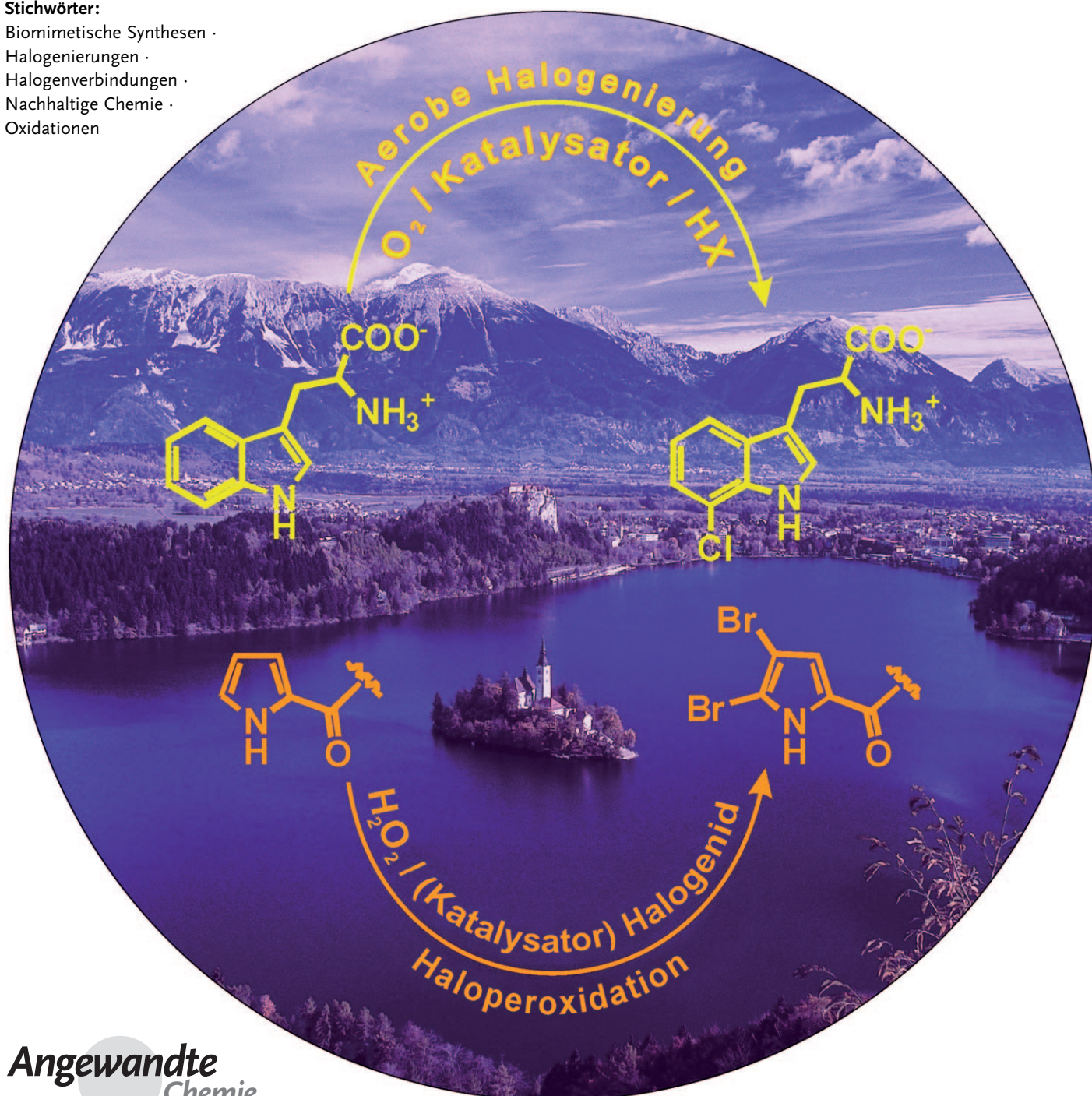


Oxidative Halogenierungen mit umweltschonenden Oxidationsmitteln: Sauerstoff und Wasserstoffperoxid

Ajda Podgoršek, Marko Zupan und Jernej Iskra*

Stichwörter:

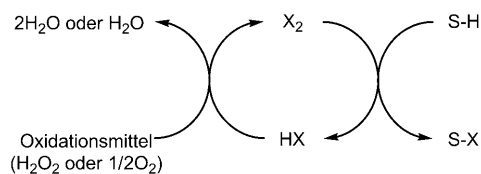
Biomimetische Synthesen ·
Halogenierungen ·
Halogenverbindungen ·
Nachhaltige Chemie ·
Oxidationen



Eine organische Chemie ohne Organohalogenverbindungen und die zur Synthese benötigten molekularen Halogene ist schwer vorstellbar. Die Reaktivitäten der Halogene unterscheiden sich beträchtlich, und während Iod im Allgemeinen einer Aktivierung bedarf, sind die anderen Halogene äußerst reaktive und mithin auch gefährliche Chemikalien. Um den direkten Umgang mit Halogenen zu vermeiden, wurden diverse modifizierte Reagentien entwickelt (N-Brom- und N-Chlorsuccinimid, Selectfluor...), zu deren Herstellung aber wiederum Halogene verwendet werden und deren Anwendung stets mit einer schlechten Atomökonomie verbunden ist. Eine bessere Strategie, die auf der Grundlage biomimetischer Forschungen an natürlichen oxidativen Halogenierungen entworfen wurde, besteht darin, das Halogenierungsreagens *in situ* unter sauren Bedingungen aus Halogenidsalzen zu erzeugen. Das Ergebnis einer solchen Reaktion ist eine Halogenierung mit 100 % Halogenatomökonomie. Als Oxidationsmittel für die Oxidation des Halogenids bieten sich Wasserstoffperoxid und Sauerstoff an.

1. Einleitung

Der Forschung dient die Natur seit jeher als Inspirationsquelle, etwa in der Entwicklung intelligenter Systeme bis hin zur Erfindung neuer Bauelemente. Auch die organische Chemie stellt hier kein Ausnahme dar, obgleich wir noch längst nicht soweit sind, komplexe und chirale Moleküle mit der gleichen Effizienz wie die Natur herstellen zu können. Ein Beispiel sind Halogenierungen: Halogenierte organische Verbindungen spielen eine sehr wichtige Rolle in der Chemie, ob als Ausgangsverbindungen oder Zwischenstufen in der Synthese, als gezielt entworfene Vorstufen in der Materialchemie, als Industriechemikalien oder als biologisch aktive Verbindungen.^[1–3] In der Natur finden wir zumeist elektrophile Halogenierungen, die über die oxidative Halogenierung einer durch katalytische Oxidation aus einem Halogenid gebildeten Halogenierungsspezies verlaufen. (Ausgenommen sind Fluorierungen, wegen der äußerst schwierigen Oxidation des Fluorids.) Im Labor werden Halogenierungen dagegen mit gefährlichen, giftigen und ätzenden molekularen Halogenen ausgeführt, oftmals noch in halogenierten Lösungsmitteln. Ein steigendes Umweltbewusstsein, zusammen mit einem immer besseren Verständnis der oxidativen Halogenierung in biologischen Systemen hat zu enormen Forschungsbemühungen auf dem Gebiet der oxidativen Halogenierungen geführt.



Schema 1. Oxidative Halogenierungen mit H_2O_2 oder O_2 .

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	8577
2. Metallkatalysierte oxidative Halogenierungen mit Wasserstoffperoxid	8578
3. Nichtkatalysierte oxidative Halogenierungen mit Wasserstoffperoxid	8584
4. Aerobe oxidative Halogenierungen	8594
5. Zusammenfassung und Ausblick	8599

Mit Blick auf eine nachhaltige Chemie^[4,5] sind Wasserstoffperoxid und Sauerstoff die besten Oxidationsmittel, da sie als einziges Nebenprodukt einer Oxidation Wasser produzieren (Schema 1). Diese Reaktion findet industriell breite Anwendung bei der Herstellung von Vinylchlorid, wobei das als Abfall bei der Isocyanat-Produktion anfallende HCl durch Überleitung über einen Cu^{II} -Katalysator mit Sauerstoff und Ethylen in der Gasphase bei einer Temperatur von über 200°C regeneriert wird.^[6] In der Literatur werden zahlreiche oxidative Halogenierungsmethoden beschrieben, bei denen vorhandenes HX durch verschiedenste Oxidationsmittel wie Metalle, Persulfate oder hypervalente Iodverbindungen regeneriert wird. Eine kürzlich erschienene Übersicht vergleicht unterschiedliche Methoden der Alken-Dibromierung – mit modifizierten (*N*-Bromsuccinimid) und trägergestützten Reagentien (vor allem Pyridiniumperbromiden) und durch oxidative Halogenierung – mit der Dibromierung mit Br_2 in CHCl_3 unter Gesundheits-, Umwelt- und Sicherheitsaspekten (Abbildung 1).^[7] Was nur die Menge des erzeugten Abfalls betrifft, bleibt die Dibromierung mit Brom unerreicht, allerdings sind die oxidativen Halogenierungen mit H_2O_2 oder Luft durchaus konkurrenzfähig. Um ein vollständigeres Bild zu erhalten, müssen weitere Faktoren in Betracht gezogen werden, z. B. die Herkunft der Ausgangsstoffe, die Art der Abfälle, Sicherheitsaspekte usw. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, durch oxidative Halogenierungen nur ein Halogenatom in das Molekül einzuführen und das entstehende HBr durch Oxidation zu regenerieren (Schema 1).

[*] Dr. A. Podgoršek, Prof. M. Zupan, Dr. J. Iskra
Laboratory of Organic and Bioorganic Chemistry, Department of
Physical and Organic Chemistry, „Jožef Stefan“ Institute, Jamova 39,
1000 Ljubljana (Slowenien)
Fax: (+386) 1-4773-822
http://www.ijs.si/ijsw/Physical_and_Organic_Chemistry_K3/Iskra
E-Mail: jernej.iskra@ijs.si

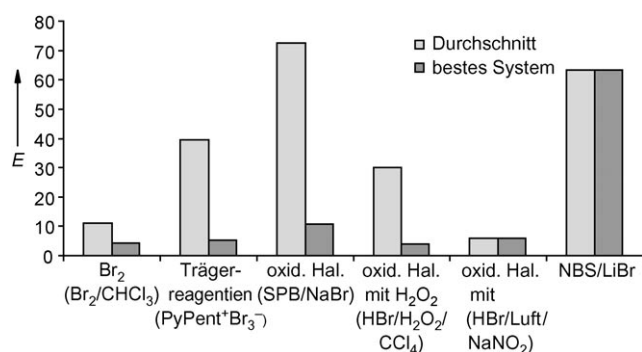


Abbildung 1. Vergleich des Umweltfaktors *E* (kg Abfall pro kg Produkt) für die Dibromierung von Alkenen, berechnet mit EATOS. Die Methode mit dem niedrigsten *E*-Faktor ist jeweils in Klammern angegeben.^[7–12] (Eine Liste von Abkürzungen findet sich am Ende des Aufsatzes.)

Dieser Aufsatz fasst den aktuellen Stand auf dem Gebiet der oxidativen Halogenierungen mit Wasserstoffperoxid und Sauerstoff mit einem Schwerpunkt auf der Entwicklung neuer Katalysatoren und nicht-katalytischer Reaktionssysteme zusammen.

2. Metallkatalysierte oxidative Halogenierungen mit Wasserstoffperoxid

2.1. Biologische Halogenierungen und biomimetische Ansätze

Die Zahl der bekannten natürlichen Organohalogenverbindungen ist im Verlauf der letzten Jahrzehnte enorm angestiegen. Vor 50 Jahren waren weniger als 30 Verbindungen bekannt, heute sind es mehr als 4500 (etwa 120 Iod-, 2100 Brom-, 2300 Chlor- und 30 Fluorverbindungen).^[13–15] Auch unser Verständnis der biologischen Halogenierungen hat sich fortentwickelt, und mehrere Haloperoxidasen mit verschiedenen Cofaktoren (Häm-haltigen, Vanadium-haltigen, metallfreien usw.) sind entdeckt worden.^[14,15] Die erste halogenierende Spezies, die in einem biologischen System entdeckt wurde, ist das Häm-abhängige Enzym Chloroperoxidase (isoliert aus dem Pilz *Caldariomyces fumago*), das Wasserstoffperoxid und Chlorid-Ionen zur „elektrophilen“ Chlorierung heranzieht.^[16,17] Bis heute ist Chloroperoxidase aus *Caldariomyces fumago* das am besten untersuchte Halogen-

nierungsenzym. Die Verwendung von Enzymen stellt möglicherweise immer noch den effizientesten und umweltschonendsten Ansatz für Halogenierungen dar, eine großtechnische Anwendung ist wegen der geringen Stabilität der Haloperoxidasen (Zerstörung durch H₂O₂ oder organisches Lösungsmittel) jedoch nie verwirklicht worden.^[18] Generell müssen solche enzymatischen Reaktionen in verdünnten Lösungsmittelgemischen aus wässrigem Puffer und organischem Lösungsmittel durchgeführt werden, was sie ökonomisch unattraktiv macht. Es gab zahlreiche Versuche, das Problem der geringen Enzymstabilität zu umgehen, z.B. durch kontinuierliche Zugabe des H₂O₂ in niedrigen Konzentrationen^[19] oder durch In-situ-Bildung von H₂O₂.^[20] Die Verwendung von *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) anstelle von H₂O₂ hat sich in einigen Fällen bewährt.^[21] In anderen Fällen wurden Polymere^[22] und Antioxidantien^[23] zugesetzt oder Lösungsmittelgemische mit ionischen Flüssigkeiten^[24,25] sowie ternäre Systeme^[26] verwendet. Die Immobilisierung von Haloperoxidasen auf Festphasenträgern erhöht die Stabilität des Enzyms und ermöglicht eine einfache Rückgewinnung.^[27] Ein vielversprechender Ansatz ist die biologische Halogenierung mit FADH₂-abhängigen Halogenasen, die Sauerstoff als Oxidationsmittel verwenden. In natürlichen Systemen ist dies der am weitesten verbreitete Halogenierungsweg (außer bei Fluorierungen, wegen des hohen Oxidationspotentials von F⁻).^[15,28–31]

Besonders interessant ist die Frage nach der eigentlichen katalytischen Spezies im aktiven Zentrum der Haloperoxidasen, denn trotz umfangreicher mechanistischer Studien sind diese aktiven halogenierenden Zwischenstufe noch immer unbekannt. Eine Reihe von Hypothesen wurde erstellt, z.B. die Bildung molekularer Halogene, hypohalogenierter Säuren oder von Strukturen, bei denen das Halogen über Sauerstoff an ein Metallzentrum gebunden ist (Metall-OX). Allerdings wiesen Rothenberg und Clark auf die Schwierigkeit hin, die tatsächlichen Reaktionsbedingungen des enzymatischen Vorgangs zu erfassen.^[32] Zudem reagieren Metallzentren wie Eisen-, Vanadium- und Molybdänzentren mit Wasserstoffperoxid auf verschiedensten Reaktionswegen, je nach Konzentration, pH-Wert, Art der Liganden usw.

Trotz allem hat die Erforschung der biologischen Halogenierungen ganz generell das Interesse an oxidativen Halogenierungen befördert und die Entwicklung zahlreicher, auch nachhaltiger Synthesemethoden mit unterschiedlichen Katalysatoren, Oxidationsmitteln und Reaktionsmedien nach sich gezogen.



Ajda Podgoršek studierte Chemie an der Universität von Ljubljana und promovierte dort 2009 in organischer Chemie unter der Anleitung von Dr. Jernej Iskra. Ihr Hauptforschungsinteresse gilt der Halogenierung von organischen Molekülen mit besonderem Augenmerk auf nachhaltigen Syntheseverfahren. Sie ist derzeit Postdoktorandin bei Prof. A. A. H. Pádua und Dr. M. F. Costa-Gomes an der Universität Blaise Pascal in Clermont-Ferrand.



Marko Zupan, geboren 1947 in Ljubljana, promovierte 1974 an der Universität von Ljubljana und ist dort Professor für organische Chemie an der Fakultät für Chemie und Chemische Technologie. Er ist einer der Wegbereiter der modernen Organohalogenchemie, die nach wie vor zu seinen Hauptforschungsgebieten zählt. Außerdem befasst er sich mit polymergebundenen Reagentien und Katalysatoren, Photochemie und „grüner“ organischer Chemie.

2.2. Vanadium- und Molybdänkomplexe als funktionelle Mimetika der Vanadiumbromperoxidase





Neben den Häm-abhängigen Haloperoxidasen bilden Vanadium-abhängige Haloperoxidasen eine weitere wichtige Gruppe halogenierender Enzyme. Ihre Reaktionsmechanismen in enzymatischen und biomimetischen Reaktionen sind ausführlich untersucht worden. Interessanterweise behält Vanadium während der Reaktion seinen Oxidationszustand bei, wird allerdings durch die Einwirkung von H_2O_2 in verschiedene Peroxo-Komplexe umgewandelt. Die Struktur der halogenierenden Spezies ist nach wie vor unbekannt, etliche Befunde deuten aber darauf hin, dass HOBr oder sogar V-OB-Verbindungen beteiligt sind.^[33–37] Zahlreiche biomimetische Studien dienten vor allem der Aufklärung der biologischen Reaktionsmechanismen, führten aber auch zur Entwicklung von Vanadium-Katalysatoren für die oxidative Halogenierung mit H_2O_2 . Die verbreitetsten Katalysatoren sind NH_4VO_3 und V_2O_5 .

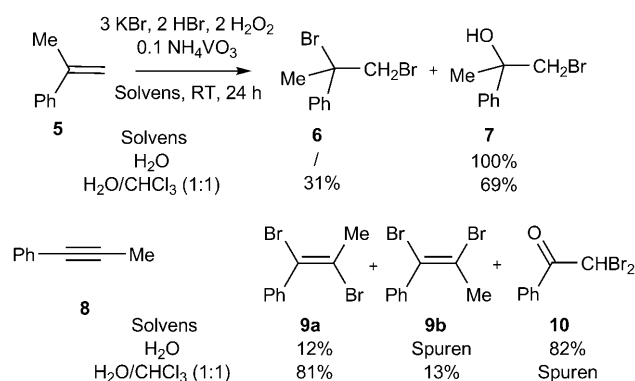
Ammoniumvanadat(V) erwies sich als ein wirksamer Katalysator in der oxidativen Halogenierung, wenn die Reaktion mit 30 % wässrigem H_2O_2 und Kaliumhalogenid in einem MeCN/ H_2O -Lösungsmittelgemisch und einem konstant gehaltenen pH-Wert von 5 (durch Zugabe von verdünnter Perchlorsäure) ausgeführt wurde (Tabelle 1).^[38] Die meisten in der Literatur beschriebenen Beispiele betreffen die Bromierung elektronenreicher Arene unter Bildung mittlerer Ausbeuten der Bromverbindungen. Bislang wurde nur ein Beispiel einer Chlorierungsreaktion beschrieben. Die Reaktion zeigt eine bemerkenswerte *ortho*-Selektivität. Weder mit $\text{VO}(\text{SO}_4)$ noch V_2O_5 gelang unter ansonsten gleichen Bedingungen eine Halogenierung dieser Substrate. Bei der Bromierung von 1,3,5-Trimethoxybenzol in Wasser wurden nur 10 % des monobromierten Produkts erhalten, während die gleiche Reaktion in MeCN/ H_2O eine Ausbeute von 90 % ergab.^[38] Außer der Verwendung von sauren Lösungsmitteln oder eines Puffers ist der Einsatz einer Säure eine weitere Möglichkeit, um die Reaktion unter sauren Bedingungen durchzuführen. In einem Fall wurde z.B. HBr verwendet, wobei allerdings als Bromquelle ein Bromidsalz zugesetzt wurde. In Wasser als Lösungsmittel (0.24 Gew.-% H_2O_2) wurde Anisol (**1d**) in gleiche Anteile Monobromanisol (**3d**) und Dibromanisol (**4d**) umgesetzt, während in einem Zweiphasensystem aus $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ bevorzugt **3d** erhalten wurde (Tabelle 1).^[39]



Jernej Iskra promovierte 1998 in organischer Chemie an der Universität von Ljubljana bei Prof. M. Zupan und arbeitete anschließend am Laboratorium für Organische und Bioorganische Chemie am Jožef-Stefan-Institut (JSI). Von 2000 bis 2002 verbrachte er ein Postdoktorat (Marie-Curie-Stipendium) bei Dr. J. P. Bégue an der Universität Paris XI. Danach kehrte er an das JSI zurück, wo er heute über Halogenierungen und oxidative Reaktionen mit Schwerpunkt auf der Chemie organischer Peroxide forscht.

Tabelle 1: Vanadium(V)-katalysierte oxidative Halogenierung von Arenen.

		$\text{KX} / 1.1\text{--}2.5 \text{ H}_2\text{O}_2 / \text{Katalysator}$ $\text{Solvens} / \text{Säure} / \text{RT, 20-24h}$						
R ¹	R ²	KX	Kat. [Mol-%]	Säure	Solvens ^[a]	Ausbeuten [%]		
						2	3	4
NH ₄ VO ₃								
1a	OMe	OMe	2 KCl	10	HClO ₄ ^[b]	A	45	
1a	OMe	OMe	2 KBr	5	HClO ₄ ^[b]	A	65	
1b	OH	OH	2 KBr	10	HClO ₄ ^[b]	A	37	
1c	secBu	H	2 KBr	10	HClO ₄ ^[b]	A	15	
1d	OMe	H	3 KBr	10	2 HBr	B	94	
1d	OMe	H	3 KBr	10	2 HBr	H ₂ O	48	48
V ₂ O ₅								
1d	OMe	H	1 KBr	1	1 HBr	H ₂ O	68	
1d	OMe	H	1 KBr	2.5	8.4 AcOH	H ₂ O	30	
1d	OMe	H	1 KBr	1.5	0.5 H ₂ SO ₄	H ₂ O	79	6
1e	OH	H	1 KBr	3	0.5 H ₂ SO ₄	H ₂ O	62	28
1f	Me	H	1 KBr	2	0.5 H ₂ SO ₄	H ₂ O	58	2
1g	Et	H	1 KBr	2	0.5 H ₂ SO ₄	H ₂ O	21	2



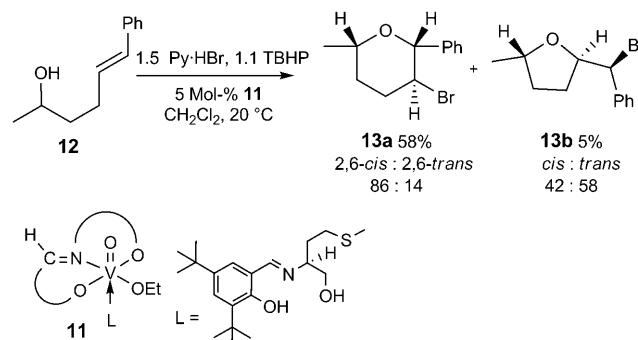
Schema 2. Der Einfluss des Reaktionsmediums auf die Selektivität bei der V^V -katalysierten oxidativen Bromierung von ungesättigten C-C-Bindungen.

