

## Hypervalente Iodreagentien: jetzt katalytisch

Robert D. Richardson und Thomas Wirth\*

## Stichwörter:

Hypervalente Verbindungen · Iod · Katalyse · Oxidationen · Synthesemethoden

Die eindrucksvolle Entwicklung der Chemie mit hypervalenten Iodreagentien zeigt sich an einer wachsenden Zahl von Publikationen und Übersichtsartikeln<sup>[1]</sup> in den letzten Jahren. Die Synthese der ersten hypervalenten Iodreagentien gelang vor über hundert Jahren, aber erst vor kurzem wandelten sich diese Verbindungen von Kuriositäten zu nützlichen Reagentien in der organischen Synthese.

Hypervalente Iodverbindungen werden meist als sehr milde Reagentien für die Oxidation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen eingesetzt, wobei verschiedene funktionelle Gruppen auch in kompliziert aufgebauten Molekülen toleriert werden – das ist aber keineswegs der einzige Anwendungsbereich für diese Reagentien. So lassen sie sich zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen bei Phenolkupplungen oder als Startmaterialien zur Dehydrobenzol-Synthese nutzen. Weiterhin kann eine Vielzahl von Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen mit hypervalenten Iodverbindungen erzeugt

werden. Ebenso ist die Aktivierung von Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen möglich, und bei bestimmten Substraten können mit diesen Reagentien auch Umlagerungen oder Fragmentierungen durchgeführt werden. Mit diesen nicht-metallischen Oxidationsmitteln lassen sich die Toxizitätsprobleme vermeiden, die beim Einsatz der normalerweise verwendeten Übergangsmetalle auftreten. Hypervalente Iodverbindungen haben daher ein großes Potenzial zur Verbesserung bekannter Reaktionen, nicht nur im Hinblick auf Umweltfragenstellungen – sie bieten sich auch als interessante Reagentien für die Entwicklung neuer Synthesemethoden an.

Waren bisher immer stöchiometrische Mengen und manchmal sogar ein Überschuss an hypervalenten Iodreagentien für die Umsetzung notwendig gewesen, so konnte nun gezeigt werden, dass man in der Tat auch mit nur katalytischen Mengen einer Iodverbindung zusammen mit einem stöchiometrischen Oxidationsmittel auskommen kann.<sup>[2]</sup> Das Oxidationsmittel erzeugt in situ die hypervalente Iodverbindung, und anschließend wird die bei der Oxidation des Substrats reduzierte Iodverbindung wieder oxidiert. In Schema 1 wird dies für dreiwertige Iodreagentien gezeigt.

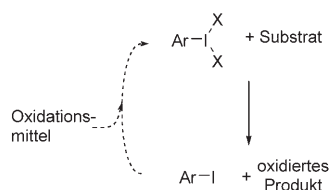
Die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Reaktion, bei der hypervalente Iodverbindungen nur in katalytischen Mengen erzeugt und genutzt werden, ist die Fähigkeit des stöchiometrischen Oxidationsmittels, die hypervalente Iodverbindung in Gegenwart des Substrats selektiv zu erzeugen. Dabei darf das Oxidationsmittel nicht mit dem Substrat reagieren, da dieses ausschließlich durch die Iodverbindung oxidiert werden soll. Das stöchiometrische Oxidationsmittel ist sorgfältig zu wählen, da eine Reoxidation der Iod-

verbindung unter den homogenen Reaktionsbedingungen gewährleistet sein muss.

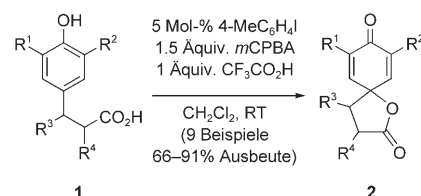
Zur Einstellung katalytischer Reaktionsbedingungen sollten sich zweiphasige Reaktionen unter Phasentransfer-Bedingungen besonders gut eignen, da sich so das Oxidationsmittel und das Substrat auf zwei unterschiedliche Phasen aufteilen lassen. Dies bedeutet allerdings, dass der iodhaltige Katalysator seine Löslichkeitseigenschaften mit der Oxidationsstufe ändern muss: Die oxidierte (hypervalente) Form sollte in der Phase löslicher sein, in der das Substrat gelöst ist, und die reduzierte Form sollte besser in der anderen Phase löslich sein.

