

EDN: GNZJMP

УДК 544.1; 544.424

Evolution of the Reagent for Iodination and Iodonitration. Optimization of the Synthesis Conditions in the Framework of Green Chemistry

Elena N. Tveryakova^a, Irina A. Perederina^a,
Yuliya Yu. Miroschnichenko^{a, b}, Olga A. Golubina^{*a},
Mekhman S. Yusubov^{a, b} and Mariya V. Zykova^a

^a *Siberian State Medical University
Tomsk, Russian Federation*

^b *Tomsk Polytechnic University
Tomsk, Russian Federation*

Received 01.08.2022, received in revised form 01.11.2022, accepted 31.01.2023

Abstract. The evolution of the Tronov-Novikov reagent is shown. Scientific investigations of our research group under the leading of professor M. S. Usubov in the field of iodination and iodonitration have been analyzed. New possibilities of a solid-phase reagent based on iodine (potassium iodide) and (or) nitrates are represented. We have studied chemical properties of the solid-phase reagents and optimized conditions of reactions, which allow prediction the synthesis of products of mono- or diiodination, iodonitration, nitration, and heterocyclization. It has been found that iodination of activated and mild activated aromatic substrates and phenylacetylene under solvent-free conditions results with products similar to those obtained in the presence of solvent. However, the solvent-free procedure offers significant advantages such as higher yields, short reaction times with mild reaction conditions. Possible redox schemes were proposed for the formation of potential intermediate particles diiodosilver(I) nitrate and nitrile iodide in solvent-free reactions. Obtained theoretical and experimental data confirm the possibility of the homo- and heterolytic pathways decomposition of nitrile iodide, depending on the nature of the substrate, in the synthesis with a solvent, as well as under “solvent-free” conditions.

Keywords: nitrile halides, iodination, nitration, nitro halogenation, solid-phase synthesis (solvent free synthesis).

Acknowledgements. The work was carried out with the financial support of the State Task No. 056–00071–22–02.

© Siberian Federal University. All rights reserved

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

* Corresponding author E-mail address: mtgolubin@yandex.ru

Citation: Tveryakova, E.N., Perederina, I.A., Miroshnichenko, Yu. Yu., Golubina, O.A., Yusubov, M.S., Zyкова, M. V. Evolution of the reagent for iodination and iodinitration. Optimization of the synthesis conditions in the framework of green chemistry. J. Sib. Fed. Univ. Chem., 2023, 16(1), 145–153. EDN: GNZJMP



Эволюция реагента йодирования, йоднитрования и оптимизация условий проведения синтеза в рамках зеленой химии

Е. Н. Тверякова^а, И. А. Передерина^а, Ю. Ю. Мирошниченко^{а, б},
О. А. Голубина^а, М. С. Юсубов^{а, б}, М. В. Зыкова^а

^а Сибирский государственный медицинский университет

Российская Федерация, Томск

^б Томский политехнический университет

Российская Федерация, Томск

Аннотация. Показана эволюция реагента Тронова-Новикова, проанализированы результаты работы нашей группы под руководством профессора М. С. Юсубова за последние двадцать лет в области йодирования и йоднитрования. Показаны новые возможности твердофазного реагента на основе йода (йодида калия) и (или) нитратов. Изучены химические свойства твердофазных реагентов и оптимизированы условия проведения реакций, которые позволяют проводить целенаправленный синтез продуктов моно- или дийодирования, йоднитрования, нитрования и гетероциклизации. Показано, что при йодировании активированных и умеренно активированных ароматических субстратов и фенилацетилена в условиях «solvent-free» с более высокими выходами получены продукты, аналогичные продуктам в синтезе с использованием растворителя. Предложены возможные окислительно-восстановительные схемы образования промежуточных частиц дийодосеребра (I) нитрата и нитрилйодида в реакциях без растворителя. Полученные теоретические и экспериментальные данные подтверждают возможность распада нитрилйодида по гомо- и гетеролитическому пути в зависимости от природы субстрата не только в синтезе с участием растворителя, но и в условиях «solvent-free».

Ключевые слова: нитрилгалогениды, йодирование, нитрование, нитрогалогенирование, твердофазный синтез.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания Министерства здравоохранения РФ (№ 056–00071–22–02).

