



A Journal of the Gesellschaft Deutscher Chemiker

Angewandte Chemie

GDCh

International Edition

www.angewandte.org

Accepted Article

Title: The “Green” Electrochemical Synthesis of Periodate

Authors: Siegfried R Waldvogel, Sebastian Arndt, Dominik Weis, and Kai Donsbach

This manuscript has been accepted after peer review and appears as an Accepted Article online prior to editing, proofing, and formal publication of the final Version of Record (VoR). This work is currently citable by using the Digital Object Identifier (DOI) given below. The VoR will be published online in Early View as soon as possible and may be different to this Accepted Article as a result of editing. Readers should obtain the VoR from the journal website shown below when it is published to ensure accuracy of information. The authors are responsible for the content of this Accepted Article.

To be cited as: *Angew. Chem. Int. Ed.* 10.1002/anie.202002717
Angew. Chem. 10.1002/ange.202002717

Link to VoR: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.202002717>
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.202002717>

The “Green” Electrochemical Synthesis of Periodate

Sebastian Arndt,^[a] Dominik Weis,^[a] Kai Donsbach,^[b] Siegfried R. Waldvogel^{*,[a]}

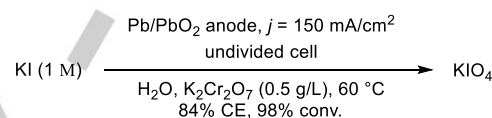
Abstract: High-grade periodate is relatively expensive, but is required for many sensitive applications such as the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs). These high costs originate from using lead dioxide anodes in contemporary electrochemical methods and from expensive starting materials employed. A direct and cost-efficient electrochemical synthesis of periodate from iodide as less costly and easily available starting material is reported. The oxidation is conducted at boron-doped diamond anodes, which are durable, metal-free and non-toxic. The avoidance of lead dioxide ultimately diminishes the costs for purification and quality assurance. The electrolytic process was optimized by statistical methods and was scaled-up in an electrolysis flow cell that enhanced the space-time yields by a cyclization protocol. An LC-PDA analytical protocol was established enabling simple quantification of iodide, iodate, and periodate simultaneously in a remarkable precision.

Periodate has emerged as an important oxidizer in organic synthesis.^[1] It is used in the Malaprade oxidation for the cleavage of vicinal glycols, and as a primary oxidant in OsO₄- or RuO₄-catalyzed transformations, such as in the Lemieux-Johnson oxidation.^[2] More recently, it has been used for difficult iodinations of alkenes or arenes,^[3] for the preparation of aryl boronic acids,^[4] and for the cleavage of allyl protecting groups.^[5] It was also used in the synthesis of *N*-protected α - and β -amino acids,^[6] as well as vinyl sulfones.^[7] Therefore, periodate enables a rich chemistry in the field of API synthesis.^[8]

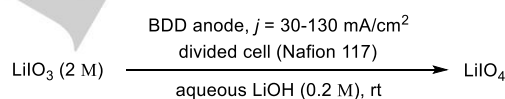
Unfortunately, periodate is expensive and less readily available, which impedes most technical applications. Ph.Eur.-grade periodate is not available and BioUltra-grade involves costs of approximately 274 € per mole. Periodate in lower quality is indeed less costly and more available (109 € per mole, ACS), but might be contaminated with highly toxic metal traces that are strongly regulated for pharmaceuticals.^[9] The high costs can be attributed to the purification protocols. Periodate is mostly generated electrochemically, which is the method of lowest costs and environmental impact, and which is considered as inherently safe.^[10] The regeneration of hypervalent iodine reagents can be achieved electrochemically and represents a hot topic.^[11] However, lead dioxide is generally used as anode, due to electrocatalytic effects and a high overpotential for the oxygen evolution in aqueous media.^[12] It is known to disintegrate slowly during electrolysis which causes contaminations.^[13] The mass loss of the anodes is up to 2.5 g/Ah; and even the loss of particles was reported.^[14,15] The toxicity of lead is unacceptable for regulated products, and the removal is cumbersome and

economically prohibitive. Thus, the utilization of lead-related anodes for such purposes increase the costs for purification, quality assurance, anode maintenance, and idle time.^[16] Alternative anode materials, such as platinum, nickel, manganese, titanium, graphite, oxides of ruthenium or iridium have been investigated, but showed poorer performance and inferior durability in general.^[17-19] Further drawbacks are the use of toxic additives or expensive starting materials. In the most advanced synthetic access, periodate is directly generated from iodide, which is currently the commercial supply at lowest molar costs in high quality (Scheme 1a).^[20] However, the undivided cell necessitated the use of highly toxic anti-reducing agents.^[21] Further electrochemical syntheses of periodate are known starting from iodine,^[14,15] or iodate.^[17,22,23] However, iodate is more than twice as expensive as iodide and iodine is difficult to handle on a technical scale.

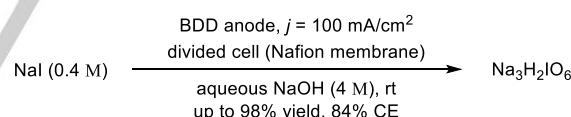
(a) Kim and Nam, 1974:



(b) Janssen *et al.*, 2001:



(c) This work:



Scheme 1: Electrochemical synthesis of periodate. (BDD = boron-doped diamond; CE = current efficiency; conv. = conversion).

The research for innovative electrode materials in last decades has resulted in boron-doped diamond (BDD) anodes, which exhibit strongly improved properties.^[24] BDD is sustainable since it can be made from methane and it has a similar overpotential, but a superior durability than PbO₂.^[25] The favorable overpotential of BDD anodes was confirmed by Janssen and coworkers for the oxidation of iodate to periodate and indeed a similar current efficiency was achieved (Scheme 1b).^[26,27] For solubility reasons, however, mostly lithium iodate was studied and yields, analytical data, and scale have not been reported. Lithium salts are extremely expensive and therefore non-practical. Another study on BDD electrodes was published for the oxidation of chloride to perchlorate – a process related to the iodide oxidation (Scheme 1c). However, only a low current efficiency of 65% was obtained as a result of the high current density of $j = 760 \text{ mA cm}^{-2}$.^[28] This approach is not applicable, since a low pH was used, in which the electrochemical oxidation is less favored based on the oxidation potentials. Furthermore, iodine will precipitate, which lowers the

[a] Prof. S. R. Waldvogel, Dr. S. Arndt, D. Weis
Department of Chemistry
Johannes Gutenberg University Mainz
Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz, Germany
E-mail: waldvogel@uni-mainz.de
Homepage: <https://www.aks.w.uni-mainz.de>

[b] Dr. K. Donsbach
PharmaZell GmbH
Hochstrass-Süd 7, 83064 Raubling, Germany

Supporting information for this article is given via a link at the end of the document.

yield and current efficiency due to evaporation and deposition on the anode.^[29]

For this reason, we developed a clean and cost-efficient periodate synthesis at BDD. Common alkali iodides were used as commercial source and alkaline conditions were chosen to favor a high current efficiency and the solubility of iodine. The use of toxic anti-reducing agents was avoided by using a Nafion membrane. Ultimately, the process was scaled-up into a flow electrolysis.

Preliminarily, a quantification method for iodate and periodate was developed due to inaccurate iodometry protocols available. In literature, iodate and periodate were analyzed by iodometry or comparative methods with arsenic compounds. Unfortunately, the exact protocols have not been reported.^[18,20,27] We tested the standard protocol for iodometry and Belcher's approach for a sequential determination of iodate and periodate, but only found low accuracy and precision in both methods.^[30] For this reason, we established a protocol for liquid chromatography photodiode array (LC-PDA), since the UV-Vis activity of periodate is known in literature.^[31] Periodate, iodate and iodide were isocratically separable in less than 2 min on a stationary reversed phase. The anions were detected photometrically and the concentrations of iodate and periodate were quantified by external calibration in high accuracy and precision (Fig. 1).

We initiated our research with cyclic voltammetry, which suggested a hydroxyl radical based mechanism, which is well known for BDD anodes.^[32] The first electrolysis was carried out in a divided batch-type cell made of Teflon equipped with a Nafion membrane, a stainless-steel cathode (EN1.4401; AISI/ASTM), and a commercial BDD anode. Caustic soda ($C = 1$ M) was used as both, strong electrolyte and base. NaI was added to the anodic compartment. The electrolysis was conducted at a low current density of $j = 3.3$ mA/cm² and an applied charge of $Q = 9$ F. After electrolysis, a yellowish color of the solution was observed in the anodic compartment and a white precipitate was formed assumed to consist of iodate and/or periodate as sodium hydroxide adduct or *para*-periodate ($\text{Na}_3\text{H}_2\text{IO}_6$), respectively.^[33] The reaction mixture was acidified with aqueous NaHSO_4 to dissolve solids, and to convert *para*- into *meta*- and *ortho*-periodate. The diluted solution was then analyzed by LC-PDA and to our delight, we found the quantitative conversion of the iodide to iodate and periodate, which we considered as a good starting point for investigations (Table 1, Entry 1).

