

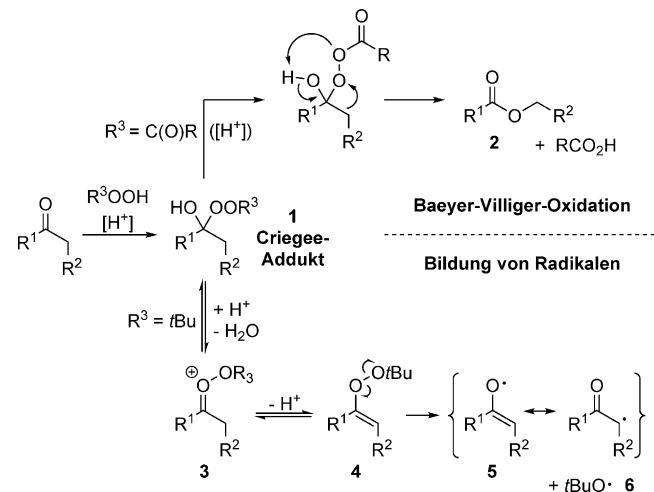
Säurevermittelte Bildung von Radikalen oder Baeyer-Villiger-Oxidation, ausgehend von Criegee-Addukten

Bertrand Schweitzer-Chaput, Theo Kurtén* und Martin Klussmann*

Abstract: Die säurevermittelte Reaktion von Ketonen mit Hydroperoxyden führt zur Bildung von Radikalen. Dieser Prozess verläuft unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wie die Baeyer-Villiger-Oxidation, aber das Ergebnis ähnelt der Bildung von Hydroxylradikalen durch Ozonolyse von Olefinen in der Atmosphäre. Während die Baeyer-Villiger-Oxidation bevorzugt Persäuren verwendet, um aus Ketonen Ester zu bilden, kondensieren Alkylhydroperoxyde und H_2O_2 mit Ketonen zu Alkenylperoxiden, die rasch homolytisch zerfallen. Beide Reaktionen verlaufen wahrscheinlich über Criegee-Addukte, wobei die elektronischen Eigenschaften der Peroxidreste den weiteren Reaktionspfad bestimmen. DFT-Rechnungen und experimentelle Befunde stützen die These, dass, anders als bisher angenommen, die Baeyer-Villiger-Reaktion mit Hydroperoxyden und Wasserstoffperoxid nicht grundsätzlich schwierig ist, die alternative Radikalbildung jedoch stärker bevorzugt wird.

Die Baeyer-Villiger-Oxidation ist eine wichtige chemische Reaktion, die Ketone zu Estern bzw. Lactonen umwandelt.^[1] Persäuren bzw. Wasserstoffperoxid unter sauren Bedingungen sind die Oxidationsmittel der Wahl, wobei letzteres – wenngleich weniger effizient – ökonomisch und ökologisch bevorzugt wird. Kürzlich haben wir herausgefunden, dass unter auffallend ähnlichen Bedingungen die Reaktion von Alkylhydroperoxyden oder Wasserstoffperoxid mit Ketonen in Gegenwart einer starken Brønsted-Säure eine Alternative zur Bildung von Radikalen darstellt. Hier präsentieren wir weitere mechanistische Details und zeigen, wie die elektronischen Eigenschaften des Peroxids das Ergebnis der Reaktion beeinflussen.

Die Baeyer-Villiger-Oxidation verläuft über zwei spezifische Schritte, die beide durch Säure katalysiert werden können (Schema 1).^[1b] Zuerst bildet sich durch Addition des Peroxids an das Keton ein als Criegee-Addukt bekanntes tetraedrisches Intermediat **1** (nicht zu verwechseln mit dem bei der Ozonolyse von Olefinen vorkommenden Criegee-Carbonyloxid-Intermediat^[2]), das im zweiten Schritt durch Umlagerung den gewünschten Ester **2** bildet.



Schema 1. Reaktionswege der Baeyer-Villiger-Oxidation und Radikalbildung über Criegee-Addukte.