Wasser das α,α -Dibromketon **10** als Hauptprodukt erhalten wird, entstehen im Zweiphasensystem fast ausschließlich die Dibromide **9a** und **9b**. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Verwendung von stöchiometrischen Mengen an NH_4VO_3 erhalten. Die Studie zeigte auch, dass sich die Rührgeschwindigkeit und Konzentration der Reagentien auf die Produktverteilung auswirken, was darauf hinweist, dass der Verlauf der Bromierung durch einen Phasentransfer bestimmt wird und die Bildung der jeweiligen Produkte durch unterschiedliche Halogenierungsspezies erfolgt.^[33,45] Eine ähnliche Studie wurde in hydrophilen (eiphasig) und hydrophoben (zweiphasig) ionischen Flüssigkeiten (IFs) durchgeführt, wobei die Selektivität im Zweiphasensystem IF/ H_2O umgekehrt wurde, sodass, wegen der höheren Polarität der IF, das Bromhydrin als Hauptprodukt entstand.^[46] Obwohl die Bromierung in IF schnell und effizient verläuft, erweist sich die erforderliche Konzentration (0.02 mol L^{-1}) als unökonomisch.

Verglichen mit der oxidativen Halogenierung ungesättigter Verbindungen ist die Bromierung eines sp^3 -hybridisierten C-Atoms eine weitaus größere Herausforderung. Der oktaedrische Vanadium(IV)-Komplex $[V(hidpa)_2]^{2-}$ (Amavidin), der in bestimmten Arten der Aminta-Pilze vorkommt, kann sowohl als Peroxidase als auch als Katalase wirken. Reis et al. beobachteten, dass Salze von synthetischen Amavidin-Derivaten wie $Ca[V(hidpa)_2]$ und $Ca[V(hida)_2]$ die Bromierung von Cyclohexan und Benzol in einem sauren CH_3CN/H_2O -Medium in Gegenwart von H_2O_2 , KBr und einem Überschuss HNO_3 bei Raumtemperatur unter Bildung der entsprechenden Bromierungsprodukte mit Umsatzzahlen (TON) bis 17 katalysieren.^[47]

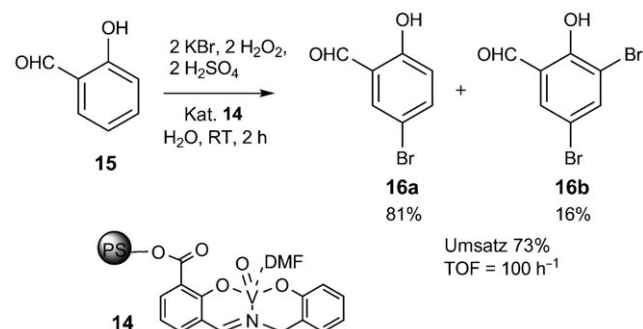
In Studien zu funktionellen Mimetika der Vanadium-Peroxidase synthetisierten Butler et al. Vanadium(V)-Komplexe mit Schiff-Basen als Katalysatoren für die oxidative Bromierung. UV/Vis-, ^{51}V -NMR- und kinetische Daten wiesen darauf hin, dass $LVO(OH)$ als aktiver Katalysator fungiert. Nach Bindung des Peroxids setzt $LVO(OH)$ H_3O^+ frei, das dann Bromid oxidiert, bevor es ein weiteres Äquivalent Peroxid unter Bildung von $LVO(O_2)^-$ bindet.^[48] In einer weiteren Studie dienten Schiff-Base-Vanadium(V)-Komplexe **11** als Katalysatoren für die oxidative Bromierung

von substituiertem 4-Penten-1-ol (**12**) zu den β -bromierten cyclischen Ethern **13a** und **13b** in Gegenwart von Pyridiniumhydrobromid und *t*BuOOH (Schema 3).^[49]



Schema 3. Oxidative Bromierung mit einem Vanadium(V)-Schiff-Base-Komplex als Katalysator.

Die Verwendung von trägergebundenen Schiff-Basen ermöglicht eine einfache Rückgewinnung des Katalysators. Zwei Varianten dieses Prinzips wurden beschrieben. Im ersten Fall wird der Katalysator kovalent an einen polymeren Träger gebunden. An Polystyrol (PS) gebundene Vanadium- (**14**) und Molybdän-Komplexe wurden hergestellt und auf ihre katalytische Aktivität in der Oxidation von Styrol, Ethylbenzol, Phenol und der oxidativen Bromierung von Salicylaldehyd (**15**) untersucht (Schema 4).^[50] Die trägerge-

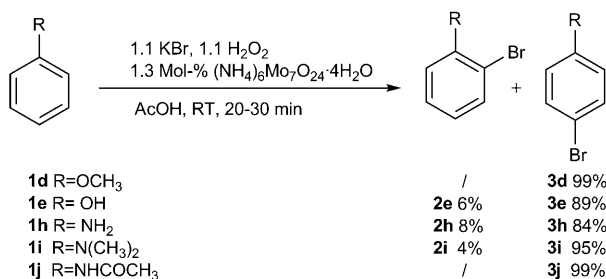


Schema 4. Oxidative Bromierung mit einem polymergebundenen Vanadium(V)-Schiff-Base-Komplex.

bunden V^V - und Mo^{VI} -Komplexe zeigten ähnliche katalytische Aktivitäten wie die entsprechenden freien Komplexe. Die hohe Stabilität und einfache Rückgewinnung und Abtrennung der Katalysatoren machen diese polymergebundenen Komplexe zu einer vielversprechenden Alternative. Bei der zweiten Variante wurde der Vanadium(V)-Schiff-Base-Komplex in den Poren von Zeolith-Y verankert. In diesem Fall kam es zu keinerlei Auswaschung oder Zersetzung während der Katalyse, und sowohl frisch hergestellter als auch zurückgewonnener Katalysator ergaben nahezu identische Ergebnisse.^[51]

Molybdän(VI)-Komplexe sind eine weitere Klasse von Katalysatoren für die oxidative Halogenierung mit H_2O_2 . Sie unterscheiden sich von den Vanadium(V)-Komplexen vor

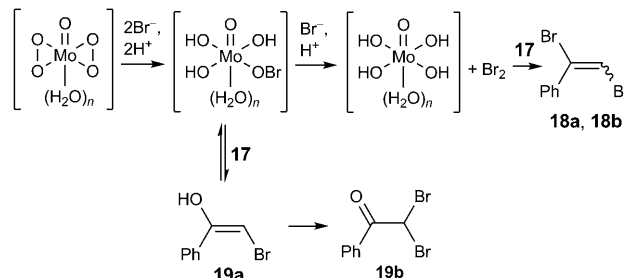
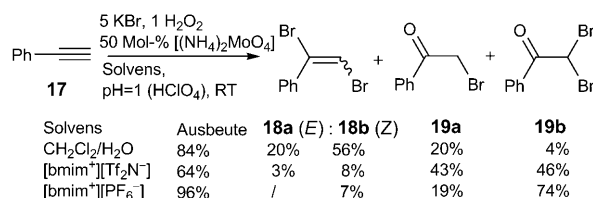
allem durch ihre Aktivität im leicht sauren bis neutralen pH-Bereich. Zum Beispiel katalysiert $K_2[Mo_2O_3(O_2)_4] \cdot H_2O$ die Oxidation von Bromid unter Bildung bromierter Verbindungen bei pH 5. Der Unterschied lässt sich durch das relativ hohe Reduktionspotential des am Molybdän gebundenen Peroxids selbst bei höheren pH-Werten von 5–7 erklären, was wiederum auf den höheren Oxidationszustand des Metalls zurückzuführen ist.^[52] Bei noch höheren pH-Werten katalysiert Molybdat(VI) allerdings die Disproportionierung von alkalischem wässrigem H_2O_2 ; der Prozess ist als „dunkle“ Bildung von Singulett-Sauerstoff bekannt.^[53] Um diese Disproportionierung von H_2O_2 als Nebenreaktion bei Molybdän(VI)-katalysierten oxidativen Halogenierungen zu vermeiden, wird die Reaktion gewöhnlich unter kontrollierten pH-Bedingungen durchgeführt. Eine gute Möglichkeit ist die Verwendung von AcOH als Lösungsmittel, wie am Beispiel der oxidativen Bromierung von Phenol- und Anilin-Derivaten in Gegenwart von Ammoniummolybdat gezeigt wurde (Schema 5).^[54] In einem anderen Beispiel wurden bei der Verwendung von $H_2MoO_4 \cdot H_2O$ in CH_3CN/H_2O 0.2 Äquivalente $HClO_4$ dem Reaktionsgemisch zugesetzt.^[41]



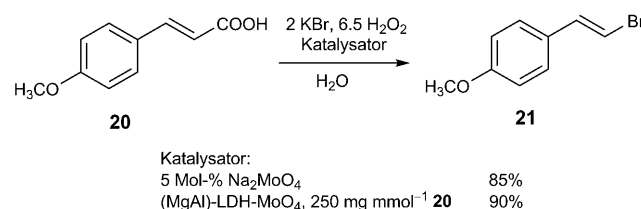
Schema 5. Mo^{VI}-katalysierte oxidative Bromierung von Arenen.

Auf ähnliche Weise wurde Phenylacetylen (**17**) im Zweiphasensystem CH_2Cl_2/H_2O in 1,2-Dibromstyrol **18a,b** überführt, während in ionischen Flüssigkeiten α,α -Dibromacetophenon (**19b**) als Hauptprodukt erhalten wurde (Schema 6).^[55] Die Autoren dieser Studie führen die Bildung der Produkte **18** und **19** auf unterschiedliche Reaktionsmechanismen zurück und vermuten, dass das Produktverhältnis von der Polarität des Lösungsmittels abhängt, das zur Extraktion des Br_2 aus der anorganischen Phase verwendet wird.

Die oxidative Bromierung konnte auch bei einer Variante der Hunsdiecker-Reaktion eingesetzt werden. Hierbei wurden α,β -ungesättigte aromatische Carbonsäuren in wässrigem Medium unter Verwendung von $Na_2MoO_4 \cdot H_2O$ in hohen Ausbeuten in β -Bromalkene überführt (Schema 7).^[56] Der Zusatz einer externen Protonenquelle ist nicht nötig,^[32] da die Säure **20** selbst als Protonenquelle dient. Versuche, ähnliche Umsetzungen ohne Mo-Katalysator auszuführen (z.B. mit Br_2 in wässriger KOH ($HOBr/OBr^-$) oder Br_2 in wässrigem KBr (Br_3^-)), blieben ohne Erfolg. Dies verdeutlicht die wichtige Rolle des Molybdän(VI)-Zentrums, die vermutlich in der Koordination des Substrats besteht. Die gleiche Reaktion konnte auch mit Molybdat-funktionalisiertem, schichtförmigem Doppelhydroxid (MgAl)LDH- MoO_4 als heterogenem Katalysator durchgeführt werden.^[57]



Schema 6. Mögliche aktive Spezies bei der metallkatalysierten oxidativen Halogenierung und die Rolle des Reaktionsmediums bei diesem Prozess.

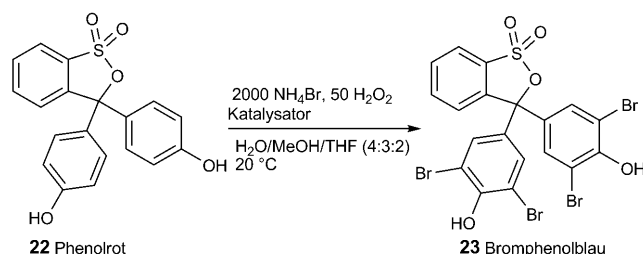


Schema 7. Homogene und heterogene Mo^{VI}-katalysierte Hunsdiecker-Reaktion in wässrigen Medien.

2.3. Wolfram und schichtförmige Doppelhydroxide

Die ausführlich untersuchten Wolfram(VI)-Katalysatoren erweisen sich bei der oxidativen Halogenierung als noch effektiver als die Molybdän(VI)- oder Vanadium(V)-Komplexe.^[58–60] Wolfram(VI)-Komplexe wurden unter anderem bei der oxidativen Iodierung von aromatischen Amiden mit KI/ H_2O_2/H_2SO_4 in AcOH eingesetzt.^[61] Um die Katalase-ähnliche Zersetzung des H_2O_2 durch das Halogen oder Halogenid zu verhindern, sind in oxidativen Halogenierungen im Allgemeinen saure Bedingungen erforderlich. Eine der größten Herausforderungen im Bereich der oxidativen Halogenierungen ist daher die Entwicklung eines auch unter milden pH-Bedingungen hoch aktiven Katalysatorsystems. Die natürlichen Vanadium-Bromperoxidasen erfüllen diese Bedingung, und Wolframat-funktionalisierte schichtförmige Doppelhydroxide (LDHs) wurden deshalb als Modell dieser Enzyme untersucht.^[62–64] LDHs bestehen aus alternierenden kationischen und anionischen Schichten der Zusammensetzung $M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_2^{x+}$ bzw. $A^{n-} \cdot z H_2O$. Die kationischen Schichten bestehen aus kantenverknüpften Oktaedern von M^{II} - und M^{III} -Hydroxiden, wobei die Ladungen, die von den A^{n-} -Ionen neutralisiert werden, entweder zwischen den Schichten oder an den Kanten der Lamellen lokalisiert sind. Zur Herstellung der Wolframat-funktionalisierten LDHs (z.B.

(NiAl)LDH- WO_4^{2-} und (MgAl)LDH- WO_4^{2-}) werden im (NiAl)LDH bzw. (MgAl)LDH entweder Chlorid- oder Nitrat-Ionen gegen WO_4^{2-} -Ionen ausgetauscht. Die Bromierung von Phenolrot (**22**) zu Bromphenolblau (**23**) diene als Testreaktion, um die Effektivität der synthetischen LDH-Katalysatoren im Vergleich mit mehreren homogenen Katalysatoren zu ermitteln (Schema 8). Es ist klar zu erkennen,



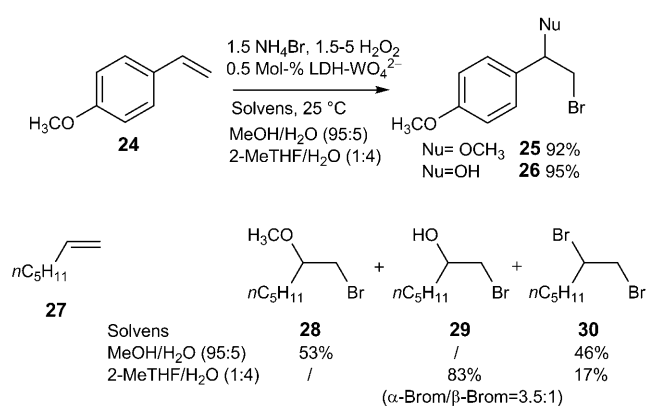
Katalysator	TOF [h^{-1}]
NH_4VO_3	0.001
Na_2MoO_4	0.050
Na_2WO_4	0.280
(MgAl)-LDH	/
(MgAl)-LDH- VO_3^-	0.1
(MgAl)-LDH- MoO_4^{2-}	20.1
(MgAl)-LDH- WO_4^{2-}	21.6

Schema 8. Die Einlagerung des Katalysators zwischen die Schichten eines Doppelhydroxids führt zu einer höheren Aktivität in der oxidativen Halogenierung.

dass die VO_3^- , MoO_4^{2-} und WO_4^{2-} -Katalysatoren in einer LDH-Umgebung wesentlich aktiver sind als in Lösung.^[62,63] Die Aktivierung wurde einer spezifischen räumlichen Anordnung sowie einer Abschirmung der Oberflächenladung des Katalysators zugeschrieben. Die Bromierung gelang unter milden pH-Bedingungen (pH 6–8), während ähnliche Effizienzen mit homogenen Katalysatoren erst bei pH < 2.5 erreicht werden.^[62] Als ein weiterer Vorteil kommt hinzu, dass LDH- WO_4^{2-} relativ stabil gegen hohe H_2O_2 -Konzentrationen und gegen Auswaschung ist, sodass der Katalysator gut zurückgewonnen werden kann.^[63] Der (MgAl)LDH- WO_4^{2-} -Katalysator wurde auch in Bromierungen mit $\text{Br}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ (jeweils 0.6 Äquiv.) im Zweiphasensystem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ verwendet, und eine Reihe von aromatischen Verbindungen wurde in guten Ausbeuten bromiert.^[65]

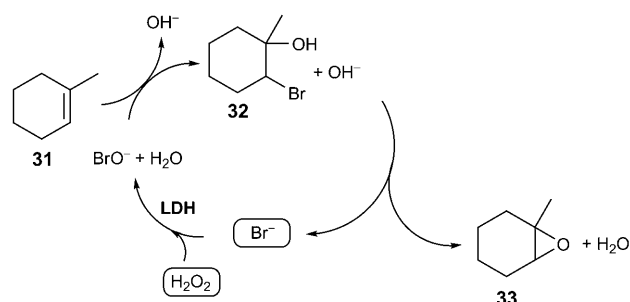
Der (NiAl)LDH- WO_4^{2-} -Katalysator wurde auch zur Bromierung von Alkenen mit $\text{NH}_4\text{Br}/\text{H}_2\text{O}_2$ eingesetzt.^[64] Trotz des Überschusses an Bromid-Ionen ergab die Bromierung von Styrolderivaten in MeOH oder wässrigen Zweiphasensystemen die Methoxybromide oder Hydroxybromide als Hauptprodukte (Schema 9). Die Bromierung verläuft mit *anti*-Steroselektivität und Markownikoff-Regioselektivität, und der große negative Hammett-Parameter, $\rho(\sigma^+) = -3.91$, weist auf die Bildung eines positiv geladenen Übergangszustands mit anschließender Bildung eines unsymmetrisch verbrückten Bromonium-Ions hin.

Die Bromierung von aliphatischen, linearen und cyclischen Alkenen verläuft mit geringerer Chemo- und Regioselektivität, und in MeOH findet zusätzlich zur Brommethoxylierung auch eine Dibromierung statt. Im Zweiphasensystem MeTHF/ H_2O ist die Dibromierung (Bildung von **30**)



Schema 9. Wolframat-funktionalisiertes LDH wirkt als effizienter Katalysator in der selektiven oxidativen Bromierung unter neutralen Bedingungen.

zurückgedrängt, und die Reaktion folgt auch nicht vollständig der Markownikoff-Regel (Bildung geringer Mengen des Anti-Markownikoff-Produkts) (Schema 9). Die sehr milden pH-Bedingungen des $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NH}_4\text{Br}/\text{LDH-}\text{WO}_4^{2-}$ -Systems bieten außerdem die Möglichkeit einer Eintopf-Epoxidierung der Alkene über Bromhydrine als Zwischenstufen. Kinetische Studien und Markierungsexperimente besagen, dass die Alkene nicht direkt epoxidiert werden und dass die im oxidativen Bromierungszyklus anfallenden Hydroxid-Ionen die Cyclisierung der Bromhydrin-Zwischenstufe vermitteln.^[62,64] Der vorgeschlagene Reaktionszyklus der NH_4Br -katalysierten Epoxidierung von Alkenen ist in Schema 10 dargestellt.

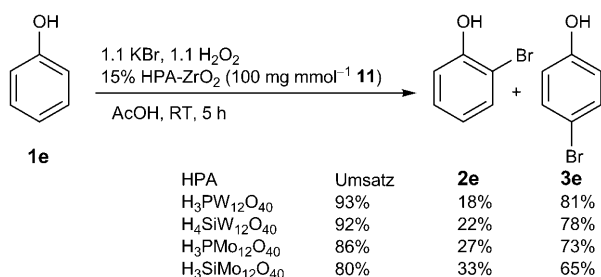


Schema 10. Der LDH-Katalysator ermöglicht oxidative Bromierungen unter neutralen Bedingungen und gestattet so die direkte Epoxidierung von Alkenen über die Bildung von Bromhydrinen.

Unter wässrigen Einphasenbedingungen ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 3:7) gelingt die Bildung von Epoxiden in Ausbeuten von 86–94%. Der LDH- WO_4^{2-} -Katalysator fand ebenfalls Anwendung in der Synthese von Halogenhydrinen und β -Halogenethern aus cyclischen Enolethern in Gegenwart von NH_4Br oder NH_4I und H_2O_2 in wässrigem CH_3CN oder THF als Lösungsmittel.^[66]

Heteropolysäuren (HPAs) sind starke Säuren mit deutlich höherer katalytischer Aktivität als die entsprechenden homogenen Systeme. Sie können außerdem gut zurückgewonnen und wiederverwendet werden. So wurde z. B. $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ als Katalysator in der oxidativen α -Iodierung von Ketonen mit 0.5 Äquivalenten Iod und 0.6 Äquivalenten H_2O_2 in

MeOH bei 65 °C eingesetzt.^[67] Bedeutende Nachteile der HPAs sind ihre relative geringe Stabilität und kleine Oberfläche. Aus diesem Grund werden HPAs üblicherweise an ein Trägermaterial gebunden, wodurch nicht nur die verfügbare Oberfläche vergrößert, sondern auch die katalytische Aktivität erhöht wird. An Zirkoniumdioxid gebundene HPAs wurden zur Bromierung von Phenol (**1e**) unter Verwendung von KBr und H₂O₂ bei Raumtemperatur in Essigsäure eingesetzt (Schema 11). Die höchste katalytische Aktivität



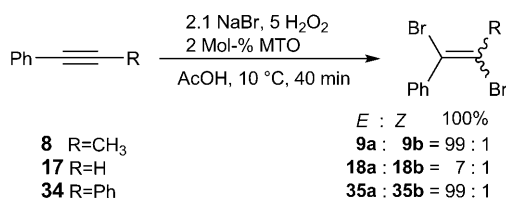
Schema 11. Heteropolysäuren wirken als heterogene Katalysatoren in oxidativen Halogenierungen.

wurde mit einer ZrO₂-fixierten Phosphorwolframsäure erzielt (93 % Umsatz bei einer *para*-Selektivität von 81 %).^[68,69] Ähnliche Trends wurden auch bei Heteropolysäuren gefunden, die an ZrP (Zirkoniumphosphat)^[70] oder TiP (Titanphosphat)^[71] gebunden waren.

Eine andere Art von heterogenen Katalysatoren sind Titan(IV)-modifizierte mesoporöse Silicate (Ti/MCM-48), die oxidative Halogenierungen in wässriger Lösung bei neutralem pH oder in organischen Lösungsmitteln mit hoher Effizienz katalysieren.^[72] Auch Titan-modifiziertes Zirkoniumphosphat und Titanphosphat wurden verwendet.^[73]

2.4. Andere Metallkatalysatoren

Das weit verbreitete Methyltrioxorhenium (MTO) wurde ebenfalls zur Bromierung mit NaBr/H₂O₂ in AcOH eingesetzt.^[74] Die Bromierung verläuft schnell, und verschiedene Methyl-substituierte Phenole und Phenylacetylene wurden innerhalb von Minuten in quantitativer Ausbeute bromiert (Schema 12). Dies ist eines der seltenen Beispiele für die Verwendung von NaBr anstelle von KBr oder NH₄Br. Bei der Reaktion sollte das Kation allerdings keine Rolle spielen, und der wahrscheinlichste Grund, weshalb Natriumsalze wenig



Schema 12. Ein Beispiel einer MTO-katalysierten oxidativen Bromierung.

Anwendung finden, ist wohl ihr hygroskopisches Verhalten. In dieser Studie stellte sich die Peroxo-Form von MTO als der aktive Katalysator heraus, und die Bindung von BrO⁻ an ein Metallzentrum (als eine der Möglichkeiten bei V^V-katalysierten Reaktionen) wurde ausgeschlossen. Als aktive Bromierungsspezies wurden Br₂ oder H₂OBr⁺ vorgeschlagen (relative Elektrophilie HOBr/Br₂/H₂OBr⁺ = 1:10^{3.8}:10⁶).

