

Eine oxidative Etherspaltung mit *p*-Nitroperbenzoesäure

Hans-Jörg Schneider*, Alfred Ahlhelm und Walter Müller

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

Eingegangen am 1. Dezember 1983

p-Nitroperbenzoesäure reagiert mit Alkylethern (**1a**, **2a**) in Chloroform selektiv an einer C–H-Bindung in α -Position zum Ethersauerstoff zu Halbacetalen, die in Aldehyde und Alkohole zerfallen. Diese ergeben dabei Carbonsäuren. Bei **3a**, **4a** mit sekundären Alkoxyresten entstehen über Ketone Folgeprodukte der Baeyer-Villiger-Oxidation. Kinetische Messungen mit substituierten Benzylmethylethern ergeben eine Hammett-Reaktionskonstante $\rho = -0.9$, welche in Einklang mit der beobachteten relativ geringen Differenzierung zwischen Angriff an sekundären und tertiären C–H-Bindungen steht. Die Ergebnisse werden mit entsprechenden Hydroxylierungen von Alkanen sowie mit Monooxygenasen-Reaktionen verglichen und sprechen für oxenoide Übergangszustände. Radikalisch verlaufende Reaktionen wie bei einigen Alkanen werden kaum beobachtet, wie die geringfügige Bildung von Nitrobenzol ($\leq 10\%$) zeigt. ^{13}C -NMR-Verschiebungen von verschiedenen Ethern und Oxidationsprodukten werden angegeben.

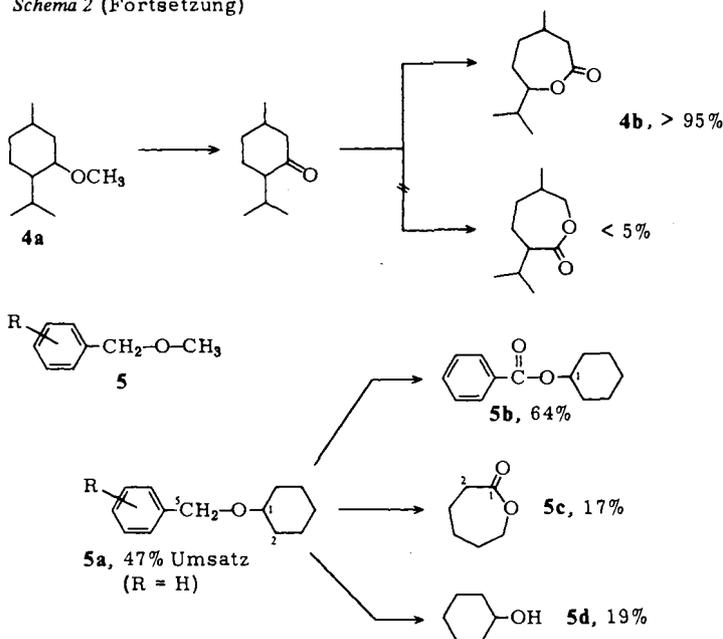
An Oxidative Ether Cleavage with *p*-Nitroperbenzoic Acid

The reaction of *p*-nitroperbenzoic acid in chloroform with alkyl ethers (**1a**, **2a**) leads by selective attack at C–H bonds in α -position to the ether oxygen to hemiacetals, which decompose to aldehydes and alcohols, yielding carboxylic acids. Secondary alkoxy groups as in **3a**, **4a** furnish Baeyer-Villiger oxidation products of initially formed ketones. Kinetic measurements with substituted benzyl methyl ethers show a Hammett reaction constant $\rho = -0.9$, which is in accordance with the observed relatively small discrimination between secondary and tertiary C–H bonds. The results are compared with similar hydroxylations of alkanes and with monooxygenase reactions and point to oxenoid transition states. Radical reactions as found with some alkanes are not observed, which is shown by the small amounts of nitrobenzene ($\leq 10\%$) formed during the reaction. ^{13}C -NMR shifts of several ethers and oxidation products are reported.

Ether aus primären und sekundären Alkanolen widersetzen sich einer gezielten Funktionalisierung in nahezu ähnlicher Weise wie Alkane, obwohl neuerdings besonders in Form von Bor- und Silylhalogeniden Reagentien zur schonenden Etherspaltung zur Verfügung stehen¹⁾. Nachdem sich gezeigt hat, daß aktivierte Persäuren in lipophilen Solventien Paraffine mit hoher Regio- und Stereoselektivität oxidieren²⁾, wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, wieweit sich diese Reaktion auf Ether als Substrate übertragen läßt. In der Natur werden Ether ebenso wie Kohlenwasserstoffe durch P450-Monooxygenasen abgebaut³⁾; Reaktionen mit Persäuren könnten nicht nur Modelle für die Alkan-, sondern u. U. auch für die biologische Etheroxidation liefern.

