

Die Perester-Reaktion

VON PROF. DR. G. SOSNOVSKY [*]

DEPARTMENT OF CHEMISTRY ILLINOIS INSTITUTE OF TECHNOLOGY,
CHICAGO, ILLINOIS (USA)

UND VON DR. S.-O. LAWESSON [**]

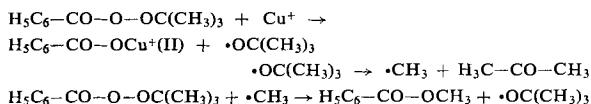
CHEMISCHES INSTITUT, ABTEILUNG FÜR ORGANISCHE CHEMIE,
DER UNIVERSITÄT AARHUS (DÄNEMARK)

Tert. Butylperester reagieren in Gegenwart katalytischer Mengen Kupfer-Ionen mit vielen Verbindungsklassen zu definierten Acyloxy-Derivaten. Diese von Kharasch und Sosnovsky entdeckte Perester-Reaktion ermöglicht die Oxydation von ungesättigten Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Aldehyden, Estern, Äthern, Sulfiden und silicium-organischen Verbindungen in einem Schritt. Die Reaktion kann sehr spezifisch sein, d. h. in den meisten Fällen wird nur ein Kohlenstoffatom angegriffen. Mit einigen Äthern und Sulfiden kann die Reaktion aber komplizierter verlaufen, indem außer den Acyloxy-Derivaten noch andere Verbindungen gebildet werden. — Der Mechanismus der Perester-Reaktion ist eingehend untersucht worden; verschiedene nebeneinander ablaufende Teilvorgänge und auch Kettenmechanismen wurden vorgeschlagen.

I. Einleitung

1956 untersuchten Kharasch und Sosnovsky [1] die durch Metall-Ionen katalysierte Autoxydation von Nitrilen und, als Folge dieser Versuche, die Reaktion der Nitrile mit tert. Butylhydroperoxyd [2]. Sie fanden, daß aus Phenylacetonitril und tert. Butylhydroperoxyd in Gegenwart von Co- oder Cu-Ionen hauptsächlich ein Gemisch aus Sauerstoff, tert. Butylalkohol, Blausäure, Benzoësäure, tert. Butylbenzoat und tert. Butylperbenzoat entsteht. Die Bildung der drei letztgenannten Produkte deutete man durch eine Reaktion von Benzoylcyanid mit Wasser, tert. Butylalkohol und tert. Butylhydroperoxyd.

Eine andere, von Sosnovsky [3] verfochtene Interpretation nimmt an, daß tert. Butylperbenzoat durch den Metallsalz-Katalysator in tert. Butylbenzoat umgewandelt wird. Zur Prüfung dieser Hypothese wurde tert. Butylperbenzoat in siedendem Benzol in Gegenwart von CuBr zersetzt. Anstatt des erwarteten tert. Butylbenzoats entstand Methylbenzoat, dessen Bildung später [4] durch eine Kettenreaktion gemäß Schema 1 erklärt wurde.



Schema 1. Bildung von Methylbenzoat aus tert. Butylperbenzoat durch eine Kettenreaktion.

[*] Die Arbeiten dieses Autors wurden durch das IIT-Research Institute (früher Armour Research Foundation), Chicago, Ill. (USA) gefördert.

[**] Die Arbeiten dieses Autors wurden teilweise durch die Lucidol Division, Wallace & Tiernan, Inc., 1740 Military Road, Buffalo 5, N.Y. (USA), unterstützt.

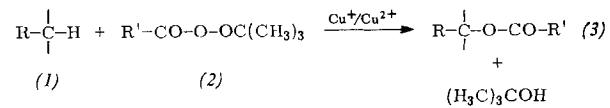
[1] M. S. Kharasch u. G. Sosnovsky, *Tetrahedron* 3, 97 (1958).

[2] M. S. Kharasch u. G. Sosnovsky, *Tetrahedron* 3, 105 (1958).

[3] G. Sosnovsky, unveröffentlicht (1957).

[4] M. S. Kharasch, G. Sosnovsky u. N. C. Yang, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 5819 (1959).

Diese Ergebnisse zogen zahlreiche Untersuchungen über die Zersetzung von tert. Butylperestern nach sich [5, 6]. Man fand, daß allgemein Verbindungen der Formel (1) mit tert. Butylperestern (2) in Gegenwart katalysierender Cu-Ionen zu Acyloxy-Derivaten (3) reagieren.



(1): H = primär, sekundär oder tertiär

R = cyclischer, acyclischer, aromatischer oder heteroaromatischer Rest

(2): R' = CH₃, C₆H₅.

Diese Perester-Reaktion kann außerordentlich selektiv sein: in den meisten Fällen wird nur ein Kohlenstoffatom oxydiert.

Auch die metall-katalysierte Reaktion mit tert. Butylhydroperoxyd oder α -Cumylhydroperoxyd [2, 7, 8] kann zur selektiven Oxydation von Kohlenstoffatomen dienen. Die Perester-Reaktion ist aber selektiver und zugleich vielseitiger, hat also größeren präparativen Nutzen. Die Produkte der Perester-Reaktion (die Ester) können besser als die Produkte der Hydroperoxyd-Reaktion (unsymmetrische Peroxyde) zu einer Vielzahl von Derivaten umgewandelt werden. Die Hydroperoxyd-Reaktion bleibt jedoch in Fällen, in denen die Perester-Reaktion versagt, eine ergänzende Möglichkeit. Beispielsweise reagieren Diphenylacetonitril [9] und Cyclohexanon [10] nicht mit Perestern; beide reagieren aber [2, 7, 8] mit tert. Butyl- oder α -Cumylhydroperoxyd zu unsymmetrischen Peroxyden.

[5] M. S. Kharasch u. G. Sosnovsky, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 756 (1958).

[6] M. S. Kharasch u. G. Sosnovsky, *Abstract of Papers, 134th Meeting Amer. chem. Soc.*, Chicago, September 1958, S. 7 P.

[7] M. S. Kharasch u. A. Fono, *J. org. Chemistry* 23, 324 (1958).

[8] M. S. Kharasch u. A. Fono, *J. org. Chemistry* 24, 12 (1959).

[9] G. Sosnovsky, unveröffentlicht (1958).

