

Dess–Martin-Periodinan (DMP)

A. Speicher, V. Bomm und T. Eicher

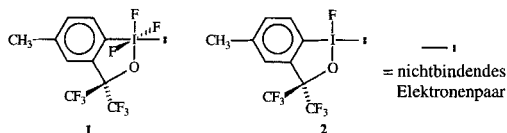
Saarbrücken, Universität des Saarlandes, Fachrichtung Organische Chemie

Eingegangen am 27. März 1996

Dess–Martin-Periodinane (DMP)

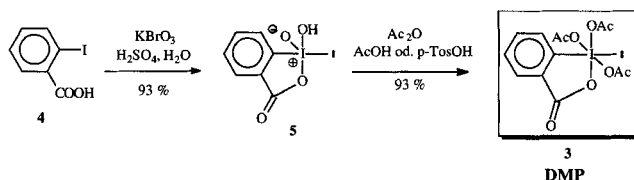
Die Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden und von sekundären Alkoholen zu Ketonen ist eine Grundreaktion der Organischen Synthese. Die Anzahl der für die Durchführung dieser Transformation zur Verfügung stehenden Methoden ist außerordentlich groß [1]. Bei der Wahl der geeigneten Methode, beispielsweise innerhalb einer komplexen Naturstoffsynthese, entscheidet der Synthetiker nach verschiedenen Kriterien wie Verfügbarkeit, prinzipielle Eignung (Reaktivität und Spezifität) des Reagenzes, Kompatibilität des Reagenzes bzw. der Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen mit dem Substrat, Art der noch vorhandenen Funktionalitäten, Schwierigkeitsgrad der Durchführung, Aufarbeitung und Reinigung, Sicherheit der Handhabung, Gefahrstoffeinsatz sowie Entsorgungsfragen. Für die Dehydrierung von Alkoholen zu Aldehyden resp. Ketonen besitzen auf Chrom(VI)-Verbindungen basierende Reagenzien sowie "aktiviertes Dimethylsulfoxid" die größte Bedeutung [2]. In den letzten zehn Jahren wurde jedoch die "Dess – Martin-Oxidation" vor allem in komplexen Synthesesequenzen an empfindlichen Substraten in zunehmendem Maße eingesetzt.

Martin et al. berichteten 1978 erstmals über die Darstellung eines Periodinans **1**, das eine pentakoordinierte, als Fünfring-Chelat stabilisierte Iod(V)-Spezies mit bis dahin nicht erreichter Stabilität bei Raumtemperatur und gegenüber Luftfeuchtigkeit aufwies [3]. Die Reaktivität von **1** wurde untersucht und die Eignung als selektives Oxidans für primäre und sekundäre Amine oder Alkohole (zu den entsprechenden Aldehyden und Ketonen) erkannt, als Reduktionsprodukt konnte die Iod(III)-Spezies **2** identifiziert werden [4].



Mit dem eigentlichen "Dess–Martin-Periodinan" **3** stellten Dess und Martin 1983 ein in der Herstellung gegenüber **1** wesentlich verbessertes Reagenz vor [5], das ausgehend von 2-Iodobenzoesäure **4** gewonnen wird. Oxidation von **4** mit Kaliumbromat in Schwefelsäure liefert zunächst das (isolierbare) cyclische Tautomer **5** der 2-Iodoxybenzoesäure, das durch Behandlung mit Acetanhydrid in Eisessig in 87% Ge-

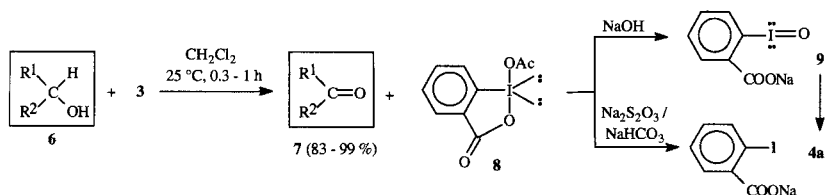
samtausbeute zum Aryltetrakis(acyloxy)periodinan **3** (DMP) führt. Dieses besitzt unter Feuchtigkeitsausschluß eine nahezu unbegrenzte Lagerfähigkeit und wird an der Luft nur langsam hydrolysiert.

Schema 1 Synthese von Dess–Martin-Periodinan (DMP) **3**

DMP **3** ist in *n*-Hexan und Ether schlecht, in Chloroform, Dichlormethan und Acetonitril gut löslich und dient als einfach anwendbares Reagenz zur selektiven Oxidation von primären und sekundären Alkoholen **6** zu den entsprechenden Aldehyden resp. Ketonen **7**, wobei sich Benzyl- und Allylalkohole als besonders reaktiv erweisen. Zur Aufarbeitung können zwei alternative Methoden angewandt werden. Die Produkte können entweder nach Verseifung des Acetoxypodinanes **8** zum 2-Iodosbenzoat **9** oder - besonders geeignet für basenempfindliche Systeme - nach Reduktion von **8** zu 2-Iodobenzoat **4a** in hohen Ausbeuten isoliert werden. Weiteroxidation von Aldehyden zu den entsprechenden Carbonsäuren durch DMP wurde nicht beobachtet [5], vgl. Schema 2.

