



METODY OTRZYMYWANIA SOLI DIARYLOJODONIOWYCH I JODYLOARENÓW ORAZ ICH ZASTOSOWANIE W SYNTEZIE ORGANICZNEJ

Barbara Krassowska-Świebocka, Piotr Rudzki

Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

tel./fax: +22 5720699; e-mail: dorota.maciejewska@wum.edu.pl

Otrzymano 19.02.2004; zaakceptowany 29.02.2004; zamieszczony 30.03.2004

STRESZCZENIE

Organiczne związki poliwalencyjnego jodu są znane od ponad wieku, jednak dopiero w okresie ostatnich 20 lat znalazły szersze zastosowanie. Obecnie prowadzone są na szeroką skalę interdyscyplinarne badania dotyczące różnych właściwości poszczególnych klas tych związków (charakter wiązań, właściwości spektroskopowe, fotochemiczne i elektrochemiczne). Z farmaceutycznego punktu widzenia bardzo obiecujące są ich właściwości bakteriobójcze. Organiczne związki jodu(V) są stosowane w syntezach substancji leczniczych jako łagodne i selektywne utleniacze alkoholi. W szeroko rozumianej ochronie zdrowia mieści się propozycja zastosowania pochodnych jodylowych do przyjaznego dla środowiska rozkładu silnie toksycznych, groźących katastrofą ekologiczną, związków fosforoorganicznych stosowanych jako broń chemiczna (np. sarin, soman, tabun, VX). W pracy omówiono metody syntezy soli diarylojodoniowych i jodyloarenów oraz przykładowe zastosowania tych związków w syntezie organicznej, a także zestawiono nomenklaturę organicznych pochodnych jodu.

SŁOWA KLUCZOWE: sole diarylojodoniowe, jodyloareny

ABSTRACT

FORMATION OF DIARYLIODONIUM SALTS AND IODYLOARENES AND THEIR USE IN MODERN ORGANIC SYNTHESIS

Organic hypervalent iodine compounds are known for more than a century, but their importance in modern organic synthesis has been noticeably grown during last 20 years. Recently a lot of results on different properties of each class of these compounds were reported (types of bonds, spectroscopy, photochemistry and electrochemistry). From the pharmaceutical point of view antimicrobial properties seem to be promising. Organic compounds of pentavalent iodine are used in pharmaceutical synthesis as mild and selective oxidants of alcohols. The idea of environment-friendly deactivation of ecologically dangerous phosphoorganic compounds (e.g. sarin, soman, tabun, VX) by iodyloderivates can also be connected with general healthcare problems. Topics presented in the paper are: synthesis of diaryliodonium salts and iodyloarenes, their use in modern organic synthesis and nomenclature of organic iodine derivatives.

KEYWORDS: diaryliodonium salts, iodylarenes

1. Wprowadzenie

W Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Warszawie prowadzone są badania mające na celu opracowanie nowych metod syntezy aromatycznych pochodnych wielowartościowego jodu oraz oksydacyjnych metod jodowania związków aromatycznych. Zapoczątkowane w 1990 roku badania przyniosły plon w postaci publikacji i prac doktorskich [1].

Niniejszy artykuł ma na celu zapoznanie Czytelnika z metodami syntezy i przykładowymi zastosowaniami soli diarylojodoniowych i jodyloarenów oraz z nomenklaturą organicznych pochodnych jodu.

Organiczne związki poliwalencyjnego jodu są znane od ponad wieku, jednak dopiero w okresie ostatnich 20 lat znalazły one szersze zastosowanie. Podwaliny pod rozwój tej gałęzi chemii położył C. Willgerodt. Otrzymał on w

1885 r. pierwszy organiczny związek jodu(III) - (dichlorojo-do)benzen jako produkt reakcji jodobenzenu z ICl_3 , zaś w roku 1886 r. w wyniku przepuszczenia strumienia gazowego chloru przez chloroformowy - roztwór PhI [2]. Prace tego autora [3] doprowadziły do syntezy dużej liczby nowych związków organicznych należących do pochodnych poliwalencyjnego jodu.

W latach 80-tych liczba publikacji dotyczących omawianych połączeń była większa niż we wszystkich poprzednich latach łącznie [4]. W następnej dekadzie zainteresowanie wśród naukowców tym tematem jeszcze wzrosło. Szybki rozwój dokonał się w dziedzinie praktycznego wykorzystania pochodnych wielowartościowego jodu w syntezie organicznej.

Obecnie prowadzone są na szeroką skalę dalsze interdyscyplinarne badania dotyczące różnych właściwości organicznych pochodnych wielowartościowego jodu. Kon-

centrują się one zarówno na aspektach związanych z charakterem tworzonych wiązań, jak i na spektroskopii, fotochemii i elektrochemii tych związków. Prowadzone są także badania dotyczące ich właściwości biologicznych (poszukuje się zwłaszcza związków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym) [5].

2. Nomenklatura organicznych związków poliwalencyjnego jodu

Jod w związkach organicznych wchodzi w skład kilku-nastu grup funkcyjnych. Wartościowość jodu w tych połączeniach wynosi I, III lub V (dotychczas nie otrzymano związków organicznych jodu VII). W Tabeli 1 wymieniono wybrane grupy, które w nomenklaturze podstawnikowej określa się zawsze w postaci przedrostków [4,6].

Tabela 1. Grupy funkcyjne określane tylko w postaci przedrostków.

Grupa	Przedrostek	Przykład	
		Wzór	Nazwa
-I	jodo		1-chloro-4-jodobenzen
-IO	jodozyło (dawniej jodozo)		1-chloro-4-jodozylobenzen
-I(OH) ₂	dihydroksyjodo		(dihydroksyjodo)benzen
-IX ₂	a) X jest chłorcem: dichlorojodo, itd		(dichlorojodo)benzen
	b) X jest grupą acylową: analogicznie do diacetoksyjodo		(diacetoksyjodo)benzen
-IO ₂	jodyło (dawniej jodoksy)		1-chloro-4-jodylobenzen

Nazwy kationów typu R¹R²I⁺ tworzy się traktując te kationy jako podstawione pochodne nieistniejącego jonu jodoniowego H₂I⁺. Kationy jodoniowe (podobnie jak inne kationy "-oniowe") mają pierwszeństwo przy wyborze grupy głównej. Przykłady nazw soli diaryljodoniowych (symetrycznych i niesymetrycznych) podano w Tabeli 2.

3. Metody otrzymywania jodyloarenów

Pierwsza synteza jodyloarenów została przeprowadzona w ostatnich latach XIX wieku, kiedy C. Willgerodt otrzymał jodylobenzen w wyniku destylacji (dichlorojo-

do)benzenu z parą wodną [3]. Obecnie znanych jest kilkanaście metod otrzymywania tej klasy związków polegających na utlenianiu jodoarenów lub aromatycznych pochodnych jodu(III). Nie wszystkie metody są uniwersalne, często ich zastosowanie ograniczone jest przez niewielką liczbę poddających się reakcji substratów.

