

ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ирина Андреевна Миронова'.

На правах рукописи

МИРОНОВА ИРИНА АНДРЕЕВНА

Синтез, структура, свойства и синтетические применения соединений поливалентного иода
на основе 2- и 4-иодбензолсульфокислот и 2-иодбензойной кислоты

1.4.3 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Томск - 2022

Работа выполнена в Исследовательской школе химических и биомедицинских технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель:

Юсубов Мехман Сулейман оглы

д.х.н., профессор, профессор Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий НИ ТПУ, руководитель стратегической ставки группы стратегических инициатив НИ ТПУ

Официальные оппоненты:

Ткачев Алексей Васильевич

доктор химических наук, профессор, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Лаборатория терпеновых соединений, заведующий лабораторией

Потапов Андрей Сергеевич

доктор химических наук, ФГБУН Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук ведущий научный сотрудник лаборатории металл-органических координационных полимеров

Защита состоится 02.12.2022 в 14-00 часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.09 ФГАОУ ВО Национального исследовательского Томского политехнического университета по адресу: проспект Ленина 43а, Томск, 634050.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО Томского политехнического университета и на сайте dis.tpu.ru.

Автореферат разослан _____

Ученый секретарь
диссертационного совета ДС.ТПУ.09
к.х.н.



М.Л. Белянин

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Соединения поливалентного иода (СПИ) являются универсальными реагентами с широкими возможностями применения как в фундаментальных научных исследованиях, так и в промышленности. Данные реагенты зарекомендовали себя в органическом синтезе как экологически безопасные окислительные реагенты, использующиеся взамен дорогостоящих соединений переходных и токсичных тяжелых металлов благодаря их схожей реакционной способности. Помимо этого, известны работы, которые посвящены применению соединений поливалентного иода в биохимии, синтезе и модификации материалов, а также в получении радиофармпрепаратов.

На сегодняшний день СПИ используются не только в качестве незаменимых стехиометрических окислителей, но также стремительно развиваются каталитические методы функционализации различных органических субстратов с их участием. Данные тенденции связаны главным образом со стремлением к прогрессу в «зеленой» химии и «зеленых» технологиях. Соответственно, наряду с расширением фундаментальных знаний о ранее известных реагентах поливалентного иода поиск новых реагентов и исследование их реакционной способности является крайне актуальной задачей.

Целью работы является разработка методов синтеза соединений поливалентного иода на основе 2- и 4-иодбензолсульфокислот и 2-иодбензойной кислоты, изучение их структуры, физико-химических свойств и превращений с их участием.

Для достижения поставленной в работе цели нами решались следующие **задачи**:

- Исследование реакционной способности 4-иодилбензолсульфоната калия в реакциях окислительной иодфункционализации непредельных соединений и кетонов, а также исследование возможности его регенерации;
- Разработка метода синтеза 2-иодоксибензолсульфокислоты и исследование её структуры;
- Разработка метода синтеза азидирующего агента на основе 2-иодбензолсульфокислоты и исследование его реакционной способности;
- Исследование окислительной внутримолекулярной циклизации 2-аллилокси- и 2-пропаргилоксибензальдоксимов с использованием каталитических количеств псевдоциклического 4-толуолсульфоната 2-иодозилбензойной кислоты.

Научная новизна:

1. Показана эффективность использования 4-иодилбензолсульфоната калия как окислителя в реакциях иодфункционализации алкенов, алкинов и кетонов в условиях, соответствующих принципам «зеленой» химии. Показано, что продукты реакции образуются с высокими выходами, и более того, не требуют дополнительной очистки. Впервые предложен эффективный метод рециклизации 4-иодилбензолсульфоната калия на примере реакции иодметоксилирования стирола.

2. Впервые показано влияние pH среды на образование продуктов окисления 2-иодбензолсульфокислоты. Обнаружено, что окисление в кислой среде приводит к образованию λ^3 -иодана, в то время как окисление в щелочных и нейтральных условиях - к образованию λ^5 -иодана. Впервые проведено исследование структуры 2-иодоксибензолсульфокислоты методом рентгеноструктурного анализа, и показано её циклическое строение.

3. Предложен метод синтеза азидирующего реагента на основе 2-иодбензолсульфокислоты – 1-азидо-1*H*-1 λ^3 -бензо[*d*][1,2,3]иодоксатиол 3,3-диоксида, показана его низкая стабильность в растворах органических растворителей, а также исследована его структура с помощью рентгеноструктурного анализа и показано его циклическое строение. Полученный реагент проявляет высокую реакционную способность в реакции с триизопропил((1-фенилвинил)окси)силаном с образованием α -азидоацетофенона в условиях отсутствия металлокатализа (metal-free).

4. Разработан метод синтеза бензопираноизоксазолов и бензопираноизоксазолинов с использованием каталитических количеств псевдоциклического соединения поливалентного иода. Показано, что 4-толуолсульфонат 2-иодозилбензойной кислоты генерируется *in situ* и является окислителем в данном превращении. Предложен вероятный механизм внутримолекулярной гетероциклизации 2-аллилокси- и 2-пропаргилоксибензальдоксимов, катализируемой псевдоциклическим соединением поливалентного иода.

Практическая значимость:

1. Разработан эффективный метод иодфункционализации непредельных соединений и кетонов с использованием 4-иодилбензолсульфоната калия, соответствующий ряду принципов «зеленой» химии. Разработан простой и удобный метод регенерации 4-иодилбензолсульфоната калия, что соответствует ряду принципов «зеленой» химии.

2. Разработан эффективный метод синтеза 2-иодозилбензолсульфокислоты и 2-иодоксибензолсульфокислоты действием иодной кислоты, периодата натрия и Оксон (Oxone®), показано влияние pH на образование продуктов реакции.

3. Впервые синтезирован сульфoаналог реактива Жданкина – азидирующего агента на основе поливалентного иода, а также показана его высокая реакционная способность на примере триизопропил((1-фенилвинил)окси)силана с образованием α -азидоацетофенона в условиях отсутствия металлокатализа.

4. Разработан метод синтеза фармакофорных бензопираноизоксазолов и бензопираноизоксазолинов в условиях органокатализа соединением псевдоциклического поливалентного иода. Впервые получено и охарактеризовано 18 новых 2-аллилокси- и 2-пропаргилобензальдоксимов и конденсированных бензопираноизоксазолов и бензопираноизоксазолинов. Предложенный метод имеет высокий потенциал для масштабирования в граммовых количествах.

По результатам работы сформулированы **положения, выносимые на защиту:**

1. Метод окислительного иодирования алкенов, алкинов и кетонов с использованием 4-иодилбензолсульфоната калия, а также метод его регенерации в соответствии с принципами «зеленой» химии.

2. Метод синтеза 2-иодозилбензолсульфокислоты и 2-иодоксибензолсульфокислоты действием иодной кислоты, периодата натрия и Оксон (Oxone®). Исследование структуры 2-иодоксибензолсульфокислоты с помощью рентгеноструктурного анализа.

3. Метод синтеза азидирующего агента на основе 2-иодбензолсульфокислоты - 1-азидо-1*H*-1 λ^3 -бензо[*d*][1,2,3]иодоксатиол 3,3-диоксида. Исследование структуры впервые полученного реагента с помощью рентгеноструктурного анализа, а также исследование его стабильности. Изучение реакционной способности разработанного азидирующего агента, образующегося *in situ*, в реакции с триизопропил((1-фенилвинил)окси)силаном с образованием α -азидоацетофенона в условиях *metal-free*.

4. Метод окислительной внутримолекулярной циклизации 2-аллилокси- и 2-пропаргилоксибензальдоксимов с использованием каталитических количеств 4-толуолсульфоната 2-иодозилбензойной кислоты, генерируемого *in situ*, с образованием конденсированных бензопираноизоксазолов и бензопираноизоксазолинов. Механизм протекания окислительной внутримолекулярной циклизации 2-аллилокси- и 2-пропаргилоксибензальдоксимов с использованием каталитических количеств 4-толуолсульфоната 2-иодозилбензойной кислоты.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на 5 специализированных конференциях, симпозиумах и семинарах всероссийского и международного уровней, среди которых выделяются 6th International Conference on Hypervalent Iodine Chemists, Кардиф; Химия и химическая технология в XXI веке: Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, Томск; The XII International Conference On Chemistry For Young Scientists “Mendeleev 2021”, Санкт-Петербург; Всероссийский Конгресс «KOST-2021» по химии гетероциклических соединений, Сочи; VI Северо-Кавказском симпозиуме по органической химии (NCOCS-2022), Ставрополь.

Работа была выполнена при поддержке следующих грантов: Проект РФФИ 16-53-10046 КО_а, Проект №2569 ГЗ «Наука», РФФ №16-13-10081, РФФ №21-73-20031, Госзадание: 075-03-2021-287/4 (2309-21) при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования и фонда DAAD в рамках российско-немецкой программы «Михаил Ломоносов» линия А.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи, 5 материалов докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура работы. Работа изложена на 127 страницах, содержит 18 рисунков, 62 схемы и 3 таблицы. Диссертация состоит из введения, 6 глав, выводов, списка литературы из 229 наименований.

Основное содержание работы

1 Окислительная иодфункционализация алкенов, алкинов и кетонов с использованием 4-иодилбензолсульфоната калия

Алифатические иодиды являются важнейшими строительными блоками в органическом синтезе, однако, известно ограниченное число примеров прямого образования связи I-C_{sp3}. Например, в синтезе ценных α -иодкетонов применяются экологически неблагоприятные соединения, как оксид селена (IV), хлорид ртути (II), аммоний нитрат церия (IV) и другие. Ранее известные методы получения β -иодэфиров также были сопряжены с использованием нерегенерируемых и труднодоступных реагентов или соединений тяжелых металлов. Поэтому, разработка новых удобных экологических методов синтеза различных алифатических иодидов является актуальной задачей.

В работе была исследована реакционная способность 4-иодилбензолсульфоната калия (**1**, PIBS) в реакциях сопряженного электрофильного присоединения к непредельным соединениям, а также в реакциях электрофильного замещения при α -атоме углерода в кетонах. В качестве субстратов были использованы как алифатические, так и ароматические алкены, алкины и кетоны.

4-Иодилбензолсульфонат калия **1** был синтезирован согласно методике, разработанной ранее нашей научной группой (схема 1):

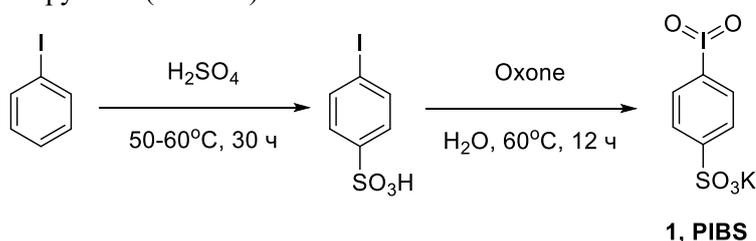


Схема 1 – Синтез 4-иодилбензолсульфоната калия (PIBS)

Далее нами была исследована реакционная способность полученного реагента **1** в реакциях с циклическими **2a** и ациклическими **2b** алкил- и арилзамещенными алкенами (схема 2):

