

- [1] T. Leisner, C. Rosche, S. Wolf, F. Granzer, L. Wöste, *Surf. Rev. Lett.* **1996**, 3, 1105.  
 [2] *Comprehensive Organometallic Chemistry* (Hrsg.: F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1982**.  
 [3] K. Ziegler, *Brennst.-Chem.* **1954**, 35, 321.  
 [4] Siehe: K. Fischer, K. Jonas, P. Misbach, R. Stabba, G. Wilke, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 1002; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 943.  
 [5] H. Bönnemann, R. M. Richards, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2460.  
 [6] R. J. Abraham, *Analysis of High Resolution NMR Spectra*, Elsevier, Amsterdam, **1971**.  
 [7] W. Vogel, P. Britz, H. Bönnemann, J. Rothe, J. Hormes, *J. Phys. Chem. B* **1997**, 101, 11 029.  
 [8] E. S. Marcos, M. Gil, J. M. Martinez, A. M. Muoz-Paéz, A. S. Marcos, *Rev. Sci. Instrum.* **1994**, 65, 2153.  
 [9] E. A. Stern, M. Newville, B. Ravel, Y. Yacoby, D. Haskel, *Phys. B* **1995**, 208/209, 117.  
 [10] F. James, Reference Manual Version 94.1, CERN Program Library Long Writeup D506, **1998**.  
 [11] M. Kathoh, K. Miki, Y. Kai, N. Tanaka, N. Kasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 611.  
 [12] J. T. Golden, T. H. Peterson, P. L. Holland, R. G. Bergman, R. A. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 223.  
 [13] Eine Beschreibung der Methoden sowie die entsprechenden Literaturzitate finden sich z. B. in: M. Bühl, S. Gaemers, C. J. Elsevier, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3272; eine allgemeine Evaluierung von Dichtefunktionalmethoden findet sich z. B. in: W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.  
 [14] Nach der Probenpräparation am MPI in Mülheim wurden die Proben auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und zur JUSIFA-Beamline gebracht, an der die Messungen bei Raumtemperatur durchgeführt wurden.  
 [15] H.-G. Haubold, K. Grünhagen, M. Wagener, H. Jungbluth, H. Heer, A. Pfeil, H. Rongen, G. Brandenburg, R. Möller, J. Matzerath, P. Hiller, H. Halling, *Rev. Sci. Instrum.* **1989**, 60, 1943.  
 [16] H.-G. Haubold, X. H. Wang, H. Jungbluth, G. Goerigk, W. Schilling, *J. Mol. Struct.* **1996**, 383, 283.  
 [17] D. T. Cromer, D. A. Liberman, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1981**, 37, 267.  
 [18] H. Bönnemann, N. Waldöfner, H.-G. Haubold, T. Vad, *Chem. Mater.* **2002**, 14, 1115–1120.

## IBX-vermittelte Oxidation von primären Alkoholen und Aldehyden zu Carbonsäuren\*\*

Ralph Mazitschek, Marcel Mülbaier und Athanassios Giannis\*

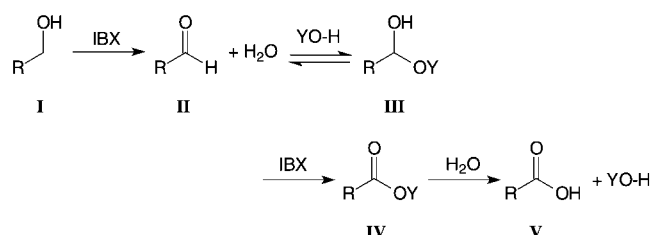
Professor Peter Welzel zum 65. Geburtstag gewidmet

Das hypervalente Iod-Reagens 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid (IBX) wurde in den vergangenen Jahren für zahlreiche neuartige und präparativ wertvolle oxidative Transformationen herangezogen. Dazu gehören u. a. die Cyclisierung von Aniliden,<sup>[1]</sup> die Synthese von Aminodesoxyzuckern aus Glycalen,<sup>[2]</sup> die Oxidation von Aromaten in benzylicher Position<sup>[3]</sup> sowie die Herstellung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden und Ketonen aus den entsprechenden gesättigten Verbindungen.<sup>[4]</sup>

