

на правах рукописи



ВЛАСЕНКО ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

Синтез, исследование структуры и реакционной способности
азот-координированных соединений гипервалентного иода

1.4.3 - Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск - 2022

Работа выполнена на базе Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель: Доктор химических наук,
Постников Павел Сергеевич,
Доцент Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск

Официальные оппоненты: **Вацадзе Сергей Зурабович**,
Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2),
ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва
Красавин Михаил Юрьевич,
Доктор химических наук, профессор кафедры медицинской химии,
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Ведущая организация: ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, г. Иркутск

Защита состоится «23» сентября 2022 г. в 09:30 на заседании диссертационного совета 24.1.192.01 созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, Новосибирский институт органической химии, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «__» августа 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор химических наук



Лузина Ольга Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Трендом развития синтетической органической химии является переход к более экологичным и возобновляемым ресурсам. Активно развивающаяся в последнюю четверть века область современного органического синтеза – химия гипервалентного иода является перспективным инструментом для достижения поставленных задач. Реагенты на основе гипервалентного иода уже успели зарекомендовать себя в качестве экологически безопасной альтернативы катализаторам на основе тяжелых металлов, не уступая им в реакционной способности. Активность соединений гипервалентного иода (СГИ) может варьироваться в широких пределах в зависимости от строения молекулы, причем критическое влияние имеет заместитель в *орто*-положении иодарена. Наличие координирующей группы в существенной степени оказывает влияние на физико-химические свойства реагентов. Тем не менее, традиционно, химия СГИ концентрировалась на формировании внутримолекулярного контакта атома иода с кислородом. Наличие же гетероциклических фрагментов в структуре СГИ (особенно азогетероциклов) способно привести к созданию новых реагентов с уникальными свойствами за счет формирования контактов между атомом иода(III) и азотом гетероцикла. Разработке новых СГИ, содержащих азогетероциклы, и исследованию их синтетической применимости, посвящено данное исследование.

Степень разработанности темы. На момент 2017-2018 гг СГИ, содержащие короткий контакт между атомами азота и иода, равно как и синтетические подходы к их получению, исследовались лишь эпизодически и фрагментарно. Были известны лишь единичные представители данного класса производных, демонстрирующие в некоторой степени преимущества перед традиционными *O*-координированными производными.

Целью исследования является разработка синтетических подходов к новым классам соединений гипервалентного иода, содержащих в своей структуре азотистые гетероциклы, исследование их структуры и стабильности, а также оценка синтетической применимости полученных реагентов.

Для достижения цели решались следующие задачи:

- разработка синтетических подходов к новым СГИ на основе производных 2-(2-иодфенил)бензимидазола и оценка их реакционной способности;
- систематическое исследование термической стабильности псевдоциклических и циклических СГИ, содержащих в своей структуре различные азотистые гетероциклы;
- разработка методов *орто*-функционализации арилзамещенных гетероциклов с использованием *N*-стабилизированных иодониевых солей;
- разработка методов синтеза имидазолсодержащих циклических иодониевых солей и оценка их синтетического потенциала в реакциях тиааннелирования.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовался широкий спектр современных методов органического синтеза. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции,

осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались следующие физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА. Термическая стабильность исследовалась с использованием методов ТГ-ДСК.

Научная новизна.

1. Предложены синтетические подходы к новым производным λ^3 -иоданов, координированных с азотом, на основе 2-(2-иодфенил)-бензимидазолов и показана их высокая реакционная способность в реакциях синтеза новых *N*-координированных иодониевых солей.
2. Выявлено, что энергия термического разложения псевдоциклических *N*-координированных иоданов сильно зависит от их строения, особенно, от соотношения C/N в молекуле и показано, что менее термически стабильные реагенты проявляют большую активность в окислительных превращениях.
3. Обнаружены селективные реакции взаимодействия псевдоциклических *N*-координированных иодониевых солей с различными нуклеофилами, приводящие к ценным гетероциклическим продуктам.
4. Предложены синтетические подходы к новому классу имидазолсодержащих циклических иодониевых солей, и показана их высокая реакционная способность в реакции образования бензо[5,1-*b*]имидазотиазолов.
5. Получены и охарактеризованы 163 новых соединения (орто-функционализированные арилзамещенные гетероциклы, тозилаты, гетероциклические иодониевые соли, бензо[5,1-*b*]имидазотиазолы).

Практическая значимость.

1. Разработан удобный и простой метод синтеза псевдоциклических λ^3 -иоданов, содержащих тесный контакт между атомами N-I на основе 2-(2-иодфенил)-бензимидазолов из доступных соединений.
2. Разработаны удобные и селективные методы орто-функционализации арилзамещенных гетероциклов с использованием *N*-стабилизированных иодониевых солей, в том числе в *one-pot* исполнении.
3. Разработан метод синтеза новых имидазолсодержащих циклических иодониевых солей с использованием дешевых и экологичных окислителей и предложены синтетические процедуры их трансформации в бензо[5,1-*b*]имидазотиазолы.
4. Предложены рекомендации по подбору окислительных агентов на основе *N*-координированных λ^3 -иоданов с учетом принципов безопасности и эффективности окисления.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез новых *N*-стабилизированных соединений гипервалентного иода на основе производных 2-(2-иодфенил)бензимидазола и анализ термических стабильности широкого ряда *N*-координированных СГИ.
2. Методы орто-функционализации арилзамещенных гетероциклов с использованием *N*-стабилизированных иодониевых солей.

3. Синтез новых имидазолсодержащих циклических иодониевых солей, и применение в синтезе бензо[5,1-*b*]имидазотиазолов.

Соответствие специальности 1.4.3 «Органическая химия»: Диссертационная работа соответствует пунктам 1 «Выделение и очистка новых соединений», 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования» и 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»».

Публикации. По теме работы было опубликовано 11 печатных работ: 4 публикации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и 7 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность изложенных в работе результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования структур и тщательностью проведения эксперимента. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, температурой плавления (ДСК), данными рентгеноструктурного анализа. При выполнении данного исследования было синтезировано 253 соединения, из них 163 синтезированы впервые.

Полученные результаты представлялись на российских и международных конференциях: 6th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (Кардифф, Великобритания, 2018), V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), Международная научно-практическая конференция «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2019, 2020, 2021), 20th Tetrahedron Symposium (Бангкок, Таиланд, 2019), International conference «Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019» (Москва, 2019).

Личный вклад автора. Представленные в работе результаты получены автором при его непосредственном участии. Автором был проведен анализ литературных данных по тематике исследования, внесен вклад в формирование общего направления работы и постановку конкретных задач. Лично автором осуществлена большая часть химических экспериментов, включая выделение и очистку продуктов, структурную идентификацию продуктов с использованием спектральных данных, выращивание монокристаллов для РСА, получение термогравиметрических данных. Часть исследований выполнена магистрантом ИШХБМТ НИ ТПУ Антоныным Н.С. под непосредственным руководством соискателя. Соискателем внесен доминирующий вклад в подготовку научных публикаций по теме исследования, также автор представлял доклады о представленных результатах на научных конференциях.

Отдельные части работы выполнялись при поддержке РФФИ (17-73-20066 с продлением), РФФИ (19-43-703004 р_мол_a и 20-33-90007 асп) и Мега-гранта в рамках 220ПП 075-15-2021-585 «Невалентные взаимодействия в кристаллохимическом дизайне 3D-молекулярных и 2D-поверхностных архитектур

в целях создания функциональных материалов и решения задач химии устойчивого развития».

Структура и объем диссертационной работы. Работа изложена на 203 страницах машинописного текста, содержит 28 рисунков, 53 схемы и 4 таблицы. Диссертационная работа состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы (158 наименований).

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.х.н., доценту Постникову Павлу Сергеевичу. Отдельные слова благодарности автор хотел бы выразить проф. А. Shafir (IQAC-CSIC) и проф. В. J. Nachtsheim (Universität Bremen) за научное руководство в период стажировок. Автор также благодарен аспирантам: Антонкину Н.С. (НИ ТПУ), Boelke, A. и Kuczmera, T.J. (Universität Bremen) за участие в реализации отдельных частей работы.

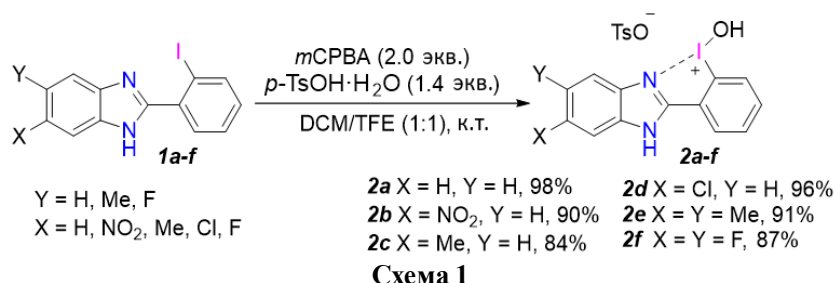
Основное содержание работы

Введение к работе содержит представления об актуальности темы диссертации, цель и задачи работы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Глава 1 посвящена анализу литературных данных о синтезе, особенностях структуры и реакционной способности азот-содержащих соединений гипервалентного иода. В Главе 2 обсуждаются результаты по разработке синтетических подходов к новым N-стабилизированным производным гипервалентного иода и имидазолсодержащим циклическим иодониевым солям, приведено исследование их термической стабильности и синтетического потенциала. Глава 3 содержит данные по использованным материалам, оборудованию, методикам проведения экспериментов и физико-химическим характеристикам новых соединений.