Bekannte Oxidationsmittel zur Herstellung hypervalenter Iodverbindungen aus den iodhaltigen Vorstufen sind Peressigsäure, Natriumperborat, Salpetersäure oder Wasserstoffperoxid. Von Kita et al. wurde vor kurzem *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) als Oxidationsmittel bei der Synthese eines wiedergewinnbaren hypervalenten Iodreagens mit Adamantan-Struktur eingeführt.<sup>[3]</sup> Dies ebnete nun den Weg für die Entwicklung katalytischer Reaktionen mit hypervalenten Iodverbindungen.

Die gleiche Arbeitsgruppe berichtete nun über den Gebrauch von katalytischen Mengen hypervalenter Iod-(III)-Reagentien in der in Schema 2 ge-



**Schema 1.** Katalysezyklus mit hypervalenten Iodverbindungen Ar = Aryl, X = Ligand (OH, OAc, OTs, OCOCF<sub>3</sub>).



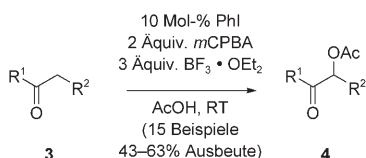
**Schema 2.** Spirocyclisierung von Phenolderivaten (1) mit katalytischen Mengen hypervalenter Iodreagentien. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, Me, Br; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H, Me.

[\*] Dr. R. D. Richardson, Prof. Dr. T. Wirth  
School of Chemistry  
Cardiff University  
Park Place, Cardiff CF103AT  
(Großbritannien)  
Fax: (+44) 29-2087-6968  
E-mail: wirth@cf.ac.uk

zeigten Spirocyclisierung von **1**.<sup>[4]</sup> Nur 5 Mol-% Iodtoluol<sup>[5]</sup> zusammen mit 1.5 Äquiv. *m*CPBA und 1 Äquiv. Trifluoressigsäure sind notwendig für die Spirocyclisierung zu Lactonen (**2**) in Ausbeuten von 66 bis 91 %.

Andere stöchiometrische Oxidationsmittel sind weniger erfolgreich, und nur *m*CPBA ermöglicht eine katalytische Reaktion in hohen Ausbeuten. Die Natur der Liganden X im Iod(III)-Reagens (Schema 1) ist nicht festgelegt, einige Säuren wie Trifluoressigsäure erhöhen allerdings die Ausbeute von **2** in den katalytischen Reaktionen. Das Oxidationsmittel reagiert nicht mit Substrat **1**, was eine katalytische Reaktionsführung möglich macht.

Die Oxidation der  $\alpha$ -Position von Carbonylverbindungen mit hypervalenten Iodreagentien ist eine etablierte Reaktion. Ochiai et al. berichteten nun von der Kombination einer katalytischen Menge eines Iodarens mit *m*CPBA zur  $\alpha$ -Acetoxylierung von Ketonen (**3**, Schema 3).<sup>[6]</sup> Wichtig war da-



**Schema 3.**  $\alpha$ -Acetoxylierung von Ketonen (**3**) mit katalytischen Mengen hypervalenter Iodreagentien.  $R^1$  = Alkyl, Aryl,  $R^2$  = H,  $\text{CO}_2\text{Et}$ , Alkyl.

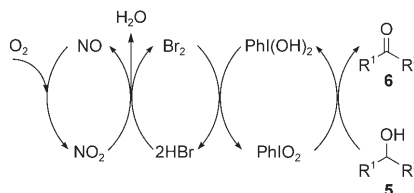
bei die Zugabe von 3 Äquiv.  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  und 5 Äquiv. Wasser. Die Reaktion wurde in Essigsäure durchgeführt und lieferte  $\alpha$ -acetoxylierte Ketone (**4**) in mäßigen bis guten Ausbeuten (43–63 %). Von mehreren Iodarenen wurden mit Iodbenzol die höchsten Ausbeuten erzielt; bei Einführung elektronenziehender oder elektronenschiebender Substituenten ging die katalytische Aktivität der Iodverbindung zurück. Der Einsatz von 10 Mol-% Iodbenzol war notwendig, da geringere Mengen die Reaktion verlangsamen und durch direkte Reaktion von *m*CPBA mit der Carbonylverbindung Baeyer-Villiger-Oxidationsprodukte entstanden.