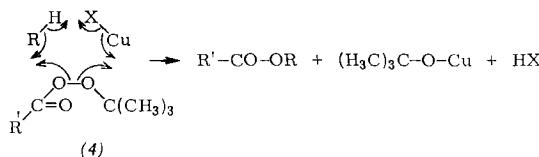
[10] G. Sosnovsky u. N. C. Yang, *J. org. Chemistry* 25, 899 (1960).

II. Mechanismen

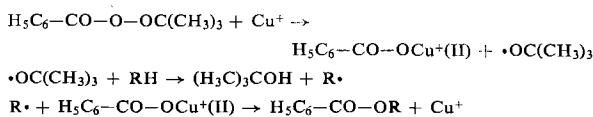
Ohne Katalysator führt die Umsetzung von tert. Butylperestern mit vielen Partnern unter Spaltung aller erdenklichen Bindungen zu einem komplizierten Gemisch [4,11]. Mit Kupfersalz-Katalysatoren jedoch verläuft die Reaktion selektiver und rascher.

Beispielsweise ergibt die nicht katalysierte thermische Zersetzung eines Peresters in einem endständig ungesättigten Olefin schlecht definierte Produkte und eine erhebliche Menge Gas; die mit Kupfersalzen katalysierte Reaktion dagegen liefert hauptsächlich 3-Acyloxy-Derivate, nur wenig oder gar keine 1-Acyloxy-Derivate [4,5] und wenig oder gar keine gasförmigen Produkte. Ähnlich ist die katalysierte Reaktion des Peresters mit cyclischen Olefinen [4,5], Aralkanen [4,7], Aldehyden [10], Benzylestern [10] und Sulfiden [12–14] schneller und führt oft zu gänzlich anderen Produkten als die nicht katalysierte Reaktion über freie Radikale.

Diese Ergebnisse wurden schon früher [4–6] als Beweis gegen das Auftreten von Radikalen oder Carbonium-Ionen als Zwischenstufen gewertet. *Kharasch, Sosnovsky* und *Yang* [6] postulierten anfänglich, daß der Ersatz von Wasserstoff durch Acyloxy-Radikale ein Mehrzentren-Prozeß (4) sei.



Später gaben die Autoren [4] einem Kettenmechanismus, der Mehrzentren-Prozesse einschließt, den Vorzug (Schema 2).



Schema 2. Kettenmechanismus für den Ersatz von Wasserstoff durch Acyloxy-Reste.

Denney und Mitarbeiter [15] zeigten, daß an der Carboxylgruppe ^{18}O -markiertes tert. Butylperbenzoat mit Cyclohexen zu Cyclohexenylbenzoat reagiert, dessen zwei O-Atome gleichwertig sind. Jeder Mechanismus, der diese Gleichwertigkeit nicht zu erklären vermag, so etwa Formel (4), ist also auszuschließen.

Des weiteren zeigte die Reaktion von tert. Butylester mit 3-deuteriertem 3-Phenylpropen einen Isotopeneffekt $K_{\text{H}}/K_{\text{D}} = 4,3$ [15]. Dieser Wert liegt höher als für eine einfache Wasserstoff-Abspaltung aus Allylbenzol durch das tert. Butoxy-Radikal zu erwarten wäre ($K_{\text{H}}/K_{\text{D}} = 2,67$ [15,15a]. *Denney, Denney* und *Feig* [15] schlugen

[11] P. D. Bartlett u. R. R. Hiatt, J. Amer. chem. Soc. 80, 1398 (1958).

[12] G. Sosnovsky, J. org. Chemistry 26, 281 (1961).

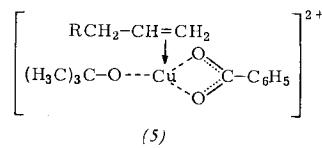
[13] G. Sosnovsky, Tetrahedron 18, 15 (1962).

[14] C. Berglund u. S.-O. Lawesson, Ark. Kemi 20, 225 (1963).

[15] D. B. Denney, D. Z. Denney u. G. Feig, Tetrahedron Letters 15, 19 (1959).

[15a] K. B. Wiberg u. L. H. Slaugh, J. Amer. chem. Soc. 80, 3033 (1958).

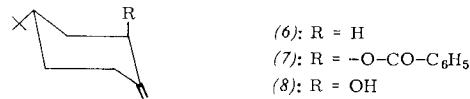
daraufhin vor, daß sich zunächst ein Komplex zwischen Kupfer-Ion, tert. Butoxy- und Acyloxy-Radikal bildet, der dann mit dem Olefin zu einem π -Komplex zusammentritt.



Eines der zur Doppelbindung α -ständigen Wasserstoffatome wird durch das tert. Butoxy-Radikal abgespalten, worauf das Acyloxy-Radikal in α -Stellung zur Doppelbindung eintritt. Ein Komplex vom Typ (5) erklärt den großen Isotopeneffekt, denn ein komplexbundenes tert. Butoxy-Radikal ist weniger reaktionsfähig als ein freies. Auch läßt sich aus einem komplexbundenen Olefin weniger leicht Wasserstoff abspalten. Die Bildung des Komplexes erklärt zudem die Gleichverteilung von ^{18}O und das Ausbleiben einer CO_2 -Entwicklung.

Berglund und *Lawesson* [14] fanden während der Reaktion von tert. Butylperbenzoat mit 1,4-Dioxan in Gegenwart von CuCl_2 komplexbundenes Cu^{2+} (durch ESR-Analyse nachgewiesen), aber gegen Ende der Reaktion nur eine Spur Cu^{2+} , die nicht auftrat, wenn CuCl als Katalysator diente. Sie schlossen daraus auf Wertigkeitsänderungen, die den π -Komplex (5) in Frage stellen.

Die stereochemischen Studien von *Cross* und *Whitham* [16] an tert. Butylperbenzoat und 1-Methylen-4-tert. butylcyclohexen (6) zeigten, daß in Gegenwart von CuCl zuerst das Isomer (7) mit axialer Benzoyloxy-Gruppe gebildet wird. Obwohl (7) über freie Radikale entstanden sein kann, ist die Reaktion besser zu erklären, wenn man einen intermedial auftretenden Komplex annimmt.



