

ursprünglichen Katalysatorsystems führte zu einem hoch effizienten Verfahren für die Oxidation von primären und sekundären allylischen und benzylischen Alkoholen sowie von sekundären aliphatischen Alkoholen unter neutralen Bedingungen.^[12] Primäre aliphatische Alkohole blieben allerdings trotz intensiver Bemühungen schlechte Substrate.

Hier berichten wir über einfache und billige Additive, die das Katalysatorsystem so modifizieren, dass es auch viele primäre Alkohole zu den jeweiligen Aldehyden oxidieren kann. Unseres Wissens sind unser CuCl/phen/DBAD-Katalysator und der Ruthenium-Heterogenkatalysator von Yamaguchi und Mizuno^[9b] die einzigen Systeme für die aerobe Oxidation aller Arten von Alkoholen.

Eine genauere Untersuchung der Oxidation von unterschiedlichen primären aliphatischen Alkoholen lieferte erstaunliche Ergebnisse: Während der Umsatz von 1-Decanol (**3**) zu Decanal (**4**) nur mäßig war, wurden Dibenzylleucinol (**5**) und *N*-Boc-Prolinol (**7**) vollständig in die entsprechenden Aldehyde überführt. Mit diesen enantiomerenreinen Substraten wurde keine Racemisierung beobachtet. Die

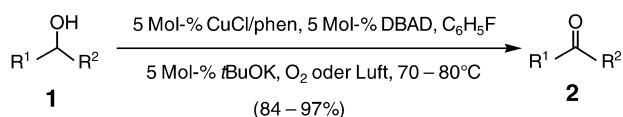
Oxidationen mit Luftsauerstoff

Effiziente kupferkatalysierte aerobe Oxidation primärer Alkohole**

István E. Markó,* Arnaud Gautier, Raphaël Dumeunier, Kanae Doda, Freddi Philippart, Stephen M. Brown und Christopher J. Urch

Die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen ist von größter Bedeutung in der Organischen Chemie, und es sind bereits zahlreiche Reagentien bekannt, die diese Transformation effizient und selektiv vermitteln.^[1] Die meisten dieser Oxidationsmittel sind jedoch toxisch, gefährlich in der Handhabung oder müssen in großem Überschuss eingesetzt werden. Unter ökonomischen und ökologischen Gesichtspunkten sind daher katalytische Oxidationen von besonderem Interesse,^[2] und in den letzten Jahren konnten viele effiziente Verfahren mit O₂ (auch Luftsauerstoff) oder H₂O₂ als stöchiometrischen Oxidationsmitteln entwickelt werden.^[3] Diese Katalysatorsysteme benötigen lediglich billige und leicht zugängliche Edukte, sind höchst atomökonomisch^[4] und produzieren unbedenkliche Begleitprodukte, z. B. Wasser.^[5] Während bereits eine Vielzahl von Rutheniumkomplexen, auch in Kombination mit Cokatalysatoren, angewendet wurde,^[6,7] konnten nur wenige andere Metalle wie Cobalt^[8] oder Palladium^[9] erfolgreich eingesetzt werden. Die meisten bekannten aeroben Oxidationen sind jedoch auf eine bestimmte Klasse von Alkoholen als Substrate beschränkt.^[10]

Vor einiger Zeit berichteten wir über den billigen, leicht zugänglichen CuCl/phen/DBAD-Katalysator (DBAD = *tert*-butylazodicarboxylat, phen = 1,10-Phenanthrolin) für die aerobe Oxidation einer großen Auswahl von Alkoholen zu Carbonylverbindungen (Schema 1).^[11] Die Optimierung des



R¹, R² = Aryl, Alkyl, Vinyl, H; DBAD = *t*BuO₂C-N=N-CO₂*t*Bu

Schema 1. Die kupferkatalysierte aerobe Oxidation von Alkoholen.

höhere Reaktivität von **5** und **7** könnte auf den größeren sterischen Anspruch der Substituenten am α-Kohlenstoffatom, auf einen elektronischen Einfluss des Stickstoffsubstituenten in α-Stellung oder auf eine Kombination von beidem zurückzuführen sein.

Der Einfluss der sterischen Hinderung wurde anhand der Oxidationen von Cyclohexylmethanol (**9**) und Adamantylmethanol (**11**) überprüft. Überraschenderweise lagen die Umsätze bei 70% (**9**→**10**, Eintrag 4, Tabelle 1,) und 80% (**11**→**12**, Eintrag 5). Obwohl diese Umsätze noch keineswegs optimal sind, zeigen sie dennoch, dass ein Substituent mit erhöhtem sterischen Anspruch in α-Position die Oxidation primärer aliphatischer Alkohole begünstigt.

