

Wasserstoffabstraktion und Elektronentransfer mit Aminoxyradikalen: Synthesen und Mechanismen

Carlo Galli,* Patrizia Gentili und Osvaldo Lanzalunga

Bindungsenergie · Elektronentransfer · Oxidationen · Radikale · Wasserstofftransfer

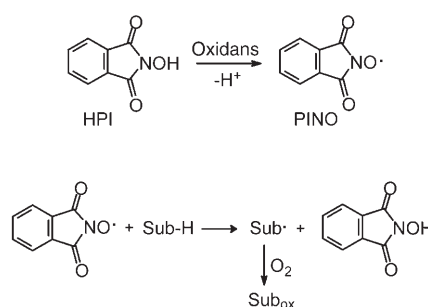
Aminoxyradikale (R_2NO^\bullet) sind eine wertvolle Klasse reaktiver Zwischenstufen mit interessanten Synthese- und Reaktivitätseigenschaften. Dieser Kurzaufsatz fasst einige bemerkenswerte Synthesen zusammen, die auf einer radikalischen Oxidation mit Aminoxyradikalen beruhen, und geht auf Fragen zur Reaktivität ein, die jüngste Literaturberichte aufgeworfen haben. Mit den Struktur- und Reaktivitätseigenschaften des Aminoxyradikals und des Substrats kann eine mögliche Doppelreaktivität der Aminoxyradikale erklärt werden. Diese „mechanistische Dichotomie“ zwischen H-Atomabstraktion und Elektronenabstraktion steht im Vordergrund dieses Kurzaufsatzes.

Umweltfreundliche und selektive Oxidationen durch Wasserstoffabstraktion, wie sie durch die Verwendung von Aminoxyradikalen ermöglicht werden, sind von großer Bedeutung für die organische Synthese.^[1–3] Prinzipiell können Aminoxyradikale (R_2NO^\bullet) aus den entsprechenden Hydroxylaminen (R_2NO-H) entweder durch Wasserstoffabstraktion oder durch Elektronenabstraktion mit nachfolgender Deprotonierung erhalten werden (Schema 1).

Schema 1. Mögliche Bildungswege für Aminoxyradikale.

Es gibt sowohl stabile als auch kurzlebige Aminoxyradikale.^[1] Ein Beispiel für die stabilen Radikale ist 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO), dessen vielfältige Reaktionen hier aber nicht betrachtet werden, weil sie nicht über Wasserstoffabstraktions- oder Elektronentransferschritte verlaufen.^[1b] Zu den kurzlebigen Aminoxyradikalen gehört als bekanntes Beispiel Phthalimid-N-oxyl (PINO). Es kann aus der Vorstufe N-Hydroxyphthalimid (HPI) leicht durch Einwirkung von O_2 und $Co(OAc)_2$,^[3,4] aber auch mit anderen Oxidantien wie $Pb(OAc)_4$ ^[5a] oder $[Bu_4N]VO_3$ ^[5b] oder sogar mit Enzymen^[6] er-

halten werden. Einmal gebildet, abstrahiert das Aminoxyradikal ein Wasserstoffatom von einem gegebenen Substrat und ermöglicht so dessen Umsetzung mit O_2 , die zu dem in Schema 2 gezeigten Oxidationsergebnis führt.^[3,4,7,8]

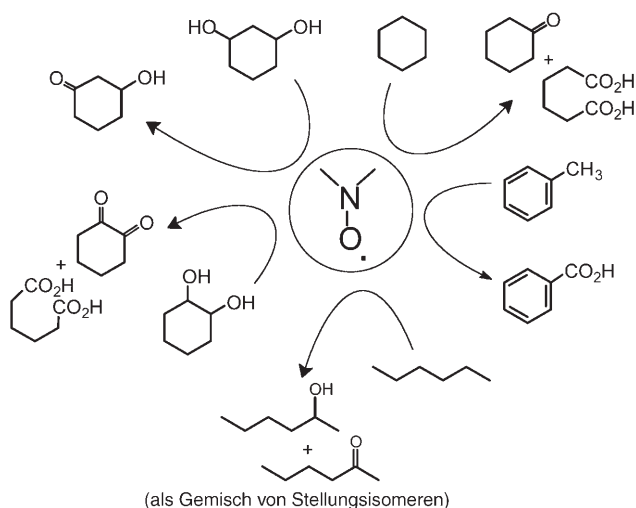


Schema 2. Der H-Atomtransfer(HAT)-Mechanismus bei der Oxidation eines Substrats (Sub-H) durch das Aminoxyradikal PINO.

Aminoxyradikale als Wasserstoff abstrahierende Spezies

In den ersten Arbeiten durch Ishii et al. wurden Oxidationen mit O_2 in Benzonitril oder Essigsäure bei 100°C in Gegenwart von HPI und Cobalt(II)-acetylacetonat [$Co(acac)_2$] als Katalysator ausgeführt.^[9,10] Mit dieser Methode ließen sich Alkohole und Dirole effizient in Carbonylverbindungen überführen; besonders interessant ist das Verfahren aber, weil es die Oxidation einfacher Kohlenwasserstoffe ermöglicht und damit ein grundlegendes Ziel in der organischen Synthese erreichbar macht (Schema 3). Cycloalkane lieferten ein Gemisch aus cyclischen Ketonen und offenkettigen α,ω -Dicarbonsäuren, lineare Alkane ergaben dagegen beträcht-

