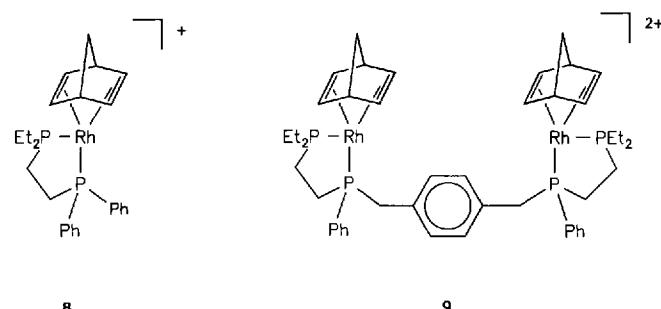


drastisch abfällt. In der Mesoform kann sich bei der Hydridübertragung nur eine einfach verbrückte Spezies **6m** bilden, weil die terminale CO-Gruppe am acyltragenden Rh-Atom ungünstig orientiert ist. Es ist anzunehmen, daß die Wechselwirkung der Rh-Zentren über die Carbonylbrücke in **6r** den intramolekularen Hydridtransfer begünstigt. Diese Annahme wurde durch SYBYL-Molekülmodell-Untersuchungen (molecular dynamics minimizations) bestätigt.

In einer virtuos angelegten systematischen Untersuchung haben Stanley et al. versucht, die Hypothese des intramolekularen Hydridtransfers in dem zweikernigen Hydroformylierungskatalysator zu erhärten: Dazu wurden der zu **1r** analoge einkernige Komplex **8** (Halbkomplex) als auch der zu **1r** analoge zweikernige Komplex **9** (Spacerkomplex) sowie weitere ähnliche Komplexe synthetisiert; alle diese Modellkomplexe katalysieren die Hydroformylierung entweder nicht oder nur mit sehr geringer Aktivität und Selektivität. Die Komplexe **8** und **9** haben zwar in bezug auf **1r** vergleichbare elektronische und sterische Gegebenheiten; aber weder im einkernigen Komplex **8** noch im zweikernigen Komplex **9**, in dem die beiden Rh-Atome durch den Phenylenspacer auf großer Distanz gehalten werden, ist ein intramolekularer Hydridtransfer möglich, was den Unterschied in den katalytischen Eigenschaften im Vergleich zu **1r** erklärt. Das Schlußglied in der Argumentationskette von Stanley et al. bildet schließlich die Isolierung und Charakterisierung des im Katalysecyclus postulierten Zweikernkomplexes **7r** aus der Umsetzung von **1r** mit CO und H₂, was auf ein empfindliches Gleichgewicht zwischen **2r** und **7r** schließen läßt.



8

9

Die Ergebnisse von Stanley et al. lassen einen Durchbruch bei der Entwicklung maßgeschneideter Homogenkatalysatoren erwarten: Es scheint nun machbar, zwei oder mehrere kooperierende Metallzentren mit Hilfe einer geeigneten Ligandenmatrix in der für einen bestimmten katalytischen Vorgang notwendigen Geometrie zu fixieren, um Selektivität und Aktivität der Katalyse gezielt zu steuern.

- [1] S. A. Laneman, F. R. Fronczek, G. G. Stanley, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5585.
- [2] M. E. Broussard, B. Juma, S. G. Train, W.-J. Peng, S. A. Laneman, G. G. Stanley, *Science* **1993**, *260*, 1784.
- [3] K. Weissermel, H.-J. Arpe, *Chimie organique industrielle*, 1. Aufl., Masson, Paris, **1981**, S. 113; *Industrielle Organische Chemie*, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1978**, S. 120.
- [4] B. F. G. Johnson, J. Lewis, *Pure Appl. Chem.* **1975**, *44*, 43; E. L. Muetterties, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1975**, *84*, 959; *Science* **1977**, *196*, 839.
- [5] G. Süss-Fink, G. F. Schmidt, *J. Mol. Chem.* **1987**, *42*, 361.
- [6] G. Süss-Fink, G. Herrmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 735.
- [7] R. Lazzaroni, P. Pertici, S. Bertozi, G. Fabrizi, *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 75.
- [8] C. Fyhr, M. Garland, *Organometallics* **1993**, *12*, 1753.

