

JODOVE(I) SPOJINE: KATALIZATORJI ZA JODIRANJE ORGANSKIH MOLEKUL

Leon Bedrač

Doktorska disertacija
Mednarodna podiplomska šola Jožefa Stefana
Ljubljana, Slovenija, junij 2013

Komisija za oceno doktorske disertacije:

Izr. prof. dr. Stojan Stavber, predsednik, Inštitut Jožef Stefan, Jamova 39, 1000 Ljubljana

Prof. dr. Janez Plavec, član, Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana

Prof. dr. Peter Krajnc, član, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Smetanova ulica 17, 2000 Maribor

MEDNARODNA PODIPLOMSKA ŠOLA JOŽEFA STEFANA
JOŽEF STEFAN INTERNATIONAL POSTGRADUATE SCHOOL



Leon Bedrač

JODOVE(I) SPOJINE: KATALIZATORJI ZA JODIRANJE ORGANSKIH MOLEKUL

Doktorska disertacija

IODINE(I) COMPOUNDS: CATALYSTS FOR IODINATION OF ORGANIC MOLECULES

Doctoral Dissertation

Mentor: doc. dr. Jernej Iskra

Ljubljana, Slovenija, junij 2013

Kazalo

Uvod	1
1.1 Klasifikacija in narava vezi v trihalidih	2
1.2 Dihalojodati(I).....	3
1.2.1 Diklorojodati(I).....	3
1.2.1.1 Sinteza diklorojodatov(I)	4
1.2.1.2 Reaktivnost diklorojodatov(I).....	5
1.2.1.2.1 Jodiranje	5
1.2.1.2.2 Kloriranje	12
1.2.1.3 Oksidacije	14
1.2.2 Dibromojodati(I).....	16
1.2.3 Difluorjodati(I)	19
1.3 Dihalobromati(I).....	20
1.3.1 Diklorobromati(I)	20
1.3.2 Difluorobromati(I).....	23
1.4 Drugi mešani trihalidi.....	23
1.4.1 Dibromohalidi.....	23
1.4.2 Dijodohalidi	25
Namen dela	27
Materiali in metode	31
Rezultati in razprava	33
1.5 Študij oksidacije joda z vodikovim peroksidom	33
1.5.1 Eksperimentalni del	36
1.6 Kvarterni amonijevi diklorojodati(I).....	37
1.6.1 Študij sinteze z vodikovim peroksidom	37
1.6.2 Reaktivnost v reakcijah jodiranja	39
1.6.3 Eksperimentalni del	41
1.7 Diklorojodova(I) kislina kot jodirni reagent	45
1.7.1 Sinteza in lastnosti	45
1.7.2 Reaktivnost HICl_2 za jodiranje aromatskih spojin	46
1.7.3 Eksperimentalni del	51
1.7.4 Študij halogeniranja alkenov s HICl_2	63
1.7.5 Eksperimentalni del	69
1.8 Jodova(I) spojina v katalitskem oksidativnem jodiranju z $\text{I}_2/\text{H}_2\text{O}_2$	77
1.8.1 Eksperimentalni del	83
1.9 Študij sinteze in reaktivnosti drugih mešanih trihalidov	89
1.9.1 Sinteza, lastnosti in reaktivnost drugih dihalojodatov(I).....	89
1.9.2 Sinteza in reaktivnost dihalobromatov(I)	94
1.9.3 Eksperimentalni del	95

Zaključki.....	101
Zahvale	105
Literatura in viri.....	107
Kazalo slik	119
Kazalo tabel.....	121
Kazalo shem	123
Priloge	127

Povzetek

V okviru doktorske disertacije sem raziskoval uporabo vodikovega peroksida kot okoljsko sprejemljivega oksidanta za oksidativno jodiranje organskih molekul z jodom v prisotnosti halidnih ionov kot katalizatorjev za nastanek reaktivne jodove(I) species. Študiral sem reakcijski sistem jod/ vodikov peroksid/ kislina, kjer je jodova(I) spojina nastala pri uporabi kislin HCl ali HBr. V prisotnosti 4 ekvivalentov HCl se je jod kvantitativno oksidiral, ko sem reakcije izvajal v MeCN, TFE ali pod pogoji brez topila. Izmed različnih oblik H₂O₂ je bila najučinkovitejša 50-% vodna raztopina, saj je zadostoval že en ekvivalent oksidanta.

S to metodo sem sintetiziral kvarterne amonijeve diklorojodate(I) (Q⁺ICl₂⁻) tako, da sem najprej oksidiral jod s 50-% H₂O₂ v prisotnosti 4 ekvivalentov 37-% HCl in v drugi stopnji dodal stehiometrijsko količino kvarternih amonijeveh kloridov ali piridina. Študij reaktivnosti je pokazal, da so diklorojodati(I) učinkoviti reagenti za jodiranje aromatskih spojin in jodokloriranje alkenov v prisotnosti aktivatorja, tj. kisline ali fluoriranega alkohola. Na reaktivnost in stabilnost vpliva struktura kationa, saj so bili diklorojodati z manjšimi kationi bolj reaktivni in manj stabilni, med vsemi je bila najučinkovitejša piridinijeva sol.

Nadalje sem raziskal lastnosti in reaktivnost diklorojodove(I) kisline HICl₂, ki nastane pri oksidaciji I₂ s H₂O₂ v prisotnosti 4 ekvivalentov HCl. HICl₂ se je izkazal kot bolj učinkovit jodirni reagent od Q⁺ICl₂⁻, hkrati pa je uporaba tega reagenta bolj ekonomična, saj je edini stranski produkt reakcije HCl. Ker je HICl₂ stabilen v raztopini, sem predhodno pripravljeno raztopino direktno uporabil za jodiranje aromatskih spojin kot so anizoli, dimetoksibenzeni, fenoli in anilini. Reaktivnost sem moduliral z izbiro topila, tako da sem za bolj reaktivne substrate uporabil MeCN, za manj aktivirane pa fluorirani topili TFE in HFIP. Še posebej učinkovita je bila uporaba HICl₂ za adicije na nenasičene spojine. Reakcije v TFE so potekle izjemno hitro in regioselektivno, saj so kot edini produkti nastali jodo-kloro adukti. Pri študiju mehanizma sem ugotovil, da je narava intermedijata odvisna od vrste substrata.

Reakcijski sistem I₂/H₂O₂/4 HCl, v katerem se generira HICl₂, sem nadgradil v smeri okolju prijaznejše metode, saj sem za oksidativno jodiranje aromatskih spojin uporabil katalitske količine HCl. V tem sistemu so reakcije z bolj reaktivnimi substrati potekale preko ICl kot reaktivne species, z manj aktiviranimi pa je ICl prednostno reagiral s HCl v HICl₂, ki je manj reaktivna jodova(I) spojina. Katalitski sistem 0.5 I₂/0.5 H₂O₂/0.1 HCl sem uporabil za jodiranje aromatskih spojin, reaktivnost sistema sem ponovno kontroliral z izbiro topila.

Raziskal sem tudi možnost uporabe H₂O₂ za sintezo drugih mešanih trihalidov. Pripravil sem kvarterne amonijeve dibromo-jodate(I) tako, da sem pri oksidaciji joda s H₂O₂ namesto HCl uporabil HBr. Študij reaktivnosti je pokazal dvojno reaktivnost teh spojin za elektrofilno aromatsko substitucijo, saj sem dobil zmes bromo in jodo produktov, prednostno pa je poteklo bromiranje na *para* položaju. Difluorojodati(I) zaradi previsokega redukcijskega potenciala vodikovega peroksida za oksidacijo HF v F₂ nisem mogel pripraviti. Prav tako nisem mogel sintetizirati dihalobromatov(I) z direktno oksidacijo vodikovih halogenidov s H₂O₂.

Ključne besede: halogeniranje, oksidativno jodiranje, hipervalentna jodova spojina, diklorojodati(I), diklorojodova kislina, jod, vodikov peroksid, fluorirana topila, zelena kemija.

Abstract

The use of hydrogen peroxide as environmentally benign oxidant for the oxidative iodination of organic molecules with iodine in the presence of halide ions as catalysts for the formation of iodine(I) species was investigated. The study of the reaction system iodine/ hydrogen peroxide/ acid revealed the formation of iodine(I) compound when HCl or HBr were used as acids. In the presence of 4 equivalents of HCl iodine was quantitatively oxidized with hydrogen peroxide in MeCN, TFE or under solvent-free conditions. Quantitative oxidation of I_2 was achieved by various forms of H_2O_2 while the most effective one was 50% aqueous solution in equimolar amount to I_2 .

This method was applied for the synthesis of tetraalkylammonium or pyridinium dichloriodates(I) by the oxidation of I_2 with 50% H_2O_2 in the presence of 4 equivalents of 37% HCl followed by the addition of quaternary ammonium chlorides or pyridine. Study of the reactivity has shown that dichloriodates(I) in the presence of an activator, such as an acid or a fluorinated alcohol become effective reagents for the iodination of aromatic compounds as well as iodochlorination of alkenes. Reactivity and stability is depending on the structure of the cation, as dichloriodates with smaller cations were more reactive and less stable while $PyH^+ICl_2^-$ was the most effective one.

In addition, properties and reactivity of dichloriodic acid $HICl_2$, which is formed during the oxidation of iodine with H_2O_2 in the presence of 4 equivalents of HCl, was studied. $HICl_2$ was proven to be more powerful iodinating agent than $Q^+ICl_2^-$, while the use of this reagent is more economical, as the only reaction by-product is HCl. Since $HICl_2$ is stable in the solution, it can be used directly for iodination. Thus, aromatic compounds, such as anisoles, dimethoxybenzenes, phenols and anilines were efficiently iodinated. Reactivity was manipulated by the choice of the solvent using MeCN for more reactive substrates, while for less activated fluorinated solvents were used. Moreover, $HICl_2$ was shown to be excellent iodinating reagent toward unsaturated compounds. Reactions in TFE proceeded fast and regioselectively with the formation of iodo-chloro adducts. The study of the mechanism suggested that the nature of the intermediate depends on the type of the substrate.

Furthermore, the reaction system $I_2/H_2O_2/4HCl$, where $HICl_2$ is generated, was upgraded toward environmentally benign method by using catalytic amounts of HCl for oxidative iodination of aromatics. In this system, reactions with reactive substrates proceeded *via* formation of ICl as reactive species, while with less reactive compounds ICl reacted preferable with HCl to form $HICl_2$, which, however, is less reactive iodine(I) reagent. Catalytic system 0.5 I_2 / 0.5 H_2O_2 / 0.1 HCl was used for iodination of aromatic compounds and its reactivity was again modulated by the choice of the solvent.

Finally, the use of H_2O_2 for the synthesis of other mixed trihalides was investigated. Quaternary ammonium dibromiodates(I) were synthesized by using HBr instead of HCl for oxidation of iodine with H_2O_2 . In the study of their reactivity for electrophilic aromatic substitution dual halogenating nature was revealed since mixture of bromo and iodo products were obtained. On the other hand, difluoriodates(I) and dihalobromates(I) could not be prepared by employing H_2O_2 for oxidation of hydrogen halides due to high reduction potential and formation of non stable products.

Keywords: halogenation, oxidative iodination, hypervalent iodine compounds, dichloriodate(I), dichloriodic acid, iodine, hydrogen peroxide, fluorinated solvent, green chemistry.

Seznam kratic

"HICl ₂ "	=	raztopina HICl ₂ nastala po reakciji I ₂ /H ₂ O ₂ /4HCl
AcOH	=	ocetna kislina
Alk	=	alkil
Ar	=	aril
BABCO	=	1-benzil-4-aza-1-azoniabiciklo[2.2.2]oktan
Bn	=	benzil
bs	=	širok signal
BTEA	=	benziltriethylamonijev
BTMA	=	benziltrimetilamonijev
BTPP	=	benziltrifenilfosfonijev
Bu	=	butil
DBI	=	dibromojodat(I)
DCB	=	diklorobromat(I)
DCI	=	diklorojodat(I)
DFB	=	difluorobromat(I)
DFI	=	difluorojodat(I)
DMSO	=	dimetilsulfoksid
DPI	=	difeniljodonijev
ekv.	=	ekvivalent
EPR	=	elektronska paramagnetna resonanca
Et	=	etil
GC	=	plinska kromatografija
gCOSY	=	gradient Correlation Spectroscopy
gHMBC	=	gradient Heteronuclear Multiple Quantum Correlation Spetroscopy
gHSQC	=	gradient Heteronuclear Single Quantum Correlation Spetroscopy
HFIP	=	1,1,1,3,3,3-propan-2-ol
HPLC	=	tekočinska kromatografija visoke ločljivosti
HR-MS	=	masna spektroskopija visoke ločljivosti
IL	=	ionska tekočina
IR	=	infrardeča spektroskopija
KCE	=	kalijev 18-krona-6
Me	=	metil
MeCN	=	acetonitril
MeOH	=	metanol
mmol	=	milimol
MO	=	molekulska orbitala
MS	=	masna spektroskopija
NCS	=	<i>N</i> -klorosukcinimid
NIS	=	<i>N</i> -jodosukcinimid
NMR	=	nuklearna magnetna resonanca
Okt	=	oktil
OTMA	=	oktiltrimetilamonijev

pAk	=	poli[N-2-(aminoetil)akrilamido]trietilamonijev
pBTEA	=	polibenziltrietilamonijev
Ph	=	fenil
pPyH	=	poli[stiren-ko-(4-vinilpiridinijev)]
PTMA	=	feniltrimetilamonijev
<i>p</i> -TsOH	=	<i>para</i> -toluensulfonska kislina
Py	=	piridin
Q	=	kvarterni amonijev
SF	=	reakcijski pogoji brez topila (»solvent free«)
SPB	=	natrijev perborat
SPC	=	natrijev perkarbonat
s.t.	=	sobna temperatura
TAA	=	tetraalkilamonijev
TBA	=	tetrabutilamonijev
<i>t</i> -Bu	=	<i>terc</i> -butil
TDMP	=	tridecilmetilfosfonijev
TEA	=	tetraetilamonijev
TFA	=	trifluoroocetna kislina
TFE	=	2,2,2-trifluoroetanol
THF	=	tetrahidrofuran
TLC	=	tankoplastna kromatografija
TMA	=	tetrametilamonijev
TMS	=	tetrametilsilan
UHP	=	urea vodikov peroksid
UV	=	ultra-vijolična spektroskopija

Uvod

Kemija predstavlja snovi in njihove transformacije. Vse, kar je okoli nas, se spreminja po določenih kemijskih zakonih. V osnovi je kemija eksperimentalna znanost, vendar so kemiki že od nekdaj predpostavljali hipoteze in razvijali teorije, ki so bile v skladu z njihovimi spoznanji, hkrati pa so jim le-te utirale pot do novih idej. Odkritja prvih spojin in njihove aplikacije so bile v glavnem naključne, kemijske lastnosti molekul pa so pojasnjevali na osnovi empiričnih modelov. V 20. stoletju je kemija že tako napredovala, da je omogočala sintezo izbrane spojine in načrtovanje molekul s specifičnimi lastnostmi, npr. zdravilnih učinkovin. Danes razumevanje kemije izpopolnjujeta kvantna mehanika in razvoj računalniških tehnologij, vendar znanstveniki še vedno iščemo "originalne" ideje in nove metode, kako eno spojino pretvoriti v drug, bolj uporaben in boljši material. V organski kemiji razvoj novih metod vključuje tako sintezo reagentov, kakor tudi odkrivanje novih reakcijskih poti in mehanizmov, ki omogočajo poglobitev znanja o kemijskih lastnostih že obstoječih, predvsem pa novih spojin.

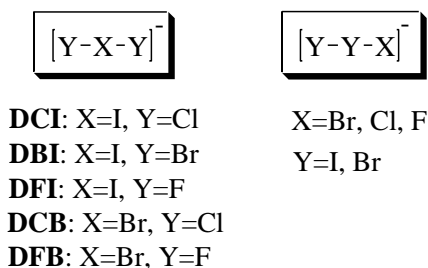
Ena izmed najbolj pomembnih reakcij v kemijskih laboratorijih je halogeniranje organskih spojin. Z vnosom atomov halogenov v ogljikovodikov skelet bistveno spremenimo fizikalne in kemijske lastnosti molekul. Na atomarnem nivoju se spremeni elektronska gostota v molekuli, zaradi elektronegativnega značaja halogenov pa se vez ogljik-halogen polarizira. Ogljikov atom zato občuti lokalni primanjkljaj elektronov, kar se odraža v njegovi težnji po vezavi z nukleofili. Ker so vezi ogljik-halogen, z izjemo fluora, šibkejšje od vezi ogljik-ogljik in ogljik-vodik, je potrebno dovesti manj energije, da te vezi razcepimo. Posledično so halogenirane spojine bolj reaktivne od ogljikovodikov in imajo veliko uporabno vrednost v organski kemiji, pa tudi v vsakdanjem življenju.[1,2] Zato reakcije halogeniranja zavzemajo visoko mesto po zaželenosti v kemijskih raziskavah, vendar so tradicionalne metode halogeniranja v številnih pogledih pomanjkljive. Problematične so tako za okolje kot tudi za človekovo zdravje. V nasprotju s halogeniranjem v naravi, ki razen fluoriranja večinoma poteka s halidi po oksidativni poti,[3] se reakcije halogeniranja v laboratoriju po navadi izvajajo z uporabo molekularnih halogenov, ki so nevarne, korozivne in strupene kemikalije. Kot reakcijski mediji se uporabljajo klorirana topila, reaktivnost pa se dodatno modulira z uporabo težkih kovin in močnih kislin. Zaradi tega je na področju halogeniranja potrebno razviti nove, okoljsko sprejemljivejše metode in reagente, ki bi omogočili sintezo organohalogenih spojin na preprost, a učinkovit način, hkrati pa bi zmanjšali količino odpadnih produktov.[4,5] Zaradi slabih nukleofilnih lastnosti halogenidnih ionov halogeniranje organskih spojin običajno poteka kot elektrofilna reakcija (substitucija, adicija). Elektrofilno halogeniranje poteka kot vezava atoma halogena, ki ima izražen delno pozitiven značaj, na molekulo substrata. V tem pogledu je za halofunkcionalizacijo zelo obetajoča kemija interhalogenih trihalidnih spojin, saj ima centralni halogen v teh molekulah elektrofilne lastnosti.

Trihalidi so anioni, ki jih sestavljajo različne kombinacije treh enakih ali različnih halogenov $[XYZ]^-$ (X, Y, Z= F, Cl, Br ali I). Na podlagi tega jih lahko razdelimo na homonuklearne $[X_3]^-$ in heteronuklearne ali mešane trihalide $[XYZ]^-$. Še posebej zanimivo je področje trihalidov z dvema enakima ligandoma, vezanima na centralni

halogen $[XY_2]^-$, saj so bile te spojine v preteklosti že večkrat uspešno uporabljene v organski sintezi kot halogenirni reagenti. Zaradi edinstvene narave vezi so trihalidi $[XY_2]^-$ pritegnili tudi precejšnjo pozornost fizikalnih kemikov za izračune kvantno-mehanskih parametrov, pa tudi za pridobitev spektroskopskih podatkov.

1.1 Klasifikacija in narava vezi v trihalidih

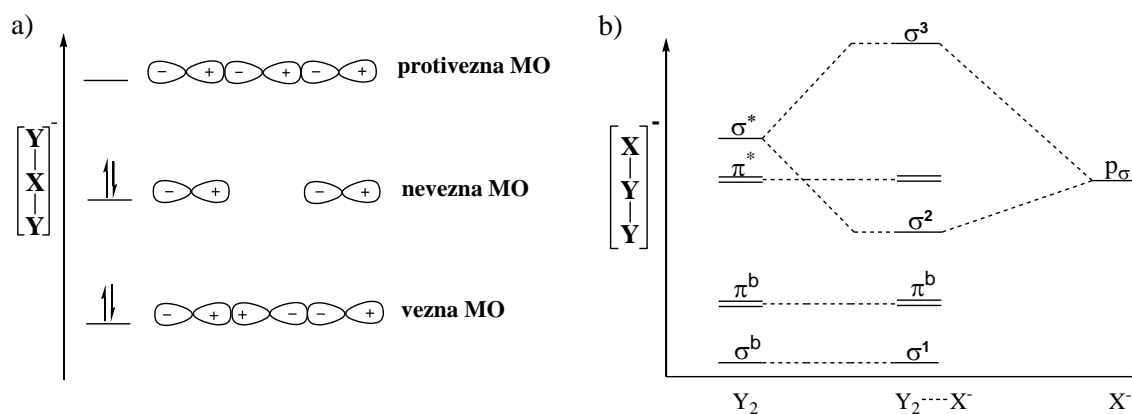
Glede na centralni ion lahko mešane trihalide $[XY_2]^-$ razdelimo v tri glavne skupine: dihalojodati(I), dihalobromati(I) in dihaloklorati(I). Četrta skupina teh molekul, tj. dihalofluorati(I), ni možna, saj je fluorov atom najbolj elektronegativen element in zato ne more tvoriti vezi z drugimi halogeni tako, da bi sam imel elektrofilen značaj. Te tri glavne skupine lahko nadalje klasificiramo v podskupine difluoro-, dikloro- in dibromohalogenidov(I). Na področju organske kemije so tako znane predvsem $[Y-X-Y]^-$ soli (Shema 1-1). Z razvojem supramolekularne kemije so se pojavili tudi podatki o $[Y-Y-X]^-$ spojinah (Shema 1-1), vendar je znanstvena literatura omejena na kvantne izračune in spektroskopske podatke.[6-10] Na drugi strani so dihalojodati(I) našli široko aplikativno vrednost v kemiji in zlasti diklorojodati(I) (DCI) predstavljajo pomembno skupino jodovih(I) reagentov v moderni organski sintezi.



Shema 1-1: Strukture mešanih trihalidnih ionov

Narava kemijske vezi v trihalidih $[XY_2]^-$ je bila v preteklosti predmet številnih študij in tako obstaja več modelov, ki pojasnjujejo interakcije med centralnim halogenom in njegovima halogenidnima ligandoma.[11] Hoffmann in sodelavci so poročali o sistematični teoretični analizi vezi v trihalidnih anionih, ki je bila zasnovana na osnovi kvalitativne teorije molekularskih orbital (MO) in računalniške tehnike DFT (*angl.* density functional theory).[12] Avtorji so pokazali, da si interakcije v trihalidnih spojinah lahko razlagamo na dva načina: kot elektronsko bogato tricentrično vez ali kot donor-akceptorske interakcije. V prvem modelu tvori centralni atom z ligandoma t.i. »hipervalentne« interakcije, kar se odraža v linearni tricentrični vezi, ki je daljša in šibkejša od običajne kovalentne vezi. Teorija molekularskih orbital (MO) razkriva, da čelno prekrivanje atomske orbitale centralnega halogena z dvema atomskima orbitalama enovalentnih halogenskih ligandov generira tri molekulske orbitale: vezno, nevezno in razvezno. Štirje elektroni zasedajo dva energijsko najnižja nivoja in zaradi polarizacije vezi je večina elektronske gostote na koncih triade Y-X-Y. Posledično ima centralni atom elektrofilni značaj (Shema 1-2, a).

Alternativni donor-akceptorski model, ki razlaga naravo vezi v trihalidih $[XY_2]^-$, pa je zasnovan na osnovi interakcij med orbitalnimi fragmenti, kjer je X⁻ donor elektronskega para (zasedena pσ-orbitala), medtem ko Y₂ fragment deluje s σ* MO kot akceptor teh elektronov (Shema 1-2, b).[11]



Shema 1-2: Narava vezi v trihalidih $[XY_2]^-$: (a) po teoriji MO, (b) po donor-akceptorskem modelu

Kitayama in Kikuchi sta študirala strukturo in disociacijo heteronuklearnih anionov $[XY_2]^-$ v plinasti fazi in v raztopinah z različnimi *ab initio* metodami. Ugotovila sta, da so $[Y-X-Y]^-$ in $[Y-Y-X]^-$ izomeri energijsko ugodnejši kakor $[X-Y-X]^-$ ter $[Y-X-X]^-$ anioni, kjer X predstavlja težji atom od Y.[13] V zadnjem času lahko interakcije v interhalogenskih spojinah zelo dobro pojasnimo tudi na osnovi t.i. halogenske vezi (XB), ki v splošnem predstavlja nekovalentne interakcije, katere vključujejo pozitivno regijo (σ -luknjo) na elektrostatski površini atomov halogenov. Tako v XY_2^- trihalidih teorija XB predlaga, da je na položaju centralnega atoma lahko izključno atom z višjim atomskim številom.[14]

1.2 Dihalojodati(I)

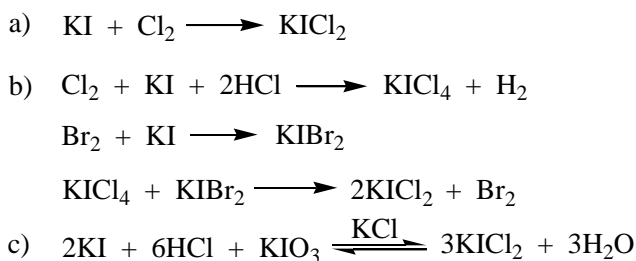
1.2.1 Diklorojodati(I)

Izmed vseh mešanih trihalidov so najbolj raziskani dihalojodati(I), znotraj teh pa večino publikacij zajema kemija diklorojodatov(I) (DCI). Prve študije o diklorojodatih(I) segajo v devetnajsto stoletje, vendar so bile te spojine kot halogenirni reagenti prvič uporabljene šele leta 1956, ko je Larsen s sodelavci poročal o uporabi kalijevega diklorojodata(I) ($KICl_2$) za jodiranje derivatov 3,5-diaminobenzojske kisline.[15] Od takrat pa vse do danes so bile sintetizirane številne soli diklorojodatov(I) z različnimi kationi, s katerimi so skušali doseči čim večjo reaktivnost teh jodovih(I) reagentov. Eno izmed najpomembnejših vlog v razvoju kemije DCI lahko pripišemo Kajigaeshiju, ki je leta 1987 sintetiziral benziltrimetilamonijev diklorojodat(I) ($Bn(Me_3)N^+ICl_2^-$, BTMA-DCI) in ga uporabil za jodiranje fenolov.[16] Kasneje so pripravili še benziltriethylamonijev analog ($Bn(Et_3)N^+ICl_2^-$, BTE-DCI), ki je pokazal podobno reaktivnost.[17] Kot nadgradnjo tema dvema reagentoma so razvili DCI, vezan na polimerni nosilec.[18,19] Kljub široki uporabnosti benziltrialkilamonijevih diklorojodatov(I) za elektrofilno aromatsko substitucijo pa je njihova reaktivnost omejena na substrate, ki so bolj reaktivni od benzilnih derivatov. Ta problem so rešili tako, da so benzilno skupino zamenjali z dodatno alkilno, in pojavili so se tetraalkilamonijevi diklorojodati(I). Pripravili so dva taka reagenta: tetrametilamonijev diklorojodat(I) ($Me_4N^+ICl_2^-$, TMA-DCI) in tetraethylamonijev diklorojodat(I) ($Et_4N^+ICl_2^-$, TEA-DCI), ki sta se oba izkazala kot zelo učinkovita jodirna reagenta.[20,21] Nenazadnje pa so reaktivnost diklorojodatov(I) modulirali z uporabo tetraalkilfosfonijevih ionov in kronskih etrov.[22,23]

Poleg splošnih kemijskih lastnosti in reaktivnosti so bili DCI deležni tudi precejšnjega zanimanja s strani kristalografov. Slednje se odraža v velikem številu publikacij s področja rentgenske strukturne analize soli diklorojodatov(I) s preprostimi ali kompleksnimi kationi (kronski etri, fenantrolinijeve soli, fosfonijeve soli,...).[24-30] Kristalne strukture vseh teh diklorojodatov so pokazale, da so kationi in anioni dobro definirani v kristalni mreži, v DCI anionu pa je centralni jodov atom koordiniran z dvema klorovima ligandoma tako, da tvori linearno tricentrično vez. Izkazalo se je tudi, da DCI ne tvorijo dimerov, trimerov ali drugih aglomeratov v trdnem stanju.[22,23]

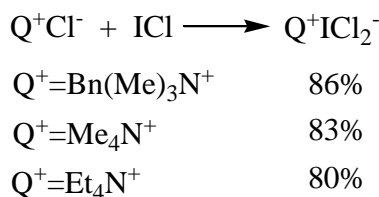
1.2.1.1 Sinteza diklorojodatov(I)

Prva metoda za sintezo diklorojodatov zajema uporabo molekularnih halogenov kot oksidantov. $KICl_2$ so pripravili tako, da so v vodno raztopino kalijevega jodida (KI) uvajali molekularni klor.[31] Isti reagent so pripravili tudi preko kalijevega tetraklorojodata in dibromojodata, ki so ju dobili z oksidacijo KI s Cl_2 in Br_2 . [32] Za sintezo $KICl_2$ so kot oksidant uporabili tudi kalijev jodat(V) v prisotnosti KI in kloridnih ionov (Shema 1-3).[15]



Shema 1-3: Priprava $KICl_2$

Kljub temu da obstaja več načinov priprave $KICl_2$, se za sintezo DCI uporabljata predvsem dva postopka. Pri prvi metodi se kot vir jodovih atomov uporablja jod klorid (ICl), ki se v prisotnosti kvarternih amonijevih ali fosfonijevih kloridov pretvori v soli diklorojodatov(I) ($Q^+ICl_2^-$). Ta postopek je kot prvi uporabil Kajigaeshi za sintezo BTMA-DCI tako, da je raztopini ICl v diklorometanu po kapljicah dodajal vodno raztopino benziltrimetilamonijevega klorida in po standardnem postopku izolacije izoliral rumen kristaliničen BTMA-DCI.[16] Kasneje so po enakem postopku pripravili še tetraalkilamonijeve DCI (Shema 1-4).[21]

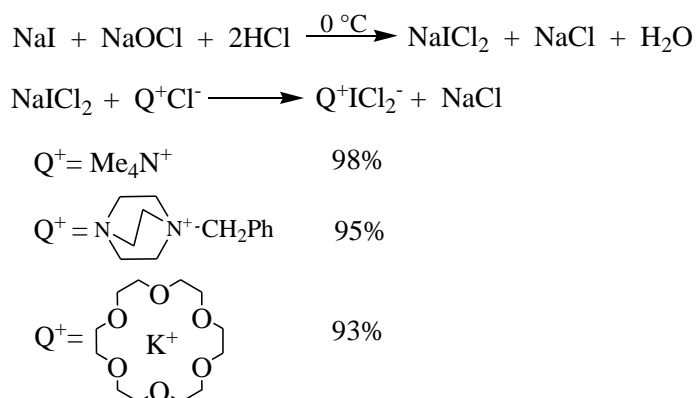


Shema 1-4: Sinteza diklorojodatov(I) z jod kloridom (ICl)

Z uporabo ICl so sintetizirali tudi obnovljive diklorojodate(I), tako da so polimerni nosilec najprej klorirali in ga nato obdelali z ICl v kislem mediju,[19,33] medtem ko so DCI, vezan na poliakrilamid, pripravili z oksidacijo ustreznega jodida z molekularnim klorom.[34] Čeprav je jod klorid zelo primeren za sintezo diklorojodatov(I), ima tudi številne pomanjkljivosti, predvsem je problematična njegova korozivna narava, težavno ravnanje in nestabilnost, saj disproporcionira v Cl_2 in I_2 .

Pri drugi metodi so se izognili direktni uporabi ICl in namesto tega so jodid ali jod oksidirali z natrijevim hipokloritom ($NaClO$). V prisotnosti dveh ekvivalentov HCl je tako nastal natrijev diklorojodat(I) ($NaICl_2$), ki je po izmenjavi kationov med natrijevimi

ioni in ustrezno bazo omogočil tvorbo $Q^+ICl_2^-$ (Shema 1-5).[20]



Shema 1-5: Priprava diklorojodatov(I) z NaOCl

1.2.1.2 Reaktivnost diklorojodatov(I)

Številne študije so pokazale, da so DCI učinkoviti reagenti za jodofunkcionalizacijo organskih spojin. Najpogosteje so bili uporabljeni za jodiranje različnih aromatskih spojin na benzenovem obroču. Dobre lastnosti diklorojodatov(I) za jodiranje so izkoristili tudi za pretvorbe heterocikličnih spojin, enamionov, alkenov in bioaktivnih molekul. Poleg aktivnosti za elektrofilno jodiranje so DCI pokazali tudi reaktivnost za kloriranje karbonilnih spojin na α -mestu. Nenazadnje so te reagente uporabili tudi za oksidacije različnih alkoholov, aldehydov, sulfidov, α -hidroksi-, amino- in tiokislin. Za vse našete transformacije je značilno, da je reaktivnost DCI reagenta odvisna od strukture kationa ter tudi od reakcijskega medija, ki olajša nastanek elektrofilne species.

1.2.1.2.1 Jodiranje

Najbolj pogosto uporabljen reagent za elektrofilno jodiranje aromatskih molekul iz skupine diklorojodatov(I) je BTMA-DCI. Za jodiranje deaktiviranih fenolov z BTMA-DCI je bila potrebna aktivacija z $NaHCO_3$ (Tabela 1-1, vnos 1), ki je omogočil tvorbo fenolata. Pri jodiranju fenolov, ki so vsebovali elektron donorske skupine, pa so uporabili kalcijev karbonat ($CaCO_3$), saj je bila aktivacija z $NaHCO_3$ premočna in je poleg jodiranja potekla tudi oksidacija v benzofenon. Metil substituirane fenole so na ta način jodirali na *orto* ali *para* mesto s 63-91-% izkoristkom, z dvema ekvivalentoma reagenta pa so selektivno nastali dijodo fenoli z visokimi izkoristki.[16] Jodiranje anilinov je potekalo podobno, prisotnost bazičnih $NaHCO_3$ in $CaCO_3$ je omogočila nevtralizacijo sproščenega HCl.[35] V obeh primerih so kot reakcijski medij uporabili kombinacijo CH_2Cl_2 in MeOH. Prisotnost slednjega je bila ključnega pomena za potek reakcije, saj je omogočil nastanek reaktivne jodove species metil hipojodita (CH_3OI).

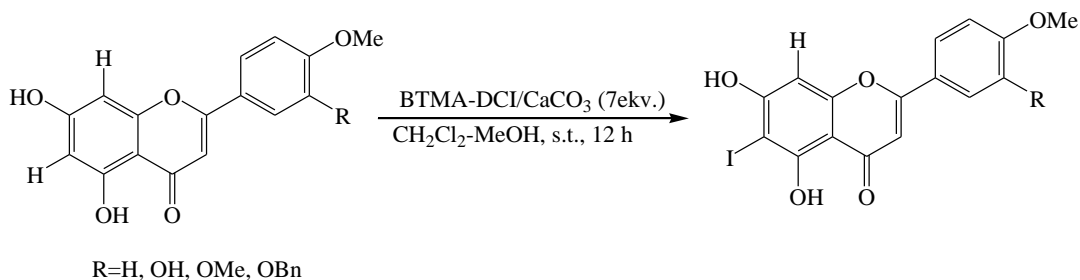
Kasneje so za jodiranje fenolov in anilinov uporabili polimerno vezana benziltriethylamonijev diklorojodat(I) (pBTEA-DCI) in poli[N-2-(aminoetil)akrilamido]triethylamonijev diklorojodat(I)] (pAk-DCI) pod enakimi reakcijskimi pogoji. Jodiranje anilinov je bilo manj učinkovito, medtem ko se je pri reakcijah s fenoli izboljšala selektivnost, saj so izolirali izključno monojodirane produkte, jodiranje je poteklo na *para* mesto (Tabela 1-1, vnos 4-7).[18,36] Za jodiranje anilinov so uporabili tudi BTE-DCI v prisotnosti $NaHCO_3$. Reakcije so izvajali v MeOH, nastali pa so monojodirani produkti z višjimi izkoristki kot z uporabo tega reagenta vezanega na polimerni nosilec (pBTEA-DCI) (Tabela 1-1, vnos 8). Regioselektivnost na *para* položaju se je izboljšala, kadar so reakcijsko temperaturo znižali na $0^\circ C$. [17] Selektivno sintezo 4-jodofenola pa so dosegli z uporabo poli[stirenko-(4-vinilpiridinijevega diklorojodata(I))] (pPyH-DCI) (Tabela 1-1, vnos 9).[19]

Tabela 1-1: Primerjava reaktivnosti DCI reagentov v reakcijah jodiranja^a

Vnos	DCI	Substrat	Produkti	Razmerje DCI: substrat	Čas [h]	Izkoristek [%]
1		Fenol	Trijodofenol	3:1 ^b	7	72
2	BTMA-DCI	Anilin	4-Jodoanilin	1:1	5	94
3		Anilin	2,4-dijodoanilin	2:1	2	75
4	pBTEA- DCI	Fenol	Trijodofenol	3:1	6	80
5		Anilin	4-Jodoanilin	2:1	9	65
6	pAk-DCI	Fenol	Trijodofenol	3:1	3	79
7		Anilin	4-jodoanilin	2:1	5	79
8	BTE-DCI ^c	Anilin	4-Jodoanilin	1:1	np ^d	99
9	pPyH-DCI ^c	Fenol	4-Jodofenol	1.1:1	4.5	60

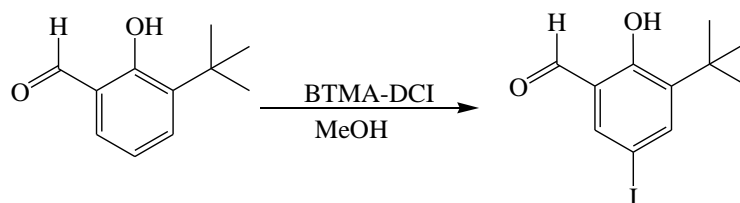
^aReakcijski pogoji: CH₂Cl₂-MeOH (5:2), 30 °C, CaCO₃. ^bUporaba NaHCO₃. ^cReakcijski pogoji: MeOH, 0 °C ^dnp=ni podan. ^eReakcijski pogoji: AcOH, 50 °C.

Jodiranje v reakcijskem sistemu MeOH-CH₂Cl₂-CaCO₃ z BTMA-DCI je proučeval tudi Quintin s sodelavci. Poročali so o regioselektivnem jodiranju bioaktivnih 5,7-dioksigenirah flavonov na mestu 6 na biflavonskem skeletu (Shema 1-6).[37]

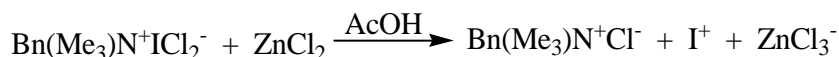


Shema 1-6: Jodiranje 5,7-dioksigenirah flavonov z BTMA-DCI

V prisotnosti NaHCO₃ je bil ta reagentni sistem učinkovit pri jodiranju enaminonov. Jodiranje je poteklo selektivno na mestu α ob karbonilni skupini enaminona.[38] Klenke je študiral reaktivnost BTMA-DCI za jodiranje kaliks[4]enov s prostimi fenolnimi skupinami v mešanici topil CH₂Cl₂-MeOH,[39] Görl s sodelavci pa je neodvisno objavil sintezo 3-*tert*-butil-5-jodosalicilaldehida z uporabo BTMA-DCI v MeOH (Shema 1-7).[40]

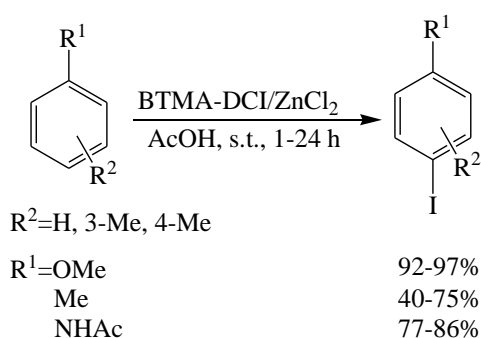
Shema 1-7: Sinteza 3-*tert*-butil-5-jodosalicilaldehida z BTMA-DCI

Drugi način aktivacije BTMA-DCI v reakcijah elektrofilne aromatske substitucije je uporaba cinkovega klorida (ZnCl₂). V očetni kislini (AcOH) je nastal kompleks ZnCl₂ z BTMA-DCI in tako so kot reaktivno jodovo species predpostavili kompleks [Bn(Me₃N)⁺[ZnCl₄]²⁻I⁻ (Shema 1-8).



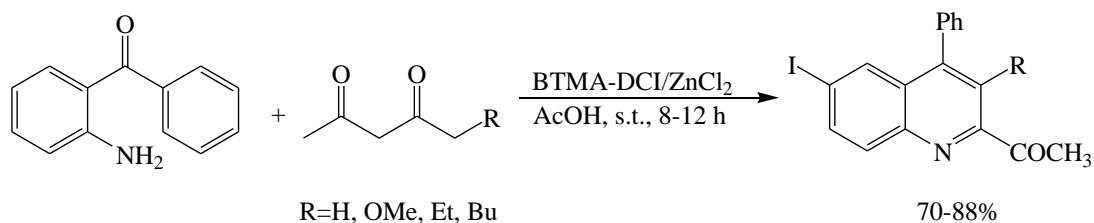
Shema 1-8: Nastanek reaktivne jodove species med BTMA-DCI in ZnCl_2 v AcOH

Kajigaeshi in sodelavci so objavili več publikacij, v katerih so poročali o reaktivnosti BTMA-DCI za jodiranje aromatskih spojin pri teh pogojih.[41-44] Jodiranje anizolov je bilo selektivno in monojodirani produkti so nastali z 92-97-% izkoristkom. Reaktivnost alkil substituiranih benzenov je bila manjša, saj je jodiranje mezitilena poteklo s 40-% pretvorbo, *p*-jodoksilen pa je nastal le z 20-% izkoristkom. Acetanilidi so bili reaktivnejši, saj so bili izkoristki višji od 77 %, z dvema ekvivalentoma reagenta pa so selektivno nastali tudi dijodo produkti (Shema 1-9). Jodiranje tiofenovih derivatov je bilo zaradi občutljivosti substratov za elektrofilno aromatsko substitucijo neselektivno in nastale so zmesi mono-, di- in polijodo produktov. Stopnjo jodiranja je določalo razmerje med BTMA-DCI in substratom, hkrati se je z večanjem števila jodovih atomov na tiofenskem obroču nižala konverzija.



Shema 1-9: Jodiranje aromatskih spojin z BTMA-DCI in ZnCl_2 v AcOH

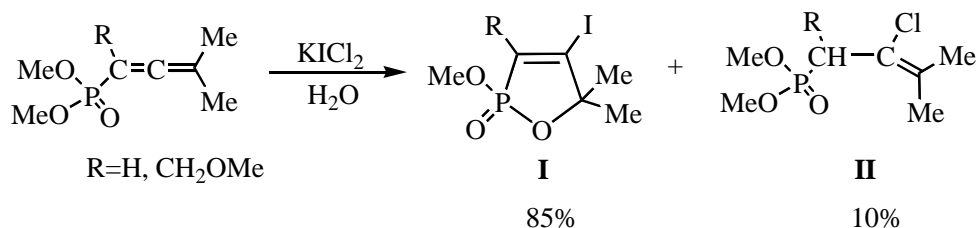
Wu in sodelavci so reaktivnost BTMA-DCI v prisotnosti ZnCl_2 uporabili za sintezo farmakološko aktivnih 6-jodokinolinov po t.i. principu »one pot synthesis«. Ključen korak pri teh reakcija je bil s ZnCl_2 katalizirana Friedlandrova kondenzacija med 2-aminobenzofenonom in α -metilen karbonilnimi spojinami (Shema 1-10).[45]



Shema 1-10: Sinteza 6-jodokinolinov

Poleg BTMA-DCI je v literaturi največkrat omenjen diklorojodat za jodiranje organskih spojin KICl_2 . Čeprav je Larsen že leta 1956 pokazal, da je ta reagent učinkovit pri jodiranju aromatskih spojin,[15] je vprašanje o reaktivni naravi KICl_2 ostalo odprto vse do leta 1995. Takrat je Zefirov s sodelavci objavil študijo, v kateri je poročal, da lahko KICl_2 uporabimo kot sintezni ekvivalent ICl , kjer je edini stranski produkt KCl . [32] To dejstvo je botrovalo k širšemu zanimanju za uporabo KICl_2 kot elektrofilnega jodirnega sredstva, še posebej pri reakcijah jodokloriranja alkenov. Poglobljeno študijo o kemijskih lastnostih KICl_2 so naredili s fosforiliranimi aleni. Reakcija KICl_2 z O,O-dimetil 3-metil-1,2-butadienilfosfonatom v kloroformu je vodila do nastanka 4-jodo- Δ^3 -1,3-oksafosfolona (**I**) s 85-% izkoristkom. Manjšinski produkt pri tej reakciji je bil tudi O,O-dimetil 2-kloro-3-metil-2-butenilfosfonat (**II**) (10%), ki je nastal kot posledica nukleofilnega napada kloridnega aniona na α,β -nenasičeni del

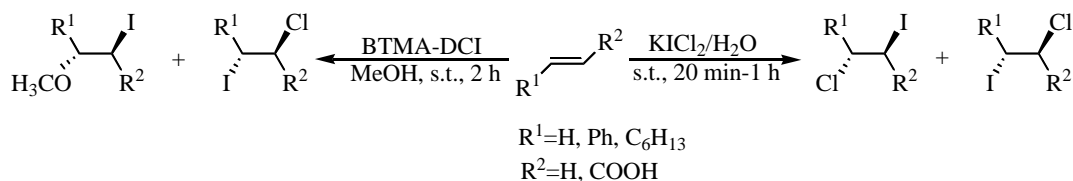
molekule, ki mu je sledila deprotonacija intermediata.[46] Podobne rezultate so dobili, ko so kot substrat uporabili 1-metoksi-2,3-pentadien-2-fosfonat (Shema 1-11).[47]



Shema 1-11: Reakcija KICl_2 s fosforiliranimi aleni

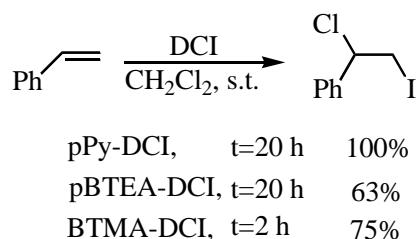
Ruski kemiki so objavili več publikacij, kjer so uporabili KICl_2 za jodokloriranje nenasičenih spojin. Visoke pretvorbe so bile dosežene tako v vodnem mediju kakor tudi v organskih topilih (CCl_4 , CHCl_3), vendar reakcije niso bile regioselektivne. Dobili so zmesi jodokloriranih produktov, medtem ko je pri reakciji s cimetovo kislino nastal jodohidrin.[32] Trden KICl_2 so uporabili za kvantitativno jodokloriranje *trans* stilbena, tako da so reakcijsko zmes trdnih KICl_2 in substrata mešali z reakcijskim mlinom na kroglice brez prisotnosti topila.[48]

Kajigaeshi je reaktivnost BTMA-DCI za adicijo na alkeni študiral v dveh topilih: CH_2Cl_2 in MeOH. Reakcije v CH_2Cl_2 so potekale kot *anti* adicije ICl na dvojno vez in jodoklorirani produkti so nastali regioselektivno. V MeOH se je selektivnost izgubila in poleg jodo-kloro aduktov so nastali tudi metoksi substituirani produkti zaradi nukleofilne vključitve MeOH v karbokationski intermediat (Shema 1-12).[49]



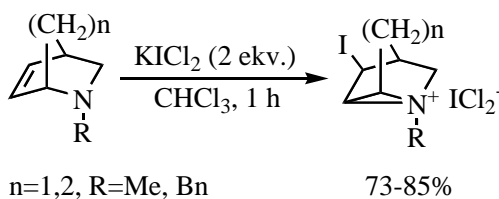
Shema 1-12: Jodofunkcionalizacije alkenov s KICl_2 in BTMA-DCI

Za adicije na nenasičene spojine so uporabili tudi polimerno vezana reagentna pBTEA-DCI in pPyH-DCI v CH_2Cl_2 . Reakcije so potekale po Markovnikovem pravilu stereospecifično kot *trans* adicije ICl na dvojno vez. Jodokloriranje reaktivnih substratov, kot so stiren, fenilaceten, 1,2-dihidronaftalen in inden, je s pPyH-DCI poteklo kvantitativno že po 2 urah. Na drugi strani so pBTEA-DCI uporabili za jodofunkcionalizacijo derivatov akrilne kisline in jodoklorirani produkti so nastali z 59-74-% izkoristkom. Primerjava reaktivnosti DCI reagentov za jodofunkcionalizacijo stirena je prikazana na Shemi 1-13.[33,49,50]



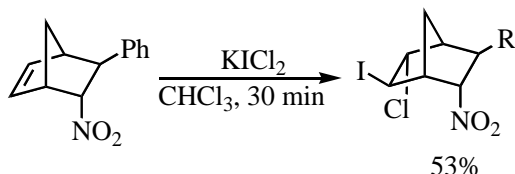
Shema 1-13: Primerjava reaktivnosti DCI reagentov za jodokloriranje stirena

Zelo zanimive rezultate so dobili tudi pri jodokloriranju azabicikličnih olefinov s KICl_2 . Reakcije z 2 ekvivalentoma reagenta v ledeno mrzlem CHCl_3 so potekle do nastanka kvarternih amonijevih DCI (Shema 1-14).[51]



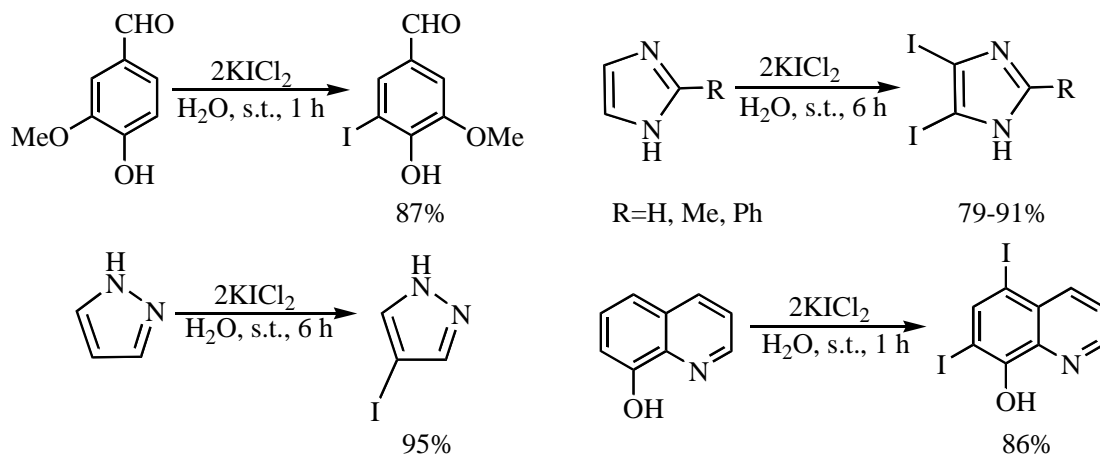
Shema 1-14: Reakcije azabickličnih olefinov s KICl_2 v CHCl_3

V podobni reakciji jodokloriranja 5-endo-nitronorbornenov pa je z enim ekvivalentom KICl_2 v CHCl_3 potekla adicija na dvojno vez, tako da se je elektrofil vezal na tisti ogljikov atom ob dvojni vezi, ki je bliže nitro skupini (Shema 1-15).[52]



Shema 1-15: Jodokloriranje norbornenov s KICl_2

Pri študiju reaktivnosti KICl_2 v vodnem mediju za elektrofilno aromatsko substitucijo so ugotovili, da je ta reagentni sistem bolj uporaben, kot je bilo znano v literaturi. Garden je poročal o jodiranju heterocikličnih in aromatskih spojin, kot sta vanilin in pirazol. Topnost substratov so povečali z dodatkom MeOH , končni rezultat reakcije pa je bil odvisen od vrstnega reda dodajanja reagentov v vodni medij. Na podoben način so kinoloni in 2-substituirani imidazoli reagirali do ustreznih jodiranih produktov pod milimi reakcijskimi pogoji (Shema 1-19).[53]



Shema 1-16: Jodiranje heterocikličnih spojin s KICl_2 v vodnem mediju

Vatsadze je razvil novo kemoselektivno metodo za sintezo dijodo- in trijodoanilina z uporabo KICl_2 v razredčeni raztopini HCl . Oba produkta sta nastala selektivno iz anilina v enostopenjski reakciji, stopnjo jodiranja pa so kontrolirali z razmerjem množin med KICl_2 in substratom.[54]

Novе smernice v kemiji, ki so se pojavile konec 20. stoletja in so znane pod izrazoma »zelena« kemija oz. kemija za trajnostni razvoj, so v ospredje postavile težnje po uporabi manj nevarnih in strupenih kemikalij, povečanju atomske ekonomičnosti reakcij in zmanjšanju količine odpadnega materiala. V kemiji DCI se je to odražalo v sintezi novih reagentov, ki so omogočili bodisi preprostejšo izvedbo reakcij bodisi so jih lahko po koncu reakcije regenerirali. Kot alternativa organskim topilom kot reakcijskim medijem so se začeli uveljavljati reakcijski pogoji brez uporabe topila (*angl.* solvent

free) in reakcije v ionskih tekočinah.

