



на правах рукописи

СОЛДАТОВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА

Новые методы синтеза и свойства диарилиодониевых солей,
иодиларенов и их производных

Специальность: 02.00.03 - Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск - 2018

Работа выполнена на базе Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель: кандидат химических наук,
Постников Павел Сергеевич

Официальные оппоненты: **Розенцвейг Игорь Борисович**,
доктор химических наук, доцент, ФГБУН
«Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО
РАН», заместитель директора по научной работе

Бабаев Евгений Вениаминович,
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет имени
М.В.Ломоносова», кафедра органической химии,
профессор

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
лесотехнический университет имени С.М. Кирова»

Защита состоится «20» июня 2018 г. в 16.30 на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория

С диссертацией можно ознакомиться в Научно–технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 55 и на сайте <http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>.

Автореферат разослан «30» апреля 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 212.269.04

Т.М. Гиндуллина

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Реагенты на основе поливалентного иода стали не только широко используемым инструментом в современной синтетической органической химии, но и смогли вытеснить из обращения многие токсичные реагенты на основе переходных металлов – Pb (IV), Hg (II), Tl (III), Os (VIII), Cr (VI). Широчайший спектр реакционной способности соединений поливалентного иода позволяет применять их во многих важных химических превращениях, в том числе для окисления или функционализации органических молекул. Многочисленные соединения поливалентного иода являются незаменимыми реагентами в синтезе сложнейших природных соединений.

На сегодняшний день огромным вызовом для химии поливалентного иода является разработка доступных методов синтеза с использованием мягких окислителей. Ранее на базе НИ ТПУ научной группой профессора Юсубова М.С. в сотрудничестве с В.В. Жданкиным (Университет Миннесоты, Дулут, США) были разработаны несколько методов синтеза различных соединений поливалентного иода с использованием дешевого и экологичного окислителя Оксона (Oxone®). Важным остается продолжение данной работы для расширения границ применения данного реагента в синтезе соединений поливалентного иода.

Несмотря на богатый арсенал соединений поливалентного иода все еще существует острая потребность как в разработке новых реагентов и изучении их реакционной способности, так и в расширении знаний о уже известных соединениях.

Работа выполнена при поддержке: Российского научного фонда (гранты РНФ-16-13-10081., РНФ 17-73-20066); Российского фонда фундаментальных исследований (гранты РФФИ 16-53-10046 КО_а, РФФИ 17-33-50111 мол_нр); Государственного задания «Наука» №4.2569.2014/К, а также в рамках программы повышения конкурентоспособности ВИУ НИ ТПУ.

Целью работы является разработка новых методов синтеза соединений поливалентного иода с использованием Оксона как окислителя, а также изучение реакционной способности 1-арилбензиодоксолонов в реакциях нуклеофильного замещения и производных 2-иодилбензойной кислоты (IBX) в реакциях окисления.

Научная новизна:

1. Показано, что экологичный и безопасный реагент Оксон способен выступать в качестве окислителя в реакциях получения диарилиодониевых солей и иодиларенов.
2. Разработан одnoreакторный способ получения нового класса диарилиодониевых солей – (4-арилиодоний)бензолсульфонатов.
3. Впервые проведено систематическое исследование реакционной способности 1-арилбензиодоксолонов в реакции с азид-анионом и показано влияние заместителей в их структуре на скорость протекания ароматического нуклеофильного замещения. Электроноакцепторные заместители в бензиодоксольном кольце увеличивают скорость протекания данного процесса.

Установлено, что эффекты заместителей в 1-арилбензидоксолонах не влияют на селективность протекания нуклеофильного замещения.

4. Синтезировано ранее неизвестное трифторметансульфонатное производное 2-иодоксибензойной кислоты (IBX-2HOTf) и показана его рекордная активность в окислении фторированных спиртов.

Практическая значимость:

1. Разработан новый общий метод синтеза широкого ряда иодиларенов и различных диарилиодониевых солей с использованием экологичного и безопасного дешевого окислителя Оксона.

2. Предложен удобный метод синтеза нового окислительного реагента – трифторметансульфонатного производного 2-иодоксибензойной кислоты и исследованы его препаративные возможности в окислении трудноокисляемых фторированных спиртов.

3. Впервые получены и охарактеризованы 49 новых соединений поливалентного иода (диарилиодониевые соли, иодиларены, 1-арилбензидоксолоны и др.).

Апробация. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Всероссийских научно-практических конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых: «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2016), International Conference “Modern Trend in Organic Chemistry” (Домбай, 2016), International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry ICHIC 2016 (Ле Диабльре, 2016), научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней (WSOC 2017)» (Красновидово, 2017), V научных чтениях, посвященных памяти академика А.Е.Фаворского (Иркутск, 2017), Всероссийской научной конференции Современные проблемы органической химии (Новосибирск, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи, материалы 1 доклада, тезисы 5 докладов.

Объем и структура работы. Работа изложена на 147 страницах, содержит 9 рисунков, 74 схемы и 9 таблиц. Состоит из 5 глав, выводов и списка литературы из 243 наименований.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтетические методы получения различных иодиларенов и диарилиодониевых солей с использованием недорогого, экологичного и безопасного окислителя Оксон.

2. Детальные исследования реакционной способности 1-арилбензидоксолонов в реакциях нуклеофильного замещения.

3. Синтез нового реагента трифторметансульфонатного производного 2-иодоксибензойной кислоты как эффективного агента для окисления трудноокисляемых органических субстратов на примере фторированных спиртов.

Основное содержание работы

1. Использование Оксона как окислителя для синтеза иодиларенов.

Соединения поливалентного иода являются незаменимыми инструментами не только для современного органического синтеза, но и для смежных областей. В литературном обзоре, нами проведен анализ современных тенденций использования диарилододиевых солей в органической химии и органическом синтезе. Тем не менее, химия соединений поливалентного иода касается не только производных иода(III), но и соединений иода(V). Одно из важнейших направлений использования данных соединений связано с окислением органических субстратов. В настоящее время иодиларены привлекают внимание в качестве высокоселективных реагентов как для окисления спиртов до соответствующих карбонильных соединений, так и в других не менее важных окислительных превращениях.

Был проведен ряд экспериментов с целью оптимизации синтеза иодилбензола с использованием Оксона (Таблица 1). При проведении реакции в смеси вода: ацетонитрил 3:1 в течение 12 часов удалось получить иодилбензол **9a** с выходом 87%. В отличие от большинства ранее описанных реакций данный процесс протекает при комнатной температуре, что особенно важно для синтеза иодиларенов, которые отличаются малой стабильностью и высокой взрывоопасностью при нагревании.

Таблица 1 – Оптимизация условий синтеза иодиларена **9a**^a

Ph-I 8a		Oxone, solvent, rt → Ph-IO ₂ 9a	
№	Растворитель	Оксон, экв	Выход ^б , %
1	Вода	2	15
2	MeCN	2	15
3	Вода:MeCN (1:1)	2	22
4	Вода:MeCN (1:3)	2	43
5	Вода:MeCN (1:3)	4	56
6	Вода:MeCN (1:3)	6	75
7	Вода:MeCN (1:3)	8	87
^a Условия реакции 1 ммоль иодбензола, 12 ч. ^б Препаративный выход			

В данных условиях удалось получить 15 различных представителей иодиларенов **2a-o** (Схема 1). Время полной конверсии исходного субстрата варьировалось от 4,5 до 24 часов. Простая фильтрация и промывка водой позволила выделить целевые иодилбензолы с высокой чистотой без дополнительной очистки. Выходы полученных

продуктов сравнимы или выше, чем в ранее описанных работах по синтезу иодиларенов. На примерах **9a, b, e, l, o** было показано, что данный метод легко масштабируется без снижения выходов продуктов реакции.

