

Elektrofilno jodiranje organskih spojin pod pogoji reakcije brez uporabe topila

Jasminka Pavlinac^a, Marko Zupan^{a,b}, Stojan Stavber^a

^a Odsek za fizikalno in organsko kemijo, Institut 'Jožef Stefan', Jamova 39, 1000 Ljubljana
^b Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 5, 1000 Ljubljana

UVOD

- ♦ Tradicionalno prepričanje: 'Organske reakcije potekajo v organskih topilih.'
- ♦ S stališča 'zelene' kemije velja kot najboljši medij neuporaba topila nasploh, t.i. 'solvent-free' pogoji oz. **reakcije pod pogoji brez uporabe topila**.
- ♦ V primeru uspešne reakcije pod pogoji brez uporabe topila tovrstni postopki prispevajo k manjši obremenitvi okolja in nižjim stroškom sinteze. **Prednosti** v primerjavi s konvencionalnimi metodami so se v večini primerov izkazale še v povečani učinkovitosti in selektivnosti, čistejših produktih, milejših reakcijskih pogojih, krajših reakcijskih časih in poenostavljenih postopkih.^[1]

Elementarni jod je premalo reaktiven za uspešno uvedbo v organske spojine. Prisotnost ustreznega oksidanta jodu poveča reaktivnost ter s tem učinkovitost in selektivnost jodotransformacije.^[2]

Metode uvedbe joda na elektrofilen način z elementarnim jodom ob prisotnosti oksidanta

konvencionalne metode

* uporaba velikih količin močnih kislin (H₂SO₄, HCl, HIO₄, HIO₃, CF₃SO₃H)

organska topila

* uporaba soli ali oksidov težkih kovin (HgX₂, HgO, Ag₂SO₄, Pb(OAc)₄)

oksidant

medij

okolju prijaznejši pristop

H₂O₂ 30% vodna raztopina
urea-H₂O₂ adukt
2Na₂CO₃·3H₂O₂

H₂O
ionske tekočine

brez uporabe topila
t.i. 'solvent-free'

Jod v primerjavi z ostalimi halogeni

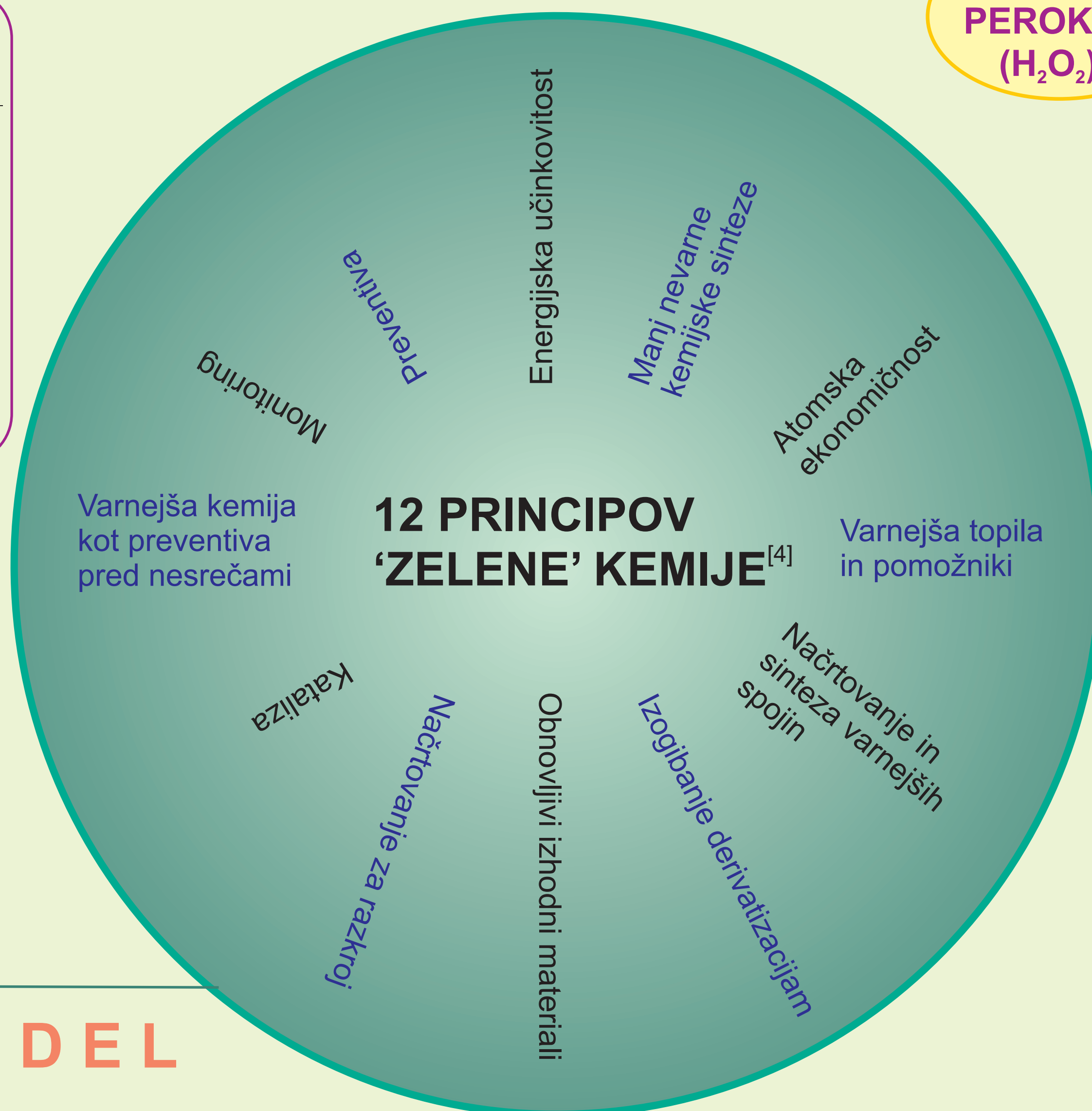
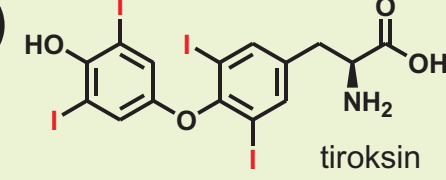
Halogen	F	Cl	Br	I
največji r_v (Å)	1.47	1.75	1.85	1.98
najmanj elektronegativen X_p	3.98	3.16	2.96	2.66
najbolj polarizabilen α_v (Å ³)	0.557	2.18	3.05	4.7
najšibkejša vez C-X Energija vezi C-X (kcal/mol)	115.7	77.2	64.3	50.7
ionizacijski potencial IP (kcal/mol)	401.8	299.0	272.4	241.2
elektronska afiniteta EA (kcal/mol)	79.5	83.3	72.6	70.6