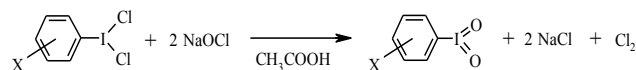
Do najważniejszych i najczęściej stosowanych metod otrzymywania jodyloarenów należą reakcje: utleniania jodoarenów za pomocą KBrO₃ lub (lepiej) NaIO₄ oraz utleniania (dichlorojodo)arenów za pomocą NaOCl.

Tabela 2. Przykłady nomenklatury soli diaryljodoniowych.

Wzór	Nazwa
	wodorosiarczan 4,4'-dichlorodifenylojodoniowy lub wodorosiarczan bis(4-chlorofenylo)jodoniowy
	bromek 4,4'-dietylodifenylojodoniowy lub bromek bis(4-etylofenylo)jodoniowy
	jodek 4-etylofenylo(3-nitrofenylo)jodoniowy lub jodek 4-etylo-3'-nitrodifenylojodoniowy

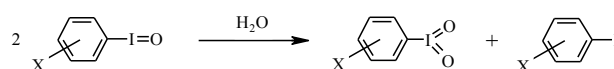
3.1. Utlenianie aromatycznych związków jodu(III)

3.1.1. Utlenianie (dichlorojodo)arenów za pomocą chloranu(I) sodu [3]

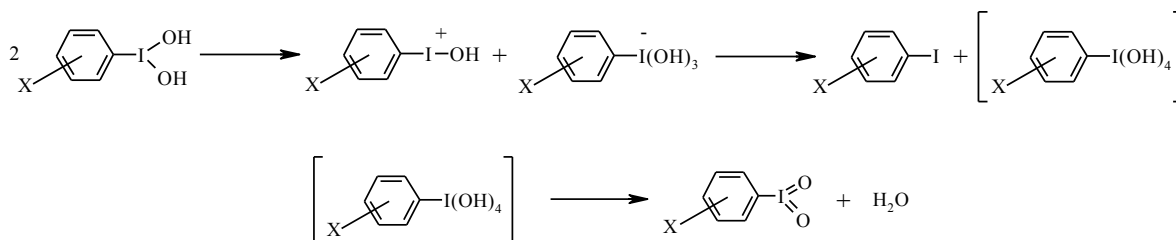


Mimo że ta metoda należy do najstarszych, jest obecnie jedną z dwóch najczęściej stosowanych do otrzymywania jodyloarenów. Dodawany w niewielkiej ilości lodowaty kwas octowy pełni rolę katalizatora.

3.1.2. Dysproporcjonowanie jodozyloarenów [2,7]



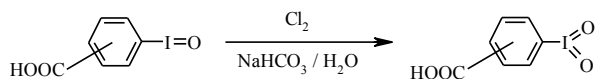
Jodozyloareny miesza się z wodą i destyluje z parą wodną w celu usunięcia powstających lotnych jodopochodnych. Reakcja przebiega z wytworzeniem hydratów (Ryc. 1).



Ryc. 1. Mechanizm reakcji dysproporcjonowania jodozyloarenów.

Wady tej metody to długi czas trwania oraz fakt, że tylko połowa substratu jest przekształcana w ArIO_2 . Na tej samej zasadzie przebiega reakcja utleniania jodoarenów przez układ HNO_3 / $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ do odpowiednich bis(trifluoroacetoxy)jodoarenów, które są następnie hydrolizowane do jodozyloarenów i destylowane z parą wodną [8].

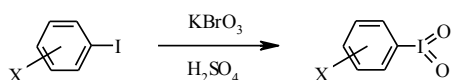
3.1.3. Utlenianie kwasów jodozylobenzoesowych gazowym chlorem [3]



W wyniku reakcji otrzymuje się mieszaniny kwasów: jodylobenzoesowego (główny produkt), jodozylobenzoesowego (nieprzereagowany substrat) i jodobenzoesowego (w niewielkiej ilości). Kwas jodobenzoesowy ekstrahuje się eterem, rozdział pozostałych dwóch kwasów oparty jest na różnicy termicznej trwałości ich soli amonowych. Do utleniania kwasów jodozylobenzoesowych można zastosować także KMnO_4 .

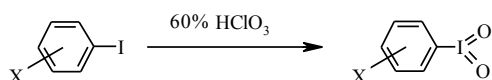
3.2. Utlenianie jodoarenów

3.2.1. Utlenianie bromianem(V) potasu [9]



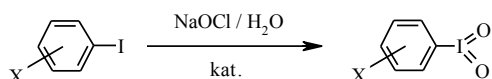
Jest to, obok utleniania (dichlorojodo)arenów chloranem(I) sodu, najważniejsza ze stosowanych obecnie metod otrzymywania jodyloarenów. Wadą jej są uboczne reakcje bromowania substratów, dlatego wyższe wydajności uzyskuje się dla arenów zdezaktywowanych (np. kwas o-jodylobenzoesowy otrzymano z wydajnością 90%, a jodylobenzen - 50%). Należy także zwrócić uwagę na fakt, że KBrO_3 jest substancją rakotwórczą, zaś w trakcie trwania reakcji wydziela się obficie gazowy Br_2 .

3.2.2. Utlenianie stężonym kwasem chlorowym(V) [10]



Reakcja jest bardzo wygodna preparatywnie, ale jej wadą jest długi czas trwania. Jodoaren zalewa się stężonym kwasem chlorowym(V) i pozostawia na 2 dni. Uzyskany produkt oczyszcza się przemijając wodą i alkoholem.

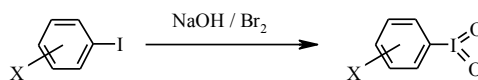
3.2.3. Utlenianie chloranem(I) sodu w układzie dwufazowym [11]



Reakcja wymaga zastosowania katalizatora przeniesienia międzyfazowego (np. wodorosiarczany tetra-n-butyloamoniowego - PTC). Proces prowadzi się w temperaturze pokojowej przez 30 minut. W analogicznych reakcjach zamiast chloranu(I) sodu stosuje się kwas chlorowy(I)

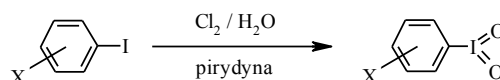
[11,12] lub mieszaninę chloranu(I) wapnia i wodorotlenku wapnia 1:2 (tzw. wapno chlorowane) [3].

3.2.4. Utlenianie bromem cząsteczkowym w środowisku zasady sodowej [3]

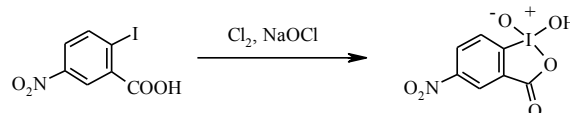
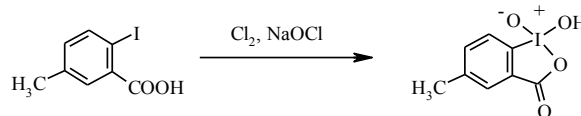


Właściwym utleniaczem jest powstający *in situ* bromian(II) sodu NaOBr . Mieszanina reakcyjna musi być chłodzona, aby uniknąć ubocznych procesów bromowania. Zastosowanie katalizatora przeniesienia międzyfazowego nie jest konieczne.

