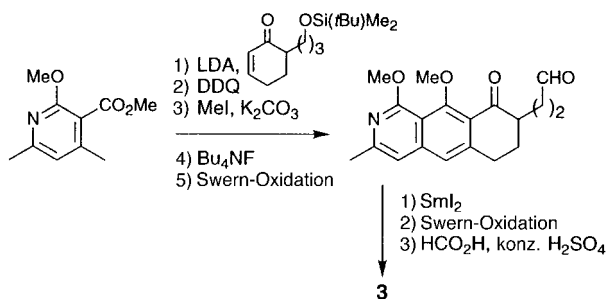


- [9] Wir untersuchen noch einen alternativen Weg zur Totalsynthese von **1** auf der Grundlage einer [4+2]-Cycloaddition: a) Y. Kita, R. Okunaka, T. Honda, M. Shindo, O. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3995–3998; b) Y. Kita, R. Okunaka, T. Honda, M. Kondo, O. Tamura, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2106–2114; c) S. Akai, K. Iio, Y. Takeda, H. Ueno, Y. Kita, *Synlett* **1997**, 310–312; d) Y. Kita, S. Akai, H. Fujioka, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **1998**, *56*, 963–974. Eine ähnliche intramolekulare Strategie wurde unabhängig davon beschrieben: e) M. Toyota, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 829–832.
- [10] Untersuchungen zum Aufbau optisch aktiver quartärer Kohlenstoffzentren im Hinblick auf Verbindung **1**: W. Trypke, A. Steigel, M. Braun, *Synlett* **1992**, 827–829.
- [11] a) Y. Tamura, M. Sasho, K. Nakagawa, T. Tsugoshi, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 473–478; b) Y. Tamura, F. Fukata, M. Sasho, T. Tsugoshi, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2273–2277; c) Y. Kita, K. Iio, A. Okajima, Y. Takeda, K. Kawaguchi, B. A. Whelan, S. Akai, *Synlett* **1998**, 292–294.
- [12] Zur Anwendung dieser Methode auf die Totalsynthese von *peri*-Hydroxy-polyaromatischen Verbindungen siehe folgende Übersichten: a) Y. Tamura, Y. Kita, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **1988**, *46*, 205–217 [*Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 129465d]; b) Y. Kita, Y. Takeda, *Kagaku to Kogyo (Osaka)* **1997**, *71*, 298–309 [*Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 190540n]; c) M. Kirihara, Y. Kita, *Heterocycles* **1997**, *46*, 705–726. Siehe auch Beispiele aus anderen Arbeitsgruppen: d) F. Matsuda, M. Kawasaki, M. Ohsaki, K. Yamada, S. Terashima, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5745–5759; e) J.-F. Lavallée, R. Rej, M. Courchesne, D. Nguyen, G. Attardo, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3519–3522; f) T. Matsumoto, H. Yamaguchi, K. Suzuki, *Synlett* **1996**, 433–434; g) M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509–9525.
- [13] Y. Kita, S. Kitagaki, R. Imai, S. Okamoto, S. Mihara, Y. Yoshida, S. Akai, H. Fujioka, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1817–1820. Siehe auch: Y. Kita, S. Kitagaki, Y. Yoshida, S. Mihara, D.-F. Fang, M. Kondo, S. Okamoto, R. Imai, S. Akai, H. Fujioka, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4991–4997; Y. Kita, S. Kitagaki, Y. Yoshida, S. Mihara, D.-F. Fang, H. Fujioka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1061–1064.
- [14] Das Enon **3** wurde aus 2-Methoxy-4,6-dimethylpyridin-3-carbonsäuremethylester nach Schema 5 erhalten. Die Einzelheiten werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.



Schema 5. Synthese von **3**.

