

На правах рукописи



Свитич Дмитрий Юрьевич

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

02.00.03 - органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Томск – 2015

Работа выполнена на кафедре биотехнологии и органической химии в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Юсубов Мехман Сулейман оглы

Официальные оппоненты: **Горностаев Леонид Михайлович**
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВПО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», кафедра химии, заведующий кафедрой

Чибиряев Андрей Михайлович
кандидат химических наук, доцент
ФГБУН «Институт катализа им. Г.К. Борескова» СО РАН, старший научный сотрудник

Ведущая организация: ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова»
СО РАН

Защита состоится «23» декабря 2015г в 16.30 часов на заседании диссертационного совета Д.212.269.04 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, Томск, пр. Ленина, 43, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 55, и на сайте: <http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>

Автореферат разослан « » октября 2015 г.



Ученый секретарь диссертационного совета

Т. М. Гиндуллина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

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

Работа выполнялась при поддержке гранта ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического

комплекса России на 2007-2013 годы» ГК -11.519.11.5010, РФФИ 12-03-00978-а и Государственных заданий «Наука» № 4.2569.2014/К).

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

Задачи исследования:

- Исследование реакционной способности замещённых арилбензоиод оксолов в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофила.
- Исследование влияния ТИПС-группы иодониевой соли на селективность реакции восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофила.
- Разработка методов получения стабильных, с высокой окислительной активностью СПИ на основе производных 2-иодоксобензойной кислоты (ИВХ) и исследование их в реакциях окисления спиртов до соответствующих карбонильных соединений.

Научная новизна

1. Установлена высокая реакционная способность замещенных арилбензоиодоксолов в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофилов. В то же время, в зависимости от природы и положения заместителей в ароматических кольцах, активность замещенных арилбензоиодоксолов может изменяться.

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

3. Впервые показано, что кремнийсодержащие иодониевые соли активно вступают в реакцию восстановительного элиминирования в присутствии различных нуклеофилов. Установлено, что селективность реакции восстановительного элиминирования ТИПС-содержащих иодониевых солей в

большой степени подчиняется стерическому фактору объемной триизопропилсилильной группы, а не ее электронодонорному эффекту заместителя. Впервые на примере кремнийорганических диарилиодониевых солей установлен новый эффект – «пара-эффект» объемных заместителей, существенно влияющий на селективность реакции восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофилов.

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

Практическая значимость:

Предложены общие схемы синтеза нитро- и бромпроизводных арилбензоиодоксолов, содержащих заместители в обоих бензольных кольцах из коммерчески доступных бензойных кислот - антраниловой и 2-иодбензойной. Полученные арилбензоиодоксолы могут быть использованы в качестве прекурсоров в синтезе производных бензойных кислот, в том числе и фторсодержащих.

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

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

Личный вклад соискателя. Анализ литературных данных, планирование и проведение экспериментальной части работы, обработка полученных экспериментальных данных выполнены лично автором. Обсуждение полученных результатов и подготовка материалов для публикаций проводилась совместно с научным руководителем и соавторами. Вклад автора в работы, выполненные в соавторстве и включенные в диссертацию, состоял в активном творческом участии во всех этапах работы: постановка задачи, выбор методов исследований, интерпретация и обсуждение полученных экспериментальных данных. Эксперименты в рамках работ, выполненных в соавторстве, выполнены лично автором.

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

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи, тезисы 1 доклада.
Объем и структура работы. Работа изложена на 84 страницах, содержит 49 схем, 7 рисунков и 3 таблицы. Состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы из 69 наименований и приложения. Первая глава диссертации представляет литературный обзор по применению иодониевых солей и иодониевых илидов в качестве прекурсоров в реакциях нуклеофильного фторирования для получения соединений, применяемых в позитронно-эмиссионной томографии. Вторая глава посвящена исследованию реакционной способности замещенных арилбензоиодоксолов в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофила. Третья глава посвящена разработке методов получения новых кремнийсодержащих иодониевых солей как прекурсоров для селективного введения атома фтора в органические соединения. В четвёртой главе описываются новые окислительные реагенты на основе 2-иодоксибензойной кислоты.

В связи с тем, что литературный обзор для первой главы данной работы был уже опубликован в виде обзорной статьи (ARKIVOC - Yusubov M. S., Svitich D. Y., Larkina M. S., Zhdankin V. V. Applications of iodonium salts and iodonium ylides as precursors for nucleophilic fluorination in Positron Emission Tomography / Yusubov M. S., Svitich D. Y., Larkina M. S., Zhdankin V. V.// *ARKIVOC*. – 2013. – P.364-395), в диссертации приведена только краткая аннотация. Данная обзорная статья содержит 94 литературные ссылки.

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

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

Положения, выносимые на защиту:

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакционная способность замещенных арилбензоидоксолов в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофила

Нами исследовано влияние электронных и стерических эффектов заместителей в арилбензоидоксолах на их реакционную способность в реакциях восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофила. Для достижения этой цели были получены арилбензоидоксола, содержащие заместители различной природы в кольцах **A** и **B** (схема 1)

Известно, что незамещенный арилбензоидоксол ($R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$) в реакцию восстановительного элиминирования в присутствии нуклеофила в среде CH_3CN-H_2O при $80^\circ C$ не вступают (Жданкин, Юсубов). Нами было установлено, что введение заместителей в бензольные кольца **A** и **B** арилбензоидоксола изменяет его поведение в данном типе реакций, причем экспериментально показана неравнозначность влияния заместителей, в зависимости от их природы и положения.

