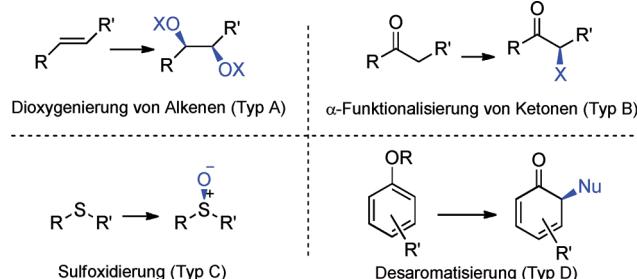


Chirale hypervalente Iodreagentien in asymmetrischen Reaktionen**

Huan Liang* und Marco A. Ciufolini*

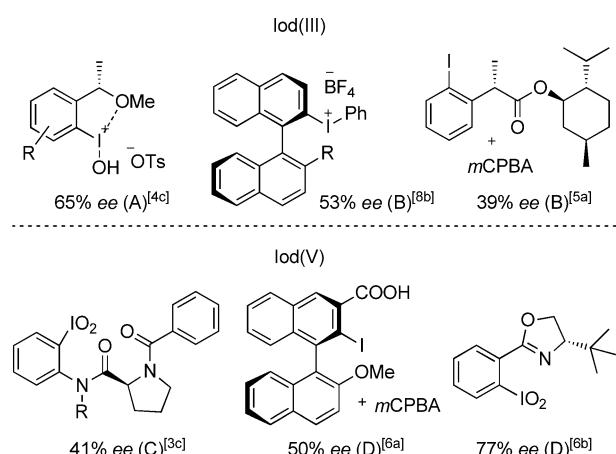
C_2 -Symmetrie · Desaromatisierungen ·
Hypervalente Verbindungen · Organokatalyse ·
Spirolactonisierungen

Hypervalente Iodreagentien vermitteln effektiv Umwandlungen, die auf anderem Weg schwer, wenn nicht unmöglich wären. Die wenig toxischen, leicht und sicher handzuhabenden und umweltverträglichen Reagentien sind vielversprechend für die Entwicklung metallfreier Verfahren.^[1] Auf der Grundlage ihrer einzigartigen Reaktivitäten konnten neue leistungsfähige Strategien entwickelt werden, die die Synthese von Verbindungen mit komplizierten Molekülstrukturen erleichtern; die stetig steigende Zahl an einschlägigen Originalbeiträgen und Übersichten führt dies deutlich vor Augen.^[2] Von chiralen hypervalenten Iodspezies ausgelöste asymmetrische Umwandlungen sind ein schnell wachsendes Forschungsgebiet, an dessen Anfang eine bahnbrechende Arbeit über die enantioselektive Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden stand.^[3] Seitdem wurden unter anderem asymmetrische Alkendioxygenierungen,^[4] α -Oxygenierungen von Ketonen^[5] und oxidative Desaromatisierungen von Phenolen beschrieben (Schema 1).^[6]



Schema 1. Asymmetrische Induktion durch chirale hypervalente Iodreagentien.

Chirale Reagentien mit I^{III} - (λ^3) und I^V -Zentren (λ^5) wurden beschrieben, und einige davon können bequem in situ durch die Oxidation geeigneter Iodarene erzeugt und in katalytischer^[7] oder substöchiometrischer Menge oder auch im Überschuss eingesetzt werden. Die chiralen Bestandteile dieser Reagentien stammen entweder aus dem chiralen Pool, oder es handelt sich um häufig in übergangsmetallkatalysierten Reaktionen verwendete Strukturen; Schema 2 zeigt



Schema 2. Chirale hypervalente λ^3 - und λ^5 -Iod-Reagentien und -Präkatalysatoren. Angegeben sind jeweils die höchsten ee-Werte für Reaktionen des Typs A–D in Schema 1. Ts = Tosyl; mCPBA = *m*-Chlorperoxybenzoësäure.