Kürzlich wurde eine Erweiterung dieser Reaktion unter Verwendung von *para*-Toluolsulfonsäure in Acetonitril

statt in Essigsäure zur  $\alpha$ -Tosylierung von Ketonen publiziert.<sup>[7]</sup> Bei dieser Version war kein Bortrifluorid-Diethylether-Komplex notwendig, und die  $\alpha$ -tosylierten Ketone wurden in guten Ausbeuten erhalten (63–88 %, neun Beispiele). Sogar ein Polystyrol-gebundenes Iodaren wurde erfolgreich als Katalysator eingesetzt.

Zwar können einige Oxidationen von Alkoholen zu Carbonylverbindungen mit Iod(III)-Reagentien mit katalytischen Mengen TEMPO (2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxid)<sup>[8]</sup> oder Metallkomplexen<sup>[9]</sup> durchgeführt werden, meistens werden für die Oxidation von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen aber Iod(V)-Reagentien herangezogen. Deren Herstellung aus katalytischen Mengen an Iod(III)- oder Iod(I)-Verbindungen mit einem Oxidationsmittel ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche katalytische Reaktion.

Zu beiden Strategien, Oxidationen mit katalytischen Mengen Iod(III) oder Iod(V), gibt es bereits Veröffentlichungen. Der Gebrauch von Sauerstoff als stöchiometrischem Oxidationsmittel ist umweltverträglich und wurde, wie in Schema 4 gezeigt, zur katalytischen Er-

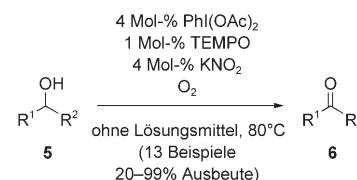


**Schema 4.** Katalytische Erzeugung hypervalenter Iodverbindungen, gekoppelt mit der Oxidation von Alkoholen mit Luft als stöchiometrischem Oxidationsmittel.  $R^1$  = Alkyl, Aryl,  $R^2$  = H, Alkyl.

zeugung von elementarem Brom mit einer Oxidation von NO zu  $\text{NO}_2$  gekoppelt. Das Brom ist anschließend für die Oxidation von Iod(III) zu Iod(V) verantwortlich.

Der Erfolg dieser Reaktion beruht auf einer früheren Beobachtung von Liang, Hu et al., die diese katalytische Kaskade in einer TEMPO-vermittelten Oxidation von Alkoholen eingesetzt hatten.<sup>[10]</sup> Liu et al. ersetzten nun TEMPO durch Iodoxybenzol ( $\text{PhIO}_2$ ) und entwickelten Bedingungen für die Oxidation von Alkoholen (**5**) zu Keto-

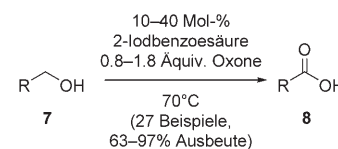
nen (**6**) in Wasser (Schema 4).<sup>[11]</sup> Eine andere Oxidation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen mit Sauerstoff und katalytischen Mengen an Iod(III)-Reagentien in einer TEMPO-vermittelten Reaktion wurde von Li et al. publiziert (Schema 5).<sup>[12]</sup>



**Schema 5.** Katalytische Oxidation von Alkoholen mit Sauerstoff als stöchiometrischem Oxidationsmittel.  $R^1$  = Alkyl, Allyl, Aryl,  $R^2$  = H, Me.

