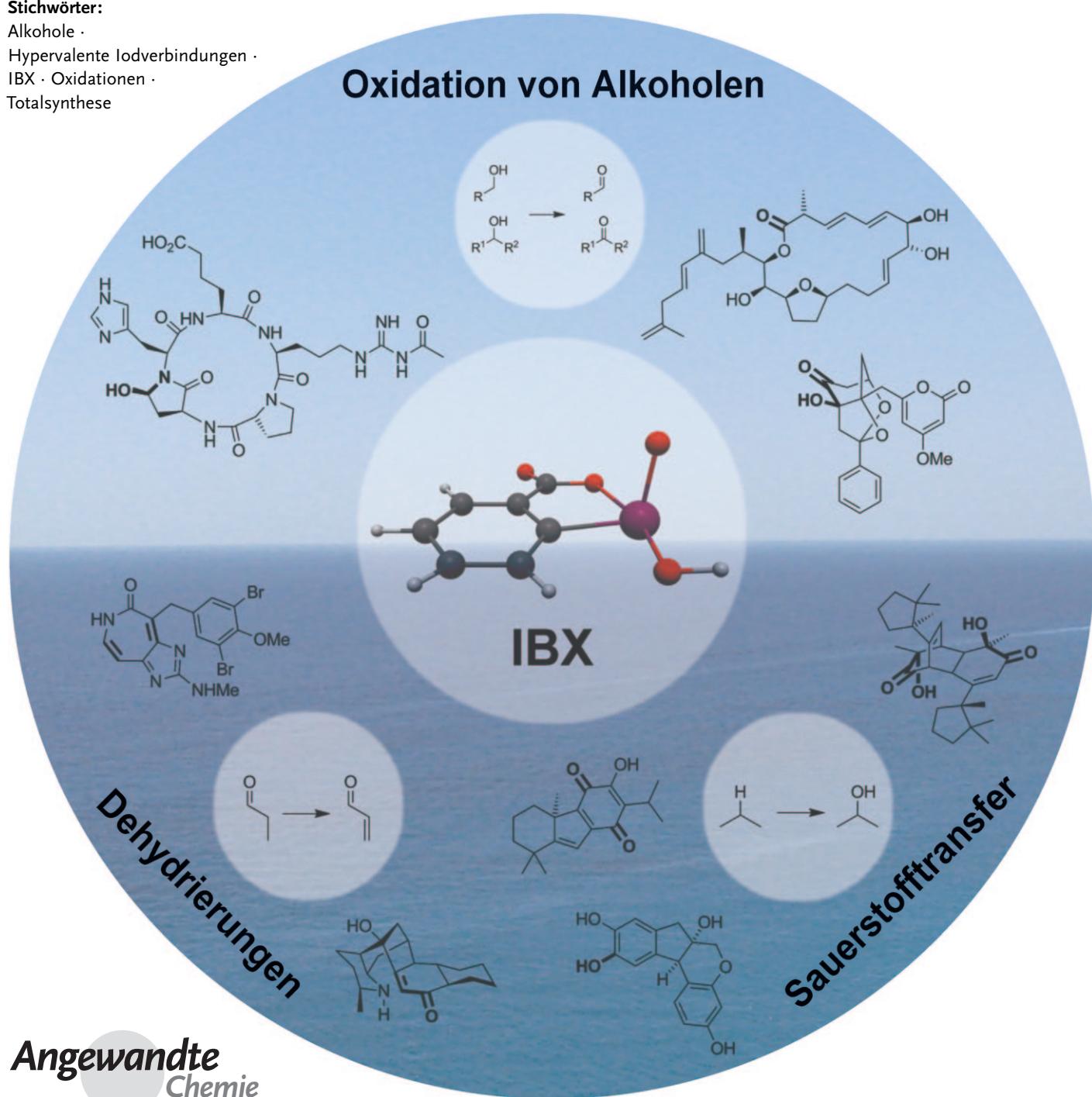


2-Iodoxybenzoësäure – ein einfaches Oxidationsmittel mit einer Vielfalt an Anwendungsmöglichkeiten

Alexander Duschek und Stefan F. Kirsch*

Stichwörter:

Alkohole ·
Hypervalente Iodverbindungen ·
IBX · Oxidationen ·
Totalsynthese

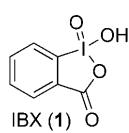


Seit seiner Entdeckung durch Christoph Hartmann und Victor Meyer im Jahr 1893 hat sich 2-Iodoxybenzoësäure (IBX) zu einem geradezu ubiquitär einsetzbaren Oxidationsmittel entwickelt. Insbesondere in den vergangenen zehn Jahren wurde eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten beschrieben, die weit über die einfache Oxidation von Alkoholen hinausgehen. Dieser Aufsatz behandelt das Potenzial von IBX in der Synthese, wobei insbesondere unerwartete Reaktivitäten und moderne Anwendungen im Mittelpunkt der Diskussion stehen.

1. Einleitung

Bei der Behandlung von *o*-Iodbenzoësäure mit rauchender Salpetersäure beobachtete Victor Meyer 1893 zum ersten Mal die Bildung von *o*-Iodosobenzoësäure (*o*-Iodosylbenzoësäure, IBA), die durch weitere Oxidation mit alkalischer Permanganatlösung in 2-Iodoxybenzoësäure (*o*-Iodylbenzoësäure, IBX, **1**), die er „Jodobenzoësäure“ nannte, überführt wurde.^[1] Die Eigenschaften der Säure wurden treffend wiedergegeben: „Je nach Reinheit des Ausgangsmaterials erhält man die Säure in weissen bis hellgelben Nadeln, welche sich bei etwa 233° mit scharfem Knall zersetzen. ... Sie ist im Gegensatz zur Iodosoverbindung, die ja eine äußerst schwache Säure ist, von stark sauren Eigenschaften. Sie zeichnet sich vor jener durch ihren intensiv sauren Geschmack aus...“.^[1a] Darüber hinaus wurde schon in diesen anfänglichen Arbeiten festgehalten, dass bei Einwirkung von Alkoholen eine Reduktion der 2-Iodoxybenzoësäure eintritt, eine Beobachtung, die fast hundert Jahre lang keinerlei Bedeutung für die organische Chemie haben sollte. Stattdessen finden sich im frühen 20. Jahrhundert pharmakologische Studien, die auf dem Oxidationspotenzial von IBX beruhen: Es wurde unter anderem gezeigt, dass IBX Hämoglobin im Blut oxidiert und bei intravenöser Injektion in Kaninchen zu einem signifikantem Abfall des Blutdrucks führt.^[2]

Für die organische Synthese wurde seitdem eine Vielzahl an Oxidationsmethoden entwickelt,^[3] von denen sich insbesondere die Swern-Oxidation,^[4] Oxidationen mit Chrom(VI)-Verbindungen wie PCC (Pyridiniumchlorochromat)^[5] und die Oxidation mit dem Dess-Martin-Periodinan^[6] bewährt und durchgesetzt haben. Wahrscheinlich stimuliert durch die große Nützlichkeit des 1983 eingeführten Dess-Martin-Periodinans, einer Iod(V)-Verbindung, begann dann in den frühen 1990er Jahren ein immer noch anhaltender Boom in der Chemie der polyvalenten iodorganischen Verbindungen. Polyvalente Iodreagentien sind mittlerweile keineswegs mehr chemische Kuriositäten, sondern stellen ihren Wert als Synthesewerkzeug in den verschiedensten Anwendungen stets aufs Neue unter Beweis. Demgemäß erschienen in den letzten Jahren zahlreiche Übersichtsartikel, die das stete Interesse an polyvalenten Iod(III)- und Iod(V)-Verbindungen widerspiegeln.^[7,8] Dieser Aufsatz konzentriert sich ausschließlich auf die ursprünglichste aller Iod(V)-Verbindungen, IBX,^[9] deren Anwendungsbereiche in den letzten Jahren stetig ausgeweitet wurden. Hierbei wurde neben der Oxidation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen eine ganze Reihe einzigartiger



Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1563
2. Struktur, Herstellung und Derivate	1563
3. Oxidation von Alkoholen	1566
4. Weitere Dehydrierungen	1571
5. Oxidationen unter Sauerstofftransfer	1575
6. Weitere Reaktivitäten von IBX	1580
7. Abschließende Bemerkungen und Zusammenfassung	1582

oxidativer Prozesse entwickelt, die IBX zu einem fast ubiquitär einsetzbaren Oxidationsmittel machen. Insbesondere die leichte Darstellbarkeit und die Stabilität gegen Feuchtigkeit und Sauerstoff machen IBX zu einem attraktiven Oxidationsmittel. Andere Iod(V)-Verbindungen werden als Derivate von IBX nur kurz angesprochen. Ein weiterer Schwerpunkt wird auf den außergewöhnlichen Einsatzmöglichkeiten in Redox-Prozessen liegen.

2. Struktur, Herstellung und Derivate

2.1. Struktur

Der Name *o*-Iodoxybenzoësäure (oder 2-Iodylbenzoësäure) gibt nicht die Struktur von IBX (**1**) wieder, das ausschließlich in seiner tautomeren Form als cyclisches Benziodoxoloxid vorliegt (nach IUPAC-Nomenklatur: 1-Hydroxy-1-oxo-1*H*-1*λ*⁵-benzo[*d*][1,2]iodoxol-3-on). Die cyclische Struktur von IBX wurde schon 1960 vermutet, da im IR-Spektrum von IBX weder typische Iodoxybanden (720 ± 5 , 745 ± 5 , $765 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$) noch die zu erwartenden Banden einer Carbonsäure gefunden wurden.^[10] Diese Struktur wurde durch Röntgenstrukturanalysen bestätigt. Hierbei wurden sowohl Kristalle untersucht, die racemisches IBX waren, als auch kristalline Konglomerate, in denen jeder Kristall Iodatome mit einheitlicher Absolutkonfiguration aufwies.^[11] Das Molekül ist flach; lediglich O4 ragt aus der Ebene heraus und führt so zur Chiralität von IBX. Dadurch, dass zwei weitere intermolekulare I...O-Kontakte zu benachbarten Molekülen im Kristall bestehen, wird eine oktaedrische Anordnung um das Iodatom herum erreicht (Abbildung 1).

[*] A. Duschek, Dr. S. F. Kirsch
Department Chemie, Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2891-3315
E-Mail: stefan.kirsch@ch.tum.de

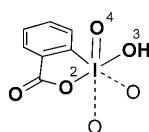


Abbildung 1. Molekülstruktur von IBX. I–O3 1.925 Å, I–O4 1.784 Å, O2–I–O3 163.43°.^[11a]

IBX ist eine Iod(V)-Verbindung, die nach den IUPAC-Regeln zur Klasse der Aryl- λ^5 -iodane gehört. Die Bindungsverhältnisse von polyvalenten Iodverbindungen dieses Typs werden anhand von Drei-Zentren-Vier-Elektronen-(3c-4e)-Bindungen diskutiert, die als „hypervalent“ bezeichnet werden.^[7f,12] Allgemein wird im Rahmen des hypervalenten Bindungsmodells für IBX die Bildung von drei unterschiedlichen Bindungen zugrunde gelegt: Hierbei ist das Phenylkohlenstoffatom als am wenigsten elektronegativer Ligand durch eine normale kovalente Bindung an Iod gebunden. Weiterhin verbleiben zwei doppelt besetzte, nicht hybridisierte 5p-Orbitale des Iodatoms, von denen eines eine lineare 3c-4e-Bindung mit Hydroxy- und Carbonsäureliganden ein geht (Abbildung 2). Derartige hypervalente Bindungen sind

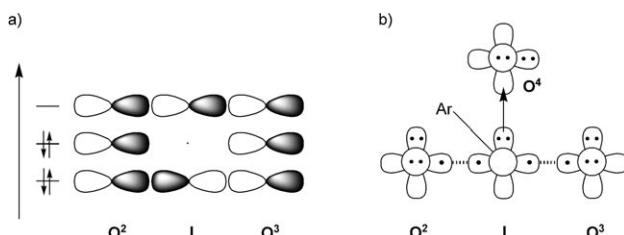
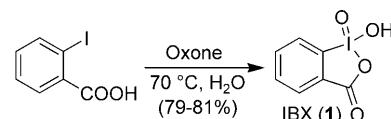


Abbildung 2. Hypervalente Bindungen in IBX. a) Qualitatives Orbitaldiagramm für die 3c-4e-Bindung.^[7d] b) Struktur von IBX.^[13]

hochgradig polarisiert und schwächer als reguläre kovalente Bindungen. Das erklärt den erhöhten elektrophilen Charakter des Iodatoms. Die Bindung des Oxo-Liganden außerhalb der Ebene wird am besten durch eine dative Donor-Akzeptor-Bindung ($\text{I}^+–\text{O}^-$) beschrieben,^[13] die eine hohe Elektronendichte am Sauerstoff zur Folge hat.

2.2. Herstellung von IBX

Während in ursprünglichen Protokollen zur Herstellung von IBX meist *o*-Iodosobenzoësäure (IBA) unter Verwendung von Kaliumpermanganat^[1] oder Chlorgas^[14] oxidiert wird, gelingt auch die direkte Oxidation von *o*-Iodbenzoësäure mit verschiedenen Oxidationsmitteln. So wurde beispielsweise die erfolgreiche Herstellung von IBX durch Oxidation von *o*-Iodbenzoësäure mit Chlor und wässrigem Natriumhypochlorit^[15] oder mit wässrigem Natriumperiodat^[16] berichtet. Der wohl geläufigste Zugang zu IBX wurde bereits 1936 von Greenbaum erstmals beschrieben und erfolgt durch Oxidation von *o*-Iodbenzoësäure mit Kaliumbromat in wässriger Schwefelsäure.^[17] Im Laufe der Zeit führten zahlreiche Modifikationen dieser Methode zu stetig verbesserten Arbeitsvorschriften.^[18] Es ist anzumerken, dass IBX als explosionsempfindlich bei Stoß oder Hitze von $> 200^\circ\text{C}$ beschrieben wurde,^[1,19] was allerdings teilweise auf Verunreinigungen durch Spuren von Bromaten zurückgeführt wird.^[20] Besonders praktikabel und für große Ansätze geeignet ist die Herstellung von kristallinem IBX durch Oxidation von *o*-Iodbenzoësäure mit Oxone (2 KHSO_5 – KHSO_4 – K_2SO_4) (Schema 1).^[21] Das von Santagostino et al. entwickelte Protokoll verwendet Wasser als Lösungsmittel ohne toxische Reagenzien oder Abfälle.



Schema 1. Herstellung von IBX nach der Vorschrift von Santagostino et al.^[21]

Für eine organische Verbindung ist IBX eine durchaus starke Säure: In Wasser wurde durch potentiometrische Titration ein $\text{p}K_{\text{s}}$ -Wert von 2.40 für IBX bestimmt; die Acidität in DMSO wird mit $\text{p}K_{\text{s}}^{\text{DMSO}} = 6.65$ angegeben.^[22,23] Allerdings ist die Löslichkeit von IBX hauptsächlich auf DMSO beschränkt; in den meisten organischen Lösungsmitteln ist IBX bei Raumtemperatur unlöslich. In verdünnter wässriger Lösung wurden auch elektrochemische Studien zur cyclovoltammetrischen Bestimmung der Reduktionspotentiale von IBX, IBA und anderen hypervalenten Iodverbindungen durchgeführt.^[24]



Stefan F. Kirsch, geboren 1976 in Berlin, studierte Chemie an der Philipps-Universität Marburg. Seine Doktorarbeit fertigte er an der Technischen Universität München bei Thorsten Bach an (2000–2003). Nach einem Postdoktorat als Feodor Lynen-Stipendiat bei Larry E. Overman an der University of California, Irvine, kehrte er 2005 nach München zurück. Zurzeit ist er Juniorprofessor am Department Chemie der Technischen Universität München, wo sein Team Methoden zur schnellen und leistungsfähigen Synthese kleiner Moleküle erforscht.

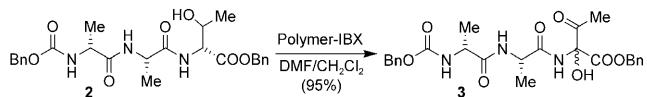


Alexander Duschek, geboren 1980 in Ingolstadt, studierte Chemie an der Technischen Universität München, wo er unter Anleitung von Dr. S. F. Kirsch seine Diplomarbeit anfertigte. Seit 2007 arbeitet er in der gleichen Gruppe an seiner Dissertation. Neben Untersuchungen zur Reaktivität hypervalenter Iodverbindungen umfasst seine Forschung dabei auch die Entwicklung neuartiger übergangsmetallkatalysierter Carbocyclisierungen und deren Anwendung in der Totalsynthese.

2.3. Derivate von IBX und deren Anwendung in der Synthese

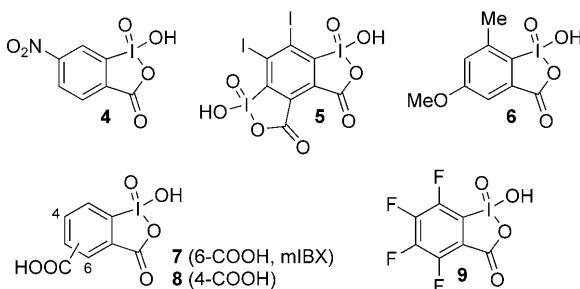
Wie bereits oben angedeutet, bestehen berechtigte, sicherheitsrelevante Bedenken bezüglich einer teils heftigen Zersetzung von IBX bei Stoß oder Hitze, die IBX für industrielle Anwendungen wenig attraktiv erscheinen lassen.^[19] Als nicht-explosive Alternative zu IBX wurde eine Formulierung entwickelt, die aus Benzoesäure (22%), Isophthalosäure (29%) und *o*-Iodoxybenzoësäure (49%) besteht und vergleichbare oxidative Eigenschaften aufweist. Das derart stabilisierte IBX („SIBX“) fand entsprechend zahlreiche Anwendungen in Alkoholoxidationen,^[25] Hydroxylierungen von Phenolen^[26] und anderen oxidativen Prozessen.^[27]

Oftmals ist die Aufarbeitung von IBX-Oxidationen aufgrund der weiter unten genauer diskutierten Löslichkeitsprobleme in organischen Solventien mit Schwierigkeiten behaftet und für automatisierte Hochdurchsatzanwendungen ungeeignet. Hier ist vorteilhaft, dass verschiedene polymergestützte Varianten von IBX synthetisiert worden sind, die sich durch eine einfache Anwendbarkeit auszeichnen und eine hohe Aktivität in der Oxidation von Alkoholen aufweisen.^[28,29] Die reduzierte Form kann meist durch einfache Filtration zurückgewonnen und durch Oxone regeneriert werden. Polymergestütztes IBX wurde beispielsweise in der Oxidation von Threoninen unter sequenzieller Oxidation des sekundären Alkohols und nachfolgender α -Hydroxylierung angewendet (Schema 2).^[30]



Schema 2. Oxidation von Threoninen mit polymergestütztem IBX.^[30]

Bereits 1908 wurde mit *o*-Iodoxy-*p*-nitrobenzoësäure (**4**) ein erstes Derivat von IBX beschrieben.^[31a] Weitere Derivate, die unterschiedliche Substituenten am Arenring aufweisen (z.B. **5**), folgten, blieben allerdings meist nur Laborkuriositäten (Schema 3).^[31] Die gezielte Einführung von zusätzlichen Substituenten am Arenring kann die Löslichkeit beeinflussen, ohne dass die oxidativen Eigenschaften verlorengehen. So löst sich das methylsubstituierte IBX-Derivat **6** auch zu geringen Teilen in Aceton, Acetonitril, Ethylacetat und Tetrahydrofuran, sodass in diesen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur sowohl eine Oxidation von Alkoholen zu den ent-



Schema 3. IBX-Derivate mit zusätzlichen Substituenten am Arenring.

sprechenden Carbonylverbindungen als auch von Sulfiden zu den entsprechenden Sulfoxiden möglich war.^[32] Vinod und Mitarbeiter zeigten, dass durch Einführung einer zusätzlichen Carbonsäuregruppe wasserlösliche IBX-Derivate wie mIBX (**7**) und **8** erhalten werden. Benzylische und allylische Alkohole konnten durch mIBX in Wasser oder wässrigem THF effektiv oxidiert werden.^[33] Eine etwas größere Anwendungsbreite zeigte das Isomer **8**, das in wässrigem DMF ähnliche Reaktivität bezüglich der Oxidation von Alkoholen besitzt wie IBX.^[34] In anderen wässrigen Lösungsmittelgemischen verläuft die Reaktion allerdings weniger sauber. Deutlich größeres Synthesepotenzial verspricht das von Wirth et al. entwickelte Tetrafluor-IBX (**9**, FIBX).^[35] In wässrigem Acetonitril oder anderen Lösungsmitteln gelingt neben der einfachen Oxidation von Alkoholen eine Vielzahl von anderen oxidativen Prozessen, die in den nachfolgenden Abschnitten diskutiert werden.

In zahllosen Iodoxyarenen, die sich formal ebenfalls von IBX ableiten, ist die Carbonsäurefunktionalität durch andere Donorgruppen ersetzt (Abbildung 3).^[36] Neben etlichen IBX-

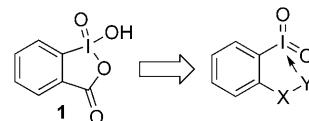
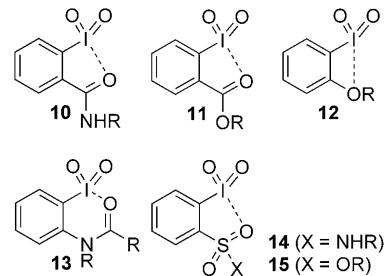


Abbildung 3. Allgemeine Struktur IBX-analoger Iodoxyarene.

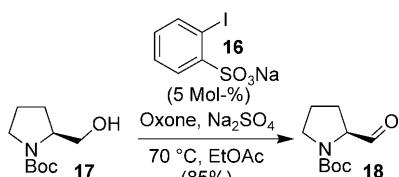
analogen Verbindungen, die hier nicht näher beleuchtet werden,^[37] wurden insbesondere IBX-Amide (**10**),^[38] IBX-Ester (**11**),^[39] Ether des Typs **12**,^[40] Acylamide des Typs **13**,^[41] Sulfonamide des Typs **14**^[42] und Sulfonsäureester des Typs **15**^[43] synthetisiert und charakterisiert (Schema 4). Die leicht



Schema 4. Ausgewählte IBX-analoge Verbindungen.

zugänglichen IBX-Amide (**10**) und IBX-Ester (**11**) erwiesen sich hierbei als durchaus nützliche und in organischen Solventien gut lösliche Oxidationsmittel gegenüber Alkoholen^[38,39b] und Sulfiden;^[39b,c] Anwendungen in weiteren oxidativen Prozessen wurden zumeist nicht untersucht.^[44]

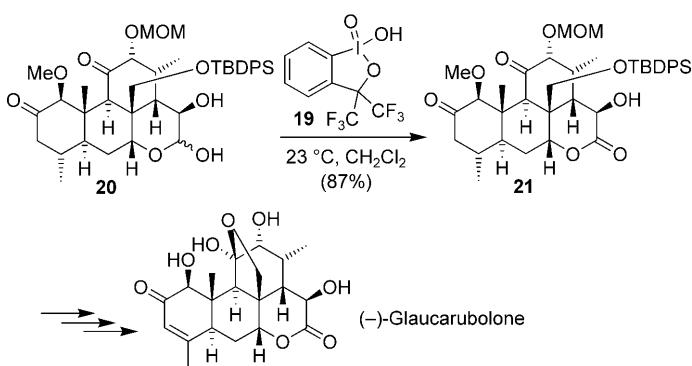
Besonders erwähnenswert ist an dieser Stelle die Aktivität von 2-Iodoxybenzolsulfonsäure (IBS) als Katalysator für die Oxidation von Alkoholen. Die Oxidation von Alkoholen zu den entsprechenden Carbonylverbindungen gelingt in Gegenwart von 0.05–0.5 Mol-% IBS, das *in situ* aus 2-Iodoxybenzolsulfonsäure oder dessen Natriumsalz **16** durch Oxidation



Schema 5. IBS-katalysierte Oxidation von Alkoholen.^[45]

mit Oxone gebildet wird (Schema 5).^[45] Die von Ishihara et al. entwickelte Methode kann darüber hinaus bei geeigneter Reaktionsführung die entstehenden Carbonylverbindungen weiter in die entsprechenden Enone überführen oder allylische Alkohole oxidativ umlagern.^[46]

Anwendungen von IBX-Derivaten in der Totalsynthese oder zur Modifizierung biologisch aktiver Naturstoffe sind bis heute rar. Während SIBX nur vereinzelt Oxidationsmittel der Wahl in komplexen Synthesen war,^[47] erfreut sich der Einsatz von polymergestütztem IBX zunehmender Beliebtheit.^[48] Polymergestütztes IBX ist durch seine leichte Handhabbarkeit insbesondere bei der Oxidation komplexer Verbindungen, die nur in kleinen Mengen vorliegen, ein attraktives Reagens, sodass man auch für die Zukunft eine steigende Zahl an Anwendungen erwarten darf. Andere IBX-analoge Verbindungen finden nur selten Anwendung in der Synthese, wenn man einmal von dem durch Dess und Martin erstmals 1991 beschriebenen 1-Hydroxy-1,3-dihydro-3,3-bis(trifluoromethyl)-1,2-beniodoxol-1-oxid (19) absieht,^[20] das sich schon früh in zahlreichen Totalsynthesen von Grieco et al. als mildes Oxidationsmittel bewährt hat.^[49,50] In Dichlormethan gelingt sowohl die Oxidation von einfachen Alkoholen als auch von Lactolen (Schema 6).



