

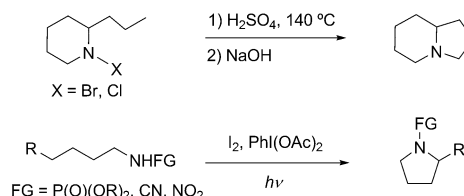
# Eine Iod-katalysierte Hofmann-Löffler-Reaktion\*\*

Claudio Martínez und Kilian Muñoz\*

Professor Antonio Echavarren zum 60. Geburtstag gewidmet

**Abstract:** Iodreagentien werden als ökonomisch und ökologisch ansprechende Alternativen zu Übergangsmetallen aufgefasst, obgleich ihr Einsatz als molekulare Katalysatoren in anspruchsvollen C-H-Oxidationen weitgehend ausgeblieben ist. Hier wird eine attraktive Iodoxidationskatalyse vorgestellt, die eine bequeme Umwandlung von Kohlenstoff-Wasserstoff- in Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen mit bislang unerreichter vollständiger Selektivität ermöglicht. Die Reaktion verläuft innerhalb zweier miteinander verflochtener Katalysezyklen, die eine durch sichtbares Licht als Energiequelle initiierte Radikalkettenreaktion einschließen. Diese unorthodoxe Synthesestrategie zur direkten oxidativen Aminierung von Alkanen hat keine biosynthetischen Vorbilder und eröffnet einen effizienten und direkten Zugang zu gesättigten Stickstoffheterocyclen.

Stickstoff-Halogen-Bindungen weisen aufgrund ihres Potenzials in Aminierungsreaktionen von entfernt positionierten Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen eine lange Geschichte in der Synthese von Pyrrolidinen und verwandten Heterocyclen auf.<sup>[1]</sup> Derartige Umwandlungen sind bei Verwendung von chlorierten und bromierten Aminen als Hofmann-Löffler-Reaktion bekannt (Schema 1, oben). Trotz der großen Attraktivität eines derartigen Zugangs zu fünfgliedrigen Stickstoffheterocyclen haben die erforderlichen harschen Reaktionsbedingungen eine weiter verbreitete Anwendung bislang erschwert.<sup>[1a,b]</sup> Modifikationen der generellen Vorschrift beinhalten eine In-situ-Bildung der entsprechenden N-iodierten Amide durch den gemeinsamen Einsatz von molekularem Iod und einem großen Überschuss an einfach zugänglichen Iod(III)-Reagentien<sup>[2,3]</sup> unter Einwirkung einer externen Lichtquelle (Schema 1, unten). Derartige



**Scheme 1.** Hofmann-Löffler-Reaktionen: klassische Reaktionsbedingungen (oben) und Modifikation nach Suárez (unten).

Reaktionen gehen gemeinhin von Elektronenakzeptor-substituierten Stickstoffgruppen aus und wurden im Wesentlichen in der Steroid- und Kohlenhydratchemie eingesetzt.<sup>[3]</sup>

Eine Variante mit in Iod katalytischer Reaktionsführung ist bislang noch nicht realisiert worden, obwohl es sich hierbei aus synthetischer Betrachtung um einen wünschenswerten Prozess handelt. Eine derartige, konzeptionell neue Reaktion ist von generellem Interesse, da sie eine entfernt positionierte C-H-Aminierung von nichtfunktionalisierten Kohlenwasserstoffen mithilfe eines Iodderivats als verträglichem Nichtmetallkatalysator ermöglicht. Molekulare Katalyse unter Einsatz von Iod<sup>[4]</sup> ist in jüngerer Zeit als attraktive, mechanistisch nicht verwandte Alternative zur Übergangsmetallkatalyse aufgefasst worden, obgleich über wirklich effiziente Verfahren zur C-N-Bindungsbildung bislang noch nicht berichtet wurde.<sup>[5]</sup>