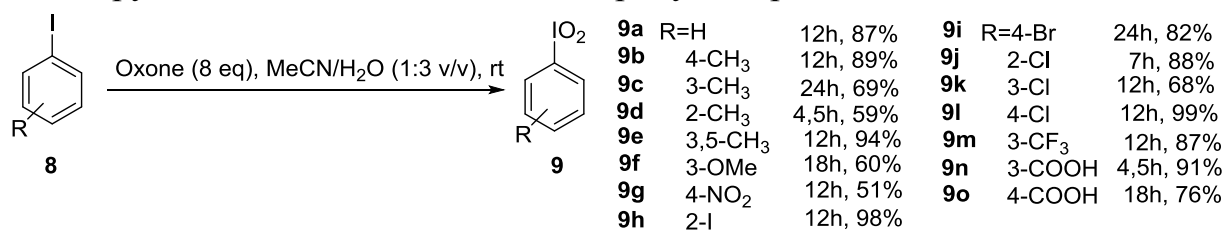


Схема 1 - Синтез иодиларенов с использованием Оксона

Почти все ранее упомянутые методы получения иодиларенов включают стадию образования иодозиларена с последующим его диспропорционированием при высоких температурах. Мы полагаем, что мягкие условия, используемые в синтезе иодиларенов с Оксоном, позволяют избежать стадию образования иодозиларена. Нами был предложен механизм протекания данной реакции (Схема 2). На первой стадии при взаимодействии молекулы иодарена **8** с пероксимоносульфатом калия образуется гидроксииодониевое соединение **10**. Существование данного интермедиата было доказано ранее в работе [M.S. Yusubov, 2010] с использованием масс-спектрометрии. На следующем этапе происходит лигандный обмен соединения **10** с молекулой окислителя с образованием перекисного соединения поливалентного иода (III) **11**. Далее происходит гетеролитический разрыв связи O-O с образованием иодиларена **9** и гидросульфата калия. Необходимо отметить, что $-\text{OSO}_3\text{K}$ является отличной уходящей группой, что значительно ускоряет данный процесс.

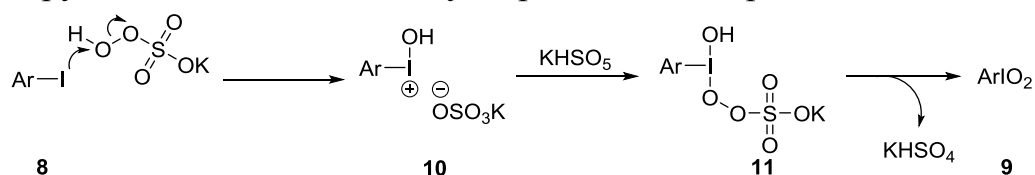


Схема 2 - Предполагаемый механизм окисления иодаренов до иодиларенов

Таким образом, был разработан новый метод синтеза иодиларенов с использованием Оксона как дешёвого, экологичного и эффективного окислителя и предложен механизм протекания данного процесса.

2. Влияние электронных эффектов заместителей в реакции 1-арилбензидоксолонов и азид-аниона¹. Среди многообразия соединений поливалентного иода, обладающих широчайшим спектром реакционной способности, отдельное внимание уделяется диарилиодониевым солям [Olofsson B., 2010]. Данные соединения являются не только универсальными арилирующими реагентами для различных C, N, O, S, P-нуклеофилов, но и находят применение в медицине, химии полимеров, а также в позитронно-эмиссионной томографии [V.V. Zhdankin, 2013].

В настоящее время все больший интерес привлекают так называемые внутренние диарилиодониевые соли, такие как 1-арилбензидоксолоны. Цвиттерионные диарилиодониевые соли проявляют высокую селективность в реакциях нуклеофильного замещения, одновременно проявляя более низкую активность во взаимодействиях с нуклеофильными реагентами.

Ранее нашей научной группой [M.S. Yusubov, 2010] было показано, что незамещенные 1-фенилбензидоксолоны проявляют низкую активность в реакциях с нуклеофилами. При этом введение в бензидоксольное кольцо метильной группы в *орто*-положение по отношению к атому иода приводит к

¹ Работа выполнена совместно с к.ф.-м.н. Р.Р. Валиевым (Национальный Исследовательский Томский Государственный Университет)

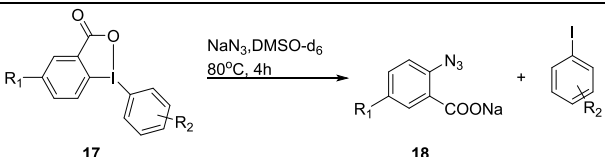
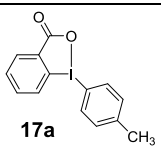
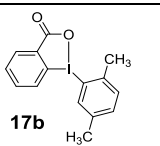
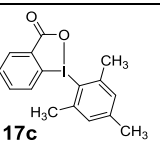
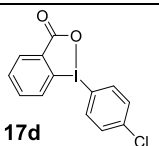
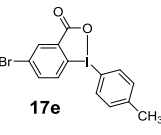
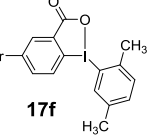
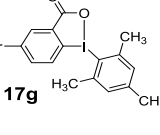
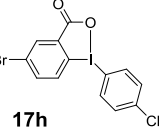
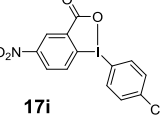
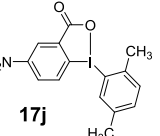
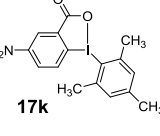
значительному увеличению реакционной способности за счет увеличения стерической нагруженности молекулы.

Учитывая данное явление, отдельный интерес представляет изучение влияния электронных эффектов заместителей на протекание нуклеофильного замещения в молекулах 1-арилбензиодоксолонов. В диссертационной работе [Д.Ю. Свитич, 2015] были сделаны предположения относительно механизма протекания данного процесса с участием различных замещенных 1-арилбензиодоксолонов, однако детальное исследование данного процесса не проводилось.

В рамках продолжения данной работы мы поставили перед собой цель провести систематическое исследование механизма с использованием экспериментальных и теоретических подходов. Для оценки влияния электронных эффектов заместителей на скорость протекания процесса было проведено кинетическое исследование конверсии исходных реагентов в реакции 1-арилбензиодоксолонов с азид-анионом. Для этого по ранее разработанной методике были получены 1-арилбензиодоксолоны **17a-h**. С использованием полученных соединений был проведен ЯМР-эксперимент с целью оценки конверсии (Таблица 2) при 80°C с 5-кратным избытком NaN₃ в ДМСО-d₆ в течение 4 часов.

В таблице 2 приведены степени конверсии ряда 1-арилбензиодоксолонов **17** в реакции нуклеофильного замещения с азид-анионом в условиях, описанных ранее. Для соединений **17h** и **17i** были получены препаративные выходы продуктов **18b** и **18c**, которые составили 70 и 95% соответственно. Результаты согласуются с конверсиями рассчитанными по данным ЯМР спектроскопии.

Таблица 2 - Степени конверсии для реакции 1-арилбензиодоксолонов^a

							
Субстрат	Конв. ^{б,в} , %	Субстрат	Конв. ^{б,в} , %	Субстрат	Конв. ^{б,в} , %	Субстрат	Конв. ^{б,в} , %
 17a	26	 17b	18	 17c	12	 17d	41
 17e	70	 17f	61	 17g	34	 17h	68
 17i	99	 17j	99	 17k	99		

^aУсловия реакции: 0,05 ммоль **17a-k**, 0,25 ммоль NaN₃, 0,5 мл ДМСО-d₆, 80°C, 4 часа; ^бВ спектрах обнаруживаются только сигналы целевых продуктов и исходных 1-арилбензиодоксолонов; ^вКонверсия

По данным ГХ-МС реакция протекает с высокой селективностью в сторону образования 2-азидобензойных кислот даже со спорными субстратами, что мало согласуется с предыдущими воззрениями на механизм данного процесса.

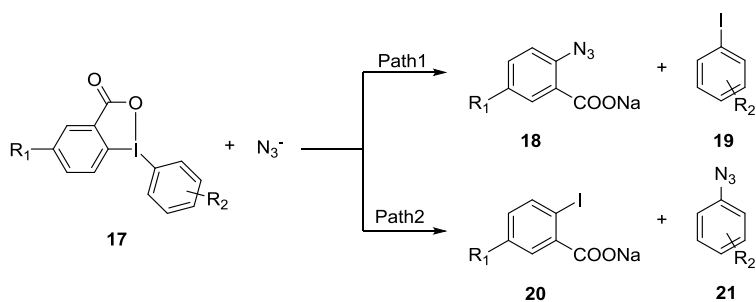


Схема 3 - Возможные направления реакции 1-арилбензиодоксолонов с азидом натрия

Для объяснения высокой селективности взаимодействия 1-арилбензиодоксолонов с азид-анионом были проведены квантово-химические расчеты двух направлений протекания реакции, представленных на схеме 3.