Schema 6. Oxidation von Lactolen mit Periodinan 19.^[49] MOM = CH_2OCH_3 ; TBDPS = SiPh_2tBu .

3. Oxidation von Alkoholen

Trotz der Vielzahl verschiedenartiger oxidativer Prozesse, die mit IBX bewerkstelligt werden können, ist die selektive Überführung von primären und sekundären Alkoholen in die entsprechenden Carbonylverbindungen nach wie vor die bei weitem häufigste Anwendung (Abbildung 4). Der Mechanismus der Alkoholoxidation ist daher Gegenstand detaillierter experimenteller und theoretischer Untersuchungen.

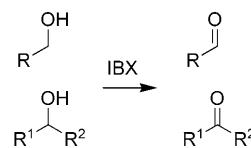
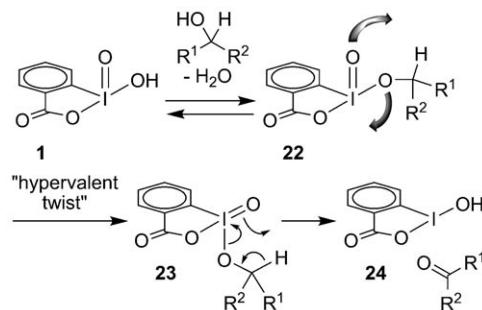


Abbildung 4. Oxidation primärer und sekundärer Alkohole zu Carbonylverbindungen durch IBX.

Durch reversiblen Ligandenaustausch am elektrophilen Iodatom entsteht zunächst unter Wasserabspaltung Intermediat 22 (Schema 7), in dem der Alkoxyligand die zuvor von einer Hydroxygruppe besetzte Position einnimmt. In $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ konnten derartige Addukte $^1\text{H-NMR}$ -spektro-



Schema 7. „hypervalent twist“-Mechanismus.^[52]

skopisch nachgewiesen und Gleichgewichtskonstanten für ihre Bildung aus IBX und verschiedenen Alkoholen bestimmt werden. Auch Geschwindigkeitskonstanten für den anschließenden Zerfall der Intermediate in IBA 24 und die Carbonylverbindungen sind bestimmt worden. Diese Disproportionierung wurde bei der Oxidation aliphatischer Alkohole als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt identifiziert.^[51]

Auf Dichtefunktionalrechnungen gestützte theoretische Studien ergeben zudem, dass die Bildung der Endprodukte aus elektronischen Gründen nicht direkt aus Intermediaten mit der in 22 vorliegenden Struktur erfolgen kann. Stattdessen zeigen Rechnungen, dass ein weiteres, spektroskopisch bisher nicht nachgewiesenes Intermediat 23 durchlaufen werden muss, das durch Umordnung der Alkoxy- und Oxoliganden aus 22 hervorgeht. So kann bei der Bildung des Oxidationsproduktes IBA in der für dreiwertiges Iod typischen T-förmigen Geometrie unter Bildung der 3c-4e-Bindung (O-I-O) eliminieren. In diesem mechanistischen Bild ist die als „hypervalent twisting“ bezeichnete konzertierte Bewegung des Oxoliganden und der Alkoxygruppe der eigentliche geschwindigkeitsbestimmende Schritt mit der im Vergleich zu den übrigen Teilschritten höchsten berechneten Aktivierungsbarriere [Ligandenaustausch (1→22): 9.1 kcal mol⁻¹; Twisting (22→23): 12.1 kcal mol⁻¹; Eliminierung (23→24): 4.7 kcal mol⁻¹].^[52]

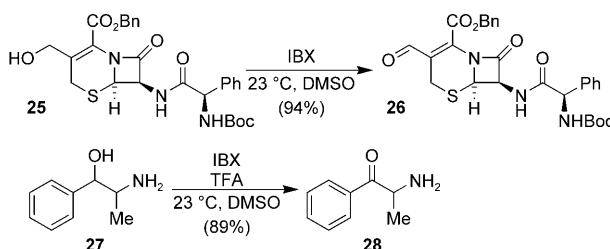
2-Iodoxybenzoësäure (IBX)

3.1. Reaktivität

3.1.1. Einfache Oxidation von Alkoholen und Diole

Bereits Hartmann und Meyer beobachteten 1893, dass IBX durch Ethanol reduziert wird.^[1a] Sechzig Jahre später beschrieben Caraway et al. die Oxidation von Ascorbinsäure durch eine verdünnte wässrige Lösung von IBX unter gleichzeitiger Bildung von IBA.^[53] Allerdings wurden erst vier Jahrzehnte später systematische Untersuchungen zum Einsatz von IBX als Oxidationsmittel in der organischen Synthese angestellt. Lange Zeit sah man in IBX nämlich lediglich die unlösliche Verbindung, deren vermeintlich einziger präparativer Nutzen darin bestand, als Synthesenvorläufer für das populäre Dess-Martin-Periodinan (DMP) zu fungieren.^[54] Aufgrund der geringen Löslichkeit von IBX in organischen Lösungsmitteln stand kein geeignetes Reaktionsmedium zur Verfügung, um das Synthesepotenzial von IBX zu untersuchen. Dies änderte sich, als Frigerio und Santagostino 1994 in ihrer bahnbrechenden Arbeit beschrieben, dass Dimethylsulfoxid (DMSO) IBX bei Raumtemperatur auch in relativ hohen Konzentrationen (bis etwa 1.5 M) vollständig zu lösen vermag.^[55] Da IBX im Gegensatz zu DMP nicht hydrolyseempfindlich ist^[56] und die Oxidation von DMSO zu Dimethylsulfon durch IBX bei Raumtemperatur äußerst langsam abläuft, sind die so erhaltenen Lösungen auch über Zeiträume von mehreren Tagen stabil.^[57] Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Verwendung von in DMSO gelöstem IBX als Oxidationsmittel bei Raumtemperatur eine besonders milde und selektive Überführung primärer und sekundärer Alkohole in die entsprechenden Carbonylverbindungen ermöglicht.^[55] Dabei führt die Umsetzung primärer Alkohole mit IBX in DMSO ausschließlich zu den entsprechenden Aldehyden, die Bildung von Carbonsäuren wird nicht beobachtet.^[58]

Bereits in ihren ersten Studien konnten Frigerio und Santagostino zeigen, dass IBX eine ausgesprochen hohe Chemoselektivität für die Alkoholoxidation aufweist, die für die Synthese komplexer Verbindungen ungemein nützlich ist. Andere funktionelle Gruppen wie C-C-Mehrachbindungen, Thioether, tertiäre Alkohole und oxidierbare Heterocyclen wie Furane, Pyridine oder Indole bleiben in der Regel unangetastet (Schema 8).^[55, 57] Auch tertiäre Amine stören nicht,^[57] was sich insbesondere bei der Synthese von Alkaloiden als hilfreich erwiesen hat.^[59] Allerdings müssen primäre und sekundäre Amine durch Protonierung mit Trifluoressigsäure vorübergehend blockiert werden, um Nebenreaktionen zu unterbinden (Schema 8).^[57] Zudem toleriert die



Schema 8. Ausgewählte Beispiele zur chemoselektiven Alkoholoxidation.^[57] TFA = CF₃COOH.

IBX-Oxidation von Alkoholen eine große Bandbreite weiterer Funktionalitäten wie beispielsweise: Allene,^[60] Azide,^[61] Cyclopropane,^[62] Diazoverbindungen,^[63] Epoxide,^[64,65] Phosphate,^[66] Phosphonate,^[67] Silane,^[68] Germane,^[69] Stannane,^[70] Trifluorborate,^[71] Eisen- und Rheniumkomplexe^[72,73] sowie zahlreiche stickstoff- und schwefelhaltige Heterocyclen.^[74-84] Auch die Kompatibilität mit den meisten gängigen Schutzgruppen führt zu einer ständig wachsenden Zahl an Anwendungen in der Synthese.

Diole werden von IBX in der Regel nach den in Abbildung 5 skizzierten Prinzipien oxidiert. Im Vergleich zu anderen gebräuchlichen Oxidationsmitteln erweist sich IBX als

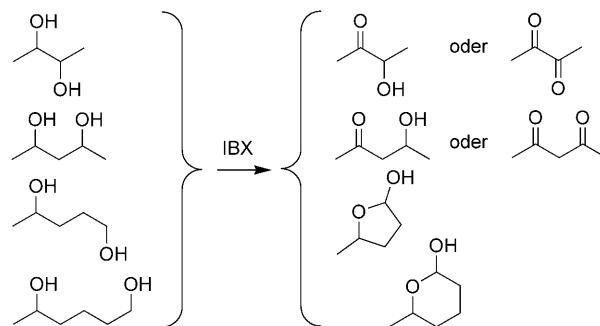
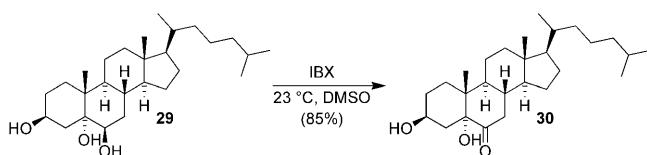


Abbildung 5. Reaktivität von 1, *n*-Diolen mit IBX.

präparativ besonders wertvoll für die selektive Oxidation von 1,2-Diolen^[55,57] zu den entsprechenden α -Hydroxyaldehyden,^[85] α -Hydroxyketonen^[86,87] bzw. α -Diketonen (Schema 9);^[88] eine Glycolspaltung wie etwa bei Verwendung von DMP findet in aller Regel nicht statt.^[89] Über andere

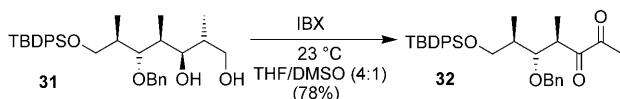


Schema 9. Selektive Oxidation eines 1,2-Diols.^[57]

Syntheserouten erhaltene α -Hydroxycarbonylverbindungen können ebenfalls mit IBX zu den α -Diketonen,^[90] α -Ketoaldehyden,^[55] α -Ketoamiden^[91] und α -Ketoestern^[92-94] oxidiert werden. Liegen im Molekül neben einer 1,2-Dioleinheit noch weitere oxidierbare Hydroxygruppen vor, so wird bevorzugt die Glycolgruppierung oxidiert.^[55] Unter spezifischen Reaktionsbedingungen, insbesondere bei höheren Temperaturen oder in Gegenwart von Trifluoressigsäure, können aber auch bei Verwendung von IBX vereinzelt Glycolspaltungen auftreten.^[51,95]

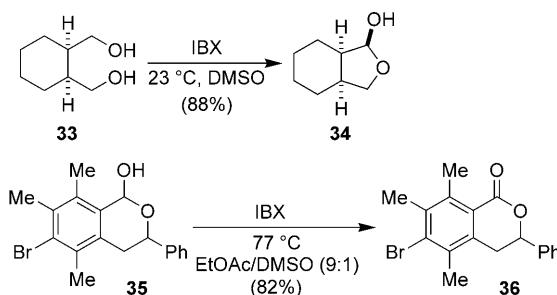
Die Umsetzung von 1,3-Diolen mit IBX führt im Allgemeinen zu den jeweiligen β -Hydroxycarbonylverbindungen,^[96] deren Weiteroxidation wiederum β -Dicarbonylverbindungen liefert.^[97-101] Eine Ausnahme bilden enolisierbare β -Ketoaldehyde, deren Herstellung durch Oxidation der *prim.sec*-1,3-Diole oder der entsprechenden β -Hydroxycar-

bonylverbindungen mit IBX nicht gelingt.^[102] Das Formylketon wird dabei zwar intermediär gebildet, erleidet aber eine rasche oxidative Spaltung,^[103,104] sodass mit überschüssigem IBX ausschließlich und in guten Ausbeuten die 1,2-Diketone entstehen (Schema 10).^[102]



Schema 10. Oxidative Spaltung eines *prim,sec*-1,3-Diols zum 1,2-Diketon durch IBX.^[102] Bn = CH_2Ph ; TBDPS = SiPh_2tBu .

1,4- und 1,5-Diole können durch selektive Oxidation mit IBX und anschließende Cyclisierung der gebildeten Hydroxycarbonylverbindung in Lactole überführt werden (Schema 11).^[105,106] Bei höheren Temperaturen oder in Ge-



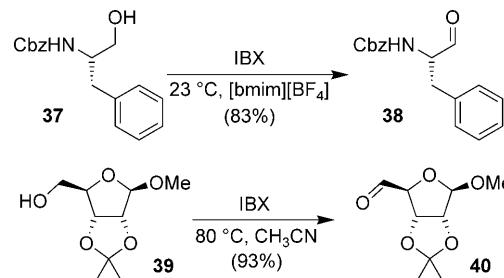
Schema 11. Oxidationen zu Lactolen^[105a] und Lactonen.^[107a]

genwart von überschüssigem IBX wird auch die Weiteroxidation von Lactolen zu Lactonen beobachtet,^[93,107] allerdings läuft die Bildung des Lactons aus dem Lactol generell langsamer ab als die entsprechende Reaktion des Diols zum Lactol.^[105b] Bei der oxidativen Cyclisierung *Z*-konfiguierter But-2-en-1,4-diole mit IBX entstehen Furane.^[108] Bei der Oxidation von 1,4- und 1,5-Aminoalkoholen werden in Analogie zur Bildung von Lactolen die fünf- oder sechsgliedrigen cyclischen Halbaminale erhalten.^[109–115] Ist das Stickstoffatom mit einer Schutzgruppe versehen, können die Halbaminale durch weitere Oxidation mit IBX in die entsprechenden Lactame überführt werden.^[116]

3.1.2. Alternative Protokolle

Die zwangsläufige Verwendung von DMSO als Lösungsmittel wurde über Jahrzehnte hinweg als der entscheidende Nachteil von IBX-Oxidationen speziell im Vergleich zum in Dichlormethan löslichen, aber hydrolyseempfindlichen DMP angesehen. So ist es nicht allzu verwunderlich, dass nach intensiven Untersuchungen auf diesem Gebiet neben DMSO zahlreiche andere Reaktionsmedien für die IBX-vermittelte Oxidation von Alkoholen bei Raumtemperatur vorgeschlagen wurden. Beispielsweise sind die Oxidationen auch in Trifluoressigsäure,^[95a] Dimethylformamid,^[117] *tert*-Butanol,^[118] verschiedenen

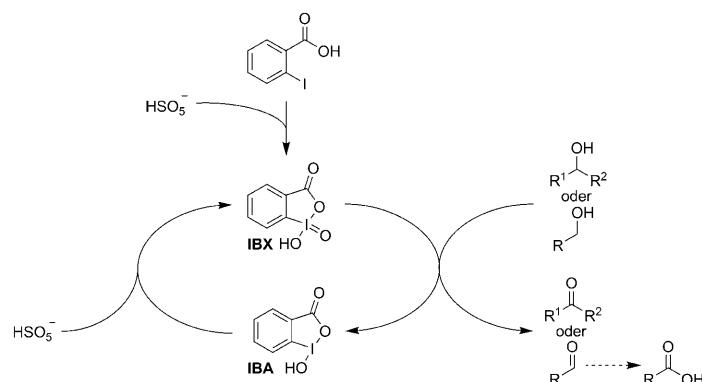
ionischen Flüssigkeiten^[119] oder wässrigen Gemischen durchführbar.^[120] Aus präparativer Sicht besonders wichtig ist, dass bei höheren Temperaturen auch Oxidationen mit Suspensionen von IBX in weniger polaren organischen Lösungsmitteln wie Acetonitril, Aceton, Ethylacetat, Benzol, Dichlorethan oder Chloroform in guten bis exzellenten Ausbeuten gelingen (Schema 12).^[121] Bei 60–70 °C können zudem



Schema 12. Ausgewählte Alternativen zu DMSO: Lösungen von IBX in ionischen Flüssigkeiten^[119b] und siedendem Acetonitril.^[121a] [bmim]- $[\text{BF}_4^-]$ = 1-Butyl-3-methylimidazoliumtetrafluoroborat.

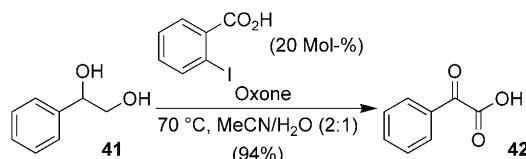
Oxidationen ganz ohne Solvens durchgeführt werden.^[122] Vor allem bei der Umsetzung von Substraten, deren Löslichkeit in reinem DMSO zu gering ist, aber auch, wenn Reaktionstemperaturen unterhalb des Schmelzpunktes von DMSO erforderlich sind, hat es sich bewährt, Gemische aus DMSO und organischen Cosolventien zu verwenden.^[55,123]

Eine Weiterentwicklung der konventionellen Oxidation mit stöchiometrischen Mengen IBX sind die in den letzten Jahren entwickelten Varianten, bei denen mit katalytischen Mengen IBX bzw. *o*-Iodbenzoësäure gearbeitet wird. Die Oxidation der eingesetzten *o*-Iodbenzoësäure bzw. die Re-oxidation des gebildeten IBA kann dabei entweder durch Oxone in wässrigem Acetonitril^[124] oder in einem zweiphasigen Wasser-Ethylacetat-Gemisch unter Phasentransferkatalyse erfolgen (Schema 13).^[125] Da lediglich katalytische Mengen kommerziell erhältlicher *o*-Iodbenzoësäure benötigt werden, erübrigt sich die Herstellung und Isolierung von IBX. Allerdings führt die Oxidation aliphatischer primärer Alkohole nach diesen Verfahren häufig nicht zum Aldehyd, son-



Schema 13. Oxidation primärer und sekundärer Alkohole mit katalytischen Mengen *o*-Iodbenzoësäure in Gegenwart stöchiometrischer Mengen eines Persulfats.

2-Iodoxybenzoësäure (IBX)

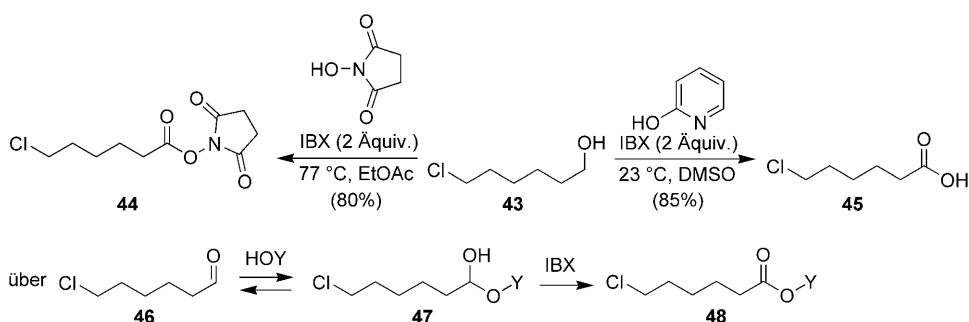


Schema 14. Oxidation zur Carbonsäure mit katalytischen Mengen o-Iodoxybenzoësäure.^[124]

dern zu den entsprechenden Carbonsäuren (Schema 14). Die Bildung von Carbonsäuren lässt sich vermeiden, wenn Oxone durch Tetraphenylphosphoniumpersulfat (TPPP) ersetzt wird, sodass die Reaktion in wasserfreiem Medium durchgeführt werden kann.^[126]

3.1.3. Direkte Weiterreaktion von Aldehyden

Zahlreiche Methoden nutzen die bei der IBX-Oxidation von primären Alkoholen entstehenden Aldehyde direkt für präparativ wertvolle Folgereaktionen. So gelingt die gezielte Oxidation von primären Alkoholen (oder von Aldehyden) zur Carbonsäure nach Giannis et al. mit IBX in DMSO bei Zusatz von *N*-Hydroxysuccinimid (NHS) oder 2-Hydroxypyridin (HYP).^[127] Wird die Reaktion in Ethylacetat durchgeführt, werden als Produkte die *N*-Hydroxysuccinimidester isoliert, sodass sich ein direkter Zugang zu Aktivestern von Carbonsäuren ergibt (Schema 15).^[128] Bei dieser Reaktion

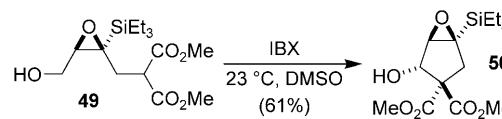


Schema 15. Reaktionsbedingungen zur Bildung des Aktivesters **44**^[127a] oder der Carbonsäure **45**^[128a] aus dem primären Alkohol **47**.

wird an den zunächst gebildeten Aldehyd **46** ein geeignetes Sauerstoffnucleophil (HOY) addiert, sodass eine nachfolgende IBX-Oxidation den Aktivester oder nach Hydrolyse die freie Carbonsäure liefert.

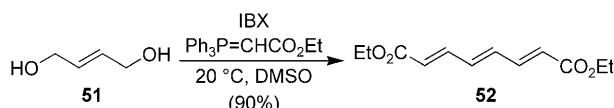
Eine weitere Methode, die durch IBX erzeugte Carbonylintermediate zum Aufbau cyclischer Systeme nutzt, ist die Umsetzung von Hydroxymalonaten des Typs **49**. Durch den intramolekularen nucleophilen Angriff des Malonats am zunächst durch IBX-Oxidation gebildeten Aldehyd erhält man Cyclopentanol **50** als finales Produkt (Schema 16).^[129]

Carbonylverbindungen, die durch Oxidation mit IBX gebildet werden, können auch in anderen Eintopfverfahren bequem weiter umgesetzt werden, da IBX in DMSO die funktionellen Gruppen zahlreicher Reagentien, die mit Carbonylen reagieren, problemlos toleriert. Werden beispielsweise intermediär gebildete Aldehyde durch stabilisierte



Schema 16. Oxidation zum Aldehyd durch IBX mit Ringschluss zum Cyclopentanol.^[129]

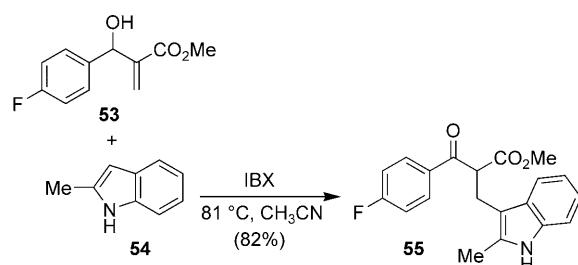
Wittig-Ylide abgefangen, eröffnet sich ausgehend von den Alkoholen ein direkter Zugang zu den Produkten der entsprechenden Carbonylolefinition (Schema 17).^[130] Hierdurch kann die Isolierung flüchtiger oder instabiler Intermediate effektiv vermieden werden.^[131]



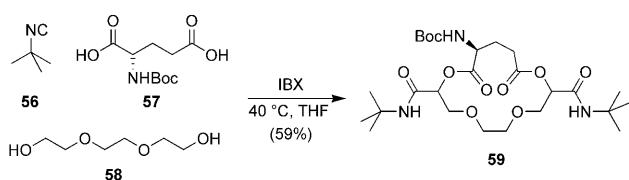
Schema 17. IBX-Oxidation gekoppelt mit Carbonylolefinition.^[130b]

Die Erzeugung von Carbonylen durch IBX-Oxidation wurde auch erfolgreich mit Kondensationen gekoppelt, um Heterocyclen wie Pyridine^[132] direkt aus Alkoholen zugänglich zu machen. Darüber hinaus wurde an zahlreichen Beispielen gezeigt, dass die Oxidation von Allylalkoholen mit der anschließenden Addition verschiedener Nucleophile an die intermediately gebildeten α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen kombiniert werden kann (Schema 18).^[133,134] Von besonderem Interesse ist sicherlich auch die oxidative Variante der Passerini-Mehrkomponentenreaktion, in deren Verlauf die benötigte Aldehyd-Komponente durch In-situ-Oxidation der entsprechenden primären Alkohole mit IBX erzeugt wird (Schema 19).^[135] Daneben sind etliche Reaktionen bekannt,

die IBX verwenden, um alkoholische Intermediate direkt weiter zu oxidieren.^[136,137] So können beispielsweise Alkene durch die Kombination von IBX mit I_2/H_2O ohne Isolierung



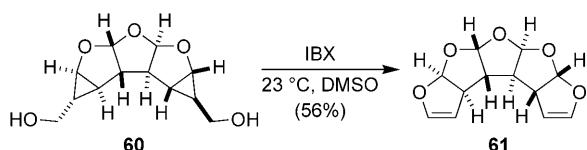
Schema 18. IBX-Oxidation gekoppelt mit 1,4-Addition eines Indols an den intermediately gebildeten Michael-Akzeptor.^[134a]



Schema 19. Bildung eines 15-gliedrigen Makrocyclus durch oxidative Passerini-Reaktion mit IBX.^[135b]

der zunächst entstehenden Halohydine in 2-Iodketone überführt werden.^[137] Der fantasievollen Anwendung dieses Prinzips scheinen keine Grenzen gesetzt.