Die erforderliche Grundlage für eine derartige Reaktion wurde für die repräsentative Verbindung **1a** ermittelt (Tabelle 1). Zwar gelang die Reaktion mit überstöchiometrischen Mengen an Oxidationsmittel,<sup>[3]</sup> beim Wechsel zu katalytischen Mengen an Iod trat jedoch keine Reaktion mehr ein (Nr. 1,2). Dieses Problem konnte durch einen Wechsel der Carboxylatgruppe des hypervalenten Iodreagens von Acetat zu Pivalat überwunden werden, wodurch bei Einsatz von 20 Mol-% Iod ähnliche Ergebnisse erzielt wurden wie bei der stöchiometrischen Reaktion (Nr. 3,4). Dennoch war erneut ein beträchtlicher Überschuss an Iod(III)-Reagens erforderlich (Nr. 5). Die weiterführende Modifikation des Iod(III)-Reagens zu  $\text{PhI}(\text{mCBA})_2$  ( $\text{mCBA}$  = 3-Chlorbenzoat) lieferte quantitative Ausbeute an **2a**, selbst wenn nur ein einziges Äquivalent dieses Oxidationsmittels eingesetzt wurde (Nr. 6,7). Die Menge an Iod-Katalysator konnte schrittweise ohne Ausbeuteverlust auf 2.5 Mol-% gesenkt werden, und selbst mit 1 Mol-% Katalysator wurden noch 95 % Ausbeute erhalten. Ein akzeptabler Umsatz wird auch noch bei 0.5 Mol-% erhalten, während die Aminierung bei einer weiteren Absenkung auf 0.1 Mol-% Iod nicht mehr abläuft (Nr. 8–12). Die optimierten Reaktionsbedingungen erfordern lediglich ein einziges Äquivalent des terminalen Oxidationsmittels, was die Effizienz dieser neuen Reaktion verdeutlicht,

[\*] Dr. C. Martínez, Prof. Dr. K. Muñoz  
Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)  
Av. Països Catalans 16, 43007 Tarragona (Spanien)  
E-Mail: kmuniz@iciq.es

Prof. Dr. K. Muñoz  
Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA)  
Pg. Lluís Companys 23, 08010 Barcelona (Spanien)

[\*\*] Wir danken Prof. Dr. J. M. González und Prof. Dr. P. Melchiorre für hilfreiche Diskussionen sowie A. Bahamonde für Unterstützung bei der Bestimmung der Quantenausbeute. Finanzielle Unterstützung für dieses Projekt kam von dem Cellex-ICIQ-Programm (Postdoktorandenvertrag für C.M.) und vom Spanischen Ministerium für Wirtschaft und Wettbewerbsfähigkeit (CTQ2011-25027 und CTQ2013-50105-EXP-Projekt an K. M. und Severo-Ochoa-Exzellenzakkreditierung 2014–2018 des ICIQ, SEV-2013-0319).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201501122> zu finden.