Optimizations were done by a statistical approach also referred to as Design of Experiments (DoE).^[34] The screenings investigated the concentrations of hydroxide $C(\text{NaOH})$ and iodide $C(\text{NaI})$ in the range from 1 M to 3 M and from 0.11 M to 0.55 M, respectively.^[35] The current density j was screened from 20 mA/cm² to 100 mA/cm² and the applied charge Q from 9 F to 12 F (Table 1). After electrolysis, the anodic reaction mixtures often showed a pale yellow color, and a white precipitate was formed. The formation of iodine was observed as a brown-violet solid precipitating upon acidification with NaHSO_4 due to comproportionation. That is the case when the total yield was low (Entry 2). Best results were obtained for molarities of $C(\text{NaOH}) = 3$ M and $C(\text{NaI}) = 0.33$ M; roughly a ratio of 10:1. Such experiments reproducibly yielded around 90% of periodate (Entries 3-6). Higher concentrations of NaI in relation to NaOH resulted in < 29% yield (Entry 7) and worst results were obtained

for small hydroxide concentrations below 3 M with an modest periodate yield of 10% (Entries 8, 9). The statistical interpretation confirmed a significant main effect for $C(\text{NaOH})$ onto the yield, while $C(\text{NaI})$, j and Q had only a low level of significance. The interaction chart indicated two-factor interactions between $C(\text{NaOH})$ and $C(\text{NaI})$, and between j and Q . Additionally, the current density was further screened until $j = 300$ mA/cm², which corresponds to shorter electrolysis times. However, higher j led to a significant evaporation of iodine due to heat generation, while having no significant positive main effect. The optimized electrolysis conditions were tested with graphite, glassy carbon, nickel, platinum, lead, and lead dioxide anodes, but only a periodate yield of maximum 58% was reached for the lead dioxide. All electrodes beside nickel and platinum corroded severely, confirming that BDD anodes are clearly superior. We did not observe any surface abrasion on BDD during the entire study. The process was also feasible for other iodide sources, i.e. LiI, KI, CsI, RbI, CuI, and ZnI_2 , although lower yields were obtained.

Next, a flow process was pursued for scale-up. Based on optimization results in batch, the flow electrolysis was tested and optimized using a 12-cm² flow cell made of Teflon in cycling mode.^[21,36] BDD was used as anode and stainless steel as cathode.

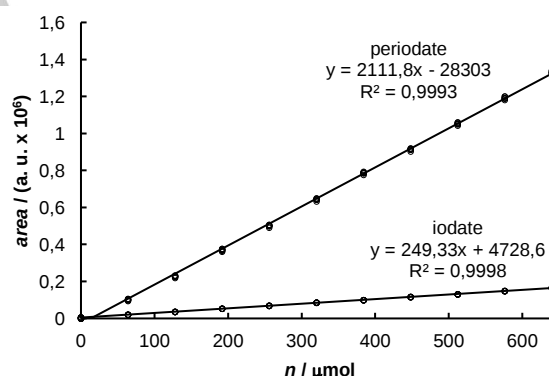


Figure 1. Calibration lines for the liquid chromatography – photodiode array (LC-PDA) analysis.

Table 1. DoE optimization of the batch electrolysis (selected results, for more details see Tables S5-8 in SI).

BDD (3 cm ²) stainless steel Q = 9-12 F, j = 3.3-100 mA/cm ² divided batch-type cell (Nafion)					NaIO ₃ + Na ₃ H ₂ IO ₆		
NaI (0.11-0.55 M)		NaOH (1-3 M in H ₂ O, 2 x 6 mL, rt)			LC-PDA Yields [%]		
Entry	j [mA/cm ²]	Q [F]	C(NaOH) [M]	C(NaI) [M]	IO ₃ ⁻	IO ₄ ⁻	Σ
1	3.3	9	1	0.11	84	13	97
2	60	10.5	2	0.22	37	25	62
3	100	9	3	0.33	6	87	93
4	100	9	3	0.33	8	90	98
5	100	9	3	0.33	10	89	99
6	100	9	3	0.33	11	87	98
7	100	9	3	0.55	66	29	95
8	100	9	2	0.55	79	10	89
9	100	9	1	0.33	75	10	85

BDD = boron-doped diamond, Q = applied charge, j = current density, LC-PDA = liquid chromatography – photodiode array.

Table 2. DoE optimization of the flow electrolysis (selected results, for more details see Tables S10-14 in SI).

BDD (12 cm²) || stainless steel
 $Q = 9\text{--}12\text{ F}$, $j = 90\text{--}110\text{ mA/cm}^2$
 divided flow-electrolysis cell (Nafion),
 $fr = 3\text{--}7.5\text{ L/h}$

NaI (0.1–0.3 M) $\xrightarrow{\text{NaOH (1–3 M in H}_2\text{O, 2 x 25 mL), rt}}$ NaIO₃ + Na₃H₂IO₆

Entry	C(NaOH) [M]	C(NaI) [M]	LC-PDA Yields [%]		
			IO ₃ ⁻	IO ₄ ⁻	Σ
1	3	0.1	10	90	100
2	5	0.3	8	91	99
3	5	0.3	7	91	98
4	5	0.3	7	93	100
5	4	0.4	6	94	100
6	1	0.3	69	19	88

BDD = boron-doped diamond, Q = applied charge, j = current density, fr = flow rate, LC-PDA = liquid chromatography – photodiode array.

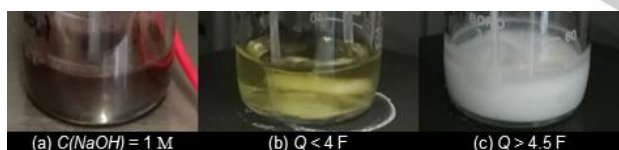
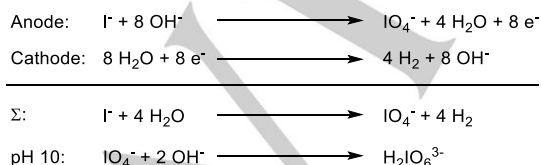
Table 3. Scale-up (selected results, for more details see Tables S15-17 in SI).

BDD (37 cm², 48 cm²) || stainless steel
 $Q = 10\text{ F}$, $j = 100\text{--}1892\text{ mA/cm}^2$
 divided flow-electrolysis cell (Nafion),
 $fr = 7.5\text{ L h}^{-1}$

NaI (0.4 M) $\xrightarrow{\text{NaOH (4 M in H}_2\text{O, 100–1000 mL), rt}}$ NaIO₃ + Na₃H₂IO₆

Entry	a [cm ²]	V [mL]	j [mA/cm ²]	LC-PDA Yields [%]		
				IO ₃ ⁻	IO ₄ ⁻	Σ
1	37	100	100	47	24	71
2	37	100	541	24	73	97
3	37	100	1892	31	63	94
4	48	100	100	6	80	86
5	48	100	500	21	80	101
6	48	250	500	5	73	78
7	48	500	500	3	63	66
8	48	1000	500	4	86	90

BDD = boron-doped diamond, Q = applied charge, j = current density, fr = flow rate, LC-PDA = liquid chromatography – photodiode array, a = anode-surface area.

**Figure 2a-c.** Reaction mixtures from flow electrolysis. (a) Low hydroxide concentration caused iodine precipitation; (b, c) mixtures with sufficient hydroxide concentration ($C(\text{NaOH}) = 3\text{ M}$) in chronological order.**Scheme 2:** Half-cell reactions at the anode and cathode, and the double salt formation of *meta*-periodate (IO₄⁻) to *para*-periodate (H₂IO₆³⁻). Negative charges are balanced out by Na⁺, which are omitted for clarity.

The cell was divided by Nafion and both electrolytes ($V = 25\text{ mL}$) were pumped in two independent cycles.

The optimization investigated the hydroxide and the iodide concentrations, the current density, the applied charge, and the flow rate. During electrolysis, the anodic solution had a pale

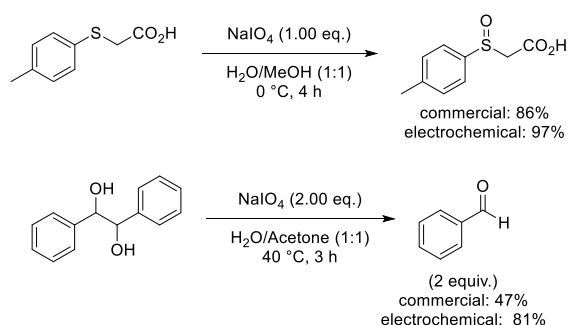
yellow color that vanished at around 4.5 F, while a white solid precipitated and formed a suspension while stirring (Fig. 2b,c). Hereby, the terminal voltage increased from ~5.5 V to ~6.5 V. With low molarities of NaOH, I₂ precipitated as brown-violet solid (Fig. 2a). After electrolysis, the flow system was rinsed with aqueous NaHSO₄ and water, and the resulting solution was analyzed by LC-PDA. As in accordance with the batch optimization, best yields were obtained for molar base-to-iodide ratios $\geq 10:1$ (Table 2, Entries 1-4), wherein the highest periodate yield of 94% was obtained for the concentration ratio of 4:0.4 M/M (Entry 5). Variations, again, led to diminished yields of 19% (Entry 6) and higher applied charges were not able to drive the reaction to completion. In the statistical interpretation, large positive main effects and two-factor interactions were observed for the concentrations of NaOH and NaI, and the flow rate, while the current density and the applied charge had only small main effects. Beside the concentration ratio, optimal conditions in flow were found at a current density of $j = 100\text{ mA cm}^{-2}$, an applied charge of $Q = 9\text{ F}$ and a fast flow rate of $fr = 7.5\text{ L/h}$.

