

Die erste effiziente Methode zur Iodierung nichtaktivierter aliphatischer Kohlenwasserstoffe**

Peter R. Schreiner,* Oliver Lauenstein,
Ekaterina D. Butova und Andrey A. Fokin*

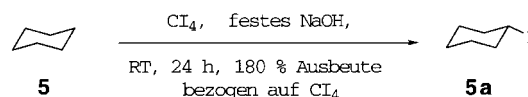
Professor Armin de Meijere zum 60. Geburtstag gewidmet

Die selektive und effiziente Umwandlung der unreaktiven C-H-Bindungen in aliphatischen Kohlenwasserstoffen ist außerordentlich schwierig und trotz intensiver Anstrengungen eine der größten Herausforderungen der Chemie.^[1–3] Die Aktivierung selbst ist nicht das eigentliche Problem, denn Carbene,^[4] Supersäuren^[1, 5, 6] und hochreaktive freie Radikale^[7] führen bei Alkanen leicht zum C-H- bzw. C-C-Bindungsbruch. Jedoch weisen viele dieser Reaktionen niedrige Selektivitäten auf und führen häufig sowohl zu Isomerisierungen des Kohlenstoffgerüsts als auch zu Oligomerisierungen.^[6] Bemerkenswerte Fortschritte bei der selektiven Aktivierung und Funktionalisierung von aliphatischen Kohlenwasserstoffen wurden durch die Verwendung von ungesättigten Übergangsmetallkomplexen^[8–10] oder durch enzymatische Prozesse^[7] erzielt. Die Anwendungsbreite dieser Reaktionen wird durch den Umstand limitiert, daß sie sich im allgemeinen nicht im großen Maßstab durchführen lassen. Wir berichten nun über eine effiziente und präparativ relevante Methode zur Iodierung von aliphatischen Kohlenwasserstoffen.^[11]

Radikalische Halogenierungen sind wahrscheinlich der einfachste Weg, um aliphatische Kohlenwasserstoffe zu funktionalisieren, da hierfür nur ein Radikalkettenstarter, Licht oder höhere Temperaturen benötigt werden.^[2] Die direkte Halogenierung von aliphatischen Kohlenwasserstoffen über freie Iodradikale ist im Unterschied zu der über andere Halogene 20–30 kcal mol^{–1} endotherm und verhindert somit das Auftreten einer Radikalkettenreaktion.^[12–14] Es gibt bis heute keine präparative Methode zur direkten Herstellung von Iodalkanen aus Aliphaten.^[12, 13, 15, 16] Im Rahmen unserer Bemühungen, neue Methoden für die Aktivierung von Kohlenwasserstoffen zu entwickeln, berichteten wir kürzlich über die Bromierung von Alkanen durch CBr₄ unter katalytischen Phasen-Transfer (PT)-Bedingungen mit hochkonzentrierter wäßriger Natriumhydroxidlösung.^[17] Die mechanistischen Befunde legen nahe, daß die Reaktion durch die Reduktion von CBr₄ initiiert wird,^[18, 19] was im Folgeschritt zum Tribrommethylradikal [•]CBr₃ (identifiziert als Abfangpro-

dukt mit einem Radikalfänger) führt,^[18] welches ein Wasserstoffatom von RH abstrahiert und Bromoform sowie Alkylradikale [•]R liefert. Diese reagieren mit CBr₄ und geben neben einem neuen [•]CBr₃-Radikal das gewünschte Alkylbromid.

Diese Methode ist nicht direkt auf die Iodierung übertragbar, weil Wasser wegen der möglichen Hydrolyse von CI₄ und den gewünschten Iodalkanen als PT-Solvens ausgeschlossen werden sollte, denn organische Iodverbindungen sind generell labiler (obwohl die Löslichkeit in Wasser im allgemeinen gering ist) als die entsprechenden Bromverbindungen. Des weiteren ist bekannt, daß das im Laufe der Reaktion entstehende Iodid quartäre Ammoniumsalze desaktivieren kann und diese deshalb nicht als PT-Katalysatoren eingesetzt werden können.^[20] Mit der daraus resultierenden Synthesvorschrift, bei der eine homogene flüssige und eine feste Phase (suspendiert) verwendet werden, konnte Cyclohexan **5** in Gegenwart von pulverförmigem NaOH in 180 % Ausbeute (bezogen auf CI₄, da Cyclohexan gleichwohl als Lösungsmittel verwendet wird) ohne die Bildung von Nebenprodukten aus dem Kohlenwasserstoff iodiert werden (Schema 1).



Schema 1. Iodierung von Cyclohexan **5** mit CI₄.