[\*] Prof. Dr. A. Giannis, Dipl.-Chem. R. Mazitschek, Dipl.-Chem. M. Mülbaier  
 Institut für Organische Chemie  
 Universität Leipzig  
 Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)  
 Fax: (+49) 341-97-36-599  
 E-mail: giannis@chemie.uni-leipzig.de

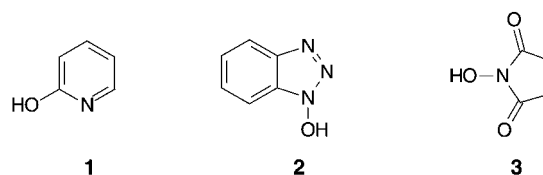
[\*\*] IBX = 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid.

IBX ist ein sicheres und leicht erhältliches Reagens und hat sich besonders zur Oxidation von Alkoholen zu den entsprechenden Aldehyden und Ketonen in homogener Lösung bewährt.<sup>[5,6]</sup> Kürzlich wurden solche Oxidationen auch mithilfe von Polymer-gebundenem IBX beschrieben.<sup>[7,8]</sup> Die Umwandlung von primären Alkoholen zu Carbonsäuren wurde dabei bisher nicht beobachtet. Wir berichten hier, dass primäre Alkohole durch IBX in Gegenwart verschiedener Nucleophile bei Raumtemperatur zu Carbonsäuren in hohen Ausbeuten oxidiert werden können. Wir gingen von der Hypothese aus, dass der aus einem primären Alkohol **I** und einem Überschuss IBX erhältliche Aldehyd **II** in Gegenwart geeigneter O-Nucleophile (YO-H) über die Zwischenstufe **III** zum entsprechenden Aktivester **IV** weiteroxidiert werden könnte. Dieser wiederum sollte dann zu der gewünschten Carbonsäure **V** hydrolysiert werden (Schema 1).



Schema 1. Mechanismus der IBX-vermittelten Oxidation primärer Alkohole zu Carbonsäuren.

Als erstes O-Nucleophil setzten wir 2-Hydroxypyridin (**1**, HYP) ein. Erfreulicherweise stellten wir fest, dass 1-Decanol



in Gegenwart 2 Äquivalenten IBX und 4 Äquivalenten 2-Hydroxypyridin innerhalb von 48 h zu Decansäure oxidiert wurde. Die Ausbeute betrug 92 %. Eine Reihe anderer primärer aliphatischer Alkohole (und Aldehyde) konnte unter den gleichen Bedingungen in hoher Ausbeute zu den entsprechenden Carbonsäuren oxidiert werden (Tabelle 1). In Einklang mit dem postulierten Mechanismus ist auch die Tatsache, dass für diese Oxidationen katalytische Mengen an Hydroxypyridin benötigt werden. Allerdings sind auch beträchtlich längere Reaktionszeiten notwendig. Erstaunlicherweise konnten wir unter diesen Bedingungen Benzaldehyd (oder Benzylalkohol) nicht zu Benzoesäure oxidieren. Auch die Oxidation von 2-Decenal (und von 2-Decen-1-ol) zu 2-Decensäure konnte nicht beobachtet werden. Wir vermuteten, dass die Nucleophilie des 2-Hydroxypyridins nicht ausreichte, um das Halbacetal vom Typ **III** zu bilden. Wir entschieden uns, 1-Hydroxybenzotriazol (**2**, HOBT) einzusetzen, da seine Hydroxyfunktion aufgrund des  $\alpha$ -Effektes eine erhöhte Nucleophilie aufweisen sollte. Tatsächlich konnten wir dann aus Benzaldehyd, IBX und HOBT (1:1:1) innerhalb von nur wenigen Minuten die Bildung von Benzoesäure feststellen. Allerdings betrug die Ausbeute nur 20 %.

Tabelle 1. IBX-vermittelte Oxidationen von Alkoholen und Aldehyden zu Carbonsäuren.

