

Halogenase-inspirierte oxidative Chlorierung mittels Flavin-Photokatalyse

Thea Hering, Bernd Mühldorf, Robert Wolf* und Burkhard König*

Abstract: Chlorierte Arene sind Bestandteil vieler Pharmazeutika, Agrochemikalien und Polymere sowie wichtige Startmaterialien für Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen. Für ihre Herstellung nutzen Chemiker meist Chlorgas oder elektropositive Chlorierungsreagentien. Die Natur hingegen chloriert ausgehend von Chloridionen mithilfe von FAD-abhängigen Halogenasen und O_2 als Oxidationsmittel. Wir beschreiben hier eine diesem enzymatischen Prozess nachempfundene photokatalytische oxidative Chlorierung unter Verwendung des organischen Farbstoffes Riboflavintetraacetat. Dieses chemische Verfahren ermöglicht die Umsetzung von Arenen innerhalb eines definierten Redoxbereichs und hat eine größere Substratbreite als die Aktivierung durch eine substratspezifische Enzymbindungs tasche.

Chlorierte Arene finden breite Anwendung in der organischen Chemie. Sie dienen nicht nur als wichtige Ausgangsverbindungen für Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen, sondern sind auch Bestandteil vieler Naturstoffe und werden in der pharmazeutischen Chemie und den Materialwissenschaften eingesetzt, um biologische sowie elektronische Eigenschaften zu beeinflussen.^[1] Während in der klassischen chemischen Synthese zumeist das gefährliche und giftige Chlorgas oder synthetische Äquivalente wie *N*-Chlorsuccinimid (NCS) oder *t*BuOCl als Quelle von elektrophilem Chlor verwendet werden, hat die Natur eine elegantere Strategie entwickelt. Diese als oxidative Chlorierung bezeichnete Reaktion basiert auf der enzymkatalysierten Oxidation von ungiftigen und leicht verfügbaren Chloridionen.^[2] Dabei nutzen Halogenasen entweder O_2 oder Wasserstoffperoxid (Haloperoxidasen), um in einer effizienten Reaktion Arene und Chloridionen zu Arylhalogeniden umzusetzen.^[3] Vom ökologischen Standpunkt betrachtet sind O_2 und Wasserstoffperoxid die idealen Oxidationsmittel, da bei ihrer Verwendung lediglich Wasser als Abfallprodukt ent-

steht. Aus diesem Grund wurde auch eine Reihe von chemischen oxidativen Halogenierungen auf Grundlage dieser beiden Oxidationsmittel entwickelt.^[2] Während auf dem Gebiet der oxidativen Bromierung bereits große Fortschritte gemacht wurden, bleibt die Entwicklung von oxidativen Chlorierungen weiterhin eine anspruchsvolle Aufgabe. Die wenigen bekannten Beispiele sind zumeist unselektiv und erfordern drastische Reaktionsbedingungen,^[2,4] oder es bedarf starker oder metallbasierter stöchiometrischer Oxidationsmittel.^[5] Im Verlauf der letzten Jahre konnten Halogenasen isoliert und für die Halogenierung (meist Bromierung) von aromatischen Verbindungen eingesetzt werden.^[6] Diese Reaktionen sind typischerweise sehr selektiv und wurden vereinzelt bereits im Grammaßstab durchgeführt.^[6b] Allerdings sind Enzyme naturgemäß substratspezifisch. Somit ist die Bandbreite an zugänglichen Verbindungen eingeschränkt, und die Isolierung sowie Handhabung der Enzyme sind aufwendig.

Unser Ziel war es, ein biomimetisches System nach dem Vorbild der Flavin-Adenin-Dinukleotid(FAD)-gekoppelten Halogenasen zu entwickeln, die eine der Hauptfamilien dieser Enzyme sind.^[3a] Das FADH₂-abhängige System vereint mehrere Vorteile: Es nutzt O_2 als Oxidationsmittel, womit eine getrennte Zugabe von H₂O₂, wie für die Häm- und die Vanadat-abhängigen Haloperoxidasen nötig, umgangen wird. Der Cofaktor FAD ist ein rein organischer Katalysator; zudem wurden einfache Flavinderivate bereits als oxidative Photokatalysatoren eingesetzt.^[7] Im enzymatischen Mechanismus (Schema 1) wird FAD durch NADH₂ zu FADH₂ reduziert, das in der Folge mit Sauerstoff zur Peroxospezies FAD-OOH reagiert. Diese wird anschließend durch Chloridionen angegriffen, und es bildet sich das „Cl⁺-Äquivalent“ HOCl.^[8] In dem von uns entwickelten System wird FAD durch den billigen Farbstoff Riboflavintetraacetat (RFT) ersetzt, der bei Bestrahlung mit sichtbarem Licht in der Gegenwart von Benzylalkohol als Ersatz für NADH₂ die reduzierte Form RFTH₂ bildet (Schema 1).^[7] Somit ist es uns möglich, die Biomoleküle FAD und NADH₂ zu ersetzen und die Reaktion in organischen Lösungsmitteln mit einem stabilen und billigen Katalysator durchzuführen.

