

УДК 547.918 : 54.057

ДИАЗОТИРОВАНИЕ-ИОДИРОВАНИЕ АМИНОПИРИДИНОВ В НЕВОДНЫХ СЛАБОКИСЛОТНЫХ СРЕДАХ

¹Третьяков А.Н., ¹Краснокутская Е.А., ¹Лесина Ю.А., ²Огородников В.Д.

¹ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
Томск, e-mail: eak@tpu.ru;

²ФГБНУ «Институт химии нефти» Сибирского отделения Российской академии наук, Томск

Предлагается удобный одностадийный метод синтеза иодпиридинов и иодбензотиазолов через последовательное диазотирование-иодирование аминопиридинов и аминобензотиазолов под действием системы $H_3PO_4/NaNO_2/KI$ в трет-бутаноле, обеспечивающий в целом высокие выходы труднодоступных гетероарилиодидов. Было показано, что метанол и этанол мало пригодны для диазотирования-иодирования (низкая конверсия исходного аминопиридина **1**, образование нежелательных продуктов восстановления). Наилучшие результаты были получены при использовании трет-бутилового спирта в качестве растворителя реакции диазотирования-иодирования аминопиридина **1**, выход желаемого 5-бром-2-иодпиридина (**1a**) составил 32% (данные ГХ-МС), однако 5-бромпиридин-2-ил-4-метилбензолсульфонат (**1b**), продукт побочного взаимодействия с *p*-толуолсульфокислотой, по-прежнему оставался преобладающим. Таким образом, нами показано, что труднодоступные иодпиридины и иодбензотиазолы могут быть с успехом получены реакцией диазотирования-иодирования соответствующих аминогетероциклов в слабокислотных неводных средах под действием системы $H_3PO_4/NaNO_2/KI$ / трет-бутанол.

Ключевые слова: диазотирование, иодирование, гетероциклы, аминогетероциклы

DIAZOTIZATION-IODINATION OF AMINOPYRIDINES IN NONAQUEOUS WEAKLY ACIDIC MEDIUMS

¹Tretjakov A.N., ¹Krasnokutskaya E.A., ¹Lesina Y.A., ²Ogorodnikov V.D.

¹National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, e-mail: eak@tpu.ru;

²Institute of Petroleum Chemistry, Tomsk

A simple one-step synthesis of iodopyridines and iodobenzothiazoles via the diazotization-iodination of available aminopyridines and aminobenzothiazoles by $NaNO_2/H_3PO_4/KI$ system in *t*-BuOH was developed. This method provides good yields in general of hard-to-reach iodoheterocycles. It was shown that the methanol and ethanol are unsuitable for diazotitovaniya-iodination (low conversion of starting aminopyridine **1**, the formation of undesirable reduction products). Best results were obtained using tert – butyl alcohol as the reaction solvent diazotization-iodination of aminopyridine **1**, yield the desired 5-bromo-2-iodopyridine (**1a**) 32% (by GC-MS), but 5-bromopyridine-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (**1b**), a side product of interaction with *p*-toluenesulfonic acid, still remains predominant. Thus, we have shown that the hard-iodopyridine and iodbenziazoly can be successfully prepared by the reaction of diazotization-iodination of the corresponding aminoheterocycle in slightly acidic non-aqueous media under the influence of $H_3PO_4/NaNO_2/KI$ / tert – butanol.

Keywords: diazotization, iodination, heterocycles, aminoheterocycles

Иодпиридины представляют большой синтетический интерес в качестве исходных продуктов во многих превращениях [7–6]. Однако методы их синтеза ограничены в связи с известной инертностью пиридинов в реакциях электрофильного замещения. Чаще всего используется прямое ипсo-замещение брома или хлора в соответствующих пиридинах на йод [3], иодобромирование через предварительное металлизирование [2–9]. Диазотирование в растворах минеральных кислот, как правило, мало пригодно для аминопиридинов; проведение этой реакции в неводных средах требует использования токсичных алкилнитритов, зачастую медных катализаторов, но и эти условия далеко не всегда обеспечивают удовлетворительные выходы иодпиридинов [4]. Недавно нами показано, что анилины успешно превращаются в арилиодиды под действием системы *p*-TsOH/ $NaNO_2/KI$ в ацетонитриле [5]. Реакция гладко протекает с 3-аминопиридинами, однако 2- и 4-аминопиридины образуют

N-ацил- и тозилные производные – продукты взаимодействия с ацетонитрилом и *p*-толуолсульфокислотой.