Oxidationen von schwach aktivierten C-H-Bindungen

Oliver Reiser *

Die selektive Oxidation von Alkanen ist immer noch eine große Herausforderung in der organischen Synthese. Die Entwicklung von ergiebigen Verfahren ist für die Veredlung von Kohlenwasserstoffen von großer technischer Bedeutung. In der Natur können solche Reaktionen von einer Reihe von Enzymen effektiv durchgeführt werden. Die größte Aufmerksamkeit haben die auf Cytochrom P-450 basierenden Systeme erhalten, die beispielsweise in der menschlichen Leber zur Entgiftung von lipidlöslichen Verbindungen dienen^[1].

Das grundsätzliche Problem für die Funktionalisierung von gesättigten Kohlenwasserstoffen liegt darin, daß deren Bausteine, Kohlenstoff und Wasserstoff, keine freien Elektronenpaare und die Moleküle keine energetisch leicht erreichbaren Orbitale haben. Daher sind, beispielsweise für die Oxidation von Alkanen, normalerweise sehr reaktive Reagenzien und/oder drasti-

sche Reaktionsbedingungen nötig. Fast immer sind jedoch dann die Primärprodukte reaktiver als die Ausgangsverbindungen, so daß unerwünschte Folgereaktionen eintreten können.

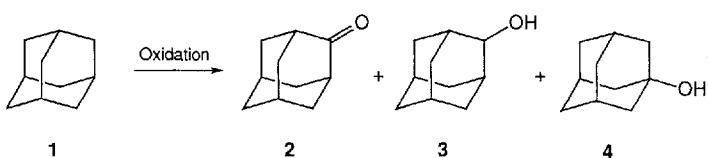
Weitere Schwierigkeiten tauchen auf, wenn das zu oxidierende Molekül unterschiedliche Arten von C-H-Bindungen enthält. Da tertiäre Radikale und Carbenium-Ionen eine höhere Bildungstendenz haben und auch stabiler sind als deren sekundäre und primäre Analoga, zeigen Verfahren, die über solche Zwischenstufen verlaufen, meist die Selektivität tertiäres > sekundäres > primäres C-Atom. Aus sterischen Gründen kann jedoch der Angriff von sperrigen Reagentien an primären C-Atomen bevorzugt sein; die besten hierfür bekannten Beispiele sind die oxidativen Additionen von Übergangsmetallkomplexen.

Metallvermittelte Oxyfunktionalisierungen von organischen Verbindungen, insbesondere von Olefinen, gewinnen stetig an Bedeutung^[2]. Metallkatalysatoren, die elementaren Sauerstoff aktivieren und als selektives Oxidationsmittel nutzbar machen, gelten daher als besonders lohnendes Forschungsziel. Inspiriert

[*] Dr. O. Reiser

Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-37072 Göttingen
Telefax: Int. + 551/39-9475

durch das Enzym Cytochrom P-450, in dem das aktive Zentrum eine Oxoeisen(IV)-Einheit ist, sind zahlreiche eisenhaltige Reagenzien zur Oxidation von Alkanen untersucht worden. So kann man beispielsweise mit den von Barton et al. entwickelten sogenannten Gif-Systemen^[3], die im wesentlichen aus Luft, katalytischen Mengen an Eisen und/oder Zink, Essigsäure (HOAc), Pyridin (py) und Wasser bestehen, Adamantan **1** zu Adamantanon **2** als Hauptprodukt sowie 2-(3)- und 1-Adamantanol **4** als Nebenprodukte oxidieren.