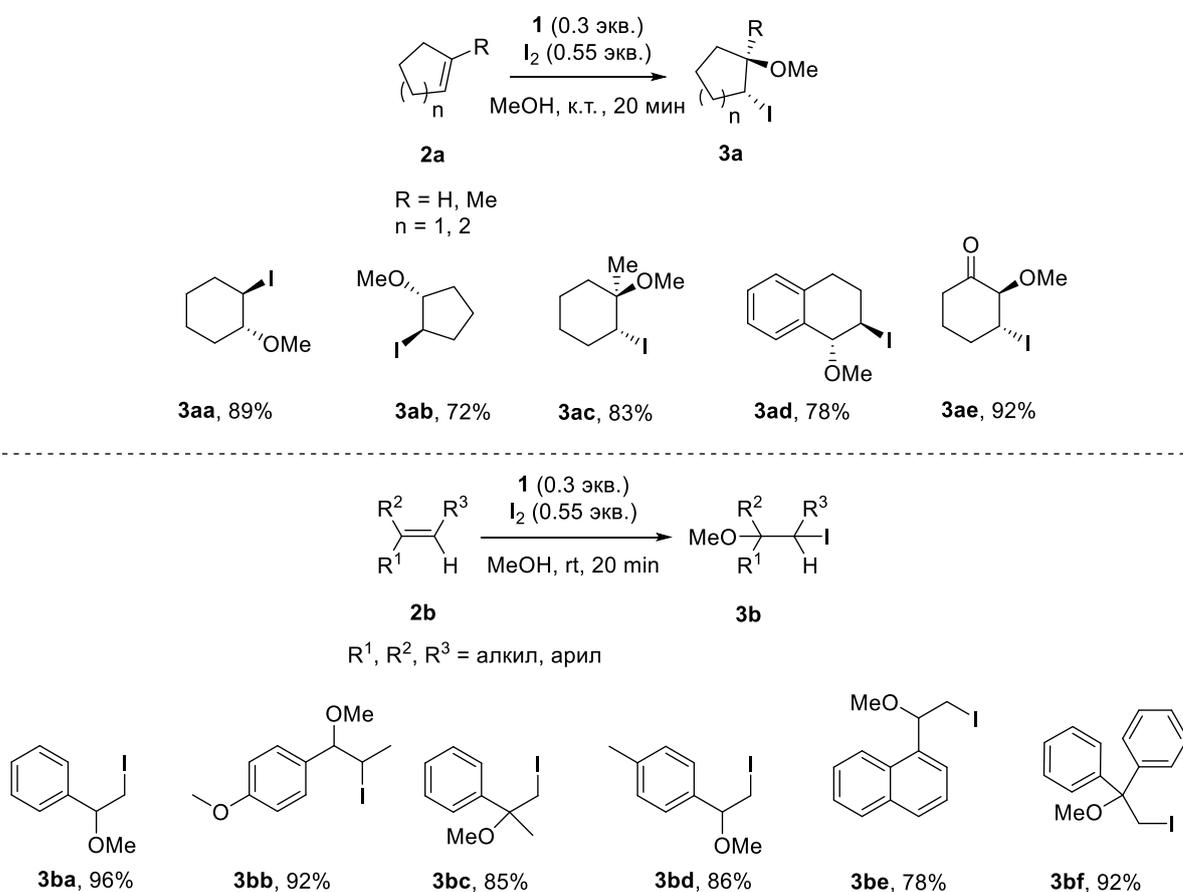


Схема 2 – Иодметоксилирование алкенов с использованием PIBS

Все реакции иодметоксилирования проводились при комнатной температуре в среде метанола. В большинстве случаев реакция завершалась уже через 20 минут, и наблюдалась полная конверсия исходного алкена (**2a** или **2b**) при использовании не более 0.3 экв. PIBS на 1.0 экв. субстрата. После завершения реакции добавлялся CH_2Cl_2 и H_2O , наблюдалось полное растворение остатков PIBS и PIBS-H в водной фазе. После проведения экстракции органический растворитель упаривался, и метоксиидиды **3aa-3ae** и **3ba-3bf** ЯМР-ной чистоты были получены с выходами от хороших до высоких (схема 2).

Иодметоксилирование октена-1 **2bg** и 4-фенил-1-бутена **2bh** протекало с наименьшей региоселективностью. В результате была получена смесь продуктов (**3bg** и **3bh**) присоединения по правилу Марковникова и против правила Марковникова в соотношении 3:1 соответственно (схема 3).

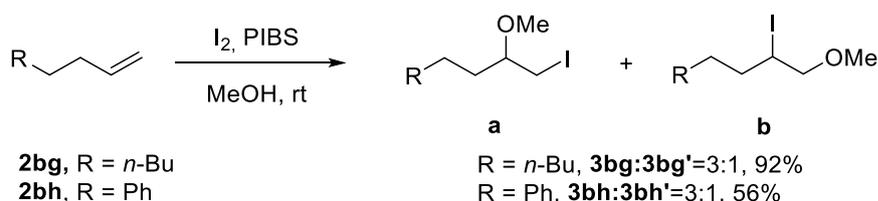


Схема 3 – Иодметоксилирование 4-фенил-1-бутена **2bg** и октена-1 **2bh**

Замена метанола на воду в данных реакциях с алкенами **2c** приводила к образованию иодгидринов **3ca-3cc** с высокими выходами (схема 4).

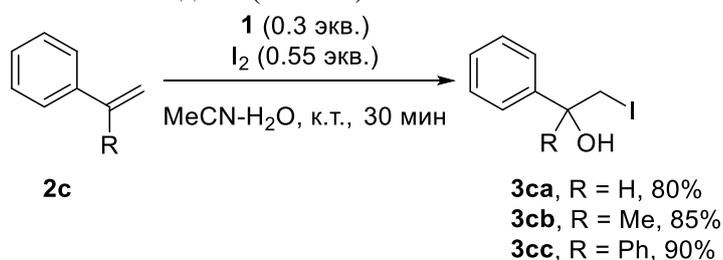


Схема 4 – Иодгидроксилирование алкенов **2c**

В реакциях PIBS с алкинами **4** в присутствии иода, образуются редкие для органического синтеза α,α -диодацетали **5**. Так, фенилацетилен **4a** с эквимольными количествами иода и реагента **1** дает с выходом 74% соответствующий диодацеталь **5a** (схема 5).

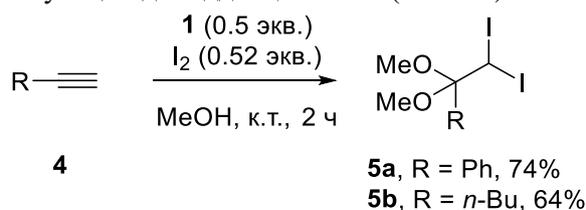


Схема 5 – Синтез геминальных диодацеталей **5**

Полученные моно- (**3**) и диодпроизводные алкоксиалканов (**5**) характеризовались низкой термостабильностью и высокой фоточувствительностью. Так, в некоторых случаях начало разложения продуктов наблюдалось уже после 12 часов хранения при комнатной температуре. Например, производное фенилацетилена **5a** хранится при пониженной температуре не более 10 дней, тогда как алифатический диодацеталь **5b** является крайне нестабильным при хранении и высокочувствительным к свету.

Как было сказано выше, иодкетоны являются ключевыми интермедиатами в синтезе различных функциональных производных карбонильных соединений. Иодирование кетонов **6** до соответствующих иодкетонов **7** с использованием иода и PIBS в ацетонитриле при 60°C в течение 0,5-1 часа в присутствии каталитических количеств серной кислоты протекает согласно схеме 6. В случае иодирования октанона-2 **6a** и дигексилкетона **6b** образуются моно- **7a**, **7b** и диодпроизводные **7a'**, **7b'**. В то же время только моноиодпроизводные **7c** и **7d** образуются в результате иодирования циклогексанона **6c** и ацетофенона **6d** с выходами 66 и 85% соответственно.

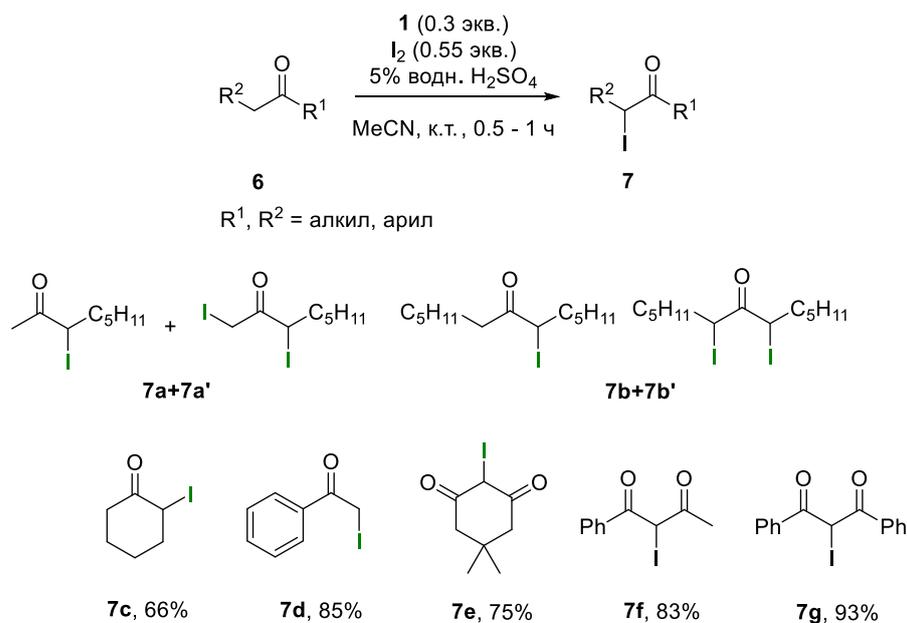


Схема 6 – Иодирование кетонов **6** с использованием PIBS

В случае иодирования 1,3-дикетонов **6e-6g** реакция протекает с высокими выходами 75-93%, однако, иодирование 1-фенил-1,3-бутандиона **6f** протекает неселективно с образованием двух продуктов **7f** и **7f'** в соотношении 3:1 согласно данным анализа ЯМР спектров (схема 7):

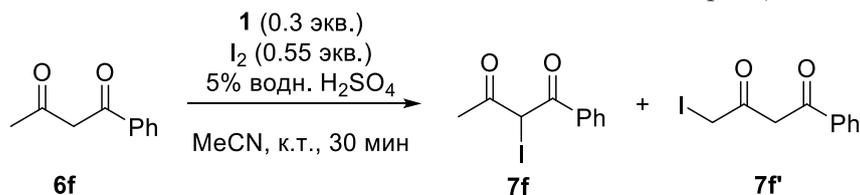
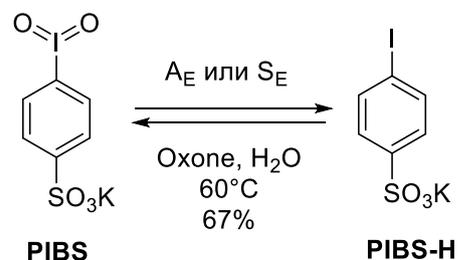


Схема 7 – Иодирование 1-фенил-1,3-бутандиона **2mf**

Замена растворителя с ацетонитрила на хлористый метилен позволила достигнуть желаемой селективности, и моноиоддикетон **7f** был выделен с выходом 83%.

Выходы реакции иодметоксилирования и иодирования кетонов сопоставимы с выходами реакций с использованием других реагентов на основе поливалентного иода, таких как 3-иодозилбензойная кислота и дихлоридиодобензол. Однако целевые продукты, полученные с использованием PIBS, не требовали дополнительной очистки в отличие от реакций, проводимых с дихлоридиодобензолом, где, помимо возможности образования хлорсодержащих побочных продуктов, имеет место образование иодбензола. В случае использования 3-иодозилбензойной кислоты для извлечения продуктов реакции требуется ионообменная смола анионного типа, при этом остатки как самого окислительного реагента, так и его восстановленной формы остаются в смоле, увеличивая количество нежелательных отходов.

В результате реакций иодметоксилирования и иодирования PIBS превращается в его восстановленную форму – PIBS-H, которая может быть легко отделена от продуктов реакции промывкой реакционной массы минимальным количеством воды. Для проверки возможности повторного использования реагента полученный водный раствор PIBS-H обрабатывался Oxone, и PIBS выделялся с выходом 67%. Относительно невысокий выход регенерированного PIBS объясняется тем, что он сам частично растворим в воде, поэтому часть его остается в маточнике после промывания осадка PIBS от избытка Oxone. Так как для регенерации PIBS используется минимальное количество воды и требуется только Oxone, то можно сделать вывод, что рецикл PIBS протекает в максимально мягких для окружающей среды условиях.



Реакционная способность регенерированного **PIBS** была исследована в реакции иодметоксилирования стирола. Реакция проводилась в условиях, описанных ранее, и через 30 минут после добавления субстрата наблюдалась его полная конверсия (согласно ТСХ). Выход 2-иод-1-метокси-1-фенилэтана **3ba** с использованием регенерированного **PIBS** составил 88%, что незначительно ниже выхода, полученного с использованием свежеприготовленного реагента.