Durch Metall-Ionen katalysierte Peroxyd-Reaktionen sind dann von *Kochi* [17,18] sorgfältig untersucht worden. Der von ihm vorgeschlagene Mechanismus entspricht den im Schema 2 gezeigten Reaktionsschritten. In beiden Fällen tritt ein Katalysator auf, der zu raschen Redox-Reaktionen fähig ist. Der erste Schritt besteht in der Reduktion des Peresters durch ein Cu^+ -Ion. Der zweite Schritt ist die Abspaltung des Wasserstoffatoms aus dem Substrat durch das Alkoxy-Radikal, der dritte Schritt die Oxydation des Substrat-Radikals zum Acyloxy-Derivat, unter Regeneration des Cu^+ . Der Unterschied zwischen *Kochis* Vorschlag und dem Schema 2 besteht darin, daß *Kochi* freie Radikale und ein echtes Cu^{2+} -Salz annimmt, während *Kharasch, Sosnovsky* und *Yang* glauben, daß wenigstens einige der Radikale einen Komplex mit dem katalysierenden Metall-Ion bilden.

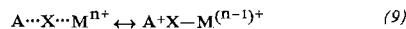
Kochi stützt seine Hypothese hauptsächlich auf die Reaktion der Perester mit 1-Buten, cis- und trans-2-Buten und 1-Penten. Jede Reaktion liefert in guter Ausbeute ein Isomeren-Gemisch aus 84 bis 94 % 3-Acyloxy-

[16] B. Cross u. G. H. Whitham, J. chem. Soc. (London) 1961, 1650.

[17] J. K. Kochi, Tetrahedron 18, 483 (1962).

[18] J. K. Kochi, J. Amer. chem. Soc. 84, 774 (1962).

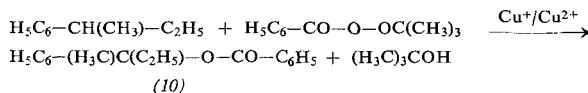
und 16 bis 6 % 1-Acyloxy-Derivat. Um den Einfluß katalytischer Mengen Kupfersalz auf die Reaktion zu deuten, verfeinerte Kochi den letzten Schritt seines Schemas. Er schlägt vor, daß die Redox-Reaktion zwischen dem Substrat-Radikal und dem Cu^{2+} -Salz über ein Resonanzhybrid (9) läuft, das durch Elektronen- und Liganden-Übertragung entsteht.



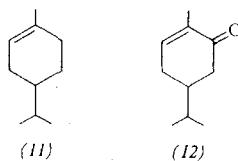
A = Substrat-Radikal
 X = Acyloxy-Radikal
 M = Metall

Liganden- und Elektronen-Übertragung verlaufen extrem schnell und machen dadurch die bei Reaktionen mit freien Radikalen sonst übliche Kettenübertragung unmöglich; daher die ausgeprägte Selektivität der Perester-Reaktion.

Hallgarten, Wang und Yang [19, 20] untersuchten die Stereochemie der Reaktion zwischen tert. Butylperbenzoat und optisch aktivem 2-Phenylbutan. Das Reaktionsprodukt (10) ergab mit LiAlH₄ inaktives Methyl-äthylphenyl-carbinol – ein Beweis dafür, daß bei der Bildung von (10) freie Radikale als Zwischenstufen auftreten.



Ähnliches folgt aus den Ergebnissen von Denney und Mitarbeitern [21] bei der Reaktion von tert. Butylperacetat mit optisch aktivem Δ^1 -p-Menthen (11). In Gegenwart eines Kupfersalzes erhält man ein Acetat-Gemisch, das bei Hydrolyse und Oxydation das optisch-inaktive Keton (12) liefert.



Wie *Barnard* und *Yang* [22] feststellten, ist die Reaktion zwischen Cyclohexen und tert. Butylperbenzoat, in Gegenwart von Cu^{2+} -Ionen, sowohl bezüglich des Peresters als auch des Olefins von erster Ordnung. Die Geschwindigkeit der Perester-Zersetzung nimmt mit der Kupferionen-Konzentration zu, und ist um das mehrhundertfache größer als bei der nicht katalysierten Reaktion. Diese Resultate sprechen dafür, daß der erste Reaktionsschritt entweder reversibel ist oder über einen Komplex verläuft. So kann, obgleich freie Radikale in der Perester-Reaktion mit Olefinen sicher eine Rolle spielen, ein nur über freie Radikale verlaufender Mechanismus das abnorm hohe Isomeren-Verhältnis zugunsten der

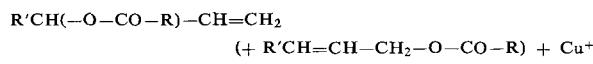
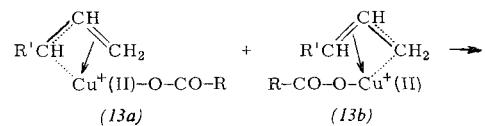
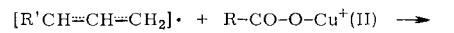
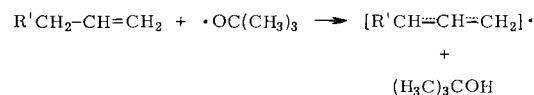
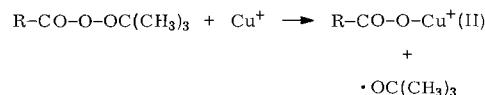
[19] P. A. Hallgarten, T. I. Wang u. N. C. Yang, persönliche Mitteilung (1963).

[20] *T. I. Wang*, Dissertation, Universität Chicago, 1962.

[21] D. Z. Denney, A. Appelbaum u. D. B. Denney, J. Amer. chem. Soc. 84, 4969 (1962).

[22] *P. W. C. Barnard u. N. C. Yang*, Chem. and Ind. 39, 1573 (1961).

Allelester (siehe oben) nicht erklären. Auf Grund dieser Überlegungen schlugen *Yang* und Mitarbeiter [19, 20] einen Mechanismus gemäß Schema 3 vor.

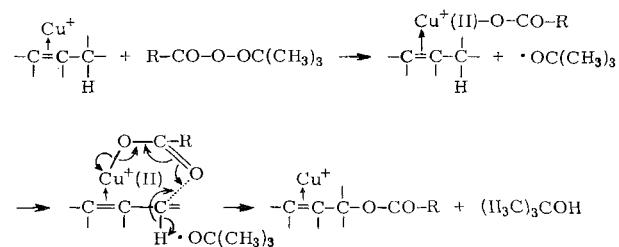


Schema 3. Cu-katalysierte Perester-Reaktion mit Olefinen nach Yang, Wang und Hallgarten [19, 20].