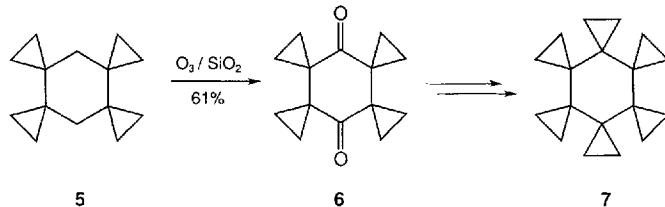


Als oxidationsaktive Spezies wurden $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}_2^{\text{III}}\text{O}(\text{OAc})_6(\text{py})_{3,5}]^{[4]}$ und entsprechend der notwendigen Gegenwart von Stickstoffbasen wie Pyridin auch $\text{C}_5\text{H}_4\text{NO}^+^{[5]}$ postuliert. Diese greifen offenbar deutlich bevorzugt C-H-Bindungen an sekundären C-Atomen gegenüber denen an primären und tertiären C-Atomen an. Mechanistische Studien legen dabei nahe, daß die Oxidation zu Ketonen wie **2** nicht über die entsprechenden Alkohole **3** und **4** als Zwischenstufen verläuft. Mit einigen Gif-Reagenzien sind inzwischen Umsatzraten von über 3000 bei nahezu quantitativen Reaktionen erreicht worden. Nachteilig ist jedoch, daß die Umsätze nur bis zu 10–15% getrieben werden können, ohne daß beträchtliche Mengen an Nebenprodukten auftreten.

Die allotrope Form des Sauerstoffs, das Ozon, kann ebenfalls zur Oxidation von gesättigten Kohlenwasserstoffen genutzt werden. Zwar ist die Reaktivität von Ozon ohne weitere Zusätze gegenüber Alkanen in Lösung nicht ausreichend, um präparativ nutzbar zu sein, doch kann durch Zusatz von Eisen(III)-chlorid^[16] oder Antimonpentafluorid^[17] dessen Reaktivität beträchtlich erhöht werden. Als präparativ besonders wertvoll hat sich jedoch die Variante der trockenen Ozonisierung^[18] von Mazur et al.^[19] erwiesen, nach der Alkane mit hoher Selektivität und Ausbeute an tertiären C-Atomen hydroxyliert werden können. Dazu wird Kieselgel mit etwa 1 Gew.-% des Substrats belegt, bei -78°C mit Ozon gesättigt und anschließend innerhalb von 0.5–2 h auf Raumtemperatur gebracht. Auf diese Weise kann Adamantan **1** nahezu quantitativ in 1-Adamantanol **4** überführt werden (Tabelle 1), und selbst für bestimmte Steroide ist diese Methode der Oxyfunktionalisierung schon mit Erfolg eingesetzt worden^[10].

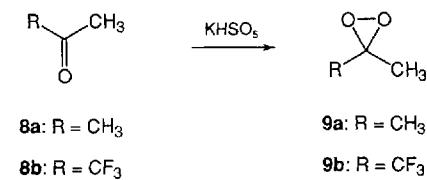
Doch nicht nur an tertiären C-Atomen gelingt eine selektive Oxidation von Kohlenwasserstoffen mit trockener Ozonisierung: CH_2 -Gruppen in Nachbarschaft zu einem Cyclopropanring werden besonders glatt zu Carbonylgruppen oxidiert. Diese „Cyclopropylaktivierung“ resultiert aus der wohlbekannten Fähigkeit des Cyclopropylrestes, ein benachbartes R_3C^+ -Zentrum nachhaltig zu stabilisieren. Zwar verläuft die Bildung der Hydrotrioxide als primäre Zwischenstufen^[11] bei der Oxidation von Alkanen mit Ozon nicht über Carbeniumionen, doch führt der polare Effekt beim Angriff des elektronegativen Ozon-Moleküls – als Radikal oder über eine 1,3-Dipolare Addition – auf

die C-H-Bindung mit Sicherheit zu einer Positivierung an dem betreffenden C-Atom^[11]. Die trockene Ozonisierung war die erste leistungsstarke Methode zur α -Funktionalisierung von Cycloproylienen-Kohlenwasserstoffen; sie diente als Schlüsselschritt der ersten Synthese des [6]Rotans 7 aus dem Tetraspirokohlenwasserstoff 5^[12].