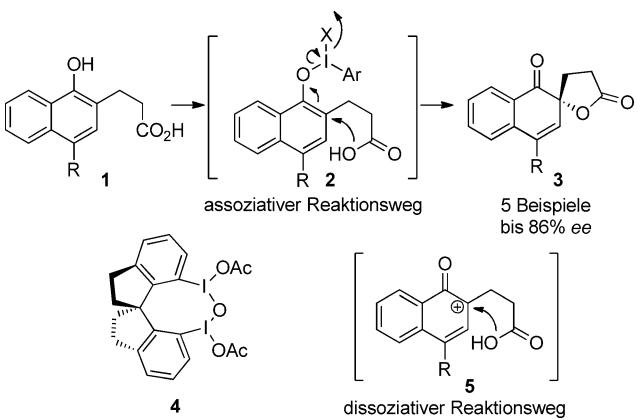
einige Beispiele. Die bislang stärksten asymmetrischen Induktionen durch diese Reagentien in Reaktionen des Typs A–D (Schema 1) liegen bei 60–70 % ee,^[3–6,8] es bleibt also noch einiger Spielraum für Verbesserungen.

Einen Durchbruch auf diesem Gebiet brachten die chiralen Spezies **4**, **6**, **15** und **16**, die hoch enantioselektive oxidative Lactonisierungen ermöglichen, wobei entweder ein Phenol desaromatisiert oder eine 2-Alkenylbenzoësäure aktiviert wird. Kita und Mitarbeiter entwickelten das C_2 -symmetrische Iod(III)-Reagens **4** für die oxidative Desaromatisierung-Spirolactonisierung von Naphthalolen (Schema 3).^[9] So wurde das Substrat **1** in bis zu 86 % ee oxidativ zu **3** cyclisiert. Als Reaktionsmechanismus kommt ein „assoziativer“ Weg über die Zwischenstufe **2** in Betracht, die nach einer intra-

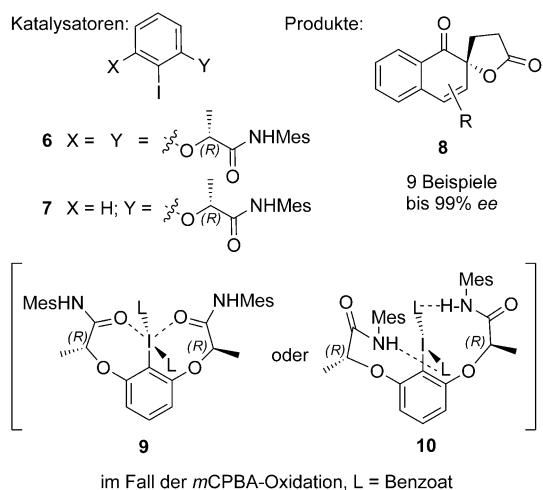
[*] Dr. H. Liang,^[+] Prof. Dr. M. A. Ciufolini
Department of Chemistry, University of British Columbia
2036 Main Mall, Vancouver, BC, V6T 1Z1 (Kanada)
E-Mail: ciufi@chem.ubc.ca
Homepage:
<http://www2.chem.ubc.ca/faculty/ciufolini/group/index.html>

[+] Aktuelle Adresse: Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University, 12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)

[**] Wir danken der University of British Columbia, dem Canada Research Chair program, dem NSERC und den CIHR für Unterstützung.



Schema 3. Enantioselektive Spirolactonisierung und ein plausibler Reaktionsmechanismus. Bedingungen: Substrat (1 Äquiv.), chirale λ^3 -Iod-Verbindung (0.55 Äquiv.), CH_2Cl_2 oder CHCl_3 , -50°C oder 0°C .

