



На правах рукописи

Тверякова Елена Никитична

Тверякова —

**ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ АЛКИНОВ И АРЕНОВ
РЕАГЕНТАМИ НА ОСНОВЕ ИОДА
В УСЛОВИЯХ ОТСУТСТВИЯ РАСТВОРИТЕЛЯ И В ДМСО**

02 00 03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск 2007

Работа выполнялась на кафедре органической химии и технологии органического синтеза Томского политехнического университета и кафедре химии Сибирского государственного медицинского университета

Научный руководитель Доктор химических наук, профессор
Юсубов Мехман Сулейманович

Официальные оппоненты Доктор химических наук
Мини Раиса Сергеевна
Кандидат химических наук, доцент
Кец Татьяна Стаиславовна

Ведущая организация Кемеровский государственный университет

Защита состоится «23» мая 2007 года в 14 час 30 мин на заседании диссертационного совета Д 212 269 04 в Томском политехническом университете по адресу 634050, г Томск, пр Ленина, 43, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Томского политехнического университета по адресу г Томск, ул Белинского, 53

Автореферат разослан «17» апреля 2007 г

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук, доцент

 Т М Гиндуллина

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Соединения, содержащие в своей структуре атомы иода и 1,2-дикарбонильную функцию, перспективны для современного органического синтеза. Иодарены, иоднитроалкены и динодалкены в связи с высокой химической активностью являются ценными «строительными блоками» для образования С-С связей, а также для химии гетероциклических, металлоорганических, полинитросоединений, аминов, тиоаминов и т.д.

Традиционными методами получения иодаренов и иоднитроалкенов являются реакции, протекающие в растворе. Однако, в соответствии с принципами «зеленой химии» необходим принципиально новый подход к проведению технологических операций. Стратегия современного синтеза базируется на идее смягчения условий процесса, сокращения числа стадий и увеличения атомной эффективности. При этом использование вспомогательных веществ, растворителей, экстрагентов, должно быть сведено к минимуму. Поэтому поиск удобных, экономичных и безопасных реагентов для синтеза иодсодержащих соединений, остается актуальным для органического синтеза. Создание и исследование процессов, проводимых вообще без растворителя – существенный шаг в этом направлении.

В продолжение исследований, проводимых на кафедре органической химии и технологии органического синтеза ТомГУ и кафедре химии СибГМУ, представляется актуальным изучение реакций иодирования аренов, алкилов в условиях отсутствия растворителя, расширение их препаративных возможностей и изучение природы действующего реагента в условиях отсутствия растворителя.

Гетероциклические соединения с конденсированными ядрами занимают одно из важнейших мест в органической химии, распространены в природе, функционируют в живых организмах, широко применяются в медицине. Поиск подходов к синтезу новых классов конденсированных гетероциклов (производных индолов и бензофуранов) и гетероциклических 1,2-дикетонов из

анилинов и фенолов заслуживает особого внимания. Несимметричные гетероциклические 1,2-дикетоны на сегодняшний день остаются редкими соединениями, и поиск новых подходов к их синтезу является актуальной задачей химии гетероциклических соединений. Особый интерес к ним связан с возможностью синтеза на их основе новых гетероциклических фрагментов (пиразолов, хиноксалинов, имидазолов), и их привлекательностью в качестве потенциальных биологически активных соединений.

Работа являлась продолжением научных исследований кафедры органической химии и технологии органического синтеза ТПУ и кафедры химии СибГМУ и выполнялась при финансовом содействии программы президента РФ для поддержки молодых Российских ученых (грант МК-3236 2004 З)

Цель: Разработка методов иодирования и иодитрования алкинов и аренов реагентами на основе иода в условиях отсутствия растворителя. Синтез редких ацилилензамещенных производных индолов и бензофуранов, а также несимметричных гетероциклических 1,2-дикетонов из анилинов и фенолов реагентами на основе иода.

Задачи:

- 1 Создание нового метода иодирования аренов и гетероциклов, а также иодирования и иодитрования алкинов (на примере фенилацетилена) в отсутствие растворителя
- 2 Экспериментальное исследование природы действующего реагента, образующегося в системе $I_2/AgNO_3$ в новых условиях без растворителя
- 3 Разработка метода синтеза новых ацилилензамещенных производных индолов и бензофуранов и 1,2-дикетонов из коммерчески доступных анилинов и фенолов

Научная новизна. Предложен новый метод иодирования ароматических соединений действием иода и нитрата серебра в отсутствие растворителя при комнатной температуре. Система $I_2/AgNO_3$ позволяет в мягких условиях иодировать за короткое время с высокими выходами замещенные активированные и умеренно дезактивированные арены.

Впервые проведено экспериментальное изучение природы иодлирующей и иоднитрующей частицы, образующейся из иода и нитрата серебра в отсутствие растворителя. Выдвинуто предположение о возможности генерации в исследуемых системах нитрилиодида ($I-NO_2$) в результате сложных окислительно-восстановительных процессов.

Впервые проведены реакции стереоселективного динодирования молекулярным иодом, иодирования и иоднитрования системой KI/HNO_3 фенилацетилена в отсутствие растворителя. Предлагаемые условия выгодно отличаются тем, что реакция проводится при комнатной температуре, значительно сокращается время процесса, практически исключается использование токсичных органических растворителей.

