

ИОДИРОВАНИЕ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{AgNO}_3$ В МЕТАНОЛЕ

Ю.А. Лесина, А.Н. Третьяков, Е.А. Краснокутская

Томский политехнический университет
E-mail: lesina@tpu.ru

Исследована активность тетраметиламмоний иоддихлорида в присутствии нитрата серебра в растворе метанола для электрофильного иодирования аминопроизводных азотсодержащих гетероциклов ряда пиридина, пиримидина, хинолина. Реакция иодирования протекает при 20 °С, обеспечивая выходы иодсодержащих продуктов от 30 до 95 %.

Ключевые слова:

Гетероциклы, электрофильное иодирование, тетраметиламмоний иоддихлорид.

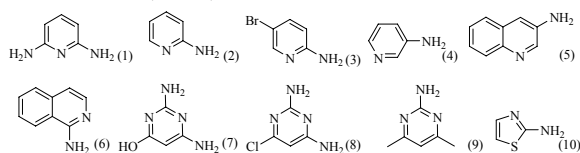
Key words:

Heterocycles, electrophilic iodination, tetramethylammonium dichloroiodate.

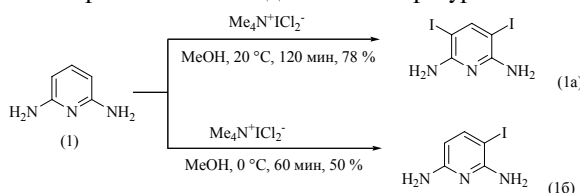
Ароматические азотсодержащие гетероциклы ряда пиридина, пиримидина, хинолина, имеющие в своем составе одновременно иод и аминогруппу, обладают большим потенциалом к дальнейшей функционализации [1–3]. Кроме того, указанные соединения представляют самостоятельный интерес, являясь, например, биологически активными веществами [4].

Ранее было показано [5], что тетраметиламмоний иоддихлорид ($\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$), тетраэтиламмоний иоддихлорид ($\text{Et}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$) являются хорошей альтернативой токсичному, высоко коррозионному ICl и способны в растворе серной кислоты иодировать умеренно дезактивированные арены, а в присутствии добавок Ag_2SO_4 проявляют «суперэлектрофильные» свойства, обеспечивая практически количественное иодирование нитробензола при 20 °С.

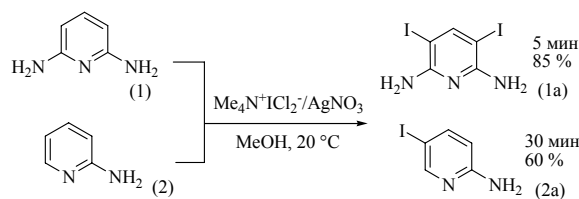
Целью данной работы было исследование препаративной возможности $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в реакции иодирования аминопроизводных азотсодержащих гетероциклов (1–10):



Мы показали, что 2,6-диаминопиридин (1) иодируется под действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в растворе H_2SO_4 при 20 °С, однако выделение продукта реакции оказалось затруднительным. Использование метанольного раствора тетраметиламмоний иоддихлорида при 20 °С в течение 2 ч привело к полной конверсии исходного субстрата (1) и 2,6-диамино-3,5-диодпиридина (1a) был получен с высоким выходом (78 %). Селективное моноиодирование удалось провести лишь при пониженной до 0 °С температуре:

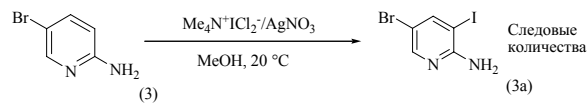


2-Аминопиримидин (2) в метаноле под действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ иодировался медленно, однако активность иодирующего агента удалось повысить добавками нитрата серебра (мольное соотношение органический субстрат: $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$: AgNO_3 1:1,2:1,2):

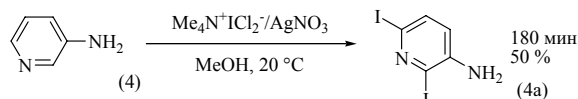


Так, в течение 30 мин была достигнута полная конверсия аминопиримидина (2), а 2,6-диаминопиридин (1) в описываемых условиях иодировался практически мгновенно (табл.).