В целом, квантово-химические исследования соединений поливалентного иода являются нетривиальной задачей. На данный момент известны несколько классических подходов к моделированию таких соединений, которые сводятся к использованию *ab initio* методов. Для моделирования маршрутов протекания реакции нами был выбран полуэмпирический метод AM1, обеспечивающий адекватные результаты, сравнимые с DFT методами. Известно, что использование моделей сольватации COSMO или PCM для ионных соединений не всегда приводит к адекватным результатам, вследствие чего, расчеты проводились в газовой фазе при 353 К (80°C). Все расчеты были выполнены в пакете Gaussian 09 (Версия C. 01).

На первом этапе нами были рассчитаны энергии исходных реагентов арилбензиодоксолонов **17a-k** и азид-аниона, которые представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Энергии соединений, полученные квантово-химическими расчетами

Субстрат	Энергия исходных веществ	IDC	TS1	TS2	Продукты (18+19)	Продукты (20+21)	E _{a1} (TS1-IDC)	E _{a2} (TS2-IDC)
17a	2.85	0	11.8	21.42	-86.09	-80.2	11.8	21.42
17b	2.58	0	11.96	23.85	-86.52	-80.8	11.96	23.85
17c	1.61	0	12.74	18.59	-87.48	-80.96	12.74	18.59
17d	4.33	0	10.61	19.52	-84.73	-78.91	10.61	19.52
17e	3.97	0	9.43	19.92	-89.96	-83.54	9.43	19.92
17f	3.73	0	9.57	22.26	-90.37	-84.12	9.57	22.26
17g	2.81	0	10.45	16.88	-91.26	-84.21	10.45	16.88
17h	4.35	0	7.23	17.01	-89.84	-83.5	7.23	17.01
17i	7.04	0	4.93	17.7	-96.3	-88.51	4.93	17.7
17j	6.26	0	4.46	19.36	-97.27	-89.66	4.46	19.36
7k	5.14	0	6.06	14.13	-97.79	-88.38	6.06	14.13

На начальной стадии образуется ион-дипольный комплекс (IDC) имеющий энергию ниже в сравнении с исходными соединениями, что связано с двумя тесными взаимодействиями между азид-анионом и атомами углерода и иода.

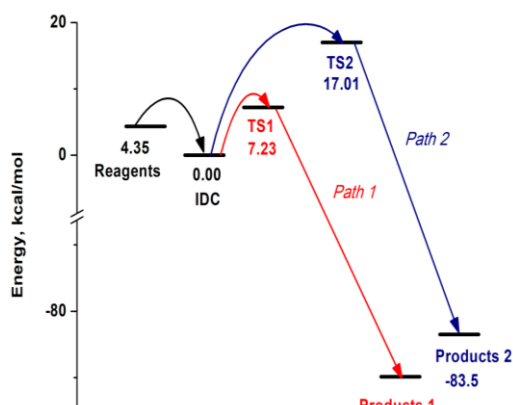


Рисунок 1 – Энергетический профиль реакций для соединения **17h**

Геометрия полученных комплексов схожа для всех соединений, однако, незначительные расхождения наблюдаются для соединения **17g**. Полученные ион-дипольные комплексы использовались как начальные структуры для расчета переходных состояний, которые были с использованием метода STQN. Ион-дипольный комплекс превращается в азид через переходные состояния TS1 и TS2 соответствующие для направлений протекания реакции 1 и 2. Расчеты показали, что геометрия переходных состояний 1 и 2 различна и в первом случае наблюдается формирование связи между азидом и углеродом бензидоксольного кольца А, а во втором с углеродом кольца В. Несмотря на различия в геометрии энергетические профили для соединений **17h** и **g** схожи и сохраняются для всех представителей ряда **17a-k** (Рисунок 1).

Рассчитанные энергетические барьеры полностью объясняют селективность процесса, а именно разница между энергиями IDC и TS для направления реакции 1 значительно ниже, чем для 2, то есть энтальпия активации в первом случае ниже, чем во втором.

Однако, что рассчитанные низкоэнергетичные структуры IDC и TS не полностью согласуются с интермедиатами, что связано с тем, что этот механизм наиболее применим для реакций нуклеофильного замещения нециклических диарилиодониевых солей. Высоковероятно данное несоответствие связано с планарной конфигурацией исследуемых соединений, которая сохраняется за счет значительного дополнительного взаимодействия между иодом и кислородом карбоксильной группы (Схема 4).

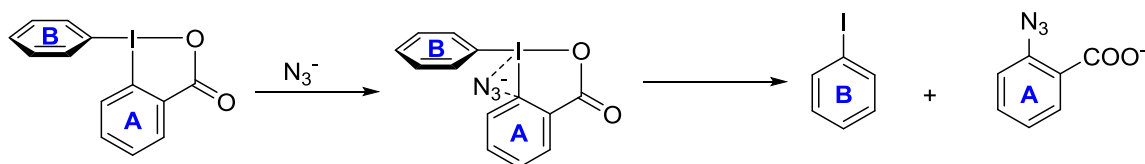


Схема 4 - Механизм взаимодействия 1-арилбензидоксолонов с азид-анионом, основанный на квантово-химических расчетах

Квантово-химические расчеты полностью подтвердили наблюдаемое влияние электронных эффектов заместителей на реакционную способность 1-арилбензидоксолонов, а также наблюдаемую селективность процесса. Предположенный ранее механизм данного процесса был опровергнут.

Таким образом, мы полностью пересмотрели механизм процесса нуклеофильного замещения в 1-арилбензидоксолонах. Оказалось, что

циклическое строение их во-многом определяет кинетические эффекты в нуклеофильном замещении и приводит к нетипичному влиянию заместителей на процессы нуклеофильного замещения.

3. Оксон как окислитель для синтеза диарилиодониевых солей. В свете все большего увеличения интереса к использованию соединений поливалентного иода в органическом синтезе важной остается задача разработки новых методов синтеза данных соединений, а также проведение данных процессов с использованием более экологичных реагентов. На сегодняшний день остается актуальной задача разработки новых однореакторных методов синтеза диарилиодониевых солей с использованием недорогих и экологичных окислителей. Ранее в работах нашей научной группы [M.S. Yusubov, 2010; P.S. Postnikov, 2015], было показано использование Оксона в качестве окислителя в синтезе бензиодониевых солей и циклических аналогов диарилиодониевых солей - 1-арил-бензиодоксонов. Мы полагаем, что данный окислитель может быть успешно применен для синтеза ациклических диарилиодониевых солей.

3.1 Синтез новых диарилиодониевых солей 4-(арилиодоний)бензолсульфонатов. Одним из интереснейших разновидностей диарилиодониевых солей являются внутренние диарилиодониевые соли, как например 1-арилбензиодоксоны и другие цвиттер-ионные соединения на основе карбоновых или бороновых кислот, а также сульфокислот и их имидов.

Ранее уже было показано, что окисление 2-иодбензойной кислоты и ее производных с использованием Оксона в серной кислоте приводит к образованию 1-арилбензиодоксонов с высокими выходами [M.S. Yusubov, 2010]. Успешное применение этой системы для синтеза 1-арилбензиодоксонов подтолкнуло нас к разработке нового метода синтеза внутренних иодониевых солей на основе 4-иодбензолсульфокислоты.

Для оценки возможности синтеза 4-(арилиодоний)бензолсульфонатов была проведена реакция между 4-иодбензолсульфокислотой **22a** и хлорбензолом с использованием 1,3 экв. Оксона (Метод А). В результате был выделен продукт с выходом 98% (Схема 5). Учитывая великолепные результаты пробного эксперимента, мы использовали данные условия для синтеза ряда 4-арилиодонийбензолсульфонатов **23a-i**. В большинстве случаев данная реакция протекает с хорошими и высокими выходами.