Wir postulierten,^[3] dass der Mechanismus der säurevermittelten Radikalbildung ebenso über Criegee-Addukte verläuft, jedoch statt der darauffolgenden Baeyer-Villiger-Umlagerung säurekatalysiert Wasser abgespalten wird und das entstandene Peroxycarboniumion^[4] **3** anschließend das Alkenylperoxid **4** bildet (Schema 1). Diese hochreaktive Spezies zerersetzt sich schnell zu den Radikalen **5** und **6**, welche an Olefine addieren^[3] und C-H-Funktionalisierungsreaktionen vermitteln können.^[5]

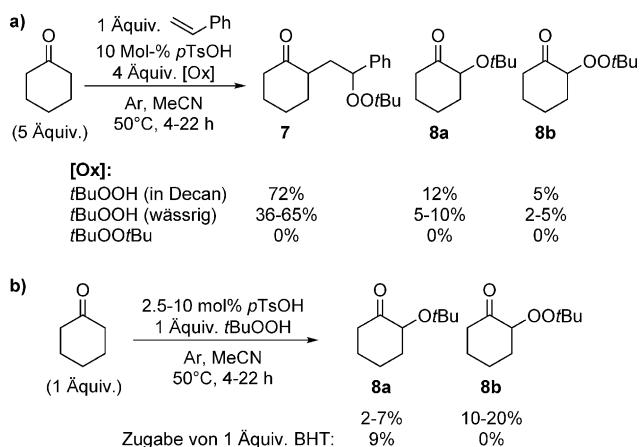
Interessanterweise wurde das Verhalten von Alkenylperoxyden umfassend von theoretischen Chemikern im Kontext der Atmosphärenchemie untersucht, im Gegensatz zu den Reaktionen dieser Verbindungen in Lösung. Durch Gasphasen-Ozonolyse von Alkenen bilden sich Criegee-Carbonyloxid-Intermediate, die sich zu Alkenylperoxyden umlagern können, welche wiederum schnell in resonanzstabilisierte Carbonyl- und Hydroxylradikale zerfallen.^[6] Dies gilt momentan als Hauptquelle von Hydroxylradikalen in der nächtlichen Atmosphäre.^[7]

Um sowohl die Baeyer-Villiger-Oxidation als auch die Radikalbildung zu verbessern und weiterzuentwickeln, ist ein besseres Verständnis ihrer Gemeinsamkeiten und Unterschiede unerlässlich. Als ersten Schritt suchten wir daher nach weiteren Hinweisen, dass die Radikalbildung tatsächlich wie vorgeschlagen stattfindet. Als Modellreaktion wählten wir die durch *p*-Toluolsulfonsäure (*p*TsOH) katalysierte Funktionalisierung von Styrol mit Cyclohexanon und *tert*-Butylhydroperoxid (*t*BuOOH) (Schema 2a).^[3] Bei genauerer Untersuchung der Reaktionsmischungen nach Ablauf der Reaktionszeit fanden wir neben dem Hauptprodukt **7** die Ketone **8a**

[*] Dr. B. Schweitzer-Chaput, Dr. M. Klussmann
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45740 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-Mail: klus@mpi-muelheim.mpg.de

Dr. T. Kurtén
Laboratory of Physical Chemistry, University of Helsinki
P.O. BOX 55, 00014 Helsinki (Finnland)
E-Mail: theo.kurten@helsinki.fi

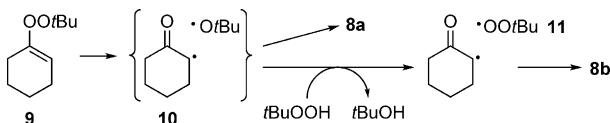
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201505648> zu finden.



Schema 2. a) Produktverteilung der Addition an Styrol, abhängig vom verwendeten Oxidationsmittel, Ausbeute von **8** sind relativ zu Cyclohexanon angegeben. b) Produktverteilung der säurekatalysierten Reaktion von Cyclohexanon mit *t*BuOOH, Effekt des Radikalinhbitors (BHT; Bis(2,6-*tert*-butyl)-4-methylphenol).

und **8b** als Nebenprodukte. Das oxygenierte **8a** entstand in ca. 10% Ausbeute, unabhängig davon ob eine organische oder wässrige *t*BuOOH-Lösung verwendet wurde, während das peroxygierte **8b** in etwa der halben Menge gebildet wurde. Verwendung von Di-*tert*-Butylperoxid führte zu keiner Reaktion, was die notwendige Kondensation zum Alkenylperoxid bestätigt.

In Abwesenheit von Styrol wurden **8a** und **8b** in etwas höherer Ausbeute erhalten, wobei diesmal mehr **8b** gebildet wurde (Schema 2b). Bei Zugabe eines Äquivalents des Radikalinhbitors BHT wurde **8a** in quasi unveränderter Menge erhalten, während die Bildung von **8b** vollkommen unterdrückt wurde. Die Bildung von **8a** kann durch direkte Rekombination des durch Zerfall des Alkenylperoxids **9** entstandenen Radikalpaars **10** im Lösungsmittelkäfig erklär werden (Schema 3). Diffusion, schneller Wasserstoffatom-



Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus zu Bildung von **8a** und **8b**.