Таким образом, исследована реакционная способность водорастворимого реагента – 4-иодилбензолсульфоната калия (**PIBS**) – в реакциях иодфункционализации алкенов, алкинов и кетонов. Разработана эффективная простая методика получения ценных метоксиидов, дииоддиацеталей и α -кетонов, а также удобная методика рециклизации 4-иодилбензолсульфоната калия.

2 Синтез и структура поливалентных производных иода на основе 2-иодбензолсульфокислоты

Описанные в аналитическом обзоре коммерчески доступные 2-иодоксibenзойная кислота (**IBX**) и реактив Десс-Мартина (**DMP**) являются мягкими окислителями различных органических субстратов, однако, обладают либо низкой растворимостью в органических растворителях и взрывоопасны (**IBX**), либо чувствительны к влаге (**DMP**). Также эти реагенты обычно не применимы для каталитических реакций из-за низкой реакционной способности и жестких условий, требующихся для их образования *in situ*. В 2009 году в поисках более безопасного и удобного в использовании аналога **IBX** для окисления первичных и вторичных спиртов была предложена высокоактивная каталитическая система на основе 2-иодоксibenзолсульфокислоты (**3a**, **IBS**), которая оказалась более эффективной по сравнению с **IBX**. В дальнейшем **IBS** использовался в качестве катализатора, генерируемого *in situ*, для большого количества окислительных превращений, как например, окисление бензильных С-Н связей или алканов, окисление фенолов до 1,2-хинонов, циклизация и кросс-сочетание, региоселективная деароматизация 2-замещенных фенолов до 1,2-бензохинонов или их циклодимеров.

Первые попытки выделить **IBS** в индивидуальном виде были предприняты в 2006 году, и было использовано 2 метода (схема 8): 1) окисление 2-иодбензолсульфокислоты с применением **Oxone** и 2) гидролиз псевдоциклического реагента метил 2-иодилбензолсульфоната. Хотя гидролиз метилового эфира сульфокислоты приводил к образованию 2-иодоксibenзолсульфокислоты (**IBS**) и метанола, но выделить **IBS** в индивидуальном виде не представлялось возможным, так как он окислял образующийся спирт с восстановлением до 2-иодозилбензолсульфокислоты. В то же время прямое окисление с **Oxone** приводило к образованию желаемого продукта, однако, он был значительно загрязнен неорганическими примесями – продуктами трансформации **Oxone**. К тому же **IBS** оказался нерастворимым в слабополярных растворителях (дихлорметан, хлороформ и т. д.) и высокореакционноспособным по отношению к полярным растворителям (ацетонитрил, ДМСО, метанол), что делает процедуру его очистки и выделения весьма трудной задачей. Таким образом высокореакционноспособный реагент поливалентного иода не был выделен в индивидуальном виде, чья структура помогла бы выявить характеристики, влияющие на его высокую активность.

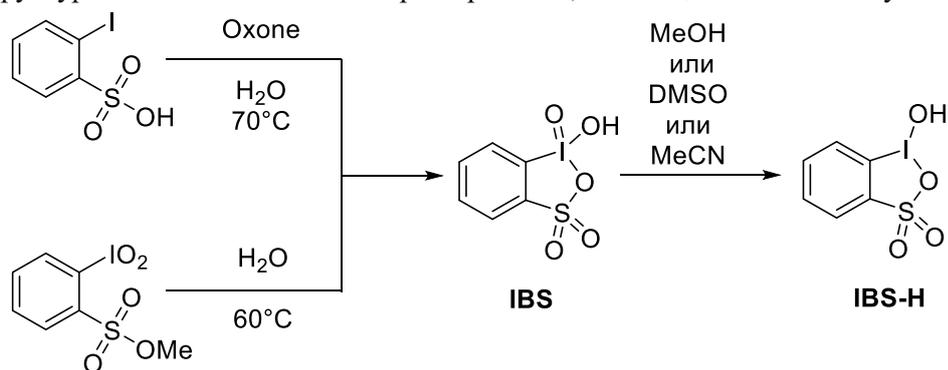


Схема 8 – Подходы к синтезу **IBS**

Согласно литературным данным 2-иодоксibenзолсульфокислота (**IBS**) обладает высокой реакционной способностью, поэтому наиболее целесообразным подходом к её синтезу является окисление. Так, мы проводили окисление натриевой соли 2-иодбензолсульфокислоты **8**, полученной по известной методике, 6 методами.

За основу первого метода была взята ранее известная методика окисления, разработанная в лаборатории профессора Жданкина. Однако в данном случае 2-иодоксibenзолсульфокислота была

выделена в смеси с большим количеством неорганических примесей (преимущественно Охоне), как и было описано ранее. Во-первых, это было обусловлено количеством вовлекаемого во взаимодействие Охоне по отношению к субстрату (3:1). Таким образом продукт загрязнялся непрореагировавшим окислителем и продуктами его восстановления. Во-вторых, в действительности и продукт, и примеси являются водорастворимыми, и наконец, **IBS** является чрезвычайно активным окислителем и способен окислять органические растворители, что усложняет задачу разделения. Тем не менее, мы провели несколько экспериментов с использованием быстрой экстракции целевого продукта ацетонитрилом и показали, что при хранении или длительном контакте с органическими растворителями **IBS** восстанавливается до гетероциклического соединения иода (III) – **IBS-H**. Так, на спектрах ЯМР ^1H зафиксирована смесь соединений, в которой присутствуют два вещества в соотношении около 2.8:1. Минорным из них является 2-иодбензолсульфонат натрия **8**, о чем свидетельствуют характерные мультиплеты – дублет-дублет-триплет-триплет – в области 8.0 м.д., 7.6 м.д., 7.4 м.д. и 7.1 м.д. соответственно. Это может быть связано с неполной конверсией реакции окисления либо с восстановлением **IBS** до исходной 2-иодоксибензолсульфокислоты или её соли за счет окисления одного из компонентов смеси (схема 9).

Важно, что целевой продукт иода (V) на спектре не присутствует, что означает его высокую реакционную способность. Так, мажорным продуктом данной реакции является трехвалентное производное 2-иодбензолсульфокислоты – **IBS-H**.

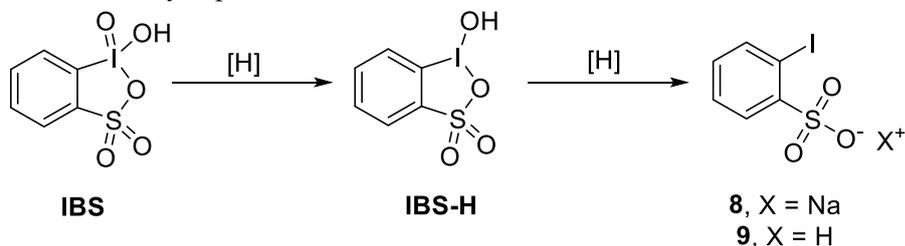


Схема 9 – Этапы восстановления 2-иодоксибензолсульфокислоты (**IBS**)

Далее нами был апробирован второй метод окисления 2-иодбензолсульфоната натрия в ацетонитриле, применявшийся в каталитическом варианте для реакции деароматизации фенолов. В данном случае использовался 20-кратный избыток Охоне, но, к сожалению, к желаемому результату данный способ не привел: на спектре ЯМР ^1H снова была зафиксирована смесь продуктов иода (III) и (V), поэтому данная методика была сочтена нецелесообразной.

Поскольку использование органических растворителей (в частности ацетонитрила) при выделении желаемого продукта приводило к побочным реакциям, было решено использовать только воду. При этом воды необходимо брать столько, чтобы при данном объеме растворялся весь Охоне. Мы также уменьшили количество Охоне, необходимого для окисления 2-иодбензолсульфоната натрия, более чем в 2 раза по сравнению с первым методом, чтобы избежать загрязнения целевого продукта. Стоит отметить, что при использовании данного метода получения **IBS** (метод №3) время реакции значительно увеличилось. На 1 экв. натриевой соли 2-иодбензолсульфокислоты **8** было взято 1.2 экв. Охоне, который растворяли в 1 мл воды. Данный раствор медленно приливали к субстрату, при этом нагревая реакционную массу до 70 °С. Соль полностью растворялась, однако, спустя 15 минут образовывался желтоватый осадок. Продолжали перемешивать еще в течение 6 часов при 70 °С, при этом цвет реакционной массы менялся от желтого к белому. Далее горячую реакционную массу центрифугировали, маточник оставляли на воздухе при комнатной температуре, начинали выпадать кристаллы 2 типов: игольчатые и мелкозернистые. Было выяснено, что именно игольчатые кристаллы являются продуктом реакции, которые вручную отделяли и сушили на воздухе. Таким образом, удалось добиться 66% выхода калиевой соли целевой 2-иодоксибензолсульфокислоты в выделенном продукте. Для выделенного продукта был проведен рентгеноструктурный анализ (рисунок 1):

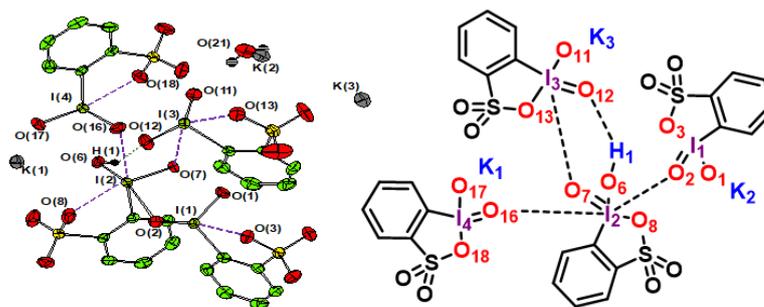


Рисунок 1 – Результаты рентгеноструктурного анализа 2-иодоксибензолсульфо кислоты **IBS·K** и изображение структуры ChemDraw

Согласно PCA, продукт представляет собой калиевую соль целевого продукта **IBS**. Структура каждой независимой единицы кристалла продукта состоит из 4 молекул, связанных между собой достаточно сильными вторичными взаимодействиями I=O---I. Каждая молекула представляет собой пятичленное гетероциклическое соединение иода (V) с длиной эндоциклической связи I-O 2,49-2,60Å.

В дальнейшем были предложены иные методы по окислению 2-иодбензолсульфоната натрия **8** с помощью отличных от Охопе окислителей, чтобы избежать контаминации неорганическими примесями. Все дальнейшие синтезы проводились и использованием дейтерированных растворителей для возможности отследить ход реакции посредством ЯМР ^1H спектроскопии. По методу №4 окисление проводилось при нагревании с иодной кислотой. После 12 часов проведения реакции на спектре были отмечены сигналы 2-иодоксибензолсульфо кислоты (дублет на 8.2 м.д., мультиплет на 7.94 м.д., триплет на 7.82 м.д.) и сигналы от исходного 2-иодбензолсульфоната натрия **8**. Поскольку окисление прошло не полностью, было решено продолжать нагревание и добавить 20% иодной кислоты по отношению к субстрату. В результате была достигнута конверсия 65%. Дальнейшее нагревание и добавление кислоты не привело к увеличению степени конверсии, и было обнаружено согласно ЯМР ^1H спектроскопии, что в данных условиях образуется неразделимая смесь продуктов **IBS+IBS-H** и исходного соединения **8**.

