

von 0.5 mL einer 0.5 mM Lösung von Pt-II (wie für die NMR-Spektroskopie verwendet) mit 2 mg der geschlossenen oder geöffneten Röhren. Von einer Ultraschallbehandlung wurde abgesehen, um die DNA nicht zu schädigen. Die Probe wurde normalerweise im Vakuum vorkonzentriert und ein kleiner Tropfen der Suspension auf ein mit einem durchlöchernten Kohlenstofffilm überzogenes Kupfergitter (400 mesh) gegeben. Röhren für Kontrollversuche wurden ebenso, allerdings ohne Zugabe von Pt-II, behandelt.

**Geräte:** DNA-Proben wurden durch UV-, IR- und NMR-Spektroskopie sowie durch hochauflösende Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) charakterisiert. UV-Spektren wurden in 1 cm-Küvetten mit einem Perkin-Elmer-Lambda-16-Spektrometer und PTP-1-Peltier-Temperaturprogrammierer aufgenommen. NMR-Spektren wurden mit den Varian-Spektrometern UNITY-plus-500 oder UNITY-600 aufgezeichnet, die mit Modulen für gepulste Gradientenfelder ausgestattet waren. Chemische Verschiebungen der Protonensignale wurden auf TSP ( $\text{Me}_3\text{Si}(\text{CD}_3)_2\text{CO}_2\text{Na}$ , intern) bezogen, der Standard für  $^{15}\text{N}$ -Spektren war 1.5 M  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in 1 M HCl (extern). Die 2D- $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ -HSQC-Spektren (optimiert auf  $^1\text{J}(\text{N}, \text{H}) = 72 \text{ Hz}$ ) wurden wie bereits beschrieben [11, 12, 17] mit der von Stonehouse et al. verwendeten Sequenz [18] aufgenommen. Elektronenmikroskopische Aufnahmen wurden mit den hochauflösenden Mikroskopen JEOL-4000 EX und JEOL-2000 FX erhalten. Die Beschleunigungsspannungen betrugen in allen Fällen 200 kV. Die Mikroskope wurden bei optimalen Defokussierungsbedingungen betrieben. Um die Kontamination zu verringern, verwendeten wir kurze Belichtungszeiten ( $< 1 \text{ min}$ ), eine niedrige Strahlenintensität sowie ein durch Kühlfallen mit flüssigem Stickstoff verbessertes Vakuum. Die Anwesenheit von Pt und I auf den mit Pt-II behandelten Nanoröhren wurde durch energiedispersive Röntgenanalyse (EDX) bestätigt.

**UV-Untersuchungen der DNA-Adsorption:** Offene oder geschlossene Nanoröhren (2 mg) wurden mit 1 mL einer 7  $\mu\text{M}$  Lösung des Duplex II in 0.1 M  $\text{NaClO}_4$  bei Raumtemperatur unter gelegentlichem Umrühren 24 h inkubiert. Der Überstand wurde durch Ultrafiltration (Centricon, Amicon, Ausschlussvermögen 30 kDa, 6 h bei 15 °C) abgetrennt. Nach Waschen der Nanoröhren mit 0.6 mL Wasser wurde die Trennung wiederholt. In einem Kontrollversuch zur Prüfung der DNA-Adsorption an den Membranfilter wurden die beschriebenen Trenn- und Waschgänge im Ultrafiltrationsröhrchen mit der DNA-Lösung ohne Nanoröhren durchgeführt. DNA-Konzentrationen wurden anhand der Absorption bei 260 nm bestimmt. Die Wiederfindung von DNA im Kontrollversuch betrug  $> 87\%$ . In einer zweiten Versuchsreihe wurden die Röhren mit 0.1 M  $\text{NaClO}_4$  gewaschen und anschließend UV-spektroskopisch Schmelzkurven der desorbierten DNA bestimmt.

**Molecular Modelling:** An einem Strang eines B-DNA-Modells wurde mit dem HyperChem-Programm [19], mit eingeschränkter Energieminimierung, ein zweizähliges Pt-Addukt konstruiert und anschließend Amminliganden in einer passenden geometrischen Anordnung „angedockt“. Das so entstandene Modell des bifunktionellen Addukts gliedert sich, die mit der Newton-Raphson-Energieminimierung und mit einem für Pt/DNA-Wechselwirkungen entwickelten Kraftfeld erhalten wurden [20]. Danach wurde in jede Cytosinbase in 5-Stellung ein Iodatome eingefügt.