Bei der Reaktion von *p*-Nitroperbenzoesäure mit primären Ethern in Chloroform entstehen aus den zunächst gebildeten Halbacetalen Aldehyde, welche unter den Reak-

Schema 2 (Fortsetzung)



primären Alkoholen (**3a**, **4a**) zeigen überwiegend Angriff am sekundären α -C-Atom; die daraus resultierenden Ketone ergeben durch Baeyer-Villiger-Oxidation Lactone, welche teilweise mit der in der Lösung vorhandenen *p*-Nitrobenzoesäure bzw. dem primären Alkohol weiterreagieren (Schema 2). Durch Verseifen der Produkte läßt sich auf diese Weise z. B. der Cyclohexanrest in **3a** zu 90% in ω -Hydroxyhexansäure überführen. In Benzylcyclohexylether (**5a**) wird erwartungsgemäß weitgehend die Benzylposition oxidiert.

Um den Mechanismus der Etheroxidation mit Persäuren zu klären und mit der entsprechenden Alkanhydroxylierung sowie mit der Etheroxidation durch Monooxygenasen zu vergleichen, wurden mit substituierten Benzylmethylethern sowie mit Methylcyclohexan Relativgeschwindigkeiten der Reaktion mit *p*-Nitroperbenzoesäure gemessen. Obwohl die Gegenwart von Sauerstoffs substituenten im Substrat durch Unterbrechung der intramolekularen Wasserstoffbrücke in der Percarboxylgruppe bei der Alkanhydroxylierung zu einer starken Reaktivitätsminderung der Persäure führt^{2a)}, wird für die Oxidation von Benzylmethylether im Vergleich zu Methylcyclohexan eine 4mal größere Geschwindigkeit gefunden. Die erhaltenen Geschwindigkeitskonstanten korrelieren befriedigend mit σ^+ -Substituentenkonstanten (Abb. 1) und ergeben eine Reaktionskonstante $\rho = -0.9$, welche deutlich höher liegt als die für die heterolytische C-H-Spaltung über Benzoyloxy-Radikale ($\rho = -0.6$)⁴⁾ oder *tert*-Butoxy-Radikale ($\rho = 0.5$)⁴⁾. Für eine anionische Hydrid-Abspaltung mit Salpetersäure wurde $\rho = -1.9$ angegeben⁵⁾. Bei Verwendung einfacher Hammett-Substituentenkonstanten ergibt sich keine signifikante Korrelation ($r = 0.65$).

Experimenteller Teil

Produktanalysen: Die Umsetzungen der Ether **1a**–**5a** (Schema 1, 2) mit der 2–3fachen stöchiometrischen Menge *p*-Nitroperbenzoesäure (Persäuregehalt $\approx 90\%$, iodometrisch) wurde bei einer Etherkonzentration von 0.8 M in CDCl_3 bei $60 \pm 5^\circ\text{C}$ durchgeführt, bis keine Persäure mehr nachweisbar war (10–30 h). Um Verfälschungen der Produktzusammensetzung durch unterschiedliche Wasserlöslichkeiten der Produkte zu vermeiden, wurden die Lösungen nach Abfiltrieren der *p*-Nitrobenzoesäure direkt ^{13}C -NMR-spektroskopisch analysiert, wobei die Verschiebungen mit literaturbekannten Daten verglichen werden konnten. Zur Sicherung der Struktur wurden in einigen Fällen die Mischungen auch wässrig aufgearbeitet und alkalisch verseift, wodurch die ω -Hydroxycarbonsäuren abgetrennt werden können (bei **1a**, **2a** und **4a**) (^{13}C -NMR-Verschiebungen s. Tab. 1).

Tab. 1. ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Ether **1a**–**5a** und von Oxidationsprodukten^{a)}

	C-Atom							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1a	73.38	27.69 ^{b)}	35.36	28.08 ^{b)}	22.53	58.56		
1b	179.65	32.24 ^{b)}	33.73 ^{b)}	27.49	22.23			
1c	67.14	30.81 ^{b)}	35.36	29.12 ^{b)}	22.62			
2a	69.42	38.87	25.28	22.78				
2b	178.74	43.29	25.61	22.42				
2c	61.23	41.60	24.83	22.42				
3a	77.35	32.69	24.37	26.19	63.11	15.86		
3c	72.60	31.65	23.79	25.61	170.28	21.38		
3d	177.24	34.32	23.01	28.99 ^{b)}	29.38 ^{b)}	69.41		
3e	173.80	34.19 ^{b)}	24.31 ^{b)}	24.76 ^{b)}	32.43 ^{b)}	62.27	60.32	14.23
3f^{c)}	177.58	34.12	24.57 ^{b)}	25.54 ^{b)}	28.34	64.28		
4a^{g)}	31.39	39.78	80.59	48.29	23.59	34.64	22.42	27.30
4b^{d, h)}	178.61	41.47	30.42 ^{b)}	31.39 ^{b)}	33.02 ^{b)}	77.28	33.41 ^{b)}	17.09 ^{b)}
5a^{e)}	76.50	32.30	23.98	26.26	69.54			
5b^{f)}	72.99	31.72	23.72	25.54				

