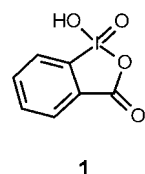


Festphasen-gebundenes IBX: Synthese und Oxidationseigenschaften

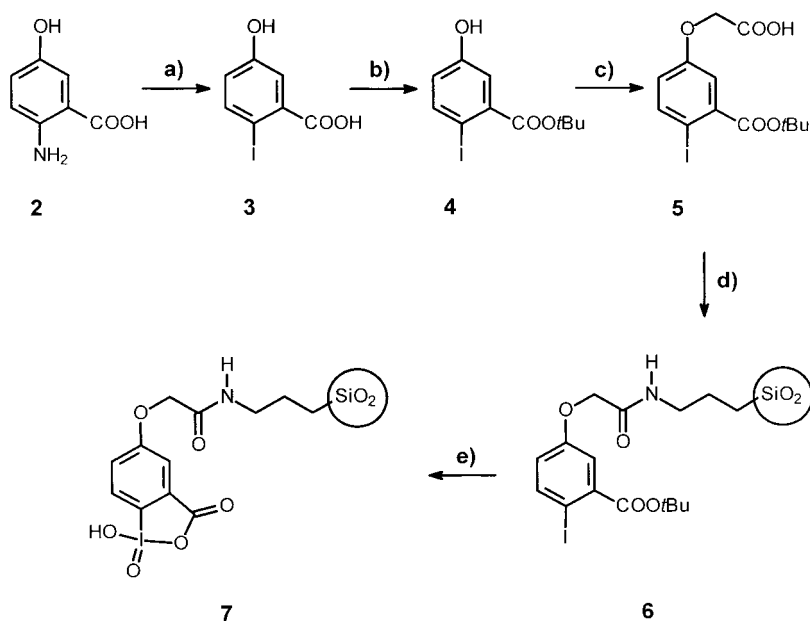
Marcel Mülbauer und
Athanasios Giannis*

In den letzten 20 Jahren haben sich hypervalente Iodverbindungen zu einem häufig eingesetzten Reagens in der organischen Synthese entwickelt.^[1–6] Sie werden für eine Vielzahl chemischer Transformationen und insbesondere als Oxidationsreagenzien eingesetzt.^[7–11] Hierfür eignen sich Iodane wie (Diacetoxyiodo)-benzol, [Bis(trifluoroacetoxy)iodo]-benzol sowie das Dess-Martin-Periodinan (DMP) und 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid (IBX) **1**. Die Vorteile dieser Reagentien sind: hohe Effizienz, leichte Zugänglichkeit, milde Reaktionsbedingungen und (mit Ausnahme von DMP) Stabilität gegenüber Luftsauerstoff und Feuchtigkeit. Weiterhin sind sie umweltfreundlich und können regeneriert werden. Die Verknüpfung dieser Eigenschaften mit den Vorteilen von Festphasen-gebundenen Reagentien^[12–15] ist sicherlich ein attraktives und lohnendes Ziel. Kürzlich berichteten wir über die Synthese und oxidativen Eigenschaften von zwei Aminomethylpolystyrol-gebundenen (Diacetoxyiodo)-benzol-Derivaten.^[16] Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen haben wir ein Festphasen-gebundenes IBX-Reagens entwickelt. Wir berichten hier über die Synthese und die breite Anwendbarkeit dieses leistungsfähigen Oxidationsmittels.



Der zur Herstellung von **7** notwendige Linker **5** wird ausgehend von der kommerziell erhältlichen 2-Amino-5-hydroxy-benzoesäure **2** synthetisiert (Schema 1). Behandlung von **2** mit $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ und überschüssigem KI ergibt **3**, welches nach Umsetzung mit *N,N*-Dimethylformamid-di-*tert*-butylacetal^[17] in **4** überführt wird. Alkylierung der phenolischen OH-Gruppe mit α -Bromessigsäureethylester und anschließende Verseifung mit NaOH ergibt **5**, das mit DIC/HOBt an Aminopropylsilicagel gekuppelt wird, sodass das funktionalisierte Polymer **6** entsteht. Nach Abspaltung der *tert*-Butylgruppe mit Trifluoressigsäure erfolgt mit Oxon^[18] (Kaliummonoperoxosulfat) die Oxidation zum gewünschten Polymer **7**.^[19]