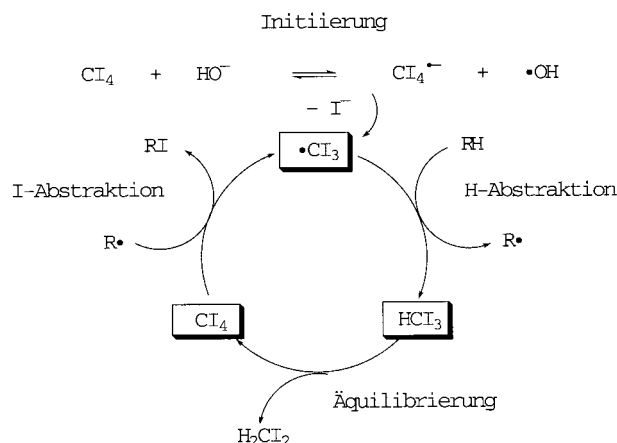
Die Tatsache, daß mehr als ein Iodatomb von CI₄ übertragen wird, zeigt, daß dieses Reagens im Laufe der Reaktion aus dem Iodoform regeneriert werden muß, falls dieses nicht direkt in der gleichen Weise mit den Kohlenwasserstoffen reagieren kann. Daraufhin untersuchten wir, ob CI₄ im Gleichgewicht aus in CH₂Cl₂ gelöstem Iodoform über festem Natriumhydroxid gebildet wird; entsprechende Gleichgewichte sind für andere Polyhalogenmethane bekannt.^[21, 22] Die Identifizierung von CI₄ gestaltet sich schwierig, da sein ¹³C-NMR-Signal bei $\delta = -292$ stark verbreitert ist.^[23] Sowohl die Raman- als auch die Infrarot-Banden sind wegen der hohen Symmetrie (*T_d*) sehr schwach und nicht von den anderen Polyhalogenmethane zu unterscheiden; die UV-Spektroskopie ist gleichfalls ungeeignet. Schließlich konnten wir CI₄ aus beiden Richtungen der Gleichgewichtseinstellung {2HCl₃ \rightleftharpoons H₂Cl₂ + CI₄} durch Low-Energy-Electron-Impact (EI)-Massenspektrometrie nachweisen. Die Bildung von Diiodmethan in diesem spezifischen Gleichgewicht und in allen in dieser Arbeit beschriebenen Iodierungen konnte NMR-spektroskopisch eindeutig belegt werden.

Diese Ergebnisse legen die Verwendung des stabileren und erheblich billigeren Iodoforms nahe, aus dem dann in situ CI₄ gebildet wird (Schema 2). Im Unterschied zu anderen Halogenformen insertiert entstehendes Diiodcarben unter PT-Bedingungen nur schlecht in C-H-Bindungen; Dihalogencarben-Nebenreaktionen sind somit unter unseren Reaktionsbedingungen nicht zu erwarten.^[24] Wie unsere Arbeitshypothese in Schema 1 zeigt,^[17, 18] ist der Träger der Radikalkettenreaktion das Triiodmethylradikal ([•]CI₃), das im Initiierungsschritt der Reaktion in geringer Konzentration gebildet wird. Eine

[*] Dr. P. R. Schreiner, Dipl.-Chem. O. Lauenstein
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen
Fax: (+49) 551-339475
E-Mail: pschrei@gwdg.de

Prof. Dr. A. A. Fokin, Dr. E. D. Butova
Department of Organic Chemistry, Kiev Polytechnic Institute
pr. Pobedy, 37, 252056 Kiev (Ukraine)
Fax: (+38) 044-2742004
E-mail: aaf@xtf.ntu-kpi.ua

[**] Diese Arbeit wurde vom Fond der Chemischen Industrie (Liebig-Stipendium für P.R.S.), von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Schr 597/1-1 und Schr 597/3-1), von der Volkswagenstiftung und von der Alexander-von-Humboldt-Stiftung gefördert. P.R.S. dankt Prof. A. de Meijere für seine Unterstützung.



Schema 2. Arbeitshypothese für die Iodierung von aliphatischen Kohlenwasserstoffen unter basischen Bedingungen. Die im Initiierungsschritt gebildeten $\cdot\text{R}$ -Radikale reagieren mit Cl_4 zu den gewünschten Iodalkanen und dem hochselektiven $\cdot\text{Cl}_3$ -Radikal, das die Reaktionskette aufrecht erhält. Durch die Äquilibriumierung mit Iodoform wird das iodübertragende Cl_4 regeneriert.

Mehrfachiodierung und andere radikaltypische Nebenreaktionen werden damit verhindert.

