

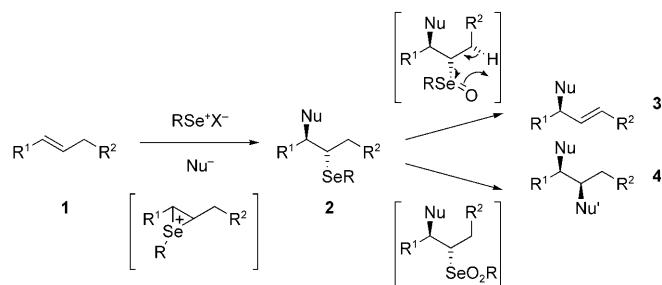
Grüne Chemie mit Selenreagentien: Entwicklung effizienter katalytischer Reaktionen

Diana M. Freudendahl, Stefano Santoro, Sohail A. Shahzad, Claudio Santi* und Thomas Wirth*

Cyclisierungen · Homogene Katalyse · Oxidationen · Selen

Organische Reaktionen mit Selenverbindungen haben sich in den vergangenen Jahren rasch entwickelt, und es sind bereits umfassende Aufsätze über dieses Gebiet veröffentlicht worden.^[1] Der Einsatz von Selenkatalysatoren in der organischen Synthese ist jedoch neu. In diesem Highlight beleuchten wir neue Entwicklungen in der Organoselenkatalyse, insbesondere den Einsatz von Selenelektronophilen oder Selenkatalysatoren bei Carbonylierungen sowie bei Oxidationen von Alkenen und Carbonylverbindungen. Auf den Einsatz von Selenliganden in metallkatalysierten Reaktionen wird hier nicht eingegangen, da dieses Thema bereits kürzlich in einem Übersichtsartikel behandelt wurde.^[1f] Das Potenzial von Selenverbindungen als Mimetika von Selenoenzymen kann ebenfalls nicht im Rahmen dieses Highlights angesprochen werden.^[2] Wir konzentrieren uns stattdessen auf den katalytischen Einsatz von Selenelektronophilen in Selenenylierungen und Halogenierungen sowie die Verwendung von Perseleninsäuren bei der katalytischen Oxidation verschiedener Substrate.

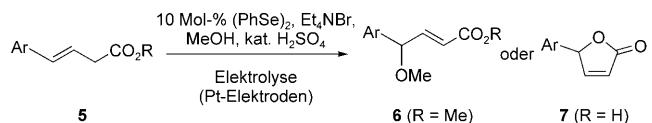
Alkene **1** können mit Selenelektronophilen auf vielseitige Weise funktionalisiert werden. Um den stöchiometrischen Einsatz von Selenreagentien zu vermeiden, suchte man nach entsprechenden katalytischen Methoden. Eine Sequenz aus Selenenylierung und Deselenenylierung umfasst zwei Schritte: Der Selenfunktionalisierung folgt eine Oxidation des Selenatoms in **2**, was eine Regenerierung des Reagens durch β -Eliminierung zu **3** oder durch Substitution zu **4** ermöglicht (Schema 1). Zur Aktivierung des Selens in **2** können unterschiedliche Reagentien Verwendung finden. Ein oft genutzter Ansatz ist die Oxidation mit Peroxodisulfaten.^[3] Das Oxidationsmittel ist zunächst für die Erzeugung des Selenelektron-



Schema 1. Selenenylierung von Alkenen mit nachfolgender Eliminierung oder Substitution.

phils aus den entsprechenden Diseleniden verantwortlich; anschließend wird das Selenatom in **2** oxidiert, was eine Regeneration des Katalysators ermöglicht. Diese Strategie hat sich für Funktionalisierungen wie Hydroxylierungen, Alkoxylierungen und Cyclisierungen als nützlich erwiesen. Mit enantiomerenangereicherten Diseleniden können hohe Stereoselektivitäten erzielt werden.^[3]

Bei einer elektrochemischen Reaktion ist, in Abhängigkeit von Substrat **5**, entweder eine Additions-Eliminierungs-Sequenz zu **6** oder eine Cyclisierungs-Eliminierungs-Sequenz zu **7** möglich (Schema 2).^[4] Diese Sequenz wird durch die



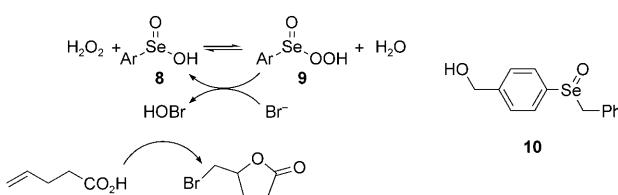
Schema 2. Elektrochemische Selenenylierungs-Eliminierungs-Sequenz.