[*] Prof. C. Galli, Dr. P. Gentili, Prof. O. Lanzalunga
Dipartimento di Chimica, Università „La Sapienza“ und
Istituto di Metodologie Chimiche (IMC-CNR), Sezione Meccanismi
di Reazione
P.le A. Moro 5, 00185 Roma (Italien)
Fax: (+39) 06-490-421
E-Mail: carlo.galli@uniroma1.it
Homepage: <http://www.chem.uniroma1.it/~cgalli/>



Schema 3. Oxidationsreaktionen mit Aminoxylradikalen.

liche Mengen (40–80 %) der entsprechenden Alkohole und Ketone als Gemische von Stellungsisomeren, und Alkylbenzole wurden nahezu quantitativ oxidiert.^[4]

Sheldon et al. erhielten bei der Oxidation von Kohlenwasserstoffen und Cycloalkanen mit dem System HPI/Co(acac)₂/O₂ in PhCF₃ bei 80 °C ähnliche Ergebnisse.^[1,11] Später entdeckten Ishii et al., dass sich die Oxidation mit dem System HPI/Co(acac)₂/O₂ durch Zugabe kleiner Mengen eines Additivs wie *m*-Chlorbenzoesäure (MCBA) bei Raumtemperatur ausführen ließ; die Oxidation eines sekundären Alkohols verlief in Gegenwart eines primären Alkohols mit guter Selektivität (Tabelle 1).^[4,8,12] PINO entsteht aus HPI in einem Katalysekreislauf über die Oxidation Co^{II} → Co^{III} und eine kurzlebige Co^{III}OO•-Spezies (Schema 4), wobei MCBA möglicherweise die Löslichkeit der Cobaltsalze steigert und dadurch die Effizienz der Produktbildung gegenüber dem Redoxzerfall einer Hydroperoxidzwischenstufe des Substrats verbessert.^[13–16]

Minisci et al. haben eine Variante des Verfahrens von Ishii mit Co(OAc)₂ anstelle von Co(acac)₂ beschrieben und erhielten bei der Oxidation von Benzylalkoholen zu Benzaldehyden nahezu quantitative Ausbeuten.^[17] *N,N*-Dimethylbenzylamine wurden in Gegenwart katalytischer Mengen von HPI oder *N*-Hydroxysuccinimid (HSI), aus denen die



Carlo Galli, geboren 1949, studierte Chemie in Rom (Laurea 1972). Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der University of California in Santa Cruz (1978–1979) bei Joe Bunnett kehrte er nach Italien zurück, wo er zwölf Jahre Forschungsbeauftragter des nationalen Forschungsrats (CNR) war. 1987 wurde er zum außerordentlichen Professor der Universität „La Sapienza“ in Rom berufen, wo er seit 1990 Professor für organische Chemie ist. Er erhielt die Ciamician-Medaille der italienischen chemischen Gesellschaft (1985). Zu seinen Forschungsinteressen gehören Ringschlussreaktionen, radikalische und Elektronentransferprozesse.



Patrizia Gentili, geboren 1966 in Rom, promovierte 1995 an der Universität „La Sapienza“ in Rom in organischer Chemie. Nach einem Postdoktorat bei Prof. C. Amatore an der Ecole Normale Supérieure in Paris folgten Forschungsaufenthalte bei Prof. S. U. Pedersen an der Universität Aarhus und bei Prof. S. Steenken am Max-Planck-Institut für Strahlenchemie in Mülheim. Seit 2000 arbeitet sie als Forscherin an der Universität „La Sapienza“. Ihre Forschungsinteressen umfassen Radikalreaktionen mit einem Schwerpunkt auf den elektrochemischen Eigenschaften von biochemischen und organischen Reaktionen.

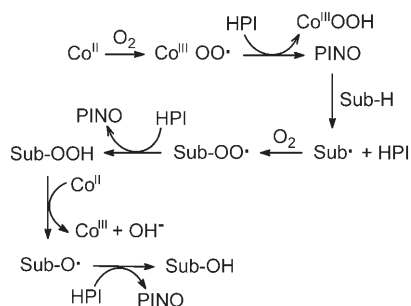


Osvaldo Lanzalunga, geboren 1965 in Salerno (Italien), promovierte 1994 bei Prof. E. Baciocchi an der Universität „La Sapienza“ in Rom. Anschließend absolvierte er ein Postdoktorat bei Prof. S. Steenken am Max-Planck-Institut für Strahlenchemie in Mülheim. Nach einem zweijährigen Forschungstipendium vom italienischen Forschungsrat wurde er 1996 Forscher und 2005 außerordentlicher Professor für organische Chemie an der Universität „La Sapienza“ in Rom. Seine Forschungsinteressen betreffen die Chemie von Radikalen und Radikationen mit einem Schwerpunkt auf Elektronentransferprozessen in organischen und bioorganischen Reaktionen.

entsprechenden Aminoxylradikal-Zwischenstufen gebildet wurden, mit guten Ausbeuten in Aldehyde überführt. Da der

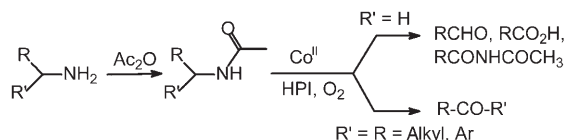
Tabelle 1: Ausgewählte Beispiele für Oxidationen mit PINO.