Ein von Werz et al. entwickeltes Verfahren macht sich eine Ringerweiterung für die *anti*-selektive Synthese von Oligoacetalen zunutze. Bei der Oxidation von Cyclopropylmethanolderivaten wie **60** entstehen wahrscheinlich intermediär die nicht isolierbaren Cyclopropylaldehyde, die als zugleich donor- und akzeptorsubstituierte Cyclopropane („Push-Pull-substituierte Cyclopropane“) instabil sind und spontan unter Ringerweiterung zum Fünfring umlagern (Schema 20).^[138] Bei einer Variante dieser Reaktion bilden sich Spiroketalen.^[139]



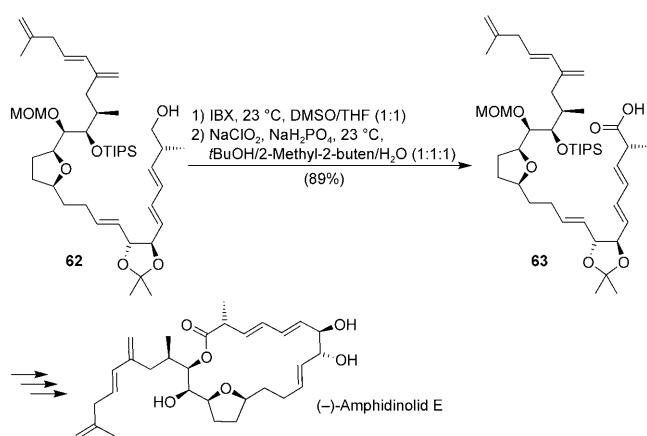
Schema 20. Oxidative Synthese *anti*-verknüpfter Oligoacetale.^[138]

3.2. Ausgewählte Anwendungen in der Totalsynthese

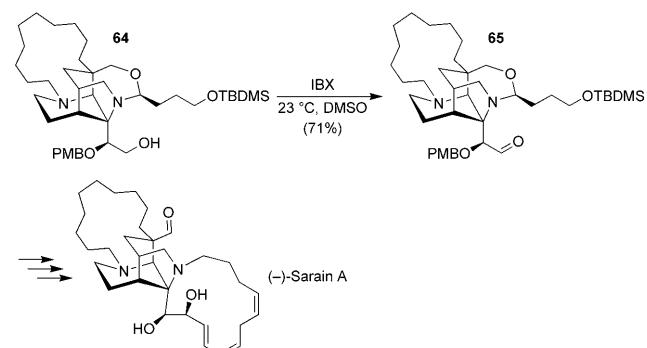
IBX hat sich in den letzten Jahren zu einem der am häufigsten in der Totalsynthese biologisch aktiver Naturstoffe eingesetzten Oxidationsmittel entwickelt. Aus diesem Grund kann dieser Abschnitt auch nicht annähernd die Fülle der Literatur auf diesem Gebiet zusammenfassen. Die nachfolgend diskutierten Beispiele haben repräsentativen Charakter. Ihre Auswahl soll deutlich machen, dass IBX sich insbesondere bei komplexen und empfindlichen Substraten bewähren kann, deren selektive Oxidation sich mit anderen Oxidationsmethoden oft sehr problematisch gestaltet.

Insbesondere die Tatsache, dass die Reaktionsbedingungen der IBX-Oxidation in DMSO besonders mild sind, hat sich für viele Totalsynthesen als vorteilhaft erwiesen. Ein eindrückliches Beispiel ist die Oxidation des α -chiralen Homomallylalkohols **62**, der durch IBX ohne Epimerisierung oder Doppelbindungsomerisierung sauber oxidiert werden kann (Schema 21).^[140] Im Rahmen dieser Totalsynthese von (–)-Amphidinol E hat beispielsweise DMP keine geeigneten Resultate geliefert.

Im Verlauf der Totalsynthese des Alkaloids (–)-Sarain A durch Overman et al. erwies es sich als äußerst schwierig, Aminoalkohol **64** in Gegenwart eines tertiären Amins und eines *N,O*-Acetals zu oxideren. Allein die Oxidation mit IBX war gut geeignet, um Aldehyd **65** in guten Ausbeuten zu erhalten (Schema 22).^[141]



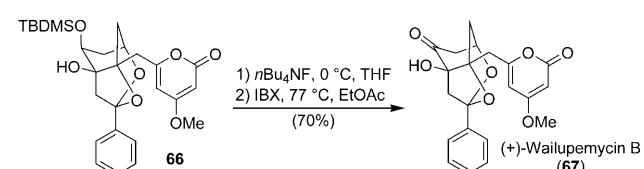
Schema 21. Oxidation mit IBX in der Totalsynthese des Makrolids (–)-Amphidinol E.^[140] MOM = CH_2OCH_3 ; TIPS = $\text{Si}(\text{Pr})_3$.



Schema 22. Oxidation basischer Substrate in der Synthese von Alkaloiden am Beispiel eines fortgeschrittenen Intermediats in der Totalsynthese von (–)-Sarain A.^[141] TBDMS = $\text{Si}(\text{Me}_2\text{tBu})_3$; PMB = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{pOMe}$.

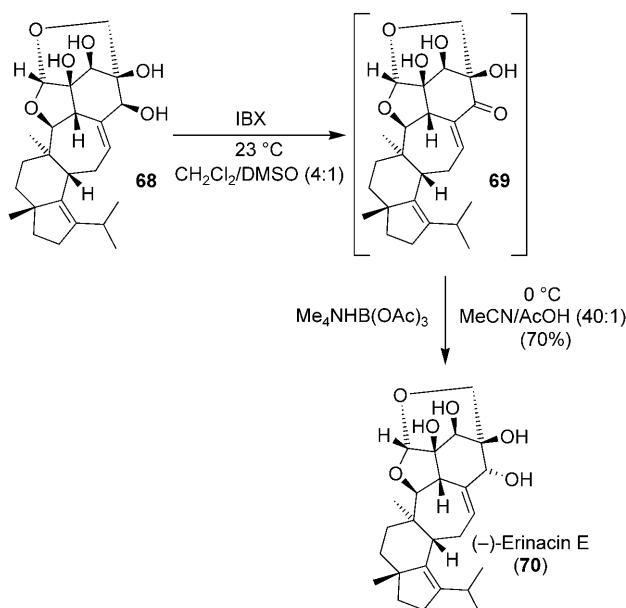
Die einzigartige Reaktivität von IBX bei der Oxidation von 1,2-Diolen wurde in mehreren Totalsynthesen genutzt.^[85–88, 93] Ein schönes Beispiel hierfür ist in der Totalsynthese von (+)-Wailupemycin B (**67**) durch Bach et al. zu finden (Schema 23).^[142] Im letzten Schritt der Synthese wurde das intermediär aus **66** gebildete 1,2-Diol mit IBX in den Naturstoff überführt. Diese Oxidation läuft in siedendem Ethylacetat als Lösungsmittel ab, ohne dass eine oxidative Glycolspaltung stattfindet.

Ein weiteres Beispiel in diesem Sinne ist die selektive Oxidation der 1,2,3,4-Tetraoleinheit in **68** zum Hydroxyketon **69** (Schema 24). Durch anschließende stereoselektive Reduktion der gerade gebildeten Carbonylgruppe wurde die



Schema 23. Finale Oxidation in der Totalsynthese von (+)-Wailupemycin B.^[142] TBDMS = $\text{Si}(\text{Me}_2\text{tBu})_3$

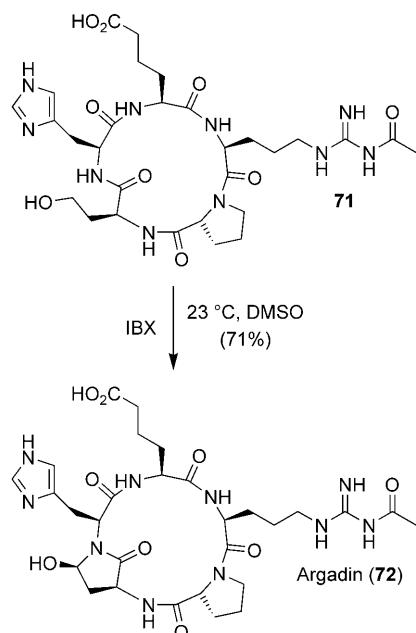
2-Iodoxybenzoësäure (IBX)



Schema 24. Selektive Oxidation eines 1,2,3,4-Tetraols in der Totalsynthese von (–)-Erinacin E.^[87]

Konfiguration des sekundären Alkohols invertiert und die Totalsynthese von (–)-Erinacin E (70) abgeschlossen.^[87] Langwierige Schutzgruppenoperationen konnten durch diese Sequenz elegant umgangen werden.

Neben der von Corey eingeführten selektiven Oxidation von 1,4- und 1,5-Diolen zu Lactolen^[105, 106] findet man besonders häufig die analoge Bildung von cyclischen Halbaminalen in Totalsynthesen komplexer Naturstoffe.^[109–115] Beispielsweise wurde ein oxidativer Ringschluss dieses Typs im letzten Schritt der Totalsynthese des potenzen Chitinase-Inhibitors Argadin (72) von Eggleston et al. eingesetzt (Schema 25).^[143]



Schema 25. Oxidative Halbaminabildung in der Totalsynthese von Argadin.^[143]

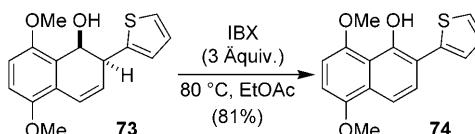
Besonders bemerkenswert an diesem Beispiel ist die Tatsache, dass das cyclische Peptid ganz ohne Schutzgruppenoperationen selektiv in die Zielverbindung überführt werden kann.

Weitere Anwendungen von Alkoholoxidationen mit IBX in der Totalsynthese sollen an dieser Stelle nicht diskutiert werden. Literaturverweise zu zahlreichen Totalsynthesen, die sich die zuvor erörterten Konzepte zunutze machen, sind an entsprechender Stelle in Abschnitt 3.1 zu finden.

4. Weitere Dehydrierungen

Obwohl die Oxidation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen ohne Zweifel die wichtigste Anwendung von IBX als Oxidationsmittel ist, wurden in den letzten Jahren weitere oxidative Prozesse etabliert, die formal einer Dehydrierung entsprechen.

So lassen sich beispielsweise 1,2-Dihydro-1-naphthole wie 73 unter formaler Dehydrierung mit IBX zu den entsprechenden 2-substituierten 1-Naphtholen oxidieren (Schema 26).^[144] In Ethylacetat als Lösungsmittel gelingt

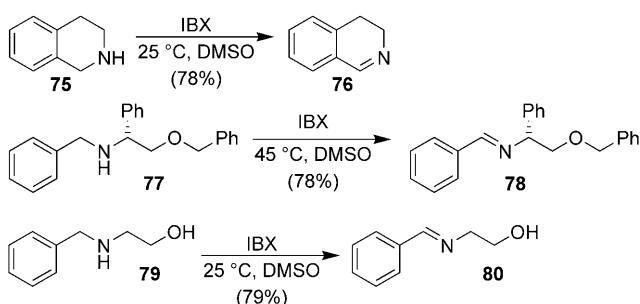


Schema 26. Selektive Oxidation von Dihydronaphthalen zu Naphthalen.^[144]

diese von Martin et al. entwickelte Aromatisierung in exzellenten Ausbeuten; eine nachfolgende oxidative Dearomatisierung, wie in Abschnitt 5.2 besprochen, wird unter diesen Bedingungen nicht beobachtet. Auch andere Carbocyclen^[145] und insbesondere Heterocyclen können durch formale Dehydrierung effizient aromatisiert werden.^[146] Beispielsweise reagieren cyclische Amine mit IBX direkt zu Imidazolen, Isochinolinen, Pyridinen oder Pyrrolen.^[147] 1,4-Dihydropyridine aromatisieren in Gegenwart von IBX zu den entsprechenden Pyridinen.^[148]

4.1. Oxidation von Benzylaminen und ähnliche Reaktionen

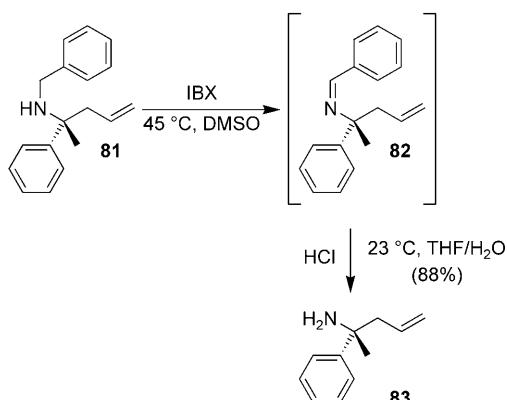
Die Möglichkeit, benzylische Amine mit IBX zu oxidieren, wurde erstmals 1994 für die spezifische Oxidation von Reserpin berichtet.^[149] Nicolaou et al. zeigten später in detaillierten Untersuchungen, dass die IBX-vermittelte Oxidation benzylischer Amine ein genereller Prozess ist; in Analogie zur Oxidation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen werden benzylische Amine in die entsprechenden Imine überführt (Schema 27).^[147, 150] Die bemerkenswerte Chemo-selektivität dieser Transformation erlaubt die Oxidation sekundärer benzylischer Amine sogar in Gegenwart primärer Alkohole oder freier Phenole. Sekundäre Hydroxylamine werden unter diesen Bedingungen zu den Oximen oxidiert. Der Mechanismus dieser Oxidation ist zwar nicht im Detail



Schema 27. Oxidation sekundärer Benzylamine.^[147]

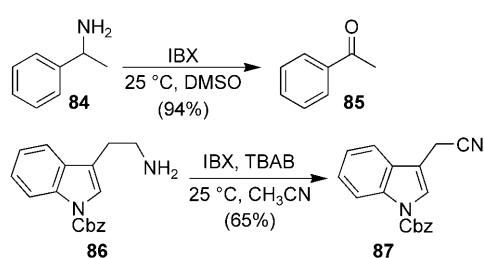
geklärt, einführende Experimente lassen jedoch einen ioni-
schen Mechanismus ähnlich dem der Alkoholoxidation als
wahrscheinlich erscheinen.

Shibasaki et al. verwendeten die Oxidation eines Benzyl-
geschützten sekundären Amins, um durch anschließende
saure Hydrolyse des Imins **82** eine Entschützung des Amins
zu erreichen (Schema 28).^[151] In Gegenwart eines Alkens
wäre die typischerweise zur Entschützung von benzylierten
Aminen verwendete Hydrierung nicht gelungen, ohne auch
die Doppelbindung einzubüßen.



Schema 28. Entschützung von benzylierten Aminen.^[151]

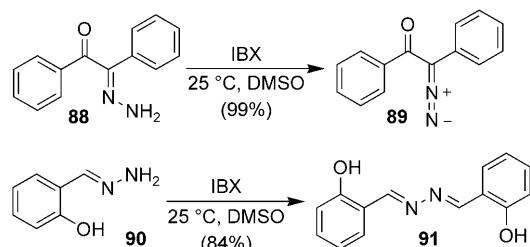
Aus primären Aminen gebildete Imine hydrolysieren
unter den Reaktionsbedingungen zur entsprechenden Car-
bonylverbindung^[147] oder liefern durch weitere Dehydrierung
Nitrile (Schema 29).^[152] Bei der in Schema 29 gezeigten Re-
aktion zur Synthese von Nitrilen ist die Rolle von Tetrabu-
tylammoniumbromid als stöchiometrisch eingesetztes Addi-



Schema 29. Oxidation primärer Amine mit IBX.^[147,152] TBAB = *n*Bu₄NBr.

tiv nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich ist, dass IBX
Bromide zu oxidieren vermag, sodass möglicherweise *in situ*
gebildetes Brom bzw. Tribromid das relevante Oxidations-
mittel für diese Umsetzung ist. Dieser Gesichtspunkt wird in
Abschnitt 5.3 noch einmal ausführlicher aufgenommen
werden.

Auch Hydrazine und Hydrazone können mit IBX oxidiert
werden, wobei zunächst die Diazoverbindungen entstehen.
Wird die Diazogruppierung im Produkt durch Konjugation
mit einer Carbonylgruppe stabilisiert, kann das Diazoketon
durchaus isoliert werden (Schema 30).^[147] In anderen Fällen
reagiert das Diazointermediat schnell weiter und es kommt
zur Bildung dimerisierter Produkte.^[147] Präparative Anwen-
dungen dieser recht speziellen Reaktivität von IBX stehen
derzeit noch aus.



Schema 30. Oxidation von Hydrazonen.^[147]

4.2. Dehydrierung von Aldehyden und Ketonen

Eine der aus präparativer Sicht bedeutsamsten Entde-
ckungen auf dem Gebiet IBX-vermittelter Reaktionen ist die
von Nicolaou et al. eingeführte direkte Dehydrierung von
Aldehyden und Ketonen zu den entspre-
chenden α,β -ungesättigten Carbonylverbin-
dungen (Abbildung 6).^[153–156] Als Substrate
dienen oxidierbare Carbonylverbindungen
oder bei Verwendung eines zusätzlichen
Äquivalents IBX die entsprechenden Al-
kohole.

Einige Beispiele zu dieser Reaktivität
sind in Schema 31 zusammengefasst. Typi-
scherweise findet die Reaktion erst bei er-

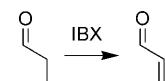
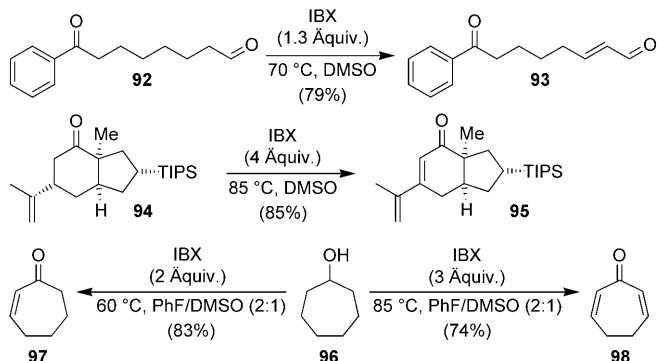


Abbildung 6.
Reaktivität von
Carbonylverbin-
dungen.

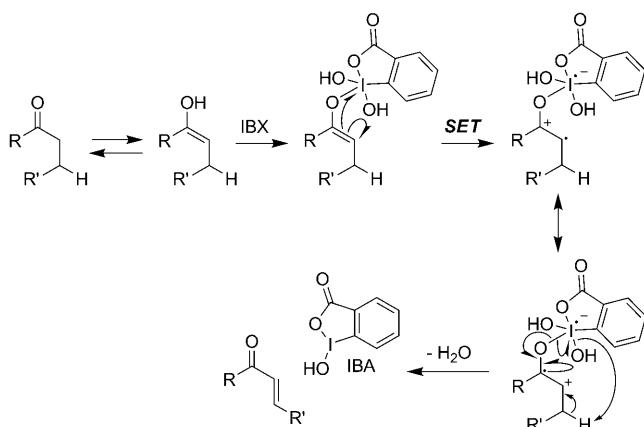


Schema 31. Beispiele zur Dehydrierung von Carbonylverbindun-
gen.^[153,154] TIPS = Si*i*Pr₃.

2-Iodoxybenzoësäure (IBX)

höherer Temperatur ($> 65^\circ\text{C}$) statt. Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen lässt sich selektiv eine von mehreren oxidierbaren Positionen dehydrieren. So gelingt die Dehydrierung eines Aldehyds auch in Gegenwart eines Ketons. Abhängig von der eingesetzten Menge IBX können Ketone wahlweise in Enone wie **97** oder Dienone wie **98** überführt werden. Durch Zugabe katalytischer Mengen Säure lässt sich die Reaktion zusätzlich beschleunigen.^[154] Durch Zusatz von Fluorbenzol wird die Löslichkeit einiger Substrate in DMSO erhöht; allerdings nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit gleichsam signifikant ab, sodass der Anteil an Fluorbenzol im Lösungsmittel minimal gehalten werden sollte.^[154]

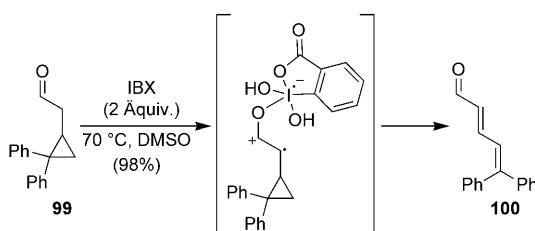
Obwohl ein ionischer Mechanismus nicht völlig ausgeschlossen werden kann, zeigen detaillierte Untersuchungen zum Mechanismus, dass wahrscheinlich eine Einelektronen-transfer(SET)-Reaktion vorliegt. In deren Verlauf entsteht zunächst ein Radikalkation. Wie in Schema 32 gezeigt, führt



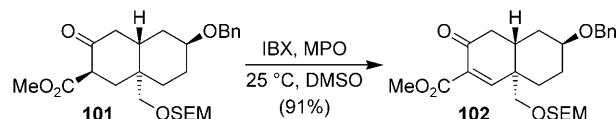
Schema 32. Dehydrierung von Carbonylverbindungen.^[154]

dessen Umlagerung unter Freisetzung von IBA schließlich zur Bildung der α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen. Das Auftreten radikalischer Intermediate wird durch die Beobachtung untermauert, dass das Cyclopropannderivat **99** unter den Reaktionsbedingungen eine Ringöffnung zum konjugierten Dien **100** eingeht, wie man sie für 2,2-Diphenylcyclopropylmethylradikale erwarten kann (Schema 33).

Eine Weiterentwicklung dieses Protokolls zur Dehydrierung von Carbonylverbindungen erlaubt die Durchführung der Reaktion unter deutlich milderden Reaktionsbedingungen. Durch einfachen Zusatz einer stöchiometrischen Menge eines



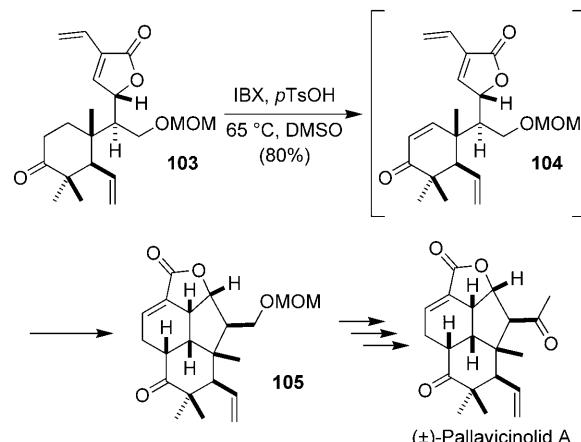
Schema 33. Hinweis auf radikalische Intermediate in der IBX-vermittelten Dehydrierung von Carbonylen.^[154]



Schema 34. Dehydrierung bei Raumtemperatur in Gegenwart eines *N*-Oxids.^[155] SEM = $\text{Me}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$.

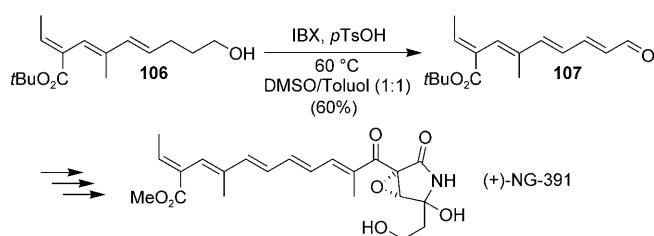
N-Oxids ist die Dehydrierung bereits bei Raumtemperatur möglich, sodass auch empfindliche Substrate zum Enon oxidiert werden können (Schema 34).^[155] Als geeignetes *N*-Oxid hat sich insbesondere 4-Methoxypyridin-*N*-oxid (MPO) herovergetan, das mit IBX einen definierten Komplex IBX·MPO bildet. Die genauen Ursachen für die deutlich erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit bei Raumtemperatur sind nicht aufgeklärt. Bei der in Schema 34 gezeigten Transformation ist zusätzlich zu beachten, dass unter den Reaktionsbedingungen keine Hydroxylierung beobachtet wird, wie sie in Abwesenheit von MPO zu erwarten wäre (siehe Abschnitt 5.3). Auch Silylenolether lassen sich mit IBX·MPO unter diesen Bedingungen problemlos zum Enon umsetzen.^[156]

Seit ihrer erstmaligen Offenlegung im Jahr 2000 fand die IBX-vermittelte Dehydrierung von Ketonen zahlreiche Anwendungen in der Totalsynthese. In besonders eleganter Weise wurde diese Reaktion in der Totalsynthese von (\pm)-Pallavicinolid A genutzt.^[157] Eine direkt der Dehydrierung folgende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion ist der Schlüsselschritt für den stereoselektiven Aufbau des komplexen tetracyclischen Gerüsts (Schema 35). Vor allem die



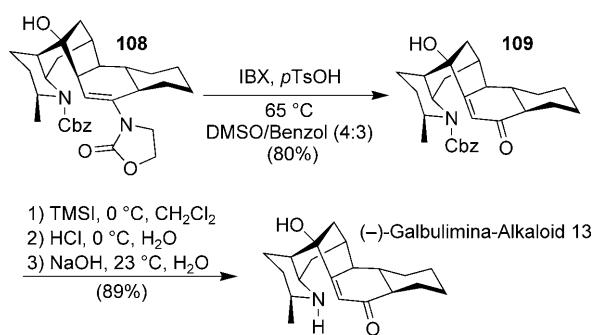
Schema 35. Dehydrierung und intramolekulare Diels-Alder-Reaktion in einem Schlüsselschritt der Totalsynthese von (\pm)-Pallavicinolid A.^[157] MOM = CH_2OCH_3 .