- [15] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926.
- [16] Die optischen Reinheiten der Intermediate **5**, **6** und **9** wurden durch HPLC mit einer Daicel-CHIRACEL -OD-Säule (*n*-Hexan/*i*PrOH) und die von **2**, **7**, **8**, (*R*)- und (*S*)-**14** sowie (*S*)-**15** mit einer Daicel-CHIRALPAK-AD-Säule (*n*-Hexan/*i*PrOH) ermittelt.
- [17] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-102892, -102893 and -102894“ (für (–)-**2**, (+)-**7**) bzw. 2-Methoxy-2-[3,4,6-trimethoxy-2-(methoxycarbonyl)phenyl]essigsäuremethylester, einer Vorstufe für **13** beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [18] Wie wir kürzlich entdeckten, sind Dienophile mit Sulfinylsubstituenten (X = S(O)Ph) in anionischen [4+2]-Cycloadditionen an Homophthalsäureanhydride sehr viel reaktiver als die wohlbekannteren Halogendienophile.^[11c]
- [19] J. M. Blatchly, J. F. W. McOmie, J. B. Searle, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1350–1353.
- [20] Y. Kita, S. Akai, N. Ajimura, M. Yoshigi, T. Tsugoshi, H. Yasuda, Y. Tamura, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4150–4158.
- [21] Y. Kita, H. Ueno, S. Kitagaki, K. Kobayashi, K. Iio, S. Akai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 701–702.
- [22] Versuche zur vollständigen Isomerisierung von (*E,Z*)-**16** zum (*E,E*)-Isomer mit I₂ in katalytischer Menge unter Lichtausschluss unter verschiedenen Bedingungen (in CDCl₃, CHCl₃ oder CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur, für 2 bis 14 d) sowie zur direkten Demethylierung/Isomerisierung mit I₂/BBr₃ gaben nicht das erwünschte Ergebnis oder führten in einigen Fällen zu teilweiser Zersetzung. Da **16** auf sichtbares Licht mit Zersetzung und Dienisomerisierung reagiert, wurden die auf die Kettenverlängerung folgenden Schritte, Demethylierung, Autoxidation und HPLC-Reinigung, unmittelbar nacheinander durchgeführt. Eine gereinigte Probe von **1** isomerisiert in Gegenwart starker Säuren wie CF₃COOH in organischen Lösungsmitteln sofort.

Zweiphasensynthese von Wasserstoffperoxid aus Kohlenmonoxid, Wasser und Sauerstoff, katalysiert durch Palladiumkomplexe mit zweizähligen Stickstoffliganden

Daniele Bianchi,* Rossella Bortolo, Rino D'Aloisio und Marco Ricci*

Wasserstoffperoxid ist eine kommerziell bedeutende Chemikalie, die in großen Mengen zum Bleichen und für viele andere chemische Oxidationen genutzt wird. In den letzten Jahren ist Wasserstoffperoxid zudem als umweltfreundliches Oxidationsmittel populär geworden, weil bei seiner Verwendung nur Wasser als Begleitprodukt entsteht.^[1] Industriell wird Wasserstoffperoxid im wesentlichen durch alternierendes Oxidieren und Reduzieren von Alkylanthrachinonderivaten hergestellt.^[2] Da diese Methode recht kompliziert ist, wurde intensiv nach einer Direktsynthese geforscht, wie etwa der Synthese aus Kohlenmonoxid, Sauerstoff und Wasser in Gegenwart eines Triphenylphosphanpalladiumkatalysators, die 1979 von Yermakov et al. beschrieben wurde [Gl. (1)].^[3]



Trotz der guten thermodynamischen Eigenschaften dieser Reaktion ($\Delta G^0 = -134 \text{ kJ mol}^{-1}$) war der Katalysator nicht effizient; die Wechselzahl (TON, turn over number; Mol Wasserstoffperoxid pro Mol Palladium) betrug nur 5. Die schnelle Desaktivierung des Katalysators wurde hauptsächlich durch die Oxidation des Phosphanliganden und die

[*] Dr. D. Bianchi, Dr. R. Bortolo, R. D'Aloisio, Dr. M. Ricci
EniChem S.p.A. – Centro Ricerche Novara „Istituto G. Donegani“
Via Fauser 4, I-28100 Novara (Italien)
Fax: (+390)321-447378
E-mail: Daniele_Bianchi@hq.enichem.geis.com

daraus resultierende Bildung von Palladiummetall verursacht. Etwas verbessern (TON bis zu 87) ließ sich die Lebensdauer des Katalysators durch Verwenden des stabileren Triphenylarsans als Palladiumligand,^[4] das Verfahren war aber auch danach nicht für praktische Anwendungen geeignet.

