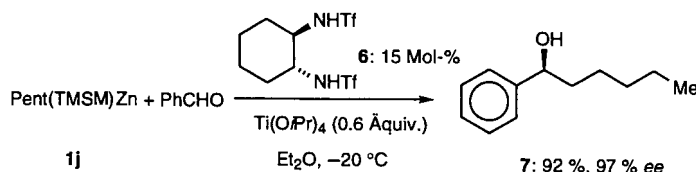


ger Zinkreagens benötigt (1.8 Pentylreste gegenüber 4–6 Pentylresten unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen^[3]) und der enantioselektive Transfer „wertvoller“ Reste R auf den Aldehyd ermöglicht (Schema 3).



Schema 3. Enantioselektive Addition von Pent(TMSM)Zn 1j an Benzaldehyd.

Wir haben drei Methoden zur Herstellung der neuen Diorganozinkreagentien 1 entwickelt. Diese wurden NMR-spektroskopisch charakterisiert. Die TMSM-Gruppe spielt dabei immer die Rolle eines nichtübertragbaren Restes. Mit den Zinkreagentien 1 können sowohl 1,4-Additionen in THF:NMP-Lösungsmittelgemischen als auch hoehenantioselektive Additionen an Aldehyde effizient durchgeführt werden.

Experimentelles

Typische Experimente für 1,4-Additionen von 1 an Enone:

Herstellung von 5a: 1c (1.0 Äquiv.), das aus *c*-HexZnI und (TMSM)Li (–80 bis –30 °C, 0.5 h) in THF:NMP (2:1) erhalten wurde, wurde 5 h bei –20 °C mit Cyclohexanon (ca. 0.8 Äquiv.) in Gegenwart von 2.0 Äquiv. Trimethylsilylchlorid (TMSCl) oder TMSBr umgesetzt. 5a wurde in 76 bzw. 83 % Ausbeute erhalten.

Herstellung von 5c: Durch Zinkinsertion wurden 12 mmol (TMSM)ZnI aus TMSMl (2.5 g, 12 mmol) und Zink-Pulver (2.6 g, 40 mmol) hergestellt. (TMSM)ZnI wurde in THF unter Argon bei –50 °C langsam mit Phenyllithium (12 mmol) und nach 30 min mit NMP (2 mL), Cyclohexanon (0.75 g, 8 mmol) und TMSBr (2.4 g, 16 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 12 h gerührt. Nach dem Verdünnen mit THF (20 mL) wurde mit einer HCl-Lösung (10 %, 20 mL) versetzt und 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde wie üblich aufgearbeitet. Nach Flash-Chromatographie mit Petroether:Ether (9:1) wurde 5c rein als farbloses Öl erhalten (1.15 g, 82 %). Weniger reaktive R(TMSM)Zn-Verbindungen (R = Aryl-, primärer Alkylrest) wurden 12 h bei 25 °C gerührt.

Typisches Experiment für die enantioselektive Addition von 1 an Aldehyde. Herstellung von 7: 6 (0.38 mmol, 15 Mol-%) und Ti(OiPr)₄ (0.45 mL, 1.5 mmol, 0.6 Äquiv.) wurden in Diethylether (3 mL) unter Argon gelöst und die erhaltene Katalysatorlösung auf –20 °C abgekühlt. Unterdehens wurden Pent₂Zn (0.45 g, 2.1 mmol, 0.9 Äquiv.) und (TMSM)₂Zn (0.56 g, 2.3 mmol, 0.9 Äquiv.) bei 25 °C zu Pent(TMSM)Zn 1j umgesetzt. 1j (1.8 Äquiv.) gab man langsam zur Katalysatorlösung. Nach 10 min wurde Benzaldehyd (0.26 g, 2.45 mmol, 1 Äquiv.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 9 h bei –20 °C gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie mit Petroether:Ether (2:1) gereinigt. Es wurde analysenreines 7 (0.40 g, 92 %, 97 % ee) erhalten (HPLC, Daicel, Chiracel OD, Heptan:iso-Propanol 97:3); $[\alpha]_D^{20} = -36.4$ (*c* = 4.2, CHCl₃).

