

A Simple Method for Iodination of Benzo- and Dibenzocrown Ethers

Sergei M. Pluzhnik-Gladyr, Ildar M. Rakipov, and Sergei A. Kotlyar@

A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa, 65080, Ukraine
@Corresponding author E-mail: kotlyar_sk@mail.ru

Iodination of benzo-12-crown-4, benzo-15-crown-5 and benzo-18-crown-6 by equimolar amounts of N-iodosuccinimide in ethanol in the presence of sulfuric acid additions proceeds quickly and selectively and results in corresponding 4'-iododerivatives with 78-86% yields. Reactivity of [3.3]dibenzo-18-crown-6 slightly differs from that of benzocrown ethers and diiodide (mixture of cis- and trans-isomers) is obtained with 76% yield.

Keywords: Benzo- and dibenzocrown ethers, N-iodosuccinimide, selective iodination.

Простой способ иодирования бензо- и дибензокраун-эфиров

С.М. Плужник-Гладырь, И.М. Ракипов, С.А. Котляр@

Физико-химический институт им. А. В. Богатского Национальной академии наук Украины, г. Одесса, 65080, Украина
@E-mail: kotlyar_sk@mail.ru

Иодирование бензо-12-краун-4, бензо-15-краун-5 и бензо-18-краун-6 эквимоллярными количествами N-иодсукцинимид протекает быстро и селективно в среде этанола в присутствии небольших количеств серной кислоты и приводит к соответствующим 4'-иодпроизводным с выходами 78–86%. Реакционная способность [3.3]дибензо-18-краун-6 мало отличается от таковой у бензокраун-эфиров, а диодид (смесь цис- и транс-изомеров) образуется с выходом 76%.

Ключевые слова: Бензо- и дибензокраун-эфиры, N-иодсукцинимид, селективное иодирование.

Введение

Иодзамещенные бензо- (БКЭ) и дибензокраун-эфиры (ДБКЭ) легко трансформируются в труднодоступные ацетиленовые,^[1–3] винильные,^[4,5] *n*-алкильные, *n*-гидроксиалкильные,^[6] биологически активные аммониевые и фосфониевые^[7] производные, а также краун-гетероциклы,^[8] бис-бензокраун-эфиры^[3,6] и др.

В то же время, методы введения иода в ароматические фрагменты краун-соединений изучены явно недостаточно. Иодирование последних проводят в системах, содержащих сильные окислители, а именно, $I_2-HIO_3-H_2SO_4$,^[9,10] I_2-CF_3COOAg ^[5] и $HI-H_2O_2$ ^[11] либо иодидхлоридом триметилбензиламмония в среде CH_3COOH в присутствии безводного $ZnCl_2$.^[12] Однако, по различным причинам обсуждаемые методики не масштабируются.

Перспективными источниками электрофильного иода, обладающего суперактивными свойствами либо повышенной реакционной способностью при иодировании ароматических соединений,^[13–18] являются хлористый иод, тетраиодгликурин и N-иодсукцинимид, а соответствующие процессы протекают в среде H_2SO_4 высокой концентрации (90–95%). В этих условиях ио-

дирование таких субстратов, как БКЭ и ДБКЭ, в значительной степени осложнено побочными процессами протонирования, осмоления, сульфирования и др.

В отдельных случаях алкилбензолы, ароматические амины, фенолы и некоторые другие субстраты,^[19] реагируют с N-иодсукцинимидом в органических растворителях в присутствии небольших количеств H_2SO_4 .

Недавно^[20] нами обнаружено, что при «нейтральном» иодировании БКЭ и ДБКЭ в среде кипящего $CHCl_3$ реакционная способность N-иодсукцинимид заметно ниже сравнительно с его хлор- и броманалогами. Если для последних, указанные макроциклы, в зависимости от стехиометрии реакции, с хорошими либо высокими выходами селективно трансформируются в соответствующие моно- или дигалогенпроизводные, только БКЭ под действием N-иодсукцинимид претерпевают моноиодирование (выходы продуктов лишь 20–30%).