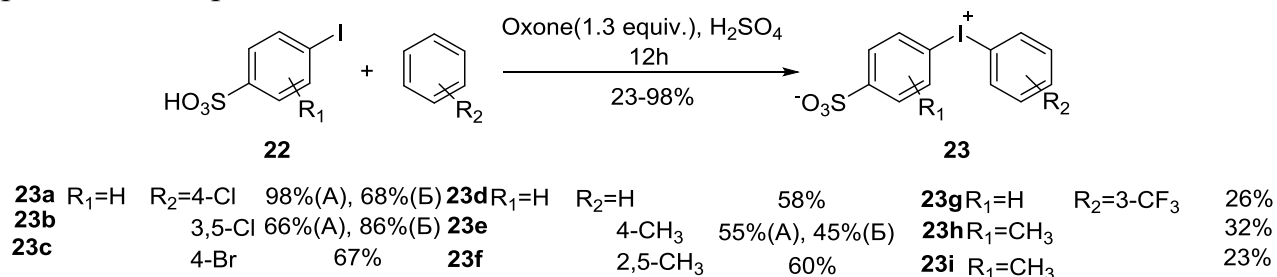


Схема 5 - Синтез 4-(арилиодоний)бензолсульфонатов

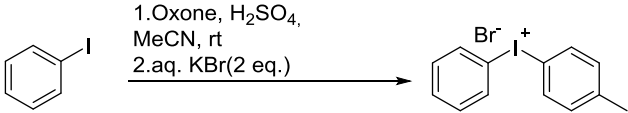
Кроме того, было апробировано одnoreакторное сульфирование-окисление для синтеза некоторых диарилиодониевых солей. (Метод Б) (Схема 5).

Таким образом, нами был впервые разработан одnoreакторный метод синтеза нового класса диарилиодониевых солей 4-(арилиодоний)бензолсульфонатов с использованием дешевой окислительной системы Оксон: серная кислота.

3.2 Синтез диарилиодониевых солей с использованием системы Оксон:серная кислота. Данный подход может быть применен также для синтеза нециклических диарилиодониевых солей. Основное преимущество данной методики заключается в использовании доступных реагентов, которые могут быть извлечены из реакционной массы водой. В случае успешного протекания реакции образуются диарилиодоний гидросульфаты, которые малостабильны и обладают высокой в воде. Наиболее оптимальным способом извлечения диарилиодониевых солей из реакционной массы является осаждение их из водного раствора в виде диарилиодоний галогенидов, в частности бромидов, с использованием бромида калия.

На первых этапах была проведена реакция между иодбензолом **24a** и толуолом в условиях, описанных ранее для синтеза 4-арилиодонийбензолсульфонатов. Однако, в результате данной реакции не наблюдалось образования продукта. Подобные результаты объяснимы малой растворимостью субстрата в серной кислоте, что может быть исправлено добавлением водорастворимого органического растворителя такого как ацетонитрил. В результате был выделен продукт **25a** с выходом 75%. Условия данной реакции были в дальнейшем оптимизированы (Таблица 4).

Таблица 4 - Оптимизация условий синтеза 4-толил(фенил)иодоний бромида^a

				
№	Оксон, экв	Толуол, экв	Серная кислота, экв	Выход ^b , %
1	1.3	2.8	15	75 ^c
2	2	2.8	15	92 ^c
3	2	1.1	7.5	86
4	2	1.1	3.75	53

^aУсловия реакции: 1 ммоль иодбензола, комнатная температура, 12 ч.; ^bПрепаративные выходы; ^cПрисутствует примесь диарилиодоний 4-иодбензолсульфонатов.

Наиболее оптимальные условия с точки зрения селективности процесса в дальнейшем были использованы для синтеза ряда диарилиодоний бромидов **25a-o** (Схема 6). Разработанный метод показал хорошие результаты в синтезе различных диарилиодониевых солей. так, выходы достигали 95%.

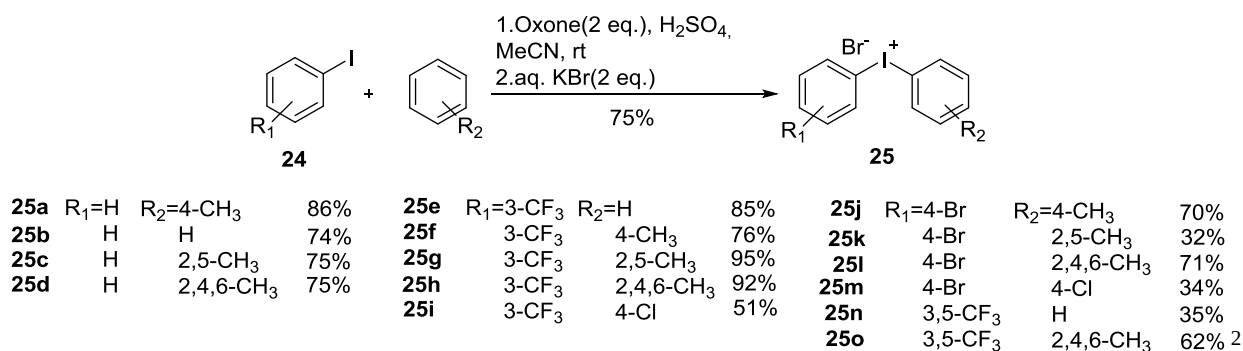


Схема 6 - Синтез диарилиодоний бромидов

Один из интересных подходов к синтезу диарилиодониевых солей основан на последовательном иодировании-окислении. Подобный подход позволяет получать симметричные диарилиодониевые соли без использования дорогостоящих иодаренов. Нами было получено несколько примеров симметричных диарилиодоний бромидов с выходами до 84% (Схема 7).

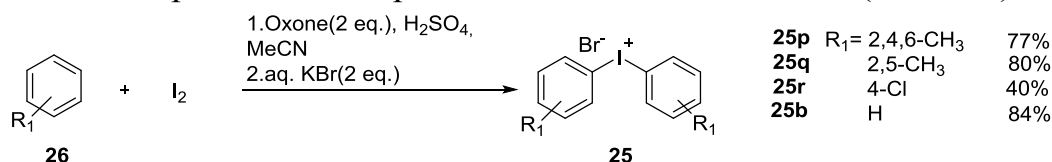


Схема 7 - Синтез симметричных диарилиодониевых солей

В настоящее время наиболее востребованными диарилиодониевыми солями являются диарилиодоний трифлаты и другие соли, обладающие высокой растворимостью в органических растворителях. Были проведены несколько экспериментов, которые показали, что данный подход может быть применен для

Таблица 5 - Синтез различных фенил((3-трифторметил)фенил)иодониевых солей^a

№	X ⁻	Выход ^б , %
25h	Br ⁻	92
25ha	TfO ⁻	89 ^б
25hb	TsO ⁻	82 ^б
25hc	BF ₄ ⁻	81 ^с
25hd	PF ₆ ⁻	80 ^с

^aУсловия реакции: 1 ммоль 3-иодбензотрифторида, 1.1 ммоль мезитилена, 1 ммоль Оксона, 2 ммоль NaX или HX, 12 часов, комнатная температура; ^бПрепаративные выходы; ^вИспользовались кислоты HX; ^сИспользовались натриевые соли NaX.

синтеза ДАИС (диарилиодониевых солей) содержащих различные противоионы (Таблица 5). Обнаружено, что выходы солей при замене противоиона меняются незначительно и снижение выходов может происходить на стадии выделения продукта.

Таким образом, был разработан метод синтеза различных диарилиодониевых солей с использованием окислительной системы Оксон-серная кислота. Данная система была использована для синтеза ранее неизвестных 4-

арилиодонийбензолсульфонатов.