[*] Dr. S. Santoro, Prof. Dr. C. Santi
Chimica e Tecnologia del Farmaco
Università degli Studi di Perugia
Via del Liceo 1 06100 Perugia (Italien)
Fax: (+39) 075-585-5116
E-Mail: santi@unipg.it
D. M. Freudendahl, S. A. Shahzad, Prof. Dr. T. Wirth
School of Chemistry, Cardiff University
Park Place, Cardiff CF10 3AT (Großbritannien)
Fax: (+44) 29-2087-6968
E-Mail: wirth@cf.ac.uk
Homepage: <http://www.cardiff.ac.uk/chemistry/contactsandpeople/academicstaff/wirth.html>

anodische Oxidation von Bromid zu Brom eingeleitet. Dieses reagiert mit einem Diselenid zum Selenenylbromid, das anschließend für die Selenfunktionalisierung verantwortlich ist. Die nachfolgende Eliminierung über eine vierwertige Selenverbindung führt zu den Produkten **6** oder **7** und regeneriert das Selenenylbromid. Ebenso können hypervalente Iodverbindungen wie [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol als Oxidationsmittel in Kombination mit katalytischen Mengen Diselenid (5 Mol-%) zur effizienten Cyclisierung ungesättigter Carbonsäuren **5** ($R = H$) zu den entsprechenden Butenoliden **7** in Ausbeuten bis zu 95 % eingesetzt werden.^[5] Bei einer von

Diseleniden katalysierten Dihydroxylierung von Alkenen zu Diolen des Typs **4** ($\text{Nu} = \text{Nu}' = \text{OH}$) mit Ammoniumperoxodisulfat als Oxidationsmittel sind beide Nucleophile Hydroxygruppen.^[6]

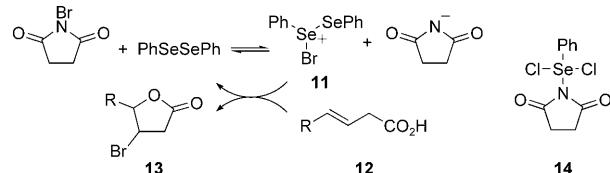
Arylseleninsäuren **8**^[7] wie auch Selenoxide^[8] können als Katalysatoren für die Oxidation von Bromid zu Hypobromit oder Brom mit Wasserstoffperoxid in Zwei-Phasen-Systemen eingesetzt werden. Am Mechanismus beteiligt sind die für die Oxidation von Bromid verantwortlichen Perseleninsäuren **9** (Schema 3). Mit dem Katalysator **8** können Bromcyclisierungen ungesättigter Säuren oder Alkohole in der Gegenwart von Natriumbromid und Wasserstoffperoxid in hohen Ausbeuten durchgeführt werden. Analog können aktivierte aromatische Verbindungen elektrophil bromiert werden.



Schema 3. Selen-katalysierte Oxidation von Bromid in Bromlactonisierungen.

Detty und Mitarbeiter konnten zeigen, dass dendrimere Polyphenylselenide die Oxidation von Bromid mit Wasserstoffperoxid für nachfolgende Reaktionen mit Alkenen katalysieren können.^[9] Ein Dendrimer mit zwölf PhSe-Gruppen zeigte einen autokatalytischen Effekt der Selengruppen, wodurch eine Turnover-Zahl von >60 000 erreicht wurde. Die Reaktion wird durch eine bei einer nichtkatalytischen Hintergrundreaktion erzeugtes Bromoniumion eingeleitet.^[10] Kürzlich hat die gleiche Arbeitsgruppe gezeigt, dass das leicht zurückgewinnbare Selenoxid **10** in einem halogendurchlässigen Xerogel eingeschlossen werden kann und als effizienter Katalysator für Bromierungen von Arenen oder für Bromlactonisierungen eingesetzt werden kann.^[11]

