

N-Iodosuccinimid (NIS): Ein “altes” Reagenz mit “neuen” Anwendungen

A. Speicher und T. Eicher

Saarbrücken, Universität des Saarlandes, Fachrichtung Organische Chemie

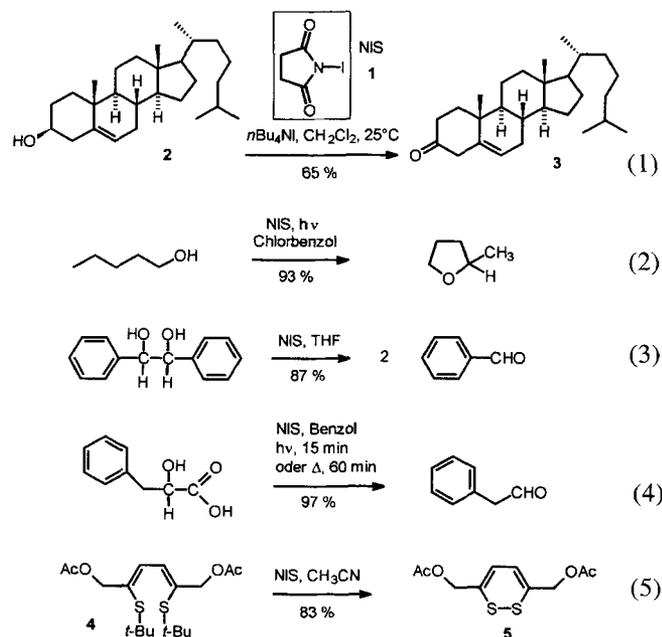
Eingegangen am 07. Januar 1998

N-Iodosuccinimide (NIS): An “Old” Reagent and “New” Applications

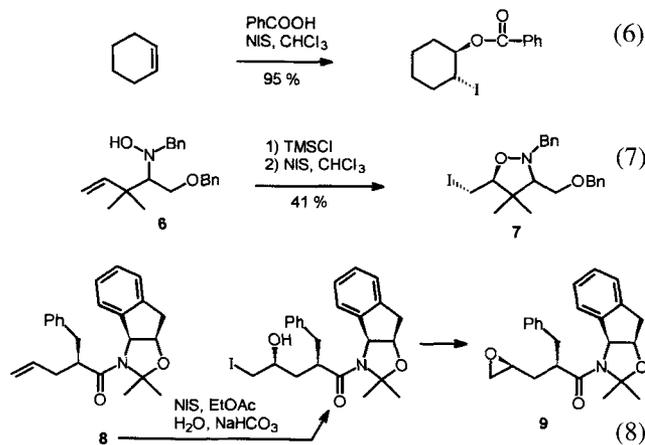
N-Halosuccinimide (NCS: *N*-Chlorsuccinimid, NBS: *N*-Bromsuccinimid, NIS: *N*-Iodosuccinimid (**1**)) sind durch ihre bequeme präparative Handhabung und gute Dosierbarkeit vielseitige Reagenzien als “Halogenquellen” zu Oxidations- und Halogenierungsreaktionen. Zu den gut eingeführten Anwendungen von *N*-Iodosuccinimid (**1**) zählt die Oxidation primärer und sekundärer Alkohole zu Aldehyden/Ketonen in Gegenwart von Tetrabutylammoniumiodid [1]. Unter Neutralbedingungen entsteht so z. B. aus Cholesterol (**2**) ohne Doppelbindungsverschiebung 5-Cholesten-3-on (**3**) (Bsp. 1, Schema 1). In Abwesenheit des Ammoniumiodids und unter Bestrahlung entstehen dagegen aus aliphatischen Alkoholen die cyclischen Ether (Bsp. 2) [2–5]. Zur oxidativen Spaltung von Glycolen ist die Anwendung von NIS **1** eine gute Alternative zu der

von Blei(IV)acetat oder Natriumperiodat, da wasserlösliche und -unlösliche 1,2-Diole als Substrate in Frage kommen (Bsp. 3) [6]. Auch zur oxidativen Decarboxylierung von α -Hydroxycarbonsäuren kann NIS eingesetzt werden (Bsp. 4) [7]. In einem neueren Beispiel ermöglicht NIS eine oxidative Spaltungs-Cyclisierungs-Sequenz zur Synthese 3,6-disubstituierter 1,2-Dithiine **5** aus 1,4-Bis(*tert*-butylthio)-1,3-butadien Vorstufen **4** (Bsp. 5) [8].