Die milden, schwach sauren resp. bei Zusatz von Pyridin nahezu neutralen Reaktionsbedingungen, der geringe Reagenzüberschuß und die kurzen Reaktionszeiten bieten – neben der Vermeidung von toxischen Reagenzien und Abfällen wie bei Verwendung von Chrom(VI)-Verbindungen – in einer einfachen Präparation und Aufarbeitung sowie einer Rückgewinnungsrate von mindestens 95% für **4** (**4a**) entscheidende Vorteile gegenüber konventionellen Oxidationsmethoden. Hervorzuheben ist die Durchführbarkeit der Oxidation in Gegenwart anderer funktioneller Gruppen. So werden z. B. Sulfide, Enol-ether, Furane und sekundäre Amine durch DMP nicht angegriffen.

Die Effizienz des Reagenzes **3** ist für eine große Anzahl von Substraten in zahlreichen Originalarbeiten dokumentiert [6]. Als Beispiel sei hier die erste Darstellung des Purin-2'-



Schema 2 Durchführung der Oxidation mit DMP 3 nach Lit. [5]

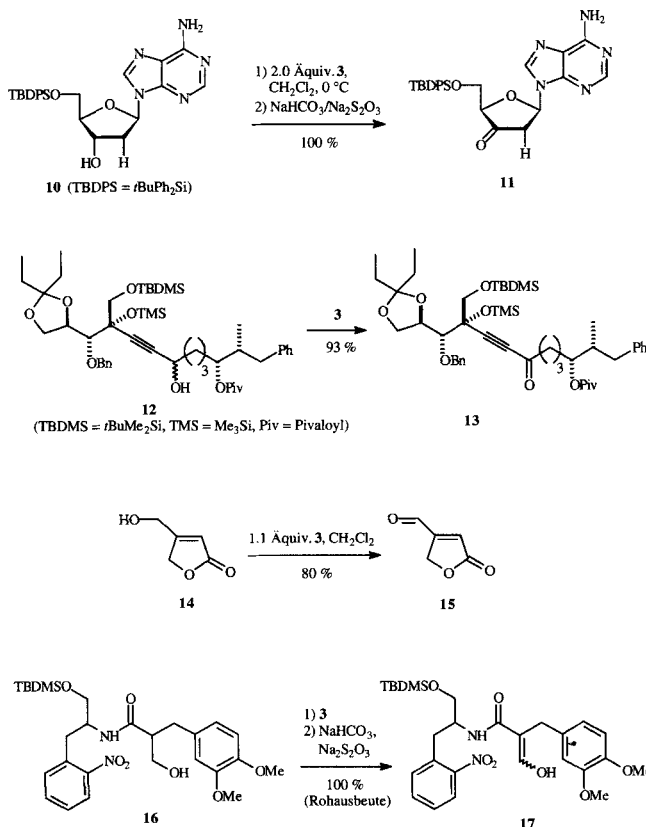
deoxy-3'-ketonucleosid-Derivates **11** durch Oxidation von **10** angeführt [7]. In jüngster Zeit ist DMP **3** bei der Totalsynthese der Saragossa-Säuren von Nicolaou und Carreira extensiv eingesetzt worden, so z. B. bei der Oxidation von **12** zu **13** [8]. Ein illustratives Beispiel stellt der vinyloge Glyoxylester **15** dar, der aus dem Vorläufer **14** nur unter Anwendung von **3** und wasserfreier Aufarbeitung problemlos erhalten werden konnte [9]. In unserer Arbeitsgruppe gelang die Oxidation des primären Alkohols **16** zum Aldehyd (welcher überwiegend in enolisierter Form **17** vorliegt) ausschließlich mit DMP **3**, Versuche der Oxidation nach Swern, Pfitzner-Moffat u.a. ergaben keine Umsetzung, Chrom(VI)-Reagenzien wie PDC/ Al_2O_3 führten zu Zersetzung [10].