Продолжая исследования в области синтеза, изучения строения и свойств галогенпроизводных БКЭ и ДБКЭ,^[11,20–26] мы предприняли попытку разработать простой и селективный способ иодирования, общий для этих ароматических макрогетероциклов.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП-1 в запаянных и открытых капиллярах, скорость нагревания 4°C/мин. Краун-соединения **1–4** содержали не менее 98% основного вещества (ГЖХ), соединения-свидетели **5–8** получены по известным методикам.^[9–11] N-иодсукцинимид (т.пл. 200–201 °C) получали двумя различными способами, аналогично описанным в работах^[18,27] и тщательно очищали до содержания основного вещества (титриметрия) не менее 98–99%. Использовали H₂SO₄ квалификации «х.ч.».

Спектры ¹H ЯМР записывали на спектрометре Varian WXR-300, с рабочей частотой 300 МГц, в растворах CDCl₃, внутренний стандарт Me₄Si. Масс спектры получали на масс-спектрометре MX 1321 с использованием системы прямого ввода ESI (ионизирующее напряжение 70 эВ, температура камеры ионизации 220°C). ТСХ проводили на пластинах Silufol UV254 (Kavalier) в следующих системах растворителей: *n*-гексан:этилацетат = 7:3, *n*-гексан:ацетон = 3:1, этилацетат, *n*-гексан:хлороформ = 7:3, 5:2 либо 2:1 (проявление в УФ свете и парах иода).

Иодирование краун-эфиров **1–3**

К раствору 7,5 ммоль КЭ **1–3** в 15 мл этанола, при перемешивании и охлаждении (10–15°C) прибавляли 1,5 мл концентрированной H₂SO₄. В течение 5 мин (не выше 20°C), при интенсивном перемешивании прибавляли небольшими порциями хорошо измельченный свежеочищенный N-иодсукцинимид (1,69 г, 7,5 ммоль) и перемешивали 30 мин. Реакционную смесь разбавляли 50–70 мл 3%-ного раствора Na₂SO₃, перемешивали до обесцвечивания, доводили до pH 7 раствором Na₂CO₃, фильтровали, твердый продукт промывали водой (5–10 мл). Сушили до постоянной массы, при необходимости, кристаллизовали из *n*-гептана.

4'-Иодбензо-12-краун-4, 5: Выход 2,26 г (86%), т. пл. 72–73 °C. Найдено, %: C 41,10, H 4,21, I 36,12. C₁₂H₁₅IO₄. Вычислено, %: C 41,16, H 4,32, I 36,24. *m/z* (ESI), %: 350 (100) [M⁺]; 262 (96), 263 (11) [(M-(CH₂CH₂O)₂)⁺]. ¹H ЯМР (CDCl₃, 298 К) δ_H м.д.: 7,27–7,23 (2H, д, *J*=9,0 Hz, Ar), 6,75–6,71 (1H, д, *J*=9,0 Hz, Ar), 4,18–4,14 (4H, т, *J*=4,4 Hz, OCH₂), 3,87–3,84 (4H, т, *J*=4,4 Hz, CH₂O), 3,78 (4H, с, OCH₂CH₂O).

4'-Иодбензо-15-краун-5, 6: Выход 2,31 г (78 %), т. пл. 81–82 °C. Найдено, %: C 42,55, H 4,73, I 32,05. C₁₄H₁₉IO₅. Вычислено, %: C 42,66, H 4,86, I 32,19. *m/z* (ESI), %: 394 (49) [M⁺]; 262 (100)

[(M-(CH₂CH₂O)₃)⁺]. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ_H м.д.: 7,21–7,18 (1H, д, *J*=8,4 Hz, *J*'=1,85 Hz, Ar), 7,15–7,12 (1H, д, *J*=1,85 Hz, Ar), 6,65–6,60 (1H, д, *J*=8,4 Hz, Ar), 4,13–4,09 (4H, т, *J*=4,4 Hz, CH₂CH₂O), 3,92–3,88 (4H, т, *J*=4,4 Hz, CH₂CH₂O), 3,77 (8H, с, CH₂CH₂O).