**Tabelle 1:** Entwicklung der lichtinduzierten Iod-katalysierten C-H-Aminierung.

1a: nichtfunktionalisierte entfernte C-H-Bindung

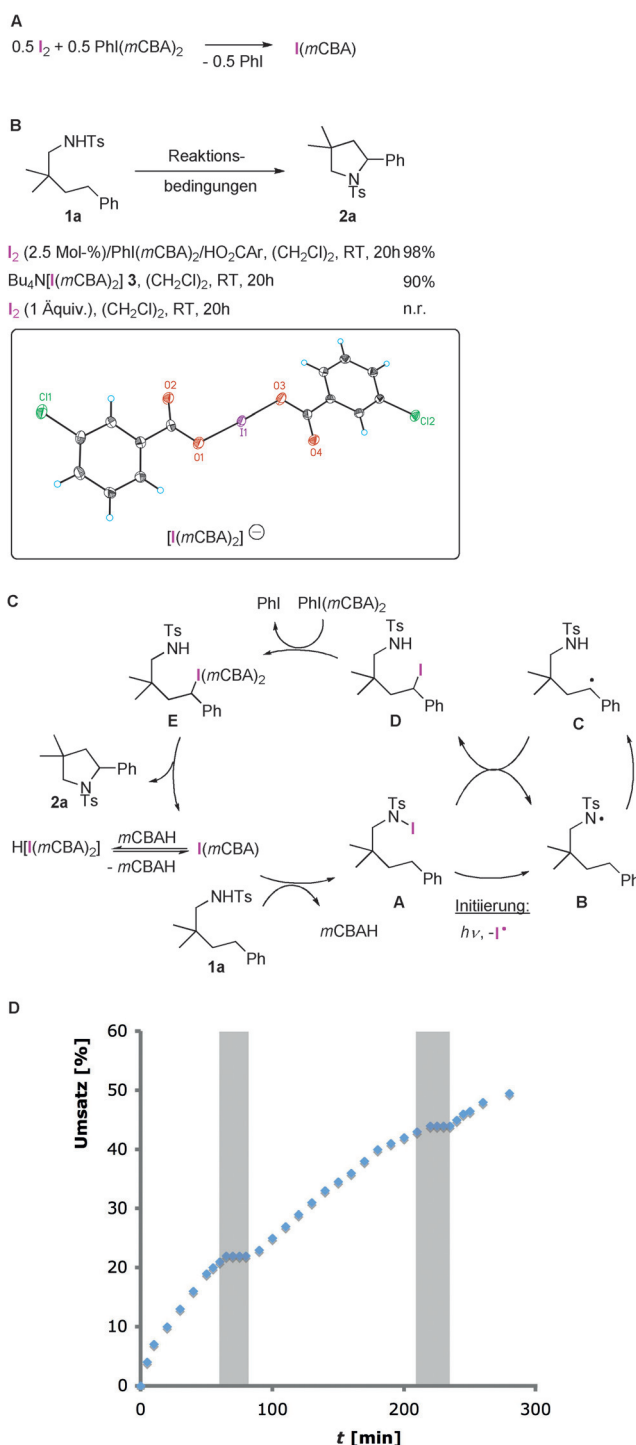
2a: Pyrrolidin (Aminierungsprodukt)

Nr.	I <sub>2</sub> (x Mol-%)	X	y	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	100	O <sub>2</sub> CMe	3	67
2	20	O <sub>2</sub> CMe	3	< 10
3	100	O <sub>2</sub> CtBu	3	89
4	20	O <sub>2</sub> CtBu	3	78
5	20	O <sub>2</sub> CtBu	1	< 10
6	20	mCBA	3	98
7	20	mCBA	1	98
8	5	mCBA	1	98
9	2.5	mCBA	1	98
10	1	mCBA	1	95
11	0.5	mCBA	1	76
12	0.1	mCBA	1	–
13 <sup>[b]</sup>	5	mCBA	1	–
14 <sup>[c]</sup>	0.5	mCBA	1	85
15 <sup>[d]</sup>	5	mCBA	1	98
16 <sup>[e]</sup>	2.5	mCBA	1	98

[a] Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Material an **2a** nach Aufreinigung. [b] Reaktion in Dunkelkammer (Rotlicht). [c] Reaktion bei 400 nm Wellenlänge. [d] Reaktion im 13 mmol-Ansatz. [e] Reaktion in Gegenwart von 10 Äquivalenten von mCBAH.

da Iod-katalysierte Reaktionen zumeist einen Überschuss an Oxidationsmittel erfordern.<sup>[4,6]</sup> Es ist zudem erwähnenswert, dass die katalytische Verwendung von Iod in der Oxidation von **1a** ein wesentlich saubereres Ergebnis liefert als die überstöchiometrische Kombination I<sub>2</sub>/3 PhI(OAc)<sub>2</sub>,<sup>[3,f]</sup> die zu Produktmischungen führt.<sup>[7]</sup>