Разработан новый подход к синтезу несимметричных гетероциклических 1,2-дикетонсв исходя из доступных фенолов и анилинов. Найден новый метод циклизации орто-этинильных производных анилинов в индолы системой I_2 -ДМСО. Синтезированы не описанные ранее диэтинильные производные анилина, ацетиленовые производные бензофурана и карбонильные производные индола и бензофурана.

Практическая значимость. Разработан и предложен для использования в органическом синтезе новый, простой, удобный, малотоксичный и взрывобезопасный реагент $I_2/AgNO_3$ в отсутствие растворителя для получения иодароматических соединений, динодалкенов и иоднитроалкенов как продуктов, представляющих большой интерес для органического синтеза в качестве субстратов для многочисленных методов образования C-C связей, а также для химии гетероциклических и металлорганических соединений и для синтеза органических соединений поливалентного иода.

Получены новые диэтинильные производные анилина, ацетиленовые производные бензофурана и 1,2-дикарбонильные производные индола и бензофурана, которые представляют практическую ценность в качестве «строительных блоков» в синтезе широкого ряда синтетических аналогов природных алкалоидов, сложных полициклических систем и биологически активных соединений.

Апробация работы и публикации Основные результаты диссертационной работы были представлены докладами на международных и российских конференциях 8th Korea-Russia International Symposium on Science and Technology (Tomsk, 2004), Международная конференция по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006), International conference «Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology» (Tomsk, 2006)

По материалам диссертации опубликованы 2 статьи и тезисы 5 докладов

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 107 страницах, включает 8 таблиц, 2 рисунка. Состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы из 121 наименования

На защиту выносятся следующие научные положения: Метод иодирования ароматических соединений системой $I_2/AgNO_3$ без растворителя. Методы иодирования и иоднитрования алкинов системами $I_2/AgNO_3$ и KI/HNO_3 в отсутствие растворителя. Закономерности влияния структуры ароматического субстрата на реакцию иодирования аренов в отсутствие растворителя. Схема образования действующего реагента реакций иодирования и иоднитрования – нитрилоксида в отсутствие растворителя. Метод циклизации орто-этинильных производных анилинов в индолы системой I_2 -ДМСО. Синтез диэтинильных производных анилина, ацетиленовых производных бензофурана и дикарбонильных производных индола и бензофурана

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Иодирование аренов, гетаренов и алкинов в отсутствие растворителя

1.1. Иодирование аренов и гетаренов действием I₂/AgNO₃ без растворителя

Нами найден новый метод иодирования активированных и умеренно дезактивированных ароматических субстратов 1-13 иодом в присутствии нитрата серебра без растворителя

Реакция иодирования протекает в течение 2-40 минут при растирании в ступке иода, нитрата серебра и ароматического субстрата при комнатной температуре с образованием соответствующих моноиодпроизводных

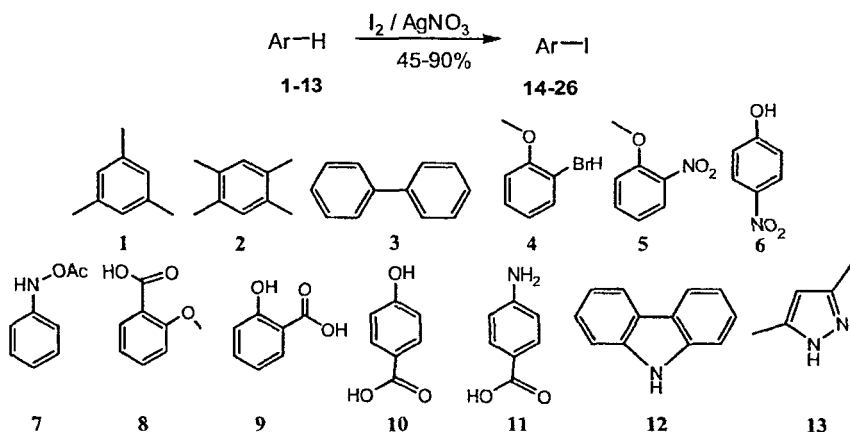


Таблица 1

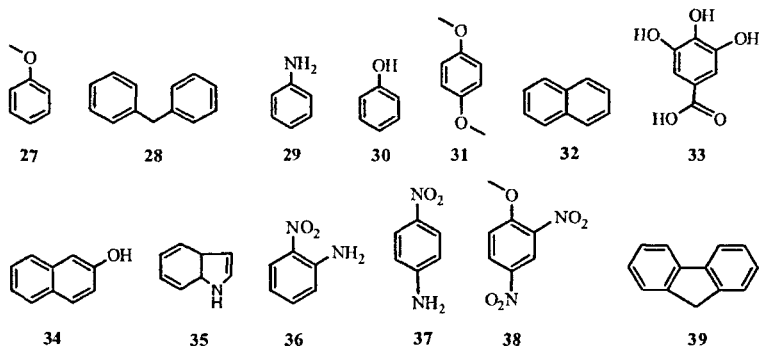
Результаты иодирования аренов и гетаренов 1-13 системой I₂/AgNO₃ в отсутствие растворителя

№ субстрата	№ продукта	Выход, %	Время, мин	Т пл °С	Лит т пл °С
1	2	3	4	5	6
1	14	90	2	29-30	29,5-30,5
2	15	87	10	79-80	78-79
3	16	67	40	112-113	113-114