4'-Иодбензо-18-краун-6, 7: Выход 2,73 г (83 %), т. пл. 107–109 °C. Найдено, %: C 43,71, H 5,18, I 28,81. C₁₆H₂₃IO₆. Вычислено, %: C 43,85, H 5,29, I 28,96. *m/z* (ESI), %: 438 (43) [M⁺]; 262 (100) [(M-(CH₂CH₂O)₃)⁺]. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ_H м.д.: 7,24 (1H, с, Ar), 7,12–7,08 (1H, д, *J*=8,4 Hz, Ar), 6,82–6,78 (1H, д, *J*=8,4 Hz, Ar), 4,15–4,12 (4H, т, *J*=4,4 Hz, OCH₂), 3,92–3,90 (4H, т, *J*=4,4 Hz, CH₂O), 3,86–3,80 (8H, м, OCH₂CH₂O), 3,68 (4H, с, OCH₂CH₂O).

4',4'',(5'')-Диид[3.3]дибензо-18-краун-6, смесь цис- и транс-изомеров, 8. Получали аналогично описанному выше, используя раствор макроцикла **4** (2,70 г, 7,5 ммоль) в 45 мл этанола, конц. H₂SO₄ (3 мл) и N-иодсукцинимид (3,38 г, 15,0 ммоль), кристаллизовали последовательно из метилцеллозольва и толуола. Выход 3,49 г (76%), т. пл. 179–184 °C. Найдено, %: C 39,19, H 3,65, I 41,20. C₂₀H₂₂I₂O₆. Вычислено, %: C 39,24, H 3,62, I 41,46. *m/z* (ESI), %: 612 (100), 613 (14) [M⁺]; 306 (7), 307 (1,4) [1/2M⁺]; 262 (68), 263 (11,4) [1/2M⁺-CH₂CH₂O]. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ_H м.д.: 3,96–4,05 (8H, м, 2CH₂OCH₂), 4,09–4,19 (8H, м, 4ArOCH₂), 6,59 (2H, д), 7,10 (2H, с), 7,18 (2H, д).

Обсуждение результатов

Обнаружено, что бензо-12-краун-4 (**1**), бензо-15-краун-5 (**2**) и бензо-18-краун-6 (**3**), подобно некоторым другим ароматическим соединениям,^[19] быстро и селективно иодируются эквимольными количествами N-иодсукцинимидом в среде этанола в присутствии небольших количеств H₂SO₄, образуя соответствующие 4'-иодБКЭ **5–7** (выходы 78–86%) (Схема 1). Аналогично, иодирование [3.3]дибензо-18-краун-6 (**4**) при соотношении ДБКЭ:имид = 1:2, приводит к диидпроизводному **8** (смесь *цис*- и *транс*-изомеров) с выходом 76%.

Процесс осуществляли перемешиванием реакционной смеси, содержащей стехиометрические количества реагентов, в течение 30 мин, при комнатной температуре. Соотношение этанол:H₂SO₄ составляло 10:1 (по объему) для соединений **1–3**, и ~15:1 для макроцикла **4**.