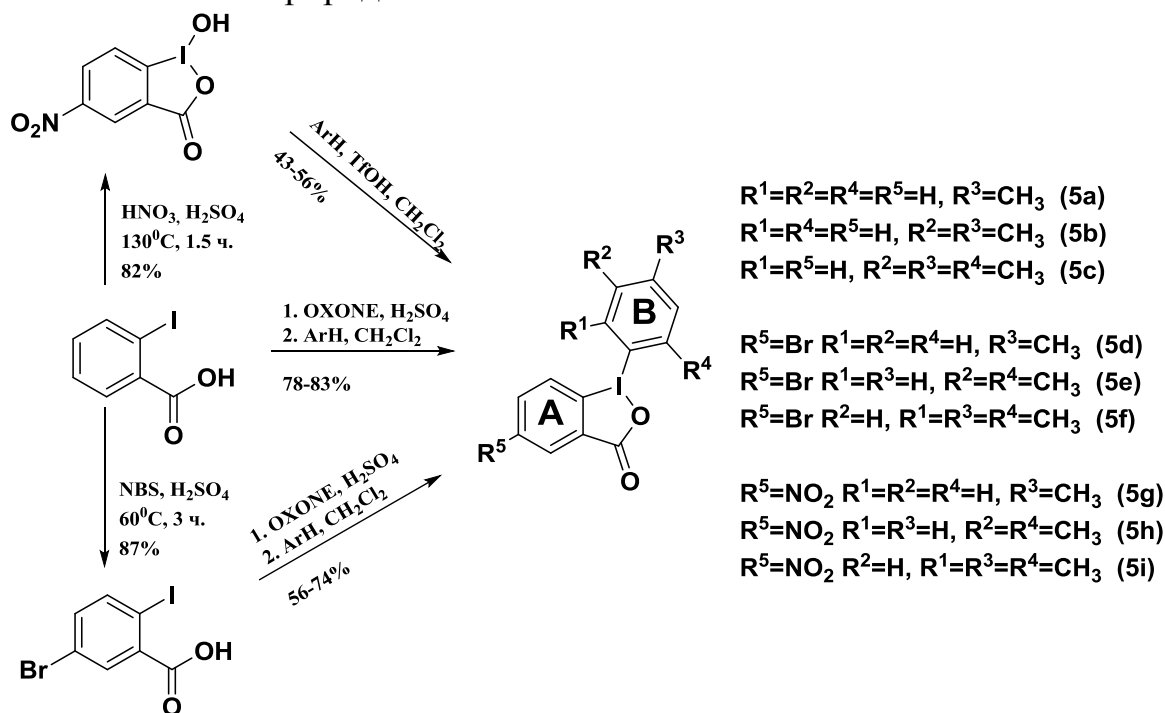


Схема 1 – Реакция получения замещенных арилбензоидоксолов

В качестве модельного нуклеофила в данном типе реакций был выбран азид натрия. Так, при нагревании арилбензоидоксола **5a**, содержащего метильную группу в пара-положении кольца **B**, до $80^\circ C$ в $DMFO-d_6$ в реакционной массе через 500 мин были обнаружены 4-йодтолуол и производные бензойной кислоты (в том числе и азид). Контроль реакции проводили с помощью 1H ЯМР спектроскопии. Конверсия исходного арилбензоидоксола **5a** оставила 47 %. Однако при увеличении количества метильных групп в кольце **B** степень конверсии существенно уменьшалась: с ксилольным заместителем **5b** – 37 %, с мезитиленовым заместителем **5c** – 27 %. (схема 2).

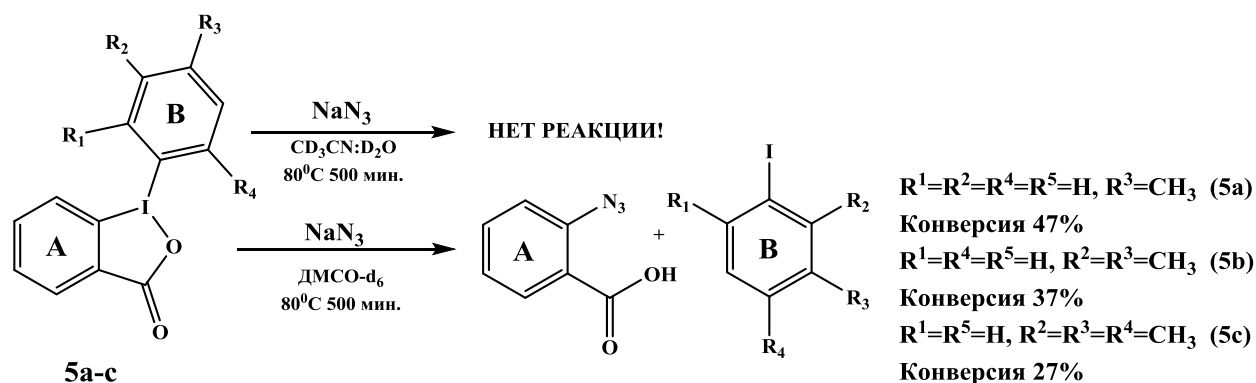


Схема 2 - Реакция восстановительного элиминирования арилбензоидоксолов **5a-c** в присутствии азид натрия в ЯМР ампуле, в средах $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ и DMCO-d_6

Наличие метокси-группы в кольце **B** не привело к увеличению степени конверсии в реакции с азидом натрия, и арилбензоидоксол **5j** показал меньшую активность в сравнении с метильным аналогом **5a**, конверсия метоксипроизводного **5j** в аналогичных условиях составила только 38%.

Введение в кольцо **A** заместителя с умеренными электроноакцепторными свойствами кратно увеличивало степень конверсии исходных арилбензоидоксолов (схема 3). В реакции метилзамещенного бромарилбензоидоксола **5d** конверсия составила уже 93%, но, как и в предыдущих реакциях, присутствие метильных групп в орто-положении кольца **B** снижало степень конверсии: незначительно, до 89%, с ксилольным заместителем **5e**, и существенно, до 61%, с мезитиленовым **5f**.

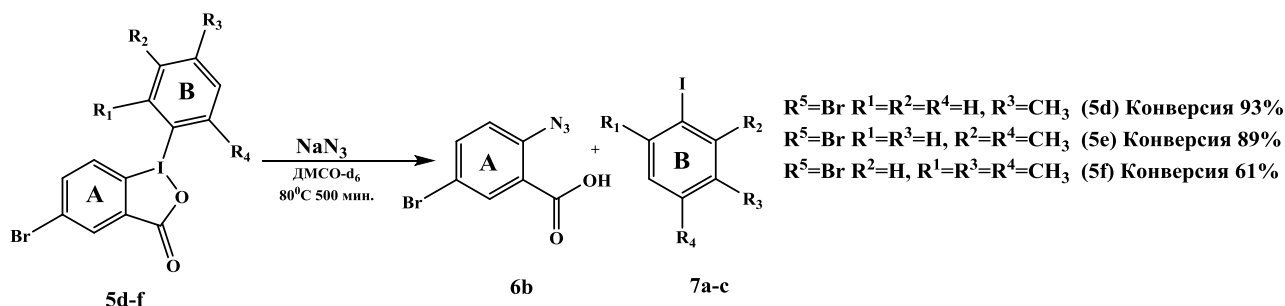


Схема 3 - Реакция восстановительного элиминирования арилбензоидоксолов **5d-f** в присутствии азид натрия в ЯМР ампуле в среде DMCO-d_6

При введении более электроноакцепторного заместителя в кольцо **A** ($-\text{NO}_2$) степень конверсии увеличивалась до 100% независимо от природы и числа заместителей в кольце **B**. Образование целевых продуктов наблюдалось уже через 2-10 мин при комнатной температуре. Причем, нитрозамещенные арилбензоидоксолы вступали в реакцию восстановительного элиминирования и в смеси $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, но реакция протекала с образованием побочного продукта - 5-нитросалициловой кислоты (**6d**). В среде DMCO-d_6 в аналогичных условиях было обнаружено образование только азид нитробензойной кислоты и иодаренов (схема 4).

