a,б**) между ними наблюдаются следующие существенные отличия. В комплексе (**38a**) атом хлора расположен ближе к плоскости кольца, а атом водорода связи $\text{C}^1\text{-H}$, напротив, больше отклоняется от плоскости и связь становится длиннее сравнительно с положением иода и водорода в комплексе (**38б**). Индексы Виберга показывают, что атом хлора в σ -комплексе (**38a**) связан с атомом углерода сильнее, чем атом иода в комплексе (**38б**), а связь $\text{C}^1\text{-H}$, напротив, ослаблена. Таким образом, по своему строению σ -комплекс (**38a**) в большей мере похож на продукты, чем комплекс (**38б**). Оптимизированные структуры σ -комплексов $\text{RC}_6\text{H}_5\text{X}$ ($\text{R}=\text{Me}$, $t\text{-Bu}$, NH_2 , OH , NO_2 ; $\text{X}=\text{Cl}$, I) замещенных бензолов с локализацией заместителей R в *орто*-, *пара*- и *мета*-положениях к атомам галогена X показывают сходные с комплексами (**38a,б**) геометрические и электронные характеристики и тенденции их изменений при смене природы галогена. Как и следовало ожидать, наиболее устойчивыми оказались σ -комплексы, отвечающие правилам электрофильного замещения.

Рассчитанные (ΔH^σ , ΔG^σ) наиболее устойчивых изомеров σ -комплексов в реакции с Cl_2 и ICl в газовой фазе и в растворе метанола ($\Delta G^\sigma_{\text{MeOH}}$) показывают, что σ -комплексы $\text{RC}_6\text{H}_5\text{Cl}^+$ более устойчивы, чем их иодсодержащие аналоги, что соответствует большим относительным скоростям электрофильного хлорирования аренов. Энтальпии и свободные энергии реакций закономерным образом снижаются с возрастанием донорных свойств заместителей R . Имеют место удовлетворительные корреляции вычисленных теплот образования σ -комплексов $\text{RC}_6\text{H}_5\text{X}$ ($\text{X}=\text{Cl}$, I) в газовой фазе с $\sigma_{\text{p,m}}$ константами Гаммета, при этом в соответствии с ожидаемым для электрофильного замещения лучшие корреляции наблюдаются при использовании констант σ^+ .

Для реакций бензола с Cl_2 и ICl мы получили стационарные продукты, отвечающие электронейтральным σ -комплексам $\text{C}_6\text{H}_6^+\text{X}...\text{Cl}^-$ ($\text{X}=\text{Cl}$ (**39a**), I (**39б**)), строение которых схематично показано на рис. 3.2.

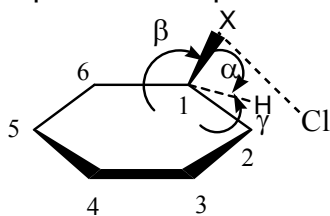
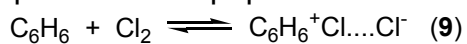
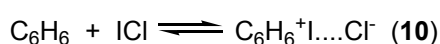


Рис. 3.2. Схематические структуры σ -комплексов Cl_2 и ICl с бензолом ($\text{X}=\text{Cl}$ (**39a**); I (**39б**))

Общей характеристикой строения комплексов (**39a,б**) является направленность связи X-Cl в сторону плоскости кольца и атома C^2 с расположением атома хлора несколько выше плоскости и межатомными расстояниями $\text{C}^2... \text{Cl}$, X-Cl 3.107, 3.593 (**39a**) и 3.140, 3.946 Å (**39б**). Вычисленные изменения энтальпии и свободной энергии образования σ -комплексов (**39a,б**) по реакциям (9-10) в неполярной среде и в метаноле имеют следующие значения и соответствуют большим скоростям электрофильного хлорирования.



3a



3б

$$\Delta H^\sigma = 37.13; \Delta G^\sigma = 45.08;$$

$$\Delta G^\sigma_{\text{MeOH}} = 24.24 \text{ ккал/моль}$$

$$\Delta H^\sigma = 49.57; \Delta G^\sigma = 58.52;$$

$$\Delta G^\sigma_{\text{MeOH}} = 36.51 \text{ ккал/моль}$$

Поиск переходных состояний хлорирования и иодирования бензола проводился по нескольким реакционным маршрутам - от π - и σ -комплексов, от реагентов (бензол и электрофил) и от продуктов (хлор- и иодбензолы и HCl). В качестве электрофилов рассматривались Cl_2 , ICl и триплетные монокатионы Cl^+ , I^+ . Найденные в результате поиска и согласующиеся между собой структуры, имеющие единственную мнимую частоту колебаний, исследовались методом IRC для подтверждения истинной связи переходных состояний с реагентами и продуктами на элементарных стадиях. В итоге получены два типа переходных состояний – «ранние» (ПС1) и «поздние» (ПС2) (рис. 3.3). Характерно, что в заряженных ПС1 (рис. 3.3а) катионы иода и особенно хлора почти в равной мере связаны с атомами кольца C^1 и C^2 , а в электронейтральных ПС1 более слабые электрофилы (Cl_2 , ICl) координируют с одним углеродным атомом:

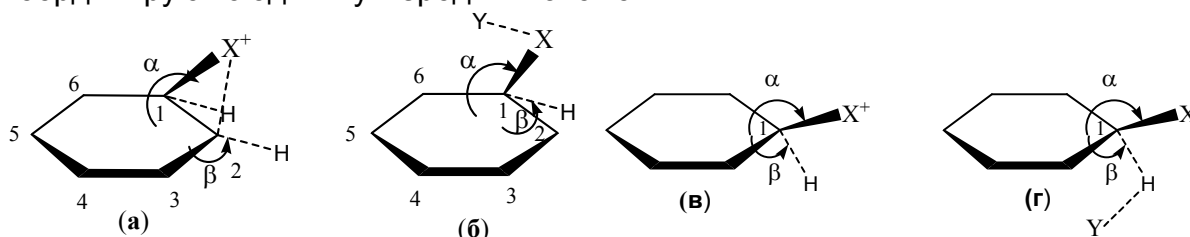


Рис. 3.3. Схематические структуры «ранних» (ПС1) (а, б) и «поздних» (ПС2) переходных состояний (в, г) $\text{X} = \text{Cl}, \text{I}$; $\text{X}=\text{Y}=\text{Cl}$; $\text{X}=\text{I}, \text{Y}=\text{Cl}$

«Ранние» ПС1 характеризуют процессы замещения уходящего протона электрофилами на пути от реагентов к σ -комплексам, в то время как «поздние» ПС2 – обратный процесс замещения галогена протоном (протодегалогенирование). Профили поверхности свободных энергий хлорирования и иодирования бензола под действием Cl_2 и ICl (рис. 3.4) демонстрируют, что в обоих случаях наивысшей свободной энергией обладают ПС1, а энергия активации хлорирования оказывается закономерно сниженной сравнительно с иодированием. По свободным энергиям σ -комплексы (39а,б) оказываются очень близки к соответствующим ПС1; последующий их распад происходит без энергетического барьера, что характерно и для других реакций S_E , например, нитрования и нитрозирования. Сольватационные эффекты приводят к ожидаемому снижению энергетических барьеров.

Профиль поверхности свободных энергий иодирования и хлорирования бензола монокатионами I^+ и Cl^+ оказался принципиальным образом отличен от показанного на рис. 3.4 тем, что наивысшей энергией обладают соответствующие ПС2. Данное обстоятельство полностью не согласуется с известными экспериментальными фактами, например, отсутствием кинетических изотопных эффектов при иодировании и хлорировании бензола и служит независимым доводом в пользу невозможности участия катионов иода и хлора в реакциях ароматического галогенирования.

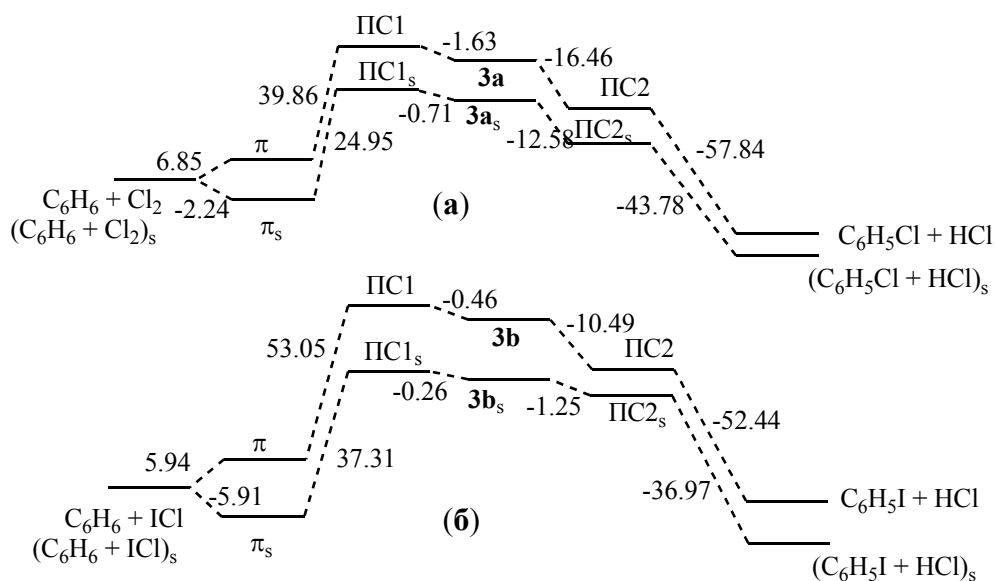


Рис. 3.4. Профиль поверхности свободных энергий реакций бензола с Cl_2 (а) и ICl (б) в газовой фазе и в растворе метанола (ккал·моль $^{-1}$)

Одной из интригующих особенностей реакций иодирования является невозможность прямого электрофильного иодирования антрацена и фенантрена, которые обладают повышенной активностью в других реакциях S_E типа. Более того, известно, что антрацен и фенантрен действием ICl подвергаются не иодированию, но хлорированию. С целью объяснения подобных аномалий мы впервые провели DFT исследования процессов галогенирования полициклических аренов - нафталина, антрацена и фенантрена действием I_2 , ICl и Cl_2 в сопоставлении с результатами, полученными для бензола.