1	2	3	4	5	6
4	17	76	5	85–87	89
5	18	71	20	98–99	97–98
6	19	71	20	84–86	86
7	20	74	25	182–184	183–184
8	21	84	35	152–153	–
9	22	79	40	192–194	195
10	23	74	30	175–176	175–176
11	24	54	35	202–204	203–205
12	25	70	40	193–194	195–197
13	26	93	20	136–137	134–135

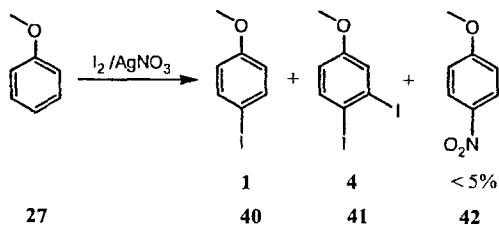
Обнаружено, что электронодонорные заместители ускоряют реакцию, а электроноакцепторные – замедляют. На этом основании можно заключить, что прямое иодирование ароматических соединений системой $I_2/AgNO_3$ без растворителя логично отнести к группе электрофильного замещения.

Кроме того, взаимодействие с системой $I_2/AgNO_3$ было исследовано еще на ряде ароматических соединений 27-39.

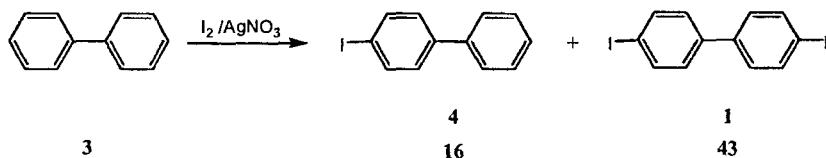


Более детальный анализ реакционных масс, полученных при взаимодействии субстратов 3, 27, 28 с системой $I_2/AgNO_3$ без растворителя с помощью ЯМР-спектроскопии, ГЖХ-МС показал, что в этих случаях наряду с реакцией моноиодирования имеют место процессы дииодирования.

Спектры ЯМР ^1H реакционной массы с анизолом **27** без предварительной обработки показали наличие смеси 4-иоданизола **40** и 2,4-дииоданизола **41** в соотношении **1:4**. Анализ данной реакционной массы с помощью ГЖХ-МС также подтвердил наличие в реакционной массе 4-иоданизола **40** (m/z 234 [M^+]) и 2,4-дииоданизола **41** (m/z 360 [M^+]). В тоже время данные этого более чувствительного метода показали наличие в реакционной массе в незначительных количествах (менее 5 %) продукта нитрования – 4-нитроанизола **42** (m/z 153 [M^+]). Таким образом, в случае анизола наряду с реакцией иодирования протекает и реакция нитрования. Мы предполагаем, что в исследуемых условиях иодирующим агентом может выступать комплексная соль $\text{AgI}_2^+\text{NO}_3^-$ или INO_2 . Вероятнее всего 4-нитроанизол **42** образуется в результате реакции INO_2 с анизолом.

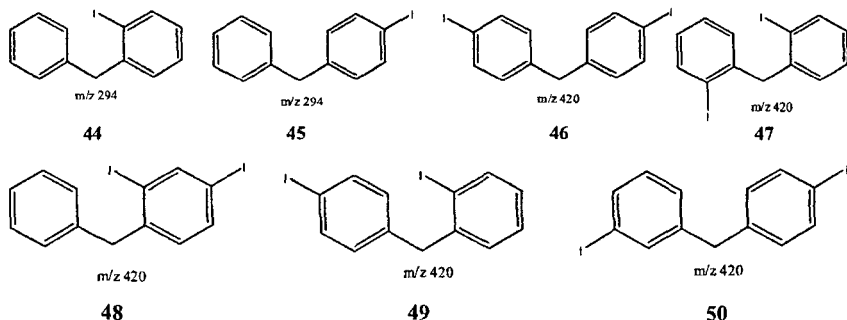


При иодировании дифенила **3** получена смесь 4-иоддифенила **16** и 4,4'-дииоддифенила **43** в соотношении **4:1** (по данным ЯМР ^1H) и это хорошо согласуется с данными многих авторов, которые использовали для иодирования дифенила 10 экв. иода. Основываясь на различной растворимости 4-иоддифенила **16** и 4,4'-дииоддифенила **43** удалось с помощью дробной кристаллизации выделить **16** с выходом 67%.



Более сложным образом протекает реакция с дифенилметаном **28**. В спектре ЯМР ^1H присутствует как минимум 7 пиков соответствующих метиленовым протонам. Данные ГЖХ-МС подтверждают эти результаты и

указывают на присутствие в смеси двух соединений с m/z 294 (моноидпроизводные **44** и **45**) и пяти соединений с m/z 420 (диидпроизводные **46**, **47**, **48**, **49**, **50**) – основных иодпроизводных дифенилметана. Величины площадей пиков (по данным ГЖХ-МС) указывают на то, что содержание 4-иоддифенилметана **45** и 4,4'-дииддифенилметана **46** в смеси максимальны, что хорошо объясняется электронными и стерическими факторами.