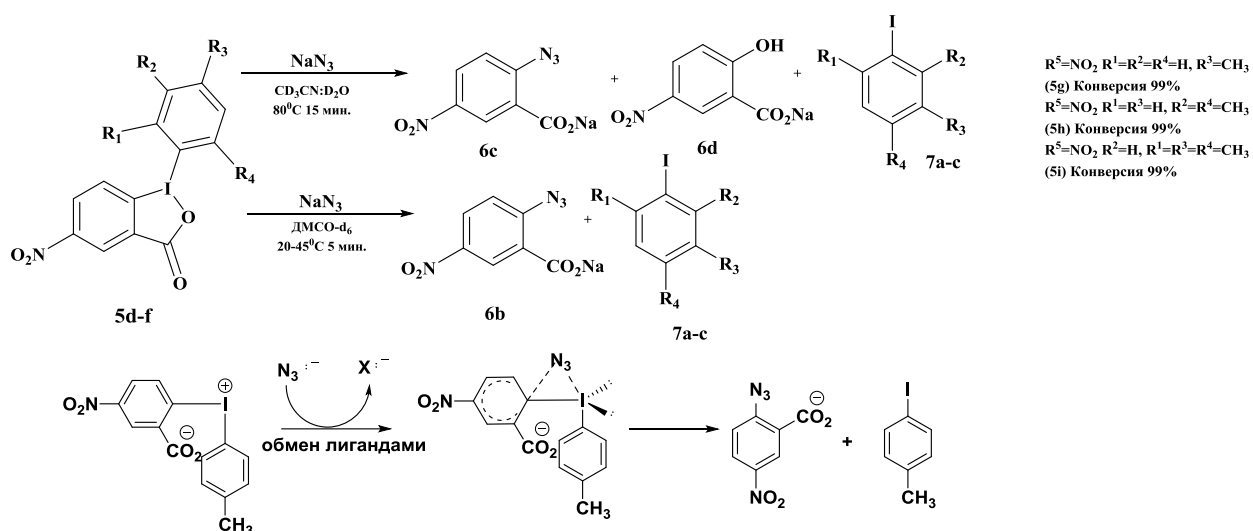


Схема 4 - Реакция восстановительного элиминирования арилбензоидоксолов **5g-i** в присутствии азидата натрия в среде $DMSO-d_6$ и CD_3CN-D_2O в ЯМР ампуле

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

Мы также исследовали влияние природы нуклеофила на процесс восстановительного элиминирования арилбензоидоксолов. Так, при замене азидата натрия на метилат натрия было обнаружено, что скорость процесса и его направление не зависят природы заместителя в кольцах **A** и **B**. Во всех случаях процесс протекал примерно с одинаковой продолжительностью и продуктами реакции были бензоат натрия и соответствующий арилиодид (схема 5).

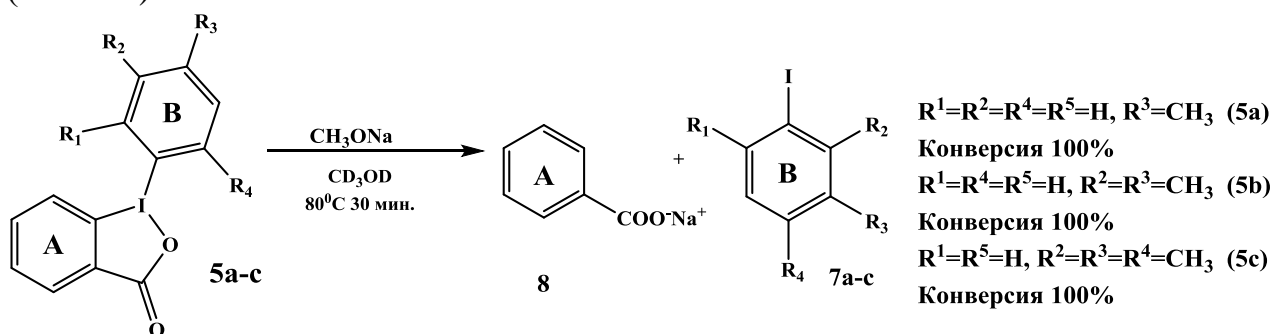


Схема 5 – Реакция замещённых ариидоксолов с метилатом натрия

Процесс восстановительного элиминирования, не приводящий к образованию продуктов ароматического нуклеофильного замещения, характерен для иодониевых солей и по нашему мнению, в данном случае обусловлен природой растворителя. Наличие спирта является одной из причин образования бензоата. Отсутствие влияния заместителей кольца **B** пока объяснить сложно. Вероятно, реакция носит радикальный характер, и

благодаря наличию псевдо-вращения протекает без образования промежуточных интермедиатов.

При изучении реакционной способности арилбензоидоксолов в реакции восстановительного элиминирования в присутствии фторид-аниона в качестве модельных соединений мы выбрали 3-метиларилбензоидоксол (**5k**) и 5-нитроарилбензоидоксол **5g**. Как было показано выше, их реакционная способность в меньшей мере зависит от наличия заместителей в кольце **B**, реакции протекают приблизительно с одинаковой скоростью для всех изученных арилбензоидоксолов и удовлетворяют основному требованию – времени реакции не более 30 мин.

К раствору **5k** в CH_2Cl_2 прибавляли трифторуксусную кислоту, через 1 мин досуха отгоняли растворитель и кислоту. К образовавшейся иодониевой соли добавляли ДМФА и сухой CsF как источник фторид-аниона. При этом, наряду с иодтолуолом, образовывалась смесь 3-метил-2-фторбензойной, 3-метилсалициловой и толуиловой кислот в соотношении 2:1. В отличие от реакции азидирования, с фторидом цезия протекает преимущественно реакция восстановления с образованием толуиловой кислоты. Для подавления нежелательной реакции восстановления без включения нуклеофила в продукт реакции обычно используются ловушки радикалов. Для подавления процесса восстановления и образования побочной толуиловой кислоты мы использовали добавки ТЕМПО (2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидилоксид). При этом образование толуиловой кислоты подавить полностью не удалось и в образовавшейся смеси их соотношение составляло 2:1 (схема б). Процесс фторирования протекал при 90°C за 16 мин с незначительным изменением цвета реакционной массы от желтого до светло-коричневого.

Таким образом, в отличие от реакции с азидом натрия, в случае с фторидом цезия процесс восстановительного элиминирования протекает менее селективно. Причина такого различия, вероятно обусловлена различием в природе нуклеофила. Несмотря на образование смеси двух кислот, мы считаем, что данный субстрат может быть использован для получения 2-фтор-3-метилбензойной кислоты в условиях «горячей» камеры для дальнейшей метки пептидов.