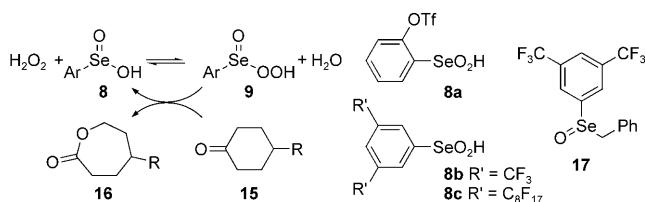
N-Halogensuccinimide wie *N*-Bromsuccinimid (NBS) und *N*-Chlorsuccinimid (NCS) können ebenfalls als Halogenquellen für Organoselen-katalysierte Reaktionen verwendet werden. Die Selenkatalysatoren erhöhen die Elektrophilie der oxidierten Halogenverbindungen; dementsprechend verlaufen diese Reaktionen über elektrophile Halogenierungen. Tunge und Mitarbeiter haben über Halogenlactonisierungen,^[12a,b] über α -Halogenierungen von Ketonen^[12c] sowie über allylische Halogenierungen berichtet.^[12d] Es zeigte sich, dass Diphenyldiselenid der aktivste und selektivste Katalysator der Bromlactonisierung von **12** zu **13** mit NBS ist (Schema 4).^[12a] NBS wird dabei durch einen nucleophilen Angriff von Diphenyldiselenid aktiviert. Es wurde vorgeschlagen, dass die Selen-Selen-Bindung während der Reaktion mit NBS nicht gespalten wird. Die oxidierte Selenverbindung **11** kann anschließend das Alken cyclisieren und bleibt während der Lactonbildung an das Brom koordiniert.



Schema 4. Selen-katalysierte Bromlactonisierung. R = H, Ph, Alkyl.

Auf ähnliche Weise wird die Chlorierung von β -Ketoestern mit NCS durch 5 Mol-% PhSeCl über ein reaktives, tetrakoordiniertes Intermediat **14** katalysiert.^[12c] Die Chemospezifität der Chlorierung α,β -ungesättigter Ketone kann durch das Lösungsmittel gesteuert werden und führt, nach der Eliminierung der Seleneinheit, entweder zu Allylchloriden oder zu Vinylchloriden.^[12] Polymergebundene Selenenylbromide wurden ebenfalls für effiziente allylische Chlorierungen verwendet.^[13] Kürzlich gelang auch die Synthese von Iodhydrinen aus Alkenen mit *N*-Iodsuccinimid und Wasser durch Katalyse mit Diphenyldiselenid.^[14]

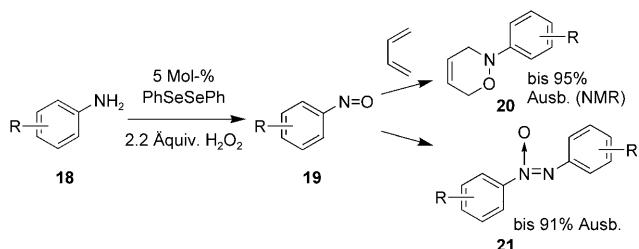
Organische Persäuren sind Standardreagentien für die Baeyer-Villiger-Oxidation. Allerdings ist ihre Synthese unter Sicherheitsaspekten bedenklich, und als Abfall anfallende Säuren müssen nach der Reaktion entsorgt werden. Hier bietet der Einsatz von Wasserstoffperoxid zusammen mit einem Katalysator eine saubere Alternative. Vor kurzem haben Ichikawa und Mitarbeiter die Seleninsäure **8a** als Katalysator der Baeyer-Villiger-Oxidation entdeckt.^[15] Die Reaktion mit Wasserstoffperoxid erzeugt die entsprechende Persäure **9**, die anschließend mit Ketonen **15** in hohen Ausbeuten zu Lactonen **16** reagiert (Schema 5).



Schema 5. Durch Seleninsäuren katalysierte Baeyer-Villiger-Oxidation.