1. Синтез новых соединений гипервалентного иода на основе производных 2-(2-иодфенил)бензимидазола.

В данном разделе приведены результаты по разработке синтетических подходов к получению N-координированных иоданов на основе 2-(2-иодфенил)бензимидазола.

Предварительная оптимизация реакции окисления иода позволила нам выбрать систему *m*CPBA/*p*-TsOH как оптимальную для получения соответствующих [гидрокси(тозилокси)иод]аренов (Схема 1). Соответствующие тозилаты были выделены с выходами от высоких до количественных простым осаждением диэтиловым эфиром.



Монокристаллическая рентгеновская дифракция позволила доказать псевдоциклический характер полученных производных. Длина связи I–N в **2a** (2.319 Å)

несколько короче связи O–I в структуре известного ИВА (2.362 Å) (Рисунок 1), что является косвенным подтверждением более высокой стабильности реагентов данной группы в сравнении с кислородсодержащими аналогами. Данный факт, по всей видимости,

способен повлиять и на реакционную способность.

Так, например, N-координированные

[гидрокси(тозилокси)ид] арены **2** не реагировали даже с

электроноизбыточными

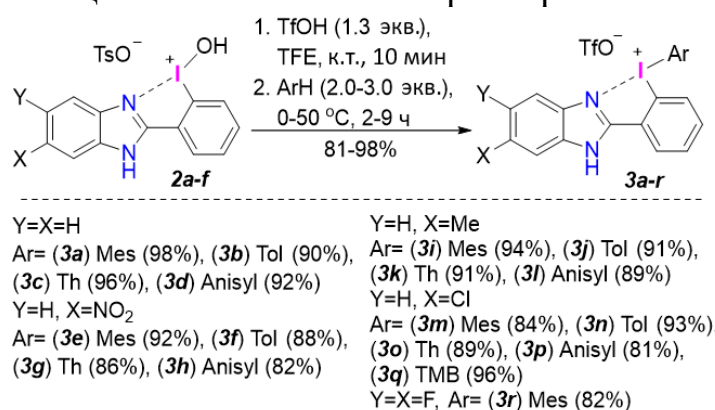
аренами с образованием

иодониевых солей. Для соединения **2a** реакцию удалось осуществить лишь при добавлении 1.5 экв. TfOH, что позволило выделить иодониевую соль **3a** с

количественным выходом. Используя данный подход, нам удалось получить ряд N-координированных солей диарилиодония **3a-r** в присутствии

трифторметансульфоновой кислоты (Схема 2). Иодониевые соли **3a-r** были выделены с количественными и высокими выходами, и были охарактеризованы с

помощью ЯМР и масс-спектрометрии.



Структуры полученных иодониевых солей, были подтверждены методом рентгеноструктурного анализа на нескольких примерах (Рисунок 2).

Присутствие протона на одном из атомов азота бензимидазола приводит к тому, что C–H протоны бензимидазольного цикла становятся химически

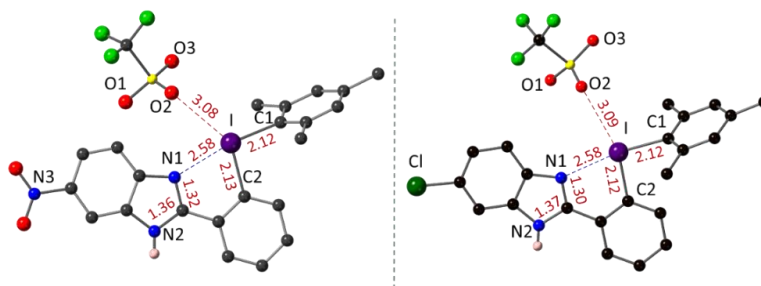


Рисунок 2 – Структура соединения **3e** (слева) и **3m** (справа), полученные методом РСА.

различными. В растворах таутомерные превращения представляют собой динамичный процесс, который легко фиксируется в ЯМР экспериментах. Это характерно для всех классов производных: исходных иодаренов, *N*-координированных [гидрокси(тозилокси)иод]аренов, а также псевдоциклических иодониевых солей, что было подтверждено ЯМР, а также методом рентгеноструктурного анализа.

Наличие кислотного N-H протона в бензимидазольном кольце позволяет получить циклические иодониевые соли депротонированием в основной среде. ЯМР ^1H эксперимент на примере соли **3c** в ДМСО- d_6 показал сдвиг сигналов бензимидазольных протонов в сильные поля до 0.2 м.д. при добавке KOH (Рисунок 3, а и б), что свидетельствует об образовании циклической соли **4c**. Обработка полученного раствора **4c** 1.0 экв. TfOH позволила обратить процесс и химические сдвиги возвращались в исходное положение (Рисунок 3, с), что свидетельствует о превращении псевдоциклической соли в циклическую.

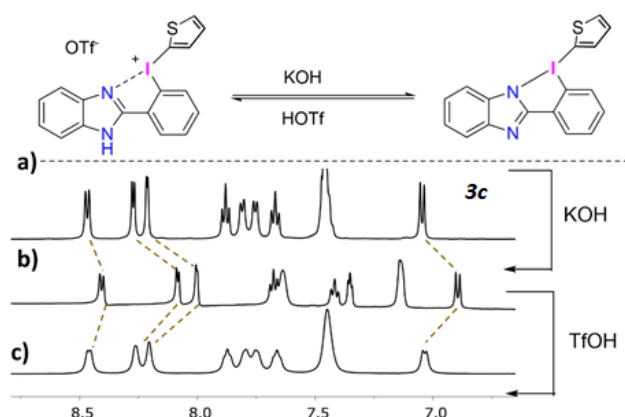


Рисунок 3 – Наблюдаемые изменения в спектре ЯМР ^1H соединения **3c** при добавлении KOH (1.0 экв.) (а и б). Нижний спектр (с) записан при добавлении TfOH (1.0 экв.) к образцу б.

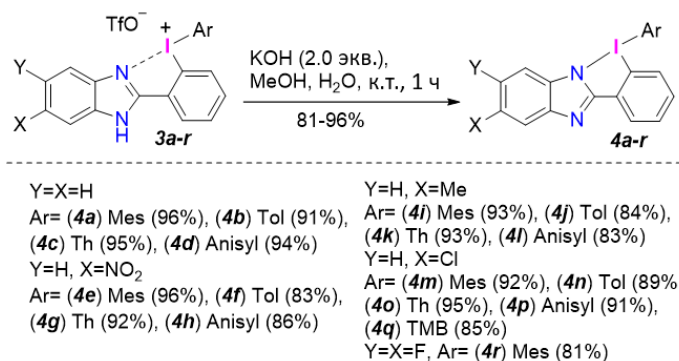


Схема 3

Полученные данные стали предпосылкой разработки синтетической процедуры для получения циклических иодониевых солей на основе производных 2-(2-иодфенил)бензимидазола. Так, обработка метанольного раствора иодониевых солей **3a-r** KOH приводила к осаждению соответствующих циклических солей **4a-r** (Схема 3).

Интересным фактом стало то, что после депротонирования нами не было зафиксировано образование двух ротамеров. Это связано с низким энергетическим барьером вращения вокруг связи C_{Imid}-C_{Ar} в растворе, что было подтверждено экспериментальными и теоретическими методами.

2.2 Исследование термической стабильности *N*-координированных иоданов

В разделе 2.2 приведены результаты исследований термической стабильности различных классов *N*-координированных иоданов: *N*-координированных [гидрокси(тозилокси)иод]аренов, циклических гидрокси-производных, а также псевдоциклических и циклических иодониевых солей, и сравнение их стабильности с известными *O*-стабилизированными аналогами.

Координация гипервалентного иода с атомом азота в гетероциклах влияет на длины связей между атомом иода и лигандами и, следовательно, оказывает сильное влияние на реакционную способность иоданов. Поскольку комбинация производных иода в высоких степенях окисления с *N*-гетероциклами с высоким соотношением N/C может привести к получению потенциально опасных материалов с высокой энергией разложения, исследование их термической стабильности с помощью термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии является очень важным аспектом для дальнейшего применения полученных реагентов.

