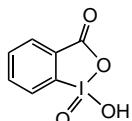


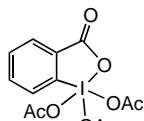
IBX – neue Reaktionen mit einem alten Reagens

Thomas Wirth*

Hypervalenten Iodverbindungen wird aufgrund ihrer selektiven, milden und umweltfreundlichen Eigenschaften als oxidierende Reagentien in der organischen Synthese seit einiger Zeit verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet.^[1] Bereits 1893^[2] wurde 2-Iodoxybenzoësäure (IBX, 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid) **1** synthetisiert, aber vermutlich aufgrund der schlechten Löslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln nur selten in Reaktionen eingesetzt.^[3] Aus IBX **1** wurde von Dess und Martin das viel besser lösliche Dess-Martin-Periodinan (DMP, 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on) **2**^[3, 4] hergestellt, welches großes Interesse auf sich zog. Verbesserte Herstellungsmethoden für die beiden Reagenzien **1** und **2** wurden publiziert.^[5–7]

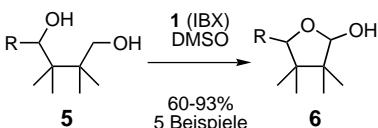
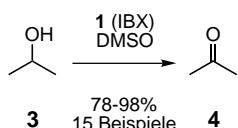


1 (IBX)

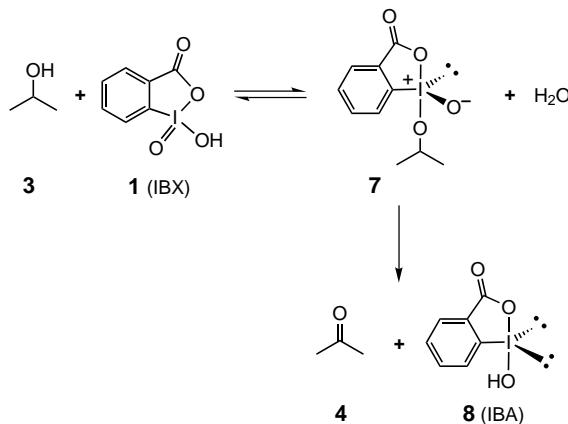


2 (DMP)

Die große Toleranz dieser Reagentien gegenüber anderen funktionellen Gruppen sowie die hohen Ausbeuten ohne Überoxidation machen DMP **2** zu einem hervorragenden Reagens zur Oxidation von Alkoholen zu den entsprechenden Carbonylverbindungen. Aber auch IBX **1** ist ein sehr effizientes Reagens für die saubere Oxidation von Alkoholen **3** zu Carbonylverbindungen **4** sogar in der Gegenwart von Thioethern oder Aminen^[8, 9] (unter dem Reaktionspfeil ist hier wie auch im Folgenden jeweils die Zahl der beschriebenen Beispiele angegeben). Auch eine selektive Oxidation von 1,2-Diolen zu 1,2-Diketonen ohne oxidative Spaltung der Glycol-C-C-Bindung ist möglich.^[8, 10] Selbst die selektive Oxidation von 1,4-Diolen **5** zu den entsprechenden γ -Lactolen **6** kann realisiert werden.^[11, 12]



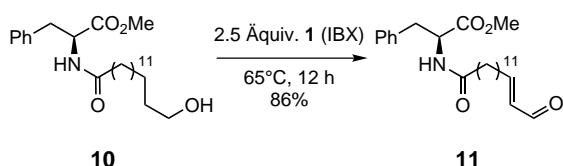
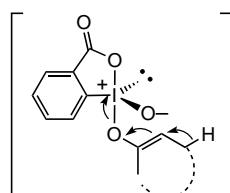
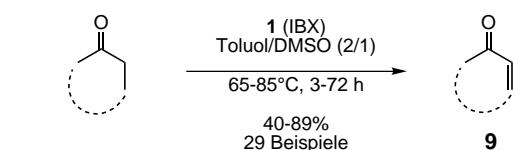
Der erste Schritt in diesen Oxidationsreaktionen ist ein schnelles Gleichgewicht, welches auch als ein formaler (Hydroxy-Alkyloxy-) Ligandenaustausch am Iodatom angesehen werden kann. Das Produkt **7** disproportioniert dann zur Carbonylverbindung **4** und zum Iodosoaren **8** (IBA).^[10]