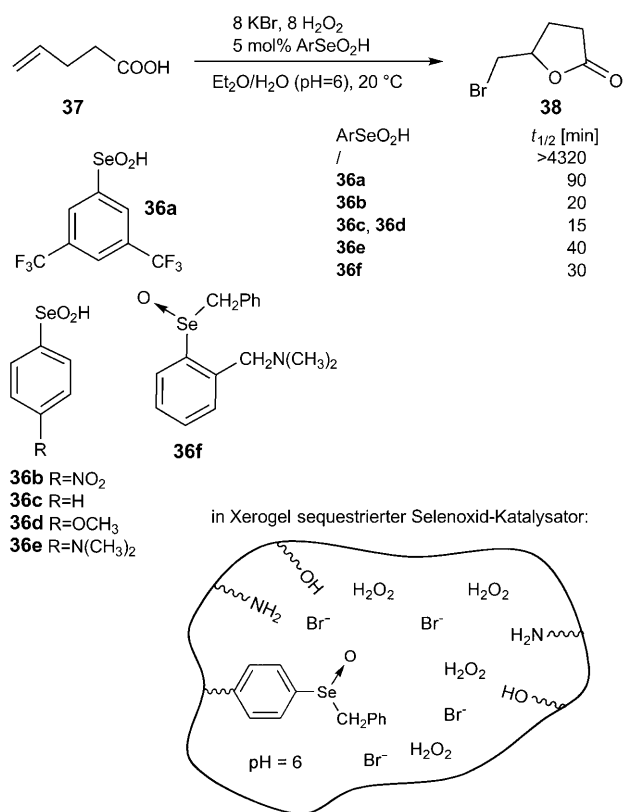
Bei Studien zur Oxychlorierung mit Mn^{IV}-Salen-Komplexen wurde der Komplex [Mn^{IV}OCl(Salen)] als die aktive Katalysatorform ermittelt.^[75] Dieser Befund gibt einen wichtigen Hinweis auf den Reaktionsmechanismus Häm-abhängiger Chlorperoxidasen. Ein anderer Reaktionsverlauf wurde für die CuCl₂-katalysierte Chlorierung von aliphatischen Aldehyden beschrieben. In diesem Fall wird das Substrat zunächst durch eine Cu^{II}-katalysierte Enolisierung aktiviert, dann schließt sich die Übertragung von Chlor auf die Enolform an. In der Reaktion wurden äquimolare Mengen an CuCl₂ eingesetzt, obwohl die Autoren angeben, dass Cu^{II} durch Reaktion von Cu⁰ mit H₂O₂ regeneriert wird.^[76]

2.5. Nichtmetall-Katalysatoren

Selenverbindungen spielen eine wichtige Rolle bei der Peroxidaktivierung in natürlichen Prozessen, was sie für Anwendungen in Halogenperoxidationen interessant macht. Mehrere substituierte Arylselensäuren **36** erwiesen sich als geeignete Katalysatoren für die Bromlactonisierung und aromatische Bromierung mit KBr und H₂O₂ in Gegenwart eines Puffers (pH 6) als Protonenquelle.^[77] Bei der Bromlactonisierung von **37** stieg die katalytischen Aktivität der Arylselensäure mit dem zunehmenden Elektronendonormögen der Substituenten am aromatischen Ring von **36** (Schema 13). In einer Folgestudie wurde gefunden, dass das Selenoxid **36f** die gleiche Aktivität wie die Selensäuren zeigt.^[78] Auch PhSeCl kann als Katalysator eingesetzt werden, allerdings ist diese Variante weniger attraktiv, weil NCS oder NBS als Halogenquelle verwendet werden. Ein dennoch interessanter Aspekt dieses Ansatzes ist die mögliche Verwendung von NaCl/H₂O₂ für die allylische Chlorierung von 2-Methyl-2-hexen in CH₂Cl₂/H₂O; das Chlorierungsprodukt wurde allerdings nur in 33 % Ausbeute erhalten.^[79]

Vor kurzem wurde ein wiederverwendbarer Selen-Katalysator beschrieben, 4-(Hydroxymethyl)phenylbenzylselenoxid, der in einem halogendurchlässigen Xerogel sequestriert ist (Schema 13).^[80] In der Bromlactonisierung von **37** erwies sich dieser Katalysator als 23-fach aktiver als der freie Katalysator, und er kann außerdem leicht vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden.

Organotellurverbindungen (**39**) verhalten sich ähnlich wie die Selenverbindungen. Spezies des Typs ArTeR können die Oxidation von NaI, NaBr und NaCl mit 50 % H₂O₂ in einem Phosphatpuffer bei pH 6 katalysieren. Allerdings waren im Fall von NaCl energische Reaktionsbedingungen nötig, und die TONs waren niedriger (1010 für NaBr, 100 für NaCl).^[81] Beispiele für oxidative Halogenierungen mit solchen Systemen umfassen Halogenlactonisierungen, Additionen an Alkene und aromatische Halogenierungen.^[81,82] Mit einem wasserlöslichen Derivat gelang die Iodierung in Wasser als



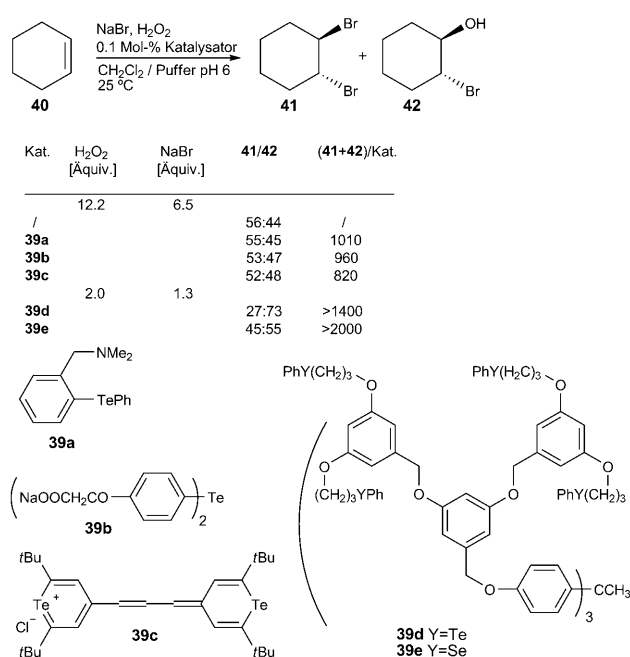
Schema 13. Arylselen-Katalysatoren, deren Reaktivität durch Substituenten am aromatischen Ring kontrolliert werden kann. Durch Sequestrierung des Arylselens in einem Xerogel kann die Aktivität erhöht und eine Rückgewinnung ermöglicht werden.

Lösungsmittel.^[83] Aus Schema 14 geht hervor, dass die Katalysatoren **39a–c** die Produkte **41** und **42** in ungefähr gleichen Verhältnisse erzeugen wie die unkatalysierte Reaktion. Dies deutet darauf hin, dass es sich in allen Fällen um die gleiche aktive Oxidationsspezies handelt. Dendrimer-Katalysatoren mit Phenyltellur- (**39d**) oder Phenylselen-Endgruppen (**39e**) sind ebenfalls bekannt.^[84] Bei den PhSe-Dendrimeren wurde ein Anstieg der TON pro PhSe-Gruppe beobachtet, was einem kooperativen Effekt zugeschrieben wurde; bei den Tellur-Dendrimeren blieb dieser Effekt aus.

3. Nichtkatalysierte oxidative Halogenierungen mit Wasserstoffperoxid

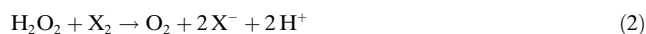
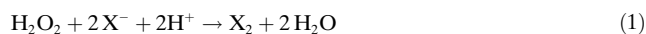
3.1. Oxidative Halogenierungen in organischen Lösungsmitteln

Die Forschungen im Bereich der oxidativen Halogenierungen gründen sich traditionell auf biomimetischen Strategien, und die übliche Vorgehensweise besteht deshalb darin, Halogenide mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart eines Metallkatalysators zu oxidieren. Die Verwendung von Metallkatalysatoren ist hier unverzichtbar, weil zur Nachbildung der biologischen Bedingungen sehr verdünnte Lösungen (< 0.01 M H₂O₂) gefordert sind. Auf der anderen Seite werden bei Laborsynthesen im Allgemeinen höhere Reagenskonzentrationen (> 0.1 M) eingesetzt, was die Verwendung eines Metall-



Schema 14. Selen-Katalysatoren zeigen eine erhöhte Aktivität, wenn sie in eine Dendrimerstruktur eingebunden werden, Tellur-Katalysatoren dagegen nicht.

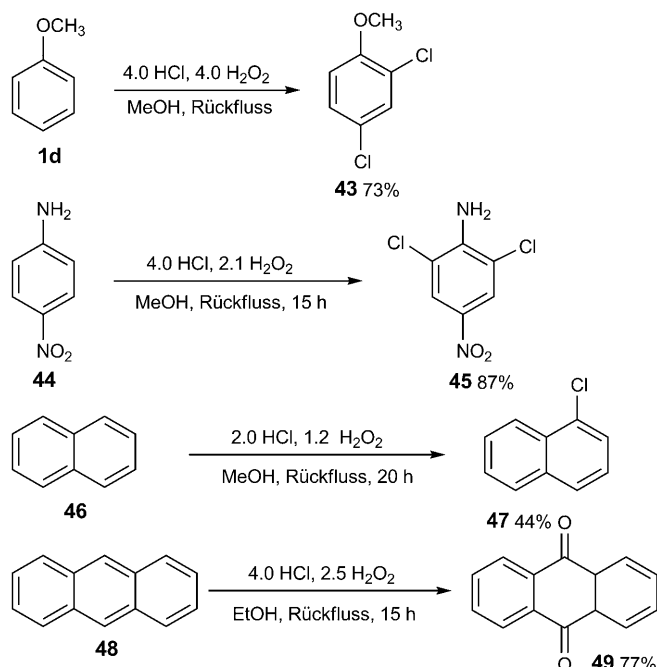
katalysators überflüssig machen könnte. Schon in den 1920er Jahren beschrieben Leulier und Speyer ein solches Vorgehen bei der oxidativen Halogenierung von aktivierten Aromaten.^[85,86] Zur etwa gleichen Zeit entdeckte Bray, dass eine saure Wasserstoffperoxidlösung sowohl Bromid zu Brom oxidieren [Gl. (1)] als auch Brom zu Bromid reduzieren kann [Gl. (2)]; das Gesamtergebnis dieser beiden Reaktionen ist die katalytische Zersetzung von H₂O₂ [Gl. (3)].^[87,88] Diese Zersetzung ist pH-abhängig und läuft bei höheren pH-Werten schneller ab.^[89] Mit Iod/Iodid sind die Reaktionen (1) und (2) langsamer als mit Brom/Bromid. Obwohl in Gleichung (1) molekulares Halogen als Produkt auftaucht, ist dies nicht die aktive halogenierende Spezies. Zumindest bei Chlorierungen und Bromierungen scheint vielmehr unterhalogenige Säure (HOX) die aktive Spezies zu sein. Bei Iodierungen erschwert die sehr komplexe Chemie des hypervalenten Iods die Identifizierung der halogenierenden Spezies. Ferner ist bekannt, dass die gegenseitige Umwandlung solcher Halogenverbindungen stark vom pH-Wert abhängt.^[90]



Oxidative Halogenierungen dieser Art bieten äußerst interessante Perspektiven, da als einziges Beiprodukt Wasser entsteht und die Reaktionen mit 100% Halogenatomökonomie ablaufen.

3.1.1. Chlorierungen

Salzsäure lässt sich nur schwer mit verdünntem H_2O_2 oxidieren, und für oxidative Chlorierungen wird ein Überschuss von HCl bei höheren Temperaturen benötigt. Selektive Chlorierungen sind daher schwierig zu erreichen. Beispiele sind in Schema 15 die Chlorierungen von **1d** und **44** mit



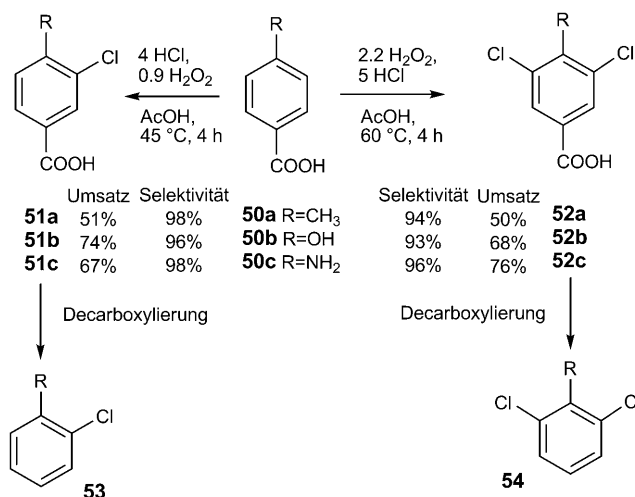
Schema 15. Nichtkatalytische oxidative Chlorierungen erfordern höhere Reaktionstemperaturen, weshalb selektive Reaktionen schwierig zu realisieren sind.

einem vierfachen Überschuss an HCl in siedendem MeOH. Unter diesen Bedingungen wurden nur die Dichlorierungsprodukte **43** und **45** erhalten. Eine Monochlorierung von **1d** wurde dagegen mit $t\text{BuOOH}$ als Oxidationsmittel erreicht.^[10] Eine Mischung von $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}_2$ wurde zur Chlorierung von schwach aktivierten Substraten wie Naphthalin (**46**) eingesetzt, während Anthracen (**48**) zu **49** oxidiert wurde.^[91]

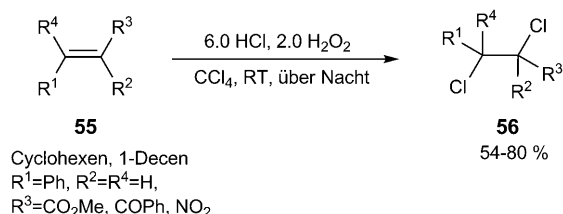
Die $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}_2$ -Methode wurde auch zur Synthese von *ortho*-chlorierten Arenen (**53** und **54**) aus Benzoesäure **50** in einer Zweistufenreaktion bestehend aus oxidativer Chlorierung und Decarboxylierung verwendet (Schema 16).^[92,93] Die Selektivität für die gewünschten mono- oder dichlorierten *ortho*-Produkt **51** bzw. **52** konnte über die Menge des tropfenweise zugegebenen H_2O_2 gesteuert werden.

Die Oxychlorierung von Alkenen zu vicinalen *trans*-Dichloralkanen gelang im unpolaren Lösungsmittel CCl_4 mit einem sechsfachen Überschuss an HCl und einem zweifachen Überschuss an H_2O_2 (Schema 17).^[10]

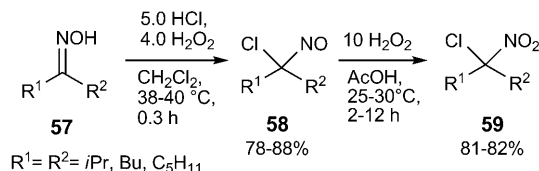
Ein weiteres Beispiel für die Verwendung von $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}_2$ ist die Chlorierung von cyclischen und linearen Ketoximen **57** im Zweiphasensystem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ unter Bildung der *gem*-Chlornitrosoverbindungen **58** (Schema 18).^[94] Diese können



Schema 16. Bildung von *ortho*-Chlorarenen durch oxidative Chlorierung/Decarboxylierung.



Schema 17. Ein Beispiel einer H_2O_2 -vermittelten oxidativen Dichlorierung von Alkenen.

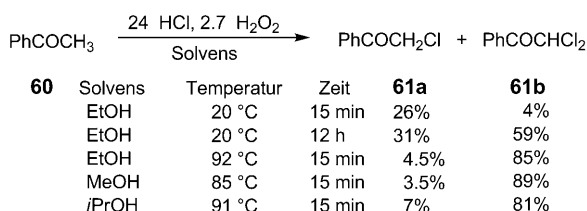


Schema 18. Ketoxime werden durch oxidative Chlorierung in *gem*-Chlornitroalkane überführt.

kann anschließend mit Peressigsäure, die in situ aus Essigsäure und einem zehnfachen Überschuss an H_2O_2 hergestellt wird, weiter zu den *gem*-Chlornitroalkanen **59** oxidiert werden. Die Ausbeuten an **58** werden entscheidend durch das Lösungsmittelsystem bestimmt. Während in heterogenen Systemen (H_2O mit Benzol oder CH_2Cl_2) zufriedenstellende Ausbeuten resultierten, findet unter homogenen Bedingungen (H_2O mit MeOH, THF, Dioxan oder AcOH) eine Deoximierung des Oxims mit anschließender Chlorierung des entstehenden Ketons statt, wodurch die Ausbeuten sinken.

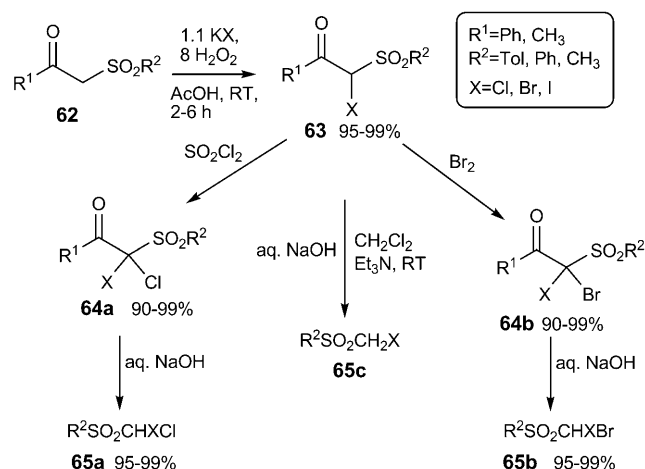
Das Problem mangelnder Selektivität wird bei der Umsetzung von Ketonen deutlich. So liefert z.B. die oxidative Chlorierung von Acetophenon (**60**) in einem siedenden 1:1-Gemisch aus Salzsäure und einem Alkohol überwiegend dichloriertes α,α -Dichloracetophenon (**61b**) (Schema 19).^[95]

Ein weiteres Beispiel für die Chlorierung von aktivierten Methylenverbindungen ist die Oxychlorierung von β -Ketosulfonen (**62**) mit KCl (oder KBr , KI) und einem großen



Schema 19. Die oxidative Chlorierung in siedendem Methanol führt zur Dichlorierung von Acetophenon.

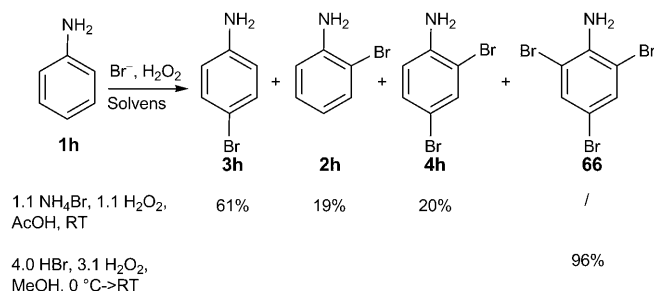
Überschuss von H_2O_2 in verdünnter Essigsäure. Die gebildeten α -Halogen- β -ketosulfone (**63**) können durch Hydrolyse in α -Halogenmethylsulfone (**65c**) oder, in einem zweiten Halogenierungsschritt, in α,α -Dihalogen- β -ketosulfone (**65a,b**) überführt werden (Schema 20).^[96,97]



Schema 20. Strategien zur Herstellung von α -Halogenmethylsulfonen.

3.1.2. Bromierungen

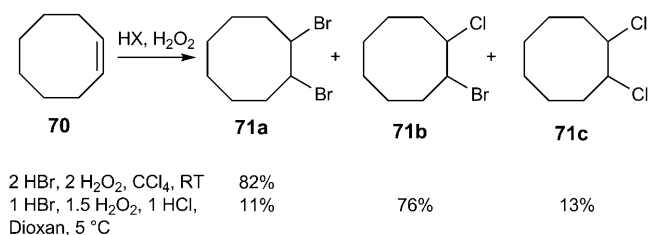
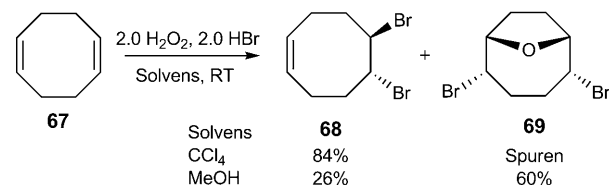
Wegen des niedrigeren Oxidationspotentials des Bromids erfolgt die Oxidation von HBr durch H_2O_2 schneller als die von HCl. Dadurch ist es möglich, oxidative Bromierungen unter milderen Bedingungen und bei geringeren Reagensüberschüssen durchzuführen. Dennoch ist die selektive Monobromierung von reaktiven Arenen nach wie vor problematisch. Zum Beispiel ergibt die Bromierung von 1,4-Dimethoxybenzol mit $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ (jeweils 4 Äquiv.) in siedendem Methanol 2,5-Dibrom-1,4-dimethoxybenzol.^[10] Anilin (**1h**) konnte ebenfalls nur in das Tribromderivat **66** überführt werden (Schema 21), wohingegen weniger reaktive Substrate wie Naphthalin und Anthracen selektiv die Monobromprodukte ergaben.^[91] Bei etwas reaktiveren Substraten, z. B. *para*-substituiertem Phenol, gelang es, die Selektivität durch portionsweise Zugabe von H_2O_2 zu kontrollieren. So wurde beispielsweise 4-Methylphenol mit einer Mischung aus 4 Äquivalenten HBr und 0.89 Äquivalenten H_2O_2 in EDC bei 45 °C mit einem Umsatz von 89 % und einer Selektivität von 99.6 % in das monobromierte Produkt überführt. Eine Erhöhung der H_2O_2 -Menge auf 2.1 Äquivalente ergab ein Dibromprodukt in einer Selektivität von 99.2 %.^[98] In ähnlicher



Schema 21. Die nichtkatalysierte oxidative Bromierung von Anilin in Essigsäure ergibt ein Produktgemisch.