Так, нами были проведены исследования термического разложения *N*-стабилизированных [гидрокси(тозилокси)иод]аренов **5b-o**, а также кислород-стабилизированного аналога – псевдоциклического бензиодоксолона **5a** в качестве сравнения (Рисунок 4). Разложение **5a** носит двухстадийный характер и включает эндотермическое плавление при 185.1°C с последующим экзотермическим разложением при 206.8°C (Рисунок 5, а). При переходе к триазол-стабилизированным аналогам стоит отметить отсутствие процесса плавления. Псевдоциклический иодан **5b** с триазольным лигандом разлагался с ярко выраженным и узким (менее 1°C) экзотермическим пиком при 120.8°C (Рисунок 5, б), а при разложении наблюдалось более чем для **5a** высокое значение $\Delta H_{\text{разл}}$, равное 116.3 кДж/моль.

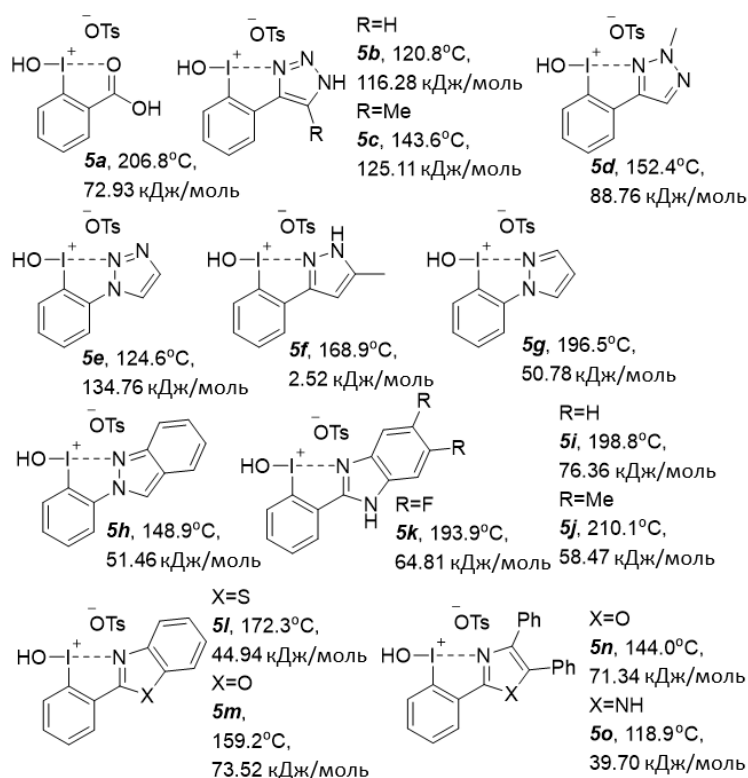


Рисунок 4 – Значения $T_{\text{пик}}$ и $\Delta H_{\text{разл}}$ для *N*- и *O*-координированных [гидрокси(тозилокси)иод]аренов.

[гидрокси(тозилокси)иод]аренов с самым низким значением $\Delta H_{\text{разл}}$ (Рисунок 4). Триазолы **5b**, **5c**, **5e** могут считаться безопасными реагентами, но все же заслуживают мер общей осторожности при применении в условиях повышенных температур.

Схожий характер разложения наблюдался для всех триазолсодержащих псевдоциклических СГИ **5c-e**. Введение метильного заместителя в положение C₅ или N₂ триазолов **5c** и **5d**, соответственно, приводило к увеличению термической стабильности. Если триазол связан с иодоареном через N₁, как в случае СГИ **5e**, $T_{\text{пик}}$ уменьшается, а $\Delta H_{\text{разл}}$ увеличивается. Триазол **5d** имеет наиболее благоприятный характер разложения: он термически наиболее стабилен среди триазол-стабилизированных

Пиразолы **5f** и **5g** термически более стабильны и имеют значительно более низкие значения $\Delta H_{\text{разл}}$. NH-пиразол **5f** имеет самое низкое значение $\Delta H_{\text{разл}}$ среди всех исследованных N-стабилизированных [гидрокси(тозилокси)иод]аренов ($\Delta H_{\text{разл}} = 2.5$ кДж/моль).

Экзотермическое разложение **5f** протекает

одновременно с эндотермическим процессом плавления (Рисунок 5, с). Более высокая термостабильность пиразолов и индазола **5f-5h** в сравнении с триазолами **5b-5e**, может быть связана с более низким отношением C/N.

Бензимидазолы **5i-5k** показали более высокие значения $\Delta H_{\text{разл}}$ по сравнению с пиразолами **5f-5h** (Рисунок 4). Уширенная форма пиков разложения (ширина пика до 14 °C) наблюдалась при очень высоких значениях $T_{\text{пик}}$. Замена одного атома азота на серу (тиазола **5l**), привела к резкому снижению $\Delta H_{\text{разл}}$ до 44.9 кДж/моль. Оксазолы **5m** и **5n** имели $\Delta H_{\text{разл}}$, сравнимую с бензимидазолом **5i**, однако эти СГИ более термически лабильны ($T_{\text{пик}} = 159.2$ и 144.0°C). По сравнению с **5i**, СГИ **5o** показало значительно более низкое значение $\Delta H_{\text{разл}}$. Среди 1,3-азолов наиболее термически лабильным можно считать соединение **5o** с $T_{\text{пик}} 118.9^\circ\text{C}$. Графическое сравнение обсуждаемых выше значений $\Delta H_{\text{разл}}$ приведено на Рисунке 6.

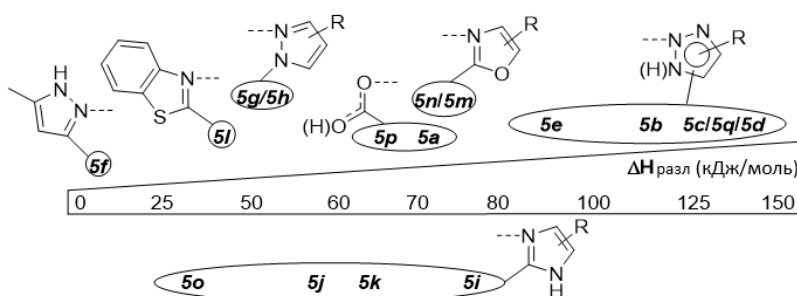


Рисунок 6 – Шкала энтальпии разложения ($\Delta H_{\text{разл}}$) N- и O-координированных [гидрокси(тозилокси)иод]аренов **5a-o** и их циклических аналогов **5p-q**.

встретить как соединения с более низкой энергией термического разложения, чем реперный бензиодоксол **5a**, так и более высокой.

Корреляция изменения энтальпии термического разложения с реакционной способностью производных **5a-o** была продемонстрирована на модельной реакции окисления тианизолола при комнатной температуре и фиксированном времени реакции (Схема 4).

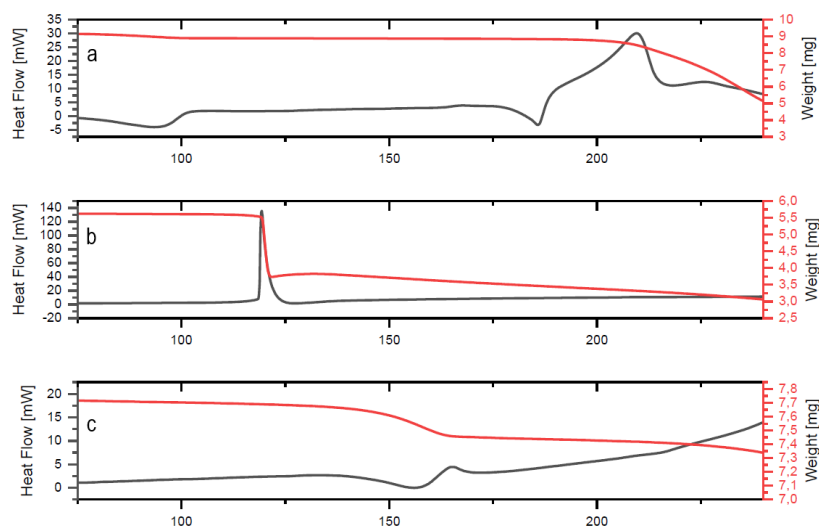


Рисунок 5 – Кривые ТГ/ДСК (а) бензиодоксола **5a**, (б) триазола **5b** и (с) пиразола **5f**.

Энергетика разложения псевдоциклических N-координированных иоданов сильно зависит от строения данных веществ, и, особенно, от соотношения C/N в молекуле.

Среди синтезированных производных можно

Как и предполагалось, наименее термически стабильные триазолы **5b–5e** проявляют наибольшую активность в этой модельной реакции. Реакционная способность триазола **5c** сравнима с реакционной способностью бензоксазолов **5m–5n**, пиразола **5g** и индазола **5h**. Триазол **5l** является компромиссным в этом отношении, поскольку он термически даже более стабилен, чем производные **5g** и **5h**, при сохранении достаточно высокой реакционной способности. Пиразол **5f** проявляет значительную способность к окислению тиоанизола в сочетании с высокой, отличной от всех производных, термической стабильностью. Таким образом, если вопросы безопасности являются критичными, например, при крупнотоннажном синтезе, в первую очередь стоит остановить выбор на СГИ **5f** или **5l**. За исключением производных **5o** и **5i**, все диазолы более стабильны и более реакционноспособны, чем хорошо зарекомендовавший себя бензиодоксолон **5a**. Также стоит отметить, что даже наименее стабильное соединение **5d** все же можно считать безопасным для использования¹.