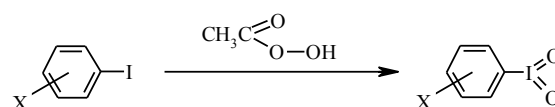
3.2.5. Utlenianie gazowym chlorem w pirydynie [13,14]



Gazowy chlor jest przepuszczany przez wodno-pirydynowy roztwór odpowiedniego jodoarenu. Metoda ta jest modyfikowana w celu syntezy cyklicznych pochodnych kwasów 2-jodylokarboksylowych [15]. Do utleniania kwasów 2-jodo-5-metylobenzoesowego i 2-jodo-5-nitrobenzoesowego jako rozpuszczalnik stosuje się chloroform, a uzyskany produkt miesza się przez 1 dzień z 5% roztworem NaOCl .

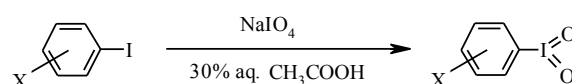


3.2.6. Utlenianie kwasem nadoctowym [3,16]



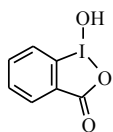
Oprócz niekwestionowanych zalet (wysokie wydajności, reakcja jednoetapowa), metoda ma także wady: kwas nadoctowy jest niebezpiecznym i drogim odczynnikiem, w czasie ogrzewania mieszaniny po dodaniu substratów może nastąpić niekontrolowane pienienie. Innymi nadtlenkami używanymi w reakcjach utleniania jodoarenów do jodyloarenów są kwas nadbenzoesowy [17] oraz kwas nadtlenosiarkowy H_2SO_5 (kwas Caro) [3,18,19].

3.2.7. Utlenianie jodanem(VII) potasu (metoda opracowana w Katedrze Chemii Organicznej AM w Warszawie) [20,21,22]

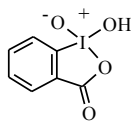


Reakcja ma dwustopniowy mechanizm: jodoareny są utleniane do $ArIO$, które następnie, podczas wrzenia, ulegają termicznemu dysproporcjonowaniu do ArI i $ArIO_2$. Powstające produkty charakteryzują się wysoką czystością (96-99%). W czasie reakcji jodan(VII) jest redukowany do jodanu(V). Kwas 2-jodobenzoesowy jest utleniany do pochodnej jodu(III), do tzw. kwasu 2-jodozylobenzoesowego, którego stabilna cykliczna forma to 1-hydroksy-1,2-benzjodoksol-3(1H)-on.

Aby otrzymać kwas 2-jodylobenzoesowy, należy tę reakcję prowadzić we wrzącym roztworze wodnym używając jako substratu soli sodowej kwasu 2-jodobenzoesowego. Po zakwaszeniu otrzymuje się bardzo czysty produkt (98-99%), którego stabilna cykliczna forma to 1-tlenek 1-hydroksy-1,2-benzjodoksol-3(1H)-onu (*IBX*).



tzw. kwas 2-jodozylobenzoesowy



tzw. kwas 2-jodylobenzoesowy (*IBX*)

4. Metody otrzymywania soli diaryljodoniowych

Symetryczne sole diaryljodoniowe mają dużo szersze zastosowanie w syntezie organicznej [4,23]. Najważniejsze i ogólnie stosowane reakcje syntezy związków z tej klasy, opisane dokładniej w punktach 4.1.1. i 4.1.2., zachodzą według mechanizmu substytucji elektrofilowej (S_E). Substratami mogą być zarówno areny aktywowane, jak i zawierające podstawniki II klasy (np. kwas benzoowy). Należy jednak zaznaczyć, że otrzymanie soli diaryljodoniowych zawierających grupy hydroksylowe lub aminowe metodami bezpośrednimi przedstawionymi poniżej nie jest dotychczas możliwe. Konieczne jest wcześniejsze zabezpieczenie grup $-OH$ i $-NH_2$ podstawnikami acylowymi.

Przy odpowiednim doborze substratów metody stosowane do otrzymywania soli niesymetrycznych mogą być używane także do syntezy soli symetrycznych. Większość soli jodoniowych jest stabilna - jod(III) nie wchodzi w reakcje ani z elektrofilami, ani ze słabymi nukleofilami. Dzięki temu możliwe jest ich przekształcenie w inne sole za pomocą procesów nitrowania, utleniania itd. Oprócz metod ogólnych, istnieje także wiele reakcji stosowanych do otrzymywania konkretnych soli, także zawierających jako podstawniki układy heterocykliczne.

Aniony mają bardzo duży wpływ na reaktywność zsyntetyzowanych soli diaryljodoniowych, więc ich wymiana jest ważnym zagadnieniem. Najwyższe wydajności reakcji arylowania (najczęstsze zastosowanie soli diaryljodoniowych w syntezie) uzyskano wówczas, gdy anion soli nie posiadał (praktycznie) właściwości nukleofilowych [1]. Konieczność wymiany anionu zachodzi także wówczas, gdy

powstała sól jest rozpuszczalna w środowisku reakcji (np. $ArI^+Ar' OH^-$ w wodzie). Natomiast zastąpienie jonu HSO_4^- przez I^- lub Br^- ułatwia wydzielenie otrzymanych produktów. Wymiana anionu polega zwykle na rozpuszczeniu w odpowiednim rozpuszczalniku (np. w H_2O , C_2H_5OH , 90% $HCOOH$), a następnie wytrąceniu gorzej rozpuszczalnej soli stosownym odczynnikiem nieorganicznym (np. KI , $NaBr$). Inną możliwością jest reakcja soli jodoniowej z zasadą (dotychczasowy anion zostaje zamieniony na OH^-), dodatek kwasu o pożądanym anionie daje w rezultacie oczekiwaną sól.

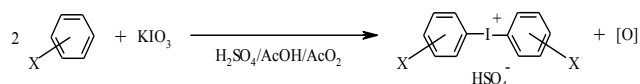
W Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej AM w Warszawie opracowano metodę polegającą na oksydatywnej wymianie anionów [1,24] (Ryc. 2). Reakcja umożliwia zastąpienie jonu Br^- przez inne aniony (np. tosylany i wodorosiarczany).

Do soli rozpuszczonej we wrzącym metanolu dodawano silny kwas zawierający docelowy anion ($X = BF_4, TsO, CF_3COO, HSO_4, NO_3, Cl$). Po dodaniu perhydrolu Br^- jest utleniany do wolnego bromu, który jest wychwytywany przez cykloheksen. Podobne reakcje można także przeprowadzić dla chlorków i jodków diaryljodoniowych.

