

УДК 547.3

ПРОСТОЙ МЕТОД СИНТЕЗА L-3,5-ДИЙОДТИРОЗИНА ЙОДИРОВАНИЕМ L-ТИРОЗИНА 2,4,6,8-ТЕТРАЙОДГЛИКОЛУРИЛОМ БЕЗ РАСТВОРИТЕЛЯ

© 2022 г. И. Л. Филимонова^{a, *}, Е. А. Краснокутская^b, Е. В. Ховренко^b, Е. А. Пахомов^b

^a ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 634050 Томск, Московский тр., 2

^b ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
Россия, 634050 Томск, просп. Ленина, 30

*e-mail: irma.filimonova@mail.ru

Поступила в редакцию 16.02.2022 г.

После доработки 11.03.2022 г.

Принята к публикации 14.03.2022 г.

2,4,6,8-Тетрайодгликолурил йодирует L-тирозин при растирании компонентов с каталитическим количеством уксусной кислоты в отсутствие растворителя с образованием L-3,5-дийодтирозина с высоким выходом. Метод применим также для дийодирования *орто*- и *пара*-нитрофенолов.

Ключевые слова: йодирование, тирозин, дийодтирозин, гликолурил, йодфенол

DOI: 10.31857/S0514749222110180, **EDN:** LTGUIE

L-3,5-Дийодтирозин (**1**) играет важную роль в биохимических процессах как предшественник гормона щитовидной железы и находит самостоятельное применение в качестве анти tireоидного препарата. Соединение **1** используется также и в синтезе биологически активных веществ [1–4].

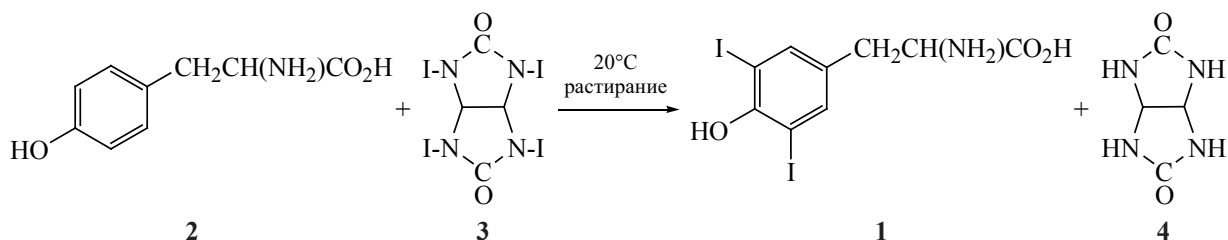
Давно известно, что исходный тирозин (**2**), подобно другим фенолам, йодируется йодом в присутствии щелочей или других оснований, что влечет за собой необходимость нейтрализации образующихся солей дийодтирозина **2**. Описаны также методы окислительного йодирования тирозина **2** йодом или йодидами в присутствии хлорамина-T [5], перекиси водорода [1], лактопероксидазы [6] или ДМСО [2].

Ранее было показано, что 2,4,6,8-тетрайод-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2,4,6,8-тетрайодгликолурил, **3**) в серной кисло-

те обладает суперэлектрофильными свойствами и способен йодировать сильно дезактивированные арены [7, 8], а в органических растворителях в неокислотных условиях он йодирует бензол, алкилбензолы, анилины, эфиры фенолов, нафталин, антрацен и др. [9]. Йодирующая способность тетраидодгликолурила **3** в отсутствие растворителей неизвестна, хотя описано твердофазное электрофильное йодирование аренов с помощью *N*-иодсукцинимиды [10] и I₂ с фенилйодозоацетатом PhI(OAc)₂ [11]. Также нами в литературе не найдены сведения о методах йодирования тирозина в твердой фазе без растворителя.

Найдено, что тетраидодгликолурил **3** в количестве 0.55 экв дийодирует L-тирозин **1** при растирании реагентов с добавкой каталитических количеств уксусной кислоты при 20°C в течение 10–15 мин с выходом 94% (схема 1).