Topnost $KICl_2$ v organskih topilih so povečali tako, da so pripravili kompleks s kronskim etrom $[K(C_{12}H_{24}O_6)]^+[ICl_2]^-$ (KCE-DCI). Ta reagent so uporabili za jodiranje anilinov in fenolov pod milimi reakcijskimi pogoji, aktivacijo pa so dosegli s $CaCO_3$. Reakcije jodiranja anilinov so kontrolirano potekle do nastanka monojodo produktov z uporabo 2 ekvivalentov reagenta ob prisotnosti $CaCO_3$ v MeCN. Aniline z elektron donorskimi skupinami so kvantitativno pretvorili do ustreznih aril jodidov, medtem ko so bili substrati z elektron akceptorskimi skupinami manj reaktivni. V obeh primerih je jodiranje prednostno poteklo na *para* mesto. Na drugi strani so bile reakcije s fenoli nekontrolirane in nastali so polijodo produkti. Stopnjo jodiranja in regioselektivnost so uravnavali z zamenjavo $CaCO_3$ z bolj topnim kalijevim karbonatom (K_2CO_3) (Tabela 1-2).[22]

Lastnosti DCI reagentov so skušali izboljšati tudi z uporabo fosfonijevih kationov, ki so bolj polarizabilni in imajo nižjo vezno energijo od amonijevih ionov. V ta namen so sintetizirali benziltrifenilfosfonijev diklorojodat(I) ($Bn(Ph_3)P^+ICl_2^-$, BTPP-DCI) in njegovo reaktivnost študirali na fenolih kot modelnih substratih. Reakcije so izvajali v zmesi topil CH_2Cl_2 -MeOH (3:1) v prisotnosti $NaHCO_3$. Izkoristki jodiranih produktov so bili višji kot z uporabo KCE-DCI (Tabela 1-2).[23]

Tabela 1-2: Jodiranje fenolov in anilinov s KCE-DCI in BTPP-DCI^a

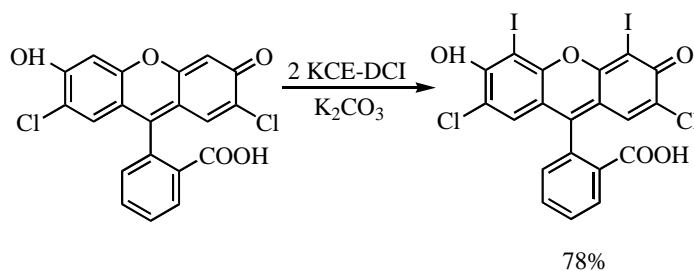
Substrat	Produkti	Reakcijski pogoji	Izkoristek ^b [%]	
			KCE-DCI	BTPP-DCI
2-Metilfenol	4-Jodo-2-metilfenol, 4,6-dijodo-2-metilfenol	25 °C, 4 h	61, 37	70 ^c
2,6-Dimetilfenol	4-Jodo-2,6-dimetilfenol	25 °C, 6 h	64	82 ^d
4-Bromofenol	4-Bromo-2,6-dijodofenol	50 °C, 12 h	51	85 ^c
N-Metilanilin	4-Jodo-N-metilanilin	25 °C, 2 h	75	/
N,N-Dimetilanilin	4-Jodo-N,N-dimetilanilin	25 °C, 6 h	65	/
2-Bromoanilin	2-Bromo-4-iodoanilin	50 °C, 12 h	72	/

^a1 mmol substrata, 2 mmol KCE-DCI, 2 mmol $CaCO_3$ ali K_2CO_3 , 5 mL MeCN.

^bIzkoristek izoliranega produkta. ^c2 mmol substrata, 4.1 mmol BTPP-DCI, 2g $NaHCO_3$.

^d2 mmol substrata, 2.05 mmol BTPP-DCI, 2g $NaHCO_3$.

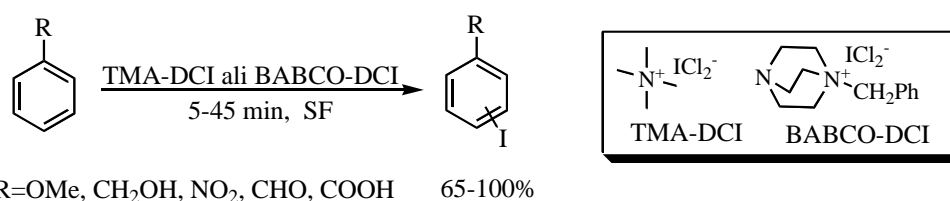
Učinkovitost KCE-DCI za elektrofilno jodiranje se je pokazala tudi pri jodiranju 2,7-diklorofluorosceina. Z dvema ekvivalentoma reagenta je poteklo kvantitativno in selektivno dijodiranje na tisti del aromatskega jedra, ki je bolj elektronsko bogat (Shema 1-17).[22]



Shema 1-17: Jodiranje 2,7-diklorofluorosceina s KCE-DCI v prisotnosti K_2CO_3

Kljub široki uporabnosti $KICl_2$ ter benzil vsebujočih DCI v organskih sintezah je reaktivnost teh reagentov omejena na aktivirane aromatske spojine in spojine, ki

vsebujejo reaktivno karbonilno skupino. Poleg tega so za učinkovito jodofunkcionalizacijo potrebovali presežke reagenta in tudi aktivacijo (npr. ZnCl_2 v AcOH), reakcije pa so izvajali pod ostrimi reakcijskimi pogoji, kar je zmanjšalo selektivnost jodiranja. Zaradi tega so razvili bolj univerzalne in cenejše tetraalkilamonijeve diklorojodate(I) (TAA-DCI). Prva znana taka spojina je 1-benzil-4-aza-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktanov diklorojodat(I) (BABCO-DCI). Bolj široko uporabljena reagenta iz te skupine jodovih(I) spojin pa sta tetrametilamonijev diklorojodat(I) (TMA-DCI) in njegov tetraetilni analog TEA-DCI. Hajipour je uporabil BABCO-DCI in TMA-DCI za jodiranje aktiviranih ter tudi deaktiviranih aromatskih molekul. Reakcije je izvajal brez uporabe topila (SF) tako, da je v keramični terilnici ekvimolarno zmes reagenta in substrata zmešal s pestičem v homogeno pasto in to zmes pustil stati pri sobni temperaturi. Jodiranje je poteklo izjemno hitro, saj so aktivirani areni reagirali že v 20 minutah, medtem ko je za kvantitativne pretvorbe deaktiviranih spojin potreboval le 30-45 minut (Shema 1-18).[20,55]



Shema 1-18: Jodiranje aromatskih spojin z BABCO-DCI in TMA-DCI pod SF pogoji

Učinkovitost TAA-DCI pod milimi reakcijskimi pogoji, o kateri je poročal Hajipour, je spodbudilo skupino Filimonova, da bi uporabnost tega reakcijskega sistema razširili. Najprej so pripravili TMA-DCI in TEA-DCI po drugi sintezni poti (iz ICI) in nato ta dva reagenta skušali uporabiti za jodiranje aromatskih spojin pod pogoji brez topila. V reakciji z nitrobenzenom so ugotovili, da pod temi pogoji TMA-DCI in TEA-DCI nista reaktivna. Niti anizol ni reagiral pod temi pogoji. Tako so za aktivacijo uporabili žveplovo kislino (H_2SO_4), ki se je izkazala za zelo učinkovit aktivator. Predpostavili so, da v žvepleno kislem mediju nastane reaktivna jodova species $[\text{HOSO}_3^-][\text{I}^+]$ oz. njena protonirana oblika $\text{HOSO}(\text{OH}^+)\text{OI}$. Ugotovili so tudi, da se reaktivnost TAA-DCI v žveplovi kislini znatno poveča ob dodatku stehiometrijskih količin srebrovega sulfata (Ag_2SO_4). Pri teh reakcijskih pogojih je uporaba TMA-DCI in TEA-DCI omogočila učinkovito in selektivno jodiranje deaktiviranih benzenovih derivatov (Tabela 1-3).[21]

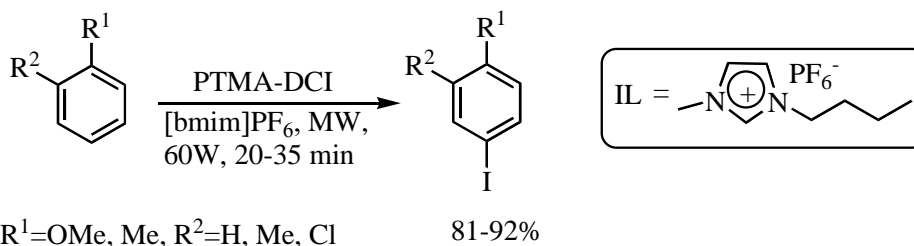
Kasneje je Brasholz poročal tudi o učinkovitosti sistema TMA-DCI/ NaHCO_3 v CH_2Cl_2 pri sintezi 6-jodoizokumarinov.[56]

Tabela 1-3: Jodiranje aromatskih spojin z $Alk_4N^+ICl_2^-$ v $H_2SO_4^a$

Substrat	Produkti	T [°C]	Čas [min]	Izkoristek ^b [%]
4-Nitroanilin	2-Jodo-4-nitroanilin	20	20	76
4-Nitrotoluen	2-Jodo-4-nitrotoluen	100	50	85
Nitrobenzen	3-Jodonitrobenzen ^c	20	15	90
Nitrobenzen	3-Jodonitrobenzen ^d	20	15	88
2-Jodobenzojska kislina	2,5-Dijodobenzojska kislina ^c	20	20	61
Benzamid	3-Jodobenzamid	20	20	56
Antrakinon	2-Jodoantrakinon ^c	100	20	73

^aMnožinsko razmerje substrat: $Me_4N^+ICl_2^-$ =1:2, ^bIzkoristek izoliranega produkta. ^c2 ekv. Ag_2SO_4 . ^dReakcija z 2 ekv. $Et_4N^+ICl_2^-$ =1:2 in $AgSO_4$ (2 ekv.).

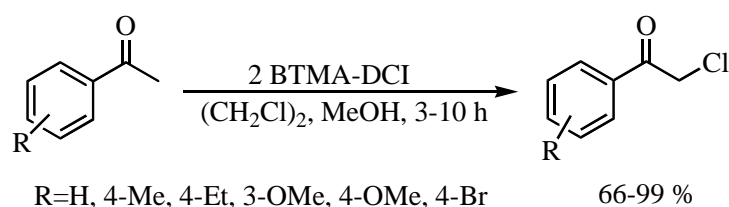
V organski sintezi so vedno večje pozornosti postale deležne ionske tekočine kot alternativni reakcijski medij. V ta namen so pripravili feniltrimetilamonijev diklorojodat(I) ($Ph(Me_3)N^+ICl_2^-$, PTMA-DCI) in ga v raztopini 1-butil-3-metilimidazolijevega heksafluorofostata ($[bmim]PF_6$) uporabili za selektivno jodiranje aktiviranih arenov. Aktivacijo so dosegli tako, da so reakcijsko zmes segrevali z mikrovalovi pri 100 °C (Shema 1-19).[57]



Shema 1-19: Jodiranje aromatskih spojin s PTMA-DCI v ionskih tekočinah

1.2.1.2.2 Kloriranje

Kljub temu da ima jodov atom v DCI izražen delno pozitiven značaj, se je v literaturi pojavilo več študij, kjer so poročali o kloriranju pri reakcijah z DCI reagenti. Kloriranje je potekalo predvsem na substratih, ki so vsebovali karbonilno skupino, največkrat uporabljen reagent pa je bil BTMA-DCI. Že Kajigaeshi je poročal o nastanku α -kloroacetilnih ketonov pri reakcijah med acetofenoni in BTMA-DCI v refluxu dikloroetana in MeOH (Shema 1-20). Ker so bili izkoristki pri sintezah zelo visoki, so to metodo začeli uporabljati za kloriranje aromatskih ketonov namesto tradicionalnih Friedel-Craftsovega ali Arndt-Eistertovega kloriranja.[58]

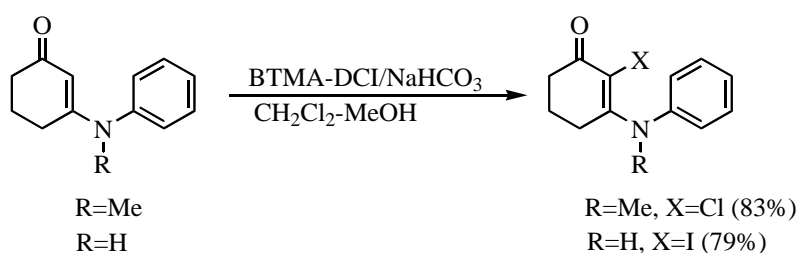
Shema 1-20: α -Kloriranje acetofenonov z BTMA-DCI

D'Auria s sodelavci je med poskusom sinteze 5-jodofuran-2-karbaldehidov z BTMA-DCI v prisotnosti $ZnCl_2$ opazil, da je kot stranska reakcija poteklo kloriranje. Ker se rezultati niso ujemali s študijo Kajigaeshija,[42] zlasti pa z nastankom kompleksa

$[\text{Bn}(\text{Me}_3\text{N})^+][\text{ZnCl}_4]^{2-}\text{I}^+$, so ponovili eksperimente s tiofenovimi derivati. Dobili so kompleksno zmes jodiranih in kloriranih produktov. Podobno so opazili pri reakcijah tienil ketonov in furanov v AcOH, kjer je poteklo kloriranje kot glavna reakcija.[59]

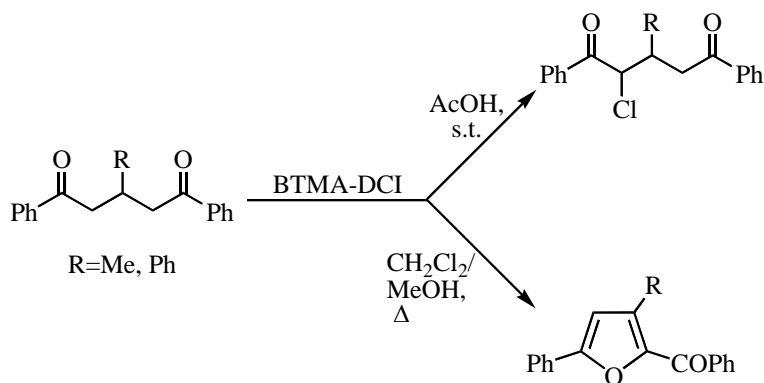
Croche je objavil študijo o selektivnem kloriranju acetopirolov na α mesto z uporabo BTMA-DCI v tetrahidrofuranu. Reakcije so potekle že pri sobni temperaturi in α -klorirani produkti so nastali z visokimi izkoristki.[60]

O dvojni naravi BTMA-DCI v reakcijah halogeniranja karbonilnih spojin je poročal tudi Kordik s sodelavci. Avtorji tega dela so opazili nepričakovano kloriranje enamionov s sistemom BTMA-DCI/ NaHCO_3 v zmesi CH_2Cl_2 -MeOH (3:2). Predpostavili so, da se v MeOH vzpostavi ravnotežje med reaktivnima species MeOI in metil hipokloritom (MeOCl). Tako so iz terciarnih enamionov selektivno pripravili α -kloroenaminone, medtem ko je s sekundarnimi enamiononi poteklo jodiranje z 79-% izkoristkom.[61] Slednje je bilo v skladu z originalnim delom, o katerem je poročal Matsuo (Shema 1-21).[38]



Shema 1-21: Reakcije sekundarnih in terciarnih enamionov z BTMA-DCI/ NaHCO_3

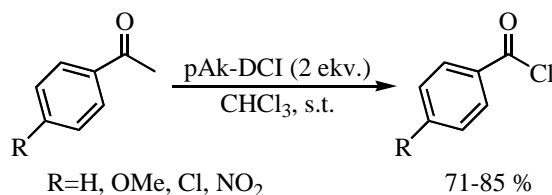
Ko so ta reagent uporabili v reakcijah z 1,5-diketoni, so prav tako izolirali klorirane produkte. Če so uporabili kot reakcijski medij AcOH, je poteklo kloriranje. Ko pa so reakcije izvajali v mešanici MeOH- CH_2Cl_2 in reakcijsko zmes segrevali, so izolirali produkt ciklizacije (Shema 1-22).[62]



Shema 1-22: Reakcije 1,5-diketonov z BTMA-DCI

Nenazadnje so reagentni sistem BTMA-DCI/ ZnCl_2 uporabili tudi za sintezo izotopsko označene 2-furan-5-kloro-2-karboksilne kisline, kot reakcijski medij pa so uporabili trifluoroocetno kislino.[63]

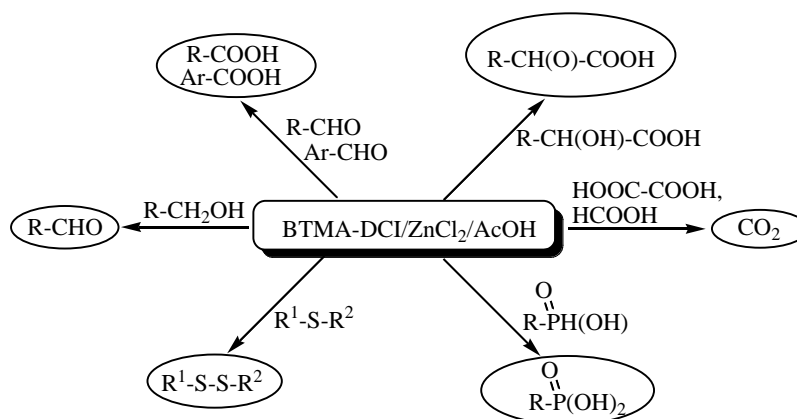
Izmed preostalih diklorojodatov(I) je kloriranje znano le še s pAk-DCI. Ta reagent so uporabili za kloriranje acetofenonov v CHCl_3 . Reakcije so potekle selektivno in kvantitativno že pri sobni temperaturi, zaradi uporabe polimerno vezanega reagenta pa je bila olajšana tudi izolacija (Shema 1-23).[64]



Shema 1-23: α -Kloriranje acetofenonov s polimerno vezanim pAk-DCI

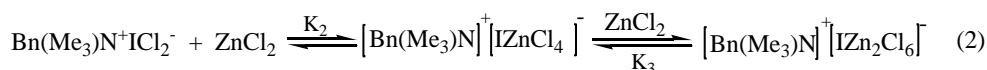
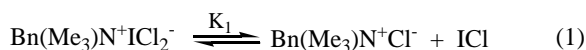
1.2.1.3 Oksidacije

Poleg reaktivnosti za jodiranje in kloriranje se je BTMA-DCI izkazal tudi kot močan oksidant. Kothari in sodelavci so v seriji publikacij poročali o rezultatih kinetičnih in mehanističnih študij oksidacij z uporabo reagentnega sistema BTMA-DCI/ZnCl₂/AcOH. Tiokisljine in organski sulfidi so se oksidirali do disulfidov,[65,66] reakcija z metioninom pa je potekla do nastanka sulfoksida.[67] Pri oksidaciji mlečne kisline in monosubstituiranih mandljevih kislin so nastale okso kisline,[68] medtem ko sta se mravljična in oksalna kislina oksidirali do CO₂.[69] Kinetične študije oksidacij so nadalje razširili na reakcije benzaldehidov in alifatskih aldehydov,[70,71] oksidacije alifatskih alkoholov do karbonilnih spojin[72] in fosfornih oksikislin v višja oksidacijska stanja (Shema 1-24).[73]



Shema 1-24: Oksidacije organskih molekul z BTMA-DCI v prisotnosti ZnCl₂ in AcOH

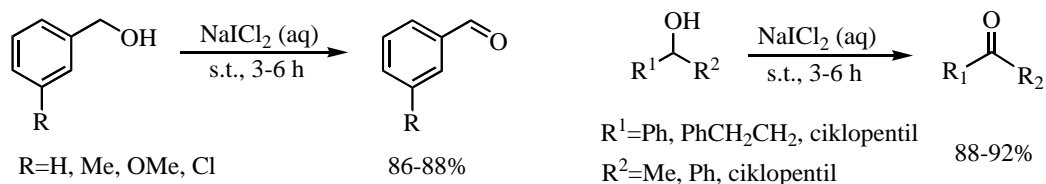
Kot reaktivno species so predpostavili [Bn(Me₃)N]⁺[Zn₂Cl₆]²⁻I⁺. Zaradi znatnega kinetičnega izotopskega efekta so predlagali linearno prehodno stanje, ki vključuje prehod hidrida na oksidant. Reakcije so bile v splošnem prvega reda glede na izhodno spojino. Ugotovili so, da dodatek Bn(Me₃)N⁺Cl⁻ rahlo poveča hitrost reakcije, kar je pokazalo na dejstvo, da v proces oksidacije ni vključen ICl. Ugotovili so tudi, da se z dodatkom ZnCl₂ hitrost reakcije povečuje linearno, kar je pokazalo na tvorbo kompleksa med BTMA-DCI in ZnCl₂ (Shema 1-25).



Shema 1-25: Mehanizem oksidacije alkoholov s sistemom BTMA-DCI/ZnCl₂

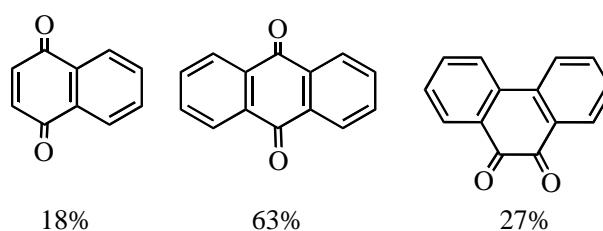
Telvekar in Jadhav sta poročala o uporabi vodne raztopine NaCl₂ za oksidacije alkoholov. Primarni alifatski alkoholi niso reagirali niti po zelo dolgih reakcijskih časih,

medtem ko so se benzilni alkoholi učinkovito pretvorili v ustrezne benzaldehide že v 3-5 urah pod milimi reakcijskimi pogoji. Na drugi strani pa so se tako aromatski kot alifatski sekundarni alkoholi z lahko oksidirali do ketonov. Reakcije so bile selektivne in kot edina reakcija je potekla oksidacija brez tvorbe stranskih jodiranih produktov na benzenovem obroču ali na dvojni vezi (Shema 1-26).[74] V prisotnosti vodne raztopine amoniaka (NH_3) je ta reagent omogočil nastanek nitrilov iz aldehydov.[75]



Shema 1-26: Oksidacije alkoholov z vodno raztopino NaCl_2

Šket in Zupan sta uporabila pPyH-DCI za direktno oksidacijo poliaromatov v MeOH. Reakcije sta izvajala v MeOH pod reflusom, uporabila pa sta 3 grame reagenta na mmol substrata. Oksidacija antracena je bila učinkovita, saj je nastal kinon s 63-% izkoristkom, oksidaciji naftalena in fenantrena pa sta potekli s slabšimi izkoristki (Shema 1-27).[76]



Shema 1-27: Oksidacije poliaromatskih spojin s pPyH-DCI

pAk-DCI so uporabili za oksidacije benzilnih alkoholov in fenolov do karbonilnih spojin. Primarni alkoholi so se oksidirali do aldehydov, sekundarni pa do ketonov. Reaktivnost je bila močno odvisna od reakcijskega medija, saj so bile konverzije v nepolarnih topilih, kot sta cikloheksan in ogljikov tetraklorid, zelo nizke, v CHCl_3 pa so bile večje (Tabela 1-4).[64,77]

Tabela 1-4: Oksidacije aril alkoholov s pAk-DCI^a

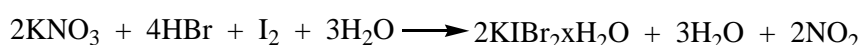
Substrat	Produkti	Izkoristek ^b [%]
Benzilni alkohol	Benzaldehid	82
<i>p</i> -Metilbenzilni alkohol	<i>p</i> -Metilbenzaldehyd	79
α -Feniletanol	Acetofenon	82
<i>p</i> -Metil- α -feniletanol	<i>p</i> -Metilacetofenon	74
<i>p</i> -Nitro- α -feniletanol	<i>p</i> -Nitroacetofenon	77
Benzhidrol	Benzofenon	79
Benzoin	Benzil	93

^aMnožinsko razmerje pAk-DCI: substrat: 2:1, 10 mL CHCl_3 , 30 °C, 15-26 h. ^bIzkoristek izoliranega produkta.

1.2.2 Dibromojodati(I)

Dibromojodati(I) (DBI) so manj raziskani jodovi(I) reagenti, kar se odraža v veliko manjšem številu publikacij od analognih DCI. Kljub temu je bila kemija teh spojin v preteklosti deležna pozornosti kristalografom za študije strukturnih lastnosti, fizikalnih kemikov za kvantne izračune in tudi izračune spektroskopskih konstant.[10,78-82]

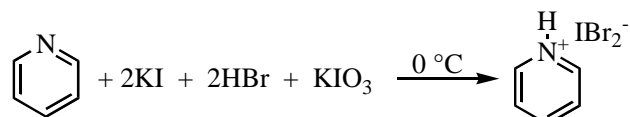
Kalijev dibromojodat(I) monohidrat ($\text{KIBr}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) so pripravili tako, da so vodno raztopino kalijevega nitrata (KNO_3), bromovodikove kisline (HBr) in joda izpostavili počasnemu izparevanju (Shema 1-29). Ko so uporabili dvakratni prebitek HBr , je nastal brezvodni KIBr_2 , vendar te spojine zaradi nestabilnosti niso mogli izolirati. Kristalna struktura $\text{KIBr}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ je pokazala, da se anioni s centralnim jodovim atomom raztezajo vzdolž neskončne horizontalne osi.[83] Alternativni način za pripravo tega reagenta je segrevanje vodne raztopine KBr v prisotnosti molekularnih Br_2 in I_2 (Shema 1-28).[81]



Shema 1-28: Priprava $\text{KIBr}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

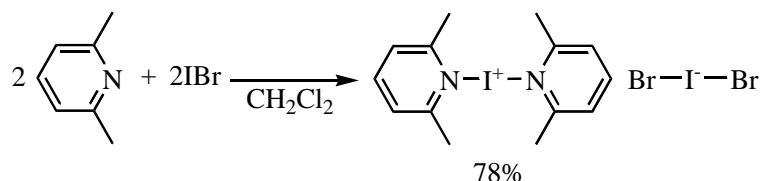
Honda je s sodelavci poročal o kristalni strukturi »kompleksa s prenosom naboja« tetrakis(metiljodij)-tetratafulvalenijskega dibromojodata(I). Ugotovili so, da osnovna celica vsebuje štiri katione in štiri IBr_2^- anione, ki se raztezajo vzdolž osi b.[84]

Jones je poročal o sintezi piridinijevega dibromojodata(I) (PyH-DBI), ki so ga pripravili tako, da so dodajali piridin v Andrewsovo raztopino, ki je vsebovala KIO_3 , KI in koncentrirano HBr . Strukturo te spojine so potrdili z IR in UV spektroskopijo, kjer so opazili tipične signale pri 255 nm ter 375-377 nm (Shema 1-29).[85]



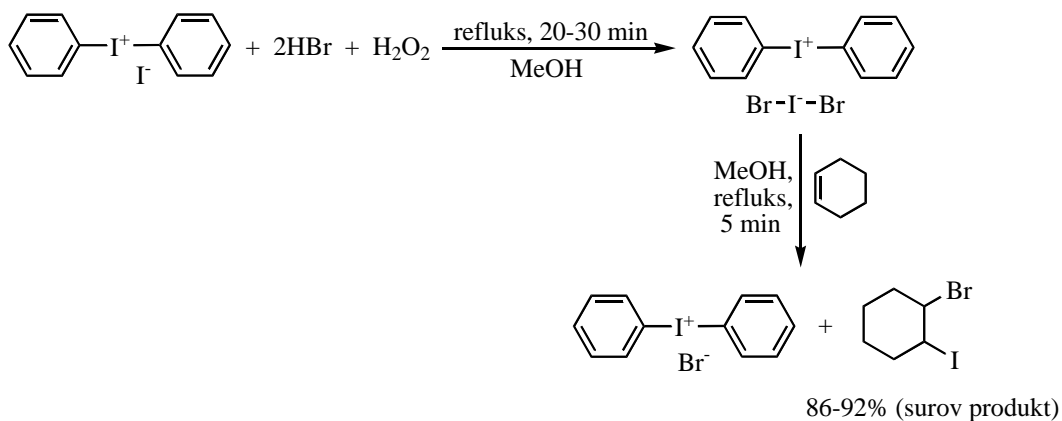
Shema 1-29: Sinteza piridinijevega dibromojodata(I)

Bis(2,6-dimetilpiridil)jodonijev dibromojodat(I) so sintetizirali z reakcijo med 2,6-lutidinom in jod bromidom (IBr) v CH_2Cl_2 z 78-% izkoristkom (Shema 1-30). Rentgenska strukturna analiza je pokazala, da so DBI anioni izostrukturni diklorojodatnim.[86]



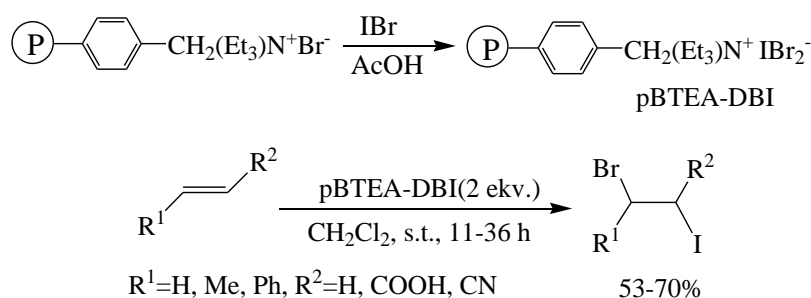
Shema 1-30: Sinteza bis(2,6-dimetilpiridil)-jodonijevega dibromojodata(I)

Skulski in Kazmierczak sta sintetizirala difeniljodonijev dibromojodat(I) z oksidativno metatezno reakcijo med difeniljodonijevim jodidom, HBr in 30-% vodno raztopino H_2O_2 v MeOH . Izolirala sta ga kot intermediat s 56-% izkoristkom in ga direktno uporabila za adicijsko reakcijo s cikloheksenom, pri čemer je nastal 1-bromo-2-jodocikloheksan in difeniljodonijev bromid kot stranski produkt (Shema 1-31).[87]



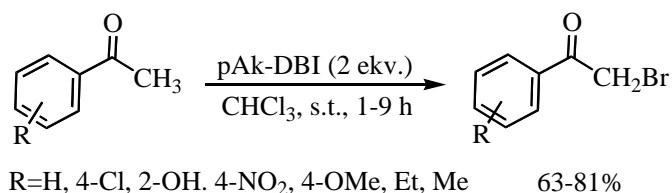
Shema 1-31: Sinteza difeniljodonijevega dibromojodata(I) in reakcija s cikloheksenom

Sreekumar je s sodelavci pripravil na polimerni nosilec vezani benziltriethylamonijev dibromojodat(I) (pBTEA-DBI) na podoben način kot diklorojodatni analog: $\text{Bn}(\text{Et}_3)\text{N}^+\text{Br}^-$, ki ga je vezal na polistiren, je pri temperaturi ledene kopeli dodal raztopino IBr v AcOH. pBTEA-DBI so uporabili za jodobromiranje alkenov, ki je poteklo selektivno po Markovnikovem pravilu (Shema 1-32).[33]



Shema 1-32: Sinteza pBTEA-DBI in reakcije z alkeni

Isti avtorji so razvili še pAk-DBI tako, da so najprej pripravili na poliakrilamid vezan trietil amonijev jodid in ga nato obdelali raztopimo Br₂ v CHCl₃. Pri študiju reaktivnosti so ugotovili, da ima ta reagent dobre oksidativne lastnosti, saj je bil sposoben selektivne pretvorbe alkoholov v karbonilne spojine. Reaktivnost je bila odvisna od narave topila in od stopnje zamreženosti polimera. Reakcije so potekale najbolj učinkovito v polarnih topilih in s polimerom z največ 5-% zamreženostjo.[34,64] V reakcijah z acetofenoni je ta reagent pokazal reaktivnost za bromiranje in α -bromo ketoni so nastali z visokim izkoristkom (Shema 1-33).[64]



Shema 1-33: Bromiranje acetofenonov s pAK-DBI

Raztopino tega reagenta v diklorometanu pa so uporabili za jodiranje fenolov, aminov in anizolov. Aktivacijo so dosegli s CaCO₃, ki je hkrati nevtraliziral sproščeni HBr. Fenole so jodirali s 53-61-% izkoristkom, s podobnimi izkoristki je poteklo tudi jodiranje anilinov. Reakcije z anizoli so potekle z višjo pretvorbo in jodiranje je poteklo s 65-69-% izkoristkom. Primerjava reaktivnosti pAK-DBI z DCI analogom kaže, da je DBI manj učinkovit reagent za elektrofilno aromatsko substitucijo (Tabela 1-5).[88]

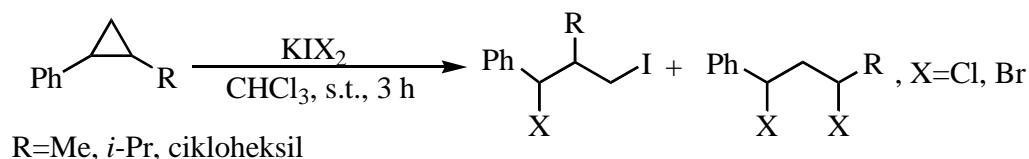
Tabela 1-5: Jodiranje aromatskih spojin z dihalojodatoma pAk-DBI in pAk-DCI^a

Substrat	Produkti	Čas[h]		Izkoristek ^a [%]	
		DBI	DCI	DBI ^b	DCI ^c
2-Metilfenol	4-Jodo-2-metilfenol	2	2	61	90
2-Klorofenol	4-Jodo-2-klorofenol	4	8	57	83
4-Klorofenol	2-Jodo-4-klorofenol	4	9	53	81
Anilin	4-Jodoanilin	1	5	63	79
2-Kloroanilin	2-Kloro-4-jodoanilin	5	11	56	68
3-Nitroanilin	4-Jodo-3-nitroanilin	6	12	50	66
Anizol	4-Jodoanizol	3	3	65	81
4-Metilanizol	2-Jodo-4-metilanizol	2	2	69	80

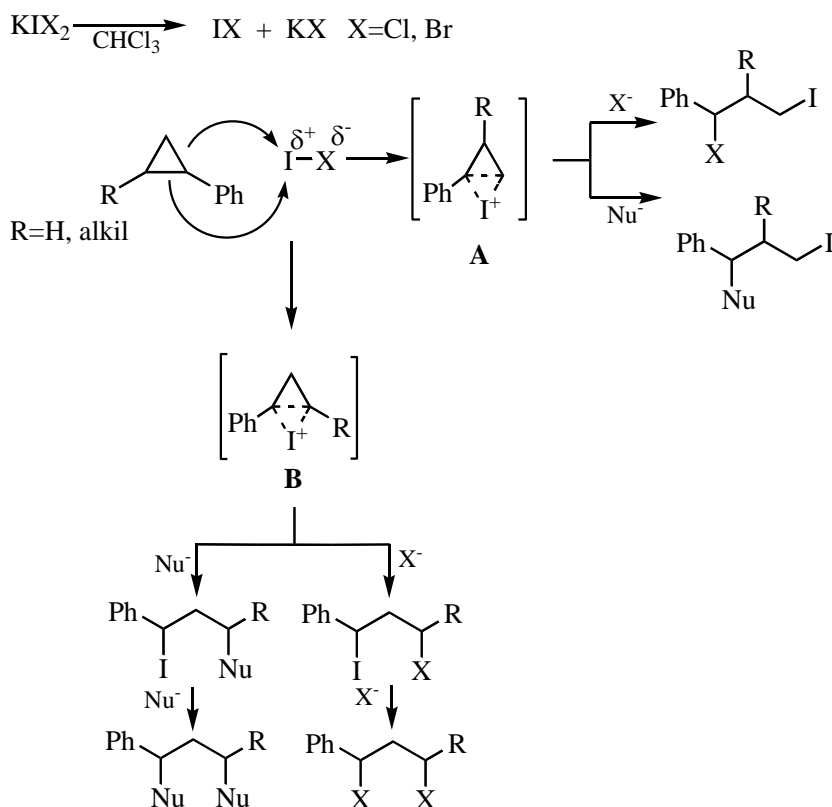
^aIzkoristek izoliranega produkta. ^b Razmerje substrat: pAk-DBI=1:1, CH₂Cl₂, CaCO₃ 10 °C.

^cRazmerje substrat: pAk-DCI= 1:1, CH₂Cl₂- MeOH (3:1), CaCO₃ 30 °C.

Zyk s sodelavci je leta 2011 objavil sistematično študijo o reaktivnosti kalijevih dihalojodatov(I) KIX₂ (X=Cl, Br) v reakcijah s ciklopropanovimi derivati. Ugotovili so, da reakcija z 2 ekvivalentoma KICl₂ in KIBr₂ z 1-alkil-fenilciklopropani vodi do cepitve vezi C²-C³ in C¹-C² brez halogeniranja aromatskega obroča (Shema 1-34). Tako so v prvem primeru nastali jodohalogenirani produkti, v primeru cepitve vezi C¹-C² pa izključno dihalogenirani adukti. Izolirali so jih kot zmes *eritro* in *treo* izomerov.[89]

Shema 1-34: Reakcije ciklopropanov s KICl₂ in KIBr₂

Pri študiji mehanizma so ugotovili, da gre za reverzibilen razpad KIX₂ v kloroformu v KX in IX. Jodohalida ICl in IBr v naslednji stopnji reagirata s substratom tako, da nastaneta jodonijeva iona A in B (Shema 1-36). Kadar produkt vsebuje jod, vezan na benzilno mesto, pride do nukleofilne substitucije jodida s kloridom in bromidom, kar vodi do nastanka dihalidov. Prosti jodidni ioni se oksidirajo z IX v molekularni I₂, zato je potreben dodaten ekvivalent reagenta KIX₂. Ta predpostavka je bila konsistentna z rezultati, ki so jih dobili pri reakcijah kalijevih dihalojodatov z diarilciklopropanovimi derivati, saj so izolirali izključno dihalogenirane produkte. Mehanizem so nedvoumno potrdili tako, da so v reakcijsko zmes dodali MeOH kot zunanji nukleofil, kar je vodilo do nastanka dimetoksi substituiranih produktov (Shema 1-35).[89]

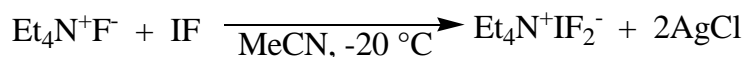


Shema 1-35: Mehanizem reakcij med KIX_2 s ciklopropanovimi derivati

1.2.3 Difluorojodati(I)

Difluorojodati(I) (DFI) so izmed jodovih(I) trihalidov najmanj raziskane spojine in znanstvena literatura je omejena le na dve publikaciji o sintezi teh spojin. Vzrok za to je v nestabilnosti vezi I-F, ki je močno polarizirana in zelo občutljiva na hidrolizo. Prvi poskus sinteze DFI sta objavila Meinert in Klamm, ki sta pripravila tetraetilamonijev difluorojodat(I) ($\text{Et}_4\text{N}^+\text{IF}_2^-$, TEA-DFI) z reakcijo med $\text{Et}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ in srebrovim fluoridom (AgF) v MeCN, vendar ni podanih spektroskopskih podatkov, ki bi potrdili strukturo.[90]

Edina študija, ki vsebuje polno karakterizacijo IF_2^- ionov, je bila narejena leta 1995, ko sta Naumann in Meurer objavila sintezo TEA-DFI. Pripravila sta ga z direktno reakcijo med jod fluoridom (IF) in tetraetilamonijevim fluoridom ($\text{Et}_4\text{N}^+\text{F}^-$), strukturo pa potrdila z IR in Ramansko spektroskopijo (Shema 1-36). Kljub uspešni izolaciji te spojine reaktivnost difluorojodotov za halogeniranje ni raziskana.[91]

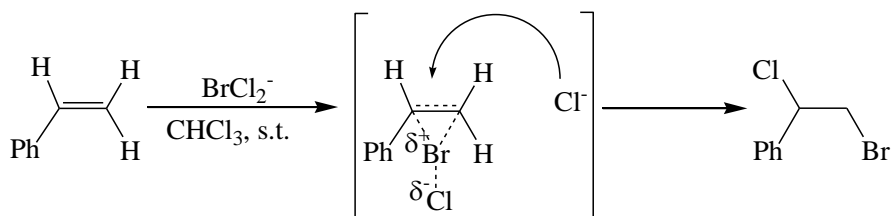


Shema 1-36: Sinteza $\text{Et}_4\text{N}^+\text{IF}_2^-$ iz IF

1.3 Dihalobromati(I)

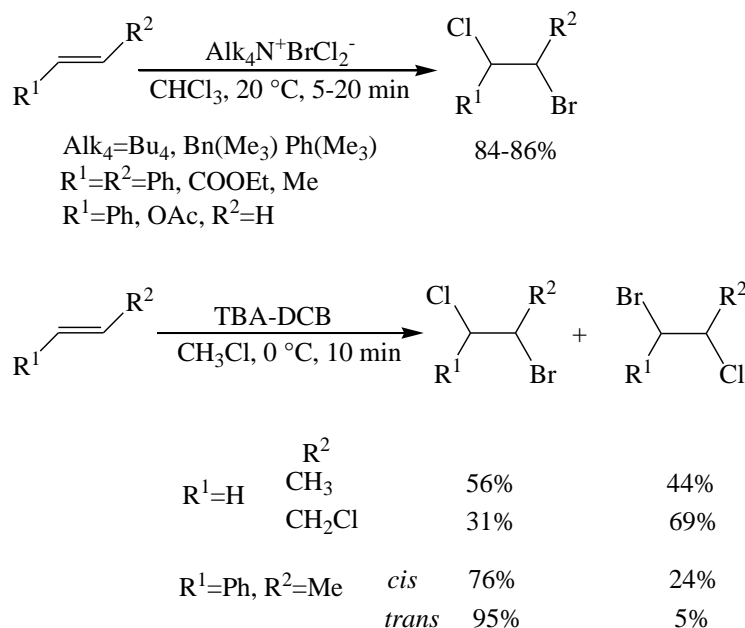
1.3.1 Diklorobromati(I)

Med dihalobromati (BrX_2^- , $\text{X}=\text{F}, \text{Cl}$) so znani tako diklorobromati(I) (BrCl_2^-) (DCB) kot tudi difluorobromati(I) (BrF_2^-) (DFB), vendar je reaktivnost teh bromovih(I) spojin v literaturi omejena le na reakcije BrCl_2^- ionov. Negoro in Ikeda sta objavila več publikacij, v katerih sta študirala reaktivnost tetraalkilamonijevih diklorobromatov(I) (TBA-, TMA-, PTMA-DCB) za adicije na alkeni in alkine. Reagente sta identificirala z IR spektroskopijo.[92-97] Raziskovala sta reakcije alkenov z molekularnim klorom v prisotnosti tetrabutilamonijevega bromida ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$) v CHCl_3 . Ugotovila sta, da je nastanek bromo-kloro adukta odvisen od količine bromidnih ionov in tako je ekvimolarna množina $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ omogočila regioselektivno bromokloriranje stirena. Ko sta rezultate primerjala z rezultati, ki sta jih dobila pri reakcijah alkenov z BrCl , sta prišla do zaključka, da je reaktivna species BrCl_2^- in ne BrCl . Tako sta v prehodnem stanju namesto bromonijevega iona kot intermediat predlagala tricentrični π -kompleks, na katerega se v drugi stopnji veže kloridni ion (Shema 1-37).[98]



Shema 1-37: Reakcija stirena z BrCl_2^-

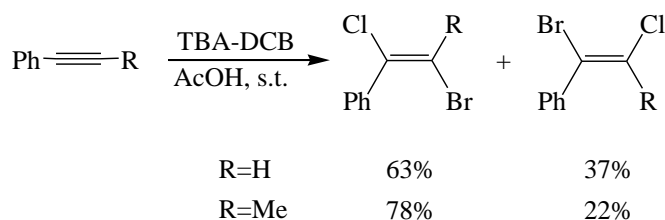
TAA-DCB so se izkazali kot učinkoviti reagenti za bromokloriranje alkenov, saj so reakcije potekle z izkoristki, večjimi od 80%. Stiren, *trans* metil cinamat in *trans* stilben so reagirali regioselektivno po Markovnikovem pravilu, medtem ko so bile reakcije s propenom in fenilpropenom neselektivne in nastala je zmes bromokloriranih produktov (Shema 1-38).[92,97]



Shema 1-38: Bromokloriranje alkenov z $\text{Alk}_4\text{N}^+\text{BrCl}_2^-$

Nadalje so pri študiji reaktivnosti TBA-DCB za elektrofilno adicijo na alkeni

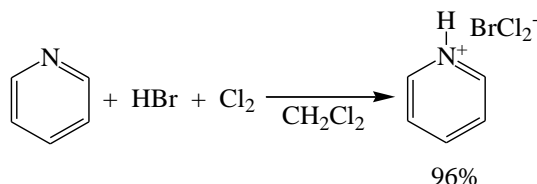
ugotovili, da na regioselektivnost reakcij vplivajo tako sterični efekti substituentov kakor tudi izbira topila, saj so v AcOH in MeOH izolirali zmesi produktov (Shema 1-39).[93,96] Neselektivne so bile tudi reakcije s fenil- in alkilsubstituiranimi acetileni in dobili so zmes bromokloriranih alkenov.[95]



Shema 1-39: Reakcije alkinov s $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{BrCl}_2^-$ v AcOH

Ta reagent so uporabili tudi v totalni sintezi (-)-amataspiramida F v stopnji bromiranja aromatskega obroča. Reakcijo so izvajali z 2.5 ekvivalenti TBA-DCB, kar je omogočilo selektiven nastanek želenega 4',6'-dibromo produkta s 50-% izkoristkom.[99]

Muathen je sintetiziral piridinijev diklorobromat(I) ($\text{PyH}^+\text{BrCl}_2^-$, PyH-DCB) z visokim izkoristkom tako, da je v raztopino HBr in piridina v CH_2Cl_2 uvajal klor in izoliral stabilen kristaliničen produkt (Shema 1-40).[100]



Shema 1-40: Sinteza $\text{PyH}^+\text{BrCl}_2^-$

PyH-DCB je uporabil za elektrofilno bromiranje aromatskih spojin. Mezitilen in duren sta kvantitativno reagirala že pri sobni temperaturi, za učinkovito bromiranje manj aktiviranih substratov pa je uporabil Lewisove kisline kot aktivatorje. Visoke pretvorbe pri bromiranju deaktiviranih spojin je dosegel z dodatkom H_2SO_4 in Ag_2SO_4 (Tabela 1-6).[100]

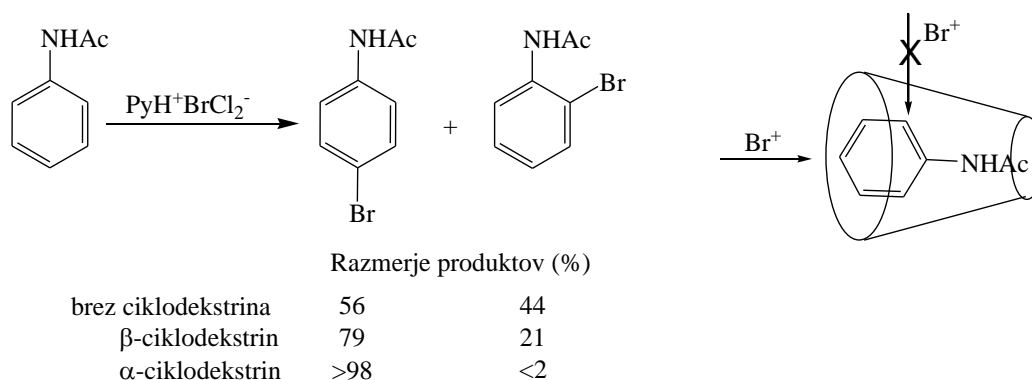
Tabela 1-6: Bromiranje aromatskih spojin s PyH-DCB^a

Substrat	Metoda	Čas [min]	Produkti	Izkoristek ^b [%]
Benzen	B	60	Bromobenzen	86
Toluen	B	30	Bromotoluen (<i>o/p</i> =35:65)	95
Mezitilen	A	5	2-Bromomezitilen	96
Duren	A	5	3-Bromoduren	80
Anizol	A	5	2-Bromoanizol	18
			4-Bromoanizol	78
Acetanilid	A	5	2-Bromoacetanilid	63
			4-Bromoacetanilid	32
Bromobenzen	B	120	1,2-Dibromobenzen	72
			1,4-Dibromobenzen	19
Benzojska kislina	C	180	3-Bromobenzojska kislina	68
Nitrobenzen	C	360	3-Bromonitrobenzen	62

Metoda A: 5 mmol substrata, 5 mmol PyH-DCB, 50-% MeOH, s.t. Metoda B: 5 mmol substrata, 5 mmol PyH-DCB, 15 mmol FeCl_3 , CH_2Cl_2 , s.t. Metoda C: 5 mmol substrata, 5 mmol PyH-DCB, 8 mmol Ag_2SO_4 , H_2SO_4 , s.t. ^bIzkoristek izoliranega produkta.