Таким образом, **цель данной работы** – поиск условий для синтеза труднодоступных иодпиридинов через диазотирование – иодирование аминопиридинов.

Результаты исследования и их обсуждение

В качестве модельного субстрата был выбран 2-амино-5-бромпиридин (**1**). В качестве альтернативных растворителей исследовались метанол, этанол, трет-бутанол, кислотных компонентов реакции – трифторметансульфокислота, фосфорная кислота.

Было показано, что метанол и этанол мало пригодны для диазотирования-иодирования (низкая конверсия исходного аминопиридина **1**, образование нежелательных продуктов восстановления). Наилучшие результаты были получены при использовании трет-бутилового спирта в качестве рас-

творителя реакции диазотирования-иодирования аминопиридина **1**, выход желаемого 5-бром-2-иодпиридина (**1a**) составил 32% (данные ГХ-МС), однако 5-бромпиридин-2-ил-4-метилбензолсульфонат (**1б**), продукт побочного взаимодействия с *p*-толуолсульфокислотой, по-прежнему оставался преобладающим.

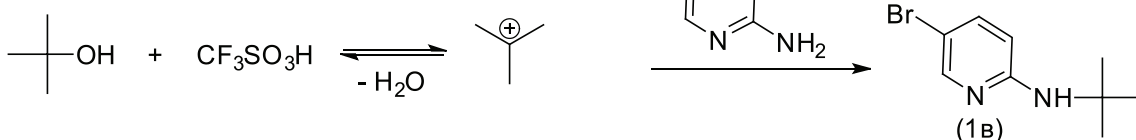


Схема 1

Мы показали, что аминопиридин **1** под действием системы $\text{NaNO}_2/\text{KI}/\text{H}_3\text{PO}_4$ в трет-бутаноле в течение 5 ч при 40°C превращается в соответствующее иодпризводное **1a** с препаративным выходом 58%. Было найдено наиболее оптимальное мольное соотношение реагентов: субстрат: NaNO_2 : KI : H_3PO_4 1:2,5:3:5.

Найденные условия мы использовали для диазотирования-иодирования ряда аминопиридинов (**1–9**) и некоторых аминобензтиазолов (**10–12**) (схема 2, таблица).

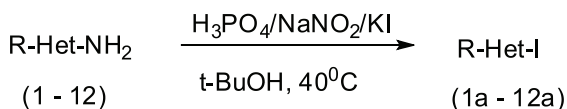
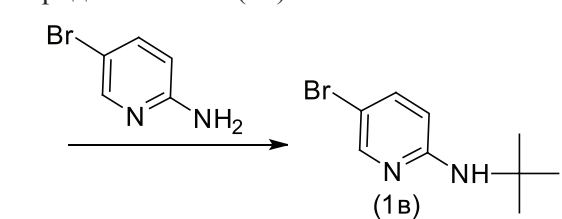


Схема 2

Было показано, что во всех случаях достигается полная конверсия исходных аминогетероциклов (**1–12**). 2-, 4-Аминопиридины (**2, 5**) и аминопиколины (**8, 9**) продемонстрировали низкую реакционную способность в исследуемом процессе (таблица). При этом в случае аминопиридинов (**2, 5, 8**) основными продуктами оказались соответствующие гидроксипиридины, зафиксированные методами ГХ-МС и ВЭЖХ. Полученные результаты согласуются с известными литературными данными о диазотировании этих соединений [1]: в водных растворах минеральных кислот в результате диазотирования-иодирования 2-, 4-аминопиридинов преимущественно образуются соответствующие гидроксипроизводные.

Тем не менее следует указать, что выходы иодпиридинов **2a, 5a** превышают таковые, полученные ранее при использовании системы *p*-TsOH/ NaNO_2/KI в ацетонитриле [5], а 2,5-дииод-4-метилпиридин (**9a**) синтезирован впервые. Диазотирование-иодирование галогенсодержащих 2-аминопириди-

нов (**1, 6, 7**) происходит достаточно быстро, хотя и в этом случае зафиксировано побочное образование соответствующих гидроксипиридинов (таблица). 3-Аминопиридины (**3, 4**) под действием $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NaNO}_2/\text{KI}$ в трет-бутаноле превращались в соответствующие иодпиридины (**3a, 4a**) с более высокими выходами, чем это было достигнуто ранее при использовании других диазотирующих систем [5].