Einen ähnlichen Mechanismus hielt *Sosnovsky* schon 1958 für möglich, allerdings ohne ihn zu veröffentlichen, da damals die experimentellen Beweise nicht ausreichten.

Die ersten beiden Schritte sind im wesentlichen die gleichen wie im Schema 2. Im letzten Schritt reagiert das Allyl-Radikal mit Kupfer-Ionen zu einem Komplex. Von den zwei möglichen Formen, (13a) und (13b), sollte der Komplex mit endständiger Doppelbindung, (13a), stabiler sein, da Kupfer-Ionen mit weniger substituierten Olefinen stärkere Komplexe bilden [23]. Der Komplex geht dann unter Rückbildung des Cu^+ -Ions in das Endprodukt über.

Beckwith und Evans [24] glauben, daß ein einziger Mechanismus zur Erklärung aller Perester-Reaktionen nicht ausreicht. Unter Bedingungen, die der Kupfer-Olefin-Komplexbildung nicht zuträglich sind — etwa verdünnte Olefin-Lösungen oder hohe Temperatur — verläuft die Reaktion vermutlich über mehrere Oxydations- und Reduktionsschritte zu Umlagerungsprodukten. Bei kupfer-katalysierten Perester-Reaktionen mit hohen Olefin-Konzentrationen entstehen intermedial wahrscheinlich Komplexe. Auf Grund der erhaltenen Produkte geben die Autoren hier Schema 4 den Vorzug.



Schema 4. Von Beckwith und Evans [24] vorgeschlagener Mechanismus der Perester-Reaktion.

[23] F. Basolo u. R. G. Pearson: Mechanism of Inorganic Reactions. Wiley, New York 1958, S. 352.

[24] A. L. J. Beckwith u. G. W. Evans, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 63.

Obgleich Cu(II)-Olefin-Komplexe bisher nicht isoliert wurden, gibt es Hinweise auf ihre Existenz [24]; Cu(I) bildet mit Olefinen π -Komplexe.

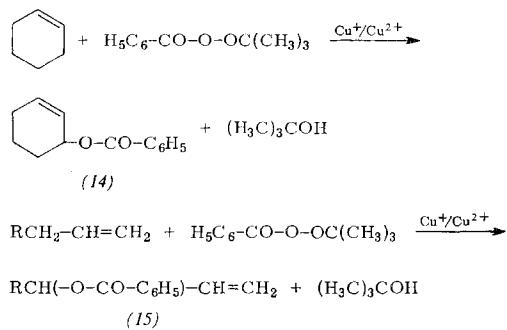
Ähnliche Mechanismen, die über Komplexe zwischen Kupfer-Ionen und Sauerstoff- oder Schwefelatomen verlaufen, kann man zur Deutung der Perester-Reaktion mit Äthern bzw. Sulfiden formulieren.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß offensichtlich ein Mechanismus allein nicht alle Ergebnisse der Perester-Reaktionen erklären kann. Es ist daher denkbar, daß die Reaktion je nach Substrat und Bedingungen verschieden verläuft [*].

III. Perester-Reaktion verschiedener Verbindungsklassen

1. Olefinische Kohlenwasserstoffe

Radikalische Reaktionen von Peroxyden mit Olefinen führen allgemein zu komplizierten Gemischen [11], wodurch die Umsetzungen präparativ wertlos werden. *Kharasch* und *Sosnovsky* [5, 6] fanden, daß die Reaktion von Perestern mit cyclischen oder endständig ungesättigten Olefinen, die Allyl-Wasserstoffatome enthalten, in Anwesenheit einer Spur Kupfer-Ionen zu definierten



[*] In diesem Zusammenhang sind zwei Publikationen [24a, 24b] von Interesse, die nach der Abfassung dieses Manuskripts erschienen sind. *Walling* und *Zavitsas* [24a] untersuchten den Mechanismus der Perester-Reaktion an n-1-Penten, n-2-Penten, n-1-Hexen, n-1-Octen, Cyclohexen, 1,5-Cyclooctadien, Cumol, Allylbenzol und β -Methylstyrol, die sie mit tert. Butylperacetat in die entsprechenden Acetate überführten. Dabei wurde gefunden, daß die Isomeren-Verteilung der Allylester mit der von *Kochi* gefundenen übereinstimmt. Einem Elektronenübertragungsprozeß, an dem freie Carboniumionen beteiligt sind, wird der Vorzug gegenüber einem Ligandenübertragungsprozeß gegeben.

Sosnovsky berichtete in seiner neuesten Arbeit [24b] über die photochemischen Reaktionen der Perester in Gegenwart von Kupfer-Ionen. So wurden Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und Cyclohexen bei 35 °C in die entsprechenden Acyloxy-Derivate übergeführt. Die photochemischen Umsetzungen der Perester haben gegenüber den thermischen Umsetzungen in allen Fällen den Vorzug, in denen thermisch unbeständige Acyloxy-Derivate gebildet werden.

Die Perester-Reaktion verläuft bedeutend langsamer, wenn entweder Licht oder Kupfer-Ionen allein verwendet werden. Der additive katalytische Effekt von Licht und Kupfer-Ionen wurde von *Sosnovsky* mechanistisch wie folgt gedeutet: Im ersten Schritt der Perester-Reaktion wird ein Komplex zwischen Kupfer-Ion und Perester gebildet. Da die Sauerstoffbrücke dieses Komplexes leichter zu sprengen ist als die des freien Peresters, verläuft die kupfer-katalysierte Reaktion wesentlich schneller als die unkatalysierte.

[24a] C. Walling u. A. Zavitsas, J. Amer. chem. Soc. 85, 2084 (1963).

[24b] G. Sosnovsky, J. org. Chemistry 28, 2934 (1963).

Produkten führt, bei nur geringer oder gar keiner Isomerisierung des ursprünglichen Olefins. Zum Beispiel reagieren Cyclohexen, n-1-Hexen und n-1-Octen mit tert. Butylperbenzoat zu α -Acyloxy-Derivaten (14) bzw. (15).

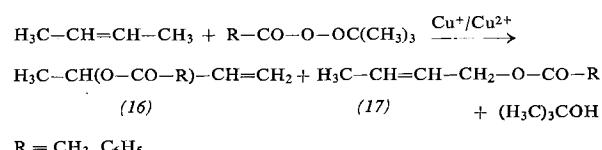
Auch andere Olefine wurden so in ihre Acyloxy-Derivate überführt [4]. Die Struktur der aus 2-Octen, 2,4,4-Trimethyl-1-penten, Cyclohexen-1-yl-acetat, 4-Vinylcyclohexen und α -Pinen gewonnenen Derivate konnte jedoch nicht zuverlässig ermittelt werden.