Die photochemisch induzierte Reaktion verläuft einfach unter Tageslicht. Somit ist im Unterschied zu den früheren stöchiometrischen Reagenskombinationen<sup>[3]</sup> keine Lampe als Lichtquelle erforderlich, was die experimentelle Durchführung wesentlich erleichtert. Ohne Lichteinstrahlung findet keine Aminierung statt (Nr. 13). Auf der Grundlage einer Reihe von Einzelexperimenten bei unterschiedlichen Wellenlängen wurde die optimale Wellenlänge innerhalb des sichtbaren Lichtspektrums zu 400 nm ermittelt.<sup>[7]</sup> Ein Experiment mit definierter Einstrahlung bei 400 nm unter Verwendung einer Diode ergab ein Ergebnis mit leicht verbesserter Ausbeute (85 gegenüber 76 %, Nr. 14 bzw. 11).<sup>[7]</sup> Zur einfachen operativen Durchführung wurden die nachfolgenden Reaktionen allgemein unter Tageslicht ohne Einsatz eines Photoreaktors ausgeführt. Die breite Anwendbarkeit dieser Bedingungen wurde anhand eines Reaktionsansatzes von 13 mmol gezeigt, der **2a** quantitativ lieferte (Nr. 15). Die zu Beginn verlaufende Reaktion zwischen molekularem Iod und dem hypervalenten Iod(III)-Reagens PhI(mCBA)<sub>2</sub> sollte zur Bildung von I(mCBA) führen (Abbildung 1 A),<sup>[8]</sup> welches den aktiven Katalysator darstellt. Mit jedem Durchlauf des Katalysezyklus erzeugt die Reaktion aus Tabelle 1 zwei Äquivalente an Carbonsäure. Die Gegenwart freier Säure hat jedoch keinen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion. Ein



**Abbildung 1.** Mechanistischer Zusammenhang der lichtinduzierten Iod-katalysierten C-H-Aminierung: A) Katalysatorbildung, B) Kontroll-experimente, C) Katalysezyklus und D) In-situ-NMR-Reaktionsverfolgung mit (weißer Hintergrund) und ohne (grauer Hintergrund) monochromatische Lichtquelle. n.r. = keine Reaktion.

Kontrollexperiment mit einem Überschuss an freier Carbonsäure zeigte keine Veränderung hinsichtlich des Ergebnisses (Tabelle 1, Nr. 16). Tatsächlich könnte der Katalysator I(mCBA) durch die Bildung eines Säureaddukts sogar stabilisiert werden. Um diese Hypothese zu bestätigen, stellten wir

das verwandte Tetrabutylammonium-Derivat  $\text{Bu}_4\text{N}[\text{I}(\text{mCBA})_2]$  (**3**) her und charakterisierten es durch Einkristallstrukturanalyse.<sup>[9]</sup> Das Anion  $[\text{I}(\text{mCBA})_2]^-$  weist am zentralen Iodatom die erwartete lineare Koordinationsgeometrie auf (Abbildung 1 B). Eine entsprechende Cyclisierungsreaktion von **1a** mit dieser Verbindung resultierte in einem der katalytischen Cycloaminierung vergleichbaren Ergebnis. Dieser Befund stützt die Annahme, dass der aktive Katalysator  $\text{I}(\text{mCBA})$  durch freie Säure in der Form  $\text{H}[\text{I}(\text{O}_2\text{CAr})_2]$  stabilisiert und durch entsprechende Dissoziation regeneriert wird. Demgegenüber legten unabhängige Kontrollexperimente nahe, dass Hypoiodit-Katalyse wie auch verwandte Iodverbindungen, die in Gegenwart von alternativen Oxidationsmitteln erzeugt werden, in der vorliegenden Umsetzung vollkommen inaktiv sind.<sup>[7]</sup> Auch der Einsatz einer stöchiometrischen Menge an molekularem Iod als alleinigem Reagens ermöglicht keine C-H-Aminierung.

Die mechanistische Erklärung für die Iodkatalyse ist in Abbildung 1 C gezeigt. Sobald der Katalysator  $\text{I}(\text{mCBA})$  gebildet ist, vermittelt er die N-I-Bindungsbildung in **1a** und stellt das entscheidende Intermediat **A** bereit. Offensichtlich stellt die ioditierte Sulfonamideinheit in **A** das Chromophor für die photochemisch induzierte Homolyse der N-I-Bindung. Das entstehende Stickstoff-zentrierte Radikal **B** bewirkt eine 1,5-Wasserstoffabstraktion in benzyli-scher Position unter Bildung des Kohlenstoff-zentrierten Radikals **C**. Dieses Intermediat abstrahiert im Zuge einer Radikalkettenreaktion<sup>[10]</sup> ein Iodatom eines weiteren Moleküls **A**, wodurch das ioditierte Intermediat **D** erreicht wird. Eine direkte nucleophile Aminierung zu **2a** erscheint auf dieser Stufe möglich. Allerdings sollte die Oxidation zu dem Alkylod(III)-Intermediat **E**<sup>[11,12]</sup> die Reaktion deutlich beschleunigen können, da der nucleofuge Charakter<sup>[16]</sup> des Iod(III)-Katalysatorzustands den Vorteil einer verstärkten Fluchtgruppenqualität aufweist. Letztere Annahme wird durch Hammett-Korrelationsstudien mit Derivaten von **1a** gestützt.<sup>[7]</sup> Bei der Bildung von **2a** wurde kein elektronischer Effekt während der Umsetzung in benzyli-scher Position beobachtet, was auf einen schnellen Reaktionsschritt schließen lässt. Ein weiterer Vorteil des Alkylod(III)-Intermediats **E** liegt in der nachfolgenden Regenerierung des aktiven Katalysators  $\text{I}(\text{mCBA})$  direkt aus **E**. Die Aminierung erfolgt somit innerhalb von Iod(I/III)-Zuständen,<sup>[17]</sup> was garantiert, dass der gesamte Reaktionszyklus, der auf dem Iodkatalysator beruht, mit der erforderlichen Reaktionsgeschwindigkeit verläuft.