V sintezi 5'-bromolapakonitina so uporabili 5 ekvivalentov PyH-DCB za bromiranje na aromatskem obroču in produkt izolirali z 32-% izkoristkom. Reakcije so izvajali v CH_2Cl_2 . [101]

Easton je s sodelavci študiral elektrofilno bromiranje arenov s tem reagentom v ciklodekstrinskih molekularnih reaktorjih. Slednji so v vodnih raztopinah omogočili nastanek inkluzijskih kompleksov s hidrofobnimi skupinami, kar je povečalo reaktivnost PyH-DCB za elektrofilno bromiranje. Ko so uporabili α -ciklodekstrine, je bromiranje acetanilida poteklo prednostno na *para* mesto (Shema 1-41). Pri bromiranju 3-metilanizola so z uporabo β -ciklodekstrinov povečali kemoselektivnost za monobromiranje. Kadar so kot reakcijski medij uporabili N,N-dimetilformamid (DMF), se je aktivacija s ciklodekstrini zmanjšala. [102,103]



Shema 1-41: Bromiranje acetanilida s PyH-DCB v prisotnosti ciklodekstrinov

Sreekumar je s sodelavci pripravil še tretji reagent v vrsti polimerno vezanih mešnih trihalidov, tj. benziltriethylamonijev diklorobromat(I) (pBTEA-DCB). Podobno kot pri sintezi analognih dihalojodatov(I) so ga sintetizirali tako, da so Bn(Et₃N⁺Br⁻), ki so ga vezali na polimerni nosilec, dodali raztopino BrCl v ledeno hladni AcOH. Spojino so identificirali s FT-IR spektroskopijo na osnovi karakterističnega signala za BrCl₂⁻ pri 227 cm⁻¹. Ta reagent so uporabili za oksidacije alkoholov in ugotovili so, da ima boljše oksidacijske sposobnosti kot analogni DCI (Tabela 1-7). Kot reakcijski mehanizem so predlagali prenos dveh elektronov s tvorbo alkoksidgega intermedija, saj so se primarni alkoholi lažje oksidirali kakor sekundarni, dodatek iniciatorja prostih radikalov pa ni povečal hitrosti reakcije. [104]

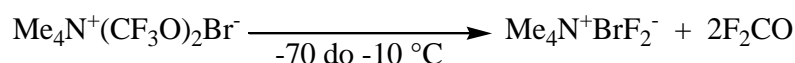
Tabela 1-7: Primerjava reaktivnosti med pBTEA-DCI in DCB za oksidacije alkoholov

Substrat	Čas ^b [h]		Produkti	Izkoristek ^c [%]	
	DCI	DCB		DCI	DCB
Benzilni alkohol	21	18	Benzaldehid	80	89
<i>p</i> -Metilbenzilni alkohol	23	21	<i>p</i> -Metilbenzaldehyd	75	86
α -Feniletanol	36	30	Acetofenon	70	74
<i>p</i> -Metil- α -feniletanol	30	21	<i>p</i> -Metilacetofenon	73	77
<i>p</i> -Nitro- α -feniletanol	30	29	<i>p</i> -Nitroacetofenon	62	69
<i>p</i> -Kloro- α -feniletanol	30	24	<i>p</i> -Kloroacetofenon	66	71
Benzhidrol	30	29	Benzofenon	71	76

^aRazmerje substrat: p-BTEA-DCI:1:2, razmerje substrat pBTEA-DCB 1:3. ^bVključen čas nabrekanja reagenta. ^cIzkoristek izoliranega produkta.

1.3.2 Difluorobromati(I)

V literaturi je omenjenih več poskusov sinteze difluorobromatnih (DFB) reagentov, vendar teh spojin niso mogli izolirati. Prav tako je narava BrF_2^- ionov zaradi nejasnosti v spektroskopskih podatkih še vedno vprašljiva. Prvi poskus sinteze je opisal Surles tako, da je cezijevega fluoridu (CsF) dodal brom fluorid (BrF). Produkt reakcije je skušal identificirati z Ramansko spektroskopijo.[105] Naslednja sta $\text{Cs}^+\text{BrF}_2^-$ poskušala pripraviti Miller in Andrews, tako da sta CsBr izpostavila atmosferi mešanice argona in fluora. V IR spektru reakcijske zmesi sta se pojavila dva signala pri 533 in 527 cm^{-1} , ki sta ju pripisala anionu BrF_2^- . [106] Polna karakterizacija DFB ionov pa je uspela Minkwitzu in sodelavcem, ki so izolirali tetrametilamonijev difluorobromat(I) (TMA-DFB).[107] Opazili so, da termoliza $\text{Me}_4\text{N}^+\text{Br}(\text{OCF}_3)_2^-$ pri temperaturah med -70 in $-10\text{ }^\circ\text{C}$ vodi do nastanka $\text{Me}_4\text{N}^+\text{BrF}_2^-$ in F_2CO (Shema 1-42). Spojina je bila pri temperaturi $-70\text{ }^\circ\text{C}$ stabilna, pri sobni temperaturi pa je takoj disproporcionirala v $\text{Me}_4\text{N}^+\text{BrF}_4^-$ in Br_2 .



Shema 1-42: Sinteza tetrametilamonijevga difluorobromata(I) ($\text{Me}_4\text{N}^+\text{BrF}_2^-$)

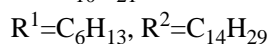
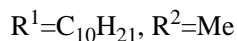
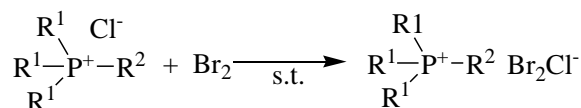
$\text{Me}_4\text{N}^+\text{BrF}_2^-$ so identificirali s spektroskopskimi metodami, kjer so opazili dva IR absorpcijska signala pri 236 in 450 cm^{-1} in enega v Ramanskem spektru, kar je bilo v skladu s centrosimetrično strukturo BrF_2^- iona. Spojino so okarakterizirali tudi s ^{19}F in ^{13}C NMR spektroskopijo, *ab initio* izračuni pa so pokazali, da so BrF_2^- ioni izoelektrični kriptonovemu difloridu (KrF_2). [107] Reaktivnost difluorobromatov(I) je ostala neraziskana.

1.4 Drugi mešani trihalidi

1.4.1 Dibromohalidi

Mešani trihalidi tipa $[\text{Y}-\text{Y}-\text{X}]^-$ niso bili tako intenzivno raziskani. Uporabljeni so bili kot oksidanti, kjer so dobili zelo podobne rezultate kot Kothari in sodelavci v študijah oksidacij z uporabo reagentnega sistema BTMA-DCI/ ZnCl_2 . [108-110] Pri sintezi funkcionaliziranih siloksanskih polimerov so BTMA- Br_2Cl^- uporabili za regioselektivno dibromiranje arilaminskega derivata. [111]

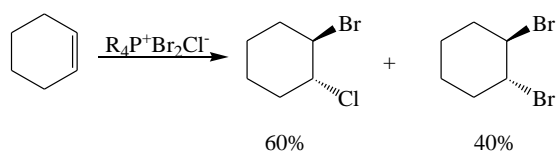
Leta 2009 je bila objavljena zelo zanimiva študija o tetraalkilfosfonijevih trihalidih ($\text{R}_4\text{P}^+\text{XY}_2^-$) kot halogenirnih reagentih, ki so hkrati ionske tekočine. Soli Br_2Cl^- so pripravili z reakcijami med tetraalkilfosfonijevim kloridom $\text{R}_4\text{P}^+\text{Cl}^-$ in molekularnim bromom v zaprti posodi, ki so jo zaščitili pred vplivom svetlobe (Shema 1-43). Reakcije so izvajali brez dodatka topila, in ko so se kristali $\text{R}_4\text{P}^+\text{X}^-$ raztopili, je bila reakcija končana. [8]



Shema 1-43: Sinteza tetraalkilfosfonijevih trihalidov $\text{R}_4\text{P}^+\text{XY}_2^-$

Ker so $R_4P^+Br_2Cl^-$ pri sobni temperaturi ionske tekočine, so jih uporabili kot reagente in reakcijski medij hkrati. Njihovo reaktivnost za halogeniranje so raziskali na nenasičenih spojinah in anizolu. Da bi primerjali vpliv polarnosti medija in koncentracije trihalidov, so reakcije izvajali brez in v prisotnosti devteriranega kloroforma ($CDCl_3$). Ugotovili so, da je potek reakcije le malo odvisen od polarnosti topila in od molarne koncentracije reagenta. Adicije na dvojne vezi so potekale z visoko stereoselektivnostjo in kvantitativno so nastali *anti* adukti kot zmesi bromokloriranih in dibromiranih produktov. Razmerje med temi produkti je bilo odvisno tako od narave substrata kakor tudi od reagenta.

Reaktivnost $R_4P^+Br_2Cl^-$ za elektrofilno aromatsko substitucijo je bila manjša kot pri reakcijah z alkeni. Reakcije z anizolom so izvajali v prisotnosti $NaHCO_3$, ki je nevtraliziral sproščena HCl ali HBr in nastal je *p*-bromoanizol. Ko pa so reakcije izvajali brez prisotnosti baze, je poteklo bromiranje in izolirali so zmes *p*-bromoanizola and 2,4-dibromoanizola. (Shema 1-44).[8]



Shema 1-44: Reakcija $R_4P^+Br_2Cl^-$ s cikloheksenom

1.4.2 Dijodohalidi

Zadnji del uvodnega poglavja doktorske disertacije sem namenil pregledu literature dijodohalidnih soli. Izmed teh reagentov so znani dijodokloridi (I_2Cl^-) in dijodobromidi (I_2Br^-). Sinteza dijodohalidov v splošnem poteka kot reakcija med organskih halidom z molekularnim jodom v $CHCl_3$. Na ta način so pripravili tetrafenilarzonijev dijodobromid ($Ph_4As^+I_2Br^-$), [112] tetrafenilfosfonijev dijodobromid ($Ph_4P^+I_2Br^-$) [113] in 3-karboksipropiltrifenilfosfonijev dijodobromid ($HOOCCH_2CH_2(Ph)_3P^+I_2Br^-$). [114] Kristalne strukture teh spojin so pokazale, da so anioni I_2Br^- ujeti med katione in tvorijo obročne strukture; eksperimentalne in teoretične študije pa so pokazale na pomembnost vodikovih vezi, ki se tvorijo med kationi in anioni. Nadalje so ugotovili, da kationi tvorijo luknje, v katerih so anioni dimerizirani zaradi intermolekularnih interakcij Br-Br. *Ab initio* izračuni so pokazali številne možnosti glede konformacije dijodobromidnega iona. Dong je poročal o obnašanju I_2Br^- ionov v EPR spektru, [7] znana pa je tudi študija spektroskopskih lastnosti tetrabutilamonijevega dijodobromida. [82] V slednji avtorji predlagajo, da I_2Br^- spojine vsebujejo linearno nesimetrično razporeditev halogenov v trihalidnem anionu I-I-Br, kjer so I_2Br^- anioni medsebojno povezani z I-Br medmolekulskimi interakcijami, ki so krajše od reda velikosti van der Waalsovih vezi. Ramanski in fotoelektronski spektri so pokazali, da imata v teh anionih jodova atoma različni oksidacijski stanji ter da I_2Br^- ioni niso zmes I_3^- in IBr_2^- . [82] Na osnovi premikov iz 1H NMR spektra in izračunov energij pa so dokazali obstoj benziltrimetilamonijevega dijodoklorida in benziltriethylamonijevega dijodoklorida. [9, 115]

V zadnjem času je veliko zanimanje za polihalidne spojine prinesel razvoj supramolekularne kemije. Tako je Resnati poročal o sintezi in lastnostih heksametonijevega dijodoklorida in analognega dibromoklorida. [6] Rentgenska praškovna difrakcija teh spojin je pokazala, da sta I_2Cl^- in Br_2Cl^- iona izostrukturna z drugimi mešanimi trihalidnimi anioni in da je na položaju centralnega atoma v XY_2^- anionih vedno tisti halogen, ki ima večjo atomsko maso, tj. I ali Br. Do podobnega zaključka so prišli tudi v teoretični študiji $(Br_2F^-)_n$ anionov. [116]

Namen dela

V zadnjih desetletjih je zavedanje okoljevarstvenih problemov vse izrazitejše, težnje po okolju sprejemljivejših postopkih pa se odražajo tudi v kemiji. Da bi sledili vse večjim zahtevam »zelene« kemije, so raziskave usmerjene v razvoj zdravju in okolju čim manj obremenjujočih metod. Procesi so osnovani tako, da se pri pretvorbi substrata v produkt uporabi čim manj zunanjih kemikalij in tudi energije, pri tem pa povečata učinkovitost in selektivnost reakcij ter zmanjša tvorba stranskih produktov. Jodiranje organskih spojin je ena izmed pomembnejših transformacij v kemijskih laboratorijih, vendar učinkovite jodofunkcionalizacije ni lahko doseči. Zaradi slabe reaktivnosti molekularnega joda se za aktivacijo uporabljajo nevarne kemikalije (močne kisline, soli težkih kovin, korozivni oksidanti), medtem ko se kot reakcijski mediji uporabljajo halogenirana organska topila, kar predstavlja veliko breme tako za okolje kot za človekovo zdravje. Problem pri reakcijah jodiranja predstavlja tudi tvorba stranskega produkta HI, ki je hkrati reducent in močna kislina, zato ga je potrebno po končani reakciji nevtralizirati ali reoksidirati v jod oziroma jodovo species. V preteklosti so vlogo aktivatorja oz. oksidanta odigrale stehiometrijske količine močnih kislin (npr. H_2SO_4 , HNO_3 , HIO_4) in soli težkih kovin (HgX_2 , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, Ag_2SO_4), [117] ki imajo z vidika trajnostnega razvoja številne pomanjkljivosti.

Naraščanje ekološke ozaveščenosti in zavedanje o pomenu varovanja okolja je kemike spodbudilo k iskanju sprejemljivejših metod za jodiranje organskih molekul. Raziskovanje naravnih sistemov, kjer se vez jod-ogljik generira s pomočjo encimsko katalizirane reakcije z oksidacijo jodida s kisikom ali H_2O_2 , jih je navdihnilo, da bi biomimetiko začeli uporabljati v sintezne namene. Od pionirskega dela na področju oksidacije halogenov z vodikovim peroksidom v začetku 20. stoletja so raziskave oksidativnega halogeniranja ponovno oživele v 90-tih letih prešnjega stoletja, ko začnemo govoriti o t.i. »zeleni« kemiji oz. kemiji za trajnostni razvoj. [4] Oksidativno jodiranje in uporaba vodikovega peroksida kot oksidanta v tem pogledu obetata veliko možnosti, saj je edini ostanek pri oksidaciji voda, hkrati pa H_2O_2 omogoča *in situ* reoksidacijo sproščenega HI. [3] Z uporabo vodikovega peroksida je zagotovljena tudi 100-% atomska ekonomičnost v reakcijah jodiranja, saj se lahko oba jodova atoma v molekuli I_2 uporabita za elektrofilno jodiranje.

Pomembno skupino organskih jodovih molekul predstavljajo tudi polivalentne jodove spojine. V teh spojinah se jod nahaja v višjih oksidacijskih stanjih, običajno kot jod(III) in jod(V), z ligandi pa tvori stabilne »hipervalentne« interakcije. [118,119] Čeprav je bila prva polivalentna jodova spojina, tj. diklorojodobenzen sintetizirana že pred več kot sto leti, se je kemija teh spojin začela razvijati šele v zadnjem desetletju 20. stoletja. Dobre oksidativne lastnosti polivalentnih jodovih spojin, komercialna dostopnost, preprosto delo z njimi in zmanjšana škodljivost na okolje so botrovale k njihovi široki uporabnosti v organskih sintezah. [120] Jodove(III) spojine (npr. PhIO , $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{PhI}(\text{CF}_3\text{COO})_2$) so zelo učinkoviti oksidanti za pretvorbe alkoholov, alkenov in α -funkcionalizacijo karbonilnih spojin, medtem ko se ariljod(III) dikloridi uporabljajo za kloriranje aromатов, 1,3-diketonov in alkenov. [121,122] Prav tako jodove(V) spojine, predvsem Dess-Martinov perjodan in jodoksibenzojska kislina, služijo kot zelo učinkoviti in selektivni oksidanti v različnih organskih reakcijah in

sintezah biološko aktivnih spojin.[123] Poleg tega so znane tudi jodove(I) spojine, ki se uporabljajo kot elektrofilni jodirni reagenti (npr. NIS, IPy_2BF_4 , ICl).[124,125] Manj znani polivalentni jodovi(I) reagenti pa so diklorojodati(I), čeprav so bili že večkrat uspešno uporabljeni v jodotransformacijah aromатов, alkenov, enamionov in flavonov.[32,37,53] Kljub temu je kemija teh spojin slabo raziskana, saj so rezultati, o katerih poročajo, nasprotujoči in nezanesljivi.[21]

Na osnovi tega se bom v sklopu doktorskega študija posvetil raziskavam oksidativnega jodiranja organskih molekul pod milimi reakcijskimi pogoji in sintezi jodovih(I) spojin kot učinkovitih in selektivnih jodirnih reagentov. Najprej bom študiral oksidacijo molekularnega joda z vodikovim peroksidom kot okolju sprejemljivim oksidantom in vpliv kisline na ta proces. V naslednjem sklopu se bom osredotočil na sintezo tetraalkilamonijevih- in piridinijevega diklorojodata(I) ter raziskal njihovo pripravo z jodom in vodikovim peroksidom. Raziskal bom fizikalno-kemijske lastnosti teh malo znanih spojin in študiral reakcije jodiranja na aromatskem in olefinskem modelnem substratu. Pri tem me bo zanimalo, kako vpliva struktura reagenta na aktivnost diklorojodata(I).

Poseben poudarek bom namenil razvoju okolju prijaznejše metode za jodiranje organskih spojin. To bom poizkušal doseči na dva načina: najprej bom v diklorojodatnih reagentih skušal eliminirati uporabo kvarternih amonijevih soli in pripraviti diklorojodovo(I) kislino (HICl_2) kot jodirni reagent. Ker ta spojina še ni znana, jo bom okarakteriziral in študiral reaktivnost za elektrofilno aromatsko substitucijo in adicijo na dvojno vez. V nadaljnjem koraku bom raziskal tvorbo reaktivne jodove(I) spojine »*in situ*«, ki bi omogočila uporabo kislinske aktivacije v katalitskih količinah. Ta katalitski sistem bom optimiziral tako, da bodo reakcije jodiranja potekale selektivno in učinkovito, hkrati pa se bo ohranila visoka atomska ekonomičnost reakcij. Zanimal me bo tudi potek reakcije in mehanizem jodiranja v tem katalitskem sistemu.

Pri izboru substratov se bom osredotočil na aromatske spojine (metoksi in alkil substituirane benzenove derivate, nekatere fenole in aniline) in na nenasičene organske molekule (stireni, α,β -nenasičeni ketoni, ciklični in aciklični alkeni), saj ti substrati vsebujejo strukturne fragmente, ki imajo bodisi biološko aktivnost bodisi so zelo uporabni sintezni intermediati.

V zadnjem delu bom raziskal sintezo in reaktivnost še drugih mešanih trihalidnih(I) reagentov (X^1X^2_2 : X= halogen; $\text{X}^1 \neq \text{X}^2$), ki so bili do sedaj le redko uporabljeni oziroma še niso znani in je zato kemija teh spojin uganka.

V sklopu svojega raziskovanja bom tako skušal preveriti in ovrednotiti naslednjo hipotezo:

Oksidacija joda z vodikovim peroksidom v prisotnosti ustreznega katalizatorja omogoča nastanek jodovih(I) spojin, ki so bolj reaktivni reagenti od molekularnega joda in jih lahko uporabimo za jodiranje organskih molekul pod milimi reakcijskimi pogoji.

Raziskave v okviru doktorske disertacije sem razdelil na naslednja poglavja in podpoglavja:

Študij oksidacije joda z vodikovim peroksidom

Kvarterni amonijeve diklorojodati(I)

- Študij sinteze z vodikovim peroksidom
- Reaktivnost v reakcijah jodiranja

Diklorojodova(I) kislina kot jodirni reagent

- Sinteza in lastnosti
- Reaktivnost HICl_2 za jodiranje aromatskih spojin
- Študij halogeniranja alkenov s HICl_2

Jodova(I) spojina v katalitskem oksidativnem jodiranju z $\text{I}_2/\text{H}_2\text{O}_2$

Študij sinteze in reaktivnosti drugih mešanih trihalidov

- Sinteza in reaktivnost drugih dihalojodatov(I)
- Sinteza in reaktivnost dihalobromatov(I)

Materiali in metode

Uporabljene kemikalije in topila

Pri delu sem uporabljal komercialno dostopne kemikalije kupljene od znanih proizvajalcev (Sigma Aldrich, Merck, Fluka, Alfa Aesar) brez predhodnega čiščenja. Uporabljal sem 50-% in 30-% vodni raztopini vodikovega peroksida proizvajalca Sigma Aldrich. Vsebnost aktivnega vodikovega peroksida sem predhodno določil z jodometrično titracijo. Jod sem pred uporabo zdrobil v fine delce v keramični terlnici.

Rotavapiranje in termostatiranje reakcij

Za odparevanje sem uporabljal rotavaporja Büchi Rotavapor R-124 in Büchi Rotavapor RE111. Reakcije, ki sem jih izvajal pri povišani temperaturi, sem termostatal s pomočjo reaktorja na aparaturi Easymax 102 Mettler-Toledo.

Kromatografske metode

TLC analizo sem izvajal na ploščah Silica gel/TLC-cards DC-Alufolien-Kieselgel proizvajalca Fluka z 0.2 mm nanosom silikagela na aluminijastem nosilcu. Za detekcijo spojin na kromatografskih ploščicah sem uporabljal UV svetilko pri 224 nm ali vanilin-žveplovo kislino kot orositveni reagent. Vanilin-žveplovo kislino sem pripravil tako, da sem 0.5 g vanilina raztopil v 100 ml 80% etanolne raztopine H₂SO₄. Za boljšo vizualizacijo produktov na TLC ploščah sem najprej obarval ploščico z jodom, nato pa razvil TLC s škropljenjem z vanilin-žveplovo kislino in segrevanjem s pištolo na vroč zrak.

Pri čiščenju spojin s kolonsko kromatografijo sem kot stacionarno fazo uporabljal silikagel Kieselgel 60 proizvajalca Fluka s premerom delcev 0.063-0.2 mm.

GC analize so bile opravljene s Perkin-Elmer Clarus 500 plinskim kromatografom z uporabo kapilarne kolone (Elite-5; stacionarna faza: zamrežen 5-% difenil- in 95-% dimetil polisiloksan, 30 m × 0.32 mm).

HPLC analize so bile narejene na Perkin-Elmer Flexar instrumentu. Kot stacionarno fazo sem uporabil reverzno kolono C18 CSH XSelect s premerom delcev 3,5 µm, kot mobilno fazo pa acetonitril in vodo z gradientom od 10-70% acetonitrila v 15 minutah.

Spektroskopske metode

UV spektri so bili posneti s Perkin-Elmer Lambda 25 UV/VIS spektrofotometrom.

IR spektroskopske meritve so bile opravljene na Perkin Elmer spektrofotometru (Spectrum 400, FT-IR/FT-FIR Spectrometer).

Pretvorbo *trans* metil cinamata sem opazoval z ATR-IR sondo ReactIR_{TM45} na sintezni delovni postaji Easymax 102 Mettler-Toledo.

¹H in ¹³C NMR spektri so bili posneti v NMR centru na Nacionalnem inštitutu za kemijo z Varian Inova 300 spektrometrom (300 MHz), 2D spektri pa so bili posneti z instrumentom Varian Inova 600 (600 MHz).

Za spektre, posnete v CDCl₃, sem uporabil tetrametilsilan kot interni standard. Za spektre, posnete v DMSO-d₆, je bil DMSO uporabljen kot interni standard.

Rentgenska spektroskopska analiza je bila narejena z Rigaku AFC7R Mercury difraktometrom s CCD detektorjem pri temperaturi 200 K.

Ramanski spektri so bili posneti z aparaturo LabRAM HR s He-Ne laserjem ($\lambda=632.8$ nm).

Masni spektri (ESI) in HR-MS so bili posneti na Q-TOF Premier proizvajalca Waters-Micromass v Centru za masno spektroskopijo na Inštitutu Jožef Stefan.

Določevanje tališč

Tališča sem določeval v steklenih kapilarah na Inštitutu Jožef Stefan z aparaturo za merjenje tališč in vrelišč z ogrevano kopeljo iz silikonskega olja Buchi 535.

Elementna analiza

Elementne analize so bile narejene na Inštitutu Jožef Stefan na Oddelku za anorgansko kemijo in tehnologijo z aparaturo elementni analizator Vario EL cube, Elementar ter v Mikroanalytische Labor Pascher, Remagen, Nemčija.

Opombe

Pretvorbe substratov so določene s pomočjo ^1H NMR spektroskopije na osnovi izhodne spojine. Izkoristki izoliranih čistih spojin so v shemah podani v oklepajih, če ni drugače označeno.

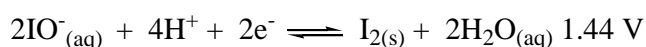
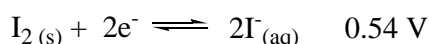
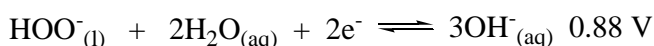
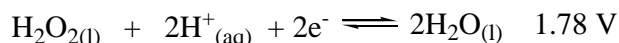
Varnost

Čeprav nisem imel nobenih težav pri delu, je bila potrebna previdnost pri delu s kemikalijami (uporaba zaščitnih očal, digestorija, izogibanje soli kovin prehoda), saj so vodikov peroksid, vodikovi halogenidi in molekularnimi halogeni nevarne snovi.

Rezultati in razprava

1.5 Študij oksidacije joda z vodikovim peroksidom

Jodidni ion ima med vsemi halogenidi najnižji oksidacijski potencial, zato ga H_2O_2 najlažje oksidira v jod. V nasprotju z oksidativnim bromiranjem in kloriranjem, kjer se kot vira halogenov uporabljata HCl in HBr , se pri oksidativnem jodiranju HI le redko uporablja, predvsem zaradi nestabilnosti. Po navadi se tvori *in situ* iz jodidnih soli ob dodatku kisline. Preprostejša izbira je uporaba molekularnega joda, vendar njegova reaktivnost zaradi šibke polarizacije ni velika. Zaradi tega je za učinkovito jodofunkcionalizacijo potrebna dodatna aktivacija. Za slednjo se običajno uporabljajo kisline, ki aktivirajo molekularni jod, saj povečajo polarizacijo vezi I-I, s tem pa tudi elektrofilne lastnosti jodovega atoma. Vodikov peroksid lahko pri tem procesu uporabimo za reoksidacijo sproščenega HI . Kot je razvidno iz Sheme 1, pa je H_2O_2 v kislih pogojih dovolj močan oksidant, da bi lahko oksidiral jod do jodove(I) spojine. Kislina igra v tem procesu tudi vlogo stabilizatorja vodikovega peroksida, saj je razpad H_2O_2 na vodo in kisik (kot ga katalizira encim katalaza) pri nižjih pH vrednostih manj izrazit. Čeprav je v literaturi znanih več načinov elektrofilnega jodiranja s sistemom I_2 - H_2O_2 , [3] je narava reaktivne jodove species ostala neznanka. V ta namen sem v uvodnem delu doktorskega študija raziskoval reakcijo oksidacije joda z vodikovim peroksidom v kislih pogojih.

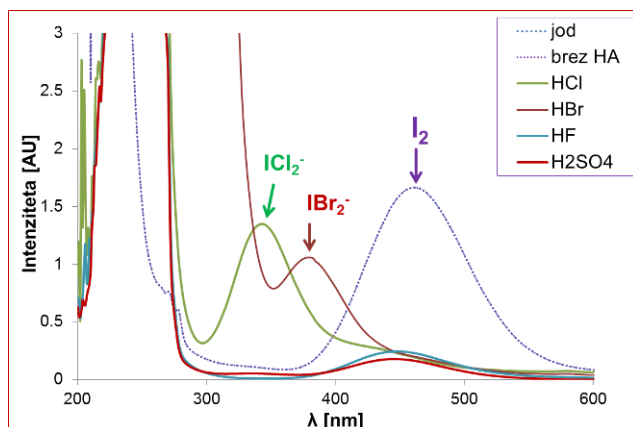


Shema 1: Redukcijski potenciali vodikovega peroksida, jodida in joda.

Najprej sem raziskal reakcijo med jodom in vodikovim peroksidom v prisotnosti različnih kislin. Za aktivacijo sem uporabil različne kisline (H_2SO_4 , *p*-TsOH, HClO_4 , AcOH, HF, HCl in HBr), ki se razlikujejo po svoji jakosti (vrednost pKa) in redoks potencialu. V tipičnem eksperimentu sem v reakcijsko bučko zatehtal 0.5 mmol joda, ga raztopil v 1 mL acetonitrila (MeCN) in dodal 0.5 mmol 50-% vodne raztopine H_2O_2 ter 4 ekvivalente kisline ter mešal pri sobni temperaturi. Reakcijo sem spremljal z UV spektrofotometrom, tako da sem ekvivalent reakcijske zmesi raztopil v etanolu in meril absorpcijske maksimume raztopin. Kot referenco sem vzel etanolno raztopino joda z enako koncentracijo kot v vzorcih reakcijskih zmesi. Slednja je pokazala močan signal pri valovni dolžini 446 nm (Slika 1).

Pri uporabi žveplove kisline (H_2SO_4), ki je klasičen aktivator oksidativnega jodiranja, se je po 24 urah mešanja pri sobni temperaturi poleg glavnega signala za jod pojavil le

majhen signal z vrhom pri 332 nm. Ko sem za aktivacijo uporabil perklorovo kislino (HClO_4), očetno kislino (AcOH) ali *para* toluensulfonsko kislino (*p*- TsOH), je UV spekter reakcijske zmesi ostal nespremenjen. Za prešibek aktivator se je izkazala tudi uporaba fluorovodikove kisline (HF). Ko sem za aktivacijo uporabil halovodikovi kislini HCl in HBr , sem po 24 urah mešanja reakcijske zmesi opazil, da se je v spektru pojavil nov vrh. V primeru HCl je nastal močan signal pri 343 nm, z uporabo HBr pa sem dobil absorpcijski vrh pri 373 nm. Oba signala sta nakazala, da bi lahko nastala jodova(I) spojina, saj sta se vrhova ujemala z literaturnimi podatki za diklorojodat(I) (ICl_2^-) oziroma dibromojodat(I) (IBr_2^-).[79] Hkrati je v obeh primerih signal za jod v spektru izginil, kar je pokazalo, da je oksidacija potekla kvantitativno. Rezultati, ki sem jih dobil, so nakazali, da imajo kloridni in bromidni ioni specifičen vpliv pri oksidaciji joda z vodikovim peroksidom, saj ni nobene korelacije med jakostjo kisline (pKa) in povečano aktivacijo za pretvorbo joda.

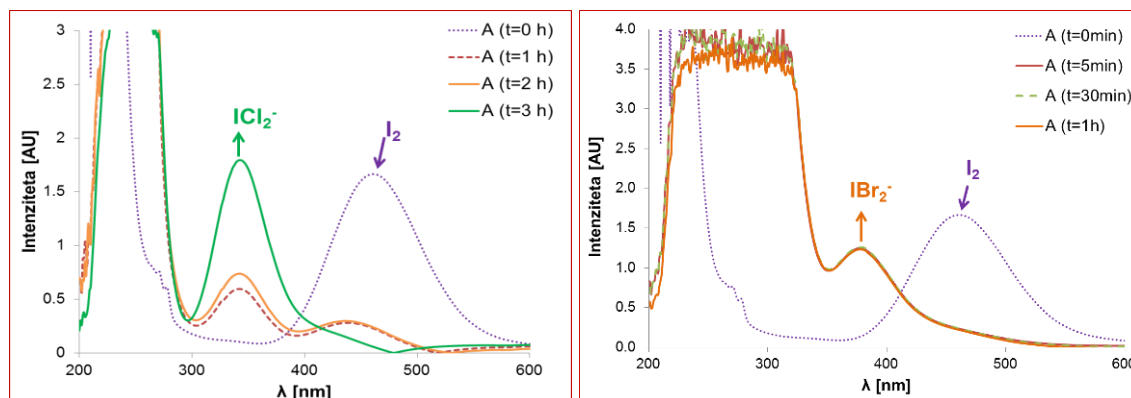


Kislina	pKa
H_2SO_4	-4
HClO_4	-8.6
<i>p</i> - TsOH	-2.8
HF	3.2
HBr	-9
HCl	-7

Slika 1: UV spekter oksidacije joda z vodikovim peroksidom v prisotnosti različnih kislin

Da bi raziskal vpliv topila na potek reakcije, sem reakcije izvedel še v drugih topilih (heksan, diklorometan, metanol in 2,2,2-trifluoroetanol (TFE)). Za primerjavo sem naredil tudi reakcije brez uporabe zunanega topila. Reakcije med I_2 in H_2O_2 v prisotnosti HCl ali HBr v heksanu, CH_2Cl_2 in MeOH so bile zelo počasne in kvantitativne oksidacije joda ni bilo mogoče doseči niti pri povišani temperaturi (60°C). TFE lahko s H_2O_2 tvori vodikove vezi in ga tako aktivira, saj zmanjša elektronsko gostoto na peroksidnem kisikovem atomu.[126-128] Oksidacija joda v prisotnosti HCl oz. HBr v TFE je bila zelo učinkovita, saj po 1 uri mešanja reakcijske zmesi pri sobni temperaturi v UV spektru ni bilo več sledi joda. Pri reakcijah z drugimi kislinami v TFE do oksidacije ni prišlo.

Zelo zanimive rezultate pa sem dobil, kadar sem reakcije izvajal brez topila (SF). Najprej sem oksidacijo joda s H_2O_2 izvedel v bučki brez topila, kjer sem reakcijsko zmes mešal z magnetnim mešalom. Dobil sem podobne rezultate kot pri reakcijah v diklorometanu, potekla je le delna oksidacija joda v prisotnosti HCl in HBr , z drugimi kislinami pa ni prišlo do pretvorbe. Sklepal sem, da bi vzrok za tak potek reakcije lahko bil v heterogenosti sistema, saj se jod ne meša z vodnima raztopinama H_2O_2 in HX . Zato sem reakciji ponovil v keramični terilnici, kjer sem s pestičem reakcijsko zmes zmešal v homogeno pasto. Opazil sem, da so kristali joda postopoma izginjali, nastajala pa je rumeno oz. rdeče-rjavo obarvana raztopina, kadar sem uporabil HCl oz. HBr . Reakciji sem spremljal z UV spektrofotometrom in po 3 urah je bila oksidacija joda v prisotnosti HCl kvantitativna. HBr se je izkazal kot hitrejši aktivator, saj je bila reakcija končana že po 5 minutah, kar je razvidno iz UV spektra (Slika 2).

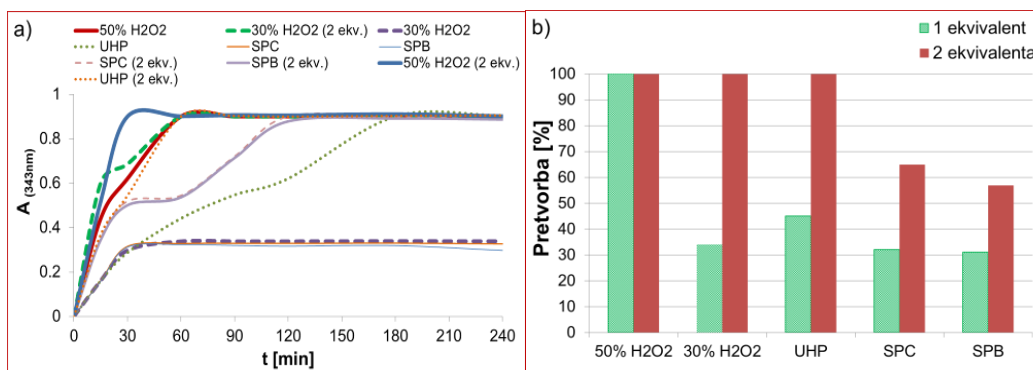


Slika 2: Oksidacija joda z vodikovim peroksidom v prisotnosti HCl (levo) in HBr (desno) pod pogoji brez topila

Popolno pretvorbo joda v keramični terlnici, ne pa tudi v bučki, si lahko razložimo kot posledico dejstva, da se pri mešanju reakcijske zmesi s pestičem tvorijo mehanske sile, ki omogočajo, da se premaga aktivacijska bariera za oksidacijo joda in tako prispevajo k energiji, ki je potrebna, da reakcija poteče kvantitativno. Poleg tega je treba upoštevati tudi dejstvo, da se pri drobljenju joda ustvari večja površina, kar omogoča boljši kontakt med molekulami reaktantov in s tem večjo hitrost reakcije.

Vodikov peroksid je komercialno dostopen kot vodna raztopina različnih koncentracij ter v obliki trdnih kompleksov, ki omogočajo, da se H_2O_2 sprosti na kontroliran in varen način. Zato sem raziskal, kako vpliva oblika vodikovega peroksida na oksidacijo joda v prisotnosti HCl. V ta namen sem uporabil 30-% in 50-% vodno raztopino H_2O_2 , urea- vodikov peroksid ($H_2O_2 \cdot (NH_2)_2CO$, UHP), natrijev perkarbonat ($2Na_2CO_3 \cdot H_2O_2$, SPC) in natrijev perborat tetrahidrat ($NaBO_3 \cdot 4H_2O$, SPB).

Ker se pri oksidaciji I_2 prenese en elektron z jodovega atoma na peroksidni kisikov atom, bi za popolno oksidacijo joda v jodovo(I) spojino teoretično potrebovali ekvimolarni množini joda in peroksida. Reakcije sem izvajal v TFE, topnost joda pa sem izboljšal z dodakom 17 vol% inertnega benzotrifluorida ($PhCF_3$). Hitrost oksidacije sem spremljal z UV spektrofotometrom tako, da sem meril absorbanco pri valovni dolžini 343 nm, kjer ima λ_{max} jodova(I) species ICl_2^- (Slika 1). 50-% vodna raztopina H_2O_2 je bila zelo učinkovita za pretvorbo joda v ICl_2^- , saj je reakcija potekla kvantitativno z enim ekvivalentom v eni uri, z dvema ekvivalentoma pa že po 30 minutah. Enak eksperiment sem naredil s 30-% vodno raztopino, kjer je množina H_2O_2 še bolj vplivala na potek oksidacije. Pri uporabi stehiometrijske množine peroksida je bila pretvorba po 24 urah mešanja ca. 30-%, ko sem uporabil dvakratni prebitok H_2O_2 , pa je reakcija potekla kvantitativno v eni uri (Slika 3, a).



Slika 3: Oksidacija I_2 z različnimi oblikami H_2O_2 v prisotnosti 2 ekv. HCl po 4 urah (a) in primerjava učinkovitosti peroksidov po 1 uri (b)

Med trdnimi oblikami vodikovega peroksida je bil najbolj učinkovit kompleks z ureo (UHP), saj je reakcija z ekvimolarno količino oksidanta potekla kvantitativno v 4 urah, z dvakratnim prebitkom pa je jod kvantitativno reagiral že po eni uri mešanja pri sobni temperaturi. SPC in SPB sta reagirala podobno kot 30-% H_2O_2 , reakcija je potekla le ob dvakratnem prebitku oksidanta (Slika 3, b).

Na osnovi zgornjih rezultatov sem se odločil, da bom pri nadaljnjem študiju jodovih(I) spojin kot vir H_2O_2 uporabljal 50-% vodno raztopino, saj je že ekvimolarna količina zadostovala za hitro in kvantitativno oksidacijo joda, edini stranski produkt pri tem procesu pa je voda.

1.5.1 Eksperimentalni del

Oksidacija joda z vodikovim peroksidom v prisotnosti kisline

V 25 mL bučki sem zatehtal 127 mg (0.50 mmol) fino uprašenega joda in ga raztopil v 1 mL topila (MeCN, heksan, CH_2Cl_2 , TFE/PhCF₃ (5:1)). Tej raztopini sem dodal 0.034 mL (0.50 mmol) 50-% vodne raztopine H_2O_2 in 2.00 mmol ustrezne kisline (HCl, HBr, H_2SO_4 , *p*-TsOH, HClO_4). Ko sem kot kislino uporabil HF, sem reakcijo izvajal v plastični viali. Reakcijsko zmes sem mešal pri sobni temperaturi 24 ur oziroma, dokler ni zreagirala ves jod. Reakcijo sem spremljal z UV spektrofotometrom tako, da sem 25 μL reakcijske zmesi raztopil v 2.5 mL EtOH in posnel UV spektre po 1, 2, 4, 8 in 24 urah mešanja. Rezultati so predstavljeni na Slika 1.

Reakcije z drugimi oblikami vodikovega peroksida (30-% H_2O_2 , UHP, SPC, SPB) sem izvajal po enakem postopku. Rezultati so prikazani na Sliki 3.

Oksidacija joda z vodikovim peroksidom v prisotnosti 4 ekvivalentov vodikovih halogenidov pod pogoji brez topila

127 mg (0.50 mmol) fino uprašenega joda, 0.167 mL (2.00 mmol) 37-% vodne raztopine HCl ali 0.227 mL (2.00 mmol) 48-% vodne raztopine HBr in 0.034 mL (0.50 mmol) 50-% vodne raztopine H_2O_2 sem s pestičem zmešal v keramični terilnici, da je zmes postala homogena. Reakcijsko zmes sem občasno premešal in reakcijo spremljal z UV spektroskopijo, tako da sem 10 μL reakcijske zmesi raztopil v 2.5 mL of EtOH in posnel UV spektre po 0, 60, 120 in 180 minutah. Ko sem reakcijo izvajal v prisotnosti HBr, sem ratopine pripravil po enakem postopku in posnel spektre po 0, 5, 30 in 60 minutah. Rezultati so prikazani na Sliki 2.

1.6 Kvarterni amonijevi diklorojodati(I)

Diklorojodati(I) (DCI) so manj znane polivalentne jodove(I) spojine, čeprav so bili že večkrat uporabljeni v jodotransformacijah organskih molekul. Kljub temu je njihova kemija slabo raziskana. Hajipour je leta 2002 pripravil tetrametilamonijev diklorojodat(I) (TMA-DCI, $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$) in ga uporabil za jodiranje različnih aromatskih molekul, tako aktiviranih kot tudi deaktiviranih, pod pogoji brez uporabe topila. Jodiranje je poteklo kvantitativno, izjemno hitro in hkrati selektivno.[20] Kasneje Filimonov in sodelavci tega dela niso mogli ponoviti. Ugotovili so namreč, da tetraalkilamonijevi diklorojodati(I) (TAA-DCI) v trdni fazi izgubijo svojo aktivnost in nimajo elektrofilnih lastnosti, zato reakcije jodiranja ne potekajo. V prisotnosti H_2SO_4 in srebrovega sulfata (Ag_2SO_4) pa se aktivirajo in dobijo »superelektrofilne« lastnosti.[21]

Razen nejasnosti o reaktivnosti DCI in pomanjkanja podatkov o njihovih kemijskih lastnostih je problematična tudi njihova sinteza, saj vključuje uporabo močnih in korozivnih oksidantov, kot so jod klorid, klor ali koncentriran natrijev hipoklorit ter uporabo žveplove kisline kot reakcijskega medija, ki lahko povzroči razpad labilnih funkcionalnih skupin. Da bi dobil vpogled v kemijo teh reagentov, sem v drugem delu raziskal pripravo teh spojin po novi, preprostejši in bolj »zeleni« sintezni poti ter raziskal njihovo reaktivnost za reakcije jodiranja organskih molekul.

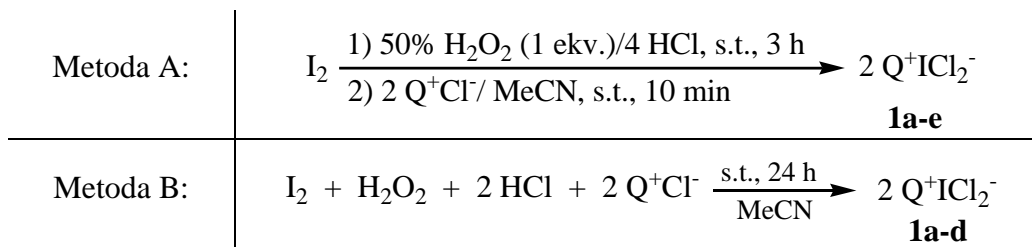
1.6.1 Študij sinteze z vodikovim peroksidom

V prešnjem poglavju sem pokazal, da v prisotnosti HCl poteče oksidacija joda z vodikovim peroksidom, spektroskopski podatki (UV, MS) pa nakazujejo nastanek jodove(I) spojine. To me je vzpodbudilo, da sem raziskal možnost sinteze tetraalkilamonijevih diklorojodatov(I) z oksidacijo joda s H_2O_2 ob prisotnosti HCl.

Najprej sem oksidiral jod s stehiometrijsko množino 50-% vodne raztopine H_2O_2 in 4 ekvivalenti 37-% vodne raztopine HCl v terilnici pod pogoji brez topila. Nastalo rumeno raztopino sem kvantitativno prenesel v bučko s pomočjo etanola in v ohlajeno raztopino postopoma dodal ekvivalent $\text{Me}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ ter mešal 10 min pri sobni temperaturi. Nastala je rumena kristalinična oborina, ki sem jo odnučal, spral z vodo in posušil. Iz spektroskopskih podatkov (NMR, MS, UV, Raman) je bilo razvidno, da sem izoliral čist TMA-DCI **1a** z 69-% izkoristkom. Produkt **1a** je delno topen v vodi, zaradi česar je bil izkoristek sinteze slabši. Zato sem kot topilo uporabil MeCN, ki sem ga po končani reakciji odparil in s tem odstranil tudi vodo in HCl, izoliral pa sem **1a** z 97-% izkoristkom (Metoda A, Tabela 1). Ker se je izkoristek občutno izboljšal, sem to strategijo uporabil za sintezo različnih kvarternih amonijevih diklorojodatov(I) z visokim izkoristkom (Metoda A, Tabela 1). Ko sem kot dušikovo bazo uporabil piridin, pa sem izoliral piridinijev diklorojodat(I) ($\text{PyH}^+\text{ICl}_2^-$, PyH-DCI) (**1e**). Na podoben način sem poizkušal sintetizirati komplekse diklorojodatov(I) z nevtralnimi amini, vendar je eksperiment s trietilaminom pokazal, da produkti niso stabilni, saj je rumena raztopina po dodatku amina potemnela in v raztopini je nastal jod. Raziskal sem tudi direktni način sinteze diklorojodatov(I) tako, da sem dva ekvivalenta HCl nadomestil z dvema ekvivalentoma Q^+Cl^- . Raztopino joda, 50-% H_2O_2 , dva ekvivalenta HCl in dva ekvivalenta Q^+Cl^- sem mešal pri sobni temperaturi v MeCN (Metoda B, Tabela 1). Ker sta bila v tem primeru prisotna le dva ekvivalenta kisline, je bila oksidacija joda počasnejša, zato so se reakcijski časi podaljšali na 24 ur. Izkoristki so bili podobni kot pri Metodi A (Tabela 1, Metoda B). Glavna razlika med obema metodama je ta, da pri Metodi B nastane le voda kot stranski produkt, ki se preprosto odstrani z azeotropnim odparevanjem z MeCN. Reakcija v TFE kot topilu je potekla hitreje in produkti so

nastali že po 12 h.

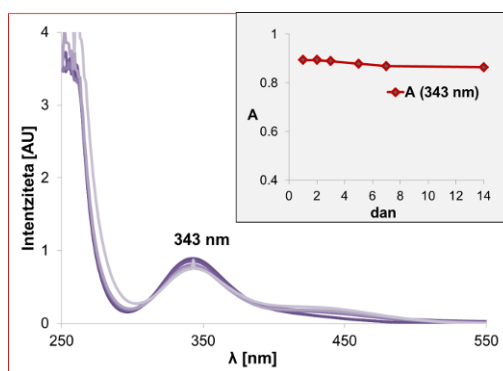
Tabela 1: *Sinteza kvarternih amonijevih diklorojodatov(I) ($Q^+ICl_2^-$)*



Vnos	Kation (Q^+)	Spojina	Izkoristek ^a [%]	
			Metoda A	Metoda B
1	$(CH_3)_4N^+$	TMA-DCI (1a)	97	92
2	$(CH_3CH_2)_4N^+$	TEA-DCI (1b)	94	95
3	$C_6H_5CH_2(Me_3)N^+$	BTMA-DCI (1c)	96	96
4	$C_8H_{17}(Me_3)N^+$	OTMA-DCI (1d)	99	98
5	PyH^+	PyH-DCI (1e)	91	/

^aIzkoristek izoliranega čistega produkta

Diklorojodati(I) **1** so rumeno obarvane kristalinične spojine, dobro topne v polarnih topilih, kot sta MeOH in MeCN, delno topne v CH_2Cl_2 in netopne v nepolarnih topilih. Med izolacijskim postopkom in med analizo ni bilo opaznega razpada oz. izločanja joda. Njihovo stabilnost sem preveril tako v trdnem stanju kot tudi v raztopini. Trdne vzorce sem jodometrično titriral po klasičnem postopku, stabilnost v raztopini pa sem določal tako, da sem spremljal UV spektre etanolnih raztopin diklorojodatov(I) in meril spremembe v absorbanci pri 343 nm, kjer je absorpcijski maksimum za ICl_2^- ion. Stabilnost pri sobni temperaturi sem spremljal 14 dni in meritve opravljal v 24-urnih časovnih intervalih. Iz rezultatov titracij sem zaključil, da so vsi diklorojodatni kompleksi v trdnem stanju zelo stabilne molekule, saj je bila vsebnost aktivnega joda(I) tudi po 14 dneh enaka kot na začetku, odstopanja so bila le v okviru napake same metode titracije. Etanolni raztopini **1a** je aktivnost 14 dneh padla na 96% (Slika 4).

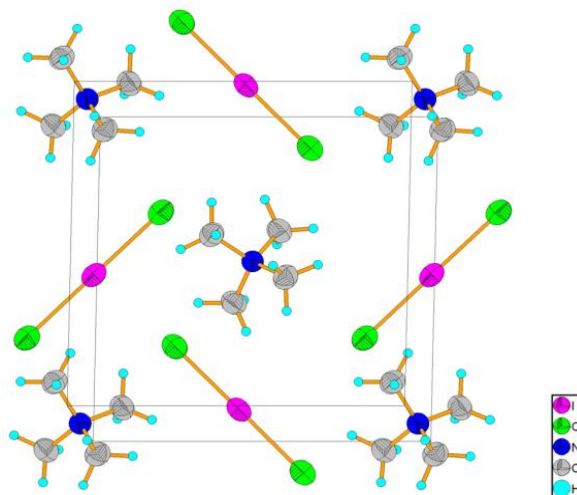


Slika 4: *Stabilnost etanolne raztopine $Me_4N^+ICl_2^-$ (**1a**) pri sobni temperaturi*

Raziskal sem, kako struktura kationa vpliva na stabilnost diklorojodatnih(I)

reagentov. Opazil pa sem, da se stabilnost etanolnih raztopin **1** povečuje z večanjem kationskega dela molekule, tj. z daljšanjem alkilne verige, saj je bila aktivnost po 14 dneh naslednja: 96% (**1a**), 97% (**1b**) 99% (**1c**) in 99% (**1d**). Tudi PyH-DCI (**1e**) je bil stabilen v raztopini in po 14 dneh je bila njegova aktivnost 98%.

Da bi dobil vpogled v strukturne značilnosti diklorojodatov(I), sem TMA-DCI **1a** kristaliziral iz zmesi EtOAc in MeOH in temu reagentu določil kristalno strukturo. Spojina kristalizira v tetragonalnem kristalnem sistemu, v telesno centrirani osnovni celici so Me_4N^+ kationi in ICl_2^- anioni med seboj diskretno ločeni in tvorijo ortorombsko strukturo. Centralni del v anionu je jodov atom, ki je koordiniran z dvema Cl atomoma tako, da je celokupna geometrija aniona linearna (Slika 5).

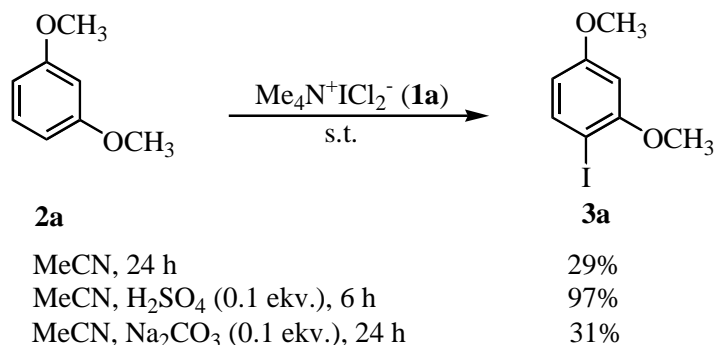


Slika 5: Kristalna struktura $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ (**1a**)

1.6.2 Reaktivnost v reakcijah jodiranja

Med diklorojodati(I) sta bila kot jodirna reagenta največkrat uporabljena TMA-DCI (**1a**) in BTMA-DCI (**1c**). Medtem ko je reaktivnost **1c** za jodiranje na aromatskem jedru nedvoumno definirana in je modulirana z izbiro topila in aktivacijo bodisi z bazo bodisi z Lewisovo kislino, (glej poglavje 1.2.1.2.1) pa so študije o reaktivnosti **1a** kontradiktorne.[20,21] Da bi raziskal aktivnost diklorojodatov(I) za jodiranje, sem študiral njihovo reaktivnost na 1,3-dimetoksibenzenu (**2a**) kot modelnem substratu. Zanimala me je reaktivnost v trdnem stanju ter v različnih topilih, preveril pa sem tudi aktivacijo teh reagentov s kislino oz. bazo. Znotraj samih reagentov sem študiral, kako vpliva struktura kationa na reaktivnost reagenta.