Weise wurden mehrere Anilin- und Anisolderivate mit dem System $\text{NH}_4\text{Br}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ bei Raumtemperatur oxybromiert.^[99] Wenn man das Bromid durch Brom ersetzt, ist die Verwendung einer Säure nicht länger erforderlich, da H_2O_2 das vorhandene HBr regeneriert. Ein Beispiel hierfür ist die Synthese von 4,4'-Isopropylidenbis(2,6-dibromphenol) und ähnlichen bromierten Di- und Tripolyolen, die zur Herstellung feuerbeständiger Epoxidharze verwendet werden. Die Bromierung zum Tetrabrombisphenol gelang mit 2 Äquivalenten Br_2 und 2.1 Äquivalenten H_2O_2 im Zweiphasensystem $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ in einer Ausbeute von 92 %.^[100]

Eine Lösung von HBr und H_2O_2 im Zweiphasensystem $\text{H}_2\text{O}/\text{CCl}_4$ wurde zur Dibromierung von Alkenen und Alkinen eingesetzt (Beispiel in Schema 22).^[10] Cyclooctadien (**67**)

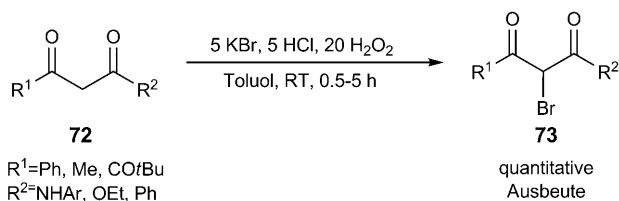


Schema 22. Einfluss des Reaktionsmediums auf den Verlauf der oxidativen Bromierung von Alkenen.

wurde überwiegend in das 1,2-dibromierte Produkt **68** überführt, während bei einphasiger Reaktionsführung in MeOH über ein Bromhydrin-Zwischenprodukt das verbrückte Produkt **69** erhalten wurde (Schema 22). Aus Cycloocten (**70**) entstand die gemischte Dihalogenverbindung **71b** als Hauptprodukt neben **71a** und **71c**, wenn der Reaktionslösung HCl zugesetzt wurde (Schema 22).^[10]

Ein Gemisch aus KBr, HCl (jeweils 5 Äquiv.) und einem Überschuss an H_2O_2 wurde zur chemoselektiven Bromierung der aktivierten Methylengruppen von 1,3-Dicarbonylverbin-

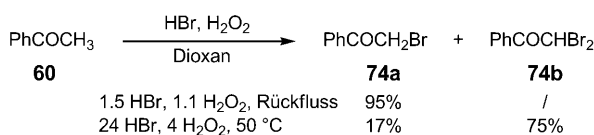
dungen in Toluol bei Raumtemperatur eingesetzt (Schema 23).^[101] Hierbei wurde beobachtet, dass die Verwendung eines mechanischen Rührers anstelle eines Mag-



Schema 23. Die Bromierung von 1,3-Diketonen mit HBr/HCl in Toluol ergibt quantitative Ausbeuten.

netrührers zu einem effektiveren Reaktionsverlauf führte und dass lediglich 1 Äquivalent KBr und HCl und 1.2 Äquivalente H_2O_2 ausreichen, um die Bromierungsprodukte in quantitativer Ausbeute zu erhalten.

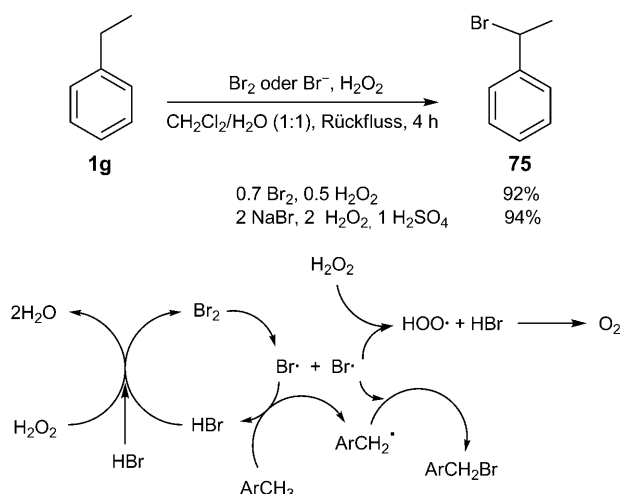
Mehrere 1-Arylethanone wurden in Dioxan je nach Menge der zugegebenen Reagentien entweder in die mono- oder dibromierten Produkte überführt. Die Umsetzung von Acetophenon (**60**) mit dem System HBr/ H_2O_2 im Verhältnis 1.5:1.1 ergab **74a** in 95% Ausbeute, während bei einem Verhältnis von 24:4 **74b** als Hauptprodukt (neben 17% an **74a**) entstand (Schema 24).^[102,103] Unter ähnlichen Bedin-



Schema 24. Mono- und Dibromierung von Acetophenon.

gungen wurde Indanon selektiv in 89% Ausbeute in das dibromierte α,α -Derivat überführt. Bei Anwesenheit elektronenschiebender Gruppen am aromatischen Ring findet als Parallelreaktion auch eine elektrophile aromatische Bromierung statt.

Die oxidative Bromierung wurde auch bei Radikalreaktionen eingesetzt. Amati et al. berichteten über die benzyliche Bromierung mit Br_2 oder HBr im Zweiphasensystem $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$. Als Beispiel ist die Umsetzung von Ethylbenzol (**1g**) in Schema 25 gezeigt.^[104] Substrate mit elektronenziehenden Gruppen (NO_2 , CN , Cl) ergeben in dieser Reaktion normalerweise geringe Ausbeuten aufgrund der reversiblen Wasserstoffübertragung vom HBr auf das Benzylradikal. In einem Zweiphasensystem wird HBr aus der organischen in die wässrige Phase extrahiert, was diesen reversiblen Schritt zurückdrängt und somit die Bromierung selbst deaktivierter Alkylbenzole in Ausbeuten von 88–98% ermöglicht. Es wurde beobachtet, dass ein Überschuss von H_2O_2 die Reaktion hemmt, da eine H-Abstraktion vom H_2O_2 durch Bromradikale die Zersetzung des H_2O_2 einleitet (Schema 25). Tertiäre sp^3 -Kohlenstoffatome konnten nicht bromiert werden, da unter den gewählten Reaktionsbedingungen eine



Schema 25. Oxidative Bromierungsstrategien können zur radikalischen Bromierung of Alkylbenzolen eingesetzt werden.

Eliminierung von HBr unter Bildung von α -Methylstyrol und der *cis*- und *trans*- α -Methyl- β -bromstyrole stattfindet.

Es besteht die Möglichkeit, chlorierte Lösungsmittel durch umweltverträglichere Lösungsmittel zu ersetzen. Die besten Ergebnisse wurden mit verschiedenen Estern und Ethern erzielt, und vor allem Methylpivalat scheint für die oxidative Bromierung von Toluolderivaten sehr gut geeignet zu sein (Tabelle 2).^[105] Für die Umsetzung von Alkylbenzolen zu Acetophenonen (über eine Benzylbromierung, Hydroxylierung mit Wasser und Oxidation mit H_2O_2) erwies sich die Verwendung von wässrigem H_2O_2 als günstig.^[106]

Tabelle 2: Benzyliche Bromierung von Toluolderivaten in chlorierten und nichtchlorierten Lösungsmitteln.

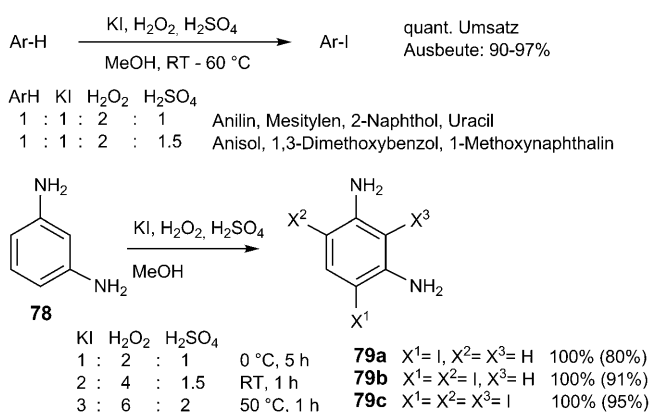
Solvens	Produktverteilung		
	76	77a	77b
CCl_4	6%	84%	10%
MeCOOEt	66.5%	33.5%	–
MeCOOiPr	20.4%	79.6%	Spuren
$i\text{PrCOOMe}$	67%	33%	–
$t\text{BuCOOMe}$	11%	84%	5%

3.1.3. Iodierungen

Das Element Iod hat drei charakteristische Eigenschaften, durch die es sich von den übrigen Halogeniden abhebt: 1) Iodid (I^-) hat das niedrigste Oxidationspotential unter den Halogeniden, wodurch es am einfachsten zu oxidieren ist; 2) HI ist instabil und wird in der Synthese selten verwendet; 3) Iod ist das unreaktivste Halogen, und Iodierungsreaktionen bedürfen im Allgemeinen einer Aktivierung.

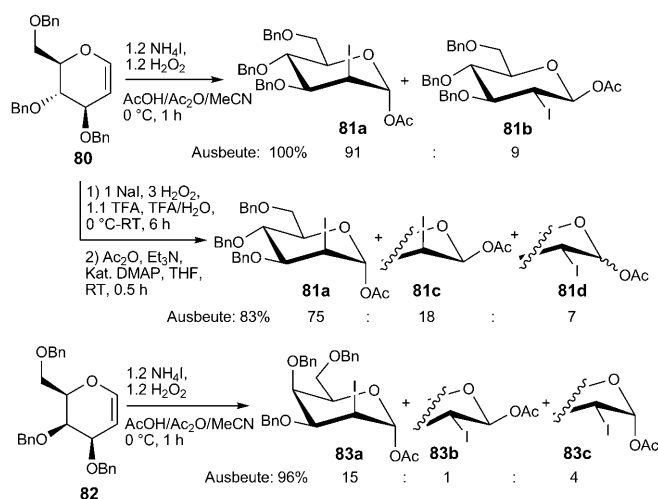
Bei oxidativen Iodierung wird HI üblicherweise aus Iodid und einer Säure erzeugt, und die Iodierung selbst benötigt dann eine zusätzliche Säure. Ohne Zusatz von Säure wird lediglich die Zersetzung von H_2O_2 unter kräftiger Sauerstoffentwicklung beobachtet. Eine Reihe von Arenen wurde in oxidativen Iodierungen mit 1 Äquivalent KI und 2 Äquivalenten 30 % H_2O_2 in Methanol umgesetzt, wobei der Reaktionsverlauf durch die Menge des zugegebenen H_2SO_4 kontrolliert wurde. Unter diesen Bedingungen verlaufen die Reaktionen regioselektiv und in quantitativen Ausbeuten (Schema 26).^[107] Aminosubstituenten werden nicht angegriffen, sodass Aniline ohne Schützung der NH_2 -Gruppe in quantitativer Ausbeute iodiert werden können. In einer interessanten Synthese konnte *m*-Phenylendiamin (**78**) durch Variieren der Mengenverhältnisse der Reagentien in guten Ausbeuten selektiv in die mono-, di- oder triiodierten Produkte **79a**, **79b** bzw. **79c** überführt werden (Schema 26).^[107]

NH_4I in essigsäurem Medium wurde in Gegenwart von H_2O_2 zur Iodierung von stark aktivierten Aromaten eingesetzt.^[108] Das gleiche Iodierungssystem wurde bei der Halo-



Schema 26. Bei oxidativen Iodierungen kann die Reaktivität über die Säuremenge reguliert werden.

genacetoxilyierung von geschützten Glycalen wie dem Glucal **80** und dem Galactal **82** verwendet (Schema 27).^[109] Durch die Verwendung des $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ -Lösungsmittelgemischs wurde das in der Reaktion auftretende Wasser abgefangen, und die Iodacetate **81** und **83** wurden so ohne die Bildung von Iodhydrinen als Nebenprodukten erhalten. Der Zusatz von Acetonitril diente dazu, die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen ausführen zu können, um so die Stereoselektivität zu verbessern. Unter diesen Bedingungen wurde nur das 1,2-*trans*-Additionsprodukt nachgewiesen, und die α -Manno-Form **81a** wurde als Hauptprodukt vor der α -Gluco-Form **81b** gebildet. Bei der Umsetzung des Galactals **82** wurde auch die Bildung geringer Mengen des *cis*-Additionsprodukts **83c** beobachtet. Die entsprechenden 2-Desoxy-2-bromglycosylacetate wurden bei Verwendung von NH_4Br erhalten, hierbei waren auch längere Reaktionszeiten erforderlich und die Reaktion verlief weniger selektiv.^[109] Das Glucal **80** wurde mit $\text{NaI}/\text{H}_2\text{O}_2$ in Gegenwart von TFA in einem THF/ H_2O -Gemisch iodhydroxyliert (Schema 27). In diesem Fall wurde das aus der Iodierungsreaktion erhaltene Reaktionsgemisch

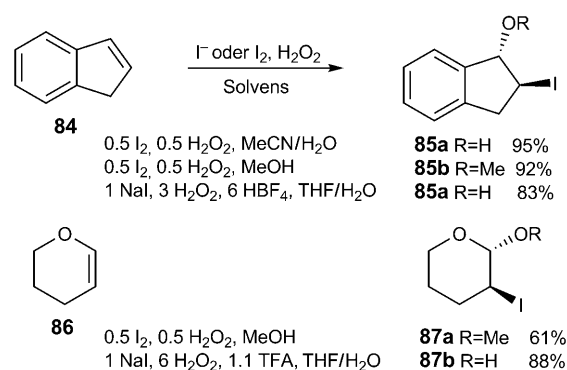


Schema 27. Glycale als Ausgangsverbindungen zur Herstellung iodierter Kohlenhydrate durch oxidative Iodierung.

mit Ac_2O in Et_3N umgesetzt, und man erhielt die in Schema 27 gezeigte Produktmischung. Wiederum war das Manno-Isomer **81a** das Hauptprodukt, wenngleich die Reaktion weniger selektiv war.^[110]

Die Iodierung von Alkenen kann mit I_2 oder NaI und H_2O_2 sowie eventuell unter Säurezusatz erreicht werden. Die Verwendung von I_2 erscheint ökonomischer, da 0.5 Äquivalente H_2O_2 (oder ein kleiner Überschuss) und 0.5 Äquivalente I_2 für einen guten Umsatz genügen und keine Säure zugesetzt werden muss (Schema 28).^[111] Andererseits wurden auch viele Alkene mit $\text{NaI}/\text{H}_2\text{O}_2$ in Kombination mit einer Säure in THF/ H_2O zu den entsprechenden Iodhydrinen in guten Ausbeuten iodiert (Schema 28).^[110] Eine Vielzahl von Säuren wurde getestet, z. B. HBF_4 , H_2SO_4 , Oxalsäure, TFA, H_3PO_4 und Amberlyst 15, wobei die besten Ergebnisse mit HBF_4 erzielt wurden. Mit schwächeren Säuren war der Umsatz äußerst gering. Beide Ansätze ergaben ähnliche Ergebnisse in Bezug auf Stereo- und Regioselektivität.

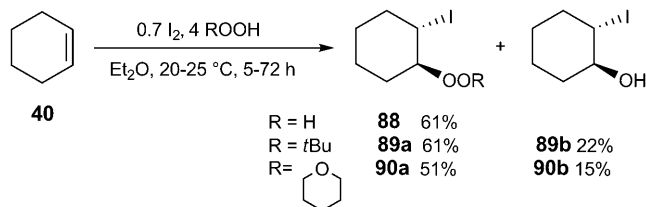
Bei oxidativen Iodierungen von Alkenen ist im Allgemeinen das Lösungsmittel (MeOH , AcOH oder H_2O) das Nucleophil. Ebenso kann auch H_2O_2 als Nucleophil wirken, und bei der Iodierung von Cyclohexen (**40**) wurde neben der Bildung von Iodhydrinen auch die Bildung von Peroxiden



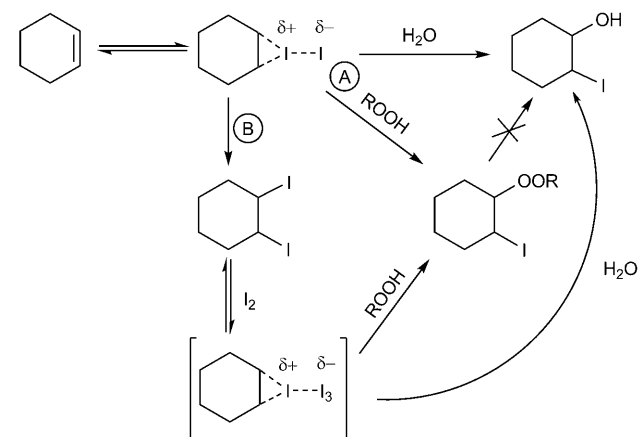
Schema 28. Strategien zur oxidativen Iodierung von Alkenen.

beschrieben.^[110] Bei Verwendung verschiedener Alkylhydroperoxide – und selbst von H_2O_2 – zur oxidativen Iodierung wurden vicinale Iodperoxyalkane zusammen mit geringen Mengen an Iodhydrinen isoliert (Schema 29).^[112] Interessanterweise wurde dabei beobachtet, dass die Verwendung von Iod im Überschuss zu einer erhöhten Bildung von Peroxidprodukten führt.

Schema 30 zeigt mögliche Reaktionswege für die Bildung dieser Peroxidprodukte.^[112] Nach Weg A entstehen Iodper-



Schema 29. Peroxide als Oxidationsmittel und Nucleophile bei der oxidativen Iodierung von Alkenen.

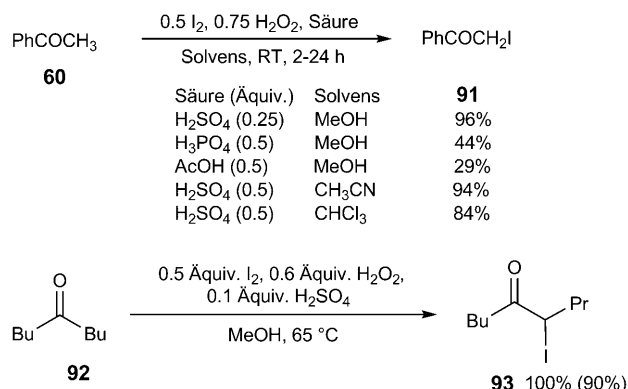


Schema 30. Mechanismus der I_2 -katalysierten Iodperoxidation von Alkenen.

oxyalkane durch klassische Addition des elektrophilen Iods und des nucleophilen Hydroperoxids an die Doppelbindung. Ein neuer Vorschlag (Weg B) sieht die Bildung von 1,2-Diiodcyclohexan mit nachfolgender Umwandlung unter Einwirkung eines weiteren Iod-Moleküls in eine Zwischenverbindung mit positiver Partialladung am Kohlenstoffatom vor. Diese reagiert dann weiter mit Hydroperoxid, was erklären würde, warum ein Überschuss an Iod die Peroxidation fördert. Außerdem wird das 1,2-Diiodcyclohexan in das entsprechende Peroxid überführt, wenn I_2 in der Reaktionsmischung vorhanden ist. Die selektive Aktivierung und der Verlust einer OH-Gruppe durch Iod in Gegenwart einer OOH-Gruppe wurde bereits bei der Peroxidation von Carbonylverbindungen beobachtet.^[113,114]

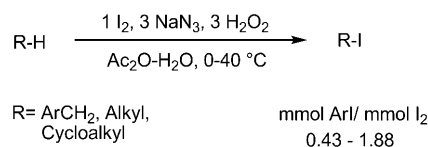
Der Einfluss der Säure wurde auch für die oxidative Iodierung von Carbonylverbindungen untersucht. Solche Reaktionen erfordern eine starke Säure, und die besten Ausbeuten bei der Iodierung von Acetophenon zu **91** wurden mit H_2SO_4 in CH_3CN erhalten. Auf ähnliche Weise werden cy-

clische und lineare Dialkylketone (z. B. **92**) in Gegenwart von 0.1 Äquivalenten H_2SO_4 in MeOH selektiv und quantitativ in α -Position iodiert (Schema 31).^[67]



Schema 31. Der Einfluss von Säure in der oxidativen Iodierung von Ketonen.

Für die im Allgemeinen schwierige Iodierung sp^3 -hybridisierter Kohlenstoffatome (Alkane, benzyliche Positionen) schlugen Barluenga et al. eine Methode mit Iod, Natriumazid und Wasserstoffperoxid vor (Schema 32). Die Re-



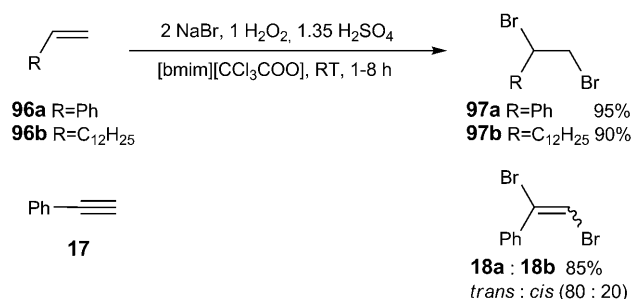
Schema 32. NaN_3 -vermittelte oxidative Iodierung von sp^3 -hybridisierten C-Atomen.

aktionen wurden in Gegenwart von Acetanhydrid ausgeführt, wobei durch Zugabe kleiner Mengen Wasser die Konzentration des H_2O_2 kontrolliert wurde, um so die Bildung von Nebenprodukten zu minimieren. Die Autoren schlugen einen radikalischen Mechanismus vor, demzufolge H_2O_2 als Oxidationsmittel für die Bildung von IN_3 wirkt. Obwohl das Azid nicht in katalytischen Mengen eingesetzt wird, ist diese Reaktion eine effiziente Methode zur Einführung von Iod am sp^3 -hybridisierten C-Atom in Verbindungen des Typs **94**.^[115]

3.2. Ionische Flüssigkeiten

Ionische Flüssigkeiten (RTILs, room-temperature ionic liquids) finden zunehmend Anwendung als alternative Reaktionsmedien anstelle flüchtiger organischer Lösungsmittel.^[116] Obwohl RTILs teilweise schon bei Halogenierungen eingesetzt wurden,^[117] ist ihre Verwendung bei nichtkatalysierten oxidativen Halogenierungen nach wie vor selten. Im Jahr 2004 wurde die oxidative Dibromierung von Phenylacetylen (**17**) und mehreren Alkenen mit $\text{NaBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ in $[\text{bmim}][\text{CCl}_3\text{COO}]$ (1-Butyl-3-methylimidazoliumtrichlor-

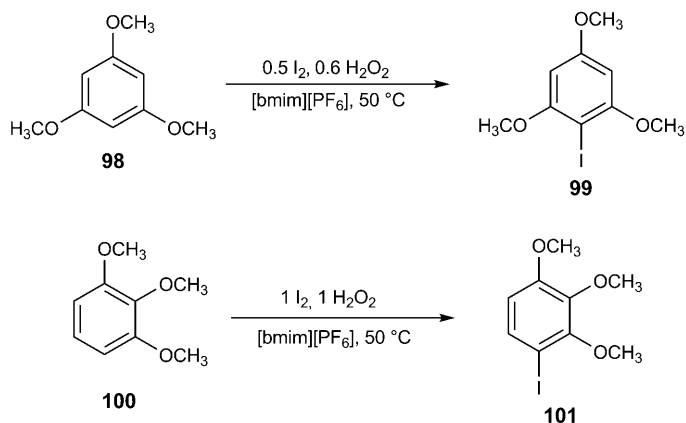
acetat) beschrieben. Die Reaktion wurde durch die langsame Zugabe von H_2SO_4 in Gang gesetzt und kontrolliert (Schema 33). Cyclische, acyclische und aromatische Alkene



Schema 33. Ionische Flüssigkeiten als Reaktionsmedium bei der oxidativen Dibromierung von ungesättigten C-C-Bindungen.

ergaben die Dibromide **97** (70–95 %) in guten Ausbeuten. Die Dibromierung verlief mit ähnlicher Stereoselektivität wie die herkömmliche Bromierung mit Br_2 .^[118]

Die oxidative Iodierung in einer ionischen Flüssigkeit wurde vor kurzem erstmals beschrieben. Die Iodierung von Trimethoxybenzolen mit I_2 und 30 % H_2O_2 oder UHP wurde in zwei hydrophilen RTILs untersucht: in wassermischbarem [bmim][BF₄] und in nicht wassermischbarem [bmim][PF₆]. Interessanterweise verlief die Iodierung bei allen untersuchten Substraten schneller in einem Mehrphasensystem als in homogener Lösung (Schema 34).^[119] Reaktivere Arene (z. B.