Uporaba jodosubstituiranih spojin

* pomembni prekursorji v organski sintezi (tvorba C-C in C-N vezi)

* v medicinski diagnostiki kot radioaktivno označeni markerji (¹²³I : t_{1/2}=13.2h)

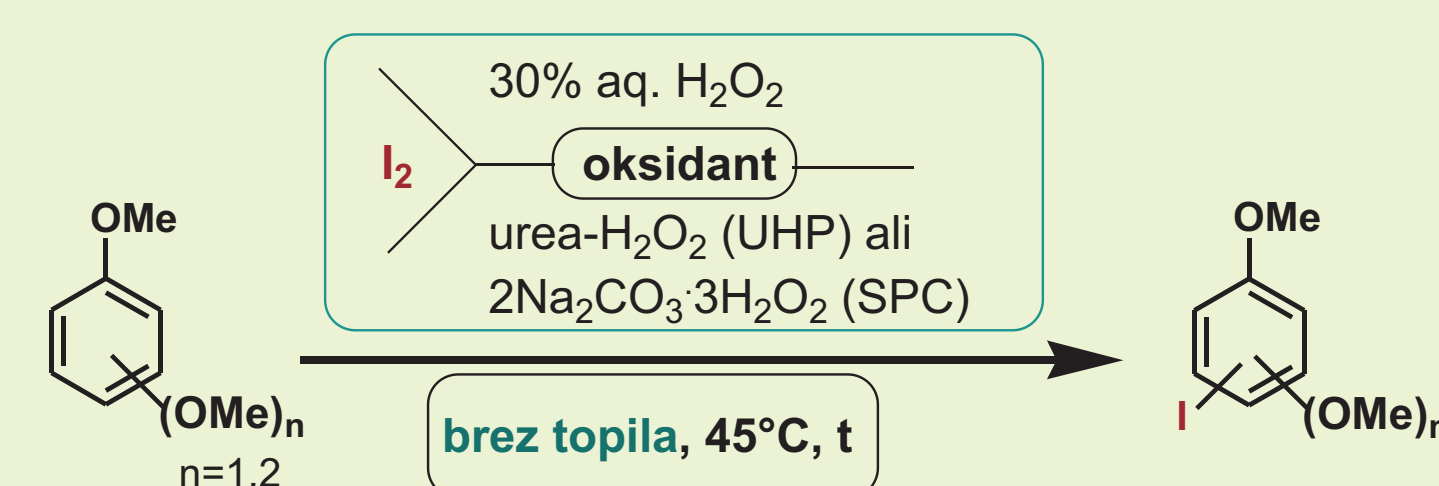
* bioaktivne spojine



VODIKOV PEROKSID (H₂O₂)^[3]