Eingegangen am 7. Januar 1996 [Z 9972]

Stichworte: Asymmetrische Reaktionen • Michael-Additionen • NMR-Spektroskopie • Zink

- [1] a) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, 2117–2188; b) P. Knochel, *Synlett* **1995**, 393–403.
- [2] a) P. Knochel, M. P. C. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390–2392; b) S. C. Berk, P. Knochel, M. C. P. Yeh, *ibid.* **1988**, 53, 5789–5791; c) L. Zhu, R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *ibid.* **1991**, 56, 1445–1453.
- [3] a) M. J. Rozema, S. Achyutha Rao, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1956–1958; b) W. Brieden, C. Eisenberg, M. J. Rozema, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5881–5884; c) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5691–5700; d) B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 100–102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 99–101; e) D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4363–4384; f) P. Knochel, *Chemtracts:Org. Chem.* **1995**, 8, 205–221.
- [4] C. K. Reddy, A. Devasagayaraj, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 37, 4495–4498.
- [5] a) S. H. Bertz, M. Eriksson, G. Miao, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10906–10907; b) M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2449–2452.

- [6] (TMSM)₂Zn 4 wurde durch Reaktion von (TMSM)MgCl mit ZnBr₂ in Diethylether hergestellt und nach Filtration unter Argon fraktioniert destilliert (Sdp. 41 °C/0.1 mm Hg).
- [7] W. Willker, D. Leibfritz, R. Kerssebaum, W. Bermel, *Magn. Reson. Chem.* **1993**, 31, 287–292.
- [8] Der entsprechende Kreuzpeak zwischen den α -Protonen der *i*Pr-Gruppe und dem α -Kohlenstoffatom der TMSM-Gruppe trat nicht auf wegen gleichzeitiger Kopplung der α -Protonen mit den *i*Pr-Methylgruppen. Ein selektiv entkoppeltes HMBC-Spektrum, bei dem die schwache Kopplung über das Zinkatom feststellbar sein sollte, konnte nicht erhalten werden.
- [9] Wegen der Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von der Temperatur verändert sich auch $\Delta\nu$ als Funktion der Temperatur. Die Werte für $\Delta\nu$ bei der Koaleszenztemperatur wurden daher für die Ethyl- und die Isopropylgruppe (1b bzw. 1a) aus den chemischen Verschiebungen bei tiefer Temperatur extrapoliert. Wegen des unterschiedlichen chemischen Verhaltens beider Verbindungen unterscheiden sich die Werte im ersten und zweiten Fall in geringem Ausmaß.
- [10] M. Bergdahl, E.-L. Lindstedt, M. Nilsson, T. Olsson, *Tetrahedron* **1989**, 45, 535–543.

Übergangsmetallkatalysierte Oxidationen in perfluorierten Lösungsmitteln**

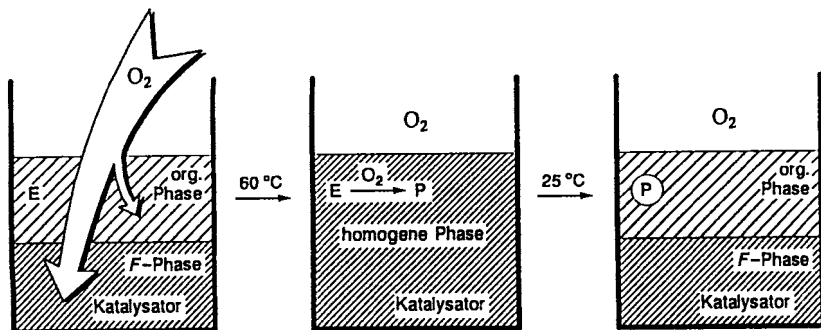
Ingo Klement, Henning Lütjens und Paul Knochel*

Perfluorierte Kohlenwasserstoffe sind chemisch inerte Verbindungen, die z. B. als künstlicher Blutersatz verwendet werden.^[1] Wegen ihrer geringen Tendenz, van-der-Waals-Wechselwirkungen einzugehen, können sie eine Reihe von Gasen^[2] gut lösen und sind mit den meisten organischen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur nur wenig mischbar. Bei höheren Temperaturen wurde allerdings eine gute Mischbarkeit mit einigen Lösungsmitteln festgestellt.^[3] Diese Eigenschaften, die zuerst von Horváth und Rabai^[3] für synthetische Anwendungen genutzt wurden, machen die perfluorierten Kohlenwasserstoffe zu idealen Lösungsmitteln für organische Reaktionen, an denen ein Gas als Reaktand teilnimmt.^[3, 4]

