

УДК 547.62+54.41

## СИНТЕЗ N, N-ДИИОДПРОИЗВОДНЫХ 5,5-ДИЭТИЛБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ИОДИРУЮЩИХ СВОЙСТВ

Х.М. Нгуен, В.К. Чайковский

Томский политехнический университет

E-mail: nguyenhaiminh0906@yahoo.com.

Предложен метод синтеза N, N-дибром- и N, N-дииодпроизводных 5,5-диэтилбарбитуровой кислоты и изучены свойства N, N-дииод-5,5-диэтилбарбитуровой кислоты в реакции иодирования ароматических соединений. Показано, что новые иодирующие системы на основе N, N-дииод-5,5-диэтилбарбитуровой кислоты эффективны при иодировании ароматических соединений как с электронодонорными, так и электроноакцепторными заместителями.

### Ключевые слова:

5,5-диэтилбарбитуровая кислота, N, N-дибром-5,5-диэтилбарбитуровая кислота, N, N-дииод-5,5-диэтилбарбитуровая кислота, N-иодсукцинимид, иодирование, ароматические соединения.

### Key words:

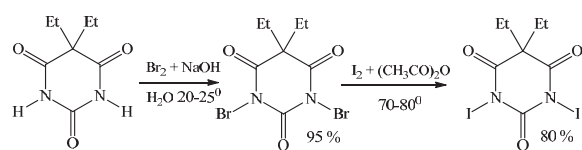
5,5-diethylbarbituric acid, N, N-dibromo-5,5-diethylbarbituric acid, N, N-diiodo-5,5-diethylbarbituric acid, N-iodosuccinimide, iodination, aromatic compounds.

5,5-Диэтилбарбитуровая кислота (веронал) является эффективным седативным и противосудорожным препаратом [1]. Поэтому синтез ее производных, исследование их химических свойств и биологической активности представляет практический интерес как для органической химии, так и для фармакологии.

В данной работе предлагается метод синтеза N,N-дибром- и N,N-дииодпроизводных 5,5-диэтилбарбитуровой кислоты и результаты изучения свойств N,N-дииод-5,5-диэтилбарбитуровой кислоты (N,N-дииодверонал, **DIV**) как реагента в реакциях прямого иодирования ароматических соединений с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями.

Синтез **DIV** был осуществлен впервые по схеме 1: веронал → N,N-дибромверонал → N,N-дииодверонал. Процессы протекают с высокими выходами галогенированных продуктов.

Схема 1



Продукты представляют собой аморфные порошки желтоватого и светло-коричневого цветов с четкими температурами плавления. Образование галогенпроизводных подтверждается их спектральными характеристиками, пробой Бельштейна и данными элементного анализа. В ИК-спектре (KBr) связь N—H проявляется при 3510 см<sup>-1</sup> и в спектре ЯМР Н<sup>1</sup> (300 МГц): δ, мд: 10,5 (2H, N—H)). В ИК- и ЯМР-спектрах N, N-дибром- и N, N-дииод-5,5-диэтилбарбитуровой кислот в отличие от спектра 5,5-диэтилбарбитуровой кислоты связь N—H не фиксируется.

В системе растворителей CH<sub>3</sub>COOH—H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> **DIV** является эффективным иодирующим реагентом для ароматических соединений с электронодонорными группами (**1–15**). В концентрированной серной кислоте активность реагента увеличивается. При 20 °С легко удается проиодировать *o*-нитротолуол. В дальнейшем образование изомерных иоднитротолуолов было исследовано наиболее подробно. Иодирование аренов (**1–15**) осуществлялось по следующей общей методике. К раствору CH<sub>3</sub>COOH добавляли 5 или 10 ммоль диодверонала и при перемешивании постепенно вводили 5 ммоль арена (**1–15**) в течение 5...10 мин. Охлаждая реакционную массу холодной водой, приливали концентрированную H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (схема 2). Получившийся осадок промывали водой, раствором NaHCO<sub>3</sub>, отфильтровывали и сушили. Для сравнения результатов параллельно проводили эксперимент с использованием N-иодсукцинимидом (**NIS**). Мы определили, что в ряде случаев **DIV** обладает большей активностью, чем **NIS** (схема 2, табл. 1):

Схема 2



Известно, что при растворении в серной кислоте соединений со связью N—I, таких как N-иодсукцинимид, N,N,N,N-тетраиодгликолурил, N, N-дииодгидантоин и N-иодацетамид образуется катион I<sub>3</sub><sup>+</sup>, который может выступать в качестве активного иодирующего агента [2–7]. По данным более ранних работ Д. Аротского с сотрудниками, такие сернокислотные растворы, содержащие ионы I<sub>3</sub><sup>+</sup>, поглощают при 460 и 290 нм [8–10].