Da nur tert. Butylperacetat und tert. Butylperbenzoat im Handel sind, ist die Zahl der Ester, die sich ohne Umstände herstellen lassen, begrenzt. Der Anwendungsbereich der Reaktion kann jedoch dadurch erweitert werden, daß man dem Ansatz eine aliphatische Säure im Überschuß zufügt. Man erhält dann den Allylester dieser Säure [4]. Beispielsweise führt die Reaktion des Cyclohexens mit tert. Butylperbenzoat in überschüssiger Propionsäure zum Cyclohexen-1-yl-propionat und nicht zum Benzoat.

Die von *Kharasch* und Mitarbeitern an 1-Octen [4-6], Cyclohexen [4-6] und Allylbenzol [10] beobachtete Selektivität der Perester-Reaktion wurde von *Denney* und Mitarbeitern [15] an Cyclohexen und Allylbenzol, von *Beckwith* und *Evans* [24] an 1-Octen und Allylbenzol zum Teil bestätigt. *Beckwith* und *Evans* fanden jedoch, daß in Gegenwart eines Lösungsmittels aus tert. Butylperbenzoat und Allylbenzol neben α -Benzoyloxyallylbenzol eine geringe Menge Cinnamylbenzoat entsteht.

Die Stereospezifität der Perester-Reaktion haben *Cross* und *Whitham* [16] am 1-Methylen-4-tert.butylcyclohexan (6), einem cyclischen Olefin mit endständiger Doppelbindung, nachgewiesen. Die Reaktion mit tert. Butylperbenzoat führt zu einem Benzoyloxy-Derivat, das sich überwiegend zum 2-Methylen-trans-5-tert. butylcyclohexanol (8) mit axialer Hydroxylgruppe und zu einer Spur seines cis-Isomeren hydrolysiert ließ.

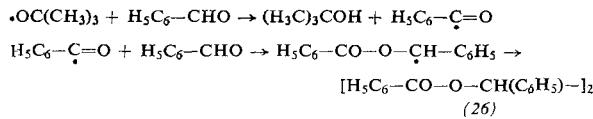
Kochi [18] fand an 1-Buten- und 1-Penten-Lösungen, daß die Perester-Reaktion nicht notwendig ohne Isomerisierung nur zu den 3-Acyloxy-Derivaten führt. Vielmehr entstand stets ein kleines Quantum des 1-Acyloxy-Isomeren. Des weiteren fand er, daß aliphatische Olefine mit innerer Doppelbindung und ohne sekundäre α -Wasserstoffe bei der Perester-Reaktion isomerisieren und hauptsächlich 3-Acyloxy-Derivate mit endständiger Doppelbindung bilden. Beispielsweise ergab 2-Buten mit tert. Butylperacetat oder -perbenzoat in hoher Ausbeute ein Gemisch aus 84 bis 94 % 3-Acyloxy-1-butene (16) und 16 bis 6 % Crotylester (17).



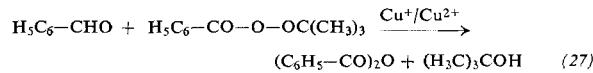
Eine ähnliche Umlagerung beobachteten *Denney* und Mitarbeiter [21] an höher substituierten Olefinen mit innerer Doppelbindung. So gaben Trimethyläthylen und Tetramethyläthylen mit tert. Butylperbenzoat haupt-

5. Aldehyde

Wenn man tert. Butylperoxyd und Benzaldehyd ohne Katalysator erhitzt, erzielt man eine hohe Ausbeute an sym. Diphenyläthylen-dibenzoat (26) [37]. Man erhält



(26) auch über ähnliche Stufen – ebenfalls ohne Katalysator – aus tert. Butylperbenzoat und Benzaldehyd [10]. Mit CuBr liefern die gleichen Partner Benzoesäure-anhydrid (27) als Hauptprodukt [10].



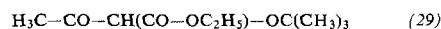
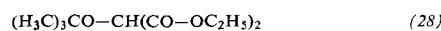
Mit n-Butyraldehyd entstehen keine definierten Produkte; man nimmt an, daß sich intermediär ein gemischtes Anhydrid bildet und disproportioniert [10].

6. Ketone, Nitrile, Mercaptane, Phenole und Thiophenole

Ketone und Nitrile liefern mit tert. Butylperestern keine definierten Produkte. Die Umsetzung von Methyläthylketon [28], Cyclohexanon [10], 2-Methylcyclohexanon [10] und Diphenylacetonitril [9] mit Perestern ist noch nicht gelungen. Auf die Art der Produkte aus tert. Butylester und Mercaptanen [34] oder Thiophenolen [10] haben Kupfersalze offenbar keinen Einfluß; es entstehen ausschließlich Disulfide. Die Oxydation des 2,6-Di-tert. butylphenols zum Diphenochinon wird durch Kupfer-Ionen beschleunigt [38].

7. Ester

Reaktionen aliphatischer Ester, z. B. des Methylpropionats [28], mit tert. Butylperbenzoat hatten wenig Erfolg. Die Reaktion verläuft langsam zu einem komplizierten Gemisch und einer großen Gasmenge. Malonsäurediäthylester [14] und Acetyl-äthylacetat [14] reagieren mit tert. Butylperbenzoat zu den tert. Butoxy-Derivaten (28) (26 %) und (29) (22 %). Malonsäurediäthylester liefert zusätzlich in 16-proz. Ausbeute Benzoyloxy-malonsäurediäthylester.



Mit tert. Butylperbenzoat entsteht in Gegenwart von CuCl aus Isopropylcyanessigsäure-äthylester nur dessen Dimeres in geringer Ausbeute [39]. Cholesterylbenzoat liefert mit tert. Butylperbenzoat die Dibenzoate des Δ^5 -Cholesten-3 β .7 α -diols und Δ^5 -Cholesten-3 β .7 β -diols in gleichen Mengen sowie das Dibenzoat einer Spur des Umlagerungsprodukts Δ^4 -Cholesten-3 β .6 β -diol [24]. Die Reaktion eröffnet einen neuen Weg zum $\Delta^{5,7}$ -Cholestadien-3 β -ol.