Im Zuge der Optimierung der aeroben Oxidation von 1-Decanol (**3**) wurde eine Reihe ausgewählter Additive getestet. Aufgrund ihrer hohen Affinität für Kupferzentren sowie ihres ubiquitären Auftretens als Liganden in kupferhaltigen Proteinen^[13] wurden heterocyclische Amine als Zusätze gewählt.

Die Oxidation von **3** zum Aldehyd **4** ergab ohne Additiv nur einen mäßigen Umsatz (Eintrag 1, Tabelle 2). Bei Zugabe von 5 Mol-% DMAP (4-*N,N*-Dimethylaminopyridin) lief die Reaktion deutlich besser ab (Eintrag 2), und mit 10 Mol-% DMAP konnte vollständiger Umsatz erzielt werden (Eintrag 3). Setzt man NMI (*N*-Methylimidazol) als Additiv zu, so werden für die vollständige Umsetzung interessanterweise nur 7 Mol-% benötigt (Eintrag 4).

Diese Bedingungen wurden daraufhin bei der aeroben Oxidation einer Reihe primärer Alkohole angewandt

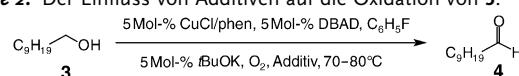
Tabelle 1: Die kupferkatalysierte aerobe Oxidation ausgewählter primärer Alkohole.

Eintrag	Substrat	Produkt	Umsatz [%]	Ausbeute [%] ^[a]
1			60	51
2			100	84
3			100	97
4			70	64
5			80	77

[a] Ausbeuten an reinen, isolierten Produkten.

(Tabelle 3). Alle Substrate konnten vollständig und hoch selektiv in die entsprechenden Aldehyde überführt werden. Besondere Erwähnung verdient, dass unter diesen aeroben Bedingungen nicht einmal Spuren der Carbonsäuren gefunden wurden.^[14] Einfache aliphatische primäre Alkohole (Eintrag 1) reagieren ebenso wie sterisch anspruchsvollere Derivate (Einträge 2 und 3) und Substrate, die verschiedenartig geschützte Hydroxygruppen enthalten (Einträge 4 und 8). Doppelbindungen bleiben unangetastet (Eintrag 5), und auch baselabile Substrate können problemlos oxidiert werden (Eintrag 6). Unter diesen neutralen Bedingungen werden

Tabelle 2: Der Einfluss von Additiven auf die Oxidation von 3.



Eintrag	Additiv	Menge [Mol-%]	Umsatz [%] ^[a]
1	–	–	60
2	DMAP		80
3	DMAP		100
4	NMI		100

[a] Die Umsätze wurden gaschromatographisch unter Verwendung interner Standards bestimmt.

auch sehr säureempfindliche Substrate vollständig in die entsprechenden Aldehyde überführt (Eintrag 7).

Alle anderen aeroben Oxidationssysteme haben einen weiteren schwerwiegenden Nachteil: Alkohole mit chelatisierenden funktionellen Gruppen sowie Stickstoff- oder Schwefelsubstituenten können nicht oxidiert werden. Dies trifft nicht auf den CuCl/phen/DBAD-Katalysator zu, der das stark koordinierende Substrat **21** vollständig in den Aldehyd **22** überführt (Tabelle 3, Eintrag 8) und auch Stickstoff- und Schwefelsubstituenten im Substrat toleriert (Einträge 9 bzw. 10).

Der bemerkenswerte Einfluss von DMAP und NMI auf die Fähigkeit des Kupferkatalysators, primäre Alkohole zu

Tabelle 3: Die kupferkatalysierte aerobe Oxidation primärer Alkohole mit NMI als Additiv.^[a]

Eintrag	Substrat	Produkt	Ausbeute [%] ^[b]
1			95
2			93
3			95
4			94
5			94
6			83
7			82
8			97
9			93
10			95