Die Tatsache, daß die Mischbarkeit der perfluorierten Lösungsmittel mit anderen organischen Lösungsmitteln temperaturabhängig ist, kann zur Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit genutzt werden: So wird durch Temperaturerhöhung während der Reaktion ein Einphasensystem erhalten. Nach dem Abkühlen am Ende der Reaktion wird ein Zweiphasensystem gebildet, so daß man die Reaktionsprodukte leicht abtrennen und das perfluorierte Lösungsmittel wiedergewinnen kann (Schema 1). Kürzlich haben wir perfluorierte Lösungsmittel für die Oxidation von metallorganischen Verbindungen wie Organozinkderivaten zu polyfunktionellen Hydroperoxiden verwendet.^[5] Unter diesen Bedingungen konnten auch Organoborane mit Sauerstoff stereoselektiv zu Alkoholen oxidiert werden.^[6] Wir berichten hier über eine neue Zweiphasenoxidation von Aldehyden, Sulfiden und Olefinen zu Carbonsäuren, Sulfoxiden/Sulfonen bzw. Epoxiden unter Verwendung eines Übergangsmetallkatalysators (Ni, Ru) mit perfluorierten Liganden. Vorteile dieser effizienten direkten Oxidation mit Sauerstoff

[*] Prof. Dr. P. Knochel, Dr. I. Klement, Dr. H. Lütjens
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
Telefax: Int. + 6421/282189
E-mail: Knochel@ps1515.chemie.uni-marburg.de

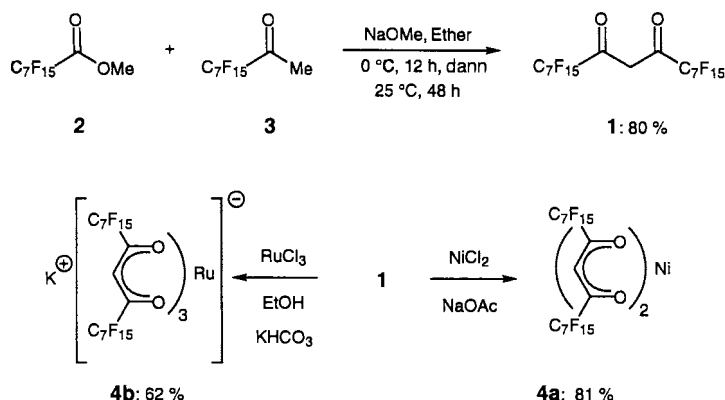
[**] Wir danken der DFG (Schwerpunktprogramm „Peroxidchemie“ und Leibniz-Preis) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung sowie der Elf-Atochem (Frankreich), der Witco AG, der BASF AG, der Bayer AG, der Chemetall GmbH und der SIPSY S. A. (Frankreich) für Chemikalienspenden.



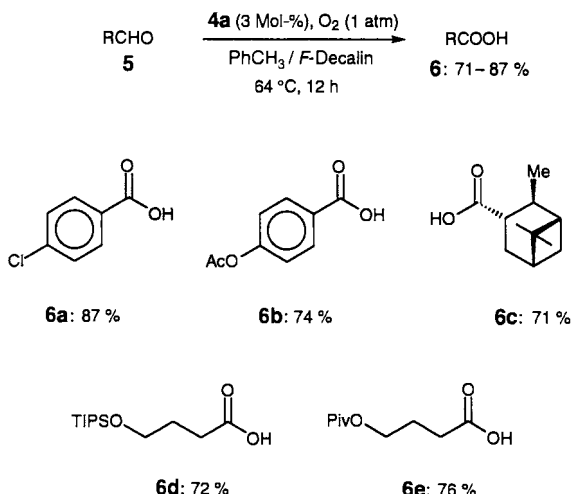
Schema 1. Prinzip der Zweiphasenoxidation (F-Phase = perfluoriertes Lösungsmittel, E = Edukt, P = Produkt).

sind der nur kleine oder vernachlässigbare Austrag an Metallsalzen in die organische Phase und die leichte Produktisolierung über Phasentrennung. Bei der Epoxidierung wurde eine hervorragende Chemoselektivität erzielt.

