

Polare und sterische Effekte bei Oxidationsreaktionen mit aliphatischen Persäuren

Hans-Jörg Schneider*, Norman Becker und Klaus Philippi

Fachrichtung Organische Chemie der Universität des Saarlandes,
D-6600 Saarbrücken 11

Eingegangen am 7. November 1980

Polar and Steric Effects in Oxidation Reactions with Aliphatic Peracids

Epoxidation rates of substituted peracids yield Taft reaction constants of $\rho^* = +2.0$ and $\delta \cong 0$; the reaction order is secured and it is shown for in situ epoxidations that formation of the peracid is the slow step. α -Haloperoxy acids are electrophilic enough to oxidize paraffines selectively. Attempts to use hydrophobic interactions between (*E*)-2-octene and steroid carboxylic acids during in situ oxidations in protic solvents for asymmetric induction did not yield optical active compounds.

Sterische Substituenteneffekte bei elektrophilen Reaktionen von Persäuren sind bisher kaum und polare Effekte nur an aromatischen Persäuren untersucht worden¹⁾. Wir interessierten uns besonders für die durch polare Gruppen in aliphatischen Persäuren erzielbare Reaktivitätssteigerung, welche die regio- und stereoselektive Oxidation auch von gesättigten Kohlenwasserstoffen erlaubt²⁾.

Um die bisher für die Prileschajev-Reaktion¹⁾ nur angenommene Reaktionsordnung zu sichern, haben wir nach der Methode der Anfangsgeschwindigkeiten die Exponenten zu $n_{\text{en}} = 1.2 \pm 0.23$ bzw. $n_{\text{RCO}_2\text{H}} = 1.2 \pm 0.1$ bestimmt (Tab. 1).

Tab. 1. Anfangsgeschwindigkeiten $V^a)$ und pH-Abhängigkeit der RKG $k^b)$ bei der Epoxidierung von Cycloocten mit Perbenzoesäure

[Cycloocten] ^{c)}	V	[C ₆ H ₅ CO ₃ H] ^{d)}	V	pH	$k^b)$
0.0174	2.12	0.0392	7.33	2.0	4.8
0.0303	6.17	0.0667	15.0	5.1	3.8
0.0462	7.08	0.0942	23.3	7.5	3.5
0.0612	10.33	0.1290	32.3		

^{a)} In $10^7 \text{ mol l}^{-1} \text{ s}^{-1}$; alle Messungen in Ether; durchschnittlich 5. Messungen bis max. 10% Umsatz. – ^{b)} In $10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$; bei 20 °C mit Cycloocten und Perbenzoesäure in wassergesättigtem Ether gemessen. – ^{c)} In mol l^{-1} , 30 °C, $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_3\text{H}] = 0.03 \text{ mol l}^{-1}$. – ^{d)} In mol l^{-1} , 20 °C, $[\text{Cycloocten}] = 0.059 \text{ mol l}^{-1}$.

Für aliphatische Persäuren (Tab. 2) korrelieren die Epoxidierungsgeschwindigkeiten befriedigend mit entsprechenden Taft-Konstanten σ^* (Abb. 1) und ergeben als Reaktionskonstante $\rho^* = 2.0$, welche gegen den Cycloadditionsmechanismus eines 1,3-Dipols³⁾ mit positiver Ladung

Chem. Ber. 114 (1981)

am Carbonylkohlenstoff spricht. Die verminderte Reaktivität von 2-Methoxyperbuttersäure läßt sich mit der Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der OCH₃- und CO₂H-Gruppe erklären.

α-Halogenpersäuren entfalten nicht nur gegenüber Doppelbindungen, sondern auch gegenüber C-H-Bindungen eine aktivierten Perbenzoesäuren²⁾ vergleichbare Aktivität (Tab. 3). So wurde in Chloroform bei 60°C bei der Reaktion mit Methylcyclohexan für 2-Chlorperbuttersäure *k*

Tab. 2. Epoxidierungsgeschwindigkeiten mit verschiedenen Persäuren

R in RCO ₃ H	<i>k_E</i> 10 ³ a)	<i>k_E/k_Z</i> b)
A. Mit Cyclododecen in Chloroform		
R = H	79.5	1.89
CH ₃	6.31	2.01
n-C ₃ H ₇	3.70	1.90
C(CH ₃) ₃	4.91	1.90
C ₂ H ₅ CHCl	417	1.99
C ₂ H ₅ CHBr	392	1.95
C ₂ H ₅ CHOCH ₃	3.53	2.03
C ₆ H ₅	25.6 ^{c)}	1.91
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	55.4 ^{c)}	1.97
C ₇ H ₁₁ O ₂ ^{d)}	14.3	2.03
B. Mit Cycloocten in Ether		
CF ₃	140 ± 13	
CH ₃	0.14 ± 0.005	
C ₆ H ₅	0.38 ± 0.01	
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	1.60 ± 0.03	
C. Mit 9,10-Dehydrodecalin in Chloroform		
CH ₃	4.50 ± 0.4	
C(CH ₃) ₃	3.40 ± 0.2	

a) RGK in l mol⁻¹ s⁻¹ ± 4% soweit nicht anders vermerkt; jeweils 20°C. – b) ± 0.1. – c) ± 10%. – d) Hexahydromonoperphthalsäure.