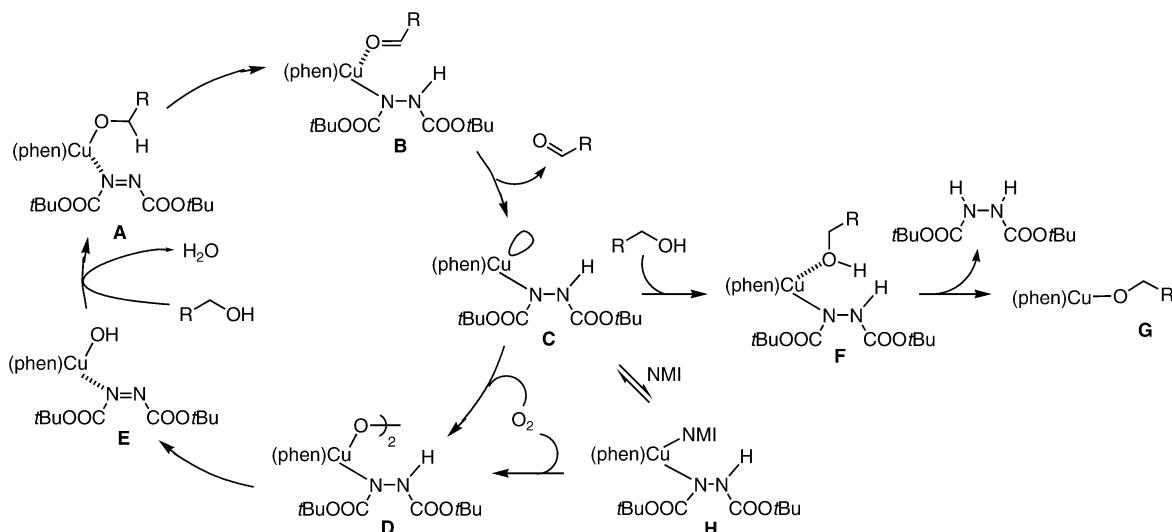
[a] Reaktionsbedingungen: Eintrag 4, Tabelle 2. [b] Ausbeute an reinen, isolierten Produkten.

oxidieren, wurde zunächst anhand des mechanistisch einfacheren anaeroben Systems untersucht: Ohne Sauerstoff und NMI wurde **3** glatt und vollständig zu **4** oxidiert. Die Zugabe von 7 Mol-% NMI verbesserte unter diesen Bedingungen weder den Umsatz noch die Reaktionsgeschwindigkeit – im Gegenteil: NMI verlangsamt die Reaktion sogar.^[15]

Um diese Beobachtungen mit dem etablierten Katalyzyklus für die aerobe Oxidation von Alkoholen mit CuCl/phen/DBAD in Einklang zu bringen, müssen beim Zusatz von NMI alternative Reaktionsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Der Katalyzyklus beginnt mit dem ternären Komplex **A** (Schema 2). Intramolekularer Wasserstofftransfer vom Alkoxoliganden zum Azoliganden führt zum Kupfer(I)-hydrazid **B**. Dissoziation des Aldehyds ergibt Komplex **C**, der unter schneller Aufnahme von Sauerstoff das Kupfer(II)-hydrazid **D** bildet. Die Umlagerung von **D** führt unter den thermischen Reaktionsbedingungen zu Hydroxokupfer(I)-Komplex **E**. Schließlich wird der Komplex **A** durch Ligandaustausch und Abspaltung von Wasser regeneriert.

Unter den aktiven Spezies in diesem System ist Komplex **C** mit einer freien Koordinationsstelle der wahrscheinlichste Kandidat für eine konkurrierende Desaktivierung durch den primären Alkohol (Schema 2).^[16] Obwohl die Reaktion mit Sauerstoff gewöhnlich schnell ist, kann **C** in manchen Fällen durch Koordinierung des Alkohols den Komplex **F** bilden; Wasserstofftransfer und Abspaltung des Hydazinderivats führen dann zum inaktiven Komplex **G** und zur Entfernung der aktiven oxidierenden Spezies aus dem Katalyzyklus.^[17,18]

Im Fall von sekundären Alkoholen ist die Reaktion mit O₂ gegenüber der Koordinierung der Hydroxygruppe stark bevorzugt, und das Bis-(kupfer)peroxid **D** wird gebildet. Bei



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus für die kupferkatalysierte aerobe Oxidation von Alkoholen.

primären Alkoholen kommt der konkurrierenden Komplexbildung wegen der weniger gehinderten Hydroxygruppe eine größere Bedeutung zu. Dieser mechanistische Vorschlag erklärt also auch die besseren Umsätze mit stärker sterisch gehinderten aliphatischen Alkoholen.