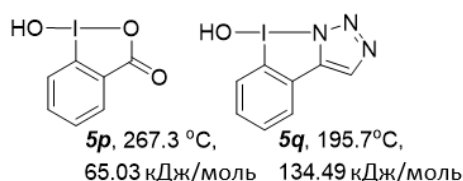
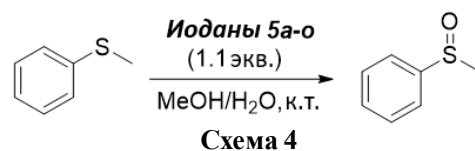


Рисунок 7 – Значения $T_{лик}$ и $\Delta H_{разл}$ для N- and O-координированных циклических гидрокси-производных.

В силу того, что многие производные гипервалентного иода применяются в циклической форме, была проведена оценка влияния депротонирования на основные параметры термического разложения СГИ. В качестве модельного субстрата, стабилизированного кислородом, была выбрана 2-иодозобензойная кислота ИВА **5p**. Оба циклических аналога **5p** и **5q** показывают более высокую термическую стабильность в сравнении с псевдоциклическими **5a** и **5b**, однако, циклический триазол **5q** имеет более высокое значение $\Delta H_{разл}$ в сравнении с соответствующим псевдоциклом **5b** (134.3 кДж/моль против 116.5 кДж/моль) (Рисунки 4 и 7).

Методом термогравиметрического анализа нами были проведены исследования серии мезитил(фенил)- λ^3 -иоданов **6a–p**. Для псевдоциклических солей диарилиодония **6a** и **6b** наблюдалось экзотермическое разложение

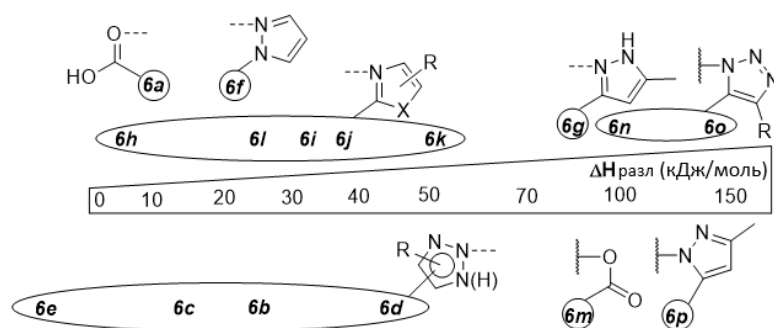


Рисунок 8 – Шкала энтальпии разложения ($\Delta H_{разл}$) псевдоциклических и циклических мезитил(арил)- λ^3 -иоданов **6a–p**.

с предшествующим эндотермическим плавлением. В сравнении с гидрокси(фенил)- λ^3 -иоданами **5a** и **5b**, псевдоциклические диарилиодониевые соли **6a** и **6b** демонстрируют значительно сниженную $\Delta H_{разл}$ с 72.9 кДж/моль до 10.2 кДж/моль для бензиодоксолон **5a** и **6a** и с 116.3 кДж/моль до 23.4 кДж/моль для

¹ UN/SCETDG/53/INF.17(<https://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/doc/2018/dgac10c3/UN-SCETDG-53-INF17e.pdf>)

производных триазола **5b** и **6b**, соответственно. Схожая тенденция наблюдается для всего ряда псевдоциклических *N*-стабилизированных производных **6с–l** - термическая стабильность растет с закономерным снижением $\Delta H_{\text{разл}}$ для диарилиодониевых солей по сравнению с их гидроксизамещенными аналогами. Пиразол **6g** является единственным исключением. Все исследованные диарилиодониевые соли можно считать безопасными реагентами. Графическое сравнение обсуждаемых значений $\Delta H_{\text{разл}}$ для мезитил(фенил)- λ^3 -иоданов представлено на Рисунке 8.

Стоит также выделить и другую обобщающую ключевую характеристику - экзотермическое разложение диарилиодониевых солей протекает одновременно с эндотермическим процессом плавления, как показано на Рисунке 9 на примере **6h**, за исключением лишь фенилбензимидазолов **6i–j**.

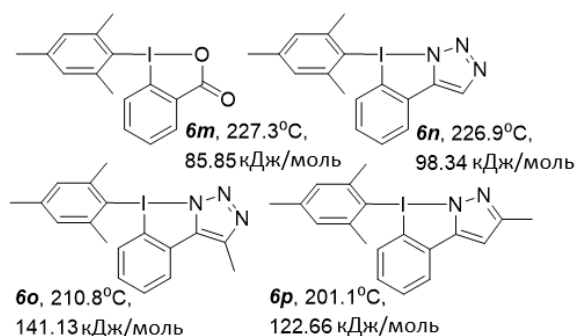


Рисунок 10 – Значения $T_{\text{пик}}$ и $\Delta H_{\text{разл}}$ для псевдоциклических и циклических диарилиодониевых солей.

подтверждают более высокую стабильность циклических иодониевых солей в сравнении с их псевдоциклическими аналогами (Рисунки 4 и 10). Однако, образование циклических иоданов приводит к нежелательному увеличению $\Delta H_{\text{разл}}$, что делает их псевдоциклические предшественники более предпочтительными в использовании.

Вместе с тем, хотелось бы выделить циклическую иодониевую соль на основе пиразола **6p**. Кривая ТГ/ДСК имеет сложный характер: после эндотермического плавления, мы наблюдали два пика экзотермического разложения (Рисунок 11). Для псевдоциклического предшественника **6g** наблюдается лишь экзотермический пик разложения. Данная картина может указывать на комплексный характер процесса разложения **6p**.

Экспериментальные данные показывают, что оба экзотермических пика связаны с

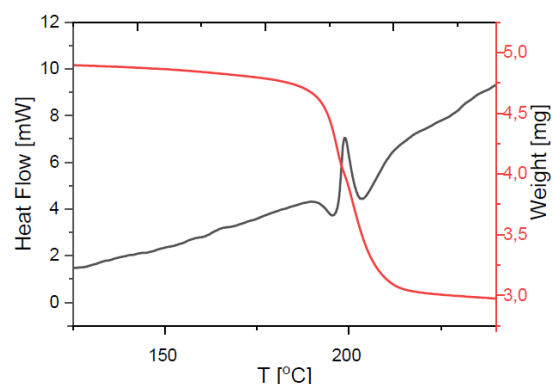


Рисунок 9 – Кривая ТГ/ДСК для псевдоциклической диарилиодониевой соли на основе бензимидазола **6h**.

Результаты исследования термического разложения циклических иодониевых солей **6m–p** оказались весьма предсказуемыми и согласующимися с предыдущими исследованиями. Так, более высокие параметры термического разложения, в частности, $T_{\text{пик}}$,

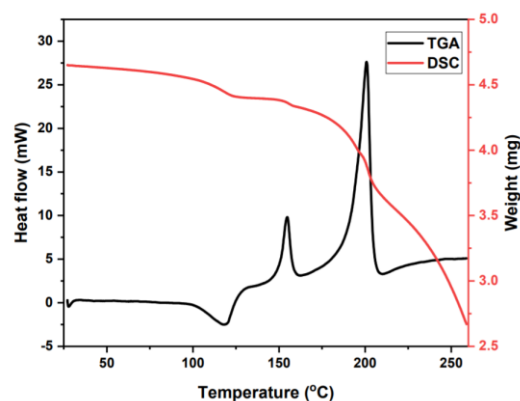


Рисунок 11 – Кривая ТГ/ДСК для циклического пиразола **6p**.

разложением иодониевой соли **6p** с образованием нескольких продуктов, преимущественно, двух *N*-арилированных пиразолов.

На основании проведенных нами термоаналитических исследований *N*- и *O*-координированных производных гипервалентного иода, мы пришли к выводу, что псевдоциклические СГИ во всех случаях являются безопасными реагентами с достаточной термической стабильностью. Лишь некоторые производные триазола (**5a**, **5b**, **5e**) заслуживают общих мер предосторожности из-за относительно узкого пика разложения.

2.3 Разработка методов *орто*-функционализации арилзамещенных гетероциклов с использованием *N*-стабилизированных иодониевых солей

В данном разделе приведены результаты по разработке синтетических подходов к *орто*-функционализации арилзамещенных гетероциклов с использованием *N*-стабилизированных иодониевых солей: изучение селективности нуклеофильного замещения в иодониевых солях, функционализации гетероциклов широким рядом нуклеофилов и оптимизация процедуры для *one-pot* получения функционализированных гетероциклов.

В химии диарилиодониевых солей как арилирующих агентов вопрос селективности нуклеофильного замещения является нетривиальным. Факторами, оказывающими наибольшее влияние на протекание реакции, являются электронные эффекты заместителей как в уходящей группе, так и в арильном фрагменте, а также *орто*-эффект заместителей в арильных кольцах, способных критическим образом изменить селективность. На данный момент влияние перечисленных факторов для *N*-координированных иоданов не изучено.