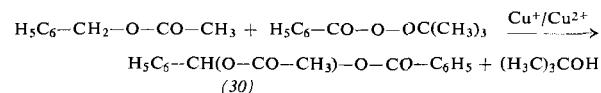
Benzylester reagieren mit Perestern glatt zu den entsprechenden Acylalen [10], z. B. Benzylacetat mit tert. Butyl-

[37] F. F. Rust, F. H. Seubold u. W. E. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. 70, 3258 (1948).

[38] J. K. Kochi, persönliche Mitteilung (1963).

[39] S.-O. Lawesson u. C. Frisell, Ark. Kemi 17, 409 (1961).

perbenzoat zum Benzyliden-acetat-benzoat (30). Auch aus tert. Butylperacetat und Benzylbenzoat bildet sich (30). Analog kann man Benzyliden-diacetat [10] aus

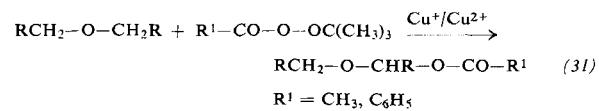


Benzylacetat und tert. Butylperacetat herstellen. Ohne Kupfersalze tritt stets die für freie Radikale typische Dimerisierung ein.

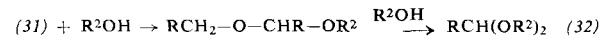
8. Äther

a) Dialkyl- und Aralkyläther

Dialkyläther reagieren in Gegenwart von Kupfer(I)-Salzen mit tert. Butylperestern glatt zu α -Acyloxyäthern (31) [40–43].

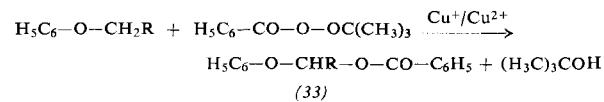


Mit Alkohol-Überschüß entsteht aus (31) ein Acetal (32) [43]. So erhält man allgemein Aldehyde bequem aus Äthern.



Die Perester-Reaktion von Äthern mit einem oder zwei tertiären α -Wasserstoffen führt jedoch nicht zu Acyloxy-Derivaten [43]. Man nimmt an, daß nach Substitution des tertiären Wasserstoffs die Acyloxy-Gruppe sofort als freie Säure eliminiert wird. Mit überschüssigem Alkohol bilden sich die zu erwartenden Ketale (Ersatz der Acyloxy- durch eine Alkoxy-Gruppe) [43].

Aralkyläther [41] gehen mit tert. Butylperbenzoat und Kupfer-Ionen in glatter Reaktion in die Benzoate (33) über.



Phenyl-isopropyläther [41] reagiert zwar mit tert. Butylperbenzoat, jedoch nicht zum Benzoat; der Reaktionsverlauf ist wahrscheinlich der gleiche wie bei den von sekundären Alkoholen abgeleiteten Dialkyläthern (siehe oben).

b) Benzyläther

Benzyläther dimerisieren oder fragmentieren beim Umsatz mit tert. Butylperbenzoat in Gegenwart von CuCl nicht; statt dessen wird die Benzoyloxy-Gruppe unter Bildung des Acylals (34) [14, 44] eingeführt.

[40] G. Sosnovsky, J. org. Chemistry 25, 874 (1960).

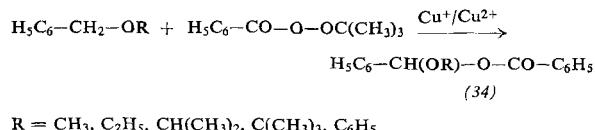
[40a] S.-O. Lawesson u. C. Berglund, Acta chem. scand. 14, 1854 (1960).

[41] S.-O. Lawesson, C. Berglund u. S. Grönwall, Acta chem. scand. 15, 249 (1961).

[42] G. Sosnovsky, Tetrahedron 13, 241 (1961).

[43] S.-O. Lawesson u. C. Berglund, Ark. Kemi 17, 465 (1961).

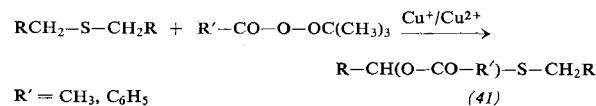
[44] S.-O. Lawesson u. C. Berglund, Ark. Kemi 16, 287 (1960).



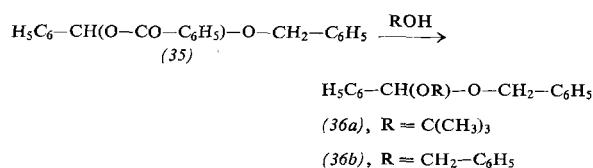
9. Sulfide

a) Aliphatische Sulfide und Benzyl-Sulfide mit gerader Kette

Sind Kupfersalze zugegen, so reagieren Sulfide glatt mit tert. Butylperstern zu α -Acyloxsulfiden (41) [12, 13, 34, 41], ohne daß der Schwefel oxydiert wird.

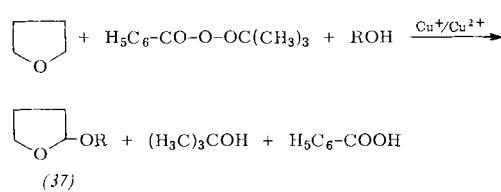


Mit Dibenzyläther läßt sich kein Acyloxy-Derivat isolieren; vielmehr erhält man Benzaldehyd und sein Dibenzylacetal. Im ersten Reaktionsschritt wird wahrscheinlich die Benzoxyloxy-Gruppe in den Äther eingeführt zu (35). Im folgenden Schritt kann tert. Butanol mit (35) unter Heterolyse der Alkyl-Sauerstoff-Bindung in das unsymmetrische Acetal (36a) übergehen, welches durch Umacetalisierung das symmetrische Acetal (36b) liefert.