IBX-vermittelte Oxidation cyclischer Ketone und Silylenolether zu den entsprechenden cyclischen Enonen erfreut sich großer Beliebtheit, wie die ungemein große Zahl totalsynthetischer Anwendungen in den letzten Jahren belegt.^[158,159] Weniger häufig anzutreffen, doch ebenso nützlich ist die Dehydrierung von Aldehyden. So führte die Umsetzung des primären Alkohols **106** mit IBX zum konjugierten Tetraenal **107**, einem Intermediat in der Totalsynthese von NG-391 (Schema 36).^[160]



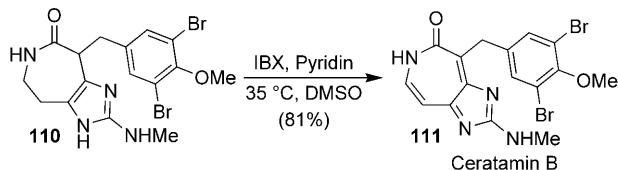
Schema 36. Oxidation eines primären Alkohols zum α,β -ungesättigten Aldehyd in der Totalsynthese von NG-391.^[160]

Eine interessante Variante der IBX-vermittelten Dehydrierung wurde von Movassaghi et al. in einer der letzten Stufen der Totalsynthese des Galbulimina-Alkaloids 13 eingesetzt.^[161] In Gegenwart von IBX und einem Überschuss an *p*-Toluolsulfinsäure erfolgte die direkte Überführung des Vinylcarbamats 108 in Enon 109 in 80% Ausbeute, aus dem durch Abspaltung der Cbz-Gruppe schließlich der Naturstoff erhalten wurde (Schema 37).



Schema 37. Direkte Transformation eines Vinylcarbamats in ein Enon in den letzten Stufen der Totalsynthese von Galbulimina-Alkaloid 13.^[161] Cbz = PhCH₂OC(O).

Eine weitere Variante der IBX-vermittelten Dehydrierung von Carbonylverbindungen kam für den Aufbau des Imidazo[4,5-*d*]azepin-Ringsystems im antimitotisch wirksamen Ceratamin B zum Einsatz.^[162] Unter formaler Entfernung von vier Wasserstoffatomen wurde Lactam 110 in den ungesättigten Naturstoff 111 überführt. Coleman et al. zeigten, dass die zweifache Dehydrierung unter sehr milden Bedingungen in 81% Ausbeute abläuft (Schema 38). Diese oxidative Transformation des Lactams 110 ist auch deshalb bemerkenswert, weil andere Versuche, Lactame,^[163] Lactone^[164] oder Ester^[165] mit IBX in die α,β -ungesättigten Verbindungen zu überführen, bislang gescheitert sind.

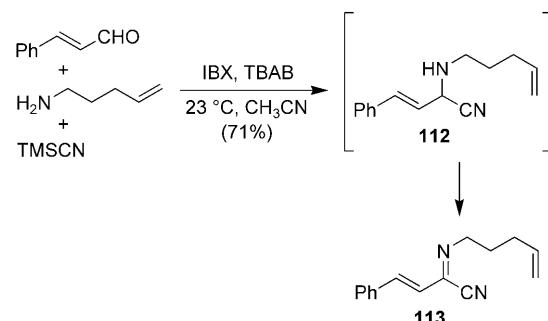


Schema 38. Zweifache Dehydrierung zu Ceratamin B.^[162]

4.3. Eintopf- und Mehrkomponentenreaktionen mit Dehydrierung

Die IBX-vermittelte Dehydrierung von anderen Substraten als Alkoholen ist auch sinnvoll in einige Eintopf- und Mehrkomponentenreaktionen integriert worden. So ist beispielsweise die IBX-vermittelte Dehydrierung stickstoffhaltiger Heterocyclen der zentrale Bestandteil eines Eintopfverfahrens, das die direkte Synthese substituierter Pyrazole aus Aldehyden, aromatischen Hydrazinen und β -Ketoestern ermöglicht.^[166] Eine andere Sequenz erlaubt die direkte Umsetzung von Aldehyden zu Nitrilen in wässrigem ammoniakalischem Milieu. Sowohl aromatische als auch aliphatische Aldehyde werden nach Kondensation zum Imin mit IBX oxidiert, sodass in einem Schritt das entsprechende Nitril erhalten wird.^[167]

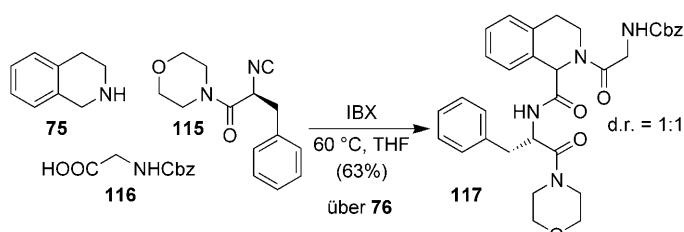
Eine besonders nützliche Reaktion scheint die von Zhu et al. entwickelte oxidative Strecker-Reaktion zu sein.^[168] Das intermediär gebildete Aminonitril wird in Gegenwart von IBX zum α -Iminonitril oxidiert (Schema 39). Auch in dieser



Schema 39. Synthese von α -Iminonitrilen.^[168] TBAB = *n*Bu₄NBr.

Dreikomponentenreaktion ist der stöchiometrische Zusatz von Tetrabutylammoniumbromid notwendig, um gute Ausbeuten sicherzustellen (siehe auch Abschnitt 5.3). Iminonitrile wie 113 können durch Cycloaddition mit Isocyaniden als Ausgangsmaterialien für die Synthese von hochsubstituierten Pyrrolen dienen.^[168b]

Zudem wurde von Zhu et al. ein schönes Protokoll für oxidative Ugi-Reaktionen entwickelt, bei dem die Imin-Komponente 76 in situ durch Oxidation des sekundären benzylischen Amins 75 mit IBX gebildet wird (Schema 40).^[169] Die Dreikomponentenreaktion verknüpft so



Schema 40. Oxidative Ugi-Reaktion.^[169] Cbz = PhCH₂OC(O).

2-Iodoxybenzoësäure (IBX)

unter experimentell einfachen Bedingungen eine Carbonsäure mit einem Isonitril und einem Amin.

5. Oxidationen unter Sauerstofftransfer

Eine große Gruppe von IBX-Oxidationen verläuft unter Übertragung von Sauerstoff auf das Substrat. Wie in Abbildung 7 gezeigt, gibt es drei große Klassen derartiger C,H-Oxidationen: a) benzyliche Oxidation, b) hydroxylierende Dearomatisierung von Phenolen und c) α -Hydroxylierung von Carbonylverbindungen.

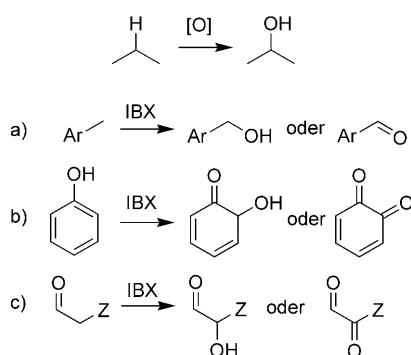


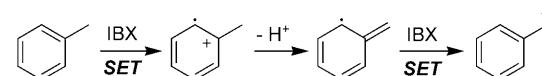
Abbildung 7. Klassen von IBX-Oxidationen unter Sauerstofftransfer.

5.1. Benzyliche Oxidation

Im Jahr 2001 berichteten Nicolaou et al. erstmalig über die selektive Oxidation von benzylichen Positionen durch IBX.^[170] Die saubere Reaktion gelingt bei 75–90 °C in reinem DMSO oder in DMSO-Fluorbenzol-Mischungen, wobei stets die Carbonylverbindung als Produkt erhalten wird. Wie die Beispiele in Schema 41 zeigen, besitzen geeignete Aromatensysteme meist elektronendonierende Substituenten, die zu einem hohen Oxidationspotential führen. Bei zwei konkur-

rierenden Positionen wird in der Regel nur eine oxidiert, da die primär gebildete Carbonylgruppe die Reaktivität der zweiten Position gegenüber einer weiteren benzylichen Oxidation stark herabsetzt (118→119). Benzyliche Positionen von Heterocyclen lassen sich ebenfalls problemlos mit IBX oxidieren.^[154,171] Auch eine Variante, bei der IBX in situ aus Oxone und katalytischen Mengen an *o*-Iodbenzoësäure gebildet wird, ist erfolgreich in der benzylichen Oxidation einfacher Substrate eingesetzt worden.^[172]

Detaillierte Untersuchungen von Nicolaou et al. zum Mechanismus deuten darauf hin, dass zunächst in einem SET-Prozess ein Radikalkation gebildet wird, das schließlich in einem zweiten SET-Prozess in ein benzylisches Kation überführt wird (Schema 42).^[154] Allerdings ist an dieser Stelle nicht geklärt, wie das Sauerstoffatom eingeführt wird. Prinzipiell kann man Wasser, DMSO und IBX als Sauerstoffquelle diskutieren, wobei Wasseraddition an das benzyliche Kation eher unwahrscheinlich ist, da die Reaktion auch in wasserfreiem DMSO schnell abläuft.

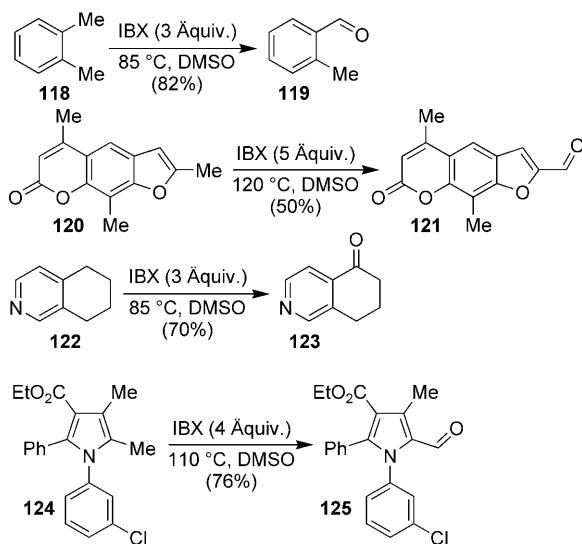


Schema 42. Postulierter Mechanismus der benzylichen Oxidation.^[154]

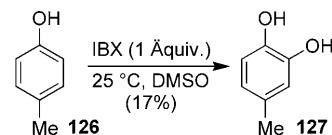
IBX ist auch in der Lage, einfache Benzylbromide und Allylbromide in DMSO in die entsprechenden Carbonylverbindungen zu überführen.^[173] Diese Reaktion scheint nicht über alkoholische Zwischenprodukte zu laufen.^[173c]

5.2. Oxidation von Phenolen

Im Zusammenhang mit ihren wegweisenden Arbeiten zur benzylichen Oxidation untersuchten Nicolaou et al. die IBX-vermittelte Oxidation von *p*-Kresol.^[154] Hierbei wurde beobachtet, dass schon bei Raumtemperatur Bisphenol 127 in schlechter Ausbeute gebildet wird (Schema 43). Interessan-

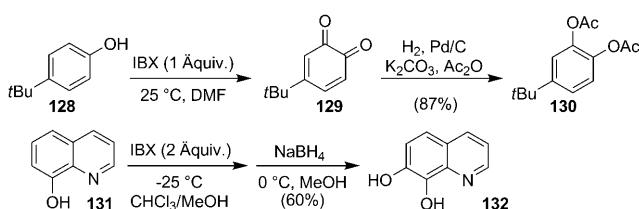


Schema 41. Benzyliche Oxidationen.^[154,171]



Schema 43. Oxidation von *p*-Kresol.^[154]

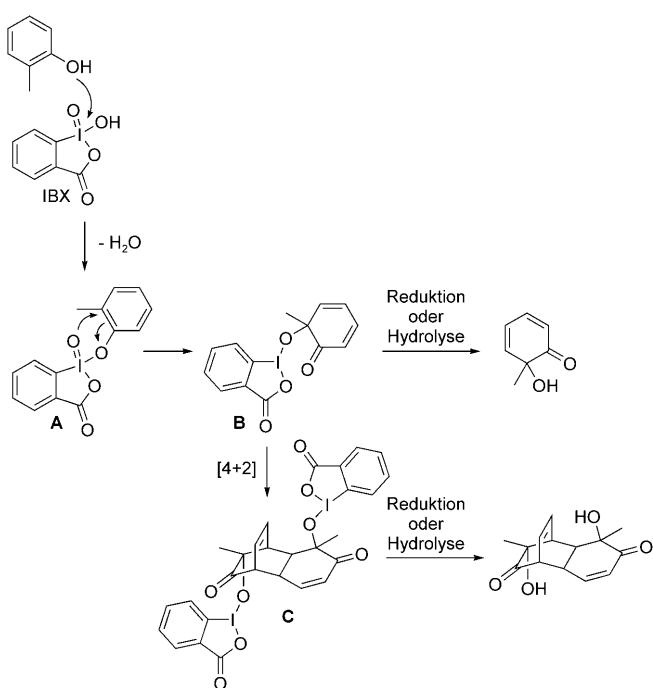
terweise wurde diese schnelle Oxidation von *p*-Kresol durch IBX schon 1981 für biochemische Zwecke genutzt, um IBA von Spurenverunreinigungen an IBX zu befreien.^[174] 2002 konnten Pettus et al. in systematischen NMR-Studien erstmals zeigen, dass IBX Phenole schon bei Raumtemperatur sauber und regioselektiv in *o*-Chinone überführt.^[175] Aufgrund mangelnder Stabilität der *o*-Chinone wurden diese in einem Eintopfverfahren direkt hydriert und anschließend acyliert, sodass Catechole als isolierbare Produkte der Sequenz erhalten wurden (128→129→130; Schema 44). Alter-



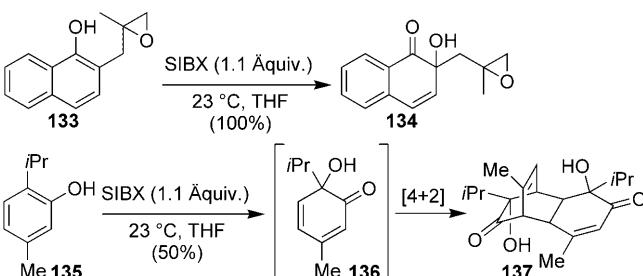
Schema 44. Catecholsynthese mit IBX.^[175a, 177]

nativ kann die Reduktion zum Catechol durch Aufarbeitung mit wässrigem Na₂S₂O₄ erfolgen.

Mit der Erkenntnis, dass IBX Phenole hydroxylieren kann, wurde das Reaktivitätsportfolio von IBX enorm erweitert.^[176] So wurde beispielsweise gezeigt, dass eine Vielzahl an Catecholen nach einem präparativ einfachen Protokoll in guten Ausbeuten zugänglich ist, sofern die Reduktion der intermedial gebildeten Chinone mit NaBH₄ in Methanol bei 0 °C erfolgt (Schema 44).^[177] Noch interessanter ist die Oxidation von 2-Alkylphenolen, die in Gegenwart von IBX regioselektiv zu den entsprechenden tertiären Alkoholen dearomatisiert werden.^[26, 175] Während die Hydroxylierung von 2-Alkynaphthalen stabile Produkte wie **134** liefert (Schema 45), kommt es bei der Dearomatisierung von 2-Alkylphenolen in aller Regel zu einer anschließenden Dimerisierung durch spontane [4+2]-Cycloaddition.^[178] Die Aufar-



Schema 46. Mechanismus der Dearomatisierung von 2-Alkylphenolen.^[175a]



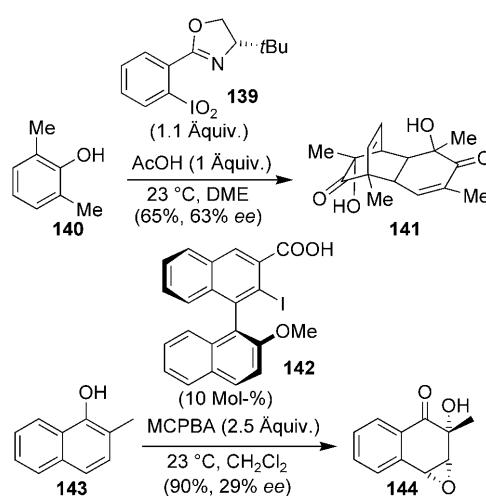
Schema 45. Dearomatisierung von 2-Alkylphenolen. Für diese Reaktionen wurde SIBX anstelle von IBX verwendet.^[178]

beitung erfolgt am besten mit TFA, das die hydrolytische Abspaltung von IBA-Einheiten bewirkt.

Ein plausibler Mechanismus für derartige Dearomatisierungen ist in Schema 46 gezeigt. Man geht davon aus, dass in einem ersten Schritt ein Ligandenaustausch stattfindet, sodass in Intermediat **A** das Phenol direkt an das Iod(V)-Zentrum gebunden ist. Nun kommt es zu einem intramolekularen Sauerstofftransfer auf das Phenol, in dessen Verlauf die I^V-Spezies zu I^{III} reduziert wird. Das IBA-Derivat **B** kann entweder direkt den tertiären Alkohol abspalten oder eine Dimerisierung zu **C** eingehen. Für die Umsetzung von 2,6-Dimethylphenol mit IBX haben Pettus et al. ein I^{III}-Intermediat des Typs **C** isolieren können,^[175a] das anschließend hydrolysiert (z. B. TFA) oder reduktiv (z. B. Na₂S₂O₄) aufgearbeitet wird.

Zwei Varianten dieser Dearomatisierung sollen aufgrund ihrer Bedeutung für zukünftige Entwicklungen erwähnt

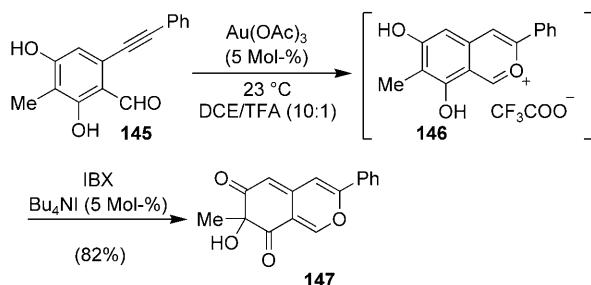
werden, die zwar nicht IBX als Oxidationsmittel verwenden, ansonsten aber ähnlich verlaufen. So gelingt die asymmetrische Dearomatisierung von Phenolen bei Verwendung der chiralen Iod(V)-Verbindung **139** als Oxidationsmittel (Schema 47).^[179] Birman et al. erreichten für die oxidative Umsetzung von 2,6-Dimethylphenol 63 % ee und eine Ausbeute von 65 %. Für die Aktivierung der ansonsten unreaktiven Iodoxyverbindung erwies sich der Zusatz von Essigsäure als geeignet. Es ist erwähnenswert, dass nach vollständigem Umsatz lediglich das Aryliodid (I^I) als reduzierte Iodverbindung, nicht aber die erwartete Iodosylverbindung (I^{III}) gefunden wurde. Quideau et al. haben darüber hinaus eindrucksvoll gezeigt, dass chirale *o*-Iodbenzoësäuren wie **142**



Schema 47. Asymmetrische Dearomatisierungen.^[179, 180]

durch *m*-Chlorperbenzoësäure (MCPBA) in situ in reaktive Oxidationsmittel für die asymmetrische Dearomatisierung von Phenolen überführt werden können.^[180] Obwohl die erreichten Enantioselektivitäten bestenfalls moderat sind, offenbart sich hier ein großartiges Potenzial. Die Autoren vermuten aufgrund erster massenspektrometrischer Untersuchungen I^{V} -Intermediate. Ob allerdings tatsächlich Iodoxy- I^{V} -Spezies beteiligt sind, kann zumindest angezweifelt werden. Zwar ist berichtet, dass Iodbenzol durch Persäuren zu Iodoxybenzol oxidiert wird;^[181] *o*-Iodbenzoësäure wird allerdings typischerweise nur bis zur Oxidationsstufe von *o*-Iodosylbenzoësäure (IBA) oxidiert.^[40, 182]

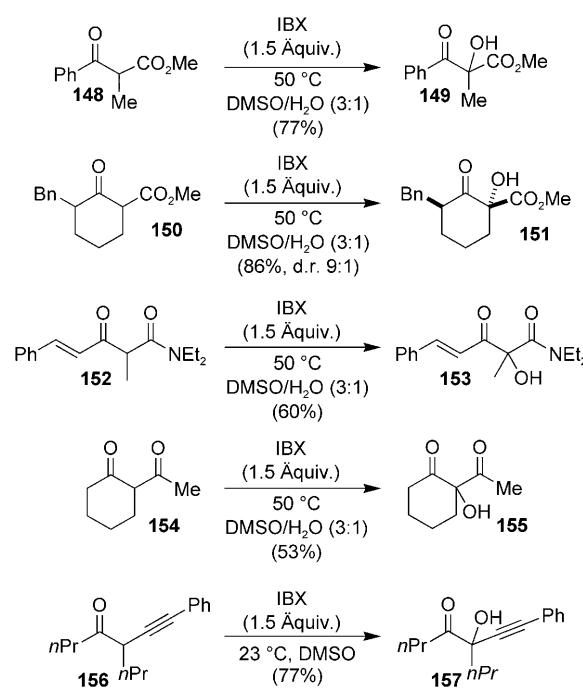
Die Dearomatisierung von anderen aromatischen Systemen wie Anilinen^[183] und Indolen^[184] gelingt ebenfalls bei Verwendung von IBX. Porco et al. zeigten, dass auch 2-Benzopyriliumsalze wie **146** durch IBX in 1,2-Dichlorethan (DCE)/TFA oxidiert werden (Schema 48).^[185] Für den Erfolg dieser Reaktion war die Verwendung von Tetrabutylammoniumiodid als Phasentransferkatalysator essentiell. Das Benzopyriliumsalz wurde durch Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung des *o*-Alkinylbenzaldehyds **145** erhalten und direkt weiter umgesetzt.^[186]



Schema 48. Oxidation von 2-Benzopyriliumsalzen.^[185]

5.3. α -Hydroxylierung von Carbonylverbindungen

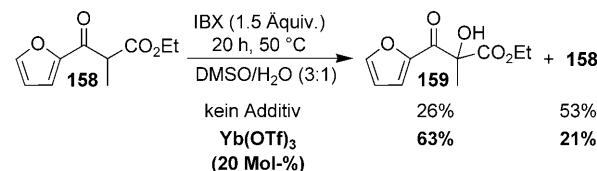
Die direkte α -Hydroxylierung von Carbonylgruppen gelingt mit IBX problemlos, sofern die α -Position durch eine geeignete funktionelle Gruppe hinreichend aktiviert ist.^[187] Kirsch et al. zeigten, dass die Umsetzung von β -Ketoestern wie **148** oder **150** zu den entsprechenden tertiären Alkoholen in Gegenwart von IBX in guten Ausbeuten verläuft (Schema 49).^[188] Während die Reaktion in reinem DMSO stets von der Bildung signifikanter Mengen der α,β -ungesättigten Verbindung als Produkt einer konkurrierenden Dehydrierung begleitet war (siehe Abschnitt 4.2), führte der Zusatz von Wasser zur vollständigen Unterdrückung dieses Reaktionsweges. Insbesondere eine 3:1-Mischung von DMSO und Wasser erwies sich als optimal, da bei größerem Wasseranteil Löslichkeitsprobleme mit dem Substrat und mit IBX auftreten. Die IBX-vermittelte α -Hydroxylierung von Ketonen ist nicht auf Substrate, die in α -Position eine Estergruppe aufweisen, beschränkt. In einführenden Untersuchungen wurde gefunden, dass unter anderem Carbonsäureamide (wie **152**) und Ketone (wie **154**) in analoger Weise reagieren. Die Ausbeuten waren in diesen Fällen allerdings meist geringer als bei den Umsetzungen von β -Ketoestern.