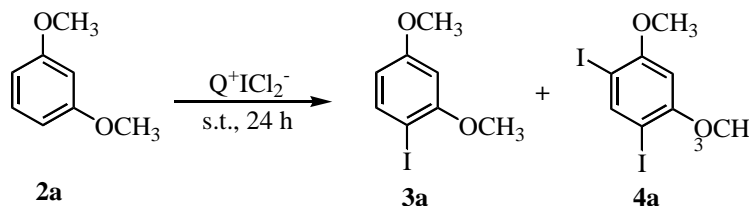
Rezultati jodiranja **2a** s TMA-DCI (**1a**) so potrdili študijo skupine Filimonova,[21] da reaktivnost tetraalkilamonijevih diklorojodatov(I) v pogojih brez topila ni izjemno velika, saj sem po 24 urah izoliral le 29% 1-jodo-2,4-dimetoksibenzena (**3a**). Reaktivnost sem skušal povečati z dodatkom 0.1 ekvivalenta kisline oziroma baze. Aktivacija z žveplovo kislino je bila občutna, saj je po 6 urah selektivno nastal **3a**, kar je ponovno sovpadalo z ugotovitvijo Filimonova. Nasprotno pa reakcija v prisotnosti bazičnega NaHCO_3 ni potekla z boljšo konverzijo (Shema 2).



Shema 2: Jodiranje 1,3-dimetoksibenzena s TMA-DCI (**1a**)

Reaktivnost drugih TAA-DCI pod pogoji brez topila je bila slabša, medtem ko je piridinijska sol **1e** učinkovito jodirala **2a** tudi brez dodatne aktivacije (Tabela 2). Z **1a-d** v MeCN je jodiranje **2a** sicer poteklo bolje, vendar le s 4-29-% pretvorbo, **1e** je bil v raztopini nekoliko manj reaktiven. Nasprotno so reakcije v TFE, ki močno aktivira elektrofilne procese, potekale učinkoviteje, vendar se je izgubila selektivnost, saj sem dobil zmes monojodo- **3a** in dijodo produkta **4a**. PyH-DCI **1e** je tudi v TFE izstopal in jodiranje je poteklo selektivno do **3a** z 99-% pretvorbo. Rezultati jodiranja so pokazali, da na konverzijo vpliva struktura kationskega dela reagenta. DCI z daljšo alkilno verigo so bolj stabilni in manj reaktivni jodirni reagenti, v vseh primerih pa je potrebno izpostaviti PyH-DCI (**1e**), ki izstopa po svoji reaktivnosti in selektivnosti (Tabela 2).

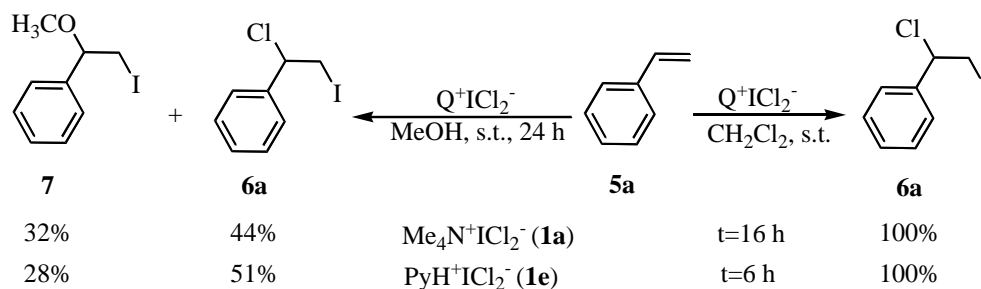
Tabela 2: Jodiranje 1,3-dimetoksibenzena (**2a**) z diklorojodati(I) v različnih topilih



Baza [Q ⁺]	Izkoristek jodiranja (3a) ^a		
	SF ^b	MeCN	TFE
1a : Me ₄ N ⁺	23%	29%	12% 3a , 35% 4a
1b : Et ₄ N ⁺	11%	4%	12% 3a , 25% 4a
1c : Bn(Me ₃)N ⁺	/	22%	27% 3a , 21% 4a
1d : Okt(Me ₃)N ⁺	/	4%	11% 3a , 41% 4a
1e : PyH ⁺	91% ^c	67%	99% 3a , <1% 4a ^c

^aDoločeno iz ¹H NMR spektra izolirane reakcijske zmesi glede na substrat **2a**. ^bPogoji brez topila. ^cReakcija je potekla v 1 uri.

Zanimala me je tudi reaktivnost diklorojodatov(I) za adicijo na nenasičene sisteme. Reakcije sem študiral na stirenu (**5a**) kot modelnem substratu, uporabil pa sem najreaktivnejša reagenta TMA-DCI (**1a**) in PyH-DCI (**1e**). V diklorometanu je reakcija z **1a** v 16 urah potekla kvantitativno do 1-fenil-1-kloro-2-jodoetana (**6a**), medtem ko je **1e** reagiral že po 6 urah. V polarnem protičnem topilu - MeOH je bila reakcija manj učinkovita, poleg jodokloriranega adukta **6a** pa sem v reakcijski zmesi dobil tudi 1-fenil-1-metoksi-2-jodoetan (**7**), njegov delež je bil manjši pri reakciji z **1e** (Shema 3).



Shema 3: Reakcije stirena (**5a**) z **1a** in **1e** v CH_2Cl_2 in MeOH

1.6.3 Eksperimentalni del

Sinteza kvarternih amonijevih diklorojodatov(I) (**1a-e**) (Metoda A)

635 mg (2.50 mmol) fino uprašenega joda, 0.835 mL (10.00 mmol) 37-% vodne raztopine HCl in 0.170 mL (2.50 mmol) 50-% vodne raztopine H_2O_2 sem s pestičem zmešal v keramični terilnici, da je zmes postala homogena, in pustil stati na sobni temperaturi. Reakcijsko zmes sem občasno premešal. Ko je zreagirala ves jod, sem reakcijsko zmes s pomočjo MeCN (5 mL) kvantitativno prenesel v 50 mL bučko in jo ohladil na 0 °C. 5.0 mmol baze (Q^+Cl^- ali piridina, Q= Me₄N, Et₄N, Bn(Me₃)N, C₈H₁₇(Me₃)N) sem raztopil v 5 mL MeCN in jo počasi dodajal rumeni raztopini, nato pa ledeno kopel odstranil in vse skupaj mešal še 10 min pri sobni temperaturi. Topilo sem odparil in dobil rumene kristale, ki sem jih posušil na vakuumski črpalki. Produkte sem analiziral s spektroskopskimi metodami (¹H in ¹³C NMR, UV, Raman). Za elementno analizo sem spojine prekrystaliziral v zmesi MeOH/EtOAc. Izkoristki so prikazani v Tabeli 1.

Tetrametilamonijev diklorojodat(I) (**1a**)[21]

	C ₄ H ₁₂ Cl ₂ IN (Mr=271.96)
Izkoristek:	1.315g (97%), rumen kristaliničen produkt;
T _{tal.} :	231-233 °C (lit.[129] 237-238 °C);
¹ H NMR (300MHz, DMSO):	δ 3.12 (s);
¹³ C NMR (300MHz, DMSO):	δ 54.4 (4s);
MS (ESI ⁺):	m/z 74 (M ⁺ , 100%);
(ESI ⁻):	m/z 196.8 (M ⁻ , 100%), 198.8 ((M+2) ⁻ , 70%) 200.8 ((M+4) ⁻ , 10%);
Raman:	120 cm ⁻¹ , 270 cm ⁻¹ ;
Elementna analiza:	izračunano za C ₄ H ₁₂ Cl ₂ IN: C, 17.67; H, 4.45; N, 5.15;
	izmerjeno: C, 17.49; H, 4.30; N, 5.15.
Kristalografski podatki:	
Temperatura [K]:	200
Valovna dolžina [nm]:	0.71069
Kristalni sistem:	tetragonalni
Prostorska skupina:	P $\bar{4}$ 2 ₁ m
Dimenzije osnovne celice [Å]:	
a [Å]:	9.2785(17)
b [Å]:	5.8491(12)
c [Å]:	5.8491(12)

β [°]:	
V [Å ³]:	503.55(17)
Z:	2
Izračunana gostota [g/cm ³]:	1.794
Absorpcijski koeficient [mm ⁻¹]:	3.638
Absorpcijska korekcija:	multi-scan
Transmisija, T_{\min} , T_{\max} :	0.761, 0.858
F(000):	260
Velikost kristalov [mm]:	0.12 x 0.07 x 0.05
Theta območje:	3.1 – 29.33
Mejni indeksi:	-12 – 12, -12 – 12, -7 – 7
Metoda "Refinement":	least-squares full-matrix on F ²
Izmerjene refleksije:	4622
Uporabljene v refinement:	620
Prosti parametri:	23
Goodness-of-fit on F ² :	1.158
R indeksi:	0.057, 0.14

Tetraetilamonijev diklorojodat(I) (1b)[21]

	<chem>C8H20Cl2IN</chem> (Mr=328.06)
Izkoristek:	1.536g (94%), rumen kristaliničen produkt;
T_{tal} :	T_{tal} 97-99 °C (lit. 98-100 °C);
¹ H NMR (300MHz, DMSO):	δ = 1.17 (t, J=7 Hz, 12H), 3.21 (q, J=7 Hz, 8H);
¹³ C NMR (300MHz, DMSO):	δ = 7.1, 51.4 (3s);
MS (ESI ⁺) :	m/z 130 (M ⁺ , 100%) ;
(ESI ⁻) :	m/z 196.8 (M ⁻ , 100%), 198.8 ((M+2) ⁻ , 70%) 200.8 ((M+4) ⁻ , 10%);
Raman:	120 cm ⁻¹ , 270 cm ⁻¹ ;
Elementna analiza:	izračunano za <chem>C8H20Cl2IN</chem> : C, 29.29; H, 6.14; N, 4.27; izmerjeno: C, 29.47; H, 6.07; N, 4.24.

Benziltrimetilamonijev diklorojodat(I) (1c)[130]

	<chem>C10H16Cl2IN</chem> (Mr=348.05)
Izkoristek:	1.663g (96%), rumen kristaliničen produkt;
T_{tal} :	T_{tal} 125-126 °C (Lit.[131] 125-126 °C);
¹ H NMR (300MHz, DMSO):	δ =3.02 (s, 9H), 4.51 (s, 2H), 7.53 (s, 5H);
¹³ C NMR (300MHz, DMSO):	δ = 51.8, 67.9, 128.2, 128.9, 130.3, 132.7;
MS (ESI ⁺) :	m/z 150 (M ⁺ , 100%);
(ESI ⁻) :	m/z 196.8 (M ⁻ , 100%), 198.8 ((M+2) ⁻ , 70%) 200.8 ((M+4) ⁻ , 10%);
Raman:	120 cm ⁻¹ , 270 cm ⁻¹ ;
Elementna analiza:	izračunano za <chem>C10H16Cl2IN</chem> : C, 34.50; H, 4.63; N, 4.02. izmerjeno: C, 34.70; H, 4.33; N, 4.03.

Oktiltrimetilamonijev diklorojodat(I) (1d)

	$C_{11}H_{26}Cl_2IN$ (Mr=370.14)
Izkoristek:	1.832g (99%), rumen kristaliničen produkt;
$T_{tal.}$:	T_{tal} 70.5-72 °C;
1H NMR (300MHz, DMSO):	δ = 0.87 (s, 3H), 1.28 (m, 10H), 1.66 (m, 2H), 3.03 (s, 9H), 3.26 (m, 2H);
^{13}C NMR (300MHz, DMSO):	δ = 13.9, 22.0, 25.4, 28.4, 31.1, 52.1 (3s), 65.3 (3s);
MS (ESI ⁺) :	m/z 172 (M ⁺ , 100%);
(ESI ⁻) :	m/z 196.8 (M ⁻ , 100%), 198.8 ((M+2) ⁻ , 70%) 200.8 ((M+4) ⁻ , 10%);
Raman:	120 cm ⁻¹ , 270 cm ⁻¹ ;
Elementna analiza:	izračunano za $C_{11}H_{26}Cl_2IN$: C, 35.69; H, 7.08; N, 3.78; izmerjeno: C, 35.82; H, 7.08; N, 3.86.

Piridinijev diklorojodat(I) (1e)

	$C_5H_6Cl_2IN$ (Mr=277.92)
Izkoristek:	1.260g (91%), svetlo rumen kristaliničen produkt;
$T_{tal.}$:	T_{tal} 131.5-133°C;
1H NMR (300MHz, DMSO):	δ = 7.97 (t, J=8 Hz, 1H), 8.47 (dt, J=8, 5 Hz, 2H), 8.87 (d, J=5 Hz, 2H);
^{13}C NMR (300MHz, DMSO):	δ = 126.2, 142.8, 144.8;
HR-MS (ESI ⁺) :	izračunano za PyH ⁺ : 80.0500; izmerjeno: 80.0498
(ESI ⁻) :	izračunano za ICl ₂ ⁻ : 196.8422; izmerjeno:196.8427;
Raman:	120 cm ⁻¹ , 270 cm ⁻¹ .

Direktna sinteza kvarternih amonijevih diklorojodatov(I) (1a-d) (Metoda B)

V 25 mL bučki sem v 5 mL MeCN ali TFE raztopil 127 mg (0.50 mmol) fino uprašenega joda, 0.084 mL (1.00 mmol) 37-% vodne raztopine HCl, 1.00 mmol ustreznega tetraalkilamonijevega klorida (Me₄N⁺Cl⁻, Et₄N⁺Cl⁻, Bn(Me₃)N⁺Cl⁻, Okt(Me₃)N⁺Cl⁻) in 0.034 mL (0.50 mmol) 50-% vodne raztopine H₂O₂ in mešal pri sobni temperaturi, dokler ni zreagirala ves jod in je raztopina postala rumene barve. Ko sem uporabil kot topilo TFE, sem topnost joda povečal z dodatkom 1 mL PhCF₃. Topilo sem odparil, vodo pa odstranil tako, da sem 4-krat dodal 5 mL MeCN in po odparevanju dobil rumene kristale, ki sem jih posušil na vakuumski črpalki. Produkta sem analiziral z 1H NMR in UV spektroskopijo. Izkoristki so prikazani v Tabeli 1.

Jodiranje 1,3-dimetoksibenzena (2a) z diklorojodati(I) 1a-e

V terilnico sem zatehtal 1.0 mmol ustreznega diklorojodatnega reagenta (**1a-e**) in dodal 138 mg (1.0 mmol) 1,3-dimetoksibenzena (**2a**) ter reakcijsko zmes s pestičem premešal do homogenega. Reakcijsko zmes sem pustil stati pri sobni temperaturi 24 ur. Kadar sem uporabil topilo, sem reakcije izvajal v bučki, v kateri sem v 1 mL TFE ali MeCN raztopil reagente **1a-e** (1.0 mmol), dodal 138 mg (1.0 mmol) substrata **2a** in mešal z magnetnim mešalom pri sobni temperaturi 24 ur. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal

10 mL *t*-BuOMe in trdna Na₂S₂O₃ (110 mg) ter NaHCO₃ (83 mg) ter po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na₂SO₄, filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom.

Izolirano reakcijsko zmes sem analiziral z ¹H NMR spektroskopijo in produkte identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi. Izkoristki so prikazani v Tabeli 2.

1-jodo-2,4-dimetoksibenzen (3a)[132]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.32 (dd, J=9 Hz, 3 Hz, 1H), 6.42 (d, J=3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=9 Hz, 1H).

1,5-dijodo-2,4-dimetoksibenzen (4a)[133]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (s, 6H), 6.37 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

Jodofunkcionalizacija stirena (5a) s tetrametilamonijevim diklorojodatom(I) (1a) in piridinijevim diklorojodatom(I) (1e)

V 25 mL bučko sem zatehtal 135 mg (0.50 mmol) Me₄N⁺ICl₂⁻ (**1a**) ali 139 mg (0.50 mmol) PyH⁺ICl₂⁻ (**1e**) in 52 mg (0.50 mmol) stirena ter dodal 1 mL CH₂Cl₂ ali 1 mL MeOH. Reakcijsko zmes sem mešal pri sobni temperaturi in jo spremljal s tankoplastno kromatografijo (TLC). Ko ni bilo prisotne več izhodne spojine ali po 24 urah, sem reakcijsko zmes izoliral. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna Na₂S₂O₃ (110 mg) ter NaHCO₃ (83 mg) ter po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na₂SO₄, filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom.

Izolirano reakcijsko zmes sem analiziral z ¹H NMR spektroskopijo in produkte identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi.

1-kloro-1-fenil-2-jodoetan (6a)[49]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.70-3.83 (m, 2H), 5.07 (dd, J=10, 6 Hz, 1H), 7.38 (s, 5H).

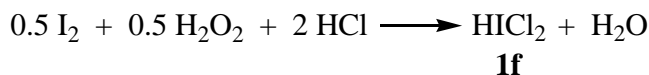
1-fenil-1-metoksi-2-jodoetan (7)[49]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.29 (s, 3H), 3.33 (t, J=6 Hz, 2H), 4.28 (dd, J=7, 6 Hz, 1H), 7.42 (m, 5H).

1.7 Diklorojodova(I) kislina kot jodirni reagent

1.7.1 Sinteza in lastnosti

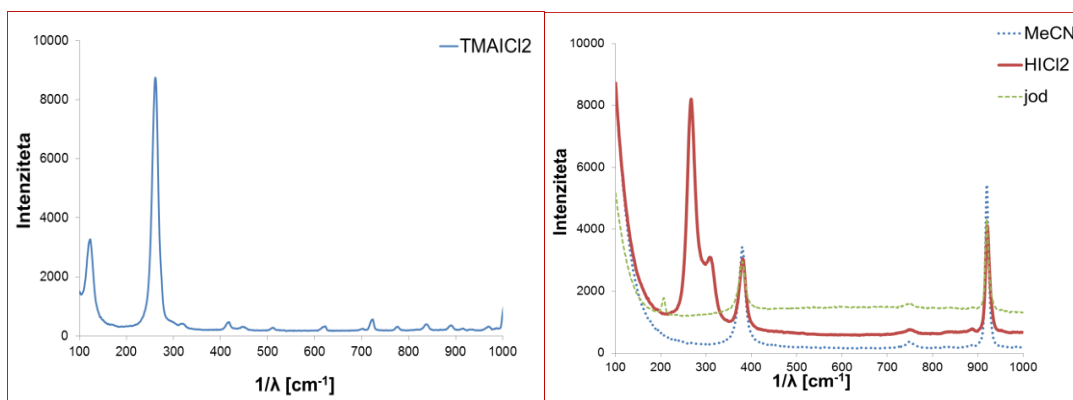
V prešnjem poglavju sem pokazal, da se učinkovitost kvarternih amonijevih diklorojodatov(I) kot jodirnih reagentov močno poveča v prisotnosti kisline. Pri kislini aktivaciji diklorojodatov(I) lahko nastane bolj reaktivna jodova(I) spojina, ki bi jo lahko pripravili tudi z direktno oksidacijo joda v prisotnosti kisline. Ker se v tem primeru izognemo uporabi Q^+Cl^- , ki je stranski produkt pri reakcijah jodiranja z amonijevimi solmi diklorojodatov(I), bi se ekonomičnost reakcije povečala. Zato sem raziskal možnost direktne uporabe jodove(I) spojine, ki nastane z oksidacijo joda s H_2O_2 v prisotnosti 4 ekvivalentov HCl. Kot je že prikazano v poglavju 4.1., je bila reakcija kvantitativna, če sem kot topilo uporabil MeCN, TFE ali reakcijo izvajal brez topila v keramični terilnici. Ker je ta jodova(I) spojina vmesni produkt pri sintezi diklorojodatov(I) (UV spekter je pokazal na nastanek ICl_2^-), hkrati pa so v raztopini prisotni oksonijevi ioni H^+ , sem predpostavil nastanek $HICl_2$, tj. diklorojodove(I) kisline (**1f**) (Shema 6).[134]



Reakcijski pogoji:
 a, MeCN, s.t., 24 h
 b, TFE, s.t., 1 h
 c, SF, s.t., 3 h

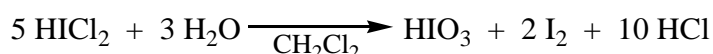
Shema 4: Sinteza diklorojodove(I) kisline ($HICl_2$, **1f**)

V znanstveni literaturi nisem zasledil podatkov za $HICl_2$, zato sem jo poizkusil izolirati in okarakterizirati. Reakcijsko zmes po oksidaciji sem razredčil s CH_2Cl_2 in organsko fazo spral z vodo, jo posušil z Na_2SO_4 , topilo odparil in dobil rumeno olje. Produktu po ekstrakciji sem posnel UV spekter, v katerem se je signal pri 343 nm prekrival z vrhovi za kvarterne amonijeve diklorojodate(I). Tudi Ramanski spekter se je ujemal, le da je bil prisoten še dodaten signal (pri 305 cm^{-1}) v primerjavi s TMA-DCI (**1a**) (Slika 5). Masna spektroskopija visoke ločljivosti (HR-MS) je potrdila, da je anionski del spojine ICl_2^- , jodometrična titracija zatehtanega vzorca pa je pokazala, da ima jod v tej spojini valenco 1+.

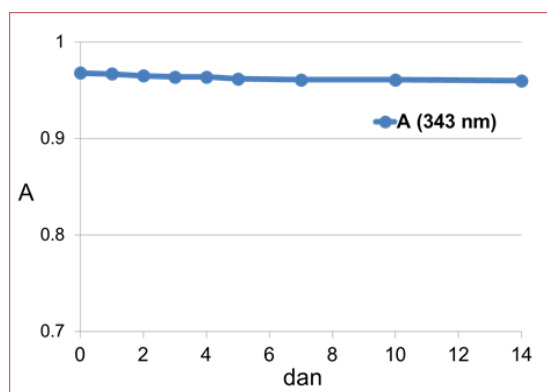


Slika 6: Ramanski spekter $Me_4N^+ICl_2^-$ (**1a**) (levo) in $HICl_2$ (**1f**) (desno)

Ker HICl_2 ni bil znan reagent v literaturi, sem preveril njegove lastnosti v raztopini. Rumena raztopina, ki jo dobimo po direktni reakciji med I_2 , 50-% H_2O_2 in 4 ekvivalenti 37-% HCl , je stabilna več dni, kar sem določil z jodometrično titracijo in UV spektroskopijo. Po 14 dneh je bila aktivnost 98% (Slika 7). Podobno stabilnost sem opazil tudi v raztopinah različnih organskih topil, kot so CH_2Cl_2 , EtOH , MeOH , MeCN in TFE . Raztopina je bila stabilna tudi ob dodatku kisline, medtem ko je dodatek že 0.05 ekvivalenta baze povzročil razpad HICl_2 in nastanek joda. Podoben razpad sem opazil tudi, kadar sem raztopino dodatno razredčil z vodo. V bifaznem sistemu $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ pa sem po 24 urah mešanja opazil, da je v organski fazi prisoten jod (karakteristična vijolična barva), medtem ko sem v vodni fazi z masno spektrometrično analizo dokazal prisotnost jodata(V) (IO_3^-). Z jodometrično titracijo organske in vodne faze sem potrdil, da HICl_2 disproporcionira po spodnji enačbi (Shema 5).



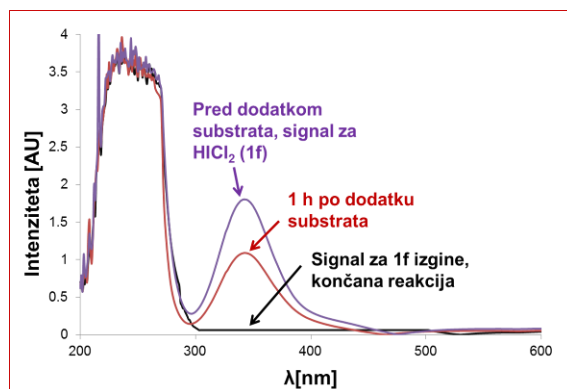
Shema 5: Disproporcionacija HICl_2 v bifaznem sistemu $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$



Slika 7: Stabilnost HICl_2 v raztopini TFE

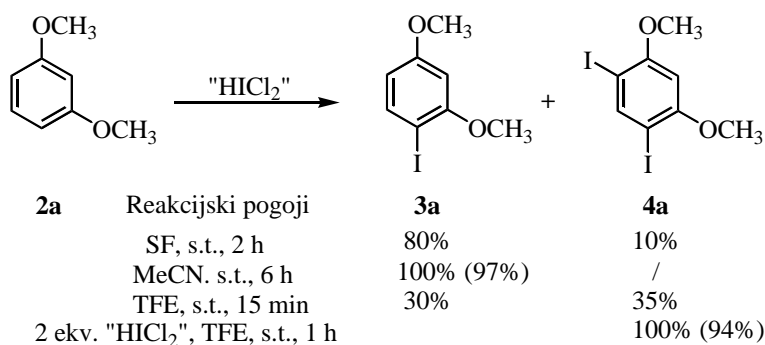
1.7.2 Reaktivnost HICl_2 za jodiranje aromatskih spojin

Ker je HICl_2 stabilna spojina pod pogoji, pri katerih se tvori kvantitativno (SF , MeCN , TFE), me je zanimalo, ali lahko tako nastalo raztopino HICl_2 direktno uporabim za jodiranje organskih spojin brez predhodne izolacije reagenta, saj bi na ta način povečal preprostost izvedbe reakcije. Za primerjavo reaktivnosti z diklorojodati(I) sem študiral reakcijo na 1,3-dimetoksibenzenu (**2a**) kot modelnem substratu. Najprej sem pripravil raztopino reagenta z oksidacijo joda s H_2O_2 v prisotnosti 4 ekvivalentov HCl pod pogoji brez topila (SF), nato pa še v MeCN in TFE . Ko sem iz UV spektra odčital popolno pretvorbo joda v HICl_2 , sem v raztopino direktno dodal stehiometrijsko množino **2a** in reakcijo spremljal z UV spektroskopijo (Slika 8). Pod SF pogoji je po 2 urah signal za HICl_2 izginil, nastala pa je zmes monojodo- **3a** in dijodo produkta **4a** v razmerju 8:1 (Shema 6).[135]



Slika 8: UV spekter reakcije med 1,3-dimetoksibenzenom (**2a**) in HICl_2 (**1f**) pod SF pogoji

V MeCN je bila reakcija nekoliko počasnejša, kljub temu pa selektivnejša, saj sem po 6 urah izoliral 1-jodo-2,4-dimetoksibenzen (**3a**) kot edini produkt. Reakcija v TFE je bila še hitrejša in HICl_2 se je porabil že po 15 minutah, vendar se je izgubila selektivnost in dobil sem zmes monojodo- in dijodo produktov **3a** in **4a**. Ko sem uporabil 2 ekvivalenta HICl_2 , je v 1 uri kvantitativno nastal 1,5-dijodo-2,4-dimetoksibenzen (**4a**) (Shema 8).



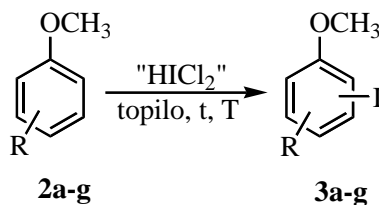
Shema 6: Reakcije HICl_2 z 1,3-dimetoksibenzenom (**2a**) pri različnih pogojih

Izkazalo se je, da je HICl_2 veliko bolj reaktiven kot njegove soli, saj jodiranje **2a** kvantitativno poteče, medtem ko je za jodiranje s TMA-DCI potrebno dodati kislino kot aktivator (glej stran 39, Tabela 2). Uporaba HICl_2 hkrati omogoča preprostejšo izvedbo reakcij, saj reagent predhodno pripravimo z reakcijskim sistemom $\text{I}_2/\text{H}_2\text{O}_2/4\text{HCl}$ in raztopino direktno uporabimo za jodiranje brez predhodne izolacije. Dodatna prednost je tudi večja ekonomičnost, saj je edini stranski produkt pri reakciji HCl , ki ga po reakciji nevtraliziramo.

Uporabnost HICl_2 za elektrofilno aromatsko substitucijo sem nadalje raziskal na različnih metoksi- in alkil substituiranih aromatih ter fenolih in anilinih. Reaktivnost sem moduliral z izbiro topila, tako da sem za bolj reaktivne substrate uporabil MeCN, za manj aktivirane aromate pa fluorirane alkohole. Pogojev brez uporabe topila v teh začetnih študijah reaktivnosti nisem uporabil, saj je zaradi različnih fizikalnih lastnosti substratov pri reakcijah brez topila težko zagotoviti kontrolirane reakcijske pogoje, kar bi lahko v veliki meri vplivalo na potek reakcije. Anizol (**2b**) je reagiral s HICl_2 v MeCN učinkovito in po 8 urah sem kvantitativno izoliral 4-jodoanizol (**3b**). Reakcija v TFE je bila še hitrejša, popolna pretvorba v **3b** je bila dosežena že po 2 urah pri sobni temperaturi (Tabela 3, vnos 1-2). Jodiranje 4-*tert*-butilanizola (**2c**) v MeCN je po 24 urah poteklo s 35-% pretvorbo. V TFE pa je bilo jodiranje končano po 8 urah s 95-% pretvorbo v 2-jodo-4-*tert*-butilanizol (**3c**) (Tabela, vnos 3-4). *p*-Fluoroanizol (**2d**) je zaradi elektron akceptorskega efekta fluorovega atoma na *para* položaju deaktiviran za

elektrofilno aromatsko substitucijo, kar se je odražalo pri njej reaktivnosti. Jodiranje v MeCN ni poteklo, v TFE pa je bila pretvorba pri sobni temperaturi po 24 urah le 20%. Pri 60 °C je bilo jodiranje nekoliko učinkovitejše in 2-jodo-4-fluoroanizol (**3d**) sem izoliral s 57-% izkoristkom (Tabela 3, vnos 5-7).

Tabela 3: Pretvorbe metoksi substituiranih aromatskih s HICl_2 v različnih topilih^a

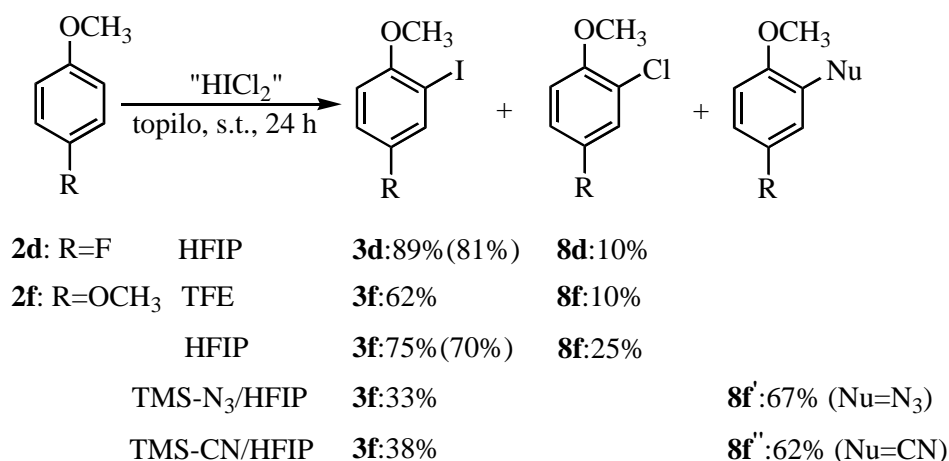


Vnos	Substrat	Reakcijski pogoji	Produkti	Pretvorba ^b [%]
1	2b : R= H	MeCN, 8 h, s.t.	4-jodoanizol (3b)	100 (91)
2		TFE, 2 h, s.t.		100 (96)
3	2c : R= 4- <i>t</i> -Bu	MeCN, 24 h, s.t.	2-jodo-4- <i>t</i> -butilanizol (3c)	35
4		TFE, 8 h, s.t.		95 (89)
5	2d : R= 4-F	MeCN, 24 h, s.t.	2-jodo-4-fluoroanizol (3d)	/
6		TFE, 24 h, s.t.		20
7		TFE, 24 h, 60 °C		61 (57)
8	2e : R= 2-OMe	MeCN, 24 h, s.t.	1-jodo-3,4-dimetoksibenzen (3e)	37
9		TFE, 6 h, s.t.		97 (91)
10	2f : R= 4-OMe	MeCN, 24 h, 60 °C	/	/
11	2g : R= 3,5-di-OMe	TFE, 24 h, s.t.	1-jodo-2,4,6-trimetoksibenzen (3g)	100 (93)

^a1.0 mmol "HICl₂", 1mL topila, 1.0 mmol substrata. ^bPretvorba določena iz ¹H NMR spektra glede na izhodno spojino, številka v oklepaju predstavlja izkoristek po izolaciji.

Dodatna metoksi skupina na aromatskem obroču poveča elektron-donorske lastnosti molekule, medsebojna lega metoksi substituent pa igra pomembno vlogo pri reaktivnosti teh spojin. Reaktivnost dimetoksibenzenov za elektrofilno aromatsko substitucijo lahko ilustriramo z vrednostmi enoelektronskih redukcijskih potencialov, iz česar lahko sklepamo na možnost tvorbe kation radikalnih intermediatov; stabilnost le-teh pa igra odločilno vlogo pri nadaljnjem poteku reakcije.[136] Tako ima v seriji dimetoksibenzenov najvišji redukcijski potencial 1,3-dimetoksibenzen (**2a**) (E=1.58 V), ki je tudi najreaktivnejši. Nekoliko manj reaktiven je 1,2- dimetoksibenzen (**2e**) (E=1.44 V), najnižji redukcijski potencial pa ima 1,4-dimetoksibenzen (**2f**) (E=1.30 V) in je najmanj reaktiven. Za slednjega je značilno, da tvori zelo stabilne ion radikale.[137] Te razlike v reaktivnosti so se pokazale tudi pri reakcijah s HICl₂. Jodiranje **2a** je poteklo kvantitativno že v MeCN (Shema 8), za visoko pretvorbo **2e** je bil potreben TFE kot topilo (Tabela 3, vnos 8-9). Na drugi strani jodiranje 1,4-dimetoksibenzena (**2f**) v MeCN ni poteklo (Tabela 3, vnos 10). Reakcija z 1,3,5-trimetoksibenzenom (**2g**) v TFE je bila selektivna in jodiran produkt **3a** je nastal kvantitativno (Tabela 3, vnos 11). Jodiranje 1,4-dimetoksibenzena (**2f**) pri sobni temperaturi v TFE je vodilo do nastanka 2-jodo-1,4-dimetoksibenzena (**3f**) kot glavnega produkta, izoliral pa sem še majhen delež 2-kloro-1,4-dimetoksibenzena **8f** (Shema 7).

Ker sem pri jodiranju *p*-fluoroanizola (**2d**) in 1,4-dimetoksibenzena (**2f**) dobil nižje izkoristke, sem konverzijo poizkušal povečati z uporabo 1,1,1,3,3,3-heksafluoropropan-2-ola (HFIP) kot reakcijskega medija. Ta fluorirani alkohol je še boljši aktivator elektrofilnih procesov kot TFE, tako da je bila oksidacija joda končana že po 15 minutah in HICl_2 je nastal kvantitativno. Pretvorba **2d** je bila v tem topilu kvantitativna pri sobni temperaturi, poleg jodiranega produkta **3d** pa je nastal tudi 2-kloro-4-fluoroanizol (**8d**) z 10-% pretvorbo. Podobno je bila pretvorba **2f** v HFIP učinkovitejša in izkoristek jodiranja se je povečal na 75%, hkrati pa se je povečal tudi delež kloriranja, saj sem izoliral 25% kloriranega produkta **8f** (Shema 7). Iz zgornjih rezultatov sem sklepal, da kloriranje kot stranska reakcija lahko poteče iz dveh razlogov: kot posledica ion-radikalnega mehanizma ali kot posledica oksidacije HCl do Cl_2 , ki je učinkovit reagent za kloriranje aromatskih spojin.



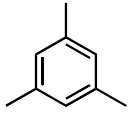
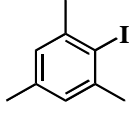
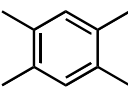
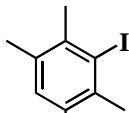
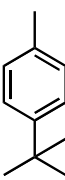
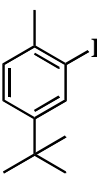
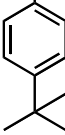
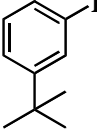




Shema 7: Reakcije **2d** in **2f** s " HICl_2 " v HFIP

Da bi raziskal vzrok za tak potek reakcij, sem v reakcijsko zmes dodal 5 ekvivalentov trimetilsilil azida (TMS-N₃). Slednji deluje kot zunanji nukleofil, ki bi v primeru ion-radikalnega mehanizma reakcije prednostno reagiral z intermedijem in tako bi nastal namesto kloriranega produkta azidni derivat. Pri reakciji **2d** se je v prisotnosti TMS-N₃ porazdelitev produktov ohranila in ponovno sta nastala jodiran in kloriran produkt **3d** in **8d**. Nasprotno sem pri reakciji **2f** s HICl_2 v prisotnosti TMS-N₃ poleg jodiranega produkta **3f** dobil 67% azidnega derivata **8f'**. Ko sem kot zunanji nukleofil uporabil še trimetilsilil cianid (TMS-CN), je nastal ciano produkt **8f''** z 62-% izkoristkom. To nakazuje, da transformacija **2f** ne poteka po klasičnem mehanizmu preko tvorbe σ -kompleksa, temveč gre za ion-radikalni mehanizem.[138]

Prisotnost hidroksilne ali aminske skupine na aromatskem jedru močno aktivira benzenov obroč za elektrofilno aromatsko substitucijo na *orto* in *para* položajih, zaradi česar je reakcijo težko voditi v smeri nastanka monosubstituiranega produkta. Selektivnost in učinkovitost HICl_2 za jodiranje sem preveril na 4-*tert*-butilfenolu (**2h**) in manj reaktivnem 4-nitrofenolu (**2i**). Za primerjavo sem študiral še reaktivnost analognih anilinov, in sicer 4-*tert*-butilanilina (**2j**) ter 4-nitroanilina (**2k**). Jodiranje **2h** je poteklo učinkovito že v MeCN, saj sem izoliral 2-jodo-4-*tert*-butilfenol (**3h**) s 85-% izkoristkom, v ¹H NMR spektru pa sem opazil tudi sledi dijodo produkta. V TFE je reakcija potekla kvantitativno že po 4 urah in **3h** je nastal selektivno (Tabela 4, vnos 1-2). Na drugi strani je pri jodiranju analognega anilina **2j** nastal poleg monojodo-**3j** tudi dijodo produkt **4j**. S kolonsko kromatografijo sem lahko izoliral le zmes obeh produktov.

se je jod oksidiral že v 5 minutah. Ko sem v to raztopino dodal stehiometrijsko množino **2n**, je jodiranje poteklo kvantitativno že po 1 uri pri sobni temperaturi. (Tabela 5, vnos 5-8). Jodiranje benzena (**2o**) s HICl_2 v TFA je poteklo le pod refluxom, in sicer z 20-% pretvorbo po 24 urah (Tabela 5, vnos 9), medtem ko jodiranje 4-nitrolouena (**2p**) ni poteklo niti pri povišani temperaturi.

Tabela 5: Jodiranje alkil substituiranih benzenovih derivatov s " HICl_2 "^a

Vnos	Substrat	Reakcijski pogoji	Produkti	Izkoristek ^b [%]
1		MeCN, 24 h, s.t.		92 ^c (85)
2	2l	TFE, 8 h, s.t.	3l	100(97)
3		MeCN, 24 h, s.t.		20
4	2m	TFE, 24 h, s.t.	3m	99(94)
5		TFE, 24 h, s.t.		20
6		TFE, 24 h, 60 °C		77(71)
7		HFIP, 16 h, reflux		100(92)
8	2n	TFA, 1 h, s.t.	3n	100(98)
9		TFA, 24 h, reflux		20(18)
	2o		3o	

^a1.0 mmol " HICl_2 ", 1mL topila, 1.0 mmol substrata. ^bPretvorba določeno iz ¹H NMR spektra glede na izhodno spojino, številka v oklepaju predstavlja izkoristek po izolaciji.

1.7.3 Eksperimentalni del

Sinteza HICl_2 (**1f**)

V 25 mL bučko sem zatehtal 127 mg (0.50 mmol) fino uprašenega joda in dodal 1mL topila (MeCN, TFE/ PhCF_3 (5:1), HFIP/ PhCF_3 (5:1) ali TFA). Tej raztopini sem dodal 0.167 mL (2.00 mmol) 37-% vodne raztopine HCl in 0.034 mL (0.50 mmol) 50-% vodne raztopine H_2O_2 ter mešal pri sobni temperaturi. Reakcijo sem spremljal z UV spektrofotometrom tako, da sem 25 μL reakcijske zmesi raztopil v 2.5 mL EtOH in spremljal nastajanje signala za HICl_2 pri 343 nm ter izginevanje signala za jod pri 446 nm. Reakcija je bila končana, ko v UV spektru ni bilo več signala za jod. Tako pripravljeno raztopino HICl_2 (**1f**) (" HICl_2 ") sem uporabljal v reakcijah jodiranja. Izolacija HICl_2 : Organska topila sem odparel pod znižanim tlakom in dodal 10 mL vode ter produkt ekstrahiral v 2x10mL CH_2Cl_2 . Organsko fazo sem posušil z brezvodnim Na_2SO_4 in topilo odparil pri znižanem tlaku ter dobil 182 mg (92%) rumenega olja, ki sem ga identificiral z Ramansko in HR-MS spektroskopijo kot HICl_2 . Raman: 270 cm^{-1} , 305 cm^{-1} ;

MS (ESI): m/z 197 (M, 100%), 199 (M+2, 70%) 201 (M+4, 10%);

HR-MS (ESI): izračunano za HICl_2 : 196.8422; izmerjeno: 196.8424.

Sinteza HICl_2 pod SF pogoji: V keramično terilnico sem zatehtal 127 mg (0.50 mmol) joda, dodal 0.167 mL (2.0 mmol) 37-% vodne raztopine HCl in 0.034 mL (0.50 mmol) 50-% vodne raztopine H_2O_2 ter zmešal s pestičem v homogeno zmes. Reakcijo sem spremljal z UV spektrofotometrom kot je opisano zgoraj.

Stabilnost HICl_2 sem v raztopinah določeval tako, da sem spojino pripravil pod SF pogoji tako, kot je opisano zgoraj. Nato sem spojino raztopil v 1 mL topila (MeCN, TFE, TFE/ PhCF_3 (5:1), CH_2Cl_2 , H_2O in CH_2Cl_2 - H_2O (1:1)) in mešal pri sobni temperaturi. V 24-urnih intervalih sem 25 μL reakcijske zmesi razredčil v 2.5 mL EtOH in z UV spektrofotometrom meril absorbanco pri 343 nm.

Jodiranje 1,3-dimetoksibenzena(2a) s HICl_2 (1f) pod pogoji brez topila

" HICl_2 " sem pripravil pod SF pogoji tako, kot je opisano v zgornjem eksperimentu. Ko je bila pretvorba joda kvantitativna, sem v terilnico dodal 138 mg (1.0 mmol) 1,3-dimetoksibenzena (**2a**) in premešal ter pustil stati na sobni temperaturi. Reakcijo sem sledil z UV spektrofotometrom tako, da sem 10 μL reakcijske zmesi raztopil v 2.5 mL EtOH in spremljal zmanjšanje intenzitete signala za HICl_2 pri 343 nm. Po koncu reakcije sem reakcijsko zmes izoliral. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (110 mg) ter NaHCO_3 (83 mg) in po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na_2SO_4 , filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom.

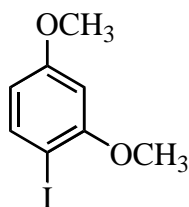
Surovo reakcijsko zmes sem analiziral z ^1H NMR spektroskopijo in produkte identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi.

Splošen postopek jodiranja aromatskih spojin (**2**) s HICl_2 (**1f**)

V tipičnem eksperimentu sem pripravil 1.0 mmol " HICl_2 " v 1mL topila, kot je opisano zgoraj. Temu sem dodal 1.0 mmol substrata **2** in mešal z magnetnim mešalom pri sobni temperaturi ali temperaturi refluxa. Reakcije sem sledil s plinsko kromatografijo (GC). Ko v kromatogramu ni bilo več izhodne spojine ali po 24 urah, sem reakcijsko zmes izoliral. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (110 mg) ter NaHCO_3 (83 mg) ter po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na_2SO_4 , filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom. Spojine sem očistil s kolonsko kromatografijo, kristalizacijo ali preparativno TLC.

Izolirane spojine sem identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi ali s primerjavo z neodvisno pripravljenimi spojinami.

1-jodo-2,4-dimetoksibenzen (**3a**)[140]



Reakcijski pogoji:

$\text{C}_8\text{H}_9\text{IO}_2$ (Mr = 264.06);

1.0 mmol **2a**, 1.0 mmol HICl_2 , 1mL MeCN, s.t., 6 h;

Čiščenje:

kolonska kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

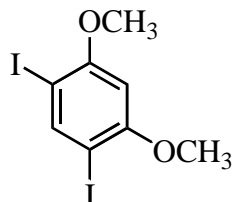
256 mg (97%), bel kristaliničen produkt;

T_{tal} :

36.5–38 °C (lit. 36.5–37.5 °C);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.78$ (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.32 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9$ Hz, 1H);
 ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.5, 56.2, 74.7, 99.2, 106.9, 139.1, 158.8, 161.3$.

1,5-dijodo-2,4-dimetoksibenzen (4a)[140]



Reakcijski pogoji:

$\text{C}_8\text{H}_8\text{I}_2\text{O}_2$ (Mr = 389.96);

1.0 mmol **2a**, 2.0 mmol HICl_2 , 1 mL TFE/ PhCF_3 (5:1), s.t., 1 h;

Čiščenje:

kristalizacija EtOAc/heksan;

Izkoristek:

365 mg (94%), bel kristaliničen produkt;

T_{tal} :

197-199 °C (lit. 199-200 °C);

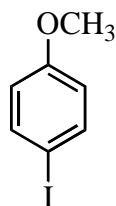
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.89$ (s, 6H), 6.37 (s, 1H), 8.04 (s, 1H);

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3):

$\delta = 56.5, 75.4, 95.8, 146.8, 159.6$.

4-Jodoanizol (3b)[132]



Reakcijski pogoji:

$\text{C}_7\text{H}_7\text{IO}$ (Mr = 234.04);

1.0 mmol **2b**, 1.0 mmol HICl_2 , 1 mL TFE/ PhCF_3 (5:1), s.t., 2 h;

Čiščenje:

flash kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

225 mg (96%), bel kristaliničen produkt;

T_{tal} :

48.5-50 °C (lit. =46-48 °C);

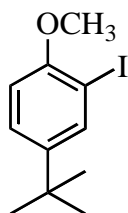
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.77$ (s, 3H), 6.67 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3):

$\delta = 55.3, 82.7, 116.3, 138.2, 159.4$.

4-*tert*-Butil-2-jodoanizol (3c)[141]



Rakcijski pogoji:

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{IO}$ (Mr = 290.14);

1.0 mmol **2c**, 1.0 mmol HICl_2 , 1 mL TFE/ PhCF_3 (5:1), s.t., 8 h;

Čiščenje:

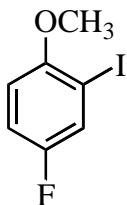
kolonska kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

258 mg (89%), brezbarven oljnat produkt;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 6.74 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2$ Hz, 1H);
 ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.4, 34.0, 56.4, 85.9, 110.5, 126.3, 136.6, 145.6, 155.9$.

4-Fluoro-2-jodoanizol (3d)



Reakcijski pogoji:

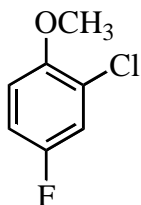
Čiščenje:

Izkoristek:

$\text{C}_7\text{H}_6\text{FIO}$ ($M_r = 252.03$);
 1.0 mmol **2d**, 1.0 mmol HICl_2 , 1 mL HFIP/ PhCF_3 (5:1), s.t., 16 h;
 TLC plošča ($\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2$);
 204 mg (81%), zelen oljnat produkt;
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.85$ (s, 3H), 6.75 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H);
 ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 56.9, 85.2$ (d, $J = 9$ Hz) 110.9 (d, $J = 8$ Hz), 115.5 (d, $J = 23$ Hz), 126.1 (d, $J = 25$ Hz), 154.8 (d, $J = 2$ Hz), 156.7 (d, $J = 243$ Hz).

Strukturo sem potrdil na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z neodvisno pripravljeno spojino (*vide infra*).

4-Fluoro-2-kloroanizol (8d)



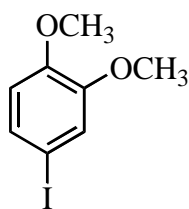
Reakcijski pogoji:

Čiščenje:

Izkoristek:

$\text{C}_7\text{H}_6\text{FCIO}$ ($M_r = 160.57$);
 1.0 mmol **2d**, 1.0 mmol HICl_2 , 1 mL HFIP/ PhCF_3 (5:1), s.t., 16 h;
 TLC plošča ($\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2$);
 13 mg (8%), brezbarven oljnat produkt;
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.87$ (s, 3 H), 6.84-6.94 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H);
 ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 56.5, 112.5$ (d, $J = 9$ Hz) 113.8 (d, $J = 23$ Hz), 117.5 (d, $J = 15$ Hz) 122.9 (d, $J = 10$ Hz), 151.6 (d, $J = 3$ Hz), 156.3 (d, $J = 242$ Hz).

Strukturo sem potrdil na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z neodvisno pripravljeno spojino (*vide infra*).

4-Jodo-1,2-dimetoksibenzen (3e)[142]

Reakcijski pogoji:

 $C_8H_9IO_2$ ($M_r = 264.06$);1.0 mmol **2e**, 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1), s.t., 6 h;

Čiščenje:

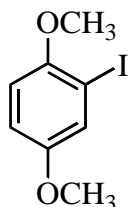
flash kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

240 mg (91%), bel kristaliničen produkt;

 T_{tal} :

75.5-77.5 °C (lit. 76-78 °C);

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.84$ (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.61 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 55.8, 56.0, 82.3, 113.1, 120.3, 129.7, 149.1, 149.8$.**2-jodo-1,4-dimetoksibenzen (3f)**[140]

Reakcijski pogoji:

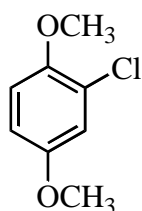
 $C_8H_9IO_2$ ($M_r = 264.06$);1.0 mmol **2f**, 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL HFIP/ $PhCF_3$ (5:1), s.t., 24 h;

Čiščenje:

TLC plošča (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

185 mg (70%), brezbarven oljnat produkt;

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.75$ (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.73 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=9, 3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=3$ Hz, 1H).**2-kloro-1,4-dimetoksibenzen (8f)**[143]

Reakcijski pogoji:

 $C_8H_9ClO_2$ ($M_r = 172.61$);1.0 mmol **2f**, 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL HFIP/ $PhCF_3$ (5:1), s.t., 24 h;

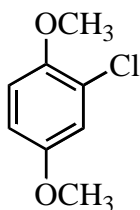
Čiščenje:

TLC plošča (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

36 mg (21%), brezbarven oljnat produkt;

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.75$ (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.77 (dd, $J=3, 9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 55.8, 56.8, 112.8, 113.2, 116.1, 123.0, 149.4, 153.8$.