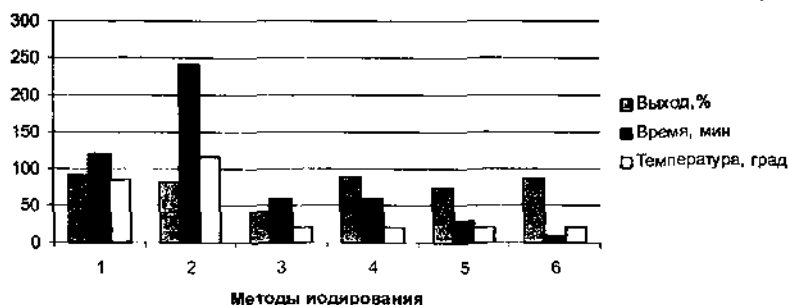


При анализе реакционных масс методом ТСХ установлено, что взаимодействие $I_2/AgNO_3$ без растворителя с такими активными субстратами как **27-32** протекает с низкой селективностью. Реакционные массы представляют собой смесь множества продуктов. С галловой кислотой **33**, β -нафтолом **34** и ницолом **35** реакция протекает экзотермически и в течение нескольких минут реакционная масса обугливается. В то же время карбазол **12** иодируется с умеренным выходом с образованием моноидпроизводного. С орто- и параниитроанилинами **36**, **37** реакция протекает очень медленно, с низкой конверсией и низкими выходами. За 60 минут реакции выход продукта иодирования составляет не более 5%. Нам не удалось проиодировать 2,4-динитроанизол **38** и флуорен **39**.

Таким образом, из экспериментальных данных следует, что в условиях отсутствия растворителя данная иодирующая система $I_2/AgNO_3$ эффективна по отношению к ароматическим углеводородам, монозамещенным электроноакцепторными группами анизолам и монозамещенным бензойным кислотам с электронодонорными группами.

Сопоставление активности и селективности системы $I_2/AgNO_3$ без растворителя в реакции иодирования дурола **2** с рядом известных реагентов показывает очевидную препаративную ценность найденного нами реагента (рис. 1).

Рисунок 1 Сравнительная характеристика методов иодирования аренов на примере дурола

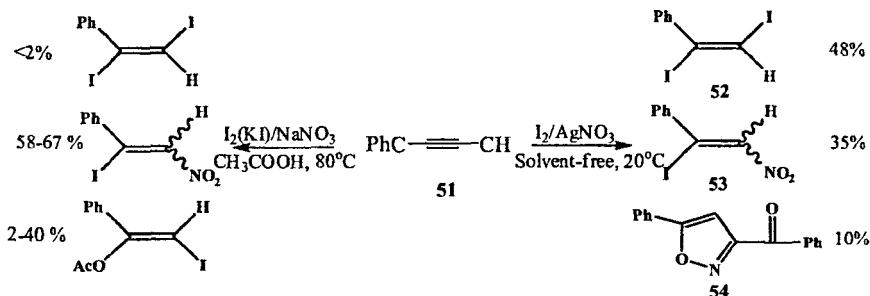


- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1. $I_2/HNO_3/H_2SO_4$ (CH_3COOH); | 2. $I_2/NaNO_3$ (CH_3COOH); |
| 3. ICl (Без растворителя); | 4. ICl/SiO_2 (Без растворителя); |
| 5. N -иодсукцинимид/ H_2SO_4 (Без растворителя); | 6. $I_2/AgNO_3$ (Без растворителя). |

При взаимодействии дурола **2** со всеми перечисленными реагентами образуется иодурол **15**. Полученные экспериментальные данные позволяют утверждать, что реагент $I_2/AgNO_3$ в отсутствие растворителя безопасен, так как исключается использование для синтеза токсичных органических растворителей - метанол, дихлорметан, хлороформ-пиридин, ледяная уксусная кислота, доступен, позволяет значительно сократить время и понизить температуру процесса. В отличие от известных методов иодирования аренов в отсутствие растворителя система $I_2/AgNO_3$ без растворителя позволяет иодировать как активированные, так и умеренно дезактивированные субстраты с электроноакцепторными группами.

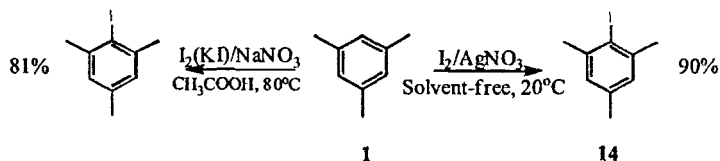
В связи с тем, что реагент $I_2/AgNO_3$ без растворителя проявляет как иодирующую, так и нитрующую активность по отношению к ароматическим субстратам, можно предположить, что в исследуемых условиях иодирующим агентом может выступать либо комплексная соль $AgI_2^+NO_3^-$, либо нитрилоид - INO_2 .

С целью выяснения природы иодирующего агента в изучаемой системе нами исследовано взаимодействие $I_2/AgNO_3$ с алкином – фенилацетиленом **51** в отсутствие растворителя при комнатной температуре



Получена смесь трех продуктов – *E*-1,2-диидостирола **52**, *E/Z*-1-иод-2-нитро-1-фенилэтена **53** и 3-бензоил-5-фенилизоксазола **54**. В сравнении с ранее изученной системой $I_2(KI)/NaNO_3$ в уксусной кислоте, диодид **52** образуется в больших количествах, чем иоднитростирол. Это свидетельствует о том, что в исследуемых условиях иодирующим агентом выступает комплексная соль. Но в то же время сумма выходов *E/Z*-1-иод-2-нитростирола **53** и 3-бензоил-5-фенилизоксазола **54** соизмерима с выходом диодида **52**. И это дает основание предполагать образование нитрилодида в качестве действующего реагента, так как ранее было установлено, что в образовании 3-бензоил-5-фенилизоксазола принимают участие промежуточные нитросоединения, которые образуются из частиц со структурой $X-NO_2$ ($X = Cl, Br, I$).