The optimal NaI/NaOH ratio of 1:10 can be rationalized by the reactions in the individual half-cells (Scheme 2). In theory, 8 equivalents (eq.) of NaOH are consumed in the anodic compartment as part of the oxidation. In the cathodic compartment, 8 eq. of NaOH are generated as part of the reduction. Another 2 eq. of NaOH are consumed to form the double salt. For the maximum yield at 0.4:4 M/M NaI/NaOH, kinetic effects are hypothesized.

The flow electrolysis was scaled-up with respect to the anode surface, the current density, and the amount of substance. A commercial electrolysis cell made of stainless steel was investigated first, having an anode surface of 37 cm². The standard conditions and higher current densities were tested in the range from 100-1892 mA/cm², but periodate was only yielded in 24-65% (3.7-70 A, Table 3, Entries 1-3). We observed slight corrosion of the stainless steel encasing at sites exposed to the anolyte and hypothesized an metal-induced decay of periodate to O₂.^[37] Another explanation could be the larger gap in the anodic compartment leading to higher cell resistance and energy loss due to an increased heat generation. Significantly higher and more reproducible yields were obtained with the 48-cm² cell made of Teflon.^[38] Periodate was yielded in up to 83% in the screening of the current density (Entries 4, 5), which improved slightly to 86% when the volume was increased 10-fold (Entries 6-8). The determined yield corresponded to a mass of 101 g *para*-periodate.

After electrolysis, the *para*-periodate was isolated by simple filtration and was obtained in 90% yield with a quality of 97% periodate by LC-PDA. It was converted to *meta*-periodate in an acidic recrystallization according to literature procedures.^[21,37] The solution was acidified to pH 1-2 with concentrated nitric acid and was concentrated at elevated temperatures until crystallization started. The mixture was allowed to cool to room temperature and the formed crystals were filtered off. The *meta*-periodate was obtained in 71% yield, however, containing traces of sulfate (Fig. S16 in SI). The identity of the prepared periodate was confirmed by IR analysis. Commercial *meta*-periodate was converted with 2 eq. of NaOH to yield *para*-periodate and was isolated as above. Both, *meta*- and *para*-periodate, were analyzed by infrared spectroscopy, and the spectra were compared to those of the corresponding

commercially derived materials (Fig. S16 in SI), being in good accordance with the Bio-Rad database.^[40] Furthermore, the electrochemically synthesized *meta*-periodate was tested in the sulfide and the Malaprade oxidation (Scheme 3). This performance was also compared to commercial *meta*-periodate.^[41] In both oxidations, full conversion was achieved with both, the synthesized and the commercial *meta*-periodate, confirming the high quality of the periodate generated by this electrochemical method.



Scheme 3: Synthetic confirmation of the electrochemically synthesized *meta*-periodate. Yields were determined by ¹H NMR spectroscopy versus caffeine as internal standard. All reactions showed full conversion of the starting material.

In summary, the direct electrochemical synthesis of periodate from common iodides has been established at a BDD anode. The conventional use of non-durable metal-based electrodes, in particular lead dioxide, was hereby avoided, which prevents contamination and enables the use of periodate in sensitive applications. In contrast to previous reports, the total number of synthetic steps was reduced by starting from iodide, therefore allowing a simple, robust and cost-efficient synthesis. The conditions have been optimized by statistical experiments where the optimal stoichiometry of hydroxide to iodide was determined to 10:1. The current density had only a small effect on the yield allowing the application of low current densities below 500 mA/cm². At such, the heat generation is moderate, which contributes to an energy efficient process and a yield of 94%. The synthesis was scaled-up to 100 g *para*-periodate in a flow-electrolysis cell enhancing the space-time yields in a cyclization protocol. This electrochemical approach will propel periodate to a more used oxidizer in several fields wherein toxic heavy metals are considered to be critical. Furthermore, a novel analysis method was developed based on high performance liquid chromatography, which enables the time- and material-efficient determination of periodate along with iodate and iodine. This method will accelerate the future research in the field of hypervalent iodic species.

Acknowledgements

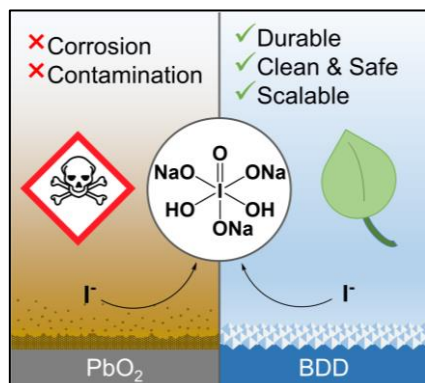
Funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation in frame of FOR 2982 - UNDODE Wa1276/23-1).

Keywords: Oxidation • Electrolysis • Synthesis • Periodate • Boron-doped diamond

- [1] a) A. Sudalai, A. Khenkin, R. Neumann, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4374–4394; b) P. L. Fuchs, A. B. Charette, T. Rovis, J. W. Bode, *Essential Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, Weinheim, **2016**.
- [2] a) M. Abdel-Akher, F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1718–1721; b) E. L. Jackson, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 959–960; c) B. Sklarz, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1967**, *21*, 3; d) M. Zhou, R. H. Crabtree, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1875–1884; e) B. Plietker, *Synthesis* **2005**, 2453–2472.
- [3] a) L. Kraszkiewicz, M. Sosnowski, L. Skulski, *Synthesis* **2006**, 1195–1199; b) P. Chouthaiwale, P. Karabal, G. Suryavanshi, A. Sudalai, *Synthesis* **2010**, 3879–3882.
- [4] J. M. Murphy, C. C. Tzschucke, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 757–760.
- [5] P. I. Kitov, D. R. Bundle, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2835–2838.
- [6] a) Y. K. Chen, A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225–12231; b) C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, M. Kelso, E. Gómez-Bengoa, J. M. García, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188–9189; c) K. Juhl, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420–2421.
- [7] a) B. Das, M. Lingaiah, K. Damodar, N. Bhunia, *Synthesis* **2011**, 2941–2944; b) J. M. Smith, J. A. Dixon, J. N. deGruyter, P. S. Baran, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2256–2264.
- [8] a) K. Satyanarayana, K. Srinivas, V. Himabindu, G. M. Reddy, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 842–845; b) X. Wang, Y. Zeng, L. Sheng, P. Larson, X. Liu, X. Zou, S. Wang, K. Guo, C. Ma, G. Zhang et al., *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2305–2332; c) S. Zhou, Y. Jia, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3416–3418; d) X. Gao, S. K. Woo, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4223–4226; e) F. Bihelovic, R. N. Saicic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5687–5691; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5785–5789.
- [9] Molar costs were calculated based on the best price offers from Sigma Aldrich/Merck KGaA. <https://www.sigmaaldrich.com/germany.html>, **2019**.
- [10] a) J. Röckl, D. Pollok, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 45–61; b) A. Wiebe, T. Gieshoff, S. Möhle, E. Rodrigo, M. Zirbes, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5594–5619; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5694–5721; c) A. Wiebe, T. Gieshoff, S. Möhle, E. Rodrigo, M. Zirbes, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6018–6041; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5694–5721; d) S. R. Waldvogel, S. Lips, M. Selt, B. Riehl, C. J. Kampf, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6706–6765.
- [11] a) R. Francke, *Curr. Opin. Electrochem.* **2019**, *15*, 83–88; b) J. D. Haupt, M. Berger, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 242–245; c) J. D. Herszman, M. Berger, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 19, 7893–7896; d) R. Möckel, E. Babaoglu, G. Hilt, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15781–15785; e) M. Elsherbini, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13399–13407; f) M. Elsherbini, B. Winterson, H. Alharbi, A. A. Folgueiras, A. C. Génot, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9811–9815; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 9916–9920.
- [12] a) Y. Xia, Q. Dai, J. Chen, *J. Electroanal. Chem.* **2015**, *744*, 117–125; b) J. K. Kim, B. S. Choi, C. W. Nam, *Kongop Hwahak* **1996**, *7*, 1105–1114.
- [13] a) Y.-s. Wang, F. Yang, Z.-h. Liu, L. Yuan, G. Li, *Catal. Commun.* **2015**, *67*, 49–53; b) A. Mukimin, H. Vistanty, N. Zen, *Chem. Eng. J.* **2015**, *259*, 430–437.
- [14] Y. Aiya, S. Fujii, K. Sugino, K. Shirai, *J. Electrochem. Soc.* **1962**, *109*, 419–424.
- [15] C. L. Mehlretter, US2830941A, **1958**.
- [16] a) European Medicines Agency, ICH guideline Q3D (R1) on elemental impurities, can be found under <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>, **2019**; b) D. R. Abernethy, A. J. Destefano, T. L. Cecil, K. Zaidi, R. L. Williams, *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 750–755.
- [17] A. Hickling, S. H. Richards, *J. Chem. Soc.* **1940**, 256–264.
- [18] E. Müller, *Z. Elektrochem.* **1901**, *38*, 509–517.
- [19] a) E. Müller, *Z. Elektrochem.* **1904**, *4*, 51–68; b) D. Kong, P. Wan, Y. Chen, Z. U. I. H. Khan, Y. Tang, *Int. J. Electrochem. Sci.* **2015**, *6422*–6432; c) Y. Gan, B. Yao, W. Zhang, H. Huang, Y. Xia, J. Zhang, C. Liang, X. He, CN 110158112, **2019**.
- [20] C. W. Nam, H. J. Kim, *J. Korean Chem. Soc.* **1974**, *18*, 373–380.
- [21] K. Hirakata, M. Mochizuki, H. Kanai, R. Itai, US4687565A, **1987**.
- [22] H. H. Willard, R. R. Ralston, *Trans. Electrochem. Soc.* **1932**, *62*, 239–254.
- [23] a) C. W. Nam, H. J. Kim, *J. Korean Chem. Soc.* **1971**, *15*, 324–329.
- [24] a) S. R. Waldvogel, S. Mentizi, A. Kirste, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 1–31; b) N. Yang, S. Yu, J. V. Macpherson, Y. Einaga, H. Zhao, G.