В ходе исследований найдены оптимизированные структуры промежуточных π - и σ -комплексов и определены профили поверхности свободных энергий реакций.

Оказалось, что основным отличием реакций иодирования от хлорирования полициклических аренов является их пониженная термодинамическая вероятность. Так, получены следующие величины ΔG и ΔG_{MeOH} для иодирования хлоридом иода (ккал/моль): бензол -4.41, -7.08; нафталин -2.86, -3.16 (положение 1); -4.34, -5.58 (положение 2); фенантрен -2.44, -3.83; антрацен -0.79, -1.03. Для хлорирования тех же субстратов эти величины существенно более отрицательны и составляют -26÷ -32 ккал/моль соответственно. Таким образом, параллельно с увеличением активности аренов в обычных реакциях S_E – бензол < нафталин < фенантрен < антрацен происходит падение термодинамической выгодности иодирования в том же ряду. Однако вычисленные активационные параметры для иодирования и хлорирования изменяются вполне закономерным образом - наблюдается падение величин ΔH^σ и ΔG^σ с возрастанием электронодонорных свойств в ряду бензол < нафталин < фенантрен < антрацен. При этом имеют место хорошие линейные корреляции вычисленных параметров активации в газовой фазе с потенциалами электрохимического окисления ($E_{1/2}$) данных ароматических субстратов или их потенциалами ионизации. Другими словами, повышенная «кинетическая» активность фенантрена и антрацена проявляется в иодировании без аномалий.

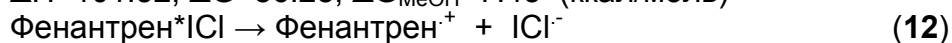
В целом, проведенный анализ показывает, что обратимость процессов иодирования ICl за счет протодеиодирования арилиодидов должно вносить замет-

ный вклад в результаты реакции для высокодонорных полициклических аренов, но не запрещать их полностью.

Объяснение фактов хлорирования нафталина, антрацена (12) и фенантрена при действии ICl дано Turner et al, 1994 и сводится к известной склонности полициклов давать молекулярные комплексы с ICl, которые за счет одноэлектронного переноса легко распадаются до катион-радикалов аренов, а последние дают соответствующие арилхлориды при реакции с хлорид-ионом. Очевидно, что этот процесс должен быть конкурирующим с обычным электрофильным замещением данных аренов при взаимодействии с ICl и иметь более низкие активационные характеристики, а также быть более выгодным термодинамически. Для количественной оценки вероятности этого направления реакции мы провели термодинамические расчеты процессов распада молекулярных комплексов антрацена и фенантрена с ICl до ион-радикальных частиц в газовой фазе и в метаноле по реакциям 11, 12. Оказалось, что эти реакции термодинамически невыгодны.



$$\Delta H = 101.52; \Delta G = 86.28; \Delta G_{\text{MeOH}} = 7.43 \text{ (ккал/моль)}$$



$$\Delta H = 102.85; \Delta G = 97.78; \Delta G_{\text{MeOH}} = 18.49 \text{ (ккал/моль)}$$

Мы провели термодинамический расчет реакций образования 9-хлорантрацена и 9-хлорфенантрена через стадии присоединения-отщепления ICl (схема 3.1)

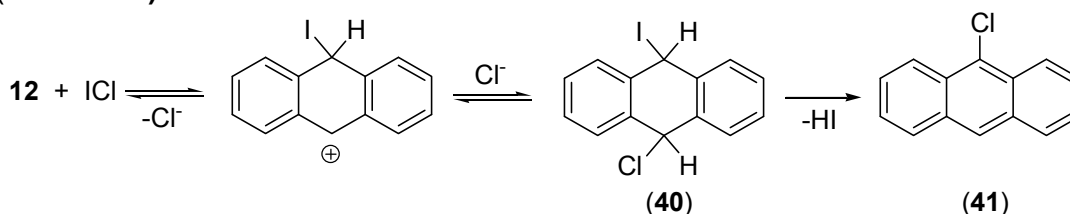


Схема 3.1

Оказалось, что образование аддукта (40) оказывается термодинамически довольно вероятным процессом в газовой фазе и особенно в метаноле ($\Delta H = -3.56$; $\Delta G = 7.23$; $\Delta G_{\text{MeOH}} = -10.50$ ккал/моль). Расчет термодинамики суммарной реакции по схеме 3.1 подтверждает ее осуществимость ($\Delta H = -4.18$; $\Delta G = -3.68$; $\Delta G_s = -0.76$ ккал/моль). Известно, что при взаимодействии антрацена с ICl экспериментально наблюдается выделение I_2 , который может образовываться на стадии распада промежуточного аддукта (40) через, например, переходное состояние (42) (Схема 3.2).

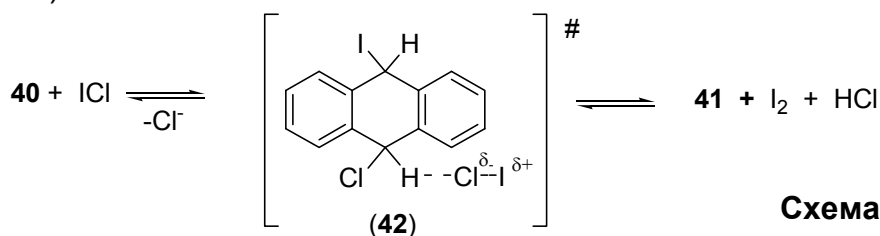
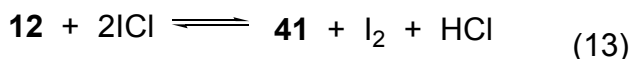


Схема 3.2

Учет стадии образования иода (схема 3.2) приводит к еще большей термодинамической выгоды образования хлорантрацена (41) через интермедиат (40) ($\Delta H = -17.25$; $\Delta G = -27.05$; $\Delta G_s = -9.19$ ккал/моль). В целом, хлорирование антрацена двумя молями ICl (уравнение 13) оказывается, согласно расчетам, весьма термодинамически выгодным ($\Delta H = -20.81$; $\Delta G = -19.82$ ккал/моль) и при этом мало зависящим от полярности среды ($\Delta G_{\text{MeOH}} = -19.69$ ккал/моль).



Расчет хлорирования фенантрена хлоридом иода через сходные стадии присоединения-отщепления предсказывает еще более высокую, чем у антрацена, термодинамическую вероятность этого маршрута реакции ($\Delta H = -21.88$; $\Delta G = -20.53$; $\Delta G_{\text{MeOH}} = -22.37$ ккал/моль).

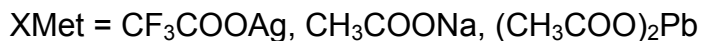
Суммируя полученные результаты можно заключить, что реакции иодирования высокодонорных полициклических аренов, в значительной мере контролируются термодинамическими факторами. При этом расчеты предсказывают, что хлорирование антрацена и фенантрена хлоридом иода с наибольшей вероятностью протекает через стадии электрофильного иодирования-дегидроиодирования, но не через промежуточные катион-радикальные интермедиаты. Напрашивается также аналогия между алкенами и антраценом (фенантреном) в отношении иодирования, поскольку и обычные алкены, как известно, не подвергаются прямому иодированию по причине термодинамической невыгодности.

4 Новые методы и реагенты электрофильного иодирования аренов

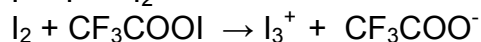
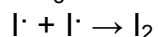
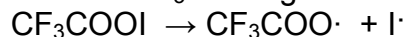
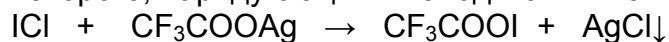
4.1 Генерирование электрофильного иода в нейтральных и слабокислотных средах. Протодеиодирование карбазола

Известно немного примеров прямого иодирования полициклических аренов и т-избыточных гетероциклов, в которых иодпроизводные указанных субстратов получаются с высокими выходами. Эти трудности во многом обусловлены обратимостью реакции иодирования (см. разд. 3). Очевидно, что проведение электрофильного иодирования в сильнокислотной среде (а именно так препаративно повышают электрофильность иода) должно в еще большей степени смещать равновесие в сторону протодеиодирования. Так, нами было показано, что 3-иодкарбазол в уксусной кислоте и присутствии 15-кратного мольного избытка H_2SO_4 при 20°C за 6 ч подвергается деиодированию с образованием ряда продуктов, главным из которых является 3,6-дииодкарбазол (45.5%), а также карбазол (3.0%), 1-иодкарбазол (9.8%), 3-иодкарбазол (22.9%), 1,6-дииодкарбазол (13.9%), 1,3,6-трииодкарбазол (2.6%). В отсутствие H_2SO_4 перегруппировки не происходят даже при длительном нагревании (10 ч) реакционной массы в AcOH (80°C).

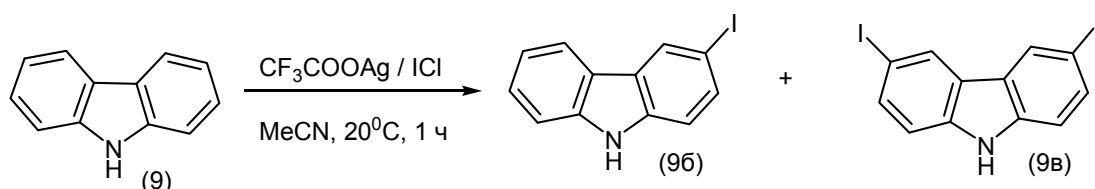
Мы исследовали возможность генерирования электрофильного иода в нейтральной (MeCN) и слабокислотной средах (MeCN-AcOH) из ICl и солей, катионы которых способны в той или иной степени связывать Cl^- и выводить из зоны реакции - трифторацетат серебра в ацетонитриле и ацетаты свинца и натрия в ацетонитриле, содержащем 14 % об. уксусной кислоты.