- ♦ Velja za 'zeleni' oksidant.
- ♦ Stranski produkt oksidacije je voda, okolju neobremenjujoč produkt
- ♦ Koncentrirani H₂O₂ sicer predstavlja določen rizik v smislu eksplozivnosti, vendar je na široko uporabna in povsem varna 30% vodna raztopina.
- ♦ Trdne oblike so urea-H₂O₂ adukt in 2Na₂CO₃·3H₂O₂, iz katerih se H₂O₂ med reakcijo sprosti na kontroliran in varen način.

Jodiranje dimetoksi- in trimetoksi substituiranih benzenov



Substrat	Produkt	Oksidant	Reakcijski pogoji		
			S:I ₂ :O ¹	t (h)	Konverzija
		30% H ₂ O ₂	1:1:1	7	82%
		urea-H ₂ O ₂	1:1:1	7	91%
		2Na ₂ CO ₃ ·3H ₂ O ₂	1:1:1	7	0
		30% H ₂ O ₂	1:0.5:0.6	5	92%
		urea-H ₂ O ₂	1:0.5:0.6	7	78%
		2Na ₂ CO ₃ ·3H ₂ O ₂	1:0.5:0.6	2	39%
		30% H ₂ O ₂	1:1:1	23	0
		urea-H ₂ O ₂	1:1:1	23	0
		2Na ₂ CO ₃ ·3H ₂ O ₂	1:1:1	23	0
		30% H ₂ O ₂	1:0.5:0.6	5	87%
		urea-H ₂ O ₂	1:0.5:0.6	18	90%
		2Na ₂ CO ₃ ·3H ₂ O ₂	1:1:1	6	0
		30% H ₂ O ₂	1:0.5:0.6	5	92%
		urea-H ₂ O ₂	1:0.5:0.6	17	81%
		2Na ₂ CO ₃ ·3H ₂ O ₂	1:0.5:0.6	6	41%
		30% H ₂ O ₂	1:0.5:0.6	5	100%
		urea-H ₂ O ₂	1:0.5:0.6	5	100%
		2Na ₂ CO ₃ ·3H ₂ O ₂	1:0.5:0.6	5	71%