- Zhao, G. M. Swain, X. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 157–204; c) S. Lips, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 1649–1660.
- [25] a) J. H. T. Luong, K. B. Male, J. D. Glennon, *The Analyst* **2009**, *134*, 1965–1979; b) Y. Einaga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *91*, 1752–1762; c) B. Gleede, T. Yamamoto, K. Nakahara, A. Botz, T. Graßl, R. Neuber, T. Matthée, Y. Einaga, W. Schuhmann, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 2771–2776.
- [26] L. J. J. Janssen, NL1013348C2, **2001**.
- [27] L. J. J. Janssen, M.H.A. Blijlevens, *Electrochim. Acta* **2003**, *48*, 3959–3964.
- [28] T. Lehmann, P. Stenner, DE10258652A1, **2004**.
- [29] a) T. Bejerano, E. Gileadi, *J. Electroanal. Chem.* **1977**, *82*, 209–225.
- [30] a) R. Belcher, A. Townshend, *Anal. Chim. Acta* **1968**, *41*, 395–397; b) H. Hofmann, G. Jander, *Qualitative Analyse*, De Gruyter, München, **2011**; c) I. Z. Al-Zamil, *Anal. Chim. Acta* **1984**, *158*, 383–387.
- [31] G. J. Buist, S. M. Tabatabai, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1979**, *75*, 631.
- [32] a) S. Kasahara, T. Ogoe, N. Ikemiya, T. Yamamoto, K. Natsui, Y. Yokota, R. A. Wong, S. Iizuka, N. Hoshi, Y. Tateyama et al., *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 4980–4986; b) O. Azizi, D. Hubler, G. Schrader, J. Farrell, B. P. Chaplin, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 10582–10590.
- [33] a) A. E. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 2678–2692; b) L. Valkai, G. Peintler, A. K. Horváth, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 11417–11425.
- [34] a) R. Möckel, E. Babaoglu, G. Hilt, *Chemistry* **2018**, *24*, 15781–15785; b) M. Santi, J. Seitz, R. Cicala, T. Hardwick, N. Ahmed, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 16230–16235; c) P. M. Murray, F. Bellany, L. Benhamou, D.-K. Bučar, A. B. Tabor, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2373–2384; d) S. A. Weissman, N. G. Anderson, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1605–1633.
- [35] C. Gütz, B. Klöckner, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 26–32.
- [36] a) D. Pletcher, R. A. Green, R. C. D. Brown, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4573–4591; b) M. Elsherbini, T. Wirth, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3287–3296; c) C. Gütz, M. Bänziger, C. Bucher, T. R. Galvão, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1428–1433; d) C. Gütz, A. Stenglein, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 771–778.
- [37] A. Mills, D. Hazafy, S. Elouali, C. O'Rourke, *J. Mater. Chem. A* **2016**, *4*, 2863–2872.
- [38] B. Gleede, M. Selt, C. Gütz, A. Stenglein, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2019**, in press. DOI: 10.1021/acs.oprd.9b00451.
- [39] C. L. Mehlretter, C. S. Wise, US2989371A, **1961**.
- [40] Infrared spectral data were obtained from the Bio-Rad/Sadtler IR Data Collection, Bio-Rad Laboratories, Philadelphia, PA (US) and can be found under <https://spectrabase.com>. Spectrum ID (meta-periodate): 3ZPsHGmepSu, Spectrum ID (para-periodate): GtfOwBZh0NM.
- [41] a) F. Ruff, A. Fábán, Ö. Farkas, Á. Kucsman, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 2102–2111; b) N. J. Leonard, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 282–284.

Entry for the Table of Contents



A process to periodate was established at boron-doped diamond (BDD) anodes, which in contrast to lead dioxide anodes are sustainable and durable. Toxic contaminations are hereby prevented ultimately reducing the cost for the purification protocol. This opens the door for a broad application of periodate for sensitive applications, such as API synthesis.

Die “grüne” elektrochemische Synthese von Periodat

Sebastian Arndt,^[a] Dominik Weis,^[a] Kai Donsbach,^[b] Siegfried R. Waldvogel^{*,[a]}

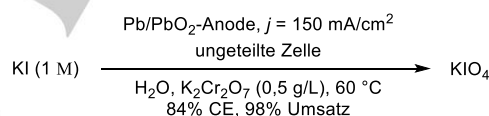
Abstract: Hochreines Periodat ist relativ teuer, wird jedoch für viele anspruchsvolle Anwendungen, wie zur Synthese von Pharmawirkstoffen (API) benötigt. Die hohen Kosten entstehen durch die Verwendung von Bleidioxid-Anoden und durch den Einsatz von teuren Edukten in den zurzeit verfügbaren elektrochemischen Herstellungsmethoden. Eine direkte und kosteneffiziente elektrochemische Synthese von Periodat aus Iodid als kostengünstiges und leicht verfügbares Edukt wird berichtet. Die Oxidation wird an bordotierten Diamantanoden durchgeführt, welche beständig, metallfrei und ungiftig sind. Die Vermeidung von Bleidioxid reduziert letztendlich die Kosten für die Aufreinigung sowie die Qualitätssicherung. Der elektrolytische Prozess wurde in statistischen Versuchsreihen optimiert und in einer elektrochemischen Flusszelle skaliert. Die Raumzeitausbeute konnte durch mehrfaches Durchpumpen erhöht werden. Eine LC-PDA-Analysemethode wurde etabliert, die eine einfache und simultane Quantifizierung von Iodid, Iodat und Periodat in hoher Präzision erlaubt.

Periodat ist ein wichtiges Oxidationsmittel in der organischen Synthese.^[1] Es wird in der Malaprade-Oxidation für die Spaltung von vicinalen Glykolen verwendet. Zudem kommt es als primäres Oxidationsmittel in OsO₄- oder RuO₄-katalysierten Transformationen zum Einsatz, wie z.B. in der Lemieux-Johnson-Oxidation.^[2] In jüngerer Zeit wurde es für schwierige Iodierungen von Alkenen oder Arenen,^[3] für die Präparation von Arylboronsäuren^[4] und für die Spaltung von Allylschutzgruppen verwendet.^[5] Es wurde zudem in der Herstellung von *N*-geschützten α - und β -Aminosäuren,^[6] sowie von Vinylsulfonen eingesetzt.^[7] Dadurch ermöglicht Periodat eine reichhaltige Chemie im Bereich der Wirkstoffsynthese.^[8]

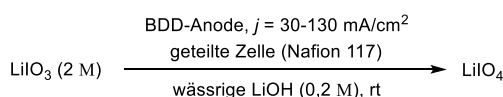
Leider ist Periodat teuer und schlecht verfügbar, was die technische Anwendung erschwert. Ph.-Eur.-Periodat ist nicht verfügbar und Periodat in BioUltra-Qualität kostet um die 274 € pro Mol. Periodat in niedrigerer Qualität ist zwar günstiger und leichter verfügbar (109 € pro Mol), könnte jedoch Spuren von hochgiftigen Metallen enthalten, welche für Pharmazeutika stark reguliert sind.^[9] Die hohen Kosten können auf den Reinigungsprozess zurückgeführt werden. Periodat wird überwiegend elektrochemisch hergestellt, was die günstigste, umweltfreundlichste und sicherste Methode darstellt.^[10] Die Regeneration von hypervalenten Iodverbindungen kann ebenfalls elektrochemisch erreicht werden und ist ein aktuelles Forschungsgebiet.^[11] Jedoch werden generell Bleidioxid-Anoden, aufgrund der elektrokatalytischer Effekte und des großen