2-jodo-1,3,5-trimetoksibenzen (3g)[144]

Reakcijski pogoji:

 $C_9H_{11}IO_3$ (Mr = 294.0);1.0 mmol **2g**, 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1), s.t., 24 h;

Čiščenje:

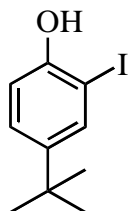
kristalizacija iz MeOH/ CH_2Cl_2 ;

Izkoristek:

273 mg (93%), bel kristaliničen produkt;

 T_{tal} :

118-120 °C (lit. =122-123°C);

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 6.15 (s, 2H); ^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.5 (2C), 56.4, 91.2, 159.8, 162.2 (2C).**4-terc-Butil-2-jodofenol (3h)[132]**

Reakcijski pogoji:

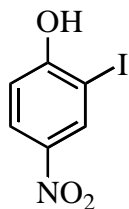
 $C_{10}H_{13}IO$ (Mr = 276.11);1.0 mmol **2h**, 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1), s.t., 4 h;

Čiščenje:

flash kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

268 mg (97%), rdeč oljnat produkt;

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (s, 9H), 6.91 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.4, 34.0, 85.6, 114.5, 127.3, 135.0, 145.6, 152.5.**2-Jodo-4-nitrofenol (3i)[145]**

Reakcijski pogoji:

 $C_6H_4INO_3$ (Mr = 265.0);1.0 mmol **2i**, 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1), 60 °C, 24 h;

Čiščenje:

kolonska kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

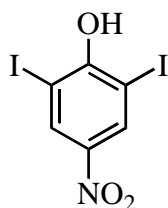
Izkoristek:

37 mg (14%), rumen kristaliničen produkt;

 T_{tal} :

78-79.5 °C (lit. =78-79°C);

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.06 (br s, -OH, 1H), 7.06 (d, J =9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 3 Hz, 1H).

2,6-Dijodo-4-nitrofenol (4i)[132]

Reakcijski pogoji:

 $C_6H_3I_2NO_3$ ($M_r = 390.90$);1.0 mmol **2i**, 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1),
60 °C, 24 h;

Čiščenje:

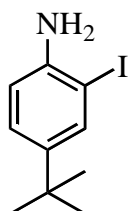
kolonska kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

113 mg (29%), rumen kristaliničen produkt;

 $T_{tal.}$:

151-153 °C (lit. =150-151°C);

 1H NMR (300 MHz, DMSO): $\delta = 8.51$ (s).**4-terc-Butil-2-jodoanilin (3j)**[132]

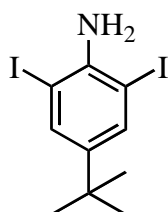
Reakcijski pogoji:

 $C_{10}H_{14}IN$ ($M_r = 275.13$);1.0 mmol **2j**, 2.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE/ $PhCF_3$
(5:1), s.t., 6 h;

Čiščenje:

izoliran iz surove reakcijske zmesi kot zmes **3j** in
4j (272 mg);

Izkoristek:

74% (določeno iz 1H NMR spektra), rjav oljnat
produkt; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.25$ (s, 9H), 6.68 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2$ Hz, 1H).**4-terc-Butil-2,6-dijodoanilin (4j)**[132]

Reakcijski pogoji:

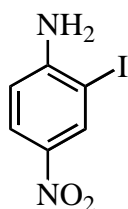
 $C_{10}H_{13}I_2N$ ($M_r = 401.03$);1.0 mmol **2j**, 2.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE/ $PhCF_3$
(5:1), s.t., 6 h;

Čiščenje:

izoliran iz surove reakcijske zmesi kot zmes **3j** in **4j**
(272 mg);

Izkoristek:

17% (določeno iz 1H NMR spektra), rjav oljnat
produkt; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.24$ (s, 9H), 7.61 (s, 2H).

2-Jodo-4-nitroanilin (3k)[132]

Reakcijski pogoji:

C₆H₅IN₂O₂ (Mr = 264.02);1.0 mmol **2k**, 1.0 mmol HICl₂, 1 mL HFIP/PhCF₃ (5:1), refluks, 24 h;

Čiščenje:

kristalizacija iz heksana/EtOAc;

Izkoristek:

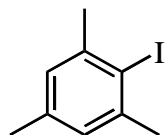
246 mg (93%), rumen kristaliničen produkt;

T_{tal.}:

103-104 °C (lit. 98-100 °C);

¹H NMR (300 MHz, DMSO):δ = 4.87 (br s, 2H) 6.71 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8.04 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2 Hz, 1H);¹³C NMR (76 MHz, DMSO):

δ = 80.5, 112.2, 125.7, 135.5, 139.2, 152.4.

2-Jodo-1,3,5-trimetilbenzen (3l)[132]

Reakcijski pogoji:

C₆H₅IN₂O₂ (Mr = 264.02);1.0 mmol **2l**, 1.0 mmol HICl₂, 1 mL TFE/PhCF₃ (5:1), s.t., 8 h;

Čiščenje:

kristalizacija iz EtOAc/heksan;

Izkoristek:

238 mg (97%), bel kristaliničen produkt;

T_{tal.}:

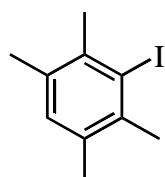
30-31.5 °C (lit. 29.5-30.5 °C);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.23 (s, 3H), 2.42 (s, 6H), 6.88 (s, 2H);

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃):

δ = 20.6, 29.5, 105.9, 127.9, 137.3, 141.7.

3-Jodo-1,2,4,5-tetrametilbenzen (3m)[146]

Reakcijski pogoji:

C₁₀H₁₃I (Mr = 260.12)1.0 mmol **2m**, 1.0 mmol HICl₂, 1 mL TFE/PhCF₃(5:1), s.t., 24 h;

Čiščenje:

kristalizacija iz EtOAc/heksan;

Izkoristek:

244 mg (94%), bel kristaliničen produkt;

T_{tal.}:

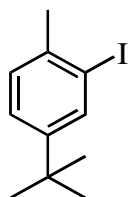
78.5-79.5 °C (lit. 80-81 °C);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.30 (s, 6H), 2.44 (s, 6H), 6.88 (s, 1H);

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃):

δ = 21.6, 26.6, 111.5, 131.4, 134.0, 137.5.

4-*tert*-Butil-2-jodotoluen (3n)[147]

$C_{11}H_{15}I$ (Mr = 272.14);

Reakcijski pogoji:

1.0 mmol **2n**, 1.0 mmol $HICl_2$, 1 ml TFA, s.t., 1 h;

Čiščenje:

flash kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

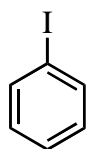
267 mg (98%), rjav oljnat produkt;

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ = 1.28 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 1H),
7.25 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2 Hz, 1H);

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$):

δ = 27.5, 31.2, 34.2, 101.4, 125.3, 129.3, 135.9,
138.3, 150.7.

Jodobenzen (2o)[148]

C_6H_5I (Mr = 203.94);

Reakcijski pogoji:

1.0 mmol **2o**, 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFA, reflux, 24 h;

Čiščenje:

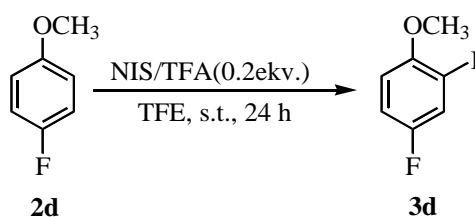
kolonska kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

37 mg (18%), rjav oljnat produkt;

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ = 7.05-7.10 (m, 2H), 7.30 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H).

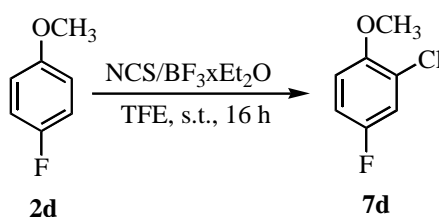
Neodvisna sinteza 4-fluoro-2-jodoanizola (3d)

V 25 mL bučko sem zatehtal 450 mg (2.0 mmol) N-jodosukcinimida (NIS) in ga raztopil v 2 mL TFE ter dodal 252 mg (2.0 mmol) 4-fluoroanizola (**2d**) in 30 μ L (0.4 mmol) trifluorooctne kisline (TFA). Reakcijsko zmes sem mešal pri sobni temperaturi 24 ur. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna $Na_2S_2O_3$ (110 mg) ter $NaHCO_3$ (83 mg) ter po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na_2SO_4 , raztopino filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom.

Surov reakcijski produkt sem očistil s flash kromatografijo (SiO_2 , CH_2Cl_2). Izoliral sem 239 mg (95%) 4-fluoro-2-jodoanizola (**3d**), ki sem ga identificiral z elementno analizo in spektroskopskimi metodami.

4-fluoro-2-jodoanizol (3d)

Izkoristek:	229 mg (95%), zelen oljnat produkt;
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):	$\delta = 3.85$ (s, 3H), 6.75 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1H), 7.0-7.05 (m, 1 H), 7.50 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H);
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3):	$\delta = 56.9, 85.2$ (d, $J=9$ Hz) 110.9 (d, $J=8$ Hz), 115.5 (d, $J=23$ Hz), 126.1 (d, $J=25$ Hz), 154.8 (d, $J= 2$ Hz), 156.7 (d, $J=243$ Hz);
IR:	733 cm^{-1} , 1042 cm^{-1} , 1196 cm^{-1} , 1257 cm^{-1} , 1482 cm^{-1} , 1582 cm^{-1} , 2938 cm^{-1} , 2966 cm^{-1} , 3676 cm^{-1} ;
Elementna analiza:	izračunano za $\text{C}_7\text{H}_6\text{OFI}$: C, 31.32 ; H, 2.25; izmerjeno: C, 30.95 ; H, 2.53.

Neodvisna sinteza 4-fluoro-2-kloroanizola (8d)

V 25 mL bučko sem zatehtal 267 mg (2.0 mmol) N-klorosukcinimida (NCS) in ga raztopil v 2 mL TFE ter dodal 252 mg (2.0 mmol) 4-fluoroanizola (**2d**) in 283 mg (2.0 mmol) borontrifluorid dietileterata ($\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$). Reakcijsko zmes sem mešal pri sobni temperaturi 16 ur. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (110 mg) ter NaHCO_3 (83 mg) ter po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na_2SO_4 , raztopino filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom.

Surov reakcijski produkt sem očistil s flash kromatografijo (SiO_2 , CH_2Cl_2). Izoliral sem 149 mg (93%) 4-fluoro-2-kloroanizola (**8d**), ki sem ga identificiral z elementno analizo in spektroskopskimi metodami.

4-Fluoro-2-kloroanizol (8d)

Izkoristek:	13 mg (8%), brezbarven oljnat produkt;
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):	$\delta = 3.87$ (s, 3H), 6.84-6.94 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H);
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3):	$\delta = 56.5, 112.5$ (d, $J=9$ Hz) 113.8 (d, $J=23$ Hz), 117.5 (d, $J=15$ Hz) 122.9 (d, $J=10$ Hz) 151.6 (d, $J=3$ Hz), 156.3 (d, $J=242$ Hz);
IR:	741 cm^{-1} , 1055 cm^{-1} , 1195 cm^{-1} , 1259 cm^{-1} , 1495 cm^{-1} , 1601 cm^{-1} , 1761 cm^{-1} , 2970 cm^{-1} , 3676 cm^{-1} ;
Elementna analiza:	izračunano za $\text{C}_7\text{H}_6\text{OFCl}$: C, 52.36; H, 3.77; izmerjeno: C, 52.56; H, 3.90.

Reakcija 1,4-dimetoksibenzena (2f) s "HICl₂" v prisotnosti zunanjih nukleofilov TMS-N₃ in TMS-CN

V tipičnem eksperimentu sem pripravil 1.0 mmol HICl₂ v 1mL HFIP po enakem postopku kot je opisano zgoraj. Temu sem dodal 138 mg (1.0 mmol) 1,4-dimetoksibenzena (2f) ter 576 mg (5.0 mmol) TMS-N₃ ali 496 mg (1.0 mmol) TMS-CN in mešal z magnetnim mešalom pri sobni temperaturi 24 ur. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna Na₂S₂O₃ (110 mg) ter NaHCO₃ (83 mg) ter po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na₂SO₄, filtriral in topilo oddestiliral pri znižanem tlaku. Reakcijsko zmes sem analiziral z ¹H NMR spektroskopijo. Produkta sem identificiral na osnovi ujemanja spektroskopskih podatkov z literaturnimi.

2-Azido-1,4-dimetoksibenzen (8f')[149]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.74 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.55-6.60 (m, 2 H), 6.79 (d, J = 9 Hz, 1 H).

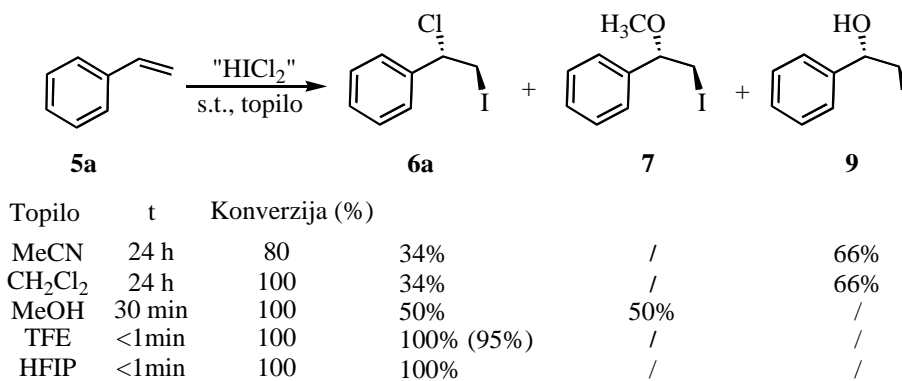
2,5-dimetoksibenzonitril (8f'')[150]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.89 (d, J=9 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H).

1.7.4 Študij halogeniranja alkenov s HICl_2

Jodotransformacija nenasičenih spojin je zelo pomembna reakcija v organskih sintezah za stereoselektivno funkcionalizacijo vezi ogljik-ogljik.[151] Še posebej uporabna metoda je jodokloriranje, saj z vnosom jodovega in klorovega atoma na sosednja ogljikova atoma dodatno moduliramo reaktivnost obeh ogljikovih atomov za nukleofilno substitucijo ali za C-C »coupling« reakcijo. Najpreprostejša metoda za pripravo *vicinalnih* jodokloridov je elektrofilna adicija jod klorida (ICl) na alkene.[152,153] Reakcija poteka običajno v kloriranih topilih, slabost te metode pa je disproporcionacija ICl v molekularna klor in jod, kar vodi do nezaželenih stranskih reakcij.[154] Dodatne pomanjkljivosti uporabe ICl vključujejo njegovo korozivno naravo, močne oksidacijske lastnosti in težavno rokovanje. Zaradi tega so se razvile metode, kjer se ICl generira *in situ* z reakcijami med bakrovimi ali živosrebrevimi jodidi in kloridom.[155] Čeprav so bili izkoristki pri teh reakcijah zelo visoki, je sama metoda problematična zaradi tvorbe velike količine strupenih odpadnih produktov, celotna atomska ekonomičnost pa je zelo nizka. Z razvojem »zelene« kemije so se te metode začele opuščati in pojavile so se težnje po uporabi za okolje manj obremenjujočih in bolj cenjenih reakcijskih sistemov. Velik napredek v tej smeri je prinesel razvoj polivalentnih jodovih spojin. Diklorojodobenzen so uporabili za jodokloriranje nekaterih alkenov,[156] vendar so kasneje ugotovili, da jod(III) dikloridi prednostno reagirajo kot dikloridni reagenti.[157] Na drugi strani so se kvarterni amonijeve diklorojodati(I) izkazali kot varen in stabilen vir ICl in tako predstavljajo alternativne reagente za jodokloriranje nenasičenih spojin.[32,49,50] V poglavju 4.2.2 sem ugotovil, da je TMA-DCI (**1a**) učinkovit reagent za jodokloriranje stirena v diklorometanu. Jodova(I) spojina HICl_2 je še reaktivnejši jodirni reagent za aromatske spojine kot kvarterni amonijeve diklorojodati(I). Zato me je zanimalo ali lahko ta reagent uporabim za selektivne in učinkovite jodotransformacije nenasičenih spojin.

V ta namen sem najprej študiral reaktivnost HICl_2 (**1f**) z alkene v različnih topilih. Kot modelni substrat sem izbral stiren (**5a**), saj so njegove transformacije zelo občutljive na reakcijske pogoje in tako lahko poteče več stranskih reakcij kot npr. polimerizacija, oksidacija in vezava različnih nukleofilov. Sprva sem raziskal reakcijo v MeCN. HICl_2 sem pripravil v tem topilu z oksidacijo joda s 50-% vodno raztopino H_2O_2 v prisotnosti 4 ekvivalentov 37-% HCl, nato pa direktno dodal stiren in mešal pri sobni temperaturi. Po 24 urah je reakcija potekla z 80-% pretvorbo, nastala pa sta 2 produkta: jodo-klorid **6a** in jodo-hidrin **9** v razmerju 1:2 (Shema 8). V naslednjem eksperimentu sem najprej pripravil HICl_2 v MeCN, nato topilo odparil in dodal enak volumen CH_2Cl_2 ter stiren in mešal pri sobni temperaturi. Po 24 urah je bila pretvorba kvantitativna in kot glavni produkt je ponovno nastal jodohidrin **9**. Po enakem postopku sem testiral še reaktivnost HICl_2 v MeOH. Reakcija je bila končana v 30 minutah z nastankom jodo-klorida **6a** in jodo-metoksi produkta **7** v enakih deležih. Ker sem želel doseči selektivnost adicije na stiren, sem uporabil še fluorirani topili TFE in HFIP. Najprej sem pripravil HICl_2 v TFE. Ko sem dodal ekvimolarno množino stirena, se je rumena raztopina v trenutku razbarvala in po izolaciji sem dobil bel kristaliničen produkt, ki sem ga identificiral kot 1-fenil-1-kloro-2-jodoetan (**6a**). Reakcija je potekla regioselektivno, kar sem potrdil s HPLC analizo, ki je pokazala nastanek jodo-kloro adukta **6a** kot edinega produkta. Reakcija v HFIP je prav tako potekla zelo učinkovito in le nekaj sekund po dodatku substrata v raztopino HICl_2 je kvantitativno in selektivno nastal **6a** (Shema 8). Dejstvo, da je bilo v reakcijski zmesi prisotnih 28.1 ekvivalentov vode kot posledica uporabe vodnih raztopin HCl in H_2O_2 , kljub temu pa je kot edina reakcija poteklo jodokloriranje, kaže na specifično aktivacijo HICl_2 s fluoriranimi topili.



Shema 8: Reakcija HICl_2 s stirenom (**5a**) v različnih topilih

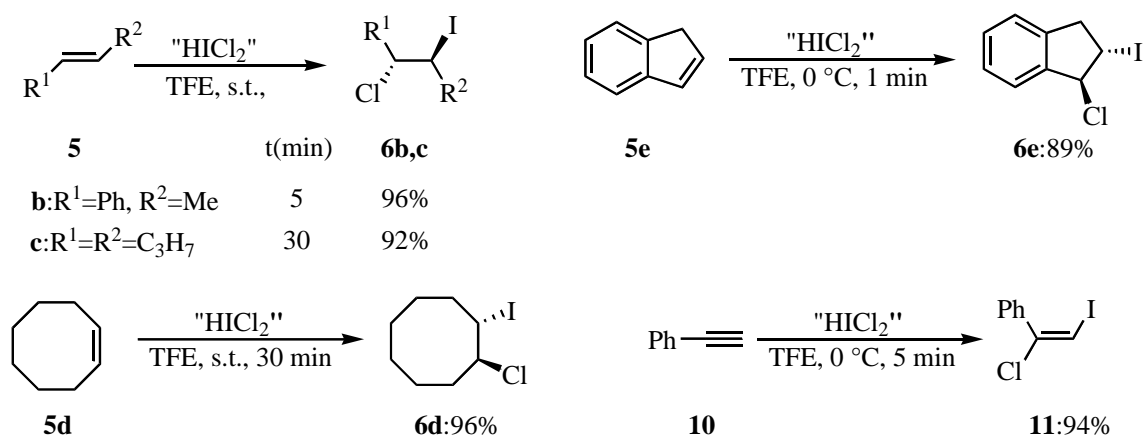
Na osnovi zgornjih rezultatov sem se odločil, da bom v reakcijah HICl_2 z nenasičenimi spojinami uporabil kot topilo TFE, saj je bila reakcija s stirenom selektivna in kvantitativna, reakcijski čas pa izjemno kratek. Poleg tega uporaba reakcijskega sistema HICl_2/TFE omogoča preprosto izvedbo reakcije, saj se reagent generira *in situ* v raztopini, ki jo lahko direktno uporabimo za jodokloriranje. Učinkovitost HICl_2 prikazuje tudi Tabela 6, kjer so zbrani literaturni podatki za pripravo **6a** iz stirena kot izhodne spojine.

Tabela 6: Primerjav reaktivnosti različnih sistemov za jodokloriranje stirena^a

Reakcijski sistem	Reakcijski čas [min]	Izkoristek 6a ^b [%]	Referenca
$\text{I}_2/\text{HgCl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	15	99	[155]
$\text{I}_2/\text{PhICl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	30	84	[156]
ICl/CCl_4	120	79	[152]
HICl_2/TFE	<1	100	

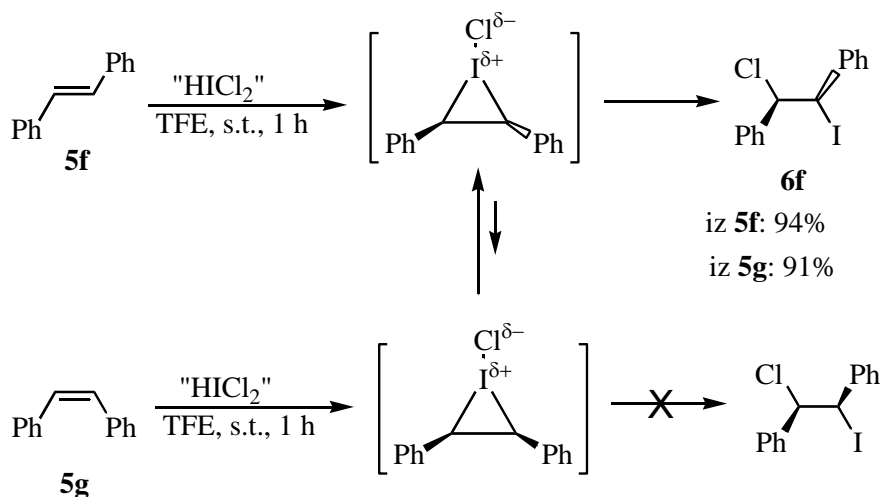
^aReakcije so potekale pri sobni temperaturi. ^bIzkoristek določen iz ^1H NMR spektra izolirane reakcijske zmesi.

Da bi dobil podrobnejši vpogled v reaktivnost tega sistema, sem študiral jodotransformacije na nenasičenih spojinah z različnimi strukturnimi fragmenti ali funkcionalnimi skupinami, ki modulirajo njihovo reaktivnost za elektrofilno adicijo. V tipičnem eksperimentu sem najprej pripravil 1 mmol HICl_2 , tako da sem v 1 mL TFE raztopil 0.5 mmol joda, dodal 0.5 mmol 50-% H_2O_2 in 2 mmol 37-% HCl ter reakcijsko zmes mešal pri sobni temperaturi tako dolgo, da se je ves jod oksidiral. V to raztopino sem direktno zatehtal 1 mmol substrata ter zmes mešal, dokler se rumena raztopina ni razbarvala. β -metilstiren (**5b**) je reagiral kvantitativno in selektivno že po 5 minutah; jodokloriran produkt **6b** je nastal z visokim izkoristkom. Kvantitativno jodokloriranje *trans* okt-4-ena (**5c**) je poteklo v 30 minutah in izoliral sem *anti* 4-kloro-5-jodooktan (**6c**) kot edini produkt. Na podoben način sem selektivno pretvoril ciklookten (**5d**) v *trans* 1-kloro-2-jodociklooktan (**6d**), inden (**5e**) pa je pri 0 °C kvantitativno reagiral do *trans* 1-kloro-2-jodoindana (**6e**). Podobno sem zaradi visoke reaktivnosti alkinov za adicijo reakcijo s fenilacetilenom (**10**) izvajal pri temperaturi ledene kopeli. Reakcija je bila selektivna in po 5 minutah je kvantitativno nastal (*E*)- α -kloro- β -jodostiren (**11**). (Shema 9).



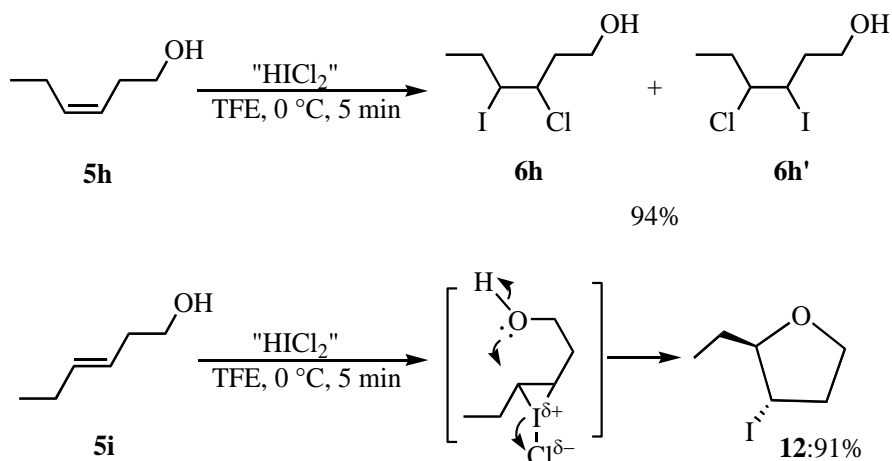
Shema 9: Jodokloriranje nenasičenih spojin s HICl_2

V vseh zgoraj opisanih primerih je reakcija potekla po Markovnikovem pravilu kot *anti* adicija ICl , kar nakazuje na nastanek cikličnega jodonijevega intermedija. [49] Da bi dobil globlji vpogled v potek reakcije, sem študiral jodokloriranje *cis* in *trans* izomerov enakih alkenov. Pri reakcijah *trans*- (**5f**) in *cis* stilbena (**5g**) je v obeh primerih nastal *anti* adukt **6f** kot edini produkt (Shema 10). Ta rezultat je nakazal, da je izomerizacija intermedija hitrejša kot pa vezava nukleofila na jodonijev intermediat.



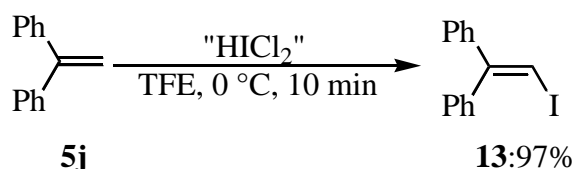
Shema 10: Reakcija HICl_2 s *trans*- in *cis* stilbenom (**5f** in **5g**) in reakcijski mehanizem

Nato sem primerjal še reaktivnost *cis* (**5h**) in *trans* (**5i**) izomerov heks-3-en-1-ola, kjer hidroksilna skupina s svojim nukleofilnim značajem lahko deluje kot interni nukleofil. Reakcija s **5h** je potekla pri 0 °C, rumena raztopina HICl_2 pa se je razbarvala že po 5 minutah in izoliral sem dva produkta. Iz ¹H in ¹³C NMR spektra sem ugotovil, da gre za zmes dveh regioizomerov v razmerju 3:2 (Shema 11). Zaradi zelo podobnih fizikalno-kemijskih lastnosti teh produktov nisem mogel ločiti, zato sem očiščeno zmes produktov analiziral z elementno analizo. Slednja je pokazala, da sta obe spojini jodo-kloro adukta. Ker v literaturi ni znanih spektroskopskih podatkov za nobenega izmed produktov, stereokemije adicijske reakcije nisem mogel definirati. Na drugi strani je pri jodokloriranju *trans* alkena **5i** potekla intramolekularna ciklizacija preko nukleofilnega napada hidroksilne skupine, kar je vodilo do stereoselektivnega nastanka jodiranega tetrahidrofuranskega derivata **12** (Shema 11). Reakcija je potekla kot *anti* ciklizacija, kar je ponovno nakazalo na nastanek cikličnega jodonijevega intermedija.



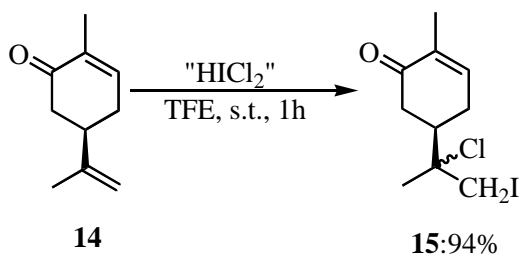
Shema 11: Jodokloriranje *cis*- (**5h**) in *trans* heks-3-en-1-ola (**5i**) s HICl_2 v TFE

Jodokloriranje 1,1-difeniletena (**5j**) je poteklo po adicijsko-eliminacijskem mehanizmu in 2-jodo-1,1-difeniletenu (**13**) je nastal kvantitativno (Shema 12).



Shema 12: Reakcija 1,1-difeniletena (**5k**) s HICl_2

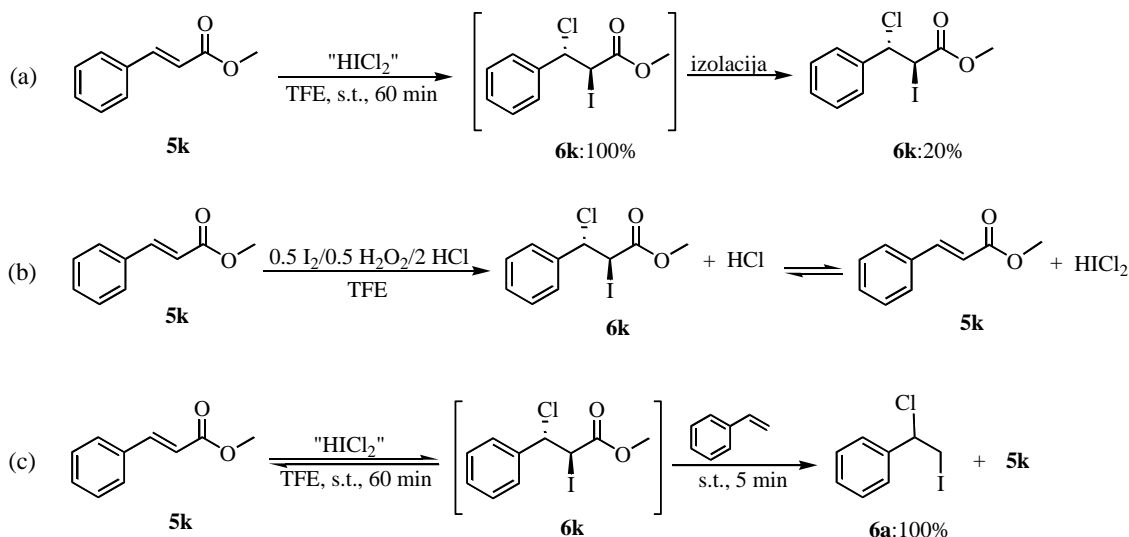
Zelo zanimive molekule za študij adicijskih reakcij so terpenoidi, saj vsebujejo več dvojnih vezi, ki se med seboj razlikujejo po reaktivnosti. Kot modelni substrat sem si izbral R(-)-karvon (**14**), ki se v naravi nahaja v olju mete in se uporablja kot repelent proti komarjem ali kot pesticid. Kemijsko gledano je karvon ciklični α,β -nenasičen keton z dodatno terminalno dvojno vezjo na izopropilni stranski verigi. Tako lahko reagira po mehanizmu nukleofilne konjugativne adicije ali pa reakcija poteče kot elektrofilna adicija na dvojno vez. Reakcija **14** s HICl_2 v TFE je bila končana po 1 uri mešanja pri sobni temperaturi in nastala je rjava oljnata tekočina, ki sem jo analiziral z NMR spektroskopskimi metodami in ugotovil, da je reakcija potekla kvantitativno. HR-MS in elementna analiza pa sta pokazali, da je poteklo jodokloriranje. Da bi dobil informacijo, katera dvojna vez se je funkcionalizirala, sem uporabil 2D NMR spektroskopske tehnike. Kombinacija gHMBC, gHSQC in gCOSY eksperimentov je potrdila, da je reagirala terminalna izopropilna dvojna vez z nastankom dveh diastereoizomernih produktov (**15**) (Shema 16).



Shema 13: Jodokloriranje R(-)-karvona (**14**) s " HICl_2 " v TFE

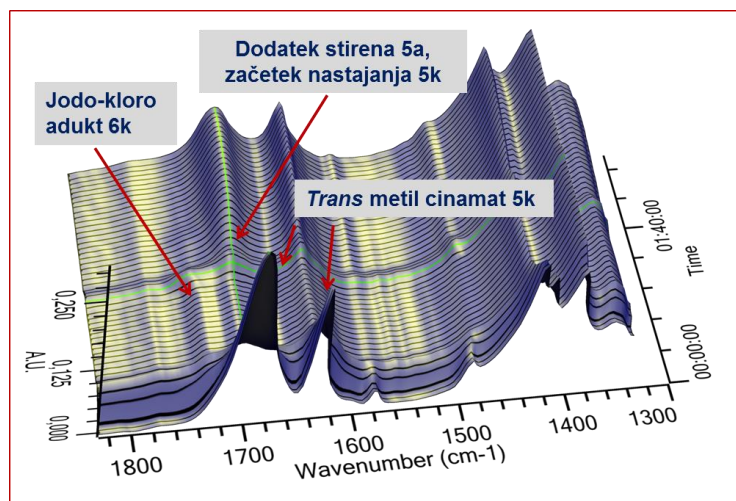
Nadalje me je zanimalo, kako HICl_2 reagira z α,β -nenasičenimi ketoni. Reakcije sem študiral na *trans* metil cinamatu (**5k**) kot modelnem substratu. Raztopino HICl_2 sem pripravil v TFE in vanjo dodal ekvivalent **5k**. Po 60 minutah se le-ta ni razbarvala tako,

kot sem to opazil pri alkenih, kljub temu je TLC pokazal, da v reakcijski zmesi ni več izhodne spojine. Po tipičnem izolacijskem postopku sem surov produkt analiziral z ^1H NMR spektroskopijo in ugotovil, da je bila pretvorba v *anti* jodoklorid **6k** le 20-% (Shema 15, a). Ker sem sklepal, da produkt razpada med postopkom izolacije, sem eksperiment ponovil, topila sem odparil brez izolacije in koncentrirano reakcijsko zmes analiziral z ^1H NMR spektroskopijo, ki je pokazala kvantitativno pretvorbo **5k** v adukt **6k**. Z namenom, da bi raziskal vpliv HCl, ki je stranski produkt pri reakciji jodokloriranja, sem izvedel eksperiment tako, da sem substrat **5k** dodal v TFE na začetku in HICl_2 tvoril *in situ*. Reakcijo sem spremljal z UV spektrofotometrom. V UV spektru je viden karakterističen signal za HICl_2 pri 343 nm, po odparevanju topila pa je bil v reakcijski zmesi prisoten le produkt **6k**. Rezultati nakazujejo, da je reakcija reverzibilna in da se je vzpostavilo ravnotežje med HICl_2 in substratom **5k** na eni strani ter produktom **6k** in HCl na drugi strani (Shema 15, b). To sem nedvoumno potrdil v križnem eksperimentu, kjer sem v reakcijsko zmes po reakciji med HICl_2 in **5k** po 60 minutah mešanja pri sobni temperaturi dodal stiren (**5a**). Po 10 minutah mešanja sem reakcijsko zmes izoliral po klasičnem postopku in dobil sem jodokloriran produkt **6a** ter izhodni *trans* metil cinamat (**5k**) (Shema 15, c).



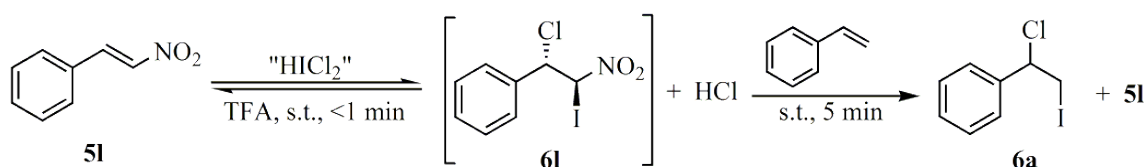
Shema 14: (a) Jodokloriranje *trans* metil cinamata (**5k**). (b) Ravnotežna reakcija jodokloriranja **5k** s sistemom $\text{I}_2/2\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}_2$. (c) Križni eksperiment med HICl_2 , **5k** in stirenom (**5a**) v TFE

Reakcijo sem spremljal tudi s FTIR spektroskopijo, kjer sem z ATR-IR sondo opazoval spremembe v vibracijskih spektrih obeh substratov. Vrh za karbonylni skupino za **5k** pri 1680 cm^{-1} je po dodatku HICl_2 izginjal in pri višjem valovnem številu (1732 cm^{-1}) se je pojavil signal za produkt **6k**. Ko pa sem v reakcijsko zmes dodal stiren (**5a**), je ta vrh izginil, ponovno pa je začel nastajati vrh za **5k**, kar kaže na reverzibilnost adicije HICl_2 na α,β -nenasičene ketone (Slika 9).



Slika 9: Spremljanje križnega eksperimenta med HICl_2 , *trans* metil cinamatom (**5k**) in stirenom (**5a**) (Shema 15, c) z ATR-IR sondo

Da bi ovrednotil reaktivnost sistema HICl_2/TFE za jodofunkcionalizacijo nenasičenih spojin, sem kot substrat uporabil β -nitrostiren (**5l**), ki je zaradi NO_2 skupine močno deaktiviran za elektrofilno adicijo, hkrati pa je analog α,β -nenasičenih ketonov. Reakcija v TFE ni potekla niti pri povišani temperaturi, zato sem kot reakcijski medij uporabil TFA. Ko sem v raztopino HICl_2 dodal **5l**, se je le-ta v trenutku razbarvala in reakcijsko zmes sem izoliral. Podobno kot pri *trans* metil cinamatu sem opazil, da je reakcijska zmes med izolacijo potemnela in izoliral sem izhodni **5l**. V ponovljenem eksperimentu sem po končani reakciji topilo odparil in reakcijsko zmes direktno analiziral z ^1H NMR spektroskopijo, ki je pokazala kvantitativen nastanek **6l**, vendar produkta nisem mogel izolirati zaradi njegove nestabilnosti. Da gre za jodokloriran adukt **6l**, sem dokazal v križnem eksperimentu s stirenom, ki sem ga dodal v reakcijsko zmes po razbarvanju, po 5 minutah mešanja pri sobni temperaturi sem izoliral **6a** in izhodni β -nitrostiren (**5l**) (Shema 18).



Shema 15: Križni eksperiment jodokloriranja β -nitrostirena(**5l**) s HICl_2 v TFA in reakcija s stirenom

Uporaba HICl_2 v TFE se je izkazala kot učinkovita metoda za jodokloriranje nenasičenih spojin. Reakcije so potekle izjemno hitro in selektivno brez tvorbe stranskih produktov. V večini primerov so sledile Markovnikovemu pravilu, reakcije pa so potekale kot *anti* adicije. Izkazalo se je tudi, da je mehanizem jodokloriranja močno odvisen od narave substrata, kljub temu sta regio- in stereoselektivnost dobro definirani. V zadnjih dveh primerih jodokloriranja deaktiviranih spojin pa sem opazil, da elektron privlačne skupine, kot sta esterska in nitro skupina, destabilizirajo adicijske produkte. Ta destabilizacija se večja z večanjem negativnega induktivnega efekta skupine. Kljub temu lahko zaključim, da je uporaba sistema HICl_2/TFE zelo obetavna metoda za hkraten vnos dveh različno reaktivnih halogenov v nenasičene sisteme, kar odpira številne aplikativne možnosti v sintezah.

1.7.5 Eksperimentalni del

Jodofunkcionalizacija stirena **5a** s HICl_2 v različnih topilih

HICl_2 sem pripravil v 1 mL MeCN, TFE ali HFIP kot je opisano v poglavju 4.3.3. Kadar sem reakcije izvajal v CH_2Cl_2 ali MeOH, sem HICl_2 pripravil v MeCN, topilo odparil in dodal 1 mL CH_2Cl_2 ali MeOH. Tej raztopini sem dodal 1.0 mmol stirena **5a** in mešal z magnetnim mešalom pri sobni temperaturi 24 ur ali dokler se raztopina ni razbarvala. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (110 mg) ter NaHCO_3 (83 mg) in po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na_2SO_4 , filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom. Reakcijsko zmes sem analiziral z ^1H NMR spektroskopijo in produkte identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi.

1-kloro-1-fenil-2-jodoetan (**6a**)[49]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.70\text{--}3.83$ (m, 2H), 5.07 (dd, $J=10$, 6 Hz, 1H), 7.38 (s, 5H).

1-fenil-1-metoksi-2-jodoetan (**7**)[49]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.29$ (s, 3H), 3.33 (t, $J=6$ Hz, 2H), 4.28 (dd, $J=7$, 6 Hz, 1H), 7.42 (m, 5H).

2-jodo-1-feniletanol (**9**)[156]

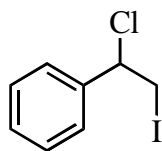
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.65$ (bs, 1H), 3.38–3.48 (m, 2H), 4.81 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 7.35 (s, 5H).

Splošen postopek za jodiranje nenasičenih spojin s HICl_2

V tipičnem eksperimentu sem pripravil 1.0 mmol HICl_2 v 1 mL TFE, kot je opisano v poglavju 4.3.3. Ko je nastala rumena raztopina, sem dodal 1.0 mmol substrata in mešal z magnetnim mešalom pri sobni temperaturi, dokler se raztopina ni razbravala oziroma dokler TLC ni pokazal, da v reakcijski zmesi ni več izhodne spojine. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (110 mg) ter NaHCO_3 (83 mg) in po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na_2SO_4 , filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom. Spojine sem očistil s kolonsko kromatografijo ali kristalizacijo.

Izolirane spojine sem identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi ali z elementno analizo.

1-fenil-1-kloro-2-jodoetan (**6a**)[156]



$\text{C}_8\text{H}_8\text{ClI}$ ($M_r = 266.51$);

Reakcijski pogoji:

1.0 mmol **5a**, 1.0 mmol HICl_2 , 1 mL TFE, s.t., 1 min;

Čiščenje:

kolonska kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

253 mg (95%), bel kristaliničen produkt;

T_{tal} :

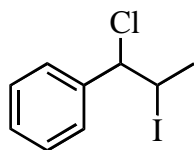
40–41 °C (lit.[152] 41 °C);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.70\text{--}3.83$ (m, 2H), 5.07 (dd, $J=10$, 6 Hz, 1H), 7.38 (s, 5H);

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.9, 61.6, 127.2, 128.7, 129.1, 139.1$.

1-fenil-1-kloro-2-jodopropan (6b)[158]



Reakcijski pogoji

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClI}$ (Mr = 280.53);

1.0 mmol **5b**, 1.0 mmol HICl_2 , 1 mL TFE, s.t., 5 min;

Čiščenje:

Kristalizacija heksan;

Izkoristek:

269 mg (96%), bel kristaliničen produkt;

T_{tal} :

50–51 °C (lit. 49.5–50–5 °C);

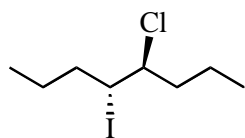
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.15$ (d, $J=7$ Hz, 3H), 4.55 (dq, $J=7, 9$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.36 (s, 5H);

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3):

$\delta = 26.5, 30.4, 68.8, 127.4, 128.5, 128.8, 140.7$.

anti 4-Kloro-5-jodooktan (6c)



Reakcijski pogoji:

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{ClI}$ (Mr = 274.57);

1.0 mmol **5c**, 1.0 mmol HICl_2 , 1 mL TFE, s.t., 30 min;

Čiščenje:

kolonska kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

251 mg (92%), brezbarven oljnat produkt;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.95$ (t, 6H), 1.34–2.08 (m, 8H), 3.91 (m, 1H), 4.25 (m, 1H);

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3):

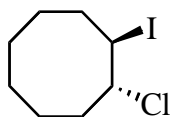
$\delta = 13.2, 13.5, 19.4, 22.5, 39.0, 39.8, 42.2, 66.7$;

Elementna analiza:

izračunano za $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{ClI}$: C, 34.99; H, 5.87;

izmerjeno: C, 35.39; H, 5.88.

trans 1-Kloro-2-jodociklooktan (6d)[157]



Reakcijski pogoji:

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClI}$ (Mr = 272.55);

1.0 mmol **5d**, 1.0 mmol HICl_2 , 1 mL TFE, s.t., 30 min;

Čiščenje:

kolonska kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

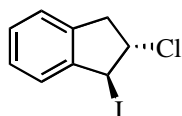
262 mg (96%), rjav oljnat produkt;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

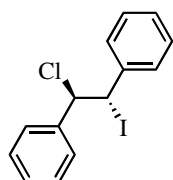
$\delta = 1.44$ –2.33 (m, 12 H), 4.45 (m, 1H), 4.59 (m, 1H);

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3):

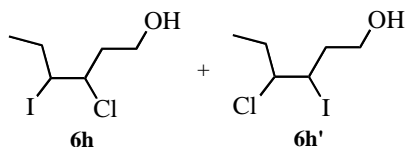
$\delta = 25.1, 25.3, 25.6, 27.9, 33.2, 34.5, 41.9, 70.2$.

trans 1-Kloro-2-jodoindan (6e)[50]

	C_9H_8ClI ($M_r = 277.94$);
Reakcijski pogoji:	1.0 mmol 5e , 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE, 0 °C, 1 min;
Čiščenje:	kristalizacija MeOH;
Izkoristek:	247 mg (89%), bel kristaliničen produkt;
$T_{tal.}$:	48.5-49.5 °C (lit. 47-49 °C);
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):	$\delta = 3.30$ (dd, $J=18$, 3 Hz, 1H), 3.80 (dd, $J=18$, 3 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.57 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.27-7.48 (m, 5H);
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$):	$\delta = 29.5, 43.3, 69.9, 125.1, 125.4, 127.8, 129.6, 140.2, 140.9$.

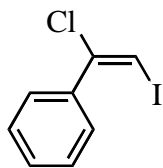
anti 1,2-Difenil-1-kloro-2-jodoetan (6f)[32]

	$C_{14}H_{12}ClI$ ($M_r = 341.60$);
Reakcijski pogoji:	1.0 mmol 5f , 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE, s.t., 1 h;
Čiščenje:	kristalizacija heksan;
Izkoristek:	321 mg (94%), bel kristaliničen produkt;
$T_{tal.}$:	131-132 °C (lit. mp 131 °C);
1H NMR (300 MHz, DMSO):	$\delta = 5.78$ (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.60 (m, 4H);
^{13}C NMR (76 MHz, DMSO):	$\delta = 64.3, 67.1, 126.5, 127.6, 128.2, 128.4, 128.5, 128.7, 137.0, 139.1$.

3-kloro-4-jodoheksanol (6h) in 4-kloro-3-jodoheksanol (6h')

	$C_6H_{12}ClIO$ ($M_r = 262.52$);
Reakcijski pogoji:	1.0 mmol 5h , 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE, 0 °C, 5 min;
Čiščenje:	Očiščeno s kolonsko kromatografijo kot zmes 6i in 6j ;
Izkoristek:	246 mg (94%), brezbarven oljnat produkt;
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):	$\delta = 1.06$ (m, 3H), 1.80-2.23 (m, 6H), 3.60-4.60 (m, 4H);
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$):	$\delta = 11.4, (14.4), 30.1, (30.9), 37.8, (39.2), 39.8, (44.4), 59.3, (61.6), 62.7, (68.4)$;
Elementna analiza:	izračunano za $C_6H_{12}ClIO$: C, 27.45; H, 4.61;

izmerjeno: C, 27.06; H, 4.49.

(E)- α -Kloro- β -jodostiren (11)[159]

Reakcijski pogoji:

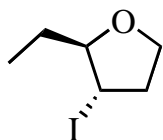
 C_8H_6ClI ($M_r = 264.49$);1.0 mmol **10**, 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE, 0 °C, 5 min;

Čiščenje:

kolonska kromatografija (CH_2Cl_2 , SiO_2);

Izkoristek:

248 mg (94%), rjav oljnat produkt;

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.74$ (s, 1H), 7.36-7.50 (m, 5H); ^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 73.0, 128.2, 128.9, 129.5, 134.1, 137.6$.**trans-2-Etil-3-jodotetrahidrofuran (12)**[160]

Reakcijski pogoji:

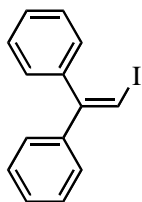
 $C_6H_{11}IO$ ($M_r = 226.06$);1.0 mmol **5i**, 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE, 0 °C, 5 min;

Čiščenje:

kolonska kromatografija (CH_2Cl_2 , SiO_2);

Izkoristek:

206 mg (91%), brezbarven oljnat produkt;

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.01$ (t, $J=7$ Hz, 3H), 1.50 (dq, $J=13, 7, 7$ Hz, 1H), 1.74 (dq, $J=13, 7, 7$ Hz, 1H), 2.23-2.34 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.99 (m, 1H); ^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.2, 23.3, 25.8, 38.5, 66.8, 89.4$.**1-Jodo-2,2-difeniletan (13)**[161]

Reakcijski pogoji:

 $C_{14}H_{11}I$ ($M_r = 306.14$);1.0 mmol **5j**, 1.0 mmol $HICl_2$, 1 mL TFE, 0 °C, 10 min;

Čiščenje:

kristalizacija MeOH/heksan;

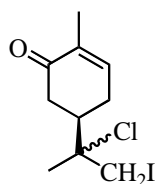
Izkoristek:

296 mg (97%), bel kristaliničen produkt;

 $T_{tal.}$:

42-43 °C (lit.[162] mp 41-43 °C);

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.91$ (s, 1H), 7.23-7.38 (m, 10H); ^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 78.9, 127.5, 128.1, 128.3, 129.4, 141.1, 141.8, 152.7$.