In den letzten fünfzehn Jahren haben sich in einigen homogenkatalytischen Reaktionen stickstoffhaltige Liganden als geeigneter Ersatz für die traditionell verwendeten phosphorhaltigen erwiesen.^[5] Auf der Suche nach einem neuen Industrieprozess zur Herstellung von Wasserstoffperoxid haben wir nun Palladiumkomplexe verwendet, die die zwei-zähligen Stickstoffliganden **1–8** enthielten, und fanden dabei einen effizienten und stabilen Katalysator für die Reaktion (1), dessen Aktivität der Aktivität des im industriellen Prozess verwendeten Katalysators nahekommt.

1,10-Phenanthrolin **1**

2,2'-Bipyridin **2**

4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin **3**

2,9-Dimethyl-1,10-phenanthrolin **4**

2,9-Di-*n*-butyl-1,10-phenanthrolin **5**

2,9-Diphenyl-1,10-phenanthrolin **6**

2,9-Dichlor-1,10-phenanthrolin **7**

2,9-Dimethyl-4,7-diphenyl-1,10-phenanthrolin **8**

Die Reaktion wurde in einem Zweiphasensystem durchgeführt, wobei der Katalysator in der organischen und das entstehende Wasserstoffperoxid in der wässrigen Phase löslich sind. Auf diese Art wird die Oxidation des Liganden minimiert, da der Kontakt zum Wasserstoffperoxid verringert ist, und Abtrennen sowie Recyclieren des Katalysators durch einfaches Dekantieren möglich. Wir testeten viele organische Lösungsmittel und stellten fest, daß wasserunlösliche tertiäre Alkohole, die möglicherweise auch als Liganden dienen und so direkten Einfluß auf den Reaktionsmechanismus haben könnten, die Reaktion beträchtlich beschleunigen. Primäre und sekundäre Alkohole waren auch wirksam, wurden unter den verwendeten Reaktionsbedingungen aber teilweise zu den Carbonylderivaten oxidiert (nach 10 h betrug der Umsatz etwa 2 %).^[6] Eine Mischung aus 2-Methyl-2-butanol, 1,2,4-Trichlorbenzol (dieses hydrophobe Solvens wurde zur Verbesserung der Phasentrennung zugesetzt) und Wasser wurde schließlich als Reaktionsmedium für die Testreihe festgelegt.

Jeder Katalysator wurde *in situ* aus Palladiumdiacetat, dem jeweiligen Liganden (**1–8**, vier Äquiv.) und einer Säure mit schwach koordinierendem Anion als Cokatalysator (40 Äquiv.) hergestellt. Mit den hydrophileren Liganden **1, 2** und **4** entstanden wasserlösliche Komplexe, die durch Verwenden einer stark hydrophoben Säure (Perfluorooctansäure) als Cokatalysator und Lieferant des Phasentransfer-Anions in die organische Phase überführt wurden (z. B. lagen von dem mit **4** erhaltenen Komplex in der organischen Phase bei Verwendung von Trifluoacetat < 1 % und von Perfluorooctanoat > 99 % vor).

Alle Reaktionen wurde bei 70 °C und einem Gesamtdruck von 7100 kPa durchgeführt. Sauerstoff wurde im Überschuß verwendet, um zu verhindern, daß reduzierte Palladiumspezies (Pd⁰) entstehen und ausfallen. In Abhängigkeit von den Substituenten in 2,9-Stellung der Liganden erhielten wir drei verschiedene Reaktivitäten (Tabelle 1).