3.3 Синтез диарилиодоний трифторацетатов. В настоящее время диарилиодоний трифторацетаты являются одним из наименее исследованных

² По данным ЯМР в продуктах **25a, f, j** присутствует небольшая примесь *орто*-изомера (2-5%)

среди известных типов иодониевых солей. Из литературы известны несколько способов получения данных солей, однако, в большинстве своем они основаны на использовании соединений поливалентного иода (III). Однореакторный метод синтеза диарилиодоний трифторацетатов был предложен Т. Kitamura и др. в 2006 г., однако в данной работе данные соли были лишь полупродуктами в синтезе соответствующих трифлатных ДАИС. Несмотря на то, что пероксидисульфат калия является достаточно эффективным и экологичным окислителем для синтеза ДАИС, он обладает одним существенным недостатком, а именно малой стабильностью. Основываясь на наших успехах в использовании Оксона как окислителя в синтезе иодониевых солей, мы предположили, что он может быть использован и в синтезе диарилиодоний трифторацетатов и трифлатов.

Нашей научной группой был разработан синтез PIFA(бистрифторацетоксиодбензол) и его производных с использованием Оксона как окислителя [Yusubov M.S., 2010]. Несмотря на отличные результаты, отдельной важной синтетической, задачей является разработка однореакторных методов синтеза диарилиодоний трифторацетатов. На первом этапе работы был проведен синтез иодониевой соли с использованием иодбензола и толуола в присутствии 1.3 экв. Оксона в смеси трифторуксусной кислоты и хлороформа. Выход продукта **27a** составил 49% (метод А). Мы предположили, что невысокий выход продукта частично связан с осмолением добавляемого толуола, поэтому было предложено, что большего выхода можно достичь постепенным добавлением арена. Так, нами был проведен эксперимент, в котором после полной конверсии иодбензола, добавлялся раствор толуола в хлороформе (2 мл) в течение 6 часов с помощью шприцевого насоса. При этом выход продукта **27a** составил 64% (метод Б). Впоследствии данный метод был использован для синтеза широкого ряда диарилиодоний трифторацетатов.

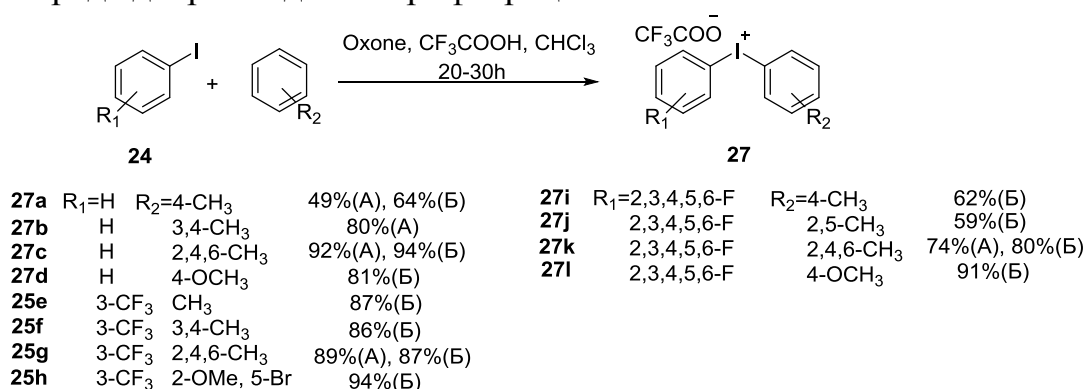


Схема 8 - Синтез диарилиодоний трифторацетатов³

В целом, оптимизированные условия позволяют получать иодониевые соли **27a-l** с выходами до 94% (Схема 8). В некоторых случаях наблюдается снижение выхода для реакций с толуолом, что связано с относительно малой активностью данного реагента в электрофильных реакциях. По тем же причинам, при

³ По данным ЯМР в продуктах **27a, e** присутствует небольшая примесь *орто*-изомера (2-5%)

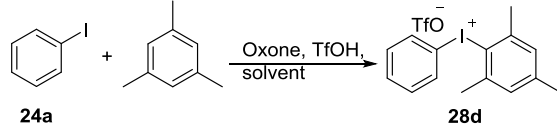
проведении реакции с бензолом мы не наблюдали образования диарилиодониевой соли. Относительное повышение выходов продуктов **27e-h** связано с увеличением электрофильности атома иода в молекуле 3-трифторметилбистрифторацетоксиодбензола. Для соединений **27i-l** сложно оценить взаимное влияние электронных и стерических эффектов заместителей на выход.

Таким образом, мы разработали новый метод синтеза диарилиодоний трифторацетатов с использованием Оксона как окислителя, отличающегося дешевизной, экологичность и удобством в использовании.

3.4 Синтез диарилиодоний трифторметансульфонатов. Достигнутые успехи в области применения Оксона как окислителя для синтеза иодониевых солей позволили нам обратить внимание и на другой класс диарилиодониевых солей – трифторметансульфонатов. На сегодняшний день большинство работ, связанных с исследованием реакционной способности иодониевых солей, базируются на использовании данных солей.

По аналогии с синтезом диарилиодоний трифторацетатов мы предположили, что для синтеза трифлатных солей может быть использован Оксон. Kitamura и др. показали, что трифлаты могут быть получены с использованием пероксидисульфата калия, однако они не были получены напрямую, а через синтез трифторацетатов с последующим анионным обменом с трифлатом натрия.

Таблица 6 - Оптимизация условий синтеза диарилиодоний трифторметансульфонатов

			
№	Оксон, экв	Растворитель	Выход, %
1	1,3	CH ₂ Cl ₂	50
2	3	CH ₂ Cl ₂	70
3	3	MeCN	64
4	3	MeCN:CH ₂ Cl ₂ (1:1)	82

По этим причинам мы начали разрабатывать новый метод синтеза диарилиодоний трифлатов с использованием Оксона в качестве окислителя. На начальных этапах была проведена реакция взаимодействия иодбензола с мезитиленом в хлористом метиле в присутствии Оксона и трифторметансульфоукислоты. Однако при этом наблюдалось осмоление реакционной массы. Данный процесс связан, прежде всего, с высокой окислительной активностью смеси Оксона и трифторметансульфоукислоты. Поэтому было предположено, что использование шприцевого насоса для медленного добавления смеси иодарена и арена к смеси трифторметансульфоукислоты и Оксона в хлористом метиле поможет избежать осмоления, как и в случае диарилиодоний трифторацетатов (Таблица 6).

Наилучших результатов удалось достичь при использовании смеси ацетонитрил: хлористый метил 1:1 (Метод А) и 3 экв. Трифторметансульфоукислоты. Продукт **28d** был получен с выходом 82%.

В данных условиях были получены диарилиодоний трифлаты с выходами от 31 до 84% (Схема 9). Наименьшие выходы наблюдаются при проведении реакции с бензолом **28a, f** что связано с его малой активностью в реакциях электрофильного замещения. При проведении реакции с пентафториодбензолом продукт не был обнаружен. Замечено, что в ряду аренов бензол-толуол-*n*-ксилол-мезитилен наблюдается небольшой провал в выходах продуктов реакций с *n*-ксилолом, при общей динамике увеличения выхода с увеличением донорных групп в структуре аренов.

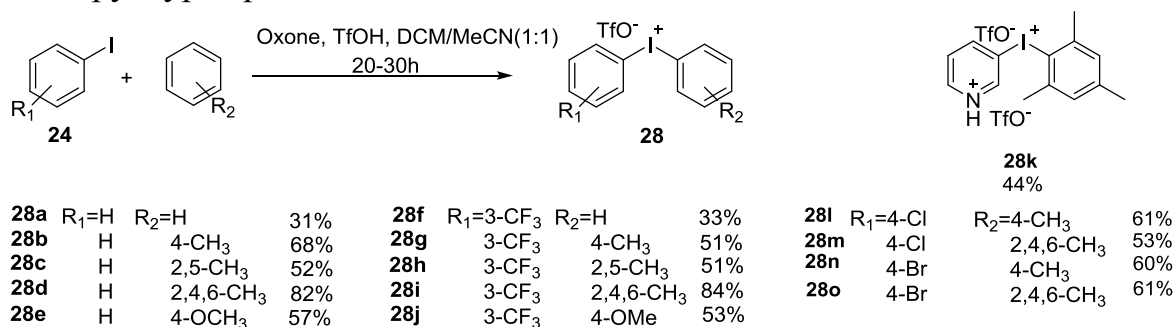
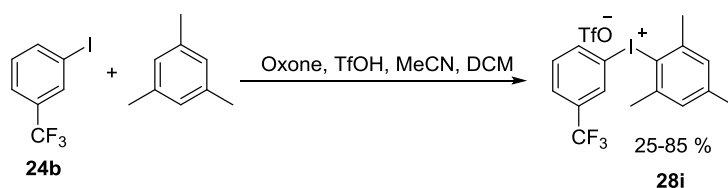


Схема 9 - Синтез диарилиодоний трифторметансульфонатов с использованием Оксона⁴

Ранее уже было сказано, что на сегодняшний день диарилиодоний трифторметансульфонаты являются крайне востребованными соединениями, и зачастую нужны в больших количествах (более 1 ммоль). Однако, при проведении данных превращений на загрузки более 2 ммоль в тех же условиях было замечено заметное снижение выходов продуктов, зачастую выходы составляли менее чем 20%.