Нами обнаружено, что диодверонал (**DIV**), как и другие соединения со связью N—I, также легко растворяется в серной кислоте, образуя темно-ко-

ричные растворы. Наши исследования спектральных характеристик (УФ-спектры) растворов DIV в серной кислоте показали, что катион  $I_3^+$  начинает образовываться сразу же при добавлении DIV в кислоту. В УФ-спектре появляется полоса с максимумом 466 нм. Дальше, в течение 35 мин. наблюдается значительное повышение концентрации катиона  $I_3^+$  в растворе.

**Таблица 1.** Сравнительные результаты иодирования ароматических соединений с использованием DIV и NIS в системе  $CH_3COOH-H_2SO_4$  при 20 °C

Субстрат	Температура, °C	Время реакции, мин DIV/NIS	Продукт	Выход, % DIV/NIS
Дурол	20	60/30	Иоддурол	70/76
Дурол	20	60/60	Диоддурол	65/74
Мезитилен	20	60/30	Иодмезитилен	70/65
Мезитилен	20	60/60	Диодмезитилен	80/76
Мезитилен	20	60/60	Триодмезитилен	75/78
Флуорен	20	90/60	2,7-Диодфлуорен	45/41
Дифенил	20	180/180	4,4'-Диоддифенил	70/75
п-Ксилол	20	60/30	2,5-Диод-1,4-диметилбензол	65/62
Анилин	0	30/10	п-Иоданилин	45/44
Анилин	20	30/15	2,4,6-Триоданилин	90/95
Ацетанилид	20	30/30	п-Иодацетанилид	85/85
п-Нитроанилин	20	60/30	2-Иод-4-нитроанилин	70/73
Дифениламин	0	30/5	4,4'-Диоддифениламин	70/65
Анизол	20	30/10	п-Иоданизол	75/81
Фенол	20	60/30	2,4,6-Триодфенол	70/64

Мы провели сравнительное иодирование *o*-нитротолуола (**16**) с использованием в качестве реагентов DIV и NIS. Использование DIV привело к более высокому выходу иодированных продуктов, чем с применением NIS. Реакции иодирования *o*-

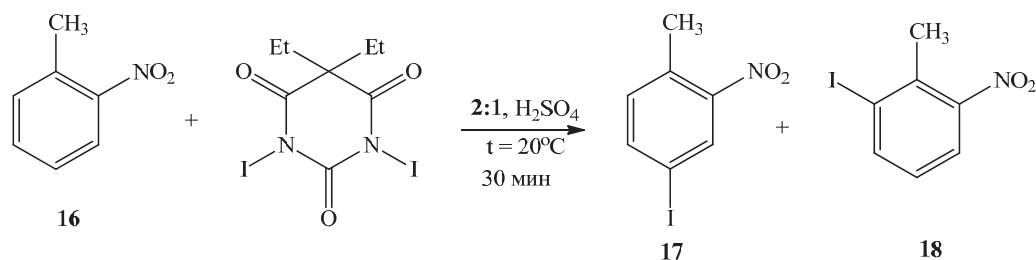
нитротолуола при соотношении субстрат–реагент 2:1 и 1:1 показали, что DIV при 20 °C более активен, чем NIS. При этом надо отметить, что в работе [5] исследовалась только селективность и эффективность N–I иодирующих реагентов, поэтому реакции проводили за короткое время (30...60 мин). В данной работе методом ГХ-МС нами исследован состав продуктов иодирования *o*-нитротолуола в течение 1...360 мин, с использованием двух реагентов NIS и DIV при 20 °C в серной кислоте (схемы 3, 4, табл. 2).