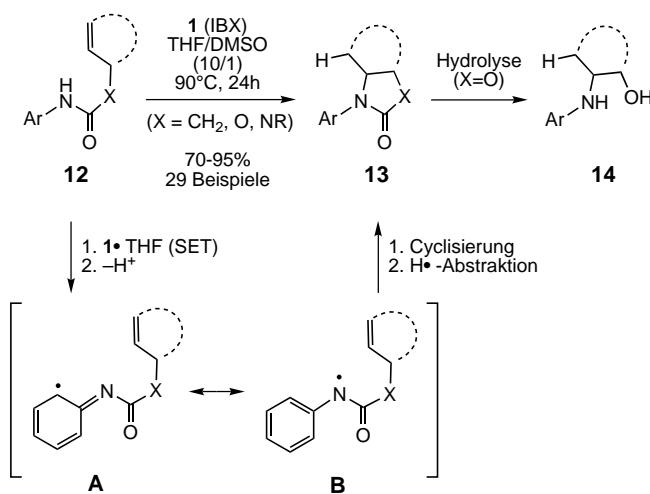
Die bekannten Wege zur Oxidation von Alkoholen wurden kürzlich erheblich erweitert mit dem Einsatz von IBX **1** und DMP **2**^[13] in anderen Transformationen. Die Einführung einer α,β -Doppelbindung in Carbonylverbindungen ist manchmal eine herausfordernde Umwandlung, die meist durch den Einsatz von Selen- oder Palladiumreagentien erreicht werden konnte. Eine Ligandenaustauschreaktion an IBX mit dem Ketonenolat ist vermutlich der Schlüsselschritt im Mechanismus dieser neuen und allgemeinen Reaktion. Obwohl die Reaktion nur bei erhöhten Temperaturen (65–85 °C) eintritt, können auch säurelabile Carbonylverbindungen eingesetzt werden, aus denen die Verbindungen **9** in guten Ausbeuten erhalten werden.^[14] Sogar Alkohole können mit **1** im Überschuss direkt in die α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen überführt werden, wie die Oxidation des Phenylalanins **10** zu **11** exemplarisch zeigt.

Auch wenn hypervalente Iodverbindungen oft als Oxidantien und manchmal als elektrophile Reagentien verwendet werden, wird die Cyclisierung arylsubstituierter ungesättigter Amide zu Heterocyclen **13** durch einen Ein-Elektronen-Transfer (SET) gestartet. Entweder **1** oder ein IBX·THF-Addukt dient als Oxidans, um die Heterocyclisierung durch einen SET-Prozess auszulösen. Das so erhaltene N-zentrierte Radikal reagiert dann nach einer Wasserstoffabstraktion vom Lösungsmittel in einer 5-exo-trig-Cyclisierung zu Heterocyclen des Typs **13**. Die Cyclisierung von Amiden zu γ -Lactamen bietet die Möglichkeit zur Synthese einer Vielzahl auch anellierter heterocyclischer Verbindungen. Die IBX-vermittelte Cyclisierung von (Thio)Carbamaten und Harnstoffen zu (Thio)Oxazolidinonen und cyclischen Harnstoffen kann nach Hydrolyse zur Herstellung von 1,2-Aminoalkoholen vom Typ

[*] Prof. T. Wirth
Department of Chemistry
Cardiff University
PO Box 912, Cardiff CF103TB (Großbritannien)
Fax: (+44) 29-2087-6968
E-mail: wirth@cf.ac.uk



14 genutzt werden.^[15] Der schnelle Zugang zu den Carbamat-Ausgangsverbindungen durch Addition von Allylalkoholen an Isocyanate ermöglicht auch die schnelle Synthese von Verbindungsbibliotheken.^[16]



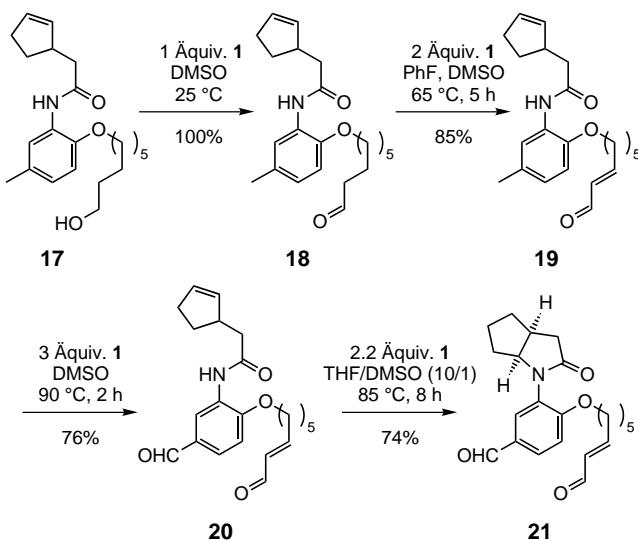
Der Mechanismus dieser Transformation wurde detailliert untersucht. Obwohl Amidradikale schon häufig in Cyclisierungen eingesetzt wurden,^[17] konnte ihre Beteiligung an der IBX-vermittelten Reaktion erst später durch eine sorgfältige Analyse bewiesen werden.^[15b] Dabei hat sich der irreversible Ein-Elektronen-Transfer von der Aryleinheit zum IBX · THF-Addukt als reaktionsgeschwindigkeitsbestimmender Schritt erwiesen. Dieser verlangt allerdings eine freie *ortho*-Position im Substrat, wie die gezeigten mesomeren Strukturen **A** und **B** verdeutlichen.