При смешении компонентов образовывались растворы темно-коричневого цвета с максимумами поглощения в области 459 нм. Известно, что в этой области спектра в серной кислоте поглощает такая форма электрофильного иода, как I_3^+ , образование которого, наряду с ацилгипоиодитами вполне ожидаемо (см. раздел 3):



Мы показали, что карбазол (9) успешно иодировался всеми тремя реагентами



Однако наиболее эффективным и селективным оказался $\text{CF}_3\text{COOAg-ICl}$: двукратный избыток реагента за 1 час обеспечивал 82% препаративный выход 3-иодкарбазола, а 4-х кратный избыток – 98% выход 3,6-диодкарбазола (табл. 4.1).

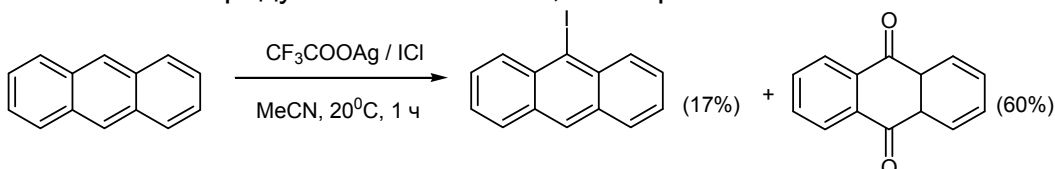
Таблица 4.1 Иодирование карбазола (9) реагентами на основе хлорида иода при 20°C

Реагент (R)	Субстрат:R, ммоль	Конверсия, %	Продукт, %			
			9б	9в	1-иод-карбазол	1,6-диод-карбазол
$\text{CF}_3\text{COOAg} - \text{ICl}$	1:2	100 ^а	82	сле- ды		
$\text{CF}_3\text{COOAg} - \text{ICl}$	1:4	100 ^а		98		
$\text{CH}_3\text{COONa} - \text{ICl}^{\text{б}}$	1:2	97.8 ^б	70	19,6	3.7	3.3
$(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb} - \text{ICl}^{\text{б}}$	1:2	38.9 ^б	36.4	0.6	1.3	
$\text{ICl}^{\text{б}}$	1:2	71.1 ^б	62.7	6.6	1.5	

Примечание: ^а время реакции 1ч, ^б данные ГХ-МС, ^в время реакции 1.5ч

На основании данных табл. 4.1 можно заключить, что порядок иодирующей активности исследуемых реагентов уменьшается в ряду: $\text{CF}_3\text{COOAg-ICl} > \text{CH}_3\text{COONa-ICl} > \text{ICl} > (\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb-ICl}$.

Реагент $\text{CF}_3\text{COOAg-ICl}$ легко реагирует с антраценом, давая 9-иодантрацен, но основным продуктом оказался - 9,10-антрахинон:



Полная конверсия субстрата наступала при использовании 4-кратного избытка реагента в течение 1ч; увеличение времени реакции до 4ч и снижение температуры до 0°C обеспечило почти количественный препаративный выход антрахинона. Таким образом, $\text{CF}_3\text{COOAg-ICl}$ по отношению к антрацену проявил большую окислительную способность, чем иодирующую.

Единственными продуктами взаимодействия антрацена с $\text{CH}_3\text{COONa/ICl}$ и $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb/ICl}$ оказалась смесь моно- и дихлорантраценов, что объясняется неполным связыванием Cl^- данными солями.

4.2 Электрофильное иодирование аренов в отсутствие растворителя

Современные тенденции развития органического синтеза требуют его соответствия критериям «Зеленой химии». Одним из важных условий такого соответствия является исключение или минимизация использования органических растворителей. Однако закономерности реакций иодирования органических соединений без растворителя и их препаративные возможности практически неизвестны. Опубликовано лишь три сообщения на данную тему, результаты одного из которых, как будет показано, не воспроизводятся.

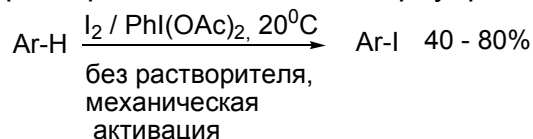
Мы впервые исследовали закономерности реакций известных агентов электрофильного иодирования – I_2 , I_2 -фенилиодозоацетат (ФИА), N-иодсукцинимид (NIS), ICl и алкиламмонийные соли $R_4N^+ICl_2^-$ в условиях механической активации без растворителя; активация проводилась, как правило, растиранием компонентов в агатовой ступке. В качестве субстратов были выбраны вещества, для которых известны результаты жидкофазного иодирования теми же реагентами.

4.2.1 Исследование иодирующей активности элементарного иода в отсутствие растворителя в условиях механической активации

Известно, что I_2 в растворах в отсутствие окислителей способен иодировать только высокоактивные ароматические соединения, такие как феноляты и некоторые анилины. В отсутствие растворителя в условиях механической активации активность I_2 не изменилась: фенол оказался инертен в данных условиях и только фенолят натрия иодировался с образованием 2,4,6-трииодфенола (76%). Иодирование анилина системой I_2 в присутствии силикагеля для создания твердой фазы оказалось более успешным и высокоселективным: за 10 мин образовывался только 4-иоданилин (70%). Бензол, алкилбензолы и дезактивированные арены оказались полностью инертными к иодированию элементарным иодом в отсутствие растворителя.

4.2.3 Исследование реакционной способности иода в присутствии окислителей без растворителя в условиях механической активации

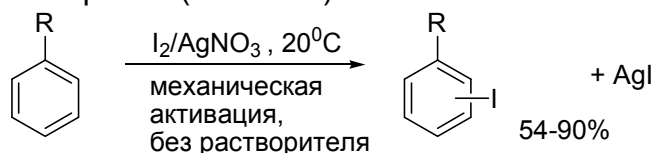
Мы установили, что система I_2 /ФИА без растворителя легко иодирует дурол, дифениловый эфир, дифенил, ацетанилид, флуорен, флуоренон и урацил.



При этом активность данного реагента в отсутствие растворителя выше, чем в растворах - реакции протекают быстрее и не требуют дополнительной активации сильными кислотами. Однако по отношению к дезактивированному *p*-нитротолуолу исследуемая система оказалась инертной, как это имеет место и в растворах.

4.2.4 Исследование иодирующей активности иода в присутствии солей серебра без растворителя

Показано, что растирание иода, AgNO_3 и ряда ароматических субстратов приводит к эффективному иодированию активированных и умеренно дезактивированных аренов (табл. 4.2):



Однако взаимодействие I_2/AgNO_3 с высоко донорными аренами и гетероциклами (β -нафтол, галловая кислота и индол) в описываемых условиях протекает экзотермично с сильным осмолением реакционной массы. В случае анизольного кольца наблюдается побочное нитрование, однако введение в анизольное кольцо электроноакцепторов (Br, NO_2 , COOH) обеспечивает образование только продуктов моноиодирования с хорошими выходами. Сильно дезактивированный субстрат - 2,4-динитроанизол оказался инертен в описанных превращениях.

Таблица 4.2 Иодирование аренов с помощью $I_2/AgNO_3$ без растворителя в условиях механической активации, 20°C

Субстрат	Время, мин	Продукт, %
Дурол	10	Иоддурол, 87
Дифенил	40	4-Иоддифенил, 67
Ацетанилид	30	4-Иодацетанилид, 74
Карбазол	40	3-Иодкарбазол, 70
Мезетилен	5	Иодмезетилен, 90
2-Броманизол	5	2-Бром-4-иоданизол, 76
2-Нитроанизол	20	4-Иод-2-нитроанизол, 71
2-Метоксибензойная кислота	35	4-Иод-2-метоксибензойная кислота, 84
4-Нитрофенол	20	2-Иод-4-нитрофенол, 71
2-Гидроксibenзойная кислота	40	2-Гидрокси-4-иодбензойная кислота, 79
4-Гидроксibenзойная кислота	30	4-Гидрокси-2-иодбензойная кислота, 74
4-Аминобензойная кислота	35	4-Амино-2-иодбензойная кислота, 54

4.2.5 Исследование иодирующей активности N-иодсукцинимид и хлорида иода без растворителя в условиях механической активации

В отсутствие растворителя NIS легко иодирует фенол, пиразол, диметилпиразол, ряд производных имидазола и 2-аминотиазол, но в реакциях с другими субстратами NIS оказался инертным. Однако каталитические добавки серной кислоты значительно активизировали NIS: дурол и дифенил легко иодировались с образованием соответствующих арилиодидов (75% и 65%) (табл. 4.3). Антрацен в описываемых условиях не иодировался, а медленно окислялся до антрахинона. Мы показали, что активацию NIS в отсутствие растворителя удобней проводить твердой *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 превращался в смесь иодпроизводных.

Выявлен единственный случай, когда системы NIS/*p*-TsOH (или H_2SO_4) без растворителя оказались менее активными, чем в растворах - нитротолуолы оказались инертными, хотя в жидкофазных кислотных средах их иодирование с помощью NIS протекает успешно.

Оказалось, также что NIS очень легко практически с количественным выходом иодирует дибензоилметан до дибензоилиодметана, что является первым примером иодирования β-дикетон в твердой фазе.