Der erforderliche Ligand, das 1,3-Diketon **1**, wurde durch Kondensation^[7] des Methylesters **2** mit dem Methylketon **3** in Gegenwart von 1 Äquiv. NaOMe in Ether hergestellt (0 °C, 12 h, dann 25 °C, 48 h, 80 %). Die Reaktion des perfluorierten Diketons **1** mit dem jeweiligen Metallsalz (NiCl₂, RuCl₃) in Gegenwart einer Base (NaOAc bzw. KHCO₃) ergab die gewünschten Komplexe **4a** bzw. **4b** in 81 bzw. 62 % Ausbeute. Diese waren leicht in perfluorierten Lösungsmitteln löslich (Schema 2) und lieferten grüne bzw. violette Lösungen.



Schema 2. Herstellung der perfluorierten Komplexe **4a**, **b**.

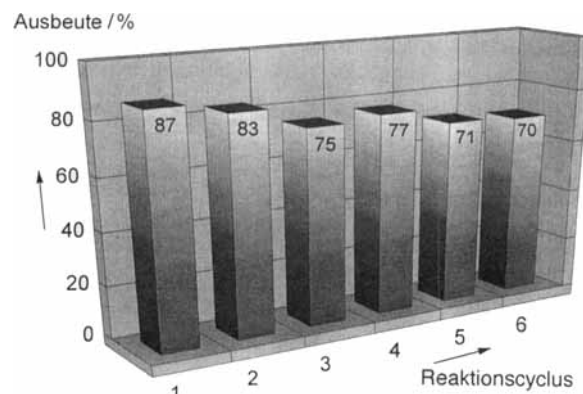


Schema 3. Oxidation der Aldehyde **6** durch Sauerstoff mit **4a** als Katalysator (F-Decalin = Perfluordecalin, TIPS = Tetraisopropylsilyl).

Der Aldehyd vom Typ **5** reagierte mit Sauerstoff in einem Einphasensystem (Toluol/Perfluordecalin) bei 64 °C in Gegenwart des Nickelkatalysators **4a** (3 Mol-%) zu den entsprechenden Carbonsäuren vom Typ **6** in Ausbeuten von 71–87 % (Schema 3). Mehrere funktionelle Gruppen werden in der Reaktion toleriert; so können Ester, Chloride, Tetraisopropylsilyl (TIPS)-Ether, aber auch aromatische und aliphatische Aldehyde eingesetzt werden.^[8]

Ein Austrag an Katalysator findet nicht statt, und das Katalysatorsystem kann leicht durch Phasentrennung zurückerhalten und wiederverwendet werden, wie bei

p-Chlorbenzaldehyd **5a** festgestellt wurde. Nach sechs Reaktionscyclen betrug die Ausbeute noch 70 % (Schema 4).



Schema 4. Oxidation von *p*-Chlorbenzaldehyd **5a** zu **6a** (sechs Reaktionscyclen unter Wiederverwendung des Katalysators **4a**).

Auf ähnliche Weise kann dieses Katalysatorsystem für die Oxidation von Sulfiden **7** zu Sulfoxiden **8** oder Sulfonen **9** verwendet werden (Abb. 1, Schema 5). Diese Reaktion erfordert

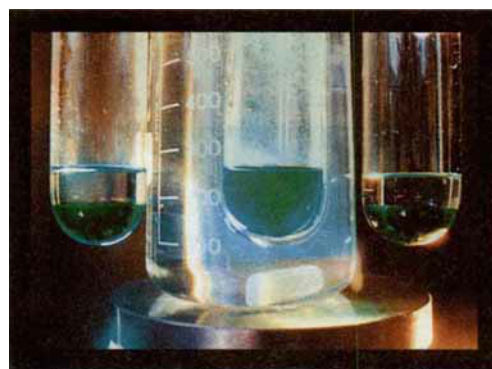
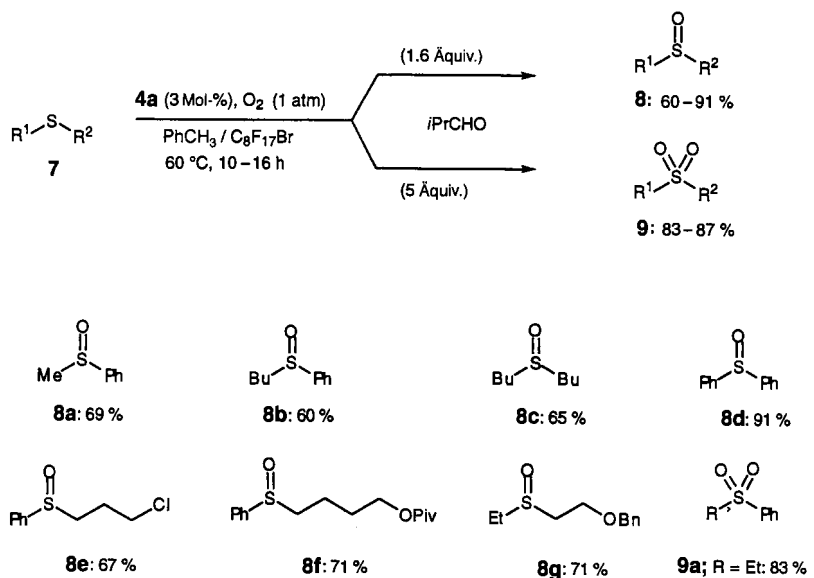