Окисление по методу №5 также проводилось с использованием иодной кислоты, однако был изменен субстрат, а именно: натриевая соль 2-иодбензолсульфо кислоты **8** была переведена в кислоту **9g** посредством катионного обмена с Amberlyst 15 (H^+). Данная процедура проводилась с целью устранить нежелательное присутствие катиона натрия, который мог образовывать соли, и тем самым, затруднять процесс выделения целевого продукта. Окисление кислоты **9** проводилось при температуре 60°C в дейтерированной воде, чтобы иметь возможность отследить ход реакции. Так, через 5 часов нагревания наблюдалась полная конверсия исходной 2-иодбензолсульфо кислоты, однако, продуктом реакции оказалось известное соединение иода (III) - 2-иодозилбензолсульфо кислота (**IBS-H**) (схема 10)

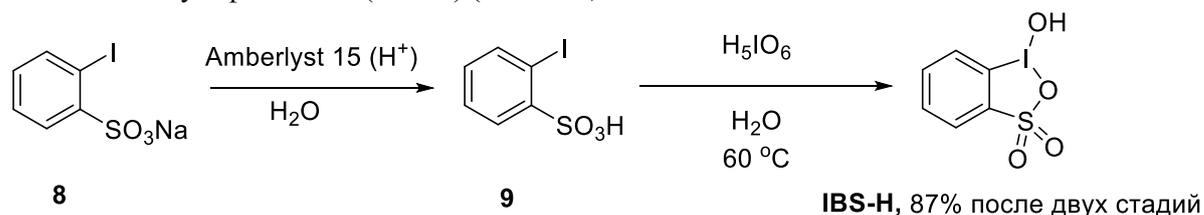


Схема 10 – Синтез 2-иодозилбензолсульфо кислоты **IBS-H**

Продукт **IBS-H** выпадал в осадок при охлаждении реакционной массы до комнатной температуры, отфильтровывался и промывался небольшим количеством охлажденной воды. Выход 2-иодозилбензолсульфо кислоты составил 87% после двух стадий.

Также нами было проведено окисление 2-иодбензолсульфоната натрия с использованием периодата натрия в качестве окислителя при идентичных методу №3 условиях. Так, окисление 2-иодбензолсульфоната **8** протекает успешно, при этом образуется только целевой продукт, и конверсия составляет практически 100%. Для выделения целевого продукта **IBS** также применялся метод осаждения неорганических примесей, образовавшихся в результате реакции. Так, водный раствор, содержащий натриевую соль **IBS**, обрабатывался раствором нитрата серебра для осаждения ионов I^- , IO_3^- и IO_4^- , которые удалялись фильтрованием. Маточный раствор

концентрировали до половины исходного объема и оставляли на несколько дней для образования микрокристаллического осадка. В результате целевая натриевая соль 2-иодоксибензолсульфо кислоты $\text{IBS}\cdot\text{Na}$ была выделена с 61% выходом.

Таким образом, из предложенных шести методов получения IBS наиболее предпочтительным является окисление 2-иодбензолсульфоната натрия с использованием периодата натрия в воде при температуре 60 °С (метод №6). Структура IBS впервые доказана с использованием рентгеноструктурного анализа. Показано, что окисление 2-иодбензолсульфо кислоты в кислых условиях среды приводит к образованию соединения иода (III), тогда как окисление натриевой соли 2-иодбензолсульфо кислоты в нейтральных условиях даёт соединение иода (V). В ходе работы нами был обнаружен более эффективный метод получения 2-иодозилбензолсульфо кислоты по сравнению с ранее описанными.

3 Дизайн нового реагента поливалентного иода (III) для прямого азидирования органических субстратов

Первый органический азид был синтезирован и описан в 1864 году П. Гриссом, и с тех пор данный класс соединений нашел широкое применение в различных областях науки и технологий. Азидная группа значительно представлена в природных и биологически активных соединениях, её наличие и количество обуславливает ценность для энергоёмких технологий. Органические азиды используются в синтетической химии в качестве прекурсоров аминов и нитренов, что делает ключевыми строительными блоками. На сегодняшний день известно множество методов синтеза алифатических азидов и их превращений. Существующие методы синтеза алифатических азидов можно разделить на два типа: косвенные и прямые. Однако, оба эти подхода обладают существенными недостатками, как например, префункционализация и жёсткие условия реакций для косвенных методов получения азидов, и металлокатализ и потенциальная взрывоопасность для прямых методов азидирования. Поэтому разработка новых т.н. «трансфер-реагентов», которые позволяли бы легко вводить напрямую азидогруппу в различные органические молекулы, в т.ч. на последних стадиях полного синтеза, является крайне актуальной задачей.

Одним из наиболее перспективных подходов к синтезу алифатических азидов является использование азидирующих соединений поливалентного иода (СПИ), за счет их окислительных свойств и экологически благоприятной природы. Только оригинальный азидоидинан – реагент Жданкина – зарекомендовал себя как высоко реакционноспособный и удобный «трансфер-реагент» для направленного азидирования различных органических соединений, включая природные соединения со сложной структурой и лабильными функциональными группами. Об этом свидетельствует количество цитирований первой публикации, описывающей его синтез и свойства (195 цитирований согласно базе данных WoS, 201 цитирование согласно базе данных Scopus). Стоит отметить, что данный реагент обладает существенным недостатком (в некоторых работах отмечаются случаи взрывов при работе), поэтому разработка его аналогов и исследование их реакционной способности привлекает значительное внимание учёных со всего мира.

В продолжение работ, посвященных соединениям поливалентного иода на основе 2-иодбензолсульфо кислоты и 4-иодбензолсульфо кислоты, мы продолжили исследования по разработке высокорекционных СПИ для переноса функциональных групп, как например, N_3 -, CF_3 -, NC - и т.д. Синтез, реакционная способность и актуальность оригинальных «трансфер-реагентов» (например, реагента Жданкина) была освещена в аналитическом обзоре и отмечены некоторые закономерности. Так, реагент Жданкина широко применяется в различных реакциях азидирования преимущественно по радикальному механизму, метод его синтеза представляется простым в воспроизведении, но при всех его преимуществах существует весомый недостаток его использования – потенциальная взрывоопасность при нагревании выше 130 °С или физическом воздействии. В то же время, согласно расчетным данным сульфоаналоги реагентов Тогни («трансфер-реагент» CF_3 -группы) являются потенциально более реакционноспособными в реакциях трифторметилирования, чем оригинальные реагенты Тогни. Аналогично мы считаем, что сульфоаналог реагента Жданкина (thia-ABX) является более реакционноспособным по сравнению с его предшественником (ABX), а значит, сульфоаналог реагента Жданкина может быть очень эффективно применен для функционализации различных органических субстратов, включая пространственно-затрудненные природные молекулы.

Наши исследования в поиске метода синтеза целевого азидирующего реагента были начаты с применения классического подхода с использованием TMSN_3 (схема 11):

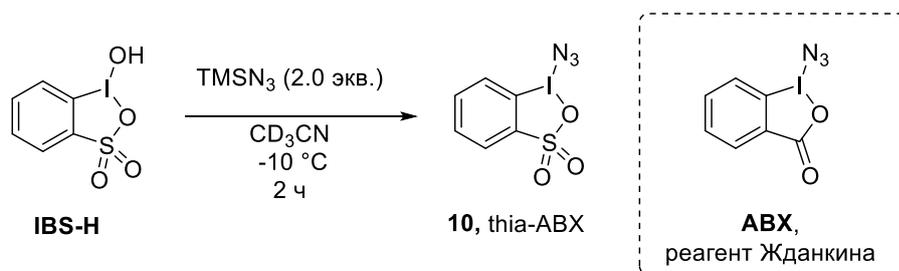


Схема 11 – Метод синтеза thia-ABX

В качестве растворителя использовался дейтерированный ацетонитрил для отслеживания хода реакции посредством ЯМР-спектроскопии. Так, нами было обнаружено, что исходное соединение иода (III) **IBS-H** (рисунок 2, спектр 6) в CD_3CN после добавления 2 экв. TMSN_3 практически полностью растворялось и изменяло цвет с бесцветного на желтоватый, что свидетельствует о протекании реакции. Действительно, спектры ЯМР ^1H показали, что спустя 3 минуты после начала реакции наблюдается полная конверсия исходного соединения с образованием некоторого продукта поливалентного иода **10** (рисунок 2, спектр 5). Наличие поливалентного иода (III) в дальнейшем нами также было доказано ЯМР ^{13}C : химический сдвиг характерного пика C-I равен 112.9 м.д. Однако, соединение **10** оказалось нестабильным в растворе, и уже спустя 60 минут после начала реакции мы фиксировали продукт восстановления **9** (рисунок 2, спектр 4). Для того, чтобы понять, насколько стабильно при хранении соединение **10** в растворах и при более высокой температуре, ЯМР ампула была оставлена в морозильной камере (-28°C) и спустя неделю снова записан спектр ЯМР ^1H (рисунок 2, спектр 3), тоже самое было проделано и для ампулы с веществом **9** (рисунок 2, спектр 2).

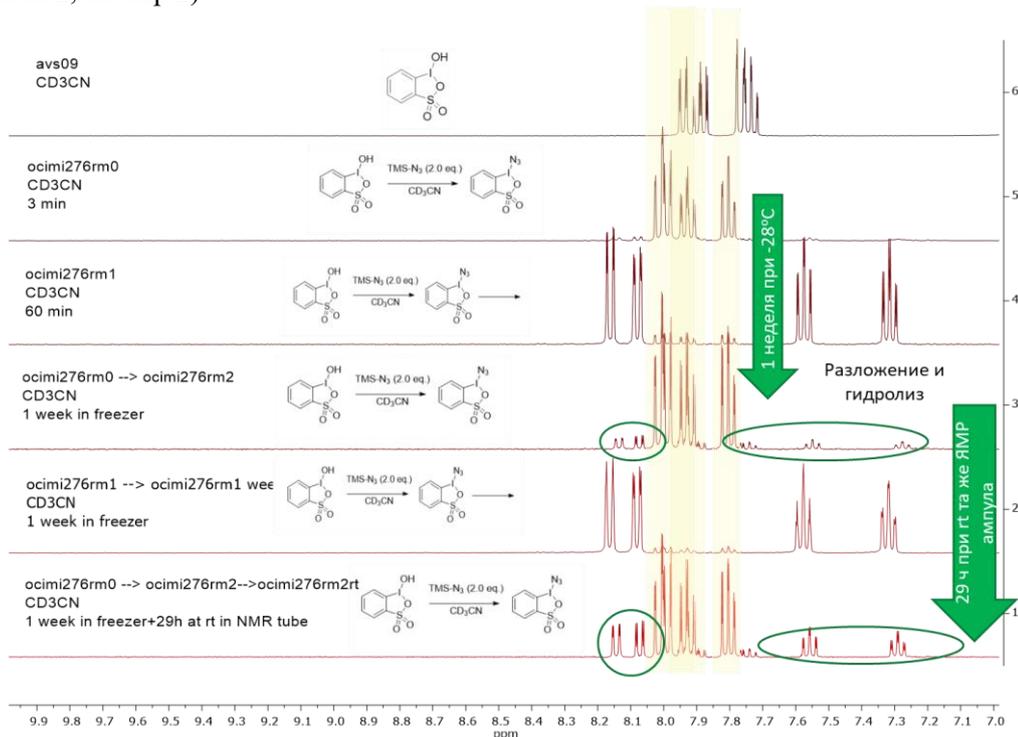


Рисунок 2 – ЯМР ^1H анализ реакционных масс реакции азидирования 2-иодозилбензолсульфо кислоты (**IBS-H**)

Согласно спектральным данным, соединение **10** достаточно стабильно в растворе CD_3CN при температуре -28°C , однако, на ЯМР ^1H спектре также наблюдаются сигналы, соответствующие продукту восстановления **12** и продукту гидролиза – исходному соединению иода (III) **IBS-H**, в соотношении **IBS-H:10:9**=1:26:2. Протекание гидролиза нами было подтверждено экспериментально простой обработкой водой с образованием **IBS-H**. Также мы предполагаем, что разложение продукта **10** при хранении возможно из-за избытка TMSN_3 в реакционном растворе согласно реакциям разложения поливалентных геминальных иодидазидов (схема 12).