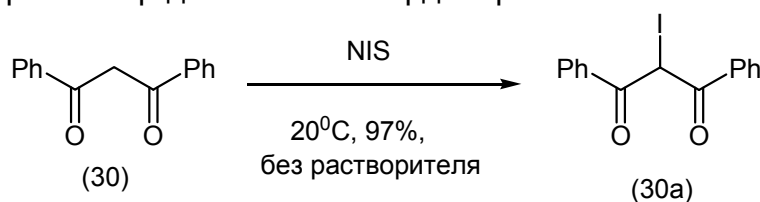


Таблица 4.3 Иодирование с помощью NIS без растворителя, 20°C

Субстрат	Время, мин	Продукт, %
Фенол ^а	30	2,4,6-Трииодфенол, 75
Дурол ^б	30	4-Иоддурол, 75
Дифенил ^б	90	Дифенил, 65
Нафталин ^б	120	1-Иоднафталин, 50
Ацетанилид ^б	30	4-Иодацетанилид, 93
Урацил ^б	300	5-Иодурацил, 78
Пиразол ^а	30	4-Иодпиразол, 89
Пиразол ^а	45	3,4,5-Трииодпиразол, 78
3,5-Диметилпиразол ^а	30	4-Иод-3,5-диметилпиразол, 65
Имидазол ^а	30	4,5-Дииодимидазол, 85
2-Фенилимидазол ^а	30	4,5-Дииод-2-фенилимидазол, 73
Имидазо[1,2-а]пиридин ^а	45	3-Иодимидазо[1,2а]пиридин, 80
2-Аминотиазол ^а	15	2-Амино-5-иодтиазол, 44
Дибензоилметан ^а	10	Иоддибензоилметан, 97

Примечание: ^а Реакция проводилась без добавок кислоты; ^б реакция проводилась с добавкой кислоты

Хлорид иода оказался не слишком удобным иодирующим агентом в отсутствие растворителя. В большинстве случаев реакции ICl при контакте с аренами проходят бурно с выбросом паров HCl и ICl и расплавлением реакционной массы. Растирание реакционных масс с добавками силикагеля обеспечивает более мягкое и полное протекание реакций, предотвращает потери ICl. Иодирование дурола в этих условиях обеспечивает высокую конверсию субстрата с препаративным выходом иоддурола 88%. Особый интерес представляет изучение действия ICl на антрацен в твердой фазе, поскольку в растворах ICl проявляет лишь хлорирующую активность. Оказалось, что при контакте антрацена и ICl происходит мгновенное разложение последнего с выделением паров элементарного иода и образованием смеси 9-хлор- и 9,10-дихлорантрацена.

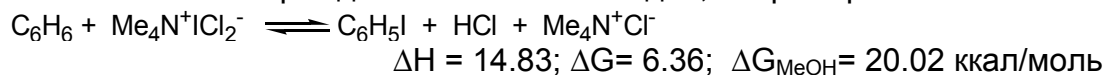
4.2.6 Исследование иодирующей активности тетраалкиламмоний дихлориодатов в отсутствие растворителя и в растворах серной кислоты

Бензилтетраметиламмоний дихлориодат $\text{PhCH}_2\text{Me}_3\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ (реагент Каджи-гаеши) (**43а**) был предложен в качестве иодирующего агента еще в 1988 г., он оказался эффективным по отношению к активированным аренам – алкилбензолы, эфиры фенолов и анилины при иницировании реакции основаниями или ZnCl_2 . Более удобными, дешевыми и универсальными представляются соли $\text{R}_3\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ [R=Me (**43б**), Et (**43в**)], однако сведения об их иодирующей активности и препаративных возможностях чрезвычайно ограничены и противоречивы.

Так, в работе Hajjipour et al, J.Org.Chem., 2002,67,8622 сообщалось, что соль (**43б**) способна иодировать широкий круг активированных и дезактивированных аренов при растирании с субстратами в течение 10-30 мин. Мы неоднократно и безуспешно пытались воспроизвести эти эксперименты. Выяснилось, что соль (**43б**) полностью инертна по отношению к дезактивированным аренам (нитробензол, нитротолуол) и способна иодировать активированный анизол лишь в присутствии добавок ZnCl_2 с низкой конверсией и выходом 4-иоданизола всего 16%. Таким образом, в отсутствие растворителя соль (**43б**) не является иодирующим

агентом. Исключением выступают результаты по иодированию антипирина (см. раздел 3.3).

С целью объяснения низкой активности соли (**43б**) и определения реакционной способности комплексных солей (**43а-в**) в реакциях электрофильного иодирования мы изучили их строение и параметры реакционной способности методом функционала плотности B3LYP/6-311G* в газовой фазе и в метаноле. Расчеты показали, что по зарядовым и орбитальным критериям соли (**43а-в**) должны обладать меньшей собственной электрофильной активностью, чем ICl, а прямое иодирование ими бензола термодинамически невыгодно, например:



Для оценки гипотетической возможности генерирования из солей (**43а-в**) иных иодирующих частиц мы вычислили термодинамические параметры реакций **15-17**. В реакции **15** генерируется малоактивный ICl_2^- , а в реакциях **16, 17** - активные ICl и метилгипоидит.



Согласно вычислениям, обе реакции диссоциации 15, 16 эндотермичны в неполярной среде, хотя диссоциация по реакции 16 заметно преобладает (~20 ккал/моль против 65 ккал/моль). Увеличение полярности среды мало влияет на характеристики реакции 16, но реакция 15 по понятным причинам становится экзотермичной (~ -7 ккал/моль). Реакция же 17 оказывается термодинамически невероятной во всех средах (30-40 ккал/моль).

Таким образом, в нейтральных средах соли (**43а-в**) не могут быть активнее хлорида иода, что объясняет наши экспериментальные результаты их иодирующей способности, которые в корне противоречат опубликованным ранее данным.

Тем не менее, мы нашли, что электрофильная активность соединения (**43б**) резко возрастает в растворах серной кислоты, а добавки к этим растворам стехиометрических количеств Ag_2SO_4 обеспечивают уже суперэлектрофильную активность $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$: нитробензол иодируется при 20°C за 15 мин до 3-иоднитробензола (90%) (табл. 4.4).

Таблица 4.4 Иодирование дезактивированных аренов под действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в растворе H_2SO_4 (93%) (соотношение $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$: Ag_2SO_4 1:1)

Субстрат	Реагент (экв. к субстрату)	Время, мин	Т, °C	Продукт, %
<i>п</i> -Нитроанилин	$\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ (1:1.5)	20	20	2-Иод-4-нитроанилин, 76
<i>п</i> -Нитротолуол	$\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ (1:1.2)	50	100	2-Иод-4-нитротолуол, 85
	$\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ (1:1.5)	20	10	2-Иод-4-нитротолуол, 83
Бензойная кислота	$\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ (1:1.5)	60	100	3-Иодбензойная кислота, 75
	$\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ (1:1.5)	15	20	3-Иодбензойная кислота, 88
Бензил	$\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ (1:1.5)	30	100	3,3'-Диодбензил, 65

	$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ (1:1.5)	15	0	3,3'-Диодбензил, 90
Антрахинон	$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-$ (1:2)	180	100	2-Иодантрахинон, 21
	$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ (1:2)	180	20	2-Иодантрахинон, 73
Нитробензол	$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ (1:2)	15	20	3-Иоднитробензол, 90
Метилбензоат	$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ (1:2)	15	20	3-Иодметилбензоат, 96
Бензамид	$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ (1:2)	15	20	3-иодбензамид, 50
о-Иодбензойная кислота	$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ (1:1.5)	60	20	2,5-Диодбензойная кислота, 61
Бензальдегид	$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ (1:2)	15	20	3-Иодбензальдегид, 75
2,4-Динитроанизол	$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ (1:2)	60	20	6-Иод-2,4-динитроанизол, 71%
Ацетофенон	$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ (1:1.5)	15	10	3-иодацетофенон, 93

Таким образом, мы впервые установили, что тетраалкиламмоний дихлориодаты могут быть эффективными агентами иодирования дезактивированных аренов, что существенно расширяет их препаративные возможности. Активность полученного реагента (**436**) в указанных условиях определяется выделяющимся ICl и близка к реакционной способности последнего в тех же средах. Однако хорошо известно, что использование ICl по многим причинам затруднительно – высокая коррозионная способность, токсичность, низкая стабильность при хранении и др. Тетраметиламмонийная соль (**436**) лишена этих недостатков и может рассматриваться как удобная и безопасная форма хранения и использования хлорида иода.

4.3 Синтезы 4-иодантипирина в отсутствие растворителей

4-Иодантипирин - известный медицинский препарат, обладающий противовоспалительным и противовирусным действием, используется в качестве радиофармпрепарата и при лечении клещевого энцефалита. Поэтому разработка прогрессивных методов его получения весьма актуальна.

Мы исследовали твердофазное иодирование антипирина и его бензолсульфоокислой соли (БСК) действием I_2 , ICl и солями $\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-$ и $\text{Et}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-$ (таблица 4.5)

Таблица 4.5. Иодирование антипирина и БСК в условиях механической активации без растворителя при 20°C, 45 мин, при соотношении субстрат:реагент 1:1.2

Субстрат	Реагент	4-Иодантипирин, %
Антипирин	$\text{Et}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-$	97
БСК	$\text{Et}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-$	88
Антипирин	$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-$	96
БСК	$\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-$	82
Антипирин	ICl	63

БСК	ICI	50
Антипирин	I ₂	57
БСК	I ₂	44

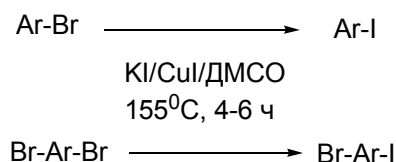
Установлено, что иод обладает низкой иодирующей активностью, а ICl, напротив, чрезмерно активен и приводит к осмолению. Наиболее удобными агентами оказались соли Me₄N⁺Cl₂⁻ и Et₄N⁺Cl₂⁻, которые обеспечивают почти количественный выход целевого 4-иодантипирина. Предлагаемый метод иодирования полностью исключает использование органического растворителя на всех стадиях синтеза (очистка технического продукта проводится водой), что, безусловно, является существенным преимуществом перед традиционными жидкофазными методами.

5 Методы косвенного иодирования ароматических соединений

Нерешенные проблемы электрофильного иодирования заставляют искать альтернативные пути синтеза арилиодидов. Поэтому мы разработали ряд новых методов трансгалогенирования и диазотирования-иодирования.