Nr.	Edukt	Methode	Produkt	Verhältnis S:AE <sup>[a]</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup> (Säure)
1		HYP		–	91
2		NHS		1:10	80
3		HYP		–	91
4		NHS		1:10	40
5		HYP		–	85
6		HYP		–	74
7		NHS		–	67
8		NHS		0:1	64
9		HYP		–	90
10		NHS		1:10	40
11		HYP		–	79 <sup>[c]</sup>
12		HYP		–	85 <sup>[c]</sup>
13		HYP		–	79
14		NHS		2:3	79
15		NHS		1:2	93
16		NHS		1:4	76
17		NHS		1:2	90
18		NHS		1:1	68
19		NHS		1:1	68
20		NHS		1:0	64
21		NHS		1:0	95

[a] S: Säure, AE: Aktivester. [b] Ausbeute nach Isolierung. [c] Die Enantiomerenreinheit wurde durch chirale HPLC bestimmt.<sup>[10]</sup>

Der Grund dafür ist, dass HOBT **2** durch IBX zersetzt wird. Um dieses Problem zu umgehen, entschieden wir uns anstatt von HOBT, *N*-Hydroxysuccinimid (**3**, NHS) einzusetzen, da sich diese Verbindung als stabil gegenüber IBX erwies.

In der Tat konnten wir auf diese Weise sowohl aromatische Aldehyde zu den entsprechenden substituierten Benzoesäuren

als auch  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde zu den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäuren oxidieren. Die gleichen Produkte erhielten wir auch bei der Oxidation der entsprechenden Benzyl- und Allylalkohole. Aliphatische Aldehyde wurden ebenfalls zu Carbonsäuren oxidiert. Interessanterweise ließen sich bei den NHS-vermittelten Oxidationen in den meisten Fällen

auch die aus präparativer Sicht wertvollen Aktivester (O-Succinimidylester) erhalten.<sup>[9]</sup> Dies belegt gleichzeitig den im Schema 1 vorgeschlagenen Mechanismus. Der Zusatz von Wasser (bis 10 Vol-%) beeinflusst die Reaktion nicht. Eine Reihe von funktionellen Gruppen wird sowohl bei den 2-Hydroxypyridin- wie auch bei den *N*-Hydroxysuccinimid-vermittelten Oxidationen toleriert. Dazu gehören z.B. isolierte oder konjugierte Doppelbindungen, Alkylhalogenide, Urethane, elektronenreiche und elektronenarme Arene. Aus *N*-geschützten  $\alpha$ -Aminoalkoholen entstehen die entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäuren. Dabei wurde keine Racemisierung beobachtet.<sup>[10]</sup>

In der Vergangenheit wurden verschiedene effiziente Methoden zur Oxidation von Alkoholen zu Carbonsäuren entwickelt, die allerdings auch ihre Nachteile haben.<sup>[11–14]</sup> Bei der TEMPO/NaOCl/NaClO<sub>2</sub>-Methode werden beispielsweise elektronenreiche aromatische Alkohole entweder nicht oxidiert oder im aromatischen Ring chloriert. Doppelbindungen werden nur unter speziellen Reaktionsbedingungen toleriert. Ähnliches gilt für die Sharpless-Katsuki-Methode und für die kürzlich beschriebene Pd-vermittelte Oxidation von Alkoholen zu Carbonsäuren.

Unsere Methode ist effizient, mild und vermeidet die Verwendung toxischer Metalle. Sie erlaubt auch die Differenzierung zwischen aliphatischen und aromatischen Aldehyden und ist kompatibel mit der Anwesenheit diverser funktioneller Gruppen in den jeweiligen Substraten. Schließlich kann die anfallende Iodosobenzoessäure vom Reaktionsgemisch abgetrennt und zu IBX reoxidiert werden.

### Experimentelles

**HYP-Methode:** 2.6 Äquivalente IBX (13 mmol) werden in 10 mL DMSO gelöst (geht man von Aldehyden aus: 1.6 Äquivalente IBX (8 mmol)). Der zu oxidierende Alkohol oder Aldehyd (5 mmol) wird in einer Portion bei Raumtemperatur zugegeben. Nachdem der Alkohol zum Aldehyd oxidiert ist (in den meisten Fällen nach 10–20 min) werden 5 Äquivalente HYP **1** (25 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Ein Ausschluss von Sauerstoff und Wasser ist nicht nötig. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 50 mL halbesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit Diethylether (2 × 30 mL) extrahiert. Die als weißer Niederschlag ausfallende Iodosobenzoessäure wird abfiltriert. Die wässrige Phase wird mit einer 10-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung auf pH 1 eingestellt und mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer 5-proz. KHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die Säure mit Spuren Iodbenzoessäure. Für analytische Zwecke kann das Produkt chromatographisch weiter gereinigt werden.