Schema 49. α -Hydroxylierung von Carbonylverbindungen nach Kirsch et al.^[188, 189]

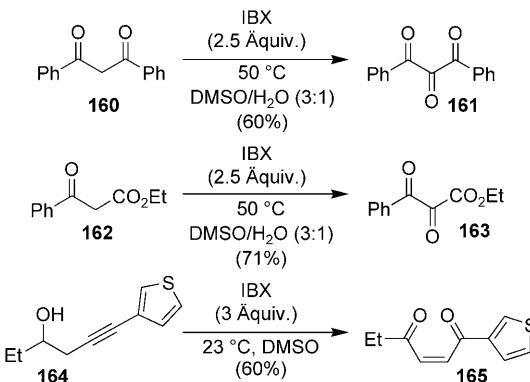
Von besonderer präparativer Bedeutung ist die Umsetzung von α -Alkinylcarbonylverbindungen wie **156**, da sie mit IBX unter α -Oxygenierung bevorzugt zu tertiären Alkoholen reagieren,^[189] die wertvolle Ausgangsmaterialien für die direkte Synthese von 3(2H)-Furanonen und 3-Pyrrolonen sind.^[190]

In der Tat erwies sich die Reaktion in vereinzelten Fällen als äußerst langsam und so nicht brauchbar. Beispielsweise führte die Umsetzung von **158** mit IBX nach 20 h nur zu 26% Ausbeute für den gewünschten Alkohol **159** (Schema 50). Interessanterweise ließ sich die Reaktion durch Zusatz von 20 Mol-% einer geeigneten Lewis-Säure wie $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ deutlich beschleunigen, was auf die vermehrte Enolisierung des Substrats zurückgeführt wurde.



Schema 50. Effekt von $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ als Additiv.^[188]

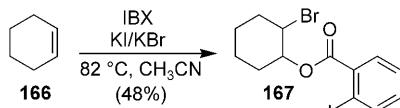
Darüber hinaus gelingt auch die Oxidation von Diketonen und Ketoestern ohne zusätzlichen Substituenten in α -Position problemlos unter Verwendung der Standardbedingungen [IBX, 50 °C, DMSO/H₂O (3:1)] (Schema 51). Die vermutlich zunächst eingeführte sekundäre Hydroxygruppe wird direkt zum entsprechenden Keton **161** weiteroxidiert, das in wechselnden Zusammensetzungen mit seiner Hydrat-Form isoliert werden kann. Ganz im Gegensatz dazu reagieren



Schema 51. Direkter Zugang zu Triketonen, Diketoestern und (Z)-Enionen durch IBX-Oxidation.^[188, 191]

α -Alkinylcarbonylverbindungen ohne zusätzlichen Substituenten in α -Position nicht zu den entsprechenden 1,2-Diketonen. Als Hauptprodukte erhält man in Folge einer schnellen Umlagerung (Z)-Endione wie **165**.^[191]

Neben Sauerstoff wurden in Gegenwart von IBX auch andere Gruppen wie Thiocyanate,^[192] Bromide^[193] oder Iodide^[194] auf C=C-Bindungen bzw. Arenringe übertragen. Ein Beispiel zu derartiger Reaktivität ist in Schema 52 ge-



Schema 52. Halooxygenierung von Alkenen. Die Diastereoselektivität der Reaktion ist nicht angegeben.^[194a]

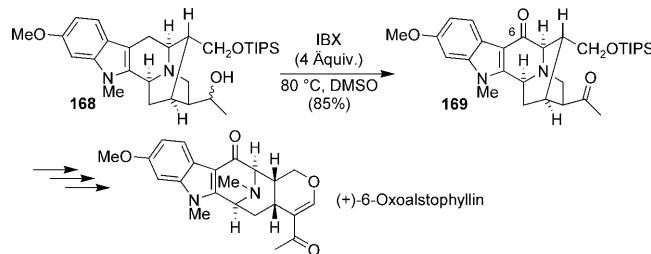
zeigt. Allerdings sollte man bei IBX-Oxidationen in Gegenwart von Halogeniden wie Iodid und Bromid generell vorsichtig sein, wenn man die Rolle der eingesetzten Salze, die als Halogenidquellen dienen, diskutiert. Seit den ersten Arbeiten zu IBX aus dem Jahr 1893 ist bekannt, dass IBX (genau wie IBA) Iodide unter Bildung von I_2 oxidiert.^[1,2,53] Auch neuere Arbeiten weisen explizit darauf hin, dass IBX beispielsweise Br_2 aus LiBr freizusetzen vermag.^[133d, 173d] Dies bedeutet, dass man bei IBX-Oxidationen in Gegenwart von Iodiden oder Bromiden egal welchen Ursprungs stets die Möglichkeit in Betracht ziehen muss, dass IBX primär die Halogenide abhängig vom Reaktionsmedium zur neutralen Spezies (X_2), zur anionischen Spezies (X_3^-) oder zu Kationen (X^+) oxidiert, die dann die eigentlichen Reaktionspartner sind (siehe Lit. [193, 194]). Dies gilt auch für Reaktionen, die stöchiometrische Mengen eines Phasentransferkatalysators wie Tetrabutylammoniumiodid oder Tetrabutylammoniumbromid zusätzlich zum Oxidationsmittel IBX benötigen (siehe Lit. [152b, 168, 120b,c]). Es ist gut möglich, dass in diesen Reaktionen (und in einigen in Abschnitt 6 diskutierten Reaktionen) die Funktion von IBX primär in der Oxidation der eingesetzten Halogenide liegt,^[195] auch wenn weder eine Aktivierung von IBX durch das Halogenid noch eine Phasentransferkatalyse ausgeschlossen werden können.

5.4. Ausgewählte Anwendungen in der Synthese komplexer Systeme

Die Fähigkeit von IBX, bestimmte Substrate unter Sauerstofftransfer zu oxidiieren, wurde schon früh in der Synthese komplexer Verbindungen genutzt. Einige repräsentative Beispiele sind im Anschluss zusammengefasst.

5.4.1. Benzylische Oxidation

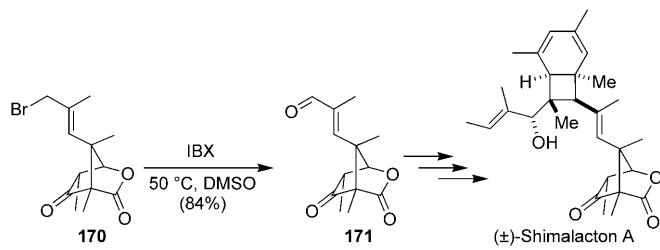
Die IBX-vermittelte Oxidation von benzylischen Positionen fand bislang nur vereinzelt Anwendung in der Synthese. Ein herausragendes Beispiel ist hier die Synthese von (+)-6-Oxoalstophyllin, die sich die späte Einführung der Carbonylgruppe an C6 durch IBX zunutze macht (Schema 53).^[196] Im Fall von (+)-6-Oxoalstophyllin gelingt



Schema 53. Synthese von (+)-6-Oxoalstophyllin durch benzylische Oxidation mit IBX.^[196] TIPS = Si(iPr)₃.

die Oxidation des sekundären Alkohols in EtOAc mit einem Äquivalent IBX. Für die benzylische Oxidation bei 80 °C in DMSO als Lösungsmittel werden drei zusätzliche Äquivalente IBX in die Reaktionsmischung gegeben.

Die Oxidation von allylischen Bromiden wurde von Trauner et al. für die biomimetische Synthese von Shimalacton A verwendet (Schema 54).^[197] Auch für den Aufbau komplexer Materialien kam die Oxidation benzylischer Bromide erfolgreich zum Einsatz.^[198]



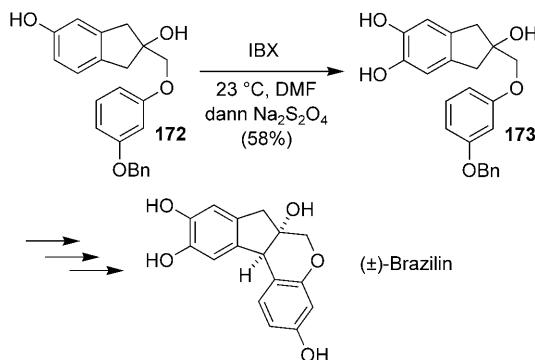
Schema 54. Synthese von Shimalacton A.^[197]

5.4.2. Oxidation von Phenolen

Die Phenoloxidation durch IBX kam in all den oben diskutierten Varianten in der Totalsynthese von Naturstoffen zum Einsatz. Insbesondere die ursprünglich von Pettus et al. entwickelte Oxidation zu *o*-Chinonen erlaubt durch die anschließende Reduktion einen flexiblen und häufig genutzten Zugang zu Catecholen.^[199–201] Ein repräsentatives Beispiel ist

2-Iodoxybenzoësäure (IBX)

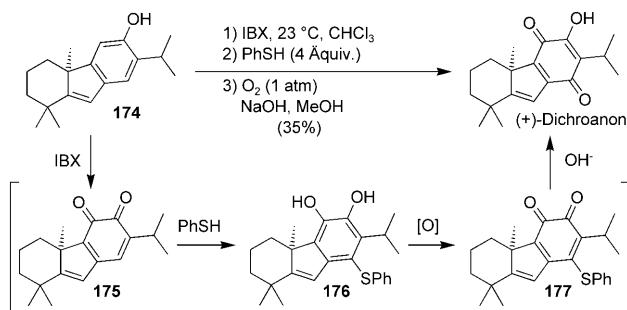
die Totalsynthese von Brazilin,^[199] in der die Oxidation des Phenols **172** mit IBX der Schlüsselschritt ist. Bemerkenswert ist die hohe Regioselektivität (4:1) der Oxidation zugunsten des gewünschten *o*-Chinons, das bei der Aufarbeitung mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ zum Catechol **173** in 58 % Ausbeute reduziert wird (Schema 55). Um schließlich Brazilin zu erhalten, wurde das *o*-Chinon zurückgebildet und nach Isomerisierung mit Hünig's Base in das tetracyclische Gerüst überführt.



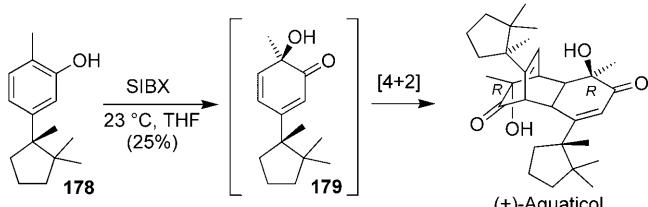
Schema 55. Totalsynthese von Brazilin.^[199]

Auch in der finalen Stufe der schutzgruppenfreien Totalsynthese von (+)-Dichroanon kam eine IBX-vermittelte Phenoloxidation zum Einsatz (Schema 56).^[202] Stoltz et al. versetzten das nicht aufgearbeitete *o*-Chinon **175** mit Thiophenol. Es kann angenommen werden, dass nach 1,4-Addition und Tautomerisierung Catechol **176** als Zwischenprodukt gebildet wird. Das Catechol erwies sich als hochgradig instabil, konnte durch Sauerstoff in Gegenwart einer Base aber problemlos zum Naturstoff oxidiert werden, wobei wahrscheinlich *o*-Chinon **177** durchlaufen wird. Diese einzigartige Sequenz läuft in 35 % Ausbeute ab; eine Hydroxylierung unter Dearomatisierung wurde nicht beobachtet.

Die hydroxylierende Dearomatisierung von *o*-Alkylphenolen wurde von Quideau et al. für eine sehr kurze und biomimetische Totalsynthese von (+)-Aquaticol genutzt (Schema 57).^[203] Die Oxidation des Phenols **178** mit SIBX ließt eine Mischung, die neben dem (*R,R*)-Naturstoff (25 %) noch das ebenfalls aus **179** gebildete (*S,S*)-Diastereomer (25 %) beinhaltet. Darüber hinaus wurde in 22 % Ausbeute das Catechol gefunden, das als Produkt der konkurrierenden *o*-Chinon-Bildung entsteht. Die Reinigung der Reaktionsmischung erfolgte über Umkehrphasen-HPLC.



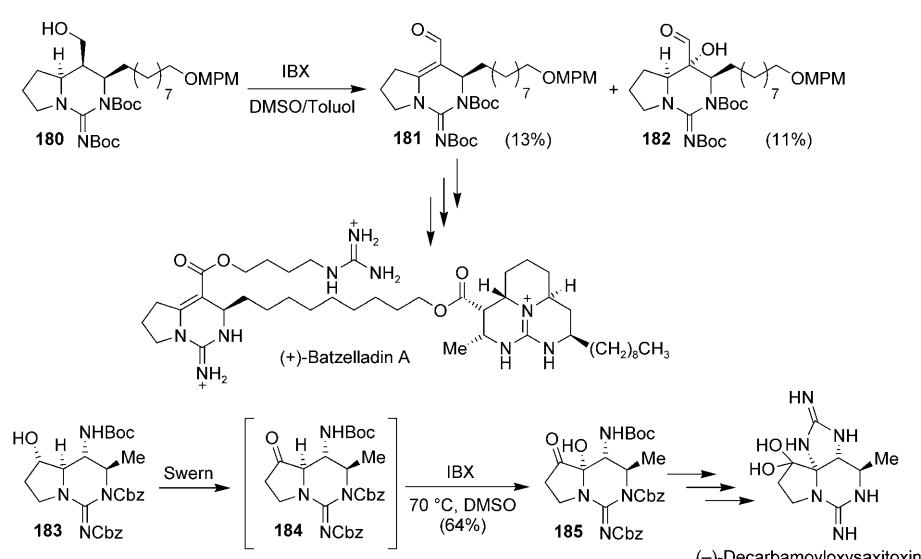
Schema 56. Totalsynthese von (+)-Dichroanon.^[202]



Schema 57. Totalsynthese von (+)-Aquaticol.^[203]

5.4.3. α -Hydroxylierung von Carbonylverbindungen

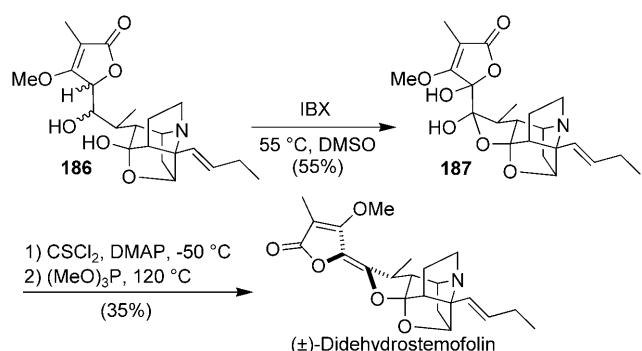
Die direkte α -Hydroxylierung von Carbonylgruppen wurde bislang nur selten in Totalsynthesen biologisch aktiver Verbindungen eingesetzt. Eine Ausnahme sind die Alkaloidsynthesen von Nagasawa et al., die häufig IBX für den Sauerstofftransfer auf die α -Position einer Carbonylgruppe nutzten (Schema 58). So wurde in der enantioselektiven Totalsynthese von Batzelladin A Alkohol **180** mit einem Überschuss IBX oxidiert.^[204] Neben dem für die Fertigstellung des Naturstoffs eigentlich benötigten Enal **181** wurde auch der tertiäre Alkohol **182** infolge einer Oxygenierung in 11 % Ausbeute erhalten. Für die Totalsynthese von (-)-Decarbamoyloxysaxitoxin war die Hydroxylierung von Keton



Schema 58. Alkaloidsynthesen nach Nagasawa et al.^[204,205]

183 durch IBX ein Schlüsselschritt.^[205] Die in Schema 58 gezeigte zweistufige Sequenz aus Swern-Oxidation gefolgt von IBX-Oxidation bei 70°C in DMSO als Lösungsmittel überführte Alkohol **183** in Aminal **185** in guter Ausbeute. Benutzt man dagegen IBX für beide Oxidationsschritte, konnte Halbaminal **185** in lediglich 28% Ausbeute isoliert werden. Eine ganz ähnliche Transformation kam auch in der Totalsynthese von (+)-Dibromophakellin zum Einsatz.^[206]

Overman et al. verwendeten einen Überschuss IBX in DMSO bei 55°C, um das 4-Methoxy-2(5*H*)furanon **186** zu hydroxylieren (Schema 59).^[207] In dieser Reaktion wurde gleichzeitig der sekundäre Alkohol oxidiert und so in das Lactol **187** überführt. Kondensation des hauptsächlich gebildeten Diastereomers mit Thiophosgen und anschließende Eliminierung durch Erhitzen in Gegenwart von (MeO)₃P vervollständigte die Totalsynthese von Didehydrostemofolin.

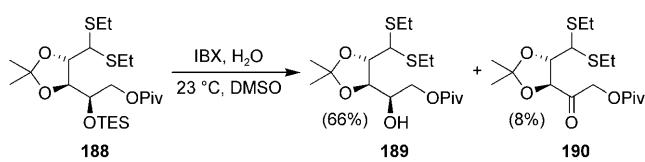


Schema 59. Totalsynthese von Didehydrostemofolin.^[207]

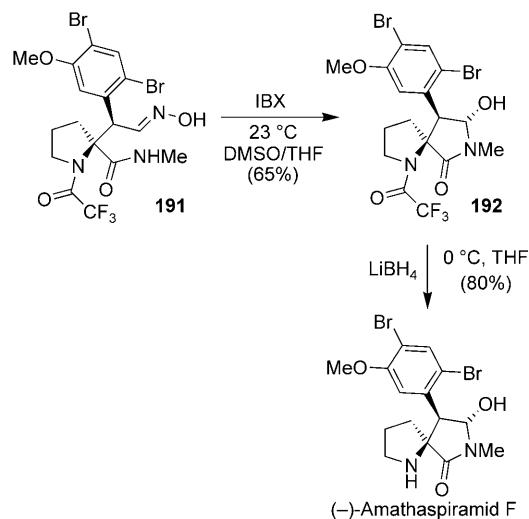
6. Weitere Reaktivitäten von IBX

In diesem Abschnitt werden IBX-vermittelte Reaktionen diskutiert, die nicht den bislang diskutierten Konzepten gehorchen. Neben den oxidativen Eigenschaften von IBX trägt zum Gelingen der nachfolgenden Transformationen in den meisten Fällen auch bei, dass IBX eine starke Protonensäure ist. So reicht die Säurestärke von IBX auch aus, um Triethylsilylether^[208] hydrolytisch zu spalten.^[209] In der Regel wird der freigesetzte Alkohol durch IBX sofort zur entsprechenden Carbonylverbindung oxidiert. Da die Abspaltung der Triethylsilylgruppe allerdings schneller erfolgt als die Alkoholoxidation, kann die anschließende Oxidation in Gegenwart von Wasser auch unterdrückt werden (Schema 60).

Auch Oxime, die sich von Aldehyden und Ketonen ableiten, sowie Tosylhydrazone können mit IBX unter vergleichsweise milden Bedingungen und in guten Ausbeuten in die entsprechenden Carbonylverbindungen überführt



Schema 60. Schnelle TES-Spaltung durch IBX.^[208] TES = SiEt₃; Piv = tBuC(O).



Schema 61. Oxim-Entschützung in der Totalsynthese von (-)-Amathaspiramid F.^[211a]

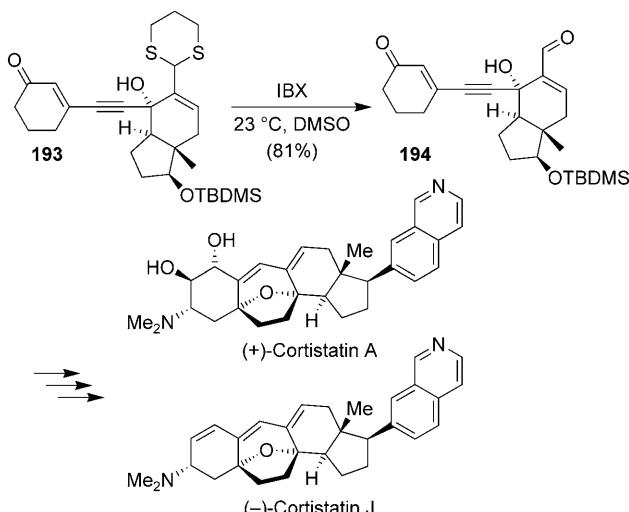
werden.^[210,211] Ein interessantes Beispiel hierzu findet sich in der Totalsynthese des Alkaloids (-)-Amathaspiramid F (Schema 61). Die Umsetzung des Oxims **191** mit IBX ergab das Halbaminal **192**, aus dem durch Entfernung der Trifluoracetylgruppe der Naturstoff erhalten wurde.^[211a] Unter sehr spezifischen Reaktionsbedingungen wurde in Gegenwart von IBX auch manchmal die Hydrolyse von *O,S*-Acetalen,^[212] *O,O*-Acetalen^[213] und Tetrahydropyranyl(THP)-Ethern^[214] beobachtet.

Die Freisetzung von Ketonen oder Aldehyden aus den entsprechenden Thioketalen und Thioacetalen mit IBX in wässrigem Reaktionsmedium ist eine besonders attraktive Alternative zu gebräuchlichen Entschützungsmethoden, die oft den Einsatz toxischer Schwermetallsalze erfordern.^[215] Interessanterweise werden bei Dithianen mit α -ständigen Protonen offenbar Vinylsulfide als Intermediate durchlaufen, die unter geeigneten Bedingungen auch isoliert werden können. Dieses milde Verfahren wurde von Nicolaou et al. beispielsweise genutzt, um Dithian **193** in Aldehyd **194**, ein gemeinsames Intermediat der Totalsynthesen von Cortistatin A und J, zu überführen (Schema 62).^[216] Gelegentlich werden bei ähnlichen Umsetzungen mit IBX Umlagerungen beobachtet. So kann etwa bei 1,3-Dithiolanen und 1,3-Dithianen neben der Entschützung zur Carbonylverbindung auch eine Ringerweiterung zu den Dihydro-1,4-dithiinen und Dihydro-1,4-dithiepinen auftreten.^[217]

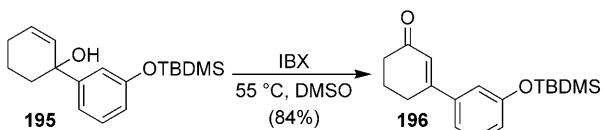
Tertiäre Allylalkohole in fünf- und sechsgliedrigen Ringen unterliegen in Gegenwart von IBX in DMSO einer oxidativen Umlagerung zu den entsprechenden α,β -ungesättigten Ketonen. Schema 63 zeigt ein typisches Beispiel dieser Umsetzung, die ganz ohne die sonst benötigten toxischen Chromreagentien bewerkstelligt werden kann.^[218] Eine verwandte Reaktion mit IBX in Gegenwart von InCl₃ führt zur Bildung α,β -ungesättigter Lactone.^[219]

Eine Reaktion, deren Synthesepotenzial noch nicht an nähernd offenbart wurde, ist sicherlich die Cyclisierung von ungesättigten *N*-Arylamiden in Gegenwart von IBX. Nicolaou et al. haben in detaillierten Studien gezeigt, dass bei er-

2-Iodoxybenzoësäure (IBX)

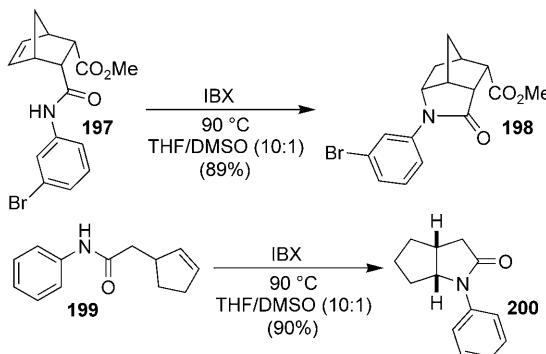


Schema 62. IBX-vermittelte Entschützung von Dithianen.^[216]
TBDMS = SiMe₂tBu.



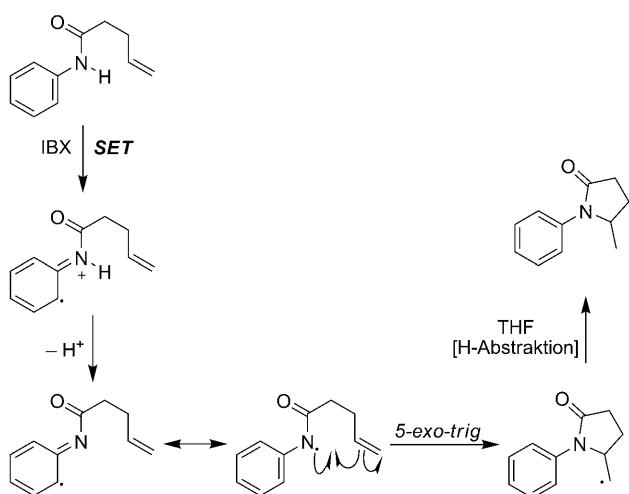
Schema 63. Oxidative Umlagerung von tertiären Allylalkoholen.^[218]
TBDMS = SiMe₂tBu.

höherer Temperatur eine C-N-Bindungsbildung stattfindet, sodass diese Reaktivität von IBX sich grundlegend von den meisten bisher diskutierten Reaktionen unterscheidet.^[220,221] In Schema 64 sind repräsentative Beispiele dieses Reaktionstyps gezeigt. Die 5-*exo*-Cyclisierung läuft bei Verwendung eines Überschusses an IBX in einer Mischung von THF und DMSO bei 90 °C ab und ermöglicht den Aufbau stickstoffhaltiger Fünfringe in großer Vielfalt.