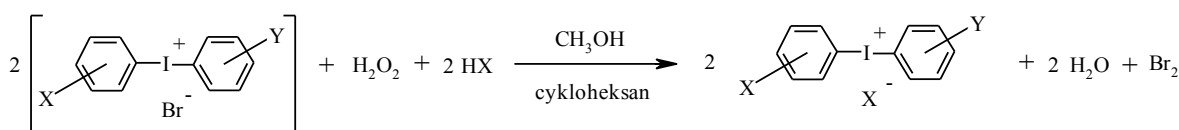
Mimo, że sole diarylo- i heteroaryljodoniowe należą do lepiej poznanych klas organicznych pochodnych wielowartościowego jodu, nadal publikowane są nowatorskie metody ich syntezy [25]. Z najnowszych osiągnięć należałoby wymienić: elektrochemiczne utlenianie ArI na anodzie węglowej [26], reakcję soli winyljodoniowych ze związkami litoorganicznymi [27] oraz syntezę tetraaryloboranów diaryljodoniowych z (diacetoksyjodo)arenów i tetraaryloboranów sodu (lub potasu) w środowisku kwasu octowego [28].

4.1. Metody otrzymywania soli symetrycznych

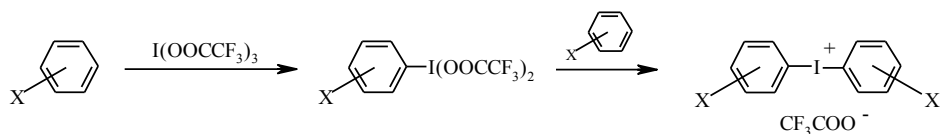
4.1.1. Utlenianie arenów jodanem(V) potasu w środowisku $H_2SO_4/AcOH/Ac_2O$ [29]



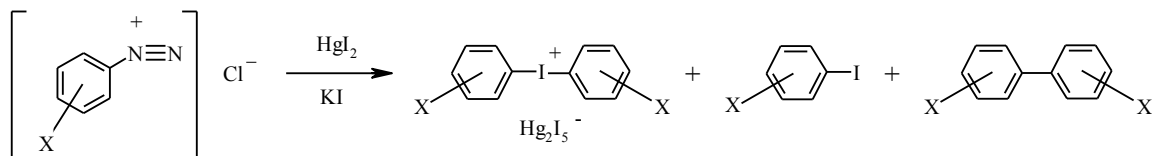
Reakcja jest prowadzona w temperaturze pokojowej. Mechanizm jest prawdopodobnie następujący: wodorosiarczan jodylu, $IO_2^+ HSO_4^-$, wytworzony w reakcji jodanu(V) potasu i kwasu siarkowego reaguje z substratem aromatycznym dając pochodną jodylową. Protonowana grupa jodylowa w powstałym jodyloarenie reaguje z kolejnym arenem tworząc sól jodoniową. Potwierdzeniem takiej hipotezy jest wynik reakcji $ArIO_2$ i ArH w środowisku H_2SO_4 - produktem jest odpowiedni wodorosiarczan diaryljodoniowy. W czasie reakcji nie zaobserwowano wydzielania tlenu, które wynika ze stechiometrii. Masson i Race postulują, że 15% wyjściowego arenu jest utleniane do nienasyconych kwasów alifatycznych [30].



Ryc. 2. Metoda otrzymywania soli diaryljodoniowych opracowana W Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej AM w Warszawie.

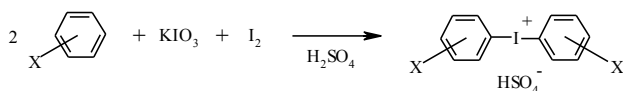


Ryc. 3 Reakcja utleniania arenów trifluoroocetanem jodu(III).



Ryc. 4 Reakcja soli arenodiazoniowych z jodkiem rtęci(II) i jodkiem potasu.

4.1.2. Utlenianie arenów jodanem(V) potasu lub tlenkiem jodu(V) w środowisku jodu cząsteczkowego i H₂SO₄ [29,30,31]

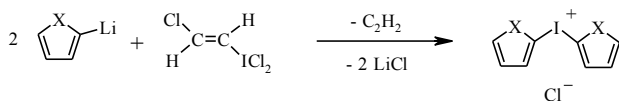


Reakcja jodanu(V) potasu i jodu cząsteczkowego w kwasie siarkowym prowadzi do powstania siarczany jodozylu, (IO)₂SO₄. Tworzy on z substratem aromatycznym protonowany jodozylaren, który kondensuje z nadmiarem arenu formując odpowiednią sól diarylojodoniową. Do wytworzenia siarczany jodozylu z jodu cząsteczkowego mogą być stosowane zamiast KIO₃ lub I₂O₅ także inne utleniacze, np. HNO₃/H₂SO₄.

4.1.3. Utlenianie arenów trifluoroocetanem jodu(III) [29] (Ryc. 3)

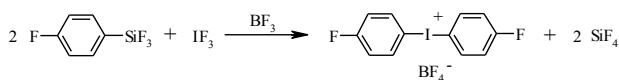
Reakcja biegnie z dobrą wydajnością zwłaszcza dla substratów wielokrotnie podstawionych. Powstającym w tej reakcji związkiem przejściowym, możliwym do izolacji, są bis[(trifluoroacetoksy)jodo]areny. Podobną reakcję przeprowadzono zastępując trifluoroocetan jodu(III) przez trichloroocetan jodu(III) [32].

4.1.4. Reakcja związków litu z trans-1-chloro-2-(dichlorojodo)etylenem [33,34,35]



Ta metoda jest użyteczna do otrzymywania bis-heteroaromatycznych soli jodoniowych. Mechanizm jest odmienny niż w poprzednich punktach, ponieważ jest to reakcja nukleofilowego podstawienia do atomu I(III). Dobre wydajności uzyskano dla X = O, S i Se. Dzięki powyższej reakcji można także otrzymać sole bis(2-naftylo)- i bis(9-antranylo)jodoniowe.

4.1.5. Reakcja związków krzemu z fluorkiem jodu(III) [36]



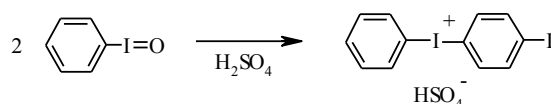
Wiązania pomiędzy pierścieniem aromatycznym i krzemem mogą być rozszczepiane przez związki jodu(III), m.in. przez fluorek jodu(III). Produktami przejściowymi tej reakcji są (difluorjodo)areny, a końcowymi odpowiednie symetryczne sole diarylojodoniowe.

4.1.6. Reakcja soli arenodiazoniowych z jodkiem rtęci(II) i jodkiem potasu [37] (Ryc. 4)

W wyniku reakcji pomiędzy chlorkami arenodiazoniowymi, jodkiem rtęci(II) i jodkiem potasu powstają jodortęciany arenodiazoniowe. Podczas przechowywania w roztworze wodnym rozkładają się one do pentajododirtęciaków(II) diarylojodoniowych, jodopochodnych i pochodnych bifenyli. Powyższa metoda jest stosowana także do syntezy cyklicznych soli jodoniowych. Powstawanie pochodnych bifenyli świadczy o rodnikowym mechanizmie tej reakcji.