Eingegangen am 3. Dezember 1996,  
veränderte Fassung am 23. Mai 1997 [Z 9850]

**Stichwörter:** Elektronenmikroskopie • Immobilisierungen • Molekulare Erkennung • Nanoröhren • Oligonucleotide

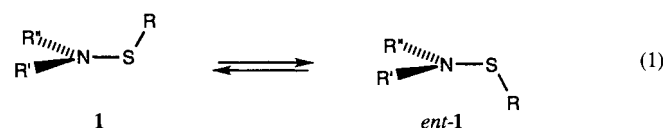
- [1] K. M. Millan, A. J. Spurmanis, S. R. Mikkelsen, *Electroanalysis* **1992**, 4, 929–932.
- [2] P. Pantano, W. G. Kuhr, *Electroanalysis* **1995**, 7, 405–416.
- [3] H. J. Dai, E. W. Wong, C. M. Lieber, *Science* **1996**, 272, 523–526.
- [4] S. Iijima, *Nature* **1991**, 354, 56–58.
- [5] T. W. Ebbesen, P. M. Ajayan, *Nature* **1992**, 358, 220–222.
- [6] S. C. Tsang, J. J. Davis, M. L. H. Green, H. A. O. Hill, Y. C. Leung, P. J. Sadler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1803–1804.
- [7] R. M. Lago, S. C. Tsang, K. L. Lu, Y. K. Chen, M. L. H. Green, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1355–1356.
- [8] S. C. Tsang, Y. K. Chen, P. J. F. Harris, M. L. H. Green, *Nature* **1994**, 372, 159–162.
- [9] G. C. K. Roberts, *NMR of Macromolecules, a Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, **1993**.
- [10] J. Reedijk, *Chem. Commun.* **1996**, 801–806.
- [11] K. J. Barnham, S. J. Berners-Price, T. A. Frenkiel, U. Frey, P. J. Sadler, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2040–2043; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1874–1877.
- [12] S. J. Berners-Price, K. J. Barnham, U. Frey, P. J. Sadler, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1283–1291.
- [13] R. J. H. Clark, E. E. Hester, *Spectroscopy of Biological Systems*, Wiley, Chichester, **1986**.
- [14] R. Henderson, *Q. Rev. Biophys.* **1995**, 28, 171–193.
- [15] Y. S. Melnikova, N. Kumazawa, K. Yoshikawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, 214, 1040–1044.

- [16] S. J. S. Kerrison, P. J. Sadler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 861–863.
- [17] S. J. Berners-Price, U. Frey, J. D. Ranford, P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8649–8659.
- [18] J. Stonehouse, G. L. Shaw, J. Keeler, E. D. Laue, *J. Magn. Reson. Ser. A* **1994**, 174–184.
- [19] HyperChem, Release 2 for Windows, Autodesk, Sausalito, CA, USA.
- [20] T. W. Hambley, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 937–942.

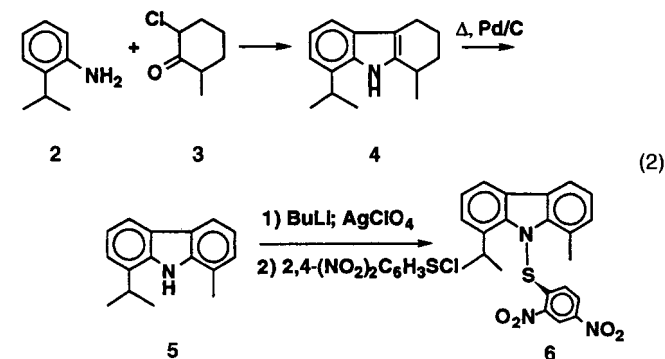
## Die chirale S-N-Achse in Sulfenamiden: Enantiomerentrennung, direkter Nachweis der optischen Aktivität und Kinetik der Enantiomerenumwandlung\*\*