Reaktionssystem	Substrat	Produkt(e) (Ausbeute in %)	Lit.
HPI/Co(acac) ₂ /O ₂ in AcOH, 100 °C	Cyclohexan	Cyclohexanon (30) und Adipinsäure (35)	[10]
HPI/Co(acac) ₂ /O ₂ in AcOH, 100 °C	Octan	Octanone (55) und Octanone (15)	[10]
HPI/Co(acac) ₂ /O ₂ in AcOH, 100 °C	Toluol	Benzoessäure (90)	[10]
HPI/Co(acac) ₂ /MCBA/O ₂ in AcOEt oder MeCN, RT	2-Octanol	2-Octanon (80)	[12]
HPI/Co(acac) ₂ /MCBA/O ₂ in AcOEt oder MeCN, RT	1-Phenylethanol	Acetophenon (98)	[12]
HPI/Co(acac) ₂ /MCBA/O ₂ in AcOEt oder MeCN, RT	2,3-Octandiol	2,3-Octandion (70) und <i>n</i> -Hexansäure (15)	[12]
HPI/Co(acac) ₂ /MCBA/O ₂ in AcOEt oder MeCN, RT	1,2-Cyclohexandiol	1,2-Cyclohexandion (25) und Adipinsäure (30)	[12]
HPI/Co(acac) ₂ /MCBA/O ₂ in AcOEt oder MeCN, RT	1,3-Butandiol	4-Hydroxybutan-2-on (60)	[12]
HPI/Co(OAc) ₂ /O ₂ in MeCN, 35 °C	PhCH ₂ NMe ₂	Benzaldehyd (60)	[3]
HSI/Co(OAc) ₂ /O ₂ in MeCN, 35 °C	PhCH ₂ NMe ₂	Benzaldehyd (40)	[3]
HPI/Co(OAc) ₂ /MCBA/O ₂ in MeCN, RT	PhCH ₂ NHCOCH ₃	Benzaldehyd (20) und PhCONHCOCH ₃ (75)	[3]



Schema 4. Katalysezyklus der Oxidation mit dem System HPI/Co^{II}/O₂.

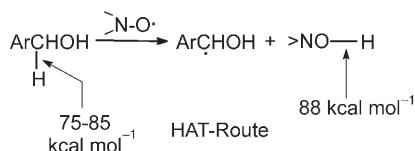
Versuch, primäre und sekundäre Amine zu oxidieren, zur Zersetzung des Katalysators HPI führte, wurde die Amino-Gruppe dieser Substrate durch Acetylierung geschützt. Auf diese Weise gelang die aerobe Oxidation von *N*-Alkyl- und *N*-Benzylamiden und sogar von Lactamen unter milden Bedingungen, wobei die Carbonylprodukte in guten Ausbeuten erhalten wurden (Schema 5).^[13,17]



Schema 5. Strategie zur Oxidation von Aminen über das Amid. Wiedergabe mit Genehmigung von Minisci et al.^[13] Copyright (2002) American Chemical Society.

Diese experimentellen Methoden, bei denen Sauerstoff die gebräuchlichen, aber umweltschädlichen anorganischen Oxidationsmittel ersetzt, sind ein Beispiel für die erfolgreiche Entwicklung von umweltfreundlichen Synthesestrategien, um die sich Chemiker zurzeit intensiv bemühen.^[1,18,19]

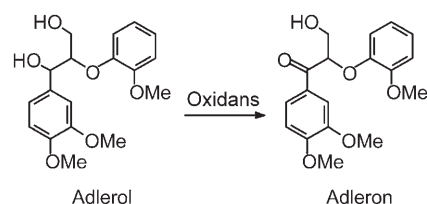
Oxidationen durch Aminoxyldradikale, insbesondere mit PINO, sind für die organische Synthese von großer Bedeutung, sodass die Reaktivität dieses Radikaltyps eingehender untersucht wurde. Ein entscheidendes Merkmal von PINO ist die hohe Energie der NO-H-Bindung (88 kcal mol⁻¹) in der Vorstufe HPI.^[16,20,21] Diese thermodynamische Eigenschaft ist ausschlaggebend dafür, dass PINO über die radikalische HAT-Route reagiert, wie in Schema 6 für die selektive Oxidation von Benzylalkoholen zu Aldehyden gezeigt ist.^[6] Hydroxylaminvorstufen anderer Aminoxyldradikale, die energieärmere NO-H-Bindungen als HPI aufweisen,^[6] sind in HAT-Reaktionen entsprechend weniger reaktiv, wie das Beispiel des Aminoxyldradikals TEMPO verdeutlicht:^[1b] Die



Schema 6. Die thermodynamische Antriebskraft des H-Atomtransfers (HAT) zwischen einem R₂N-O•-Radikal und einem C-H-Donorsubstrat beruht auf den relativen Bindungsdissoziationsenergien (BDEs).