Mit **7** können primäre und sekundäre Alkohole oxidiert werden (Tabelle 1), dabei ist man in der Wahl des Lösungsmittels nicht auf DMSO angewiesen, wie bei Umsetzungen mit IBX, sondern es kann auch THF verwendet werden. Die



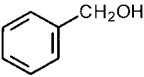
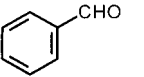
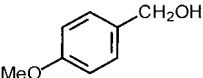
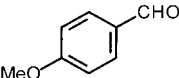
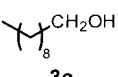
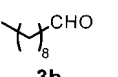
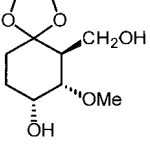
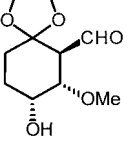
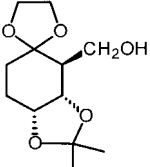
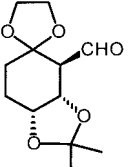
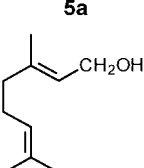
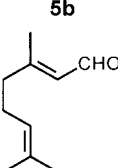
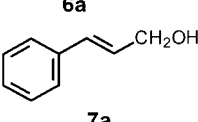
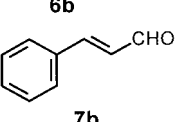
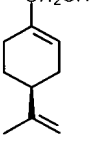
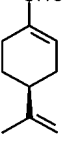
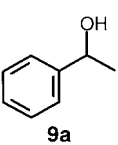
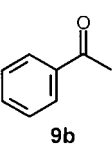
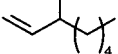
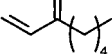


Schema 1. Synthese von **7**: a) $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{KI}$, 90%; b) *N,N*-Dimethylformamid-di-*tert*-butylacetal, 50%; c) NaH, $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$, dann NaOH, 84%; d) Aminopropylsilicagel, DIC, HOBt, 92%; e) TFA(10%), dann Oxon; DIC = Diisopropylcarbodiimid, HOBt = 1-Hydroxybenzotriazol.

Anwesenheit von Wasser (1–10%) hat keinen negativen Einfluss auf die Ausbeute und Reaktionszeit. Wir haben beobachtet, dass die Oxidationen in THF schneller verlaufen als in DMSO. Die erhaltenen Ausbeuten sind gut bis sehr gut, und die Produkte werden in einem hohen Reinheitsgrad erhalten. Bei primären Alkoholen entsteht nur der entsprechende Aldehyd, eine Überoxidation zur Carbonsäure konnte in keinem Fall nachgewiesen werden. Interessanterweise wird bei der Oxidation von **4a** zu **4b** die selektive Oxidation der primären Hydroxyfunktion beobachtet, auch wenn das Reagens **7** im dreifachen Überschuss eingesetzt wird.^[20] Um Hinweise über die möglichen Gründe für diese Selektivität zu erhalten, versuchten wir, Menthol und 3-Methyl-2-butanol mit **7** zu oxidieren. Die Ausbeute an den entsprechenden Ketonen war gering (< 5%) und konnte selbst nach längerer Reaktionszeit (48 h) nicht gesteigert werden. 2-Methylcyclohexanol **11a** dagegen lässt sich problemlos und in sehr guter Ausbeute zu 2-Methylcyclohexanon **11b** oxidieren. Die genauen Ursachen für die unterschiedlichen Reaktivitäten sind noch nicht verstanden und werden zur Zeit untersucht.

Wir haben ein leistungsstarkes Oxidationssystem^[21] entwickelt, das sich hervorragend eignet, um Alkohole mild zu den entsprechenden Aldehyden oder Ketonen zu transformieren. Die Methode kombiniert die Vorteile von Festphasen-gebundenen Reagentien mit den Vorteilen von IBX, welches in seiner Vielseitigkeit und Effektivität und Stabilität das Dess-Martin-Reagens übertrifft.^[7] Die reduzierte Form von **7** lässt sich nach beendeter Reaktion leicht durch Filtration abtrennen und mit Oxon erneut in die aktive Form umwandeln.^[19] Die Produkte werden praktisch rein erhalten und Nebenreaktionen wie Überoxidation werden nicht beobachtet. Zur Zeit untersuchen wir, ob unser System für die Synthese von Aminozuckern^[22] und für die Cyclisierung von Aniliden^[23, 24] an der festen Phase geeignet sein könnte.