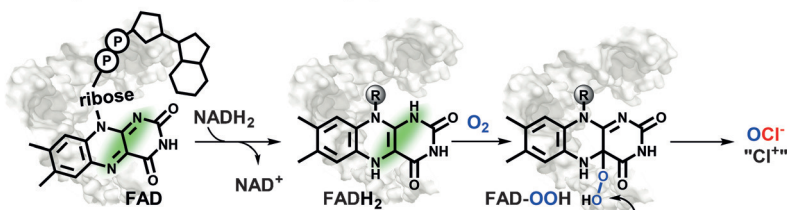
Das zentrale Problem bei der Entwicklung eines photokatalytischen Halogenase-mimetischen Systems ist die effiziente Erzeugung von Hypochlorit als Elektrophil. Analog zum enzymatischen System bildet RFTH₂ eine kurzlebige Flavin-Peroxo-Spezies RFT-OOH, die in der Lage sein sollte, Chloridionen zu OCl⁻ zu oxidieren (Schema 1). Im Enzym wird diese Bildung von Hypochlorit aus dem Flavinperoxid jedoch durch die komplexe Umgebung katalysiert. Bei einigen Enzymen, wie RebH, ist ein Lysinrest im aktiven Zentrum entscheidend für die Reaktivität und Selektivität.

[*] M. Sc. T. Hering, M. Sc. B. Mühldorf, Prof. Dr. R. Wolf, Prof. Dr. B. König
Universität Regensburg, Fakultät für Chemie und Pharmazie
93040 Regensburg (Deutschland)
E-Mail: robert.wolf@ur.de
burkhard.koenig@ur.de

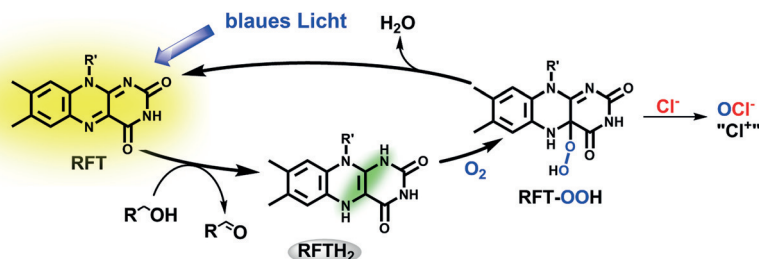
Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201600783> zu finden.

© 2016 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial License, die eine Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird.

Halogenase - FAD-abhängig

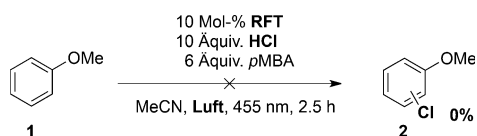


Flavin-Photokatalyse



Schema 1. Analogie zwischen dem mechanistischen Modell der Oxidation von Chlorid durch FAD-abhängige Halogenasen (oben) und dem Vorschlag zur photokatalytischen Halogenase-mimetischen Chloridoxidation (unten); $\text{R}' = \text{CH}_2(\text{CHOAc})_3\text{CH}_2\text{OAc}$.

Zudem konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen werden, dass das Substrat und das Flavinperoxid (FAD-OOH) in unmittelbare Nähe (ca. 10 \AA) gebracht werden müssen, bevor eine Reaktion stattfindet.^[3a,9] Dies erklärt, warum das einfache chemische System (Schema 2) aus Anisol (**1**) als Substrat, HCl als Chloridquelle, *p*-Methoxybenzylalkohol (*p*MBA) als Ersatz für NADH_2 und 10 Mol-% RFT als Photokatalysator in 2 mL Acetonitril unter aeroben Bedingungen und Bestrahlung mit blauem Licht ($\lambda_{\text{max}} = 455 \text{ nm}$) kein Chlorierungsprodukt von Anisol ergab.