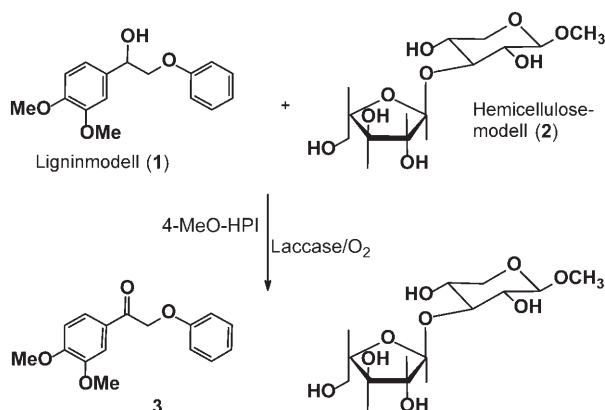
Energie der NO-H-Bindung des Hydroxylamins von TEMPO (TEMPOH: 69 kcal mol⁻¹)^[6,22] ist so niedrig, dass TEMPO kaum H-abstrahierend wirkt.^[6]

In Einklang mit dieser thermodynamischen Abstufung kann ein Aminoxyldradikal als selektives HAT-Oxidans wirken, wenn C-H-Bindungen mit unterschiedlichem Energieinhalt in einem Substrat vorliegen. Beispielsweise enthält Adlerol (1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-2-(2-methoxyphenoxy)-propan-1-ol), eine wohlbekannte Modellverbindung für Lignin,^[23] einen Benzylalkohol und einen primären Alkohol als funktionelle Gruppen. Die selektive Oxidation des Benzylalkohols von Adlerol zum Ketonderivat Adleron (1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-2-(2-methoxyphenoxy)-propan-1-on) diente als Referenzreaktion (Schema 7), um die Selektivität verschiedener Oxidationsmittel zu untersuchen.^[24] Oxidationen mit Aminoxyldradikalen lieferten tatsächlich gute Selektivitäten.^[25]



Schema 7. Selektive Oxidation von Adlerol.

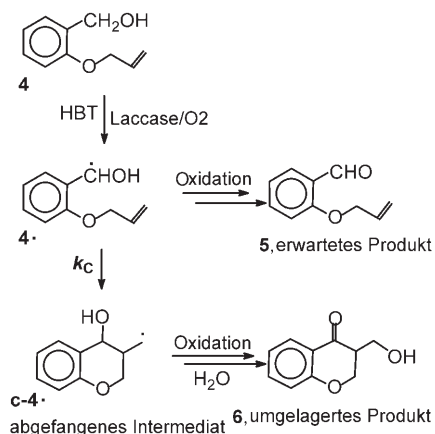
Darüber hinaus gelang die selektive Oxidation der Adlerol-ähnlichen Modellverbindung **1** in Gegenwart der dimeren Hemicellulose-Modellverbindung **2** durch ein chemisch-enzymatisches Verfahren (Schema 8).^[6] Das Enzym Laccase oxidiert in Gegenwart von O₂ zunächst die R₂N-OH-Vorstufe zum Aminoxyldradikal, das danach die HAT-Oxidation bewirkt. Mit 4-MeO-substituiertem HPI als Hydroxylaminvermittler für das Enzym wurde ein 1:1-Gemisch aus **1** und **2** bei Raumtemperatur 24 h oxidiert.^[6] Dabei fand eine selektive Oxidation des Alkohols **1** zum Carbonylderivat **3**



Schema 8. Chemisch-enzymatische Konkurrenzoxidation von Modellverbindungen für Lignin (**1**) und für ein Polysaccharid (**2**). Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [6]. Copyright (2005) The Royal Society of Chemistry.

(58 % Ausbeute) statt, während die aliphatischen Alkoholgruppen von **2** unverändert blieben.^[6] Wegen der im Vergleich zu aliphatischen C-H-Bindungen (ca. 92–97 kcal mol⁻¹) niedrigeren Bindungsdissoziationsenergie (BDE) benzyli-scher C-H-Bindungen (ca. 79–84 kcal mol⁻¹)^[22] abstrahiert das R₂N-O•-Radikal (BDE_{O-H} von 4-MeO-HPI = 87 kcal mol⁻¹)^[20] das *schwächer* gebundene benzyli-sche C-H-Atom geminal zur OH-Gruppe in **1**, nicht dagegen das *stärker* ge-bundene aliphatische C-H-Atom geminal zu den OH-Grup-pen in **2**. Daraus resultiert ein selektiver HAT-Prozess und damit eine selektive Oxidation der Verbindung **1** in Gegen-wart der Polysaccharid-Modellverbindung **2**. Dies ist ein Beispiel für ein umweltfreundliches Oxidationsverfahren, das in wässriger Lösung abläuft^[1,19] und mögliche Anwendungen in der Zellstoff- und Papierindustrie bietet.^[2,6,19,26]

Die vorübergehende Bildung eines Radikals R• bei der HAT-Oxidation eines Substrats RH durch ein Aminoxyl-radikal wurde anhand der Umsetzung von 2-Allyloxybenzyl-alkohol (**4**) als Testsubstrat untersucht (Schema 9).^[6] Tat-



Schema 9. Abgang der radikalischen Zwischenstufe in der HAT-Oxidation. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [6]. Copyright (2005) The Royal Society of Chemistry.

sächlich lieferte die aerobe chemisch-enzymatische Oxidation in Gegenwart von Laccase und 1-Hydroxybenzotriazol (HBT), der Vorstufe für das Radikal R₂N-O•, zwar das er-wartete Oxidationsprodukt 2-Allyloxybenzaldehyd (**5**), zum Teil wurde das intermediäre Benzylradikal, **4•**, aber auch über einen intramolekularen 6-*exo-trig*-Prozess (k_c)^[6,27] und nach-folgende O₂-abhängige Funktionalisierung durch rasche Bil-dung eines Sechsrings abgefangen (als **6**).