Цитирование: Тверякова, Е.Н., Передерина, И.А., Мирошниченко, Ю.Ю., Голубина, О.А., Юсубов, М.С., Зыкова, М.В. Эволюция реагента йодирования, йоднитрования и оптимизация условий проведения синтеза в рамках зеленой химии. Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия, 2023, 16(1). С. 145–153. EDN: GNZJMP

Введение

Йод- и нитросодержащие органические соединения – это «строительные блоки» в органическом синтезе, некоторые из них являются важными противовирусными, рентгеноконтрастными и фунгицидными соединениями [1].

Широко известный метод Тронова – Новикова, предложенный в начале 50-х гг. XX в. в ТПУ, применялся для прямого йодирования ароматических соединений молекулярным йодом в присутствии смеси концентрированных азотной и серной кислот. Серно-азотная смесь активирует молекулы йода, а также окисляет йодид анион до йода и I^+ , при этом электрофильный йод образуется параллельно с нитроний-катионом. Метод является эффективным, но применение концентрированных азотной и серной кислот потребовало его модернизации [2]. В процессе эволюции изучаемого метода в соответствии с принципами зеленой химии найдены новые, удобные, экономичные и экологичные реагенты для йодирования аренов или йоднитрования алкинов. Вместо серно-азотной смеси нами предложено использовать нитраты в комбинации с йодом или йодидами в присутствии уксусной кислоты. Ледяная уксусная кислота, подобно концентрированной серной кислоте, в протолитическом равновесии с азотной кислотой делает возможным образование нитроний-катиона. Новый реагент – I_2 (KI) / нитраты щелочных металлов и Ag^+ в уксусной кислоте показал свою эффективность в реакциях с активированными ароматическими соединениями, замещенными карбазола и непредельными соединениями. Он позволяет в реакциях с ароматическими соединениями получить йодпроизводные с высокими выходами 65–92 %, а при взаимодействии с алкинами провести одnoreакторную двойную функционализацию с образованием соответствующих α -йод- β -нитроалкенов [3]. Синтез йод-нитро-продукта позволил предположить, что реакционной частицей является нитрилйодид (INO_2). В работе [4] предложена схема образования неустойчивой промежуточной частицы нитрилйодида и выполнен квантово-химический расчет с использованием стандартного пакета программ *Gaussian-03*, который подтвердил возможность получения и распада INO_2 по гомо- и гетеролитическому пути в зависимости от природы субстратов (табл. 1).

Из термодинамических расчетов гомолиза и гетеролиза следует, что наиболее предпочтителен гомолиз связи в нитрилйодиде. Тогда как расчет геометрии молекулы представляет заряды на атомах йода ($q_{NBO} = 0,115$) и азота ($q_{NBO} = 0,449$), что свидетельствует о сильном смещении электронной плотности связи $I - N$ к нитрогруппе и возможности образования электрофильного йода. Кроме того, полученные при стандартных условиях термодинамические показатели ($\Delta G_{p-p}^{\circ} = -6 \div -13$ ккал/моль; $\Delta H = -2 \div -25$ ккал/моль) для реакций взаимодействия промежуточ-

Таблица 1. Термодинамические параметры гомолиза и гетеролиза $I-NO_2$ [4]

Table 1. Thermodynamics parameters of $I-NO_2$ homolysis and heterolysis [4]

Процесс	ΔG	ΔH	ΔS ккал/моль*К	ΔG раствор, ккал/моль
	ккал/моль			
$I-NO_2 \rightarrow I^+ + NO_2^{\bullet}$	11	19	28	13
$I-NO_2 \rightarrow I^+ + NO_2^-$	183	191	26	118
$I-NO_2 \rightarrow I^+ + NO_2^+$	100	105	13	44

ной частицы нитрильиодида с аренами или алкинами указывают на их равновесный характер, т. е. необходимость нагревания для проведения синтеза.