Abb. 1. Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden in Toluol/C₈F₁₇Br. Links: Zweiphasensystem vor der Reaktion. Mitte: Einphasensystem während der Reaktion. Rechts: Zweiphasensystem nach der Reaktion.

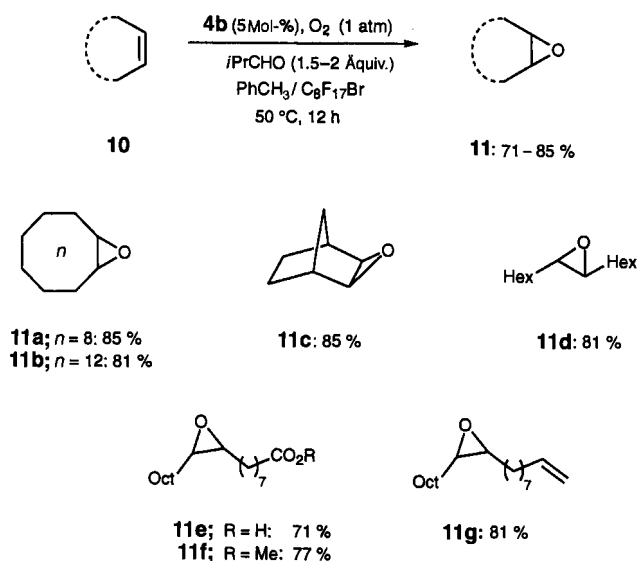
den Zusatz von Isobutyraldehyd.^[9] Die optimale Menge beträgt dabei 1.6 Äquiv. für die Oxidation zu Sulfoxiden und 5 Äquiv. für die Oxidation zu Sulfonen.

Mit dem Rutheniumkatalysator **4b** (5 Mol-%), dagegen nicht mit dem Nickelkatalysator **4a**, ist die Epoxidierung von zweifach substituierten Olefinen vom Typ **10** zu Epoxiden vom Typ **11** in Toluol/C₈F₁₇Br möglich. Katalytisch wirksam ist eine



Schema 5. Oxidation von Sulfiden 7.

höher oxidierte Rutheniumverbindung, die in situ gebildet wird und zu einer braunen Lösung führt. Bemerkenswerterweise werden unter diesen Bedingungen nur disubstituierte Olefine zu Epoxiden umgesetzt, wie bei der Herstellung des ungesättigten Epoxids **11g** festgestellt wurde (Schema 6). Funktionelle Grup-



Schema 6. Oxidation von disubstituierten Olefinen 10.

pen wie eine Ester- oder Carboxygruppe werden in dieser Epoxidierung toleriert. Die braune Katalysatorlösung der perfluorierten Phase kann mehrfach wiederverwendet werden, wobei ähnliche Ausbeuten erzielt werden. Nur ein vernachlässigbarer Austrag an Katalysator tritt auf;^[10] somit sind diese Oxidationsbedingungen für Reaktionen in großem Maßstab geeignet.^[11, 12]

Wir haben eine neue Oxidationsmethode vorgestellt, bei der Metallkatalysatoren und perfluorierte Lösungsmittel verwendet werden. Die leichte Produktabtrennung, der geringe Austrag an Metallkatalysator und die Wiederverwendbarkeit des Katalysators machen diese Methode potentiell interessant für industrielle Anwendungen.