Überpotentials für die Sauerstoffentwicklung in wässrigem Medium verwendet.^[12] Bleidioxid ist dafür bekannt sich während der Elektrolyse aufzulösen und Kontaminationen zu verursachen.^[13] Dabei wurden Masseverluste bis zu 2,5 g/Ah, aber auch die Freisetzung von Partikeln berichtet.^[14,15] Die Toxizität von Blei ist inakzeptabel für streng regulierte Anwendungen und die Entfernung ist aufwendig sowie unrentabel. Daher erhöht die Verwendung von Blei-Anoden die Kosten für die Aufreinigung, Qualitätssicherung, Anodenwartung und Ausfallzeiten.^[16] Alternative Anodenmaterialien, wie Platin, Nickel, Mangan, Titan, Graphit, und die Oxide des Rutheniums sowie Iridiums wurden zwar untersucht, zeigten jedoch allgemein eine niedrigere Effizienz und eine schlechtere Beständigkeit.^[17-19] Weitere Nachteile sind die Verwendung von giftigen Additiven oder teuren Edukten. In der bislang fortschrittlichsten, synthetischen Methode wird Periodat aus Iodid direkt erzeugt, was den günstigsten und qualitativ hochwertigsten kommerziellen Zugang darstellt (Schema 1a).^[20] Allerdings kam durch die ungeteilte Zelle ein hoch-giftiges Antireduktionsmittel zum Einsatz.^[21] Weitere elektrochemische Synthesen ausgehend von Iod^[14,15] oder Iodat^[17,22,23] sind bekannt. Iodat kostet jedoch mehr als das Doppelte und Iod ist im technischen Maßstab schwierig zu handhaben.

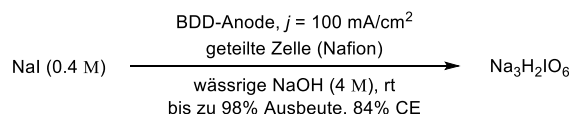
(a) Kim und Nam, 1974:



(b) Janssen et al., 2001:



(c) Diese Arbeit:



Schema 1: Elektrochemische Synthese von Periodat. (BDD = bordotierter Diamant; CE = Stromausbeute).

Die Forschung nach innovativen Elektrodenmaterialien führte zur Entdeckung von bordotierten Diamantelektroden. Diese weisen stark verbesserte Eigenschaften auf und können nachhaltig aus Methan hergestellt werden.^[24] Zudem weist BDD eine ähnliches Überspannung wie Blei auf, besitzt jedoch eine wesentlich höhere Stabilität.^[25] Die günstige Überspannung von BDD konnte von Janssen und Mitarbeiter für die Oxidation von Iodat zu Periodat bestätigt und eine ähnliche Stromausbeute erreicht werden (Schema 1b).^[26,27] Aus Löslichkeitsgründen wurde jedoch dort hauptsächlich Lithiumiodat untersucht und Ausbeuten, analytische Daten sowie eingesetzte Mengen wurden nicht berichtet. Lithium-Salze sind extrem teuer und daher für die technische Anwendung ungeeignet. Eine weitere

[a] Prof. S. R. Waldvogel, Dr. S. Arndt, D. Weis
Department of Chemistry
Johannes Gutenberg University Mainz
Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz, Germany
E-mail: waldvogel@uni-mainz.de
Homepage: <https://www.aksw.uni-mainz.de>

[b] Dr. K. Donsbach
PharmaZell GmbH
Hochstrass-Süd 7, 83064 Raubling, Germany

Supporting information for this article is given via a link at the end of the document.

Studie mit BDD-Anoden wurde für die Oxidation von Chlorat zu Perchlorat publiziert – ein verwandter Prozess zur Iodid-Oxidation (Schema 1c). Jedoch wurde nur eine moderate Stromausbeute von 65% als Ergebnis der erhöhten Stromdichte von $j = 760 \text{ mA cm}^{-2}$ erhalten.^[28] Dieser Ansatz ist ungünstig, da ein niedriger pH-Wert verwendet wurde, bei dem die Oxidation basierend auf den Oxidationspotentialen schwieriger ist. Zudem fällt bei niedrigem pH-Wert Iod aus, das die (Strom-)Ausbeute durch das Verdampfen und durch Ablagerungen auf der Anode verringert.^[29]

Aus diesem Grund wurde versucht, eine saubere und kosteneffiziente Synthese von Periodat an BDD-Anoden zu entwickeln. Gewöhnliche Alkaliiodide wurden als kommerzielle Quelle verwendet und basische Bedingungen wurden gewählt, um eine hohe Stromausbeute zu erhalten aber auch um die Löslichkeit von Iod zu begünstigen. Die Verwendung von giftigen Antireduktionsmitteln konnte durch die Verwendung einer Nafion-Membran vermieden werden. Nach der Methodenentwicklung wurde der Prozess in einer Flusselektrolysezelle hochskaliert.

Zunächst wurde eine Quantifizierungsmethode für Iodat und Periodat entwickelt, da die verfügbaren Verfahren für die Iodometrie ungenaue Ergebnisse lieferten. In der Literatur wurden Iodat und Periodat mittels Iodometrie oder vergleichbaren Methoden mit Arsenreagenzien analysiert. Die exakten Vorgehensweisen wurden leider nicht berichtet.^[18,20,27] Wir testeten die Standardvorschriften für die Iodometrie und den Ansatz nach Belcher für die sequentielle Bestimmung von Iodat und Periodat. Wir erhielten jedoch in beiden Methoden nur eine geringe Genauigkeit und Präzision.^[30] Aus diesem Grund wurde eine Analysenmethode basierend auf einer Kombination aus Flüssigkeitschromatographie und einem Photodiodenarraydetektor (LC-PDA) etabliert. Die UV/Vis-Aktivität des Periodats wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[31] Periodat, Iodat und Iodid konnten auf einer inversen stationären Phase in weniger als 2 min isokratisch getrennt werden. Die Anionen wurden dann photometrisch detektiert und die Konzentrationen von Iodat sowie Periodat wurden durch eine externe Kalibrierung mit hoher Genauigkeit und Präzision bestimmt (Abb. 1).

Im Vorfeld wurden cyclovoltammetrische Messungen durchgeführt, welche auf einen Hydroxylradikal-basierten Mechanismus hindeuteten und welcher für BDD-Anoden bekannt ist.^[32] Die erste Elektrolyse wurde in einer geteilten Topfelektrolysezelle aus Teflon durchgeführt, welche mit einer Nafion-Membran, einer Edelstahl-Kathode (EN1.4401; AISI/ASTM) und einer kommerziellen BDD-Anode ausgestattet war. Natronlauge ($C = 1 \text{ M}$) wurde als starker Elektrolyt sowie als Base verwendet. NaI wurde in den Anodenraum gegeben und die Elektrolyse wurde bei einer niedrigen Stromdichte von $j = 3,3 \text{ mA/cm}^2$ sowie einer Ladungsmenge von $Q = 9 \text{ F}$ durchgeführt. Nach der Elektrolyse wurden eine gelbliche Färbung der Lösung und ein farbloser Niederschlag im Anodenraum beobachtet. Es wurde angenommen, dass es sich hierbei um Iodat und/oder Periodat in Form des Hydroxid-Addukts bzw. um *para*-Periodat ($\text{Na}_3\text{H}_2\text{IO}_6$) handelte.^[33] Das Reaktionsgemisch wurde mit wässriger NaHSO_4 angesäuert, um den *meta* Niederschlag zu lösen und um das *para*- in das - und *ortho*-Periodat zu überführen. Die verdünnte Lösung wurde anschließend mittels LC-PDA analysiert. Es wurde ein quantitativer Umsatz vom Iodid zum Iodat und Periodat

festgestellt, was einen guten Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen darstellte (Tabelle 1, Eintrag 1).