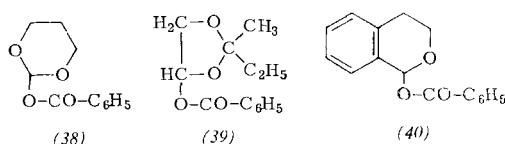
c) Cyclische Äther

Die Zersetzung von tert. Butylperestern in Tetrahydrofuran und in Gegenwart von Cu(I)-Salzen ergibt 2-tert. Butoxy-tetrahydrofuran als Hauptprodukt [40, 42, 45]. Sosnovsky [40, 42] postulierte als Erstprodukt 2-Acyloxy-tetrahydrofuran, das thermisch durch Eliminierung der zugrundeliegenden Säure 2,3-Dihydrofuran bilden und dann mit tert. Butanol 2-tert. Butoxy-tetrahydrofuran liefern sollte. Lawesson und Berglund [40a, 45] schlugen eine andere Erklärung vor: 2-Acyloxy-tetrahydrofuran wird durch tert. Butanol an der Alkyl-Sauerstoff-Bindung heterolytisch zum 2-tert. Butoxy-tetrahydrofuran gespalten. Sie zeigten, daß bei Gegenwart eines anderen Alkohols im Überschuß dessen Alkoxy-Gruppe eingeführt wird (37).



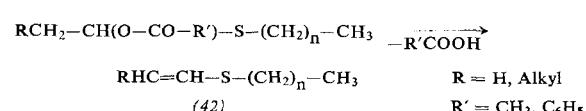
Ähnlich verläuft die Zersetzung von tert. Butylperestern in Tetrahydropyran [40, 40a, 42, 45].

Wenn ein Kupfersalz anwesend ist, reagiert Dioxan rasch mit tert. Butylperbenzoat in guter Ausbeute zum 2-Benzoxyloxy-1,4-dioxan [10, 14]. Bei längerem Erhitzen erhält man 2-tert. Butoxy-1,4-dioxan in geringer Ausbeute [14, 42]. Ähnlich reagiert 1,4-Dioxan mit tert. Butylperacetat zum 2-Acetoxy-1,4-dioxan [28]. Die Perester-Reaktionen des 1,3-Dioxans, 2-Methyl-2-äthyl-1,3-dioxolans und Isochromans führen zu (38), (39) und (40) [14].



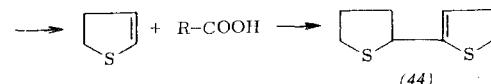
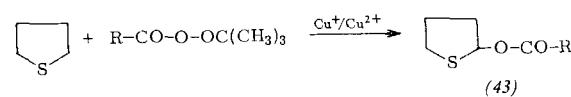
[45] S.-O. Lawesson u. C. Berglund, Ark. Kemi 17, 475 (1961).

Im Gegensatz zu den Acyloxyäthern liefern die Acyloxy-Derivate geradkettiger aliphatischer Sulfide beim Erhitzen mit einem Alkohol keine Alkoxy sulfide; statt dessen isoliert man Mercaptale [12, 46]. Beispielsweise geben die Acyloxy-Derivate des Diäthylsulfids, Di-n-propylsulfids und Di-n-butylsulfids Acetaldehyd-diäthylmercaptal, Propionaldehyd-dipropylmercaptal bzw. Butyraldehyd-dibutylmercaptal. Die Pyrolyse der Acyloxy-Derivate aliphatischer Sulfide bei 115 bis 175 °C liefert Vinylsulfide (42) [12, 41, 47] und eine Carbonsäure.



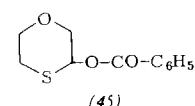
b) Cyclische Sulfide

Tetrahydrothiophen [12–14, 48] reagiert mit tert. Butylperestern, falls ein Kupfersalz anwesend ist, in guter Ausbeute zu 2-Acyloxy-tetrahydrothiophen (43). Bei der Pyrolyse von (43) kann man 2,3-Dihydrothiophen



[12, 46] isolieren, wenn man es sofort nach seiner Bildung abdestilliert; andernfalls erhält man das Dimere (44) [12, 14, 46, 48].

Thioxan [14] liefert mit tert. Butylperbenzoat durch CuCl katalysiert 3-Benzoxyloxy-1,4-oxathian (45).



[46] G. Sosnovsky, Tetrahedron 18, 903 (1962).

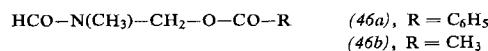
[47] G. Sosnovsky u. H. J. O'Neill, J. org. Chemistry 27, 3469 (1962).

[48] C. Berglund u. S.-O. Lawesson, Acta chem. scand. 16, 773 (1962).

10. Amine und Amide

Versuche, Perester mit aromatischen oder aliphatischen Aminen umzusetzen, blieben bisher erfolglos [28]. Der Perester zersetzt sich schnell unter quantitativer Bildung der entsprechenden Säure. Nur Dimethylanilin liefert in einer vom Katalysator unabhängigen, anomalen Reaktion Bis-(p-dimethylaminophenyl)-methan [10].

Von den Amiden ist nur das Dimethylformamid (mit CuCl [14] oder CuBr [28] als Katalysator) untersucht worden. Mit tert. Butylperbenzoat erhält man N-Benzoyloxymethyl-N-methylformamid (46a) in 35-proz. Ausbeute [14]. Analog entsteht mit Peracetat [28] N-Acetoxyoxymethyl-N-methylformamid (46b) in 25-proz. Ausbeute ($K_p = 66 \text{ }^\circ\text{C}/0,1 \text{ Torr}$; $n_{D}^{25} = 1,4412$).



IV. Experimentelles

1. Reagentien

Bisher ist die Perester-Reaktion nur mit tert. Butylperacetat und -perbenzoat ausgeführt worden. Das Peracetat kommt gewöhnlich als 75-proz. benzolische Lösung in den Handel, das Perbenzoat als unverdünnte Flüssigkeit. Beide Reagenzien sind bei Raumtemperatur beständig; die Halbwertszeiten bei $100 \text{ }^\circ\text{C}$ betragen 12,5 bzw. 18 Stunden. Beide Verbindungen können unter vermindertem Druck destilliert werden (tert. Butylperacetat: $K_p = 35 \text{ }^\circ\text{C}/8 \text{ Torr}$; $n_{D}^{25} = 1,4022$; tert. Butylperbenzoat: $K_p = 75-76 \text{ }^\circ\text{C}/0,2 \text{ Torr}$; $n_{D}^{25} = 1,4978$) [9].

2. Katalysatoren

Kharasch, Sosnovsky und Yang [4] forderten, in Übereinstimmung mit den meisten späteren Autoren, für die Perester-Reaktion einen zu raschen Redox-Reaktionen fähigen Metallsalz-Katalysator. Kupfersalze sind am wirksamsten;

es können sowohl Cu(I)- als auch Cu(II)-Salze verwendet werden. Cobaltsalze sind weniger wirksam; Salze wie ZnCl_2 und MgBr_2 überhaupt nicht [4].