После эффективной модернизации реагента, которая заключалась в замене токсичных и экологически небезопасных концентрированных азотной и серной кислот на комбинацию малотоксичных I_2 (KI), нитраты щелочных металлов и серебра в уксусной кислоте без уменьшения выхода целевого продукта, приступили к изменению условий проведения реакций и осуществили синтез без растворителя [5, 6, 7]. Квантово-химический расчет повторили без учета полярности растворителя и получили близкие значения геометрии молекулы $I-NO_2$ и термодинамических параметров ее распада.

Результаты и обсуждение

Целью данной работы является сравнительное изучение закономерностей реакций, протекающих в растворе и в твердой фазе и установление возможных окислительно-восстановительных процессов, которые идут при механохимической активации изучаемых нами реагентов I_2 (I^-) / NO_3^- с ароматическими соединениями и фенилацетиленом. В твердофазном синтезе в качестве субстратов были выбраны вещества (мезителен, дурол, анизол, ацетанилид, карбазол, фенилацетилен), хорошо изученные в условиях жидкофазного йодирования и йоднитрования.

Наиболее эффективным в условиях твердофазного йодирования активированных и умеренно активированных аренов оказался реагент $I_2/AgNO_3$. Так, при его механохимической активации с ароматическими субстратами образуются монойодпроизводные с выходами до 90 %, причем реакции протекают при комнатной температуре (схема 1).

Мы изучили и сравнили действие систем I_2/NO_3^- в ледяной уксусной кислоте (HAc) и в твердой фазе на активированные арены и π -избыточный карбазол (рис. 1).

В твердофазном синтезе, во-первых, исключается использование токсичных органических растворителей, кроме того, в условиях «solvent free» происходит диспергирование реагентов со стехиометрическими количествами растворителя. Во-вторых, удалось существенно сократить время и значительно понизить температуру процесса. А также повысить выход целевого продукта йодирования органического субстрата. Только в одном случае на диаграмме можно наблюдать снижение выхода 4-йоданизола. Это связано с тем, что без растворителя в реакции йодирования анизола наряду с основным продуктом 2,4-дийоданизолом (65 %) обнаружен продукт нитрования (4-нитроанизол), в то время как при проведении реакции в растворе уксусной кислоты образуется только 4-йоданизол. Эффективность механохимической активации мы связываем с увеличением площади поверхности раздела фаз и интенсификацией процесса за счет свободной энергии, сосредоточенной в межфазных поверхностных слоях.

Поскольку прямым йодированием ароматических соединений системой $I_2/AgNO_3$ и в твердой, и в жидкой фазах были получены идентичные продукты, можно предположить образование реакционной промежуточной частицы INO_2 и в твердофазном синтезе.

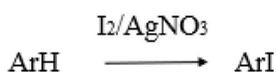


Схема 1

Scheme 1

Далее мы сопоставили активность и селективность твердофазного реагента $I_2/AgNO_3$ с другими предложенными в последнее десятилетие известными современными системами (табл. 2).

Во всех представленных (табл. 2) системах йодирования активированных аренов необходимо присутствие окислителя, основная роль которого заключается в генерировании I^+ . Безусловно, рассмотренные системы [8–16] являются селективными, так как во всех случаях с высоким