4.2. Metody otrzymywania soli niesymetrycznych

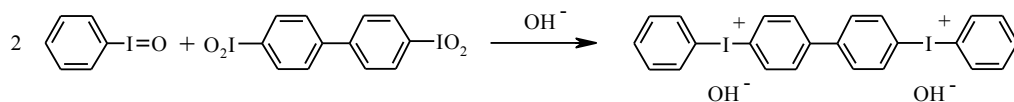
4.2.1. Reakcja aromatycznych pochodnych I(III) z arenami w środowisku H₂SO₄ lub Ac₂O [38]



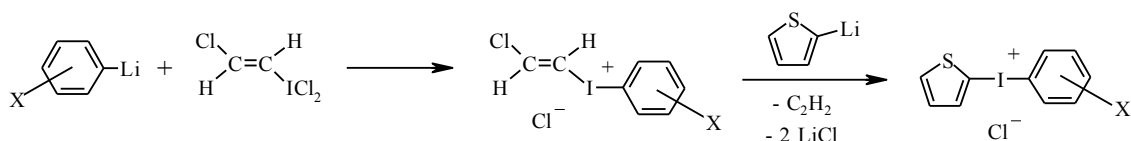
Kondensacja dwóch cząsteczek jodozylbenzenu w kwasie siarkowym prowadzi do powstania wodorosiarczany 4-jododifenylojodoniowego. W 1894 r. Hartmann i Meyer przeprowadzili powyższą reakcję otrzymując jako pierwsi na świecie niesymetryczną sól diarylojodoniową. Kondensacja związków aromatycznych z aryłowymi pochodnymi I(III), ArIO lub ArI(OAc)₂, jest generalnie najdogodniejszym sposobem syntezy soli niesymetrycznych. Jodozylareny posiadające podstawniki odciągające elektrony z pierścienia aromatycznego reagują z arenami w obecności kwasu siarkowego, natomiast podstawione grupami elektronodonorowymi łatwiej tworzą sole jodoniowe w obecności bezwodnika octowego lub CF₃COOH.

4.2.2. Kondensacja jodozyl- i jodyloarenów w zasadowym środowisku wodnym [39] (Ryc. 5)

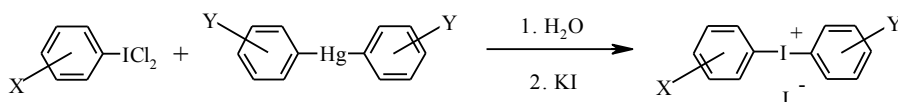
Kondensacja jodozyl- i jodyloarenów zachodzi w środowisku wodnym w obecności NaOH lub (lepiej) Ag₂O. Reakcję zapoczątkowuje atak anionu wodorotlenowego na I(V):



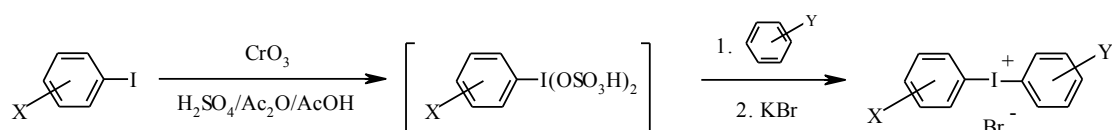
Ryc. 5 Kondensacja jodozylu- i jodyloarenów w zasadowym środowisku wodnym.



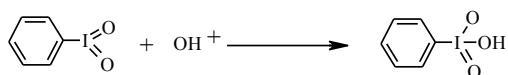
Ryc. 6 Reakcja związków litu z trans-1-chloro-2-(dichloro-2-jodo)etylenem.



Ryc. 7 Reakcja (dichlorojodo)arenów ze związkami merkuroorganicznymi w środowisku wodnym (metoda Willgerodta).

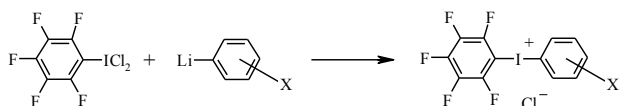


Ryc. 8 Utlenianie jodoarenów i sprzęganie ze związkami aromatycznymi (metoda opracowana w Katedrze Chemii Organicznej AM w Warszawie).



Powstał jon, który reaguje formalnie jak arylowy karboanion, atakuje I(III). Produktami końcowymi są sole diaryljodoniowe w postaci jodanów(V) lub wodorotlenków. Frakcję rozpuszczalną w wodzie wytrąca się dodając NaBr lub KI.

4.2.3. Reakcja związków metaloorganicznych z (dichlorojodo)arenami [36]



Reakcja związków metaloorganicznych z (dichlorojodo)arenami zachodzi według mechanizmu substytucji nukleofilowej. Substratem mogą być organiczne związki litu lub kadmu. W pewnych przypadkach reakcja może przebiegać dalej, prowadząc do powstania Ar_3I (nadmiar $ArLi$ reaguje z powstałymi solami diaryljodoniowymi).

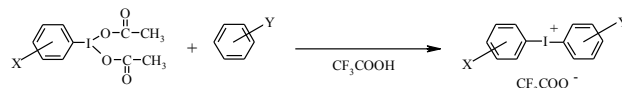
4.2.4. Reakcja związków litu z trans-1-chloro-2-(dichlorojodo)etylenem [34] (Ryc. 6)

Niewielka modyfikacja metody stosowanej do otrzymywania soli symetrycznych (pkt. 4.1.4.) umożliwia syntezę soli niesymetrycznych. Po reakcji z pierwszym substratem litoorganicznym wydziela się chlorek trans-1-(2-chlorowinylo)fenylojodoniowy, który poddaje się reakcji z drugim związkiem litoorganicznym.

4.2.5. Reakcja (dichlorojodo)arenów ze związkami merkuroorganicznymi w środowisku wodnym (metoda Willgerodta) [3,40] (Ryc. 7)

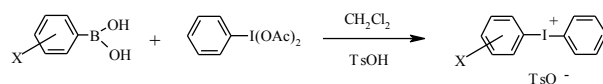
W pierwszym etapie reakcja jest prowadzona w temperaturze pokojowej w środowisku wodnym, drugi etap polega na wytrąceniu soli jodoniowych za pomocą KI. Skulski i Wroczyński znacznie udoskonali powyższą metodę, dzięki czemu stało się możliwe otrzymanie, po raz pierwszy, chlorku 4-dimetyloaminodifenylojodoniowego [41].

4.2.6. Reakcja (diacetoksyjodo)arenów ze związkami aromatycznymi [42]



Bezpośrednia reakcja sprzęgania pomiędzy (diacetoksyjodo)arenami i arenami zachodzi w środowisku kwasu trifluorooctowego lub trifluorometanosulfonowego.

4.2.7. Reakcja kwasów aryloborowych z (diacetoksyjodo)benzenem [43]



Reakcja kwasów aryloborowych z (diacetoksyjodo)benzenem umożliwia regioselektywne otrzymywanie soli diaryljodoniowych. Substratami boroorganicznymi mogą być zarówno podstawione grupą $-B(OH)_2$ aromatyczne węglowodory, jak i heterocykliczne związki aromatyczne. Produkty uzyskano z wydajnościami 74-97%.