Schema 2. Testreaktion zur Chlorierung von Anisol (**1**) durch das photokatalytische System unter Verwendung von 20 μmol **1** in 2 mL Acetonitril.

Für die Nachahmung des enzymatischen Systems in einer chemischen Reaktion wird daher ein ausreichend langlebiger Mediator benötigt, der die Bildung des Hypochlorits ermöglicht. Im Verlauf unserer Untersuchungen fanden wir heraus, dass Peressigsäure in der Lage ist, Chloridionen zu oxidieren, und die oxidative Chlorierung von Arenen vermittelt (Hintergrundinformationen (SI), Tabelle S2).^[10] In reiner Form ist Peressigsäure hochexplosiv, sie kann jedoch in situ durch eine Gleichgewichtsreaktion von Essigsäure und H_2O_2 gebildet werden.^[11] Da bekannt ist, dass das in der photokatalytischen Reaktion gebildete RFT-OOH umgehend ein Äquivalent H_2O_2 freisetzt,^[7a] haben wir zehn Äquivalente Essigsäure zu

unserer Reaktion gegeben, was in der Tat zur Chlorierung von Anisol (**1**) führte.

Die Kontrollreaktionen zeigten, dass jede eingesetzte Komponente zwingend notwendig ist, um die Chlorierung zu beobachten (SI, Tabelle S1). Auf Basis dieser Beobachtungen postulieren wir, wie in Abbildung 1 dargestellt, die Bildung von Peressigsäure in situ, die im Anschluss die Funktion des oben beschriebenen Mediators übernimmt und die Chlorierung wie folgt ermöglicht. Im ersten Schritt wird der Photokatalysator RFT durch sichtbares Licht ($\lambda_{\text{max}} = 455 \text{ nm}$) zu RFT^* angeregt und oxidiert den Benzylalkohol (*p*MBA), wodurch er selbst zu RFTH_2 reduziert wird. RFTH_2 wird unter Freisetzung von H_2O_2 durch Luftsauerstoff reoxidiert. H_2O_2 kann Chlorid nicht direkt oxidieren, sondern bildet Peressigsäure (HOOAc) in einer Gleichgewichtsreaktion mit Essigsäure (HOAc). Die so in situ gebildete HOOAc reagiert nun mit Chloridionen zur elektrophilen Chlorverbindung HOCl , die mit

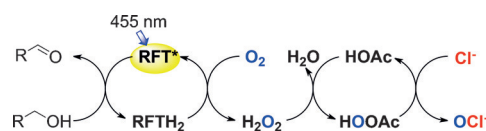
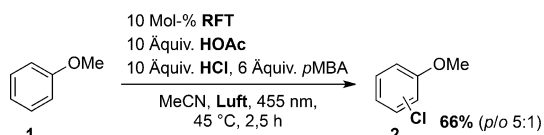


Abbildung 1. Mechanistischer Vorschlag für die durch Peressigsäure vermittelte Oxidation von Chlorid mittels Flavin-Photokatalyse.

Anisol (**1**) in einer elektrophilen aromatischen Substitution zu Chloranisol reagiert. Die Beteiligung weiterer elektrophiler Chlorverbindungen, die sich im Gleichgewicht mit HOCl befinden, kann nicht ausgeschlossen werden.^[4b,12]

Ausgehend von diesem mechanistischen Modell wurden die Reaktionsbedingungen optimiert, um eine möglichst effiziente Bildung von Peressigsäure zu gewährleisten (siehe SI). Da starke Säuren das Gleichgewicht auf die Seite der Peressigsäure verschieben,^[11a] erwies sich Salzsäure wegen ihrer guten Löslichkeit in Acetonitril und gleichzeitig hohen Acidität als ideale Chloridquelle. Wurde Triethylammoniumchlorid (TEACl) als Chloridquelle zusammen mit 20 Mol-% H_2SO_4 eingesetzt, ließ sich die Bildung des Chlorierungsproduktes **2** ebenfalls beobachten, obgleich in etwas geringeren Ausbeuten. Ohne starke Säure erfolgte hingegen mit verschiedenen Chloridsalzen (TEACl , NaCl , KCl und NH_4Cl) keine Chlorierung. Des Weiteren ist in der Literatur beschrieben, dass höhere Reaktionstemperaturen die Bildung von HOOAc begünstigen.^[11b] Durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur von 25 auf 45°C konnte so die Ausbeute an Chloranisol (**2**) von 28 auf 66% (*p/o* 5:1) gesteigert werden. Bei einer weiteren Erhöhung auf 60°C zersetzte sich der Photokatalysator (SI, Tabelle S4). Um den Einfluss der Persäure zu untersuchen, wurde zudem Essigsäure durch die stärkeren Säuren Ameisensäure und Trifluoressigsäure (TFA) ersetzt (SI, Tabelle S3). Während Ameisensäure zu