Tabelle 1. Einfluß des Liganden auf die Palladium-katalysierte Wasserstoffperoxidsynthese gemäß Gleichung (1).^[a]

Ligand	Säure	TOF [h ⁻¹] ^[b]
1	C ₇ F ₁₅ COOH	0 ^[e]
6	CF ₃ COOH	0 ^[e]
2	C ₇ F ₁₅ COOH	0 ^[e]
7	CF ₃ COOH	39
3	CF ₃ COOH	0 ^[e]
8	CF ₃ COOH	527
4	CF ₃ COOH	0 ^[d]
8	C ₇ F ₁₅ COOH	578
4	C ₇ F ₁₅ COOH	124
8	Tol-SO ₃ H	256
5	CF ₃ COOH	0 ^[e]

[a] Molverhältnis Ligand/Säure/Pd: 4/40/1; Solvens: Trichlorbenzol/2-Methyl-2-butanol/Wasser 35/25/40 (v/v/v); Temperatur: 70 °C, $p_{\text{CO}} = 600$ kPa; $p_{\text{O}_2} = 6500$ kPa. [b] Wechselfrequenz (turn over frequency, TOF, Mol Wasserstoffperoxid pro Mol Palladium und Stunde). [c] Es bildeten sich rote, dimere Komplexe. [d] Der Komplex war in der wässrigen Phase löslich. [e] Es fiel elementares Palladium aus.

Die in 2,9-Stellung unsubstituierten Liganden **1, 2** und **3** führten zur Bildung stabiler roter Komplexe,^[7] die sich zur Synthese von Wasserstoffperoxid als ineffizient erwiesen. Liganden mit sperrigen Substituenten wie **5** und **6** reagierten nicht zu zweikernigen Komplexen, was an der sterischen Hinderung in Nachbarschaft zur N-Donorfunktion liegt. Statt dessen wurden instabile Pd⁰-Komplexe erhalten, die schnell dissoziierten, wobei elementares Palladium ausfiel. Als am besten für die Palladium-katalysierte Synthese von Wasserstoffperoxid geeignet erwiesen sich die Liganden **4** und **8**. Die niedrigere TOF, die mit **7** erhalten wurde, ist ein Hinweis darauf, daß elektronenziehende Substituenten einen stark negativen Einfluß auf die Katalyseaktivität haben. Der mit **4** erhaltene wasserlösliche Komplex war nur dann aktiv, wenn er mit Hilfe der hydrophoben Perfluorooctanoat-Ionen in die organische Phase überführt wurde.

Die Kinetikprofile von Reaktionen, die mit [Pd(**8**)X₂] als Katalysator in halogenhaltiger Umgebung (X: C₇F₁₅COO⁻, Solvens 1,2,4-Trichlorbenzol/2-Methyl-2-butanol/Wasser) und in halogenfreier Umgebung (X: Toluol-4-sulfonat, Solvens Toluol/2-Methyl-2-butanol/Wasser) erhalten wurden, sind in Abbildung 1 gezeigt.

Obwohl sie die Synthese von Wasserstoffperoxid stark beschleunigen und den Katalysator gegen die Bildung reduzierter Palladiumspezies (Pd⁰) stabilisieren,^[8] sind chlorierte

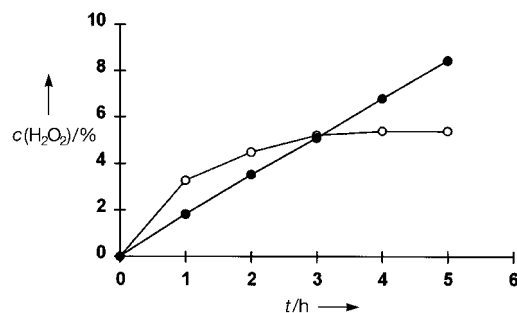
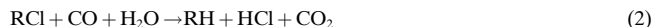


Abbildung 1. Einfluß des Solvens auf die Palladium-katalysierte Wasserstoffperoxidsynthese. ○: [Pd(**8**)(C₇F₁₅COO)₂], 1,2,4-Trichlorbenzol/2-Methyl-2-butanol/Wasser; ●: [Pd(**8**)(TolSO₃)₂], Toluol/2-Methyl-2-butanol/Wasser.