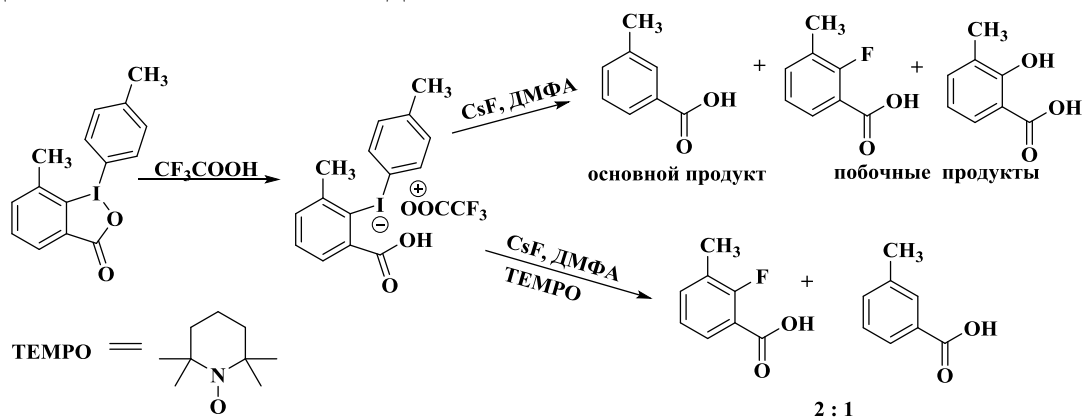


Схема 6 – Реакция восстановительного элиминирования арилбензоиодоксола с образованием 3-метил-2-фторбензойной кислоты

В реакции арилбензоиодоксола **5g** в качестве фторирующих агентов использовали фториды тетрабутиламмония (ТБАФ) и цезия (схема 7). При проведении реакции в ДМФА в реакционной массе методом ГЖХ-МС были обнаружены нитросалициловая кислота и 4-иодтолуол, но в среде безводного ДМСО образовывалась целевая 5-нитро-2-фторбензойная кислота с выходом 89%. Причина образования 5-нитросалициловой кислоты заключается в наличии воды в ТБАФ (количестве до 5%) и коммерчески доступном ДМФА (следовых количествах).

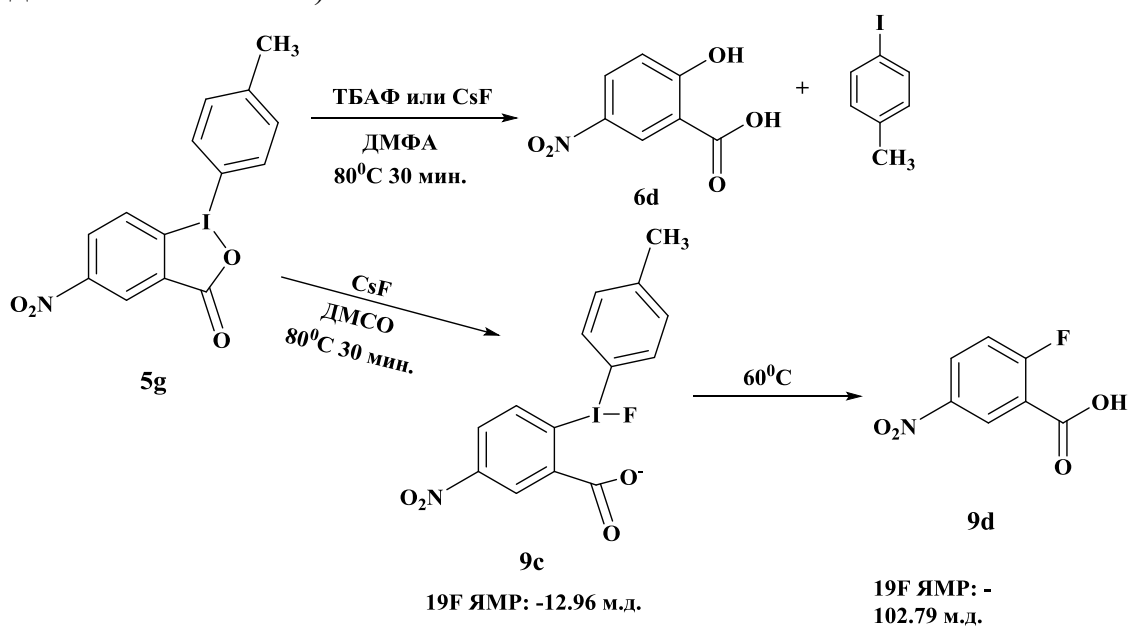


Схема 7 – Реакция восстановительного элиминирования арилбензоиодоксола **5g** в присутствии фторид-аниона

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

Полученные результаты по изучению реакционной способности арилбензоиодоксолов в реакции с нуклеофилами свидетельствуют о том, что введение метильного заместителя в пара-положение кольца **B** положительно влияет на степень конверсии арилбензоиодоксола в реакции восстановительного элиминирования. Однако дальнейшее увеличение количества метильных заместителей в орто-положение кольца **B** значительно снижает степень конверсии арилбензоиодоксолов. Следовательно, орто-эффект метильных заместителей в кольце **B** затрудняет атаку нуклеофила в реакционный центр молекулы. Неожиданные результаты можно объяснить тем, что доминирую-

щими факторами, существенно влияющими на протекание реакции, является не только электронный, но и стерический, затрудняющий атаку нуклеофила по реакционному центру молекулы. Было показано, что введение электроноакцепторного заместителя в кольцо **A** положительным образом сказывается на реакционной способности арилбензоидоксолов, причем в гораздо большей степени, чем заместители кольца **B**. Электронный эффект такого мощного электроноакцептора, как нитро группа, в реакции восстановительного элиминирования является доминирующим, в результате конверсия исходного арилбензоидоксола перестаёт зависеть от природы и количества заместителей в кольце **B**. На реакционную способность арилбензоидоксолов в реакциях восстановительного элиминирования также существенное влияние оказывает природа нуклеофила. При использовании метилата натрия процесс восстановительного элиминирования проходил без образования продуктов ароматического нуклеофильного замещения, что характерно для иодониевых солей. В присутствии фторид-аниона арилбензоидоксол с метильным заместителем в кольце **A** претерпевал процесс восстановления с образованием фторбензойной и толуиловой кислот, однако добавлением ТЕМРО удалось повысить селективность данной реакции. Хотя реакция нитроарилбензоидоксола в среде ДМСО протекала селективно с образованием только 5-нитро-2-фторбензойной кислоты.

2. Разработка методов получения новых кремнийсодержащих иодониевых солей в качестве прекурсоров для селективного введения нуклеофила в органические соединения

В литературе отсутствуют сведения об иодониевых солях, содержащих триалкилсилильные группы. Синтез таких иодониевых солей и изучение их свойств в реакции восстановительного элиминирования был бы очень интересен, так как наличие сильной электронодонорной триалкилсилильной группы в структуре иодониевой соли может повысить селективность их реакций с нуклеофилами.

При разработке метода синтеза кремнийсодержащих иодониевых солей выбор был сделан в пользу алкилсилильного заместителя, использование которого позволило бы избежать гидролиза в кислой среде. Известно, что наиболее устойчивыми в кислой среде являются триизопропилзамещенные силаны.

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

Необходимый для этого триизопропилсилилбензол **10** первоначально был получен по известной методике с использованием иодбензола и TIPS-Cl в присутствии BuLi, но реакционная масса по окончании реакции представляла собой сложную смесь продуктов. В дальнейшем триизопропилсилилбензол **10** с выходом 98% был получен по разработанной нами методике действием фениллития на TIPS-Cl в сухом тетрагидрофуране (схема 8).