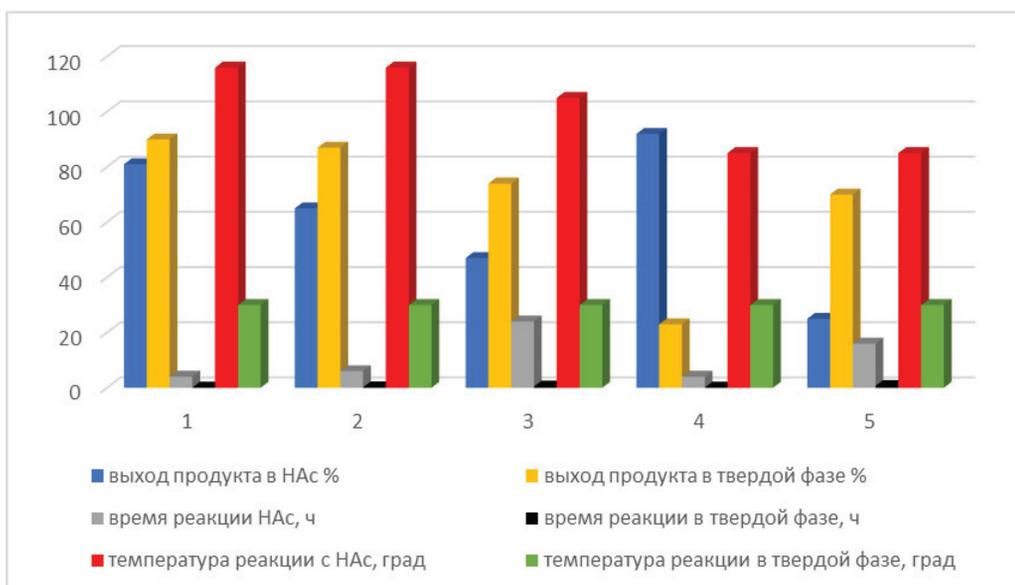


Рис. 1. Сравнение условий получения йодаренов в системе $I_2/NaNO_3/HAc$ и $I_2/AgNO_3$ в твердой фазе

Fig. 1. Comparison of conditions for obtaining iodarenes in the $I_2/NaNO_3/HAc$ system and $I_2/AgNO_3$ in a solid phase

Таблица 2. Современные реагенты йодирования активированных аренов

Table 2. Modern reagents for iodination of activated arenes

Реагент	Температура, °C	Время, ч	Выход, %	Ссылка на лит.
$I_2/AgNO_3$ (solvent-free)	25	0,03–0,42	70–90	[5]
NH_4NO_3 (cat.)/ I_2 / H_2SO_4 (solvent-free)	25	24	99	[8]
$NH_4I/H_2SO_4/DMSO$	60–80	6–24	73–82	[9]
NIS/HFIP	25	0.5–16	85–96	[10]
$FeCl_3/NIS/[BMIM]NTf_2$	20–36	0.17–24	65–79	[11]
NIS/ $Ag NTf_2$ /DCM	20–40	0.5–7.3	72–99	[12]
DIH/(4-MeOC ₆ H ₄) ₂ S/ MeCN	25	0.25–24	74–99	[13]
$I_2/urea-H_2O_2$	25	3–17	15–58	[14]
$I_2/AgNO_3$ (Ag_2SO_4 , $NaNO_3$, $NaNO_2$) (solvent-free)	20–35	0,02–0,5	4–98	[15]
$I_2/HIO_3/H_2O$	20	0,02–0,5	82–94	[16]

выходом образуется моноидпроизводное активированных ароматических соединений, но протекают за более продолжительное время или при более высокой температуре по сравнению с твердофазным синтезом системой $I_2/AgNO_3$.

Нами показано, что в твердофазной системе $I_2/AgNO_3$ роль эффективных окислителей выполняют как нитрат-анионы, так и катионы серебра. Для этого варьировали природу катиона и аниона в составе соли. Экспериментально установлено, что при взаимодействии ароматического субстрата (мезитилен) с I_2/Ag_2SO_4 выход йодмезитилена составляет 58 %, а при взаимодействии с $I_2/NaNO_3$ лишь 5 %, что существенно ниже 90 %-ного выхода продукта реакции мезитилена с системой $I_2/AgNO_3$.

Характер продуктов взаимодействия реагента $I_2/AgNO_3$ без растворителя с ароматическими субстратами не исключает образования реакционноспособной комплексной частицы $AgI_2^+NO_3^-$ по следующей схеме 2.

Практически найдено, что в отсутствие ароматического субстрата NO_2 не образуется, следовательно, органический субстрат является обязательным участником окислительно-восстановительных превращений в изучаемых реакциях. Для обнаружения NO_2 использовали стандартную методику улавливания газа пленочным хемосорбентом и фотометрическое определение NO_2^- – аниона.

В случае использования в качестве субстрата фенилацетилена в реакции «solvent-free» с $KI/NO_3^-/HNO_3$ вместо ожидаемого продукта йодирования в ароматическое кольцо был получен продукт двойной функционализации ацетиленового фрагмента – E/Z-1-йод-2-нитро-1-фенилэтена. Ароматическое кольцо оказалось инертным и при диспергировании с чистым йодом. При этом с высоким выходом 90 % был получен продукт йодирования тройной связи, с образованием транс-1,2-дйодстирола (схема 3) [17]. Схожий процесс, согласно литературным данным, наблюдали и в реакции фенилацетилена с системой ZnI_2 /*mpem*-бутилнитрит в отсутствие растворителя с выходом дйодпроизводного 93 % за 4 часа [15].