Merav Ben-David Blanca, Eric Maimon und Daniel Kost\*

Sulfenamide **1** sind im Grundzustand chiral (für  $R'' \neq R'$ ), weil die R-S-N- und die gemittelte  $R'-N-R''$ -Ebene senkrecht zueinander stehen.<sup>[1]</sup> Die Enantiomere werden ineinander ( $1 \rightleftharpoons \text{ent-1}$ ) durch Rotation um die S-N-Bindung umgewandelt [Gl. (1)], durch die eine stereolabile chirale Achse geht. Die Fak-



toren, die die Höhe der Rotationsbarriere beeinflussen, sind seit einiger Zeit bekannt:<sup>[2]</sup> a) elektronenziehende Gruppen im Rest R am Schwefelatom und b) sterische Hinderung im Rotationsübergangszustand. In der Literatur sind Barrieren von 10 bis 22 kcal mol<sup>-1</sup> aufgeführt.<sup>[1]</sup> Sulfenamide mit ausreichend hohen Barrieren zur Isolierung von Stereoisomeren bei Raumtemperatur wurden beschrieben, es wurde aber keine Auftrennung versucht.<sup>[3, 4]</sup> Hier beschreiben wir die Herstellung des stereostabilen Sulfenamids **6** und den direkten Nachweis seiner Chiralität durch Enantiomerentrennung und Messung der Circular dichroismus(CD)-Spektren.<sup>[5]</sup> Außerdem wird die Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten der Racemisierung über einen großen Temperaturbereich beschrieben. **6** wurde gemäß Gleichung (2) hergestellt. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren bei



[\*] Prof. Dr. D. Kost, M. Ben-David Blanca, E. Maimon  
Department of Chemistry, Ben Gurion University of the Negev  
P.O.B. 653, Beer-Sheva 84105 (Israel)  
Telefax: Int. + 7/6472943  
E-mail: kostd@bgumail.bgu.ac.il

[\*\*] Wir danken Dr. Shulamit Levin für ihre Unterstützung bei der HPLC-Trennung, Frau Marina Sterin für die Messung der CD-Spektren und Frau Hadar Kost für die Lösung der Differentialgleichungen.

Raumtemperatur wiesen getrennte Signale für die beiden diastereotopen Methylgruppen der Isopropylgruppe auf. Dadurch wird die chirale Grundzustandsgeometrie von **6** bestätigt.

Die Gibbs-Aktivierungsenergie der Rotation um die S-N-Bindung wurde anhand der Koaleszenz der Methylsignale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in  $[\text{D}_5]\text{Nitrobenzol}$  bei  $144^\circ\text{C}$  zu  $\Delta G^\ddagger = 21.0 \text{ kcal mol}^{-1}$  bestimmt,<sup>[6]</sup> also als nicht ausreichend für die Isolierung von Rotameren bei Raumtemperatur. Die Trennung der Enantiomere gelang aber bei  $0^\circ\text{C}$  durch HPLC an einer chiralen Säule; sie wurden sofort in flüssigem Stickstoff gekühlt und darin aufbewahrt. Die CD-Spektren der Enantiomere von **6** im HPLC-Eluat sind in Abbildung 1 (unten) zusammen mit dem UV-Spektrum des Racemats (oben) gezeigt, das identisch

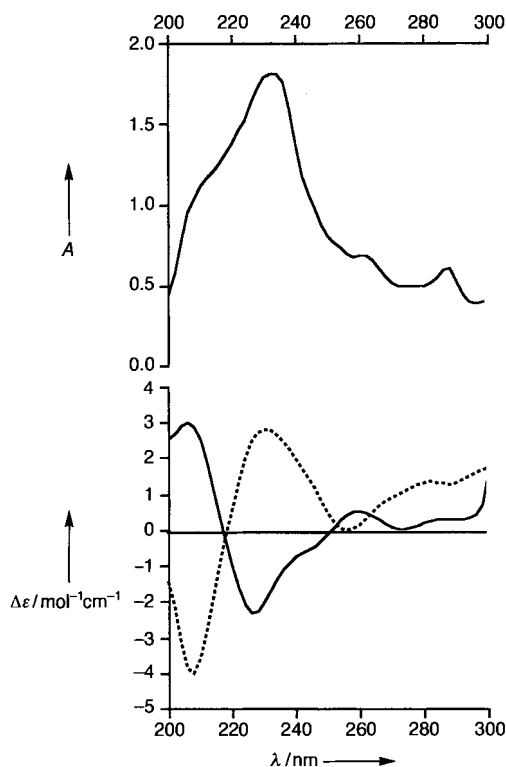


Abb. 1. Die CD-Spektren der Enantiomere von **6** bei  $0^\circ\text{C}$  (unten) und das zugehörige UV-Spektrum des Racemats (oben).

mit den UV-Spektren der Enantiomere ist. Die annähernd spiegelbildliche Form der überlagerten CD-Spektren spricht für die Enantiomerie der Komponenten. Dies ist die erste direkte Beobachtung optischer Aktivität aufgrund von gehinderter Rotation um eine S-N-Einfachbindung, durch die somit eine stereogene Achse geht.<sup>[7]</sup>