[*] Prof. Dr. A. Giannis, M. Mülbauer
Institut für Organische Chemie
Universität Karlsruhe
Richard-Willstätter-Allee 2, 76128 Karlsruhe (Deutschland)
Fax: (+49) 721-608-7652
E-mail: giannis@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

Tabelle 1. Oxidationen von Alkoholen mit **7**.

| Substrat | Produkt | Reinheit [%] ^[a] |
|---|---|-----------------------------|
|  |  | Quant. ^[b] |
|  |  | 97 |
|  |  | 96 |
|  |  | 86 ^[b] |
|  |  | 84 ^[b] |
|  |  | 90 ^[b] |
|  |  | 94 ^[b] |
|  |  | 92 ^[b] |
|  |  | 83 ^[b] |
|  |  | 80 |
|  |  | 82 |

[a] Reinheit mittels GC-MS bestimmt. [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

Experimentelles

7: 5 (1.28 g, 3.39 mmol) wird in DMF (5 mL) gelöst und mit 1-Hydroxybenzotriazol (0.57 g, 3.73 mmol) versetzt. Diese Mischung wird zu einer Suspension von Aminopropylkieselgel (3.00 g, 2.7 mmol, Gehalt an Aminogruppen ca. 0.8 mmol g⁻¹) in DMF (30 mL) gegeben. Anschließend wird Diisopropylcarbodiimid (0.52 mL, 3.39 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wird dann zwei Stunden bei RT in Pyridin (0.11 mL, 1.35 mmol) und Essigsäureanhydrid (0.13 mL, 1.35 mmol) gerührt, um eventuell noch vorhandene freie Aminogruppen zu blockieren. **6** wird abfiltriert, mit DMF und dann mit Methanol gewaschen und im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute 3.68 g (92 %). Dann wird **6** mit einer Mischung aus Methylenchlorid und Trifluoressigsäure im Verhältnis 9:1 (30 mL) versetzt, über Nacht bei RT geschüttelt, mit Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das so erhaltene Polymer wird mit Oxon (5.0 g, 8.1 mmol) in Wasser (50 mL) drei Stunden bei 70 °C gerührt. Nach Filtration und gründlichem Waschen mit Wasser erfolgt die Trocknung im Vakuum. Zur Bestimmung der Aktivität werden 100 mg Polymer **7** in 0.5 mL THF mit Benzylalkohol (6.0 mg, 0.055 mmol) versetzt und über Nacht geschüttelt. Aus dem Verhältnis von Edukt und Produkt lässt sich dann die Aktivität des Polymers bestimmen, die durchschnittlich im Bereich von 0.3–0.4 mmol g⁻¹ liegt.

IR (drift): $\tilde{\nu}$ = 3304, 2941, 1661(br), 1573, 1462, 1424, 1100, 950, 799 cm⁻¹; Elementaranalyse (%): ber. N = 1.1, C = 10.8, H = 0.9; gef. N = 0.8, C = 10.1, H = 1.8.

Oxidation von Alkoholen: Der zu oxidierende Alkohol wird in THF (5 mL/1 g Polymer) mit 1.2 Äquiv. **7** versetzt und über Nacht bei RT geschüttelt. Danach wird das Polymer abfiltriert und gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Bei Bedarf werden die Produkte säulenchromatographisch gereinigt.