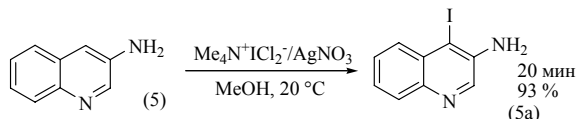
2-Аминопиримидин с электроноакцепторным бромом в 5-положении цикла оказался инертным по отношению к системе $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{AgNO}_3$; проведение реакции при кипении растворителя в течение 3 ч привело к образованию продукта иодирования лишь в следовых количествах по данным тонкослойной хроматографии (ТСХ):



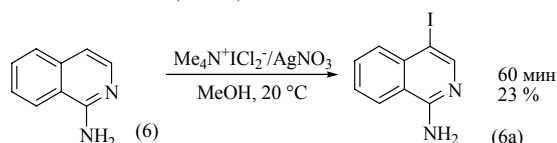
При взаимодействии 3-аминопиридина (4) с реагентом $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{AgNO}_3$ наблюдалась полная конверсия исходного субстрата (ТСХ), но выделить продукт реакции не удалось. После обработки реакционной массы водой произошло разложение вещества со спонтанным выделением молекулярного иода. Однако проведение реакции с удвоенным эквимольным количеством иодирующего реагента (органический субстрат: $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$: AgNO_3 1:2,4:2,4) обеспечило образование более устойчивого дииодпроизводного (4a) с выходом 50 %. На основании данных ЯМР ^1H и ^{13}C ему приписана структура 3-амино-2,6-дииодпиридина (4a):



Реагент $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{AgNO}_3$ в метаноле оказался эффективным для иодирования 3-аминохинолина (5): при 20 °С в течение 20 мин практически с количественным выходом был получен 3-амино-4-иодхинолин (5a):

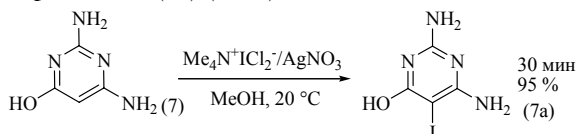


Однако 1-аминоизохинолин (6) в описываемых условиях иодировался значительно медленнее, и по истечении 60 мин выход иодпроизводного (6a) составил 23 % (табл.):

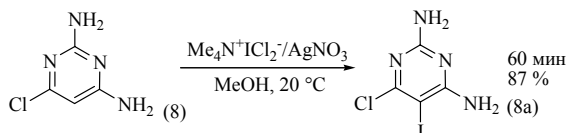


Хорошие результаты были получены при использовании системы $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{AgNO}_3/\text{MeOH}$ для иодирования аминопроизводных пиримидинов (7–9).

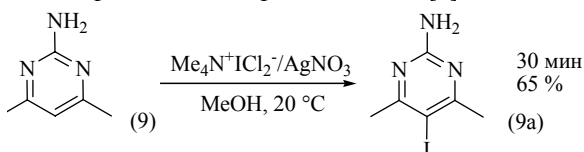
Активирующее влияние двух аминогрупп и гидроксигруппы в молекуле 2,4-диамино-6-гидроксипиримидина (7) обеспечило практически количественный выход 2,4-диамино-6-гидроксид-5-иодпиримидина (7a) (95 %):



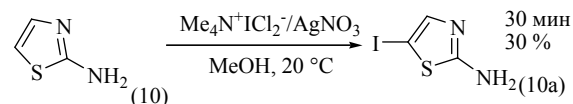
Замена высокодонорной гидроксильной группы на хлор в структуре замещенного пиримидина (8) закономерным образом сказалась на результате реакции: по истечении 30 мин выход ранее неизвестного 2,4-диамино-6-хлор-5-иодпиримидина (8a) составил 63 %, однако увеличение времени иодирования до 60 мин обеспечило 87 % выход иодпроизводного (8a):



2-Амино-4,6-диметилпиримидин (9) под действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{AgNO}_3$ иодировался более медленно, чем пиримидины (7, 8), что возможно объясняется стерическим влиянием двух метильных групп в *орто*-положении. Однако важно отметить, что выход этого соединения при использовании хлорида иода не превышал 56 % [7]:



При исследовании возможности прямого электрофильного иодирования 2-аминотиазола (10) под действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{AgNO}_3$ было установлено, что полная конверсия исходного субстрата (10) наступает через 30 мин (ТСХ). Однако целевой 2-амино-5-иодтиазол (10a) известен своей нестабильностью [6] и потому был выделен с выходом 30 %:



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker AC-300 (300 МГц), внутренний стандарт – ТМС, растворитель DMSO-d_6 . Температура плавления определялась на приборах Voetius. Пробы смешения полученных соединений с известными образцами депрессии температуры плавления не дают.

