Chem. Ber. 117, 3297 – 3302 (1984)

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. ¹³C-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. ¹³C-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 Reaktionsbedingungen rasch weiter zu Carbonsäuren oxidiert werden (Schema 1). Wie die überwiegende Bildung der Säure **2b** aus Diisopentylether (**2a**) zeigt, wird auch der aus den Halbacetalen gebildete Alkohol teilweise weiteroxidiert. Ether aus sekundären und

Schema 1 und 2. Reaktion von *p*-Nitroperbenzoesäure mit Ethern in Chloroform. Die mit Prozentangaben bezeichneten Produkte wurden spektroskopisch identifiziert (Produkt-Summe \equiv 100%). Die Positionsbezeichnungen beziehen sich auf die ¹³C-NMR-Verschiebungen (Tab. 1)





Chem. Ber. 117 (1984)



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 Sauerstoffsubstituenten 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).

Chem. Ber. 117 (1984)



Abb. 1. Hammett-Korrelation der Reaktion von *p*-Nitroperbenzoesäure in Chloroform (60 °C) mit substituierten Benzylmethylethern 5

Die Etheroxidation mit Persäuren zeigt somit einen wenn auch schwach ausgeprägten elektrophilen Charakter, der mit einem oxenoiden, jedoch schwach polaren, Übergangszustand vereinbar ist, wie ihn *Bartlett*⁶⁾ für die Alkanhydroxylierung mit Pertrifluoressigsäure vorgeschlagen hatte. Obwohl die Alkanoxidation mit substituierten Perbenzoesäuren nicht mit Phenylalkanen durchgeführt werden konnte^{2a)}, und deswegen nur eine mit Vorbehalt vergleichbare Taft-Reaktionskonstante ($\rho^* = -2.2$) zur Verfügung steht^{2c)}, zeigen die Ergebnisse, daß Alkan- und Etheroxidation über ähnliche Übergangszustände ablaufen können. Die mit $\rho = -0.9$ relativ kleine Reaktionskonstante ist in Einklang mit der im Vergleich zur Alkanhydroxylierung geringeren Regioselektivität (vgl. die Reaktionen von 1, 3, 4), welche mit einer zunehmend positiven Ladung am reagierenden C-Atom ansteigt (A).



Bei der Reaktion einiger Alkane mit *p*-Nitroperbenzoesäure wurde eine radikalische Spaltung beobachtet, welche durch die Bildung von Nitrobenzol sowie durch eine entsprechend herabgesetzte Regio- und Stereoselektivität erkennbar ist und sich zudem durch Iodzusatz weitgehend inhibieren läßt²⁾. Bei den vorliegenden Etheroxidationen wurde jedoch kaum Nitrobenzol gefunden ($\leq 10\%$); dies spricht gegen das Auftreten entsprechender radikalischer Zwischenstufen. Die oxidative Dealkylierung von Ethern durch P450-Monooxygenasen, für die bereits früher oxenoide Zwischenstufen aus Peroxobindungen postuliert wurden⁷⁾, zeigt deutliche Parallelen zu der hier geschilderten Persäurereaktion auch in dem bevorzugten Angriff an der C – H-Bindung in α -Stellung zum Ethersauerstoff⁸⁾.

Die Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie dankenswerterweise finanziell unterstützt.

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 CDCl₃ bei 60 ± 5 °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 ¹³C-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) (¹³C-NMR-Verschiebungen s. Tab. 1).

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		
1 b	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			
2 a	69.42	38.87	25.28	22.78				
2 b	178.74	43.29	25.61	22.42				
2 c	61.23	41.60	24.83	22.42				
3 a	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		
3 d	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
4 b ^{d, h)}	178.61	41.47	30.42 ^{b)}	31.39 ^{b)}	33.02 ^{b)}	77.28	33.41 ^{b)}	17.09 ^{b)}
5a ^{c)}	76.50	32.30	23.98	26.26	69.54			
5 b ^{f)}	72.99	31.72	23.72	25.54				

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

^{a)} Verschiebungen in ppm gegen TMS, CDCl₃, 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. - ^{c)} 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, CH₃; 0.5 M bei 5, R = Br, Cl, NO₂) 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 = NO₂: Umsatz < 5%) aus der Abnahme des Etherpeaks relativ zu Methycyclohexan. 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 N₂). Als Geschwindigkeitskonstanten relativ zu Methylcyclohexan ($k_1 = 4.35 \cdot 10^{-5} 1 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$) wurden erhalten für 5, R = H: 3.9; R = *p*-CH₃: 8.1; R = *p*-Cl: 3.5; R = *p*-Br: 2.3; R = *m*-Cl: 2.1; R = *p*-NO₂: < 0.5 (Fehler jeweils ± 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.

Chem. Ber. 117 (1984)

- 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. Giacin, 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]