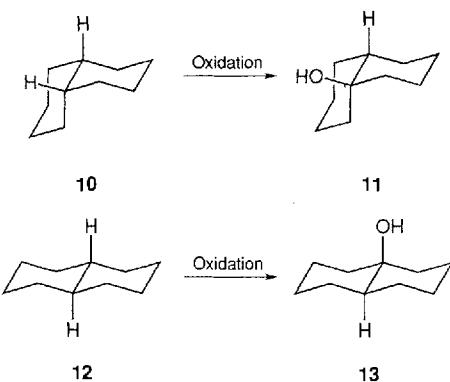


Bequemer und wesentlich leichter auf größere Ansätze übertragbar ist die später entwickelte Ketonisierung von Cyclopropyliden-Kohlenwasserstoffen mit *in situ* erzeugtem Ruthenium-tetraoxid (aus RuCl_3 mit NaIO_4 in Acetonitril/Tetrachlor-kohlenstoff/wäßrigem Phosphatpuffer)^[13]. Diese Oxidation organischer Substrate, die von K. B. Sharpless et al.^[14] ursprünglich zur oxidativen Spaltung von Alkenen entwickelt wurde, kann vorteilhaft auch zur selektiven Hydroxylierung tertiärer C-H-Positionen angewendet werden^[13c, d]; z.B. liefert so Adamantan **1** 1-Adamantanol **4** in 75% Ausbeute^[13d].

Seit Dimethyldioxiran **9a** bequem, auch in größerem Maßstab, erzeugt werden kann, ist es vor allem als Reagens zur



Epoxidierung von Doppelbindungen bekannt geworden^[15]. Weniger geläufig ist, daß es auch zur selektiven Hydroxylierung von C-H-Bindungen an tertiären C-Atomen eingesetzt werden kann. Auch läßt sich **4** aus **1** mit **9a** als Oxidationsmittel in sehr guter Ausbeute und nur geringen Anteilen (<3%) an Nebenprodukten synthetisieren^[16]. Oxidationen mit **9a** verlaufen ste-



reoselektiv unter Retention, wie dessen Reaktionen mit *cis*-Decalin **10** und *trans*-Decalin **12** zeigen. Auffällig ist, daß die Oxidation von **10** wesentlich schneller verläuft als die von **12**: Nach jeweils 17 h Reaktionszeit war **11** in 84 %, **13** jedoch nur in 20 % Ausbeute entstanden. Dies belegt eine deutliche Selektivität für die Oxidation von äquatorialen gegenüber axialen Positionen (Tabelle 1).

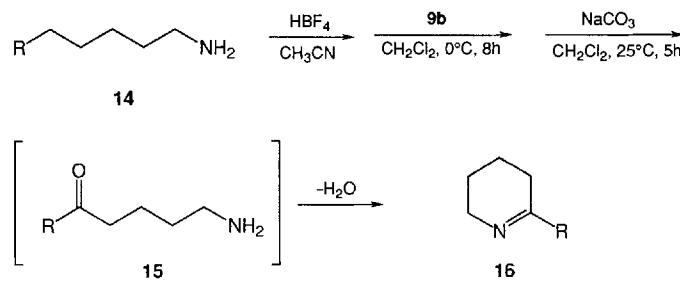
Ein gegenüber **9a** bis zu rund 7000mal reaktiveres Oxidationsmittel ist Methyl(trifluormethyl)dioxiran **9b**, das nicht nur tertiäre C-H-Positionen hydroxyliert (Tabelle 1), sondern auch sekundäre C-H-Positionen glatt in Carbonylgruppen überführt. So wird Cyclohexan bei -22°C in nur 18 min in Ausbeuten größer 98 % zu Cyclohexanon oxidiert^[17]. Mit diesem Reagens gelingt nicht nur die Monohydroxylierung von **1** zu **4** in hervorragender Ausbeute, sondern auch die zweifache, dreifache oder gar vierfache Brückenkopfhydroxylierung von Adamantan^[18].

Tabelle 1. Vergleich der Effizienz von Reagentien zur Oxidation von Adamantan **1** und den Decalinen **10** und **12**.