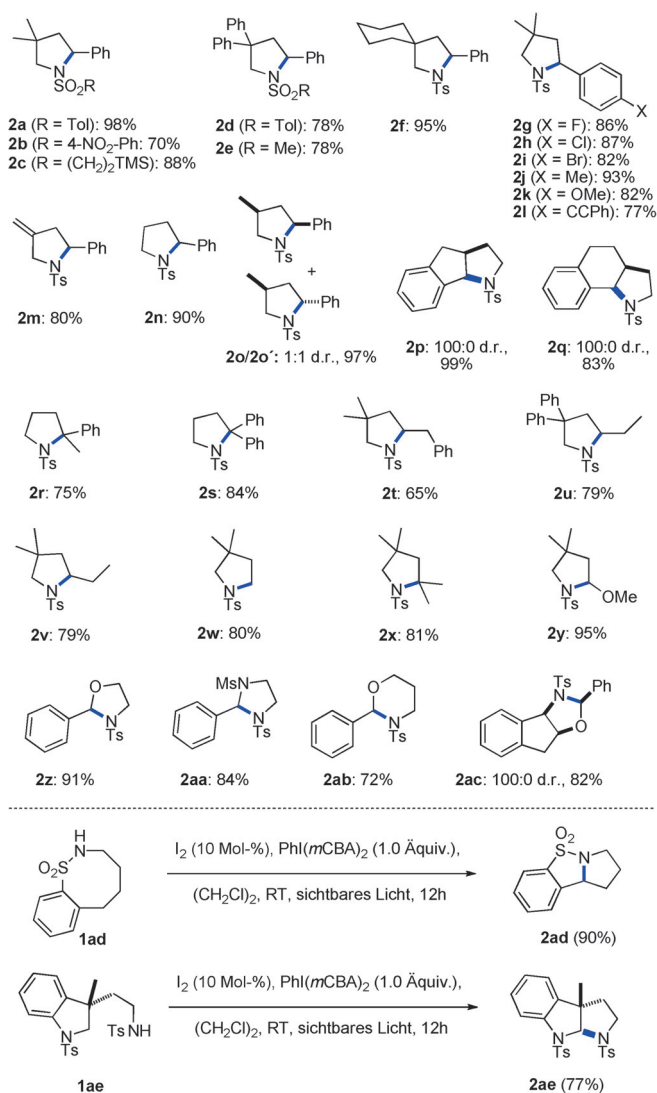
Ein durch sichtbares Licht induzierter Radikalkettenprozess als Grundlage der C-H-Funktionalisierung wird durch eine experimentell ermittelte Quantenausbeute von 44 gestützt.<sup>[7]</sup> Die Radikalkette beinhaltet den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Gesamtreaktion, bei dem es sich um die Wasserstoffabstraktion von **B** nach **C** handelt, wie durch ein entsprechendes intramolekulares Isotopenmarkierungsexperiment<sup>[18]</sup> mit einem primären kinetischen Isotopeneffekt von 4.0 gezeigt werden konnte.<sup>[7]</sup>