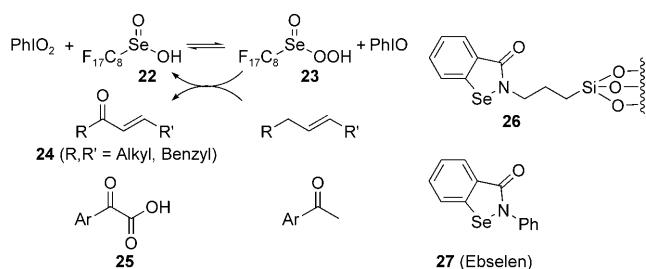
Die Synthese der 3,5-Bis(perfluoralkyl)phenylseleninsäuren **8b** und **8c** als rezyklierbare Katalysatoren für Oxidationen mit Wasserstoffperoxid wurde von Sheldon und Mitarbeitern beschrieben.^[16] Diese Katalysatoren können bei Oxidationen unter Ein- bis Drei-Phasen-Bedingungen eingesetzt werden. Baeyer-Villiger-Reaktionen, Oxidationen von Aldehyden zu Carbonsäuren und sogar Spaltungen von 1,2-Dicarbonylverbindungen wurden beschrieben. Versuche einer asymmetrischen Baeyer-Villiger-Oxidation mithilfe chiraler Organoselenkatalysatoren waren mit geringen Selektivitäten (e.r. bis 60:40) wenig erfolgreich.^[17] Arylalkylselenide wie **17** lassen sich ebenfalls als Präkatalysatoren in Baeyer-Villiger-Oxidationen einsetzen.^[18] **17** kann auch zur Epoxidierung von Alkenen herangezogen werden. Aus Diphenyldiselenid und Wasserstoffperoxid hergestellte Perseleninsäuren können zur Oxidation primärer aromatischer Amine **18** zu den aromatischen Nitrosoverbindungen **19** ver-

wendet werden.^[19] Die Nitrosoverbindungen **19** können in einer Diels-Alder-Eintopfreaktion mit konjugierten Dienen zu Oxazinen **20**^[19a] reagieren oder zur einfachen und effizienten Synthese von Azoxyarenen **21** eingesetzt werden (Schema 6).^[19b]



Schema 6. Durch Perseleninsäuren katalysierte Synthese von Nitrosoverbindungen **19**.

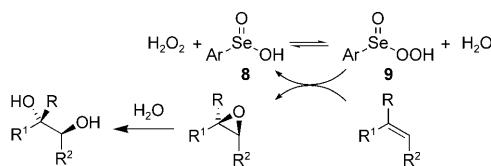
Die leicht zugängliche fluorierte Seleninsäure **22** wurde von Crich und Zou als Katalysator für allylische Oxidationen eingesetzt. So konnten α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen **24** in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 7).^[20a]



Schema 7. Perseleninsäure katalysiert allylische Oxidationen und die Oxidation von Ketonen.

Ein aktueller Beitrag beschreibt die Verwendung des gleichen Katalysators für die effiziente Oxidation von Arylalkylketonen zu Ketosäuren **25**. Sogar benzylische Methylengruppen können zu den entsprechenden Ketonen oxidiert werden.^[20b] Die stark elektronenarme Seleninsäure ist einfach handhabbar und ein effizienter Katalysator in Kombination mit hypervalenten Iodagentien als Oxidationsmitteln. Der festphasengebundene Organoselenkatalysator **26** ist leicht abtrennbar und wurde zur Oxidation von Alkylarenen, aromatischen Aldehyden und Sulfoxiden mit *tert*-Butylhydroperoxid als Oxidationsmittel eingesetzt.^[21] Die Reaktion und Selektivitäten sind ähnlich wie jene mit Ebselen (**27**), einem der etablierten Organoselenkatalystoren.

Die Katalyse von Epoxidierungen mit Selenverbindungen ist bereits länger bekannt,^[22] allerdings wurde die Kombination mit einer nachfolgenden Ringöffnung zu Diolen erst kürzlich entwickelt.^[23] Das Alken wird mithilfe der Perseleninsäure epoxidiert und das Epoxid anschließend in einer S_N2 -Reaktion geöffnet (Schema 8). Die Stereokontrolle hängt bei dieser Reaktion von den sterischen und elektronischen Eigenschaften des Substrates ab. Die Reaktionen, die



Schema 8. Dihydroxylierung von Alkenen über Epoxidierung, katalysiert mit Perseleninsäuren. $R = \text{Ph, Me, } n\text{Pr}$; $R^1 = \text{H, Ph, Me}$; $R^2 = \text{H, Me, } n\text{Pr}$.

Selendioxid nutzen, zeigen keine Beeinträchtigung durch andere funktionelle Gruppen im Substrat.

Diese aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der Selenkatalyse demonstrieren, dass sich noch immer alternative Strategien zur einfachen Funktionalisierung von Substraten finden lassen.