Substrat	Oxidationsmittel	Produkt	t [h]/ T [$^{\circ}\text{C}$]	Ausb. [%]
1	O_3/SiO_2	4	0.5/-78 \rightarrow 25	99
1	$\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$	4	3–7/90	75
1	9a	4	18/22	87
1	9b	4	1 min/-22	92
1	$\text{F}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$	4	–/0	80
1	19a	4	<1/25	90
1	19b	4	<1/25	90
10	O_3/SiO_2	11	0.5/-78 \rightarrow 25	99
10	9a	11	17/22	84
10	9b	11	0.2/-22	91
10	19a	11	wenige/25	85
10	19b	11	wenige/25	88
12	Ozon/ SiO_2	13	0.5/-78 \rightarrow 25	72
12	9a	13	17/22	20
12	9b	13	0.1/-22	61
12	19a	13	mehrere/25	73

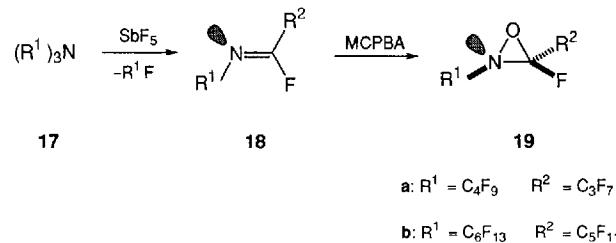
Bemerkenswerterweise ist **9b** stabil gegenüber starken Säuren wie Trifluoressigesäure, Trifluormethansulfonsäure oder Schwefelsäure. Aufgrund dieser Erkenntnis gelingen mit **9b** sogar Oxidationen von tertiären C-H-Positionen in Gegenwart von Aminogruppen. Asensio et al.^[19] wendeten hierbei den Trick an, die Aminogruppe mit Tetrafluorborbäure als Ammoniumtetrafluorborat zu schützen. Durch nachfolgende Reaktion mit **9b** wird eine C-H-Bindung an einem tertiären C-Atom, das mindestens durch zwei C-Atome von der Ammoniumgruppe getrennt sein muß, je nach Reaktionszeit mit ausgezeichneten Ausbeuten in eine Hydroxy- oder Acetamidofunktion umgewandelt. Auch C-H-Bindungen an sekundären C-Atomen in acyclischen Aminen wie **14** ($\text{R} = \text{Me, Et, Pr}$) können auf diese Weise zu den entsprechenden Ketonen **15** oxidiert werden; die Sauerstoffinsertion findet dabei ausschließlich an der α -Methylengruppe statt. Die Autoren erklären diese hervorragende Selektivität mit der Koordination von **9b** über Wasserstoffbrückenzbindungen an die Ammoniumgruppe.

Auch mit Lösungen von Fluor in wäßrigem Acetonitril lassen sich Hydroxylierungen von C-H-Bindungen an tertiären C-Atomen durchführen^[20]. Besonders attraktiv erscheint dieses Reagens für die Synthese von ^{18}O -markierten Verbindungen; z.B.



gelingt die Herstellung von $[^{18}\text{O}]$ -1-Adamantanol $[^{18}\text{O}]$ -**4** in einer Lösung von F_2 in Acetonitril und H_2^{18}O in über 80 % Ausbeute.

Die neuesten Reagentien zur Oxyfunktionalisierung von Kohlenwasserstoffen sind die Di(perfluoralkyl)oxaziridine **19**^[21], die sich in zwei Stufen aus kommerziell erhältlichen Tri(perfluoralkyl)aminen **17** in großem Maßstab^[21b] synthetisieren lassen: Durch Umsetzung von **17** mit Antimonpentafluorid entstehen α -Fluorketimine **18**, die mit *m*-Chlorperbenzoësäure (MCPBA) zu **19** epoxidiert werden können. **19** kann durch Va-



kuumdestillation gereinigt werden und ist bei Raumtemperatur unbegrenzt lagerfähig. Kohlenwasserstoffe wie **1**, **10**, und **12** werden von **19** an ihren tertiären C-Atomen in Lösungsmitteln wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Trichlorfluormethan glatt mit nur äußerst geringen Anteilen an Nebenprodukten monohydroxyliert. Neben einer hohen Selektivität für tertiäre im Vergleich zu sekundären C-Atomen zeigt **19** auch eine deutliche Präferenz für die Oxidation von äquatorialen gegenüber axialen Positionen sowie eine hohe Stereospezifität für Retention des oxidierten C-Atoms (Tabelle 1). Als Mechanismus schlagen die Autoren eine konzertierte O-Insertion in eine C-H-Bindung vor, da bei der Umsetzung von **19** mit **1** in CCl_4 , anders als bei der Oxidation von **1** mit Ozon in CCl_4 , keine chlorierten Absangprodukte mit **1** über intermediäre Radikale entstehen.