deutlich geringeren Ausbeuten führte, konnten mit TFA in Kombination mit fünf Äquivalenten TEACl und fünf Äquivalenten HCl vergleichbare Ausbeuten erzielt werden. Alternative Ausgangsstoffe zur Erzeugung von Peressigsäure, wie Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid, führten zwar ebenfalls zum gewünschten Produkt **2**, zeigten jedoch eine geringere Reaktivität.



Schema 3. Oxidative Chlorierung von Anisol (**1**) durch das photokatalytische Halogenase-mimetische System.

Die in Schema 3 dargestellten, optimierten Reaktionsbedingungen wurden nun zur Untersuchung der Substratbreite verwendet. Im Unterschied zu einem Enzym, das eine hochspezifische Bindungstasche enthält und somit naturgemäß eine sehr geringe Substratbreite, aber hohe Selektivität aufweist, wird in unserem System das Substrat nicht gebunden, wodurch eine größere Variation an Substraten ermöglicht wird. Die Ergebnisse des Screenings sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Reaktion funktioniert hervorragend für Arene mit stickstoffhaltigen *+**M*-Substituenten, wie *N,N*-Dimethylanilin (Nr. 1) oder Amiden (Nr. 2 und 3). Auch Substrate mit Alkoxygruppen, wie Anisol (Nr. 4) oder Diphenylether (Nr. 5), werden in moderater bis guter Ausbeute umgesetzt. Bei elektronenreichen Arenen mit zwei *+**M*-Substituenten, beispielsweise Dimethoxybenzol, verringert sich die Ausbeute wegen einer unselektiven direkten Oxidation durch den angeregten Photokatalysator (Nr. 6). Durch die sauren Reaktionsbedingungen wird RFT protoniert; diese protonierte Form ist im UV/Vis-Spektrum sichtbar und weist ein höheres Oxidationspotential auf^[13] (siehe SI, Abbildungen S4 und S5). Elektronenärmere Substrate, wie Trifluormethoxybenzol (Nr. 7), können nicht von Hypochlorit angegriffen werden und zeigen somit weder in der photokatalytischen Reaktion noch bei direkter Zugabe von Peressigsäure Produktbildung (SI, Tabelle S2). Acetophenone (Nr. 9 und 10) werden in der α -Position monochloriert. Die Reaktion verläuft über ihre Enolform und funktioniert daher besser, wenn Essigsäure durch die stärkere Trifluoressigsäure ersetzt wird.^[14] Bemerkenswert ist, dass für aromatische Amine (Nr. 1 und 8) eine *ortho*-Selektivität beobachtet wurde. Dies lässt sich vermutlich durch die Bildung eines *N*-Chloramins erklären. Für aromatische Amide konnte diese Selektivität nicht beobachtet werden (Nr. 2 und 3).

Um einen Vergleich mit der photokatalytischen In-situ-Bildung von H_2O_2 zu erhalten, sind in Tabelle 1 auch die Ausbeuten an chloriertem Produkt aufgeführt, die bei direkter Zugabe von sechs Äquivalenten H_2O_2 beobachtet wurden (Reaktion ohne *pMBA* und RFT). Zwar führte die unmittelbare Zugabe von H_2O_2 in jedem Fall zu einem vollen Umsatz des Startmaterials, jedoch waren die Ausbeuten in den meisten Fällen deutlich niedriger als beim photokatalytischen System. Die langsame Bildung des Peroxids durch den