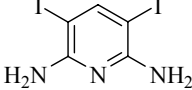
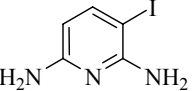
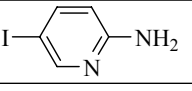
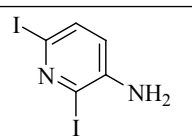
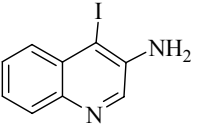
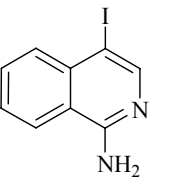
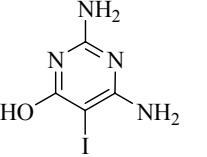
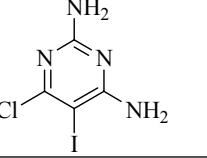
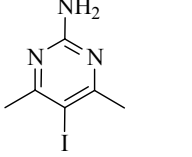
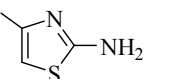
Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-П-А-УФ и Silufol UV-254. Детектирование пятен проводили УФ-светом, элюент гексан: ацетон (1:3).

Приготовление хлорида иода проводилось по методу [13]. Анализ на содержание активного иода в ICl проводили по методу [14]. Тетраметиламмоний иодидхлорид получен по методу [5].

Моноиодирование 2,6-диаминопиридина (1) реагентом $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в метаноле. К 7 мл метанольного раствора $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ (0,66 г, 2,4 ммоль), охлажденного до 0 °С, прибавляли 2 ммоль (0,22 г) субстрата (1). Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч, затем обрабатывали 3 % раствором NaHSO_3 и 10 % раствором K_2CO_3 до щелочной реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции, сушили, получали 0,3 г технического продукта. Дополнительно экстракцией маточного раствора извлекали 0,08 г кристаллической массы. Перекристаллизацией из 50 % этанола получали 0,28 г 2,6-диамино-3-иодпиридина (16).

Общая методика иодирования аминопроизводных гетероциклов (1,2,4-10) реагентом $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{AgNO}_3$ в метаноле. К 5 мл метанольного раствора AgNO_3 (0,2 г, 1,2 ммоль) приливали 5 мл метанольного раствора $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ (0,33 г, 1,2 ммоль). Мгновенно образующийся осадок AgCl отфильтровывали. К полученному оранжевому раствору иодирующего агента прибавляли 1 ммоль амина. Реакцию вели при температуре 20 °С, табл. Далее реакционную массу обрабатывали 3 % раствором NaHSO_3 и 10 % раствором K_2CO_3 до щелочной реакции. Выпавшие кристаллы продукта отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции, сушили на воздухе. Соединения (1a, 16, 2a, 4a – 6a, 9a) перекристаллизовывали из этанола, соединения 7a, 8a, 10a не нуждались в дополнительной очистке. Выходы и константы продуктов иодирования – 1 (a, б), 2 (a), 4 (a) – 10 (a) представлены в табл.

Таблица. Иодирование ароматических гетероциклических аминов (**1,2,4–10**) под действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{AgNO}_3$ в метаноле при 20 °С, соотношение субстрат: $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$: AgNO_3 1:1,2:1,2

Субстрат	Время, мин	Продукт	Выход, %	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	
				Экспериментальная	По литературе
1	5	 (1a) ^a	85	203...204	202...204 [8]
	120	 (16) ^b	50	124...125	125 [9]
2	30	 (2a)	60	127...128	128...129 [10]
3	180	Реакция не идет	–	–	–
4	180	 (4a) ^a	50	149...150	151...152 [11]
5	20	 (5a)	93	179...180	–
6	60	 (6a)	23	219...220	–
7	30	 (7a)	95	232...233	233 разл. [12]
8	20	 (8a)	63	200...201	–
9	30	 (9a)	65	182	182...183 [7]
10	30	 (10a)	30	114...115	112 [6]

^aСоотношение $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$: AgNO_3 1:2.4:2.4.

^bТемпература реакции 0 °С, реагент $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в MeOH .

^cТемпература реакции 70 °С.