Die Optimierungen wurden in einem statistischen Ansatz durchgeführt, auch bekannt als Design of Experiments (DoE).^[34] In den Versuchsreihen wurden die Hydroxid- $C(\text{NaOH})$ und die Iodid-Konzentrationen $C(\text{NaI})$ im Bereich von 1 - 3 M beziehungsweise von 0,11 - 0,55 M untersucht.^[35] Die Stromdichte j wurde im Bereich von 20 - 100 mA/cm^2 und die applizierte Ladungsmenge Q im Bereich von 9 - 12 F untersucht (Tabelle 1). Das Reaktionsgemisch im Anodenraum zeigte nach der Elektrolyse oft eine gelbliche Färbung und ein farbloser Niederschlag wurde gebildet. Im Falle von niedrigen Ausbeuten wurde die Bildung von Iod als braun-violetter Niederschlag nach der Ansäuerung mit NaHSO_4 beobachtet (Eintrag 2). Die Besten Ergebnisse wurden für Molaritäten von $C(\text{NaOH}) = 3 \text{ M}$ und $C(\text{NaI}) = 0,33 \text{ M}$ erhalten, was ungefähr einem Verhältnis von 10:1 entspricht. Diese Experimente ergaben eine reproduzierbare Ausbeute von etwa 90% an Periodat (Einträge 3-6). Höhere Konzentrationen von NaI im Verhältnis zu NaOH resultierten in Ausbeuten von <29% (Eintrag 7). Die schlechtesten Ergebnisse wurden bei geringen NaOH-Konzentrationen unter 3 M erhalten. Die Periodat-Ausbeuten lagen hier bei 10% (Einträge 8, 9). Die statistische Interpretation bestätigte einen signifikanten Haupteffekt für $C(\text{NaOH})$ auf die Ausbeute, wohingegen $C(\text{NaI})$, j und Q nur eine geringe Signifikanz aufwiesen. Zweifaktor-Wechselwirkungen gab es zwischen $C(\text{NaOH})$ und $C(\text{NaI})$, und zwischen j und Q . Weiterhin wurden höhere Stromdichten bis zu $j = 300 \text{ mA/cm}^2$ untersucht, welche mit einer kürzeren Elektrolysezeit einhergehen. Jedoch führten diese aufgrund der Wärmeentwicklung zu einer stärkeren Verdampfung von Iod, während kein signifikant positiver Haupteffekt beobachtet wurde. Die optimierten Elektrolysebedingungen wurden zum Vergleich mit Anoden aus Graphit, Glaskohlenstoff, Nickel, Platin, Blei, und Bleidioxid getestet, jedoch wurde nur eine maximale Periodat-Ausbeute von 58% mit den Bleidioxid-Anoden erreicht. Alle Anoden außer Nickel und Platin korrodierten stark, was die Überlegenheit von BDD-Anoden unterstreicht. An den BDD-Anoden konnte während der ganzen Studie kein sichtbarer Verschleiß festgestellt werden. Der Prozess verlief auch mit anderen Iodid-Quellen, wie z.B. mit LiI, KI, CsI, RbI, CuI, und ZnI_2 , auch wenn niedrigere Ausbeuten erhalten wurden.

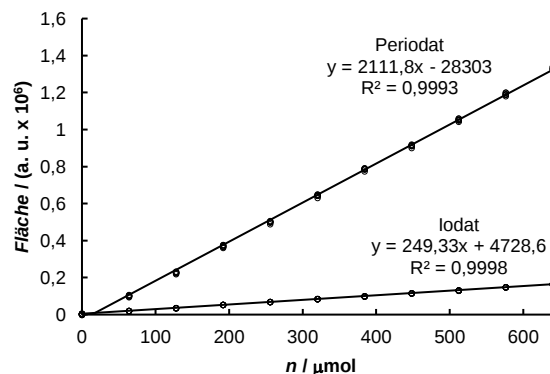


Abbildung 1. Kalibriergerade für die Flüssigkeitschromatographie – Photodiodenarraydetektor-Analyse (LC-PDA).

Tabelle 1. DoE-Optimierung der Topfelektrolysen (ausgewählte Ergebnisse, für weitere Details siehe Tabellen S5-8 in der SI).

BDD (3 cm²) || VA
Q = 9-12 F, j = 3,3-100 mA/cm²
geteilte Topfzelle (Nafion)
NaOH (1-3 M in H₂O, 2 x 6 mL), rt → NaIO₃ + Na₃H₂IO₆

Eintrag	j [mA cm ⁻²]	Q [F]	C(NaOH) [M]	C(NaI) [M]	LC-PDA Ausbeuten [%]		
					IO ₃ ⁻	IO ₄ ⁻	Σ
1	3.3	9	1	0,11	84	13	97
2	60	10,5	2	0,22	37	25	62
3	100	9	3	0,33	6	87	93
4	100	9	3	0,33	8	90	98
5	100	9	3	0,33	10	89	99
6	100	9	3	0,33	11	87	98
7	100	9	3	0,55	66	29	95
8	100	9	2	0,55	79	10	89
9	100	9	1	0,33	75	10	85

BDD = bordotierter Diamant, Q = Ladungsmenge, j = Stromdichte, VA = Edelstahl, LC-PDA = Flüssigkeitschromatographie – Photodiodenarray-detektor, VA = Edelstahl.

Für die Hochskalierung wurde ein Flusselektrolyseprozess angestrebt. Basierend auf den Optimierungsergebnissen der Topfelektrolyse wurde die Flusselektrolyse mit einer 12 cm²-Flusszelle aus Teflon im zyklischen Modus getestet.^[21,36] Eine BDD-Anode und eine Edelstahlkathode wurden verwendet. Die Zelle wurde durch eine Nafion-Membran geteilt und beide Elektrolyte (V = 25 mL) in zwei unabhängigen Kreisläufen gepumpt.

Tabelle 2. DoE-Optimierung der Flusselektrolyse (ausgewählte Ergebnisse, für weitere Details siehe Tabellen S10-14 in der SI).

BDD (12 cm²) || VA
Q = 9-12 F, j = 90-110 mA/cm²
geteilte Flusselektrolysezelle (Nafion),
fr = 3-7,5 L/h → NaIO₃ + Na₃H₂IO₆
NaOH (1-3 M in H₂O, 2 x 25 mL), rt

Eintrag	C(NaOH) [M]	C(NaI) [M]	LC-PDA Ausbeuten [%]		
			IO ₃ ⁻	IO ₄ ⁻	Σ
1	3	0,1	10	90	100
2	5	0,3	8	91	99
3	5	0,3	7	91	98
4	5	0,3	7	93	100
5	4	0,4	6	94	100
6	1	0,3	69	19	88

BDD = bordotierter Diamant, Q = applizierte Ladung, j = Stromdichte, fr = Flussrate, LC-PDA = Flüssigkeitschromatographie – Photodiodenarray-detektor, VA = Edelstahl.

Tabelle 3. Skalierung (ausgewählte Ergebnisse, für weitere Details siehe Tabellen S15-17 in der SI).

BDD (37 cm², 48 cm²) || VA
Q = 10 F, j = 100-1892 mA/cm²
geteilte Flusselektrolysezelle (Nafion),
fr = 7,5 L h⁻¹ → NaIO₃ + Na₃H₂IO₆
NaOH (4 M in H₂O, 100-1000 mL), rt

Eintrag	a [cm ²]	V [mL]	j [mA/cm ²]	LC-PDA Ausbeuten [%]		
				IO ₃ ⁻	IO ₄ ⁻	Σ
1	37	100	100	47	24	71
2	37	100	541	24	73	97
3	37	100	1892	31	63	94
4	48	100	100	6	80	86

5	48	100	500	21	80	101
6	48	250	500	5	73	78
7	48	500	500	3	63	66
8	48	1000	500	4	86	90

bordotierter Diamant, Q = applizierte Ladung, j = Stromdichte, fr = Flussrate, LC-PDA = Flüssigkeitschromatographie – Photodiodenarraydetektor, a = Anodenfläche, VA = Edelstahl.

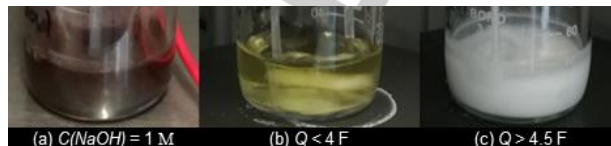
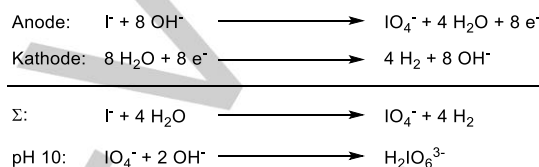


Abbildung 2a-c. Reaktionsgemische der Flusselektrolysen. (a) Niedrige Hydroxid-Konzentrationen führten zum Niederschlag von Iod; (b, c) Reaktionsgemische mit ausreichender Hydroxid-Konzentration (C(NaOH) = 3 M) in chronologischer Reihenfolge.



Schema 2: Halbzellenreaktionen an der Anode und Kathode und die Doppelsalzbildung aus *meta*-Periodat (IO₄⁻) zu *para*-Periodat (H₂IO₆³⁻). Negative Ladungen werden durch Na⁺-Ionen ausgeglichen und wurden zur besseren Übersichtlichkeit weggelassen.