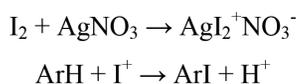


Схема 2

Scheme 2

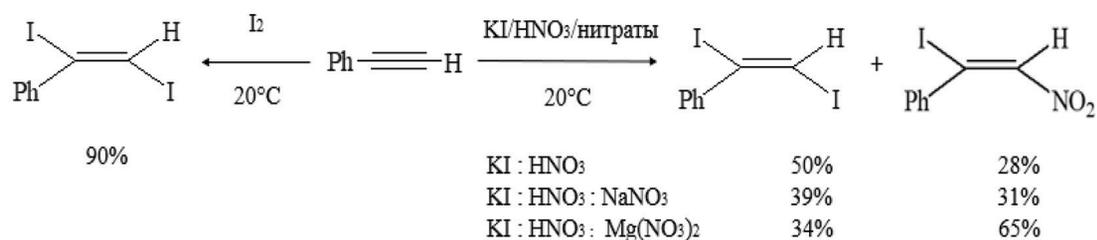


Схема 3

Scheme 3

Для выяснения природы йодирующего и йоднитрующего агента в изучаемой системе исследовано взаимодействие твердофазных реагентов I_2 , KI, $I_2/AgNO_3$, KI/ $AgNO_3$, I_2 /нитраты щелочных и Mg^{2+} металлов с фенилацетиленом при комнатной температуре.

Чтобы активировать твердофазный реагент KI в реакционную массу с фенилацетиленом ввели в стехиометрических количествах концентрированную азотную кислоту в качестве окислителя (схема 3).

Оказалось, что дополнительное введение нитратов натрия или магния увеличивает выход йоднитропроизводного алкена, особенно при использовании $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$. Причиной является уникальная способность $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ образовывать с N_2O_4 аддукты состава $Mg(NO_3)_2 \cdot N_2O_4$ и, следовательно, удерживать NO_2 в реакционной массе [19].

При замене азотной кислоты на уксусную в реакции «solvent-free» KI/ $Mg(NO_3)_2$ с фенилацетиленом получили 3-бензоил-5-фенилизоксазол с выходом 35 %. Такие же продукты (1–3) были получены и в твердофазной системе $I_2/AgNO_3$.

Выделили изоксазол (3) с выходом до 34 % и в реакции фенилацетилена с реагентами Cl⁻ (Br⁻ или F⁻)/ $NaNO_3$ в присутствии растворителя ледяной уксусной кислоты, тогда как в системе KI/ $NaNO_3$ /HAc продукта циклизации обнаружено не было (схема 4).

Известно [20–24], что нитрилгалогениды F- NO_2 , Cl- NO_2 , Br- NO_2 могут выступать в качестве специфических нитрующих реагентов и образовывать нитроацетофенон из фенилацетилена, а далее в процессе гетероциклизации переходить в изоксазол. Не исключено, что и в твердофазном синтезе стабилизация NO_2 происходит за счёт образования аддукта нитрилйодида в присутствии нитрата магния.

Полученные результаты подтверждают сложный характер взаимодействия I_2 или KI с нитратами и возможность образования наряду с $AgI_2^+NO_3^-$ реакционноспособной частицы нитрилйодида – INO_2 . Возможные окислительно-восстановительные превращения можно представить в схеме 5.

Таким образом, изучение способов получения (схема 5) и физико-химических свойств промежуточной реакционноспособной частицы I- NO_2 позволяет объяснить нитрующий, галогенирующий или йоднитрующий эффект с возможной последующей циклизацией.