a) Verschiebungen in ppm gegen TMS, CDCl_3 , 300 K. – b) Vertauschung mit benachbarten Signalen möglich. – c) Signale des *p*-Nitrobenzoylrestes: 164.63, 131.09, 128.24, 123.49. – d) Gemessen nach Verseifen des Lactons als Hydroxycarbonsäure. – e) Signale des Aromaten: 139.99, 128.17, 127.20. – f) Weitere Signale: CO 164.8; Signale des Aromaten: C-1' 130.5; C-2' 129.5; C-3' 128.0; C-4' 132.5. – g) Weitere Signale: C-9 16.44; C-10 20.96; C-11 55.83. – h) Weitere Signale: C-9 18.85^{b)}; C-10 19.89^{b)}.

Kinetik: Die Benzylmethylether **5** wurden in einer Konzentration von 0.1 M in Chloroform bei 60°C 6 h in Gegenwart von Methylcyclohexan (1.0 M bei **5**, R = H, CH_3 ; 0.5 M bei **5**, R = Br, Cl, NO_2) und 0.3 M *p*-Nitroperbenzoesäure umgesetzt. Der Umsatz an Methylcyclohexan wurde über die Menge des gebildeten 1-Methylcyclohexanols erhalten, der Umsatz an Ether (zwischen 10 und 30%, ausgenommen **5a**, R = NO_2 ; Umsatz $< 5\%$) aus der Abnahme des Etherpeaks relativ zu Methylcyclohexan. Die Proben wurden nach Filtrieren direkt gaschromatographisch analysiert (5 m 1/4" Säule, 10% Carbowax 4000 auf Chromosorb PAW 60/80, 170°C , 55 ml/min N_2). Als Geschwindigkeitskonstanten relativ zu Methylcyclohexan ($k_1 = 4.35 \cdot 10^{-5} \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$) wurden erhalten für **5**, R = H: 3.9; R = *p*- CH_3 : 8.1; R = *p*-Cl: 3.5; R = *p*-Br: 2.3; R = *m*-Cl: 2.1; R = *p*- NO_2 : < 0.5 (Fehler jeweils $\pm 10\%$). Die Auswertung erfolgte nach der Gleichung $k_1/k_2 = [\lg(A/A_0)]/[\lg(B/B_0)]$, wobei A_0 und B_0 die Anfangs-, A und B die nach 6 h erreichten Konzentrationen an Methylcyclohexan bzw. Ether sind.

- 1) 1a) Übersicht: *M. V. Bhatt* und *S. U. Kulkarni*, *Synthesis* **1983**, 249. – 1b) Neuere Arbeit: *E. C. Friedrich* und *G. DeLucca*, *J. Org. Chem.* **48**, 1678 (1983).
- 2) 2a) *H.-J. Schneider* und *W. Müller*, *Angew. Chem.* **94**, 153 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 146 (1982). – 2b) *W. Müller* und *H.-J. Schneider*, *Angew. Chem.* **91**, 438 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 407 (1979). – 2c) *H.-J. Schneider* und *W. Müller*, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 3) 3a) *D. I. Metelitsa*, *Russ. Chem. Rev.* **50**, 1058 (1981), *Uspekhi Khimii* **50**, 2019 (1981). – 3b) *V. Ullrich*, *Top. Curr. Chem.* **83**, 68 (1979).
- 4) *R. L. Huang*, *H. H. Lee* und *S. H. Ong*, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3336.
- 5) *Y. Ogata* und *Y. Sawaki*, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5832 (1966).
- 6) *P. D. Bartlett*, *Rec. Chem. Progr.* **11**, 47 (1950).
- 7) Vgl. *G. A. Hamilton*, *Adv. Enzymol.* **32**, 55 (1969); *G. A. Hamilton*, *J. R. Giacini*, *Th. M. Hellman*, *M. E. Snook* und *J. W. Weller*, *Ann. New York Acad. Sci.* **212**, 4 (1973); *U. Frommer* und *V. Ullrich*, *Z. Naturforsch., Teil B* **26**, 322 (1971).
- 8) Die Relativraten von Ethern und anderen Substraten mit P450-Systemen wurden u.a. auf MO-berechnete Ladungsdichten zurückgeführt: *B. Testa*, *D. Mihailova* und *R. Natcheva*, *Europ. J. Med. Chem.* **14**, 295 (1979), und dort zit. Arbeiten.

[387/83]