Während der CD-Messungen racemisierten die Enantiomere recht schnell, wie aus der Änderung der CD-Spektren mit der Zeit ersichtlich ist (Abb. 2). Für diesen Prozeß wurde eine Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung,  $k = 0.0028 \text{ s}^{-1}$ , aus der linearen Beziehung zwischen  $\ln(\Delta A)$  und der Zeit erhalten, und die Extrapolation auf  $t = 0 \text{ s}$  lieferte die Differenz der Extinktionen ( $\Delta A = A_L - A_R$ ) der reinen Enantiomere. Die Gesamtkonzentrationen der Lösungen wurden anhand ihrer UV-Spektren nach der Racemisierung bestimmt. Daraus wurde die Differenz der molaren Extinktionskoeffizienten bei den Maxima und Minima im CD-Spektrum berechnet (Tabelle 1). Es wurden mehrere Cotton-Effekte gefunden, die mit den UV-Maxima von **6** übereinstimmen.

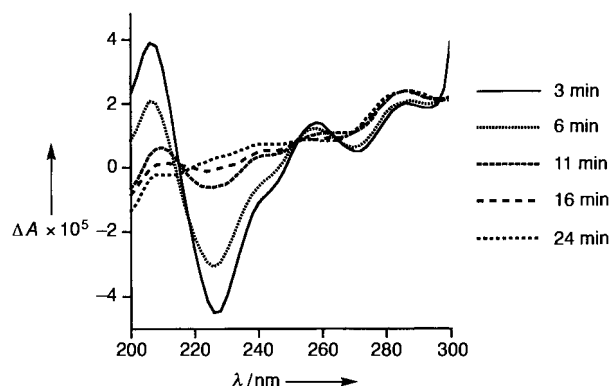


Abb. 2. Abklingen des CD-Spektrums von **6** bei  $0^\circ\text{C}$  als Funktion der Zeit. Konzentration der ursprünglichen Probe:  $8.91 \times 10^{-5} \text{ M}$ .

Tabelle 1. Differenz der molaren Extinktionskoeffizienten von links- und rechts-circular polarisiertem Licht bei  $0^\circ\text{C}$  [a].

Wellenlänge [nm]	$\Delta\epsilon [\text{cm}^{-1} \text{ M}^{-1}]$ [b]
206	+3.79
226	-4.33
258	+0.58
270	-0.62
286	+0.39
310	+1.38

[a] Erhalten durch Extrapolation der  $\Delta A$ -Werte auf  $t = 0$ . Konzentration:  $8.91 \times 10^{-5} \text{ M}$  in 2-Propanol/Hexan 3/7, Weglänge: 0.2 cm. [b] CD-Cotton-Effekte werden manchmal als molare Elliptizität  $[\theta]$  angegeben. Diese wird aus den  $\Delta\epsilon$ -Werten durch Multiplikation mit 3298.2 erhalten und in  $10^3 \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$  ausgedrückt (Lit. [7b], S. 1005).

Um genaue Werte für die Aktivierungsenthalpie und -entropie zu erhalten, wurden Geschwindigkeitskonstanten bei vier Temperaturen durch NMR-Magnetisierungstransfer mit der selektiv eingesetzten Inversion-Recovery-Technik gemessen:<sup>[8]</sup> Die selektive Inversion wurde auf eines der Methylsignale der Isopropylgruppe angewendet (bei Temperaturen unterhalb der Koaleszenztemperatur), und Veränderungen des invertierten und des ungestörten Signals zurück zu ihrer Gleichgewichtsintensität wurden als Funktion der Verzögerung  $\tau$  zwischen Inversions- und Beobachtungspuls verfolgt. Die Intensität des ungestörten Signals nimmt zunächst als Folge des kinetischen Magnetisierungstransfers von der anderen Methylgruppe ab, danach kehrt sie exponentiell zur Gleichgewichtsintensität zurück (Abb. 3). Dieses Verhalten wird durch die Gleichungen (3) und (4) und ihre linearen Lösungen [Gl. (5), (6)] beschrieben ( $k$  = Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung;  $T_1$  = Spingitter-Relaxationszeit,  $I_A$ ,  $I_B$  = Signalintensitäten).