Experimentelles

Typische Vorschrift: Herstellung von *p*-Chlorbenzoesäure **6a**: In einem Schlenk-Gefäß wurden **4a** (250 mg, 0.15 mmol, 3 Mol-%) und Perfluordecalin (5 mL) vorgelegt. Eine Lösung aus *p*-Chlorbenzaldehyd (0.70 g, 5 mmol) in Toluol (5 mL) wurde hinzugefügt und die entstehende Emulsion mit Sauerstoff gesättigt (15 min Einleiten bei RT). Die Reaktionsmischung wurde auf 64 °C erwärmt und die grüne Lösung unter leichtem Sauerstoffüberdruck (ca. 1 bar, 12 h) heftig gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur setzte sofortige Phasentrennung ein. Die ausgefallene *p*-Chlorbenzoesäure **6a** wurde abfiltriert und nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril als weißer Feststoff erhalten (0.68 g, 4.3 mmol, 87% Ausbeute, Schmp. 240–243 °C). Die grüne perfluorierte Phase mit dem Katalysator wurde von Toluol abgetrennt und wiederverwendet.

Herstellung von Cyclooctenoxid **11a**. Eine Lösung aus **4b** (640 mg, 0.25 mmol, 5 Mol-%) in 1-Bromperfluorooctan (2.5 mL) wurde vorgelegt und eine Lösung aus Cycloocten (550 mg, 5 mmol) und Isobutyraldehyd (720 mg, 10 mmol) in Toluol (2.5 mL) hinzugefügt. Die aus zwei Phasen bestehende Reaktionsmischung wurde auf 50 °C erwärmt, so daß ein Einphasensystem entstand, das bei dieser Temperatur 5 h unter Sauerstoff (Ballon) gerührt wurde. Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt, und es trat Phasentrennung ein. Die braune perfluorierte Phase mit dem Katalysator wurde abgetrennt und wiederverwendet. Die organische Phase wurde mit 2 M wäßriger NaOH gewaschen. Nach dem Entfernen von Toluol

wurde das Produkt durch Flash-Chromatographie an Silicagel (PE/*t*BuOMe 10/1) gereinigt. Es wurden 517 mg Cyclooctenoxid **11a** (4.1 mmol, 82%) erhalten.

Eingegangen am 7. Januar,
veränderte Fassung am 24. März 1997 [Z9973]

Stichworte: Epoxidierungen · Fluor · Homogene Katalyse · Oxidationen · Ruthenium

- [1] J. G. Riess, M. Le Blanc, *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 2383; J. G. Riess, *New. J. Chem.* **1995**, 19, 893; V. W. Sadler, M. P. Krafft, J. G. Riess, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2106; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1976.
- [2] C. M. Sharts, H. R. Reese, *J. Fluorine Chem.* **1978**, 11, 637, zit. Lit.
- [3] I. T. Horváth, J. Rabai, *Science* **1994**, 266, 72; US-A 5463082, **1995**; I. T. Horváth in *Applied homogeneous catalysis with organometallic compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. Herrmann), VCH, **1996**, 601.
- [4] Kürzlich publizierte Beispiele für den Einsatz perfluorierter Lösungsmittel: S. M. Pereira, G. P. Savage, G. W. Simpson, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1023; R. P. Hughes, H. A. Trujillo, *Organometallics* **1996**, 15, 286; D. P. Curran, S. Hadida, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2531; D. P. Curran, M. Hoshino, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6480.
- [5] I. Klement, P. Knochel, *Synlett* **1995**, 1113.
- [6] I. Klement, P. Knochel, *Synlett* **1996**, 1004.
- [7] C. Massyn, R. Pastor, A. Cambon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 5, 975; A. E. Pedler, R. C. Smith, J. C. Tatlow, *J. Fluorine Chem.* **1971**, 1, 433.
- [8] Aromatische Aldehyde mit elektronenziehenden Substituenten werden ohne Metallkatalysator von Sauerstoff nicht ohne weiteres oxidiert (siehe Schema 4).
- [9] T. Yamada, T. Takai, O. Rhode, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 1; T. Yamada, O. Rhode, T. Takai, T. Mukaiyama, *ibid.* **1991**, 5.
- [10] Der Rutheniumkatalysator konnte nach mehreren Reaktionscyclen aus der perfluorierten Phase zu über 95 Gew.-% zurückerhalten werden.
- [11] Unter diesen Reaktionsbedingungen trat ohne Rutheniumkatalysator eine langsame Autoxidation innerhalb von 60 h ein.
- [12] Für eine Mn-katalysierte Epoxidierung mit einem perfluorierten Porphyrinliganden siehe: G. Pozzi, S. Banfi, A. Manfredi, F. Montanari, S. Quici, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11879.