При эквимольном количестве реагентов в расчете на активный иод субстрат **16-DIV** 2:1 (DIV содержит два атома активного иода) соотношение между продуктом **17** и **18** 57,5:42,5 %, а при использовании такого же количества активного иода NIS (субстрат **16-NIS** 1:1) 15,9:85,1. На схеме 4 приведен спектр продуктов при иодировании *o*-нитротолуола при двукратном избытке активного иода N, N-диодверонала и NIS в серной кислоте при 20 °C. Количественное соотношение продуктов приведено в табл. 2.

#### Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol-UV 254 и Sorbfil-UV 254. Детектирование пятен проводили в УФ-свете. ГХ-МС спектры получали на приборе HP-5МС. Газовый хроматограф «Agilent-7890A» (электронный удар, 70 эВ, кварцевая капиллярная колонка HP – 5,30 м(0,25 мм, неподвижная фаза – сополимер 95 % диметилосилексана и 5 % дифенилсилоксана, толщина – 0,25 мкм). Масс-детектор «Agilent-5975С». Спектры ЯМР  $^1H$  регистрировали на приборе Bruker AC-200 (200 МГц), внутренний стандарт – ГМДС. Температуру плавления веществ определяли на столике Кофлера. УФ-спектры снимали на спектрофотометре СФ-102. ИК-спектры