$$dI_A/dt = 1/T_1(I_A^\infty - I_A) + k(I_B - I_A) \quad (3)$$

$$dI_B/dt = 1/T_1(I_B^\infty - I_B) + k(I_B - I_A) \quad (4)$$

$$\ln[1 - (I_A + I_B)/(I_A^\infty + I_B^\infty)] = -t/T_1 \quad (5)$$

$$\ln[(I_B - I_A)/(I_B^0 - I_A^0)] = -(2k + 1/T_1)t \quad (6)$$

Die graphischen Lösungen der Gleichungen (5) und (6) bei vier Temperaturen sind in Abbildung 4a bzw. 4b dargestellt. Die ausgezeichneten linearen Korrelationen sind ein Zeichen für die Genauigkeit des Verfahrens für kinetische Messungen. Aus den Steigungen der Geraden wurden die Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung der Enantiomerenumwandlung ( $k$ ) und

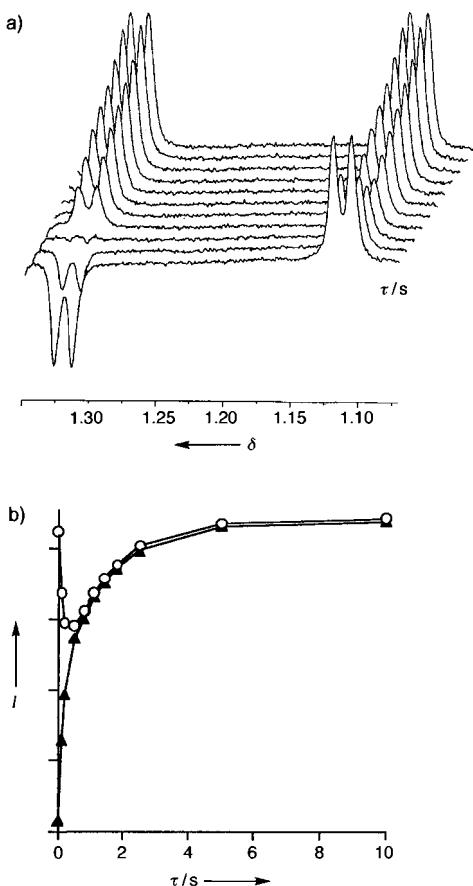


Abb. 3. Inversion-Recovery- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (500 MHz,  $[\text{D}_3]$ Nitrobenzol, Bereich der Isopropyl-Methylgruppen) mit verschiedenen Verzögerungszeiten  $\tau$  zwischen 0.01 und 10 s bei 360 K. a) Gestaffeltes Diagramm der gemessenen Spektren. b) Auftragung der Signalintensitäten gegen die Verzögerungszeit  $\tau$ . Intensität  $I$  in willkürlichen Einheiten. ▲ Invertiertes Signal, ○ ungestörtes Signal.

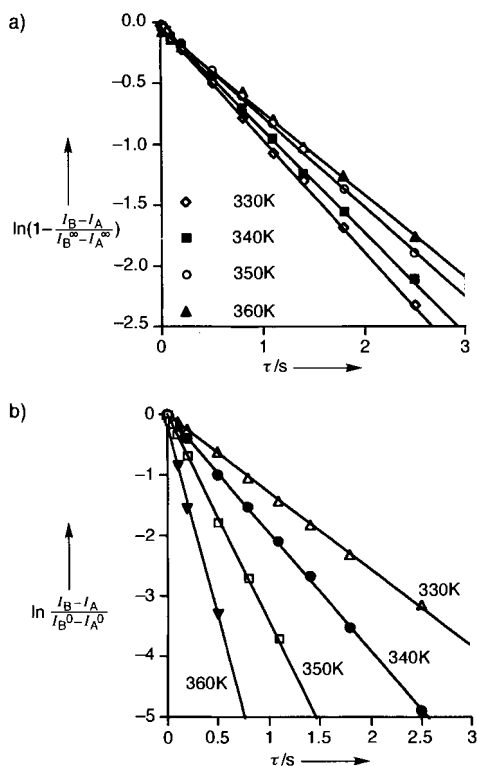


Abb. 4. Graphische Lösung der Gleichungen (5) (a) und (6) (b) aus den Inversion-Recovery-Experimenten bei vier Temperaturen (siehe Text).

Tabelle 2. Geschwindigkeitskonstanten der S-N-Rotation und Spin-Gitter-Relaxationszeiten von **6**, erhalten durch Inversion-Recovery-Experimente.