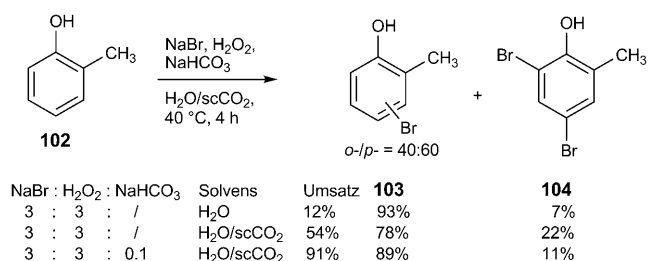
Schema 34. Die Reaktivität des Substrats bestimmt die Menge des Reagens bei oxidativer Iodierung von Aromaten in ionischen Flüssigkeiten.

98) wurden mit 0.5 I_2 /0.6 H_2O_2 sehr effektiv iodiert, während weniger reaktive Arene (z. B. **100**) einen größeren Überschuss der Reagentien erforderten. Ketone (Acetophenon, Indanon, Tetralon und Methoxyderivate) wurden in der α -Position relativ zur Ketogruppe iodiert. Wiederum war die Reaktion im Zweiphasensystem schneller.

3.3. Überkritisches CO₂

Überkritische Lösungsmittel und insbesondere scCO_2 sind vielversprechende Alternativen zu organischen Lö-

sungsmitteln, da sie ungiftig, nicht brennbar, leicht zugänglich und wiederverwendbar sind.^[120,121] Neben den umweltschonenden Eigenschaften bietet das Zweiphasensystem $\text{H}_2\text{O}/\text{scCO}_2$ mehrere Vorteile. So kann z. B. der pH-Wert „geschaltet“ werden: Im System $\text{H}_2\text{O}/\text{scCO}_2$ stellt sich in der Wasserphase zunächst ein pH-Wert von ungefähr 3 ein, der aber nach Entspannung der CO_2 -Phase wieder in den neutralen Bereich des Wassers wandert. Dieses Verhalten wurde in eindrucksvoller Weise bei der oxidativen Bromierung mit $\text{NaBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ genutzt; das Verfahren kam hierbei ohne Säure aus, und das $\text{H}_2\text{O}/\text{scCO}_2$ -System wurde als „abrufbare“ Protonenquelle verwendet.^[122] Die Behandlung von *o*-Kresol (**102**) mit $\text{NaBr}/\text{H}_2\text{O}$ in Wasser bei 40 °C ergab einen Umsatz von lediglich 12 %, während im Zweiphasensystem $\text{H}_2\text{O}/\text{scCO}_2$ der Umsatz auf 54 % und durch Zugabe von NaHCO_3 sogar auf 89 % gesteigert werden konnte. In letzterem Fall wurde die In-situ-Bildung von Perkohlsäuren vermutet (Schema 35). Das System wurde erfolgreich zur Bromierung mehrerer Alkyl-substituierter Phenole und Aniline eingesetzt.



Schema 35. Wasser/scCO₂ als Reaktionsmedium und Protonenquelle bei der oxidativen Bromierung mit NaBr.

3.4. Oxidative Halogenierungen „an Wasser“

Die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel wurde lange unterschätzt, erhält neuerdings aber große Aufmerksamkeit.^[120,123,124] Lange Zeit glaubte man, dass die Löslichkeit von Substraten und Reagentien von entscheidender Bedeutung ist, um eine Reaktionen in Wasser ausführen zu können. Dies führte zur Entwicklung von Phasentransfer-Katalysatoren (PTCs) für Systeme, in denen eine Komponente löslich und die andere unlöslich ist. Bei Halogenierungen in Zweiphasensystemen aus Wasser und einem chlorierten Lösungsmittel wurden z. B. Tetraalkylammonium-halogenide als PTCs eingesetzt, die neben ihren Phasentransfereigenschaften auch als Halogenierungsreagens dienten.^[125–127] In Gegenwart von Bu_4NBr gelang so die Oxybromierung von nicht-aktivierten Arenen, und bei der Bromierung von Benzol wurde eine 50- bis 70-fache Reaktionsbeschleunigung festgestellt.^[128] Die katalytische Aktivität von $\text{R}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ -Verbindungen bei der Bromierung sinkt in der Reihe $\text{Et} > \text{Pr} > \text{Bu} > \text{Hex} > \text{Oct} > \text{Me}$. Die Anionen (Cl^- , HSO_4^- statt Br^-) hatten keinen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Über eine große Zahl von Reaktionen „an Wasser“ und „in der Gegenwart von Wasser“ wurde inzwischen berichtet.^[129–131] Ein Beispiel für solche Verfahren ist die oxidative Halogenierung von organischen Molekülen im

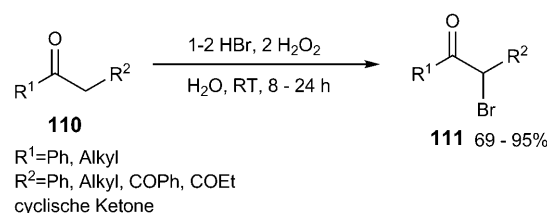
System $\text{HX}/\text{H}_2\text{O}_2$ ohne organische Lösungsmittel. Das Substrat ist in diesem Fall unlöslich, und die wässrige Phase besteht aus einer Lösung von H_2O_2 und HX oder X_2 .

Effiziente Chlorierungen erfordern größere Mengen an konzentrierter HCl , was eine Kontrolle der Selektivität schwierig macht. Zur Synthese polychlorierter Verbindungen eignet sich die oxidative Chlorierung dagegen hervorragend.^[132,133] Zur gezielten Synthese von mono- und dichlorierten Produkten kann die Selektivität durch die Menge an H_2O_2 gesteuert werden ($4\text{HCl}/0.9\text{H}_2\text{O}_2$ ergibt Monochlorierung, $5\text{HCl}/2.2\text{H}_2\text{O}_2$ Dichlorierung). Ein Beispiel ist die Chlorierung/Decarboxylierung von Benzoesäuren zur Bildung von *ortho*-substituierten Phenolen, Anilinen und Toluolen (Schema 16 in Abschnitt 3.1.1).^[92,93]

Bei Bromierungen reicht 1 Äquivalent HBr aus, um vollständigen Umsatz zu erzielen, allerdings sollte ein Überschuss an H_2O_2 eingesetzt werden, um dessen HBr -katalysierte Zersetzung auszugleichen. Es besteht auch die Möglichkeit, H_2O_2 langsam zuzugeben. Schema 36 zeigt einige Beispiele für die effiziente und selektive Bromierung aromatischer Verbindungen in wässriger Lösung mit 3 % H_2O_2 und 7 % HBr .^[134] Da es weder organische Rückstände noch Nebenprodukte gibt und nur die gewünschte bromierte Verbindung als organisches Produkt anfällt, ist die Isolierung einfach und bedarf lediglich der Phasentrennung und des Nachwaschens mit Wasser. Die Bromierung von 4-Trifluormethylanilin (**105a**) „an Wasser“ mit 1 Äquivalent HBr und 2 Äquivalenten H_2O_2 ergab 2-Brom-4-trifluormethylanilin (**106a**) mit einem Umsatz von 94 %, verunreinigt mit lediglich 3 % des Dibromierungsprodukts **107a**. In Gegenwart einer elektronenschiebenden Gruppe wie 4-*tert*-Butyl am aromatischen Ring des Anilins erhält man eine Mischung der Mono-

(**106b**) und Dibromverbindung (**107b**); mit einem Reagensüberschuss kann die vollständige Umsetzung zu **107b** erreicht werden. Bei der oxidativen Bromierung von 4-*tert*-Butylphenol (**105d**) wird das Monobromprodukt selektiv in quantitativer Ausbeute erhalten, während die Anwesenheit einer elektronenziehenden Gruppe (NO_2) in der *para*-Position von **105c** zu einem Gemisch aus **106c** und **107c** führt. Im Fall von wässrigem $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ musste bei der Bromierung von Benzol (**108**) zur zusätzlichen Aktivierung eine Säure eingesetzt werden, und **109** konnte in einer Ausbeute von nur 20 % isoliert werden (Schema 36).^[134]

Eine Reihe von 1,3-Diketonen, β -Ketoestern, cyclischen Ketonen, Arylalkyl- und Dialkylketonen wurde bei Raumtemperatur mit wässrigem $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ bromiert. Die entsprechenden bromierten Ketone **111** wurden in Ausbeuten von 69–95 % isoliert, wobei mit hoher Selektivität das Monobromprodukt gegenüber dem Dibromprodukt erhalten wurde (Schema 37).^[135] Die Reaktivität konnte durch Verdünnen

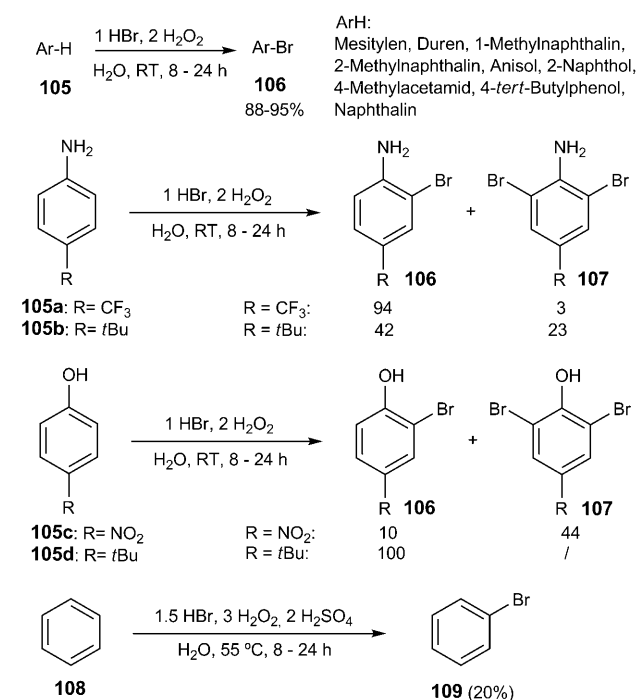


Schema 37. Die oxidative Bromierung von Carbonylverbindungen in wässrigem Medium ermöglicht einen selektiven Reaktionsverlauf.

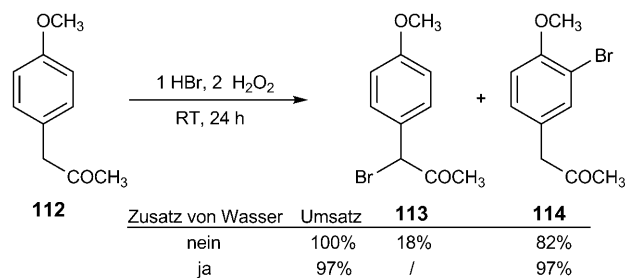
der $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HBr}$ -Lösung oder durch Verwendung eines HBr -Überschusses gezielt eingestellt werden. Neben seinen Eigenschaften als gutes Reaktionsmedium zur α -Bromierung von Carbonylverbindungen aktiviert Wasser die Ketone bei der α -Bromierung auch durch Bildung der Enol-Form.

Weiterhin wurde wässriges $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HBr}$ auch zur direkten Tandem-Oxidation/Bromierung von Alkoholen zur Herstellung von α -Bromketonen eingesetzt. Die Autoren fanden, dass sich bei Arylketonen mit aktiviertem Phenylring, z. B. **112**, bei Verwendung eines etwas verdünnten $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ -Systems die Selektivität zugunsten der Ringbromierung gegenüber der α -Bromierung verschiebt (Schema 38).^[135]

Wasser ist auch ein aussichtsreiches Lösungsmittel für radikalische Reaktionen, da sich die starke O-H-Bindung nicht an Radikalkettenmechanismen beteiligt.^[136,137] Eine

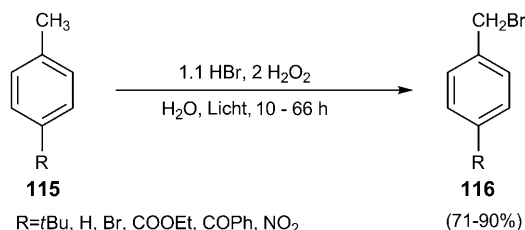


Schema 36. Beispiele für oxidative Bromierungen von aromatischen Verbindungen in Wasser.



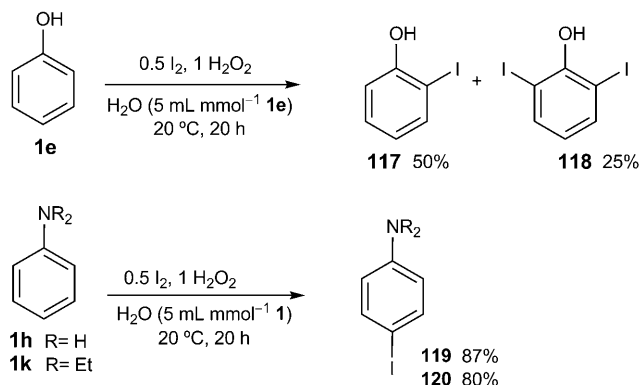
Schema 38. Die Wassermenge hat einen Einfluss auf die Selektivität bei der oxidativen Bromierung.

oxidative Bromierung in Wasser wurde bei der Benzylbromierung angewendet. Unter den verschiedenen Methoden zur Einleitung des Radikalkettenmechanismus in Wasser erbrachte sichtbares Licht (40-W-Lampe) die besten Ergebnisse.^[138,135] Benzylbromide **116** wurden in guten Ausbeuten und hoher Selektivität gebildet, wobei Toluolderivate mit elektronenziehenden Gruppen eine stärkere Lichtquelle benötigten und H₂O₂ langsam zugegeben werden sollte, um die Zersetzung des H₂O₂ zu mindern (Schema 39).



Schema 39. Radikalische oxidative Bromierung in wässrigem Medium.

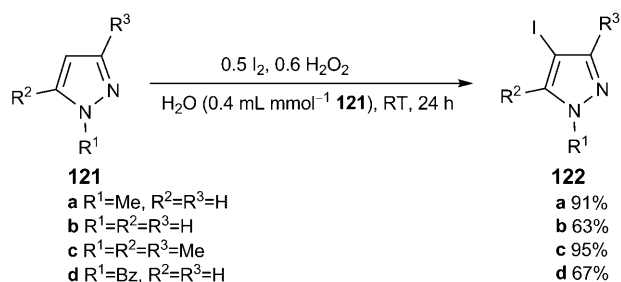
Wegen der Löslichkeit von Iod in Wasser ist die Iodierung in wässriger Phase problematisch, allerdings lässt sich HI sehr gut regenerieren. Die Iodierung in wässriger Phase mit I₂/H₂O₂ ohne Zugabe eines weiteren Lösungsmittels oder Aktivators war nur bei reaktiven Arenen wie Phenolen, Anilinen und Anisolen erfolgreich. Interessanterweise wurde Phenol (**1e**) nur in *ortho*-Position iodiert (Schema 40).^[139]



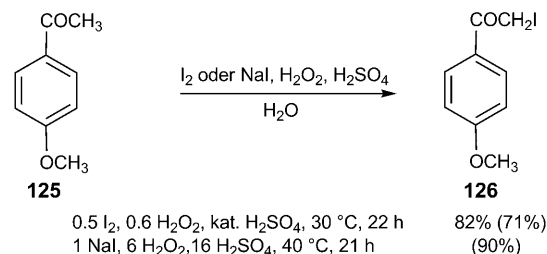
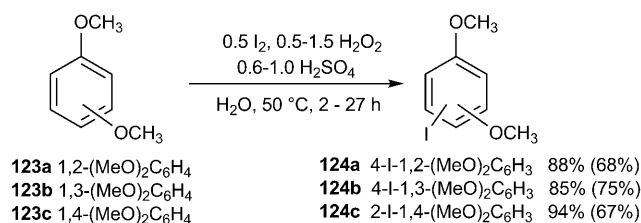
Schema 40. Iodierung reaktiver Arene durch I₂/H₂O₂ in Wasser.

Die oxidative Iodierung in Wasser wurde auch zur 4-Iodierung von substituierten Pyrazolen (**121**) eingesetzt. Unter diesen Bedingungen liefert die Umsetzung von unsubstituierten sowie *N*-Alkyl- und *N*-Aryl-substituierten Pyrazolen gute Ausbeuten (Schema 41).^[140]

In wässrigem Medium wurden ähnliche Ergebnisse wie in ionischen Flüssigkeiten erhalten, außer dass eine katalytische Menge Schwefelsäure zur Iodierung von **123** benötigt wird (Schema 42).^[141,142] Das Acetophenonderivat **125** wurde durch I₂/H₂O₂ in Wasser selektiv in α -Position zur Carbonylgruppe iodiert (Schema 42).^[141,142] bei Verwendung von Natriumiodid als Iod-Quelle war der Zusatz von Schwefelsäure erforderlich.^[143] Eine Mischung von 0.5 I₂/0.5 H₂O₂ in Wasser



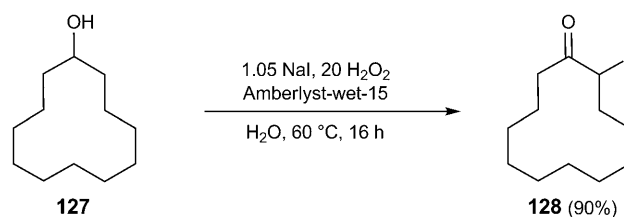
Schema 41. Iodierung von Pyrazolen durch I₂/H₂O₂ in Wasser.



Schema 42. Iodierungen, in denen das Reaktionsmedium die Selektivität bestimmt.

bei 50 °C überführte mehrere Ketone, darunter cyclische sowie Dialkyl- und Alkylarylketone, sogar ohne Zusatz einer Säure in die α -iodierten Produkte in Ausbeuten bis zu 86 %.^[139]

Die Kombination von oxidativer Iodierung und Alkohol-Oxidation führte zu Tandemsystemen, mit denen man Alkohole wie **127** mit NaI/H₂O₂ unter Verwendung einer zurückgewinnbaren Säurequelle, z.B. Amberlyst-wet-15, direkt in die α -Iodketone **128** umsetzen kann (Schema 43).^[143]

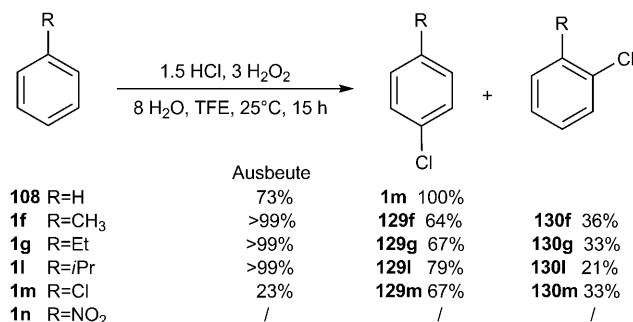


Schema 43. Tandemreaktion aus Oxidation und oxidativer Iodierung zur Überführung von Alkoholen in α -Iodketone mithilfe polymergebundener, zurückgewinnbarer Säure.

3.5. Andere Medien, Aktivierungsmethoden und H₂O₂-Quellen

Das oxidative Chlorierungssystem HCl/H₂O₂ hat den Nachteil, dass ein großer Überschuss an HCl und höhere

Temperaturen erforderlich sind, was die Kontrolle der Selektivität schwierig macht. Eine andere Art der Aktivierung wäre daher wünschenswert, und tatsächlich wurde kürzlich gezeigt, dass fluorierte Alkohole ausgezeichnete Aktivatoren von Wasserstoffperoxid sind.^[144,145] Mit Trifluorethanol (TFE) als Lösungsmittel genühten schon 1.5 Äquivalente HCl, um eine quantitative Chlorierung nichtaktivierter Arene zu erzielen (Schema 44).^[146] Die oxidative Chlorierung von Anisol

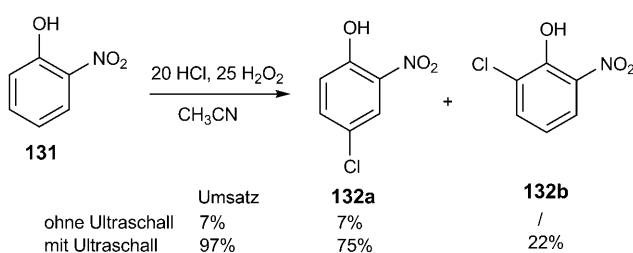


Schema 44. Fluorierte Alkohole aktivieren die oxidative Chlorierung, wodurch die Umsetzung von Arenen bei niedrigeren Temperaturen und geringeren Reagensüberschüssen gelingt.

verlief in TFE doppelt so schnell wie in EtOH, und die Chlorierung von Toluol (**1f**) wurde gar um drei Größenordnungen beschleunigt. In fluorierten Alkoholen als Lösungsmittel findet die Oxidation von Chlorid bei niedrigeren H⁺-Konzentrationen statt, und auch weniger reaktive Arene können effektiv chloriert werden. DFT-Rechnungen zeigen, wie TFE den polaren Übergangszustand stabilisiert, indem es dessen Ladungen ausgleicht und so die Reaktionsbarriere gegenüber EtOH um ca. 6 kcal mol⁻¹ erniedrigt.

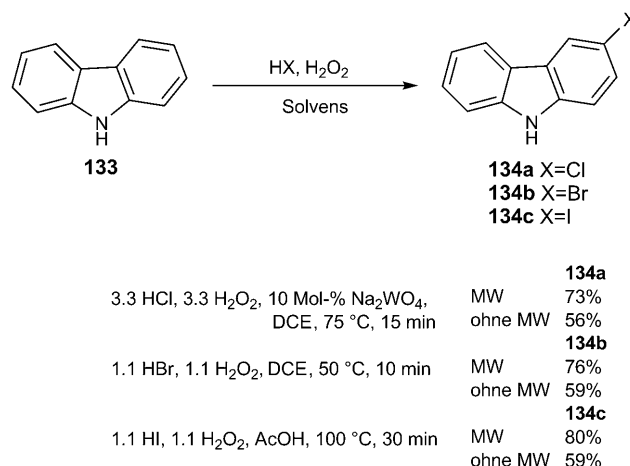
Eine weitere Möglichkeit zur Aktivierung ist die Ultraschallbehandlung. Ein Beispiel ist die Chlorierung von Phenolderivaten mit HCl/H₂O₂: Phenol, 2-Nitrophenol (**131**) und Thymol wurden in einer ultraschallunterstützten Reaktion mit HCl/H₂O₂ in die chlorierten Produkte überführt; 1-Naphthol und 1-Hydroxy-2-naphthalinsäure ergaben chlorierte Chinone.^[147] Schema 45 verdeutlicht den Effekt der Aktivierung durch Ultraschall. Allerdings erfordert die Reaktion 50-proz. H₂O₂, und es wäre sicher interessant zu wissen, ob auch geringere Mengen HCl eingesetzt werden könnten.