Im Fall geringer Katalysatormengen liefert die Geschwindigkeit des iodbasierten Katalysezyklus keine genügend hohe Menge des entscheidenden Intermediats **A**, um den Radikalkettenablauf durchgängig operieren zu lassen. In diesem Zusammenhang liegt die Untergrenze bei etwa

0.5 Mol-% Katalysator. Unterhalb dieses Wertes ist die Konzentration an Iodkatalysator zu gering, um eine ausreichend hohe Konzentration an **A** zu gewährleisten. Dieser mechanistische Gesamtzusammenhang erklärt somit den Unterschied unserer Iodkatalyse gegenüber kürzlich beschriebenen Hypoiodit-Katalysen in der selektiven  $\alpha$ -C-H-Oxygenierung von Carbonylverbindungen.<sup>[19]</sup> Diese Reaktionen verlaufen innerhalb eines einzelnen Katalysezyklus und hängen ausschließlich von der Regenerierung der beteiligten elektrophilen Iodspezies ab.<sup>[19b]</sup> Demgegenüber verlangt unser Szenario zweier miteinander verflochtener, synergistischer Zyklen einen kinetisch effizienten Iodkatalysator im Zusammenspiel mit der parallel verlaufenden Radikalkettenreaktion, da die beiden Teilzyklen nicht unabhängig voneinander ablaufen können.<sup>[20]</sup> Bei einer eventuellen Kettenabbruchreaktion wird die gegenwärtige Gesamtreaktion mittels der durch sichtbares Licht induzierten photochemischen Homolyse von **A** neu gestartet. Dieser Zusammenhang wurde in einem Kernspinresonanzexperiment nachgestellt, bei dem die Lichtquelle in periodischen Abständen ausgeschaltet wurde. Die Beobachtung des Reaktionsverlaufs ergab einen erwarteten Ausbeuteanstieg von 1–2 % aufgrund der Radikalkettenreaktion, bevor keine weitere Produktbildung mehr auftrat. Wiedereinschalten des Lichtquelle führte zum Neustart der Reaktion (Abbildung 1 D).

Unsere Iod-katalysierte Heterocyclensynthese mit einem hypervalenten Iodreagens als terminalem Oxidationsmittel hat eine große Anwendungsbreite. Schema 2 zeigt weitere Beispiele dieser neuen Katalyse, die unter milden Bedingungen verläuft. Zusätzlich zu der tosylierten Verbindung **2a** werden auch labilere Sulfongruppen wie Nosyl (Produkt **2b**) und SES (Produkt **2c**) akzeptiert. Sowohl die Substituenten der Alkylkette (Produkte **2d–f**) wie auch die der Arylreste (Produkte **2g–l**) können variiert werden, wodurch Toleranz gegenüber den üblichen funktionellen Gruppen nachgewiesen ist. Sowohl die Acetylengruppe in **2l** als auch das freie Alken in **2m** bleiben unangetastet. Die Cyclisierung verläuft zudem auch ohne Alkylkettensubstitution (Produkt **2n**). Stereochemische Information in acyclischer Position führt als Konsequenz der Radikalreaktion zur Bildung zweier Diastereomere **2o** und **2o'**, während die stereokontrollierte Cyclisierung im Zuge einer Ringanellierung ein einziges Diastereomer liefert (Produkte **2p**, **2q**). Die Reaktion ist zudem auf die Aminierung von tertiären benzyli-schen Positionen anwendbar (Produkte **2r**, **2s**). Eine benzyli-sche Position ist jedoch nicht notwendig. Beispielsweise geht das Pyrrolidin **2t** aus einer selektiven Aminierung in homobenzyli-scher Position hervor, und die Produkte **2u–x** zeigen, dass unsere Iod-katalysierte Aminierung potenziell das gesamte Spektrum nichtfunktionalisierter primärer, sekundärer und tertiärer C-H-Bindungen umfasst. Zu guter Letzt sind auch C-H-Aminierungen in  $\alpha$ -Position zu Heteroatomen möglich, wie anhand der vier Beispiele **2y–ab** und der diastereoselektiven Bildung von **2ac** nachgewiesen wird. Um das Synthesepotenzial der katalysierten C-H-Aminierung zusätzlich zu verdeutlichen, wurde sie in der Bildung weiterführender Alkaloid-Grundbausteine eingesetzt. Die Reaktion stellt zum Beispiel das tricyclische Produkt **2ad** über eine hocheffiziente transannulare C-H-Aminierung bereit.<sup>[21]</sup> Des Wei-