Для выяснения влияния природы катиона и аниона в составе азотсодержащего окислителя на изучаемую реакцию иодирования аренов вместо нитрата серебра использованы нитрат натрия и сульфат серебра в реакции иодирования мезитилена **1** в отсутствие растворителя при комнатной температуре



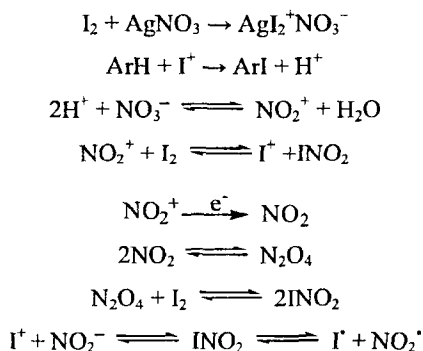
Было обнаружено, что выход подмезитилена **14** при взаимодействии с $I_2/NaNO_3$ составляет лишь 5 %, а при взаимодействии с I_2/Ag_2SO_4 – 58 %, что существенно ниже 90 %-ного выхода продукта реакции мезитилена с системой $I_2/AgNO_3$. На основании проведенных исследований можно однозначно заключить, что роль эффективных окислителей в изучаемой системе выполняют как нитрат-анионы так и катионы серебра.

Кроме того, исследован состав газовой фазы над реакционной массой в присутствии и в отсутствии ароматического субстрата – мезитилена **1** в реакции нитрования с помощью стандартной методики улавливания NO_2 пленочным хемосорбентом, помещенным в сорбционные трубки Сорбционные трубки (СТ212 по ТУ 25-1110-039-82), заполненные поглотительным раствором, герметически закрепляли над колбами с реакционной массой, содержащей 0,51 ммоль I_2 , 0,51 ммоль $AgNO_3$ с 0,5 ммоль мезитилена **1** и без него. Колбы встряхивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Активаторами реакции служили инертные керамические шарики. Анализ газовой смеси основан на фотометрическом определении NO_2^- -аниона, образованного из NO_2 и десорбированного в водный раствор, реакцией образования азокрасителя с реактивом Грисса.

Найдено, что NO_2 выделяется только в присутствии ароматического субстрата **1**. При этом пленочным хемосорбентом сорбционной трубки было поглощено 0,045 ммоль NO_2 не вступившего в реакцию. Полученные данные свидетельствуют о том, что во взаимодействие с субстратом **1** вступает 0,43 ммоль выделившегося в результате окислительно-восстановительных превращений NO_2 , что практически соответствует 86 %-ному выходу подмезитилена **14**, полученному в эксперименте.

Образование NO_2 только в присутствии ароматического субстрата **1** свидетельствует о том, что органический субстрат является участником окислительно-восстановительных превращений, приводящих к образованию NO_2 – предшественника реакционно-способной частицы INO_2 .

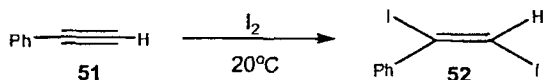
Характер продуктов взаимодействия изучаемого реагента $I_2/AgNO_3$ без растворителя с аренами и алкином – фенилацетиленом, а также результаты проведенных исследований позволяют предположить, что в изучаемых условиях наряду с $AgI_2^+NO_3^-$ реакционно-способной частицей выступает и нитрилоидид – INO_2 и предложить возможную схему образования INO_2



Полученные результаты подтверждают наши предположения о возможности образования в исследуемых условиях в качестве одного из вероятных иодирующих реагентов – нитрилоидида (INO_2) Эти данные еще раз подчеркивают сложный характер взаимодействия I_2 или KI с нитратами

1.2. Иодирование и иодитрование фенилацетилена в отсутствие растворителя

Нами впервые было найдено, что I_2 стереоселективно иодирует фенилацетилен **51** в отсутствие растворителя за короткое время при растирании в ступке с образованием только *E*-1,2-диидстирола **52** с выходами 45–90 %

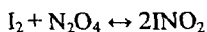
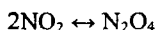
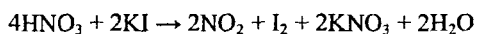


Было обнаружено, что в выше приводимых условиях выход *E*-1,2-диидстирола **52** зависит от соотношения обоих компонентов реакции. Оптимальным оказался выход продукта при порционном добавлении

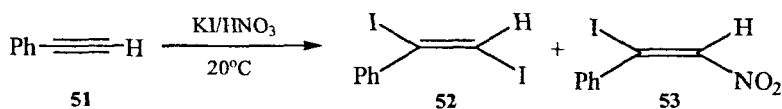
20 эквивалентов алкина **51** к 10 эквиваленту I_2 . В связи с отсутствием в реакционной массе побочных продуктов, следует предположить, что в случае проведения реакции в закрытой системе (шаровой мельнице) при соотношении фенилацетилена и I_2 – 1:1 выход целевого *E*-1,2-диодстирола **52** должен быть количественным. Таким образом, в отличие от известных методов синтеза диодстирола, требующих токсичных реагентов и сложных технологических условий, предлагаемый новый метод синтеза чрезвычайно прост и технологичен.