5.1 Реакции иододебромирования – альтернативный путь в синтезах иодпроизводных полициклических конденсированных аренов

Прежде всего, исследования были направлены на получение практически важных иодпроизводных антрацена и фенантрена, которые не удается эффективно синтезировать прямым иодированием. Мы существенно упростили известные методы получения данных иодпроизводных по реакциям иододебромирования и расширили их препаративные возможности для получения и моно-, и диiodидов, а также впервые показали возможность селективного замещения одного из двух атомов брома.



Разработанный метод основан на реакциях доступных бромидов с KI в присутствии CuI в ДМФА или ДМСО. Ранее эти превращения проводили в гесаметателе в атмосфере азота или через промежуточные Li-производные в криогенных условиях (Suzuki et al, 1986; Blackmore, 1999; Plater et al., 2003). Найденные условия позволяют снизить в 2 раза количества Cu/KI, сократить время реакций и обеспечить более высокие выходы (табл. 5.1). Метод может быть также распространен на производные нафталина и карбазола.

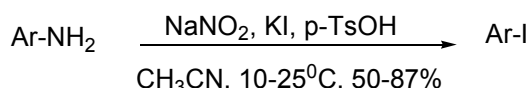
Таблица 5.1. Получение иодпроизводных ароматических полициклических соединений из соответствующих бромпроизводных в ДМФА, 155°C, 6 часов (соотношение субстрат: CuI:KI (моль) 1:5:10,6)

Субстрат	Продукт, %
9,10-Дибромантрацен	9,10-Диiodантрацен, 98
9,10-Дибромантрацен	9-Бром-10-iodантрацен, 60
9-Бромантрацен	9-iodантрацен, 80
9-Бромфенантрен	9-iodфенантрен, 50
1,4-Дибромнафталин	1,4-Диiodнафталин, 75
3,6-Дибромкарбазол	3,6-Диiodкарбазол, 70

5.2 Новые методы диазотирования-иодирования ароматических и гетероциклических аминов

5.2.1 Диазотирование-иодирование ароматических аминов системой KI/NaNO₂/p-TsOH в ацетонитриле

Мы разработали удобный и общий способ получения ароматических иодидов реакцией диазотирования-иодирования соответствующих аминов в одну стадию под действием нитрита натрия в ацетонитриле в присутствии *p*-TsOH. При этом исключается использование традиционных сильно кислотных сред и нет необходимости поддержания низких температур, процесс гладко протекает при 10-25°C, обеспечивая, как правило, высокие выходы иодсодержащих аренов.



Было обнаружено, что электроноакцепторные и электронодонорные функциональные группы, не находящиеся в орто-положении к аминогруппе исходного субстрата, сравнительно слабо влияют на продолжительность и результат реакции (таблица 5.2). Орто-заместители, напротив, оказывают сильное влияние на ход процесса. Так, стерически затрудненный 2,6-диэтиланилин образует смесь 2,6-диэтилиодбензола и ацильного производного ArNHAc (продукт замещения диазотиевой группой ацетонитрилом). Побочное ацилирование в этом случае удается подавить заменой ацетонитрила на *t*-BuOH.

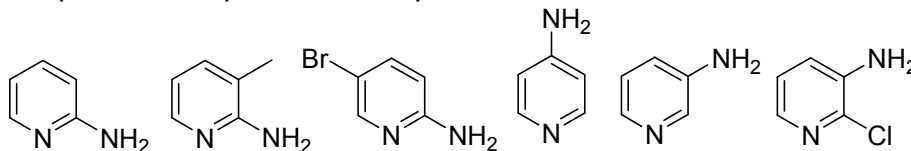
Таблица 5.2 Иодирование ароматических аминов через дезаминирование системой NaNO₂/KI/*p*-TsOH в ацетонитриле

ArNH ₂	Время, мин	Продукт	Выход, %
<i>p</i> -Анизидин	30	<i>p</i> -Иоданизол	90
<i>p</i> -Иоданилин	30	1,4-Диодбензол	78
<i>o</i> -Иоданилин	60	1,2-Диодбензол	73
2,4,6-Триоданилин	120	1,2,4,6-Тетраиодбензол	50
2,4,6-Триброманилин	40	2,4,6-Трибром-1-иодбензол	80
2,4,6-Трихлоранилин	30	1-Иод-2,4,6-хлорбензол	80
<i>p</i> -Нитроанилин	30	<i>p</i> -Иоднитробензол	84
<i>o</i> -Нитроанилин	50	<i>o</i> -Иоднитробензол	81
2,4-Динитроанилин	135	1-Иод-2,6-динитробензол	48
2,6-Диэтиланилин	60	2,6-Диэтилиодбензол	75 ^a
2-Нитро-4-хлоранилин	90	1-Иод-4-хлор-2-нитробензол	70
4-Метокси-2-нитроанилин	90	1-Иод-4-метокси-2-нитробензол	67
<i>p</i> -Аминоацетофенон	30	<i>p</i> -Иодацетофенон	87
<i>o</i> -Аминоацетофенон	60	<i>o</i> -Иодацетофенон	85
Анраниловая кислота	30	<i>o</i> -Иодбензойная кислота	50
2,4-Диаминобензол	30	2,4-Диодбензол	50
4-Аминодифенил	30	4-Иоддифенил	80
4,4'-Диаминодифенил	30	4,4'-Диоддифенил	78
2-Иод-4-нитроанилин	60	3,4-Диоднитробензол	78
1-Аминоантрахинон	60	1-Иодантрахинон	83

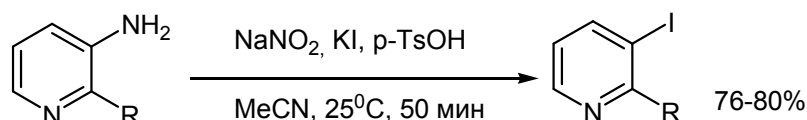
Примечание: ^a Реакция проводится в *t*-BuOH

5.2.2 Изучение диазотирования-иодирования аминопиридинов и других гетероциклических аминов

Иодсодержащие гетероциклы, в частности иодпиридины, представляют большой синтетический интерес в качестве исходных строительных блоков во многих превращениях. Мы исследовали действие новой диазотирующей системы $\text{KI}/\text{NaNO}_2/\text{p-TsOH}$ на ряд аминопиридинов:



Оказалось, что реакция иодирования гладко протекает только для 3-аминопиридинов:



$\text{R} = \text{H}, \text{Cl}$

2-Аминопиридин в тех же условиях легко диазотируется, но при этом образуется трудно разделяемая препаративно смесь продуктов, в которой обнаруживается исходный аминопиридин (1%), 2-иодпиридин (8%), PyNHAc (35%) и тозилат PyOTs (30%). Подобным же образом ведут себя 3-метил-, 5-бром-2-аминопиридины и 4-аминопиридин: основными продуктами превращений являются соответствующие PyNHAc и тозилпроизводные PyOTs , а целевые иодпиридины были обнаружены в незначительных количествах.

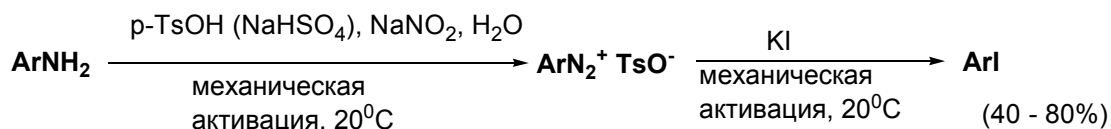
Известно, что и с использованием традиционных условий диазотирования-иодирования аминопиридинов удастся, как правило, получать только 3-иодпиридины, но не 2- и 4-производные.

Система $\text{KI}/\text{NaNO}_2/\text{p-TsOH}$ в MeCN оказалась эффективной и для иододезаминирования 2-аминбензотиазола (выход 2-иодбензотиазола 78%).

5.2.3 Диазотирование-иодирование ароматических и гетероциклических аминов системой $\text{NaNO}_2/\text{KI}/\text{p-TsOH}$ в отсутствие органического растворителя в водных пастах

Мы разработали принципиально новый подход осуществления реакций диазотирования-иодирования. Эта методология основана на растирании ароматических аминов с NaNO_2 , твердыми кислотами (p-TsOH или NaHSO_4) и стехиометрическими количествами воды (пастообразная консистенция) с последующим прибавлением KI , при этом происходит мягкое и эффективное иододезаминирование. Важно отметить, что замена воды на этанол, уксусную кислоту или DMCO не привела к успеху – диазотирование в апротонных пастах не проходило.

Как оказалось, метод носит общий характер, применим для широкого ряда ароматических и некоторых гетероциклических аминов (табл. 5.3) и чрезвычайно прост в выполнении. Реакции проходят в течение нескольких минут при комнатной температуре, в ряде случаев удастся полностью исключить использование органических растворителей, поскольку уже после реакции получают арилиодиды достаточной чистоты. Реакция может проводиться с использованием до 20 ммоль субстратов. Присутствие воды обеспечивает дополнительную безопасность процесса, хотя, как известно и показано в разделе 5.3, диазонийсульфаты сами по себе не обладают взрывоопасными свойствами.



Разработанный метод диазотирования-иодирования имеет общий характер для ароматических аминов, но оказался мало пригодным для аминов гетероцилических. Так, 5-иодурацил удалось получить лишь с 38-41% выходом, а 2-, 3- и 4-аминопиридины с *p*-TsOH дают в качестве конечных продуктов не иодиды, а соответствующие тозилаты PyOTs с выходами 22-44%. При использовании же NaHSO₄ образуются смеси продуктов, одним из компонентов которых являются гидроксипиридины. Причиной данных отличий аминопиридинов от анилинов является, прежде всего, известная крайняя неустойчивость диазониевых солей пиридинового строения. Тем не менее, с препаративной точки зрения обнаруженное поведение аминопиридинов представляет интерес для органического синтеза, поскольку PyOTs служат ценными субстратами в реакциях образования C-C-связи (конденсация Судзуки). Ранее эти соединения получали ацилированием гидроксипиридинов тозилхлоридом в безводном пиридине с невысокими выходами и необходимостью сложной очистки.