**Schema 2.** Substratbandbreite der lichtinduzierten Iod-katalysierten C-H-Aminierung. Reaktionsbedingungen: I<sub>2</sub> (2.5 Mol %), PhI(mCBA)<sub>2</sub> (1.0 Äquiv.), (CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>, RT, in Gegenwart von Licht, 12 h. Die neu gebildeten C-N-Bindungen sind in blauer Farbe markiert. Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Material nach chromatographischer Aufreinigung. Alle Reaktionen verlaufen mit > 95 % Selektivität (> 95 % Ausbeute bezogen auf reisoliertes Ausgangsmaterial).

teren geht das Tryptaminderivat **1ae** eine selektive Aminierung zum cyclischen Aminal **2ae** ein, wodurch der Synthese von Cyclotryptamin-Alkaloiden<sup>[22]</sup> neue Möglichkeiten eröffnet werden.

Wir haben eine einzigartige Iod-katalysierte oxidative Aminierung von gesättigten Kohlenwasserstoffen vorgestellt, die innerhalb zweier miteinander verflochtener Katalysezyklen verläuft. Die Reaktion kombiniert eine Radikalkette mit einer Iodkatalyse innerhalb definierter Iod(I/III)-Zustände. Sie ist leicht durchführbar, verläuft unter milden Bedingungen mit einem einzigen Äquivalent an Oxidationsmittel und wird bequem durch sichtbares Licht initiiert. Diese direkte Heterocyclensynthese durch intramolekulare C-H-Aminierung von Alkylgruppen stellt eine attraktive Iod-katalysierte

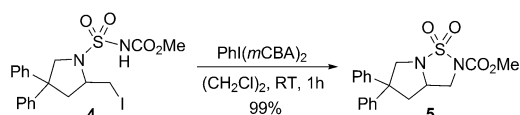
Oxidation dar, bei der es sich um das erste Beispiel einer Hofmann-Löffler-Reaktion mit einer katalytischen Menge an Halogenpromotor handelt. Die Reaktion ist von umfassender Bandbreite und auf primäre, sekundäre und tertiäre Kohlenwasserstoffgruppen anwendbar. Sie ist komplementär zu konventionellen metallkatalysierten Varianten und verdeutlicht das Potenzial der Iodkatalyse als konzeptionelle Alternative.

**Stichwörter:** Aminierungen · C-H-Funktionalisierung · Homogene Katalyse · Iod · Oxidationen

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8287–8291  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8405–8409

- [1] a) M. E. Wolff, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 55–64; b) R. S. Neale, *Synthesis* **1971**, 1–15; c) L. Stella, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 337–350; *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 368–380; d) J. L. Jeffrey, R. Sarpong, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4092–4106.
- [2] a) V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry Preparation, Structure and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, Wiley, West Sussex, **2014**; b) *Hypervalent Iodine Chemistry. Modern Developments in Organic Synthesis* (Hrsg.: T. Wirth), *Top. Curr. Chem.* **224**, Springer, Berlin, **2003**; c) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178; d) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584; e) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358.
- [3] a) R. Hernández, A. Rivera, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 958–959; b) C. Betancor, J. I. Concepción, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4430–4432; c) P. De Armas, R. Carrau, J. L. Concepción, C. G. Francisco, R. Hernández, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2493–2496; d) R. Carrau, R. Hernández, E. Suárez, C. Betancor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 937–943; e) P. De Armas, C. G. Francisco, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3255–3265; f) R. Fan, D. Pu, F. Wen, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8994–8997.
- [4] a) M. Uyanik, K. Ishihara, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 177–185; b) P. Finkbeiner, B. Nachtsheim, *Synthesis* **2013**, *45*, 979–999; c) S. Minakata, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1172–1182.
- [5] R. Samanta, K. Matcha, A. P. Antonchick, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5769–5804.
- [6] X.-F. Wu, J.-L. Gong, X. Qi, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5807–5817.
- [7] Weitere Details sind in den Hintergrundinformationen bereitgestellt.
- [8] R. Giri, J.-Q. Yu, *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, DOI: 10.1002/047084289X.rn00915 (2008).
- [9] CCDC-1038783 (**2s**), CCDC-1038784 (**2e**), CCDC-1038785 (**3**) und CCDC-1038786 (**2a**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten der Verbindungen **2a**, **2e**, **2s** und **3**. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [10] a) G. Majetich, K. Wheless, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7095–7129; b) W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press London, **1992**.
- [11] a) J. Barluenga, F. González-Bobes, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2556–2558; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2668–2670; b) J. Buddrus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 163–164; *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 175–176.
- [12] Trotz wiederholter Versuche ist es uns bislang nicht gelungen, das Intermediat **D** durch unabhängige Synthese zu erzeugen und zu studieren. Um die Möglichkeit eines Iod(I/III)-Prozesses zu belegen, haben wir ein Intermediat aus unserer früheren Iod-