Добавки нитрата натрия в реакционную массу не привели к изменению направления реакции и образованию продуктов иоднитрования, что имело место в случае проведения реакции в среде уксусной кислоты.

В условиях отсутствия растворителя фенилацетилен инертен к действию другой иоднитрующей системы – $KI(I_2)/NaNO_3$. Это может быть связано с тем, что в отсутствие ледяной уксусной кислоты не происходит окислительно-восстановительного превращения KI с образованием I_2 , необходимого для синтеза действующего реагента – нитрилодида. Поэтому для обеспечения образования реагента иоднитрования – INO_2 в реакционную массу была введена концентрированная HNO_3 , обуславливающая протекание необходимых редокс-реакций:



Действительно, в результате растирания в ступке фенилацетилена и KI с добавлением стехиометрических количеств азотной кислоты, были получены два продукта – *E*-1,2-диодстирол **52** и *E/Z*-1-иод-2-нитро-1-фенилэтен **53**.



I	KI	HNO ₃	-10	20	40		50%	28%
I	KI	HNO ₃	NaNO ₃	-10	20	40	20	39%
I	KI	HNO ₃	Mg(NO ₃) ₂	-10	20	40	20	34%

Эти данные еще раз подтверждают ранее выдвинутое нами предположение о возможности генерации INO_2 в отсутствие органического растворителя. Еще

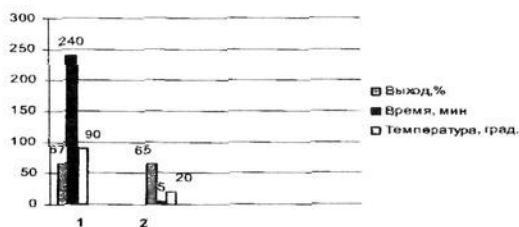
одной важной отличительной особенностью новых условий проведения реакции является предотвращение образования дополнительных продуктов, которые имели место при использовании уксусной кислоты в качестве растворителя.

Для дальнейшего выяснения роли нитрата и природы металла в нитрате проведено исследование реакции фенилацетилена с KI/HNO_3 в присутствии $NaNO_3$ и $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$. Было обнаружено, что добавки $NaNO_3$ не оказывают благоприятного влияния на выход целевого продукта иоднитрования **53**. В тоже время добавки $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ более чем в два раза увеличивают выход соединения **53** и соответственно снижают выход дииодида **52**. Причина столь существенного влияния $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ состоит в том, что магний нитрат обладает способностью образовывать с N_2O_4 аддукты состава $Mg(NO_3)_2 \cdot N_2O_4$ и, следовательно, удерживать NO_2 в реакционной массе.

Изучено влияние соотношения реагентов, температуры, времени проведения реакции на выходы *E/Z*-1-иод-2-нитро-1-фенилэтена **53** и *E*-1,2-дииодстирола **52**. Наилучший выход целевого продукта – *E/Z*-1-иод-2-нитро-1-фенилэтена **53** достигается при соотношении $KI : HNO_3 : Mg(NO_3)_2 = 2:4:2$ и времени реакции 5 минут.

Полученные результаты наглядно демонстрируют принципиальные преимущества нового метода иоднитрования фенилацетилена без растворителя по сравнению с известным (рис. 2).

Рисунок 2 Сравнительная характеристика методов иоднитрования фенилацетилена



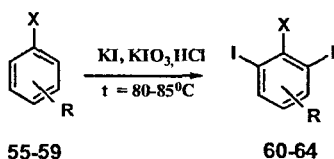
1. $KI(I_2)/NaNO_3 /CH_3 COOH$; 2. $KI/HNO_3, Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (Без растворителя)

Отличительными особенностями новых условий проведения реакции являются увеличение селективности реакции (образуются два продукта, вместо пяти), сокращение времени (с 4,0 ч до 5,0 мин) и уменьшение температуры процесса (с 85 °С до комнатной)

2 Синтез новых ацетилензамещенных индолов и бензофуранов, и несимметричных 1,2-дикетонов из анилинов и фенолов

Нами разработан метод синтеза новых ацетиленовых и 1,2-дикарбонильных производных индолов и бензофуранов из коммерчески доступных анилинов и фенолов. Данные классы органических соединений на сегодняшний день остаются редкими, и поиск подходов к их синтезу является актуальным. Особо интересны 1,2-дикарбонильные производные индолов и бензофуранов как «строительные блоки» в синтезе широкого ряда различных гетероциклов – хиноксалинов, имидазолов и др.