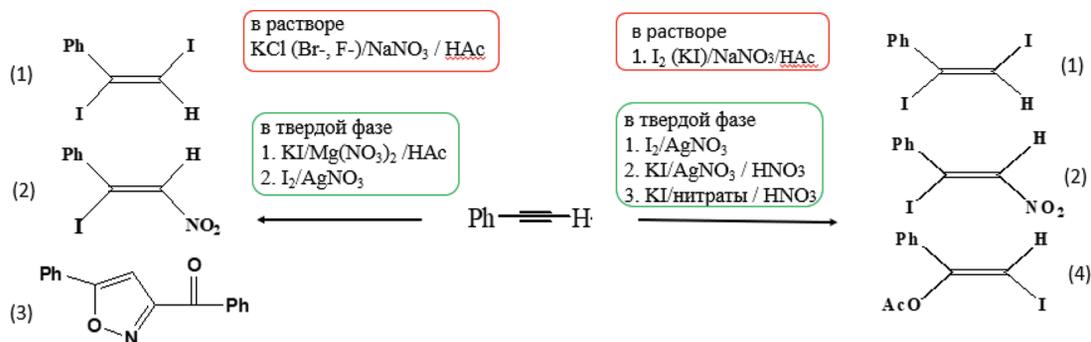


Схема 4

Scheme 4

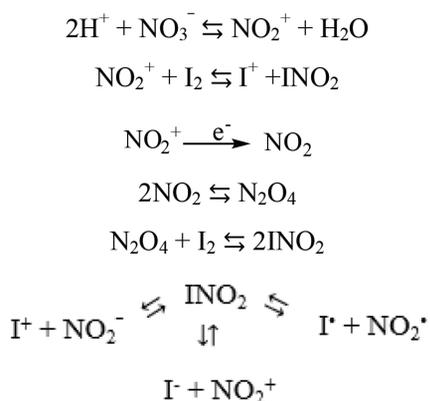


Схема 5

Scheme 5

Выводы

Теоретически и экспериментально изучены способы получения и химические свойства промежуточной реакционноспособной частицы INO_2 , которые позволяют варьировать соотношением компонентов в составе реагентов и изменением условий в зависимости от природы субстратов, а также проводить целенаправленный синтез продуктов моно- или дийодирования, йоднитрования, нитрования и гетероциклизации.

Оптимизированы условия проведения синтеза в рамках зеленой химии при диспергировании реагентов без растворителя, что привело к увеличению выхода целевых продуктов, существенному сокращению времени и значительному понижению температуры изучаемого процесса.

Предложены пути образования реакционноспособных промежуточных частиц $\text{AgI}_2^+\text{NO}_3^-$ в реакциях с аренами и INO_2 в реакции с фенилацетиленом в синтезе целевых продуктов в реакциях с растворителем и в условиях «solvent-free».

Список литературы / References

- [1] Куделин Б.К., Родионов С.А., Божко Е.А., Лаврентьева Л.С. Радиойодирование препарата Целлекс®. *Радиохимия* 2018. 60(6), 543–546. [Kudelin B. K., Rodionov S. A., Bozhko E. A., Lavrent'eva L. S. Radioiodination of Cellex®. *Radiochemistry* 2018. 60(6). 634–637. (In Russ.)]
- [2] Yussybov M. S. Filimonov V. D. Iodine in dimethyl sulfoxide as a new general reagent for the preparative oxidation of 1,2-diarylethenes and 1,2-diarylethyne to aromatic 1,2-diketones. *Synthesis* 1991. 2. 131–132.
- [3] Yusubov M. S., Perederina I. A., Kulmanakova Yu. Y., Filimonov V. D., Chi K.-W. Reactions of alkynes with iodine and potassium iodide in acetic acid in the presence of nitrates simple synthesis of 1-iodo-2nitroalkenes. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 1999. 35(9). 1264–1272.
- [4] Мирошниченко Ю. Ю., Яркова А. Г., Передерина И. А., Тверякова Е. Н., Голубина О. А., Анисимова Е. А., Жолобова Г. А. Неорганические нитрилгалогениды в синтезе галоген-, нитро и галогеннитропродуктов. *Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия* 2021, 14(1). 100–110. [Miroshnichenko Yu. Yu., Yarkova A. G., Perederina I. A., Tveryakova E. N., Golubina O. A., Anisimova E. A.,

Zholobova G. A. Inorganic nitrile halides in the synthesis of halogen-, nitro- and halogenated nitro-products. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry* 2021. 14(1). 100–110. (In Russ.)