Селективность нуклеофильного замещения исследовали на примере иодониевых солей 2-(2-иодофенил)бензимидазолов **7a-ae**, содержащих различные арилы **Ar** в качестве уходящей группы в реакции с NaNO₂ в качестве источника нуклеофила (Схема 5).

Реакция с тиенил-замещенной иодониевой солью **7a** протекала гладко с образованием соответствующего 2-(2-

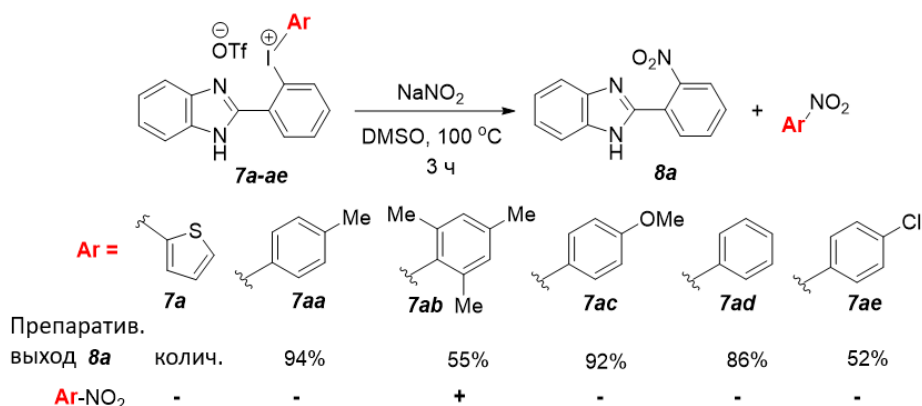


Схема 5

нитрофенил)бензимидазола **8a** с количественным выходом. Использование в качестве уходящей группы 4-иодтолуола **7aa** привело к незначительному снижению выхода **8a** до 94%. Аналогичная реакционная способность наблюдалась и для метокси-замещенной иодониевой соли **7ac**. Переход к более донорному о-замещенному мезитил-производному **7ab** привел к драматическому падению выхода до 55% и появлению нитромезитилена, что свидетельствует о критическом

влиянии *o*-эффекта на селективность процесса. Селективность реакции не падала даже в случае соли с фенильным заместителем **7ad** – в реакционной массе мы не обнаружили следов нитробензола методом ГХ-МС, хоть выход целевого 2-(2-нитрофенил)бензимидазола **8a** и был ниже вследствие образования 2-(2-иодфенил)бензимидазола как продукта восстановления иодониевой соли. Высокая селективность процесса сохранялась даже в случае электрононедостаточного 4-хлорфенильного производного **7ae** - мы не обнаружили даже следовых количеств 4-хлорнитробензола. Таким образом, снижение электронной плотности в арильном заместителе практически не влияет на селективность процесса нуклеофильного замещения.

Для оценки синтетической применимости метода, нами был синтезирован широкий ряд иодониевых солей **7a-x** (Схема 6).

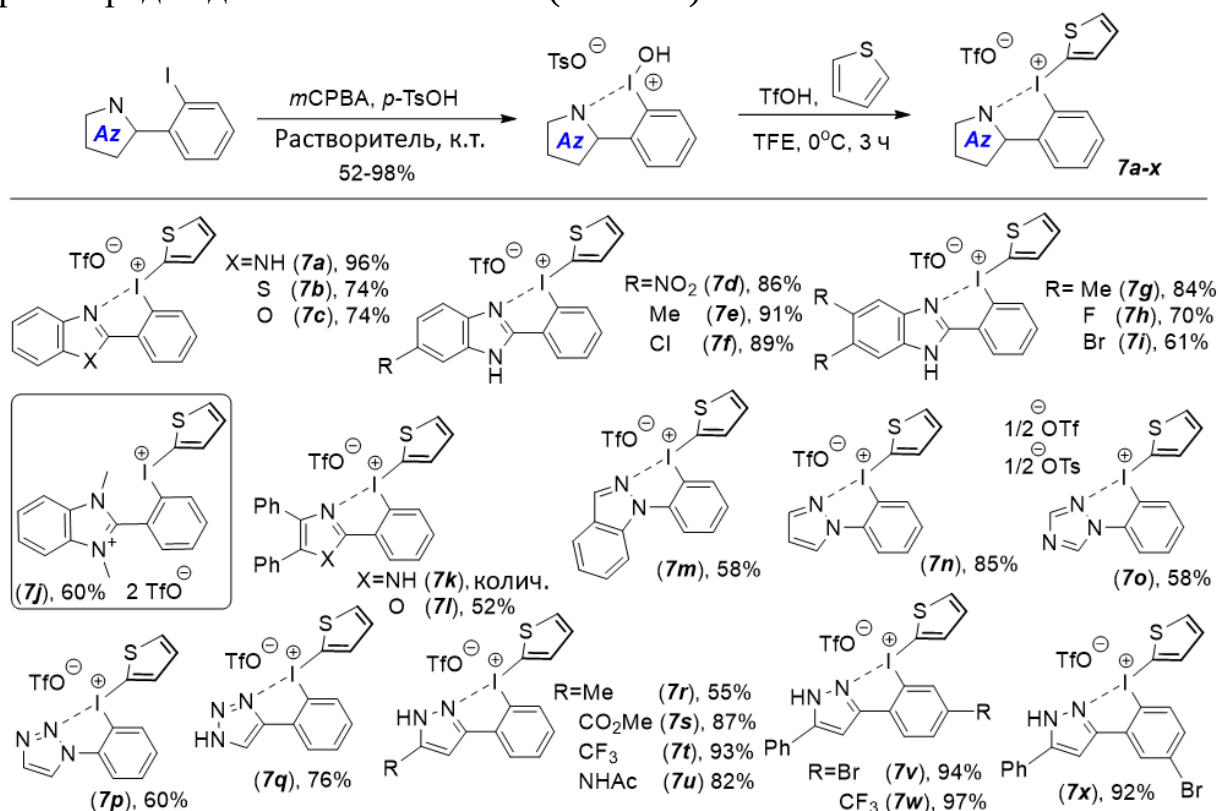


Схема 6

Иодониевый катион соли **7n** имеет типичную Т-образную геометрию, характерную для λ^3 -иоданов с углом C-I-C 94.68° и коротким контактом N-I – $2.582 \text{ \AA}$ (Рисунок 12), что хорошо согласуется с ранее полученными данными (Раздел 2.1).

Изучение реакционной способности иодониевых солей в реакциях нуклеофильного замещения показывает, что, в целом, реакция *N*-координированных иоданов с NaNO_2 проходит гладко, с высокими и количественными выходами соответствующих нитрозамещенных 2-(азогетероарил)аренов (Схема 7). Однако, в

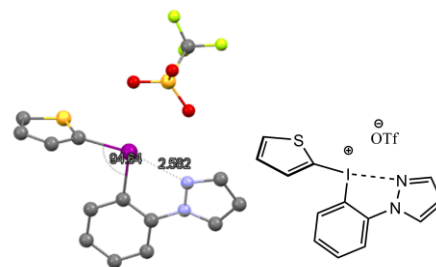


Рисунок 12 – Структура иодониевой соли **7n**, полученная методом РСА (атомы водорода исключены для наглядности).

некоторых случаях мы столкнулись с необходимостью увеличения продолжительности протекания реакции - за 3 часа не достигалось полной конверсии. Так, в случае бензоксазол- и метилбензимидазол-замещенных иодониевых солей **7c** и **7e** соответственно, добиться полной конверсии удалось только при добавках 1.0 экв NaOTf. В случае **7f** полная конверсия достигалась после дополнительных добавок NaNO₂ (1.0 экв.), после которых продукт **8f** был выделен с выходом 99%. Реакции трех иодониевых солей **7d**, **7g**, **h** требовали добавок и NaOTf, и NaNO₂ для смещения равновесия в сторону образования продуктов.

