

Е. А. Краснокутская, М. Е. Трусова, Н. С. Гиберт, В. Д. Филимонов

СИНТЕЗ 4-ЙОДАНТИПИРИНА ЙОДИРОВАНИЕМ БЕЗ РАСТВОРИТЕЛЯ В УСЛОВИЯХ МЕХАНИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Томский политехнический университет" Федеральное агентство по образованию, E-mail: e.krasnokutskaya@mail.ru

Антипирин и его бензолсульфокислая соль йодируется в условиях механической активации без растворителя под действием йода, хлорида йода, $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$, $\text{Et}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ с образованием 4-йодантипирина. Предложенные условия йодирования не требуют применения органических растворителей и отвечают требованиям "Green Chemistry". Наилучшие результаты достигаются при использовании тетраалкиламмонийных солей $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$, $\text{Et}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$.

1-Фенил-2,3-диметил-4-йодпиразолон (4-йодантипирин, I) — давно известный медицинский препарат, обладающий противовоспалительным, интерферониндуцирующим и вируснейтрализующим действием, а также используемый в качестве радиофармпрепарата [1, 2]. В последнее десятилетие широкое применение йодантипирина в медицинской практике связано с его уникальным действием в лечении и профилактике клещевого энцефалита.

Традиционные методы синтеза препарата I основаны на реакции электрофильного йодирования антипирина (II) в растворах спиртов с использованием, например, хлорида йода или его комплексной соли KICl_2 [3, 4], а также систем окислительного йодирования [5].

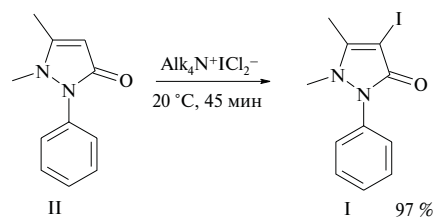
Одной из главных тенденций развития современного органического синтеза является поиск новых методов. Исключая использование растворителей [6]. Это позволяет создать технологии нового поколения, принципиально отличающиеся от существующих повышенной экологической, технологической безопасностью и экономичностью.

В области электрофильного йодирования известно очень мало примеров проведения реакций в отсутствие растворителя в условиях механической активации (МА). Недавно были опубликованы результаты йодирования аренов без растворителя такими реагентами, как $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ или металлическим йодом в присутствии нитрата висмута [7, 8]. В работах [9, 10] исследованы препаративные возможности известных агентов электрофильного йодирования ароматических соединений ICl , N-йодсукцинимид, йодфенилйодозоацетат в условиях МА в отсутствие растворителя. Сделан вывод о перспективности использования твердофазной методологии для синтеза йодаренов.

Целью предлагаемой работы было исследование возможности йодирования II в условиях МА без растворителя йодом (III), хлоридом йода (IV) и комплексными солями хлорида йода — тетраалкиламмоний йодихлоридами ($\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$) (V) и ($\text{Et}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$) (VI), а также разработка, на основе полученных данных, удобного, экологически безопасного метода синтеза I.

Мы впервые показали, что II при взаимодействии с комплексными солями хлорида йода V и VI в отсутст-

вие растворителя при комнатной температуре за короткое время с высокими выходами превращается в I (схема 1). При использовании в качестве йодирующего агента V, в отличие от VI, для полной конверсии исходного субстрата необходимо добавление к реакционной массе 0,1 мл воды (таблица).



где Alk = V, Me; VI, Et.

где Alk = V, Me; VI, Et.

$\text{Alk}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$; 20°C, 45 мин; 97 %

Хлорид йода IV в условиях МА без растворителя также йодировал II, однако процесс сопровождается сильным спеканием реакционной массы, что, по-видимому, являлось одной из причин неполной конверсии исходного субстрата, даже при длительном (24 ч) ведении процесса. Выход I при этом составил 63 % (таблица). Низкая конверсия исходного соединения II наблюдалась и в случае использования в качестве йодирующего агента I_2 , что, вероятно, обусловлено слабой электрофильностью металлического йода.

Таким образом, мы впервые показали принципиальную возможность йодирования I при МА без растворителя под действием йода, хлорида йода и его комплексных аммонийных солей. При этом можно констатировать, что наилучшая результативность йодирования достигается при использовании комплексных солей хлорида йода V и VI: выход V практически количественный (таблица).

Обнаруженная активность указанных йодирующих реагентов сохранялась и при их взаимодействии с бензолсульфонатом II (VII). Алкиламмонийные реагенты V и VI обеспечили 82 – 88 % выход I.

Результаты йодирования при использовании разных йодирующих реагентов (в условиях МА — без растворителя при 20°C в течение 45 мин, при соотношении субстрат — реагент 1:1,2)

Субстрат	Реагент	Выход I, %
II	VI	97
VII	VI	88
II	V	96*
VII	V	82
II	IV	63
VII	IV	50
II	III	57
VII	III	44

* С добавлением воды.

Йодирование VII под действием IV и III позволило получить I с выходами лишь 50 и 44 % соответственно (таблица).

Известные жидкофазные методы йодирования антипирина включают определенные приемы на стадии выделения и очистки технического продукта, которые заключаются в подщелачивании гидроксидом натрия реакционной массы до pH 9–10 и перекристаллизации из подходящего органического растворителя, как правило, этанола [3, 4]. В данной работе мы использовали для нейтрализации более дешевый и экологически безопасный гидрокарбонат натрия, а для перекристаллизации технического продукта I — воду.