¹ [O] je oksidant

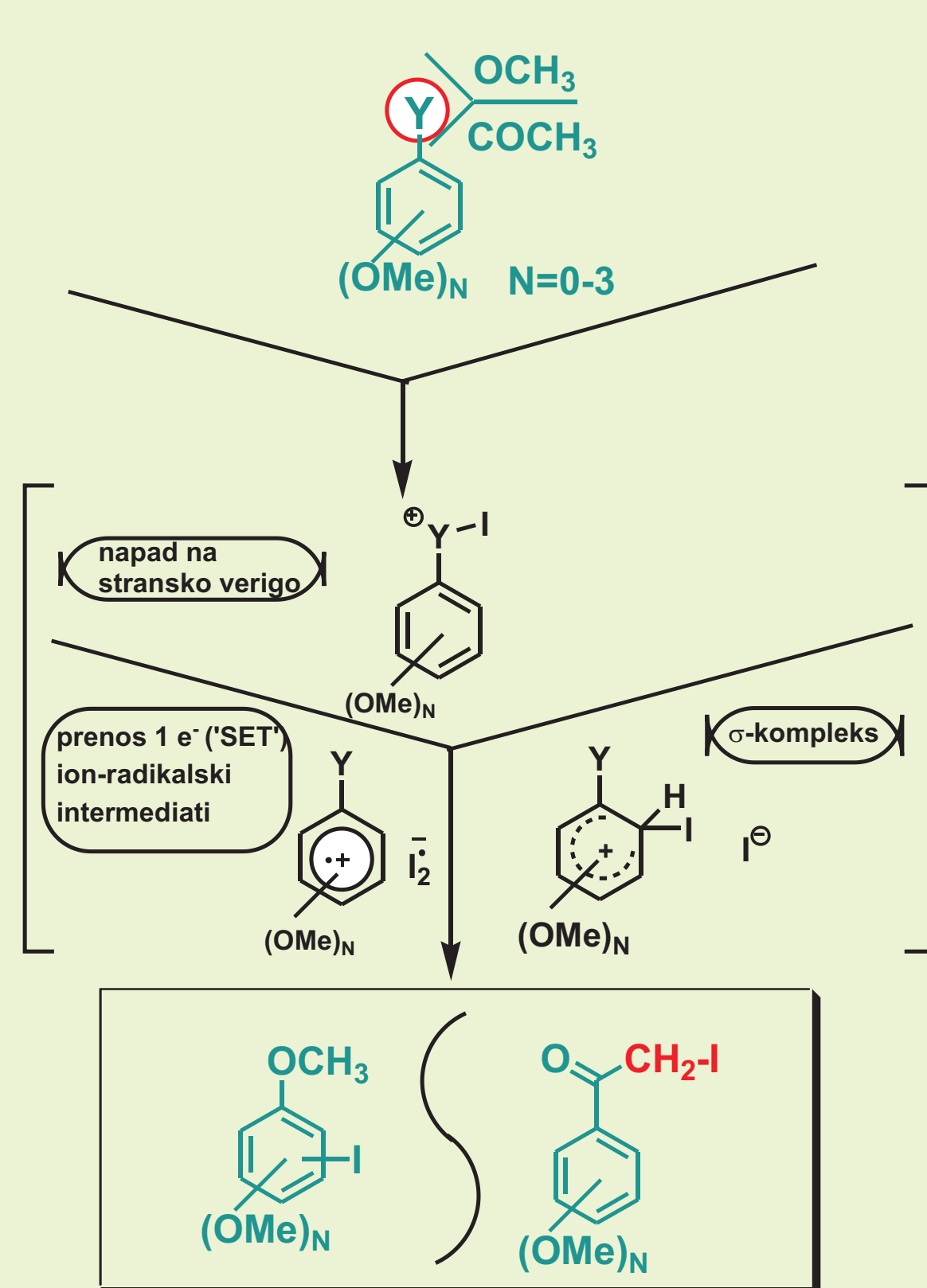
30% H₂O₂ in trdni urea-H₂O₂ sta se izkazala kot učinkovita oksidanta in mediatorja jodiranja dimetoksi- in trimetoksi benzenov, razen za 1,4-dimetoksi benzen.

Glede na uporabljeno količino reagenta za učinkovito jodofunkcionalizacijo smo predlagali 2 reakcijski poti:

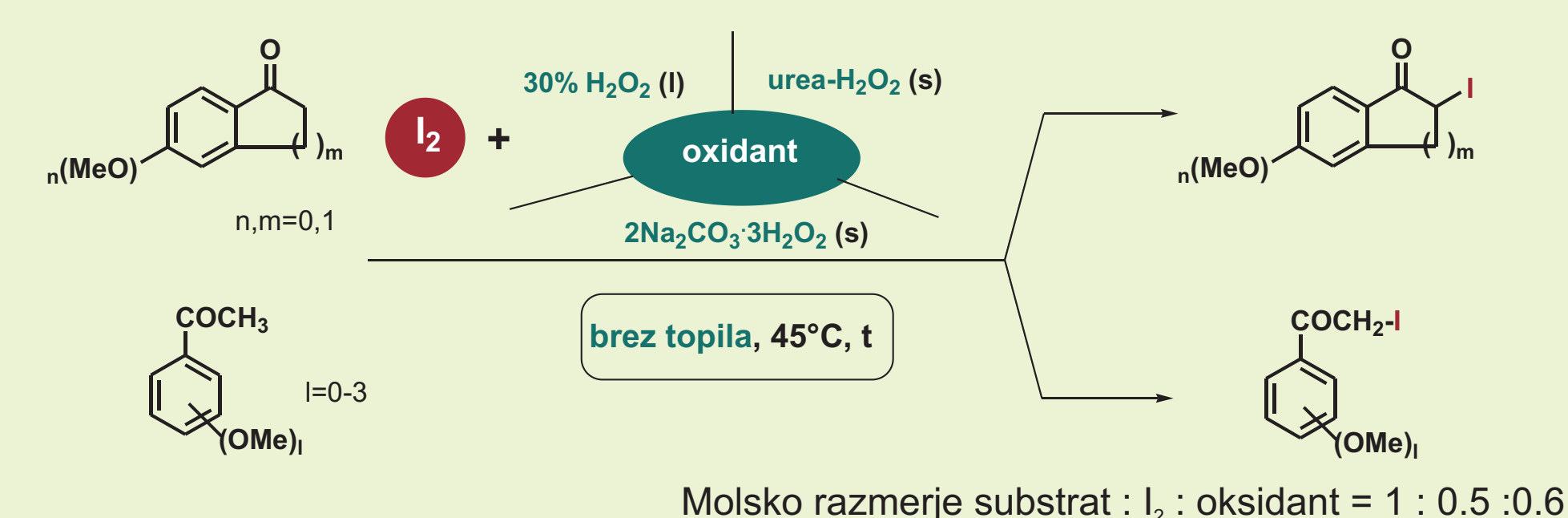
- ionski mehanizem za primere, kjer je potreben polovični molski ekvivalent reagenta in je dosežena atomska ekonomičnost glede na jod
- tvorba ion-radikalnih intermediatov v primerih, kjer je potreben cel molski ekvivalent reagenta.