Lösungsmittel nicht die am besten geeigneten Reaktionsmedien, da sie auch unerwünschte Nebenreaktionen wie Palladium-katalysierte Reduktionen in Gegenwart von CO und Wasser eingehen können [Gl. (2)].^[9] Die dabei ent-



stehende Salzsäure kann sogar bei niedriger Konzentration (Molverhältnis Cl/Pd \geq 4/1) als stark koordinierender Ligand für Palladium dienen, so daß unreaktive Komplexe entstehen und der Katalysator desaktiviert wird.^[10]

Hinsichtlich der Katalysatorstabilität viel besser waren die Ergebnisse von Reaktionen in halogenfreien Solventien und unter Zugabe von Salzsäure nur in der Menge, die nötig ist, um das Ausfällen von elementarem Palladium zu verhindern (Molverhältnis Cl/Pd = 1/1). Unter diesen Bedingungen konnten hohe TONs sowie wäßrige Lösungen erhalten werden, in denen die Wasserstoffperoxidkonzentration bis zu 8 Gew.-% betrug. Der Katalysator, der quantitativ in der organischen Phase verteilt ist, konnte leicht zurückgewonnen und mehrmals wiederverwendet werden, ohne daß signifikante Aktivitätsverluste auftraten.

Detailinformationen über den Mechanismus liegen noch nicht vor, doch ist es wahrscheinlich, daß die Pd^{II}-Spezies durch Kohlenmonoxid über ein Hydridintermediat zu einem Pd⁰-Komplex reduziert wird.^[11] Die Oxidation von Pd⁰-Spezies zu Pd^{II}-Peroxospezies und die Freisetzung von Wasserstoffperoxid aus letzteren unter sauren Bedingungen sind bekannt.^[12, 13]

Die Komplexbildung von Palladium mit einem geeigneten zweizähnigen Stickstoffliganden liefert somit einen effizienten Katalysator für die Synthese von Wasserstoffperoxid aus Kohlenmonoxid, Sauerstoff und Wasser. Die Struktur des Liganden, die Art des schwach koordinierenden Anions und das Solvens sind für die Katalyseaktivität und die Standzeit des Komplexes von zentraler Bedeutung; bezogen auf alle bisher bekannten Palladiumsysteme haben wir hier ein Katalysatorsystem vorgestellt, das weitaus bessere Katalyseaktivitäten und Standzeiten aufweist. Derzeit versuchen wir, ein kontinuierliches Syntheseverfahren zu entwickeln, das für industrielle Anwendungen geeigneter ist.

Experimentelles

Die Liganden **1–4** und **8** wurden bei Aldrich erworben und die Liganden **5–7** nach bekannten Vorschriften^[14, 15] hergestellt.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Wasserstoffperoxid: Pd(OAc)₂ (0,07 mmol), CF₃COOH oder C₇F₁₅COOH (2,8 mmol) sowie einer der Liganden **1–8** (0,28 mmol) wurden in einer Mischung aus 1,2,4-Trichlorbenzol (40 mL) und 2-Methyl-2-butanol (60 mL) gelöst und 6 h bei 25 °C gerührt. Die Lösung wurde in 80 mL Wasser gegeben, um ein Zweiphasensystem zu erhalten, das man in einen mit Glaseinsatz ausgestatteten Autoklaven goß. Dieser wurde mit 6500 kPa O₂ und 600 kPa CO beaufschlagt, so daß eine nichtbrennbare Gasmischung entstand. Die Reaktionsdauer betrug 1 h bei 70 °C, wobei die Mischung mit einem Magnetrührkern gerührt wurde. Nachdem man den Autoklaven entspannt hatte, wurde die Wasserstoffperoxidkonzentration in der wäßrigen Lösung durch Titrieren mit Kaliumpermanganat bestimmt.