$T$ [K]	$k$ [ $\text{s}^{-1}$ ]	$T_1$ [s] (selektiv)	$T_1$ [s] (nicht selektiv)
330	0.17	1.09	1.00
340	0.55	1.18	1.17
350	1.34	1.40	1.39
360	3.47	1.49	1.50

die Spin-Gitter-Relaxationszeiten  $T_1$  erhalten (Tabelle 2). Diese stimmen gut mit den  $T_1$ -Werten überein, die bei denselben Temperaturen mit der konventionellen (nichtselektiven) Inversion-Recovery-Technik erhalten wurden.

Die Geschwindigkeitskonstanten, die mit den Koaleszenz- und Magnetisierungstransfermethoden über einen großen Temperaturbereich erhalten wurden, wurden in einem Eyring-Diagramm als  $\ln(k/T)$  gegen  $1/T$  aufgetragen. Es wurde eine perfekte lineare Korrelation erhalten (Korrelationskoeffizient 1.000), aus der die Aktivierungsenthalpie und -entropie berechnet wurden:  $(21.7 \pm 0.4) \text{ kcal mol}^{-1}$  bzw.  $(3.7 \pm 1.0) \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ .

Die Geschwindigkeitskonstante, die bei  $0^\circ\text{C}$  aus dem Abklingen des CD-Spektrums erhalten worden war, wurde nicht in die Korrelation einbezogen, weil sie deutlich zu hoch lag. Dies war schon früher daraus deutlich geworden, daß die HPLC-Trennung bei  $0^\circ\text{C}$  in 22 Minuten ohne wesentliche Racemisierung erreicht wurde, während die optische Aktivität bei der CD-Messung im gleichen Zeitraum fast auf null abnahm. Da die CD-Messung unter Temperaturkontrolle durchgeführt wurde, scheint es, daß die Racemisierungsgeschwindigkeit durch den Einfluß des Lichtstrahls erhöht wird.<sup>[9]</sup>

### Experimentelles

1-Isopropyl-8-methylcarbazol **5** wurde aus 0.07 mol **3** [10] und 0.14 mol 2-Isopropylanilin **2** nach einer entsprechend angepaßten Literaturvorschrift [11] über **4** und anschließende Pd/Aktivkohle-Dehydrierung [12] hergestellt. **4** und **5** wurden durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt und in 55 bzw. 60% Ausbeute erhalten. Schmp.  $57\text{--}58^\circ\text{C}$  bzw.  $79\text{--}81^\circ\text{C}$  (Petrolether (40–60)). – Zu einer THF-Lösung von 0.8 g (36 mmol) **5** wurden bei  $-20^\circ\text{C}$  unter Stickstoff 1.5 mL (36 mmol) 2.5 M  $n\text{BuLi}$  in Hexan gegeben. Bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde eine Lösung von 0.74 g (36 mmol)  $\text{AgClO}_4$  in THF und nach 30 min tropfenweise eine Lösung von 0.84 g (36 mmol) 2,4-Dinitrobenzolsulfonylchlorid in THF zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde noch 20 h gerührt. Der feste Rückstand wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde mit Petrolether (40–60)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3/1 an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 0.7 g **6** (46%) erhalten, Schmp.  $145\text{--}146^\circ\text{C}$  (Methanol). Hochauflösungs-MS (CI), ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  ( $M+1$ ): 422.117, gef.: 422.119.

Enantiomerentrennung von **6**:  $0^\circ\text{C}$ , Chiralpak-AD-Säule (Dimethylphenylcarbamoylamylose,  $25 \times 0.46 \text{ cm}$ ) von DAICEL Chemical, Hexan/2-Propanol 7/3, Waters-996-HPLC-Gerät. Retentionszeiten der Enantiomere: 8.5 und 21.5 min. – Die selektive Inversion wurde durch die Folge von harten Pulsen  $\pi/2 \rightarrow 1/(-2\Delta\nu) \rightarrow \pi/2$  in Resonanz mit einem der Methylsignale erreicht.