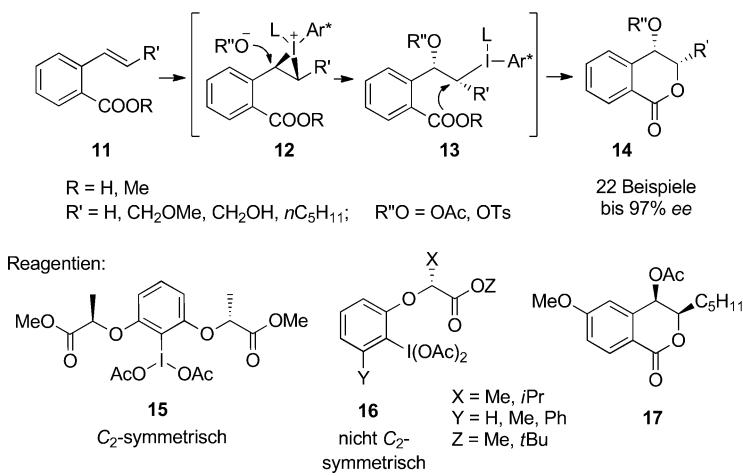


Schema 4. Katalytische enantioselektive Spirolactonisierung mit chiralen hypervalenten λ^3 -Iod-Verbindungen. Bedingungen: Substrat (1 Äquiv.), Präkatalysator (10 Mol-%), *m*CPBA (1.3 Äquiv.), CH_2Cl_2 oder CHCl_3 , -20°C . Mes = Mesityl.

molekularen S_N2'-Reaktion das Produkt **3** ergibt. Die Alternative wäre ein „dissoziativer“ Weg über ein diskretes Phenoxeniumion wie **5**. Die asymmetrische Induktion war besser für Reaktionen in unpolaren oder mäßig polaren Lösungsmitteln wie CCl₄, CH₂Cl₂ und CHCl₃ als in polaren wie (CF₃)₂CHOH; gleichfalls waren Substrate mit elektronenziehenden Substituenten günstiger als solche mit elektro-nenschiebenden Substituenten. Diese Beobachtungen sind im Einklang mit einem assoziativen Mechanismus. Eine katalytische Variante dieser Reaktion erbrachte maximal 69 % ee.^[9]

Verbindung **4** hat eine starre Konformation, diese Eigenschaft erscheint aber nicht zwingend erforderlich. Ishihara und Mitarbeiter haben entdeckt, dass eine reaktive Iod(III)-Spezies, die sie *in situ* aus *m*COPBA und C_2 -symmetrischen Iodarenen **6** mit flexibler Konformation erzeugten, eine ähnliche Spirolactonisierung auslöst – und das sogar mit größerer Substratbreite (siehe Schema 4).^[10] Nach einer Reaktion unter Einsatz von nur 10 Mol-% **6** wurden neun Lactone **8** mit elektronenschiebenden und -ziehenden Gruppen in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten und mit 92% *ee* isoliert (99% *ee* nach einer Umkristallisation). Der aktive λ^3 -Katalysator könnte durch Elektronenverschiebung von den Carbonylgruppen der Milchsäureamid-Funktionen zum elektronenarmen Iod(III)-Zentrum stabilisiert und/oder durch eine Wasserstoffbrücke zwischen den mesitylsubstituierten NH-Gruppen und Sauerstoffliganden am Iodatom aktiviert werden (siehe die Strukturen **9** und **10**). Nicht- C_2 -symmetrische Präkatalysatoren wie **7** ergaben Produkte mit geringem *ee*.

In Fujitas Gruppe wurde eine zweite Klasse chiraler hypervalenter Iodspezies entwickelt, die die oxidative Lactonisierung von 2-Alkenylbenzoësäuren und deren Estern vermitteln (Schema 5).^[11a] Diese neuen Katalysatoren bauen auch auf dem Milchsäuremotiv auf, wobei die C_2 -Symmetrie nicht durchgängig beibehalten wird. Eine Untersuchung der präparativen und mechanistischen Aspekte der oxidativen Lactonisierung der Substrate **11** führte zu einer Vorstellung vom Mechanismus. Eine elektrophile Iod(III)-Spezies, gebildet durch Aktivierung von **15** oder **16** mit *p*-Toluolsulfonsäure



Schema 5. Oxylactonisierung von 2-Alkenylbenzoësäureestern durch hypervalente Iodreaktanten mit Milchsäure-Strukturmotiven. Bedingungen: Substrat (1 Äquiv.), chirale λ^3 -Iod-Verbindung (1.1–1.5 Äquiv.), Säure (0.7–1.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , –80°C bis –40°C.