Espenson et al. führten kinetische Untersuchungen mit dem Aminoxylradikal PINO durch, das sie durch Oxidation von HPI mit Pb(OAc)₄ in AcOH bei 25 °C erhielten (siehe Schema 2).^[5a] Anhand des UV/Vis-Absorptionsspektrums von PINO ($\lambda_{\text{max}} = 382 \text{ nm}$; $\epsilon = 1360 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) bestimmten sie für mehrere H-Donorsubstrate (RH in Tabelle 2)^[5a,16] die Reaktionsgeschwindigkeit der H-Abstraktion, indem sie die zeitabhängige Abnahme der Absorptionsbande von PINO spektralphotometrisch verfolgten. Als Substrate wurden vorwiegend benzyli-sche und allyli-sche Alkohole oder Koh-lenwasserstoffe eingesetzt, von denen man annahm, dass die

Tabelle 2: Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten (bei 25 °C) der H-Abstraktion (k_H in $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$) durch PINO, (CF₃)₂NO• und BTNO.

Substrat, RH (BDE _{C-H} in kcal mol ⁻¹) ^[a]	k_H , PINO ^[b] (in AcOH)	k_H , (CF ₃) ₂ NO• ^[c] (in Freon)	k_H , BTNO ^[d] (in MeCN)
PhCH ₂ OH (80)	12	n.b.	1.9
<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ CH ₂ OH (≈ 79)	45	n.b.	6.2
PhCH ₃ (89)	0.62	8.8×10^{-3}	0.27 ^[e]
PhCH ₂ CH ₃ (85)	5.4	0.3	0.70 ^[e]
PhCHMe ₂ (84)	27	0.3	0.55 ^[e]
Ph ₂ CHOH (79)	58	n.b.	3.2
Ph ₂ CH ₂ (84)	13	0.48	0.72
Ph ₃ CH (81)	59	8.8	2.3
Fluoren (82)	40	n.b.	3.8
Tetrahydrofuran (92)	n.b.	0.35	n.b.

[a] Aus Lit. [22]. [b] Durch Oxidation von HPI mit Pb(OAc)₄.^[5a,16] [c] Aus Lit. [29]. [d] Aus Lit. [31]; durch Oxidation von HBT mit Ce^{IV}. [e] Als *p*-MeO-Derivate.

Energie ihrer spaltbaren C-H-Bindung für das H-Abstraktionsvermögen von PINO ausreicht, und tatsächlich korrelieren zunehmende Geschwindigkeitskonstanten k_H recht gut mit abnehmenden C-H-Bindungsenergien.^[16,28] Demzufolge scheinen Enthalpiefaktoren die Reaktivität von PINO zu bestimmen, wie für eine Reaktion zu erwarten ist, bei der die homolytische Spaltung der C-H-Bindung geschwindigkeitsbestimmend ist. Der aus den Reaktivitäten von Toluol und [D₈]Toluol ermittelte kinetische Isotopeneffekt k_H/k_D von 27^[5a] spricht ebenfalls für die H-Abstraktion als geschwin-digkeitsbestimmenden Schritt und belegt außerdem die Be-deutung von Tunneleffekten. Der nach der Hammett-Glei-chung ermittelte Wert $\rho = -0.41$ gegen σ^+ ,^[5a,16] der durch Analyse der Geschwindigkeitskonstanten für die H-Ab-straktion aus einer Reihe *p*-substituierter Benzylalkohole erhalten wurde, ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Oxidation dieser Substrate durch PINO über eine H-Ab-straktion als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt verläuft. Schließlich ist auch die Reaktivität von PINO höher als die des Aminoxylradikals (CF₃)₂NO• (Tabelle 2),^[29] was zu dem BDE_{O-H}-Wert des zugehörigen Hydroxylamins passt, der für das reaktivere HPI größer ist (88 bzw. 84 kcal mol⁻¹).^[21,29]

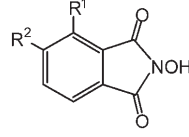
Diese Ergebnisse sind in Einklang mit einer Studie, in der die Abspaltung des benzyli-schen Wasserstoffatoms (k_H , in $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ bei $300 \pm 5 \text{ K}$) aus Ethylbenzol (BDE_{C-H} 85.5 kcal mol⁻¹)^[22] durch Sauerstoffradikale untersucht wurde (BDE_{O-H} in kcal mol⁻¹ in Klammern):^[22,29] HO• (119), *t*BuO• (104), *t*BuOO• (89), (CF₃)₂NO• (84) und TEMPO (69). Die abneh-menden Werte für BDE_{O-H} korrelieren gut mit den sinkenden k_H -Werten von 2×10^9 , 1×10^6 , 0.2, 0.3 bzw. ca. 10^{-9} ,^[29,30] was den engen Zusammenhang zwischen den thermodynami-schen Eigenschaften und den Reaktivitätsmerkmalen im HAT-Mechanismus bestätigt: Je schwächer die durch das abstrahierende Radikal gebildete O-H-Bindung ist, desto langsamer ist die H-Abstraktion.