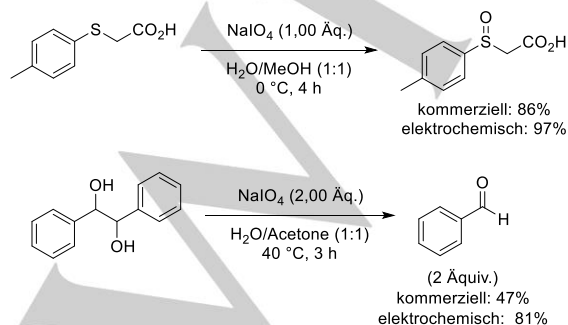
In der Optimierung wurden die Hydroxid- und Iodid-Konzentrationen, die Stromdichte, die Ladungsmenge und die Flussrate untersucht. Während der Elektrolyse hatte der Anolyt eine gelbliche Färbung, die sich nach etwa 4,5 F entfärbte. Ein farbloser Feststoff fiel aus und bildete beim Rühren eine Suspension (Abb. 2b, c). Hierbei erhöhte sich die Klemmspannung an der Zelle von ~5,5 V auf ~6,5 V. Mit geringen NaOH-Konzentrationen fiel Iod als braun-violetter Niederschlag aus (Abb. 2a). Nach der Elektrolyse wurde das Flusssystem mit wässriger NaHSO₄ und mit Wasser gespült und die Lösung mittels LC-PDA analysiert. In Übereinstimmung mit der Optimierung der Topfelektrolysen wurden die besten Ausbeuten für ein Base-zu-Iodid-Verhältnis ≥ 10:1 erhalten (Tabelle 2, Einträge 1-4), wobei die höchste Ausbeute von 94% für das Verhältnis von 4:0,4 M/M erhalten wurde (Eintrag 5). Abweichungen hiervon führten zu reduzierten Ausbeuten von 19% (Eintrag 6), wobei interessanterweise höhere Ladungsmengen den Umsatz nicht vervollständigen konnten. Statistisch wurden große positive Haupteffekte und Zweifaktor-Wechselwirkungen für die NaI- und NaOH-Konzentrationen sowie für die Flussrate beobachtet, wohingegen die Ladungsmenge und die Stromdichte nur einen geringen Haupteffekt besaßen. Neben dem Verhältnis wurden optimale Flusselektrolysebedingungen bei einer Stromdichte von j = 100 mA cm⁻², einer Ladungsmenge von Q = 9 F sowie einer Flussrate von fr = 7,5 L/h ermittelt.

Das optimale NaI/NaOH-Verhältnis von 1:10 kann durch die jeweiligen Umsetzungen in den Halbzellen erklärt werden (Schema 2). Theoretisch werden bei der Oxidation 8 Äquivalente (Äq.) NaOH im Anodenraum verbraucht. Im Kathodenraum werden hingegen 8 Äq. NaOH während der Reduktion gebildet. Weitere 2 Äq. NaOH werden für die Bildung des Doppelsalzes benötigt. Für die maximale Ausbeute bei

0,4:4 M/M NaI/NaOH werden zusätzlich kinetische Effekte angenommen.

Die Flusselektrolyse wurde in Hinblick auf die Anodenfläche, die Stromdichte und die Stoffmenge hochskaliert. Zuerst wurde eine kommerzielle Elektrolysezelle aus Edelstahl mit einer Anodenfläche von 37 cm² untersucht. Die Standardbedingungen und eine Versuchsreihe mit höheren Stromdichten ($j = 100\text{--}1892\text{ mA/cm}^2$, $I = 3,7\text{--}70\text{ A}$) ergaben jedoch nur Periodat-Ausbeuten von 24–65% (Tabelle 3, Einträge 1–3). Eine leichte Korrosion des Edelstahlgehäuses an exponierten Stellen wurde ebenfalls beobachtet. Daher wurde ein metallinduzierter Zerfall von Periodat zu O₂ angenommen.^[37] Eine weitere Erklärung könnte der größere Elektrodenabstand sein, welcher zu einem höheren Zellwiderstand und zu einem Energieverlust durch eine erhöhte Wärmeentwicklung führt. Bessere höhere und reproduzierbarere Ausbeuten wurden mit der 48 cm²-Zelle aus Teflon erhalten.^[38] Bis zu 83% wurde in der Versuchsreihe zur Stromdichte erhalten (Einträge 4–5), welche sich leicht auf 86% verbesserte als das Ansatzvolumen verzehnfacht wurde (Einträge 6–8). Die Ausbeute entspricht einer Masse von 101 g *para*-Periodat.

Nach der Elektrolyse wurde das *para*-Periodat durch eine einfache Filtration isoliert und in einer Ausbeute von 90% und einer Qualität von 97% Periodat nach LC-PDA erhalten. Es wurde analog zu den Literaturvorschriften sauer zum *meta*-Periodat umkristallisiert.^[21,37] Die Lösung wurde mit konzentrierter Salpetersäure auf pH 1–2 eingestellt und die Lösung bei erhöhter Temperatur konzentriert bis eine Kristallisation einsetzte. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die gebildeten Kristalle abfiltriert. Das *meta*-Periodat wurde in einer Ausbeute von 71% erhalten. Dieses beinhaltet Spuren von Sulfat (Abb. S16 in der SI). Die Identität des hergestellten Periodats wurde mittels IR-Analyse bestätigt. Kommerzielles *meta*-Periodat wurde hierzu mit 2 Äq. NaOH zu *para*-Periodat umgesetzt und wie vorhergehend beschrieben isoliert. *meta*- und *para*-Periodat wurden mittels IR-Spektroskopie analysiert und die Elektrolyseprodukte mit den kommerziellen Substanzen verglichen (Abb. S16 in der SI). Zudem stimmten alle Spektren mit der Bio-Rad-Datenbank überein.^[40] Weiterhin wurde das elektrochemisch erzeugte *meta*-Periodat in der Thioether- und der Malaprade-Oxidation getestet und die Reaktionen mit dem kommerziellen *meta*-Periodat verglichen (Schema 3).^[41] In den Oxidationen wurde voller Umsatz sowohl mit dem synthetisierten als auch mit dem kommerziellen *meta*-Periodat erreicht. Dies bestätigt die hohe Qualität des erzeugten Periodats.



Schema 3: Synthetische Bestätigung des elektrochemisch generierten *meta*-Periodats. Ausbeuten wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie gegen Koffein als internen Standard bestimmt. Alle Reaktionen zeigten einen vollständigen Umsatz des Edukts.

Zusammenfassend wurde die direkte elektrochemische Synthese von Periodat aus gewöhnlichen Iodiden an BDD-Anoden entwickelt. Die herkömmliche Verwendung von unbeständigen Schwermetallelektroden wurde umgangen, was Kontaminationen verhindert und die Verwendung von Periodat für anspruchsvolle Anwendungen ermöglicht. Im Gegensatz zu früheren Berichten wurde die Anzahl der synthetischen Schritte durch die Verwendung von Iodid reduziert, was eine einfache, robuste und kosteneffiziente Synthese erlaubt. Die Bedingungen wurden in statistischen Versuchsreihen optimiert, in denen ein Hydroxid-zu-Iodid-Verhältnis von 10:1 bestimmt wurde. Hierbei hatte die Stromdichte nur einen geringen Effekt auf die Ausbeute, was die Anwendung von geringen Stromdichten von unter 500 mA/cm² erlaubt. Hierbei ist die Wärmeentwicklung moderat und führt zu einem energieeffizienten Prozess mit Ausbeuten von 94%. In einer Flusselektrolysezelle wurde die Synthese auf 100 g *para*-Periodat hochskaliert, wodurch die Raum-Zeit-Ausbeute in einem zyklischen Elektrolyseverfahren erhöht werden konnte. Dieser elektrochemische Ansatz wird die Verwendung von Periodate in mehreren Feldern vorantreiben, in denen giftige Schwermetalle kritisch sind. Darüber hinaus wurde eine LC-PDA-Analysemethode entwickelt, die eine simultane Zeit- und Material-effiziente Bestimmung von Periodat, Iodat und Iodid zulässt. Diese Methode wird die zukünftige Forschung im Bereich der hypervalenten Iodverbindungen beschleunigen.

Danksagung

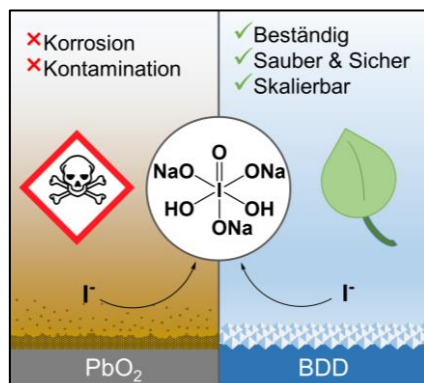
Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG im Rahmen von FOR 2982 - UNDOE Wa1276/23-1).