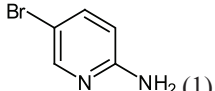
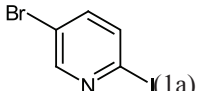
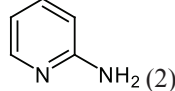
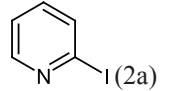
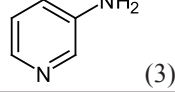
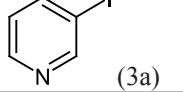
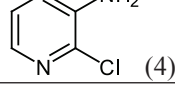
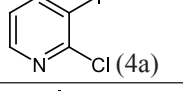
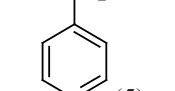
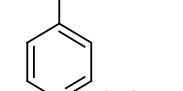
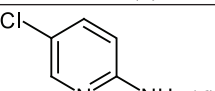
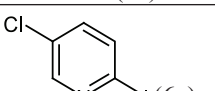
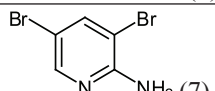
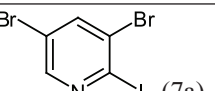
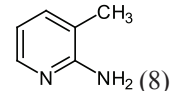
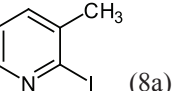
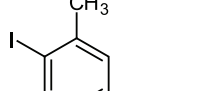
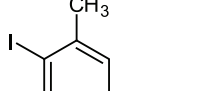
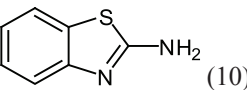
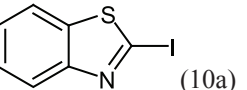
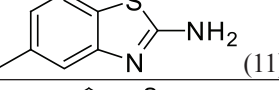
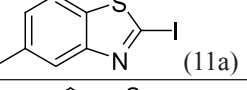
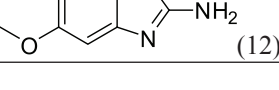
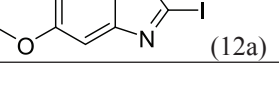
Диазотирование-иодирование аминобензтиазолов (**10–12**) в описываемых условиях обеспечило практически количественные выходы иодбензтиазолов (**10a–12a**), в том числе ранее не известных (**11a, 12a**).

Таким образом, нами показано, что труднодоступные иодпиридины и иодбензтиазолы могут быть с успехом получены реакцией диазотирования-иодирования соответствующих аминогетероциклов в слабокислотных неводных средах под действием системы $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NaNO}_2/\text{KI}$ в трет-бутанол.

Материалы и методы исследования

1. Приборы и оборудование
Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C записывали на спектрометре Bruker AC-300 (300 МГц), внутренний стандарт – ТМС, растворитель указан в тексте. Анализ ГХ-МС проводили на газовом хроматографе Agilent с квадрупольным масс-детектором (ЭУ, 70 эВ), газ-носитель – гелий. Анализ ВЭЖХ проводили на жидкостном хроматографе Agilent с УФ-детектором, длина волны 280 нм. Колонка EclipsePlusC18, 5 мкм, 4,6×150 мм. Элюент: вода: 0,1% CF_3COOH (А), ацетонитрил: 0,1% CF_3COOH (В). Градиент: 0–15 мин 100% А, 15–20 мин. до 10% В, 20–30 мин до 100% В. Температура плавления определялась на приборе Boetius. Пробы смешения полученных соединений с известными образцами депрессии температуры плавления не дают.

Диазотирование-иодирование аминопиридинов (**1–9**)
и аминобензтиазолов (**10–12**) системой $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NaNO}_2/\text{KI}$ в трет-бутаноле при 40°C ,
мольное соотношение субстрат: NaNO_2 : $\text{KI}:\text{H}_3\text{PO}_4$ 1:2,5:3:5

Субстрат	Время, ч.	Продукт	Выход, %	$T_{\text{пл}}$ ($T_{\text{пл, лит.}}$), $^\circ\text{C}$
 (1)	5	 (1a)	52	112
 (2)	24	 (2a)	35	Масло
 (3)	2	 (3a)	71	50–51 (52–53 [8])
 (4)	1	 (4a)	80	93 (93,5–95 [8])
 (5)	24	 (5a)	30	101–102 (98–100 [9])
 (6)	1,5	 (6a)	57	82–84
 (7)	6	 (7a)	52	72–74
 (8)	23	 (8a)	34	Масло
 (9)	24	 (9a)	60	94
 (10)	3	 (10a)	96	80–81 (79–80 [8])
 (11)	1	 (11a)	97	99–101
 (12)	1	 (12a)	78	115–116

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Детектирование пятен проводили УФ-светом. Очистку продуктов осуществляли с помощью флеш-хроматографии на колонках 15×1 см, сорбент Silicagel L (40/100 μ), элюент – гексан.