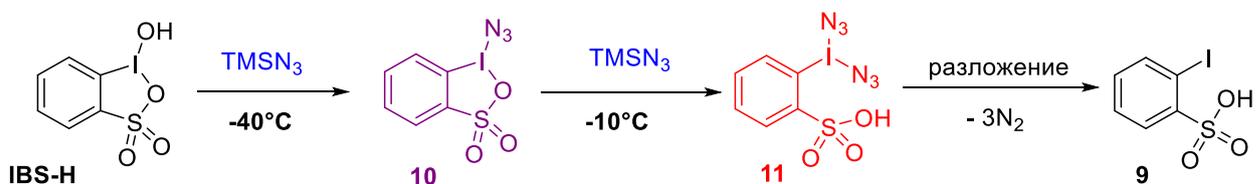
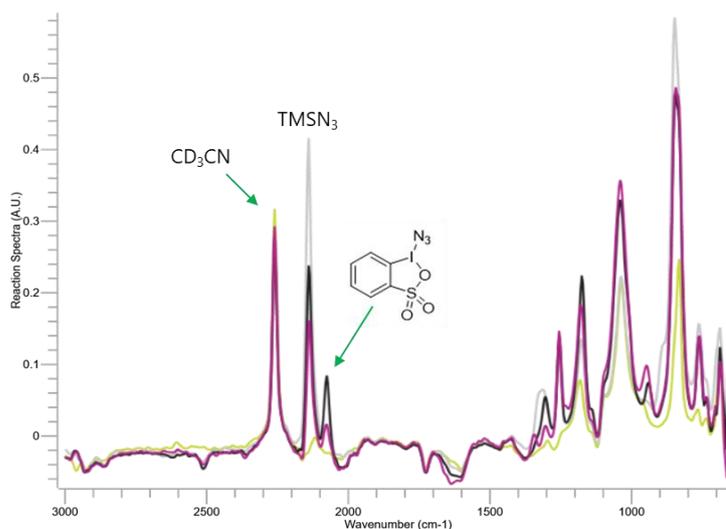


Схема 12 – Предполагаемый процесс разложения азидоиодинана **10**

На спектре 1 (рисунок 2) уже спустя 29 часов при комнатной температуре количество соединения **9** значительно увеличилось (соотношение **IBS-H:10:9**=1:12.5:4.5), что говорит о нестабильности соединения **10** в растворе при комнатной температуре.

В то же время нами был проведен ИК-мониторинг процесса азидирования 2-иодозилбензолсульфо кислоты (**IBS-H**) в идентичных ЯМР-мониторингу условиях (рисунок 3).

Рисунок 3 – ИК-мониторинг реакции азидирования 2-иодозилбензолсульфо кислоты. Цветовые обозначения: желтый – исходное соединение **IBS-H** в CD_3CN , серый – реакционная масса сразу после добавления TMSN_3 , черный – реакционная масса с максимальной концентрацией продукта **10**, лиловый – конец реакции



На ИК-спектрах в разные промежутки времени чётко определяются характерные для N_3 -группы полосы поглощения.

Так, полоса поглощения TMSN_3 в CD_3CN составляет 2138 см^{-1} , тогда как для продукта реакции **10** в CD_3CN – 2076 см^{-1} . Согласно трендам концентрации реагентов и образующихся продуктов реакции, TMSN_3 расходуется наиболее быстро в первые минуты, далее медленнее, в то же время максимальное содержание продукта **10** наблюдается спустя 3 минуты после добавления TMSN_3 затем его концентрация медленно падает, но концентрация продукта **9** (1343 см^{-1}) начинает расти.

Далее нами была проведена идентификация продукта разложения **9**, для чего была получена 2-иодбензолсульфо кислота (схема 13), которая добавлялась непосредственно в ЯМР-ампулу с реакционной смесью с основным продуктом **10**. Интегральная интенсивность продукта восстановления **9** значительно возрастала, и мы не наблюдали дополнительных сигналов, что позволяет сделать вывод, что соединение **9** – 2-иодбензолсульфо кислота. Более того, согласно спектру ЯМР ^{13}C обнаруживается характерный пик одновалентных соединений иода C-I (92.3 м.д.).

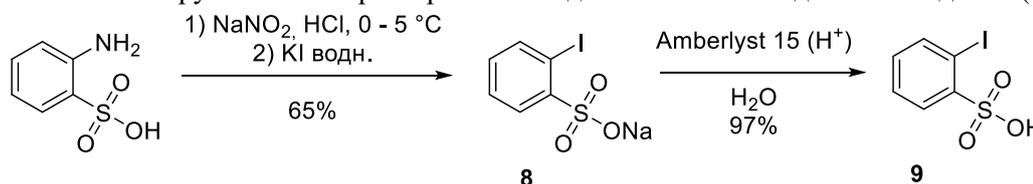


Схема 13 – Получение 2-иодбензолсульфо кислоты **9**

Для того, чтобы исключить разложение целевого thia-ABX (**10**), а в частности, избежать возможного образования нестабильного иоддиазида **11**, мы добавляли 1.1 экв. TMSN_3 и отслеживали ход реакции посредством ЯМР ^1H в идентичных временных интервалах (таблица 1, №2). Полная конверсия исходного 2-иодозилбензолсульфо кислоты достигалась уже спустя 5 минут, при этом целевой продукт практически не восстанавливался спустя 60 минут после начала реакции. В данном случае целевой азидоиодинан **10** был более стабильным в растворе по сравнению с экспериментом, где использовалось 2 экв. TMSN_3 . Данный факт позволяет сделать вывод о том, что

избыток триметилсилиазида участвует в дальнейшей реакции, провоцируя разложение конечного продукта.

На следующем этапе мы проводили оптимизацию получения целевого азидопроизводного **10** (схема 14) с варьированием растворителя, температуры и количества TMSN_3 в равные промежутки времени (таблица 1, №1-12), также исследовали медленное добавление азидирующего агента (таблица 1, №13) и проводили реакцию в отсутствие растворителя (таблица 1, №14).

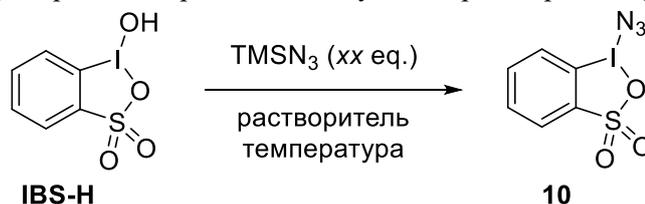


Схема 14 – Общая схема азидирования 2-иодозилбензолсульфокислоты **IBS-H**

Таблица 1 – Оптимизация условий синтеза

№	TMSN_3 (eq.)	Растворитель	T, °C	Время, мин	Соотношение IBS-H:10:9 (ЯМР ^1H)
1	2.0	CD_3CN	-10	5	0:98:2
				60	0:9:91
2	1.1	CD_3CN	-10	5	0:77:23
				60	0:95:5
3	1.1	CH_3CN	-10	10	16:63:21
				60	19:43:38
4	1.1	1,2-DCE	-10	10	74:9:17
				60	9:3:88
5	1.1	CH_3NO_2	-10	10	31:68:1
				60	35:43:22
6	1.1	CH_3NO_2	rt	10	21:33:46
				60	9:11:80
7	1.1	CH_3NO_2	-40	10	37:18:45
				60	63:36:1
8	2.0	CH_3NO_2	-10	10	24:74:2
				60	31:65:4
9	1.1	HFIP	-10	10	38:59:3
				60	42:46:12
10	1.1	HFIP	rt	10	34:56:10
				60	0:1:99
11	1.1	HFIP	-40	10	33:58:9
				60	45:54:1
12	2.0	HFIP	-10	10	26:73:1
				60	37:61:2
13 ^[a]	1.1	CH_3CN	-10	30	11:28:61
14 ^[b]	8	-	-50	40	0:100:0

^[a] медленное добавление TMSN_3 в течение 15 минут; ^[b] измерения ЯМР ^1H проводились при -40°C

Использование свежепергенанного и осушенного ацетонитрила не приводило к идентичным результатам, как в случаях с CD_3CN (таблица 1, №1-3, 13). Также неудовлетворительные результаты были получены при использовании 1,2-DCE в качестве растворителя, в данном случае мы наблюдали быстрое восстановление продукта (таблица 1, №4). Применение MeNO_2 и HFIP привело к значительному снижению скорости восстановления при пониженных температурах (таблица 1, №5-12), однако, также наблюдалось увеличение исходного продукта с течением времени, что может быть связано с гидролизом целевого азидопроизводного. Медленное добавление азидирующего агента к субстрату также не приводило к увеличению выхода целевого продукта: в данном случае в реакционной смеси преобладал продукт **9** (таблица 1, №13). В дополнение, нами было проведено азидирование исходной 2-иодозилбензолсульфокислоты без использования растворителя с целью обнаружить возможный интермедиат – иоддиазид **11** (схема 12), однако, нами был зафиксирован

только целевой продукт **10** в ЯМР ^1H , ^{13}C спектрах (таблица 1, №14). Более того, мы провели ИК-мониторинг данной реакции, и фиксировали 3 характерных полосы поглощения, соответствующие N_3 -группам (рисунок 4): 2157, 2138, 2116 cm^{-1} . Согласно ИК-спектру индивидуального TMSN_3 полоса поглощения N_3 -группы равна 2116 cm^{-1} . Об этом же свидетельствуют незначительные изменения концентрации вещества с полосой поглощения 2116 cm^{-1} (рисунок 4, синяя кривая), поскольку реакция проводится в 8-кратном избытке азидирующего агента.

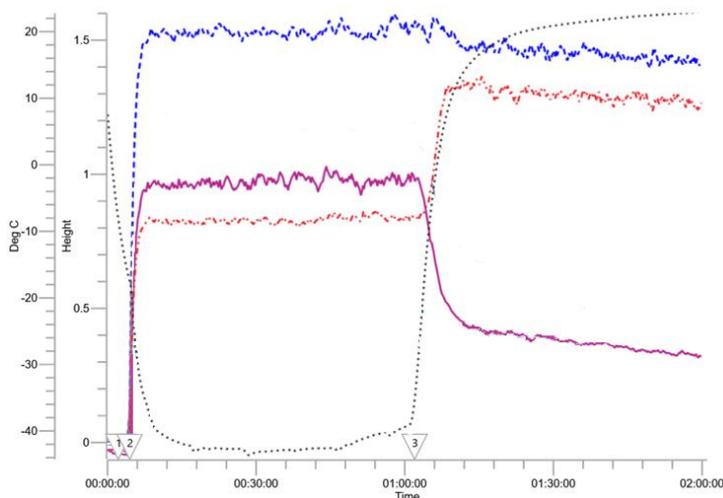


Рисунок 4 – ИК-мониторинг реакции азидирования в отсутствие растворителя (цветовые обозначения: 2157 cm^{-1} , 2138 cm^{-1} , 2116 cm^{-1} , °C; диапазоны времени: №1 – начало мониторинга, №2 – добавление TMSN_3 , №3 – удаление охлаждающей бани)

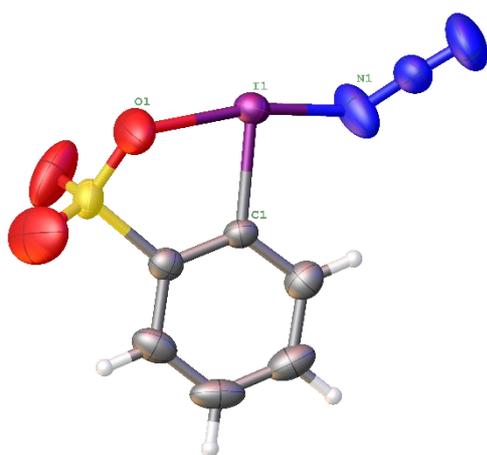
Наиболее интересными представляются полосы поглощения 2157 и 2138 cm^{-1} , поскольку при повышении температуры происходит одновременное уменьшение и увеличение их концентраций соответственно. Очевидно, соединение

10 (2157 cm^{-1} , рисунок 4, лиловая кривая) преобразуется в соединение **11** (2138 cm^{-1} , рисунок 4, красная кривая) согласно схеме 12.

Стоит отметить, что нами также наблюдалось выделение газа при нагревании реакционной смеси до комнатной температуры, что соответствует нашим предположениям о разложении иоддиазида **11** до 2-иодбензолсульфокислоты **9**. Получение в результате ИК-мониторинга наблюдения также согласуются с данными ЯМР ^1H спектроскопии.

Наличие большего количества 2-иодбензолсульфокислоты спустя 5 минут после начала реакции по сравнению с 60 минутами в некоторых случаях (таблица 1, №2, 7, 11) мы связываем с «мёртвым» временем и условиями до съемки ЯМР спектров.