Tabelle 1: Substratbreite der Flavin-katalysierten oxidativen Chlorierung und Ergebnisse der direkten Oxidation durch H_2O_2 .^[a]

| <div> <div> </div> <div> 10 Mol-% RFT, HCl HOAc, pMBA MeCN, Luft, 455 nm, 45 °C, 2.5 h </div> <div> </div> </div> | | | | | |
|---|----------|---------|---------------------------|--|--|
| Nr. | Substrat | Produkt | Umsatz [%] ^[b] | Ausb. [%] ^[b,c] | H ₂ O ₂ ^[d] |
| 1 | 3 | 4 | 100 | 96 (<i>o</i> / <i>di</i> 2:1) ^[g] | 14 (<i>o</i> / <i>di</i> 1:0) ^[g] |
| 2 ^[e] | 5 | 6 | 100 | 97 (<i>p</i> / <i>o</i> 3:1) | 37 (<i>p</i> / <i>o</i> 1:0) |
| 3 ^[e] | 7 | 8 | 96 | 98 (<i>p</i> / <i>o</i> 5:1) | 24 (<i>p</i> / <i>o</i> 1:1) |
| 4 | 9 | 10 | 100 | 66 (<i>p</i> / <i>o</i> 5:1) | 17 (<i>p</i> / <i>o</i> 1:0) |
| 5 | 11 | 12 | 79 | 80 | 55 |
| 6 | 13 | 14 | 100 | 40 | 23 |
| 7 | 15 | — | 0 | — | — |
| 8 | 16 | 17 | 70 | 64 (<i>p</i> / <i>o</i> 1:3) | 68 (<i>p</i> / <i>o</i> 1:5) |
| 9 ^[f] | 18 | 19 | 76 | 63 | 11 |
| 10 ^[f] | 20 | 21 | 49 | 64 | 84 |

[a] Für die Reaktion wurden 0.02 mmol Substrat, 10 Äquiv. HCl, 10 Äquiv. HOAc, 6 Äquiv. *pMBA* und 10 Mol-% RFT in 2 mL MeCN eingesetzt. Die Belichtungszeit betrug 2.5 h bei 45 °C. [b] GC-Ausbeuten unter Verwendung eines internen Standards. [c] Bezogen auf den Umsatz. [d] 6 Äquiv. H_2O_2 , 10 Äquiv. HOAc und 10 Äquiv. HCl in 2 mL MeCN. [e] Zugabe von KCl. [f] Mit TFA. [g] di = Doppelchlorierung in *para*-Position.

flavinkatalysierten Prozess begünstigt eine selektivere Umsetzung, da so unselektive Nebenreaktionen sowie Doppelchlorierung umgangen werden können. Diese Beobachtung wurde bereits im Zusammenhang mit Haloperoxidase-katalysierten Reaktionen gemacht.^[6e]

Zusammenfassend ermöglicht die durch sichtbares Licht vermittelte Flavin-Photokatalyse eine von FAD-abhängigen Halogenasen abgeleitete oxidative Chlorierung von Arenen und Ketonen. Die Biomoleküle FAD und $NADH_2$ konnten durch den billigen, organischen Farbstoff Riboflavintetraacetat und Methoxybenzylalkohol als Reduktionsmittel ersetzt werden, was die Reaktionsführung in organischen Lösungsmitteln ermöglicht. Durch Versetzen mit Essigsäure wurde in situ Peressigsäure gebildet, die als Mediator der Chloridoxidation durch Peroxid fungiert. Gegenüber der substratspezifischen Aktivierung in einer Enzymbindungsta-

sche stellt die Aktivierung durch Peressigsäure eine allgemeinere Reaktionsstrategie dar und ist daher auf eine größere Anzahl an Substraten anwendbar. Das von uns entwickelte System ermöglicht die Chlorierung von elektronenreichen Arenen wie Anisol, Methylanilinen, Diphenylether und Amiden sowie die α -Chlorierung von Acetophenon-derivaten.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (GRK 1626) für finanzielle Unterstützung. T.H. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Promotionsstipendium.

Stichwörter: Enzymmodelle · Flavine · Oxidative Chlorierung · Photokatalyse

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5342–5345
Angew. Chem. **2016**, *128*, 5428–5431