Die Rolle von NMI und DMAP bestünde bei diesem Mechanismus darin, dass sie unter Bildung von Intermediat **H** schnell und reversibel an den Kupferkomplex **C** binden. Dies würde die Koordinierung des Alkohols ausschließen und somit die unerwünschte Bildung von inaktivem **G** verhindern.^[19,20]

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass das einfache und billige Additiv NMI den Verlauf der CuCl/phen/DBAD-katalysierten aeroben Oxidation primärer aliphatischer Alkohole stark beeinflusst. Unter den neuen Bedingungen konnte ein breites Spektrum dieser Substrate quantitativ und vollständig selektiv in die entsprechenden Aldehyde überführt werden, ohne dass Anzeichen einer Weiteroxidation zu Carbonsäuren gefunden wurden. Darüber hinaus sind die neutralen Reaktionsbedingungen auch für base- und säureempfindliche Substrate verträglich. Diese Resultate haben Licht in einen unerwarteten Zersetzungsprozess gebracht, dessen Inhibition der Schlüssel zu einer erfolgreichen aeroben Oxidation von primären Alkoholen darstellt. Unser Wissen ist das kupferkatalysierte aerobe System das erste katalytische Verfahren, das alle Klassen von Alkoholen mit vergleichbarer Effizienz zu oxidieren vermag.

Experimentelles

Aerobe Oxidation von **3**: 1,10-Phenanthrolin (180 mg, 1 mmol, 5 Mol-%) und CuCl (100 mg, 1 mmol, 5 Mol-%) wurden in 200 mL wasserfreiem C_6H_5F suspendiert. Nach 5 min Rühren bei RT wurden nacheinander **3** (3.16 g, 20 mmol) und festes KOtBu (112 mg, 1 mmol, 5 Mol-%) zugesetzt. Die gelbliche Lösung wurde 10 min bei RT gerührt, bevor NMI (120 mg, 1.4 mmol, 7 Mol-%) und DBAD (230 mg, 1 mmol, 5 Mol-%) zugegeben wurden. Unter einem leichten O_2 -Strom wurde das Reaktionsgemisch 100 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C wurde die Mischung mit

„celigel“ (4 g; Celite/Kieselgel, 80:20 Gew.-%) versetzt, weitere 2 min gerührt und filtriert. Der feste Rückstand wurde mit 200 mL Diethylether gewaschen. Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum ergab reines **4** als farblose Flüssigkeit (2.95 g, 95%).

Eingegangen am 4. Dezember 2003 [Z53458]

Stichwörter: Aerobe Oxidationen · Aldehyde · Alkohole · Disauerstoff · Oxidationen

- [1] a) R. C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**, S. 604; b) G. Procter in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 305; c) S. V. Ley, A. Madin in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 251; d) T. V. Lee in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 291.
- [2] a) R. A. Sheldon, J. K. Kochi in *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1981**; b) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639; c) S.-I. Murahashi, T. Naota, Y. Oda, N. Hirai, *Synlett* **1995**, 733.
- [3] a) R. A. Sheldon in *Dioxygen Activation and Homogeneous Catalytic Oxidation* (Hrsg.: L. L. Simandi), Elsevier, Amsterdam, **1991**, S. 573; b) G. Strukul in *Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide as Oxidant*, Kluwer Academic Publishers, London, **1992**; c) K. Sato, J. Takagi, M. Aoki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7549; d) K. Sato, M. Aoki, R. Noyori, *Science* **1998**, 281, 1646; e) A. Berkessel, C. A. Sklorz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7965.
- [4] R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1233, zit. Lit.
- [5] Übersicht: P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686, zit. Lit.
- [6] a) K. Masutani, T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5119; b) M. Lee, S. Chang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7507; c) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, A. Dijksman, *Catal. Today* **2000**, 57, 157; d) M. Matsumoto, S. Ito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 907; e) R. Lenz, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3291; f) B. Hinzen, R. Lenz, S. V. Ley, *Synthesis* **1998**, 977; g) A. Bleloch, B. F. G. Johnson, S. V. Ley, A. J. Price, D. S. Shephard, A. W. Thomas, *Chem. Commun.* **1999**, 1907.