Таблица 5.3 Диазотирование-иодирование ароматических аминов системой NaNO₂/KI/*p*-TsOH (NaHSO₄) в водных пастах при 20°C (20 мин)

Субстрат	Продукт	Выход, %	
		<i>p</i> -TsOH	NaHSO ₄
<i>p</i> -Метоксианилин	<i>p</i> -Иоданизол	70	61
<i>p</i> -Иоданилин	1,4-Диидбензол	87	52
<i>o</i> -Иоданилин	1,2-Диидбензол	79	67
2,4,6-Трихлоранилин	1-Иод-2,4,6-трихлорбензол	63	15
<i>p</i> -Нитроанилин	<i>p</i> -Иоднитробензол	72	68
<i>o</i> -Нитроанилин	<i>o</i> -Иоднитробензол	72	68
2,4-Динитроанилин	1-иод-2,4-динитробензол	38	30
<i>p</i> -Аминоацетофенон	<i>p</i> -Иодацетофенон	75	75
<i>o</i> -Аминоацетофенон	<i>o</i> -Иодацетофенон	87	76
<i>p</i> -Цианоанилин	<i>p</i> -Иодцианобензол	56	70
Антраниловая кислота	<i>o</i> -Иодбензойная кислота	67	80
4-Аминодифенил	4-Иоддифенил	81	79
<i>p</i> -Аминобензойная кислота	<i>p</i> -Иодбензойная кислота	80	84

5.3 Синтез и исследование строения арилдиазоний тозилатов

Описанные в разделах 5.2.1-5.2.3 реакции диазотирования-иодирования с использованием толуолсульфокислоты должны проходить через промежуточное образование соответствующих арилдиазоний тозилатов. Однако в литературе нет указаний на возможность диазотирования аминов под действием *p*-TsOH. Некоторые из солей ArN₂⁺TsO⁻ известны довольно давно и тогда же был установлен их невзрывоопасный характер. Синтезировали эти соединения лишь методами ионного обмена из арилдиазоний хлоридов, а изучение свойств ограничено реакциями азосочетания с получением красителей. В то же время, учитывая безопасность данных диазониевых солей, представляется очень важным разработать общие методы синтеза и найти пути их использования в органическом синтезе. Эти обстоятельства заставили нас провести специальные исследования данного типа диазониевых солей.

Мы впервые показали, что разнообразные арилдiazоний тозилаты (**44-54**) легко образуются при диазотировании ароматических аминов нитритом натрия под действием 2-3 кратного избытка *п*-толуолсульфокислоты. Данные соли выделяются из растворов AcOH осаждением эфиром, однако совместно с ними осаждаются и часть образующегося тозилата натрия, очистка от которого значительно снижает выходы целевых соединений.

Как известно, альтернативой нитриту натрия для диазотирования выступают алкилнитриты, но они дороги и обладают рядом отрицательных свойств. Мы получили принципиально иной, не содержащий натрия диазотирующий агент полимерной природы на основе доступной анионообменной смолы АВ-17. Метод синтеза данного реагента чрезвычайно прост и состоит в насыщении гранул смолы водным раствором NaNO₂. В результате получается нитритная форма анионообменной смолы («Поли-NO₂»), содержащая 3.5 ммоль нитрит-ионов в 1г смолы. Данный полимерный реагент стабилен, не теряет активности при хранении в течение 3 месяцев (в отличие от алкилнитритов), способен легко диазотировать ароматические амины в воде или AcOH и легко отделяется фильтрованием из реакционных смесей. С помощью разработанного реагента был получен широкий ряд diaзоний тозилатов (**44-54**) (табл. 5.4), большинство из которых ранее не были известны.

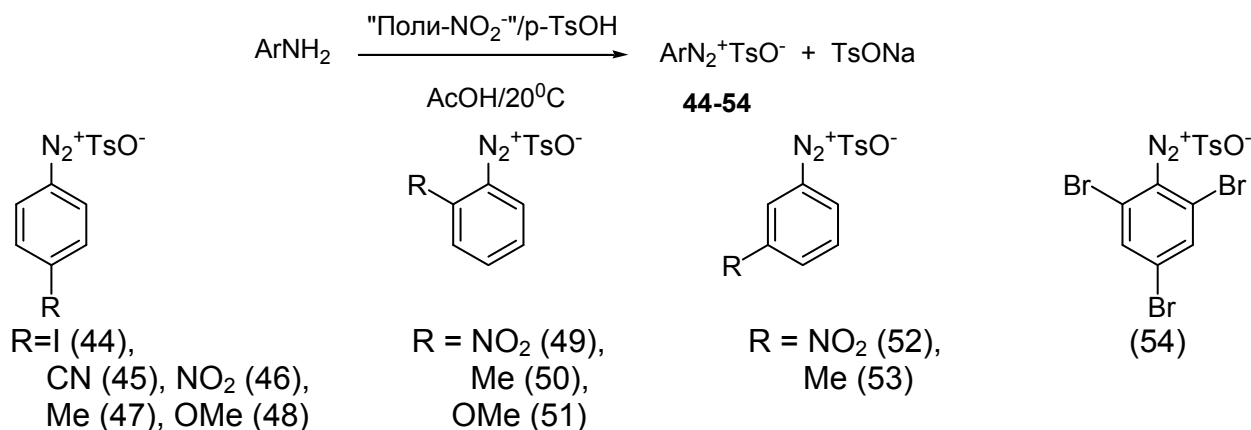


Таблица 5.4. Синтез и свойства солей diaзония, полученных при использовании системы «Поли-NO₂»/TsOH/AcOH, 20°C°, 20 мин

Ar-N ₂ ⁺ OTs ⁻	Выход, %	Тпл., °C	Тразл., °C	ΔH _{разл.} , Дж/г	V _{N≡N} , см ⁻¹	δC _{ipso} , м.д. (DMSO-d ₆)
44	60 ^a	124-126	115.22	-245.5	2290 ср	115.12
45	32 ^a 97 ^b	113	124	-332.4	2314 ср.	121.11
46	39 ^a 84 ^b	132	129.68	-340.0	2308 ср.	112.60
47	49 ^a 86 ^b	120	176.59	20.07	2288 сл	128.76
48	32 ^a 79 ^b	118-120	156.25	33.31	2242 сл.	123.86
49	35 ^a 95 ^b	155	139.75	-323.0	2303 ср.	112
50	51 ^a	182	184.24	76.27	2300 сл.	120.27
51	51 ^a	149-151	151.05	79.00	2296 сл.	120.27

52	54 ^a 85 ^b	134	132.42	-389.8	2307 ср.	118.27
53	42 ^a 72 ^b	158-161	162.86	73.55	-	131.49
54	39 ^a 84 ^b	152	130.96	-184.7	2310 сл.	112.60

Примечание: мольные соотношения амин/поли-NO₂/p-TsOH: ^a 1:1:1; ^b 1:3:3
^b время реакции 5 мин

Полученные соли, представляют собой слабоокрашенные кристаллические соединения, хорошо растворимые в воде и полярных растворителях, они стабильны при хранении даже на прямом солнечном свете. Строение солей (**44-54**) однозначно доказано методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, а для некоторых из них - рентгеноструктурным анализом. Все синтезированные соли тестировались с помощью интегрированного ДТА/ТГА/ДСК метода, подтвердившего их невзрывоопасный характер (табл. **5.4**).

Анализ данных таблицы 5.4 свидетельствует о том, что структура соединений с электроноакцепторными заместителями (**44-46, 49, 52, 54**), в большей степени отвечает ионному характеру [ArN≡N]⁺[SO₃Ar']⁻: в области 2290 – 2314 см⁻¹ наблюдаются полосы поглощения, относящиеся к валентным колебаниям тройных связей N≡N, в то время как в ИК-спектрах солей с электронодонорными заместителями (**47-48, 50-51, 53**) максимумы поглощения сдвинуты в длинноволновую область и имеют пониженную интенсивность. Это может указывать на ковалентный тип связи в таких субстратах (Ar-N=N-OSO₂-Ar'). Высказанному предположению не противоречат и данные ЯМР. В случае солей (**44-46, 49, 52, 54**) химические сдвиги атомов углерода, соединенного с группой N₂ (C_{ipso}) лежат в области, типичной для солей диазония (111-118 м.д.), при этом они находятся в более сильных полях, чем для соединений с электронодонорными заместителями (**47-48, 50-51, 53**) (120 и выше м.д.). При однотипном же строении (ионном или ковалентном) изученных соединений донорные заместители должны были бы сдвигать сигнал C_{ipso} в сильные поля, а акцепторные – в слабые.

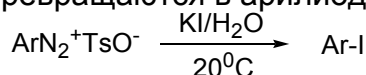
ДТА/ТГА/ДСК анализ также обнаружил принципиальные различия между диазониевыми солями (**44-46, 49, 52, 54**) и соединениями (**47-48, 50-51, 53**). Так, термическое разложение для всех веществ с электроноакцепторными заместителями происходит при более низких температурах (115-140°C) и имеет экзотермический характер (ΔH_{разл} < 0), в то время как соли с электронодонорами разлагаются при температурах 150-190°C с поглощением тепла. При этом потеря массы для экзотермических процессов приблизительно соответствует потере молекулы N₂, ожидаемой при разложении диазониевых солей. Потеря массы вещества для эндотермических реакций существенно больше, что указывает на глубокий распад этих соединений, соответствующий поведению обычных ковалентных веществ при термическом разложении.

Таким образом, полученные нами данные не противоречат ни одному из высказанных ранее утверждений о строении «диазониевых солей» p-TsOH (Саундерс, Кикоть, Казицина, Порай-Кошиц и др.), однако они значительно уточняют их: указанные соединения с электроноакцепторными заместителями ионизированы и существуют в виде ([ArN≡N]⁺[p-TsO]⁻), соединения же с электронодонорными заместителями являются, скорее всего, ковалентными.