- [1] a) J. Fauvarque, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1713–1720; b) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350–4386; c) G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 1441–1449; d) H. Liu, X. Cao, Y. Wu, Q. Liao, A. J. Jimenez, F. Würthner, H. Fu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4620–4623.
- [2] a) A. Podgoršek, M. Zupan, J. Iskra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8424–8450; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8576–8603.
- [3] a) F. H. Vaillancourt, E. Yeh, D. A. Vosburg, S. Garneau-Tsodikova, C. T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3364–3378; b) A. Butler, M. Sandy, *Nature* **2009**, *460*, 848–854; c) J. M. Winter, B. S. Moore, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 18577–18581.
- [4] a) A. O. Terent'ev, S. V. Khodykin, N. A. Troitskii, Y. N. Ogibin, G. I. Nikishin, *Synthesis* **2004**, 2845–2848; b) R. Ben-Daniel, S. P. de Visser, S. Shaik, R. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12116–12117.
- [5] a) L. Gu, T. Lu, M. Zhang, L. Tou, Y. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1077–1082; b) K.-D. Umland, C. Mayer, S. F. Kirsch, *Synlett* **2014**, *25*, 813–816; c) J.-Y. Wang, Q. Jiang, C.-C. Guo, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 3130–3138; d) Z. Cong, T. Kurahashi, H. Fujii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9935–9939; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10109–10113; e) A. K. Vardhaman, P. Barman, S. Kumar, C. V. Sastri, D. Kumar, S. P. de Visser, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10926–10928; f) P. J. Hansen, J. H. Espenson, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5839–5844; g) R. Prebil, S. Stavber, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1266–1274; h) P. Pandit, K. S. Gayen, S. Khamarui, N. Chatterjee, D. K. Maiti, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6933–6935; i) P. B. Thorat, B. Y. Bhong, N. N. Karade, *Synlett* **2013**, *24*, 2061–2066.
- [6] a) S. A. Shepherd, C. Karthikeyan, J. Latham, A.-W. Struck, M. L. Thompson, B. R. K. Menon, M. Q. Styles, C. Levy, D. Leys, J. Micklefield, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3454–3460; b) M. Frese, N. Sewald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 298–301; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 302–305; c) D. R. M. Smith, S. Grischow, R. J. M. Goss, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 276–283; d) F. Sabuzi, E. Churakova, P. Galloni, R. Wever, F. Hollmann, B. Floris, V. Conte, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 3519–3525; e) E. Fernández-Fueyo, M. van Wingerden, R. Renirie, R. Wever, Y. Ni, D. Holtmann, F. Hollmann, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 4035–4038; f) J. T. Payne, M. C. Andorfer, J. C. Lewis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5271–5274; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5379–5382; g) J. T. Payne, C. B. Poor, J. C. Lewis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4226–4230; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4300–4304.
- [7] a) U. Megerle, M. Wenninger, R.-J. Kutta, R. Lechner, B. König, B. Dick, E. Riedle, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 8869–8880; b) R. Lechner, S. Kümmel, B. König, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 1367–1377.
- [8] E. Yeh, L. J. Cole, E. W. Barr, J. M. Bollinger, D. P. Ballou, C. T. Walsh, *Biochemistry* **2006**, *45*, 7904–7912.
- [9] E. Yeh, L. C. Blasiak, A. Koglin, C. L. Drennan, C. T. Walsh, *Biochemistry* **2007**, *46*, 1284–1292.
- [10] a) Y. He, C. R. Goldsmith, *Synlett* **2010**, 1377–1380. b) Peressigsäure wurde bisher kaum als Reagens zur oxidativen Chlorierung eingesetzt. Uns ist jedoch aufgefallen, dass einige Reaktionen mit Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel in Essigsäure als Lösungsmittel ablaufen. Wir halten es für wahrscheinlich, dass sich auch in diesen Fällen Peressigsäure in situ bildet, die dann möglicherweise für die Reaktivität verantwortlich ist; siehe: c) A. Podgoršek, M. Zupan, J. Iskra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8424–8450; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8576–8603, zit. Lit.; d) N. I. Rudakova, Y. G. Erykalov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 748–750; e) G. Jerzy, Ż. Sławomir, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3291–3299.
- [11] a) H. Klenk, P. H. Götz, R. Siegmeier, W. Mayr in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) X. Zhao, T. Zhang, Y. Zhou, D. Liu, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *271*, 246–252.
- [12] a) C. G. Swain, D. R. Crist, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3195–3200; b) P. B. D. de La Mare, I. C. Hilton, C. A. Vernon, *J. Chem. Soc.* **1960**, 4039–4044.
- [13] S. Fukuzumi, S. Kuroda, *Res. Chem. Intermed.* **1999**, *25*, 789–811.
- [14] Es konnte kein vollständiger Umsatz beobachtet werden, da das Keto-Enol-Gleichgewicht die Reaktion verlangsamt. Läuft die Reaktion zwischen Substrat und Peressigsäure nicht schnell genug ab, reagiert ein Teil der Peressigsäure in einer Bayer-Villiger-Hintergrundreaktion mit dem Benzaldehyd ab: M. Matsumoto, K. Kobayashi, Y. Hotta, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4740–4741.

Eingegangen am 23. Januar 2016,
veränderte Fassung am 12. Februar 2016
Online veröffentlicht am 17. März 2016