Eingegangen am 11. April 1997 [Z 10334]

**Stichwörter:** Chiralität · Enantiomerentrennung · Gehinderte Rotation · NMR-Spektroskopie · Sulfenamide

- [1] Übersichtsartikel zur Sulfenamidchemie: a) D. Kost, M. Raban in *The Chemistry of Sulphenic Acids and their Derivatives* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, Chichester, 1990, S. 23–82; b) M. Raban, D. Kost in *Acyclic Organonitrogen Stereodynamics* (Hrsg.: J. B. Lambert, Y. Takeuchi), VCH, New York, 1992, S. 57–88; c) *Tetrahedron* **1984**, 40, 3345–3381; d) L. Craine, M. Raban, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 689–712.
- [2] a) M. Raban, F. B. Jones, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2692–2699; b) M. Raban, H. Chang, L. Craine, E. Hortelano, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2205–2210.
- [3] M. Raban, V. A. Martin, L. Craine, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4311–4316.
- [4] Atkinson et al. haben Diastereomere mit einem asymmetrischen Kohlenstoffzentrum und einer Sulfenamidbindung isoliert. Allerdings wurde argumentiert, daß die zweite stereogene Einheit, die für das Auftreten von Diastereomeren verantwortlich ist, die ebenfalls vorhandene N-N-Bindung sei: R. S. Atkinson, B. D. Judkins, B. H. Patwardhan, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3137–3140.

- [5] Chiroptische Messungen an diastereomeren stereolabilen Sulfenamiden, die außerdem ein asymmetrisches Kohlenstoffzentrum enthalten, sind bekannt: M. Raban, S. K. Lauderback, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2781–2783. Allerdings kann die optische Aktivität nicht direkt der einen oder anderen stereogenen Einheit zugeordnet werden.
- [6] Die Eignung von Koaleszenzmessungen zum Abschätzen der Aktivierungsbarriere von intramolekularen Austauschreaktionen wurde untersucht: D. Kost, E. H. Carlson, M. Raban, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 656–657.
- [7] a) K. Mislow, J. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319–3328; b) E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 53; c) zur Definition der absoluten Konfiguration an einer chiralen Achse siehe: V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 614–631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567–583.
- [8] K. G. Orrell, V. Sik, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **1993**, *27*, 103–171.
- [9] Der mögliche Einfluß von UV- und polarisiertem Licht auf die Geschwindigkeit der Rotation um die S-N-Bindung wird von uns weiter untersucht.
- [10] G. A. Olah, L. Ohannesian, M. Arvanaghi, G. K. Surya Prakash, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2032–2034.
- [11] N. Campbell, E. B. McCall, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2870–2874.
- [12] M. Kuroki, Y. Tsunashima, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 709–714.

## Anaerobe Kupfer-katalysierte Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen\*\*

István E. Markó,\* Masao Tsukazaki, Paul R. Giles, Stephen M. Brown und Christopher J. Urch

Kürzlich haben wir über eine effiziente Kupfer-katalysierte Oxidation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen berichtet, bei der reiner Sauerstoff oder Luft als Oxidationsmittel in stöchiometrischen Mengen eingesetzt wird.<sup>[1]</sup> In Kenntnis der intensiv erforschten Kupferchemie<sup>[2]</sup> und von einigen unserer mechanistischen Studien<sup>[3]</sup> ausgehend schlugen wir den in Abbildung 1 dargestellten Katalysezyklus vor.

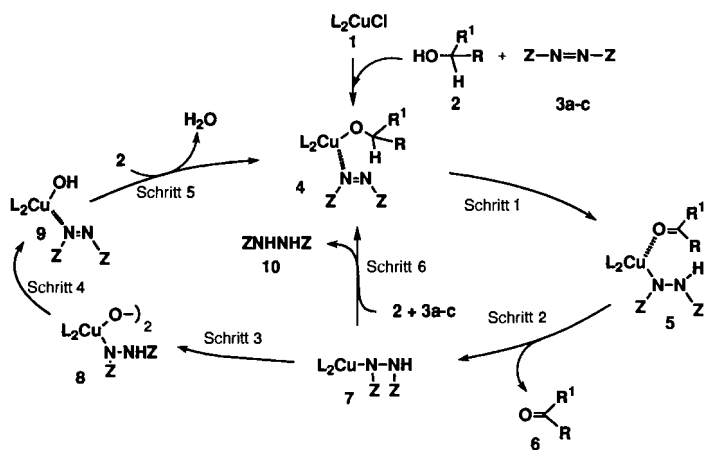


Abb. 1. Vorschlag für den Mechanismus der Kupfer-katalysierten Oxidation von Alkoholen.

[\*] Prof. I. E. Markó, Dr. M. Tsukazaki, Dr. P. R. Giles  
Département de Chimie, Université Catholique de Louvain  
Place Louis Pasteur 1, B-1348 Louvain-la-Neuve (Belgien)  
Telefax: Int. +10-472788  
E-mail: marko@chor.ucl.ac.be

Dr. S. M. Brown  
Zeneca Process Technology Department, Huddersfield Works  
Huddersfield, HD21 1FF (Großbritannien)

Dr. C. J. Urch  
Zeneca Agrochemicals, Jealott's Hill Research Station Bracknell, Berkshire, RG42 6ET (Großbritannien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Zeneca Strategic Research Fund finanziell unterstützt. I.E.M. dankt Zeneca für ein Zeneca Fellowship.