Схема 1



Предлагаемая реакция не сопровождается образованием побочных продуктов и смолообразованием, полученный дийодтирозин **1** обладает по данным ЯМР ^1H чистотой свыше 98% и не требует для большинства применений хроматографической очистки или дополнительной перекристаллизации. Выделяющийся в ходе реакции йодирования 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (гликолурил, **4**), благодаря очень низкой растворимости легко отделяется от целевого продукта **1** и может быть использован повторно для получения исходного тетраидогликолурила **3** по методу [7].

Предлагаемый подход к йодированию с помощью тетраидогликолурила **3** может быть также применен для дийодирования 2- и 4-нитрофенолов с получением 2,4-дийод-6-нитрофенола (**5**) и 2,6-дийод-4-нитрофенола (**6**) с выходами 90 и 92% соответственно. Однако данный метод оказался неприменимым для йодирования нафталина и антрацена. Попытки проведения монойодирования тирозина **2** этим методом с помощью тетраидогликолурила **3** (0.3 экв) также оказались неудачными – получается смесь 2-амино-3-(4-гидрокси-3-дийодфенил)пропановой кислоты и дийодтирозина **1** с неполной конверсией исходного субстрата **2**.

Без добавок уксусной кислоты реакция йодирования тирозина **2** протекает медленно с неполной конверсией исходного субстрата и с образованием смеси дийодтирозина **1** и 2-амино-3-(4-гидрокси-3-дийодфенил)пропановой кислоты (данные ТСХ). На этом основании можно заключить, что йодирующая активность тетраидогликолурила **3** в отсутствие растворителей оказывается ниже, чем в растворителях, и тем более ниже, чем в серной кислоте [7, 9]. Возможно, как показано ранее для йодирующих реагентов со связями N–I и O–I [9, 12], истинной йодирующей частицей в данных условиях выступает ацетилгипойодит AcOI .

2-Амино-3-(4-гидрокси-3,5-дийодфенил)пропановая кислота (L-3,5-дийодтирозин) (**1**).

К смеси 1 г (5 ммоль) L-тирозина **2** и 1.76 г (2.7 ммоль) тетраидогликолурила **3** в агатовой ступке прибавляли 0.5 мл уксусной кислоты и растирали образовавшуюся пасту при комнатной температуре в течение 10–15 мин. Прибавляли 20 мл смеси этилацетата и дихлорметана в соотношении 3:1 по объему. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона (гликолурила) **4** составил 0.12 г (99%), т.пл. 349°C (разл.) (335°C [11]). Растворитель отгоняли в вакууме и получали L-3,5-дийодтирозин **1**. Выход 1.99 г (94%), светло-серый аморфный порошок, т.пл. 217–221°C (222–225°C [2]). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 3.10 д.д. (2H, CH_2 , J 7.5, 0.8 Гц), 4.20 д.д. (1H, CH, J 7.5, 0.8 Гц), 7.10 с (2H_{аром}), 8.20 с (2H, NH_2), 10.50 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 35.9, 55.3, 92.1, 132.5, 137.9, 140.8, 152.0, 174.5.

2,4-Дийод-6-нитрофенол (5) получен из 0.7 г (5 ммоль) 2-нитрофенола и 1.76 г (2.7 ммоль) тетраидогликолурила **3** как описано выше. Выход 1.7 г (90%), т.пл. 97°C (98°C [10]). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.20 д (1H_{аром}, J 2.0 Гц), 8.40 д (1H_{аром}, J 2.0 Гц), 11.21 уш.с (1H, OH).

2,6-Дийод-4-нитрофенол (6) получен из 0.7 г (5 ммоль) 4-нитрофенола и 1.76 г (2.7 ммоль) тетраидогликолурила **3** как описано выше. Выход 1.8 г (92%), т.пл. 153°C (155°C [14]). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.70 с (2H).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker AC 300 (США), использовали ТМС в качестве внутреннего стандарта, растворители $\text{DMSO}-d_6$ и CDCl_3 . Температуры плавления измеряли на приборе MP50, Mettler Toledo (Германия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые установлено, что 2,4,6,8-тетрайодгликолурил (**3**) способен йодировать L-тирозин **2** при растирании компонентов без растворителя. Реакция проходит быстро и в мягких условиях с образованием L-3,5-дийодтирозина (**1**), не требующего дополнительной очистки. Благодаря простоте синтеза и экспрессности, метод особенно пригоден для получения образцов дийодтирозина **1** в условиях лабораторий биохимического профиля.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Авторы выражают благодарность программе Министерства образования и науки (проект Наука FSWW- 2020-011) за финансовую поддержку данного исследования.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Филимонова Ирма Леонидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3514-8617>