**NHS-Methode:** Der zu oxidierende Alkohol (5 mmol) wird in 15 mL DMSO gelöst. Anschließend gibt man ein Äquivalent IBX (5 mmol) zu dieser Lösung und lässt die Mischung 1 h bei Raumtemperatur rühren. Zu dem entstehenden Aldehyd werden weitere 1.6 Äquivalente IBX (8 mmol) gegeben. Nun werden 5 Äquivalente *N*-Hydroxysuccinimid (25 mmol) langsam zugegeben, sodass die Lösung sich nicht erwärmt. Gegebenenfalls ist mit einem Wasserbad zu kühlen. Diese Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Isolierung des Aktivesters wird der Mischung 50 mL halbesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugesetzt, dann 5 min gerührt und mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert. Die als weißer Niederschlag ausfallende Iodosobenzoessäure wird abfiltriert. Die organische Phase wird nochmals mit 50 mL 10-proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, danach über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Analytisch reiner Aktivester kann chromatographisch erhalten werden.

Zur Isolierung der Carbonsäure wird die oben beschriebene Reaktionslösung mit 50 mL 1N NaOH versetzt und so lange gerührt, bis eine klare

Lösung entsteht. Diese wird mit 50 mL Diethylether gewaschen und anschließend mit 2N HCl auf pH 1 eingestellt. Nun wird das Produkt mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit 5-proz. KHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Carbonsäure erfolgt durch Säulenchromatographie.

Eingegangen am 26. April 2002 [Z19182]

- [1] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Kranich, Y. Zhong, K. Sugita, N. Zou, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 208–212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 202–206.
- [2] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. Zhong, J. Vega, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2625–2629, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2525–2529.
- [3] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183–3185.
- [4] K. C. Nicolaou, Y. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596–7597; K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1035–1038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993–996.
- [5] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
- [6] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272–7276.
- [7] M. Mülbaier, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4530–4532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4393–4394.
- [8] G. Sorg, A. Mengel, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4395–4397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4532–4535.
- [9] Die Aktivester wurden mit <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und hochauflösender Massenspektrometrie identifiziert.
- [10] Die optische Reinheit der geschützten  $\alpha$ -Aminosäuren wurde nach Abspaltung der Schutzgruppe mit chiraler HPLC (Säule: Chirobiotic T (250 × 4.6 mm) Astec/ici, Eluens: 30 % EtOH/70 % bidestilliertes H<sub>2</sub>O, Fluss: 0.4 mL min<sup>-1</sup>) bestimmt.
- [11] M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564–2566.
- [12] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.
- [13] G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Science* **2000**, *287*, 1636–1639.
- [14] H. Tohma, S. Takizawa, T. Maegawa, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1362–1364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1306–1308.

## Palladium-katalysierte Kupplung von Alkylchloriden mit Grignard-Reagentien\*\*

Anja C. Frisch, Nadim Shaikh, Alexander Zapf und Matthias Beller\*

Metallorganische Kreuzkupplungen erwiesen sich in den letzten Jahren als äußerst nützlich für die Synthese von organischen Grundbausteinen sowie pharmazeutischen und agrochemischen Wirkstoffen. Die gegenwärtige Forschung auf diesem Gebiet zielt auf die katalytische Aktivierung und Funktionalisierung von C-Cl-Gruppen sowohl für den Labor-

[\*] Prof. Dr. M. Beller, Dipl.-Chem. A. C. Frisch, M. Sc. N. Shaikh, Dr. A. Zapf  
Institut für Organische Katalyseforschung  
an der Universität Rostock e.V. (IfOK)  
Buchbinderstraße 5–6, 18055 Rostock (Deutschland)  
Fax: (+49) 381-466-9324  
E-mail: matthias.beller@ifok.uni-rostock.de

[\*\*] Wir danken Frau C. Fuhrmann für ihre hervorragende technische Unterstützung sowie der Firma OMG für eine Spende von Palladiumverbindungen.