Als eine experimentelle Alternative zur Oxidation HPI → PINO mit Pb(OAc)₄ wurde die Reaktion auch mit dem Sys-tem HPI/Co(OAc)₂/MCBA/O₂ (siehe Schema 4) untersucht. Das H-Abstraktionsvermögen von PINO wurde anhand von Konkurrenzreaktionen *p*-X-substituierter Benzylalkohole in

MeCN-Lösung bei 25 °C bestimmt.^[20] Aus dem Anteil der entstandenen Aldehyde ließ sich die relative Reaktivität (k_X/k_H) und daraus die Hammett-Konstante $\rho = -0.68$ gegen σ^+ berechnen,^[20] die sehr gut mit dem zuvor von Espenson et al. ermittelten Wert übereinstimmt.^[5a] Eine bemerkenswert gute Bestätigung erhielt dieser ρ -Wert durch eine weitere Untersuchung, in der Konkurrenzreaktionen mit einer größeren Serie *m*- und *p*-X-substituierter Benzylalkohole und dem gleichen HPI/Co^{II}/MCBA/O₂-System $\rho = -0.69$ lieferten.^[3,14] Die ebenfalls mit dem System HPI/Co(OAc)₂/MCBA/O₂ untersuchte Konkurrenzoxidation von PhCH₂OH und PhCD₂OH ergab den intermolekularen kinetischen Isotopeneffekt $k_H/k_D = 16$.^[20]

Des Weiteren wurden sechs X-Aryl-substituierte *N*-Hydroxyphthalimide (X-HPIs) mit elektronenziehenden (X = 4-MeOCO, 3-F) oder Elektronendonorguppen (X = 4-Me, 4-MeO, 3-MeO, 3,6-(MeO)₂) untersucht.^[20] Die BDE_{O-H}-Werte der X-HPIs wurden mit der EPR-Radikaläquilibrierungsmethode bestimmt (Tabelle 3).^[20,21,32] Paarweise durchge-

Tabelle 3: Bindungsdissoziationsenergien (BDEs) der NO-H-Bindung von X-Aryl-substituierten *N*-Hydroxyphthalimiden (X-HPIs), k_H/k_D -Verhältnisse und durch Konkurrenzoxidationen substituierter Benzylalkohole mit dem System X-HPI/Co^{II}/MCBA/O₂ in MeCN bei 25 °C^[a] bestimmte Hammett-Konstanten ρ .

	BDE _{O-H} [kcal mol ⁻¹] ^[b]	ρ	k_H/k_D
HPI (R ¹ = R ² = H)	88.1	-0.68	16
R ¹ = H, R ² = CO ₂ Me	88.9	-0.70	14
R ¹ = F, R ² = H	88.6	-0.69	n.b.
R ¹ = OMe, R ² = H	87.9	-0.60	n.b.
R ¹ = H, R ² = Me	88.2	-0.67	n.b.
R ¹ = H, R ² = OMe	87.3	-0.60	18

[a] Aus Lit. [20]. [b] Bestimmt bei -10 °C in MeCN^[20] durch EPR-Radikaläquilibrierung.^[32]

führte Konkurrenzoxidationen der substituierten Benzylalkohole lieferten den Hammett-Wert für jedes X-HPI, außerdem wurden mit deuterierten Substraten die k_H/k_D -Verhältnisse bestimmt (Tabelle 3).^[20] Auch in diesem Fall sprechen die beträchtlichen k_H/k_D -Werte dafür, dass der H-Atomtransfer vom Benzylalkohol auf die X-PINOs geschwindigkeitsbestimmend ist, und die ermittelten Hammett-Werte ρ bestätigen den für die Stammverbindung PINO bestimmten Wert.^[5a,14,16,20]

Als weiteres wichtiges Aminoxyradikal wurde BTNO (Benzotriazol-*N*-oxyl) durch Oxidation der Ausgangsverbindung 1-Hydroxybenzotriazol (HBT) mit Pb(OAc)₄ in AcOH oder mit Cer(IV)-ammoniumnitrat in MeCN hergestellt. Die Reaktivität von BTNO in der H-Abstraktion aus Substraten RH wurde durch spektralphotometrische kinetische Messungen in MeCN-Lösung bei 25 °C untersucht.^[31] Die Geschwindigkeitskonstanten k_H waren bei gleichem Substrat durchgehend um mindestens eine Größenordnung niedriger als mit PINO (Tabelle 2), was in Einklang ist mit der gegen-

über HPI niedrigeren Energie der NO-H-Bindung von HBT (88 bzw. 85 kcal mol⁻¹).^[6] Außerdem bestätigen die k_H -Werte in Tabelle 2, dass die Reaktivität der Aminoxyradikale entschieden niedriger ist als die Reaktivität sauerstoffzentrierter Radikale wie *t*BuO[•] oder HO[•], deren k_H -Werte nahe der Diffusionsgrenze liegen.^[30] Dieses Ergebnis spiegelt die Tatsache wider, dass die O-H-Bindungen, die im geschwindigkeitsbestimmenden HAT-Schritt mit sauerstoffzentrierten Radikalen gebildet werden, stärker sind^[22] als die mit Aminoxyradikalen gebildeten NO-H-Bindungen.^[6] Derzeit werden weitere Arbeiten ausgeführt, um die Reaktivität anderer Aminoxyradikale in der H-Abstraktion zu untersuchen und so die Vergleichsmöglichkeiten zu erweitern.

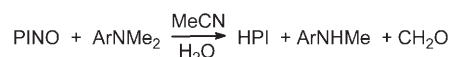
Aminoxyradikale als Einelektronenoxidantien

Ein weiterer Aspekt der Reaktivität von Aminoxyradikalen wurde durch jüngste Untersuchungen zur Oxidation von Substraten mit niedrigem Redoxpotential bekannt. Prinzipiell könnte ein Aminoxyradikal entsprechend seinem R₂N-O[•]/R₂N-O⁻-Reduktionspotential gegenüber Substraten mit passendem Reduktionspotential als Einelektronoxidans wirken. Diese in Schema 10 skizzierte Reaktivität wurde in der Oxidation von Anilinderivaten realisiert,^[33] deren Redoxpotential im Bereich von 0.5–1.1 V/NHE^[34] zum Reduktionspotential des Paares PINO/PINO⁻ (0.92 V/NHE in MeCN) passt.^[33]



Schema 10. Elektronentransferoxidation eines Substrats durch ein Aminoxyradikal.