Tab. 3. Hydroxylierung von Alkanen mit 2-Chlorperbuttersäure

	tert. Produkt	sek. Produkt	bei Umsatz	
Methylcyclohexan	76%	24%	15%	
Adamantan	84	16	31	
	tert. <i>cis</i> -Prod.	tert. <i>trans</i> -Prod.	sek. Prod.	
<i>cis</i> -1,2-Dimethylcyclohexan	74	15	11	66
<i>trans</i> -1,2-Dimethylcyclohexan	5	89	6	90
<i>cis</i> -Decalin	87	8	5	84
<i>trans</i> -Decalin	9	83	8	79

= (4.44 ± 0.35) , für 4-Nitroperbenzoesäure $k = (7.61 \pm 0.75) (10^5 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1})$ erhalten, d. h. eine im Vergleich zum Angriff an einer C=C-Bindung um etwa 10^6 verminderte Reaktivität. Die bei den 2-Chlorperbuttersäure-Reaktionen beobachtete Herabsetzung der Selektivität ist vermutlich auf die im Vergleich zu den Benzoesäuren höhere Löslichkeit der entstehenden freien Säure zurückzuführen, welche zu sekundären Umlagerungen führt.

Sterische Substituenteneffekte wirken sich bei der Epoxidierung kaum aus, wie kinetische Messungen mit Trimethylperessigsäure selbst bei dem stark gehinderten 9,10-Dehydrodecalin ebenso zeigen wie die konstanten *E/Z*-Verhältnisse bei Cyclododecen (Tab. 2, sterische Taft-Konstante $\delta = 0.07$). Dies erklärt die bekannten Mißerfolge bei enantioselektiven Prileschajev-Reaktionen⁴⁾ mit reinen Alkenen und bedeutet, daß hier Erfolgsaussichten nur bei Vorliegen zusätzlicher, z. B. hydrophober Wechselwirkungen zwischen Olefin und Persäure zu erwarten sind. Umsetzungen von (*E*)-2-Octen mit verschiedenen Steroidpercarbonsäure-Derivaten in hydrophilem Medium ergaben jedoch in keinem Fall eine nachweisbare Induktion.

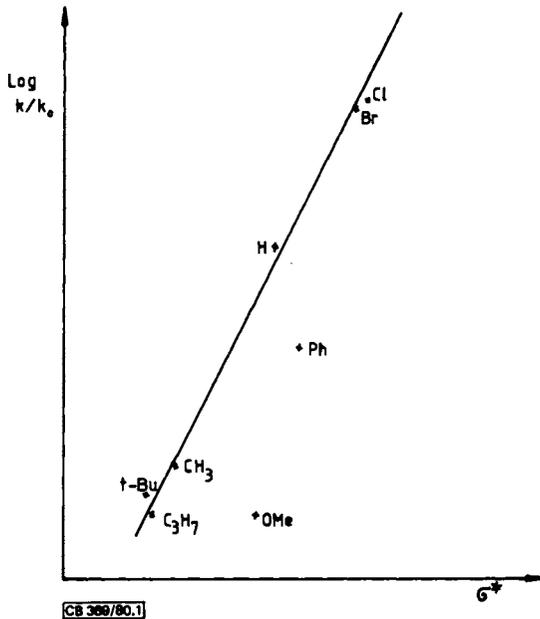


Abb. 1. Korrelation der Reaktionsgeschwindigkeiten bei der Epoxidierung von Cyclododecen mit aliphatischen Persäuren mit den Taft-Konstanten σ^*

Die Bedingungen für die in situ-Reaktion von Persäuren in wäßrigem oder hydrophilem Medium wurden mit Essigsäure und Wasserstoffperoxid unter Schwefelsäure-Katalyse untersucht. Dabei ergab sich, daß das Gleichgewicht auf der Säureseite liegt ($K = [\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}][\text{H}_2\text{O}] \cdot [\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}]^{-1} \cdot [\text{H}_2\text{O}_2]^{-1} = 0.081 \pm 0.001$), und daß unter normalen Bedingungen die Bildung der Persäure langsamer als die Epoxidierung verläuft ($k = 1.17 \pm 0.05$ ohne Katalysator, $k (800 \pm 30) (10^7 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1})$ mit $0.105 \text{ N H}_2\text{SO}_4$, jeweils für die Hinreaktion).