Иодирование анилинов и фенолов 55-59 проводили стандартным методом с использованием в качестве иодирующей системы $KICl_2$

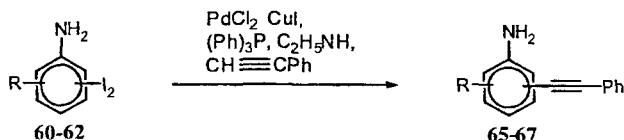


$X = \text{NH}_2, R = 4\text{-CH}_3$ (55, 60), $X = \text{NH}_2, R = 4\text{-NO}_2$ (56, 61),
 $X = \text{NH}_2, R = 2\text{-NO}_2$ (57, 62), $X = \text{OH}, R = 4\text{-COOH}$ (58, 63),
 $X = \text{OH}, R = 2\text{-COOH}$ (59, 64),

За основу синтеза данных производных индола и бензофурана мы взяли реакцию циклизации по Кастро и окисление тройных связей у ацетиленовых производных найденным ранее реагентом на основе диметилсульфоксида – $I_2\text{-DMCO}$

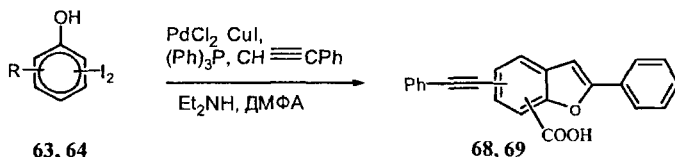
Реакцию ацетиленовой конденсации проводили с использованием в качестве катализатора хлорида или ацетата палладия. Реакцию вели как в среде диэтиламина, так и в его смеси с диметилформамидом (ДМФА)

При этом было обнаружено, что реакция с диоданилинами **60-62** протекает без процесса циклизации с образованием преимущественно продуктов ацетиленовой конденсации **65-67**



R = 4-CH₃ (60, 65); 4-NO₂ (61, 66), 2-NO₂ (62, 67)

В тоже время, в случае диодгидроксibenзойных кислот **63, 64** имела место реакция конденсации и циклизации с образованием соответствующих бензофуранов **68, 69**. В данном случае промежуточные ацетиленовые производные фенола не были выделены индивидуально.



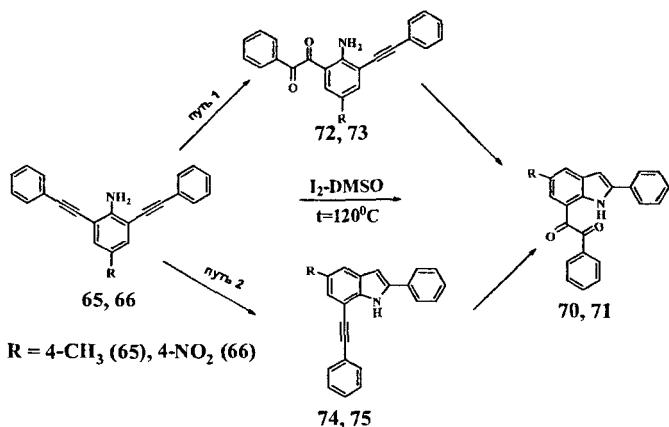
R = 4-COOH (63, 68); 2-COOH (64, 69)

Окисление тройной связи в ацетиленовых производных **65-69** проводили с помощью реагента I₂-ДМСО. Данный реагент является одним из селективных реагентов окисления двойных и тройных связей, и до настоящего времени он не был исследован в реакции с ацетиленовыми производными анилинов, бензофуранами.

Нами впервые было показано, что при действии I₂-ДМСО на алкины **65, 66** протекают как реакция окисления тройной связи до 1,2-дикетона, так и реакция циклизации по типу Кастро до производных индола. Образование целевых индолов **70, 71** могло протекать по двум возможным путям:

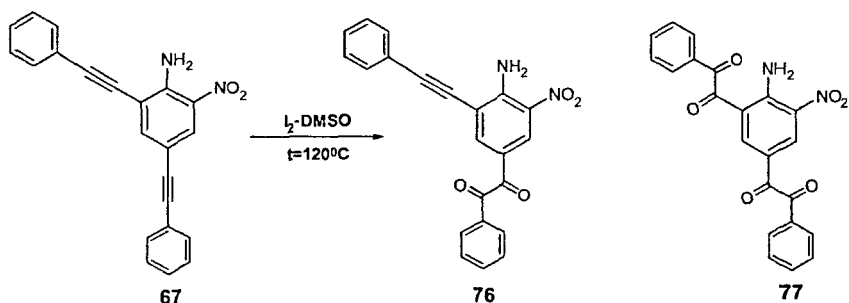
путь 1: окисление до дикетона **72, 73** и дальнейшая циклизация до **70, 71**;

путь 2: циклизация до **74, 75** с последующим окислением до **70, 71**.



В случае алкинов **65**, **66** определить, по какому маршруту протекает процесс, пока не удалось. Можно предположить, что в начале имеет место процесс циклизации до алкинилиндола **74**, **75** с последующим окислением до дикетона **70**, **71**. Первый путь предполагает возможность образования дикетонов **72**, **73**, в которых нуклеофильность аминогруппы меньше, чем в исходных алкинах **65**, **66**. По нашему мнению, этот факт в сильной мере будет влиять на процесс циклизации.

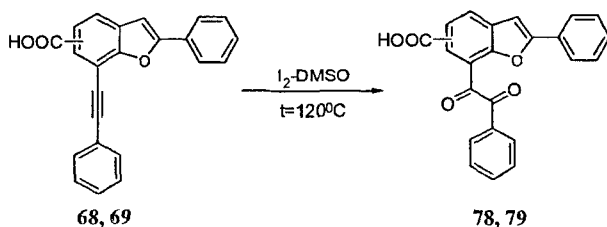
Для подтверждения этого предположения мы синтезировали алкин **67** и подвергли его окислению в вышеприведенных условиях. Была получена смесь двух соединений **76**, **77**, как **только** продуктов окисления тройной связи.