Mit PINO, das aus HPI durch Oxidation mit Pb(OAc)₄ oder durch Laserblitzphotolyse von (*t*BuO)₂ bei 266 nm erzeugt wurde, gelang die oxidative *N*-Demethylierung von 4-X-substituierten *N,N*-Dimethylanilinen (X-DMAs) in MeCN bei 25 °C (Schema 11).^[33]



Schema 11. Durch PINO induzierte oxidative *N*-Demethylierung unter Einelektronentransfer.

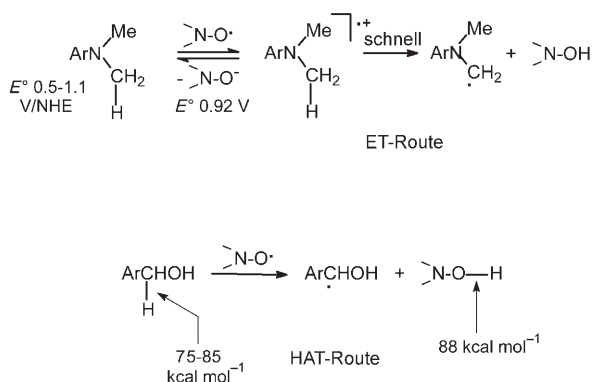
Die Geschwindigkeitskonstanten der Oxidation zeigten eine starke Abhängigkeit vom Elektronendonormögen der Substituenten X ($\rho = -2.5$ gegen σ^+) (Tabelle 4)^[33] und vom Oxidationspotential der Substrate. Der mit einem passend deuterierten *p*-MeO-*N,N*-Dimethylanilin bestimmte intermolekulare kinetische Isotopeneffekt betrug $k_H/k_D = 1$.^[33] Diese experimentellen Befunde weichen deutlich von den Ergebnissen ab, die bei der Oxidation von X-substituierten Benzylalkoholen durch PINO oder PINO-Derivate nach dem HAT-Radikalmechanismus erhalten wurden (siehe Tabelle 3).^[20] Sie passen hingegen recht gut zu einem zweistufigen

Tabelle 4: Oxidationspotentiale von 4-X-substituierten *N,N*-Dimethylanilinen (X-DMA) und Geschwindigkeitskonstanten ihrer Reaktion mit PINO bei 25 °C in MeCN.^[a]

X-DMA	E° [V/NHE] in MeCN ^[a]	k_H [M ⁻¹ s ⁻¹]
X = CN	1.29	4.5×10^2
X = CF ₃	1.25	1.4×10^3
X = CO ₂ Et	1.21	3.5×10^3
X = OPh	0.80	3.0×10^5
X = OMe	0.69	3.7×10^6

[a] Aus Lit. [33].

Mechanismus mit reversiblen Elektronentransfer (ET) von den DMAs auf PINO und nachfolgender rascher Protonenabspaltung aus der N(α)C-H-Bindung eines intermediären Aniliniumradikalkations (Schema 12), die ein α -Aminokohlenstoffradikal und schließlich das *N*-Demethylierungsprodukt liefert (Schema 11), wie aus Produktanalysen hervorgeht.^[33]



Schema 12. Unterschiedliche Reaktionsweisen des Aminoxylradikals PINO je nach Substratklasse.

DMAs haben kleinere Oxidationspotentiale (0.5–1.1 V) als substituierte Benzylalkohole ($E^\circ > 1.4$ V/NHE),^[35] ihre NC-H-Bindung ist dagegen energiereicher (90–92 kcal mol⁻¹)^[22] als die C-H-Bindung von Benzylalkoholen (ca. 75–85 kcal mol⁻¹)^[22] (Schema 12). Beide Faktoren sprechen gegen einen radikalischen HAT-Mechanismus der Reaktion von PINO mit DMAs und bewirken den Wechsel der Reaktionsweise zum ET-Mechanismus.

Die Ergebnisse werden auch durch die Oxidation von 4-X-substituierten Phenolen, die ähnlich niedrige Redoxpotentiale (im Bereich 0.4–0.9 V/NHE) haben, mit PINO gestützt. Für diese Reaktion wurde aufgrund eines beträchtlichen k_H/k_D -Werts (im Bereich 3.1–3.7) ein protonengekoppelter Elektronentransfermechanismus vorgeschlagen, bei dem im Übergangszustand während der H-Abstraktion ein partieller Elektronentransfer vom Phenolring zu PINO stattfindet.^[36] Die Reaktion anderer, leicht oxidierbarer Substrate (z.B. substituiertes Ferrocene: 0.5–0.9 V/NHE) mit PINO oder anderen Aminoxylradikalen wird derzeit untersucht,^[37] um den in Schema 10 skizzierten Mechanismus zu erhärten.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Es wurde ein Überblick über Arbeiten zu den Synthese- und Reaktivitätseigenschaften von Aminoxylradikalen gegeben. Die meisten Beispiele betreffen die Oxidation von H-Donorsubstraten über eine H-Abstraktion. Benzylalkohole und Alkylarene sind typische reduzierende Substrate, die weitgehend oxidiert und – abhängig von der Energie der durch das Aminoxylradikal gespaltenen C-H-Bindung – hinsichtlich ihres H-Donorvermögens unterschieden werden: Je schwächer die C-H-Bindung des Substrats ist, desto schneller verläuft die H-Abstraktion. Hammett-Konstanten und kinetische Isotopeneffekte sprechen für eine H-Abstraktion als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Oxidation. Bei allen in Frage kommenden Vergleichen korreliert die zunehmende Reaktivität verschiedener Aminoxylradikale mit einer steigenden Energie der NO-H-Bindung in den Hydroxylaminvorstufen. Schließlich wird ein neuer, alternativer Reaktionsablauf vorgestellt, bei dem Aminoxylradikale gegenüber Elektronendonorsubstraten als elektronenabziehende Spezies wirken. Damit erweisen sich Aminoxylradikale als eine wichtige Klasse reaktiver Zwischenstufen, deren Reaktivitätsmerkmale die Optimierung umweltfreundlicher Oxidationen und damit ihre Anwendungen in der Synthese ermöglichen.