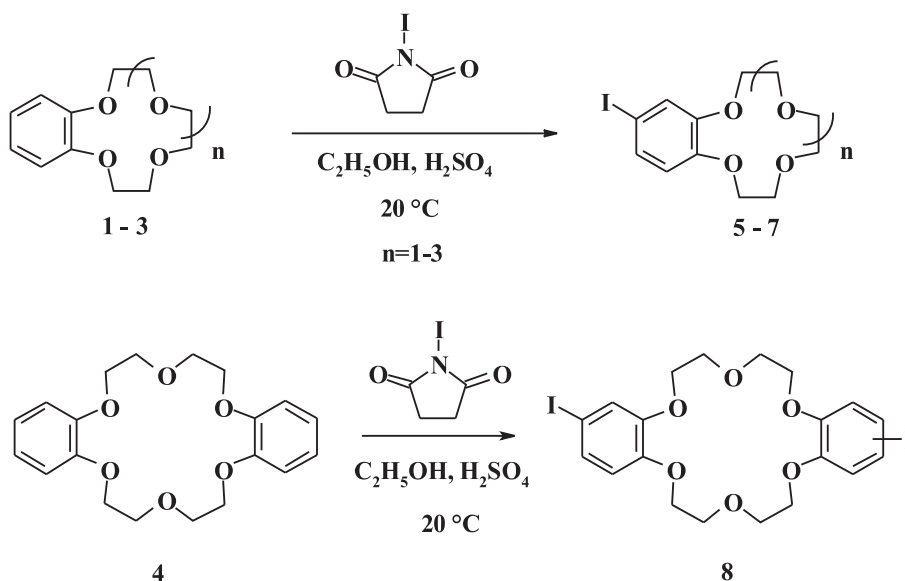


Схема 1.

Отметим, что в условиях эксперимента, в противоположность исследованному ранее иодированию в среде кипящего CHCl_3 ,^[20] реакционные способности исследованных БКЭ **1–3** и ДБКЭ **4** практически не различаются.

Предложенный способ выделения целевых продуктов **5–8** достаточно прост. При обработке не вступившие в реакцию субстраты **1–3** растворяются в объеме воды, а последующая нейтрализация раствора исключает потери продуктов **5–7** из-за возможного растворения в воде в протонированной форме.

По данным масс-спектрометрии и ТСХ, при стехиометрическом соотношении реагентов краун-соединения **1–4** конвертируют полностью, а в реакционной смеси и неочищенных продуктах реакции практически отсутствуют диiodиды (для **1–3**) либо моно- и триiodиды (для **4**). В то же время, использование даже незначительного (5–10%) избытка иодирующего агента, во всех случаях приводит к появлению примесей.

При увеличении соотношения N-иодсукцинимид:субстрат **1–3** в 2 раза нами получены смеси 4¹-иод- и 4¹,5¹-диiodБКЭ с преобладанием первых, а из макроцикла **4** с выходом ~70% образуется диiodид **8** (т. пл. 180–182 °C), содержащий незначительные примеси субстрата, моно- и триiodида.

Синтезированные соединения **5–8** идентифицированы с помощью ¹H ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа, путем сопоставления их физико-химических характеристик с таковыми для соединений-свидетелей, синтезированных по известным методикам, а чистота установлена ТСХ.

Выводы

Создание систем с регулируемой активностью электрофильного иода, «настроенных» на определенные группы субстратов, является актуальной задачей. Иодирующая система, в состав которой входят N-иодсукцинимид, этанол и H_2SO_4 , показала высокую эффективность и селективность при иодировании как БКЭ, так и ДБКЭ за короткий промежуток времени при комнатной температуре.

На наш взгляд, предложенный простой способ иодирования ароматических краун-соединений обладает рядом несомненных преимуществ, сравнительно с описанными ранее.^[5,9-12,20] Доказательство предполагаемого механизма реакции и выявление возможного влияния краун-соединения на реакционную способность N-иодсукцинимид, является целью наших дальнейших исследований.

Список литературы

References

1. Klyatskaya S.V., Tretyakov Y.V., Vasilevskiy S.F. *Izv. Ross. Akad. Nauk, Ser. Khim.* **2002**, 9, 1579–1581. (in Russ.).
2. Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Vasilevskiy S.F. *Mendeleev Commun.* **1998**, 5, 201–203.