2. Общая методика диазотирования-иодирования гетероциклических аминов (**1–12**): к раствору 2 ммоль гетероцикличе-

ского амина в 8 мл трет-бутанола добавляли 10 ммоль фосфорной кислоты при комнатной температуре и по каплям раствор 5 ммоль NaNO_2 и 6 ммоль KI в 1 мл воды. Реакционная смесь нагревалась до 40°C и выдерживалась при данной температуре и перемешивании до полного исчезновения исходного субстрата (ТСХ). По завершении реакции смесь разбавлялась 50 мл воды, обрабатывалась 10% раствором Na_2SO_3 ,

и 10% раствором Na_2CO_3 до pH = 9. Осадок отфильтровывали и промывали водой, жидкие продукты экстрагировали метилхлоридом. Полученные продукты очищали флеш-хроматографией на силикагеле, элюент – гексан. Время реакции и выходы продуктов указаны в таблице.

5-бром-2-иод пиридин (1а). Выход 52%, $T_{\text{пл}}$ 112°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,5 (д, $J = 2,8$, 1H), 7,6 (д, $J = 8,4$, 1H), 8,5 (д, $J = 2,8$, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 115; 121; 136; 140; 152. МС m/z: 283 (M+, 71), 256 (2), 208 (1), 176 (2), 156 (100), 127 (20), 106 (5), 76 (54), 50 (32).

2-иодпиридин (2а). Выход 35%, масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,2–7,3 (м, 2H), 7,7 (д, $J = 7,5$, 1H), 8,4 (д, $J = 3$, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 118; 123; 135; 138; 151. МС m/z: 205 (M+, 90), 177 (1), 152 (2), 139 (1), 127 (16), 102 (2), 78 (100), 51 (31), 39 (4).

4-иодпиридин (5а). Выход 30%, $T_{\text{пл}}$ 101–103°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 6,5 (д, $J = 6$, 2H), 8,2 (д, $J = 2$, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 110; 150; 153. МС m/z: 205 (M+, 100), 177 (4), 152 (3), 127 (12), 102 (5), 78 (46), 51 (27), 37 (2).

2-иод-5-хлорпиридин (6а). Выход 57%, $T_{\text{пл}}$ 82–84°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,2–7,3 (м, 1H), 7,6 (д, $J = 8,4$, 1H), 8,3 (д, $J = 2,7$, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 114; 133; 136; 138; 150. МС m/z: 239 (M+, 88), 211 (1), 208 (1), 176 (2), 152 (2), 127 (15), 112 (100), 86 (8), 76 (46), 62 (3), 50 (13), 38 (2).

3,5-дибром-2-иодпиридин (7а). Выход 52%, $T_{\text{пл}}$ 72–74°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,0 (д, $J = 2,1$, 1H), 8,4 (д, $J = 2,1$, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 120; 122; 130; 142; 149. МС m/z: 363 (M+, 88), 256 (1), 235 (100), 208 (3), 176 (5), 156 (31), 127 (27), 106 (6), 76 (47), 49 (12).

2-иод-3-метилпиридин (8а). Выход 34%, масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 2,4 (с, 3H) 7,1–7,2 (м, 2H), 7,4 (д, $J = 7,5$, 1H), 8,1 (д, $J = 4,2$, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 26; 123; 125; 137; 139; 148. МС m/z: 219 (M+, 86), 177 (1), 153 (2), 127 (21), 92 (100), 65 (50), 39 (12).

2,5-дииод-3-метилпиридин (9а). Выход 60%, $T_{\text{пл}}$ 94°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 2,3 (с, 3H), 7,6 (с, 1H), 8,6 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 27; 101; 117; 136; 152; 157. МС m/z: 345 (M+, 100), 254 (1), 218 (94), 191 (6), 152 (2), 127 (14), 91 (45), 64 (26), 39 (6).

2-иод-5-метилбензтиазол (11а). Выход 97%, $T_{\text{пл}}$ 99–101°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 2,5 (с, 3H) 7,3 (д, $J = 8,4$, 1H), 7,8 (д, $J = 6,3$, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 21; 109; 120; 121; 128; 135; 139; 152. МС m/z: 275 (M+, 100), 234 (2), 219 (1), 189 (1), 165 (1), 148 (19), 138 (5), 133 (3), 127 (4), 107 (5), 93 (1), 88 (1), 81 (2), 74 (3), 69 (4), 63 (15), 57 (5), 50 (3).