Die Aktivierung organischer Reaktionen durch Mikrowellen(MW)-Bestrahlung ist eine häufig genutzte Strategie,



Schema 45. Ultraschall-Aktivierung in oxidativen Chlorierungen.

die die Möglichkeit bietet, Reaktionen schneller, in höheren Ausbeuten und sauberer durchzuführen.^[148] Bogdal et al. verwendeten Mikrowellen in der Oxyhalogenierung von Carbazol (**133**) und anderen Arenen und fanden, dass die Chlorierung schneller und in höheren Ausbeuten als mit herkömmlichen Methoden verläuft. Allerdings waren noch immer ein dreifacher Überschuss an HCl und H₂O₂, 10 Mol-% eines Katalysators (Na₂WO₄) und eine Reaktionstemperatur von 75 °C erforderlich (Schema 46). Die Bromierung

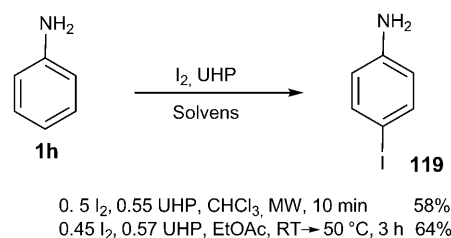


Schema 46. Beispiel einer mikrowellenunterstützten Halogenierung.

gelang schon bei 50 °C mit jeweils 1.1 Äquivalenten HBr und H₂O₂ im Zweiphasensystem H₂O/DCE, während zur Iodierung ein homogenes Essigsäuresystem verwendet wurde und die Reaktion zum vollständigen Umsatz bei 100 °C durchgeführt werden musste.^[149]

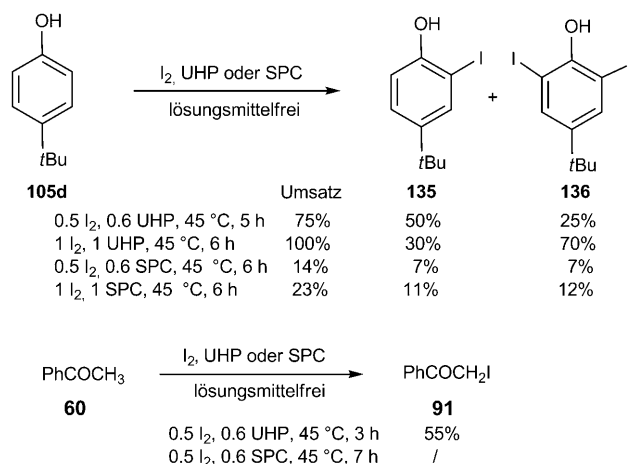
Eine Mikrowellenbestrahlung wurde auch bei der Iodierung von aromatischen Aminen mit molekularem Iod und festem Harnstoff-Wasserstoffperoxid-Addukt (NH₂CONH₂·H₂O₂, UHP) als Oxidationsmittel eingesetzt. Die Iodierung von Anilin (**1h**) in siedendem CHCl₃^[150] ergab niedrigere Ausbeuten als bei herkömmlichem Erhitzen in EtOAc,^[151] bei allerdings deutlich kürzerer Reaktionszeit (Schema 47). Mikrowellen wurden auch in der Bromierung von Acetophenonen mit UHP/NaBr an Essigsäure-imprägniertem SiO₂ eingesetzt, wobei die Bromierungsprodukte binnen 40–120 s in Ausbeuten von 70–80 % erhalten wurden.^[152]

Neben UHP werden auch Natriumpercarbonat (Na₂CO₃·1.5H₂O₂, SPC) und Natriumperborat (NaBO₃·H₂O



Schema 47. Verwendung einer festen H₂O₂-Form in der mikrowellenunterstützten Iodierung von Anilinen.

oder $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) oft als „trockene H_2O_2 -Träger“ anstelle des instabilen konzentrierten Wasserstoffperoxids eingesetzt. Unter Nachhaltigkeitsaspekten sind „lösungsmittelfreie“ Synthesen attraktiv, und feste Derivate von H_2O_2 ermöglichen eine solche Vorgehensweise. So fanden UHP und SPC (0.6 Äquiv.) in Iodierungen mit I_2 (0.5 Äquiv.) unter lösungsmittelfreien Bedingungen Anwendung. Anilin (**1h**) wurde bei 45 °C mit UHP vollständig zu 4-Iodanilin (**119**) umgesetzt, während das weniger reaktive SPC in 18 h einen Umsatz von 74 % ergab.^[153] Eine ähnliche Reaktivität wurde bei der Iodierung von 4-*tert*-Butylphenol (**105d**) beobachtet, wobei sowohl das Monoiod- (**135**) als auch das Diiodprodukt (**136**) gebildet wurden (Schema 48). Unter gleichen Reak-

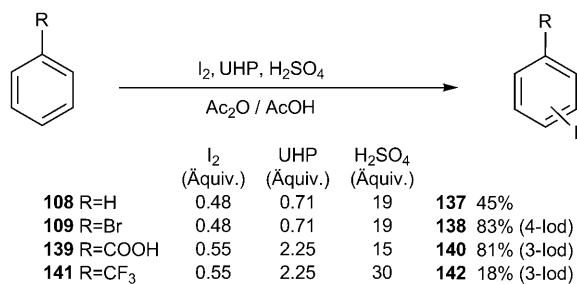


Schema 48. Lösungsmittelfreie oxidative Iodierungen.

tionsbedingungen erfolgte die Iodierung von Acetophenon (**60**) in α -Position zur Carbonylgruppe. Bei allen lösungsmittelfreien Iodierungen, die bisher beschrieben wurden, erwies sich UHP als das bessere Reagens als SPC.^[153,154]

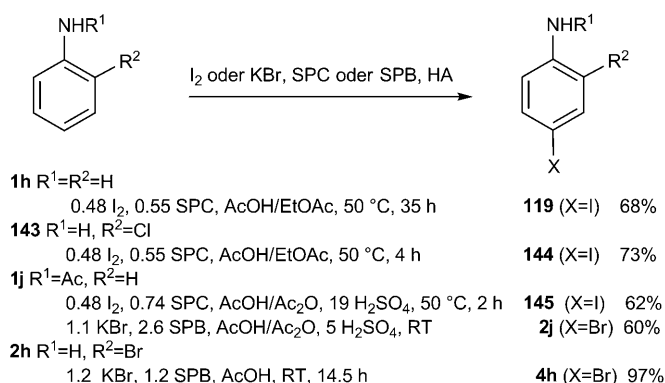
Die Iodierung nichtaktivierter Arene erfordert im Allgemeinen energische Reaktionsbedingungen. Ein Beispiel ist die Iodierung mit I_2 /UHP in Ac_2O /AcOH. Die Reaktivität des Systems wurde hier über die Menge an zugegebener Schwefelsäure und den Überschuss an UHP kontrolliert (Schema 49).^[151]

Ein ähnliches Verfahren mit SPC oder SPB als Oxidationsmittel wurde zur oxidativen Iodierung und Bromierung von aromatischen Anilinen und Amiden eingesetzt. Die Io-



Schema 49. Die Iodierung von desaktivierten Arenen erfordert stark saure Reaktionsbedingungen.

dierung von Anilinen wurde mit I_2 /SPC in AcOH erreicht, während Acetanilid (**1j**) in einem wasserfreien AcOH/ Ac_2O -System in Gegenwart von H_2SO_4 iodiert wurde (Schema 50).^[155] SPB wurde auch bei der Bromierung von Acetanilid (**1j**) mit KBr im System AcOH/ Ac_2O / H_2SO_4 ein-



Schema 50. Oxidative Halogenierungen von Anilinen mit SPC oder SPB.

gesetzt. Durch Verwendung von Natriumwolframat oder Phosphomolybdänsäure als Katalysatoren konnte die Ausbeute an **2j** auf 86 % bzw. 79 % gesteigert werden.^[156] In ähnlicher Weise konnte 2-Bromanilin (**2h**) in AcOH ohne Katalysator in fast quantitativer Ausbeute bromiert werden; ein Zusatz von Ammoniummolybdat führte zu einer Beschleunigung der Reaktion.^[157] Das gleiche System fand auch Anwendung bei der Dibromierung von Alkenen und Alkinen.^[9,158]

4. Aerobe oxidative Halogenierungen

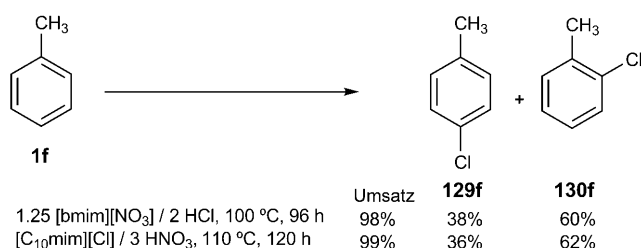
Das häufigste und natürlichste Oxidationsmittel ist der Sauerstoff oder, in verdünnter Form, die Luft, und die Verwendung von Sauerstoff in organischen Reaktionen ist ein gleichwohl attraktives wie auch herausforderndes Forschungsgebiet. Im Bereich der oxidativen Halogenierung, dem Thema dieses Aufsatzes, ist die Verwendung von Sauerstoff noch relativ selten, dennoch gibt es deutliche Bestrebungen in diese Richtung.

4.1. Stickstoffverbindungen als Katalysatoren für aerobe oxidative Halogenierungen

Salpetersäure wurde bei der oxidativen Halogenierung von Arenen mit Halogeniden verwendet (KCl oder KBr mit 3 % Bu_4NBr als Phasentransferkatalysator) und diente hierbei zugleich als stöchiometrisches Oxidationsmittel und Protonenquelle.^[159] Nitrat- und Nitrit-Ionen (KNO_3 , NaNO_3 , NH_4NO_3 , NaNO_2) wurden als stöchiometrische Oxidationsmittel in der oxidativen Chlorierung, Bromierung und Iodierung etlicher aromatischer Verbindungen, darunter auch desaktivierter Arene, eingesetzt. Bei 20 °C in wässriger TFA stellen sich die für diese Reaktion geeigneten Säurebedin-

ungen ein.^[160–162] Alternativ kann auch ein organisches Nitrit (Isoamylnitrit) verwendet werden, wobei dann HBr als Bromquelle dient.^[163]

Bei den obigen Beispielen dienen die Stickstoffverbindungen als stöchiometrische Oxidationsmittel und führen zur Bildung stöchiometrischer Mengen von Nitriten oder giftigen Stickoxiden. Um dies zu vermeiden, wurden ionische Flüssigkeiten mit NO_3^- -Ionen, die sowohl als Oxidationsmittel wie auch als Reaktionsmedium dienen, für die Chlorierung und Bromierung von Toluol, Anisol, Benzol und Naphthalin verwendet. Die Umsetzung von Toluol (**1f**) in $[\text{bmim}][\text{NO}_3]$ mit Salzsäure ergab 4-Chlortoluol (**129f**) und 2-Chlortoluol (**130f**) in Ausbeuten von 38 % bzw. 60 %. Das fast gleiche Ergebnis wurde bei Durchführung der Reaktion in einer Chlorid-haltigen ionischen Flüssigkeit, $[\text{C}_{10}\text{mim}][\text{Cl}]$, in Gegenwart von Salpetersäure erhalten (Schema 51).^[164] Selbst



Schema 51. Nitrat-Ionen als Bestandteil ionischer Flüssigkeiten wirken als Oxidationsmittel in der Synthese von chlorierten Produkten.

Benzol konnte in 50 Mol-% $[\text{bmim}][\text{NO}_3]$ und HCl in Gegenwart von Luft chloriert werden. Ein weiteres Beispiel ist die Verwendung von $[\text{Hmim}][\text{NO}_3]$ zur Chlorierung von Arenen und Acetophenonen, wobei auch hier $[\text{Hmim}][\text{NO}_3]/37\% \text{ HCl}$ oder $[\text{Hmim}][\text{Cl}]/67\% \text{ HNO}_3$ verwendet werden können.^[165]

Dorfman et al. untersuchten die Reaktionskinetik und den Mechanismus der oxidativen Bromierung aromatischer Verbindungen mit HNO_3/HBr in schwefelsaurer Lösung.^[166] Hierbei wird HNO_3 zunächst zu HNO_2 reduziert, das dann unter den sauren Umgebungsbedingungen zu Stickoxiden zerfällt. Neben HNO_3 gibt es eine Reihe anderer Stickoxide, die an der Reaktion beteiligt sein könnten, allerdings weist nur HNO_3 das erforderliche Redoxpotential zur Oxidation von Br^- zu Br^+ auf.^[166] Unter anderem gehen die Autoren davon aus, dass NOBr , das durch die Reaktion von Br_2 mit NO oder Br^- mit NO_2 gebildet wird, nicht an der Reaktion beteiligt ist.^[167] Ferner würde die Gegenwart von Nitronium- (NO_2^+) und Nitrosonium-Ionen (NO^+) im Reaktionsgemisch die Möglichkeit von Nitrierungs- und Nitrosierungsreaktionen eröffnen. Dass dennoch die Bromierung bevorzugt ist, wurde mit der Bildung eines stabilen σ -Komplexes aus solvatisiertem Br^+ und dem Aren erklärt. Ni-

trisierung und Nitrierung würden hingegen über einen π -Komplex verlaufen, dessen Bildung wegen der starken Solvation von NO^+ und NO_2^+ weniger günstig ist.^[166]

Sauerstoff ist in der Lage, Stickstoffverbindungen in niedrigeren Oxidationsstufen wieder in HNO_3 oder andere aktive Formen von Stickstoff zurückzuführen. Damit bietet sich die Perspektive, HNO_3 oder ähnliche Verbindungen in katalytischen Mengen einzusetzen. Bei Verwendung von Nitrat als Oxidationsmittel zur Iodierung von Anisol (mit 0.57 Äquivalenten I_2 in Essigsäure) werden in sauerstoffreicher Atmosphäre mindestens 0.4 Äquivalente NaNO_3 benötigt, um eine quantitative Iodierung zu erzielen. Bei Zuführung von Sauerstoff zum Reaktionsgemisch reichen dagegen 0.2 Äquivalente NaNO_3 aus, um das gleiche Ergebnis zu erhalten (Tabelle 3).^[168] Mit katalytischen Mengen Natriumnitrit konnten in Gegenwart von Sauerstoff in wässriger TFA bei Raumtemperatur mehrere desaktivierte aromatische Verbindungen in Ausbeuten von 83–98 % iodiert werden (Tabelle 3).^[161] Auch die Kombination $\text{NH}_4\text{I}/\text{NOBF}_4(\text{kat.})/\text{O}_2$ in TFA/TFAA/DCM erwies sich als sehr reaktiv in der aeroben oxidativen Iodierung von aromatischen Verbindungen; lediglich die am stärksten desaktivierten Substrate wie Benzonitril und Benzotrifluorid reagierten nicht (Tabelle 3).^[169]

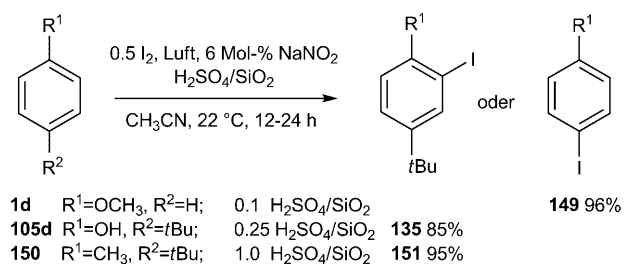
Bei den obigen Beispielen ist die Gegenwart einer Säure (AcOH oder TFA) zwingend erforderlich, um NaNO_2 oder NOBF_4 in Stickoxide zu überführen, die die eigentlichen katalytisch aktive Spezies sind. Die für eine Reaktion richtige Säurestärke kann, je nach Substrat, durch Zugabe einer Säure wie H_2SO_4 eingestellt werden. Ein Beispiel ist die aerobe Iodierung von Arenen und Carbonylverbindungen mit $\text{I}_2/\text{Luft}/\text{NaNO}_2$ (Schema 52).^[170] Die trägergebundene Säure, die in diesem Fall eingesetzt wird, kann zur Wiederverwendung zurückgewonnen werden. Auch $\text{KI}/\text{Säure}$ kann als Iod-Quelle verwendet werden, und als beste Lösungsmittel haben sich MeCN für Arene, EtOH für Ketone und TFA für desaktivierte Substrate erwiesen.^[171] Bei Verwendung von molekularem Iod ($\text{I}_2/\text{NaNO}_2/\text{Luft}$) ist die Zugabe einer Säure zur Herstellung von HI aus KI nicht nötig, und die Reaktion läuft

Tabelle 3: Aerobe Iodierung von aromatischen Verbindungen mit Stickstoffspezies als Katalysatoren.

Abbildung 3: Aerobe Iodierung von aromatischen Verbindungen mit Schichtkatalysatoren als Katalysatoren

Reaction scheme showing the aerobic iodination of aromatic compounds (146) to 147 and 148 using I^- or I_2 , O_2 , and a catalyst in a solvent.

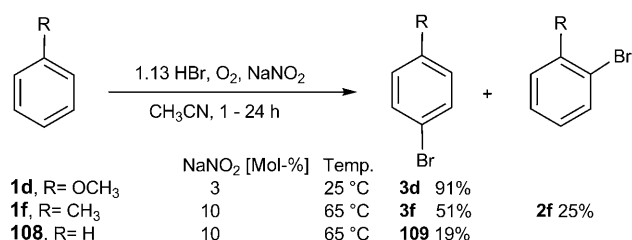
146	R		Kat. [Mol-%]	Bedingungen	Umsatz	147/148
146a	OMe	0.57 I_2	0.4 NaNO_3	AcOH, 85 °C	92 %	100:0
146a	OMe	0.57 I_2	0.2 NaNO_3	O_2 , AcOH, 85 °C	92 %	100:0
146b	F	1 KI	0.2 NaNO_2	O_2 , TFA _{aq.} , 20 °C	98 %	97:3
146c	Cl	1 KI	0.2 NaNO_2	O_2 , TFA _{aq.} , 20 °C	90 %	88:12
146d	Br	1 KI	0.2 NaNO_2	O_2 , TFA _{aq.} , 20 °C	83 %	88:12
146e	I	1 KI	0.2 NaNO_2	O_2 , TFA _{aq.} , 20 °C	98 %	83:17
146b	F	1.5 NH_4I	0.2 NOBF_4	O_2 , TFA/TFAA/DCM, RT	86 %	97:3
146c	Cl	1.5 NH_4I	0.2 NOBF_4	O_2 , TFA/TFAA/DCM, RT	82 %	91:9
146d	Br	1.5 NH_4I	0.2 NOBF_4	O_2 , TFA/TFAA/DCM, RT	87 %	90:10
146e	I	1.5 NH_4I	0.2 NOBF_4	O_2 , TFA/TFAA/DCM, RT	92 %	90:10



Schema 52. Eine trägergebundene Säure kontrolliert die Reaktivität der NaNO₂-katalysierten Iodierung mit Luft als Oxidationsmittel.

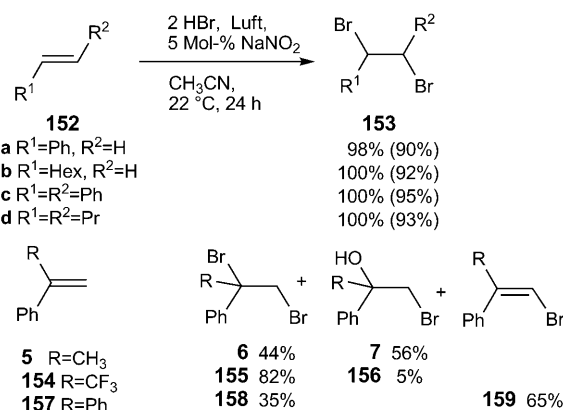
schon mit katalytischen Mengen Säure ab (Schema 52). Dieses Iodierungssystem konnte zur Iodierung von Arenen, Carbonylverbindungen und ungesättigten C-C-Bindungen eingesetzt werden.^[170,171]

Bromwasserstoffsäure ist zur Bromierung sehr gut geeignet, da sie sowohl als Bromquelle wie auch zur Aktivierung des NaNO₂ fungieren kann. Die Umsetzung von Anisol (**1d**) in CH₃CN war bei 25 °C innerhalb einer Stunde abgeschlossen, und mit nur 3 % NaNO₂ wurde das Produkt, **3d**, in quantitativer Ausbeute erhalten. Die Bromierung von weniger reaktiven Arenen wie Toluol oder Benzol bei einer erhöhten Temperatur von 65 °C verläuft in Gegenwart von 10 Mol-% Katalysator in relativ hohen Ausbeuten (Schema 53).^[172]

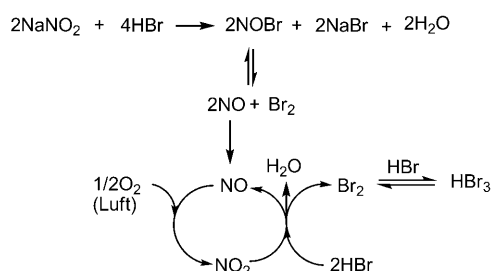


Schema 53. HBr als Bromquelle und Aktivator von NaNO₂ in der aeroben Bromierung.

Luft als Oxidationsmittel wurde auch bei der Bromierung von Alkenen verwendet (internen, endständigen, mit aromatischen und aliphatischen Substituenten). Mit 2 Äquivalenten 48-proz. wässriger HBr und 5 Mol-% NaNO₂ als Katalysator gelang bei Raumtemperatur die effiziente und selektive *trans*-Bromierung (Schema 54).^[11] Ohne Zugabe eines Katalysators findet lediglich die Addition von HBr an das Alken statt. Die langsame Bildung der Bromierungsspezies ist entscheidend dafür, dass trotz der Anwesenheit von Wasser eine selektive Bildung der vicinalen Dibromide gegenüber den Bromhydrinen stattfindet. Nicht ausgeschlossen wurde die mögliche Bildung von HBr₃ (durch den Überschuss an HBr) in der Anfangsphase der Reaktion und dessen Beteiligung an der Bildung der *anti*-Bromprodukte. Bezüglich des Reaktionsmechanismus stellten die Autoren fest, dass zunächst NOBr aus NaNO₂ und HBr gebildet wird, dessen Zersetzung dann zum eigentlichen Katalysator NO führt (Schema 55).^[11] Auf diese Weise wird also schon in dieser, der



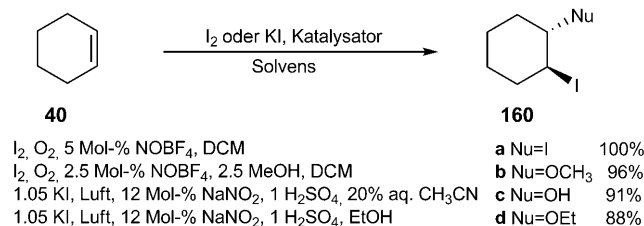
Schema 54. Aerobe Dibromierung von Alkenen mit stöchiometrischen Mengen HBr.



Schema 55. Der Verlauf der NaNO₂-katalysierten aeroben Bromierung.

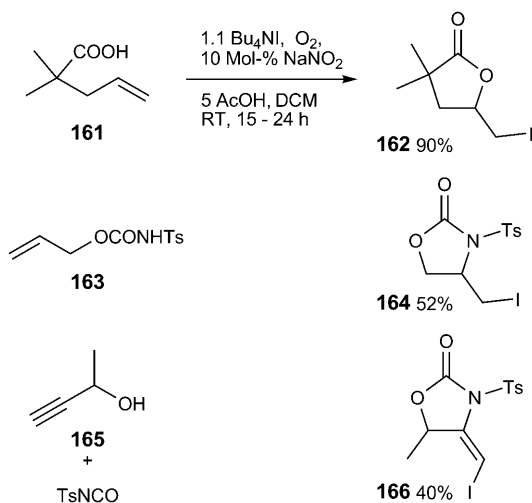
Katalyse vorausgehenden Phase eine kleine Menge Brom gebildet, die rasch durch das Alken aufgebraucht wird. Dies verschiebt das Gleichgewicht vollständig auf die Seite der Zersetzung von NOBr.