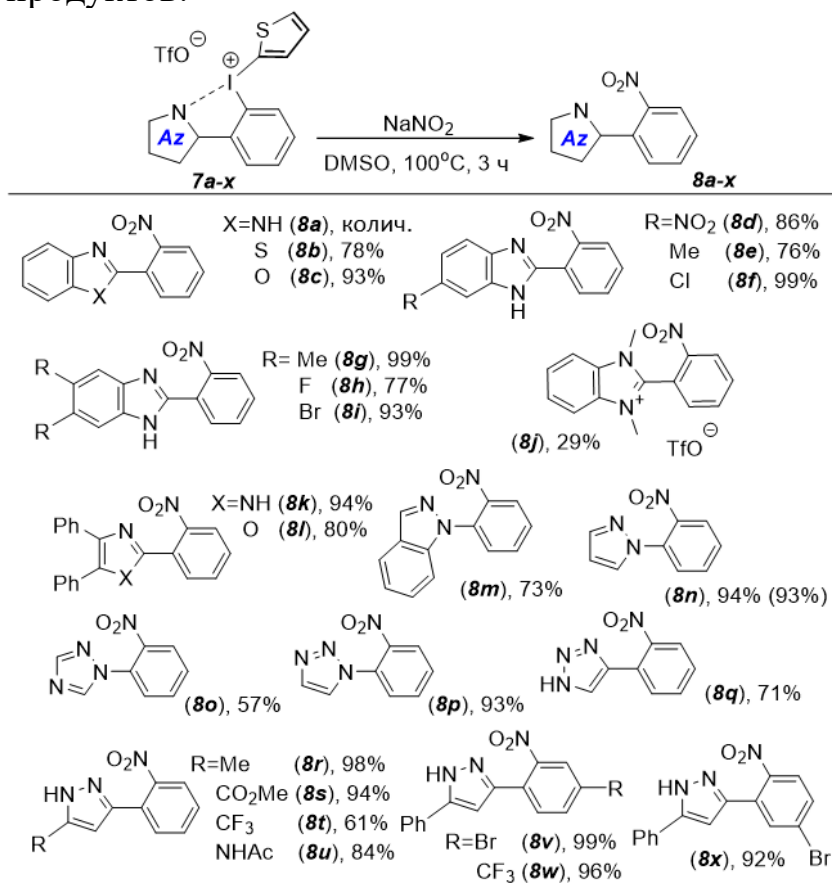


Схема 7

Для соединения **8n** выходы представлены на загрузку 0.2 ммоль (2.0 ммоль)

Нами был проведен анализ реакционной способности солей **8a-i** с точки зрения влияния электронных эффектов на региоселективность реакции и выходы целевых продуктов. Например, введение электроноакцепторных заместителей в бензимидазольный цикл, должно снижать электронодонорный эффект гетероцикла, тем самым приводя к увеличению выхода. Однако, мы наблюдали снижение выходов для дифтор- и нитро-производных **8h** и **8d** до 77% и 86% соответственно.

Аналогичные закономерности наблюдаются и в случае замещенных пиразолов **8r-u**. Так, введение CF₃-группы приводило к снижению выхода до 61% в сравнении с Ме-замещенным пиразолом **8r** 98%. Нами была проведена оценка влияния заместителей в бензольном кольце на примере производных **8v-x**, где значимые эффекты не обнаруживались. Для триазол-замещенной иодониевой соли **7q** в ходе реакции наблюдалось образование иодарена в качестве побочного продукта, что связано с разложением данных солей.

Столь высокая селективность процесса позволяет предположить критическое влияние координации атома иода с азотом заместителя. Для проверки данного утверждения в реакцию была введена иодониевая соль **7j**, содержащая диметилированный бензимидазол в качестве заместителя. Несмотря на явный электроноакцепторный характер данного заместителя, целевое нитропроизводное **8j** образовывалось лишь с выходом 29%. Диметилирование приводит также и к потере

координации между атомами иода и азота. Протонирование дифенилимидазола **7k** также приводит к потере координации, что было подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 13), и снижению выхода продуктов нуклеофильного замещения до 69% при взаимодействии с нитритом натрия и до 22% - с бензосульфонатом натрия (Схема 8). Помимо замедления реакции, снижение выхода также сопряжено с потерей селективности, подтверждением чему является образование 2-(фенилсульфонил)тиофена.

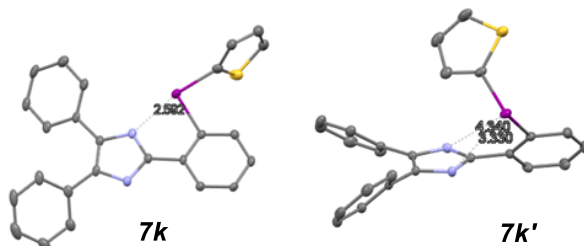


Рисунок 13 – Структуры катионов иодониевой соли **7k** и ее протонированной формы **7k'** (анионы и атомы водорода исключены для ясности).

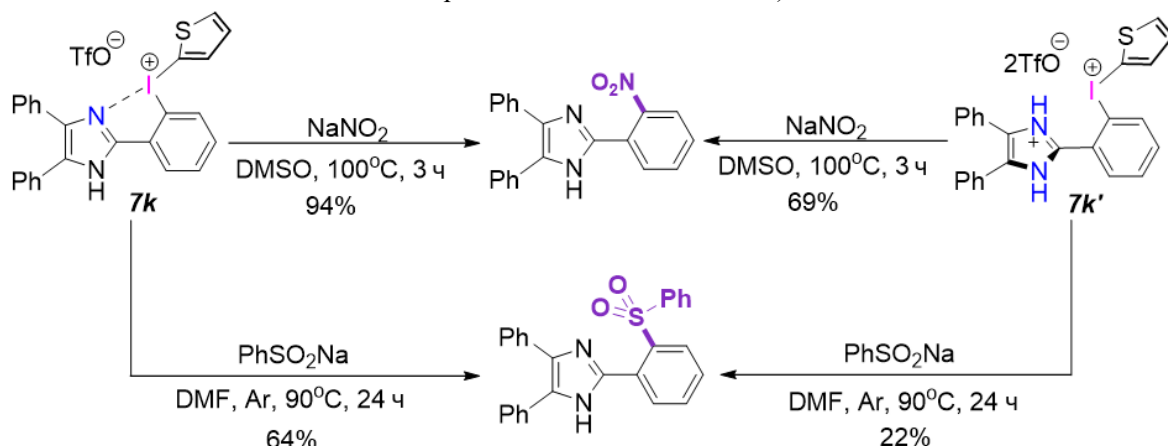


Схема 8

Полученные результаты показывают критическое влияние координации между атомами иода и азота в структуре иодониевых солей на селективность нуклеофильного замещения. Столь высокую селективность реакции мы объясняем затрудненностью процесса псевдоротации после обмена лигандов за счет образования короткого контакта N-I.

Безусловно, одним из важнейших аспектов разработки синтетических методов является оценка их масштабируемости. В данном направлении нами были проведены эксперименты по увеличению загрузок до 1.2 г (2.0 моль) исходного иодарена для получения 2-(1*H*-пиразол-1-ил)нитробензола **8n** (Схема 7). Выход целевого продукта нитрования не уступает изначальному эксперименту на меньшие загрузки и составляет 93%, без необходимости увеличения продолжительности реакции.

Разработанный нами метод подразумевает реализацию 3х стадий – получение производного гипервалентного иода, трансформации его в иодониевую соль и последующее нуклеофильное замещение. Это требует энерго- и ресурсозатрат, а также навыков в органическом синтезе для выделения двух промежуточных веществ. Именно поэтому нами также была показана возможность

реализации превращения 2-(1*H*-пиразол-1-ил)иодобензола в целевое нитропроизводное **8n** без выделения промежуточных продуктов с общим выходом 59% (расчетный выход при выделении промежуточных веществ после 3х стадий 83%) (Схема 9).

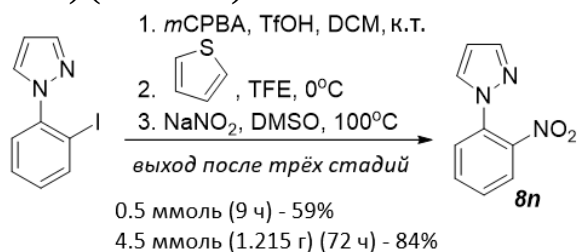


Схема 9

Интересной, на наш взгляд, представлялась возможность прямой орто-функционализации гетероциклов.

Нам удалось реализовать *one-pot* процедуру получения 2-(1*H*-пиразол-1-ил)нитробензола **8n**, начиная с 1-фенил-1*H*-пиразола, с высоким выходом с использованием родиевого катализа (Схема 10).

Увеличение продолжительности реакции с 3 до 24 часов на каждой стадии приводило к выходу 84% на 9-кратную загрузку (4.5 ммоль) (Схема 9).

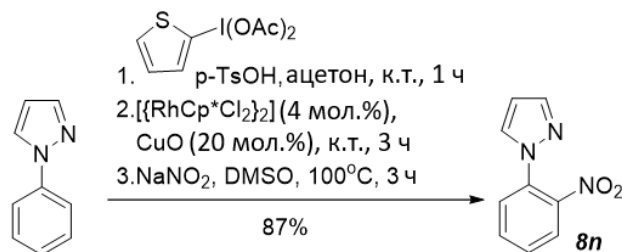


Схема 10

Далее нами была проведена функционализация соли **7n** различными нуклеофилами (Схема 11). Термическое разложение полученного анионным обменом бромида (без предварительной очистки) приводило к образованию 1-(2-бромфенил)-1*H*-пиразола **9a** с выходом 86%, а реакция с избытком CuCl позволила выделить целевой хлорид **9b** с количественным выходом. Аналогичным образом нам удалось провести реакцию с NaN₃ с образованием производного **9c** с выходом 87%. Также нами была предпринята попытка синтеза триазола **9d**, минуя промежуточное выделение азиды, однако, выход составил всего 3%, что может быть связано со сложностью и многокомпонентностью системы. Нами также разработаны методы введения кислородсодержащих функциональных групп без использования металлических катализаторов, которые позволяют получить фенокси-производное **9e**, TsO-производное **9f**, гетероциклический эфир **9g** и фенол **9h** с выходами 72%, 72%, 78% и 78%, соответственно.