Eingegangen am 17. September 2007

Online veröffentlicht am 15. Mai 2008

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] „Modern Oxidations of Alcohols using Environmentally Benign Oxidants“: a) I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon in *Modern Oxidation Methods* (Hrsg.: J.-E. Bäckvall), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Kap. 4, S. 83; b) W. Adam, C. R. Saha-Möller, P. A. Ganeshpure, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3499–3538.
- [2] D. Rochefort, D. Leech, R. Bourbonnais, *Green Chem.* **2004**, *6*, 14–24.
- [3] F. Minisci, C. Punta, F. Recupero, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *251*, 129–149.
- [4] Y. Ishii, S. Sakaguchi, T. Iwahama, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 393–427.
- [5] a) K. Nobuyoshi, B. Saha, J. H. Espenson, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9364–9370; b) P. J. Figiel, J. M. Sobczak, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1668–1673.
- [6] P. Astolfi, P. Brandi, C. Galli, P. Gentili, M. F. Gerini, L. Greci, O. Lanzalunga, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1308–1317.
- [7] F. Minisci, F. Recupero, G. F. Pedulli, M. Lucarini, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *204–205*, 63–90.
- [8] „Aerobic Oxidations Catalyzed by N-Hydroxyphthalimide“: Y. Ishii, S. Sakaguchi in *Modern Oxidation Methods* (Hrsg.: J.-E. Bäckvall), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Kap. 5, S. 119.
- [9] Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakaguchi, T. Iwahama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934–3935.
- [10] Y. Ishii, T. Iwahama, S. Sakaguchi, K. Nakayama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4520–4526.
- [11] I. W. C. E. Arends, M. Sasidharan, A. Kühnle, M. Duda, C. Jost, R. A. Sheldon, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9055–9061.
- [12] T. Iwahama, Y. Yoshino, T. Keitoku, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6502–6507.
- [13] F. Minisci, C. Punta, F. Recupero, F. Fontana, G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2671–2676.

- [14] F. Minisci, F. Recupero, A. Cecchetto, C. Gambarotti, C. Punta, R. Faletti, R. Paganelli, G. F. Pedulli, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 109–119.
- [15] B. Saha, N. Koshino, J. H. Espenson, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 425–431.
- [16] N. Koshino, Y. Cai, J. H. Espenson, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 4262–4267.
- [17] F. Minisci, F. Recupero, G. F. Pedulli, M. Lucarini, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *204–205*, 63–90.
- [18] R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. Ten Brink, A. Dijkman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774–781.
- [19] a) S. Riva, *Trends Biotechnol.* **2006**, *24*, 219–226; b) M. Hartmann, S. Ernst, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 916–918; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 888–890.
- [20] C. Annunziatini, M. F. Gerini, O. Lanzalunga, M. Lucarini, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3431–3438.
- [21] R. Amorati, M. Lucarini, V. Mugnaini, G. F. Pedulli, F. Minisci, F. Recupero, F. Fontana, P. Astolfi, L. Greci, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1747–1754.
- [22] Y.-R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, CRC, Boca Raton, **2003**.
- [23] K. Li, F. Xu, K. E. L. Eriksson, *Appl. Environ. Microbiol.* **1999**, *65*, 2654–2660.
- [24] E. Baciocchi, S. Belvedere, M. Bietti, O. Lanzalunga, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 299–302.
- [25] P. Baiocco, A. M. Barreca, M. Fabbrini, C. Galli, P. Gentili, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 191–197.
- [26] X. Geng, K. Li, F. Xu, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *64*, 493–496.
- [27] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- [28] Y. Cai, N. Koshino, B. Saha, J. H. Espenson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 238–243.
- [29] T. Doba, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3958–3963.
- [30] O. I. Aruoma, B. Halliwell, *Free Radicals and Food Additives*, Taylor & Francis, London, **1991**.
- [31] P. Brandi, C. Galli, P. Gentili, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9521–9528.
- [32] G. Brigati, M. Lucarini, V. Mugnaini, G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4828–4832.
- [33] E. Baciocchi, M. Bietti, M. F. Gerini, O. Lanzalunga, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5144–5149.
- [34] J. C. Suatoni, R. E. Snyder, R. O. Clark, *Anal. Chem.* **1961**, *33*, 1894–1898.
- [35] B. Branchi, C. Galli, P. Gentili, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2604–2614.
- [36] E. Baciocchi, O. Lanzalunga, M. F. Gerini, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8963–8966.
- [37] E. Baciocchi, M. Bietti, M. Di Fusco, O. Lanzalunga, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8748–8754.