На примере соединения **28i** видно, что при добавлении смеси субстратов в хлористом метиле к смеси Оксона и трифторметансульфокислоты в ацетонитриле в течение 14 часов выход составил 25% при увеличении этого времени до 33 часов выход увеличился лишь на 14%. Учитывая столь невпечатляющие результаты, мы предположили, что постепенное добавление Оксона к смеси реагентов может способствовать увеличению выхода продукта реакции. И действительно, при постепенном добавлении Оксона к смеси остальных реагентов при охлаждении до 0°C выход продукта увеличивается до 85%. Кроме того, в данных условиях в качестве растворителя может быть использован 10% раствор ацетонитрила в хлористом метиле, данное соотношение достаточно для приготовления гомогенной смеси всех компонентов исключая Оксон:



Данные условия были использованы для синтеза диарилиодоний трифлатов (Метод Б) (Схема 10). Для соединений **28g, i, n, o** данный метод Б показал лучшие

⁴ По данным ЯМР в продуктах **28b, g, i, n** присутствует небольшая примесь *орто*-изомера (2-5%)

результаты по сравнению с методом А. В случае **28p** и **28v** добавление Оксона проводилось при охлаждении до -78°C , чтобы избежать осмоления тиофена из-за высокой чувствительности его к окислению в кислых средах. Для субстратов, имеющих сильно электроноакцепторные заместители, наблюдается уменьшение выхода, объясняемое снижением реакционной способности 3,5-бистрифторметилиодбензола и 4-нитроидбензола в окислительных превращениях.

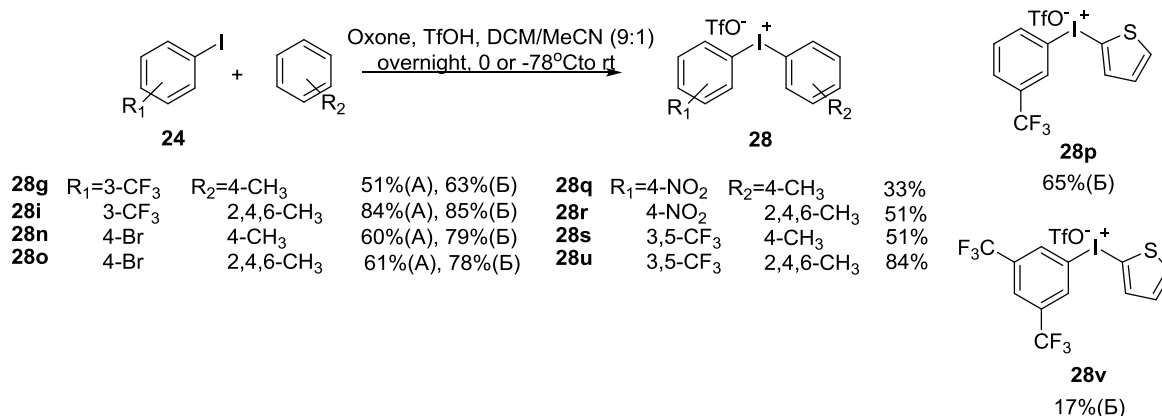


Схема 10 – Масштабированный синтез диарилиодоний трифторметансульфонатов⁵

Таким образом, нами был разработан новый метод синтеза диарилиодоний трифторметансульфонатов с использованием Оксона как окислителя. Данный метод был оптимизирован для проведения реакции на большие загрузки (5.0 ммоль).

4. Синтез и реакционная способность нового трифторметансульфонатного производного 2-иодоксибензойной кислоты. Ранее уже неоднократно говорилось о том, что соединения поливалентного иода являются незаменимыми инструментами для современной органической химии. Одно из основных направлений использования соединений поливалентного иода является окисление органических субстратов различной природы. Среди окислительных реагентов на основе поливалентного иода важную роль играет 2-иодоксибензойная кислота и ее производные, среди которых наибольшую популярность приобрел реагент Десс-Мартина. Однако, на смену этим реагентам начинают приходить более совершенные производные IBX и IBA (2-иодозобензойная кислота). Нашей научной группой были разработаны органосульфонатные реагенты на основе IBX и IBA [M.S. Yusubov, 2013]. Данные реагенты отличаются стабильностью при этом сохраняя высокую окислительную активность в мягких условиях. Мы предположили, что трифторметансульфонатное производное IBX может оказаться значительно более сильным окислителем, чем все ранее известные реагенты на основе IBX.

После проведения лигандного обмена между IBX и трифторметансульфокислотой в среде уксусного ангидрида нами был выделен

⁵ По данным ЯМР в продуктах **28g**, **n**, **q**, **s** присутствует небольшая примесь *орто*-изомера (2-5%)

лишь чистый IBX-OTf с количественным выходом, что косвенно свидетельствует о высокой окислительной активности полученного реагента (Схема 11).

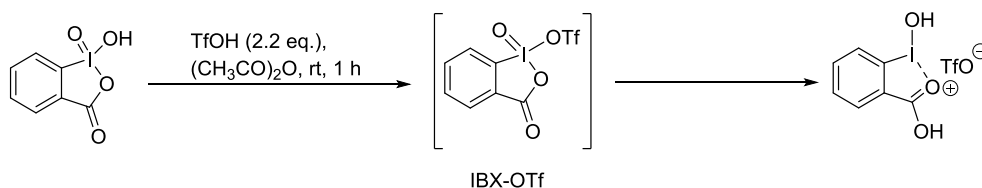


Схема 11 – Синтез реагента IBX-OTf

При проведении реакции между IBX и трифторметансульфокислотой в хлористом метиле в присутствии трифторуксусной кислоты образуется белый кристаллический реагент IBX-OTf (Схема 12). Структура данного соединения была однозначно доказана с использованием ^1H , ^{13}C и ^{19}F ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Мы обнаружили, что в структуру полученного реагента входит два остатка трифторметансульфокислоты, поэтому в дальнейшем полученный реагент будет обозначен как IBX-2HOTf.

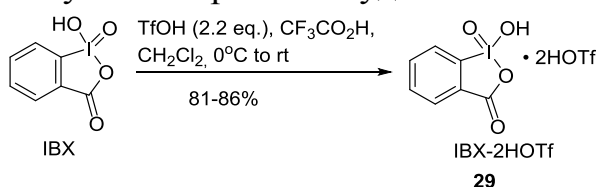


Схема 12 – Синтез реагента IBX-2HOTf

Из рисунка 3 видно, что между атомом кислорода одной трифлатной группы и иодом формируется тесный контакт длиной 2.82 Å. С другой трифлатной группой наблюдается координационное взаимодействие между атомом иода и кислородом трифторметансульфокислоты, и длина связи составляет 2.99 Å. В данном случае можно говорить о значительно более слабом взаимодействии атомов I-O, чем в молекуле DMP-OTs, которая составила соответственно 2.21 Å I-OTs, 2.00 и 2.03 Å для связей I-OAc.

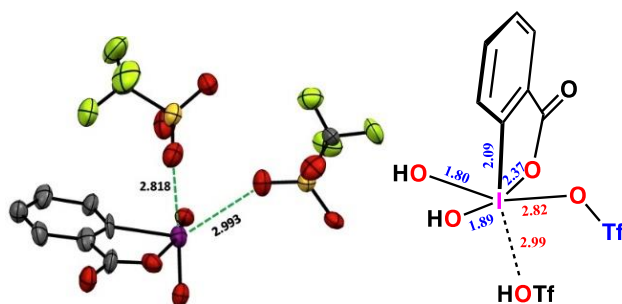


Рисунок 3 – Структура IBX-2HOTf

В дальнейшем мы провели оценку реакционной способности данного соединения на примерах наиболее трудно окисляемых субстратов таких как циклические алканы.