Es bleibt abzuwarten, ob sich dieses neueste Oxidationsmittel für Kohlenwasserstoffe in seiner Anwendungsbreite den anderen überlegen zeigen wird. Einstweilen dürften die Kriterien für die Verwendung solcher Reagentien außer der Selektivität, dem Preis und der leichten Verfügbarkeit die bequeme und sichere Handhabung sein; nach Preis und Leistungsfähigkeit jedenfalls scheinen $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ und die Dioxirane ihren moderneren Konkurrenten noch den Rang ablaufen zu können.

[1] H. L. Holland, *Organic Synthesis with Oxidative Enzymes*, VCH, New York, 1991.

[2] Siehe auch J. Sundermeyer, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1195–1197; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1144–1146, zit. Lit.

- [3] D. H. R. Barton, E. Csuhai, N. Ozbalik, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3743–3752, zit. Lit.
- [4] D. H. R. Barton, M. J. Gastiger, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 731–733.
- [5] Vgl. R. H. Crabtree, A. Habib in *Comprehensive Organic Chemistry* (Hrsg.: S. Ley, B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 13ff.
- [6] T. M. Hellman, G. A. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1530–1535.
- [7] a) G. A. Olah, G. K. S. Prakash, J. Sommer, *Superacids*, Wiley, New York, **1985**, S. 315ff, zit. Lit.; b) N. Yoneda, T. Kiuchi, T. Fukuhara, A. Suzuki, G. A. Olah, *Chem. Lett.* **1984**, 1617.
- [8] Übersichten: a) A. de Meijere, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1979**, *27*, 177–182; b) E. Keinan, T. H. Varkony in *The Chemistry of Peroxides* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1983**, S. 649ff.
- [9] Z. Cohen, E. Keinan, Y. Mazur, T. H. Varkony, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2141–2142.
- [10] Z. Cohen, E. Keinan, Y. Mazur, A. Ulman, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2651–2652.
- [11] a) M. Zarth, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2429–2449; b) A. de Meijere, F. Wolf, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4. Aufl., Bd. E 13, **1988**, S. 971–990, zit. Lit.
- [12] a) E. Proksch, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 802–803; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 761–762; b) *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4851–4854.
- [13] a) T. Hasegawa, H. Niwa, K. Yamada, *Chem. Lett.* **1985**, 1385–86, zit. Lit.; b) B. Waegell, J.-L. Coudret, S. Zöllner, A. de Meijere, unveröffentlicht; J.-L. Coudret, geplante Dissertation, Université d'Aix Marseille III; c) A. Tenaglia, E. Terranova, B. Waegell, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5271–5274; d) H. J. Carlsen, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 19–23.
- [14] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.
- [15] a) W. Adam, L. P. Hadjiarapoglou, R. Curci, R. Mello in *Organic Peroxides* (Hrsg.: W. Ando), Wiley, New York, **1992**, S. 195–219ff; b) R. Curci, *Adv. Oxygenated Processes* **1990**, *2*, 1–59.
- [16] R. W. Murray, R. Jeyaraman, L. Mohon, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2470–2472.
- [17] R. Mello, M. Fiorentino, C. Fusco, R. Curci, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6749–6757.
- [18] R. Mello, L. Cassidei, M. Fiorentino, R. Curci, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3067–3070.
- [19] G. Asensio, M. E. Gonzalez-Nunez, C. B. Bernadini, R. Mello, W. Adam, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7250–7253.
- [20] S. Rozen, M. Brand, M. Kol, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8325–8326.
- [21] a) D. D. Desmarteau, A. Donadelli, V. Montanari, V. A. Petrov, G. Resnati, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4897–4898; b) V. A. Petrov, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4754–4755.

WUT ZUR LÜ KE



**Hat schon wieder ein anderer die Angewandte?
Statt vor Wut zu kochen: Lückenlos auf dem
neuesten Stand mit einem persönlichen
Abonnement!**

Anruf oder Fax genügt



Tel. (06201) 606199, Fax (06201) 606328
Postfach 101161, D-69451 Weinheim