Die Iodierungsvorschrift ist sehr allgemein anwendbar (Tabelle 1): lineare (**1–3**), cyclische (**4–6**), verzweigte (**7–9**) und polycyclische Kohlenwasserstoffe (**10** und **11**) können in die entsprechenden Iodide überführt werden, wenn man sie mit Iodoform in Gegenwart von festem NaOH umsetzt. Auch die extrem unreaktiven *n*-Alkane **1–3** können präparativ in die entsprechenden Monoiodide umgewandelt werden; keine aus *n*-Alkanen gebildete Nebenprodukte konnten bisher NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. In manchen Fällen können die Ausbeuten durch höhere Reaktionstemperaturen oder längere Reaktionszeiten erhöht werden, sofern die resultierenden Iodalkane unter diesen extremeren Reaktionsbedingungen stabil sind. Die Erhöhung der Ausbeute an Cycloheptyliodid **6a** auf 73 % bei 105 °C ist dafür ein illustratives Beispiel. Einfaches Abfiltrieren des festen NaOH, Entfernen von überschüssigem Kohlenwasserstoff und anschließende Destillation liefern die reinen Monoiodide.

Tabelle 1. Die Reaktionen einer Auswahl aliphatischer Kohlenwasserstoffe mit HCl_3 in Gegenwart von festem NaOH. Präparative Ausbeuten^[a] und Isomerenverhältnisse (NMR) in Klammern.

Edukt	Bed. ^[b]	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Produkt(e)
1	A ^[c]	25	24	1a (32)
2	A	25	24	2a 2b (76, 4:1)
3	A	25	24	3a 3b (83, 1.5:1)
4	A	25	16	4a (92)
5	A	25	24	5a (75)
6	A	25	96	6a (39)
6	A ^[c]	105	36	6a (73)
7	A ^[c]	25	72	7a (Spuren)
8	A	25	48	8a (Spuren), 8b (27)
9	A	25	48	9a (Spuren), 9b (16)
10	B	25	48	10a 10b (42, 5:1)
11	B	25	96	11a (53) ^[d] 11b (5) ^[d]

[a] Ausbeute bezogen auf eingesetztes HCl_3 . [b] Bedingungen A für flüssige Kohlenwasserstoffe bei Raumtemperatur; Bedingungen B für Lösungen in CH_2Cl_2 .^[24] [c] Lösung in Druckflasche. [d] Ausbeute bezogen auf eingesetzten Kohlenwasserstoff nach säulenchromatographischer Reinigung.

de. Somit ist die Anwendung dieser Methode sehr praktikabel und kann leicht in größerem Maßstab durchgeführt werden.

Durch unseren Halogenierungsprozeß werden nur sekundäre und tertiäre Positionen angegriffen. Während sekundäre Iodalkane stabil sind (keine Eliminierung oder andere Nebenreaktionen konnten durch Massenbilanzen nachgewiesen werden; neben den Produkten konnten nicht umgesetzte Kohlenwasserstoffe mit einem Massenverlust von <5% für die Gesamtreaktion zurückgewonnen werden), neigen manche tertiäre Produkte unter den basischen Reaktionsbedingungen zur Eliminierung. So geben die verzweigten Kohlenwasserstoffe **7–9** keine oder wenig tertiäre Alkyljodide und die sekundären Produkte nur in geringen Ausbeuten. Unabhängige Experimente ergaben, daß **5a** unter unseren Reaktionsbedingungen stabil ist, **7a** dagegen nicht (Eliminierung). Bei der Reaktion von Methylcyclohexan konnten nur Mischungen aus sekundären, aber keine tertiären Iodide nachgewiesen werden. 1-Iodadamantan konnte in guten Ausbeuten isoliert werden, da hier einfach keine Eliminierung stattfinden kann.

Wir haben damit die erste präparative Methode zur direkten Iodierung von Kohlenwasserstoffen beschrieben. Ihre Durchführung ist sehr einfach und effizient, da selbst die normalerweise äußerst unreaktiven unverzweigten Alkane iodiert werden. Weiterentwicklungen dieser Methode zielen auf die Anwendung in biochemischen Radioiodierungstechniken^[25] und die Produktion von Spezialchemikalien für pharmazeutische Anwendungen.

Experimentelles

Repräsentative präparative Durchführung für flüssige und feste Kohlenwasserstoffe: a) Iodcyclohexan **5a**: 10.0 g gepulvertes Natriumhydroxid und 7.0 g (17.8 mmol) Iodoform wurden zu 100 mL Cyclohexan gegeben. Die Mischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde durch Filtration von der festen Phase abgetrennt; Vakuumdestillation gab 2.8 g **5a** (13.4 mmol, 75% bezogen auf eingesetztes HCl_3); b) 1-Iodadamantan **11a**: 2.4 g festes NaOH wurden zu einer Lösung von 0.79 g (2.0 mmol) Iodoform und 0.27 g (2.0 mmol) Substrat in 20 mL CH_2Cl_2 gegeben. Die Mischung wurde 96 h gerührt. Die organische Phase wurde durch Filtration von der festen Phase abgetrennt und die feste Phase dreimal mit jeweils 20 mL CH_2Cl_2 extrahiert; flüchtige Komponenten und Lösungsmittel wurden durch Vakuumdestillation entfernt. Die Produkte wurden durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; $R_f = 0.48$ (AdI), 0.25 (AdI₂); Petrolether (<60°C)): 0.28 g (1.1 mmol, 53%) 1-Iodadamantan **11a** und 0.04 g (0.1 mmol, 5%) 1,3-Diodadamantan **11b**. Alle Produkte wurden durch GC-, MS- und NMR-Analyse sowie durch Vergleich mit Standards identifiziert. Präparative Ausbeuten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Sehr gute Massenbilanzen wurden für Cyclohexan und Adamantan erhalten.