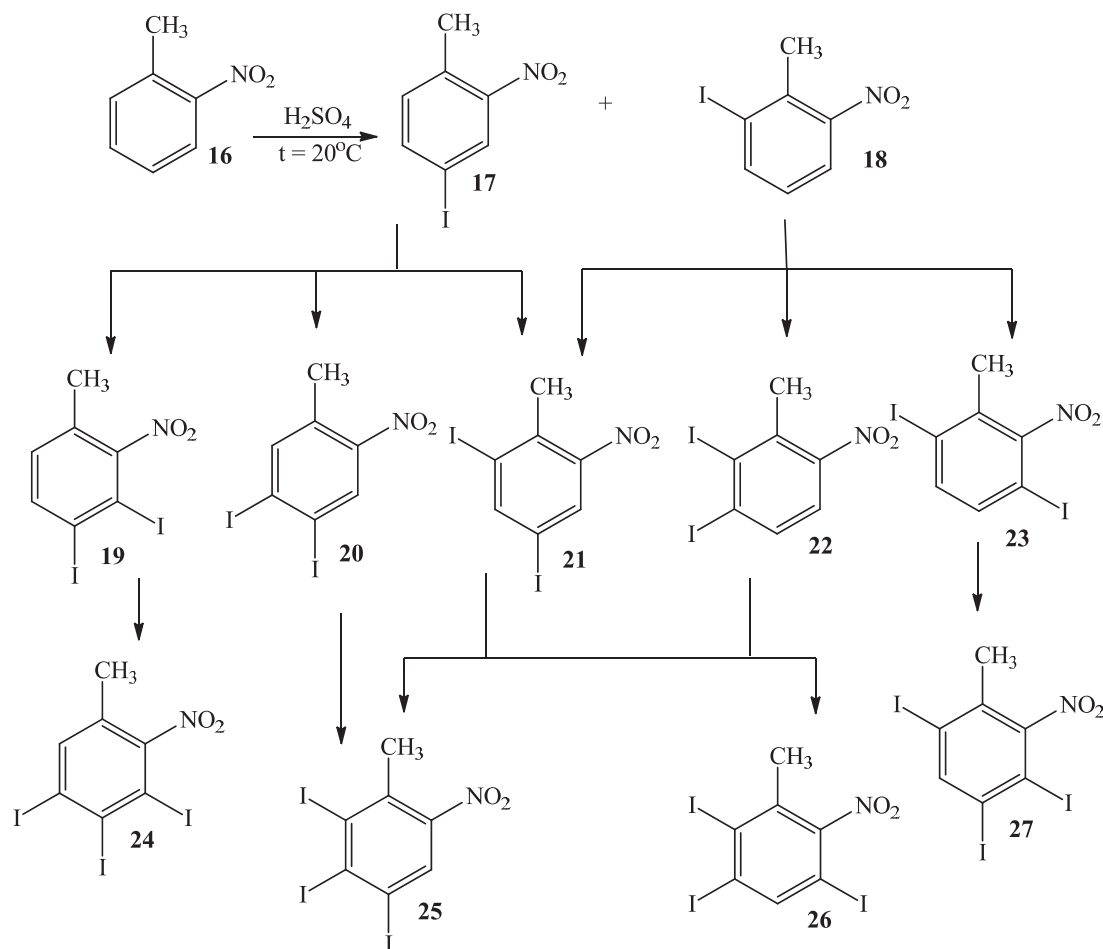
**Схема 3**



**Таблица 2.** Время реакции и состав продуктов иодирования *o*-нитротолуола определенный методом ГХ-МС

Реагент/соединение	Время синтеза (мин). Содержание иодированных веществ в реакционной массе (%)													
	1		15		30		60		120		240		360	
	NIS	DIV	NIS	DIV	NIS	DIV	NIS	DIV	NIS	DIV	NIS	DIV	NIS	DIV
<b>16</b>	0,01	39,6	0	21,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>17</b>	0,02	31,7	13,2	47,6	10,9	58,0	5,55	60	4,0	27	2,9	0	1,5	0
<b>18</b>	0,93	28,7	69,8	30,8	59,4	42,0	51,5	40	40,1	33	58,4	10,6	33,7	0
<b>19,20,21,22,23</b>	0,04	0	17	0	29,8	0	42,9	0	55,9	40	38,6	87,4	64,8	98
<b>24,25,26,27</b>	0	0	0	0	0	0	2	0	3,1	1	3,8	2	3,1	2

Схема 4



снимали на ИК-Фурье спектрометре Spectrum BX II в таблетках бромистого калия. Идентификацию спектров проводили с использованием пакета программ ACD-Labs 10.

Таблица 3. Данные масс-спектрометрии продуктов иодирования о-нитротолуола

Соединения, названия	Данные масс-спектрометрии, $m/z$ ( $I_{отн}$ , %)
о-Нитротолуол <b>16</b>	137 (8,57); 120 [ $M^+$ ] (100); 106 (5); 91 (68,57); 77 (21,42); 65 (80); 51 (11,42); 39 (18,57)
4-Иод-2-нитротолуол <b>17</b>	262,9 (38,89); 245,9 [ $M^+$ ] (100); 232,9 (9,49); 217,9 (10,85); 126,8 (8,13); 119 (23,73); 106,1 (6,78); 90 (75,93); 78 (14,91); 63 (36,61); 50,9 (6,78); 44 (16,94)
6-Иод-2-нитротолуол <b>18</b>	262,9 (25,08); 245,9 [ $M^+$ ] (100); 232,9 (9,15); 217,8 (8,1); 126,9 (6,78); 119 (16,94); 90 (47,46); 78 (8,47); 63 (18,64); 43,9 (15,93)
Диiod-нитротолуолы <b>19,20,21,22,23</b>	388,8 [ $M^+$ ] (100); 371,2 (84,4); 244,9 (44,6); 215,9 (52,7); 126,8 (17,24); 89 (87,8); 63 (35,1); 44 (81)
Триiod-нитротолуолы <b>24,25,26,27</b>	514,7 [ $M^+$ ] (100); 497,7 (47,12); 341,8 (37,93); 243,8 (22,99); 214,9 (51,72); 126,8 (17,24); 88 (3,68); 62 (22,99); 44 (13,79)

**Приготовление дибромверонала.** В колбу, снабженную механической мешалкой, загружали 2,8 г (0,02 моль) веронала, 1,6 г (0,04 моль) едкого натра и 20 мл дистиллированной воды. При перемешивании ( $\sim 20^\circ C$ ) в течение 20 мин прибавляли 3 мл (0,04 моля) брома и выдерживали в этих условиях 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 10 мл воды и сушили на воздухе при комнатной температуре. Выход дибромверонала 8,6 г (95 %). т.пл.  $187...188^\circ C$ . Элементный анализ дибромверонала: Найдено: C 28 %; H 3 %; Br 46,7 %. Формула:  $C_8H_{10}Br_2N_2O_3$ . Вычислено: C 28,10 %, H 2,95 %, Br 46,73 %.