Таким образом, впервые показано, что II под действием комплексных солей хлорида йода V и VI в условиях МА без растворителя в мягких условиях с высокими выходами йодируется до I. Предлагаемый метод йодирования, основанный на твердофазной методологии ведения процесса, полностью исключает использование органического растворителя на всех стадиях синтеза, что, безусловно, является существенным преимуществом перед традиционными жидкофазными методами и пока редким примером в практике тонкого органического синтеза.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Sorbfil ПТсХ-П-А-УФ. Детектирование пятен проводили УФ-светом, элюент бензол — этанол в соотношении 8:2.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на спектрометре Bruker AC-200 (300 МГц), внутренний стандарт — ТМС, растворитель указан в тексте.

Получение тетраметиламмоний йодидхлорида (V). К 6,5 г 64 % водного раствора тетраметиламмоний хлорида прибавляют 6,13 г (38 ммоль) хлорида йода, предварительно смешанного с 5 мл 35% соляной кислоты. Мгновенно образующийся желтый осадок тетраметиламмоний йодидхлорида отфильтровывается и промывается на фильтре сначала небольшим количеством воды, а затем эфиром. Полученный продукт сушат при температуре 50°C. Получают 8,55 г V в

виде желтого кристаллического порошка V т. пл. 210–212 °C (лит. т.пл. 198°C [7]), выход 83 %. Спектр ЯМР ¹H (ацетонитрил – d₃), δ, м.д.: 3,107 (с 12 H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ацетонитрил – d₃), δ, м.д.: 54,7.

Получение тетраэтиламмоний йодидхлорида (VI) проводят по методике, описанной выше. Получают VI в виде желтого кристаллического продукта VI т.пл. 98–100°C (т.пл. лит. 101–103 °C [11]), выход 80 %. Спектр ЯМР ¹H (ацетонитрил – d₃), δ, м.д.: 3,16 (кв 8H, CH₂), 1,2 (т 12 H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ацетонитрил – d₃), δ, м.д.: 53,1, 7,6.

Общая методика йодирования II. В агатовой ступке в течение 15 мин растирают 0,19 г (1 ммоль) антипирина и 0,39 г (1,2 ммоль) йодирующего реагента VI. Реакционную массу выдерживают в течение 30 мин, добавляют 60 мл воды, затем 0,12 г (1,4 ммоль) гидрокарбоната натрия. Полученную суспензию кипятят в течение 15 мин до полного растворения твердой фазы, охлаждают, при необходимости добавляют хлорид натрия. Выпавший осадок I отфильтровывают, промывают на фильтре холодной водой, сушат и получают 0,30 г (97 %) белых кристаллов с т.пл. 160–161°C (т.пл. лит. 160–161°C [12]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2,280 (с 3H, CH₃), 3,083 (с 3H, CH₃), 7,240–7,419 (м 5H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14,675, 36,568, 60,972, 124,010, 126,883, 129,117, 134,898, 157, 452, 163,820.

Общая методика йодирования VII. В агатовой ступке в течение 15 мин растирают 0,36 г (1 ммоль) VII и 0,39 г (1,2 ммоль) йодирующего реагента VI. Реакционную массу выдерживают в течение 30 мин, разбавляют 60 мл воды и добавляют 0,20 г (2,4 ммоль) гидрокарбоната натрия. Реакционную массу нагревают до полного растворения твердой фазы и охлаждают, добавив при необходимости, хлорид натрия. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре холодной водой, сушат. Выход I — 0,28 г (88 %), т.пл. 160–161°C (т.пл. лит. 160–161°C [12]).

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Евстропов, В. Е. Яворовская, Е. С. Воробьев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **26**(5), 50–53 (1992).
2. М. А. Trivedi and J. Labelled, *Compd. Radiopharm.*, **38**(5), 489–496 (1996).
3. Патент России 2106344 (1998); *РЖ Химия* 190 69П (1998).
4. Патент России 2179551 (2002); *РЖ Химия* 190 53П (2002).
5. M. Spacek, *Chem. Prum.*, **34**(5), 256–258 (1984).
6. Л. М. Кустов, И. П. Белецкая, *Рос. хим. ж.*, **XLVIII**(6), 3–12 (2004).
7. A. R. Najipour, M. Arbabian, and A. E. Ruoho, *J. Org. Chem.*, **67**, 8622–8624 (2002).
8. V. M. Alexander, A. C. Khandekar, and S. D. Samant, *Synlett.*, **12**, 1895–1897 (2003).
9. Е. А. Краснокутская, Ю. А. Лесина, Д. А. Горлушко, В. Д. Филимонов, *Ж. орган. химии*, **41**, 876–880 (2005).
10. Е. А. Краснокутская, М. Е. Трусова, *Ж. орган. химии*, в печати № 375 (2005).
11. D. V. Kosynkin and J. M. Tour, *Org. Lett.*, **3**(7), 991–992 (2001).
12. Б. П. Никольский (ред.), Т. 2, Госхимиздат, Ленинград, (1963), с. 1168.

Поступила 06.03.06

Antipyrin and its benzenesulfonate were iodinated by mechanical activation in solventfree conditions under the action of iodine, iodine chloride, $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$, $\text{Et}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ with the formation of 4-iodoantipyrin as a result. The sug-

gested conditions do not require organic solvents and meet "Green Chemistry" demands. The best results were achieved through use of tetraalkylammonium salts such as $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$, $\text{Et}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$.