3. Koenig B., Schofield E., Jones P.G., Bubenitschek P. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7142–7143.
4. Liao Yi, Zhang Zhuangyu, Hu Hongwen. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 595–601.
5. Kikukawa K., Takamura S., Hirayama H., Namiki H., Wada F., Matsuda T. *Chem. Lett.* **1980**, 5, 511–514.
6. Kikukawa K., Abe A., Wada F., Matsuda T. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1983**, 56, 961–962.
7. Lukoyanov N.V., Vankin G.I., Malygin V.V., Kalchenko V.I., Parkhomenko N.A., Atamas L.I., Pacheva L.M., Galenko T.G., Ivanova T.A., Panarin V.A., Raevskii O.A., Markovskii L.N. *Khim. Farm. Zh.* **1991**, 25, 36–38. (in Russ.).
8. Takeshita M., Irie M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6643–6649.
9. Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Vasilevskiy S.F. *Arkivoc.* **2003**, 13, 21–34.
10. Hyde E.M., Shaw, B.L., Shepherd I. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1978**, 1696–1705.
11. Kotlyar S.A., Pluzhnik-Gladys S.M. In *Monomery dlya termoustoichivyykh polimerov* [Monomers for Thermal Resistant Polymers]. Moskva, NIITEKHIM, **1990**, 74–80. (in Russ.).
12. Takeshita M., Masahiro I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 613–616.
13. Tchaikovskiy V.K., Kharlova T.S., Filimonov V. D. *Izv. Ross. Akad. Nauk, Ser. Khim.* **1999**, 7, 1303–1306. (in Russ.).
14. Tchaikovskiy V.K., Kharlova T.S., Filimonov V.D., Saryucheva T.A. *Synthesis* **1999**, 5, 748–750.
15. Tchaikovskiy V.K., Filimonov V.D., Kharlova T.S., Chernova T.N., Sharapova E. S. *Zh. Org. Khim.* **2000**, 36, 693–697. (in Russ.).
16. Tchaikovskiy V.K., Kharlova T.S., Tretyakov Y.V., Vasilevskiy S.F., Filimonov V.D. *Izv. Ross. Akad. Nauk, Ser. Khim.* **2000**, 8, 1482–1484. (in Russ.).
17. Tchaikovskiy V.K., Filimonov V.D., Yagovkin A.Yu., Kharlova T.S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9101–9104.
18. Tchaikovskiy V.K., Skorokhodov V.I., Filimonov V.D. *Zh. Org. Khim.* **2001**, 37, 1572–1573. (in Russ.).
19. Tchaikovskiy V.K., Filimonov V.D. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Ser. Khim. i Khim. Tekhn.* **2002**, 45, 48–51. (in Russ.).
20. Kotlyar S.A., Pluzhnik-Gladys S.M. *Macrocyclics* **2008**, 1, 85–89.
21. Kamalov G.L., Kotlyar S.A., Grygorash R.Ya., Tkachuk V.V., Chuprin G.N., Shishkin O.V., Konup I.P., Konup L.A. In *Oxygen and Sulfur Containing Heterocycles*. (Kartsev V.G., Ed.). Moscow: IBS PRESS, **2003**, 238–244.
22. Kotlyar S.A., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Pluzhnik-Gladys S.M., Kiriyak A.V., Chuprin G.N., Kamalov G.L. *Acta Crystallogr.* **2006**, E62, m120–m122.
23. Kotlyar S.A., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Grygorash R. Ya., Pluzhnik-Gladys S. M., Kamalov G. L. *Acta Crystallogr.* **2007**, E63, o2904.
24. Atamas L.I., Kotlyar S.A., Grygorash R.Ya., Pluzhnik-Gladys S.M., Shishkin O.V., Shishkina S.V., Zubatyuk R.I., Kalchenko V.I., Kamalov G.L. *J. Struct. Chem.* **2005**, 46, S9–S15.
25. Konup L.O., Konup I.P., Pluzhnik-Gladys S.M., Kotlyar S.A. *Odesskiy Med. Zh.* **2006**, 4, 14–17.
26. Fonari M.S., Simonov Yu.A., Bocelli G., Ganin E.V., Wang Wen-Jwu, Pluzhnik-Gladys S.M., Tkachuk V.V., Kotlyar S.A., Kamalov G.L. *J. Incl. Phen. and Macrocycl. Chem.* **2008**, 61, 367–375.
27. Benson W.R., McBee E.T., Rand L. *Organic Syntheses Coll.* **1973**, 5, 663–664.

Received 21.11.2008

Accepted 05.12.2008

First published on the web 05.02.2009