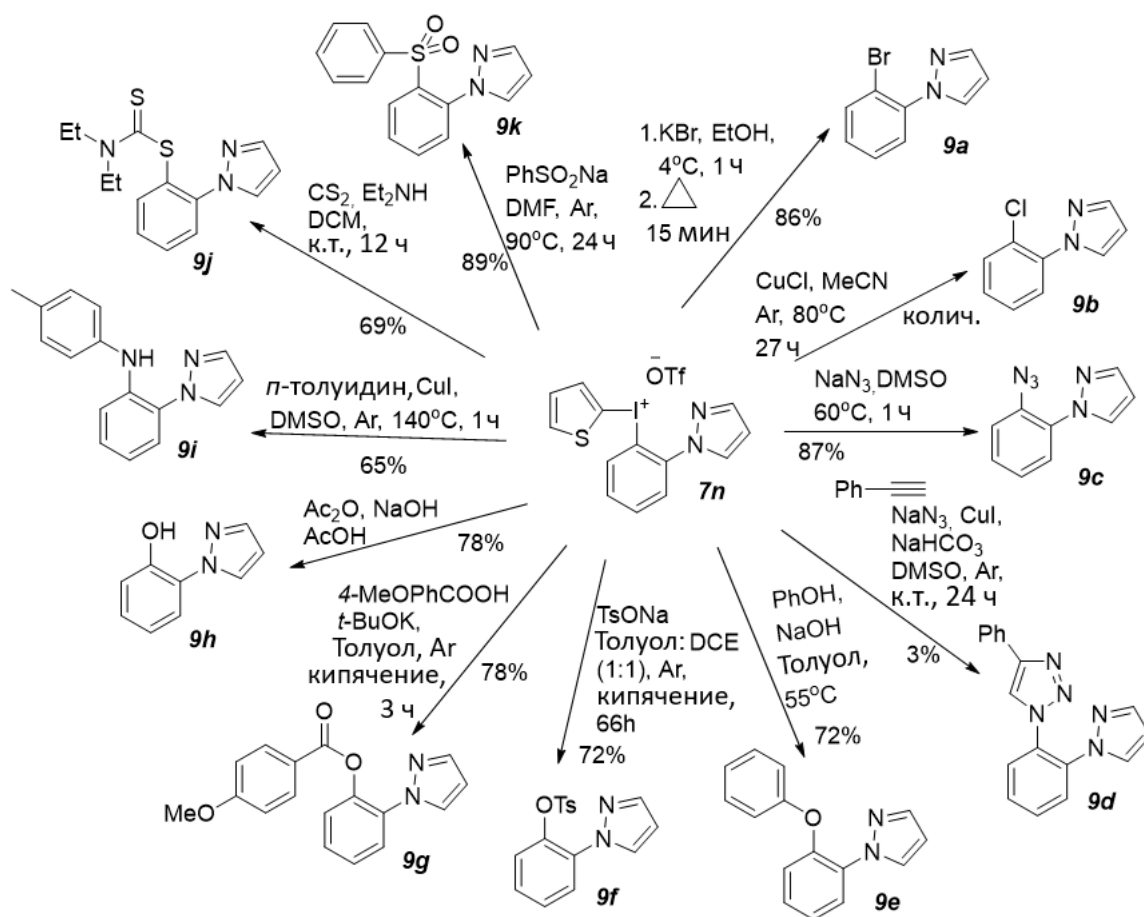


Схема 11

Соль **7n** арилирует толуидин в присутствии меди с образованием продукта **9i** с выходом 65%. В завершение, нами был проведен синтез *S*-арилдитиокарбаматов в условиях трехкомпонентной реакции между иодониевой солью **7n**, диэтиламино и сероуглеродом, с выходом 69%, а также пиразолилсодержащего диарилсульфона **9k**, без использования металлических катализаторов (выход 89%).

Таким образом, всесторонние и систематические исследования реакционной способности псевдоциклических *N*-стабилизированных иодониевых солей позволили выявить влияние структуры данных соединений на региоселективность нуклеофильного замещения. Было выявлено, что координация атома иода и азота является важнейшим фактором в достижении высокой региоселективности процессов взаимодействия с нуклеофилами. Найденные закономерности позволили нам разработать общий метод получения нитропроизводных с использованием широкого ряда гетероциклических иодониевых солей даже в условиях увеличенных нагрузок. Более того, нами предложены синтетические подходы к прямой *орто*-функционализации азолилбензолов, что открывает пути к использованию метода для функционализации сложных молекул на поздних стадиях синтеза.

2.4 Синтез новых имидазолсодержащих циклических иодониевых солей

В разделе 2.4 приведены результаты по разработке синтетических подходов к получению имидазолсодержащих циклических иодониевых солей и их

применение в получении бензо[5,1-*b*]имидазотиазолов с использованием доступных реагентов в отсутствии металлических катализаторов.

Наши исследования были начаты с разработки методов окислительной циклизации 1-фенил-5-иодимидазола **10a** в качестве модельного субстрата. Нами показано, что система Oxone®/H₂SO₄ является оптимальной для получения циклических имидазолсодержащих иодониевых солей.

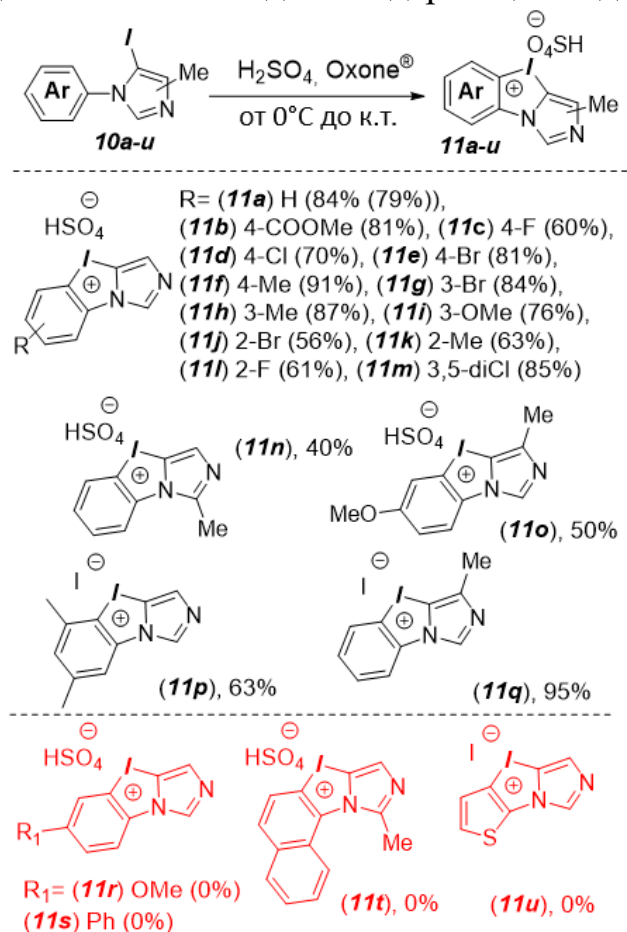


Схема 12

Разработанная синтетическая процедура была применена для получения широкого ряда 1-арил-5-иодимидазолов (Схема 12). Окисление 1-арил-5-иодимидазолов, содержащих электронодонорные группы в арильном кольце, протекает легко с образованием соответствующих иодониевых солей **11f**, **11h** и **11i** с высокими выходами. В тех же условиях галогензамещенные иодгетероарены (**10c-e**, **10g**, **10j**, **10l**, **10m**) также подвергались окислительной циклизации, хотя в предварительных экспериментах полной конверсии исходных веществ не удавалось достичь. Тем не менее добавление еще одной порции Oxone® и серной кислоты приводили к полной конверсии исходных иодидов **10**, что позволило существенно увеличить выходы целевых продуктов (**11c-e**, **11g**, **11j**, **11l**, **11m**). Было обнаружено, что реакция окисления иода чувствительна

к стерическим эффектам заместителей в имидазольном и арильном циклах. Так, о-замещенные 1-арил-5-иодимидазолы **10j-l**, независимо от электронных эффектов дают выход целевых иодониевых солей ~60% **11j-l**. Следует отметить, что для метазамещенных 1-арил-5-иодимидазолов **10g-i** возможно образование двух изомерных продуктов, однако, в ходе реакции достигается селективное образование соединений **11g-i** с заместителями в *para*-положении относительно образовавшейся связи C-I в ароматическом фрагменте (ЯМР реакционной массы без обработки подтвердил наличие менее 2% изомера). Вероятней всего столь высокая селективность обусловлена стерическими факторами, и согласуется с правилами ориентации при электрофильном замещении в ароматическом кольце (S_EAr) на стадии иодирования. Стоит также отметить, что применение подобранной окислительной системы не позволило получить циклические иодониевые соли из 1-арил-5-иодимидазолов, содержащих электронодонорные N-(гетеро)арильные заместители, такие как нафтил-, 4-метоксифенил или 2-тиенильная группы.