Eingegangen am 13. Juni 2001 [Z17284]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

- [1] A. Vargolis, *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, **1997**.
- [2] A. Vargolis, *Tetrahedron* **1997**, 53, 1179–1255.
- [3] A. Vargolis, S. Spyroudis, *Synlett* **1998**, 3, 221–232.
- [4] P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1123–1178.
- [5] A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2267–2274.
- [6] G. Pohnert, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 731–734.
- [7] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7272–7276.
- [8] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9272–9279.
- [9] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 35, 8019–8022.
- [10] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4156–4158.
- [11] E. J. Corey, A. Palani, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7945–7948.
- [12] S. Ley, O. Schucht, A. Thomas, P. J. Murray, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1251–1252.
- [13] J. Clark, D. Macquarrie, *Chem. Commun.* **1998**, 853–860.
- [14] S. Ley, A. Thomas, H. Finch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 669–671.
- [15] A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 670–701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 650–679.
- [16] S. Ficht, M. Mülbaier, A. Giannis, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4863–4866.
- [17] U. Widmer, *Synthesis* **1983**, 135–136.
- [18] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537–4538.
- [19] Nach 4-maliger Verwendung von **7** wurde kein merklicher Verlust der Oxidationsfähigkeit festgestellt.
- [20] Die Edukte **4a** und **5a** wurden freundlicherweise von Dipl.-Chem. P. Baumhof und Dipl.-Chem. R. Mazitschek zur Verfügung gestellt. Analytische Daten für **4b**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.80 (d, J = 3.1 Hz, 1H, CHO), 4.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.98–3.79 (m, 5H, 2 × CH₂ + CH), 3.41 (s, 3H, CH₃), 3.04 (dd, J = 11, 3 Hz, 1H, CH),

- 2.29 (d, $J = 1.6$ Hz, OH), 1.97–1.85 (m, 2H, CH_2), 1.62–1.50 (m, 2H, CH_2); HR-MS (45 °C) ber.: 216.0997, gef.: 216.0983.
- [21] Kürzlich wurde eine effiziente neue Methode zur Oxidation von Alkoholen mit Oxoammoniumharzen veröffentlicht: S. Weik, G. Nicholson, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1489–1492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1436–1439.
- [22] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. Zhong, J. A. Vega, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2625–2629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2525–2529.
- [23] K. C. Nicolaou, Y. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 636–639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 622–625.
- [24] K. C. Nicolaou, Y. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 639–642; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 625–628.

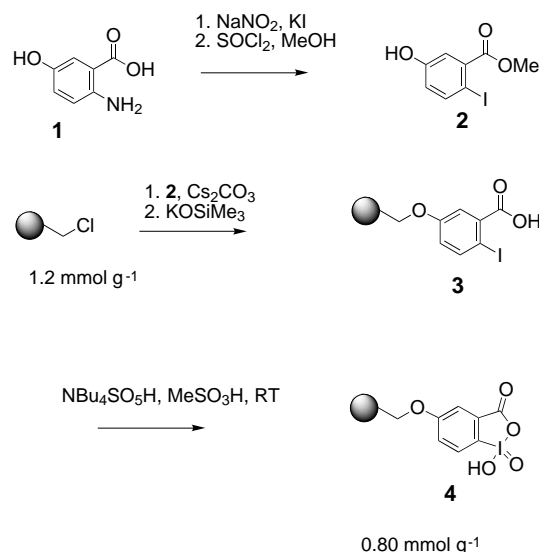
Oxidierende Polymere: Ein Polymer-unterstütztes, wiederverwendbares hypervalentes Iod(v)-Reagens zur effizienten Umsetzung von Alkoholen, Carbonylverbindungen und ungesättigten Carbamaten in Lösung**

Gerhard Sorg, Anne Mengel, Günther Jung und Jörg Rademann*

Polymer-unterstützte Reagentien und reaktive Intermediate können erfolgreich für die parallele Umsetzung von Einzelverbindungen wie auch für den Aufbau von chemischen Bibliotheken verwendet werden. Dabei werden die Vorteile der Synthese in Lösung und die der Festphasensynthese genutzt.^[1–3] Die Oxidation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen ist dank der vielfältigen Produkte, die ausgehend von Aldehyden und Ketonen erhalten werden können, eine der Schlüsselreaktionen in der Organischen Synthese. Kürzlich wurden Polymer-unterstützte Oxoammoniumsalze als reaktive und vielseitige Oxidationsreagenzien eingeführt.^[3a] Im Unterschied zu anderen Methoden beruhen Oxoammoniumsalze nicht auf Schwermetallsalzen^[3b,c] oder zusätzlichen Co-Oxidantien.^[3d,e] Die von 4-Alkoxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl (4-Alkoxy-TEMPO) abgeleiteten reaktiven Intermediate wurden verwendet, um eine Kollektion diverser Alkohole in zumeist exzellenter Reinheit und Ausbeute umzusetzen. Eine Erweiterung der Festphasen-unterstützten Oxidation auf komplexere und empfindlichere Substrate, insbesondere auch solche mit Stickstoff-haltigen funktionellen Gruppen, erschien sehr wünschenswert.