Kinetikmessungen: Pd(OAc)₂ (2,5 mmol), C₇F₁₅COOH (60 mmol) und **8** (20 mmol) wurden in einer Mischung aus 1,2,4-Trichlorbenzol (85 mL) und

2-Methyl-2-butanol (15 mL) gelöst und die Mischung 6 h bei 25 °C gerührt. Ein zweites Katalysatorsystem wurde auf dieselbe Weise hergestellt, anstelle von C₇F₁₅COOH und 1,2,4-Trichlorbenzol wurden allerdings Toluol-4-sulfonsäure bzw. Toluol verwendet. Die resultierenden Lösungen wurden in Wasser (80 mL) gegeben, um Zweiphasensysteme zu erhalten. Der Vergleich zwischen den beiden Katalysatorsystemen wurde unter Verwendung des oben beschriebenen Reaktors durchgeführt, wobei dieser mit einer Automatik ausgerüstet war, die sowohl den Einlaßdruck als auch die Einlaßzusammensetzung der Gasmischung konstant hielt. Die Reaktionen wurden bei 70 °C und einem Gesamtdruck von 8100 kPa durchgeführt ($p_{\text{CO}} = 600 \text{ kPa}$, $p_{\text{O}_2} = 7500 \text{ kPa}$). Die Wasserstoffperoxidkonzentration in der wäßrigen Phase wurde in regelmäßigen Zeitabständen bestimmt. Dazu wurde der Gasfluß 1 min unterbrochen, so daß sich die flüssigen Phasen trennen konnten; dann wurde ein definiertes Volumen der wäßrigen Phase entnommen und mit demselben Volumen entionisiertem Wasser aufgefüllt.

Eingegangen am 24. Juni,

veränderte Fassung am 29. Oktober 1998 [Z 12045]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 706–708

Stichwörter: N-Liganden • Palladium • Wasserstoffperoxid

- [1] G. Strukul in *Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide as Oxidant* (Hrsg.: G. Strukul), Kluwer, Dordrecht, **1992**, S. 1–11.
- [2] G. Goor in *Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide as Oxidant* (Hrsg.: G. Strukul), Kluwer, Dordrecht, **1992**, S. 13–43.
- [3] V. N. Zudin, V. A. Likholobov, Y. I. Yermakov, *Kinet. Katal.* **1979**, *20*, 1559–1600.
- [4] F. E. Jacobson (BOC) US-A 4711772, **1987** [*Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 40590x].
- [5] A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 517–547; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497–526.
- [6] Y. Tamaru, Y. Yamada, K. Inoue, Y. Yamamoto, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1286–1292.
- [7] V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2011–2033.
- [8] F. Ragaini, S. Cenini, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *109*, 1–25.
- [9] Bei 1,2,4-Trichlorbenzol als Lösungsmittel reichernten sich Mono- und Dichlorbenzole in der Reaktionslösung an.
- [10] A. Bontempi, E. Alessio, G. Chanos, G. Mestroni, *J. Mol. Catal.* **1987**, *42*, 67–80.
- [11] A. Yamamoto, *Organotransition Metal Chemistry. Fundamental Concepts and Applications*, Wiley, New York, **1986**, S. 280, 343.
- [12] G. Wilke, H. Schott, P. Heimbach, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 62; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 92–93.
- [13] S. Muto, H. Ogata, Y. Kamiya, *Chem. Lett.* **1975**, *8*, 809–812.
- [14] C. O. Dietrich-Buchecker, P. A. Marnot, J. P. Savage, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *50*, 5291–5294.
- [15] M. Yamada, Y. Nakamura, S. Kuroda, I. Shimao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2710–2712.