Zur Iodierung von Cyclohexen (**40**) wurde molekulares Iod zusammen mit katalytischen Mengen NOBF₄ in DCM in Gegenwart von O₂ bei Raumtemperatur eingesetzt. Als Produkt dieser Umsetzung entstand 1,2-Diiodcyclohexan (**160a**) in quantitativer Ausbeute (Schema 56). Mit Zusätzen von Methanol wurde dagegen 1-Methoxy-2-iodcyclohexan (**160b**) in einer Ausbeute von 96 % erhalten.^[173] Mit MeCN oder Ethanol als Lösungsmittel führte die Iodierung mit dem System KI/H₂SO₄/Luft/NaNO₂(kat.) zu 1,2-Iodcyclohexanol (**160c**) und dem Iodethoxy-Produkt **160d** (Schema 56). Auf ähnliche Weise können auch andere Alkene mit Markownikoff-Regioselektivität und *anti*-Stereoselektivität in vicinale Iodhydrine und vicinale Iodhydroxyderivate überführt werden.^[171]



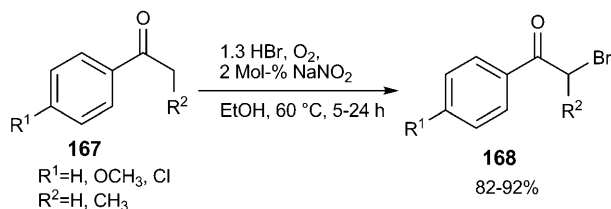
Schema 56. Zwei Möglichkeiten der aeroben Iodierung von Alkenen.

Mit Bu_4NI und NaNO_2 als Katalysator in Gegenwart von O_2 und 5 Äquivalenten AcOH in DCM wurden eine effiziente Iodlactonisierung und Iodaminierung entwickelt, die als Ausgangspunkte zur Synthese cyclischer Verbindungen dienen können (Schema 57).^[174]



Schema 57. Iodlactonisierung und Iodaminierung.

Acetophenone konnten durch NaNO_2 -katalysierte aerobe Bromierung sehr effizient in die entsprechenden Bromverbindungen überführt werden, wobei allerdings EtOH als Lösungsmittel und HBr als Säurekatalysator zu verwenden waren (Schema 58).^[172]

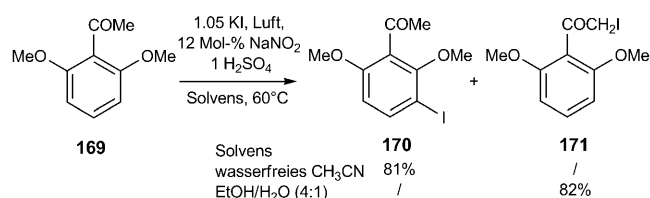


Schema 58. Aerobe Bromierung von Acetophenonen in EtOH .

SiO_2 -gebundene Schwefelsäure als wiederverwendbarer Säurekatalysator und Luft als Oxidationsmittel wurden zur effizienten Iodierung von Ketonen (β -Ketoestern, Dialkyl-, Arylalkyl- und cyclischen Ketonen) und Aldehyden eingesetzt.^[170] Bei Verwendung eines Iodsalzes muss eine größere Menge Säure zugesetzt werden.^[171] Bei Untersuchungen eines Acetophenons mit einem aktivierten, zur Substitution geeigneten aromatischen Ring (**169**) ergab die Iodierung in CH_3CN das Ring-iodierte Produkt **170** in einer Ausbeute von 81 %, während in wässrigem Ethanol das α -Iodketon **171** gebildet wurde (Schema 59).^[171]

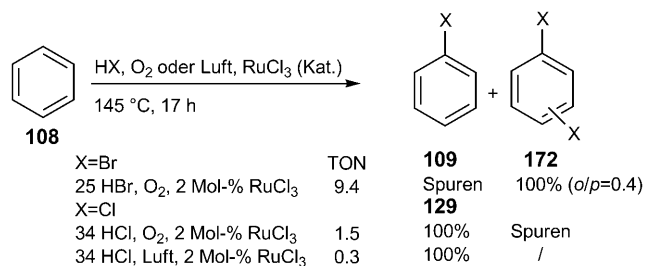
4.2. Metallkatalysierte aerobe oxidative Halogenierungen

Mehrere Forschungsgruppen untersuchten die Verwendung von Metallsalzen (V, Cu, Ti, Fe, Mn) in der aeroben



Schema 59. Einfluss des Lösungsmittels bei der aeroben Iodierung.

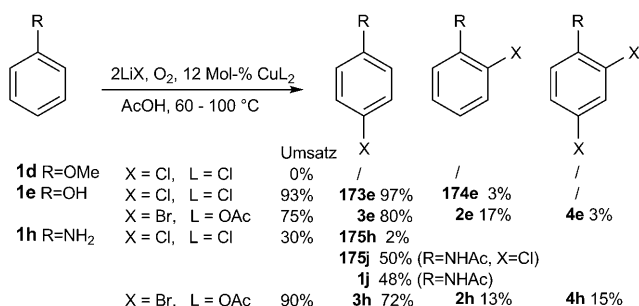
Iodierung von Benzol (**108**). Aus den Studien ging hervor, dass zur Aktivierung der Iodierungsreaktion ein saures Lösungsmittel wie $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ oder CF_3COOH erforderlich ist. 100 % Iodatökonome lassen sich erreichen, wenn der Metallkatalysator und Sauerstoff zur Regeneration von I_2 aus dem vorhandenen HI eingesetzt wurden. Die höchste Ausbeute an Iodbenzol wurde bei Verwendung von V_2O_5 in $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ mit einer TON von 17.9 bei einem Verhältnis von mono- und diiodiertem Produkt von 81.1:7.7 erhalten.^[175] Gute Ergebnisse wurden auch mit einem Ruthenium-Katalysator (RuCl_3) bei der aeroben Bromierung oder Chlorierung mit konzentriertem HBr bzw. HCl und O_2 in einem wässrig-organischen Zweiphasensystem unter reiner Sauerstoffatmosphäre bei 1 bar erzielt (Schema 60).^[176] Bei Erhö-



Schema 60. Ruthenium(III) als Katalysator für die oxidative Halogenierung.

hung des Drucks auf 4 bar kann auch Luft anstelle von reinem Sauerstoff verwendet werden. Bei der Umsetzung von **108** wurden 9.4 mol Brom und 1.5 mol Chlor pro Mol RuCl_3 unter Bildung jeweils der entsprechenden Dibrombenzole (**172**) bzw. Chlorbenzol (**129**) übertragen. Andere ungesättigte organische Substrate konnten ebenfalls halogeniert werden.

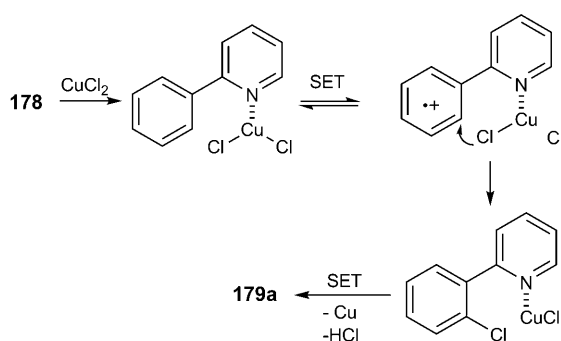
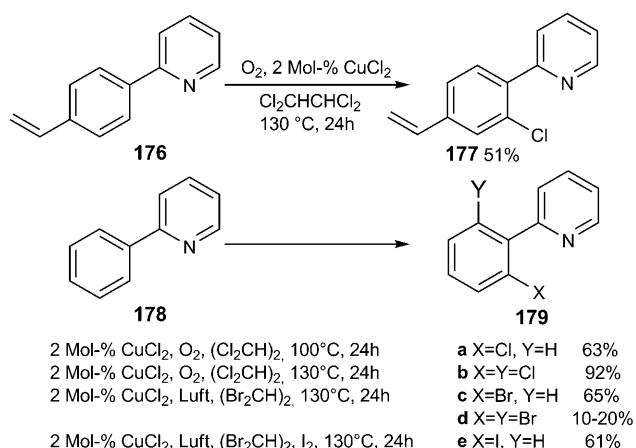
Kupfersalze sind die am besten untersuchten Metall-Katalysatoren für die aerobe oxidative Halogenierung. So konnte gezeigt werden, dass CuCl_2 die Oxychlorierung und Oxybromierung von Phenolen und Anilinen katalysiert. Die Reaktion von Phenol (**1e**) mit 2 Äquivalenten LiCl in Gegenwart von O_2 und 12 Mol-% CuCl_2 in essigsäurem Medium bei 80 °C verlief mit einem Umsatz von 93 % und einer Selektivität von 90 % zugunsten von 4-Chlorphenol (**173e**) (Schema 61).^[177] In analoger Weise wurde die oxidative Bromierung von Phenolen mit LiBr und katalytischen Mengen $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ durchgeführt, wobei im Allgemeinen bei der Bromierung im Vergleich zur Chlorierung die *para*-Regioselektivität geringer war.^[178] Das Vorhandensein einer Hydroxygruppe am aromatischen Kern ist eine notwendige Voraussetzung für die Reaktivität des aromatischen Substrats.



Schema 61. Kupfer-Komplexe als Katalysatoren für die oxidative Halogenierung.

Die Reaktion verläuft über die Bildung eines Komplexes aus Phenolat und Kupfer-Katalysator als Zwischenstufe und folgt einem radikalischen Mechanismus.^[179] Später konnte gezeigt werden, dass auch Aniline unter ähnlichen Bedingungen am aromatischen Kern halogeniert werden können. Die Monobromierung von Anilin (**1h**) verlief mit etwas geringerer Selektivität als die Monobromierung von Phenol (**1e**), während die Chlorierung von **1h** gegenüber der Acetylierung der NH₂-Gruppe zurückgedrängt wurde (Schema 61).^[180]

Eine CuCl₂-katalysierte aerobe Halogenierung in Sauerstoff- oder Luftatmosphäre wurde zur Umsetzung von heterocyclischen 2-Arylpyridinen eingesetzt. Die Halogenquelle ist in diesem Fall das Lösungsmittel, wobei ein Zusatz von I₂ zur Iodierung führt (Schema 62). Wenn **176** mit 20 Mol-%

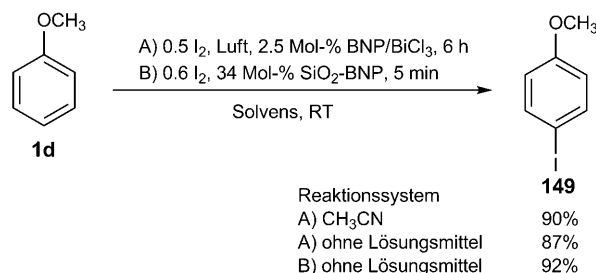


Schema 62. Radikalischer Mechanismus der Chlorierung mit CuCl₂ mit Koordination des Substrats an Cu^{II}.

CuCl₂ in Tetrachlorethan bei 130 °C umgesetzt wird, findet trotz der Anwesenheit der Doppelbindung eine selektive Chlorierung der aromatischen C-H-Bindung statt.^[181] Auch hier ist offenbar entscheidend, dass das Substrat über sein N-Atom an Cu^{II} koordiniert, denn das entsprechende Biphenyl reagiert in dieser Umsetzung nicht. Bezüglich des Reaktionsmechanismus wurde als geschwindigkeitsbestimmender Schritt ein Enelektronentransfer (SET) vom aromatischen Ring auf das koordinierte Cu^{II} unter Bildung eines radikalischen Kations als Zwischenstufe vorgeschlagen. Die beobachtete *ortho*-Selektivität lässt sich durch eine intramolekulare Anionenübertragung vom Stickstoff-gebundenen Cu^I-Komplex erklären.^[181] Die gleiche Komplexbildung von Kupfer durch Stickstoff wurde bei der 12β-Chlorierung von 17-(2-Iminomethyl)pyridin-Steroiden als Nebenreaktion bei der 12β-Hydroxylierung mit molekularem Sauerstoff in Gegenwart von Benzoin/Triethylamin beobachtet, wenn CH₂Cl₂ als Lösungsmittel verwendet wurde.^[182] Der Kupfer-Phthalocyanin-Katalysator wurde auch in heterogener Form durch Einschluss in Zeolithe X, Y und L präpariert und zur aeroben Oxyhalogenierung und Oxidation des aromatischen Kerns und der Alkyl-Seitenketten verwendet. Als Oxidationsmittel wurden H₂O₂ oder O₂ verwendet, als Halogenquellen dienten HCl, Alkalimetallbromide und Alkalimetallchloride.^[183]

Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) wurde als Katalysator für die Iodierung von Arenen eingesetzt. Da in diesen Reaktionen nur 1 Äquivalent I₂ verwendet wurde, ist es schwer einzuschätzen, ob CAN als Oxidationsmittel oder als Lewis-Säure wirkt.^[184]

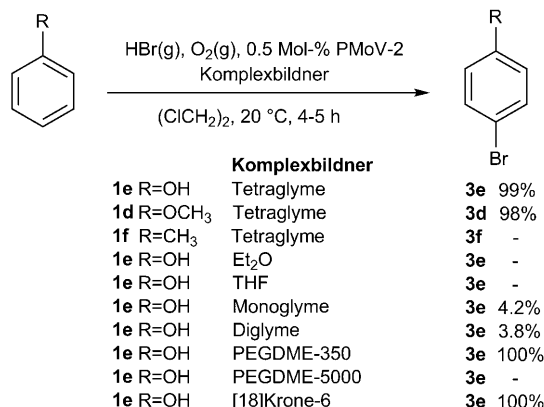
Lu et al. beschrieben eine interessante Umsetzung, in der der aeroben Iodierung von Arenen unmittelbar eine Pd-katalysierte C-C-Kupplung der iodierten Produkte mit Alkinen folgte. Die oxidative Iodierung wurde mit I₂ und einem BNP/BiCl₃-Katalysator (BNP = Bi(NO₃)₃·5H₂O) in Luft bei Raumtemperatur durchgeführt. Unter diesen Bedingungen führte die Reaktion von Anisol (**1d**) in CH₃CN in einer Ausbeute von 90 % zu **149**, während *m*-Xylol in einer Ausbeute von 62 % iodiert wurde (Schema 63).^[185] Die Iodierung von Anisol (**1d**) ohne Lösungsmittel ergab **149** in 87 % Ausbeute. Unter der Vielzahl von Katalysatoren, die in diesen Reaktionen getestet wurden, waren nur Nitratsalze aktiv, während z. B. BiCl₃ oder CuCl₂ nur Spuren des Produkts ergaben. Andererseits wurden mit NaNO₃ auch nur 6 % **149** gebildet. Auch an SiO₂ gebundenes BNP wurde zusammen mit molekularem Iod in aromatischen Iodierungen eingesetzt (Schema 63).^[186] Aktivierte Arene wurden so unter lösungs-



Schema 63. Bismuth(III)-Katalysatoren für die aerobe Iodierung von Arenen.

mittelfreien Bedingungen mit kurzen Reaktionszeiten in Ausbeuten von 84–92 % iodiert, während weniger aktivierte Substrate längere Reaktionszeiten erforderten und die Produkte in geringeren Ausbeuten lieferten.

Heteropolysäuren vom Keggin-Typ der allgemeinen Formel $H_{3+n}PMo_{12-n}V_nO_{40}$ sind vielfach als Oxidationskatalysatoren eingesetzt worden. Die HPA $H_5PMo_{10}V_2O_{40}$ (PMoV-2) wurde mit Dimethylethern von Ethylenglycol-Oligomeren komplexiert und konnte so in ihrer Säureform in unpolaren organischen Lösungsmitteln wie DCE gelöst werden. PMoV-2 wurde als Katalysator für die Bromierung von organischen Verbindungen mit gasförmigem Bromwasserstoff eingesetzt (Schema 64).^[187] Im Anschluss an die Re-

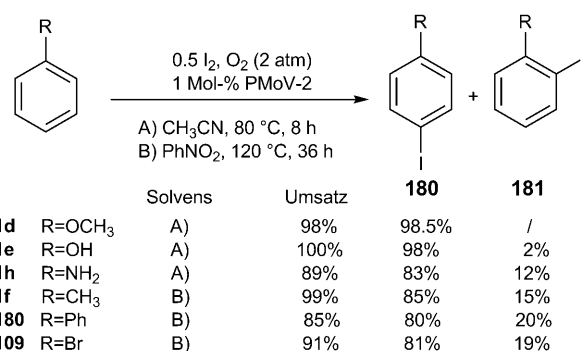


Schema 64. Aerobe oxidative Bromierung mit der Heteropolysäure PMoV-2 in Gegenwart von Komplexbildnern.

aktion wurde der bei der Umsetzung reduzierte Katalysator bei Raumtemperatur mit 0.2 atm O_2 wieder oxidiert. Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen wurden die aromatischen Substrate selektiv in die monobromierten Produkte überführt. Bei Phenolen wurde regioselektiv das *para*-monobromierte Produkt erhalten, während Ketone ein Gemisch aus α -Mono-, α,α -Dibrom- und α,α' -Dibromprodukten ergaben. Die Umsetzung von 1-Octen verlief über die Addition von Br_2 und HBr im Verhältnis 73:23. Diethylether, THF, Monoglyme und Diglyme sind zwar in der Lage, PMoV-2 zu lösen, das System zeigt aber keine katalytische Aktivität. Dagegen sind Lösungen von PMoV-2 in Tetraglyme, 18-[Krone]-6 und PEG-350 katalytisch aktiv. Polyether mit höherem Molekulargewicht (PEG-5000) bilden keine Komplexe mit PMoV-2.

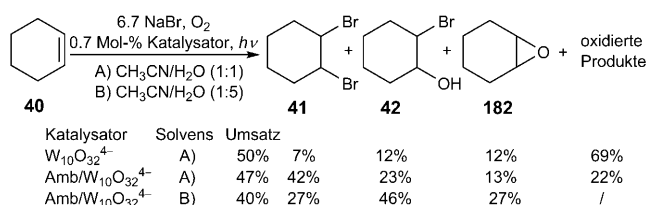
PMoV-2 (1 Mol-%) wurde als heterogener Katalysator in der aeroben oxidativen Iodierung mit 0.5 Äquivalenten Iod in Acetonitril unter Sauerstoffatmosphäre eingesetzt (Schema 65).^[188] Selbst desaktivierte Arene werden in hohen Ausbeuten iodiert, wenn Nitrobenzol, das die Durchführung der Reaktion bei höherer Temperatur ermöglicht, als Lösungsmittel verwendet wird. Die katalytische Aktivität von PMoV-2 wurde seinen oxidierenden und sauren Eigenschaften zugeschrieben.

Ein anderer Reaktionsverlauf der oxidativen Bromierung wurde beschrieben, wenn auf Amberlit IRA-900 immobilisiertes Decawolframat $W_{10}O_{32}^{4-}$ in einer Mischung aus



Schema 65. Aerobe oxidative Iodierung mit PMoV-2.

CH_3CN und H_2O aufgeschlämmt und photochemisch angeregt wurde. Dies führte zur reduktiven Aktivierung von O_2 unter Bildung von Alkylhydroperoxiden. Die aktive Spezies, Br^+ , wird durch Oxidation von Br^- durch das durch Photoaktivierung gebildete Hydroperoxid erzeugt. Alkene wie **40** wurden bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur in ein Gemisch aus Dibromid **41**, Bromhydrin **42** und Epoxid **182** überführt (Schema 66). Es wurde festgestellt, dass der Anio-



Schema 66. Oxidative Bromierungen mit Decawolframat, das an Amberlit IRA-900 immobilisiert wurde.

nen austauscher eine entscheidende Rolle bei der Anreicherung der Bromid-Ionen nahe der Oberfläche und damit bei der Reaktion der durch Photoaktivierung erzeugten Hydroperoxide spielt.^[189]

Bei der Reaktion von Naphthalin mit Iod und Sauerstoff über basischen Faujasit-Zeolithen KX bei 250 °C entstand 2-Iodnaphthalin als Hauptprodukt. Das Verhältnis von 2-Iodnaphthalin zu 1-Iodnaphthalin konnte durch Austausch von Kalium durch Natrium im Zeolith, durch Änderung des Si/Al-Verhältnisses oder durch eine Erhöhung der Iod-Menge verkleinert werden.^[190]

5. Zusammenfassung und Ausblick

Forschungen über die Eigenschaften und das biochemische Verhalten der Haloperoxidasen haben zu einem allgemeinen Interesse an oxidativen Halogenierungen geführt. Dieser Aufsatz zeigt auf, wie sich das Gebiet von den ersten Ansätzen metallkatalysierter, H_2O_2 -vermittelter Oxidationen weiterentwickelt hat. Eine Fülle von Halogenierungsmethoden steht heute zur Verfügung, die anstelle der Verwendung der problematischen molekularen Halogene nun eine In-situ-

Bildung des Halogenierungsreagens aus den Halogeniden ermöglichen.

Eine Ausnahme von dieser Strategie sind die Iodierungen, wenngleich auch hier einige der allgemeinen Fortschritte in Bezug auf Nachhaltigkeit in der Synthese verwirklicht wurden; z.B. konnten chlorierte Lösungsmittel durch umweltschonendere Solventien ersetzt werden, es wurden wiederverwendbare Katalysatoren entwickelt, und es sind Iodierungen mit 100 % Halogenatomökonomie möglich. Oxidative Fluorierungen sind nicht möglich, da selbst in Gegenwart eines Katalysators das hohe Oxidationspotential des Fluorids eine Reaktion mit H_2O_2 oder O_2 verhindert. Elektrophile Fluorierungen mit HF stehen deshalb ganz oben auf der „Wunschliste“. Chlorid hat ein niedrigeres Oxidationspotential, bedarf aber dennoch eines Katalysators, um oxidiert/aktiviert zu werden. Chlorierungen sind wegen der hohen Reaktivität des aktiven Chlorierungsreagens nicht sonderlich selektiv, und es gibt noch viel Entwicklungsbedarf für selektivere Methoden. Bei Bromierungen fällt dieses Problem weniger ins Gewicht, und einige oxidative Bromierungsmethoden benötigen tatsächlich keinerlei Katalysator. Besonders attraktiv ist die Verwendung „grüner“ Reaktionsmedien wie überkritisches CO_2 , Wasser und ionische Flüssigkeiten. Bei den Iodierungen ist die Problematik etwas anders gelagert: Die Oxidation von Iodid ist sehr leicht zu erreichen, die Iodierung des Substrats bedarf aber einer Aktivierung. Es besteht daher Bedarf an der Entwicklung effizienter Iodierungsverfahren mit wiederverwendbaren Aktivatoren.