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Persäuren (RCO_3H) wurden mit 85proz. Wasserstoffperoxid und Methansulfonsäure⁵⁾ erhalten ($R = CH_3CH_2CHX$ mit $X = H, Cl, Br, OCH_3$, $R = C(CH_3)_3$) bzw. nach Literaturangaben hergestellt ($R = C_7H_{11}O_2$ ^{6a)}, H ^{6b)}, CF_3 ^{6c)}, CH_3 ^{6d)}, C_6H_5 ⁵⁾). Die Persäuren, deren iodometrisch bestimmter Gehalt 75–90% betrug, wurden in Chloroform bzw. Ether aufgenommen und ohne weitere Reinigung für die Umsetzungen benutzt.

Kohlenwasserstoffe und **Steroide** waren kommerziell erhältlich, 3 β -Cholestanylhydrophthalat wurde nach Lit.⁷⁾ gewonnen.

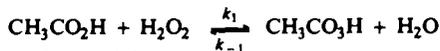
Alkan-Oxidationen: 1.0 mmol Alkan wurden mit 1.0 mmol 2-Chlorperbuttersäure in 20 ml Chloroform 6 h und nach Zugabe von weiteren 1.0 mmol Persäure nochmals 15 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Neutralisieren wurden die Chloroformlösungen gaschromatographisch analysiert (Tab. 3).

Kinetik der Epoxidierung: In thermostatisierten Meßkolben wurden Lösungen mit 0.01–0.02 M Olefin und 0.01–0.03 M Persäure umgesetzt. 5-ml-Proben wurden jeweils mit 5 ml 10proz. Natronlauge, mit 5 ml 10proz. $NaHSO_3$ -Lösung und mit Wasser geschüttelt und gaschromatographisch analysiert. Die Umsätze wurden durch Flächenvergleich von Olefin- und Epoxid-Peaks ermittelt; bei Cyclododecen konnten sowohl die isomeren Olefine wie Epoxide getrennt werden (GC auf 2 m 0.25' Carbowax 20 M auf Chromosorb 60/80, 170°C, 47 ml min⁻¹ N₂; Olefine E 3.8, Z 4.1; Epoxide E 14.8, Z 16.8 min). Auch die Messungen mit dem Cyclododecengemisch (42% Z , 58% E) ergaben bei der Auswertung nach dem Zeitgesetz 2. Ordnung befriedigend lineare Korrelationen, wenn sie bis zu 30% Umsatz verfolgt wurden. Eine zur Kontrolle vorgenommene Auswertung nach einer Lit.-Reihenentwicklung⁸⁾ für die an sich vorliegende Parallelreaktion 2. Ordnung ergab innerhalb von $\pm 0.5\%$ Übereinstimmung in den Zeit-Umsatzkurven.

Kinetik der Alkan-Oxidation: 0.104 M Methylcyclohexan und 1.04 M 2-Chlorperbuttersäure in Chloroform wurden bei 60°C und wie oben umgesetzt. In 6 Proben bis zu einem Umsatz von 7% wurden gaschromatographisch die Produkte ermittelt und nach dem Zeitgesetz 1. Ordnung ausgewertet.

Kinetik und Gleichgewicht bei der in situ-Reaktion: In bei 20°C thermostatisierten Mischungen aus Wasserstoffperoxid, Essigsäure und gegebenenfalls H_2SO_4 wurde nach Greenspan und McKellar⁹⁾ mit Cersulfat gegen Ferroin die H_2O_2 - und mit Iod wie üblich die Persäure-Konzentration ermittelt.

Für die Auswertung der Gleichgewichtsreaktion



gilt bei Überschuß von CH_3CO_2H (Solvens)

$$k_1^* = k_1 [CH_3CO_2H] \quad \text{und mit} \quad [CH_3CO_3H] = [H_2O]$$

$$\begin{aligned} dx/dt &= k_1^* [H_2O_2] - k_{-1} [CH_3CO_3H][H_2O] \\ &= k_1^* [a - x] - k_1 [x^2] \end{aligned}$$

Integriert:

$$k_1^* = \frac{x_g}{t(2a - x_g)} \ln \frac{ax_g + x(a - x_g)}{a(x_g - x)}$$

wobei x_g = Gleichgewichtskonzentration, a = Anfangskonz., x = $[CH_3CO_3H]$ bedeuten.

Im Gleichgewicht gilt $dx/dt = 0$, woraus

$$k_{-1} = k_1^* \frac{[a - x_g]}{[x_g]^2} \quad \text{und} \quad K = \frac{[x_g]^2}{(a - x_g)[CH_3CO_2H]}$$

Die Katalysekonstante wurde berechnet als $k_{\text{H}_2\text{SO}_4} = (k - k_0)/[\text{H}_2\text{SO}_4]$, d. h. unter der Annahme einer 1. Ordnung in H_2SO_4 . Da bei verschiedenen H_2SO_4 -Konzentrationen derselbe $k_{\text{H}_2\text{SO}_4}$ -Wert erhalten wird, ist die Reaktion erster Ordnung bezüglich des Katalysators.