Die Chemie hypervalenter Iodverbindungen ist ausführlich dargestellt worden.^[4] Iodinane, d. h. Iodoso- oder Iod(III)-Reagentien wurden bereits von mehreren Gruppen in Polymer-unterstützter Form hergestellt, hauptsächlich als Bis-acetoxy-iodoso-Verbindungen^[5] oder die entsprechenden Dihalogenderivate.^[6] Iodoso-Reagentien sind allerdings nicht für eine generelle Umsetzung von Alkoholen zu Carbonylverbindungen geeignet. Im Unterschied dazu ist die Verwendung von Periodinane (d. h. Iodoxo- oder Iod(V)-Reagentien) für die Oxidation von empfindlichen und komplexen Alkoholen weit verbreitet, bevorzugt in Form des 1-Hydroxy-(1*H*)-benzo-1,2-iodoxol-3-one-1-oxids (2-Iodoxybenzoesäure, IBX)^[7] oder dessen Acetylierungsprodukts, dem Dess-Martin-Reagens.^[8] Periodinane wurden bislang noch nicht auf einem polymeren Träger hergestellt.

Um ein funktionelles Iod(V)-Reagens zu erhalten, war ein Derivat der 2-Iodbenzoesäure erforderlich, welches immobilisiert werden konnte und zugleich ähnliche Oxidationseigenschaften wie das lösliche IBX behalten sollte. 5-Hydroxy-2-iodbenzoesäuremethylester können über das Phenolat an Chlormethylpolystyrol effizient immobilisiert werden. Die Alkoxyderivate davon wurden hergestellt und zu einer Iodosoverbindung nicht jedoch zur entsprechenden Iodoxoverbindung aufoxidiert.^[9] 5-Hydroxy-2-iodo-benzoesäuremethylester **2** wurde in einer Sandmeyer-Reaktion und einer anschließenden Veresterung mit Thionylchlorid in Methanol in zwei Stufen ausgehend von 2-Amino-5-hydroxybenzoesäure **1** erhalten (Schema 1).^[10] **2** wurde mit Cäsiumcarbonat als



Schema 1. Herstellung des polymeren Iodreagenzes **4**.

Base an Chlormethylpolystyrol (1.20 mmol g⁻¹, mit 1 % Divinylbenzol quervernetzt) gekuppelt. Die Beladung des Harzes wurde über eine Elementaranalyse bestimmt und war nahe der theoretischen Beladung (98 %). Die Verseifung des Esters zu Harz-gebundenem **3** wurde durch Behandlung mit Kaliumtrimethylsilanolat in THF erreicht.^[11] Die Oxidation von **3** zu Harz-gebundenem **4** wurde unter verschiedenen Bedingungen untersucht, ein erstes Screening nach Oxidationsaktivität wurde mittels HPLC-Analyse der Reaktion mit

[*] Dr. J. Rademann, Dipl.-Chem. G. Sorg, Prof. Dr. G. Jung
Institut für Organische Chemie
Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen (Deutschland)
Fax: (+49) 7071-295560
E-mail: joerg.rademann@uni-tuebingen.de
Dr. A. Mengel
Schering AG, 13342 Berlin (Deutschland)

[**] J.R. bedankt sich bei Prof. M. E. Maier, Tübingen, dem Strukturfonds der Universität Tübingen, dem Fonds der Chemischen Industrie und der DFG für die großzügige Unterstützung. Graeme Nicholson, Dietmar Schmid und Daniel Bischoff danken wir für die Unterstützung bei der Analytik.