На данный момент из литературных источников известно, что большинство методов окисления циклических алканов отличаются низкой селективностью, а также предполагают проведение реакций при высоких давлениях, температурах, или в присутствии дорогостоящих катализаторов на основе переходных металлов.

В качестве модельного субстрата для окисления нами был выбран адамантан. При проведении реакции в системе хлороформ: трифторуксусная кислота (6:1), наблюдалось образование двух продуктов: 1-адамантанола и его эфира трифторуксусной кислоты (Схема 13). Данная смесь в последствие была полностью переведена в соответствующий спирт, посредством щелочного

гидролиза раствором гидроксида натрия. В результате был выделен 1-адамантанол с выходом 86% при использовании реагента IBX-2HOTf, и 87% при генерировании реагента *in situ*. При проведении данной реакции в отсутствие трифторуксусной кислоты, не наблюдалось образования продуктов окисления, что связано с малой растворимостью адамантана и IBX-2HOTf в хлористом метиле.

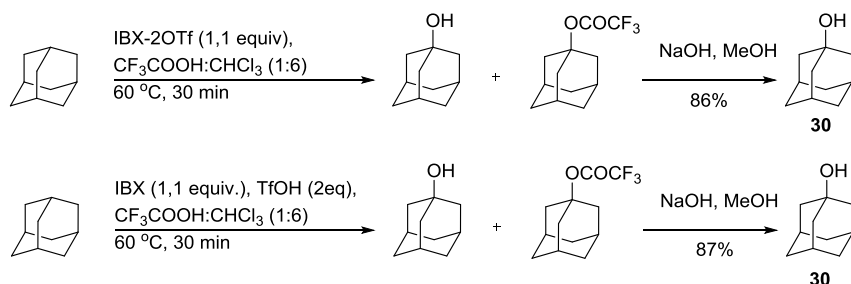


Схема 13 – Синтез 1-Адамантанола

При проведении реакции с другими алканами было обнаружено, что IBX-2HOTf не окисляет менее напряженные циклические алканы такие как метилциклогексан, декалин. При проведении реакции с флуореном по данным ГХ-МС в реакционной массе не было обнаружено продуктов окисления. При окислении антрона полная конверсия субстрата была достигнута за 30 минут при этом был получен антрахинон с выходом 85%.

Реакция с 4-трет-бутилциклогексанолом в условиях аналогичных для антрона протекает с образованием смеси веществ, что было определено с использованием ГХ-МС. Большая часть субстрата превратилась в продукт межмолекулярной конденсации, что объясняется повышенной кислотностью среды и закономерным протеканием альдольной реакции.

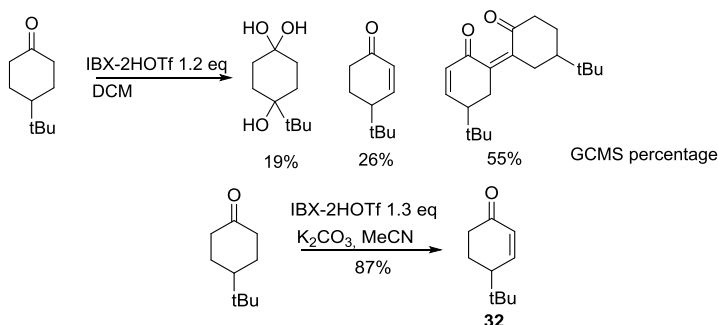


Схема 14 – Окисление 4-трет-бутилциклогекса-1-она

При добавлении к реакционной массе эквимольных количеств карбоната калия по данным ГХ/МС конверсия субстрата в соответствующий енон составила 38% (Схема 14). В данном случае снижение конверсии связано с

конкурирующей реакцией нейтрализации трифторметансульфокислоты входящей в состав реагента IBX-2HOTf. Повысить конверсию до 85% удалось за счет замены растворителя на ацетонитрил. Растворимость субстрата и реагента в ацетонитриле позволяют частично избежать нейтрализации реагента. При увеличении количества реагента до 1.3 экв. удалось достигнуть 96% конверсии субстрата за 80 минут. Продукт окисления был выделен с выходом 87%.

Одним из наиболее трудноокисляемых органических субстратов являются фторированные спирты. Существующие методы окисления фторированных спиртов требуют использования высоких температур (до 400 °C) и труднодоступных и токсичных реагентов, таких как пентаоксид ванадия или диоксид азота. Нашей научной группой было показано, что IBX-OTs способен

окислять фторированные спирты на примере гексафторпропан-2-ола с конверсией 60%. Однако при этом время реакции составляет около 7 часов. С учетом данных результатов, мы предположили, что использование более активного окислителя IBX-2HOTf позволит интенсифицировать этот процесс.

Для подтверждения высокой окислительной активности IBX-2HOTf были проведены модельные эксперименты с фторированными спиртами, такими как трифторэтанол и гексафторизопропанол (Схема 15). Данные эксперименты проводились в ЯМР-ампулах, при этом по ЯМР спектрам мы наблюдали исчезновение сигналов протонов у α -углеродного атома, связанного с гидроксильной группой.



Схема 15 – Окисление фторированных спиртов

Далее был проведен ряд экспериментов с более сложными фторированными спиртами (Таблица 7). В данных реакциях реагент IBX-2HOTf был получен *in situ*, посредством взаимодействия IBX с трифторметансульфокислотой в присутствии трифторуксусной кислоты. Окисление проходило в течение 1 часа, по окончании реакции была выделена смесь, состоящая из исходного спирта и альдегида.

Содержание компонентов в смеси было определено с помощью ЯМР - анализа. Содержание альдегида в смеси уменьшается с увеличением молекулярной массы субстрата соответственно с его растворимостью в хлористом метиле.

Таблица 7 – Окисление тяжелых фторированных спиртов в присутствии трифторуксусной кислоты^a

$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{F}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{CF}_3\text{COOH, CH}_2\text{Cl}_2]{\text{IBX (1.3 equiv.), TfOH}} \text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{F}_2)_n-\text{CHO}$ 33		
№	n	Выход альдегида ^б , %
33a	6	71 ^a
33b	8	57 ^a
33c	10	61 ^a
33d	12	10 ^a

^aУсловия реакции: Фторированный спирт 0.5 ммоль, IBX 0.65 ммоль, TfOH 1.3 ммоль ^бВ результате реакции выделена смесь продукта 33 и соответствующего субстрата. Выход определен по данным ¹H ЯМР спектроскопии

Наилучшую растворимость фторированные спирты показывают в таких растворителях как этилацетат и ацетон. Однако, реагент IBX-2HOTf способен окислять подобные соединения, что было показано в ЯМР-эксперименте с дейтерированным ацетоном. Через 10 минут после полного растворения IBX-2HOTf в ацетоне по данным ЯМР-спектроскопии наблюдается продукт восстановления IBX-2HOTf до IBA-OTf. Спустя 17 часов фиксируется исключительно продукт восстановления

IBA-2HOTf до 2-иодбензойной кислоты. К сожалению, продукт окисления не удалось зафиксировать.

Таким образом, данные растворители неприемлемы для проведения окисления с использованием реагента IBX-2HOTf.

При проведении реакции в трифторуксусной кислоте по результатам ЯМР-анализа была обнаружена смесь продуктов, среди которых наблюдались сложные эфиры трифторуксусной кислоты (Схема 16). Данная многокомпонентная смесь может быть переведена в двухкомпонентную, состоящую из фторированного спирта и его окисленной формы, посредством щелочного гидролиза.