Schema 64. IBX-vermittelte 5-*exo*-Cyclisierung von N-Arylamiden.^[220c]

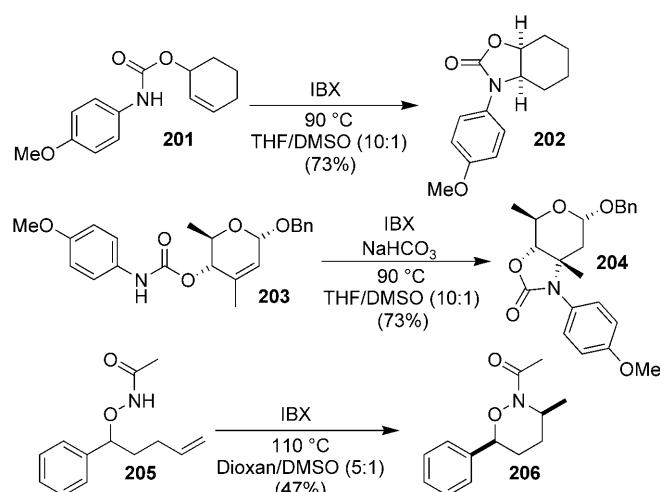
Die Ergebnisse mechanistischer Studien lassen auf eine radikalische Reaktion schließen (Schema 65).^[220c,221] Es wird vermutet, dass im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt durch Einelektronentransfer (SET) zunächst ein Radikalkation entsteht. Das eigentliche Oxidationsmittel ist wahrscheinlich ein Komplex, in dem THF an IBX koordiniert ist.



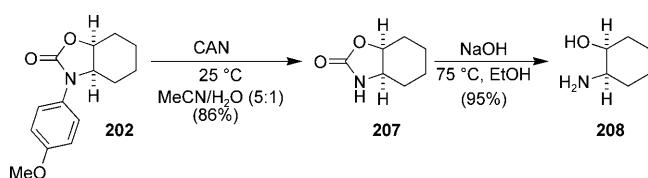
Schema 65. Mechanismus der radikalischen Cyclisierung von Aniliden.^[221]

Durch Abspaltung eines Protons geht das Radikalkation in das Radikal über, das schließlich der 5-*exo*-Cyclisierung unterliegt. Im finalen Schritt erfolgt die Abstraktion eines Wasserstoffatoms unter Produktbildung. Experimente in deuterierten Lösungsmitteln zeigten, dass der in diesem Schritt eingegebene Wasserstoff aus dem als Cosolvens verwendeten THF stammt. In Abwesenheit von THF findet keine Reaktion statt.

Die Vorschrift ist auch auf ungesättigte N-arylierte Carbamate anwendbar, die sich direkt durch Addition von Allylalkoholen an Arylisocyanate herstellen lassen (Schema 66). Wie für die Umsetzung von 201 und 203 gezeigt, verläuft die Reaktion bei cyclischen Substraten mit exzelterer Stereoselektivität. Durch oxidative Entschützung mit Cerammoniumnitrat (CAN) und basische Hydrolyse ergibt sich so ein einfacher Zugang zu *cis*-1,2-Aminoalkoholen wie 208 (aus 202; Schema 67). Studer et al. zeigten in einer verwandten Reaktion, dass aus acylierten Alkoxyaminen durch



Schema 66. Cyclisierung von Allylcarbamaten und verwandte Reaktionen.^[220c]



Schema 67. Einfacher Zugang zu *cis*-1,2-Aminoalkoholen ausgehend von den Produkten IBX-vermittelter Carbamatcyclisierungen.^[220c] CAN = Cer(IV)-ammoniumnitrat.

IBX die entsprechenden Alkoxyamidylradikale erzeugt werden können, die unter 5-*exo*- und 6-*exo*-Cyclisierung zu den entsprechenden Heterocyclen reagieren (**205** → **206**).^[222]

Verschiedene andere Reaktionen von IBX sollen noch kurz erwähnt, aber nicht detailliert besprochen werden: So ist hier die Reaktion α -disubstituierter primärer Amide mit IBX anzuführen, bei der intermediär das Isocyanat gebildet wird, welches anschließend einer oxidativen Spaltung zum Keton unterliegt.^[223] Identische Reaktionsbedingungen führen bei einfach α -substituierten primären Amiden ebenfalls zur Kettenverkürzung unter Verlust eines Kohlenstoffatoms, allerdings unter Bildung von Nitrilen.^[224] Die Umsetzung von *cis*-2,4-Enin-1-olen mit IBX führt zur Bildung von 2-Acylfuranen.^[225] Thioamide können durch oxidative Cyclisierung mit IBX zu 1,2,4-Thiadiazolen dimerisieren.^[226] Bei benzylischen Oxidationen mit IBX sind vereinzelt unerwartete Produkte isoliert worden, deren Bildung über eine Doppelbindungsisomerisierung zu erklären ist.^[227]

7. Abschließende Bemerkungen und Zusammenfassung

Zwar verging ein ganzes Jahrhundert zwischen den Arbeiten von Hartmann und Meyer und den ersten Anwendungen von IBX als Oxidationsmittel in der organischen Synthese, doch gab es während dieser Zeit immer wieder Versuche, sowohl IBX selbst als auch Derivate der Verbindung für verschiedene andere Zwecke einzusetzen.

Mit dem Ziel, Reagentien zur Dekontamination chemischer Kampfstoffe zu entwickeln, wurden IBA, IBX und verschiedene Derivate beider Substanzen eingehend auf ihre Eignung als Katalysatoren für die hydrolytische Spaltung organischer Phosphate untersucht.^[228] In der Analytik wurden Salze von IBX in saurer wässriger Lösung zur Titration oxidirerbarer Substanzen eingesetzt, z.B. bei der quantitativen Bestimmung bestimmter Thiole und Amine.^[149,229] Auch die Oxidation von Phenolen zu Chinonen wurde schon früh für den qualitativen und quantitativen Nachweis freier phenolischer Hydroxygruppen genutzt.^[230]

Angesichts ihrer von Anfang an bekannten oxidierenden Eigenschaften erscheint es nicht überraschend, dass IBA und IBX in zu Beginn des 20. Jahrhunderts durchgeführten Experimenten bakterizide Wirkung zeigten.^[231] Eher kurios wirkt dagegen aus heutiger Sicht, dass damals in zahlreichen Tierversuchen wässrige Lösungen von IBX und seiner Salze Hunden und Kaninchen injiziert wurden, um den Einfluss dieser Substanzen auf die Atmung und das Immunsystem zu

untersuchen.^[232] Zudem wurden IBX und seine Salze in der ersten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts als Arzneimittel zur Behandlung von Arthritispatienten empfohlen.^[233] Tatsächlich waren sowohl das Ammonium- als auch das Calciumsalz von IBX zeitweise als Medikamente unter den Namen „Amiodoxyl“ oder „Oxoate“ kommerziell erhältlich.^[234] Bald wurden jedoch Zweifel an ihrer Wirksamkeit laut, und es erschienen Berichte über schwere Nebenwirkungen.^[235] Die letzte Erwähnung derartiger Behandlungsmethoden in der Literatur stammt unseres Wissens aus dem Jahr 1950, als eine klinische Studie ergab, dass diese Präparate im Vergleich zu Aspirin praktisch wirkungslos waren.^[236] Danach gerieten die „Iodoxybenzoate“ für mehr als drei Jahrzehnte fast völlig in Vergessenheit.

Seit etwas mehr als einer Dekade erfreut sich IBX als Oxidationsmittel in der organischen Synthese größter Beliebtheit. Nicht nur unzählige methodische Arbeiten, sondern auch immer mehr Anwendungen in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe zeugen von einem großen Vertrauen, das in dieses Reagens gesetzt wird. Für die milde Oxidation von Alkoholen ist IBX mittlerweile zu einem der wichtigsten Werkzeuge im Repertoire des Synthesechemikers geworden. Die Attraktivität von IBX wird noch dadurch gesteigert, dass IBX auch zahlreiche andere oxidative Prozesse ermöglicht, für die alternative Reagentien nicht zur Verfügung stehen. So ist IBX zu einem fast ubiquitär einsetzbaren Oxidationsmittel geworden, das verschiedene Funktionalitäten dehydrieren und darüber hinaus auch Sauerstoffatome auf Phenole, benzylische Positionen und α -Positionen von Carbonylgruppen übertragen kann. Überdies kann IBX durch Einelektronen-transferprozesse radikalische Spezies erzeugen, deren Potenzial in der Synthese noch nicht annähernd ausgeschöpft scheint. Wichtig ist ein genaues Verständnis der Effekte, die IBX dazu befähigen, so unterschiedliche Substrate über den einen oder anderen Mechanismus zu oxidieren. Auch muss für viele präparativ nützliche Prozesse die Praktikabilität noch deutlich verbessert werden. Es ist zu erwarten, dass die hier dargelegten Methoden in naher Zukunft weiter ausgebaut werden und die Substratpalette erweitert wird.

Wir danken für finanzielle Unterstützung durch die Technische Universität München, die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie.

Eingegangen am 11. Februar 2010
Online veröffentlicht am 26. Januar 2011

- [1] a) C. Hartmann, V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1727–1732; b) P. Askenasy, V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1354–1370; c) V. Meyer, W. Wachter, *Chem. Ber.* **1892**, 25, 2632–2635.
 - [2] A. S. Loevenhart, W. E. Grove, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1911**, 3, 101–130.
 - [3] Übersicht zu Oxidationsmethoden: M. Hudlický, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS, Washington, **1990**.
 - [4] a) T. T. Tidwell, *Org. React.* **1990**, 39, 297–572; b) N. M. Ahmad in *Name Reactions for Functional Group Transformations* (Hrsg.: J. J. Li, E. J. Corey), Wiley, Hoboken, **2007**, S. 291–308.

- [5] a) G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria, *Synthesis* **1982**, 245–258; b) G. Cainello, G. Cardillo, *Chromium Oxidations in Organic Chemistry*, Springer, Berlin, **1984**; c) G. Piancatelli, F. A. Luzzio in *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS)*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [6] a) D. D. Holsworth in *Name Reactions for Functional Group Transformations* (Hrsg.: J. J. Li, E. J. Corey), Wiley, Hoboken, **2007**, S. 218–236; b) R. J. Boeckman, K. M. George in *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS)*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [7] Allgemeine Übersichten zu hypervalenten Iodreagentien: a) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358; b) T. Wirth, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3722–3731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656–3665; c) V. V. Zhdankin, *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 121–145; d) A. Varvoglis, *The Organic Chemistry of Polycoordinated Iodine*, VCH, Weinheim, **1992**; e) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178; f) V. V. Zhdankin, P. J. Stang in *Chemistry of Hypervalent Compounds* (Hrsg.: K.-y. Akiba), Wiley-VCH, New York, **1999**; g) V. V. Zhdankin, P. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584; h) V. V. Zhdankin, *Sci. Synth.* **2007**, *31a*, 161–234; i) T. Wirth, U. H. Hirt, *Synthesis* **1999**, 1271–1287; j) T. Wirth, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 1–264; k) E. D. Matveeva, M. V. Proskurnina, N. S. Zefirov, *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 595–616; l) U. Ladziata, V. V. Zhdankin, *ARKIVOC* **2006**, *9*, 26–58; m) A. Varvoglis, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179–1255; n) A. Varvoglis, *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1997**.
- [8] Ausgewählte Übersichtsartikel mit spezifischen Aspekten: katalytische Erzeugung von hypervalenten Iodverbindungen: a) R. D. Richardson, T. Wirth, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4510–4512; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4402–4404; b) T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2009**, 2073–2085; c) M. Ochiai, K. Miyamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4229–4239; polymergestützte Reagentien: d) H. Togo, K. Sakuratani, *Synlett* **2002**, 1966–1975; Oxidation von Alkoholen: e) H. Tohma, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 111–124; f) M. Uyanik, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2009**, 2086–2099; Anwendungen in der Totalsynthese: g) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Commun.* **2003**, 551–564. Oxidation von phenolischen Verbindungen: h) R. M. Moriarty, O. Prakash, *Org. React.* **2001**, *57*, 327–415; i) M. A. Ciufolini, N. A. Braun, S. Canesi, M. Ousmer, J. Chang, D. Chai, *Synthesis* **2007**, 3759–3772; j) S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Synlett* **2008**, 467–495; stereoselektive Reaktionen: k) A. N. French, S. Bissmire, T. Wirth, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 354–362; α -Funktionalisierung: l) J. P. Brand, D. F. González, S. Nicolai, J. Waser, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 102–115; m) E. A. Merritt, B. Olofsson, *Synthesis* **2011**, DOI: 10.1055/s-0030-1258328; Phenolhydroxylierung: n) L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235–2261.
- [9] Übersichten zu IBX: a) T. Wirth, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2893–2895; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812–2814; b) I. Kumar, *Synlett* **2005**, 1488–1489; c) Lit. [7c]; d) A. G. Fallis, P. E. Tessier in *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS)*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; e) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran in *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS)*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; f) V. Satam, A. Harad, R. Rajule, H. Pati, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7659–7706.
- [10] a) R. Bell, K. J. Morgan, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1209–1214; b) H. Siebert, M. Handrich, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1976**, *426*, 173–183; c) A. R. Katritzky, G. P. Savage, J. K. Gallos, H. D. Durst, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 1515–1518.
- [11] a) P. J. Stevenson, A. B. Treacy, M. Nieuwenhuyzen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 589–591; b) J. Z. Gougoutas, *Cryst. Struct. Commun.* **1981**, *10*, 489.
- [12] a) J. I. Musher, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 68–83; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 54–68; b) J. C. Martin, *Science* **1983**, *221*, 509–514.
- [13] J. T. Su, W. A. Goddard III, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146–14147.
- [14] C. Hartmann, V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 1600.
- [15] A. R. Katritzky, B. L. Duell, J. K. Gallos, H. D. Durst, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 1007–1011.
- [16] P. Kazmierczak, L. Skulski, L. Kraszkiewicz, *Molecules* **2001**, *6*, 881–891.
- [17] F. R. Greenbaum, *Am. J. Pharm.* **1936**, *108*, 17–22.
- [18] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; b) A. Banerjee, G. C. Banerjee, S. Dutt, S. Banerjee, H. Samaddar, *J. Indian Chem. Soc.* **1980**, *57*, 640–642; c) R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899; d) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549–7552; e) A. Banerjee, G. C. Banerjee, S. Bhattacharya, S. Banerjee, H. Samaddar, *J. Indian Chem. Soc.* **1981**, *58*, 605–607; f) R. K. Boeckman, Jr., P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141–146; R. K. Boeckman, Jr., P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth. Coll. Vol.* **2004**, *10*, 696–701.
- [19] J. B. Plumb, D. J. Harper, *Chem. Eng. News* **1990**, *68*, 3.
- [20] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [21] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
- [22] M. J. Gallen, R. Goumont, T. Clark, F. Terrier, C. M. Williams, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2995–3000; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2929–2934.
- [23] Weitere Studien zu deprotoniertem IBX: a) T. Waters, J. Boulton, T. Clark, M. J. Gallen, C. M. Williams, R. A. J. O'Hair, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2530–2533; b) R. A. J. O'Hair, C. M. Williams, T. Clark, *J. Mol. Model.* **2010**, *16*, 559–565.
- [24] G. Kokkinidis, E. Hatzigrigoriou, D. Sazou, A. Varvoglis, *Electrochim. Acta* **1991**, *36*, 1391–1395.
- [25] a) A. Ozanne, L. Pouységu, D. Depernet, B. François, S. Quideau, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903–2906; b) M. Koprowski, D. Szymanska, A. Bodzioch, B. Marciniak, E. Rózycka-Sokolowska, P. Balczewski, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4017–4024.
- [26] a) N. Lebrasseur, J. Gagnepain, A. Ozanne-Beaudenon, J.-M. Léger, S. Quideau, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280–6283; b) S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, A. Ozanne, J. Gagnepain, I. Fabre, M. Oxoby, *ARKIVOC* **2003**, *6*, 106–119.
- [27] A. Ozanne-Beaudenon, S. Quideau, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5869–5873.
- [28] a) M. Mülbaier, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4530–4532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4393–4394; b) M. Mülbaier, A. Giannis, *ARKIVOC* **2003**, *6*, 228–236; c) G. Sorg, A. Mengel, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4532–4535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4395–4397; d) Z. Lei, C. Denecker, S. Jegasothy, D. C. Sherrington, N. K. H. Slater, A. J. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1635–1637; e) R. Bernini, E. Mincione, F. Crisante, M. Barontini, G. Fabrizi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1307–1310; f) Z. Q. Lei, H. C. Ma, Z. Zhang, Y. X. Yang, *React. Funct. Polym.* **2006**, *66*, 840–844; g) N. N. Reed, M. Delgado, K. Hereford, B. Clapham, K. D. Janda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2047–2049; h) S. Jegasothy, N. K. H. Slater, C. Denecker, D. C. Sherrington, Z. Lei, A. J. Sutherland, *Chem. Eng. J.* **2004**, *105*, 1–10; i) L. Bromberg, H. Zhang, T. A. Hatton, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 2001–2008.
- [29] Weitere polymergestützte IBX-Derivate: a) R. R. Karimov, Z.-G. M. Kazhkenov, M. J. Modjewski, E. M. Peterson, V. V. Zhdankin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8149–8151; b) U. Ladziata, J. Willging, V. V. Zhdankin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 167–170; c) H.-S. Jang, W.-J. Chung, Y.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3731–3734, zit. Lit.

- [30] P. M. Abeysinghe, Y. Han, M. M. Harding, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2601–2604.
- [31] a) C. Willgerodt, R. Gartner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 2813–2826; b) A. R. Katritzky, B. L. Duell, H. D. Durst, B. L. Knier, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3972–3978; c) H. Goldstein, A. V. Grampoloff, *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15*, 1102–1105; d) D. Twiss, R. V. Heinzelmann, *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 496–510; e) A. R. Katritzky, G. P. Savage, J. K. Gallos, H. D. Durst, *Org. Prep. Proced. Int.* **1989**, *21*, 157–162.
- [32] J. N. Moorthy, N. Singhal, K. Senapati, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 80–84.
- [33] A. P. Thottumkara, T. K. Vinod, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 569–572.
- [34] A. Kommreddy, M. S. Bowsher, M. R. Gunna, K. Botha, T. K. Vinod, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4378–4382.
- [35] R. D. Richardson, J. M. Zayed, S. Altermann, D. Smith, T. Wirth, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6649–6652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6529–6532.
- [36] Übersicht: U. Ladziata, V. V. Zhdankin, *Synlett* **2007**, 527–537.
- [37] a) U. Ladziata, J. Carlson, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6301–6304; b) V. V. Zhdankin, V. N. Nemykin, R. R. Karimov, Z.-G. Kashenov, *Chem. Commun.* **2008**, 6131–6133; c) B. V. Meprathu, M. W. Justik, J. D. Protasiewicz, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5187–5190; d) V. V. Zhdankin, A. Y. Koposov, N. V. Yashin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5735–5737; e) R. Barret, F. Pautet, P. Bordat, B. Tinland, M. Daudon, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1989**, *45*, 31–33; f) V. A. Nikiforov, V. S. Karavan, S. A. Miltsov, S. I. Selivanov, E. Kolehmainen, E. Wegelius, M. Nissinen, *ARKIVOC* **2003**, *6*, 191–200; g) K. W. K. Leung, B. I. Posner, G. Just, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 353–356; h) D. Macikenas, E. Skrzypczak-Jankun, J. D. Protasiewicz, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2063–2066; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2007–2010; i) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 902–903; j) D. B. Dess, S. R. Wilson, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2488–2495; k) J. J. Parlow, B. L. Case, M. S. South, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6785–6796; l) A. K. Mailyan, I. M. Geraskin, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8444–8447; m) S. H. Stickley, J. C. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9117–9120; n) B. V. Meprathu, J. D. Potasiewicz, *ARKIVOC* **2003**, *9*, 83–90; o) R. A. Moss, B. Wilk, K. Krogh-Jespersen, J. D. Westbrook, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6729–6734; p) N. Kano, M. Ohashi, K. Hoshiba, T. Kawashima, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8173–8175; q) V. V. Zhdankin, J. T. Smart, P. Zhao, P. Kiprof, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5299–5302.
- [38] V. V. Zhdankin, A. Y. Koposov, B. C. Netzel, N. V. Yashin, B. P. Rempel, M. J. Ferguson, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2244–2246; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2194–2196.
- [39] a) V. V. Zhdankin, D. N. Litvinov, A. Y. Koposov, T. Luu, M. J. Ferguson, R. McDonald, R. R. Tykwinski, *Chem. Commun.* **2004**, 106–107; b) V. V. Zhdankin, A. Y. Koposov, D. N. Litvinov, M. J. Ferguson, R. McDonald, T. Luu, R. R. Tykwinski, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6484–6491; c) A. Y. Koposov, V. V. Zhdankin, *Synthesis* **2005**, 22–24.
- [40] a) A. Y. Koposov, R. R. Karimov, I. M. Geraskin, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8452–8458; b) P. Jannesch, W. Hinterskirch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1710–1714; c) J. G. Sharefkin, H. Saltzman, *Anal. Chem.* **1963**, *35*, 1428–1431.
- [41] U. Ladziata, A. Y. Koposov, K. Y. Lo, J. Willging, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7289–7293; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7127–7131.
- [42] a) A. Y. Koposov, D. N. Litvinov, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2719–2721; b) A. Y. Koposov, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 998–1000.
- [43] a) A. Y. Koposov, D. N. Litvinov, V. V. Zhdankin, M. J. Ferguson, R. McDonald, R. R. Tykwinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4791–4795; b) V. V. Zhdankin, R. N. Goncharenko, D. N. Litvinov, A. Y. Koposov, *ARKIVOC* **2005**, *9*, 8–18.
- [44] Oxidation von Fe-Porphyrinkomplexen: I. M. Geraskin, O. Pavlova, H. M. Neu, M. S. Yusubov, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 733–737.
- [45] M. Uyanik, M. Akakura, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251–262.
- [46] M. Uyanik, R. Fukatsu, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3470–3473.
- [47] a) L. Pouységú, M. Marguerit, J. Gagnepain, G. Lyvinec, A. J. Eatherton, S. Quideau, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211–5214; b) C. Boglio, S. Stahlke, S. Thorimbert, M. Malacria, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4851–4854; c) I. N. Lykakis, I.-P. Zaravinos, C. Raptis, M. Stratakis, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6339–6342; d) W.-M. Dai, G. Feng, J. Wu, L. Sun, *Synlett* **2008**, 1013–1016.
- [48] a) K. G. Gudmundsson, P. R. Sebahar, L. D'Aurora Richardson, J. F. Miller, E. M. Turner, J. G. Catalano, A. Spaltenstein, W. Lawrence, M. Thomson, S. Jenkinson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5048–5052; b) C. Cadot, D. Poirier, A. Philip, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4384–4392; c) G. Sorg, B. Thern, O. Mader, J. Rademann, G. Jung, *J. Pept. Sci.* **2005**, *11*, 142–152; d) R. S. Senaiar, J. A. Teske, D. D. Young, A. Deiters, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7801–7804; e) T. Hofmann, K.-H. Altmann, *Synlett* **2008**, 1500–1504; f) T. Zöllner, P. Gebhardt, R. Beckert, C. Hertweck, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 112–114.
- [49] a) J. M. VanderRoest, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5841–5842; b) P. A. Grieco, J. L. Collins, E. D. Moher, T. J. Fleck, R. S. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6078–6093; c) P. A. Grieco, J. D. Speake, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5929–5936; d) J. M. VanderRoest, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5316–5325; e) P. A. Grieco, M. M. Piñeiro- Nuñez, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7606–7615.
- [50] a) F. Lach, C. J. Moody, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6893–6896; b) F. N. Palmer, F. Lach, C. Poriel, A. G. Pepper, M. C. Bagley, A. M. Z. Slawin, C. J. Moody, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3805–3811.
- [51] S. De Munari, M. Frigerio, M. Santagostino, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9272–9279.
- [52] Siehe Lit. [13] und insbesondere die zugehörigen Hintergrundinformationen.
- [53] W. T. Caraway, L. Hellerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5334–5340.
- [54] Verschiedene Varianten der Herstellung von DMP aus IBX: a) Lit. [18a]; b) Lit. [18c]; c) Lit. [18d]; d) Lit. [18f]; e) Lit. [20]; f) A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 588–590; g) D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001–7031; h) S. W. Bailey, R. Y. Chandrasekaran, J. E. Ayling, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4470–4477.
- [55] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.
- [56] a) Die Anwesenheit größerer Mengen Wasser bei Oxidationen mit IBX kann die Reaktion allerdings verlangsamen, siehe Lit. [51,57]. b) Detaillierte Diskussion der Hydrolyseempfindlichkeit von DMP und damit verbundener praktischer Probleme: Lit. [18d].
- [57] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272–7276.
- [58] Die in siedendem Ethylacetat durchgeführte Oxidation von Benzylalkohol mit IBX führt allerdings quantitativ zu Benzoesäure.^[121a]
- [59] Ausgewählte Beispiele: a) K. Søndergaard, J. L. Kristensen, M. Palner, N. Gillings, G. M. Knudsen, B. L. Roth, M. Begtrup, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4077–4081; b) A. Lerchner, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8208–8219; c) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6710–6713; *Angew.*

- Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6560–6563; d) J. D. Eckelbarger, J. T. Wilmot, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10370–10371.
- [60] I. Margaros, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5585–5588.
- [61] a) L. Cipolla, M. R. Fernandes, M. Gregori, C. Airoldi, F. Nicotra, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1813–1830; b) J. Yamaguchi, I. B. Seiple, I. S. Young, D. P. O’Malley, M. Maua, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3634–3636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3578–3580; c) R. W. Bates, M. R. Dewey, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3706–3708.
- [62] Ausgewählte Beispiele: a) D. K. Mohapatra, A. Datta, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 642–646; b) S. Varadarajan, D. K. Mohapatra, A. Datta, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1075–1078; c) C.-J. Koch, S. Šimonyiová, J. Pabel, A. Kärtner, K. Polborn, K. T. Wanner, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1244–1263; d) T. C. McMorris, M. D. Staake, M. J. Kelner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 619–623; e) R. P. Wurz, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313–2316; f) T. Miura, Y. Murakami, N. Imai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3067–3069; g) M. Movassaghi, G. Piuzzi, D. S. Siegel, G. Piersanti, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5991–5995; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5859–5863; h) A. K. Medda, H.-S. Lee, *Synlett* **2009**, 921–924; i) N. Koyata, T. Miura, Y. Akaiwa, H. Sasaki, R. Sato, T. Nagai, H. Fujimori, T. Noguchi, M. Kirihara, N. Imai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2065–2071; j) D. S. Siegel, G. Piuzzi, G. Piersanti, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9292–9304.
- [63] a) M. C. Bagley, S. L. Hind, C. J. Moody, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6897–6900; b) J. R. Davies, P. D. Kane, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5840–5851; c) J. R. Davies, P. D. Kane, C. J. Moody, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7305–7316.
- [64] Ausgewählte Beispiele: a) M. R. Dobler, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 215–218; b) S. Hamon, M. del Rosario Rico Ferreira, J. Q. del Moral, J. I. M. Hernando, J. I. C. Lena, N. Birlirakis, L. Toupet, S. Arseniyadis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3241–3255; c) D. H. Hua, H. Zhao, S. K. Battina, K. Lou, A. L. Jimenez, J. Desper, E. M. Perchellet, J.-P. Perchellet, P. K. Chiang, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5232–5246; d) D. K. Mohapatra, P. Dasari, H. Rahaman, R. Pal, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6276–6279.
- [65] IBX-Oxidationen mit Epoxidöffnung: a) K. Surendra, N. S. Krishnaveni, M. A. Reddy, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9119–9121; b) T. K. Chakraborty, S. Purkait, S. Das, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9127–9135.
- [66] a) F. Yokokawa, A. Inaizumi, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5903–5908; b) W. Brandt, M. A. Dessoy, M. Fulhorst, W. Gao, M. H. Zenk, L. A. Wessjohann, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 311–323; c) F. Yokokawa, A. Inaizumi, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1459–1480.
- [67] a) S. Hosokawa, M. Seki, H. Fukuda, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2439–2442; b) Y.-J. Zhao, T.-P. Loh, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4972–4978; c) G. Li, X. Yang, H. Zhai, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1356–1359.
- [68] Ausgewählte Beispiele: a) W. Du, D. P. Curran, R. L. Bevins, S. G. Zimmer, J. Zhang, T. G. Burke, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 103–110; b) C. Stock, F. Höfer, T. Bach, *Synlett* **2005**, 511–513; c) A.-F. Salit, C. Meyer, J. Cossy, B. Delouvré, L. Hennequin, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6684–6697; d) G. Pandey, N. R. Gupta, T. M. Pimpalpal, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2547–2550.
- [69] I. A. Novokshonova, V. V. Novokshonov, A. S. Medvedeva, *Synthesis* **2008**, 3797–3800.
- [70] a) S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, A. Cowley, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3695–3712; b) G. Pattenden, D. A. Stoker, J. M. Winne, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5767–5775.
- [71] a) G. A. Molander, D. E. Petrillo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9634–9635; b) G. A. Molander, L. Jean-Gérard, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1297–1303.
- [72] a) A. Fukuda, Y. Kobayashi, T. Kimachi, Y. Takemoto, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9305–9313; b) R. Kumar, R. Misra, V. PrabhhuRaja, T. K. Chandrasekhar, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5695–5707.
- [73] a) S. Legoupy, C. Crévisy, J.-C. Guillemin, R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1225–1228; b) S. Legoupy, C. Crévisy, J.-C. Guillemin, R. Grée, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 75–81.
- [74] Imidazole (ausgewählte Beispiele): a) S. Harusawa, M. Kawamura, S. Koyabu, T. Hosokawa, L. Araki, Y. Sakamoto, T. Hashimoto, Y. Yamamoto, A. Yamatodani, T. Kurihara, *Synthesis* **2003**, 2844–2850; b) S. Kajii, T. Nishikawa, M. Isobe, *Chem. Commun.* **2008**, 3121–3123.
- [75] Indazole: N. Foloppe, L. M. Fisher, G. Francis, R. Howes, P. Kierstan, A. Potter, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1792–1804.
- [76] Isoxazole: a) M. G. Charest, D. R. Siegel, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8292–8293; b) M. G. Charest, C. D. Lerner, J. D. Brubaker, D. R. Siegel, A. G. Myers, *Science* **2005**, *308*, 395–398.
- [77] Isoxazolidine (ausgewählte Beispiele): a) E. C. Davison, M. E. Fox, A. B. Holmes, S. D. Roughley, C. J. Smith, G. M. Williams, J. E. Davies, P. R. Raithby, J. P. Adams, I. T. Forbes, N. J. Press, M. J. Thompson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1494–1514; b) C. J. Smith, A. B. Holmes, N. J. Press, *Chem. Commun.* **2002**, 1214–1215.
- [78] Oxazole (ausgewählte Beispiele): a) K. C. Nicolaou, M. Bella, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3645–3649; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3495–3499; b) K. C. Nicolaou, P. B. Rao, J. Hao, M. V. Reddy, G. Rassias, X. Huang, D. Y.-K. Chen, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1795–1800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753–1758; c) K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, M. Bella, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888–12896; d) K. C. Nicolaou, J. Hao, M. V. Reddy, P. B. Rao, G. Rassias, S. A. Snyder, X. Huang, D. Y.-K. Chen, W. E. Brenzovich, N. Giuseppone, P. Giannakakou, A. O’Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897–12906.
- [79] Phthalocyanine: J.-J. Cid, C. Ehli, C. Atienza-Castellanos, A. Gouloumis, E.-M. Maya, P. Vázquez, T. Torres, D. M. Guldi, *Dalton Trans.* **2009**, 3955–3963.
- [80] Porphyrine: a) S. D. Starnes, D. M. Rudkevich, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4659–4669; b) S. D. Starnes, S. Arunandram, C. H. Saunders, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7785–7788.
- [81] Pyrrole (ausgewählte Beispiele): a) J. Patel, N. Pelloix-Léon, F. Minassian, Y. Vallée, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9081–9084; b) M. Movassaghi, A. E. Ondrus, B. Chen, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10065–10074; c) N. Hama, T. Matsuda, T. Sato, N. Chida, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2687–2690; d) D. P. Dickson, D. J. Wardrop, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1341–1344.
- [82] Tetrazole: C. Grothusen, S. Umbreen, I. Konrad, K. Stellos, C. Schulz, B. Schmidt, E. Kremmer, O. Teebken, S. Massberg, M. Luchtefeld, B. Schieffer, M. Gawaz, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 1184–1190.
- [83] Thiazole (ausgewählte Beispiele): a) C. J. Moody, M. C. Bagley, *Chem. Commun.* **1998**, 2049–2050; b) J. A. Sowinski, P. L. Tooogood, *Chem. Commun.* **1999**, 981–982.
- [84] Thiophene (ausgewählte Beispiele): a) I. Salama, K. Schlotter, W. Utz, H. Hübner, P. Gmeiner, F. Boeckler, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5898–5912; b) A. R. Hudson, S. L. Roach, R. I. Higuchi, D. P. Phillips, R. P. Bissonnette, W. W. Lamph, J. Yen, Y. Li, M. E. Adams, L. J. Valdez, A. Vassar, C. Cuervo, E. A. Kallel, C. J. Gharbaoui, D. E. Mais, J. N. Miner, K. B. Marschke, D. Rungta, A. Negro-Vilar, L. Zhi, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4699–4709.
- [85] Ausgewählte Beispiele: a) S. G. Hegde, D. C. Myles, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4329–4332; b) Lit. [59c]; c) F. Yoshimura, M. J. Lear, I. Ohashi, Y. Koyama, M. Hirama, *Chem. Commun.*

- 2007, 3057–3059; d) A. B. Leduc, M. A. Kerr, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8063–8066; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7945–7948; e) C. Schnabel, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2555–2558.
- [86] Ausgewählte Beispiele: a) M. Gobbini, G. Marazzi, G. Padoani, L. Quadri, L. Valentino, M. P. Zappavigna, P. Melloni, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1889–1894; b) F. Gallou, D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, L. A. Paquette, L. D. Pennington, J. Yang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 135–137; c) K. C. Nicolaou, D. Gray, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 783–785; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 761–763; d) P. Bernardelli, O. M. Moradei, D. Friedrich, J. Yang, F. Gallou, B. P. Dyck, R. W. Doskotch, T. Lange, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9021–9032; e) J. Yang, Y. O. Long, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1567–1574; f) O. Achmatowicz, B. Szechner, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2398–2404; g) T. C. McMorris, Q. Cong, M. J. Kelner, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9648–9653; h) K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 607–612; i) R. Takagi, K. Tojo, M. Iwata, K. Ohkata, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2031–2036; j) C. Wang, H. Zhang, J. Liu, Y. Ji, Z. Shao, L. Li, *Synlett* **2006**, 1051–1054; k) A. Chanu, I. Castellote, A. Commeureuc, I. Safir, S. Arseniyadis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2565–2591; l) P. Khorphueng, J. Tummatorn, A. Petsom, R. J. K. Taylor, S. Roengsumran, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5989–5991; m) C. Wang, J. Liu, Y. Ji, J. Zhao, L. Li, H. Zhang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2479–2481; n) D.-S. Hsu, C.-C. Liao, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4563–4565; o) G. W. Amarante, P. Rezende, M. Cavallaro, F. Coelho, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3744–3748; p) M. Vamos, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3938–3941; q) T.-J. Lu, C.-K. Lin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9527–9534; r) J. Li, L. J. Todaro, D. R. Mootoo, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1337–1340; s) F. Ito, T. Kumamoto, K. Yamaguchi, T. Ishikawa, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 771–785; t) M. Blair, K. Tuck, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2149–2153; u) F. G. Gatti, S. Serra, *Synthesis* **2009**, 1287–1290. Siehe auch: Lit. [59d, 59g, 59j, 68a].
- [87] Selektive Oxidation eines 1,2,3,4-Tetraols: H. Watanabe, M. Nakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1150–1151.
- [88] Ausgewählte Beispiele: a) M. Sander, E. V. Dehmlow, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 399–404; b) Lit. [80]; c) T. Nishikawa, M. Asai, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7847–7852.
- [89] Beispiele: a) Lit. [49b]; b) W.-B. Yang, S. S. Patil, C.-H. Tsai, C.-H. Lin, J.-M. Fang, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 253–259.
- [90] a) Lit. [64b]; b) W. A. Batson, D. Sethumadhavan, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2771–2774; c) A.-C. Chen, S.-Y. Lin, N. R. Villarante, G. J. Chuang, T.-C. Wu, C.-C. Liao, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8907–8921.
- [91] a) Lit. [83b]; b) S. D. Bull, S. G. Davies, A. C. Garner, M. D. O’Shea, E. D. Savory, E. J. Snow, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2442–2448; c) A. Bassi, L. Banfi, R. Riva, P. Piaggio, G. Guanti, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2367–2370.
- [92] a) S. G. Davies, D. G. Hughes, R. L. Nicholson, A. D. Smith, A. J. Wright, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1549–1553; b) M. A. Boudreau, J. C. Vederas, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 627–635; c) V. Sharma, G. T. Kelly, C. M. H. Watanabe, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4815–4818.
- [93] Oxidation eines α -Hydroxylactols zum α -Ketolacton: N. Ohyabu, T. Nishikawa, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798–8805.
- [94] Zur Oxidation eines α -Hydroxynitrils zum α -Ketonitril, siehe Lit. [84b].
- [95] Beispiele: a) J. N. Moorthy, N. Singhal, K. Senapati, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 767–771; b) W. Quan, B. Yu, J. Zhang, Q. Liang, X. She, X. Pan, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9991–9996; c) E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, F. Bentaleb, E. Alvarez, M. A. Escobar, S. Sad-Diki, M. J. Cano, I. Messouri, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11204–11212.
- [96] Ausgewählte Beispiele für selektive Oxidationen von 1,3-Diolen: a) J. S. Yadav, K. B. Reddy, G. Sabitha, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6475–6476; b) G. Sabitha, K. Sudhakar, J. S. Yadav, *Synthesis* **2007**, 385–388.
- [97] β -Diketone: a) L. A. Paquette, J. Yang, Y. O. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6542–6543; b) Lit. [86e]; c) Lit. [86n]; d) K. C. Nicolaou, H. Zhang, A. Ortiz, P. Dagneau, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8733–8738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8605–8610; e) B. J. D. Wright, J. Hartung, F. Peng, R. Van de Water, H. Liu, Q.-H. Tan, T.-C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16786–16790.
- [98] β -Ketoester: a) K. Tatsuta, F. Narazaki, N. Kashiki, J.-I. Yamamoto, S. Nakano, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 584–590; b) F. Rivas, S. Ghosh, E. A. Theodorakis, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5281–5284; c) G. Gabrielli, F. Melani, S. Bernasconi, C. Lunghi, B. Richichi, P. Rollin, C. Venturi, C. Nativi, *J. Carbohydr. Chem.* **2009**, *28*, 124–141.
- [99] β -Ketoamide: a) H. M. Müller, O. Delgado, T. Bach, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4855–4858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4771–4774; b) O. Delgado, H. M. Müller, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2322–2339.
- [100] α -Formylester: N. S. Chakor, L. Musso, S. Dallavalle, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 844–849.
- [101] β -Dialdehyde: a) Lit. [55]; b) P. Clarke, M. J. Jeffery, A. J. Boydell, S. Whiting, B. Linclau, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3625–3636.
- [102] J. S. Yadav, S. K. Biswas, R. Srinivas, *Synthesis* **2006**, 4237–4241.
- [103] Oxidative Fragmentierungen einiger primärer Aminoalkohole zu Amiden mit IBX in DMSO wurden ebenfalls beschrieben und verlaufen wahrscheinlich über eine analoge Spaltung intermedial gebildeter, leicht enolisierbarer α -Heteroaryl- α -aminoaldehyde: a) G. Cabarracas, M. Ventura, M. Maestro, J. Mahía, J. M. Villalgordo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1851–1863; b) G. S. Minhas, D. S. Pilch, J. E. Kerrigan, E. J. LaVoie, J. E. Rice, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3891–3895. Interessanterweise gelingt jedoch die Herstellung enolisierbarer α -Amino- β -carbonylaldehyde durch Oxidation der primären Hydroxygruppe mit IBX in Ethylacetat oder Dichlorethan: c) Lit. [100]; d) G. T. Kelly, V. Sharma, C. H. M. Watanabe, *Bioorg. Chem.* **2008**, *36*, 4–15.
- [104] Weitere bei IBX-Oxidationen von Hydroxygruppen beobachtete Fragmentierungen: a) Z. Kaluža, D. Mostowicz, G. Dotęga, R. Wójcik, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2321–2328; b) D. R. Williams, A. A. Kiryanov, U. Emde, M. P. Clark, M. A. Berliner, J. T. Reeves, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1296–1300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1258–1262.
- [105] a) E. J. Corey, A. Palani, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3485–3488; b) E. J. Corey, A. Palani, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7945–7948.
- [106] Beispiele in der Synthese: a) G. Mehta, R. Vidya, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4173–4176; b) G. Mehta, R. Vidya, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4177–4178; c) P. Kočovský, V. Dunn, A. Gogoll, V. Langer, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 101–119; d) J. M. Bueno, J. M. Coterón, J. L. Chiara, A. Fernández-Mayoralas, J. M. Fandiñor, N. Valle, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4379–4382; e) G. Mehta, R. Vidya, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6905–6912; f) G. Mehta, R. Vidya, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6913–6918; g) M. Ruiz, V. Ojea, T. M. Ruanova, J. M. Quintela, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 795–799; h) G. V. M. Sharma, J. J. Reddy, M. H. V. R. Rao, N. Gallois, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1599–1607; i) M.-A. N’Zoutani, N. Lensen, A. Pancrazi, J. Ardisson, *Synlett* **2005**, 491–495; j) S. Centonze-Audureau, F.-H. Porée, J.-F. Betzer, J.-D. Brion, A. Pancrazi, J. Ardisson, *Synlett* **2005**, 981–985; k) S. Tojo, M. Isobe, *Synthesis* **2005**, 1237–1244; l) J. P. Vitale, S. A. Wolkenhauer, N. M. Do, S. D. Rychnowsky, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3255–3258; m) G. V. M.

- Sharma, G. R. Cherukupalli, M. H. V. R. Rao, A. C. Kunwar, *Synthesis* **2007**, 2100–2106; n) J. S. Yadav, S. Joyasawal, S. K. Dutta, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5335–5340; o) D. Enders, J. Barbion, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2842–2849; p) M. Ruiz, T. M. Ruanova, O. Blanco, F. Núñez, C. Pato, V. Ojea, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2240–2255; q) Y. Cao, Y. Kasai, M. Bando, M. Kawagoe, H. Yamada, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2574–2578; r) S. Maity, S. Ghosh, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9202–9210.
- [107] a) J. N. Moorthy, N. Singhal, P. Mal, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 309–312; b) Y.-K. Yang, J.-H. Choi, J. Tae, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6995–6998; c) C. Oger, Y. Brinkmann, S. Bouazzaoui, T. Durand, J.-M. Galano, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5087–5090; d) C.-J. Tang, Y. Wu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4887–4906; e) F. Volz, S. H. Wadman, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1902–1910; f) J. S. Yadav, S. Abraham, M. M. Reddy, G. Sabitha, A. R. Sankar, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4713–4716.
- [108] a) Lit. [57]; b) Lit. [107b]; Anwendungen: c) C. Hörndl, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2520–2534; d) Lit. [70a].
- [109] Amide: Lit. [143].
- [110] Aniline: D. S. Bose, P. Srinivas, M. K. Gurjar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5839–5842.
- [111] Carbamate: T. Ito, M. Kitajima, H. Takayama, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4506–4508.
- [112] Guanidine: a) M. A. Arnold, S. G. Durón, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6924–6925; b) M. A. Arnold, K. A. Day, S. G. Durón, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13255–13260.
- [113] Hydrazine: a) J.-C. Hannachi, J. Vidal, J.-C. Mulate, A. Collet, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2367–2373; b) W. Li, J. Gan, D. Ma, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5694–5697.
- [114] Pyrrole: a) D. E. N. Jacquiot, H. Hoffmann, K. Polborn, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3699–3702; b) D. E. N. Jacquiot, P. Mayer, T. Lindel, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1141–1148.
- [115] Bei oxidativen Ringschlüssen dieses Typs werden gelegentlich nicht die Halbaminale, sondern nur die Produkte einer sich anschließenden Dehydratisierung erhalten. Bildung eines Dihydropyridinons aus einem Hydroxyamid: a) H. E. Zimmerman, S. Shorunov, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5411–5416. Bildung eines Dihydropyrrols aus einem 1,4-Aminoalkohol: b) Ö. D. Ekici, M. G. Götz, K. E. James, Z. Z. Li, B. J. Rukamp, J. L. Asgian, C. R. Caffrey, E. Hansell, J. Dvořák, J. H. Mc Kerrow, J. Potempa, J. Travis, J. Mikolajczyk, G. S. Salvesen, J. C. Powers, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1889–1892. Oxidative Cyclisierung und Dehydratisierung unter C-C-Bindungsknüpfung: c) R. Cincinelli, S. Dallavalle, L. Merlini, *Synlett* **2008**, 1309–1312.
- [116] a) A. L. L. Garcia, M. J. S. Carpes, A. C. B. M. de Oca, M. A. G. dos Santos, C. C. Santana, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050–1053; b) J. Collins, M. Drouin, X. Sun, U. Rinner, T. Hudlicky, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 361–364; c) C. P. Allen, T. Benkovics, A. K. Turek, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12560–12561.
- [117] M. A. Lapitskaya, L. L. Vasiljeva, K. K. Pivnitsky, *Mendeleev Commun.* **2008**, *18*, 309–311.
- [118] S. A. Van Arman, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4693–4695.
- [119] a) Z. Liu, Z.-C. Chen, Q.-G. Zheng, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3321–3323; b) G. Karthikeyan, P. T. Perumal, *Synlett* **2003**, 2249–2251; c) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, A. V. Narasiah, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2131–2135; d) B. S. Chhikara, R. Chandra, V. Tandon, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7585–7588; e) A. Boschetti, F. Montagnaro, C. Rienzo, L. Santoro, *J. Cleaner Prod.* **2007**, *15*, 1797–1805.
- [120] a) K. Surendra, N. S. Krishnaveni, M. A. Reddy, Y. V. D. Na-geswar, K. R. Rao, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2058–2059; b) C. Kuhakarn, K. Kittigowittana, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8995–9000; c) C. Kuhakarn, K. Kittigowittana, P. Ghabkharn, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2887–2892; d) C. Hang, Z. Fang-fang, Z. Jian-xin, Z. Xi, T. Zhu, X. Sai-feng, Z. Qian-jiang, *Catal. Commun.* **2009**, *11*, 167–170.
- [121] a) J. D. More, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001–3003; b) M. Ocejo, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *Synlett* **2005**, 2110–2112. Beispiele für die Verwendung weiterer Lösungsmittel bei der jeweiligen Siedetemperatur: Tetrahydrofuran (THF): c) Lit. [57]; Dichlormethan: d) Lit. [90c]; Dimethoxyethan (DME): e) J.-M. Becht, O. Meyer, G. Helmchen, *Synthesis* **2003**, 2805–2810.
- [122] J. Narasimha Moorthy, N. Singhal, P. Venkatakrishnan, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5419–5424.
- [123] THF, Ethylacetat oder Acetonitril: a) Lit. [55]; b) Lit. [57]. Zugabe von Aceton bei der Oxidation von 1,4-Diolen: c) Lit. [105b]. Dichlormethan, siehe u.a.: d) Lit. [87]; e) Lit. [98b]; DMF: f) J. Wagner, H. Andres, S. Rohrbach, D. Wagner, L. Oberer, J. France, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9588–9590. Toluol, siehe u.a: g) L. F. Tietze, N. Tölle, D. Kratzert, D. Stalke, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5230–5233. Sulfolan: h) Lit. [101b].
- [124] A. P. Thottumkara, M. S. Bowsher, T. K. Vinod, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933–2936.
- [125] A. Schulze, A. Giannis, *Synthesis* **2006**, 257–260.
- [126] P. C. B. Page, L. F. Appleby, B. R. Buckley, S. M. Allin, M. J. McKenzie, *Synlett* **2007**, 1565–1568.
- [127] a) R. Mazitschek, M. Mülbaier, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4216–4218; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4059–4061. Anwendung: b) D. Zhang, H. Zhang, N. Aranbar, R. Hanson, Y. Huang, P. T. Cheng, S. Wu, S. Bonacorsi, M. Zhu, A. Swaminathan, W. G. Humphreys, *Drug Metab. Dispos.* **2006**, *34*, 267–280.
- [128] a) A. Schulze, A. Giannis, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 252–256. Anwendung in der Synthese: b) L. E. Brown, Y. R. Landaverry, J. R. Davies, K. A. Milinkevich, S. Ast, J. S. Carlson, A. G. Oliver, J. P. Konopelski, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5405–5410.
- [129] S. Thorimbert, C. Taillier, S. Bareyt, D. Humilière, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9123–9126.
- [130] a) D. Crich, X.-S. Mo, *Synlett* **1999**, 67–68; b) A. Maiti, J. S. Yadav, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1499–1506.
- [131] Anwendungen: a) C. Lerner, A. Ruf, V. Gramlich, B. Masjost, G. Zürcher, R. Jakob-Roetne, E. Borroni, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4164–4166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4040–4042; b) C. Lerner, B. Masjost, A. Ruf, V. Gramlich, R. Jakob-Roetne, G. Zürcher, E. Borroni, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 42–49; c) C. Lerner, R. Siegrist, E. Schweizer, F. Diederich, V. Gramlich, R. Jakob-Roetne, G. Zürcher, E. Borroni, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1045–1062; d) T. K. Chakraborty, D. Koley, S. Prabhakar, R. Ravi, A. C. Kunwar, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9506–9512; e) R. Paulini, C. Trindler, C. Lerner, L. Brändli, W. B. Schweizer, F. Diederich, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 340–357; f) Y. Ichikawa, T. Yamaoka, K. Nakano, H. Kotsuki, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2989–2992; g) L. Zoute, G. Kociok-Köhn, C. G. Frost, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2491–2494.
- [132] M. C. Bagley, D. D. Hughes, H. M. Sabo, P. H. Taylor, X. Xiong, *Synlett* **2003**, 1443–1446.
- [133] a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. P. Singh, A. K. Basak, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4169–4172; b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. P. Singh, A. K. Basak, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7546–7548; c) L. D. S. Yadav, C. Awasthi, A. Rai, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6360–6363; d) L. D. S. Yadav, C. Awasthi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 715–718; e) L. D. S. Yadav, C. Awasthi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3801–3804.
- [134] J. S. Yadav, A. P. Singh, D. C. Bhunia, A. K. Basak, P. Srihari, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 624–625.