Wir nahmen an, daß in diesem Katalysezyklus aus CuCl·phen, dem Alkohol **2** und Azodicarboxylat **3** der ternäre Komplex **4** gebildet wird (phen = 1,10-Phenanthrolin). Das Kupfer(II)-Derivat **4** reagiert in einer intramolekularen Hydridtransferreaktion zum Komplex **5**, wobei die Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung entsteht.<sup>[4]</sup> Die Freisetzung der Carbonylverbindung **6** führt zur Hydrazido-Kupfer(I)-Spezies **7**, die in Gegenwart von Sauerstoff zum zweikernigen Kupfer(II)-Komplex **8** oxidiert wird.<sup>[5]</sup> Homolytische Spaltung der Peroxo-Bindung ermöglicht den zweiten intramolekularen Wasserstoffatomtransfer des Katalysezyklus, wobei das Hydroxo-Kupfer(II)-Derivat **9** entsteht und die Diazofunktionalität regeneriert wird. Durch die Zugabe des Alkohols **2** bildet sich unter Verlust von Wasser der Katalysator **4** zurück, und es folgt ein neuer Katalysezyklus.

Wie dieser Mechanismus erwarten läßt, gab es ohne die Azoderivate **3** nur geringen oder keinen Umsatz.<sup>[6]</sup> Die Schlüsselrolle, die die Azodicarboxylate **3** (DEAD: Z = COOEt, DIAD: Z = COOPr und DBAD: Z = COOtBu) hierbei spielen, ist aus dem Katalysezyklus ersichtlich: Sie agieren sowohl als Hydrid-acceptoren in Schritt 1 wie auch als Liganden für das Metallion in den im Katalyseprozeß involvierten Komplexen. Die kontinuierliche Regenerierung von **3** in Gegenwart von Sauerstoff garantiert einen hohen Umsatz.

Um mehr Informationen über den Hydridtransfer (Schritt 1) zu erhalten und unseren Vorschlag zum Mechanismus zu erhärten, entschieden wir uns zur Durchführung einiger Experimente unter Ausschluß von Sauerstoff. Unter diesen anaeroben Bedingungen sollte die Umsetzung des Alkohols **2** zur Carbonylverbindung **6** abbrechen, sobald das Azoderivat **3** reduziert wird. Reoxidation des intermediären Hydrazido-Kupfer-Komplexes **7** zur aktiven Spezies **4** kann nicht stattfinden, und die Reaktion sollte nach Verbrauch von **3** enden.<sup>[7]</sup> In diesem Prozeß sollte auch eine äquimolare Menge des Hydrazins **10** gebildet werden. Damit die Katalyse unter den anaeroben Bedingungen weiterhin ablaufen kann, sollte ein Ligandenaustausch am Hydrazido-Kupfer(I)-Komplex **7** gegen den Alkohol **2** und die Azoverbindungen **3** unter Bildung des Hydrazins **10** stattfinden (Schritt 6).<sup>[8]</sup> Um diese Hypothese zu prüfen, führten wir einige Experimente mit *p*-Chlorbenzylalkohol **11** durch. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1. Einfluß des Azoderivats **3** auf die Kupfer-katalysierte anaerobe Oxidation von Alkoholen [a].

Nr.	Z	<b>3</b> [Mol-%]	Umsatz [%] [b]	Verhältnis <b>12/13</b> [c]
1	COOtBu	10	11	> 99/ < 1
2	COOPr	50	42	> 99/ < 1
3	COOtBu	12	> 99 [d]	> 99/ < 1
4	COOPr	120	81	36/64
5	COOEt	130	73	26/74

[a] 20°C, weitere Bedingungen siehe *Experimentelles*. [b] Bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie. [c] Bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und Kapillargaschromatographie. [d] Der Aldehyd **12** wurde in 82% Ausbeute isoliert.

Die Zugabe eines Äquivalents des Alkohols **11** zu einer Suspension aus 5 Mol-% CuCl·phen, 10 Mol-% DBAD **3c** und 10 Mol-% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Toluol unter Ausschluß von Sauerstoff führte zu einer teilweisen Oxidation von **11** zum Aldehyd **12**