Stichwörter: Oxidation • Elektrolyse • Synthese • Periodat • Bordotierter Diamant

- [1] a) A. Sudalai, A. Khenkin, R. Neumann, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4374–4394; b) P. L. Fuchs, A. B. Charette, T. Rovis, J. W. Bode, *Essential Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, Weinheim, **2016**.
- [2] a) M. Abdel-Akher, F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1718–1721; b) E. L. Jackson, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 959–960; c) B. Sklarz, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1967**, *21*, 3; d) M. Zhou, R. H. Crabtree, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1875–1884; e) B. Plietker, *Synthesis* **2005**, 2453–2472.
- [3] a) L. Kraszkiewicz, M. Sosnowski, L. Skulski, *Synthesis* **2006**, 1195–1199; b) P. Chouthaiwale, P. Karabal, G. Suryavanshi, A. Sudalai, *Synthesis* **2010**, 3879–3882.
- [4] J. M. Murphy, C. C. Tzschucke, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 757–760.
- [5] P. I. Kitov, D. R. Bundle, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2835–2838.
- [6] a) Y. K. Chen, A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225–12231; b) C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, M. Kelso, E. Gómez-Bengoa, J. M. García, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188–9189; c) K. Juhl, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420–2421.
- [7] a) B. Das, M. Lingaiah, K. Damodar, N. Bhunia, *Synthesis* **2011**, 2941–2944; b) J. M. Smith, J. A. Dixon, J. N. deGruyter, P. S. Baran, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2256–2264.
- [8] a) K. Satyanarayana, K. Srinivas, V. Himabindu, G. M. Reddy, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 842–845; b) X. Wang, Y. Zeng, L. Sheng, P. Larson, X. Liu, X. Zou, S. Wang, K. Guo, C. Ma, G. Zhang et al., *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2305–2332; c) S. Zhou, Y. Jia, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3416–3418; d) X. Gao, S. K. Woo, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4223–4226; e) F. Bihelovic, R. N. Saicic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5687–5691; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5785–5789.

- [9] Molare Kosten wurden basierend auf dem besten Angebot von Sigma Aldrich/Merck KGaA berechnet. <https://www.sigmaaldrich.com/germany.html>, **2019**.
- [10] a) J. Röckl, D. Pollok, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 45–61; b) A. Wiebe, T. Gieshoff, S. Möhle, E. Rodrigo, M. Zirbes, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5594–5619; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5694–5721; c) A. Wiebe, T. Gieshoff, S. Möhle, E. Rodrigo, M. Zirbes, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6018–6041; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5694–5721; d) S. R. Waldvogel, S. Lips, M. Selt, B. Riehl, C. J. Kampf, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6706–6765.
- [11] a) R. Francke, *Curr. Opin. Electrochem.* **2019**, *15*, 83–88; b) J. D. Haupt, M. Berger, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 242–245; c) J. D. Herszman, M. Berger, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 19, 7893–7896; d) R. Möckel, E. Babaoglu, G. Hilt, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15781–15785; e) M. Elsherbini, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13399–13407; f) M. Elsherbini, B. Winterson, H. Alharbi, A. A. Folguez, A. C. Génot, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9811–9815; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 9916–9920.
- [12] a) Y. Xia, Q. Dai, J. Chen, *J. Electroanal. Chem.* **2015**, *744*, 117–125; b) J. K. Kim, B. S. Choi, C. W. Nam, *Kongop Hwahak* **1996**, *7*, 1105–1114.
- [13] a) Y.-s. Wang, F. Yang, Z.-h. Liu, L. Yuan, G. Li, *Catal. Commun.* **2015**, *67*, 49–53; b) A. Mukimin, H. Vistanty, N. Zen, *Chem. Eng. J.* **2015**, *259*, 430–437.
- [14] Y. Aiya, S. Fujii, K. Sugino, K. Shirai, *J. Electrochem. Soc.* **1962**, *109*, 419–424.
- [15] C. L. Mehlretter, US2830941A, **1958**.
- [16] a) European Medicines Agency, ICH guideline Q3D (R1) für elementare Verunreinigungen, kann unter <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> gefunden werden, **2019**; b) D. R. Abernethy, A. J. Destefano, T. L. Cecil, K. Zaidi, R. L. Williams, *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 750–755.
- [17] A. Hickling, S. H. Richards, *J. Chem. Soc.* **1940**, 256–264.
- [18] E. Müller, *Z. Elektrochem.* **1901**, *38*, 509–517.
- [19] a) E. Müller, *Z. Elektrochem.* **1904**, *4*, 51–68; b) D. Kong, P. Wan, Y. Chen, Z. U. I. H. Khan, Y. Tang, *Int. J. Electrochem. Sci.* **2015**, 6422–6432; c) Y. Gan, B. Yao, W. Zhang, H. Huang, Y. Xia, J. Zhang, C. Liang, X. He, CN 110158112, **2019**.
- [20] C. W. Nam, H. J. Kim, *J. Korean Chem. Soc.* **1974**, *18*, 373–380.
- [21] K. Hirakata, M. Mochizuki, H. Kanai, R. Itai, US4687565A, **1987**.
- [22] H. H. Willard, R. R. Ralston, *Trans. Electrochem. Soc.* **1932**, *62*, 239–254.
- [23] a) C. W. Nam, H. J. Kim, *J. Korean Chem. Soc.* **1971**, *15*, 324–329.
- [24] a) S. R. Waldvogel, S. Mentizi, A. Kirste, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 1–31; b) N. Yang, S. Yu, J. V. Macpherson, Y. Einaga, H. Zhao, G. Zhao, G. M. Swain, X. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 157–204; c) S. Lips, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 1649–1660.
- [25] a) J. H. T. Luong, K. B. Male, J. D. Glennon, *The Analyst* **2009**, *134*, 1965–1979; b) Y. Einaga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *91*, 1752–1762; c) B. Gleede, T. Yamamoto, K. Nakahara, A. Botz, T. Graßl, R. Neuber, T. Matthée, Y. Einaga, W. Schuhmann, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 2771–2776.
- [26] L. J. J. Janssen, NL1013348C2, **2001**.
- [27] L. J. J. Janssen, M.H.A. Blijlevens, *Electrochim. Acta* **2003**, *48*, 3959–3964.
- [28] T. Lehmann, P. Stenner, DE10258652A1, **2004**.
- [29] a) T. Bejerano, E. Gileadi, *J. Electroanal. Chem.* **1977**, *82*, 209–225.
- [30] a) R. Belcher, A. Townshend, *Anal. Chim. Acta* **1968**, *41*, 395–397; b) H. Hofmann, G. Jander, *Qualitative Analyse*, De Gruyter, München, **2011**; c) I. Z. Al-Zamil, *Anal. Chim. Acta* **1984**, *158*, 383–387.
- [31] G. J. Buist, S. M. Tabatabai, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1979**, *75*, 631.
- [32] a) S. Kasahara, T. Ogose, N. Ikemiya, T. Yamamoto, K. Natsui, Y. Yokota, R. A. Wong, S. Iizuka, N. Hoshi, Y. Tateyama et al., *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 4980–4986; b) O. Azizi, D. Hubler, G. Schrader, J. Farrell, B. P. Chaplin, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 10582–10590.
- [33] a) A. E. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 2678–2692; b) L. Valkai, G. Peintler, A. K. Horváth, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 11417–11425.
- [34] a) R. Möckel, E. Babaoglu, G. Hilt, *Chemistry* **2018**, *24*, 15781–15785; b) M. Santi, J. Seitz, R. Cicala, T. Hardwick, N. Ahmed, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 16230–16235; c) P. M. Murray, F. Bellany, L. Benhamou, D.-K. Bučar, A. B. Tabor, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2373–2384; d) S. A. Weissman, N. G. Anderson, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1605–1633.
- [35] C. Gütz, B. Klöckner, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 26–32.
- [36] a) D. Pletcher, R. A. Green, R. C. D. Brown, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4573–4591; b) M. Elsherbini, T. Wirth, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3287–3296; c) C. Gütz, M. Bänziger, C. Bucher, T. R. Galvão, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1428–1433; d) C. Gütz, A. Stenglein, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 771–778.
- [37] A. Mills, D. Hazafy, S. Elouali, C. O'Rourke, *J. Mater. Chem. A* **2016**, *4*, 2863–2872.
- [38] B. Gleede, M. Selt, C. Gütz, A. Stenglein, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2019**, in press. DOI: 10.1021/acs.oprd.9b00451.
- [39] C. L. Mehlretter, C. S. Wise, US2989371A, **1961**.
- [40] Infrarotspektroskopische Daten wurden von der Bio-Rad/Sadtler IR Data Collection, Bio-Rad Laboratories, Philadelphia, PA (US) und können unter <https://spectrabase.com> gefunden werden. Spectrum ID (meta-Periodat): 3ZPsHGmepSu, Spectrum ID (para-Periodat): GtfOwBZh0NM.
- [41] a) F. Ruff, A. Fábrián, Ö. Farkas, Á. Kucsman, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 2102–2111; b) N. J. Leonard, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 282–284.

Entry for the Table of Contents



Die elektrochemische Herstellung von Periodat wurde an bordotiertem Diamant (BDD) realisiert, welches im Gegensatz zu Bleidioxid nachhaltig und beständig ist. Giftige Verunreinigungen werden dadurch vermieden und die Kosten für die Aufreinigung gesenkt. Dies ermöglicht die breite Anwendung von Periodat in anspruchsvollen Bereichen, wie der Wirkstoffsynthese.