Таким образом, все попытки выделить целевое соединение thia-ABX в индивидуальном виде и провести анализ физических свойств нам на данный момент не удалось, однако было показано, что целевой азидоидинан **10** является малостабильным в растворах, восстанавливаясь до 2-иодбензолсульфокислоты с течением времени при температурах выше 0°C. Согласно полученным данным, оптимальными условиями в синтезе thia-ABX (**10**) являются использование CD_3CN и 1.1 экв. TMSN_3 при -10°C, однако, применение дейтерированного растворителя в дальнейших реакциях нерентабельно, поэтому использование нитрометана в качестве растворителя и 2 экв. TMSN_3 при -10°C является наиболее целесообразным. Также нами проведены исследования механизма реакции, и показано, что интермедиатом в реакции восстановления является иоддиазид **11**.



Несмотря на низкую стабильность в растворах, нам удалось достичь необходимой концентрации **10** для кристаллизации продукта. Так, нами были получены желтые прозрачные кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа (рисунок 5).

Рисунок 5 – Результаты PCA 1-азидо-1*H*-1 λ^3 -бензо[*d*][1,2,3]иодоксотиола 3,3-диоксида

Согласно данным PCA длина связи I-O в соединении **10** составляет 2,323 Å, что приблизительно на 0,2 Å длиннее, чем у 1-азидо-3,3-бис(трифторметил)-1,3-дигидро-1 λ^3 -бензо[*d*][1,2]иодоксила, и, соответственно, имеет более ионный характер (в том числе в сравнении с оригинальным реагентом Жданкина, в котором электроотрицательные свойства карбонильной группы выражены слабее по сравнению с двумя трифторметильными группами и сульфоновой

группой). В то же время связь I-N составляет 2,085 Å, что приблизительно короче на 0,1 Å, чем у упомянутого бистрифторметильного азидоиодидана. Укорачивание связи I-N, вероятно, будет способствовать ионным процессам, по сравнению с более длинными связями между лигандом и иодным центром в азидоиодиданах. Углы вокруг иодного центра в сравниваемых азидоиодиданах практически идентичны и соответствуют типичной T-форме λ^3 -иоданов: N-I-O 168.8° (против бистрифторметильного производного 169.5°), N-I-C 90.8° (90.6°) и C-I-O 78.0° (78.9°).

Поскольку соединение **10** является нестабильным веществом, мы проводили исследование его реакционной способности в условиях *in situ* в реакциях азидирования кетонов. Модельным субстратом в данных превращениях выступал ацетофенон **12**, т.к. имеются необходимые литературные данные для идентификации предполагаемых продуктов реакции. Предварительные результаты были не обнадеживающими, продукты азидирования присутствовали в реакционной массе лишь в следовых количествах. Однако конверсия ацетофенона составила менее 50%, основным продуктом реакции был 2-оксо-2-фенилэтил 2-иодбензолсульфонат **13**, что было доказано с помощью ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , HRMS, ИК (схема 15).

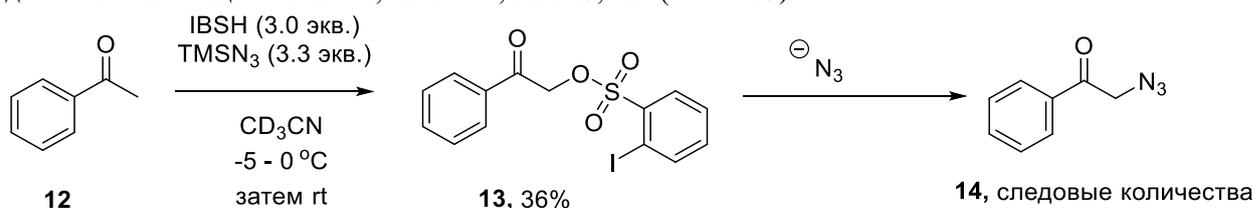


Схема 15 - Предполагаемый механизм реакции азидирования кетонов

Далее мы проводили реакцию нуклеофильного замещения полученного эфира **13** с азидом натрия в ацетоне для оценки нуклеофугности 2-иодбензолсульфонатной группы (схема 16):

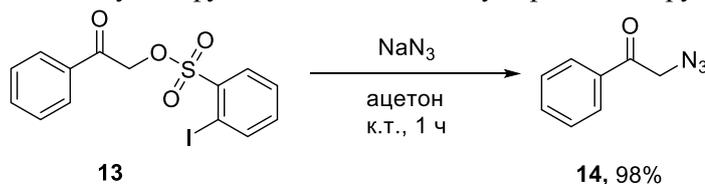


Схема 16 – Получение 2-азидо-1-фенилэтан-1-она **14**

Реакция протекала менее 1 часа с количественным выходом 2-азидо-1-фенилэтан-1-она **14**. Также мы экспериментально исключили возможность образования подобного сложного сульфонатного эфира в реакции между 2-иодозилбензолсульфокислотой и ацетофеноном, соответственно, присутствие триметилсилилазида является необходимым условием для образования эфира **13**.

Очевидно, енолы в реакциях с электрофильными реагентами являются более реакционноспособными субстратами, поэтому мы получили согласно схеме 17 триизопропилсилиленоловый эфир **15**, который в дальнейшем использовали в качестве модельного субстрата:

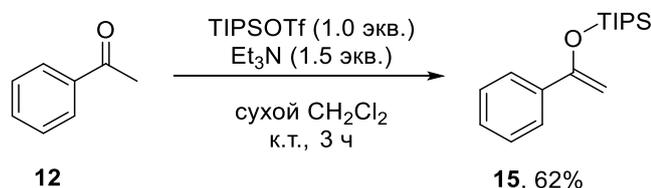


Схема 17 – Получение триизопропил ((1-фенилвинил)окси)силана **15**

Далее мы использовали ранее описанные оптимальные условия для максимального образования thia-ABX (**10**) в реакциях *in situ* азидирования синтезированного енола **15**, а также варьировали количества участвующих реагентов, добавки, растворитель и время реакции (схема 18):

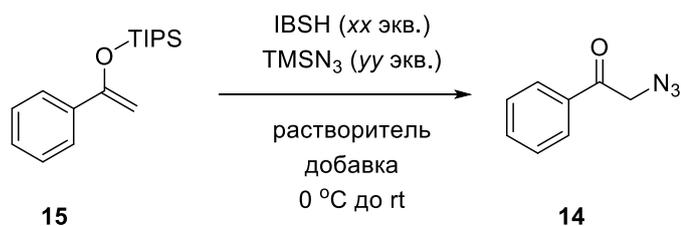


Схема 18– Получение 2-азидо-1-фенилэтан-1-она из соответствующего енола

При использовании более чем 3-х кратного избытка IBSH и 8-кратного избытка TMSN_3 нами был получен целевой азид **14** с ЯМР выходом 58% (таблица 2, №1). При уменьшении их количеств более, чем в 2 раза нами был получен практически идентичный результат (таблица 2, №2). В то же время без использования СПИ реакция не протекает (таблица 2, №3), а это значит, что образование азидиоидинана **10** является важным в данном превращении. Также мы использовали некоторые добавки, которые могли бы потенциально увеличить выход целевого продукта (таблица 2, №4-6), однако образование продукта было обнаружено лишь в случае использования водоотнимающих агентов (таблица 2, №5-6), что очевидно связано с ингибированием гидролиза thia-ABX (**10**). При использовании хлористого метилена взамен нитрометана мы также отмечали снижение выхода (таблица 2, №7), тогда как реакция в избытке триметилсилилазида приводила к образованию лишь следовых количеств целевого азида **14** (таблица 2, №8). При сокращении времени реакции до 1 часа мы также наблюдали снижение выхода продукта реакции, однако в данном случае также достигалась полная конверсия исходного енола **15** (таблица 2, №9). Данный факт согласуется с ранее полученными данными по азидированию ацетофенона (схема 17), где нами был выделен интермедиат этой реакции - 2-оксо-2-фенилэтил 2-иодбензолсульфонат **13**.

Таблица 2 – Оптимизация условий азидирования триизопропил((1-фенилвинил)окси)силана **15**

№	IBSH (экв.)	TMSN_3 (экв.)	Добавка (экв.)	Растворитель	Т, °С	Время	Азид 14 , %*
1	3,7	8,25	-	MeNO_2	0 до к.т.	2 ч	58
2	1,5	3,3	-	MeNO_2	0 до к.т.	2 ч	57
3	-	3,3	-	MeNO_2	0 до к.т.	2 ч	0**
4	1,5	3,3	K_2CO_3 (3,3)	MeNO_2	0 до к.т.	2 ч	0**
5	1,5	3,3	Моле сита 4Å	MeNO_2	0 до к.т.	2 ч	41
6	1,5	3,3	Na_2SO_4 (3,3)	MeNO_2	0 до к.т.	2 ч	86 (84)
7	1,5	3,3	-	DCM	0 до к.т.	1,5 ч	24
8	1,5	3,3	-	-	0 до к.т.	1,5 ч	3
9	1,5	3,3	-	MeNO_2	0 до к.т.	1 ч	76 (72)

*ЯМР выходы определялись с использованием 1,2-дибромэтана в качестве внутреннего стандарта. Препаративные выходы указаны в скобках. **Выделен исходный енол.

На основании полученных и литературных данных мы предполагаем следующий механизм реакции азидирования енолов (схема 19).

На первой стадии **IBS-H** реагирует с TMSN_3 , образуя соответствующий азидиоидинан **10 in situ**, который подвергается нуклеофильной атаке енолом **15** с образованием нестабильного иодониевого интермедиата **16**. Соединение поливалентного иода (III) **16** быстро восстанавливается до сложного сульфонатного эфира **13** с выбросом азид-аниона, который на следующем этапе замещает арилсульфонатную группу с образованием целевого азидоацетофенона **14**.

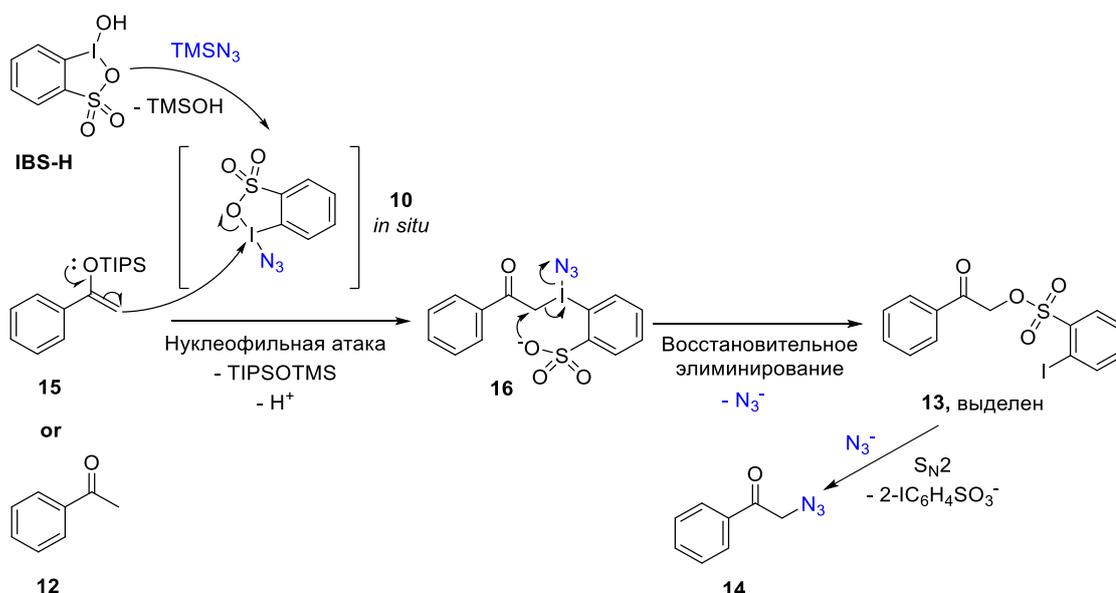


Схема 19 – Предполагаемый механизм азидирования енолов с использованием системы **IBS-H/TMSN₃**

Таким образом, нами разработан метод синтеза нового азидирующего агента на основе 2-иодбензолсульфокислоты и исследована его стабильность в растворах органических растворителей, а также изучена его структура с помощью РСА. Полученный реагент проявляет высокую реакционную способность в реакции с триизопропил((1-фенилвинил)окси)силаном **80** с образованием α -азидоацетофенона в условиях отсутствия металлокатализа. На следующем этапе мы планируем исследовать применимость разработанного метода синтеза азидопроизводных кетонов в реакциях с алифатическими и ароматическими силиленолами. Также мы предполагаем, что 2-иодбензолсульфокислота, образующаяся в результате реакции, может быть легко извлечена из реакционной массы с помощью простой экстракции, окислена до 2-иодозилбензолсульфокислоты (**IBS-H**) и снова вовлечена в реакцию направленного азидирования. Таким образом, условия проведения азидофункционализации с использованием системы **IBS-H/TMSN₃** будут максимально приближены к "зеленой" химии.