**Приготовление диiodверонала.** К смеси 5 г дибромверонала (обязательно желтого цвета, содержащего окклюированный бром) и 7,15 г мелкозернистого iода добавляли 10 мл  $CCl_4$  и перемешивали при  $50^\circ C$  30 мин до загустевания реакционной массы. За это время реакционная масса приобретает оранжево-коричневую окраску из-за выделяющегося бромид iода. Затем прибавляли 20 мл  $CCl_4$  и при  $40...50^\circ C$  перемешивали еще 30 мин. Осадок отфильтровывали и выдерживали в вытяжном шкафу для удаления образовавшегося бромид iода. Выход 6,3 г (93 %), т.пл.  $192...195^\circ C$ . Для даль-

нейшей очистки продукт реакции растворяли при кипячении в 7 мл диоксана и добавляли 3,5 мл  $\text{CCl}_4$ . Массу охлаждали до  $\sim 20^\circ\text{C}$ , осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 5,1 г (80 %), т.пл.  $195\ldots 197^\circ\text{C}$ . Элементный анализ диодверонала: Найдено: С 22 %; Н 2,3 %; I 58,2 %. Формула:  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено: С 22,04 %, Н 2,31 %, I 58,21 %.

**Общий метод иодирования.** К 10 мл  $\text{CH}_3\text{COOH}$  добавляли 1,13 г (5 ммоль) диодверонала (для введения двух атомов иода количество DIV удваивали) и при перемешивании постепенно вводили 5 ммоль арена в течение 5...10 мин. Охлаждая ре-

акционную массу холодной водой, приливали 1 мл концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Соединение **16** иодировали в концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в отсутствие уксусной кислоты.

Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1...1,5 ч. Реакционную массу разбавляли 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$  со льдом, охлаждали до  $10\ldots 12^\circ\text{C}$ . Продукты отфильтровывали, промывали многократно водой и разбавленным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , чтобы избавиться от веронала. После синтеза проводили регенерацию веронала из собранного маточного раствора, подкислив раствор. Полученные вещества отфильтровывали и сушили.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беликов В.Г. Учебное пособие по фармацевтической химии. – М.: Медицина, 1979. – 552 с.
2. Chaikovski V.K., Filimonov V.D., Yagovkin A.Y., Kharlova T.S. 2,4,6,8-Tetraiodoglykoluril in sulfuric acid as a new available and powerful reagent for iodination of deactivated arenes // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – № 47. – P. 9101–9104.
3. Чайковский В.К., Функ А.А., Филимонов В.Д., Петренко Т.В., Кец Т.С. Альтернативные методы генерации триод-катиона // *Известия Томского политехнического университета.* – 2008. – Т. 312. – № 3. – С. 76–78.
4. Чайковский В.К., Функ А.А., Филимонов В.Д., Петренко Т.В., Кец Т.С. Легкое иодирование ароматических соединений с электроноакцепторными заместителями. Генерирование триод-катиона в системе N,N,N,N-тетраиодгликолурил-иод-серная кислота // *Журнал органической химии.* – 2008. – Т. 44. – Вып. 5. – С. 941–942.
5. Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Функ А.А. Оценка активности и региоселективности суперэлектрофильных иодирующих систем // *Журнал органической химии.* – 2009. – Т. 45. – С. 1364–1367.
6. Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Скороходов В.И., Огородников В.Д. Суперактивная и двойственная реакционная способность системы N-иодсукцинимид- $\text{H}_2\text{SO}_4$  при иодировании дезактивированных аренов // *Журнал органической химии.* – 2007. – Т. 43. – Вып. 9. – С. 1572–1573.
7. Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Функ А.А., Скороходов В.И., Огородников В.Д. 1,3-Диод-5,5-диметил-гидантоин эффективный реагент для иодирования ароматических соединений // *Журнал органической химии.* – 2007. – Т. 43. – Вып. 9. – С. 1297–1302.
8. Arotzky J., Mishra H.C., Symons M.C.R. Unstable Intermediates. Part XIII. Iodine Cations in Solution // *Journal of the Chemical Society.* – 1961. – P. 12–18.
9. Arotzky J., Mishra H.C., Symons M.C.R. Unstable Intermediates. Part XV. Interaction between Strong Acids and Various Compounds Containing Iodine // *Journal of the Chemical Society.* – 1962. – P. 2582–2591.
10. Arotzky J., Darby A.C., Hamilton B.A. Iodination and iodocompounds. Part IV. The effect of substituents and solvent composition on the rate of aromatic iodination by means of the tri-iodine cation // *Journal of the Chemical Society. Perkin Trans II.* – 1973. – № 5. – P. 595–599.

Поступила 20.12.2012 г.