Online veröffentlicht am 2. Oktober 2009

- [1] a) P. L. Beaulieu, R. Déziel in *Organoselenium Chemistry: A Practical Approach* (Hrsg.: T. G. Back), Oxford University Press, Oxford, **1999**, S. 35–66; b) T. Wirth, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1–28; c) „Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis“: (Hrsg.: T. Wirth), *Top. Curr. Chem.* **2000**, 208; d) T. Wirth, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3890–3900; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3740–3749; e) T. Wirth in *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Vol. 9 (Hrsg.: R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos), Elsevier, Oxford **2006**, S. 457–500; f) A. L. Braga, D. S. Lüdtke, F. Vargas, R. C. Braga, *Synlett* **2006**, 1453–1466; g) D. M. Browne, T. Wirth, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1893–1903; h) D. M. Freudenthal, S. A. Shahzad, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649–1664.
- [2] B. K. Sarma, G. Muges, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 965–974.
- [3] a) M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1165–1167; b) M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, L. Bagnoli, C. Santi, *Synlett* **1993**, 798–800; c) S. Fukuzawa, K. Takahashi, H. Kato, H. Yamazaki, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7711–7716; d) T. Wirth, S. Häuptli, M. Leuenberger, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 547–550; e) M. Tiecco, L. Testaferri, F. Marini, C. Santi, L. Bagnoli, A. Temperini, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 747–757; f) M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, C. Tomassini, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1118–1124.
- [4] O. Niyomura, M. Cox, T. Wirth, *Synlett* **2006**, 251–254.
- [5] D. M. Browne, O. Niyomura, T. Wirth, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3169–3171.
- [6] C. Santi, M. Tiecco, L. Testaferri, C. Tomassini, S. Santoro, G. Bizzoca, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 956–960.
- [7] M. D. Drake, M. A. Bateman, M. R. Detty, *Organometallics* **2003**, 22, 4158–4162.
- [8] M. A. Goodman, M. R. Detty, *Organometallics* **2004**, 23, 3016–3020.
- [9] C. Francavilla, M. D. Drake, F. V. Bright, M. R. Detty, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 57–67.
- [10] M. D. Drake, F. V. Bright, M. R. Detty, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12558–12566.
- [11] S. M. Bennett, Y. Tang, D. McMaster, F. V. Bright, M. R. Detty, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6849–6852.
- [12] a) S. R. Mellegaard, J. A. Tunge, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8979–8981; b) S. R. Mellegaard-Waetzig, C. Wang, J. A. Tunge, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7191–7198; c) C. Wang, J. Tunge, *Chem.*

- Commun.* **2004**, 2694–2695; d) J. A. Tunge, S. R. Mellegaard, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1205–1207.
- [13] A. F. Barrero, J. F. Quílez del Moral, M. M. Herrador, M. Cortés, P. Arteaga, J. V. Catalán, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5811–5814.
- [14] I. Carrera, M. C. Brovetto, G. A. Seoane, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7849–7852.
- [15] H. Ichikawa, Y. Usami, M. Arimoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8665–8668.
- [16] a) G.-J. ten Brink, J. M. Vis, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2429–2433; b) G.-J. ten Brink, J. M. Vis, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Tetrahedron* **2002**, 58, 3977–3983.
- [17] Y. Miyake, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 2233–2237.
- [18] M. A. Goodman, M. R. Detty, *Synlett* **2006**, 1100–1104.
- [19] a) D. Zhao, M. Johansson, J.-E. Bäckvall, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4431–4436; b) C. Gebhardt, B. Priewisch, E. Irran, K. Rück-Braun, *Synthesis* **2008**, 1889–1894.
- [20] a) D. Crich, Y. Zou, *Org. Lett.* **2004**, 6, 775–777; b) D. Crich, Y. Zou, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3309–3311.
- [21] H. Wójtowicz, G. Soroko, J. Mlochowski, *Synth. Commun.* **2008**, 38, 2000–2010.
- [22] a) B. Betzemeier, F. Lhermitte, P. Knochel, *Synlett* **1999**, 489–491; b) G.-J. ten Brink, B. C. M. Fernandez, M. C. A. van Vliet, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 224–228.
- [23] a) P. Gogoi, S. D. Sharma, D. Konwar, *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 249–252; b) S. Santoro, C. Santi, M. Sabatini, L. Testaferri, M. Tiecco, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2881–2884.