Die Reaktion ist weitgehend unabhängig von der Löslichkeit und dem Anion des Katalysators [4], jedoch sind Perester-Reaktionen in Gegenwart komplexer Kupfersalze (1.10-Phenanthrolin- oder α,α' -Dipyridyl-Komplexe) weniger spezifisch als mit einfachen Kupfersalzen [49]. Am meisten wurden verwendet: CuCl [14], CuBr [4], $\text{Cu(II)-2-Äthylcapronat}$ [4] und $\text{Cu(II)-3.3.5-Trimethylcapronat}$ [21]. Setzt man anorganische Salze ein, so werden diese im Verlauf der Reaktion allmählich in organische Salze verwandelt, und die Reaktion wird homogen-katalysiert [4].

3. Arbeitsmethode [4]

Der Perester wird im Molverhältnis Perester:Substrat:Cu-Salz = 10:15 (bis 40):0,01 zu einer gerührten Substrat-Kupfersalz-Mischung, wenn erwünscht in Benzol oder einem ähnlichen Lösungsmittel, gegeben. Je nach Substrat und Stabilität des Produkts wird das Reaktionsgemisch bei 65 bis $115 \text{ }^\circ\text{C}$ unter Stickstoff umgesetzt [*].

Der Verlauf der Perester-Reaktion kann durch periodische Aufnahme der IR-Spektren (Peracetat: $\nu_{\text{C=O}} = 1785 \text{ cm}^{-1}$; Perbenzoat: $\nu_{\text{C=O}} = 1775 \text{ cm}^{-1}$; Acyloxy-Verbindungen absorbieren gewöhnlich bei 1720 bis 1735 cm^{-1}) oder durch Titration des bei NaJ -Zusatz entstehenden Jods verfolgt werden. Wenn die Reaktion ordnungsgemäß zu Acyloxy-Produkten verläuft, wird nur wenig oder gar kein Gas entwickelt.

Die gekühlte Reaktionsmischung wäscht man mit einer Na_2CO_3 - oder NaOH -Lösung; die verbliebene organische Phase wäscht und trocknet man. Überschüssiges Substrat und Lösungsmittel entfernt man im Vakuum; das Produkt wird dann gewöhnlich durch Destillation gereinigt.

Eingegangen am 1. Juli 1963 [A 351]
Übersetzt von Dr. W. Jung, Heidelberg

[49] J. K. Kochi, J. Amer. chem. Soc. 84, 3271 (1962).

[*] Vor kurzem wurde gefunden [24b], daß die Reaktion auch schon bei $35 \text{ }^\circ\text{C}$ ausgeführt werden kann, wenn man das Reaktionsgemisch mit UV-Licht bestrahlt.

ZUSCHRIFTEN

Cocarcinogen A 1 — der erste reine, hochaktive Wirkstoff aus Crotonöl

Von Doz. Dr. E. Hecker, Dipl.-Chem. H. Bresch und Dipl.-Chem. Ch. v. Szczepanski

Max-Planck-Institut für Biochemie, München

Das pharmakologisch wirksame Prinzip des Crotonöls [1, 2] enthält die Substanzgruppen A und B, welche die toxische, entzündliche und cocarcinogene Wirkung [3] des Öls hervorrufen. Substanzgruppe A kann durch multiplikative Verteilung weiter zerlegt werden in die unwirksame Komponente A 2, $K_p = 72 \text{ }^\circ\text{C}$, und die reine, hochwirksame Komponente A 1.

Das reine Cocarcinogen A 1 [*] ($C_{36}H_{56}O_8$) ist ein farbloses Harz, das in Wasser unlöslich ist, sich aber in fast allen organischen Lösungsmitteln löst; $[\alpha]_D^{25} = +49^\circ$ (1 % in Dioxan); $\lambda_{\text{max}} = 232, 333 \text{ } \mu\text{m}$, $\epsilon_{\text{max}} = 5400, 73$ (in Äthanol); IR-Spektrum (in KBr): Hydroxyl-(2,96 μ), Estercarbonyl-(5,75 μ), Ketoncarbonyl-(5,80–5,85 μ), C=C-Doppelbindungen-(6,15 μ); NMR-Spektrum: $\delta = 0,9; 1,3; 1,7; 2,1; 2,5;$

3,2; 3,9; 4,3; 5,2; 5,4; 5,6; 7,5 ppm (in CCl_4 , Standard: Tetramethylsilan).

Cocarcinogen A 1 ist nicht aromatisch, enthält eine α,β -ungesättigte Carbonylgruppierung, die mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und Semicarbazid nicht reagiert, sowie drei freie und zwei veresterte Hydroxylgruppen. Die letzteren tragen einen Essig- bzw. Myristinsäurerest [2]. Eine der freien Hydroxylgruppen läßt sich mit 4'-Nitroazobenzol-4-carbonsäure-chlorid [4] praktisch quantitativ verestern. Spaltung des Esters, ($C_{49}H_{63}O_{11}N_3$), $K_p = 86-87 \text{ }^\circ\text{C}$ [2], mit KMnO_4 liefert den entsprechenden Ester der Glykolsäure. Das veresterbare Hydroxyl ist daher primär und allylständig, die beiden übrigen freien Hydroxylgruppen sind tertär.

Cocarcinogen A 1 läßt sich durch Spaltung der Esterbindungen auf einen kristallinen „Grundalkohol“ zurückführen; ($C_{20}H_{28}O_6$), $K_p = 238-240 \text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +116^\circ$ (0,4 % Dioxan); $\lambda_{\text{max}} = 234, 335 \text{ } \mu\text{m}$, $\epsilon_{\text{max}} = 5000, 75$ in Äthanol; IR-Spektrum (in KBr): Hydroxyl-(2,87 und 3,05 μ), Carbonyl-(5,88 μ), C=C-Doppelbindungen (6,10 μ); NMR-Spektrum: $\delta = 0,52; 0,88; 1,10; 1,67; 2,32; 2,91; 3,77; 4,17; 5,44; 7,52 \text{ ppm}$ (in D_6 -Dimethylsulfoxid, Standard Tetramethylsilan). Durch Acetylierung wird ein Triacetat erhalten, ($C_{26}H_{34}O_9$), $[\alpha]_D^{25} =$