Mechanistische Aspekte sowie die Anwendungsbreite von Oxidationsreaktionen mit DMP und ähnlichen Periodinanen wurden ausführlich diskutiert [11]. Die Handhabung des Periodinans **3** und vor allem der Vorstufe **5** muß nach Erfahrungen von Plumb und Harper [12] mit großer Sorgfalt erfolgen. Diese Autoren berichteten über die Explosionsgefährlichkeit

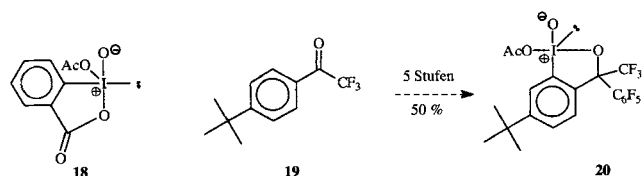
der Vorstufe **5** bei Schlag oder bei Erhitzen auf 154°C sowie des Dess–Martin-Reagenzes **3** bei 130°C , das im Gegensatz zu **5** nicht schlagempfindlich ist. In Routineanwendungen unter Einhaltung der üblichen Reaktionsbedingungen wurde jedoch noch nicht über Unfälle berichtet. Die Reinheit der Produkte und der zur Präparation von **5** und **3** verwendeten Reagenzien scheint für ihre Gefährlichkeit ausschlaggebend zu sein [11].

Eine verbesserte Präparation des DMP-Reagenzes führten Ireland und Liu [13] mit der Acetylierung von **5** in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure an Stelle von Eisessig ein, wobei **3** (ohne Einengen der Reaktionslösung!) in reproduzierbar hoher Ausbeute und Reinheit erhalten wurde. Nach Meyer und Schreiber [14] führt die Verwendung von hochreinem Reagenz unter Feuchtigkeitsausschluß an Stelle eines "gealterten" Reagenzes in speziellen Fällen nicht oder nur sehr langsam zu der gewünschten Reaktion. Deutlich kürzere Reaktionszeiten sind dann unter Zusatz von definierten Mengen Wasser möglich, eine Beobachtung, die mit früheren Erkenntnissen von Dess und Martin [15] vergleichbar ist. Es konnte gezeigt werden, daß in unvollständig acetyliertem oder teilweise hydrolysiertem Iodinan **3** ein Acetoxy-iodinanoxid **18** (Schema 4) enthalten ist, das ein effektiveres Oxidans darstellt.

Ein neues Periodinan stellten Stickley und Martin kürzlich vor [16]. In einer fünfstufigen Sequenz mit 50% Gesamtausbeute konnte aus dem Trifluoracetophenon **19** das Reagenz **20** dargestellt werden, das mit DMP vergleichbare Reaktivitäten und Selektivitäten als Oxidans aufweist und sich durch eine gute Löslichkeit in verschiedenen Solventien sowie eine hohe Beständigkeit auch an der Luft auszeichnet. Ein explosiver Zerfall des Reagenzes bei Herstellung resp. Anwendung wurde bisher nicht beobachtet. Der mehrstufigen Synthese steht eine gute Rückgewinnung aus dem Reduktionsprodukt gegenüber.



Schema 3 Beispiele zur Anwendung von DMP 3



Schema 4 Verbindung **18** und Darstellung eines neuen Periodinans **20**

Darstellung des Dess–Martin-Periodinans

1) Hydroxyiodinano **5** [5]

Man gibt innerhalb von 0,5 h und bei einer Temperatur $< 55^\circ\text{C}$ Kaliumbromat (76,0 g, 0,45 mol) zu einer stark gerühr-

ten Mischung von 2-Iodbenzoesäure **4** (85,2 g, 0,34 mol) [17] und 0,73 M Schwefelsäure (730 ml). Das Gemisch wird 3,6 h auf 65 °C erwärmt und dann auf 0 °C gekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 1000 ml Wasser sowie zwei Portionen von 50 ml Ethanol gewaschen; Ausbeute 89,1 g, 0,32 mol, 93%. Nach Lit. [13] wird anschließend noch dreimal mit 50 ml wasserfreiem Ether gewaschen.

2) Dess–Martin-Periodinan (DMP) **3**

Methode A [11], verbessertes Verfahren gegenüber [5]:

Eine gut gerührte Suspension von fein gepulvertem **5** (50,0 g, 0,18 mol) in Acetanhydrid (172,8 g, 1,69 mol) und Essigsäure (139 g, 2,31 mol) wird 20 min auf 85 °C erwärmt bis sich der Feststoff gelöst hat (bei größerem Material ist längere Reaktionszeit erforderlich). Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei 45 °C bis zum Verbleiben einer dicken Suspension entfernt. Der Niederschlag wird unter Inertgas abfiltriert und dreimal mit 60 ml wasserfreiem Ether gewaschen; Ausbeute: 71,0 g, 0,167 mol, 93%; F. 133 °C (Zers.).