[5] Yusubov M.S., Tveryakova, E.N., Krasnokutskaya E. A., Perederyna I. A., Zhdankin V. V. Solvent-Free Iodination of Arenes Using Iodine – Silver Nitrate Combination Synthetic Communications. 2007. 37(8). 1259–1265.

[6] Jadhav P.M., Rode A. B., Kótai L., Pawar R. P., Tekale S. U. Revisiting applications of molecular iodine in organic synthesis <https://doi.org/10.1039/c1nj20000a>. *New J. Chem.* 2021, 45, 16389–16425.

[7] Smith M. B. and March J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Sixth Edition, by Copyright, 2007, Chapter number – 19, Reference number 0743. 1776.

[8] Prebil R., Stavber S. Aerobic oxidative α -iodination of carbonyl compounds using molecular iodine activated by a nitrate-based catalytic system. *Tetrahedron* 2014. 55(41). 5643–5647.

[9] Song S., Sun X., Li X., Yuan Y., Jiao N., *Org. Lett.* 2015, 17, 2886–2889.

[10] Tang R.J., Milcent T., Crousse B. Regioselective Halogenation of Arenes and Heterocycles in Hexafluoroisopropanol. *J. Org. Chem.* 2018, 83, 2, 930–938.

[11] Racys D. T., Warrilow C. E., Pimlott S. L., Sutherland A., *Org. Lett.* 2015, 17, 4782–4785.

[12] Racys D.T., Sharif S. A., Pimlott S. L., Sutherland A., *J. Org. Chem.* 2016, 81, 772–780.

[13] Iida K., Ishida S., Watanabe T., J. Arai T. Disulfide-Catalyzed Iodination of Electron-Rich Aromatic Compounds. *Org. Chem.* 2019, 84, 11, 7411–7417.

[14] Pavlinac J., Zupan M., Stavber S. Solvent-free iodination of organic molecules using the I₂ reagent system. *Organic Biomolekular Chemistry* 2007. Vol. 5, P. 699–707.

[15] Balasubramaniam T., Kim B. Pallavi B., Jin H., Kim S. K., Lee H. L., A Green Chemical Approach for Iodination of Pyrimidine Derivatives by Mechanical Grinding under Solvent-Free Conditions. *Molecules* 2022. Vol. 27(19). P. 6386.

[16] Vibhute A., Mokle S., Karamunge K. Gurav V. Vibhute Y. A simple and efficient method for solvent-free iodination of hydroxylated aromatic aldehydes and ketones using iodine and iodic acid by grinding method. *Chinese Chemical Letters* 2010. Vol. 21(8). P. 914–918.

[17] Prebil R., Stavber S. Aerobic oxidative α -iodination of carbonyl compounds using molecular iodine activated by a nitrate-based catalytic system. *Tetrahedron* 2014. 55(41). 5643–5647.

[18] Hlekhlai S., Samakkanad N., Sawangphon T., Pohmakotr M., Reutrakul V., Soorukram D., Jaipetch T., Kurakkan C. Oxone/KI-Mediated Nitration of Alkenes and Alkynes: Synthesis of Nitro- and β -Iodonitro-Substituted Alkenes. *European journal of organic chemistry* 2014. 33. 7433–7442.

[19] Fan Yu., Zhou B., Chen K., Wang B., Li X., X. Xu A Facile Synthesis of β -Iodonitro Alkenes via Iodonitration of Alkynes with tert-Butyl Nitrite and Iodine. *Synlett* 2017. 28(13). 1657–1659.

[20] Mitroo D., Gill T., Haas S., Pratt K. A., Gaston C. J. ClNO₂ Production from N₂O₅ Uptake on Saline Playa Dusts: New Insights into Potential Inland Sources of ClNO₂. *Environmental Science and Technology* 2019. 53(13), 7442–7452.

[21] Peterson K.A., Francisco J. S. An ab initio investigation of the ground and low-lying singlet and triplet electronic states of XNO₂ and XONO (X = Cl, Br, and I). *Journal of Chemical Physics* 2014. 140(4).