4.2.8. Utlenianie jodoarenów i sprzęganie ze związkami aromatycznymi (metoda opracowana w Katedrze Chemii Organicznej AM w Warszawie) [24] (Ryc. 8)

Jodoareny mogą być utleniane in situ za pomocą CrO_3 lub $K_2Cr_2O_7$ do pochodnych jodu(III), a następnie sprzęgane ze związkami aromatycznymi. Przejściowy produkt reakcji nie jest izolowany. Wprowadzanym po utlenieniu arenem

mogą być heterocykle (np. tiofen), co jest dodatkowym atutem tej metody. Bardzo dobre rezultaty uzyskuje się nawet wówczas, gdy jodoaren zawiera podstawniki elektronoakceptorowe dezaktywujące układ aromatyczny (podstawniki II klasy). Jako utleniacze w analogicznych reakcjach były stosowane nadsiarżan potasu lub nadtlęnek baru [29].

W 2001 r. w Katedrze Chemii Organicznej AM w Warszawie zaproponowano przyjazną dla środowiska reakcję, utleniając jodoareny w analogicznych warunkach za pomocą $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [44].

5. Właściwości fizykochemiczne jodyloarenów i soli diaryljodoniowych

Jodyloareny są bezwonny, bezbarwnymi ciałami stałymi nierozpuszczalnymi w większości znanych odczynników (z wyjątkiem wody). Ta ostatnia właściwość wynika z ich polimerycznej budowy. Rozpuszczanie następuje w wyniku zachodzących reakcji: w wodzie powstają hydraty, natomiast w DMSO i w gorącym nitrobenzenie (w temperaturze ok. 170 °C) zachodzi redukcja do odpowiednich jodopochodnych. Związki te nie są stabilne termicznie i wybuchają podczas ogrzewania w nieobecności rozpuszczalnika (podawane w literaturze temperatury topnienia są temperaturami wybuchu).

Jodyloareny są związkami amfoterycznymi, tworzą sole z mocnymi kwasami i z mocnymi zasadami. Najważniejszą cechą z punktu widzenia zastosowań w syntezie są ich właściwości utleniające. Ze względu na gorszą rozpuszczalność aktywność utleniająca jodyloarenów jest niższa niż związków jodu(III), mimo niższych potencjałów półogniów tych ostatnich. Dzięki temu jednak ArIO_2 znalazły zastosowanie jako selektywne utleniacze.

Sole diaryljodoniowe, oprócz nielicznych wyjątków, są związkami bardzo stabilnymi (wymagają jednak przechowywania w ciemności). Duży wpływ na ich trwałość mają aniony, rozkładowi sprzyjają zwłaszcza: BH_4^- (sole stabilne w próżni, wybuchają pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej), HS^- , S^{2-} oraz CN^- . Sole jodoniowe rozpuszczają się w polarnych rozpuszczalnikach (alkohole, DMF, CH_2Cl_2 , niektóre także w wodzie). Mogą być oczyszczane za pomocą krystalizacji. Temperatura topnienia soli diaryljodoniowych jest temperaturą ich rozkładu.

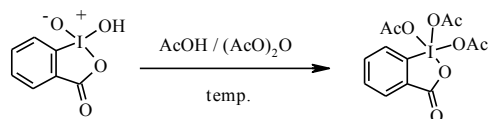
6. Zastosowanie jodyloarenów i soli diaryljodoniowych w syntezie związków o znaczeniu biologicznym

Wraz z dynamicznym rozwojem chemii organicznych pochodnych poliwalencyjnego jodu rośnie liczba związków z tej grupy stosowanych w syntezie organicznej. Ze względu na obszerność tematu, którego pełne omówienie przekraczałoby ramy niniejszej pracy, opisano tylko wybrane reakcje dotyczące związków o znaczeniu biologicznym. Przykłady reakcji zaczerpnięto z książki Anastasiosa Varvoglisa "Hypervalent Iodine in Organic Synthesis" [23].

6.1. Reakcje jodyloarenów

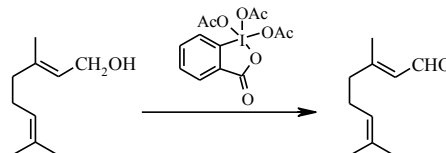
Kilka związków z tej grupy związków znalazło zastosowanie jako odczynniki w syntezie. Najczęściej używane są: jodylobenzen, cykliczna forma kwasu 2-jodylobenzoowego (*IBX*) i jej pochodna triacetoksylova (odczynniki Dessa-Martina). Ten ostatni związek jest otrzymywany

przez acetylowanie cyklicznej formy kwasu 2-jodylobenzoowego (w obecności kwasu p-toluenosulfonowego jako katalizatora) [45]. Nazwa systematyczna odczynnika Dessa-Martina to 1,1,1-triacetoksy-1,2-benzjodol-3(1*H*)-on.



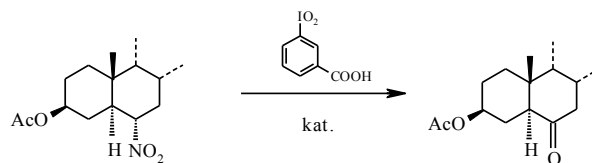
Jest on coraz powszechniej używany w syntezie organicznej w reakcjach utleniania alkoholi, w tym także biologicznie czynnych, do odpowiednich związków karbonylowych. Jego zaletą, w porównaniu do innych jodyloarenów, jest dużo lepsza rozpuszczalność, np. w CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CH_3CN . Jest on także bardziej bezpieczny w stosowaniu od *IBX*. Ostatnio firmy Merck i Fluka zaoferowały stabilizowaną formę *IBX* (zawiera ona dodatki kwasów benzoowego i izoftalowego), co jest konkurencyjne cenowo z bardzo drogim odczynnikiem Dessa-Martina.

Przykładem utleniania alkoholi do aldehydów jest przedstawiona poniżej reakcja, w której geraniol jest przekształcany do geranialu.



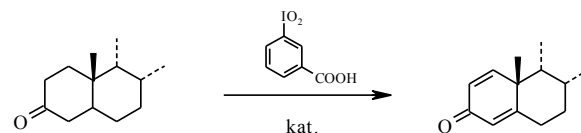
Proces prowadzi się w temperaturze pokojowej z niewielkim nadmiarem utleniacza. Grupy hydroksylowe są selektywnie przekształcane odpowiednio w aldehydy i ketony, nawet w obecności innych grup wrażliwych na utlenianie (sulfidów, eterów, enoli, furanu, itd.). Dlatego odczynnik Dessa-Martina jest jedynym utleniaczem możliwym do zastosowania w wielu reakcjach. Dodanie niewielkiej ilości wody powoduje zwiększenie wydajności (alkohole I- i II-rzędowe są utleniane w 70-94%).