Краснокутская Елена Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-7974>

Пахомов Евгений Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0938-0137>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Xua X., Ge R., Li L., Wang J., Lu X., Xue S., Chen X., Li Z., Bian J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1325–1344. doi 10.1016/j.ejmech.2017.10.031
- Puratchikody A., Umamaheswari A., Irfan N., Sinha S., Manju S.L., Ramanan M., Ramamoorthy G., Doble M. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 834–846. doi 10.1039/C8NJ04385J
- Fujita N., Ono Y., Sano A., Kimata M., Oyama S., Hashimoto K., Sato I., Kudo M., Miyashiro Y., Fujikata A., Tanaka Y. *Eur. J. Endocrinology.* **2022**, *186*, 245–253. doi 10.1530/EJE-21-0901
- Yan R., Li Y., Müller J., Zhang Y., Singer S., Xia L., Zhong X., Gertsch J., Altmann K.-H. *Cell Discovery.* **2021**, *7*, 16. doi 10.1038/s41421-021-00247-4
- Mourier G., Moroder L., Previero A. *Z. Naturforsch. B.* **1984**, *39*, 101–104. doi 10.1515/znb-1984-0119
- Roy G., Nethajia M., Muges G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2883–2887. doi 10.1039/B604060H
- Chaikovski V.K., Filimonov V.D., Yagovkin A.Yu., Kharlova T.S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9101–9104. doi 10.1016/S0040-4039(00)01624-5
- Чайковский В.К., Функ А.А., Филимонов В.Д., Петренко Т.В., Кец Т.С. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 941–942. [Chaikovskii V.K., Funk A.A., Filimonov V.D., Petrenko T.V., Kets T.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 935–936.] doi 10.1134/S1070428008060286
- Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Яговкин А.Ю., Огородников В.Д. *Изв. АН, сер хим.* **2001**, 2302–2306. [Chaikovski V.K., Filimonov V.D., Yagovkin, A.Yu., Ogorodnikov V.D. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 2411–2415.] doi 10.1023/A:1015047916151
- Sharma V., Srivastava P., Bhardwaj S.K., Agarwal D.D. *Green Process. Synth.* **2018**, *7*, 477–486. doi 10.1515/gps-2017-0072
- Краснокутская Е.А., Трусова М.Е., Филимонов В.Д. *ЖОрХ.* **2005**, *41*, 1788–1789. [Krasnokutskaya E.A., Trusova M.E., Filimonov V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1750–1751.] doi 10.1007/s11178-006-0031-y
- Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Поleshchuk О.Х., Лесина Ю.Ю., Чайковский В.К. *Изв. АН, Сер. хим.* **2006**, 1280–1288. [Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Poleschuk O.Kh., Lesina Yu.A., Chaikovskii V.K. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 1328–1336.] doi 10.1007/s11172-006-0422-9
- Wingard L.A., Johnson, E.C., Sabatini J.J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1681–1682. doi 10.1016/j.tetlet.2016.03.013
- Kiran Y.B., Konakahara T., Sakai N. *Synthesis.* **2008**, 2327–2332. doi 10.1055/s-2008-1078598

Simple Synthesis of L-3,5-Diiodotyrosine by Free Solvent Iodination of L-Tyrosine with 2,4,6,8-Tetraiodoglycoluril

I. L. Filimonova^{a, *}, E. A. Krasnokutskaya^b, E. V. Khovrenko^b, and E. A. Pahomov^b

^a Siberian State Medical University, Moskovskii trakt, 2, Tomsk, 634050 Russia

^b National Research Tomsk Polytechnic University, prosp. Lenina, 30, Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: irma.filimonova@mail.ru

Received February 16, 2022; revised March 11, 2022; accepted March 14, 2022

L-Tyrosine is iodinated readily by 2,4,6,8-tetraiodoglycoluril under free solvent grinding and catalytic amount of acetic acid to give L-3,5-diodotyrosine in high yield. The method is also applicable for the diiodination of *ortho*- and *para*-nitrophenols.

Keywords: iodination, tyrosine, diiodotyrosine, glycoluril, iodophenol