3-амино-1,6-дииодпиридин (**4a**): ^1H (δ , м.д.) 6,7 д., $J=8,1$ Гц (1H), 7,4 д., $J=8,1$ Гц (1H). ^{13}C (δ , м.д.) 98, 107, 122, 134, 147.

3-амино-4-иодхинолин (**5a**): ^1H (δ , м.д.) 7,4...7,5 м. (1H), 7,5...7,6 м. (1H), 7,7...7,8 м. (2H), 8,4 с. (1H). ^{13}C (δ , м.д.) 92, 126, 127, 129, 131, 138, 139, 145.

1-амино-4-иодизохинолин (**6a**): ^1H (δ , м.д.) 7,79...7,9 м. (2H), 8,0...8,1 м. (2H), 8,5 д., $J=7,8$ Гц (1H), 9,0, уш. с. (2H). ^{13}C (δ , м.д.) 79, 118, 126, 130, 131, 135, 136, 137, 154.

2,4-диамино-5-иод-6-хлорпиримидин (**8a**): ^1H (δ , м.д.) 6,4 с. (2H). ^{13}C (δ , м.д.) 60, 162, 165.

Выводы

Показано, что тетраметиламмоний иоддихлорид в присутствии нитрата серебра в метаноле является удобным и эффективным иодирующим реагентом, позволяющим с выходом от 30 до 95 % получать иодсодержащие гетероциклы – важные полупродукты тонкого органического синтеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lu X., Jeffrey J., Kung K. Synthesis of novel heteroaromatics structurally related to ellipticine alkaloids via thermolysis of pyridannulated enyne-carbodiimides // *J. Org. Chem.* – 2002. – № 67. – P. 5412–5415.
2. Bochis R., Dybas R., Eskola F. Methyl 6- (Phenylsulfinyl) imidazo[1,2-a]pyridine-2-carbamate // *J. Med. Chem.* – 1978. – V. 21. – № 2. – P. 235–237.
3. Marsais E., Bguine G. Metalation/SRN1 coupling in heterocyclic synthesis. A convenient methodology for ring functionalization // *J. Org. Chem.* – 1988. – № 53. – P. 2740–2744.
4. Чайковский В.К., Юсубов М.С. Синтез и использование арилиодидов. – Томск: Изд-во ТПУ, 2006. – 125 с.
5. Filimonov V.D., Semenischeva N.I., Krasnokutskaya E.A., Hwang H.Y., Chi K.-W. Tetraalkylammonium dichloroiodates as iodinating agents: absence of activity in solid phases and superelectrophilic activity in sulfuric acid // *Synthesis*. – 2008. – № 3. – P. 401–404.
6. Travagli G. Thiazoles. IV. Obstacles in the preparation of Grignard compounds // *Gazz. Chim. Ital.* – 1948. – № 78. – P. 592–595.
7. Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H. Studies on Pyrimidine Derivatives; XXXV. Iodination of 2-Aminopyrimidines, 4-Aminopyrimidines, and 4-Pyrimidinones with Iodine Chloride in situ // *Synthesis*. – 1984. – № 3. – P. 252–256.
8. Koradin C., Dohle W., Rodriguez A., Schmid B., Knochel P. Synthesis of polyfunctional indoles and related heterocycles mediated by cesium and potassium bases // *Tetrahedron*. – 2003. – V. 59. – № 9. – P. 1571–1587.
9. Sun Z., Ahmed S., McLaughlin L.W. Syntheses of pyridine C-Nucleosides as analogues of the natural nucleosides dC and dU // *J. Org. Chem.* – 2006. – № 71. – P. 2922–2925.
10. Klapars A., Buchwald S.L. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – № 50. – P. 14844–14845.
11. Rodewald Z., Plazek E. 3-Aminopyridine. III. Iodination // *Roczniki Chemii*. – 1936. – № 16. – P. 130–135.
12. Lazarus R.A., Dietrich R.F., Wallick D.E., Benkovic S.J. On the mechanism of action of phenylalanine hydroxylase // *Biochemistry*. – 1981. – V. 20. – № 24. – P. 6834–6841.
13. Карякин Ю.В., Ангелов И.И. Чистые химические реактивы. – М.: Госхимиздат, 1955. – 158 с.
14. Вейганд К., Хильгетаг Г. Методы эксперимента в органической химии / Под ред. Н.Н. Суворова. – М.: Химия, 1968. – 944 с.

Поступила 07.09.2009 г.