Als potentielle Quelle für Iod^+ kann *N*-Iodosuccinimid **1** auch für elektrophile Reaktionen eingesetzt werden. Zahlreiche Beispiele beinhalten die elektrophile Addition eines Iod^+ an ein Olefin mit einer *anti*-selektiven Öffnung des intermediär gebildeten Iodonium-Ions [9, 10], so die Darstellung von *trans*-1,2-Iodcarboxylaten (Bsp. 6, Schema 2) [11] oder die Iodcyclisierung *O*-silylierter homoallylischer Hydroxylamine **6** zu Isoxazolidinen **7** (Bsp. 7) [12]. Mit hoher Diastereoselektivität (97:3) verläuft die Iodhydroxylierung des γ,δ -ungesättigten Carboxamids **8**, das resultierende Epoxid **9** ist Zwischenstufe zur Synthese des HIV-Protease-Inhibitors Indinavir (Bsp. 8) [13].

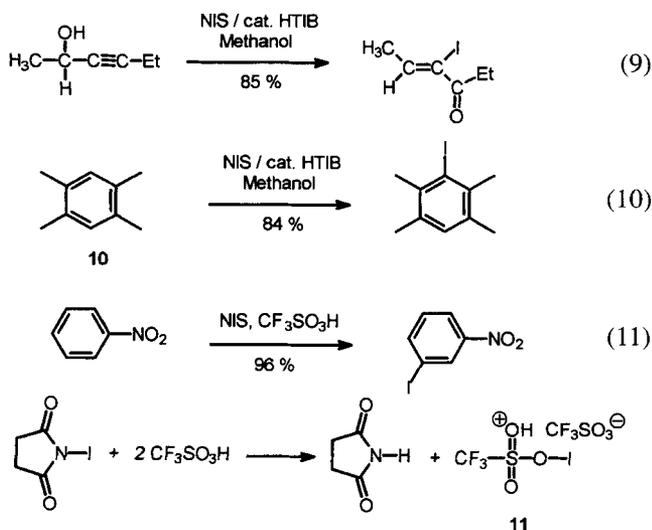


Schema 1 Typische Oxidationsreaktionen mit *N*-Iodosuccinimid (NIS) **1**

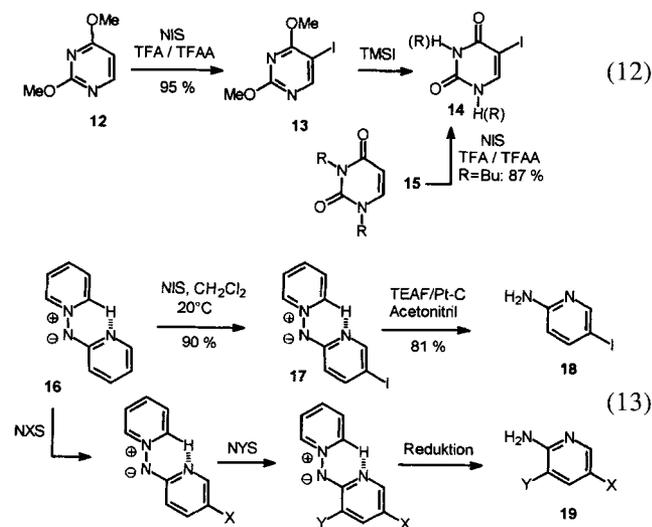


Schema 2 Typische elektrophile Reaktionen von NIS **1** mit Olefinen

Die direkte elektrophile Iodierung von Aromaten mit elementarem Iod gelingt nur mit stark aktivierten Substraten wie Phenolen. Mäßig aktivierte Aromaten, z. B. Duren (**10**), können mit NIS in Gegenwart von [Hydroxy(tosyloxy)iod]benzol (HTIB, Koser's Reagenz) iodiert werden (Bsp. 10) [14, 15]. Mit dieser Reagenzkombination wurden auch aus Alkinolen α -Iod-enone dargestellt (Bsp. 9) [16–18]. Die Iodierung auch von desaktivierten Aromaten mit NIS durch elektrophile Substitution konnte durch Trifluormethansulfonsäure als Reaktionsmedium realisiert werden (Bsp. 11) [19]. Als reaktives "Superelektrophil" wird dabei ein protoniertes Iod(I)trifluormethansulfonat **11** angenommen.