- [135] a) T. Ngouansavanh, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3575–3577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3495–3497; b) F. Leon, D. G. Rivera, L. A. Wessjohann, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1762–1767.
- [136] M. O. Erhunmwunse, P. G. Steel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8675–8677.
- [137] a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. P. Singh, A. K. Basak, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5880–5882; b) J. N. Moorthy, K. Senapati, N. Singhal, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2493–2496.
- [138] T. F. Schneider, J. Kaschel, B. Dittrich, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2317–2320.
- [139] C. Brand, G. Rauch, M. Zanoni, B. Dittrich, D. B. Werz, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8779–8786.
- [140] a) H. Kim, H. J. An, W. K. Shin, W. Yu, S. K. Woo, S. K. Jung, E. Lee, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8187–8189; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8019–8021; b) C. H. Kim, H. J. An, W. K. Shin, W. Yu, S. K. Woo, S. K. Jung, E. Lee, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1523–1534.
- [141] a) N. K. Garg, S. Hiebert, L. E. Overman, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2978–2981; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2912–2915; b) M. H. Becker, P. Chua, R. Downham, C. J. Douglas, N. K. Garg, S. Hiebert, S. Jaroch, R. T. Matsuoka, J. A. Middleton, F. W. Ng, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11987–12002.
- [142] a) S. Kirsch, T. Bach, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4833–4835; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4685–4687; b) S. F. Kirsch, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7007–7023.
- [143] M. J. Dixon, O. A. Andersen, D. M. F. van Aalten, I. M. Eggleston, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5002–5006.
- [144] a) C.-L. Chen, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3581–3584; b) C.-L. Chen, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4810–4817.
- [145] S. Kotha, S. Banerjee, K. Mandal, *Synlett* **2004**, 2043–2045.
- [146] Ausgewählte Beispiele zur Aromatisierung von Heterocyclen in der Totalsynthese: a) X. Guinchard, Y. Vallée, J.-N. Denis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3761–3764; b) X. Guinchard, Y. Vallée, J.-N. Denis, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3972–3975; c) N. Ando, S. Terahshima, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4495–4499; d) N. Ando, S. Terahshima, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5461–5463.
- [147] K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192–5201.
- [148] a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, G. Baishya, A. V. Narasaiah, *Synthesis* **2006**, 451–454; b) J.-M. Chen, X.-M. Zeng, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3521–3526.
- [149] F. A. Aly, A. El-Brashy, F. Belal, *Anal. Chim. Acta* **1994**, *291*, 141–145.
- [150] K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4211–4216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077–4082.
- [151] R. Wada, T. Shibuguchi, S. Makino, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7687–7691.
- [152] a) S. Chiampanichayakul, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, T. Jai-petch, C. Kuhakarn, *Synthesis* **2008**, 2045–2048; b) F. Drouet, P. Fontaine, G. Masson, J. Zhu, *Synthesis* **2009**, 1370–1374.
- [153] K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596–7597.
- [154] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258.
- [155] In Gegenwart von *N*-Oxiden: K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1035–1038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993–996.
- [156] Mit Silylenolethern: K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, T. Montagnon, S. T. Harrison, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1038–1042; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996–1000.
- [157] J.-Q. Dong, H. N. C. Wong, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2387–2390; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2351–2354.
- [158] Ausgewählte Beispiele zur Oxidation von Ketonen: a) Y. Kitani, A. Morita, T. Kumamoto, T. Ishikawa, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1186–1195; b) G. Mehta, P. Ghosh, K. Sreenivas, *ARKIVOC* **2003**, *iii*, 176–187; c) D.-H. Zhang, F. Cai, X.-D. Zhou, W.-S. Zhou, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3257–3259; d) K. C. Nicolaou, P. K. Sasimal, A. J. Roecker, X.-W. Sun, S. Mandal, A. Converso, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3509–3513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3443–3447; e) N. D. Smith, J. Hayashida, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4309–4312; f) M. Li, P. Zhou, A. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3409–3412; g) D. A. Evans, D. J. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1048–1049; h) F. Zhang, E. D. Moher, T. Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3277–3279; i) J. Shiina, M. Oikawa, K. Nakamura, R. Obata, S. Nishiyama, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5190–5197; j) T. A. Reekie, K. A. B. Austin, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 94–106; k) M. J. Gallen, C. M. Williams, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 713–715; l) Q. Wang, C. Chen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1223–1226; m) M. J. Gallen, C. M. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4697–4705; n) A. B. Dounay, P. G. Humphreys, L. E. Overman, A. D. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5368–5377; o) G. Barbe, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13873–13875; p) S. Hanessian, N. Boyer, G. J. Reddy, B. Deschênes-Simard, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4640–4643; q) K. K. Larson, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13244–13245.
- [159] Ausgewählte Beispiele zur Oxidation von Silylenolethern: a) E. Quesada, M. Stockley, J. P. Ragot, M. E. Prime, A. C. Whitwood, R. J. K. Taylor, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2483–2495; b) E. Quesada, M. Stockley, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4877–4881; c) N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, H. Schwalbe, C. Richter, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 831–833; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 820–822; d) N. Cramer, M. Buchweitz, S. Laschat, W. Frey, A. Baro, D. Mathieu, C. Richter, H. Schwalbe, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2488–2503; e) D. B. Gotchev, D. L. Comins, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9393–9402; f) K. C. Nicolaou, Y. Tang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2007**, 1922–1923; g) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tria, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4016–4019; h) G. Lalic, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4921–4923; i) K. C. Nicolaou, D. Pappo, K. Y. Tsang, R. Gibe, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 958–960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 944–946; j) K. A. B. Austin, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4465–4468; k) K. Michalak, M. Michalak, J. Wicha, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6807–6809; l) K. C. Nicolaou, A. Li, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6681–6684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6579–6582; m) K. C. Nicolaou, A. F. Stepan, T. Lister, A. Li, A. Montero, G. S. Tria, C. I. Turner, Y. Tang, J. Wang, R. M. Denton, D. J. Edmonds, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13110–13119; n) M. Turks, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 435–437; o) K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, G. S. Tria, S. P. Ellery, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16905–16918.
- [160] Y. Hayashi, J. Yamaguchi, M. Shoji, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9839–9846.
- [161] M. Movassaghi, D. K. Hunt, M. Tjandra, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8126–8127.
- [162] R. S. Coleman, E. L. Campbell, D. J. Carper, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2133–2136.
- [163] S. Hara, K. Makino, Y. Hamada, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8031–8035.
- [164] a) D. A. Henderson, P. N. Collier, G. Pavé, P. Rzepa, A. J. P. White, J. N. Burrows, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2434–2444; b) L. A. Paquette, S. Dong, G. D. Parker, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7135–7147.
- [165] a) P. S. Baran, B. D. Hafenstein, N. B. Ambhaikar, C. A. Guerrero, J. D. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8678–8693; b) C. Venkatesh, H.-U. Reissig, *Synthesis* **2008**, 3605–3614.

- [166] L. Shen, J. Zhang, S. Cao, J. Yu, N. Liu, J. Wu, X. Qian, *Synlett* **2008**, 3058–3062.
- [167] a) N. D. Arote, D. S. Bhalerao, K. G. Akamanchi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3651–3653; b) H. F. Anwar, T. V. Hansen, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4443–4445.
- [168] a) P. Fontaine, A. Chiaroni, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1509–1512; b) P. Fontaine, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1555–1558.
- [169] T. Ngouansavan, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5877–5880; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5775–5778.
- [170] a) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3183–3185; b) Lit. [154].
- [171] J. T. Binder, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2151–2153.
- [172] L. R. Ojha, S. Kudugunti, P. P. Maddukuri, A. Kommareddy, M. R. Gunna, P. Dokuparthi, H. B. Gottam, K. K. Botha, D. R. Divya, T. K. Vinod, *Synlett* **2009**, 117–121.
- [173] a) J. N. Moorthy, N. Singhal, K. Senapati, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1757–1761; b) S. A. Dake, R. S. Kulkarni, V. N. Kadam, S. S. Modani, J. J. Bhale, S. B. Tathe, R. P. Pawar, *Synth. Commun.* **2009**, 39, 3898–3904. Oxidation von Methyliodid zu Formaldehyd: c) J. M. Hooker, M. Schönberger, H. Schieferstein, J. S. Fowler, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6078–6081; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5989–5992.
- [174] W. C. Mahoney, P. K. Smith, M. A. Hermodson, *Biochemistry* **1981**, 20, 443–448.
- [175] a) D. Magdziak, A. A. Rodriguez, R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2002**, 4, 285–288; b) R. W. Van De Water, C. Hoarau, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5109–5113.
- [176] Übersicht: Lit. [8j].
- [177] A. Pezzella, L. Lista, A. Napolitano, M. d'Ischia, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3541–3544.
- [178] a) Lit. [26a]; b) J. Gagnepain, R. Méreau, D. Dejunac, J.-M. Léger, F. Castet, D. Deffieux, L. Pouységu, S. Quideau, *Tetrahedron* **2007**, 63, 6493–6505.
- [179] J. K. Boppisetti, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1221–1223.
- [180] S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat, A. Chénedé, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4675–4679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4605–4609.
- [181] R. I. Davidson, P. J. Kropp, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1904–1909.
- [182] A. Y. Koposov, R. R. Karimov, A. A. Pronin, T. Skrupskaya, M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9912–9914.
- [183] a) S. Quideau, L. Pouységu, A. Ozanne, J. Gagnepain, *Molecules* **2005**, 10, 201–216; b) H. C. Ma, X. Z. Jiang, *Synthesis* **2007**, 412–416.
- [184] a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, C. S. Reddy, A. D. Krishna, *Synthesis* **2007**, 693–696; b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, C. S. Reddy, A. D. Krishna, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2029–2032.
- [185] J. Zhu, A. R. Germain, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1259–1263; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1239–1243.
- [186] Übersicht: S. F. Kirsch, *Synthesis* **2008**, 3183–3204.
- [187] Ein Beispiel ohne weitere Aktivierung der α -Position: Z.-l. Pan, X.-y. Liu, Y.-m. Liang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4101–4104.
- [188] A. Duschek, S. F. Kirsch, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10713–10717.
- [189] a) S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10210–10212; b) J. T. Binder, B. Crone, S. F. Kirsch, C. Liébert, H. Menz, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1636–1647.
- [190] S. F. Kirsch, J. T. Binder, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6010–6013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5878–5880.
- [191] B. Crone, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2006**, 764–766.
- [192] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, B. B. M. Krishna, *Synthesis* **2008**, 3779–3782.
- [193] a) D. S. Bhalerao, U. S. Mahajan, K. G. Akamanchi, *Synth. Commun.* **2008**, 38, 2814–2819; b) D.-K. Kim, W.-J. Chung, Y.-S. Lee, *Synlett* **2005**, 279–282.
- [194] a) Z. Pan, X. Liu, W. Liu, Y. Liang, *Synthesis* **2005**, 437–441; b) J. N. Moorthy, K. Senapati, S. Kumar, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6287–6290; c) B. D. Schwartz, D. P. Tilly, R. Heim, S. Wiedemann, C. M. Williams, P. V. Bernhardt, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3181–3192.
- [195] K. K. Verma, A. K. Gulati, *Anal. Chem.* **1982**, 54, 2550–2552.
- [196] X. Liao, H. Zhou, X. Z. Wearing, J. Ma, J. M. Cook, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3501–3504.
- [197] V. Sofiyev, G. Navarro, D. Trauner, *Org. Lett.* **2008**, 10, 149–152.
- [198] a) B. Esser, F. Rominger, R. Gleiter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6716–6717; b) B. Esser, A. Bandyopadhyay, F. Rominger, R. Gleiter, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3368–3379.
- [199] Ausgewählte Beispiele in der Totalsynthese: a) R. Bernini, M. Barontini, F. Crisante, M. C. Ginnasi, R. Saladino, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6519–6521; b) R. Bernini, E. Mincione, M. Barontini, F. Crisante, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 8897–8904; c) M. Saeed, M. Zahid, E. Rogan, E. Cavalieri, *Steroids* **2005**, 70, 173–178; d) M. De Lucia, L. Panzella, A. Pezzella, A. Napolitano, M. d'Ischia, *Tetrahedron* **2006**, 62, 1273–1278; e) R. Bernini, M. Barontini, P. Mosesso, G. Pepe, S. M. Willför, R. E. Sjöholm, P. C. Eklund, R. Saladino, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2367–2377; f) R. Bernini, F. Crisante, M. Barontini, G. Fabrizi, *Synthesis* **2009**, 3838–3842; g) R. Bernini, M. Barontini, C. Spatafora, *Molecules* **2009**, 14, 4669–4681; h) C. Sellenski, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron* **2006**, 62, 5298–5307; i) M. De Lucia, L. Panzella, A. Pezzella, A. Napolitano, M. d'Ischia, *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, 21, 2407–2413; j) P. Manini, A. Napolitano, W. Westerhof, P. A. Riley, M. d'Ischia, *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, 22, 1398–1405; k) C. C. Lindsey, K. L. Wu, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2365–2367; l) Y. Huang, J. Zhang, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5841–5844; m) S. Hosokawa, S. Kuroda, K. Imamura, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6183–6186; n) A. Kuboki, C. Maeda, T. Arishige, K. Kuyama, M. Hamabata, S. Ohira, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4516–4518; o) Y.-D. Shen, Y.-X. Tian, X.-Z. Bu, L.-Q. Gu, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3915–3921; p) Y.-D. Shen, H.-Q. Wu, S.-L. Zhang, X.-Z. Bu, L.-K. An, Z.-S. Huang, P.-Q. Liu, L.-Q. Gu, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 9097–9101; q) C. Ran, D. Xu, Q. Dai, T. M. Penning, I. A. Blair, R. G. Harvey, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4531–4533; r) R. G. Harvey, Q. Dai, C. Ran, T. M. Penning, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2024–2032; s) D. Xu, T. M. Penning, I. A. Blair, R. G. Harvey, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 597–604; t) A. N. Lowell M. W. Fennie, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1911–1918; u) Y. Yuan, H. Men, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14720–14721; v) A. Kuboki, T. Yamamoto, M. Taira, T. Arishige, S. Ohira, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 771–774.
- [200] Indoloxidation: A. Beauchard, H. Laborie, H. Rouillard, O. Lozach, Y. Ferandin, R. Le Guével, C. Guguen-Guillouzo, L. Meijer, T. Besson, V. Thiéry, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6257–6263.
- [201] Oxidation von 2-Benzopyriliumsalzen: a) M. A. Marsini, K. M. Gowin, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3481–3483; b) R. C. Clark, S. Y. Lee, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12355–12369.
- [202] M. McFadden, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7738–7739.
- [203] J. Gagnepain, F. Castet, S. Quideau, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1555–1557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1533–1535.
- [204] J. Shimokawa, K. Shirai, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1585–1588; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1559–1562.

- [205] a) O. Iwamoto, H. Koshino, D. Hashizume, K. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8779–8782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8625–8628; b) O. Iwamoto, R. Shinohara, K. Nagasawa, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 277–285.
- [206] T. Imaoka, O. Iwamoto, K.-i. Noguchi, K. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3857–3859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3799–3801.
- [207] M. Brüggemann, A. I. McDonald, L. E. Overman, M. D. Rosen, L. Schwink, J. P. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15284–15285.
- [208] Y. Wu, J.-H. Huang, X. Shen, Q. Hu, C.-J. Tang, L. Li, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2141–2144.
- [209] Anwendungen: a) Y. Kobayashi, A. Fukuda, T. Kimachi, M. Juichi, Y. Takemoto, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2607–2622; b) M. Zhang, X. Huang, L. Shen, Y. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6013–6020.
- [210] Oxime und Tosylhydrazone: a) D. S. Bose, P. Srinivas, *Synlett* **1998**, 977–978; b) N. S. Krishnaveni, K. Surendra, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao, *Synthesis* **2003**, 1968–1970.
- [211] Anwendungen: a) C. C. Hughes, D. Trauner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4738–4741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4556–4559; b) V. Padmavathi, P. Thriveni, B. C. O. Reddy, K. Mahesh, *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 93–98.
- [212] M. Somi Reddy, M. Narendar, A. Mahesh, Y. V. D. Nageswar, R. K. Rao, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3771–3775.
- [213] a) A. R. Raza, *Turk. J. Chem.* **2009**, *33*, 209–214; b) C. Kuah-karn, W. Panchan, S. Chiampanichayakul, N. Samakkanad, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, T. Jaipetch, *Synthesis* **2009**, 929–934.
- [214] M. Narendar, M. S. Reddy, V. P. Kumar, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1971–1973.
- [215] a) Y. Wu, X. Shen, J.-H. Huang, C.-J. Tang, H.-H. Liu, Q. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6443–6445; b) N. S. Krishnaveni, K. Surendra, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao, *Synthesis* **2003**, 2295–2297; c) Lit. [150]; d) Lit. [147].
- [216] a) K. C. Nicolaou, Y.-P. Sun, X.-S. Peng, D. Polet, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7420–7423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7310–7313; b) K. C. Nicolaou, X.-S. Peng, D. Polet, B. Zou, C. S. Lim, D. Y.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10587–10597.
- [217] V. Shukla, P. D. Salgaonkar, K. G. Akamanchi, *Synlett* **2005**, 1483–1485.
- [218] M. Shibuya, S. Ito, M. Takahashi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4303–4306.
- [219] C. F. Nising, U. K. Ohnemüller, A. Friedrich, B. Lesch, J. Steiner, H. Schnöckel, M. Nieger, S. Bräse, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3647–3654.
- [220] a) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 639–642; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 625–628; b) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, J. A. Vega, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2625–2629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2525–2529; c) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, S. Barluenga, K. W. Hunt, R. Kranich, J. A. Vega, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233–2244.
- [221] Mechanistische Studien: K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Kranich, Y.-L. Zhong, K. Sugita, N. Zou, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 208–212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 202–206.
- [222] B. Janza, A. Studer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6991–6994.
- [223] E. V. Bellale, D. S. Bhalerao, K. G. Akamanchi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9473–9475.
- [224] a) D. S. Bhalerao, U. S. Mahajan, K. H. Chaudhari, K. G. Akamanchi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 662–665; b) K. H. Chaudhari, U. S. Mahajan, D. S. Bhalerao, K. G. Akamanchi, *Synlett* **2007**, 2815–2818.
- [225] X. Du, H. Chen, Y. Liu, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9495–9498.
- [226] P. C. Patil, D. S. Bhalerao, P. S. Dangate, K. G. Akamanchi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5820–5822.
- [227] a) S. Kotha, K. Mandal, A. Tiwari, S. M. Mobin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8024–8038; b) Y. Suzuki, R. Nishimaki, M. Ishikawa, T. Murata, K. Takao, K. Tadano, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8595–8607.
- [228] Übersicht: H. Morales-Rojas, R. A. Moss, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2497–2521.
- [229] a) G. A. Emerson, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1934**, *31*, 1004–1006; b) T. C. Daniels, B. Emery, D. Prather, *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* **1938**, *10*, 320–321; c) S. M. Hassan, F. Belal, F. Ibrahim, F. A. Aly, *Anal. Lett.* **1989**, *22*, 1485–1498; d) F. Belal, A. El-Brashy, F. Ibrahim, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* **1990**, *73*, 896–901; e) A. M. El-Brashy, *Talanta* **1990**, *37*, 1087–1090; f) A. M. El-Brashy, S. M. El-Ashry, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1992**, *10*, 421–426; g) M. S. Rizk, F. Belal, M. M. Eid, *Acta Pharm. Hung.* **1993**, *63*, 13–18.
- [230] a) C. D. Leake, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1930**, *28*, 148–150; b) K. K. Verma, A. K. Gulati, S. Palod, P. Tyagi, *Analyst* **1984**, *109*, 735–737; c) K. K. Verma, P. Tyagi, *Anal. Chem.* **1984**, *56*, 2157–2160; d) K. K. Verma, A. Jain, *Anal. Chem.* **1986**, *58*, 821–824; e) K. K. Verma, S. K. Sanghi, A. Jain, *Talanta* **1988**, *35*, 409–411; f) K. K. Verma, A. Jain, K. K. Stewart, *Anal. Chim. Acta* **1992**, *261*, 261–267.
- [231] a) A. Arkin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1911**, *3*, 145–154; b) A. Arkin, *J. Infect. Dis.* **1912**, *11*, 427–432; c) G. L. Rohdenburg, C. Reich, *Am. J. Surg.* **1928**, *5*, 321–324.
- [232] a) L. Hektoen, *Trans. Chicago Path. Soc.* **1911**, *8*, 138–141; b) S. Amberg, J. H. M. Knox, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1912**, *3*, 223–226; c) S. Amberg, J. H. M. Knox, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1912**, *59*, 1598–1599; d) A. S. Loevenhart, J. A. E. Eyster, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1913**, *5*, 21–55; e) A. Arkin, *J. Infect. Dis.* **1915**, *16*, 349–360; f) S. Amberg, A. S. Loevenhart, W. B. McClure, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1917**, *10*, 209–236; g) A. Arkin, E. B. Fink, *J. Infect. Dis.* **1918**, *22*, 515–522; h) H. Wago, *J. Immunol.* **1919**, *4*, 19–27; i) A. L. Tatum, A. J. Atkinson, *J. Biol. Chem.* **1922**, *54*, 331–349.
- [233] a) A. G. Young, J. B. Youmans, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1926**, *87*, 746–753; b) W. A. Puckner, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1926**, *87*, 757; c) A. G. Young, J. B. Youmans, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1926**, *87*, 1849; d) M. Smith, *Boston Med. Surg. J.* **1927**, *196*, 305–310; e) M. Smith, *Boston Med. Surg. J.* **1927**, *196*, 540–541; f) J. E. Cottrell, *Am. J. Med. Sci.* **1927**, *174*, 623–633; g) N. C. Trauba, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1927**, *89*, 1124–1128; h) J. B. Youmans, *Ann. Intern. Med.* **1928**, *1*, 494–505; i) A. G. Young, *N. Engl. J. Med.* **1928**, *199*, 1194–1201; j) M. Smith, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1928**, *90*, 1891–1892; k) H. C. Stein, N. Taube, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1928**, *90*, 1608–1610; l) J. E. Harbinson, *Calif. West. Med.* **1929**, *31*, 24–30; m) T. Wheeldon, *Ann. Intern. Med.* **1934**, *7*, 1540–1547; n) J. F. Hamilton, *South. Med. J.* **1936**, *29*, 791–800.
- [234] a) W. A. Puckner, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1927**, *89*, 1061; b) W. A. Puckner, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1928**, *90*, 2103.
- [235] a) W. A. Puckner, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1932**, *98*, 983; b) B. A. Manace, *Ann. Int. Med.* **1928**, *1*, 825–827; c) D. W. Baird, J. H. Fitzgibbon, A. S. Rosenfeld, *Am. J. Med. Sci.* **1930**, *170*, 794–799.
- [236] G. D. Kersley, N. R. W. Simpson, *Ann. Rheum. Dis.* **1950**, *9*, 174–175.