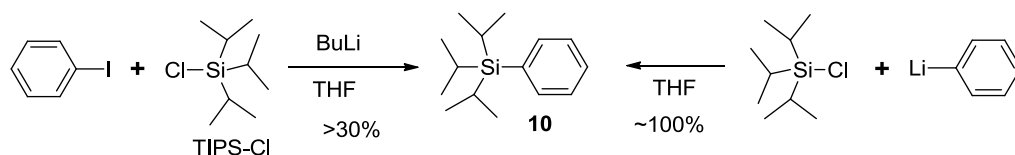


Схема 8 - Синтез триизопропилсилилбензола **10**

Целевую иодониевую соль **13** взаимодействием триизопропилсилилбензола **10** и реагентов Козера и диацетоксиидобензола получить не удалось, реакция в обоих случаях практически не протекала, и исходные компоненты были выделены в неизменном виде.

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

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

Для получения 4-иодтриизопропилсилилбензола **11** также были использованы металлоорганические реагенты. 1,4-дииодбензол в среде безводного ТГФ при -80°C с н-бутиллитием и последующей обработкой ТИПС-Cl образовывал 4-иодтриизопропилсилилбензол **11**. По данным ГЖХ-МС реакционная масса содержала ещё как минимум 4 продукта. Для выделения целевого иодида использовали метод колоночной хроматографии (схема 9).

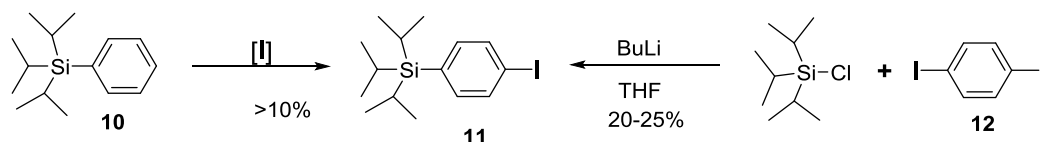


Схема 9 - Синтез 4-иодтриизопропилсилилбензола **11**

Проведением реакции в среде диэтилового эфира и использованием ТИПС-OTf удалось повысить выход целевого иодида **11** до 27-28% (схема 10).

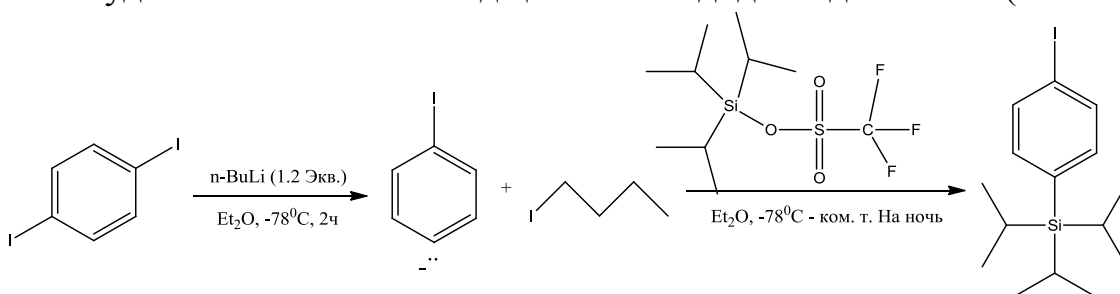


Схема 10 – 4 Синтез 4-иодтриизопропилсилилбензола **11**

Целевая иодониевая соль **13** была получена реакцией 4-иодтриизопропилсилилбензола **11** и гексакисбутилдиэтанна с образованием промежуточного 1-триизопропилсилил-4-трибутилстаннилбензола **15**

(схема 11) и его дальнейшего взаимодействия с реагентом Козера (схема 12).

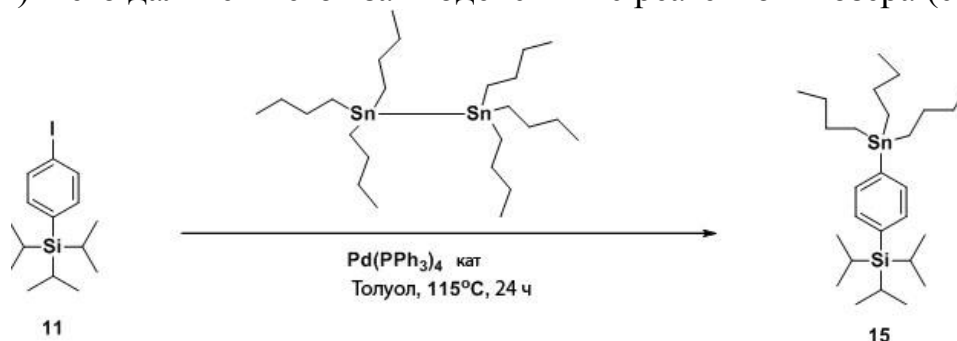


Схема 11 - Синтез пара-(бис-3)третбутил-станнил-типсбензола **15**

Палладиевый катализатор и исходные реагенты в среде толуола загружались в реактор. Через 24 ч реакция приводила к образованию целевого продукта **15** с выходом 40%. Обязательным условием является проведение процесса в токе аргона.

Реакция соединения **15** с реагентом Козера в сухом CH_2Cl_2 при комнатной температуре (схема 12) давала искомую иодониевую соль **13** с выходом 33%. Умеренный выход иодониевой соли можно объяснить вероятностью протекания побочного замещения триизопропильной группы как в исходном субстрате, так и продукте реакции.

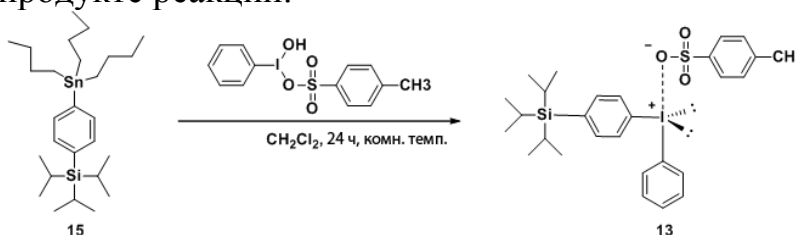


Схема 12 - Синтез диарилиодониевой соли **13**

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

- образование целевого продукта – например, фенилназида и TIPS-иодида **11**;
- образование побочного продукта - иодбензола и TIPS-нуклеофила.

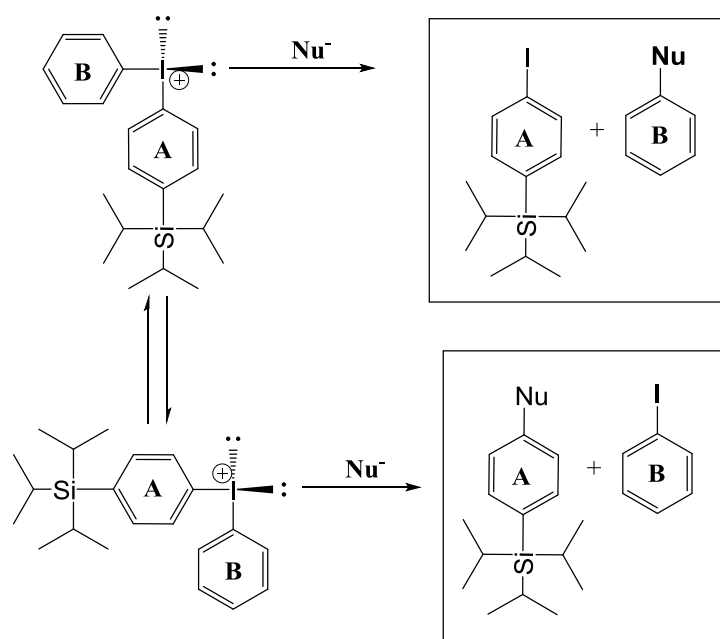


Схема 13- Возможные направления восстановительного элиминирования

Реакцию восстановительного элиминирования TIPS-иодониевой соли проводили в ампуле для ЯМР. Так, иодониевая соль **13**, дейтерированный ацетонитрил, раствор NaN_3 в D_2O были помещены в ампулу ЯМР и нагреты до 80°C (схема 14). Через каждые 30 мин записывали спектры ЯМР ^1H . Для препаративного выделения конечных продуктов реакцию проводили в обычных растворителях и выделяли TIPS-азид **17** с использованием препаративной ТСХ.