EKSPERIMENTALNI DEL

Potencialno reaktivna mesta z možnimi intermedii jodofunkcionalizacije izbranih substratov



Jodiranje aromatskih ketonov pod pogoji reakcije brez uporabe topila



Molsko razmerje substrat : I₂ : oksidant = 1 : 0.5 : 0.6

Substrat	Oksidant	30% H ₂ O ₂		Urea-H ₂ O ₂		2Na ₂ CO ₃ ·3H ₂ O ₂	
		t (h)	Konverzija	t (h)	Konverzija	t (h)	Konverzija
	m=0, n=0	6	65%	5	80%	7	2%
	m=0, n=1	7	13%	6	33%	7	13%
	m=1, n=0	6	90%	6	90%	7	30%
	I=0	6	85%	6	64%	7	0
	I=1, (4-OMe)	6	56%	6	48%	7	0
	I=2, (3,4-diOMe)	18	33%	6	46%	18	0
	I=3, (1,2,3-triOMe)	6	78%	6	78%	6	78%

Različne oblike vodikovega peroksida smo proučili v vlogi mediatorja jodiranja arilalkil ketonov pod pogoji reakcije brez uporabe topila. 30% H₂O₂ (tekoč) in urea-H₂O₂ (trden) sta bila precej bolj učinkovita kot natrijev perkarbonat (trden).

Regioselektivnost transformacije: uvedba joda je pri arilalkil ketonih regioselektivno potekla na alkilno mesto ob karbonilni skupini.

Dosežena je bila tudi atomska ekonomičnost reakcije glede na jod, saj je bil potreben le 0.5 molski ekvivalent molekule joda.

ZAKLJUČEK

Uvedba joda v organske spojine pod pogoji reakcije brez uporabe topila je bila uspešno izvedena na seriji metoksi substituiranih benzenovih derivatov.^[5] Za povečanje elektrofilnosti elementarnega joda smo raziskali 3 oblike vodikovega peroksida v vlogi oksidanta in/ali mediatorja jodiranja. Slednji zaradi tvorbe vode kot stranskega produkta oksidacije velja za 'zeleni' oksidant. 30% vodikov peroksid in trdni urea-H₂O₂ adukt sta se izkazala kot učinkovita mediatorja jodiranja, medtem ko je bil natrijev perkarbonat precej manj učinkovit. Pri reakcijah, kjer je bil za učinkovito jodofunkcionalizacijo potreben polovični molski ekvivalent reagenta je bila dosežena visoka atomska ekonomičnost glede na jod, saj sta se porabila oba atoma molekule joda. Rezultati so z vidika 'zelene' kemije obetajoči, saj smo se izognili uporabi toksičnih organskih topil. Ostali aspekti 'zelene' kemije te raziskave so še uporaba varnejših in okolju prijaznejših reagentov, poenostavljen postopek sinteze, atomska ekonomičnost večine reakcij in nevarni stranski produkt oksidacije.

Kontakt:

jasminka.pavlinac@ijs.si

REFERENCE

- [1] (a) K. Tanaka, F. Toda; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025-1074. (b) J. O. Metzger; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *37*, 2975-2978.
- [2] (a) E. B. Merkushev; *Synthesis* **1988**, 923-937. (b) Y. Sasson; In *The Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of Halides, Pseudo Halides and Azides*, Supplement D2, Part 2; S. Patai, Z. Rapoport, Eds.; Wiley: Chichester, **1995**, 535-620.
- [3] (a) R. Noyori, M. Aoki, K. Sato; *Chem. Commun.* **2003**, 1977. (b) C. W. Jones; *Applications of Hydrogen Peroxide and Derivatives*, RSC: Cambridge, **1999**.
- [4] P. T. Anastas, J.C. Warner; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York **1998**.
- [5] J. Pavlinac, M. Zupan, S. Stavber; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 699-707.