Строение солей (**44-54**) впервые доказано также с помощью рентгеноструктурного анализа. Данные исследования позволили обнаружить уникальные черты строения арилдиазоний тозилатов в твердом состоянии. Как видно из рис. **5.1**,

группа $-\text{SO}_3^-$ аниона не взаимодействует прямо с диазониевой функцией, т.е. связывание между анионной и катионной частью солей $[\text{ArN}\equiv\text{N}]^+[\text{p-TsO}]^-$ обеспечивается силами Ван-дер-Ваальса, водородными связями и, возможно, донорно-акцепторными взаимодействиями. При этом собственно диазониевая группа катиона остается свободной, не экранированной анионом. Это в принципе отличает строение арилдиазоний тозилатов от известных солей диазония ArN_2^+X^- .

Несмотря на высокую устойчивость, арилдиазоний тозилаты показали и высокую реакционную способность, что продемонстрировано на ряде примеров. Так, в водных растворах при комнатной температуре они почти количественно за 5-30 мин превращаются в арилиодиды при добавлении KI.



Ar = p- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (98%); o- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (85%); p- MeC_6H_4 (80%); 2,4,6- $\text{Br}_3\text{C}_6\text{H}_2$ (97%)

На примере соли (**45**) показано также, что в растворах ДМСО с KBr за 1ч происходит бромирование (препаративный выход 4-бромнитробензола 80%), а с NaNO_2 за 30 мин образуется 1,4-динитробензол (74%). Эти реакции идут при комнатных температурах и, что очень важно, без добавления солей меди, как в классических реакциях Зандмейера.

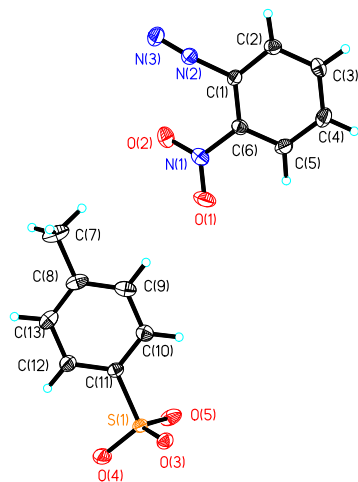


Рис. 5. 1 Взаимное расположение о-нитрофенилдиазония и тозилат-аниона в кристалле

Таким образом, легкость получения арилдиазоний тозилатов, их устойчивость, безопасность, и высокая химическая активность делают эти соединения очень перспективными для органического синтеза.

5.4 Синтез ароматических полииодидов

Комбинация разработанных методов прямого и косвенного иодирования была использована для получения ди-, три- и тетраиодаренов, представляющих интерес для органического синтеза, получения металлоорганических соединений, медицинских препаратов и диагностикумов. Методы основаны на последовательном электрофильном иодировании аминов и последующей замены амино-группы через диазотирование на иод. Электрофильное иодирование проводилось известными методами с использованием реагентов (ICl , $\text{Me}_4\text{NI}^+\text{Cl}_2^-$, NIS , I_2/HIO_3). Синтетические процедуры были оптимизированы для конкретных соединений, что в результате позволило получить как моно-, так и диiodпроизводные аминов с высокими выходами. Замена NH_2 -группы на иод проводилась с использованием разработанной нами системы $\text{NaNO}_2/\text{KI}/\text{p-TsOH}$ в ацетонитриле (раздел 5.2.1). В результате был получен широкий ряд полииодаренов как с донорными, так и акцепторными заместителями в кольце (табл. 5.5). 3,4,5-Трииодацетофенон и 1,4-дииод-2-фторбензол были синтезированы нами впервые.

Таблица 5.5 Получение полииодсодержащих соединений реакцией иодо-дезаминирования ароматических аминов под действием системы $\text{NaNO}_2/\text{KI}/p\text{-TsOH}$ в MeCN (20°C , соотношение субстрат: NaNO_2 : KI : $p\text{-TsOH}$ 1:2:2.5:3)

Субстрат	Время, мин	Продукт, %
2,4,6-Трииоданилин	120	1,2,4,6-Тетраиодбензол, 50
2,6-Дииод-4-нитроанилин	60	3,4,5-Трииоднитробензол, 70
4-Иод-2-нитроанилин	90	2,4-Дииоднитробензол, 90
4,6-Дииод-2-нитроанилин	90	3,5,6-Трииоднитробензол, 60
3,5-Дииод-4-аминоацетофенон	120	3,4,5-Трииодацетофенон, 60
2-Иод-4-нитроанилин	60	3,4-Дииоднитробензол, 73
1-Амино-2-иодантрахинон	60	1,2-Дииодантрахинон, 48
1,3-Дииод-2-аминоантрахинон	120	1,2,3-Трииодантрахинон, 68
4-Иод-2-фторанилин	60	1,4-Дииод-2-фторбензол, 68

Выводы

1. Разработаны эффективные методы синтеза карбонильных и вицинальных ди-карбонильных соединений окислением алкенов, алкинов, насыщенных углеводородов, спиртов, их сложных эфиров галогенами и галогенидами в ДМСО и серной кислоте. Установлены препаративные возможности и ограничения этих окислительных реакций. Полученные дикетоны являются ценными мономерами и полупродуктами органического синтеза.
2. Установлен механизм реакций окисления алкенов и алкинов до дикарбонильных соединений под действием брома, иода и HBr в ДМСО. Показано, что основной маршрут этих окислительных трансформаций непредельных соединений реализуется через образование вицинальных дигалогенидов, которые либо медленно взаимодействуют с ДМСО с образованием карбонильных соединений, либо элиминируют до неактивных к дальнейшему окислению непредельных галогенидов.
3. Открыта реакция «индуцированного» окисления моноалкилбромидов под действием ДМСО до вицинальных ди- и поли-карбонильных соединений и предложен подход к получению ранее неизвестных полимерных 1,2-дикетонов.
4. Разработан новый суперэлектрофильный иодирующий агент $\text{Alk}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в серной кислоте или присутствии Ag_2SO_4 , способный эффективно иодировать дезактивированные арены и являющийся хорошей альтернативой токсичному и высоко коррозионному хлориду иода.
5. Предложены удобные и эффективные методы косвенного иодирования аренов через реакции иододебромирования и диазотирования-иодирования, позволяющие синтезировать широкий ряд арилиодидов, в том числе, иодсодержащие соединения, которые не могут быть получены прямым иодированием. Разработанные методы представляют практический интерес в синтезе иодсодержащих радиофармпрепаратов, металлоорганических соединений и рентгеноконтрастных диагностикумов.
6. Предложены новые, эффективные и экологически безопасные методы электрофильного иодирования аренов и диазотирования-иодирования ароматических аминов в отсутствие растворителя, отвечающие требованиям «Зеленой химии». Разработан принципиально новый метод синтеза медицинского препарата «Йодантипирин» в отсутствие растворителя в условиях механической активации.
7. Впервые проведено комплексное теоретическое исследование реакций электрофильного иодирования в различных средах. С использованием неэмпирического метода DFT B3LYP/6-311G* впервые определены параметры реакционной

способности иодирующих агентов и ароматических субстратов; установлены структурные и термодинамические характеристики реагентов, продуктов, интермедиатов и переходных состояний иодирования в сравнении с хлорированием; вычислены профили поверхностей потенциальных энергий хлорирования и иодирования.

8. Разработан одностадийный метод синтеза широкого ряда арилдiazоний тозилатов диазотированием аминов в присутствии *p*-толуолсульфокислоты; впервые проведено их комплексное структурное исследование (ИК, ЯМР, DTA/TGA/DSC и рентгенокристаллографически). Установлено, что арилдiazоний тозилаты с электроноакцепторными заместителями ионизированы и существуют в виде $([ArN\equiv N]^+[p-TsO]^-)$, соединения же с электронодонорными заместителями являются ковалентными $Ar-N=N-OTs$. Данные соединения невзрывоопасны, устойчивы при хранении, обладают повышенной стабильностью, не свойственной обычным diaзониевым солям. В то же время они обладают высокой активностью в реакциях галогенирования и нитрования.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Юсубов М.С., Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д. Раствор брома в серной кислоте - новый экономичный реагент окисления стильбена до бензила // ЖОрХ. – 1992. – Т.28, вып. 4. – С. 869-870.
2. Филимонов В.Д., Юсубов М.С., Краснокутская Е.А. Практичный синтез ароматических 1,2-дикетонов из диарилэтиленов и диарилацетиленов с помощью новых реагентов / Бюлл. РИОР. – 1992. – Т.8. – С. 16.
3. Юсубов М.С., Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д., Ковалева Л.Ф. Окисление, бромирование и метиленирование карбазола и Е-3-(2-фенилэтинил)-карбазола действием HBr/DMCO // ХГС. – 1992. - № 11. – С. 1477- 1480.
4. Yusubov M.S., Krasnokutskaya E.A., Vasilyeva V.P., Filimonov V.D., Ki-Whan Chi. DMSO-based reagents for the Oxidation of Alkenes and Alkynes to 1,2-diketones // Bull. Korean Chem.Soc. – 1995. - № 2. - P. 86-88.
5. Юсубов М.С., Ки Ван Чи, Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д., Васильева В.П. Использование новых реагентов на основе ДМСО в окислении двойных и тройных связей и синтезе 1,2-дикетонов // ЖОрХ. – 1995. – Т.31, вып. 11. – С. 1675-1678.
6. Краснокутская Е.А., Юсубов М.С., Филимонов В.Д., Хабишер В. Новая практическая реакция окисления 1,2-диарилэтиленов и 1,2-диарил-1,2-ди-бромэтанов до 1,2-диарилкетонов под действием реагентов на основе серной кислоты // ЖОрХ. – 1996. – Т.32, вып. 7. – С. 1041-1044.
7. Краснокутская Е.А., Хабишер В, Юсубов М.С., Филимонов В.Д. Исследование окисления терминальных непредельных соединений реагентами на основе ДМСО // ЖОрХ. – 1997. Т.32, вып. 2. – С. 179-183.
8. Краснокутская Е.А., Кузнецова Ю.А., Юсубов М.С., Филимонов В.Д. Окисление спиртов диметилсульфоксидом. Сравнение путей активации окислителя и субстрата // ЖОрХ. – 1998. – Т. 34, вып. 1. – С. 43-45.
9. Филимонов В.Д., Чайковский В.К., Краснокутская Е.А. Новые методы иодирования аренов и функционализации кратных связей органических соединений // Изв. Вузов. Химия и хим. технол. - 2000. – Т. 43, вып. 3. – С. 34-42.
10. Краснокутская Е.А., Дьякова А.С., Филимонов Ф.Д., Голодков О.Н., Белов Г.П. Селективное окисление сополимера пропилена и СО диметилсульфоксидом. Синтез полимерных 1,2-дикетонов // Изв. Вузов. Химия и хим. технол. - 2002. – Т. 45, вып. 3. – С. 51-52.