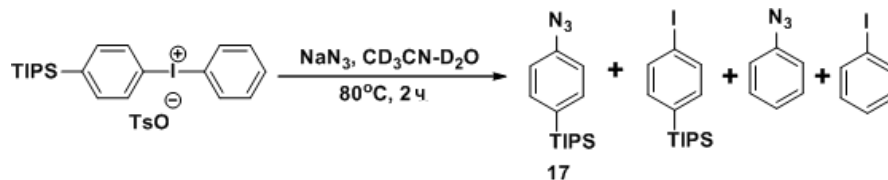


Схема 14 - Восстановительное элиминирование иодониевой соли **16** в присутствии азид натрия

При анализе спектров ЯМР было установлено, что соотношение TIPS-азид и TIPS-иодида составляет примерно 2.7:1. Такой результат был неожиданным для нас, однако объяснение этому дают данные рентгеноструктурного анализа (рисунок 1).

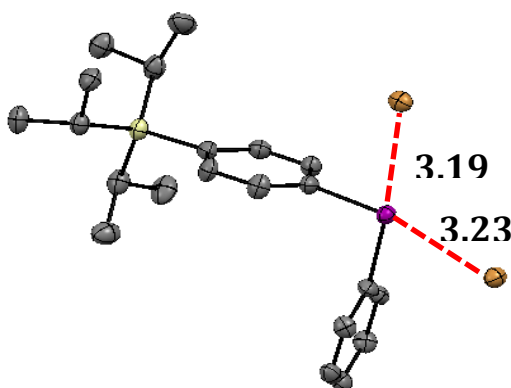


Рисунок 1 - Рентгеноструктурный анализ диарилиодониевой соли

При псевдоротации иодониевой соли наиболее предпочтительной оказывается структура **13А** в сравнении с **13В**. Структура **13А** является термодинамически более стабильной и нуклеофил атакует кольцо с объемным заместителем (схема 15).

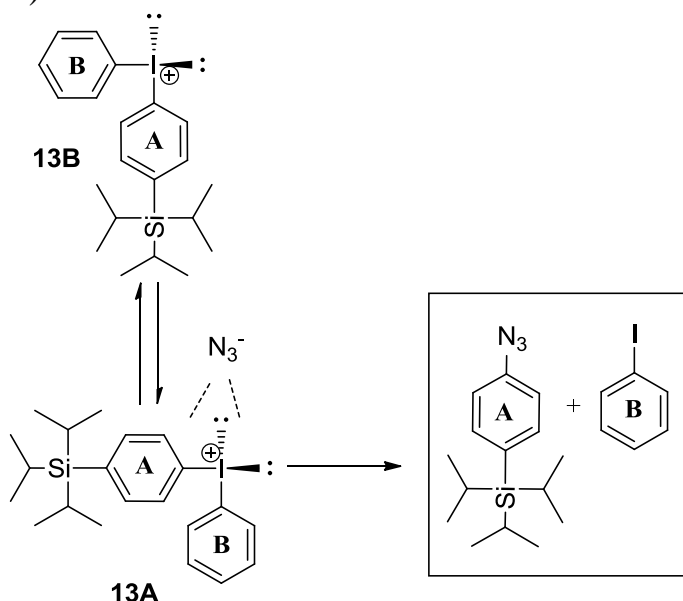


Схема 15 - Реакция восстановительного элиминирования диарилиодониевой соли **13А** в присутствии нуклеофила – азида натрия

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

Схожим образом протекали реакции восстановительного элиминирования с роданид - и бромид - анионами, которые сопровождалась образованием TIPS-содержащих продуктов с близким соотношением (2,75:1) (схема 16).

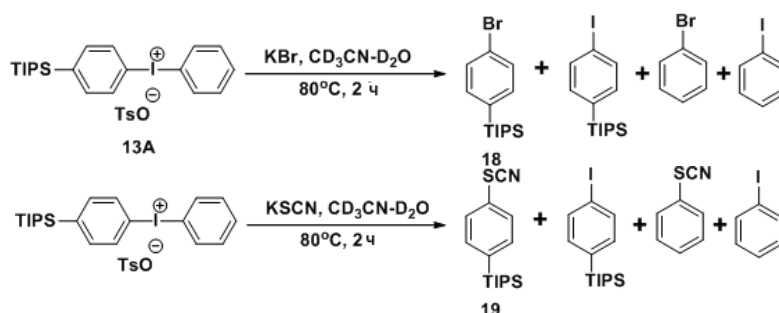


Схема 16 - Восстановительное элиминирование диарилиодониевой соли **13** в присутствии роданид - и бромид-анионов

Нами также был исследован процесс восстановительного элиминирования TIPS-иодониевой соли **13** в присутствии фторид-аниона (схема 17). В качестве фторирующего агента был использован 1М раствор тетрабутиламмоний фторида в ТГФ (с содержанием воды не менее 5%).

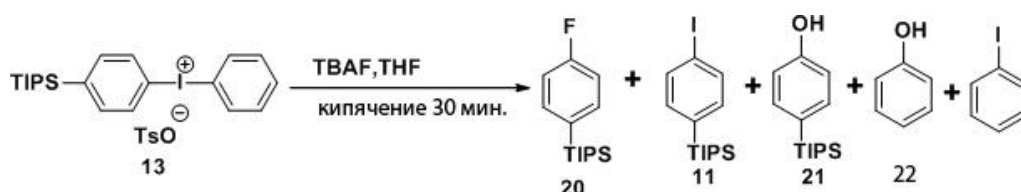


Схема 17 - Восстановительное элиминирование диарилиодониевой соли **13** в присутствии фторид-аниона

Для нас было важным показать принципиальную возможность использования данного типа иодониевых солей в получении фторсодержащих соединений. Необходимо было выяснить устойчивость TIPS-группы к действию фторид-аниона. Хроматограмма ГХ-МС реакционной массы показала, что продукты десилилирования (TIPS-OH и фенол) присутствуют в следовых количествах. Причиной образования TIPS-фенола **21** является вода, присутствующая в коммерчески доступном реактиве - ТБАФ. Продуктами нуклеофильного десилилирования **13** (атака нуклеофилом F^- атома кремния) (нежелательного процесса) гидратом ТБАФ должно быть в первую очередь $[Ph_2I]X$ ($X = TsO$ or F) + TIPS-F. Менее вероятным, но возможным, является атака кремния гидроксид анионом, которая ведет к $(i-Pr_3Si)_2O$. Если более электрофильным центром является атом иода, то следует ожидать продуктов **20** и **11**. Фенолы **21** и **22** являются продуктами конкурирующей реакции аниона HO^- , который генерируется в равновесии $F^- + H_2O = HF + HO^-$.