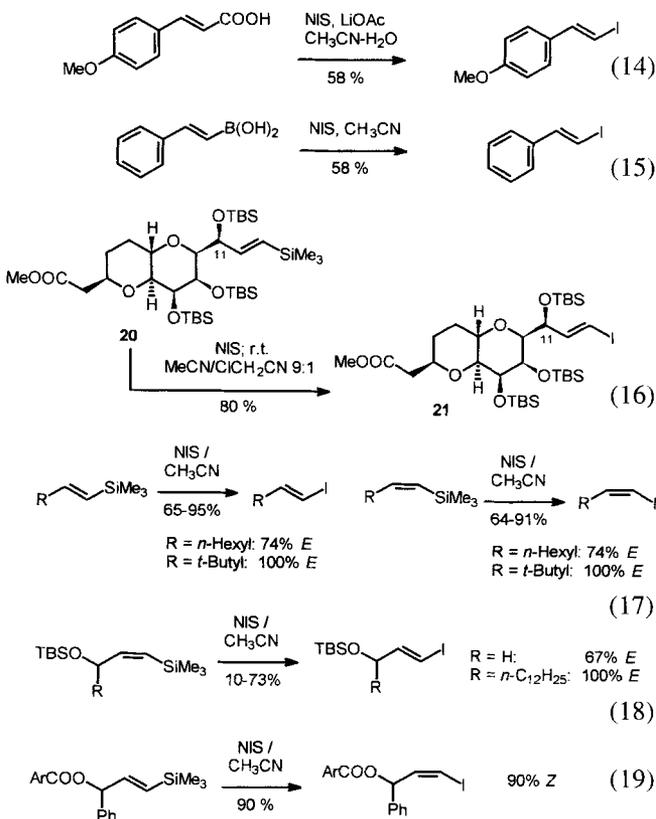
Schema 3 Typische elektrophile Reaktionen von NIS **1** mit Arenen



Schema 4 Darstellung halogenerter Hetarene mit NIS (TFA= Trifluoressigsäure; TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid, NXS/ NYS = NCS, NBS, NIS, TEAF = Triethylammoniumformiat)

Erwartungsgemäß mußten zur gezielten Iodierung (resp. Halogenierung) π -defizienter Hetarene mit NIS (resp. *N*-Halosuccinimiden) spezielle Methoden entwickelt werden. So führt die Iodierung von Dimethoxypyrimidin **12** mit NIS im Medium TFA/TFAA zum 5-Iodpyrimidin **13**, aus dem durch Spaltung der Methylether 5-Ioduracil **14** erhalten wurde (Bsp. 12, Schema 4) [20]. Die direkte Iodierung von Uracilbasen **15** war ebenfalls möglich. Die Darstellung von 5-Iod-2-aminopyridin **18** gelang in einer neueren Arbeit durch Iodierung des leicht zugänglichen Betains **16** vom Typ des Pyridinium-*N*-(2'-pyridyl)aminids mit NIS und anschließende Reduktion des iodierten Aminids **17** (Bsp. 13) [21]. Die Methode kann durch sukzessive Halogenierung mit *N*-Halosuccinimiden (NCS, NBS, NIS) zur gezielten Darstellung von synthetisch relevanten Halo-2-aminopyridinen **19** [22] genutzt werden. Die Halogenierung erfolgt jeweils im durch die negative Ladung am exocyclischen Stickstoff aktivierten 2-Iminopyridin-Teil. Beschränkungen bestehen jedoch in einer konkurrierenden *ipso*-Substitution bei der Einführung des zweiten Halogens (Iod als Erstsubstituent) sowie in der Möglichkeit der reduktiven Dehalogenierung.