11. Краснокутская Е.А., Дьякова А.С., Филимонов Ф.Д., Ки-Ван Чи. Удобный одностадийный метод окисления аценафтена до аценафтенхинона N-бромсукцинимидом и ДМСО // Изв. Вузов. Химия и хим. технол. – 2002. – Т. 45, вып. 3. – С. 52-54.
12. Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д., Лесина Ю.А. Генерирование электрофильного иода из хлорида иода в нейтральных средах. Иодирование и протодеиодирование карбазола // ЖОрХ. – 2003. – Т. 39, вып. 6. – С. 924-929.
13. Krasnokutskaya E.A., Filimonov V.D., Poleshchuk O.Kh. The Study of electronic structure and reactivity of iodinating agents by ab initio and the DFT methods // Chimia (Switzerland). – 2005. - № 7-8. – P. 430-431.
14. Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д., Лесина Ю.А., Горлушко Д.А. Сравнительное изучение активности иодирующих агентов в растворе и твердой фазе // ЖОрХ. – 2005. - Т. 41, вып. 6. - С. 876-880.
15. Краснокутская Е.А., М.Е. Трусова, В.Д. Филимонов. Иодирование аренов системой иод-фенилиодозоацетат в твердой фазе // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41, вып. 12. – С. 1788-1789.
16. Е.А. Краснокутская, М.Е. Трусова, Н.С. Гиберт, В.Д. Филимонов. Синтез 4-йодантипирина йодированием без растворителя в условиях механической активации // Хим.-Фарм. журн. – 2007. - Т. 41, № 3. – С. 112-113.
17. Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Полещук О.Х., Лесина Ю.А., Чайковский В.К. Изучение методом функционала плотности электронного строения и реакционной способности иодирующих агентов в газовой фазе и растворах // Изв. АН Сер. хим. – 2006. - № 8. – С. 1280-1288.
18. Krasnokutskaya E.A., Semenischeva N.I., Filimonov V.D., Knochel P. A new, one-step, effective protocol for iodation of aromatic and heterocyclic compounds via aprotic diazotization of aminoarenes // Synthesis – 2007. - № 1. – P. 81-84.
19. Yusubov M.S., Tveryakova E.N., Krasnokutskaya E.A., Perederyna I.A., Zhdankin V. Solvent-Free Iodination of Arenes Using Iodine - Silver Nitrate Combination // Synth. Comm. – 2007. – Vol. 37. - P. 1259-1265.
20. Патент РФ № 2289577 (приоритет от 20.12.2006). Способ получения (1-фенил-2,3-диметил-4-иодпиразолона-5) (Йодантипирина). / Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д.
21. Филимонов В.Д. Юсубов М.С., Краснокутская Е.А. Иод в диметилсульфоксиде как новый общий реагент в окислении // Материалы Всесоюзной конф. «Селективное окисление углеводородов и ресурсосбережение углеводородного сырья». – Харьков. – 1991. – С. 23-24.
22. Юсубов М.С., Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д. Препаративные возможности и механизм действия NBr/DMSO и I_2/DMSO как новых реагентов синтеза 1,2-дикетонов // Материалы Всесоюзного совещания «Механизмы реакций нуклеофильного замещения и присоединения». – Донецк. – 1991. – С. 42.
23. Юсубов М.С., Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д., Васильева В.П. Селективные реагенты окисления двойных и тройных связей и синтез 1,2-дикетонов // Материалы VII Международного совещания по хим. реактивам. - Уфа- Москва. – 1994. – С. 42.
24. Филимонов В.Д., Юсубов М.С., Краснокутская Е.А. Передерина И.А., Рогачев В.О. Реагенты на основе ДМСО, серной кислоты, нитратов в новых синтезах поликарбонильных соединений, нитроолефинов, сультонов // Материалы I-ой Научно-технической конф. «Фаберовские чтения-96». – Ярославль. – 1996. – С. 64-66.
25. Филимонов В.Д., Юсубов М.С., Краснокутская Е.А., Чайковский В.Д. Новые реакции и реагенты для тонкого органического синтеза // Материалы Семинара

РФФИ «Каталитические процессы, катализаторы и инновации». – Томск. – 1998. – С. 63.

26. Krasnokutskaya E. A., Kuznetsova J.A. First successful examples of oxidation of anthracene and acenaphtene with using reagents on base of dimethylsulfoxide // Proceedings of the II Russian-Korean international symposium on science and technology. KORUS'98. – Tomsk. – 1998. – P. 126-128.

27. Филимонов В.Д., Юсубов М.С., Краснокутская Е.А., Кулманакова Ю.Ю., Передерина И.А., Рогачев В.О. Новые методы функционализации алкенов, алкинов, вицинальных диолов, дигалогенидов, эпоксидов, аренов // Материалы Международной конф. «Органический синтез и комбинаторная химия». - Москва, Звенигород. – 1999. - Л-19.

28. Krasnokutskaya E.A., D'jakova A.S., Chi Ki-Whan. Convenient one-pot oxidation of acenaphtene to acenaphthenequinone by DMSO // Proceedings of the III Russian-Korean international symposium on science and technology. KORUS'2000. – Ulsan, Republic of Korea. – 2000. – P. 182-184.

29. Krasnokutskaya E.A., Lesina Y.A., Filimonov V.D., Diakonova E. New methods of generation of electrophilic iodine in neutral and weakly acidic mediums // Proceedings of the IV Russian-Korean international symposium on science and technology. KORUS'2002. – Novosibirsk. – 2002. – P. 314-316.

30. Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Демидко Е.В. Удобный вариант синтеза иодаренов из соответствующих бромпроизводных в присутствии солей меди // Материалы II Всероссийской научной конф. «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий». – Томск. – 2002. – С. 245.

31. Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Дьяконова Е.Н. Перегруппировки в ряду иодкарбазолов в сильнокислотных средах // Материалы II Всероссийской научной конф. «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий». – Томск. – 2002. – С. 246.

32. Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Лесина Ю.А. Синтез и практическое использование новых полимерных материалов, содержащих ацилгипоiodидные функциональные группы // Материалы II Всероссийской научной конф. «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий». – Томск. – 2002. – С. 316.

33. Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Polechuk O.Kh., Chaikovskii V.K., Lesina Y.A. Structure and reactivity of same iodinating reagents by DFT study // Proceedings of the XI International congress of Quantum chemistry. – Bonn, Germany. 2003. - В 46-47.

34. Филимонов В.Д., Чайковский В.К., Краснокутская Е. А., Лесина Ю.А., Скороходов В.И. Возможности, ограничения и перспективы прямого иодирования ароматических и гетероароматических соединений // Материалы 4-ого Всесоюзного Симпозиума по органическому синтезу «Органическая химия – упадок или возрождение?» – Москва-Углич. – 2003. – С. 174-176.

35. Filimonov V.D., Chaikovskii V.K., Krasnokutskaja E.A., Lesina Yu.A., Skorohodov V.I. Scopes and perspectives iodination of aromatic and heteroaromatic compounds // Proceedings of the V Russian-Korean international symposium on science and technology. KORUS'2003. – Ulsan, Republic of Korea. – 2003. – P. 170-172.

36. Lesina Yu.A., Filimonov V.D., Polechuk O.Kh., Krasnokutskaja E.A. Study of transition states of electrophilic substitution reaction by DFT methods // Proceedings of the International Conf. «Modelling and Understanding in Theoretical Chemistry». – Lucca, Italy. – 2004. P. - 26.

37. Дьякова А.С., Краснокутская Е.А. Исследование действия Br₂/ДМСО и HBr/ДМСО на связь C=N азометинов // Материалы III Всероссийской научной

конф. «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий». – Томск. – 2004. – С. 59.

38. Краснокутская Е.А., Лесина Ю.А., Горлушко Д.А., Трусова М.Е. Изучение процессов иодирования в условиях механохимической активации в твердой фазе // Материалы III Всероссийской научной конф. «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий». – Томск. – 2004. – С. 66-68.

39. 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 научной конф. «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий». – Томск. – 2004. – С. 107.

40. Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Горлушко Д.А., Семенищева Н.И. Прогрессивные методы синтеза иодсодержащих органических соединений // Материалы Международной конф. по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности». - Санкт-Петербург. -2006. –С. 173-174.

41. Краснокутская Е.А., Семенищева Н.И., Горлушко Д.А., Трусова М.Е. Новый подход к синтезу иодсодержащих органических соединений в условиях механической активации без растворителя // Материалы Международной научной конф. «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий». – Томск. – 2006. – С. 309-310.

42. Gorlushko D., Filimonov V., Krasnokutskaya E., Ko B., Hwang Ho-yoon, Cha E., Chi Ki-W. Solvent- and strong acid-free iodination of aromatic amines via stable aryldiazonium tosylate salts in a paste form // Eighth Tetrahedron Symposium "Challenges in Organic Chemistry". –Berlin. – 2007. – P.