(TsOH) oder $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$, addiert an die olefinische Bindung von **11** unter Bildung der Zwischenstufe **12**. Die nachfolgende $\text{S}_{\text{N}}2$ -Verdrängung durch Acetat oder Tosylat ergibt den λ^3 -Iod-Komplex **13**, der über eine zweite nucleophile Substitution das Produkt **14** mit zwei *cis*-ständige Substituenten liefert. Die Katalysatoren **15** und **16** erzeugten bei vergleichbarer asymmetrischer Induktion die Lactone **14** mit 60–97% *ee*. Unter Verwendung eines Reagens der Art *ent*-**16** ($\text{X} = \text{Z} = \text{Me}$, $\text{Y} = \text{H}$) konnte der natürliche Aromatase-Hemmer **17** in 73% Ausbeute und mit 95% *ee* synthetisiert werden. Dieses Anwendungsbeispiel sowie Ergebnisse derselben Forschergruppe zu asymmetrischen Prevost- und Woodward-Diacetoxylierungen^[11b] sprechen dafür, dass nicht die C_2 -Symmetrie, sondern das Milchsäuregerüst die starke asymmetrische Induktion bei diesen Umwandlungen bewirkt.

Die Beispiele illustrieren das große Potenzial von Synthesemethoden unter Verwendung chiraler hypervalenter Iodreagentien. Studien zeigen, welche strukturellen Voraussetzungen ein erfolgreicher Katalysator erfüllen muss. Die Aufklärung der Schlüsselfaktoren bei der Katalysatorenentwicklung, z.B. Starrheit/Flexibilität und Symmetrie, und mechanistische Studien werden zu weiteren Fortschritten führen. Die Untersuchung dieser Reagentien und ihre Anwendung in Synthesen ist und bleibt ein fruchtbare Forschungsgebiet.^[12]

Eingegangen am 29. August 2011
Online veröffentlicht am 3. November 2011

- [1] a) V. V. Zhdankin, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1185; b) A. Duschek, S. F. Kirsch, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1562; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1524; c) A. Varvoglis, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5739; d) E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052; e) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299; eine jüngere Hypoiodit-katalysierte Reaktion: f) M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, *328*, 1376.
- [2] a) L. Pouységú, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235; b) H. Liang, M. A. Ciufolini, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5884; c) M.-A. Beaulieu, C. Sabot, N. Achache, K. C. Guérard, S.

Canesi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11224; d) L. F. Silva, Jr., B. Olofsson, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1722.

- [3] a) T. Imamoto, H. Koto, *Chem. Lett.* **1986**, 967; b) S. M. Altermann, S. Schafer, T. Wirth, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5902; c) U. Ladziata, J. Carlson, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6301.
- [4] a) M. Fujita, Y. Ookubo, T. Sugimura, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1298; b) M. Fujita, S. Okuno, H. J. Lee, T. Sugimura, T. Okuyama, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8691; c) U. H. Hirt, M. F. H. Schuster, A. N. French, O. G. Wiest, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569.
- [5] a) S. M. Altermann, R. D. Richardson, T. K. Page, R. K. Schmidt, E. Holland, U. Mohammed, S. M. Paradine, A. N. French, C. Richter, A. M. Bahar, B. Witulski, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5315; b) R. D. Richardson, T. K. Page, S. Altermann, S. M. Paradine, A. N. French, T. Wirth, *Synlett* **2007**, 538; siehe auch Lit. [4b].
- [6] a) S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat, A. Chénedé, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4675; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605; b) J. K. Boppisetti, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221.
- [7] Eine Übersicht zu nichtchiralen Iodkatalysatoren: R. D. Richardson, T. Wirth, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4402.
- [8] a) Übersicht: M. Ngatimin, D. W. Lupton, *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 653; Beispiele mit Bezug zu Schema 2: b) M. Ochiai, Y. Kitagawa, N. Takayama, Y. Takaoka, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9233; siehe auch Lit. [3c, 4c, 5a, 6].
- [9] a) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3847; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787. Ein Reagens mit 1,1'-Binaphthyl-Gerüst schnitt hier schlecht ab.
- [10] a) M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175; b) M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5841.
- [11] a) M. Fujita, Y. Yoshida, K. Miyata, A. Wakisaka, T. Sugimura, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7222; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7068; b) M. Fujita, M. Wakita, T. Sugimura, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3983.
- [12] Über eine enantioselektive 1,2-Diaminierung von Styrolen, die durch ein Reagens vom Typ **15** vermittelt wird, wurde nach der Einreichung dieses Highlights berichtet: C. Röben, J. A. Souto, Y. Gonzalez, A. Lishchynskyi, K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9650–9654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9478–9482.