Таким образом, на основании полученных данных можно с высокой долей уверенности предполагать, что 1,2-дикетопроизводные индолов **72**, **73** образуются в результате реакций протекающих по второму пути. Продукты

иодирования пиррольного кольца индолов препаративно выделены не были. При анализе реакционной массы методом ТСХ были зафиксированы продукты, содержащие в своей структуре 1,2-дикарбонильную функцию (интенсивно желтая окраска)

В случае ацетиленовых производных бензофурана **68**, **69** реакция окисления протекала только по тройной связи с образованием соответствующих diketонов **78**, **79**



4-COOH (68, 78), 2-COOH (69, 79)

Как и в случае окисления алкинов **65**, **66**, и при окислении бензофуранов **68**, **69** препаративно не были выделены продукты иодирования по фурановому циклу соединений **68**, **69**, **78**, **79**. Вероятно что, из-за наличия стерических и электронных факторов заместителя в структуре индолов и бензофуранов происходит снижение ацетофобности и активности фуранового и пиррольного циклов.

Выводы

1 В соответствии с принципами «зеленой» химии предложен для использования в органическом синтезе новый простой метод иодирования аренов и гетаренов реагентом – $I_2/AgNO_3$ в отсутствие растворителя. Установлены основные закономерности влияния структуры субстратов на протекание реакции иодирования аренов. Выявлено влияние природы аниона в солях серебра на иодирование 1,3,5-триметилбензола.

2 На примере фенилацетилена показано, что система $I_2/AgNO_3$ в отсутствие растворителя выступает иодирующим и иоднитрующим реагентом. Выдвинуто предположение о возможности генерации в исследуемых системах нитрилоксида ($I-NO_2$) в результате сложных окислительно-восстановительных процессов.

3 Впервые проведены реакция стереоселективного диiodирования молекулярным иодом и реакция иодирования и иоднитрования системой KI/HNO_3 фенилацетилена в условиях отсутствия растворителя. Выявлено влияние различных нитратов и установлено, что добавки $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ существенно увеличивают выход *E/Z*-1-иод-2-нитро-1-фенилэтена. Выдвинуто предположение о возможном образовании в исследуемых условиях аддукта $Mg(NO_3)_2 \cdot N_2O_4$, как источника $I-NO_2$.

4 Разработан новый подход к синтезу несимметричных гетероциклических 1,2-дикетонов исходя из доступных фенолов и анилинов. Найден новый метод циклизации орто-этинильных производных анилинов в индолы системой I_2 -ДМСО. Получены новые диэтинильные производные анилина, ацетиленовые производные бензофурана и карбоциклические производные индола и бензофурана, которые являются потенциальными «строительными» блоками для синтеза более сложных гетероциклических систем.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

- 1 Иодирование и иоднитрование фенилацетилена в отсутствие растворителя / Е Н Тверякова, Ю Ю Мирошниченко, И А Передерина, М С Юсубов // Журнал Органической Химии – 2007 – Т. 43, Вып 1. – С 146-147
- 2 Solvent-free iodination of arenes using iodine - silver nitrate combination / Yusubov M S , Tveryakova E N , Krasnokutskaya E.A , Perederyna I A , Zhdankin V V // Synthetic Communications – 2007 – Vol 37, No 8 – P 1259-1265
- 3 Синтез несимметричных гетероциклических 1,2-дикетонов исходя из анилинов и фенолов / Е Н Тверякова, Ю Ю Кулмаанакова, М П. Гильмханова, В П Васильева // «Технология органических веществ и высокомолекулярных соединений» тез докл. Регион науч.-практ конф, 8-10 окт 2003 – Томск – 2003 - С 109-111
- 4 Perederyna I A An experimental study of NO₂ formation in the reaction of iodine with sodium nitrate in presence and absence of tolan / I. A Perederyna, Yu Yu Kulmanakova, E N Tveryakova // 8th Korea-Russia International Symposium on Science and Technology: book of abstracts, 26 June – 3 July 2004 – Tomsk – 2004 - Vol 2 – P 70-72
- 5 Tveryakova E N Synthesis of some acetylene substituted indoles and benzofuranes / E N Tveryakova, Yu Yu Kulmanakova, I A Perederyna // 8th Korea-Russia International Symposium on Science and Technology book of abstracts, 26 June – 3 July 2004 – Tomsk – 2004 - Vol 2. – P 89-91
- 6 Иодирование и иоднитрование алкинов и аренов в отсутствие растворителя / Е Н. Тверякова, И А Передерина, Ю Ю Мирошниченко, М С Юсубов // «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности» тез докл Межд конф по орг хим, 26-29 июня 2006 – СПб – 2006 - Т 2 – С.680
7. Иодирование аренов в отсутствие растворителя / Е Н Тверякова, И А Передерина, Т А Мартынова, Ю Ю Мирошниченко // «Химия, химическая технология и биотехнология» тез докл Межд конф, 11-16 сент 2006 – Томск - 2006 – Т 1 - С. 319-320

13

Лицензия ИД № 01282 от 22 03 2000 г.

Сдано в набор 10 04 2007 г Подписано в печать 11 04 2007 г
Формат 62х84/16 Гарнитура «Таймс» Печать трафаретная
Бумага офсетная № 1 Усл печ л 1,4 Тираж 100 экз Заказ № 43