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

3. Новые окислительные реагенты на основе 2-иодоксобензойной кислоты

Селективное окисление различных типов спиртов до соответствующих карбонильных соединений во все времена существования органической химии привлекало внимание лучших химиков-синтетиков мира, ведь данный тип трансформации органических соединений является одним из важнейших фундаментальных типов преобразования в синтетической органической химии. До настоящего времени было разработано много разнообразных методов окисления спиртов, где в качестве окислителей используются пероксид водорода, кислород. Такие методы действительно эффективны и позволяют окислить большое количество органических соединений, содержащих гидроксильную группу. Существуют и более селективные методы окисления спиртов – с использованием в качестве окислителей соединений ртути (II), таллия (III), свинца (IV) и хрома (VI), но существенным недостатком данных реагентов является их высокая токсичность.

Применение в данном типе реакций органических соединений поливалентного иода может нивелировать вышеперечисленные недостатки. СПИ нашли разнообразное применение в синтетической органической химии благодаря высокой окислительной активности, простоте использования, коммерческой доступности, экологической безопасности для окружающей среды и человека. В реакциях окисления спиртов наибольшее применение нашли органические соединения пятивалентного иода, так как трёхвалентные производные не всегда позволяют окислять все типы спиртов.

Наибольшее применение среди пятивалентных органических соединений иода нашёл реактив Десс-Мартина (ДМП), который используется в реакциях окисления спиртов до соответствующих карбонильных соединений. Работа с использованием ДМП требует особых условий, что связано с его нестойкостью при хранении, к тому же он не позволяет провести окисление фторсодержащих спиртов.

Известно, что за прошлое десятилетие произошёл серьёзный рост в использовании 2-иодоксибензойной кислоты (ИВХ). Лёгкость его одностадийного получения из орто-иодбензойной кислоты (2-ИБК) и OXONE сделал его достаточно популярным реагентом. Однако низкая растворимость ИВХ в органических растворителях и его взрывоопасность ограничивают практическое применение этого реагента. Также известно, что сульфонатные производные поливалентного иода являются более стабильными к влаге, содержащейся в воздухе (например, реагент Козера), что обуславливает их потенциальную привлекательность в качестве универсальных окислительных агентов для окисления спиртов.

Для увеличения растворимости, окислительной активности, термической стабильности ИВХ мы синтезировали его сульфонатные производные (схема 18).

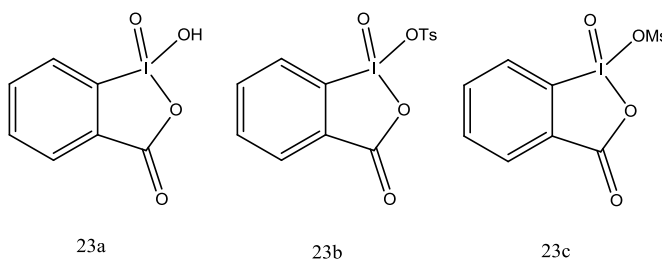


Схема 18 - Структуры 23a -ИВХ, 23b –ИВХ-оTs, 23c- ИВХ-оMs

Для этого смесь ИВХ **23** и TsOH в уксусном ангидриде перемешивали в течение 30-40 минут. После образования белых кристаллов перемешивание продолжали еще 4-5 ч. Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали на фильтре абсолютным эфиром, высушивали под вакуумом. Полученный ИВХ-OTs идентифицировали с использованием спектральных методов и элементного анализа. В ИК-спектре присутствовала характерная полоса валентных колебаний связи I=O в области 749 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H присутствовали сигналы протонов бензоиодоксольного и тозилатного колец. В спектре ЯМР ^{13}C присутствовал сигнал C–I(V) в области 145 м.д., который является

типичным для соединений поливалентного иода (V). При действии на ИВХ метансульфонокислоты в аналогичных условиях нами был получен ИВХ-ОМs.

Первые попытки вырастить кристалл ИВХ-ОТs для рентгеноструктурного анализа были безуспешными, но получив диацетатное производное ИВХ-ОТs нам удалось вырастить единичный монокристалл, пригодный для рентгеноструктурного анализа. Рентгеноструктурный анализ данного соединения подтвердил предполагаемую нами структуру как диацетата **23a**, так косвенно и ИВХ-ОТs **23b** (схема 19, рисунок 2). Нами были обнаружены некоторые уникальные особенности строения единичного монокристалла диацетокситозилатного производного 2-иодоксобензойной кислоты - гептакоординированная геометрия иода без каких-либо существенных вторичных межмолекулярных взаимодействий.

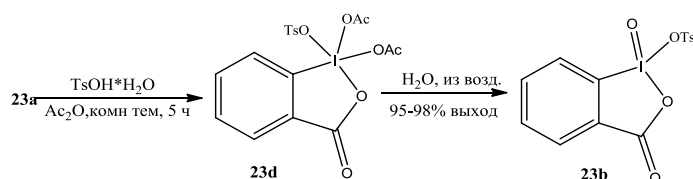


Схема 19 – Реакция получения тозилатного производного ИВХ

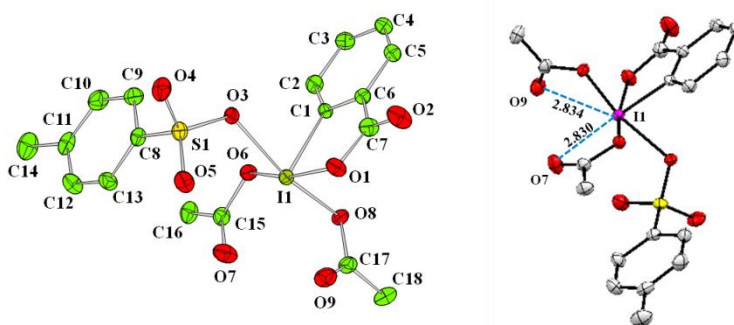


Рисунок 2 - Структура диацетатата ИВХ-ОТs(OAc)₂ **23d**

Окисление первичных спиртов с 1 экв. ИВХ-ОТs **23b** завершалось за 3-10 мин при комнатной температуре с выходами близкими к количественным (схема 20). Таким образом, полученное нами тозилатное производное иодоксобензойной кислоты **23b** проявило более высокую окислительную активность в реакциях окисления спиртов в сравнении с исходной иодоксобензойной кислотой и реагентом ДМП.

Лучшим растворителем для окисления оказался метилен хлористый, в котором восстановленная форма реагента (ИВА) и p-TsOH не растворялись и легко отделялись от целевых продуктов реакции фильтрованием. Полученный осадок многократно промывали водой для удаления p-TsOH. Выделенный таким способом ИВА в дальнейшем использовался для получения ИВХ, ИВХ-оTsO, ИВХ-оМs. Таким образом, мы разработали реагент, который легко отделяется от целевых продуктов окисления и легко регенерируется из своей восстановленной формы.