Abkürzungen

18[Krone]6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan, $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_6$
Ac	Acetyl, CH_3COO
Ar	Aryl
[bmim]	1-Butyl-3-methylimidazolium
Bn	Benzyl, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$
Bu	Butyl, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$
$[\text{C}_{10}\text{mim}]$	1-Decyl-3-methylimidazolium
CAN	Cer(VI)-ammoniumnitrat
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
Diglyme	Diethylenglycoldimethylether
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
EATOS	Environmental Assessment Tool for Organic Syntheses
MW	Mikrowelle
Et	Ethyl, CH_3CH_2
Hex	Hexyl, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$
hidpa	(S,S)-2,2'-(Hydroxyimino)dipropionsäure (basische Form)
hida	2,2'-(Hydroxyimino)diessigsäure (basische Form)
[Hmim]	3-Methylimidazolium
HPA	Heteropolysäure
iPr	Isopropyl, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$

LDH	schichtförmiges Doppelhydroxid
Me	Methyl, CH_3
Monoglyme	Ethylenglycoldimethylether
MTO	Methyltrioxorhenium, CH_3ReO_3
Oct	Octyl, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$
PEG	Polyethylenglycol
Pent	Pentyl, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$
Ph	Phenyl, C_6H_5
PMoV-2	$\text{H}_5\text{PMo}_{10}\text{V}_5\text{O}_{40}$
Pr	Propyl, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$
PTC	Phasentransferkatalysator
Py	Pyridin
RTIL	(bei Raumtemperatur flüssige) ionische Flüssigkeit
scCO_2	überkritisches Kohlendioxid
SDS	Natriumdodecylsulfat
secBu	sec-Butyl, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$
SPB	Natriumperborat, $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
SPC	Natriumpercarbonat, $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$
SET	Einelektronentransfer
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid, Bu_4NBr
TBHP	tert-Butylhydroperoxid, $(\text{CH}_3)_3\text{COOH}$
tBu	tert-Butyl, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$
Tetraglyme	Tetraethylenglycoldimethylether
TFA	Trifluoressigsäure, CF_3COOH
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$
TFE	1,1,1-Trifluorethanol, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$
THF	Tetrahydrofuran
TiP	Titanphosphat
TOF	Turnover-Frequenz (umgesetzte Moleküle pro aktivem Zentrum pro Zeiteinheit)
Tol	Tolyl, $p\text{-(CH}_3\text{)}_6\text{H}_4$
TON	Turnover-Zahl (umgesetzte Moleküle pro aktivem Zentrum)
TS	Übergangszustand
X	Halogen, Cl, Br, I
UHP	Harnstoff-Wasserstoffperoxid-Addukt
US	Ultraschall
VOC	flüchtiges organisches Lösungsmittel
ZrP	Zirkoniumphosphat

Wir danken allen aktiv Forschenden auf diesem Gebiet und insbesondere unseren Mitarbeitern und Kollaborationspartnern. Wir danken außerdem der Slowenischen Forschungsagentur für die finanzielle Unterstützung. A.P. dankt für die Gewährung eines Stipendiums (Young Researcher Fellowship).

Eingegangen am 4. März 2009,
veränderte Fassung am 25. Mai 2009

Übersetzt von Dr. Achim Krotz, San Diego

- [1] M. J. Dagani, H. J. Barda, T. J. Benya, D. C. Sanders, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry: Bromine Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [2] J. Fauvarque, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1713–1720.
- [3] S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Synthesis* **2008**, 1487–1513.

- [4] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [5] *Handbook of Green Chemistry and Technology* (Hrsg.: J. H. Clark, D. J. Macquarrie), Blackwell, Oxford, **2002**.
- [6] H. A. Wittcoff, B. G. Reuben, J. S. Plotkin, *Industrial Organic Chemicals*, 2. Aufl., Wiley, New York, **2004**.
- [7] M. Eissen, D. Lenoir, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9830–9841.
- [8] J. Salazar, R. Dorta, *Synlett* **2004**, 1318–1320.
- [9] G. W. Kabalka, K. Yang, N. K. Reddy, C. Narayana, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 925–929.
- [10] N. B. Barhate, A. S. Gajare, R. D. Wakharkar, A. V. Bedekar, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11127–11142.
- [11] A. Podgoršek, M. Eissen, J. Fleckenstein, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra, *Green Chem.* **2009**, *11*, 120–126.
- [12] L. X. Shao, M. Shi, *Synlett* **2006**, 1269–1271.
- [13] G. W. Gribble, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 141–152.
- [14] F. H. Vaillancourt, E. Yeh, D. A. Vosburg, S. Garneau-Tsodikova, C. T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3364–3378.
- [15] K. H. van Pee, C. J. Dong, S. Flecks, J. Naismith, E. P. Patallo, T. Wage, *Adv. Appl. Microbiol.* **2006**, *59*, 127–157.
- [16] P. D. Shaw, L. P. Hager, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6527–6528.
- [17] P. D. Shaw, L. P. Hager, *J. Biol. Chem.* **1961**, *236*, 1626–1630.
- [18] H. S. Soedjak, J. V. Walker, A. Butler, *Biochemistry* **1995**, *34*, 12689–12696.
- [19] K. Seelbach, M. P. J. van Deurzen, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, U. Kragl, *Biotechnol. Bioeng.* **1997**, *55*, 283–288.
- [20] F. van de Velde, M. Bakker, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Biotechnol. Bioeng.* **2001**, *72*, 523–529.
- [21] F. J. Lakner, K. P. Cain, L. P. Hager, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 443–444.
- [22] M. Andersson, M. M. Andersson, P. Adlercreutz, *Biocatal. Biotransform.* **2000**, *18*, 457–469.
- [23] C. E. Grey, F. Rundbäck, P. Adlercreutz, *J. Biotechnol.* **2008**, *135*, 196–201.
- [24] C. Chiappe, L. Neri, D. Pieraccini, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5089–5093.
- [25] C. Sanfilippo, N. D'Antona, G. Nicolosi, *Biotechnol. Lett.* **2004**, *26*, 1815–1819.
- [26] A. A. Tzialla, E. Kalogeris, D. Gournis, Y. Sanakis, H. Stamatis, *J. Mol. Catal. B* **2008**, *51*, 24–35.
- [27] G. Bayramoglu, S. Kiralp, M. Yilmaz, L. Toppare, M. Y. Arica, *Biochem. Eng. J.* **2008**, *38*, 180–188.
- [28] A. Butler, J. V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937–1944.
- [29] J. Littlechild, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 28–34.
- [30] C. D. Murphy, *J. Appl. Microbiol.* **2003**, *94*, 539–548.
- [31] D. G. Fujimori, C. T. Walsh, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 553–560.
- [32] G. Rothenberg, J. H. Clark, *Green Chem.* **2000**, *2*, 248–251.
- [33] V. Conte, F. Di Furia, S. Moro, S. Rabbolini, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *113*, 175–184.
- [34] G. J. Colpas, B. J. Hamstra, J. W. Kampf, V. L. Pecoraro, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3469–3478.
- [35] A. Butler, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *187*, 17–35.
- [36] J. S. Martinez, G. L. Carroll, R. A. Tschirret-Guth, G. Altenhoff, R. D. Little, A. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3289–3294.
- [37] M. C. Feiters, C. Leblanc, F. C. Kupper, W. Meyer-Klaucke, G. Michel, P. Potin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15340–15341.
- [38] C. U. Dinesh, R. Kumar, B. Pandey, P. Kumar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 611–612.
- [39] T. Moriuchi, M. Yamaguchi, K. Kikushima, T. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2667–2670.
- [40] U. Bora, G. Bose, M. K. Chaudhuri, S. S. Dhar, R. Gopinath, A. T. Khan, B. K. Patel, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 247–249.
- [41] U. Bora, M. K. Chaudhuri, D. Dey, S. S. Dhar, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 93–102.
- [42] A. T. Khan, P. Goswami, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4937–4940.
- [43] A. T. Khan, P. Goswami, L. H. Choudhury, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2751–2754.
- [44] G. Rothenberg, J. H. Clark, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 270–274.
- [45] M. Andersson, V. Conte, F. Di Furia, S. Moro, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2675–2678.
- [46] V. Conte, B. Floris, P. Galloni, A. Silvagni, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1575–1581.
- [47] P. M. Reis, J. A. L. Silva, J. J. R. F. da Silva, A. J. L. Pombeiro, *Chem. Commun.* **2000**, 1845–1846.
- [48] M. J. Clague, N. L. Keder, A. Butler, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4754–4761.
- [49] M. Greb, J. Hartung, F. Kohler, K. Spehar, R. Kluge, R. Csuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3799–3812.
- [50] M. R. Maurya, U. Kumar, P. Manikandan, *Dalton Trans.* **2006**, 3561–3575.
- [51] M. R. Maurya, H. Saklani, S. Agarwal, *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 563–568.
- [52] M. H. Gubelmann, A. F. Williams, *Struct. Bonding (Berlin)* **1984**, *55*, 1–65.
- [53] J. Wahlen, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, P. L. Alsters, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 152–164.
- [54] B. M. Choudary, Y. Sudha, P. N. Reddy, *Synlett* **1994**, 450.
- [55] V. Conte, B. Floris, P. Galloni, A. Silvagni, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1341–1344.
- [56] J. Sinha, S. Layek, G. C. Mandal, M. Bhattacharjee, *Chem. Commun.* **2001**, 1916–1917.
- [57] B. M. Choudary, T. Someshwar, M. Lakshmi Kantam, Ch. Venkat Reddy, *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 215–219.
- [58] P. Bezodis, J. R. Hanson, P. Petit, *J. Chem. Res. Synop.* **1996**, 334–335.
- [59] J. R. Hanson, A. Opakunle, P. Petit, *J. Chem. Res. Synop.* **1995**, 457.
- [60] G. E. Meister, A. Butler, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3269–3275.
- [61] P. Beinker, J. R. Hanson, N. Meindl, I. C. R. Medina, *J. Chem. Res. Synop.* **1998**, 204–205.
- [62] P. Jacobs, B. Sels, D. De Vos, M. Buntinx, F. Pierard, A. Kirsch-De Mesmaeker, *Nature* **1999**, *400*, 855–857.
- [63] B. F. Sels, D. E. De Vos, M. Buntinx, P. A. Jacobs, *J. Catal.* **2003**, *216*, 288–297.
- [64] B. F. Sels, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8350–8359.
- [65] B. M. Choudary, T. Someshwar, Ch. Venkat Reddy, M. Lakshmi Kantam, K. Jeeva Ratnam, L. V. Sivaji, *Appl. Catal. A* **2003**, *251*, 397–409.
- [66] B. Sels, P. Levecque, R. Brosius, D. De Vos, P. Jacobs, D. W. Gammon, H. H. Kinfe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 93–104.
- [67] M. Jereb, J. Iskra, M. Zupan, S. Stavber, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 465–468.
- [68] S. Mallick, K. M. Parida, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 889–893.
- [69] S. Mallick, K. M. Parida, S. S. Dash, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *261*, 172–179.
- [70] D. P. Das, K. M. Parida, *Appl. Catal. A* **2006**, *305*, 32–38.
- [71] D. P. Das, K. M. Parida, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *253*, 70–78.
- [72] J. V. Walker, M. Morey, H. Carlsson, A. Davidson, G. D. Stucky, A. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6921–6922.
- [73] D. P. Das, K. Parida, *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 68–72.
- [74] J. H. Espenson, Z. L. Zhu, T. H. Zauche, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1191–1196.
- [75] W. Adam, C. Mock-Knoblauch, C. R. Saha-Möller, M. Herderich, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9685–9691.
- [76] S. M. Paraskevas, M. S. Paraskevas, *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 687–690.
- [77] M. D. Drake, M. A. Bateman, M. R. Detty, *Organometallics* **2003**, *22*, 4158–4162.

- [78] M. A. Goodman, M. R. Detty, *Organometallics* **2004**, 23, 3016–3020.
- [79] S. R. Mellegaard-Waetzig, C. Wang, J. A. Tunge, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7191–7198.
- [80] S. M. Bennett, Y. Tang, D. McMaster, F. V. Bright, M. R. Detty, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6849–6852.
- [81] M. R. Detty, F. Zhou, A. E. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 313–318.
- [82] M. Abe, Y. You, M. R. Detty, *Organometallics* **2002**, 21, 4546–4551.
- [83] D. E. Higgs, M. I. Nelen, M. R. Detty, *Org. Lett.* **2001**, 3, 349–352.
- [84] C. Francavilla, M. D. Drake, F. V. Bright, M. R. Detty, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 57–67.
- [85] A. Leulier, *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1924**, 35, 1325–1330.
- [86] E. Speyer, H. Rosenfeld, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A* **1925**, 58, 1110–1113.
- [87] W. C. Bray, R. S. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, 45, 1251–1271.
- [88] W. C. Bray, R. S. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, 50, 1654–1665.
- [89] O. Maass, P. G. Hiebert, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 46, 290–308.
- [90] I. Lengyel, I. R. Epstein, K. Kustin, *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 5880–5882.
- [91] P. V. Vyas, A. K. Bhatt, G. Ramachandraiah, A. V. Bedekar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4085–4088.
- [92] S. Mukhopadhyay, S. B. Chandalia, *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 10–16.
- [93] S. Mukhopadhyay, K. H. Chandnani, S. B. Chandalia, *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 196–200.
- [94] A. O. Terent'ev, I. B. Krylov, Y. N. Ogibin, G. I. Nikishin, *Synthesis* **2006**, 3819–3824.
- [95] A. O. Terent'ev, S. V. Khodykin, N. A. Troitskii, Y. N. Ogibin, G. I. Nikishin, *Synthesis* **2004**, 2845–2848.
- [96] N. Suryakiran, M. Srinivasulu, Y. Venkateswarlu, *J. Sulfur Chem.* **2007**, 28, 345–350.
- [97] N. Suryakiran, P. Prabhakar, T. Srikanth Reddy, K. Chinini Mahesh, K. Rajesh, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 877–881.
- [98] S. Mukhopadhyay, S. Ananthakrishnan, S. B. Chandalia, *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 451–454.
- [99] K. V. V. Krishna Mohan, N. Narender, P. Srinivasu, S. J. Kulkarni, K. V. Raghavan, *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2143–2152.
- [100] I. M. Lazarev, N. A. Nedolya, *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, 36, 1758–1759.
- [101] M. Kirihaara, S. Ogawa, T. Noguchi, K. Okubo, Y. Monma, I. Shimizu, R. Shimozaki, A. Hatano, Y. Hirai, *Synlett* **2006**, 2287–2289.
- [102] A. O. Terent'ev, S. V. Khodykin, I. B. Krylov, Y. N. Ogibin, G. I. Nikishin, *Synthesis* **2006**, 1087–1092.
- [103] V. H. Tillu, P. D. Shinde, A. V. Bedekar, R. D. Wakharkar, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 1399–1403.
- [104] A. Amati, G. Dosualdo, L. H. Zhao, A. Bravo, F. Fontana, F. Minisci, H. R. Bjorsvik, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, 2, 261–269.
- [105] R. Mestres, J. Palenzuela, *Green Chem.* **2002**, 4, 314–316.
- [106] A. T. Khan, T. Parvin, L. H. Choudhury, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2271–2274.
- [107] J. Iskra, S. Stavber, M. Zupan, *Synthesis* **2004**, 1869–1873.
- [108] N. Narender, K. S. K. Reddy, K. V. V. Krishna Mohan, S. J. Kulkarni, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6124–6128.
- [109] D. W. Gammon, H. H. Kinf, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, B. F. Sels, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9533–9536.
- [110] J. Barluenga, M. Marco-Arias, F. Gonzalez-Bobes, A. Ballesteros, J. M. Gonzalez, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1677–1682.
- [111] M. Jereb, M. Zupan, S. Stavber, *Green Chem.* **2005**, 7, 100–104.
- [112] A. O. Terent'ev, I. B. Krylov, D. A. Borisov, G. I. Nikishin, *Synthesis* **2007**, 2979–2986.
- [113] K. Žmitek, M. Zupan, S. Stavber, J. Iskra, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2491–2494.
- [114] K. Žmitek, M. Zupan, S. Stavber, J. Iskra, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6534–6540.
- [115] J. Barluenga, E. Camos-Gomez, D. Rodriguez, F. Gonzalez-Bobes, J. M. Gonzalez, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6001–6004; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5851–5854.
- [116] *Ionic Liquids in Synthesis* (Hrsg.: P. Wasserscheid, T. Welton), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [117] J. Pavlinac, M. Zupan, K. K. Laali, S. Stavber, *Tetrahedron* **2009**, 65, 5625–5662.
- [118] T. K. Ying, W. L. Bao, Y. M. Zhang, *J. Chem. Res. Synop.* **2004**, 806–807.
- [119] J. Pavlinac, K. K. Laali, M. Zupan, S. Stavber, *Aust. J. Chem.* **2008**, 61, 946–955.
- [120] D. J. Adams, P. J. Dyson, S. J. Tavener, *Chemistry in Alternative Reaction Media*, Wiley, New York, **2004**.
- [121] E. J. Beckman, *J. Supercrit. Fluids* **2004**, 28, 121–191.
- [122] B. Ganchegui, W. Leitner, *Green Chem.* **2007**, 9, 26–29.
- [123] U. M. Lindström, *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*, Blackwell, Oxford, **2007**.
- [124] C. I. Herreras, X. Q. Yao, Z. P. Li, C. J. Li, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2546–2562.
- [125] T. L. Ho, B. B. G. Gupta, G. A. Olah, *Synthesis* **1977**, 676–677.
- [126] S. Mukhopadhyay, J. K. Mukhopadhyaya, D. E. Ponde, S. Cohen, B. G. S. Kurkalli, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, 4, 509–512.
- [127] A. V. Joshi, M. Baidoo, S. Mukhopadhyay, Y. Sasson, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 95–97.
- [128] J. Dakka, Y. Sasson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1421–1422.
- [129] S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3339–3343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3275–3279.
- [130] M. C. Pirrung, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1312–1317.
- [131] S. Narayan, V. V. Fokin, K. B. Sharpless in *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications* (Hrsg.: U. M. Lindstrom), Blackwell, Oxford, **2007**, S. 350–365.
- [132] M. K. Seikel, *Org. Synth.* **1955**, 3, 262–265.
- [133] H. Lubbecke, P. Boldt, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 641; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 608.
- [134] A. Podgoršek, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra, *Tetrahedron* **2009**, 65, 4429–4439.
- [135] A. Podgoršek, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra, *Green Chem.* **2007**, 9, 1212–1218.
- [136] V. T. Perchyonok, I. N. Lykakis, K. L. Tuck, *Green Chem.* **2008**, 10, 153–163.
- [137] H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Synlett* **2002**, 674–686.
- [138] A. Podgoršek, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7245–7247.
- [139] M. Jereb, M. Zupan, S. Stavber, *Chem. Commun.* **2004**, 2614–2615.
- [140] M. M. Kim, R. T. Ruck, D. Zhao, M. A. Huffman, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4026–4028.
- [141] J. Pavlinac, M. Zupan, S. Stavber, *Synthesis* **2006**, 2603–2607.
- [142] J. Pavlinac, M. Zupan, S. Stavber, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1027–1032.
- [143] J. Barluenga, M. Marco-Arias, F. Gonzalez-Bobes, A. Ballesteros, J. M. Gonzalez, *Chem. Commun.* **2004**, 2616–2617.
- [144] J. P. Begue, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, *Synlett* **2004**, 18–29.
- [145] I. A. Shuklov, N. V. Dubrovina, A. Boerner, *Synthesis* **2007**, 2925–2943.
- [146] R. Ben Daniel, S. P. de Visser, S. Shaik, R. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12116–12117.

- [147] B. S. Bhatkhande, M. V. Adhikari, S. D. Samant, *Ultrason. Sonochem.* **2002**, 9, 31–35.
- [148] *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [149] D. Bogdal, M. Lukasiewicz, J. Pielichowski, *Green Chem.* **2004**, 6, 110–113.
- [150] M. Sosnowski, L. Skulski, *Molecules* **2002**, 7, 867–870.
- [151] P. Lulinski, A. Kryska, M. Sosnowski, L. Skulski, *Synthesis* **2004**, 441–445.
- [152] S. Paul, P. Nanda, R. Gupta, *Indian J. Chem. Sect. B* **2005**, 44, 184–187.
- [153] J. Pavlinac, M. Zupan, S. Stavber, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 699–707.
- [154] J. Pavlinac, M. Zupan, S. Stavber, *Acta Chim. Slov.* **2009**, 55, 841–849.
- [155] A. Zielinska, L. Skulski, *Molecules* **2005**, 10, 1307–1317.
- [156] J. R. Hanson, S. Harpel, I. C. R. Medina, D. Rose, *J. Chem. Res. Synop.* **1997**, 432–433.
- [157] D. Roche, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2083–2085.
- [158] G. W. Kabalka, K. Yang, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 3807–3809.
- [159] A. V. Joshi, M. Baidossi, S. Mukhopadhyay, Y. Sasson, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 568–570.
- [160] A. V. Cheprakov, D. I. Makhonkov, M. A. Rodkin, I. P. Beletskaya, *Zh. Org. Khim.* **1988**, 24, 248–255.
- [161] D. I. Makhonkov, A. V. Cheprakov, I. P. Beletskaya, *Zh. Org. Khim.* **1988**, 24, 2251–2258.
- [162] D. I. Makhonkov, A. V. Cheprakov, M. A. Rodkin, I. P. Beletskaya, *Zh. Org. Khim.* **1988**, 24, 241–248.
- [163] L. Gavara, T. Boisse, B. Rigo, J. P. Hénichart, *Tetrahedron* **2008**, 64, 4999–5004.
- [164] M. J. Earle, S. P. Katdare, K. R. Seddon, *Org. Lett.* **2004**, 6, 707–710.
- [165] C. Chiappe, E. Leandri, M. Tebano, *Green Chem.* **2006**, 8, 742–745.
- [166] Y. A. Dorfman, M. M. Aleshkova, *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, 34, 189–201.
- [167] C. T. Retcliffe, J. M. Shreeve in *Inorganic Syntheses, Vol. XI* (Hrsg.: W. L. Jolly), McGraw-Hill, New York, **1968**, S. 194–200.
- [168] M. S. Yusubov, V. D. Filimonov, H. W. Jin, K. W. Chi, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, 19, 400–401.
- [169] F. Radner, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3548–3553.
- [170] J. Iskra, S. Stavber, M. Zupan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 893–895.
- [171] G. Stavber, J. Iskra, M. Zupan, S. Stavber, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2921–2929.
- [172] G. Zhang, R. Liu, Q. Xu, L. Ma, X. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 862–866.
- [173] F. Radner, *Acta Chem. Scand. Ser. A* **1989**, 43, 902–907.
- [174] H. Liu, Y. Pan, C. H. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4424–4426.
- [175] A. Shimizu, K. Yamataka, T. Isoya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 1611–1612.
- [176] C. Limberg, J. H. Teles, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 447–449.
- [177] L. Menini, E. V. Gusevskaya, *Chem. Commun.* **2006**, 209–211.
- [178] L. Menini, L. A. Parreira, E. V. Gusevskaya, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6401–6404.
- [179] L. Menini, E. V. Gusevskaya, *Appl. Catal. A* **2006**, 309, 122–128.
- [180] L. Menini, J. C. da Santos, E. V. Gusevskaya, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2052–2058.
- [181] X. Chen, X. S. Hao, C. E. Goodhue, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6790–6791.
- [182] B. Schonecker, C. Lange, T. Zheldakova, W. Gunther, H. Górls, G. Vaughan, *Tetrahedron* **2005**, 61, 103–114.
- [183] R. Raja, P. Ratnasamy, *J. Catal.* **1997**, 170, 244–253.
- [184] B. Das, M. Krishnaiah, K. Venkateswarlu, V. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 81–83.
- [185] S. Wan, S. R. Wang, W. Lu, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4349–4352.
- [186] V. M. Alexander, A. C. Khandekar, S. D. Samant, *Synlett* **2003**, 1895–1897.
- [187] R. Neumann, I. Assael, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1285–1287.
- [188] O. V. Branytska, R. Neumann, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9510–9512.
- [189] A. Molinari, G. Varani, E. Polo, S. Vaccari, A. Maldotti, *J. Mol. Catal. A* **2007**, 262, 156–163.
- [190] G. C. Tustin, M. Rule, *J. Catal.* **1994**, 147, 186–198.