vermittelten Diaminierung<sup>[13]</sup> verwendet. Verbindung **4** geht so bei RT die Bildung von Diamin **5**<sup>[14]</sup> nur ein, wenn sie mit einem hypervalenten Iodreagens behandelt wird.<sup>[7,15]</sup>



- [13] K. Muñiz, C. H. Hövelmann, E. Campos-Gómez, J. Barluenga, J. M. González, J. Streuff, M. Nieger, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 776–788.
- [14] P. Chávez, J. Kirsch, C. H. Hövelmann, J. Streuff, E. C. Escudero, M. Martínez, E. Martin, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2375–2382.
- [15] Für verwandte Alkyl-Stickstoff-Bindungsknüpungen mit Iod-(III)-Reagentien: a) P. Mizar, A. Laverny, M. El-Sherbini, U. Farid, M. Brown, F. Malmedy, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9910–9913; b) J. A. Souto, C. Martínez, I. Velilla, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1324–1328; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1363–1367; c) U. Farid, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3462–3465; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3518–3522; d) J. A. Souto, Y. González, A. Iglesias, D. Zian, A. Lishchynskyi, K. Muñiz, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1103–1111; e) C. Röben, J. A. Souto, Y. González, A. Lishchynskyi, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9478–9482; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9650–9654.
- [16] M. Ochiai in *Chemistry of Hypervalent Compounds* (Hrsg.: K. Akiba), Wiley-VCH, New York, **1999**, 359.
- [17] Dies ist ein ungewöhnlicher Fall einer Iod(I/III)-Katalyse, da die Oxidationsreaktion nicht auf dem Iod(III)-Zustand eingeleitet wird. Zur konventionellen Iod(III)-Katalyse, siehe: a) R. D. Richardson, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4402–4404; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4510–4512; b) M. Ochiai, K. Miyamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4229–4239; c) M. Ochiai, *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 12–23; d) T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2009**, 2073–2085; e) M. Uyanik, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2009**, 2086–2099.
- [18] E. J. Corey, W. R. Hertler, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1657–1668.
- [19] a) M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, *328*, 1376–1379; b) M. Uyanik, H. Hayashi, K. Ishihara, *Science* **2014**, *345*, 291–294.
- [20] Die Kombination zweier Katalysezyklen, die auf unterschiedlicher mechanistischer Grundlage verlaufen, stellt eine große Herausforderung dar, da die individuellen Zyklen die jeweiligen Schlüsselintermediate auf unterschiedlichen Reaktionswegen bereitstellen und verbrauchen. Siehe zum Beispiel: a) Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437–440; b) J. C. Tellis, D. N. Primer, G. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433–436; c) G. C. Lloyd-Jones, L. T. Ball, *Science* **2014**, *345*, 381–382.
- [21] E. Reyes, U. Uria, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9461–9484.
- [22] A. Steven, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5488–5508; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5584–5605.
- [23] Vollständige Zersetzung wurde bei der Reaktion von **1a** unter konventionellen Hofmann-Löffler-Bedingungen (NBS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 120–140°C) beobachtet.

Eingegangen am 5. Februar 2015,  
veränderte Fassung am 20. März 2015  
Online veröffentlicht am 28. Mai 2015