Kwas 3-jodylobenzoowy jest wykorzystywany w syntezie steroidów. Pozwala on w obecności N,N,N',N'-tetrametylo-N"-t-butylo-guanidyny na selektywne utlenianie II-rzędowych nitrozwiązków do odpowiednich ketonów.



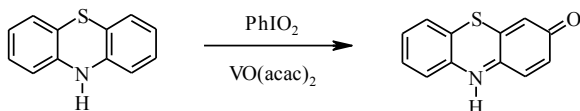
Reakcja ta ma duże znaczenie w syntezie steroidów, ponieważ powyższy utleniacz nie reaguje z grupami hydroksylowymi, ani z wiązaniami podwójnymi. Nitrozwiązki I-rzędowe są utleniane w analogicznej reakcji do aldehydów, ale wydajności są dużo niższe.

Kwas 3-jodylobenzoowy umożliwia także jednoetapowe przekształcenie steroidów z 3-ketonów do 1,4-dien-3-onów. Katalizatorem jest 2,2'-difenyloselenek.

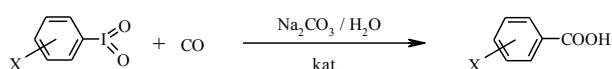


Dla różnych substratów wydajności wahają się w granicach 75-90%. Zastosowanie kwasu 3-jodylobenzoowego ułatwia izolację otrzymanego steroidu z mieszaniny poreakcyjnej.

Jodylobenzen w gorącym nitrobenzenie utlenia związki aromatyczne do odpowiednich chinonów. Zastosowanie katalitycznych ilości acetylooctanu wanadu umożliwia syntezę chinonimin z fenotiazyny lub z innych zbliżonych do niej budową związków heterocyklicznych.

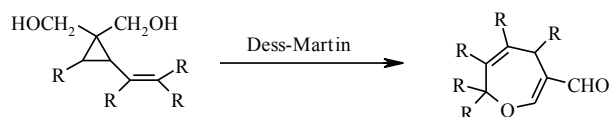


Bardzo ciekawa jest reakcja jodylobenzenu i jego pochodnych zawierających różne podstawniki w pierścieniu benzenowym z tlenkiem węgla prowadząca do otrzymywania pochodnych kwasu benzoowego, na przykład kwasu p-aminobenzoowego (PABA).



Zachodzi ona z dobrymi wydajnościami, w łagodnych warunkach (ciśnienie atmosferyczne, 40-50 °C). Katalizatorem są związki palladu, np. Na₂PdCl₄.

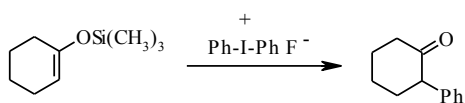
Pod wpływem odczynnika Dessa-Martina liczne diolowe pochodne cyklopropyloetyleny ulegają, w wyniku utleniania, przegrupowaniu do formylodihydrooksepin.



Reakcja zachodzi także dla związków zawierających jedną grupę hydroksymetylową zastąpioną przez -CN.

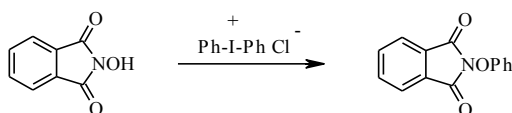
6.2. Reakcje soli diaryljodoniowych

Sole te należą do najlepiej zbadanych klas organicznych związków wielowartościowego jodu. Ich głównym zastosowaniem syntetycznym są reakcje arylowania związków zawierających heteroatomy. Wykorzystując je można przeprowadzić C-, O-, N- i S-arylowanie.



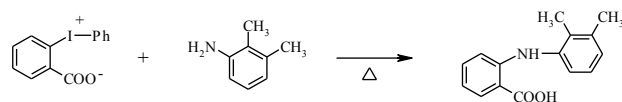
Reakcja ma charakter rodnikowy, przebiega z homolitycznym rozpadem wiązania między nukleofilem i solą diaryljodoniową.

Synteza N-fenylaktylimidu jest jednym z przykładów O-arylowania związków zawierających w cząsteczce atom azotu.



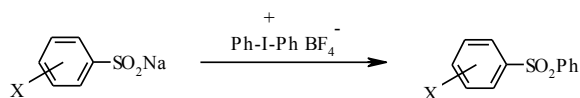
Jednak w syntezie związków o potencjalnej czynności biologicznej najważniejsze są reakcje O-arylowania fenoli. Łagodne warunki i wysokie wydajności tych reakcji umożliwiają otrzymywanie eterowych pochodnych tyrozyny.

Stosując sole diaryljodoniowe można uzyskać takie pochodne kwasu antranilowego, których synteza jest utrudniona przez przeszkody steryczne.

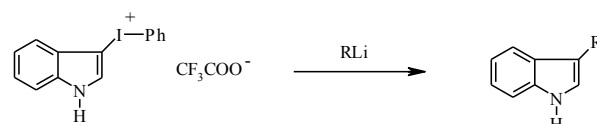


Substratami reakcji N-arylowania mogą także być sole heteroaryljodoniowe.

Jonowe związki zawierające nukleofilowy atom siarki są bez trudności arylowane za pomocą soli diaryljodoniowych. W przypadku związków o budowie niejonowej, np. sulfidów, S-arylowanie zachodzi wolniej. Uzyskiwane w reakcji tiofenolu z solami diarylowymi sole sulfoniowe, PhS⁺Ar₂X⁻, są użytecznymi fotochemicznymi inicjatorami reakcji kationowej polimerizacji.

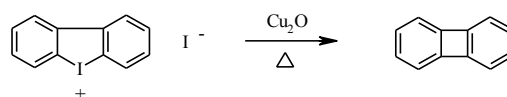


Sole diaryljodoniowe mogą być również stosowane jako substraty do otrzymywania niektórych związków hetero- i karbocyklicznych. Np. podstawione w pozycji 3-pochodne indolu można syntezować w reakcji trifluorooctanu 3-indolilofenylijodoniowego z organicznymi związkami litu.

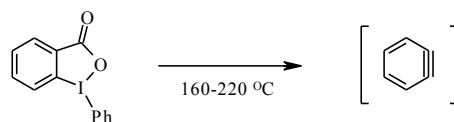


W powyższej reakcji można uzyskać indol podstawiony zarówno resztami alkilowymi, jak i aromatycznymi z wydajnościami w granicach 61-71%.

Obecnie jedną z najlepszych metod otrzymywania bifenyli jest reakcja z wykorzystaniem soli jodoniowych. Produktem przejściowym powstającym w czasie stapiania jest 2,2'-dijodobifenyl. W wyniku analogicznych reakcji otrzymano także kilka podstawionych pochodnych bifenyli.



Sole diaryljodoniowe zawierające grupę hydroksylo- lub karboksylo- w położeniu orto w stosunku do jodu(III) mogą być przekształcane w sole wewnątrzcząsteczkowe. Przykładem takiego związku jest cykliczny 2-(fenyljodoniowy)benzoetan.