Высокая окислительная активность была подтверждена в реакциях

окисления ряда спиртов. Действием IBX-OTs **23b** был окислен даже 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол (ГФИП, **25**), который обычно используется как растворитель при окислении спиртов соединениями поливалентного иода, например, IBX. Мы нашли, что реагент **23b** окисляет ГФИП **25** до гексафторацетона **26** с 60%-ной конверсией за 7 часов в хлороформе (схема 20). Также IBX-OTs демонстрирует высокую окислительную активность тем, что окисляет метанол при комнатной температуре за 1 ч, тогда как IBX в метаноле не претерпевает изменения в течение нескольких часов.

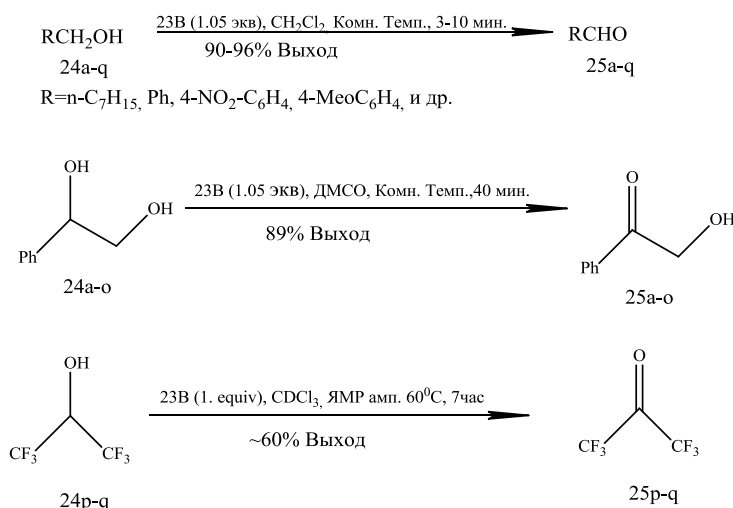


Схема 20 - Окисление спиртов с помощью IBX-OTs

При окислении спиртов, содержащих более, чем три атома углерода в цепи, наряду с окислением гидроксильной группы протекал процесс дегидрирования с образованием сопряженных альдегидов (схема 21).

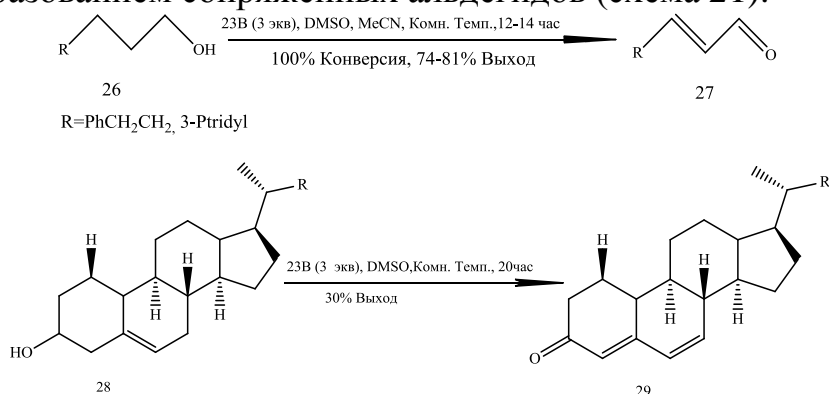


Схема 21- Реакция окисления спиртов IBX-OTs **23b** до сопряженных карбонильных соединений

Таким образом, была исследована окислительная активность тозилатных и мезилатных производных 2-иодоксобензойной кислоты. Экспериментально было установлено, что тозилатные и мезилатные производные 2-иодоксобензойной кислоты продемонстрировали гораздо более высокую окислительную активность в реакциях окисления спиртов в сравнении с уже существующими окислительными агентами. Полученные нами производные проявляли высокую окислительную активность в гораздо более «мягких» условиях. Было установлено, что процесс окисления спиртов протекает селективно и происходит окисление строго определённого количества гидрок-

сильных групп. Впервые был селективно окислен ГФИП при комнатной температуре действием тозилатного производного 2-иодозобензойной кислоты.

По результатам выполненной работы были сделаны следующие выводы:

1. Впервые проведено детальное исследование реакционной способности арилбензоиодоксолов в реакциях с различными нуклеофилами. Установлено негативное влияние метильных групп в орто-положении кольца В («орто-эффект») на степень конверсии в реакции восстановительного элиминирования арилбензоиодоксолов в присутствии азиды натрия. Введение электроноакцепторного заместителя (нитро-группы) в кольцо А исключало отрицательное влияние метильных групп на скорость конверсии. Впервые показано возможность использования арилбензоиодоксолов в синтезе фторзамещенных бензойных кислот.
2. Разработан метод получения солей 4-трис(изопропил)силлфенил (фенил)иодония – первого представителя ранее неизвестных иодониевых солей с кремнийсодержащими заместителями. По результатам его реакций с модельными нуклеофилами установлено неожиданно существенное влияние группы $i\text{-Pr}_3\text{Si}$ из пара-положения на соотношение образующихся аренов ("пара-эффект").
3. Разработан метод получения ранее неизвестных сульфонатных производных 2-иодоксобензойной кислоты (IBX-OTs, IBX-OMs) и исследованы в их реакционная способность в реакции окисления спиртов до соответствующих карбонильных соединений. Полученные реагенты обладали более высокой окислительной активностью, чем их известные аналоги - 2-иодоксобензойная кислота и его трицетоксипроизводное.

Основные содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **Svitich D. Y.**/Applications of iodonium salts and iodonium ylides as precursors for nucleophilic fluorination in Positron Emission/ **Svitich D. Y.**, Yusubov M. S., Larkina M. S., Zhdankin V. V. // ARKIVOC. – 2013. – P.364-395

2. **Dmitrii Yu. Svitch** /2-Iodoxybenzoic acid organosulfonates: preparation, X-ray structure and reactivity of new, powerful hypervalent iodine(V) oxidants/ **Dmitrii Yu. Svitch**, Mekhman S. Yusubov, Akira Yoshimura, Victor N. Nemykin, and Viktor V. Zhdankin // Chem. Commun. – 2013. –No. 49. – 11269p.

3. **Dmitrii Yu. Svitch** /Preparation, X-ray Structure, and Reactivity of Triisopropylsilyl-Substituted Aryl-iodonium Salts/ **Dmitrii Yu. Svitch**, Mekhman S. Yusubov, Akira Yoshimura, Brent J. Kastern, Victor N. Nemykin, Viktor V. Zhdankin // European Journal of Organic Chemistry. - 2015. – Vol. 22 – P. 4831–4834

4. **Свитич Д.Ю.** /Некоторые особенности реакционной способности арилбензоиодоксолов в реакциях нуклеофильного замещения // Материалы Международной научно-практической конференции «Химия и Химическая технология в XXI веке» ХХТ-2015.-г. Томск.-2015.-с.164