Eingegangen am 27. Januar 1999 [Z12966]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2786–2788

Stichwörter: C-H-Aktivierung • Heterogene Systeme • Iodierungen • Kohlenwasserstoffe • Radikale

[1] G. A. Olah, A. Molnár, *Hydrocarbon Chemistry*, Wiley, New York, **1995**.

[2] C. L. Hill, *Activation and Functionalization of Alkanes*, Wiley, New York, **1989**.

- [3] J. A. Davies, P. L. Watson, J. F. Liebman, A. Greenberg, *Selective Hydrocarbon Activation, Principles and Progress*, VCH, Weinheim, **1990**.
- [4] M. Jones, R. A. Moss, *Carbenes*, Wiley, New York, **1973**.
- [5] G. A. Olah, O. Farooq, G. K. S. Prakash, *Activation and Functionalization of Alkanes*, Wiley, New York, **1989**.
- [6] J. Sommer, J. Bukala, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 370–376.
- [7] P. A. Frey, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1343–1357.
- [8] R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 987–1007.
- [9] B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, *Science* **1995**, 270, 1970–1973.
- [10] S. E. Bromberg, W. Yang, M. C. Asplund, T. Lian, B. K. McNamara, K. T. Kotz, J. S. Yeston, M. Wilkens, H. Frei, R. G. Bergman, C. B. Harris, *Science* **1997**, 278, 260–263.
- [11] P. R. Schreiner, A. A. Fokin, O. Lauenstein, E. D. Butova, zum Patent angemeldet.
- [12] L. Liguori, H.-R. Bjørsvik, A. Bravo, R. Fontana, F. Minisci, *Chem. Commun.* **1997**, 1501–1502.
- [13] D. D. Tanner, G. C. Gidley, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 808–809.
- [14] D. D. Tanner, J. R. Rowe, A. Potter, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 457–460.
- [15] G. A. Olah, Q. Wang, G. Sandford, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3194–3195.
- [16] „Formation of carbon-halogen bonds (Cl, Br, I)“: Y. Sasson in *The Chemistry of functional groups, Supplement D2* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, **1995**, S. 535–628.
- [17] P. R. Schreiner, O. Lauenstein, I. V. Kolomitsyn, S. Nadi, A. A. Fokin, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1993–1995; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1895–1897; siehe auch: *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1998**, 46, 706; *Chem. Eng. News* **1998**, 76(28), 55.
- [18] P. R. Schreiner, O. Lauenstein, A. A. Fokin, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [19] D. T. Sawyer, J. L. Roberts, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 469–476.
- [20] R. Mathias, P. Weyerstahl, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 42–44; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 132–133.
- [21] E. V. Dehmlow, M. Lissel, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 3873–3878.
- [22] J. A. Orvik, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4933–4936.
- [23] E. Breitmaier, W. Voelter, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, VCH, Weinheim, **1990**.
- [24] E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase-Transfer Catalysis*, VCH, Weinheim, **1993**.
- [25] R. H. Seevers, R. E. Counsell, *Chem. Rev.* **1982**, 82, 575–590.

Ungewöhnliche Oxaphosphorane durch Acyltransfer von *o*-Acetoxy-*o*'-diphenylphosphanyltolan**

Edwin Vedejs* und Peter L. Steck

Im Rahmen unserer Untersuchungen zu phosphankatalysierten Acylierungen^[1] waren wir an der Chemie des *o,o'*-disubstituierten Tolans **1** interessiert. Die lineare Acetylen-

[*] Prof. E. Vedejs,^[+] P. L. Steck
Chemistry Department, University of Wisconsin
Madison, WI 53706 (USA)

[+] Gegenwärtige Adresse:
Department of Chemistry, University of Michigan
Ann Arbor, MI 48109 (USA)
Fax: (+1) 734-615-1628
E-mail: edved@umich.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und der deutsch-amerikanischen Fulbright Commission (Bonn, Stipendium für P.S.) unterstützt. Die Autoren danken Dr. D. R. Powell für die Bestimmung der Kristallstrukturen von **8**, **9** und **11**.