4 Окислительная внутримолекулярная гетероциклизация 2-аллиокси- и 2-пропаргиллоксибензальдоксимов с использованием каталитических количеств 4-толуолсульфоната 2-иодозилбензойной кислоты (IВА-ОТs)

Многие биологически активные вещества и природные соединения содержат гетероциклические фрагменты, и разработка методик синтеза гетероциклических соединений является важным для этих веществ. 1,3-Диполи – эффективные реагенты циклизации, которые часто используются в синтезе для «строительства» различных гетероциклических молекул. Например, известно, что нитрилоксиды, которые являются 1,3-диполярными соединениями с кислородом и азотом в молекуле, могут реагировать с непредельными субстратами, образуя соответствующие гетероциклы. Подобные нитрилоксиды являются нестабильными веществами и могут генерироваться *in situ* из соответствующих альдоксимов или их производных при различных условиях. Разными научными группами было показано, что реагенты поливалентного иода позволяют получить нитрилоксиды из соответствующих альдоксимов. В работе было показано региоселективное циклоприсоединение альдоксимов с гетероциклическими алкенами с использованием реагента Козера (НТІВ), в результате чего был получен ряд конденсированных изоксазолов с хорошими выходами. Также несколько научных групп предложили методы каталитической циклизации альдоксимов с алкенами и алкинами с использованием соединений иода (III), генерирующимися *in situ*, для получения изоксазолинов и изоксазолов соответственно.

Анализ литературы показал, что соединения поливалентного иода (III) являются отличными медиаторами окислительного 1,3-диполярного циклоприсоединения альдоксимов с различными ненасыщенными соединениями, однако, среди имеющихся работ не было обнаружено подобных каталитических внутримолекулярных циклизаций альдоксимов **17**, которые приводили бы к образованию конденсированных гетероциклических производных **18** (схема 20).



Схема 20 – Окислительная внутримолекулярная циклизация бензальдоксимонов **17** с использованием каталитических количеств соединений поливалентного иода (III) с образованием конденсированных гетероциклов **18**

Согласно литературным данным 2-иодбензойная кислота является одним из наиболее часто используемых прекурсоров поливалентных производных иода, наряду с окислителем – *m*-CPBA. В результате окисления 2-иодбензойной кислоты образуется циклическая 2-иодозилбензойная кислота, которую можно легко активировать добавлением кислоты. Поэтому на первом этапе для осуществления внутримолекулярной гетероциклизации нами были взяты 0,1 экв. 2-иодбензойной кислоты в качестве прекурсора λ^3 -иодана, 1,5 экв. *m*-CPBA в качестве окислителя и 0,2 экв. *n*-толуолсульфокислоты как добавки. Реакции проводились в различных растворителях при комнатной температуре в течение суток (таблица 3).

Таблица 3 – Оптимизация каталитической внутримолекулярной гетероциклизации 2-пропаргилдоксидбензальдоксима **17a**

№	Растворитель	Препаратор СПИ, экв.	Добавка, экв.	Выход 18* , %
1	CH ₂ Cl ₂	2-иодбензойная кислота, 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	92 (92)
2	CHCl ₃	2-иодбензойная кислота, 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	52 (50)
3	Et ₂ O	2-иодбензойная кислота, 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	31 (31)
4	MeCN	2-иодбензойная кислота, 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	81 (80)
5	Гексан	2-иодбензойная кислота, 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	56 (52)
6	PhH	2-иодбензойная кислота, 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	73 (73)
7	THF	2-иодбензойная кислота, 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	81 (81)
8	MeOH	2-иодбензойная кислота, 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	70 (70)
9	CH ₂ Cl ₂	2-иодбензойная кислота, 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.1	61 (61)
10	CH ₂ Cl ₂	2-иодбензойная кислота, 0.1	-	36 (35)
11	CH ₂ Cl ₂	2-иодбензойная кислота, 0.1	TfOH, 0.2	86 (81)
12**	CH ₂ Cl ₂	2-иодбензойная кислота, 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	73 (72)
13	CH ₂ Cl ₂	2-иодбензойная кислота, 0.05	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	81
14	CH ₂ Cl ₂	2-иодбензойная кислота, 0.01	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	62
15	CH ₂ Cl ₂	Иодбензол, 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	73 (54)
16	CH ₂ Cl ₂	Тетрабутиламмоний иодид, 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	20 (20)
17	CH ₂ Cl ₂	I ₂ , 0.1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	15
18	CH ₂ Cl ₂	-	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 0.2	9

*ЯМР выход (в качестве внутреннего стандарта выступал 1,2-дибромэтан), препаративный выход указан в скобках; **время реакции 12 часов.

Было найдено, что наилучшим растворителем для внутримолекулярной циклизации альдоксима **17a** является хлористый метилен (таблица 3, № 1-8). Уменьшение количества *n*-толуолсульфокислоты и замена её на трифторметансульфокислоту приводило к снижению выхода (таблица 3, № 9-11). Данные результаты показывают, что добавление *n*-толуолсульфокислоты является эффективным для внутримолекулярной циклизации альдоксимонов **17**. Сокращение времени реакции или количества 2-иодбензойной кислоты также приводило к снижению выхода целевого продукта **18a** (таблица 3, № 12 и №13-14 соответственно). В данной реакции были исследованы иные прекурсоры СПИ, однако, 2-иодбензойная кислота показала себя наиболее эффективным катализатором для данной реакции гетероциклизации (таблица 3, № 15-18).

На следующем этапе была исследована внутримолекулярная каталитическая циклизация различных замещенных альдоксимонов **17a-17v** в оптимизированных условиях, в результате был получен ряд конденсированных изоксазолинов и изоксазолов **18a-18v** (схема 21).

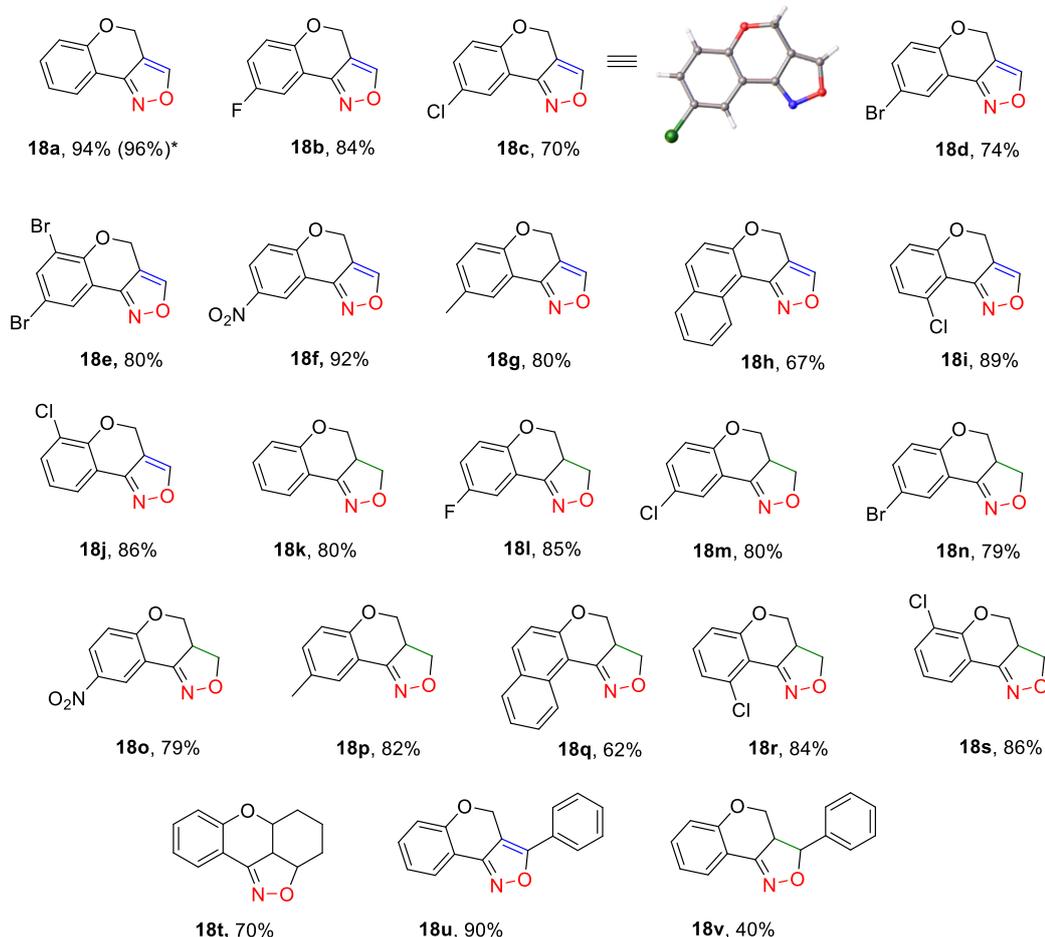
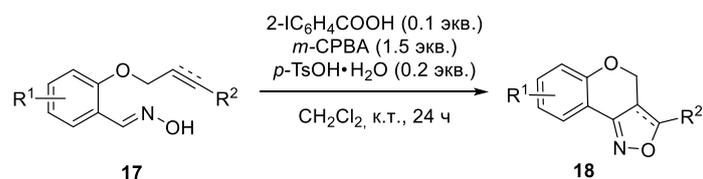


Схема 21 – Получение конденсированных изоксазолов/изоксазолинов **17a-17v** внутримолекулярной циклизацией альдоксимов **18a-18v**, катализируемой СПИ. *Выход продукта реакции при гетероциклизации 1 г исходного альдоксима **18a**

Альдоксимы **17a-17j** как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителями, содержащими терминальную ацетиленовую группу давали соответствующие бензопираноизоксазолины **18a-18j** с выходами 70-94%. Стерически затрудненные альдоксимы **17i** и **17h** с заместителем в *орто*-положении также образовывали целевые продукты **18i** и **18h** с хорошими выходами. Разработанная методика также применима для альдоксимов **17k-17s**, содержащих алкеновую группу при фенольном кислороде, которая приводила к образованию желаемых бензопираноизоксазолинов **18k-18s** с выходами 62-86%. Гетероциклизация альдоксимов с нетерминальной кратной связью **17t-17v** также легко протекает в данных условиях с образованием 3-замещенных хромено[4,3-*c*]изоксазолов **18t-18v** с выходами 40-90%. Также стоит отметить, что метод применим для получения целевых продуктов в больших количествах (схема 58, продукт **18a**). Все полученные новые соединения были охарактеризованы с помощью современных физико-химических методов исследования. Для доказательства структуры полученных продуктов реакции нами также был проведен рентгеноструктурный анализ соединения **18c**.

Таким образом, предложенная внутримолекулярная циклизация альдоксимов с использованием каталитических количеств соединения поливалентного иода показала образование целевых продуктов с сопоставимыми или выше выходами по сравнению с подходами, использующими стехиометрические количества СПИ.

Для доказательства механизма каталитической внутримолекулярной циклизации была проведена серия контрольных экспериментов, а также проведены исследования реакционных масс методами ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. В данной реакционной системе активная частица **19**, представляющая собой гидрокси(арил)иодониевый ион, генерируется при окислении 2-йодбензойной кислоты с помощью *m*-CPBA с последующей активацией *p*-толуолсульфокислотой (схема 22).