H_2SO_4 [M]	$k_1^{\text{a)}$	$k_{-1}^{\text{a)}$	$k_{\text{H}_2\text{SO}_4}^{\text{b)}$
—	$1.2 \cdot 10^{-7}$	$1.45 \cdot 10^{-6}$	—
0.012	$1.87 \cdot 10^{-5}$	$2.32 \cdot 10^{-4}$	0.0155
0.053	$8.00 \cdot 10^{-5}$	$9.83 \cdot 10^{-4}$	0.0152

^{a)} In $\text{l mol}^{-1} \text{s}^{-1}$; $\pm 5\%$. — ^{b)} In $\text{l}^2 \text{mol}^{-2} \text{s}^{-1}$, $\pm 4\%$.

Versuche zur enantioselektiven Epoxidierung

a) Mit β -Cholestanyl-hydrogenphthalat: 1.0 g (8.9 mmol) (*E*)-2-Octen und 4.8 g (8.0 mmol) Steroid wurden mit 20 ml Ether, 1 ml (30 mmol) 77proz. H_2O_2 -Lösung und 0.26 ml konz. Schwefelsäure 2 Tage unter Rückfluß erwärmt. Nach Zugabe von Natronlauge und NaHSO_3 -Lösung wurde dreimal mit Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, der Ether i. Vak. abgezogen und der Rückstand destilliert. 0.40 g (30%) 2,3-Octandiol, Sdp. $45-50^\circ\text{C}/0.05$ Torr, $[\alpha]_{20} < 0.35^\circ$ (0.14 g/ml CCl_4) $\Delta < 1.6\%$ ee (Lit.¹⁰⁾ $[\alpha]_{18} = 22.73^\circ$). Reaktionen bei 20°C oder ohne Lösungsmittel (heterogen) erbrachten $< 0.1\%$ Umsatz.

b) Mit Cholsäure wurden unter ähnlichen Bedingungen in Aceton 54% 2,3-Octandiol erhalten; $[\alpha]_{20} < 0.36^\circ$ (0.14 g/ml) $\Delta < 1.6\%$ ee.

c) Mit Desoxycholsäure in Ethanol wurden 41% 2,3-Octandiol gewonnen (90 \pm 3% *erythro*, 10 \pm 3% *threo*, ¹H-NMR-Analyse¹⁰⁾; $[\alpha]_{20} < 0.08^\circ$ (0.6 g/ml CCl_4) $\Delta < 0.4\%$ ee.

d) Mit Desoxycholsäure und *m*-Chlorperbenzoesäure in Ethanol entstanden 60% *trans*-2,3-Epoxyoctan, Sdp. $68-69^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{20} < 0.25^\circ$ (0.2 g/ml CCl_4).

¹⁾ B. M. Lynch und K. H. Pausacker, J. Chem. Soc. 1955, 1525; D. Swern, Organic Peroxides, Vol. II, S. 355, 450, Wiley, New York 1971; V. G. Dryuk, Tetrahedron 32, 2855 (1976).

²⁾ W. Müller und H.-J. Schneider, Angew. Chem. 91, 438 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 18, 407 (1979).

³⁾ H. Kwart und D. M. Hoffmann, J. Org. Chem. 31, 419; vgl. dagegen K. D. Bingham, G. D. Meakins und G. H. Whitman, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1966, 445.

⁴⁾ J. D. Morrison und H. S. Mosher, Asymmetric Organic Reactions, 2. Aufl., S. 258, Am. Chem. Soc., Washington 1976.

⁵⁾ L. S. Silbert, E. Siegel und D. Swern, J. Org. Chem. 27, 1336 (1962).

⁶⁾ ^{6a)} H. Böhme, Org. Synth. 20, 70 (1944). — ^{6b)} Organikum, 12. Aufl., S. 292, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973. — ^{6c)} W. D. Emmons, J. Am. Chem. Soc. 76, 3468 (1954). —

^{6d)} T. W. Findley, D. Swern und J. T. Seanlan, ebenda 67, 412 (1945).

⁷⁾ R. V. Oppenheimer, Monatsh. Chem. 97, 62 (1966).

⁸⁾ T. G. van der Corput und H. T. Backer, Proc. Roy. Netherl. Acad. Sci 41, 1059 (1938).

⁹⁾ F. P. Greenspan und D. G. McKellar, Anal. Chem. 20, 1061 (1948).

¹⁰⁾ J. Kawabata, S. Tahara und J. Mizutani, Agric. Biol. Chem. 42, 89 (1978).