Podczas ogrzewania cząsteczka cyklicznego benzoetanu rozkłada się z wydzielaniem CO₂ i jodobenzenu. Produktem przejściowym jest benzyn, który może być cennym substratem umożliwiającym przeprowadzenie reakcji Dielsa-Aldera (cykloaddycja 2+4).

7. Podsumowanie

W ostatnich latach zwiększyło się zainteresowanie związkami organicznymi zawierającymi jod(V). Wiąże się to z coraz szerszym zastosowaniem w syntezie organicznej odczynnika Dessa-Martina (triacetoksylowa pochodna kwasu o-jodylobenzoowego). Jest on jednym z najbardziej łagodnych i wygodnych w użyciu odczynników służących do utleniania alkoholi [46], także tych o istotnym znaczeniu biologicznym, np. steroidów. Bardzo interesująca jest również propozycja zastosowania pochodnych jodylowych do przyjaznego dla środowiska rozkładu silnie toksycznych związków fosforoorganicznych (np. sarin, soman, tabun, VX) składowanych w wielu krajach świata i grożących katastrofą ekologiczną [47].

WYKAZ SKRÓTÓW

Ac	- acetyl
acac	- acetylooctan
AM	- Akademia Medyczna
Arl	- jodoaren
ArlO	- jodozoaren
ArlO ₂	- jodyloaren
DMSO	- ang. <i>dimethylsulphoxide</i> , dimetylosulfotlenek
DMF	- dimetyloformamid
IBX	- 1-hydroksy-1,2-benzjodoksol-3(1H)-on, tzw. kwas 2-jodozylobenzoowy
PhI	- jodobenzen

BIBLIOGRAFIA

- L. Skulski, Organic Iodine (I, III and V) Chemistry: 10 Years of Development at the Medical University of Warsaw, Poland, *Molecules* 2000, 5, 1331. Internet: <http://www.mdpi.org/molecules/papers/51201331.pdf>
- C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.* 1886, 33, 154.
- C. Willgerodt, *Die organischen Verbindungen mit mehrwertigem Jod*, Enke Verlag, Stuttgart, 1914.
- A. Vargolis, *The Organic Chemistry of Policoordinated Iodine*, VCH, NY, 1992.
- P.J. Stang, V.V. Zhdankin, *Chem. Rev.* 1996, 96, 1123.
- PTChem, Nomenklatura związków organicznych, PWN, Warszawa, 1992.
- H.J. Lucas, E.R. Kennedy, *Org. Synth.* 1942, 22, 72.
- D.H.R. Barton, W.B. Motherwell, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5227.
- A. Banerjee, G.C. Banerjee, S. Bhattacharya, S. Banerjee, H. Sammadar, *J. Indian Chem. Soc.* 1981, 58, 605-607.
- R.L. Datta, J.K. Chourny, *J. Am. Chem. Soc.* 1916, 38, 1079.
- T.O. Bayraktaroglu, M.A. Gooding, S.F. Khatib, M. Lee, M. Kourouma, R.G. Landot, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1264.
- J. Goliński, P. Kaźmierczak, L. Skulski, komunikat na Zjeździe PTChem, Kraków, 4-7.IX.1991.
- G. Ortoleva, *Gazz. Chim. Ital.* 1900, 30, 1.
- Z. Gakovic, K.J. Morgan, *J. Chem. Soc. B.* 1967, 416.
- A.R. Katritzky, G.P. Savage, J.K. Gallos, H.D. Durst, *Org. Prep. Proced. Int.* 1989, 21, 157.
- J.G. Sharefkin, H. Saltzman, *Org. Synth.* 1963, 43, 65.
- J. Baeseken, Ch. Schneider, *Proc. Acad. Science* 1932, Amsterdam, 35, 1140; *Chem Abstr.* 1933, 27, 1331.
- R.J. Kennedy, A.M. Stock, *J. Org. Chem.* 1960, 25, 1901.
- M. Frigerio, M. Sanragostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4537.
- Ł. Kraszkiewicz, praca magisterska: Nowa metoda otrzymywania jodyloarenów przy użyciu nadjodanu sodowego jako utleniacza, *Wydz. Farm.*, A.M. Warszawa 1999/2000.
- P. Kaźmierczak, L. Skulski, Ł. Kraszkiewicz, *Molecules* 2001, 6, 881. Internet: <http://www.mdpi.org/molecules/papers/61100881.pdf>
- Ł. Kraszkiewicz, L. Skulski, *ARKIVOC* 2003 (vi), 120. Internet: <http://www.arkat-usa.org/ark/journal/2003/Varvoglis/AV-657A/AV-657A.htm>
- A. Vargolis, *Hypervalent iodine in organic synthesis*, Academic Press, San Diego, 1997.
- a) P. Kaźmierczak, L. Skulski, *Synthesis* 1995, 1027. b) P. Kaźmierczak, L. Skulski, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1997, 70, 219.
- V.V. Zhdankin, P.J. Stang, *Recent Developments in the Chemistry of Polyvalent Iodine Compounds*, *Chem. Rev.* 2002, 102, 2523.
- M.J. Peacock, D. Pletcher, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8995.
- T. Kitamura, M. Kotani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 3721.
- M. Ochiai, M. Toyonari, T. Sueda, Y. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 8421.
- M.F. Beringer, R.A. Falk, M. Karniol, I. Lillien, G. Masullo, M. Mausner, E. Sommer, *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 342.
- I. Masson, E. Race, *J. Chem. Soc.* 1937, 1718.
- M.F. Beringer, M. Drexler, E.M. Gindler, C.C. Lumpkin, *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 2705.
- A. Dibbo, L. Stephenson, T. Walker, W.K. Warburton, *J. Chem. Soc. B.* 1961, 2645.
- S. Gronowitz, B. Holm, *Synth. Commun.* 1974, 4, 63.
- F.M. Beringer, R.A. Nathan, *J. Org. Chem.* 1970, 35, 2095.
- F.M. Beringer, R.A. Nathan, *J. Org. Chem.* 1969, 34, 685.
- H.J. Frohn, wyniki niepublikowane (na podstawie [4]).
- J. Cornforth, D.D. Ridley, A.F. Sierakowski, D. Uguen, T.W. Wallace, P.B. Hitchcock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1982, 2317.
- C. Hartmann, V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1894, 27, 426.
- R.A. Wiley, M.A. Salter, *J. Med. Chem.* 1966, 9, 228.
- C. Willgerodt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* (a) 1897, 30, 56; (b) 1898, 31, 915.
- L. Skulski, P. Wroczyński, *Bull. Polish Acad. Sci., Chem.* 1999, 47, 231.
- A. Shah, V.W. Pike, D.A. Widdowson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1997, 2463.
- M.A. Carroll, V.W. Pike, D.A. Widdowson, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5393.
- A. Kryska, L. Skulski, *Molecules* 2001, 6, 875. Internet: <http://www.mdpi.org/molecules/papers/61100875.pdf>
- D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155.
- S.D. Meyer, S.I. Schreiber, *J. Org. Chem.* 1993, 59, 7549.
- H. Morales-Rijas, R.A. Moss, *Chem. Rev.* 2002, 102, 2497.