Auf der Basis dieses Reaktionsmechanismus wurde kürzlich ein Prozess zur Oxidation in Benzylpositionen entwickelt. Diese Reaktion ist allgemein anwendbar und wird mit **1** im Überschuss bei erhöhten Temperaturen durchgeführt. Eine Überoxidation von Verbindungen **15** mit R'=H zu den entsprechenden Carbonsäuren trat dabei nicht auf, und die

Ausbeuten der Ketone oder Aldehyde **16** sind sogar ausgehend von empfindlichen Substraten im Allgemeinen recht hoch.^[18]



Um die Selektivität und die Kontrollierbarkeit dieser IBX-vermittelten Reaktionen zu demonstrieren, wurde Verbindung **17** synthetisiert und in mehreren Schritten zu Verbindung **21** umgesetzt. Die Cyclisierung **20** → **21** muss dabei nicht notwendigerweise den letzte Schritt der Sequenz sein.



1 kann auch als Katalysator mit Oxon als stochiometrischem Oxidans in der Hydrolyse von Phosphonofluoridaten verwendet werden.^[19] Es kann auch Thiole selektiv zu den entsprechenden Disulfiden oxidieren.^[20] Als praktisches Reagens kann man es auch zur Spaltung von Oximen und Tosylhydrazen zu den entsprechenden Carbonylverbindungen einsetzen.^[21] Die ersten Versuche zur Synthese chiraler, von IBX abgeleiteten Reagentien sind beschrieben worden, die erzielten Selektivitäten in der Sulfidoxidation sind aber noch gering (bis zu 16% ee).^[22] Über die Entwicklung elektronisch veränderter IBX-Reagentien^[23] zur Beeinflussung des Elektronen-Transfer-Prozesses, über ihre Anwendung in neuen Reaktionen und über die Synthese polymergebundener IBX-Reagentien^[24] für die kombinatorische Chemie wird man sicher bald berichten.

- [1] a) A. Varvoglou, *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1997**; b) T. Wirth, U. H. Hirt, *Synthesis* **1999**, 1271–1287.
 - [2] C. Hartmann, V. Meyer, *Chem. Ber.* **1893**, 26, 1727–1732.
 - [3] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277–7278.
 - [4] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.

- [5] IBX: M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
- [6] DMP: a) R. E. Ireland, L. J. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899; b) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549–7552; c) R. K. Boeckman, P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 194–198.
- [7] **Vorsicht!** IBX und DMP können durch Stoß oder beim Erhitzen über 200 °C explodieren: J. B. Plumb, D. J. Harper, *Chem. Eng. News* **1990**, *68*(29), 3.
- [8] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.
- [9] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272–7276.
- [10] DMP spaltet die C-C-Bindung von 1,2-Diolen: S. De Munari, M. Frigerio, M. Santagostino, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9272–9279.
- [11] a) E. J. Corey, A. Palani, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3485–3488; b) E. J. Corey, A. Palani, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7945–7948.
- [12] 1,5-Diole können auch in Lactole überführt werden: a) J. M. Bueno, J. M. Coterón, J. L. Chiara, A. Fernández-Mayoralas, J. M. Fiandor, N. Valle, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4379–4382; b) J. Roels, P. Metz, *Synlett* **2001**, 789–790.
- [13] a) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 636–639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 622–625; b) K. C. Nicolaou, K. Sugita, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 213–216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 207–210; c) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, K. Sugita, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2203–2207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2145–2149.
- [14] K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596–7597.
- [15] a) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 639–642; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 625–628; b) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Kranich, Y.-L. Zhong, K. Sugita, N. Zou, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 208–212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 202–206.
- [16] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, J. A. Vega, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2625–2629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2525–2529.
- [17] a) J. L. Esker, M. Newcomb, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6877–6880; b) B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, J. Dickhaut, G. Thoma, K. J. Kulicke, F. Trach, *Org. React.* **1996**, *48*, 301–856.
- [18] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183–3185.
- [19] C. A. Bunton, H. J. Foroudian, N. D. Gillitt, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 758–764.
- [20] R. A. Moss, H. Morales-Rojas, H. Zhang, B. Park, *Langmuir* **1999**, *15*, 2738–2744.
- [21] D. S. Bose, P. Srinivas, *Synlett* **1998**, 977–978.
- [22] V. V. Zhdankin, J. T. Smart, P. Zhao, P. Kiprof, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5299–5302.
- [23] a) A. R. Katritzky, B. L. Duell, H. D. Durst, B. L. Knier, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3972–3978; b) V. V. Zhdankin, R. M. Arbit, B. J. Lynch, P. Kiprof, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6590–6596.
- [24] Zur Reduktion sowie zur quantitativen Entfernung von Iodverbindungen nach IBX-Oxidationen durch ein Thiosulfat-Polymer siehe: J. J. Parlow, B. L. Case, M. S. South, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6785–6796.