(R)-5-(2-Kloro-1-jodopropan-2-il)-2-metilcikloheks-2-enon (15)

Reakcijski pogoji:

Čiščenje:

Izkoristek:

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3):MS (ESI⁺):HR-MS (ESI⁺):

Elementna analiza:

 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClIO}$ ($M_r = 226.53$);1.0 mmol **14**, 1.0 mmol HICl_2 , 1 mL TFE, s.t., 1 h;
kolonska kromatografija (CH_2Cl_2 , SiO_2);

293 mg (94%), rjav oljnat produkt;

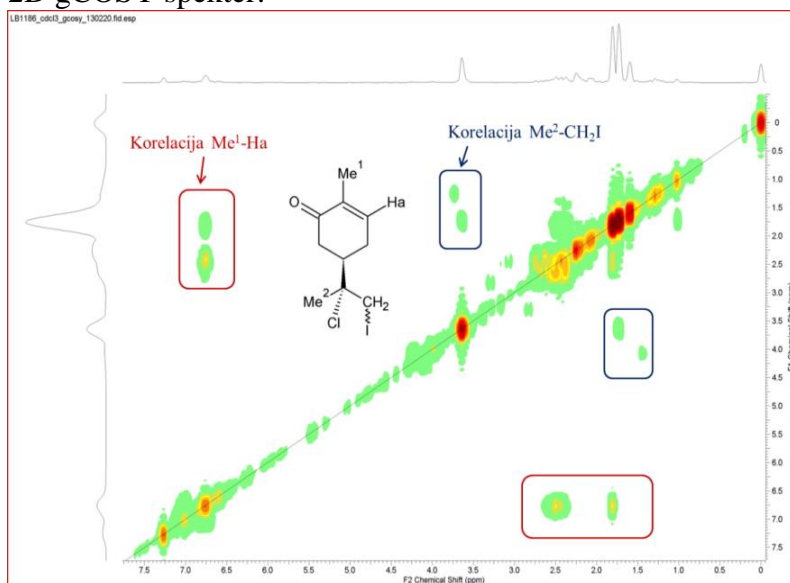
 $\delta = 1.73$ (d, $J=5.50$ Hz, 2H), 1.81 (m, 3H) 2.10 (d, $J=5.50$ Hz, 1H), 2.30-2.75 (m, $2\times\text{CH}_2$ - in CH-), 3.64 (m, CH_a -I-) 4.15 (m, CH_b -I-), 6.76 (m, CH=); $\delta = 15.5$ (16.1) ($-\text{CH}_3$), 28.4 (28.5) ($-\text{CH}_3$), 38.6 (39.4) ($-\text{CH}_2$ -), 42.3 (42.5) ($-\text{CH}$ -), 43.1 (43.2) ($-\text{CH}_2$ -), 54.1 (C-I), 72.0 (C-Cl), 135.3 ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{C}$), 143.5 (143.6) (CH=C) 198.1 (198.5) (C=O); $m/z = 313$ (MH^+ , 100%);izračunano za $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClIO}$: 312.9856;

izmerjeno: 312.9860;

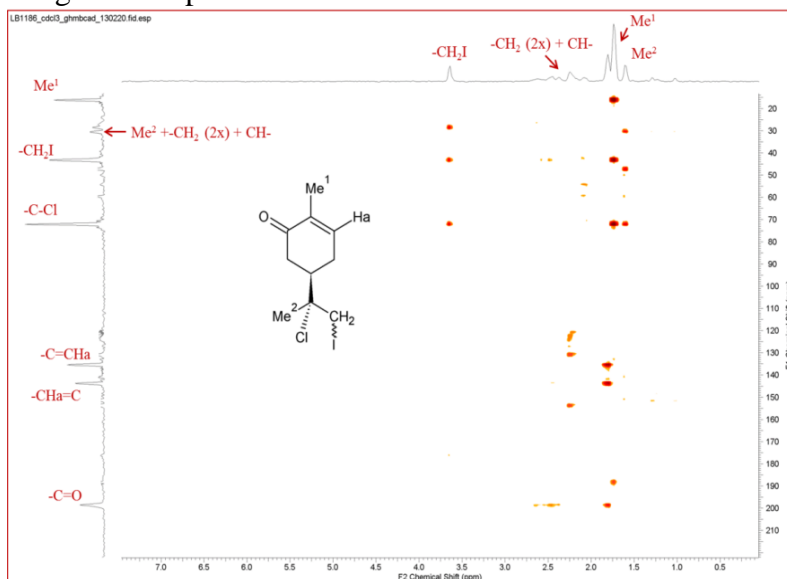
izračunano za $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClIO}$: C, 38.43; H, 4.51;

izmerjeno: C, 38.36; H, 4.53.

2D gCOSY spekter:

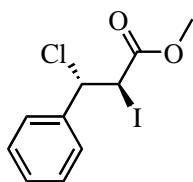


2D gHMBC spekter:

**Jodokloriranje *trans* metil cinamata (**5k**)**

HICl₂ sem pripravil v TFE tako, kot je opisano zgoraj. Tej raztopini sem dodal 162 mg (1.00 mmol) *trans* metil cinamata (**5k**) in mešal pri sobni temperaturi. Reakcijo sem spremljal s tankoplastno kromatografijo (TLC). Po 60 minutah sem topilo odparil in reakcijsko zmes analiziral z ¹H in ¹³C NMR spektroskopijo. Strukturo produkta sem identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi.

Alternativna metoda za jodokloriranje **5k**: v 25 mL bučko sem zatehtal 127 mg (0.50 mmol) joda, ga raztopil v 1 mL TFE in dodal 0.167 mL (2.0 mmol) 37-% vodne raztopine HCl, 0.034 mL (0.50 mmol) 50-% vodne raztopine H₂O₂ in 1.0 mmol substrata **5k**. Reakcijsko zmes sem mešal pri sobni temperaturi 16 ur. Topilo sem odparil, reakcijsko zmes pa analiziral z ¹H NMR spektroskopijo ter produkt identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi.

***anti* Metil 3-fenil-3-kloro-2-jodopropanoat (**6k**)**[48]

Reakcijski pogoji:

C₁₀H₁₀ClIO₂ (Mr = 324.54);

1.0 mmol **5k**, 0.5 mmol I₂, 0.5 mmol 50% H₂O₂, 2.0 mmol HCl,

s.t., 24 h;

Izkoristek:

317 mg (98%), bel kristaliničen produkt;

T_{tal.}:

96-97 °C, z razpadom, (lit. 98-99 °C);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

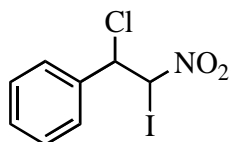
δ = 0.87 (s, 3H), 4.83 (d, J=12 Hz, 1H), 5.33 (d, J=12 Hz, 1H), 7.38 (m, 5H);

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃):

δ = 24.9, 53.4, 61.8, 127.8, 128.8, 129.5, 138.2, 169.8.

Križni eksperiment jodokloriranja *trans* β-nitrostrena (51) in stirena (5a)

HICl₂ sem pripravil v TFE tako, kot je opisano zgoraj. Tej raztopini sem dodal 149 mg (1.00 mmol) *trans* β-nitrostirena (**51**) in mešal še 5 minut. Topilo sem odparil in surovo reakcijsko zmes analiziral z ¹H NMR spektroskopijo, ki je pokazala, da se je izhodna spojina pretvorila v adicijski produkt. Nastanek jodokloriranega produkta **61** sem potrdil v križnem eksperimentu s stirenom (**5a**) tako, da sem po 10-minutnem mešanju raztopine 1.0 mmol HICl₂ in 1.0 mmol **51** v 1 mL TFA dodal 114 mg (1.00 mmol) stirena (**5a**) ter vse skupaj mešal še nadaljnjih 5 minut. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna Na₂S₂O₃ (110 mg) ter NaHCO₃ (83 mg) ter po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na₂SO₄, filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom. Surov reakcijski produkt sem analiziral z ¹H NMR spektroskopijo in identificiral kot zmes 1-fenil-1-kloro-2-jodoetan (**6a**) ter β-nitrostirena (**51**) v razmerju 1:1.

1-fenil-1-kloro-2-jodonitroetan (61)

C₈H₇ClINO₂ (Mr = 311.50);

Reakcijski pogoji:

1.0 mmol **51**, 1.0 mmol HICl₂, 1 mL TFA, s.t., 1 h;

Izkoristek:

277 mg (89%), rumen kristaliničen produkt;

T_{tal}:

43-44 °C (z razpadom);

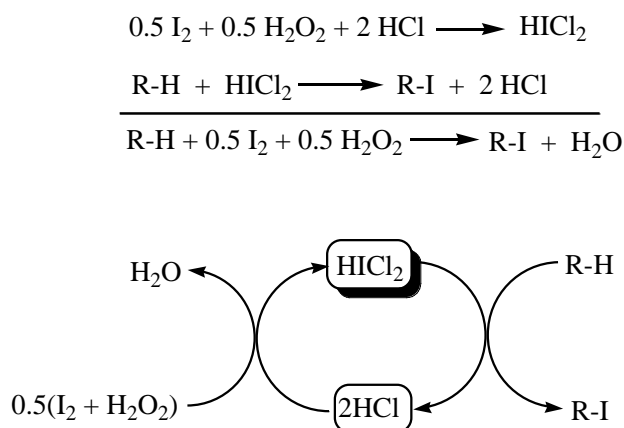
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 5.53 (d, J=11 Hz, 1H), 6.50 (d, J=11 Hz, 1H), 7.39-7.50 (m, 5H).

1.8 Jodova(I) spojina v katalitskem oksidativnem jodiranju z I_2/H_2O_2

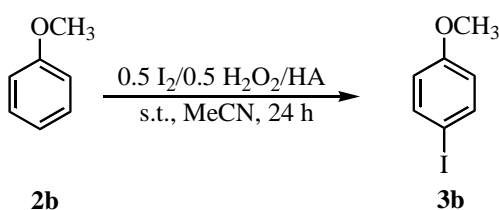
Čeprav je bil vodikov peroksid že večkrat uporabljen za oksidativno jodiranje organskih spojin,[3] je bila uporaba vodikovih halogenidov za aktivacijo vodikovega peroksida še neraziskana, prav tako pa ni bila znana narava reaktivne jodonijeve species pri kislinsko kataliziranem oksidativnem jodiranju.

V poglavju 4.3 sem pokazal, da uporaba HCl kot aktivatorja za oksidacijo joda z vodikovim peroksidom omogoča nastanek $HICl_2$, ki je bolj učinkovit reagent za elektrofilno jodiranje od molekularnega joda. $HICl_2$ sem tvoril predhodno s sistemom $I_2/H_2O_2/4HCl$ in ga direktno uporabil za jodiranje aromатов in jodokloriranje alkenov. Prednost pred drugimi jodovimi(I) reagenti ($Alk_4N^+ICl_2^-$, NIS, $Py_2I^+BF_4^-$, ...) je v preprostosti priprave, nižjih stroških sinteze ter milimi reakcijskimi pogoji. Tako je po reakciji manj odpadnega materiala, poveča se ekonomičnost reakcije, hkrati pa je olajšana izolacija. Poleg tega je pri uporabi $HICl_2$ edini stranski produkt HCl (Shema 16). Ker je slednja obenem katalizator za pretvorbo joda v $HICl_2$, sem raziskal možnost uporabe katalitskih količin HCl za oksidativno jodiranje organskih molekul. V tem sistemu se $HICl_2$ tvori *in situ* v katalitskih količinah, po prenosu jodovega atoma iz substrata na produkt pa sproščeni HCl lahko ponovno vstopi v katalitski cikel za tvorbo $HICl_2$.



Shema 16: Katalitski sistem za oksidativno jodiranje organskih spojin z $I_2/H_2O_2/HCl$ (kat.)

Najprej me je zanimalo, ali se HCl razlikuje od drugih kislin v sposobnosti aktivacije oksidativnega jodiranja anizola (**2b**). Slednjega sem izbral za modelni substrat, ker pri sobni temperaturi reagira zelo počasi s sistemom I_2/H_2O_2 brez prisotnosti kislinskega katalizatorja. Za aktivacijo sem uporabil ekvivalent različnih kislin, reakcije pa sem izvajal pri sobni temperaturi v MeCN (Shema 17).

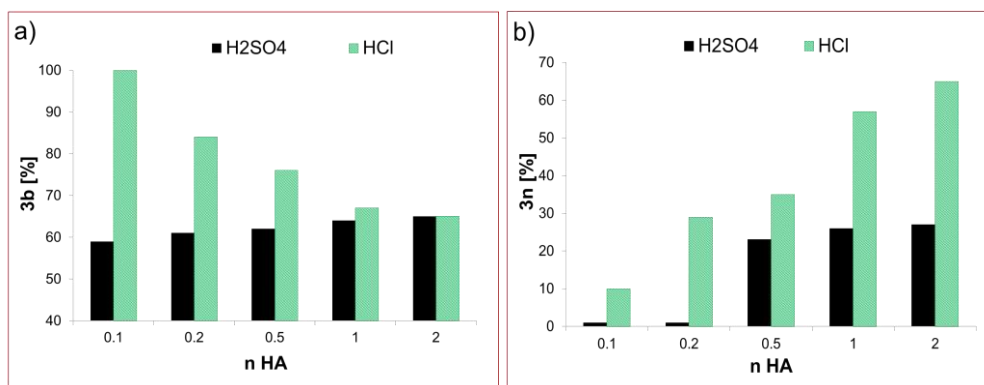


HA	(pKa)	
HClO ₄	(-8.6)	5 %
HCl	(-7)	67%
H ₂ SO ₄	(-4)	64%
<i>p</i> -TsOH	(-2.8)	13%

Shema 17: Jodiranje anizola (**2b**) s sistemom I_2/H_2O_2 v prisotnosti različnih kislin

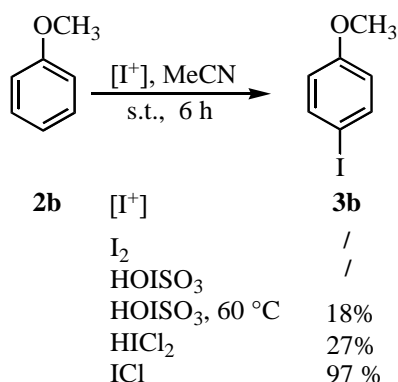
Primerjava pretvorbe **2b** in jakosti kisline (pKa) razkrije, da med njima ni direktne korelacije. Sklepal sem, da v prisotnosti kloridnih ionov nastane jodova(I) spojina kot reaktivni intermediat.

Nastanek slednje sem potrdil v eksperimentu, kjer sem k I_2 - H_2O_2 dodal manjši delež HCl od stehiometrijskega in z UV spektroskopijo ugotovil nastanek $HICl_2$ (signal pri 343 nm), v spektru pa je bil še viden signal za jod pri 446 nm. Da bi dobil podrobnejši vpogled na vpliv količine kisline na potek jodiranja **2b**, sem raziskal vpliv dodanega HCl, kjer sem spreminjal delež od 2 do 0.1 ekvivalentov glede na substrat. Za primerjavo sem izvajal vzporedne eksperimente s H_2SO_4 kot klasičnim aktivatorjem za elektrofilno jodiranje. Ugotovil sem, da količina H_2SO_4 ne vpliva pomembno na konverzijo **2b** v **3b**, saj je bila razlika med aktivacijo z 0.1 ekvivalentom ter 2 ekvivalentoma H_2SO_4 glede na substrat zelo majhna (Slika 10, a). Kadar sem spreminjal količino HCl, pa sem opazil obraten vpliv, saj se je z manjšanjem količine dodane kisline konverzija občutno povečevala in tako sem z 0.1 ekvivalentom HCl dosegel kvantitativno pretvorbo anizola v **3b** (Slika 10, a). Vpliv kislin HCl in H_2SO_4 na aktivacijo sistema I_2/H_2O_2 za oksidativno jodiranje sem nadalje študiral na 4-*terc*-butiltoluenu (**2n**). V tem primeru je bil vpliv količine kisline na pretvorbo **2n** podoben v obeh primerih, saj je stopnja konverzije naraščala z večanjem količine kisline, vpliv pa je bil zopet bolj izrazit pri HCl. Ker je **2n** manj aktiviran za elektrofilno aromatsko substitucijo, so bile pretvorbe nižje, vendar je bila aktivacija s HCl ponovno močnejša, saj je z 2 ekvivalentoma kisline po 24 urah v MeCN nastalo 65% 4-*terc*-butil-2-jodotoluena (**3n**), s H_2SO_4 pa le 27% (Slika 10, b).



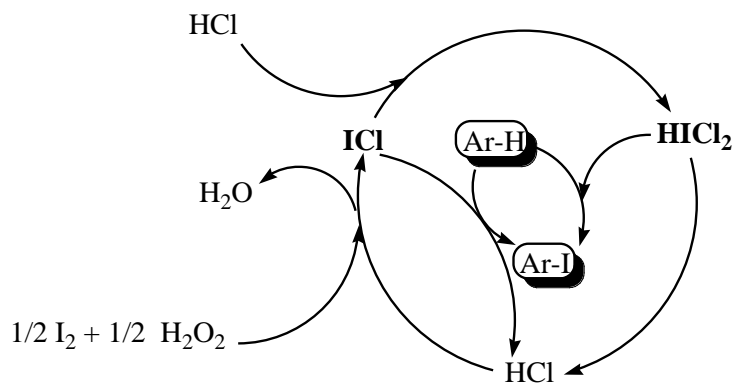
Slika 10: Vpliv količine kislin HCl in H_2SO_4 na jodiranje anizola (a) in 4-*terc*-butiltoluena (b) s sistemom $I_2/H_2O_2/HA$ (0.5:0.5:n HA) v MeCN po 24 urah pri sobni temperaturi

Nasproten vpliv količine HCl na jodiranje **2b** in **2n** nakazuje na različno aktivno jodirno species. Najbolj verjeten kandidat za takšen reagent je jodklorid, ki lahko reagira bodisi s HCl v $HICl_2$ bodisi s substratom v jodiran produkt. Da bi raziskal potek reakcije, sem primerjal reaktivnosti vseh možnih jodovih zvrsti, ki sodelujejo pri oksidativnem jodiranju, mediiiranem s HCl oz. H_2SO_4 . Tako sem študiral jodiranje anizola v MeCN pri sobni temperaturi z naslednjimi reagenti: I_2 , $HICl_2$, ICl in $HOISO_3$. Reakcija z jodom pri sobni temperaturi ni potekla, zato sem ga takoj eliminiral kot možno reaktivno jodovo zvrst. $HOSO_3I$ sem pripravil tako, da sem zmes $I_2/H_2O_2/2H_2SO_4$ v MeCN segreval pri 60 °C, potek reakcije pa sledil z UV spektrofotometrom. Po 6 urah je kvantitativno nastal hipojodit $HOISO_3$, saj je vrh za jod izginil, nastal pa je močan signal pri 332 nm. $HOISO_3$ sem raztopil v MeCN in dodal **2b**, vendar reakcija pri sobni temperaturi ni potekla, pri 60 °C pa sem po 6 urah z GC določil 18-% pretvorbo v 4-jodoanizol (**3b**). $HICl_2$ je reagiral že pri sobni temperaturi s 27-% pretvorbo po 6 urah, medtem ko je bilo jodiranje s komercialno dostopnim ICl po 6 urah kvantitativno (Shema 18).



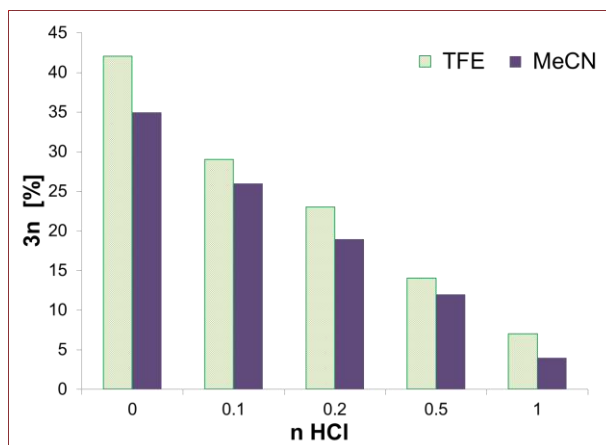
Shema 18: Reaktivnost jodovih(I) species za jodiranje anizola (**2b**) v MeCN

Zgornji rezultati so pokazali, da je ICl reaktivnejši jodirni reagent od HICl₂, zato je najbolj verjeten potek HCl-kataliziranega oksidativnega jodiranja s sistemom I₂/H₂O₂ preko tvorbe ICl kot vmesne reaktivne species. Ko je koncentracija HCl nizka in je substrat aktiviran za elektrofilno aromatsko substitucijo (npr. **2b**), poteče jodiranje substrata z ICl. Z večanjem koncentracije HCl pa poteče kompetitivna reakcija ICl s HCl, kar vodi do nastanka manj reaktivnega HICl₂. Posledično se zmanjša izkoristek jodiranja **2b** (Slika 10, c). Kadar pa je koncentracija HCl visoka in/ali je substrat manj reaktiven (tj. **2n**), pa ICl reagira s HCl do HICl₂, ki je manj reaktiven jodirni reagent in v naslednji stopnji reagira s substratom (Shema 19).



Shema 19: Potek jodiranja aromatskih spojin v reakcijskem sistemu I₂/H₂O₂/HCl(kat.)

Za potrditev te hipoteze sem naredil eksperiment, kjer sem za jodiranje 4-*tert*-butiltoluena (**2n**) uporabil ICl v prisotnosti različnih količin HCl. Reakcije sem izvajal v MeCN in TFE pri sobni temperaturi. Kadar sem uporabil MeCN, sem reakcijsko zmes pustil mešati 9 ur, v TFE pa sem reakcijo ustavil že po 4 urah. Rezultati so pokazali, da se je z višanjem količine HCl pretvorba **2n** v 2-jodo-4-*tert*-butiltoluen (**3n**) zniževala, saj je brez dodatka kisline nastalo 42% **3n** v TFE in 35% v MeCN, medtem ko je bila pretvorba ob dodatku enega ekvivalenta HCl le 7-% v TFE oz. 4-% v MeCN (Slika 11). Tak potek reakcije je potrdil, da ICl v prisotnosti HCl prednostno reagira do HICl₂, ki je manj reaktiven jodov(I) reagent za elektrofilno aromatsko substitucijo kot ICl.

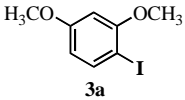
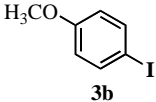
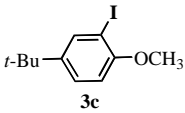
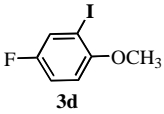
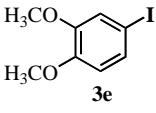
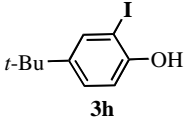
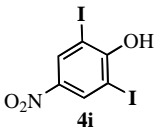
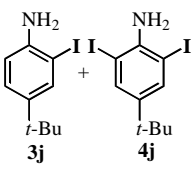
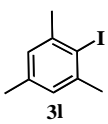
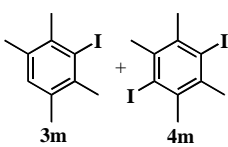
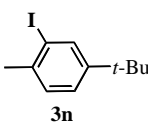


Slika 11: Jodiranje 4-*terc*-butiltoluena (**2n**) z I_2 v prisotnosti HCl v TFE in MeCN

Metodo HCl -kataliziranega oksidativnega jodiranja s I_2/H_2O_2 sem uporabil za jodiranje aromatskih spojin. Reaktivnost katalitskega sistema sem moduliral z izbiro topila tako, da sem za zelo reaktivne substrate uporabil MeCN, za manj aktivirane pa TFE. Rezultati jodiranja so prikazani v Tabeli 7.

Metoksi substituirani benzenski derivati so se jodirali kvantitativno in selektivno, reakcije pa so bile hitrejše kot analogne reakcije s $HICl_2$ (Tabela 7, vnos 1-5). Jodiranje 4-fluoroanizola (**2d**) je poteklo le z 20-% pretvorbo, pri povišani temperaturi pa je nastalo 61% jodiranega produkta **3d** (Tabela 7, vnos 4). 4-*terc*-butilfenol (**2h**) je reagiral podobno kot s $HICl_2$ in jodiranje je poteklo selektivno na *orto* mesto. Reakcija s 4-nitrofenolom (**2i**) je potekla do dijodo produkta, kvantitativno pretvorbo v 4-nitro-2,6-dijodofenol (**4i**) sem dosegel z dvakratnim prebitkom joda in H_2O_2 ter segrevanjem reakcijske zmesi na 60 °C. Pri jodiranju 4-*terc*-butilanilina (**2j**) je ponovno nastala zmes mono- in dijodo produktov **3j** in **4j**, kvantitativno pretvorbo sem dosegel z dvakratnim prebitkom joda in vodikovega peroksida (Tabela 7, vnos 6-8). Jodiranje 4-nitroanilina (**2k**) v TFE niti pri povišani temperaturi ni poteklo. Jodiranje mezitilena (**2l**) je bilo učinkovito v TFE, reakcija je potekla selektivno do nastanka 2-jodo-1,3,5-trimetilbenzena (**3l**), medtem ko sem pri jodiranju durena (**2m**) poleg monojodo produkta **3m** izoliral tudi 8% 3,6-dijodo-1,2,4,5-tetrametilbenzena (**4m**). Pri jodiranju 4-*terc*-butiltoluena (**2n**) pod katalitskimi pogoji sem pri sobni temperaturi dosegel le 17-% konverzijo, s segrevanjem reakcijske zmesi na 60 °C se je pretvorba izboljšala in 2-jodo-4-*terc*-butiltoluen (**3n**) je nastal z 59-% izkoristkom (Tabela 7, vnos 9-11).

Tabela 7: Jodiranje aromatskih spojin z reakcijskim sistemom $I_2/H_2O_2/HCl$ (0.1 ekv.)^a

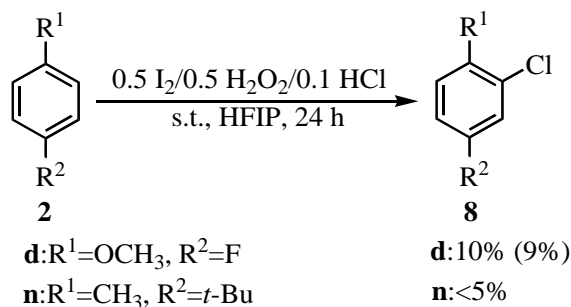
Vnos	Substrat	Reakcijski pogoji	Produkti	Izkoristek ^b [%]
1	2a	MeCN, 3 h, s.t.		3a :100(98)
2	2b	MeCN, 4 h, s.t.		3b :100(99)
3	2c	TFE, 16 h, s.t.		3c :100(95)
4	2d	TFE, 24 h, 60 °C		3d :61(59)
5	2e	TFE, 12 h, s.t. ^c		3e :100(94)
6	2h	TFE, 4 h, s.t.		3h :100(99)
7	2i	TFE, 16 h, 60 °C ^d		3i :100(86)
8	2j	TFE, 6 h, s.t. ^e		3j :88, 4j :12
9	2l	TFE, 4 h, s.t.		3l :100(97)
10	2m	TFE, 12 h, s.t.		3m :77(71), 4m :10(8)
11	2n	TFE, 24 h, 60 °C		3n :63(59)

^a1 mmol substrata, 0.5 mmol I_2 , 0.1 mmol 37-% HCl, 0.5 mmol 50-% H_2O_2 , 1 mL topila.

^bPretvorba določena iz 1H NMR spektra glede na substrat, številka v oklepaju predstavlja izkoristek po čiščenju. ^c5 mol.% prebitka I_2 in H_2O_2 . ^d1 mmol substrata, 1 mmol I_2 , 0.1 mmol 37-% HCl, 1 mmol 50-% H_2O_2 , 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1). ^e1 mmol substrata, 1 mmol I_2 , 1.1 mmol 37-% HCl, 1 mmol 50-% H_2O_2 , 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1).

Da bi še dodatno povečal reaktivnost sistema, sem kot topilo uporabil HFIP. Pri reakciji z **2d** jodiranje ni poteklo in edini produkt, ki sem ga izoliral, je bil 2-kloro-4-fluoroanizol (**7d**), ki je nastal z 10-% izkoristkom. Tudi s 4-*terc*-butiltoluenom (**2n**)

jodiranje ni poteklo, v spektru reakcijske zmesi pa je bil v sledovih prisoten kloriran produkt (Shema 20).

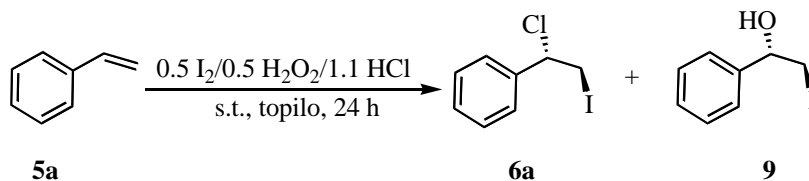


Shema 20: Katalitsko oksidativno jodiranje s sistemom $\text{I}_2/\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}(\text{kat.})$ v HFIP

Primerjava rezultatov, ki sem jih dobil pri jodiranju aromatskih spojin v obeh reakcijskih sistemih- HCl_2 ter katalitskim sistemom $0.5 \text{ I}_2/0.5 \text{ H}_2\text{O}_2/0.1 \text{ HCl}$, je pokazala, da je učinkovitost sistema odvisna od reaktivnosti substrata. Bolj reaktivni substrati so kvantitativno reagirali v obeh sistemih, vendar so bile reakcije hitrejše v katalitskem sistemu, medtem ko je pri srednje reaktivnih aromatih HCl_2 omogočil boljše izkoristke jodiranja. Za manj reaktivne substrate pa je edina primerna metoda uporaba HCl_2 , ki ga dodatno aktiviramo s fluoriranim topilom (HFIP, TFA), saj v katalitskem sistemu pri teh pogojih jodiranje ni poteklo zaradi oksidacije kloridnih ionov do klora, ki prednostno reagira s substratom.

Nadalje sem raziskal možnost uporabe tega katalitskega sistema za jodokloriranje nenasičenih spojin. Uporaba HCl kot mediatorja za elektrofilno adicijo na spojine z multiplimi vezmi je bila še neraziskana. Na drugi strani sta bila jod in vodikov peroksid že večkrat uporabljena kot reagenta za oksidativno jodofunkcionalizacijo alkenov in alkinov.[3] V sistemu $\text{I}_2\text{-H}_2\text{O}_2$ reakcije potečejo že brez prisotnosti kisline, izbira topila pa določa naravo produktov. Največkrat sta bila uporabljena MeOH ali kombinacija MeCN- H_2O . [163,164]

Ker se pri reakciji jodokloriranja porabi en ekvivalent kloridnih ionov, je minimalna količina HCl en ekvivalent. Najprej sem naredil slepi eksperiment brez vodikovega peroksida, da bi preveril, ali je HCl sposobna sama po sebi aktivirati jod za jodokloriranje, vendar reakcija v MeCN po 24 urah ni potekla. Isti rezultat sem dobil v TFE. Zato sem v naslednjem eksperimentu v bučko zatehtal 0.5 mmol joda, ga raztopil v 1 mL MeCN, dodal stehiometrijsko količino 50-% H_2O_2 in 1.1 ekvivalenta 37-% HCl ter 1 mmol stirena ter reakcijsko zmes mešal 24 ur pri sobni temperaturi. Po izolaciji sem dobil zmes jodokloriranega produkta **6a** in jodohidrina **9** v razmerju 1:3 (Tabela 8, vnos 1). Nato sem enak eksperiment naredil še v TFE, kjer je bila pretvorba boljša, vendar sem ponovno kot glavni produkt izoliral 1-fenil-2-jodoetanol (**9**) (Tabela 8, vnos 2). Da bi se izognil tvorbi jodohidrina **9**, ki je posledica nukleofilne vključitve vode v jodonijev intermediat, sem v reakcijsko zmes dodal sušilno sredstvo Na_2SO_4 in reakcijsko zmes mešal pri sobni temperaturi eno uro, nato pa dodal substrat in mešal še nadaljnjih 24 ur. Delež jodokloriranja se je sicer povečal, vendar selektivne pretvorbe stirena v jodokloriran produkt nisem uspel doseči (Tabela 8, vnos 3).

Tabela 8: Reaktivnost katalitskega sistema 0.5 I₂/0.5 H₂O₂/1.1 HCl za adicijo na stiren (5a)

Vnos	Topilo	Porazdelitev ^a		
1	MeCN	5a : 33%	6a : 17%	9 : 50%
2	TFE	5a : 13%	6a : 22%	9 : 65%
3	TFE ^b	5a : 31%	6a : 49%	9 : 20%

^aDoločeno iz ¹H NMR spektra izolirane reakcijske zmesi. ^bPred dodatkom substrata sem reakcijski zmesi I₂/H₂O₂/HCl dodal 2 ekv. Na₂SO₄ ter mešal 1 h.

Za primerjavo sem za aktivacijo namesto HCl uporabil H₂SO₄ in reakcije izvajal v MeCN in TFE. V obeh primerih sta nastali kompleksni zmesi produktov, v ¹H NMR spektru pa je bil še vedno prisoten znaten delež izhodne spojine. Primerjava reaktivnosti obeh sistemov je pokazala, da reakcije oksidativnega jodiranja medirane s HCl potekajo učinkoviteje kot s H₂SO₄, vendar se v tem sistemu izgubi selektivnost. Zaradi tega katalitskega sistema nisem uporabil za preparativne reakcije jodokloriranja nenasičenih spojin.

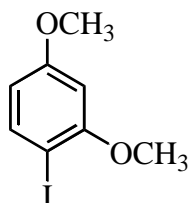
1.8.1 Eksperimentalni del

Splošen postopek za jodiranje aromatskih spojin (2) z reakcijskim sistemom I₂/H₂O₂/HCl (kat.)

V tipičnem eksperimentu sem v 25 mL bučko zatehtal 127 mg (0.50 mmol) fino uprašenega joda in dodal 1 mL topila (MeCN, TFE/PhCF₃ (5:1) ali HFIP/PhCF₃ (5:1)) Tej raztopini sem dodal 9 μL (0.10 mmol) 37-% vodne raztopine HCl in 0.034 mL (0.50 mmol) 50-% vodne raztopine vodikovega peroksida in 1.00 mmol substrata (**2a-n**). Reakcijsko zmes sem mešal pri sobni temperaturi ali 60 °C in reakcijo spremljal s plinsko kromatografijo (GC). Po koncu reakcije sem reakcijsko zmes izoliral. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna Na₂S₂O₃ (110 mg) ter NaHCO₃ (83 mg) in po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na₂SO₄, filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom. Spojine sem očistil s kolonsko kromatografijo.

Izolirane spojine sem identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi ali s primerjavo z neodvisno pripravljenimi spojinami. Karakterizacija spojin je prikazana v poglavju 4.3.3, izkoristki pa so predstavljeni v Tabeli 7 in Shemi 21.

1-jodo-2,4-dimetoksibenzen (**3a**)[140]

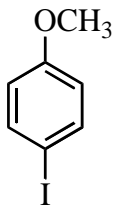


C₈H₉IO₂ (Mr = 264.06);

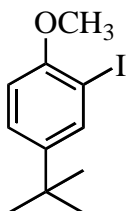
Reakcijski pogoji:

1.0 mmol **2a**, 0.5 mmol I₂, 0.5 mmol 50-% H₂O₂, 0.1

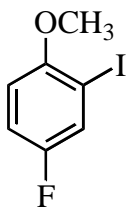
Čiščenje: mmol HCl, 1 mL MeCN, s.t., 3 h;
kolonska kromatografija (SiO₂, CH₂Cl₂);
Izkoristek: 259 mg (98%), bel kristaliničen produkt;

4-Jodoanizol (3b)[132]

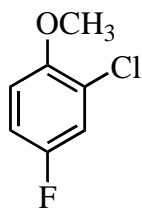
Reakcijski pogoji: C₇H₇IO (Mr = 234.04);
1.0 mmol **2b**, 0.5 mmol I₂, 0.5 mmol 50-% H₂O₂, 0.1
mmol HCl, 1 mL MeCN, s.t., 4 h;
Čiščenje: flash kromatografija (SiO₂, CH₂Cl₂);
Izkoristek: 231 mg (99%), bel kristaliničen produkt;

4-*tert*-Butil-2-jodoanizol (3c)[141]

Rakcijski pogoji: C₁₁H₁₅IO (Mr = 290.14);
1.0 mmol **2c**, 0.5 mmol I₂, 0.5 mmol 50-% H₂O₂, 0.1
mmol HCl, 1 mL TFE/PhCF₃ (5:1), s.t., 16 h;
Čiščenje: kolonska kromatografija (SiO₂, CH₂Cl₂);
Izkoristek: 276 mg (95%), brezbarven oljnat produkt;

4-Fluoro-2-jodoanizol (3d)

Reakcijski pogoji: C₇H₆FIO (Mr = 252.03);
1.0 mmol **2d**, 0.5 mmol I₂, 0.5 mmol 50-% H₂O₂, 0.1
mmol HCl, 1 mL TFE/PhCF₃ (5:1), 60 °C, 24 h;
Čiščenje: TLC plošča (SiO₂, CH₂Cl₂);
Izkoristek: 149 mg (59%), zelen oljnat produkt;

4-Fluoro-2-kloroanizol (8d)

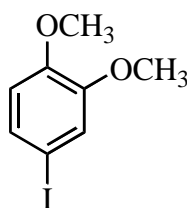
Reakcijski pogoji:

Čiščenje:

Izkoristek:

 C_7H_6FCIO ($M_r = 160.57$);1.0 mmol **2d**, 0.5 mmol I_2 , 0.5 mmol 50-% H_2O_2 , 0.1 mmol HCl, 1 mL HFIP/ $PhCF_3$ (5:1), s.t., 24 h;TLC plošča (SiO_2 , CH_2Cl_2);

14 mg (9%), brezbarven oljnat produkt;

4-Jodo-1,2-dimetoksibenzen (3e)[142]

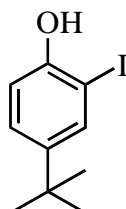
Reakcijski pogoji:

Čiščenje:

Izkoristek:

 $C_8H_9IO_2$ ($M_r = 264.06$);1.0 mmol **2e**, 0.55 mmol I_2 , 0.55 mmol 50-% H_2O_2 , 0.1 mmol HCl, 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1), s.t., 12 h;flash kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

248 mg (94%), bel kristaliničen produkt;

4-*tert*-Butil-2-jodofenol (3h)[132]

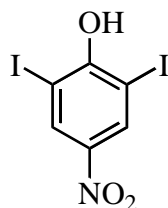
Reakcijski pogoji:

Čiščenje:

Izkoristek:

 $C_{10}H_{13}IO$ ($M_r = 276.11$);1.0 mmol **2h**, 0.5 mmol I_2 , 0.5 mmol 50-% H_2O_2 , 0.1 mmol HCl, 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1), s.t., 4 h;flash kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

273 mg (99%), rdeč oljnat produkt;

2,6-Dijodo-4-nitrofenol (4i)[132]

Reakcijski pogoji:

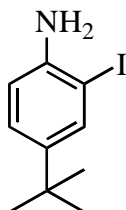
Čiščenje:

 $C_6H_3I_2NO_3$ ($M_r = 390.90$);1.0 mmol **2i**, 1.0 mmol I_2 , 1.0 mmol 50-% H_2O_2 , 0.1 mmol HCl, 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1), 60 °C, 16 h;

kristalizacija EtOAc/heksan;

Izkoristek: 335 mg (86%), rumen kristaliničen produkt;

4-*tert*-Butil-2-jodoanilin (3j)[132]



Reakcijski pogoji:

$C_{10}H_{14}IN$ ($M_r = 275.13$);

1.0 mmol **2j**, 1.0 mmol I_2 , 1.0 mmol 50-% H_2O_2 ,
0.1 mmol HCl, 1 mL TFE/PhCF₃ (5:1), s.t., 6 h;

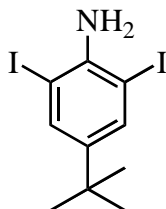
Čiščenje:

izoliran iz surove reakcijske zmesi (290 mg) kot
zmes **3j** in **4j**;

Izkoristek:

88% (določeno iz 1H NMR spektra), rjav oljnat
produkt;

4-*tert*-Butil-2,6-dijodoanilin (4j)[132]



Reakcijski pogoji:

$C_{10}H_{13}I_2N$ ($M_r = 401.03$);

1.0 mmol **2j**, 1.0 mmol I_2 , 1.0 mmol 50-% H_2O_2 ,
0.1 mmol HCl, 1 mL TFE/PhCF₃ (5:1), s.t., 6 h;

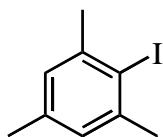
Čiščenje:

izoliran iz surove reakcijske zmesi (290mg) kot
zmes **3j** in **4j**;

Izkoristek:

12% (določeno iz 1H NMR spektra), rjav oljnat
produkt;

2-Jodo-1,3,5-trimetilbenzen (3l)[132]



Reakcijski pogoji:

$C_6H_5IN_2O_2$ ($M_r = 264.02$);

1.0 mmol **2l**, 0.5 mmol I_2 , 0.5 mmol 50-% H_2O_2 , 0.1
mmol HCl, 1 mL TFE/PhCF₃ (5:1), s.t., 4 h;

Čiščenje:

kristalizacija iz EtOAc/heksan;

Izkoristek:

238 mg (97%), bel kristaliničen produkt;

$T_{tal.}$:

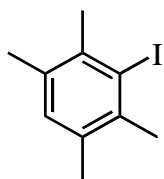
30-31.5 °C (lit. 29.5-30.5 °C);

1H NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.23$ (s, 3H), 2.42 (s, 6H), 6.88 (s, 2H);

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl₃):

$\delta = 20.6, 29.5, 105.9, 127.9, 137.3, 141.7$.

3-Jodo-1,2,4,5-tetrametilbenzen (3m)[146]

Reakcijski pogoji:

 $C_{10}H_{13}I$ (Mr = 260.12)1.0 mmol **2m**, 0.5 mmol 50-% H_2O_2 , 0.1 mmol HCl, 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1), s.t., 12 h;

Čiščenje:

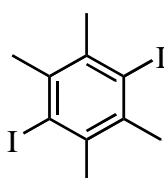
kolonska kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

185 mg (71%), bel kristaliničen produkt;

 $T_{tal.}$:

78.5-79.5 °C (lit. 80-81 °C);

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.30 (s, 6H), 2.44 (s, 6H), 6.88 (s, 1H); ^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.6, 26.6, 111.5, 131.4, 134.0, 137.5.**3,6-Dijodo-1,2,4,5-tetrametilbenzen (4m)**[165]

Reakcijski pogoji:

 $C_{10}H_{12}I_2$ (Mr = 286.01)1.0 mmol **2m**, 0.5 mmol 50-% H_2O_2 , 0.1 mmol HCl, 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1), s.t., 12 h;

Čiščenje:

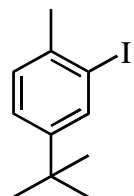
kolonska kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

31 mg (8%), bel kristaliničen produkt;

 $T_{tal.}$:

136-138 °C (lit.[166] 135-137 °C);

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.62 (s, 12H); ^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$): δ = 29.8, 112.2, 137.9.**4-terc-Butil-2-jodotoluen (3n)**[147]

Reakcijski pogoji:

 $C_{11}H_{15}I$ (Mr = 272.14);1.0 mmol **2n**, 0.5 mmol 50-% H_2O_2 , 0.1 mmol HCl, 1 mL TFE/ $PhCF_3$ (5:1), 60 °C., 24 h;

Čiščenje:

flash kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

160 mg (59%), rjav oljnat produkt;

Jodofunkcionalizacija stirena (5a) s katalitskim sistemom I₂/H₂O₂/HCl (kat.)

V 25 mL bučko sem zatehtal 127 mg (0.50 mmol) joda, ga raztopil v 1 mL topila (MeCN, TFE) in dodal 0.092 mL (1.1 mmol) 37-% vodne raztopine HCl, 0.034 mL (0.50 mmol) 50-% vodne raztopine H₂O₂ in 1.0 mmol stirena. Reakcijsko zmes sem mešal pri sobni temperaturi 24 ur. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna Na₂S₂O₃ (110 mg) ter NaHCO₃ (83 mg) in po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na₂SO₄, filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom. Reakcijsko zmes pa analiziral z ¹H NMR spektroskopijo ter produkte identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi.

1-kloro-1-fenil-2-jodoetan (6a)[49]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.70-3.83 (m, 2H), 5.07 (dd, J=10, 6 Hz, 1H), 7.38 (s, 5H).

1-fenil-1-metoksi-2-jodoetan (7)[49]

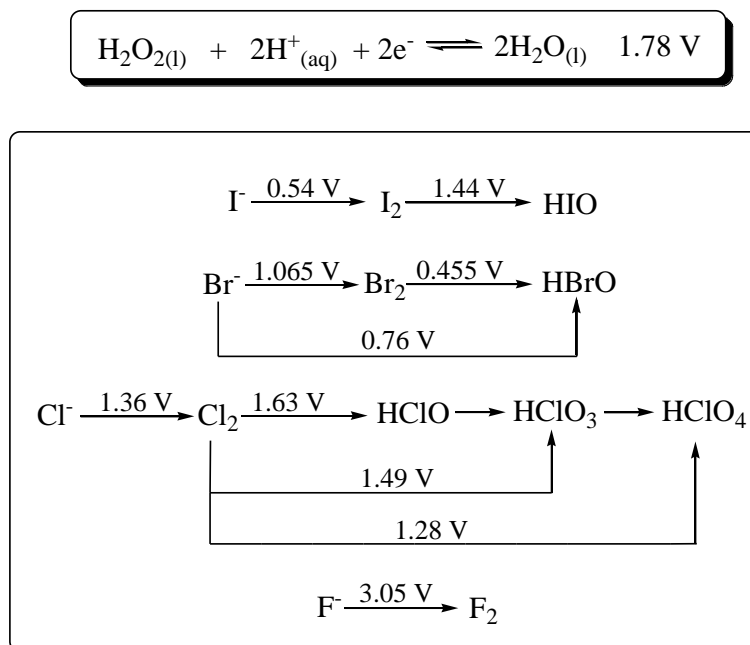
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.29 (s, 3H), 3.33 (t, J=6 Hz, 2H), 4.28 (dd, J=7, 6 Hz, 1H), 7.42 (m, 5H).

2-jodo-1-feniletanol (9)[156]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.65 (bs, 1H), 3.38-3.48 (m, 2H), 4.81 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.35(s, 5H) ppm

1.9 Študij sinteze in reaktivnosti drugih mešanih trihalidov

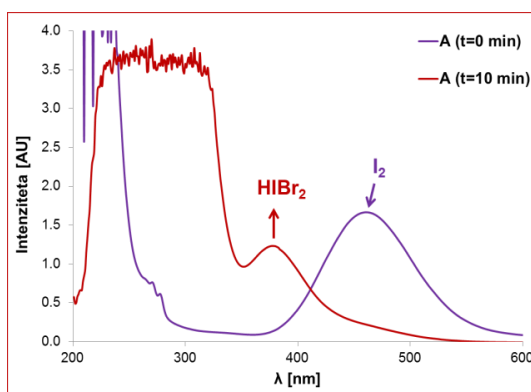
Standardni oksidacijski potenciali halogenidov padajo v smeri od fluorida do jodida, zato se jodid z vodikovim peroksidom kot oksidantom z lahkoto oksidira do joda, medtem ko oksidacija fluorida v molekularni fluor s tem oksidantom ne poteče. Standardni redukcijski potencial vodikovega peroksida kaže tudi, da v kislem mediju H_2O_2 lahko oksidira tako bromid do broma kakor tudi klorid do molekularnega klora. Nadalje ima H_2O_2 dovolj visok potencial za oksidacijo molekularnega Br_2 do BrOH , hkrati pa je sposoben direktne oksidacije bromida v bromovo(I) spojino. Po drugi strani je oksidacija Cl_2 s H_2O_2 do klorove(I) spojine teoretično možna, vendar so potenciali za oksidacijo molekularnega klora v višja oksidacijska stanja nižji, zato prednostno nastaneta Cl(V) in Cl(VII) (Shema 21). Oksidacija do halogena(I) je osnova za sintezo mešanih trihalidov, zato sem v zadnjem delu doktorskega študija raziskal sintezo drugih mešanih trihalidov s H_2O_2 kot oksidantom ter njihove strukturne in kemijske lastnosti.



Shema 21: Standardni potenciali za oksidacijo halogenidov v višja oksidacijska stanja v kislem mediju[167]

1.9.1 Sinteza, lastnosti in reaktivnost drugih dihalojodatov(I)

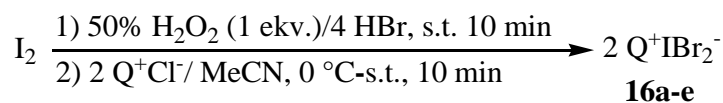
Dibromojodati(I) (DBI) so manj znani analogi diklorojodatov(I), kemija teh spojin pa v znanstvenih krogih ni bila deležna večje pozornosti. Da bi dobil vpogled v fizikalno-kemijske lastnosti ter reaktivnost teh malo znanih reagentov, sem raziskal pripravo kvarternih amonijevih dibromojodatov(I). Najprej sem študiral oksidacijo joda z vodikovim peroksidom v prisotnosti 4 ekvivalentov HBr . Podobno kot pri sintezi diklorojodatov(I), sem reakcije izvajal v MeCN , TFE in pogojih brez uporabe topila, pretvorbo joda pa spremljal z UV spektroskopijo. Ugotovil sem, da je oksidacija joda v vseh treh primerih kvantitativna, saj je vrh za jod pri 446 nm izginil, v UV spektru pa se je pojavil močan signal pri 373 nm, ki po literaturnih podatkih kaže na nastanek IBr_2^- ionov (Slika 12).[79] Reakcija je bila v primerjavi s HCl katalizirano reakcijo veliko hitrejša, kar nakazuje, da reakcija poteka preko oksidacije HBr do Br_2 .



Slika 12: Oksidacija joda s H_2O_2 v prisotnosti 4 ekvivalentov HBr v $MeCN$

Da bi lahko raziskal lastnosti dibromojodatov(I), sem jih poizkušal izolirati v obliki kvarternih amonijevih soli podobno kot pri sintezi analognih diklorojodatov(I). V tipičnem eksperimentu sem najprej oksidiral 0.5 mmol I_2 z dodatkom ekvimolarne količine 50-% vodne raztopine H_2O_2 v prisotnosti 4 ekvivalentov 48-% vodne raztopine HBr v $MeCN$. Jod je zreagiriral v desetih minutah mešanja pri sobni temperaturi. Tako pripravljene raztopine sem direktno dodal 1 mmol kvarternih amonijevih kloridov (Q^+Cl^-) pri temperaturi ledene kopeli in po nadaljnjih 10 minutah mešanja so se izoborili rdeče-rjavi kristali, ki sem jih izoliral z visokim izkoristkom (Tabela 9).

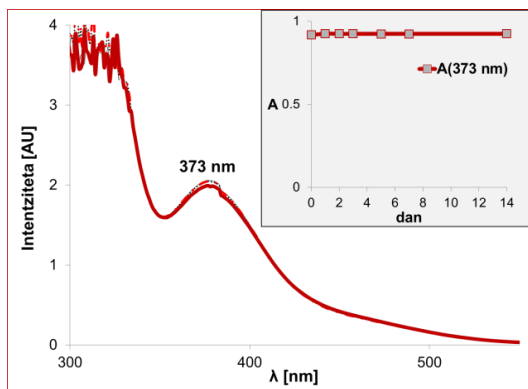
Tabela 9: Sinteza kvarternih amonijevih dibromojodatov(I) ($Q^+IBr_2^-$)



Vnos	Kation (Q^+)	Spojina	Izkoristek ^a [%]
1	$(CH_3)_4N^+$	TMA-DBI (16a)	86
2	$(C_2H_5)_4N^+$	TEA-DBI (16b)	89
3	$C_6H_5CH_2(Me)_3N^+$	BTMA-DBI (16c)	92
4	$C_8H_{17}(Me)_3N^+$	OTMA-DBI (16d)	94
5	PyH^+	PyH-DBI (16e)	91

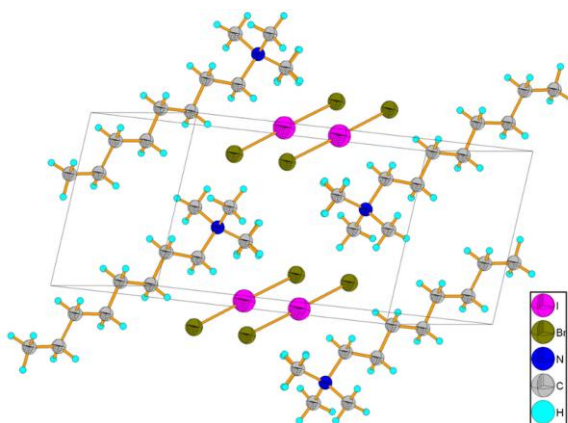
^aIzkoristek izoliranega čistega produkta.

Ko sem študiral lastnosti $Q^+IBr_2^-$ sem ugotovil številne podobnosti z DCI analogi. DBI so topni v polarnih topilih, delno topni v kloriranih topilih in netopni v nepolarnih topilih. Podobno so bili v trdni obliki zelo stabilni, kar sem pokazal z jodometrično titracijo. Za razliko od DCI pa so bili kvarterni amonijevi DBI bolj stabilni v raztopini, saj so absorpcijski vrhovi etanolnih raztopin spojin **16a-e** pri 373 nm po 2 tednih ostali nespremenjeni, 100-% aktivnost pa je potrdila tudi jodometrična titracija. Stabilnost TMA-DBI (**16a**) prikazuje Slika 13.