Methode B [11]:

Eine gut gerührte Suspension von **5** (25,0 g, 0,09 mol) in Acetanhydrid (92,4 g, 0,90 mol) und Essigsäure (92,4 g, 1,50 mol) wird 14,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Diese Vorgehensweise ist sicherer; die vollständige Acetylierung muß jedoch ¹H-NMR-spektroskopisch überprüft werden, ggf. muß die Reaktionszeit verlängert oder für kurze Zeit auf ca. 80 °C erwärmt werden. Der Niederschlag wird unter Inertgas abfiltriert und 3 mal mit 50 ml Ether gewaschen; Ausbeute: 32,2 g, 0,076 mol, 84%.

Methode C [13]:

Zu einer gut gerührten Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0,50 g) in Acetanhydrid (400 ml) gibt man das Hydroxyiodinan **5** (100 g, 0,36 mol) und erhitzt unter Feuchtigkeitsschluß 2 h auf ca. 80 °C. Man kühlt im Eisbad, filtriert unter Inertgas über eine Glasfritte und wäscht mit wasserfreiem Ether (5 × 50 ml). Der farblose Feststoff wird unter Argon im Tiefkühlschrank gelagert; Ausbeute: 138 g, 0,325 mol, 91 %, F. 134 °C.

Typische Durchführung einer Oxidation mit DMP **3** [11]

Zu einer Lösung von DMP **3** (1,15 mmol) in CH₂Cl₂ (3–4 ml) gibt man eine Lösung des Alkohols (1,00 mmol) in CH₂Cl₂ (0,8–1,5 ml) und rührt 20–120 min.

Anmerkung: Als Solvens sind ebenso Dichlormethan und Acetonitril geeignet; Zusatz von Pyridin erlaubt nahezu neutrale Reaktionsbedingungen.

Aufarbeitung 1: Man überführt die homogene Lösung in einen Schütteltrichter, der 25 ml Ether und 10 ml 1N NaOH enthält, und schüttelt durch. Die organische Phase wird abgetrennt und mit zweimal mit 10 ml H₂O gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird individuell gereinigt.

Aufarbeitung 2: Man verdünnt die homogene Lösung mit 6 ml Ether und gießt in 6 ml gesättigte wäßrige NaHCO₃-Lösung,

die 1,5 g Na₂S₂O₃ enthält. Die Mischung wird bis zur Auflösung des Feststoffes gerührt (5–10 min), mit weiteren 6 ml Ether versetzt, die organische Phase mit 6 ml ges. aq NaHCO₃, dann mit 6 ml H₂O gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird nach Maßgabe seiner individuellen Eigenschaften gereinigt.

Literatur

- [1] siehe z.B. Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, Inc. 1989, Kapitel "Aldehydes and Ketones, 2. Oxidation"
- [2] T. T. Tidwell, Synthesis **1990**, 857
- [3] R. L. Amey, J. C. Martin, J. Am. Chem. Soc. **100** (1978) 300
- [4] R. L. Amey, J. C. Martin, J. Am. Chem. Soc. **101** (1979) 5294
- [5] D. B. Dess, J. C. Martin, J. Org. Chem. **48** (1983) 4155
- [6] siehe z. B. 74 Zitate in [11]
- [7] V. Samano, M. J. Robins, J. Org. Chem. **55** (1990) 5186
- [8] U. Koert, Angew. Chem. **107** (1995) 849 und Zitate dort
- [9] E. Lattmann, H. M. R. Hofmann, Synthesis **1996**, 155
- [10] V. Bomm, Dissertation Saarbrücken (1996)
- [11] D. B. Dess, J. C. Martin, J. Am. Chem. Soc. **113** (1991) 7277
- [12] J. B. Plumb, D. J. Harper, Chem. Eng. News July **16** (1990) 3: Das Dess–Martin-Reagenz ist mittlerweile nicht mehr kommerziell erhältlich.
- [13] R. E. Ireland, L-Liu, J. Org. Chem. **58** (1993) 2899
- [14] S. D. Meyer, S. L. Schreiber, J. Org. Chem. **59** (1994) 7549
- [15] Auch eine Zugabe von < 1 Äquivalent eines Alkohols führte zu einer Beschleunigung der Reaktion, siehe [5]
- [16] S. H. Stickle, J. C. Martin, Tetrahedron Lett. **36** (1995) 9117
- [17] 2-Iodbenzoesäure ist käuflich; ihre Darstellung kann erfolgen nach Th. Eicher und L. F. Tietze, Organisch-chemisches Grundpraktikum unter Berücksichtigung der Gefahrstoffverordnung, S. 262ff, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 2. Auflage 1995.

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. T. Eicher

Fachbereich 11 Organische Chemie, Universität des Saarlandes

Postfach 15 11 50

D-66041 Saarbrücken, Germany

e-mail: th.eicher@rz.uni-sb.de