Auch Vinylidide können mit Hilfe des Reagenzes NIS aus entsprechenden Olefinen gewonnen werden. So ergibt die Iododecarboxylierung von substituierten Zimtsäuren β -Iodostyrenen im Sinne einer Hunsdiecker-Reaktion (Bsp. 14, Schema 5) [23]. Aus Alkenylboronsäuren lassen sich die Alkenyliodide unter Retention der Olefin-Konfiguration darstellen (Bsp. 15) [24].



Schema 5 Darstellung von Alkenyliodiden mit NIS

Eine ebenfalls kürzlich publizierte Anwendung von NIS ist die Ioddesilylierung von Vinylsilanen zu Vinyljodiden [25]. Bei Versuchen der Ioddesilylierung am Substrat **20**, einer synthetischen Vorstufe des Halichondrin B, ergab keine der klassischen Methoden [26] zufriedenstellende Ergebnisse. Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen führte zur Darstellung des Vinyljodids **21** mit 5 Äquivalenten NIS und einem Lösungsgemisch Acetonitril/Chloracetonitril ohne Epimerisierung an C11 (Bsp. 16). Diese Methode ließ sich auch für die Iodierung einfacher Vinylsilane generalisieren. Für aliphatisch substituierte Vinylsilane ergeben sperrigere Reste eine Retention der Olefin-Geometrie (Bsp. 17). In der Silylallylether-Reihe wird unabhängig von der Substrat-Geometrie eine hohe *trans*-Selektivität beobachtet (Bsp. 18). Dagegen verläuft die Ioddesilylierung acylierter Allylalkohole bedingt durch Nachbargruppeneffekte mit hoher *cis*-Selektivität (Bsp. 19).

Literatur

- [1] S. Hanessian, D.-H. Wong, M. Therien, *Synthesis* **1981**, 394
- [2] T. R. Beebe, R. L. Adkins, C. C. Bogardus, B. Champray, P. S. Hii, P. Reinking, J. Shadday, W. D. Weatherford III, M. W. Webb, S. W. Yates, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3126
- [3] T. R. Beebe, M. Adkins, P. Kwok, R. Roehm, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4220
- [4] T. R. Beebe, A. L. Lin, R. D. Miller, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 772
- [5] T. R. Beebe, V. L. Hensley, F. W. Ng, R. A. Noe, D. J. Scott, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3015
- [6] T. R. Beebe, P. Hii, P. Reinking, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1927
- [7] T. R. Beebe, R. L. Adkins, A. I. Belcher, T. Choy, A. E. Fuller, V. L. Morgan, B. B. Sancherey, L. J. Russel, S. W. Yates, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3006
- [8] M. Koreeda, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 446
- [9] M. Okada, O. Kitagawa, M. Fujita, T. Taguchi, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8135
- [10] V. Dalla, P. Pale, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2777
- [11] M. Adinolfi, M. Parrilli, G. Barone, G. Laonigro, L. Mangoni, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3661
- [12] A. Fiumana, M. Lombardo, C. Trombini, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5623
- [13] K. Rossen, R. A. Reamer, R. P. Volante, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6843
- [14] P. Bovonsombat, G. J. Angara, E. McNelis, *Synlett* **1992**, 131
- [15] P. Bovonsombat, E. McNelis, *Synthesis* **1993**, 237
- [16] G. J. Angara, E. McNelis, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2099
- [17] G. J. Angara, P. Bovonsombat, E. McNelis, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2285
- [18] X. Herauld, E. McNelis, *New J. Chem.* **1997**, *21*, 377
- [19] G. A. Olah, Q. Wang, G. Sandford, G. K. Surya Prakash, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3194
- [20] B. Das, N. G. Kundo, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 855
- [21] C. Burgos, F. Delgado, J. L. Garcia-Navio, L. Izquierdo, J. Alvarez-Builla, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8649
- [22] S. Radl, D. Bouzard, *Heterocycles* **1992**, *34*, 2143
- [23] S. Chowdhury, S. Roy, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 199
- [24] N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 567
- [25] D. P. Stamos, A. G. Taylor, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8647
- [26] siehe Zitate in Lit. [25]

Korrespondenzanschrift:
 Dr. Andreas Speicher
 Fachbereich 11 Organische Chemie
 Universität des Saarlandes
 Postfach 15 11 50
 D-66041 Saarbrücken
 E-mail: anspeich@rz.uni-sb.de