Slika 13: Stabilnost $\text{Me}_4\text{N}^+\text{IBr}_2^-$ (**16a**) v etanolni raztopini

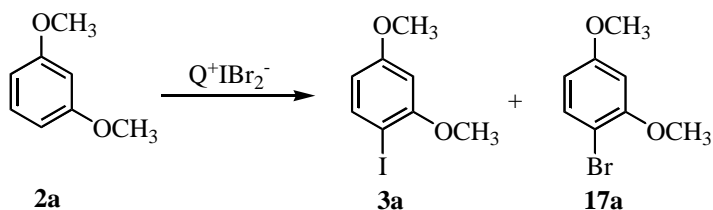
Zanimala me je tudi kristalna struktura kvarternih amonijevih dibromojodatov(I), saj v literaturi ni bilo kristalografskih podatkov. OTMA-DBI (**16e**) je bila določena rentgenska struktura, ki je pokazala, da so DBI anioni izostrukturalni DCI in imajo linearno geometrijo s centralnim jodovim atomom (Slika 14). V monoklinskem kristalnem sistemu se OTMA kationi izmenjujejo z IBr_2^- anioni in tvorijo alternirajočo plastovito strukturo AB.



Slika 14: Kristalna struktura OTMA-DBI (**16e**)

Reaktivnost kvarternih amonijevih dibromojodatov(I) za elektrofilno aromatsko substitucijo sem študiral na 1,3-dimetoksibenzenu (**2a**), za elektrofilno adicijo pa na stirenu (**5a**). Reakcije z **2a** sem izvajal v MeCN, reaktivnost sistema sem izboljšal z uporabo TFE kot reakcijskega medija. Nato sem reaktivnost kvarternih amonijevih DBI primerjal z reaktivnostjo raztopine HIBr_2 .

Tabela 10: Reakcije dibromojodatov(I) z 1,3-dimetoksibenzonom (**2a**)

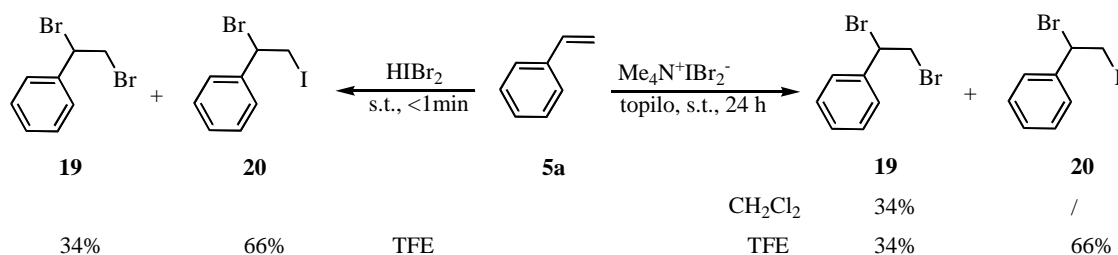


Vnos	Reagent [Q ⁺ IBr ₂ ⁻]	Topilo ^a	Porazdelitev produktov ^b	
			3a(%)	17a(%)
1	TMA-DBI (16a)	MeCN	18	49
		TFE	6	42 ^c
2	TEA-DBI (16b)	MeCN	20	49
		TFE	/	86 ^d
3	BTMA-DBI (16c)	MeCN	11	22
		TFE	12	43 ^c
4	OTMA-DBI (16d)	MeCN	16	22
		TFE	8	56 ^c
5	PyH-DBI (16e)	MeCN	60	30
		TFE	32	46
6	HIBr ₂	MeCN ^e	40	60
		TFE ^e	20	80

^aReakcijski pogoji: MeCN, s.t., 24 h ali TFE, s.t., 1 h. ^bDoločeno iz ¹H NMR spektra izolirane reakcijske zmesi glede na izhodno spojino **2a**. ^cSledi dibromo produkta. ^dNastalo je 24% 1,5-dibromo-2,3-dimetoksibenzena (**18a**). ^eReakcija je bila končana v 5 minutah.

Študij reaktivnosti je pokazal, da so kvarterni amonijevi DBI reaktivnejše spojine za elektrofilno aromatsko substitucijo od analognih DCI, kljub dejstvu, da so stabilnejši. Nadalje sem ugotovil dvojno halogenirno reaktivnost teh spojin, saj lahko reagirajo bodisi kot jodirni bodisi kot bromirni reagenti. Zanimivo je tudi dejstvo, da je kljub elektrofilnemu značaju jodovega atoma v DBI prednostno poteklo bromiranje aromatskega jedra. Najbolj izrazito se je to pokazalo v primeru TEA-DBI (**16b**), kjer je bilo v TFE bromiranje **2a** sploh edina reakcija, nastala pa je zmes 1-bromo-2,4-dimetoksibenzena (**17a**) in 1,5-dibromo-2,4-dimetoksibenzena (**18a**). Izjema je bil PyH-DBI (**16e**), kjer je v MeCN nastal jodiran produkt **3a** s 60-% konverzijo, **17a** pa le s 30-%. V TFE se je reaktivnost ponovno obrnila in kot glavna reakcija je poteklo bromiranje. Reakcije v TFE so bile hitrejše, vendar je bil vpliv topila na pretvorbo **2a** manj izrazit kot pri reakcijah DCI z istim substratom. Raztopina HIBr₂ se je izkazala kot zelo učinkovita, saj je bila pretvorba **2a** tako v MeCN kot v TFE kvantitativna že po 5 minutah, vendar reakcija ni bila selektivna. V obeh primerih sem izoliral zmes **3a** in **17a**, prednostno pa je poteklo bromiranje aromatskega obroča.

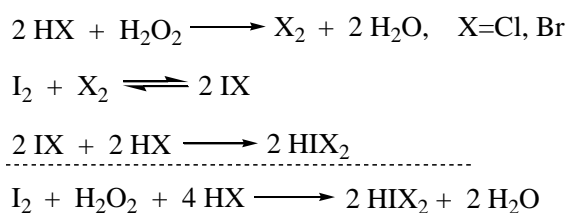
Reaktivnost TMA-DBI (**16a**) za elektrofilno adicijo na stiren sem študiral v dveh topilih: CH₂Cl₂ in TFE ter reaktivnost tega reagenta primerjal z reaktivnostjo HIBr₂. Reakcija **5a** s TMA-DBI v CH₂Cl₂ je bila selektivna in nastal je 1,2-dibromo-1-feniletan (**19**), konverzija pa je bila po 24 urah le 34-%. Ko sem uporabil TFE, je bila pretvorba po 24 urah kvantitativna in izoliral sem zmes dibromo adukt **19** in 1-bromo-1-fenil-2-jodoetana (**20**) v razmerju 1:2 (Shema 22).



Shema 22: Halogeniranje stirena (**5a**) z TMA-DBI (**16a**) in HIBr₂

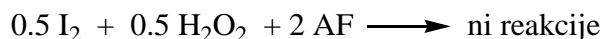
Reakcijo stirena s HIBr_2 sem izvajal tako, da sem najprej reagent pripravil v TFE in v tako pripravljeno raztopino direktno zatehtal ekvimolarno množino substrata. Reakcija je bila končana takoj po dodatku stirena, ponovno pa sem dobil zmes **19** in **20** v podobnem razmerju (Shema 22).

Izmed dihalojodatov(I) so najmanj raziskani reagenti difluorjodati(I) (DFI), saj ni literarnih podatkov o njihovi reaktivnosti, prav tako je znan le en način sinteze teh spojin. Fluorov in jodov atom se po svojih lastnostih najbolj razlikujeta med halogeni in tako vsak izmed njiju zavzema eno skrajnost. Vez I-F je zaradi tega najbolj polarizirana med jodovimi(I) spojinami in zato izjemno reaktivna, hkrati pa tudi najbolj občutljiva na zunanje reakcijske pogoje (npr. hidroliza, prisotnost oksidantov,...). Nastanek DCI in DBI v reakcijskem sistemu $\text{I}_2/\text{H}_2\text{O}_2/4\text{HX}$, ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$) sem predpostavil kot večstopenjsko reakcijo preko oksidacije halogenida do molekularnega halogena. Slednji oksidira jod v jod halid (IX), ki nato reagira s halogenidom v dihalojodat IX_2^- ($\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}$) (Shema 23).



Shema 23: Mehanizem nastanka dihalojodatov(I)

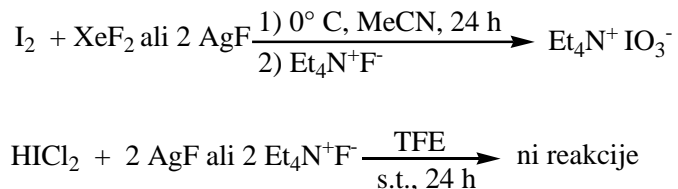
Analogna reakcija v prisotnosti vodikovega fluorida (HF) predstavlja dober test za preverjanje tega mehanizma. Vodikov peroksid ima namreč previsok redukcijski potencial, da bi lahko oksidirati HF do F_2 in zato se jod pri teh pogojih ne more pretvoriti v difluorjodat(I) (IF_2^-). Če bi reakcija vseeno potekla, bi pomenilo, da reakcija poteka po drugem mehanizmu preko direktne oksidacije joda s H_2O_2 v jodovo(I) spojino. V ta namen sem izvedel eksperiment, kjer sem poizkušal oksidirati jod s 50-% vodno raztopino H_2O_2 v prisotnosti 4 ekvivalentov HF. Poleg 48-% vodne raztopine HF sem kot vir F^- ionov uporabil tudi kompleks trietilamin trihidrofluorid ($\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$) in piridinijev hidrofluorid ($\text{Py}\cdot\text{HF}$) (Shema 24). Kot topilo sem uporabil MeCN in TFE, za primerjavo pa sem naredil tudi eksperiment v keramični terilnici, kjer nisem uporabil topila. Reakcije sem spremljal z UV spektrofotometrom. Po 24 urah jod ni reagiral, saj je bil edini signal v UV spektru jodov pri 446 nm. Da bi povečal aktivacijo vodikovega peroksida za oksidacijo, sem poizkušal kot topilo uporabiti še TFA, a se je izkazalo, da reakcija ne poteče. Na ta način pa sem potrdil predpostavljen mehanizem nastanka dihalojodatov(I).



Shema 24: Oksidacija joda s H_2O_2 v prisotnosti različnih oblik vodikovega fluorida

Nadalje sem uporabil ksenonov difluorid (XeF_2) kot oksidant in hkraten vir F^- ionov. Reakcijo sem zaradi občutljivost vezi I-F izvajal pri 0°C in inertni atmosferi v suhem MeCN. Po 24 urah je bila oksidacija joda kvantitativna, zato sem v raztopino dodal suh tetraetilamonijev fluorid ($\text{Et}_4\text{N}^+\text{F}^-$), da bi pripravil $\text{Et}_4\text{N}^+\text{IF}_2^-$. Po izolaciji sem dobil bel kristaliničen produkt, vendar je masnospektrometrična analiza pokazala, da je nastal tetraetilaamonijev jodat(V) ($\text{Et}_4\text{N}^+\text{IO}_3^-$). Oksidacijo joda v oksidacijsko stanje +1 in tvorbo jod fluorida (IF) sem skušal doseči tudi z uporabo srebrovega fluorida (AgF). Pri tej reakciji kot stranski produkt nastaja netopen AgI , ki pomakne ravnotežje v smer

nastanka IF. Reakcijo sem ponovno izvajal pri temperaturi ledene kopeli in inertni atmosferi v suhem MeCN. Čeprav je oksidacija joda pri teh pogojih potekla, sem po dodatku $\text{Et}_4\text{N}^+\text{F}^-$ ponovno izoliral $\text{Et}_4\text{N}^+\text{IO}_3^-$. DFI sem skušal sintetizirati še preko HICl_2 , kateremu sem dodal 2 ekvivalenta AgF ali $\text{Et}_4\text{N}^+\text{F}^-$ v TFE, vendar reakcija pod temi pogoji prav tako ni potekla (Shema 25).



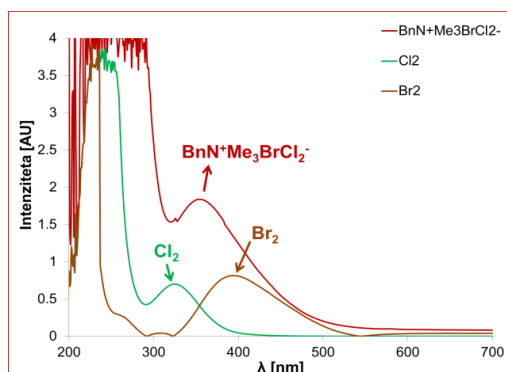
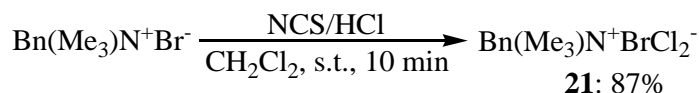
Shema 25: Poizkus sinteze difluorjodatov(I)

Izmed jodovih(I) trihalidov sem raziskal še možnost priprave bromoklorojodata(I). V ta namen sem jod oksidirals s H_2O_2 v prisotnosti 2 ekvivalentov HCl in 2 ekvivalentov HBr . Reakcijo sem izvajal v TFE in po 30 minutah je bila oksidacija joda kvantitativna, kar je pokazal UV spekter etanolne raztopine reakcijske zmesi. Vrha za jod pri 446 nm ni bilo več, nastal pa je nov signal, ki se je prekrival s signalom za IBr_2^- . Da bi jodovo(I) spojino izoliral, sem v reakcijsko zmes dodal benziltrimetilamonijev bromid ($\text{Bn}(\text{Me}_3)\text{N}^+\text{Br}^-$) in po 10-minutnem mešanju so se izoborili svetlo oranžni kristali, ki sem jih odnučal in analiziral. Masnospektrometrična analiza je pokazala, da gre za zmes treh spojin, in sicer $\text{Bn}(\text{Me}_3)\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ (**1c**), $\text{Bn}(\text{Me}_3)\text{N}^+\text{IBr}_2^-$ (**16c**) ter benziltrimetilamonijevega bromoklorojodata(I) ($\text{Bn}(\text{Me}_3)\text{N}^+\text{IBrCl}^-$).

1.9.2 Sinteza in reaktivnost dihalobromatov(I)

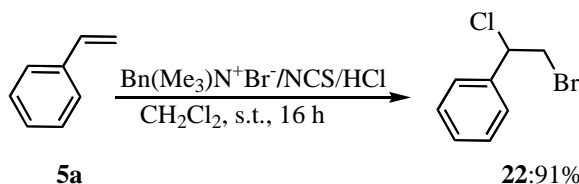
Molekularni klor je močnejši oksidant od broma, zato ga lahko oksidira v bromovo(I) spojino. Ker je obenem vodikov peroksid dovolj močan oksidant, da oksidira tako klorid v molekularni klor kakor tudi bromid v molekularni brom, sem raziskal možnost sinteze diklorobromatov(I) (BrCl_2^- , DCB) z uporabo H_2O_2 kot oksidanta, HBr in HCl pa vira klorovih oz. bromovih atomov. V tipičnem eksperimentu sem v bučko najprej dodal vodni raztopini HBr in HCl v TFE ter 2 ekvivalenta 50-% H_2O_2 ter mešal pri sobni temperaturi. Že po nekaj trenutkih se je raztopina obarvala rjavo, kar je pokazalo nastanek Br_2 , saj se HBr prej oksidira kot HCl . Kljub prisotnosti dodatnega ekvivalenta H_2O_2 oksidacija broma ni potekla dalje, kar je bilo razvidno iz UV spektra. Reakcija ni potekla niti, kadar sem dodal 5-kratni presežek oksidanta. Zaradi tega sem v TFE najprej skušal oksidirati HCl do Cl_2 s presežkom H_2O_2 in nato dodal HBr . Ker je bila ponovno edina reakcija oksidacija HBr do Br_2 sem sklepal, da oksidacija HCl do Cl_2 sploh ni potekla. Reakcija ni potekla niti, kadar sem uporabil 10-kratni presežek H_2O_2 . Da bi se izognil direktni uporabi molekularnega klora za sintezo BrCl_2^- , sem ga skušal pripraviti *in situ* z reakcijo med HCl in N-klorosukcinimidom (NCS). Kot vir Br^- ionov sem uporabil $\text{Bn}(\text{Me}_3)\text{N}^+\text{Br}^-$ in reakcijo izvajal pri sobni temperaturi. Eksperiment sem izvedel tako, da sem v bučko najprej zatehtal $\text{Bn}(\text{Me}_3)\text{N}^+\text{Br}^-$, dodal CH_2Cl_2 in en ekvivalent NCS, nato pa še en ekvivalent 37-% vodne raztopine HCl . Reakcija je bila končana že po 10 minutah, saj se je netopen $\text{Bn}(\text{Me}_3)\text{N}^+\text{Br}^-$ raztopil in nastala je oranžna raztopina. Ko sem tej raztopini posnel UV spekter, sem kot edini vrh detektiral močan signal pri 355 nm (Slika 15). Ta vrh ni ustrezal niti UV spektru Cl_2 , ki sem ga pripravil *in situ* z reakcijo med NCS in HCl , niti spektru standardne raztopine Br_2 , zato sem predpostavil nastanek bromove(I) spojine $\text{Bn}(\text{Me}_3)\text{N}^+\text{BrCl}_2^-$ (BTMA-DCB) (**21**). Tudi Ramanski spekter te raztopine se je ujemal z literaturnimi podatki za BrCl_2^- . Po izolaciji sem dobil oranžno oljnato tekočino, kristaliničnega produkta pa nisem mogel pripraviti

niti s sušenjem tekočine in ponovno ekstrakcijo v suh CH_2Cl_2 .



Slika 15: Sinteza BTMA-DCB (**21**) in UV spekter etanolne raztopine

Reaktivnost BTMA-DCB sem raziskal v reakciji s stirenom (**5a**). Surovi reakcijski zmesi BTMA-DCB sem dodal stehiometrijsko količino **5a** in mešal pri sobni temperaturi 16 ur. Po izolaciji sem surov produkt analiziral z ^1H NMR spektroskopijo in ugotovil, da je nastal 1-fenil-1-kloro-2-bromoetan (**22**) (Shema 26). Pretvorba je bila kvantitativna in selektivna.



Shema 26: Bromokloriranje stirena (**5a**) s sistemom BTMA-DCI v CH_2Cl_2

Za primerjavo sem naredil reakciji, kjer sem v reakcijsko zmes dodal le NCS in HCl oziroma NCS in $\text{Bn}(\text{Me}_3)\text{N}^+\text{Br}^-$ ter substrat **5a**. Po 16 urah mešanja v CH_2Cl_2 je v prvem primeru nastal dikloro adukt s 50-% izkoristkom, medtem ko v drugem primeru reakcija ni potekla.

1.9.3 Eksperimentalni del

Sinteza kvarternih amonijevih dibromojodatov(I) (**16a-e**)

V 25 mL bučko sem zatehtal 635 mg (2.50 mmol) fino uprašenega joda, dodal 1.135 mL (5.00 mmol) 48-% vodne raztopine HBr in 0.170 mL (2.50 mmol) 50-% vodne raztopine H_2O_2 in raztopil v 5 mL MeCN in mešal pri sobni temperaturi 10 minut, dokler se ni ves jod oksidiral. Reakcijo sem spremljal z UV spektrofotometrom. Ko v UV spektru ni bilo več signala za jod pri 446 nm, sem bučko ohladil na 0°C in dodal 5.0 mmol baze (Q^+Cl^- ali piridina, $\text{Q} = \text{Me}_4\text{N}, \text{Et}_4\text{N}, \text{Bn}(\text{Me})_3\text{N}, \text{C}_8\text{H}_{17}(\text{Me}_3)\text{N}$), ki sem jo raztopil v 5 mL MeCN ter jo počasi dodajal raztopini. Ledeno kopel sem odstranil in vse skupaj mešal še 10 min pri sobni temperaturi. Topilo sem odparil in dobil rdeče-rjave kristale, ki sem jih posušil na vakuumski črpalki. Produkte sem analiziral s spektroskopskimi metodami (^1H in ^{13}C NMR, UV, Raman) in jih identificiral z elementno analizo. Za elementno analizo sem spojine prekristaliziral v zmesi MeOH/EtOAc. Izkoristki so prikazani v Tabeli 9.

Tetrametilamonijev dibromojodat(I) (16a)

	$C_4H_{12}Br_2IN$ (Mr=360.86)
Izkoristek:	1.551 g (86%), rdeče-rjav kristaliničen produkt;
$T_{tal.}$:	192-195°C (lit.[168] 190 °C);
1H NMR (300MHz, DMSO):	$\delta = 3.13$ (s);
^{13}C NMR (300MHz, DMSO):	$\delta = 54.4$ (4s);
MS (ESI ⁺) :	m/z 74 (M ⁺ , 100%) ;
(ESI ⁻) :	m/z 284.7 (M ⁻ , 40%), 286.7 ((M+2) ⁻ , 100%), 288.7 ((M+4) ⁻ , 50%);
Raman:	162 cm ⁻¹ ;
Elementna analiza:	izračunano za $C_4H_8Br_2IN$: C, 13.31; H, 3.35; N, 3.88; izmerjeno: C, 13.35; H, 2.95; N, 3.72.

Tetraetilamonijev dibromojodat(I) (16b)

	$C_8H_{20}Br_2IN$ (Mr=416.96)
Izkoristek:	1.840 g (89%), rdeče-rjav kristaliničen produkt;
$T_{tal.}$:	T_{tal} 119.5-121 °C (lit.[168] 119 °C);
1H NMR (300MHz, DMSO):	$\delta = 1.16$ (t, J= 7 Hz, 12H), 3.20 (q, J=7 Hz, 8H);
^{13}C NMR (300MHz, DMSO):	$\delta = 7.2, 51.5$ (3s);
MS (ESI ⁺) :	m/z 130 (M ⁺ , 100%) ;
(ESI ⁻) :	m/z 284.7 (M ⁻ , 40%), 286.7 ((M+2) ⁻ , 100%), 288.7 ((M+4) ⁻ 50%);
Elementna analiza:	izračunano za $C_8H_{20}Br_2IN$: C, 23.04; H, 4.83; N, 3.36; izmerjeno: C, 23.22; H, 5.15; N, 3.27.

Benziltrimetilamonijev dibromojodat(I) (16c)

	$C_{10}H_{16}Br_2IN$ (Mr=436.95)
Izkoristek:	2.008g (92%), rdeče-rjav kristaliničen produkt;
$T_{tal.}$:	T_{tal} 128-129° C;
1H NMR (300MHz, DMSO):	$\delta = 3.04$ (s, 9H), 4.57 (s, 2H), 7.54 (s, 5H);
^{13}C NMR (300MHz, DMSO):	$\delta = 51.9, 67.9, 128.2, 129.0, 130.3, 132.8$;
MS (ESI ⁺) :	m/z 150 (M ⁺ , 100%);
(ESI ⁻) :	m/z 284.7 (M ⁻ , 40%), 286.7 ((M+2) ⁻ , 100%), 288.7 ((M+4) ⁻ , 50%);
Raman:	168 cm ⁻¹ ;
Elementna analiza:	izračunano za $C_{10}H_{16}Br_2IN$: C, 27.49; H, 3.69; N, 3.21; izmerjeno: C, 27.86; H, 3.41; N, 3.13.

Oktiltrimetilamonijev dibromojodat(I) (16d)

	$C_{11}H_{26}Br_2IN$ ($M_r=459.04$)
Izkoristek:	2.156g (94%), rdeče-rjav kristaliničen produkt;
$T_{tal.}$:	T_{tal} 71-72 °C;
1H NMR (300MHz, DMSO):	$\delta = 0.86$ (s, 3H), 1.27 (m, 10H), 1.66 (m, 2H), 3.03 (s, 9H), 3.26 (m, 2H) 3.25 (m, 2H);
^{13}C NMR (300MHz, DMSO):	$\delta = 14, 22.1, 25.8, 28.5, 31.2, 52.2$ (3s), 65.4 (3s);
HR-MS (ESI ⁺) :	izračunano za $C_8H_{17}N^+Me_3$: 172. 2065; izmerjeno: 172. 2060
(ESI ⁻) :	izračunano za IBr_2^- : 284.7411; izmerjeno: 284.7418.
Kristalografski podatki:	
Temperatura [K]:	200
Valovna dolžina [nm]:	0.71069
Kristalni sistem:	monoklinski
Prostorska skupina:	$P 2_1/m$
Dimenzije osnovne celice [Å]:	
a [Å]:	7.154(8)
b [Å]:	7.475(3)
c [Å]:	16.318(7)
β [°]:	100.39(2)
V [Å ³]:	858.3(11)
Z :	2
Izračunana gostota [g/cm ³]:	1.776
Absorpcijski koeficient [mm ⁻¹]:	6.5
Absorpcijska korekcija:	Multi-scan
Transmisija, T_{min} , T_{max} :	0.495, 0.613
F(000):	444
Velikost kristalov [mm]:	0.15 x 0.1 x 0.1
Theta območje:	1.27 – 29.29
Mejni indeksi:	-9 – 9, -9 – 9, -22 – 11
Metoda "Refinement":	Least-squares full-matrix on F^2
Izmerjene refleksije:	3873
Uporabljene v refinement:	1247
Prosti parametri:	88
Goodness-of-fit on F^2 :	1.145

R indeksi: 0.11, 0.23

Piridinijev dibromojodat(I) (16e)

$C_5H_6Br_2IN$ (Mr=366.82)
 Izkoristek: 1.669 g (91%), svetlo rjav kristaliničen produkt;
 $T_{tal.}$: T_{tal} 115.5-117 °C;
 1H NMR (300MHz, DMSO): δ = 7.92 (t, J=8 Hz, 1H), 8.42 (dt, J=8, 5 Hz, 2H), 8.85 (d, J=5 Hz, 2H);
 ^{13}C NMR (300MHz, DMSO): δ = 126, 142.1, 145.4;
 HR-MS (ESI⁺) : izračunano za PyH⁺: 80.0500; izmerjeno: 80.0503
 (ESI⁻) : izračunano za IBr₂⁻: 284.7411; izmerjeno: 284.7420.

Jodiranje 1,3-dimetoksibenzena (2a) z dibromojodati(I) 16a-e

V 25 mL bučko sem zatehtal 1 mmol ustreznega dibromojodatnega reagenta (**16a-e**), ga raztopil v 1 mL topila (MeCN ali TFE) in dodal 138 mg (1.0 mmol) 1,3-dimetoksibenzena (**2a**) ter reakcijsko zmes mešal z magnetnim mešalom pri sobni temperaturi 24 ur v MeCN oz. 1 uro v TFE. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna Na₂S₂O₃ (110 mg) ter NaHCO₃ (83 mg) ter po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na₂SO₄, filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom.

Izolirano reakcijsko zmes sem analiziral z 1H NMR spektroskopijo in produkte identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi. Konverzije so prikazane v Tabeli 10.

1-Jodo-2,4-dimetoksibenzen (3a)[140]

1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.32 (dd, J=9, 3 Hz, 1H), 6.42 (d, J=3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=9 Hz, 1H).

1-Bromo-2,4-dimetoksibenzen (17a)[169]

1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.39 (dd, J=9, 3 Hz, 1H), 6.48 (d, J=3 Hz, 1H), 7.40 (d, J=9 Hz, 1H).

1,5-Dibromo-2,4-dimetoksibenzen (18a)[170]

1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.90 (s, 6H), 6.49 (s, 1H), 7.66 (s, 1H).

Jodiranje 1,3-dimetoksibenzena (2a) z raztopino HIBr₂

V 25 mL bučko sem zatehtal 127 mg (0.50 mmol) fino uprašenega joda in dodal 1 mL topila (MeCN ali TFE/PhCF₃ (5:1)). Tej raztopini sem dodal 0.270 mL (2.00 mmol) 48-% vodne raztopine HBr in 0.034 mL (0.50 mmol) 50-% vodne raztopine H₂O₂ ter mešal pri sobni temperaturi. Reakcijo sem spremljal z UV spektrofotometrom tako, da sem 25 μ L reakcijske zmesi raztopil v 2.5 mL EtOH in spremljal nastajanje signala za HIBr₂ pri 373 nm ter izginevanje signala za jod pri 446 nm. Ko je bila oksidacija joda kvantitativna, sem dodal 138 mg (1.0 mmol) 1,3-dimetoksibenzena (**2a**) in mešal pri sobni temperaturi 5 minut. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna Na₂S₂O₃ (110 mg) ter NaHCO₃ (83 mg) ter po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na₂SO₄, filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom. Izoliral sem zmes 1-jodo-2,4-dimetoksibenzena (**3a**) in 1-bromo-2,4-dimetoksibenzena (**17a**) in produkte identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi.

Halogeniranje stirena (5a) s tetrametilamonijevim dibromojodatom(I) (16a)

V 25 mL bučko sem zatehtal 135 mg (0.5 mmol) $\text{Me}_4\text{N}^+\text{IBr}_2^-$ (**17a**) in 52 mg (0.5 mmol) stirena (**5a**) ter dodal 1 mL CH_2Cl_2 . Reakcijsko zmes sem mešal pri sobni temperaturi in jo spremljal s tankoplastno kromatografijo (TLC). Po 24 urah sem reakcijsko zmes izoliral. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (110 mg) ter NaHCO_3 (83 mg) ter po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na_2SO_4 , filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom.

Izolirano surovo reakcijsko zmes sem analiziral z ^1H NMR spektroskopijo in produkte identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi.

1,2-Dibromo-1-feniletan (19)[171]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.06$ (t, $J=10$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J=10$, 6 Hz, 1H), 5.14 (dd, $J=10$, 6 Hz, 1H), 7.32–7.42 (m, 5H).

Halogeniranje stirena (5a) z raztopino HIBr_2

HIBr_2 sem pripravil v TFE tako, kot je opisano pri reakciji tega reagenta z 1,3-dimetoksibenzenom. Raztopini 1.0 mmol HIBr_2 v TFE sem dodal 114 mg (1.00 mmol) stirena ter mešal pri sobni temperaturi. Reakcija je bila končana takoj po dodatku substrata, saj se je izoboril rumen kristaliničen produkt, TLC pa je pokazal, da v zmesi ni več izhodne spojine. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL vode in trdna $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (110 mg) ter NaHCO_3 (83 mg) in mešal 5 minut. Organsko topilo sem odparil pod znižanim tlakom, kristale pa odnučil, jih spral z 2x10 mL ledene vode ter posušil na vakuumski črpalki.

Izoliral sem zmes 1,2-dibromo-1-feniletana (**19**) in 1-bromo-1-fenil-2-jodoetana (**20**), ki sem ju identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi.

1,2-Dibromo-1-feniletan (19) [171]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.06$ (t, $J=10$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J=10$, 6 Hz, 1H), 5.14 (dd, $J=10$, 6 Hz, 1H), 7.32–7.42 (m, 5H).

1-Bromo-1-fenil-2-jodoetan (20)[155]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.90$ –4.05 (m, 2H), 5.18 (dd, $J=10$, 6 Hz, 1H), 7.28 (s, 5H).

Sinteza benziltrimetilamonijevega diklorobromata(I) (21)

V 25 mL bučko sem zatehtal 230 mg (1.0 mmol) $\text{Bn}(\text{Me}_3)\text{N}^+\text{Br}^-$, dodal 1 mL CH_2Cl_2 in 133.5 mg (1.0 mmol) N-klorosukcinimida (NCS) ter 0.0835 mL (1.0 mmol) 37% vodne raztopine HCl ter reakcijsko zmes mešal pri sobni temperaturi 10 minut. Reakcijo sem spremljal z UV spektrofotometrom. Ko v UV spektru ni bilo več signala za klor pri 320 nm, sem reakcijsko zmes izoliral. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 5 mL CH_2Cl_2 in dodal 120 mg brezvodnega Na_2SO_4 ter mešal 5 minut. Raztopino sem filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom.

Izoliral sem benziltrimetilamonijev diklorobromat(I) (**21**), ki sem ga identificiral z UV, NMR in Ramansko spektroskopijo in primerjavo z literaturnimi podatki..

Benziltrimetilamonijev diklorobromat(I) (21)[104]

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BrCl}_2\text{N}$ (Mr=317.09)

Izkoristek:

276 mg (87%), rumen oljnat produkt;

^1H NMR (300MHz, DMSO):

$\delta = 3.34$ (s, 9H), 4.57 (s, 2H), 7.54 (m, 5H)

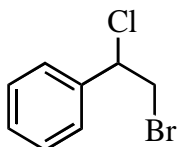
Raman:

227 cm^{-1} , 275 cm^{-1} ;

Bromokloriranje stirena (5a) z benziltrimetilamonijevim diklorobromatom(I) (21)

V 25 mL bučko sem zatehtal 230 mg (1.00 mmol) $\text{Bn}(\text{Me}_3\text{N}^+\text{Br}^-)$, dodal 1 mL CH_2Cl_2 in 133.5 mg (1.00 mmol) N-klorosukcinimida (NCS) ter 0.0835 mL (1.00 mmol) 37-% vodne raztopine HCl ter 114 mg (1.00 mmol) stirena (**5a**) ter reakcijsko zmes mešal pri sobni temperaturi 16 ur. Izolacija: reakcijski zmesi sem dodal 10 mL *t*-BuOMe in trdna $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (110 mg) ter NaHCO_3 (83 mg) in po vsakem dodatku mešal 5 minut. Raztopino sem nato posušil z dodatkom brezvodnega Na_2SO_4 , filtriral in topilo oddestiliral pod znižanim tlakom.

Izoliral sem 1-fenil-1-kloro-2-bromoetan (**22**), ki sem ga identificiral na osnovi primerjave spektroskopskih podatkov z literaturnimi:

1-fenil-1-kloro-2-bromoetan (22)[92]

$\text{C}_8\text{H}_8\text{BrCl}$ ($M_r = 219.51$);

Čiščenje:

kolonska kromatografija (SiO_2 , CH_2Cl_2);

Izkoristek:

200 mg (91%), rumen oljnat produkt;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.81\text{-}3.92$ (m, 2H), 5.04 (dd, $J=9, 6$ Hz, 1H), 7.38 (s, 5H);

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3):

$\delta = 35.9, 61.3, 127.3, 128.7, 129.1, 138.3$.

Zaključki

Raziskave v okviru doktorske disertacije sem razdelil na 5 poglavij. V prvem poglavju z naslovom **Študij oksidacije joda z vodikovim peroksidom** sem preučil, ali lahko vodikov peroksid oksidira jod v jodovo(I) spojino ob prisotnosti primerne katalizatorja. Ugotovil sem, da je aktivacija z vodikovima halogenidoma HCl in HBr dovolj močna, da se jod kvantitativno pretvori v jodovo(I) species. Na potek reakcije pomembno vpliva izbira topila kot reakcijskega medija, saj je bila kvantitativna pretvorba dosežena le v acetonitrilu in fluoriranem topilu TFE, kjer je bila aktivacija s topilom še posebej izrazita. Popolna oksidacija joda je bila dosežena tudi pod pogoji brez uporabe topila, kjer se v keramični terilnici ob mešanju reakcijske zmesi s pestičem ustvarijo mehanske sile, ki dodatno aktivirajo vodikov peroksid za oksidacijo. Nadalje sem študiral, katera oblika vodikovega peroksida je najučinkovitejša za pretvorbo joda v jodovo(I) spojino. Izkazalo se je, da je 50-% vodna raztopina najmočnejši oksidant, saj sem kvantitativne pretvorbe dosegel že z uporabo enega ekvivalenta peroksida, medtem ko sem s 30-% vodno raztopino moral uporabiti 2 ekvivalenta. Izmed trdnih oblik je bil najučinkovitejši kompleks UHP, ki je omogočil kvantitativno pretvorbo že z uporabo 1 ekvivalenta, vendar je bila reakcija počasnejša kot s 50-% vodno raztopino. Na drugi strani sem za popolno oksidacijo joda potreboval prebitne količine SPC in SPB.

V drugem poglavju z naslovom **Kvarterni amonijevi diklorojodati(I)** sem sposobnost vodikovega peroksida za oksidacijo joda v prisotnosti HCl izkoristil za sintezo različnih kvarternih amonijevih diklorojodatov(I). Slednje sem sintetiziral v preprosti dvostopenjski reakciji, tako da sem najprej oksidiral jod s 50-% vodno raztopino H_2O_2 v prisotnosti 4 ekvivalentov 37-% HCl in nato v drugi stopnji dodal stehiometrijsko količino kvarternih amonijevih kloridov (Q^+Cl^-), pripravil pa sem tudi piridinijevo sol $\text{PyH}^+\text{ICl}_2^-$. Diklorojodate(I) sem sintetiziral tudi z direktno reakcijo med jodom, H_2O_2 , dvema ekvivalentoma HCl in dvema ekvivalentoma Q^+Cl^- v acetonitrilu z visokimi izkoristki. Študij fizikalnih in kemijskih lastnosti teh spojin je pokazal, da so diklorojodati(I) stabilni v trdnem stanju, nekoliko manj pa v raztopini, kjer je stabilnost odvisna od velikosti kationa. Dobil sem tudi vpogled v kristalno strukturo diklorojodatov(I). Reaktivnost teh reagentov za elektrofilno aromatsko substitucijo sem študiral na 1,3-dimetoksibenzenu kot modelnem substratu, za elektrofilno adicijo pa na stirenu. Rezultati so pokazali, da so diklorojodati(I) učinkoviti jodirni reagenti, kadar sem uporabil TFE kot reakcijski medij. V MeCN in pod pogoji brez topila so bile pretvorbe nižje, vendar je dodatna aktivacija s kislino omogočila visok izkoristek jodiranja 1,3-dimetoksibenzena. Struktura kationa in velikost alkilne verige vplivata tako na stabilnost diklorojodatov(I), kakor tudi na njihovo reaktivnost; z daljšanjem alkilne verige se stabilnost diklorojodatov(I) povečuje, reaktivnost za elektrofilno aromatsko substitucijo pa manjša. Med vsemi reagenti je bil najbolj učinkovit kompleks s piridinom, ki je omogočil kvantitativen in selektiven nastanek 1-jodo-2,4-dimetoksibenzena. Pri reakciji stirena s piridinijevo in tetrametilamonijevo soljo sem ugotovil, da reakcije v CH_2Cl_2 vodijo do selektivnega in kvantitativnega nastanka jodokloriranega produkta, medtem ko se je v MeOH selektivnost izgubila.

V tretjem poglavju z naslovom **Diklorojodova(I) kislina kot jodirni reagent** sem študiral lastnosti in reaktivnost jodove(I) spojine, ki nastane pri oksidaciji joda z vodikovim peroksidom v prisotnosti 4 ekvivalentov HCl. Spojino sem identificiral kot diklorojodovo(I) kislino (HICl_2) in ji določil fizikalno-kemjske lastnosti. Primerjava reaktivnosti HICl_2 z diklorojodati(I) je pokazala, da je ta spojina bolj učinkovit jodirni reagent, saj sem 1,3-dimetoksibenzen kvantitativno jodiral brez dodatne aktivacije. Podobno se je HICl_2 izkazal kot učinkovit reagent pri jodiranju metoksi- in alkil substituiranih benzenovih derivatov, jodiral je tudi nekatere fenole in aniline z visokimi izkoristki. Reaktivnost reagenta sem moduliral z izbiro topila, tako da sem za bolj reaktivne substrate uporabil MeCN, za manj aktivirane pa sem uporabil fluorirani topili TFE in HFIP. Uporaba HICl_2 je omogočila preprostejšo izvedbo reakcij, saj je bil reagent stabilen v raztopini in sem ga lahko predhodno pripravil, raztopino pa direktno uporabil za jodiranje. Dodatna prednost uporabe tega reagenta je bila tudi večja ekonomičnost reakcije in manj odpadnega materiala v primerjavi z reakcijami z diklorojodati(I), saj je bil edini stranski produkt pri reakciji HCl, ki sem ga po reakciji nevtraliziral.

Reaktivnost HICl_2 sem nadalje študiral na nenasičenih spojinah. Najprej sem na stirenu kot modelnem substratu pokazal, da selektivna reakcija jodokloriranja poteče le v TFE in HFIP, ne pa tudi v CH_2Cl_2 , MeOH ali MeCN. Reakcijski sistem HICl_2 / TFE sem uporabil za jodofunkcionalizacijo različnih nenasičenih sistemov: substituiranih stirenov, cikličnih in acikličnih alkenov ter acetilenov. Reakcije so potekle izjemno hitro in regioselektivno, kot edini produkt je nastal jodo-kloro adukt po Markovnikovem pravilu, ter stereoselektivno, kot *anti* adicije. Pri študiju mehanizma *cis* in *trans* izomerov se je izkazalo, da je najverjetnejši intermediat v prehodnem stanju ciklični jodonijev intermediat. Zanimive rezultate sem dobil pri reakcijah s spojinami, ki vsebujejo karbonilno skupino, vezano na β mesto. Pri teh substratih sem opazil, da jodoklorirani produkti pri izolaciji razpadajo in da jih prisotnost HCl stabilizira, saj gre za ravnotežno reakcijo med reagentom in substratom na eni strani ter HCl in jodokloriranim produktom na drugi.

V četrtem poglavju z naslovom **Jodova(I) spojina v katalitskem oksidativnem jodiranju z I_2 / H_2O_2** sem nadgradil reakcijski sistem I_2 / H_2O_2 / 4 HCl, v katerem se generira HICl_2 v smeri okolju prijaznejše metode, saj sem raziskal možnost uporabe kisline HCl v katalitskih količinah. Najprej sem pokazal, da ima HCl specifičen vpliv na jodiranje anizola in da močnejše aktivira reakcijo oksidativnega jodiranja s sistemom I_2 - H_2O_2 kakor klasični aktivator H_2SO_4 . Nadalje sem študiral vpliv količine kisline na potek reakcije jodiranja s tem sistemom. Ugotovil sem, da pri bolj reaktivnih substratih reakcija poteka preko ICl kot reaktivnega intermediata, saj se je z nižanjem količine kisline izkoristek jodiranja povečeval in 5 molskih % HCl je bila zadostna količina za kvantitativno jodiranje. Z manj aktiviranimi substrati je ICl prednostno reagiral s HCl v HICl_2 , ki je manj reaktivna jodova(I) spojina kot ICl. Tako sem katalitski sistem 0.5 I_2 / 0.5 H_2O_2 / 0.1 HCl uporabil za elektrofilno jodiranje enakih aromатов; reaktivnost sistema sem ponovno kontroliral z izbiro topila. Rezultati, ki sem jih dobil pri jodiranju aromatskih spojin v katalitskem sistemu, so pokazali, da je učinkovitost tega sistema odvisna od narave substrata. Bolj reaktivni substrati so kvantitativno in selektivno reagirali že v MeCN ali TFE, reakcijski časi pa so bili krajši kot z uporabo HICl_2 . Izkoristki pri jodiranju manj reaktivnih aromатов so bili nekoliko nižji. Glavni problem pri aktivaciji teh substratov v fluoriranih topilih (HFIP in TFA) je bila oksidacija kloridnih ionov v klor, kar je posledično vodilo do kloriranja, hkrati pa se je reakcija jodiranja ustavila. Uporaba katalitskega sistema za adicije na nenasičene spojine se je izkazala kot neselektivna metoda, saj so poleg jodokloriranih produktov nastali tudi jodohidrini, konverzije pa niso bile kvantitativne.

V sklopu raziskav zadnjega poglavja z naslovom **Študij sinteze in reaktivnosti drugih mešanih trihalidov** sem raziskal možnost uporabe vodikovega peroksida za pripravo drugih mešanih trihalidnih reagentov. Najprej sem sintetiziral različne kvarterne amonijeve dibromojodate(I) tako, da sem pri oksidaciji joda s H_2O_2 namesto HCl uporabil HBr kot aktivator. Pri študiju lastnosti dibromojodatov(I) sem ugotovil, da imajo podobne lastnosti kot diklorojodatni analogi, rentgenska strukturna analiza pa je pokazala, da so IBr_2^- anioni izostrukturni z ICl_2^- . Reakcije dibromojodatov(I) z 1,3-dimetoksibenzenom so pokazale dvojno reaktivnost teh spojin za elektrofilno aromatsko substitucijo, saj sem dobil zmes bromo in jodo produktov, prednostno pa je poteklo bromiranje na *para* mesto. Podobno je pri reakciji s stirenom potekla adicija broma na dvojno vez kot edina reakcija. Izkazalo se je, da so v splošnem dibromojodati(I) reaktivnejši kot diklorojodati(I), kljub temu da so bolj stabilni od njihovih analogov. Reaktivnost se je močno povečala, ko sem uporabil kot reakcijski medij TFE, medtem ko struktura kationa ni pomembno vplivala na reaktivnost reagenta. Fluoriranih analogov, tj. difluorojodatov(I), nisem mogel pripraviti zaradi previsokega redukcijskega potenciala vodikovega peroksida za oksidacijo fluorida v F_2 . To spoznanje mi je hkrati dalo potrditev mehanizma nastanka dihalojodatov(I), ki poteka v treh stopnjah preko oksidacije vodikovih halogenidov HBr in HCl do Br_2 in Cl_2 , ki oksidirata jod v jod halid IX ($\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}$). V zadnji stopnji IX reagira s halogenidom(X^-) v dihalojodat(I) IX_2^- . Kljub dovolj nizkemu redukcijskemu potencialu H_2O_2 za oksidacijo bromida v bromovo(I) spojino in klorida v molekularni klor diklorobromatov(I) nisem mogel sintetizirati na direkten način z oksidacijo vodikovih halogenidov s H_2O_2 . Zato sem Cl_2 pripravil *in situ* z reakcijo med NCS in HCl, ki mi je v prisotnosti benziltrimetilamonijevega bromida omogočil sintezo benziltrimetilamonijevega diklorobromata(I).

Zahvale

Delo sem opravil v Laboratoriju za organsko in bioorgansko kemijo Instituta "Jožef Stefan". Posebej bi se rad zahvalil mentorju, doc. dr. Jerneju Iskri, za vodenje, strokovno pomoč in nasvete pri raziskovalnem delu. Za vse konstruktivne debate in reševanje tako znanstvenih kot tudi drugih problemov.

Zahvaljujem se članom komisije izr. prof. dr. Stojanu Stavberju, prof. dr. Janezu Plavcu in prof. dr. Petru Krajncu za pregled doktorske disertacije.

Zahvaljujem se tudi NMR centru na Nacionalnem kemijskem institutu za pomoč pri snemanju NMR spektrov. Dr. Zoranu Arsovu gre zahvala za snemanje IR spektrov, dr. Meliti Tramšek za merjenje Ramanskih spektrov, dr. Evgenyju Goreshniku za rentgenske strukturne analize in dr. Maji Ponikvar-Svet za elementne analize. Dr. Dušanu Žigonu se zahvaljujem za masnospektrometrične meritve. Najlepša hvala lektorici-akad. prof. dr. Zinki Zorko- za jezikovni pregled.

Za pomoč bi se zahvalil tudi sodelavcem iz Odseka za fizikalno in organsko kemijo Instituta "Jožef Stefan". Katarini, Marku, Štefanu, Jerci, Roku in Ajdi se zahvaljujem za prijetno vzdušje v laboratoriju in veliko lepih trenutkov, ki smo jih preživeli skupaj.

Zahvalil bi se seveda tudi Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije za financiranje programa mladih raziskovalcev.

Nenazadnje bi se rad zahvalil tudi svoji družini, prijateljem in bližnjim za vso podporo med študijem.

Posebno mesto med zahvalnimi vrsticami pa namenjam svoji Tini. Hvala ti za razumevanje, potrpežljivost in ljubezen, ki mi jo izkazuješ.

Literatura in viri

- [1] Gribble, G. W. The diversity of naturally produced organohalogenes. *Chemosphere* **52**, 289 (2003).
- [2] Gribble, G. W. Naturally Occuring Organohalogen Compounds — A Comprehensive Survery. In: Herz, W., Kirby, G. W., Moore, R. E., Steglich, W., Tamm, C. (ed.) *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. 1 (Springer Vienna, 1996).
- [3] Podgoršek, A.; Zupan, M.; Iskra, J. Oxidative Halogenation with "Green" Oxidants: Oxygen and Hydrogen Peroxide. *Angewandte Chemie-International Edition* **48**, 8424 (2009).
- [4] Horvath, I. T.; Anastas, P. T. Introduction: Green chemistry. *Chemical Reviews* **107**, 2167 (2007).
- [5] Horvath, I. T.; Anastas, P. T. Innovations and green chemistry. *Chemical Reviews* **107**, 2169 (2007).
- [6] Meazza, L.; Marti-Rujas, J.; Terraneo, G.; Castiglioni, C.; Milani, A.; Pilati, T.; Metrangolo, P.; Resnati, G. Solid-state synthesis of mixed trihalides via reversible absorption of dihalogens by non porous onium salts. *CrystEngComm* **13**, 4427 (2011).
- [7] Dong, T. Y.; Kambara, T.; Hendrickson, D. N. Counterion effects on the intramolecular electron-transfer rate of mixed-valence biferrocenium salts: micromodulation and phase transitions. *Journal of the American Chemical Society* **108**, 4423 (1986).
- [8] Cristiano, R.; Ma, K.; Pottanat, G.; Weiss, R. G. Tetraalkylphosphonium Trihalides. Room Temperature Ionic Liquids As Halogenation Reagents. *The Journal of Organic Chemistry* **74**, 9027 (2009).
- [9] Simonyan, S. S.; Kletskii, M. E.; Chernov'yants, M. S.; Gol'eva, V. E. Structure and Stability of Quaternary Ammonium Interhalides: Experimental and Quantum-Chemical Study. *Russian Journal of General Chemistry* **73**, 575 (2003).
- [10] Andrews, L.; Prochaska, E. S.; Loewenschuss, A. Resonance Raman and ultraviolet absorption spectra of the triiodide ion produced by alkali iodide-iodine argon matrix reactions. *Inorganic Chemistry* **19**, 463 (1980).
- [11] Aragoni, M. C.; Arca, M.; Devillanova, F. A.; Garau, A.; Isaia, F.; Lippolis, V.; Mancini, A. The nature of the chemical bond in linear three-body systems: from I_3^- to mixed chalcogen/halogen and trichalcogen moieties. *Bioinorganic chemistry and applications*, 17416 (2007).
- [12] A. Landrum, G.; Goldberg, N.; Hoffmann, R. Bonding in the trihalides (X_3^-), mixed trihalides (X_2Y^-) and hydrogen bihalides (X_2H^-). The connection between hypervalent, electron-rich three-center, donor-acceptor and strong hydrogen bonding *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 3605 (1997).
- [13] Kitayama, T.; Kiyonaga, H.; Morihashi, K.; Takahashi, O.; Kikuchi, O. Ab initio

spin-orbit coupling SCF calculation of parity-violating energy of chiral molecules. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **589–590**, 183 (2002).

[14] Metrangolo, P.; Pilati, T.; Terraneo, G.; Biella, S.; Resnati, G. Anion coordination and anion-templated assembly under halogen bonding control. *CrystEngComm* **11**, 1187 (2009).

[15] Larsen, A. A.; Moore, C.; Sprague, J.; Cloke, B.; Moss, J.; Hoppe, J. O. Iodinated 3,5-Diaminobenzoic Acid Derivatives1. *Journal of the American Chemical Society* **78**, 3210 (1956).

[16] Kajigaeshi, S.; Kakinami, T.; Yamasaki, H.; Fujisaki, S.; Kondo, M.; Okamoto, T. Halogenation Using Quaternary Ammonium Polyhalides .5. Iodination of Phenols by Use of Benzyltrimethylammonium Dichloroiodate(1-). *Chemistry Letters*, 2109 (1987).

[17] Kosynkin, D. V.; Tour, J. M. Benzyltriethylammonium Dichloroiodate/Sodium Bicarbonate Combination as an Inexpensive, Environmentally Friendly, and Mild Iodinating Reagent for Anilines. *Organic Letters* **3**, 991 (2001).

[18] Sumi Mitra, S.; Sreekumar, K. Polymer-bound benzyltriethylammonium polyhalides: Recyclable reagents for the selective iodination of amines and phenols. *Reactive and Functional Polymers* **32**, 281 (1997).