IBX (1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid) ist ein etabliertes Reagens für Oxidationen<sup>[13]</sup> und hat auch theoretisches Interesse geweckt.<sup>[14]</sup> Die einfache Einstufen-Oxidation von 2-Iodbenzoesäure zu IBX mit Oxone<sup>[15]</sup> war die Grundlage für die Entwicklung katalytischer Reaktionen. So haben Vinod et al.<sup>[16]</sup> und Giannis et al.<sup>[17]</sup> kürzlich solche IBX-Oxidationen mit Oxone als stöchiometrischem Oxidationsmittel publiziert. Während Vinod und Mitarbeiter eine Mischung von Acetonitril und Wasser als Lösungsmittel verwendeten, baute die Arbeitsgruppe von Giannis auf ein ähnlich effizientes, zweiphasiges (Ethylacetat/Wasser)-System mit einem zusätzlichen Phasentransfer-Katalysator ( $n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ ). Unter diesen Reaktionsbedingungen wurden aliphatische primäre Alkohole (**7**) zu den entsprechenden Carbonsäuren (**8**) oxidiert, nur Benzylalkohol lieferte den entsprechenden Aldehyd und wurde nicht weiter oxidiert (Schema 6).

Die hier vorgestellten katalytischen Reaktionen mit hypervalenten Iodverbindungen belegen, dass keine Not-



**Schema 6.** Katalytische Oxidation von Alkoholen mit IBX und Oxone als stöchiometrischem Oxidationsmittel.  $R$  = Alkyl.

wendigkeit mehr besteht, diese Reagentien zu synthetisieren; es können einfach die entsprechenden Iodarene eingesetzt werden. Durch die Übertragung etablierter Reaktionen mit hypervalenten Iodreagentien auf Verfahren mit nur katalytischen Mengen an Iodarenen in Kombination mit einem stöchiometrischen Oxidationsmittel dürften sich verbesserte Synthesestrategien ergeben. Beim Einsatz empfindlicherer Substrate oder anderer Heteroatome (Schwefel, Stickstoff) in der Reaktion wird die Entwicklung der katalytischen Reaktionen mit einem stöchiometrischen Oxidationsmittel sicher schwieriger werden, und ein genaues Abstimmen der Reaktionsgeschwindigkeiten und Reaktivitäten wird notwendig sein.

- 
- [1] a) T. Wirth, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3722–3731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656–3665; b) R. M. Moriarty, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2893–2903; c) Hrsg.: T. Wirth, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*; d) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584.
- [2] T. Dohi, Y. Kita, *Kagaku* **2006**, *61*, 68–69.
- [3] a) H. Tohma, A. Maruyama, A. Maeda, T. Maegawa, T. Dohi, M. Shiro, T. Morita, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3679–3682; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3595–3598; b) T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, M. Shiro, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2005**, 2205–2207.
- [4] T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6349–6352; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193–6196.
- [5] Statt des Iodarens können auch katalytische Mengen eines hypervalenten Iodreagens eingesetzt werden.
- [6] M. Ochiai, Y. Takeuchi, T. Katayama, T. Sueda, K. Miyamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244–12245.
- [7] Y. Yamamoto, H. Togo, *Synlett* **2006**, 798–800.
- [8] a) A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, S. Sabbatini, V. Bertolasi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6172–6183; b) A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977.
- [9] a) W. Sun, H. Wang, C. Xia, J. Li, P. Zhao, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1072–1074; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1042–1044; b) R. S. Varma, R. Dahiya, R. K. Saini, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7029–7032.
- [10] R. Liu, X. Liang, C. Dong, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4112–4113.
- [11] R. Mu, Z. Liu, Z. Yang, Z. Liu, L. Wu, Z.-L. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1333–1336.
- [12] C. I. Herrerías, T. Y. Zhang, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 13–17.
- [13] a) T. Wirth in *Organic Synthesis Highlights V* (Hrsg.: H.-G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 144–150; b) T. Wirth, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2893–2895; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812–2814.
- [14] a) M. J. Gallen, R. Goumont, T. Clark, F. Terrier, C. M. Williams, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2995–3000; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2929–2934; b) J. T. Su, W. A. Goddard III, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146–14147.
- [15] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
- [16] A. P. Thottumkara, M. S. Bowsher, T. K. Vinod, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933–2936.
- [17] A. Schulze, A. Giannis, *Synthesis* **2006**, 257–260.
-