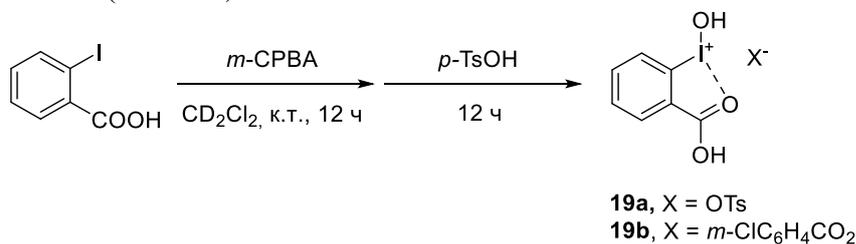


Схема 22 – Образование активного интермедиата **19**

Образование активной частицы **19a** было зафиксировано в последовательных ЯМР-экспериментах реакционных масс. Активированный иодониевый интермедиат также был зафиксирован в реакционной массе с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения. Присутствие каталитического количества *p*-TsOH играет очень важную роль в образовании и поддержании активности интермедиата в реакционной системе. В тоже время окисление 2-йодбензойной кислоты с *m*-CPBA приводит к образованию 2-йодозилбензойной кислоты (**IBA**), которая не может быть использована для данной реакции гетероциклизации (схема 23). В данном случае 82% исходного альдоксима было выделено в неизменном виде.

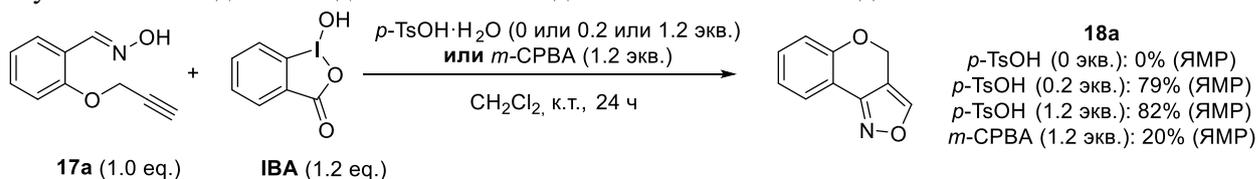


Схема 23 – Исследование влияния добавки в реакции внутримолекулярной гетероциклизации альдоксима **17a** на выход целевого продукта **18a**

Однако в присутствии 20 мол.%. *p*-TsOH данная реакция с использованием IBA протекала с образованием целевого продукта **18a** с 79% ЯМР выходом. Увеличение количества *p*-TsOH до 1,2 экв. не приводило к значительному повышению выхода продукта реакции, аналогично при использовании в качестве добавки *m*-CPBA и *m*-CBA наблюдались лишь низкие выходы. Данные эксперименты показали, что наличие каталитических количеств *p*-TsOH является необходимым условием образования активированной иодониевой частицы, которая является движущей силой реакции.

Также нами был проведен эксперимент с защищенным альдоксимом ((*E*)-2-(проп-2-ин-1-илокси)бензальдегид *O*-метил оксимом) в оптимальных условиях, где ожидаемо целевой продукт не образовывался, а исходный альдоксим был выделен в неизменном виде с 79% выходом.

На основании результатов проведенных контрольных экспериментов, физико-химических исследований реакционных масс посредством ЯМР и МСВР, а также литературных данных был предложен следующий механизм каталитической внутримолекулярной циклизации (схема 24).

Активированная форма, гидрокси(2-карбоксифенил)иодониевая соль **19a**, образуется в результате окисления 2-йодбензойной кислоты с использованием *m*-CPBA в присутствии *p*-TsOH. Далее происходит обмен лигандами иодониевой соли **19a** с альдоксимом **17**, давая соответствующий λ^3 -иодан **17'**, претерпевающий восстановительное элиминирование с образованием 2-йодбензойной кислоты, *p*-толуолсульфокислоты и нитрил оксида **17''**. Образующийся нитрил оксид **17''** реагирует с алкеном или алкином по механизму внутримолекулярного [3+2]-циклоприсоединения, давая соответствующие трициклические продукты **18**. 2-Иодбензойная кислота снова окисляется *m*-CPBA и реагирует *p*-TsOH с последующими реакциями в каталитическом цикле.

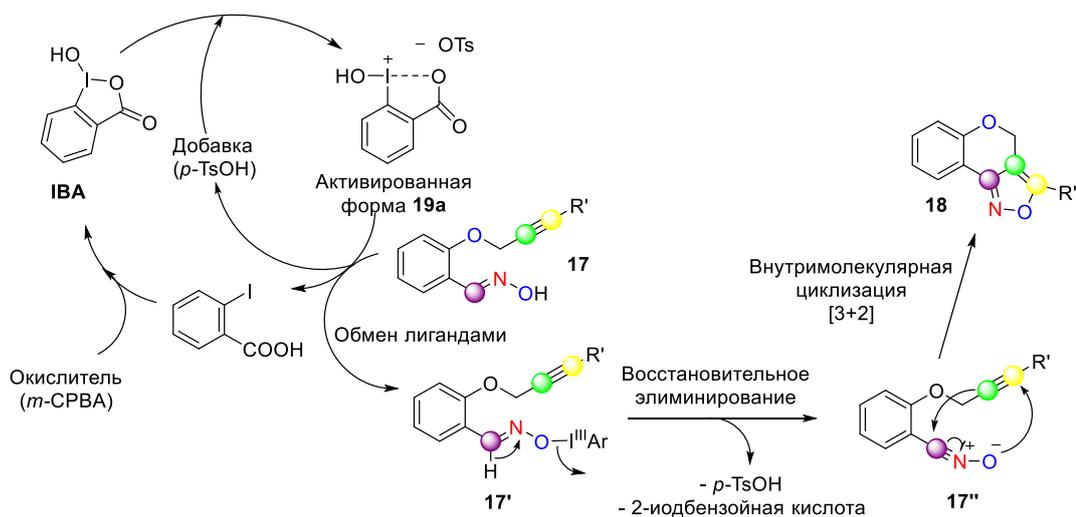


Схема 24 – Предполагаемый механизм внутримолекулярной каталитической гетероциклизации альдоксимонов **17**

Разработанная методика является удобным и экологичным методом синтеза конденсированных изоксазолов и изоксазолинов с хорошими выходами, которые потенциально обладают биологической активностью.

Выводы

1. Исследована реакционная способность 4-иодилбензолсульфоната калия в реакциях окислительной иодфункционализации алифатических и ароматических алкенов, алкинов и кетонов. Разработаны эффективные общие методики синтеза окислительного иодирования алкенов, алкинов и кетонов с использованием 4-иодилбензолсульфоната калия. Обнаружено, что данная методика позволяет получить без дополнительной очистки ценные алифатические иодиды с высокими выходами. Впервые предложен эффективный метод рециклизации 4-иодилбензолсульфоната калия на примере реакции иодметоксилирования стирола, что соответствует ряду принципов «зеленой химии».

2. Разработаны новые методы синтеза 2-иодоксибензолсульфокислоты и 2-иодозилбензолсульфокислоты. Впервые выделена в индивидуальном виде 2-иодоксибензолсульфокислота и исследована её структура с помощью рентгеноструктурного анализа. Показано, что 2-иодоксибензолсульфокислота обладает циклическим строением и имеет вторичные межмолекулярные взаимодействия между иодным центром и кислородами в соседних молекулах. Впервые установлено, что окисление в кислой среде приводит к образованию λ^3 -иодана, в то время как окисление в щелочных и нейтральных условиях – к образованию λ^5 -иодана.

3. Разработан метод синтеза нового азидирующего агента на основе 2-иодбензолсульфокислоты – 1-азидо-1*H*-1 λ^3 -бензо[*d*][1,2,3]иодоксатиол 3,3-диоксида. Исследована его стабильность в растворах органических растворителей, а также исследована его структура с помощью РСА и показано его циклическое строение. Согласно данным РСА, полученный реагент обладает более электрофильной природой по сравнению с оригинальными азидоиоданами. Полученный реагент проявляет высокую реакционную способность в реакции с триизопропил((1-фенилвинил)окси)силаном с образованием α -азидоацетофенона в условиях отсутствия металлокатализа.

4. Исследован процесс окислительной внутримолекулярной циклизации 2-аллилокси- и 2-пропаргилоксибензальдоксимонов с использованием каталитических количеств 4-толуолсульфоната 2-иодозилбензойной кислоты. Показано, что 4-толуолсульфонат 2-иодозилбензойной кислоты генерируется *in situ* и является окислителем в данном превращении. Предложен механизм внутримолекулярной циклизации 2-аллилокси- и 2-пропаргилоксибензальдоксимонов с использованием 4-толуолсульфоната 2-иодозилбензойной кислоты. Разработан метод синтеза различных бензопираноизоксазолов и бензопираноизоксазолинов с использованием каталитических количеств 4-толуолсульфоната 2-иодозилбензойной кислоты и показана его широкая применимость.

Основное содержание диссертации представлено в работах

1. **Mironova I. A.**, Yusubova R. Y., Kukurina O. S., Yusubov M. S., Zhdankin V. V. Potassium 4-Iodylbenzenesulfonate (PIBS): An Efficient Recyclable Hypervalent Iodine Reagent for Iodofunctionalization of Alkenes, Alkynes and Ketones // *Current Organic Synthesis*. - 2016 - Vol. 13. - Issue 6. - p. 629-637. DOI: 10.2174/1570179413666151218204056.
2. **Mironova I. A.**, Postnikov P. S., Yusubova R. Y., Yoshimura A., Wirth T., Zhdankin V. V., Nemykin V. N., Yusubov M. S. Preparation and X-ray structure of 2-iodoxybenzenesulfonic acid (IBS) – a powerful hypervalent iodine(V) oxidant // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. - 2018 - Vol. 14. - p. 1854-1858. DOI: 10.3762/bjoc.14.159.
3. **Mironova I.A.**, Nenajdenko V. G., Postnikov P. S., Saito A., Yusubov M. S., Yoshimura A. Efficient Catalytic Synthesis of Condensed Isoxazole Derivatives via Intramolecular Oxidative Cycloaddition of Aldoximes // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. –Issue 12. – 3860. DOI: 10.3390/molecules27123860.
4. **Mironova I. A.**, Kirsch S. F., Zhdankin V. V., Yoshimura A., Yusubov M. S. Hypervalent Iodine-Mediated Azidation Reactions // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – e202200754. DOI: g/10.1002/ejoc.202200754.
5. **Mironova I. A.**, Izosimova K. M., Kartashov I. A., Shurikov M. K., Chumerin D. S. Hypervalent iodine compounds: synthesis, structure and its applications in aqueous media // *Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Томск, 21-24 Сентября 2020*. - Томск: ТПУ, 2020 - С. 535-536.
6. **Mironova I. A.**, Kirsch S.F., Yusubov M.S., Zhdankin V.V. design of new hypervalent iodine azidating reagents: synthesis and properties // *Book of abstracts of The XII International Conference On Chemistry For Young Scientists “Mendeleev 2021”, St. Petersburg, September 6-10, 2021*. – Saint-Petersburg, 2021 – p. 601.
7. **Миронова И. А.**, Постников П. С., Юсубов М. С., Йошимура А. Окислительная внутримолекулярная гетероциклизация 2-алкоксибензальдоксимов, катализируемая соединением поливалентного иода (III) // *Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений KOST-2021: сборник тезисов, Сочи, 12-16 Октября 2021*. - Москва: ИОХ РАН, 2021 - С. 244.
8. **Mironova I. A.**, Kirsch S. F., Yusubov M. S., Zhdankin V. V. Synthesis, structure and properties of new azidating reagent based on hypervalent iodine (III) for direct azidation of organic substrates // *VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium (VI Северо-Кавказский симпозиум по органической химии): book of abstracts, Ставрополь, April 18-22, 2022*. - Ставрополь: СКФУ, 2022 - p. 191.
9. **Mironova I. A.**, Bychkova I. A., Yusubova R. Y., Yoshimura A., Zhdankin V. V., Wirth T., Yusubov M. S. Oxidants based on iodobenzenesulfonic acid // *6th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC-2018): Program and Abstracts, Cardiff, July 1-4, 2018*. - Cardiff: Cardiff University, 2018 - p. 49.