[19] Šket, B.; Zupet, P.; Zupan, M. Preparation of cross-linked poly(styrene-[4-vinylpyridinium dichloroiodate (I)]): A new polymeric reagent for regioselective iodination of aromatic and heteroaromatic molecules. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 2279 (1989).

[20] Hajipour, A. R.; Arbabian, M.; Ruoho, A. E. Tetramethylammonium dichloroiodate: An efficient and environmentally friendly iodination reagent for iodination of aromatic compounds under mild and solvent-free conditions. *Journal of Organic Chemistry* **67**, 8622 (2002).

[21] Filimonov, V. D.; Semenischeva, N. I.; Krasnokutskaya, E. A.; Ho, Y. H.; Chi, K. W. Tetraalkylammonium dichloroiodates as iodinating agents: Absence of activity in solid phases and superelectrophilic activity in sulfuric acid. *Synthesis*, 0401 (2008).

[22] Mbatia, H.; Ulloa, O. A.; Kennedy, D. P.; Incarvito, C. D.; Burdette, S. C. Iodination of anilines and phenols with 18-crown-6 supported ICl_2^- . *Organic & Biomolecular Chemistry* **9**, 2987 (2011).

[23] Imanieh, H.; Ghammamy, S.; Nikje, M. M. A.; Hosseini, F.; Aghbolagh, Z. S.; Fun, H.-K.; Khavasi, H. R.; Kia, R. Synthesis, Characterization, X-Ray Structural Analysis, and Iodination Ability of Benzyl(triphenyl)phosphonium Dichloroiodate. *Helvetica Chimica Acta* **94**, 2248 (2011).

[24] Essawi, M. E.; Tebbe, K.-F. Studies on Polyhalides, XXXIV. Cesium(18-crown-6)dichloroiodate, $(Cs(C_{12}H_{24}O_6))ICl_2$. *Zeitschrift fuer Naturforschung, B: Chemical Sciences* **53**, 263 (1998).

[25] Lang, E. S.; Burrow, R. A.; Diniz, J. [beta]-Pyridinium dichloroiodide. *Acta Crystallographica Section C* **56**, 471 (2000).

[26] Wang, Y.-Q.; Wang, Z.-M.; Liao, C.-S.; Yan, C.-H. Bis(1,10-phenanthroline-1-ium) chloroiodide(1 -) dichloroiodide(1 -). *Acta Crystallographica Section C* **55**, 1503 (1999).

[27] Wang, Z.-M.; Wang, Y.-Q.; Liao, C.-S.; Yan, C.-H. 1,10-Phenanthroline(2+) dichloroiodide(1 -) chloride. *Acta Crystallographica Section C* **55**, 1506 (1999).

- [28] Zelezny, W. F.; Baenziger, N. C. The Crystal Structure of Tetrachlorophosphonium Dichloriodide 1,2. *Journal of the American Chemical Society* **74**, 6151 (1952).
- [29] Belaj, F. Structure and Thermal Motion of Tetrakis(trichlorophosphazeno)phosphonium Dichloriodate(I), $(\text{P}(\text{NPCl}_2)_4)^+\text{ICl}_2^- \cdot 2(\text{CCl}_4)_x(\text{CHCl}_3)_{1-x}$, $x = 0.67$. *Acta Crystallographica, Section B: Structural Science* **51**, 65 (1995).
- [30] Minkwitz, R.; Berkei, M. Crystal Structure of Tetraphenylphosphonium Dichloriodate(I) $[\text{PPh}_4][\text{ICl}_2]$. *Zeitschrift fuer Naturforschung, B: Chemical Sciences* **56**, 39 (2001).
- [31] Cremer, H. W.; Duncan, D. R. 54. A study of the polyhalides. Part IV. Reactions in the absence of a solvent. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 181 (1933).
- [32] Zefirov, N. S.; Sereda, G. A.; Sosonuk, S. E.; Zyk, N. V.; Likhomanova, T. I. Versatile iodination of olefins by potassium dichloriodate(I). *Synthesis*, 1359 (1995).
- [33] Sumi Mitra, S.; Sreekumar, K. Polymeric benzyltriethylammonium dichloriodate and dibromiodate: Preparation and use as synthetic reagents. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry* **36**, 133 (1997).
- [34] Mitra, S. S.; Sreekumar, K. Poly[N-(2-aminoethyl)acrylamido]triethylammonium polyhalides: Preparation and use as recyclable oxidizing reagents. *European Polymer Journal* **34**, 561 (1998).
- [35] Kajigaeshi, S.; Kakinami, T.; Yamasaki, H.; Fujisaki, S.; Okamoto, T. Halogenation Using Quaternary Ammonium Polyhalides .7. Iodination of Aromatic-Amines by Use of Benzyltrimethylammonium Dichloriodate(1-). *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **61**, 600 (1988).
- [36] Mitra, S. S.; Sreekumar, K. Polyhalide derivatives of poly N-(2-aminoethyl)acrylamido triethylammonium resins as iodinating reagents. *Macromolecular Chemistry and Physics* **198**, 1611 (1997).
- [37] Quintin, J.; Lewin, G. Regioselective 6-iodination of 5,7-dioxygenated flavones by benzyltrimethylammonium dichloriodate. *Tetrahedron Letters* **45**, 3635 (2004).
- [38] Matsuo, K.; Ishida, S.; Takuno, Y. Reaction of enamines with benzyltrimethylammonium dichloriodate. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **42**, 1149 (1994).
- [39] Klenke, B.; Friedrichsen, W. A convenient access to iodinated calix[4]arenes. *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1*, 3377 (1998).
- [40] Görl, C.; Alt, H. G. The combination of mononuclear metallocene and phenoxyimine complexes to give trinuclear catalysts for the polymerization of ethylene. *Journal of Organometallic Chemistry* **692**, 5727 (2007).
- [41] Kajigaeshi, S.; Kakinami, T.; Watanabe, F.; Okamoto, T. Halogenation Using Quaternary Ammonium Polyhalides.17. Iodination of Acetanilide Derivatives with Benzyltrimethylammonium Dichloriodate and Zinc-Chloride. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **62**, 1349 (1989).
- [42] Okamoto, T.; Kakinami, T.; Fujimoto, H.; Kajigaeshi, S. Halogenation Using Quaternary Ammonium Polyhalides. XXXI. Halogenation of Thiophene Derivatives with Benzyltrimethylammonium Polyhalides. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **64**, 2566 (1991).

- [43] Kajigaeshi, S.; Kakinami, T.; Moriwaki, M.; Tanaka, T.; Fujisaki, S.; Okamoto, T. Halogenation Using Quaternary Ammonium Polyhalides. XIV. Aromatic Bromination and Iodination of Arenes by Use of Benzyltrimethylammonium Polyhalides-Zinc Chloride System. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **62**, 439 (1989).
- [44] Kajigaeshi, S.; Kakinami, T.; Moriwaki, M.; Watanabe, M.; Fujisaki, S.; Okamoto, T. Halogenation Using Quaternary Ammonium Polyhalides .12. Iodination of Aromatic Ethers by Use of Benzyltrimethylammonium Dichloroiodate and Zinc-Chloride. *Chemistry Letters*, 795 (1988).
- [45] Wu, L. Q.; Wang, X.; Ma, W. W.; Yan, F. L. One-Pot Three-Component Synthesis of 6-Bromoquinolines and 6-Iodoquinolines. *Journal of the Chinese Chemical Society* **57**, 616 (2010).
- [46] Alabugin, I. V.; Sereda, G. A.; Abramkin, E. V.; Brel, V. K.; Zyk, N. V.; Zefirov, N. S. Reaction of potassium dichloroiodate(I) with derivatives of 1,2-alkadienylphosphonic acids. *Doklady Chemistry* **345**, 301 (1995).
- [47] Alabugin, I. V.; Sereda, G. A.; Abramkin, E. V.; Brel, V. K.; Zyk, N. V.; Zefirov, N. S. Synthesis of Heterocyclic and Acyclic Derivatives of 1,2-Alkadienephosphonic Acids with the Use of Potassium Dichloroiodate(I). *Russian Journal of Organic Chemistry* **32**, 1353 (1996).
- [48] Sereda, G. A.; Zyk, N. V.; Bulanov, M. N.; Skagchenko, B. O.; Volkov, V. P.; Zefirov, N. S. Mechanoactivation of solid-phase iodochlorination of olefins with potassium dichloroiodate(I). *Russian Chemical Bulletin* **45**, 2239 (1996).
- [49] Kajigaeshi, S.; Moriwaki, M.; Fujisaki, S.; Kakinami, T.; Okamoto, T. Halogenation Using Quaternary Ammonium Polyhalides XXVII. Chloroiodination of Alkenes with Benzyltrimethylammonium Dichloroiodate. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **63**, 3033 (1990).
- [50] Šket, B.; Zupet, P.; Zupan, M. Regio- and stereospecific iodochlorination of alkenes and alkynes with poly(styrene(4-vinylpyridinium dichloroiodate(I))). *Tetrahedron* **46**, 2503 (1990).
- [51] Sosonyuk, S. E.; Bulanov, M. N.; Leshcheva, I. F.; Zyk, N. V. Halogenation of 2-alkyl-2-azabicycloalkenes as a method for the synthesis of stable aziridinium salts of a new class. *Russian Chemical Bulletin* **51**, 1254 (2002).
- [52] Zyk, N.; Beloglazkina, E.; Sosonyuk, S.; Bulanov, M.; Antipin, R. Electrophilic addition to norbornene derivatives containing CF₃ and NO₂ groups. *Russian Chemical Bulletin* **54**, 1488 (2005).
- [53] Garden, S. J.; Torres, J. C.; De Souza Melo, S. C.; Lima, A. S.; Pinto, A. C.; Lima, E. L. S. Aromatic iodination in aqueous solution. A new lease of life for aqueous potassium dichloroiodate. *Tetrahedron Letters* **42**, 2089 (2001).
- [54] Vatsadze, S. Z.; Titanyuk, I. D.; Chernikov, A. V.; Zyk, N. V. Synthesis of diiodo- and triiodoanilines by iodination of aniline with potassium dichloroiodate and preparation of 1,3,5-triiodobenzene. *Russian Chemical Bulletin* **53**, 471 (2004).
- [55] Hajipour, A. R.; Ruoho, A. E. Iodination of aromatic compounds under mild and solvent-free conditions. *Organic Preparations and Procedures International* **34**, 647 (2002).
- [56] Brasholz, M.; Reissig, H.-U. An Expedient and Short Synthesis of a 6-Iodo Isocoumarin Building Block for the Rubromycin Family and its First Palladium-Catalyzed Couplings. *Synlett* **2004**, 2736 (2004).

- [57] Tilve, R. D.; Kanetkar, V. R. Regioselective iodination of activated arenes using phenyl trimethylammonium dichloroiodate in ionic liquid under microwave irradiation. *Synthetic Communications* **35**, 1313 (2005).
- [58] Kajjgaeshi, S.; Kakinami, T.; Moriwaki, M.; Fujisaki, S.; Maeno, K.; Okamoto, T. alpha-Chlorination of Aromatic Acetyl Derivatives with Benzyltrimethylammonium Dichloroiodate. *Synthesis*, 545 (1988).
- [59] D'Auria, M.; Mauriello, G. Reevaluation of benzyltrimethylammonium dichloroiodide, previously reported to be a selective iodinating agent. *Synthesis*, 248 (1995).
- [60] Croce, P. D.; Ferraccioli, R.; Ritieni, A. Selective alpha-Chlorination of Acetylpyrroles. *Synthesis*, 212 (1990).
- [61] Kordik, C. P.; Reitz, A. B. Unexpected alpha-chlorination of tertiary enaminones using benzyltrimethylammonium dichloroiodate. *Journal of Organic Chemistry* **61**, 5644 (1996).
- [62] Moskovkina, T. V.; Vysotskii, V. I. Reaction of aryl aliphatic 1,5-diketones with benzyltrimethylammonium dichloroiodate *Russian Journal of Organic Chemistry* **30**, 1052 (1994).
- [63] Dorff, P. N.; Powell, M. E.; Elmore, C. S. Synthesis of [$^{13}\text{C}_5$] and [carbonyl- ^{14}C]-5-chlorofuran-2-carboxylic acid. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **54**, 123 (2011).
- [64] Mitra, S. S.; Sreekumar, K. Poly N-(2-aminoethyl)acrylamido triethylammonium polyhalide derivatives: Preparation and synthetic applications. *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry* **35**, 1413 (1997).
- [65] Suri, D.; Kothari, S.; Banerji, K. K. Kinetics and Mechanism of the Oxidation of Some Thioacids by Benzyltrimethylammonium Dichloroiodate. *International Journal of Chemical Kinetics* **28**, 681 (1996).
- [66] Sankhla, R.; Kothari, S. Correlation analysis of reactivity in the oxidation of organic sulfides by benzyltrimethyl-ammonium dichloroiodate. *Journal of Chemical Research-S*, 155 (2002).
- [67] Garg, D.; Kothari, S. Kinetics and mechanism of the oxidation of methionine by benzyltrimethylammonium dichloroiodate. *Journal of the Indian Chemical Society* **83**, 172 (2006).
- [68] Goyal, A.; Kothari, S. Kinetics and mechanism of the oxidation of some alpha-hydroxy acids by benzyltrimethylammonium dichloroiodate. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **76**, 2335 (2003).
- [69] Gupta, P.; Kothari, S. Kinetics and mechanism of the oxidation of formic and oxalic acids by benzyltrimethylammonium dichloroiodate. *Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Chemical Sciences* **113**, 103 (2001).
- [70] Gupta, P.; Kothari, S.; Banerji, K. K. Kinetics and correlation analysis of reactivity in the oxidation of substituted benzaldehydes by benzyltrimethylammonium dichloroiodate. *Oxidation Communications* **23**, 565 (2000).
- [71] Goswami, G.; Kothari, S.; Banerji, K. K. Kinetics and mechanism of the oxidation of aliphatic aldehydes by benzyltrimethylammonium dichloroiodate. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **38**, 1270 (1999).

- [72] Gupta, P.; Kothari, S. Kinetics and mechanism of the oxidation of aliphatic alcohols by benzyltrimethylammonium dichloroiodate. *Indian Journal of Chemistry Section A-Inorganic Bio-Inorganic Physical Theoretical & Analytical Chemistry* **40**, 474 (2001).
- [73] Suri, D.; Kothari, S.; Banerji, K. Kinetics and mechanism of the oxidation of phosphinic, phenylphosphinic and phosphorous acids by benzyltrimethylammonium dichloroiodate. *Proceedings of the Indian Academy of Sciences - Chemical Sciences* **109**, 147 (1997).
- [74] Telvekar, V. N.; Jadhav, N. C. Simple system for oxidation of alcohols in aqueous solution. *Synthetic Communications* **38**, 3107 (2008).
- [75] Telvekar, V. N.; Patel, K. N.; Kundaikar, H. S.; Chaudhari, H. K. A novel system for the synthesis of nitriles from aldehydes using aqueous ammonia and sodium dichloroiodate. *Tetrahedron Letters* **49**, 2213 (2008).
- [76] Šket, B.; Zupan, M. Oxidation of Some Polynuclear Aromatic Hydrocarbons to Quinones. *Synthetic Communications* **20**, 933 (1990).
- [77] Mitra, S. S.; Sreekumar, K. Poly N-(2-aminoethyl)acrylamido triethylammonium polyhalides: Preparation and use as recyclable oxidizing reagents. *European Polymer Journal* **34**, 561 (1998).
- [78] Sinha, U.; Lowery, M. D.; Ley, W. W.; Drickamer, H. G.; Hendrickson, D. N. Pressure effects on the intervalence-transfer band of salts of mixed-valence 1',1''-disubstituted biferrocenium cations. *Journal of the American Chemical Society* **110**, 2471 (1988).
- [79] O' Driscoll, P.; Lang, K.; Minogue, N.; Sodeau, J. Freezing halide ion solutions and the release of interhalogens to the atmosphere. *Journal of Physical Chemistry A* **110**, 4615 (2006).
- [80] Dong, T. Y.; Kambara, T.; Hendrickson, D. N. Mixed-valence 1',6'-dihalobiferrocenium cations: counterions micromodulating intramolecular electron transfer. *Journal of the American Chemical Society* **108**, 5857 (1986).
- [81] Okuda, T.; Tomoyasu, I.; Yamada, K.; Negita, H. Nuclear-quadropole resonance of dibromoiodate ions *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **50**, 1695 (1977).
- [82] Ferraro, J. R.; Beno, M. A.; Thorn, R. J.; Wang, H. H.; Webb, K. S.; Williams, J. M. Spectroscopic and structural characterization of tetrabutylammonium trihalides: n-Bu₄N⁺I₃⁻, n-Bu₄N⁺Br₂I⁻, n-Bu₄N⁺Br₂Br⁻, and n-Bu₄N⁺AuI₂⁻; Precursors to organic conducting salts. *Journal of Physics and Chemistry of Solids* **47**, 301 (1986).
- [83] Soled, S.; Carpenete. Gb Crystal structure of KIBr₂.H₂O. *Acta Crystallographica Section B-Structural Science* **29**, 2556 (1973).
- [84] Honda, K.; Goto, M.; Kurahashi, M.; Anzai, H.; Tokumoto, M.; Ishiguro, T. The Crystal Structure of a Charge-Transfer Complex of Tetrakis(methylthio)-tetrathiafulvalenium Dibromoiodate, TMT-TTF.IBr₂. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **61**, 588 (1988).
- [85] Jones, B.; Moody, G. J.; Thomas, J. D. R. Reaction of aqueous dibromoiodate(I) with pyridine. *Inorganic Chemistry* **10**, 26 (1971).
- [86] Batsanov, A. S.; Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. Bis(2,6-dimethylpyridyl)iodonium dibromoiodate. *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online* **62**, 0901 (2006).

- [87] Kazmierczak, P.; Skulski, L. Oxidative anion metatheses in diaryliodonium iodides and chlorides. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **70**, 219 (1997).
- [88] Mitra, S. S.; Sreekumar, K. Polyhalide derivatives of poly[N-(2-aminoethyl)-acrylamido]triethylammonium resins as iodinating reagents. *Macromolecular Chemistry and Physics* **198**, 1611 (1997).
- [89] Zyk, N.; Gavrilova, A.; Bondarenko, O.; Mukhina, O.; Tikhanushkina, V. Reactions of cyclopropanes with potassium dihaloiodates. *Russian Journal of Organic Chemistry* **47**, 340 (2011).
- [90] Meinert, H.; Klamm, H. Über die Darstellung von Salzen mit Difluorjodat(I)-Anionen. *Zeitschrift für Chemie* **5**, 468 (1965).
- [91] Naumann, D.; Meurer, A. Preparation of [EtN₄][IF₂] by Reaction of If with [EtN₄]F. *Journal of Fluorine Chemistry* **70**, 83 (1995).
- [92] Negoro, T.; Ikeda, Y. Bromochlorination of alkenes with dichlorobromate(1-) ion.1 *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **57**, 2111 (1984).
- [93] Negoro, T.; Ikeda, Y. Bromochlorination of alkenes with dichlorobromate(1-) ion.4.Regiochemistry of bromochlorination of alkenes with molecular bromine chloride and dichlorobromate(1-) ion *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **59**, 2547 (1986).
- [94] Negoro, T.; Ikeda, Y. Bromochlorination of Conjugated Dienes with Dichlorobromate(1-) Ion. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **58**, 3655 (1985).
- [95] Negoro, T.; Ikeda, Y. Regio- and Stereochemistry of Bromochlorinations of Alkynes with Molecular Bromine Chloride and Dichlorobromate(1-) Ion. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **59**, 3515 (1986).
- [96] Negoro, T.; Ikeda, Y. Bromochlorination of Alkenes with Dichlorobromate(1-) Ion. V. Regio- and Stereochemistry for the Bromochlorination of Styrene Derivatives with Dichlorobromate(1-) Ion in Protic Solvents. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **59**, 3519 (1986).
- [97] Negoro, T.; Ikeda, Y. Bromochlorination of Alkenes with Dichlorobromate (1-) ion.2.Regiochemistry and Stereochemistry for the Bromochlorination of 1-phenylpropenes with Dichlorobromate(1-) ion *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **57**, 2116 (1984).
- [98] Negoro, T.; Ikeda, Y. Bromochlorination of Alkenes with Dichlorobromate(1-) Ion. I. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **57**, 2111 (1984).
- [99] Sakaguchi, K.; Ayabe, M.; Watanabe, Y.; Okada, T.; Kawamura, K.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. Total synthesis of (-)-amathaspiramide F. *Tetrahedron* **65**, 10355 (2009).
- [100] Muathén, H. A. Pyridinium dichlorobromate: A new stable brominating agent for aromatic compounds. *Synthesis*, 169 (2002).
- [101] Romanov, V. E.; Gatilov, Y. V.; Shul'ts, E. E.; Tolstikov, G. Molecular structure of 5'-bromolappaconitine. *Chemistry of Natural Compounds* **44**, 740 (2008).
- [102] Barr, L.; Dumanski, P. G.; Easton, C. J.; Harper, J. B.; Lee, K.; Lincoln, S. F.; Meyer, A. G.; Simpson, J. S. Cyclodextrin molecular reactors. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **50**, 19 (2004).
- [103] Dumanski, P. G.; Easton, C. J.; Lincoln, S. F.; Simpson, J. S. Effect of cyclodextrins on electrophilic aromatic bromination in aqueous solution. *Australian Journal of Chemistry* **56**, 1107 (2003).

- [104] Mitra, S. S.; Sreekumar, K. Polyhalide derivatives of polystyrene-based benzyltriethylammonium resins as oxidizing reagents: Synthetic and reactivity correlations. *Polymer International* **42**, 173 (1997).
- [105] Surles, T.; Quarterm.La; Hyman, H. H. Preparation and Raman-spectrum of Cesium Difluorobromate(I) *Journal of Inorganic & Nuclear Chemistry* **35**, 668 (1973).
- [106] Miller, J. H.; Andrews, L. Infrared-spectra of the $M^+BrF_2^-$ ion and $M^+IF_2^-$ ion pairs in solid Argon. *Inorganic Chemistry* **18**, 988 (1979).
- [107] Minkwitz, R.; Brochler, R.; Ludwig, R. Tetramethylammonium difluorobromate(I), $(CH_3)_4N^+BrF_2^-$. *Inorganic Chemistry* **36**, 4280 (1997).
- [108] Tiwari, V.; Barthora, S.; Sharma, M.; Sharma, V. Kinetics and mechanism of the oxidative regeneration of carbonyl compounds from oximes by benzyltrimethylammonium chlorobromate. *Journal of the Indian Chemical Society* **86**, 87 (2009).
- [109] Tiwari, V.; Kumbhani, S.; Shastri, I.; Sharma, V. Kinetics and mechanism of oxidation of some thioacids by benzyltrimethylammonium chlorobromate. *Indian Journal of Chemistry Section A-Inorganic Bio-Inorganic Physical Theoretical & Analytical Chemistry* **47**, 1520 (2008).
- [110] Tiwari, V.; Meena, A.; Daiya, A.; Prasadrao, P.; Sharma, V. Oxidation of some organic sulfides by benzyltrimethylammonium chlorobromate: a kinetic and mechanistic approach. *Progress in Reaction Kinetics and Mechanism* **37**, 263 (2012).
- [111] Belfield, K. D.; Chinna, C.; Najjar, O. Synthesis of novel polysiloxanes containing charge transporting and second-order nonlinear optical functionalities with atom economical constructs. *Macromolecules* **31**, 2918 (1998).
- [112] Chernov'yants, M.; Burykin, I.; Aleshina, N. Crystal and molecular structure of tetraphenylarsonium diiodobromide. *Russian Journal of General Chemistry* **78**, 1345 (2008).
- [113] Kazheva, O. N.; Aleksandrov, G. G.; D'Yachenko, O. A.; Chernov'yants, M. S.; Simonyan, S. S.; Lykova, E. O. Tetraphenylphosphonium diiodobromide: Crystal and molecular structure. *Russian Journal of Coordination Chemistry* **30**, 739 (2004).
- [114] Kazheva, O. N.; Aleksandrov, G. G.; D'Yachenko, O. A.; Chernov'yants, M. S.; Simonyan, S. S.; Lykova, E. O. Crystal and molecular structures of 3-carboxypropyltriphenylphosphonium diiodobromide. *Russian Journal of Coordination Chemistry* **29**, 819 (2003).
- [115] Simonyan, S. S.; Chernov'yants, M. S. A quantum-chemical study of solvation effects on the stability of diiodohalogen anions. *Russian Journal of Physical Chemistry* **79**, 1791 (2005).
- [116] Gong, L.; Li, Q.; Xu, W.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. Novel Interhalogen Molecules: Structures, Thermochemistry, and Electron Affinities of Dibromine Fluorides $Br_2F_n/Br_2F_n^-$ ($n = 1-6$). *The Journal of Physical Chemistry A* **108**, 3598 (2004).
- [117] Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. Electrophilic iodination of organic compounds using elemental iodine or iodides. *Synthesis*, 1487 (2008).
- [118] Varvoglis, A. Commentary: organic hypervalent iodine chemistry spanning three centuries-a historical overview. *Tetrahedron* **66**, 5739 (2010).
- [119] Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. Chemistry of Polyvalent Iodine. *Chemical Reviews* **108**, 5299 (2008).

- [120] Stang, P. J. Polyvalent iodine in organic chemistry. *Journal of Organic Chemistry* **68**, 2997 (2003).
- [121] Zhdankin, V. V. Hypervalent iodine(III) reagents in organic synthesis. *Arkivoc*, 1 (2009).
- [122] Podgoršek, A.; Iskra, J. Conversion of aryl iodides into aryl iodine(III) dichlorides by an oxidative halogenation strategy using 30 % aqueous hydrogen peroxide in fluorinated alcohol. *Molecules* **15**, 2857 (2010).
- [123] Zhdankin, V. V. Organoiodine(V) Reagents in Organic Synthesis. *Journal of Organic Chemistry* **76**, 1185 (2011).
- [124] Koval, I. V. N-Halo Reagents. N-Halosuccinimides in Organic Synthesis and in Chemistry of Natural Compounds. *Russian Journal of Organic Chemistry* **38**, 301 (2002).
- [125] Barluenga, J. Transferring iodine: more than a simple functional group exchange in organic synthesis. *Pure and Applied Chemistry* **71**, 431 (1999).
- [126] Shuklov, I. A.; Dubrovina, N. V.; Boerner, A. Fluorinated alcohols as solvents, cosolvents and additives in homogeneous catalysis. *Synthesis*, 2925 (2007).
- [127] de Visser, S. P.; Kaneti, J.; Neumann, R.; Shaik, S. Fluorinated alcohols enable olefin epoxidation by H₂O₂: Template catalysis. *Journal of Organic Chemistry* **68**, 2903 (2003).
- [128] Neimann, K.; Neumann, R. Electrophilic activation of hydrogen peroxide: Selective oxidation reactions in perfluorinated alcohol solvents. *Organic Letters* **2**, 2861 (2000).
- [129] Buckles, R. E.; Mills, J. F. A Spectrophotometric Study of Iodine Chloride in Various Solvents I. *Journal of the American Chemical Society* **76**, 4845 (1954).
- [130] Kajigaeshi, S.; Kakinami, T. Halogenation and Oxidation with Benzyltrimethylammonium Polyhalides. *Journal of Synthetic Organic Chemistry Japan* **51**, 366 (1993).
- [131] Alcaraz, M. L.; Peng, L.; Klotz, P.; Goeldner, M. Synthesis and properties of photoactivatable phospholipid derivatives designed to probe the membrane-associate domains of proteins. *Journal of Organic Chemistry* **61**, 192 (1996).
- [132] Iskra, J.; Stavber, S.; Zupan, M. Nonmetal-catalyzed iodination of arenes with iodide and hydrogen peroxide. *Synthesis*, 1869 (2004).
- [133] Vražič, D.; Jereb, M.; Laali, K. K.; Stavber, S. Bronsted Acidic Ionic Liquid Accelerated Halogenation of Organic Compounds with N-Halosuccinimides (NXS). *Molecules* **18**, 74 (2013).
- [134] HICl₂ lahko poimenujemo kot diklorojodova(I) kislina, saj so njegove soli diklorojodati(I). Po IUPAC nomenklaturi pa se ta spojina poimenuje hidridodikloridod.
- [135] Uporaba HICl₂ kot reagenta se nanaša na 46-odstotno vodno raztopino HICl₂ (4.4 M), ki nastane z oksidacijo joda s 50-odstotno vodno raztopino H₂O₂ v prisotnosti 37-odstotne vodne raztopine HCl.
- [136] Jonsson, M.; Lind, J.; Reitberger, T.; Eriksen, T. E.; Merenyi, G. Redox chemistry of substituted benzenes: the one-electron reduction potentials of methoxy-substituted benzene radical cations. *The Journal of Physical Chemistry* **97**, 11278 (1993).
- [137] Hubig, S. M.; Jung, W.; Kochi, J. K. Cation Radicals as Intermediates in Aromatic Halogenation with Iodine Monochloride - Solvent and Salt Effects Oil the Competition

- between Chlorination and Iodination. *Journal of Organic Chemistry* **59**, 6233 (1994).
- [138] Pavlinac, J.; Zupan, M.; Stavber, S. Effect of water on the functionalization of substituted anisoles with iodine in the presence of F-TEDA-BF₄ or hydrogen peroxide. *Journal of Organic Chemistry* **71**, 1027 (2006).
- [139] Galli, C. Aromatic iodination-evidence of reaction intermediate and of the sigma-complex character of the transition-state *Journal of Organic Chemistry* **56**, 3238 (1991).
- [140] Orito, K.; Hatakeyama, T.; Takeo, M.; Suginome, H. Iodination of Alkyl Aryl Ethers by Mercury(II) Oxide Iodine Reagent in Dichloromethane. *Synthesis*, 1273 (1995).
- [141] Aikawa, K.; Miyazaki, Y.; Mikami, K. Stable Axial Chirality in Metal Complexes Bearing 4,4'-Substituted BIPHEPs: Application to Catalytic Asymmetric Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **85**, 201 (2012).
- [142] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, P. S. R.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. Efficient Halogenation of Aromatic Systems Using N-Halosuccinimides in Ionic Liquids. *Advanced Synthesis & Catalysis* **346**, 77 (2004).
- [143] Hirano, M.; Yakabe, S.; Monobe, H.; Morimoto, T. Selective aromatic chlorination of activated arenes with sodium chlorite, (salen)manganese(III) complex, and alumina in dichloromethane. *Canadian Journal of Chemistry* **75**, 1905 (1997).
- [144] Detty, M. R.; Higgs, D. E.; Nelen, M. I. Iodination of Organic Substrates with Halide Salts and H₂O₂ Using an Organotelluride Catalyst. *Organic Letters* **3**, 349 (2001).
- [145] Sapountzis, I.; Dube, H.; Lewis, R.; Gommermann, N.; Knochel, P. Synthesis of Functionalized Nitroarylmagnesium Halides via an Iodine–Magnesium Exchange. *The Journal of Organic Chemistry* **70**, 2445 (2005).
- [146] Wan, S.; Wang, S. R.; Lu, W. One-Pot Preparation of Arylalkynes by a Tandem Catalytic Iodination of Arenes and Palladium-Catalyzed Coupling of Iodoarenes with Terminal Alkynes. *The Journal of Organic Chemistry* **71**, 4349 (2006).
- [147] Czech, B. P.; Desai, D. H.; Koszuc, J.; Czech, A.; Babb, D. A.; Robison, T. W.; Bartsch, R. A. Synthesis of lipophilic crown ethers with pendant phosphonic acid or phosphonic acid monoethyl ester groups. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **29**, 867 (1992).
- [148] Wang, L.; Lu, W. Preparation of Unsymmetrical Biaryls by Pd(II)-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Iodides. *Organic Letters* **11**, 1079 (2009).
- [149] Shi, F.; Waldo, J. P.; Chen, Y.; Larock, R. C. Benzyne Click Chemistry: Synthesis of Benzotriazoles from Benzyne and Azides. *Organic Letters* **10**, 2409 (2008).
- [150] Ushijima, S.; Moriyama, K.; Togo, H. One-pot conversion of aromatic bromides and aromatics into aromatic nitriles via aryllithiums and their DMF adduct. *Tetrahedron* **67**, 958 (2011).
- [151] Rodriguez, J.; Dulcere, J. P. Cohalogenation in Organic-Synthesis. *Synthesis*, 1177 (1993).
- [152] Uemura, S.; Fukuzawa, S.-i.; Okano, M.; Sawada, S. The Chloriodination of Deactivated Olefins with Antimony(V) Chloride–Iodine and Iodine Monochloride. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **53**, 1390 (1980).
- [153] Bortolini, O.; Bottai, M.; Chiappe, C.; Conte, V.; Pieraccini, D. Trihalide-based ionic liquids. Reagent-solvents for stereoselective iodination of alkenes and alkynes. *Green Chemistry* **4**, 621 (2002).

- [154] Ho, M. L.; Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. Single-isomer iodochlorination of alkynes and chlorination of alkenes using tetrabutylammonium iodide and dichloroethane. *Journal of Organic Chemistry* **72**, 977 (2007).
- [155] Barluenga, J.; Martinezgallo, J. M.; Najera, C.; Yus, M. Bromo-functionalization and iodofunctionalization of olefins by means of the mercury(II) salt-halogen combination *Journal of Chemical Research-S*, 2416 (1986).
- [156] Yusubov, M. S.; Yusubova, R. J.; Filimonov, V. D.; Chi, K. W. (Dichloroiodo)benzene - An easily available reagent for chloro- and iodoalkoxylation, iodohydroxylation, and iodochlorination of alkenes. *Synthetic Communications* **34**, 443 (2004).
- [157] Podgoršek, A.; Jurisch, M.; Stavber, S.; Zupan, M.; Iskra, J.; Gladysz, J. A. Synthesis and Reactivity of Fluorous and Nonfluorous Aryl and Alkyl Iodine(III) Dichlorides: New Chlorinating Reagents that are Easily Recycled using Biphasic Protocols. *Journal of Organic Chemistry* **74**, 3133 (2009).
- [158] Schmid, G. H.; Gordon, J. W. Involvement of neighboring chlorine in the exchange reactions of iodine monochloride and vicinal organic iodochlorides. *The Journal of Organic Chemistry* **48**, 4010 (1983).
- [159] Barluenga, J.; Rodriguez, M. A.; Campos, P. J. Electrophilic additions of positive iodine to alkynes through an iodonium mechanism. *The Journal of Organic Chemistry* **55**, 3104 (1990).
- [160] B. Bedford, S.; E. Bell, K.; Bennett, F.; J. Hayes, C.; W. Knight, D.; E. Shaw, D. Model studies of the overall 5-endo-trig iodocyclization of homoallylic alcohols. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 2143 (1999).
- [161] Barluenga, J.; Campos, P. J.; Gonzalez, J. M.; Suarez, J. L.; Asensio, G. Regio- and stereoselective iodofluorination of alkenes with bis(pyridine)iodonium(I) tetrafluoroborate. *The Journal of Organic Chemistry* **56**, 2234 (1991).
- [162] Zupan, M. Iodofluorination of 1-Phenyl-1-Alkynes with Methylodine(III) Difluoride. *Synthesis*, 473 (1976).
- [163] Jereb, M.; Zupan, M.; Stavber, S. Hydrogen peroxide induced iodine transfer into alkenes. *Green Chemistry* **7**, 100 (2005).
- [164] Raju, B. R.; Kumar, E. K. P.; Saikia, A. K. Regioselective 1,2-hydroxy and methoxy iodination of alkenes by molecular iodine and aqueous hydrogen peroxide. *Tetrahedron Letters* **48**, 2949 (2007).
- [165] Yusubov, M. S.; Funk, T. V.; Chi, K. W.; Cha, E. H.; Kim, G. H.; Kirschning, A.; Zhdankin, V. V. Preparation and X-ray Structures of 3-[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzoic Acid and 3-[Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzoic Acid: New Recyclable Hypervalent Iodine Reagents. *Journal of Organic Chemistry* **73**, 295 (2008).
- [166] Merkushev, E. B.; Simakhina, N. D.; Koveshnikova, G. M. A New, Convenient Iodination Method of Aromatic-Compounds. *Synthesis*, 486 (1980).
- [167] Isse, A. A.; Lin, C. Y.; Coote, M. L.; Gennaro, A. Estimation of Standard Reduction Potentials of Halogen Atoms and Alkyl Halides. *Journal of Physical Chemistry B* **115**, 678 (2011).
- [168] Cremer, H. W.; Duncan, D. R. CCXLIX.-A study of the polyhalides. Part I. Methods of preparation. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1857 (1931).
- [169] Liu, A.-H.; He, L.-N.; Hua, F.; Yang, Z.-Z.; Huang, C.-B.; Yu, B.; Li, B. In situ

Acidic Carbon Dioxide/Ethanol System for Selective Oxybromination of Aromatic Ethers Catalyzed by Copper Chloride. *Advanced Synthesis & Catalysis* **353**, 3187 (2011).

[170] Kishi, N.; Li, Z.; Yoza, K.; Akita, M.; Yoshizawa, M. An M_2L_4 Molecular Capsule with an Anthracene Shell: Encapsulation of Large Guests up to 1 nm. *Journal of the American Chemical Society* **133**, 11438 (2011).

[171] Podgoršek, A.; Eissen, M.; Fleckenstein, J.; Stavber, S.; Zupan, M.; Iskra, J. Selective aerobic oxidative dibromination of alkenes with aqueous HBr and sodium nitrite as a catalyst. *Green Chemistry* **11**, 120 (2009).

Kazalo slik

Slika 1: UV spekter oksidacije joda z vodikovim peroksidom v prisotnosti različnih kislin	34
Slika 2: Oksidacija joda z vodikovim peroksidom v prisotnosti HCl (levo) in HBr (desno) pod pogoji brez topila	35
Slika 3: Oksidacija I ₂ z različnimi oblikami H ₂ O ₂ v prisotnosti 2 ekv. HCl po 4 urah (a) in primerjava učinkovitosti peroksidov po 1 uri (b)	35
Slika 4: Stabilnost etanolne raztopine Me ₄ N ⁺ ICl ₂ ⁻ (1a) pri sobni temperaturi	38
Slika 5: Kristalna struktura Me ₄ N ⁺ ICl ₂ ⁻ (1a)	39
Slika 6: Ramanski spekter Me ₄ N ⁺ ICl ₂ ⁻ (1a) (levo) in HICl ₂ (1f) (desno)	45
Slika 7: Stabilnost HICl ₂ v raztopini TFE	46
Slika 8: UV spekter reakcije med 1,3-dimetoksibenzenom (2a) in HICl ₂ (1f) pod SF pogoji	47
Slika 9: Spremljanje križnega eksperimenta med HICl ₂ , trans metil cinamatom (5k) in stirenom (5a) (Shema 15, c) z ATR-IR sondo	68
Slika 10: Vpliv količine kislin HCl in H ₂ SO ₄ na jodiranje anizola (a) in 4-terc-butiltoluena (b) s sistemom I ₂ /H ₂ O ₂ /HA (0.5:0.5:n HA) v MeCN po 24 urah pri sobni temperaturi	78
Slika 11: Jodiranje 4-terc-butiltoluena (2n) z ICl v prisotnosti HCl v TFE in MeCN	80
Slika 12: Oksidacija joda s H ₂ O ₂ v prisotnosti 4 ekvivalentov HBr v MeCN	90
Slika 13: Stabilnost Me ₄ N ⁺ IBr ₂ ⁻ (16a) v etanolni raztopini	91
Slika 14: Kristalna struktura OTMA-DBI (16e)	91
Slika 15: Sinteza BTMA-DCB (21) in UV spekter etanolne raztopine	95

Kazalo tabel

Tabela 1-1: Primerjava reaktivnosti DCI reagentov v reakcijah jodiranja ^a	6
Tabela 1-2: Jodiranje fenolov in anilinov s KCE-DCI in BTPP-DCI ^a	10
Tabela 1-3: Jodiranje aromatskih spojin z Alk ₄ N ⁺ ICl ₂ ⁻ v H ₂ SO ₄ ^a	12
Tabela 1-4: Oksidacije aril alkoholov s pAk-DCI ^a	15
Tabela 1-5: Jodiranje aromatskih spojin z dihalojodatoma pAk-DBI in pAk-DCI ^a	18
Tabela 1-6: Bromiranje aromatskih spojin s PyH-DCB ^a	21
Tabela 1-7: Primerjava reaktivnosti med pBTEA-DCI in DCB za oksidacije alkoholov	22
Tabela 1: Sinteza kvarternih amonijevih diklorojodatov(I) (Q ⁺ ICl ₂ ⁻)	38
Tabela 2: Jodiranje 1,3-dimetoksibenzena (2a) z diklorojodati(I) v različnih topilih	40
Tabela 3: Pretvorbe metoksi substituiranih aromатов s HICl ₂ v različnih topilih ^a	48
Tabela 4: Jodiranje fenolov in anilinov 2h-k s "HICl ₂ " ^a	50
Tabela 5: Jodiranje alkil substituiranih benzenovih derivatov s "HICl ₂ " ^a	51
Tabela 6: Primerjav reaktivnosti različnih sistemov za jodokloriranje stirena ^a	64
Tabela 7: Jodiranje aromatskih spojin z reakcijskim sistemom I ₂ /H ₂ O ₂ /HCl (0.1 ekv.) ^a	81
Tabela 8: Reaktivnost katalitskega sistema 0.5 I ₂ /0.5 H ₂ O ₂ /1.1 HCl za adicijo na stiren (5a)	83
Tabela 9: Sinteza kvarternih amonijevih dibromojodatov(I) (Q ⁺ IBr ₂ ⁻)	90
Tabela 10: Reakcije dibromojodatov(I) z 1,3-dimetoksibenzenom (2a)	91

Kazalo shem

Shema 1-1: Strukture mešanih trihalidnih ionov	2
Shema 1-2: Narava vezi v trihalidih $[XY_2]^-$: (a) po teoriji MO, (b) po donor-akceptorskem modelu.....	3
Shema 1-3: Priprava $KICl_2$	4
Shema 1-4: Sinteza diklorojodatov(I) z jod kloridom (ICl)	4
Shema 1-5: Priprava diklorojodatov(I) z NaOCl.....	5
Shema 1-6: Jodiranje 5,7-dioksigenirah flavonov z BTMA-DCI	6
Shema 1-7: Sinteza 3-terc-butil-5-jodosalicilaldehida z BTMA-DCI.....	6
Shema 1-8: Nastanek reaktivne jodove species med BTMA-DCI in $ZnCl_2$ v AcOH.....	7
Shema 1-9: Jodiranje aromatskih spojin z BTMA-DCI in $ZnCl_2$ v AcOH.....	7
Shema 1-10: Sinteza 6-jodokinolinov	7
Shema 1-11: Reakcija $KICl_2$ s fosforiliranimi aleni	8
Shema 1-12: Jodofunkcionalizacije alkenov s $KICl_2$ in BTMA-DCI	8
Shema 1-13: Primerjava reaktivnosti DCI reagentov za jodokloriranje stirena	8
Shema 1-14: Reakcije azabickličnih olefinov s $KICl_2$ v $CHCl_3$	9
Shema 1-15: Jodokloriranje norbornenov s $KICl_2$	9
Shema 1-16: Jodiranje heterocikličnih spojin s $KICl_2$ v vodnem mediju.....	9
Shema 1-17: Jodiranje 2,7-diklorofluorosceina s KCE-DCI v prisotnosti K_2CO_3	10
Shema 1-18: Jodiranje aromatskih spojin z BABCO-DCI in TMA-DCI pod SF pogoji.....	11
Shema 1-19: Jodiranje aromatskih spojin s PTMA-DCI v ionskih tekočinah	12
Shema 1-20: α -Kloriranje acetofenonov z BTMA-DCI.....	12
Shema 1-21: Reakcije sekundarnih in terciarnih enaminonov z BTMA-DCI/ $NaHCO_3$	13
Shema 1-22: Reakcije 1,5-diketonov z BTMA-DCI.....	13
Shema 1-23: α -Kloriranje acetofenonov s polimerno vezanim pAk-DCI.....	14
Shema 1-24: Oksidacije organskih molekul z BTMA-DCI v prisotnosti $ZnCl_2$ in AcOH	14
Shema 1-25: Mehanizem oksidacije alkoholov s sistemom BTMA-DCI/ $ZnCl_2$	14
Shema 1-26: Oksidacije alkoholov z vodno raztopino $NaCl_2$	15
Shema 1-27: Oksidacije poliaromatskih spojin s pPyH-DCI	15
Shema 1-28: Priprava $KIBr_2 \cdot H_2O$	16
Shema 1-29: Sinteza piridinijevega dibromojodata(I).....	16
Shema 1-30: Sinteza bis(2,6-dimetilpiridil)-jodonijevega dibromojodata(I)	16
Shema 1-31: Sinteza difeniljodonijevega dibromojodata(I) in reakcija s cikloheksenom.....	17
Shema 1-32: Sinteza pBTEA-DBI in reakcije z alkeni	17

Shema 1-33: Bromiranje acetofenonov s pAK-DBI.....	17
Shema 1-34: Reakcije ciklopropanov s $KICl_2$ in $KIBr_2$	18
Shema 1-35: Mehanizem reakcij med KIX_2 s ciklopropanovimi derivati.....	19
Shema 1-36: Sinteza $Et_4N^+IF_2^-$ iz IF	19
Shema 1-37: Reakcija stirena z $BrCl_2^-$	20
Shema 1-38: Bromokloriranje alkenov z $Alk_4N^+BrCl_2^-$	20
Shema 1-39: Reakcije alkinov s $Bu_4N^+BrCl_2^-$ v AcOH.....	21
Shema 1-40: Sinteza $PyH^+BrCl_2^-$	21
Shema 1-41: Bromiranje acetanilida s PyH -DCB v prisotnosti ciklodekstrinov	22
Shema 1-42: Sinteza tetrametilamonijevga difluorobromata(I) ($Me_4N^+BrF_2^-$).....	23
Shema 1-43: Sinteza tetraalkilfosfonijevih trihalidov $R_4P^+XY_2^-$	23
Shema 1-44: Reakcija $R_4P^+Br_2Cl^-$ s cikloheksenom	24
Shema 1: Redukcijski potenciali vodikovega peroksida, jodida in joda.	33
Shema 2: Jodiranje 1,3-dimetoksibenzena s TMA-DCI (1a)	40
Shema 3: Reakcije stirena (5a) z 1a in 1e v CH_2Cl_2 in MeOH.....	41
Shema 4: Sinteza diklorojodove(I) kisline ($HICl_2$, 1f)	45
Shema 5: Disproporcionacija $HICl_2$ v bifaznem sistemu $CH_2Cl_2-H_2O$	46
Shema 6: Reakcije $HICl_2$ z 1,3-dimetoksibenzenom (2a) pri različnih pogojih	47
Shema 7: Reakcije 2d in 2f s " $HICl_2$ " v HFIP	49
Shema 8: Reakcija $HICl_2$ s stirenom (5a) v različnih topilih	64
Shema 9: Jodokloriranje nenasičenih spojin s $HICl_2$	65
Shema 10: Reakcija $HICl_2$ s trans- in cis stilbenom (5f in 5g) in reakcijski mehanizem	65
Shema 11: Jodokloriranje cis- (5h) in trans heks-3-en-1-ola (5i) s $HICl_2$ v TFE.....	66
Shema 12: Reakcija 1,1-difeniletena (5k) s $HICl_2$	66
Shema 13: Jodokloriranje R-(-)-karvona (14) s " $HICl_2$ " v TFE	66
Shema 14: (a) Jodokloriranje trans metil cinamata (5k). (b) Ravnotežna reakcija jodokloriranja 5k s sistemom $I_2/2HCl/H_2O_2$. (c) Križni eksperiment med $HICl_2$, 5k in stirenom(5a)v TFE	67
Shema 15: Križni eksperiment jodokloriranja β -nitrostirena(5l) s $HICl_2$ v TFA in reakcija s stirenom.....	68
Shema 16: Katalitski sistem za oksidativno jodiranje organskih spojin z $I_2/H_2O_2/HCl$ (kat.)	77
Shema 17: Jodiranje anizola (2b) s sistemom I_2/H_2O_2 v prisotnosti različnih kislin	77
Shema 18: Reaktivnost jodovih(I) species za jodiranje anizola (2b) v MeCN	79
Shema 19: Potek jodiranja aromatskih spojin v reakcijskem sistemu $I_2/H_2O_2/HCl$ (kat.)	79
Shema 20: Katalitsko oksidativno jodiranje s sistemom $I_2/H_2O_2/HCl$ (kat.) v HFIP.....	82
Shema 21: Standardni potenciali za oksidacijo halogenidov v višja oksidacijska stanja v kislem mediju[167]	89
Shema 22: Halogeniranje stirena (5a) z TMA-DBI (16a) in $HIBr_2$	92
Shema 23: Mehanizem nastanka dihalojodatov(I)	93
Shema 24: Oksidacija joda s H_2O_2 v prisotnosti različnih oblik vodikovega fluorida.....	93

Shema 25: Poizkus sinteze difluorojodatov(I).....	94
Shema 26: Bromokloriranje stirena (5a) s sistemom BTMA-DCI v CH ₂ Cl ₂	95

Priloge

Osebna bibliografija za obdobje 2009–2013

Izvirni znanstveni članek

1. BEDRAČ, L., ISKRA, J. Iodine(I) reagents in hydrochloric acid-catalyzed oxidative iodination of aromatic compounds by hydrogen peroxide and iodine. *Advanced Synthesis & Catalysis* **355**, 7 (2013).

2. BEDRAČ, L., ISKRA, J. Dihaloiodates(I) : synthesis with hydrogen peroxide and their halogenating activity. *Tetrahedron lett.* **53**, 5555 (2012).

Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci

5. ISKRA, J., BEDRAČ, L. Dihaloiodates(I): synthesis with hydrogen peroxide and halogenating activity. V: LISJAK, D. (ur.), DUŠAK, P. (ur.), KRALJ, S. (ur.) *7th Young Researchers' Day: Program and abstract book.* 7 (Institut "Jožef Stefan", Ljubljana, 2013).

6. ISKRA, J., BEDRAČ, L. Dihaloiodates(I) : synthesis with hydrogen peroxide and halogenating activity. V: *Proceedings of the 4th EuCheMS Chemistry Congress.* P-0883 (Chemické listy (CD-ROM), Praga, 2012).

7. BEDRAČ, Leon, ISKRA, Jernej. Synthesis of iodonium dihaloiodates(I) using hydrogen peroxide. V: ŽAGAR, K. (ur.), LENART, A. (ur.), PEČKO, D. (ur.) *6th Young Researchers' Day: Program and abstract book.* 26 (Institut "Jožef Stefan", Ljubljana, 2012).

8. MIHELIC, M., BEDRAČ, L., RENKO, M., PODLESNIK BESENIČAR, M., TURK, D. Crystal structure of *S. aureus* AtlE homologous to the glucosaminidase domain of major AtlA. V: *Book of abstracts of the XXII. Congress of the International Union of Crystallography.* 480 (IUCr, Madrid, 2011).

9. BEDRAČ, L., ISKRA, J. Oksidacija joda v jodove (I) spojine z vodikovim peroksidom. V: KRAVANJA, Z. (ur.), BRODNJAK-VONČINA, D. (ur.), BOGATAJ, M. (ur.) *Slovenski kemijski dnevi: Zbornik povzetkov referatov s posvetovanj.* 14 (FKKT Maribor, Portorož, 2011).

10. MIHELIC, M., DOBERŠEK, A., BEDRAČ, L., TURK, D. High-throughput protein production platform - first step in the characterization of lysosomal protein interaction networks. V: DOLINAR, M. (ur.), STOKA, V. (ur.), TURK, B. (ur.) *Book of abstracts of the XIIth Symposium on Proteases, Inhibitors and Biological Control.* 44 ("Jožef Stefan" Institute, Ljubljana, 2010).

11. BEDRAČ, L., MIHELIČ, M., TURK, D. Initial steps in antigen presentation of immunogenic proteins. *Proceedings of the FEBS Advanced Methods in Macromolecular Crystallization IV*, **17**, 3 (Krystalografická společnost, Nové Hrady, Czech Republic, 2010).