В некоторых случаях растворимость образующихся гидросульфатов стала решающим фактором при выборе процедуры выделения и дальнейшего

подтверждения структуры. Например, соединение **11q** пришлось выделить в виде иодида, из-за высокой растворимости гидросульфатной формы в воде. Напротив, для продукта **11p** форма гидросульфата имеет очень низкую растворимость в ДМСО и других широко используемых растворителях, что не позволяло охарактеризовать его методом ЯМР.

Структура некоторых иодониевых солей была подтверждена методом монокристаллической рентгеновской дифракции. В **11c** обнаружен димерный структурный мотив, образованный короткими контактами иода и кислорода в сульфат-анионах (I1 – O3 (2.559 Å и 3.330 Å)) (Рисунок 15). Кроме того, атомы иода образуют близкие контакты с соседними атомами O4 сульфатов (I1 – O4 (2.552 Å)), что можно рассматривать как еще один пример бифуркатных двухцентровых галогенных связей.

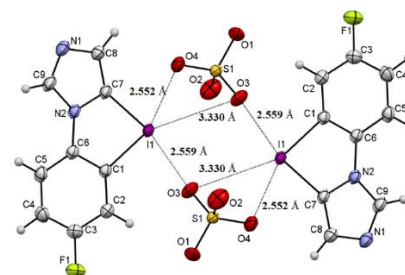


Рисунок 15 – Кристаллическая структура **11c**, показывающая димерную природу циклической иодониевой соли.

Полученные циклические иодониевые соли представляют интерес для дальнейшей трансформации. Наличие имидазольного фрагмента открывает возможность получения аннелированных гетероциклических систем. Реакция полученных иодониевых солей с элементарной серой в присутствии оснований в ДМСО приводила к образованию ценных бензо[5,1-*b*]имидазотиазолов (Схема 13).

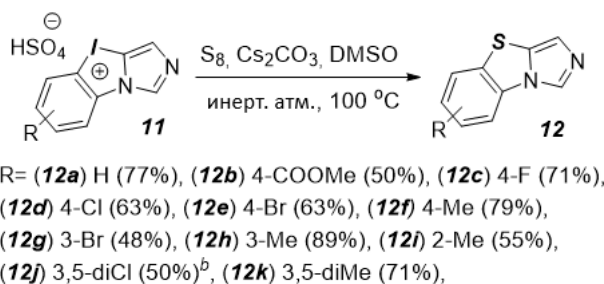


Схема 13

Реакцию гетероциклизации проводили в ДМСО с использованием элементарной серы в присутствии Cs₂CO₃, полная конверсия субстрата достигалась за 4 часа. В реакцию вовлекался широкий ряд полученных иодониевых солей **11a-q**. В целом, выход целевых продуктов **12** не имеет

четкой зависимости от электронной природы *N*-арильного фрагмента. Небольшое снижение выхода наблюдалось для *орто*-замещенных иодониевых солей, предположительно из-за стерических затруднений.

Мы с удивлением для себя отметили, что иодониевые соли **11n**, **11o**, **11q**, содержащие заместитель в имидазольном фрагменте, не склонны к гетероциклизации в данных условиях. Нами были выделены только продукты восстановления – соответствующие 1-арил-5-иодимидазолы. Соли **11j** и **11l** продемонстрировали сходное поведение: образование желаемых бензо[5,1-*b*]имидазотиазолов было зафиксировано с помощью ГХ-МС, но присутствие восстановленных иодгетероариллов затрудняло их выделение. В связи с чем данные бензотиазолы не были выделены в чистом виде.

Основные результаты и выводы

1. Впервые получены псевдоциклические реагенты на основе иода(III), содержащих тесный контакт между атомами N-I на основе производных 2-(2-иодфенил)-бензимидазола и показана их высокая реакционная способность в

реакциях образования иодониевых солей в присутствии трифторметансульфокислоты.

2. Впервые продемонстрирована возможность обратимого перехода псевдоциклических иодониевых солей на основе 2-(2-иодфенил)-бензимидазолов в циклические при обработке основаниями и разработан простой синтетический метод получения циклических *N*-координированных иодониевых солей.

3. Выявлено, что энергия разложения псевдоциклических *N*-координированных иоданов сильно зависит от их строения, особенно, от соотношения C/N в молекуле. Показано, что менее термически стабильные реагенты проявляют большую активность в окислительных превращениях, однако, найдены и уникальные примеры, сочетающие стабильность и высокую реакционную способность.

4. Впервые выявлено влияние короткого контакта между атомами азота и иода в иодониевых солях на селективность нуклеофильного замещения. Разработаны методы *орто*-функционализации арилзамещенных гетероциклов с использованием *N*-стабилизированных иодониевых солей широким рядом *Hal*-, *O*-, *N*-, *S*- нуклеофилов.

5. Разработан синтетический метод получения имидазолсодержащих циклических иодониевых солей с использованием Oxone® как дешевого и экологичного окислителя. Показана высокая реакционная способность данных иодониевых солей в реакции образования бензо[5,1-*b*]имидазотиазолов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Публикации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus/Web of Science:

1. Antonkin N. S., **Vlasenko Y. A.**, Yoshimura A., Smirnov V. I., Borodina T. N., Zhdankin V. V., Yusubov M. S., Shafir A., Postnikov P. S. Preparation and Synthetic Applicability of Imidazole-Containing Cyclic Iodonium Salts. // Journal of Organic Chemistry. - 2021 - Vol. 86 - №. 10. - P. 7163-7178.
2. **Vlasenko Y. A.**, Yusubov M. S., Shafir A., Postnikov P. S. Hypervalent iodine in the structure of *N*-heterocycles: synthesis, structure, and application in organic synthesis. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2020 - Vol. 56 - №. 7. - P. 854-866.
3. Boelke A., **Vlasenko Y. A.**, Yusubov M. S., Nachtsheim B. J., Postnikov P. S. Thermal stability of *N*-heterocycle-stabilized iodonanes – a systematic investigation. // Beilstein Journal of Organic Chemistry. - 2019 - Vol. 15. - P. 2311-2318.
4. **Vlasenko Y. A.**, Postnikov P. S., Trusova M. E., Shafir A., Zhdankin V. V., Yoshimura A., Yusubov M. S. Synthesis of Five-Membered Iodine–Nitrogen Heterocycles from Benzimidazole-Based Iodonium Salts. // Journal of Organic Chemistry. - 2018 - Vol. 83 - №. 19. - P. 1-46.

Другие публикации:

1. Антонкин Н. С., Власенко Ю. А. *Орто*-функционализация 2-фенилбензимидазолов с использованием иодониевых солей // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 125-летию со дня основания Томского

политехнического университета. В 2 томах, Томск, 17-20 Мая 2021. - Томск: ТПУ, 2021 - Т. 1 - С. 159-160.

2. Антонкин Н. С., Власенко Ю. А., Постников П. С. Новые циклические имидазолсодержащие иодониевые соли – кратчайший путь к полианнелированным гетероциклическим системам // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Томск, 21-24 Сентября 2020. - Томск: ТПУ, 2020 - С. 159-160.

3. Antonkin N. S., Vlasenko Y. A., Yusubov M. S., Shafir A., Postnikov P. S. Preparation of fused heterocyclic compounds via iodine exchange // International conference «Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019»: program and abstracts, Moscow, November 18-22, 2019. - Москва: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2019 - p. 134.

4. Vlasenko Y. A., Postnikov P. S., Yoshimura A., Shafir A., Zhdankin V. V., Yusubov M. S. Sustainable synthetic methodology for preparation of new class hypervalent iodine reagents containing N-I bond // 20th Tetrahedron Symposium: Program and Abstracts, Бангкок, Таиланд, 18.06.2019 - 21.06.2019.

5. Власенко Ю. А. Синтез, особенности структуры и реакционной способности производных поливалентного иода на основе 2-(2-иодпиридил)-бензимидазола // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых, Томск, 20-23 Мая 2019. - Томск: ТПУ, 2019 - С. 153-154.

6. Власенко Ю. А., Постников П. С., Шафир А., Юсубов М. С. Новый метод синтеза аннелированных гетероциклических систем с использованием иодониевых солей // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии: сборник тезисов, Владикавказ, 10-14 Сентября 2018. - Владикавказ: Профобриздат, 2018 - С. 289.

7. Vlasenko Y. A., Postnikov P. S., Yoshimura A., Shafir A., Zhdankin V. V., Yusubov M. S. Preparation and structure evaluation of new polyvalent iodine compounds containing N-I bond // 6th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC-2018): Program and Abstracts, Кардифф, July 1-4, 2018. - Cardiff: Cardiff University, 2018 - p. 50.