2-иод-5-метоксибензтиазол (12а). Выход 78%, $T_{\text{пл}}$ 115–116°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 3,8 (с, 3H) 7,0 (д, $J = 7,5$, 1H), 7,9 (д, $J = 9$, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 56; 104; 107; 116; 122; 140; 149; 158. МС m/z: 291 (M+, 100), 276 (48), 249 (15), 171 (3), 149 (5), 121 (15), 94 (5), 69 (7), 45 (2).

Работа выполнена в рамках государственного задания «Наука» по теме 3.2702.2011.

Список литературы

1. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. – М.: Мир, 2009. – 728 с.
2. Bulot J.J., Aboujaoude E.E., Collignon N., Savignac P. // Phosphorus & Sulfur. – 1984. – № 21. – P. 197–204.
3. Corcoran R.C., Bang S.H. Iodopyridines from bromo- and chloropyridines // Tetrahedron Lett. – 1990. – Vol. 31, № 47. – P. 6757–6758.
4. Daab J. C., Bracher F. Total Syntheses of the Alkaloids Ipalbidinium and Clathryimine B // Monatshefte fuer Chemie. – 2003. – Vol. 134. – P. 573–583.
5. Krasnokutskaya E.A., Semenischeva N.I., Filimonov V.D., Knochel P. // Synthesis. – 2007. – № 1. – P. 81–84;
6. Kuethe J.T., Wong A., Davies W.I. Synthesis of disubstitutedimidazo[4,5-b]pyridine-2-ones // J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 69, № 22. – P. 7752–7754.
7. Song J., Yee K.N. A concise syntheses of fusaric acid // J. Org. Chem. – 2001. – Vol. 66, № 2. – P. 605–608.
8. Takahashi T., Li Y., Stepnicka P., Kitamura M., Liu Y., Nakajima K., Kotori M. // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – Vol. 124, № 4. – P. 576–582.
9. Trecourt F., Breton G., Bonnet V., Mongin F., Marsais F. // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56, № 10. – P. 1349–1360.
10. Trecourt F., Breton G., Bonnet V., Mongin F., Massais F., Queguine G. Tetrahedron. – 2000. – № 56. – P. 1349–1360.

References

1. Joule J.A., Mills K. Khimiya geterotsiklicheskih soedineniy [Heterocyclic Chemistry] Moscow, Mir, 2009. 728 p.
2. Bulot J.J., Aboujaoude E.E., Collignon N., Savignac P. // Phosphorus & Sulfur. 1984. no. 21. pp. 197–204.
3. Corcoran R.C., Bang S.H. Iodopyridines from bromo- and chloropyridines // Tetrahedron Lett. 1990. Vol. 31, no. 47. pp. 6757–6758.
4. Daab J. C., Bracher F. Total Syntheses of the Alkaloids Ipalbidinium and Clathryimine B // Monatshefte fuer Chemie // 2003. Vol. 134, pp. 573–583.
5. Krasnokutskaya E.A., Semenischeva N.I., Filimonov V.D., Knochel P. // Synthesis. 2007. no. 1, pp. 81–84/
6. Kuethe J.T., Wong A., Davies W.I. Synthesis of disubstitutedimidazo[4,5-b]pyridine-2-ones // J. Org. Chem. 2004. Vol. 69, no. 22. pp. 7752–7754.
7. Song J., Yee K.N. A concise syntheses of fusaric acid // J. Org. Chem. 2001. Vol. 66, no. 2. pp. 605–608.
8. Takahashi T., Li Y., Stepnicka P., Kitamura M., Liu Y., Nakajima K., Kotori M. // J. Am. Chem. Soc. 2002. Vol. 124, no. 4. pp. 576–582.
9. Trecourt F., Breton G., Bonnet V., Mongin F., Marsais F. // Tetrahedron. 2000. Vol. 56, no. 10. pp. 1349–1360.
10. Trecourt F., Breton G., Bonnet V., Mongin F., Massais F., Queguine G. Tetrahedron. 2000. no. 56, pp. 1349 1360.

Рецензенты:

Короткова Е.И., д.х.н., профессор кафедры физической и аналитической химии, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию Института природных ресурсов, ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск;

Слепченко Г.Б., д.х.н., профессор кафедры физической и аналитической химии, ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 01.07.2013.