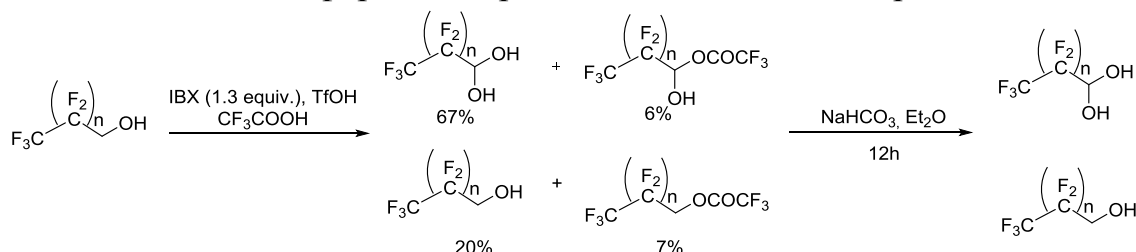


Схема 16 – Окисление фторированных спиртов в среде трифторуксусной кислоты

В связи с тем, что в промежуточной смеси мы наблюдали неполную конверсию исходного субстрата, мы увеличили количество IBX с 1.3 до 1.5 экв. И

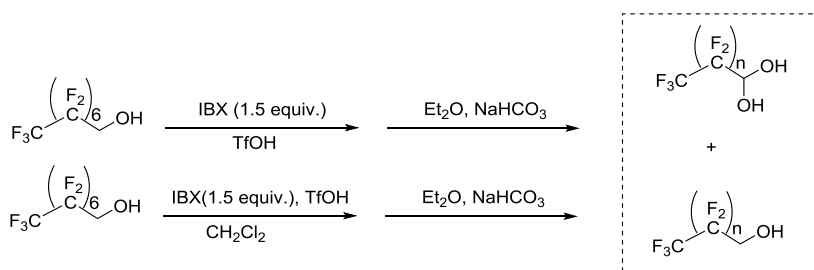


Схема 17 – Окисление фторированных спиртов реагентом IBX-2HOTf в отсутствие трифторуксусной кислоты

далее проводили окисление с использованием 1.5 экв. IBX в присутствии 3 экв. трифторметансульфоуксусной кислоты в трифторуксусной кислоте.

Реакция проводилась до полного исчезновения исходного

спирта. После гидролиза и выделения смеси продукта и исходного вещества,

Таблица 8 – Синтез фторированных альдегидов^a

$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{F}_2)_n-\text{OH} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \Delta, 1\text{h}]{1. \text{IBX (1.5 equiv.)}, \text{TfOH}} \text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{F}_2)_n-\text{OH}$ 33 a-e		
№	n	Выход ^б , %
33e	5	79
33a	6	82
33b	8	77
33c	10	35
33d	12	8
^a Условия реакции: 0.25 ммоль фторированного спирта, 0.5 ммоль, 60°C; ^б Препаративные выходы		

состав продуктов реакции был определен по данным ЯМР-спектроскопии, при этом содержание исходного спирта в смеси варьировалось в пределах от 10 до 30%. Количество примеси увеличивалось с нарастанием молекулярной массы спирта. В результате в некоторых случаях (n=6, n=12) удалось увеличить выход продукта.

Основной причиной появления исходного спирта в составе конечной смеси продуктов является побочная реакция образования эфира трифторуксусной кислоты.

Были проведены реакции окисления спиртов в отсутствие трифторуксусной кислоты. Однако в обоих случаях при полной конверсии субстрата по ТСХ наблюдалось наличие исходного спирта в смеси (Схема 17).

Все ранее обозначенные проблемы удалось решить кипячением смеси IBX, трифторметансульфоуксусной кислоты и фторированного спирта в хлористом метиле в объеме, достаточном для растворения спирта. Данная процедура позволила

выделить продукты окисления с хорошими выходами (Таблица 8). К сожалению, в случаях **33c** и **33d** все еще наблюдалась очень плохая растворимость (выход 35% и 8 %).

Таким образом, был разработан новый окислительный реагент IBX-2HOTf, способный окислять органические растворители такие как ацетон или ацетонитрил и показавший высокую окислительную активность в реакциях с различными трудно окисляемыми субстратами.

Выводы

1. Разработан новый мягкий метод синтеза широкого ряда иодиларенов из иодаренов с использованием Оксона как дешевого и экологичного окислителя.

2. Всесторонне изучено влияние заместителей в 1-арилбензидоксолонатах на кинетические параметры процесса нуклеофильного замещения с азид-анионом. С использованием теоретических и экспериментальных подходов был уточнен ранее предлагаемый механизм реакции и установлено, что наличие связи I-O препятствует лигандному обмену.

3. Разработаны новые методы синтеза широкого ряда диарилиодониевых солей, содержащих в структуре остатки бромистоводородной, трифторуксусной и трифторметансульфонатной кислот; а также нового класса цвиттер-ионных иодониевых солей – 4-арилиодонийбензолсульфонатов.

4. Был получен ранее неизвестный реагент на основе трифторметансульфонатного производного 2-иодоксибензойной кислоты и показана его высокая реакционная способность в реакциях окисления циклоалканов и фторированных спиртов.

Основное содержание диссертации представлено в работах

1. **Soldatova, N.** Mild and efficient synthesis of iodylarenes using Oxone as oxidant / N. Soldatova, P. Postnikov, A. A. Troyan, A. Yoshimura, M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin // Tetrahedron Letters. – 2016. – Т. 57. – №. 37. – С. 4254-4256;

2. **Soldatova, N.** Facile One- Pot Synthesis of Diaryliodonium Salts from Arenes and Aryl Iodides with Oxone / N. Soldatova, P. Postnikov, O. Kukurina, V. V. Zhdankin, A. Yoshimura, T. Wirth, M. S. Yusubov// ChemistryOpen. – 2017. – Т. 6. – №. 1. – С. 18-20;

3. **Soldatova, N.** Reactions of 1- Arylbenziodoxolones with Azide Anion: Experimental and Computational Study of Substituent Effects / M. S. Yusubov, N. S. Soldatova, P. S. Postnikov, R. R. Valiev, D. Y. Svitich, R. Y. Yusubova, A. Yoshimura, T. Wirth, V. V. Zhdankin// European Journal of Organic Chemistry. – 2018. – №. 5. – С. 640-647;

4. **Soldatova, N. S.** Oxidation of fluorinated alcohols promoted by polyvalent iodine reagent / N. S. Soldatova // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П.Кулева, посвященной 120-летию

Томского политехнического университета, Томск, 17-20 Мая 2016. - Томск: ТПУ, 2016 - С. 527-528;

5. **Soldatova, N. S.** Hypervalent Iodine Reagents for Green Synthesis / N. S. Soldatova, O. A. Guselnikova, P. S. Postnikov, L. A. Drygunova, O. S. Kukurina, A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, M. S. Yusubov // Dombay Organic Conference Cluster: Book of Abstracts, Dombay, 29 May-4 June 2016. – Dombay: Unifest, 2016 - С. 257;

6. **Soldatova, N. S.** One-pot synthesis of diaryliodonium salts from arenes and aryl iodides using Oxone / M. S. Yusubov, N. S. Soldatova, P. S. Postnikov, L. A. Drygunova, O. S. Kukurina, A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, T. Wirth // 5th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC 2016): Abstracts, Ле Дьябльре, June 3-6, 2016. - Zurich: ETH Zurich, 2016 - С. 88;

7. **Солдатова, Н. С.** OXONE как окислитель для синтеза соединений поливалентного иода / Н. С. Солдатова // V научные чтения, посвященные памяти академика А.Е.Фаворского: сборник тезисов докладов школы-конференции молодых учёных с международным участием, Иркутск, 20-24 Февраля 2017. - Иркутск: ИИХ СО РАН, 2017 - С. 103;

8. **Soldatova, N. S.** Facile and convenient method for synthesis of aryl- and heteroaryl iodonium salts / N. S. Soldatova, O. S. Kukurina, E. G. Sukhorukova, P. S. Postnikov, M. S. Yusubov // Современные проблемы органической химии: тезисы докладов Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения академика А.А. Ворожцова, Новосибирск, 5-9 Июня 2017. - Новосибирск: НИОХ СО АН, 2017 - С. 290.

Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю к.х.н., доценту П.С. Постникову и проф. М.С. Юсубову за помощь и постоянное внимание к работе. Также автор благодарит за помощь и поддержку в написании диссертационной работы проф Т. Вирта, проф. В.В Жданкина, д.х.н М.Е. Трусову.