- [7] a) A. Dijksman, A. Marino-Gonzalez, A. Mairata i Payeras, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6826; b) S.-I. Murahashi, T. Naota, N. Hirai, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7318; c) T. Matsushita, K. Ebitani, K. Kaneda, *Chem. Commun.* **1999**, 265; d) Übersicht: R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. ten Brink, A. Dijksman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774.
- [8] a) T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6923; b) A. Hanyu, E. Takezawa, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5557; c) T. Iwahama, Y. Yoshino, T. Keitoku, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6502.
- [9] a) T. F. Blackburn, J. Schwarts, *Chem. Commun.* **1997**, 157; b) K. Kaneda, Y. Fujie, K. Ebitani, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 9023; c) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Science* **2000**, *287*, 1636; d) K. Hallman, C. Moberg, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 260; e) T. Nishimura, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6750; f) N. Kakiuchi, Y. Maeda, T. Nishimura, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6620; g) M. J. Schultz, C. C. Park, M. S. Sigman, *Chem. Commun.* **2002**, 3034; h) K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4538.
- [10] Siehe zum Beispiel Lit. [7a, 7d, 9a, 9e und 9f].
- [11] a) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, S. M. Brown, C. J. Urch, *Science* **1996**, *274*, 2044; b) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, I. Chellé-Regnaut, C. J. Urch, S. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12661; c) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, S. M. Brown, C. J. Urch in *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), **1998**, Kap. 2.12, S. 350.
- [12] a) I. E. Markó, A. Gautier, I. Chellé-Regnaut, P. R. Giles, M. Tsukazaki, C. J. Urch, S. M. Brown, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7576; b) I. E. Markó, A. Gautier, J.-L. Mutonkole, R. Dumeunier, A. Ates, C. J. Urch, S. M. Brown, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 344.
- [13] a) K. D. Karlin, Y. Gultneh, *Prog. Inorg. Chem.* **1987**, *35*, 219; b) A. M. Sakharov, I. P. Skibida, *Kinet. Catal.* **1988**, *29*, 96; c) N. Kitajima, K. Fujisawa, C. Fujimoto, Y. Moro-oka, S. Hashimoto, T. Kitagawa, K. Toriumi, K. Tatsumi, A. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1277; d) E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563.
- [14] Die Weiteroxidation des Aldehyds zur Carbonsäure wurde unter den Bedingungen dieser aeroben Oxidation nie beobachtet. Eine schlüssige Erklärung dafür gibt es bisher nicht, es ist jedoch möglich, dass der Kupferkatalysator den Aldehyd vor einer weiteren Reaktion mit Sauerstoff schützt. Sheldon et al.^[7a] haben eine ähnliche Beobachtung beschrieben.
- [15] Die Oxidation von **3** zu **4** lief sowohl mit als auch ohne NMI vollständig ab, sie war in Gegenwart von 7 Mol-% NMI allerdings langsamer als ohne Additiv (ohne NMI: 87% Umsatz nach 30 min; mit NMI: 75% Umsatz nach 30 min). Die Koordinierung von NMI an das Kupferzentrum führt zu einem langsameren Austausch mit im Überschuss vorliegendem DBAD und somit zu längeren Reaktionszeiten.
- [16] Studien der anaeroben Version dieses Katalysatorsystems ergaben, dass aliphatische primäre Alkohole ebenso effizient oxidiert werden wie alle anderen Alkohole, was die Komplexe **A**, **B** und **E** als zersetzungsfähige Intermediate ausschließt. Für Komplex **D** ist eine derartige Aussage nicht ohne weiteres möglich, die Bindung des Alkohols an **D** sollte jedoch über eine fünffach koordinierte Kupferspezies verlaufen. Diese Intermediate sind nicht ungewöhnlich, ihre Bildung erfordert jedoch eine höhere Aktivierungsenergie als die Koordinierung an **C**.
- [17] Dieser Wasserstofftransfer ist entscheidend für eine intramolekulare Säure-Base-Reaktion. Dabei erhöht die Koordinierung an das Kupferzentrum die Acidität des Alkoholprotons, während der Hydrazidoligand basisch ist. Die Eliminierung des Hydrazinderivats verläuft unter den neutralen Reaktionsbedingungen irreversibel. Tatsächlich kann DABDH₂ den Alkoxoliganden in Kupferkomplex **G** nicht verdrängen, wenn kein Überschuss an Base vorhanden ist.
- [18] Wir konnten kürzlich zeigen, dass **G** die aerobe Oxidation für R = Alkyl nicht katalysiert. Unter anaeroben Bedingungen, in Gegenwart von einem Äquivalent DBAD, kann **G** den ternären Komplex **A** regenerieren, und die Oxidation verläuft problemlos.
- [19] I. E. Markó, M. Tsukazaki, P. R. Giles, S. M. Brown, C. J. Urch, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2208.
- [20] In voller Übereinstimmung mit diesem Mechanismus führt der Zusatz von NMI oder anderen Stickstoffheterocyclen dazu, dass die Oxidation von primären Alkoholen gegenüber derjenigen von sekundären Alkoholen kinetisch bevorzugt ist. Obgleich die Selektivitäten dieser Reaktion noch nicht optimiert worden sind, haben erste Untersuchungen bereits einen starken Einfluss der Natur des Additivs bestätigt.