transfer (HAT) zwischen dem Oxyradikal und dem im Überschuss vorhandenen *t*BuOOH^[8] und anschließende Rekombination des Keton- mit dem Peroxylradikal **11** führt dagegen zu **8b** (Schema 3). Diese Rekombination zweier in geringer Konzentration vorliegender Radikale scheint auf den ersten Blick unwahrscheinlich, jedoch sind tertiäre Peroxylradikale bekannt für ihre Stabilität und langsame Dimerisierung, während ihre Reaktion mit Alkyradikalen sehr schnell abläuft.^[9]

Dieses Modell kann die in Schema 2 gezeigten Ergebnisse erklären. In Anwesenheit von Styrol bildet sich **8a** in höheren Mengen als **8b**, da das außerhalb des Lösungsmittelkäfigs durch HAT gebildete Peroxylradikal schnell durch Addition an Styrol verbraucht wird.^[10] In Abwesenheit von Styrol ist **8b**

das Hauptprodukt, während Addition von BHT alle Radikale außerhalb des Lösungsmittelkäfigs abfängt, wovon die Rekombination des Radikalpaars **10** im Lösungsmittelkäfig jedoch nicht beeinflusst wird.

Diese experimentellen Ergebnisse stützen zwar den in Schema 1 vorgeschlagenen Mechanismus, erklären jedoch nicht, warum in manchen Fällen Radikale gebildet werden und in anderen die Baeyer-Villiger Oxidation abläuft. Aus diesem Grund untersuchten wir beide Mechanismen mit Dichtefunktionaltheorie (DFT)-Rechnungen anhand eines einfachen, von Aceton abgeleiteten Modellsystems. Zuerst verglichen wir die O-O-Bindungsdissoziationsenthalpien (BDE) von mehreren postulierten Intermediaten. Für Vergleiche untereinander wurden von *t*BuOOH, Peressigsäure (als einfaches Beispiel für Persäuren im Allgemeinen) und Wasserstoffperoxid abgeleitete Komponenten betrachtet. Wie in Abbildung 1 ersichtlich ist, liegen alle BDEs der

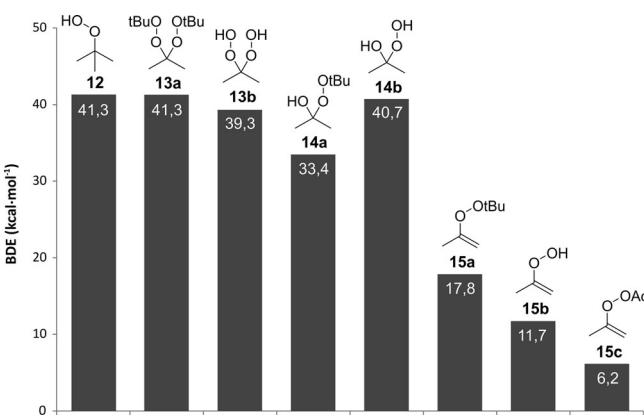


Abbildung 1. O-O Bindungsdissoziationsenthalpien (BDE) von Peroxiden, die unter Reaktionsbedingungen vorliegen könnten; berechnet im Vakuum mittels ω B97XD-Funktional und dem aug-cc-pVTZ-Basisatz.

Komponenten *t*BuOOH (**12**), Bisperoxid **13a** und **13b**, sowie der Criegee-Addukte **14a** und **14b** zwischen 33 und 42 kcal mol⁻¹, in Übereinstimmung mit bekannten Werten für Peroxidbindungen.^[11] Im Gegensatz dazu sind die Alkenylperoxide **15a-c** mit BDEs zwischen 6 und 18 kcal mol⁻¹ wesentlich weniger stabil, in Einklang mit früheren Studien ähnlicher Verbindungen, die darauf schließen lassen, dass Alkenyl-, Alkinyl- oder Arylperoxide im Allgemeinen keine stabilen Verbindungen sind.^[6a,b,d,12] Da *t*BuOOH Temperaturen von über 100°C benötigt, um in einer synthetisch nutzbaren Geschwindigkeit zu zerfallen, können wir mit großer Sicherheit davon ausgehen, dass dies in etwa auch für die Verbindungen **13** und **14** zutrifft.^[13]

Interessanterweise ist von allen berechneten Peroxiden das Acyl-substituierte **15c** mit einer extrem geringen BDE von 6.2 kcal mol⁻¹ am instabilsten (Abbildung 1). Da bei der Baeyer-Villiger-Oxidation Persäuren die Oxidationsmittel der Wahl sind, kann die Bildung von **15c** unter diesen Bedingungen keine Relevanz haben. Aus diesem Grund untersuchten wir die beiden Reaktionspfade der drei verschiedenen Oxidationsmittel (*t*BuOOH, H₂O₂ und AcOOH) im Detail (Abbildung 2).

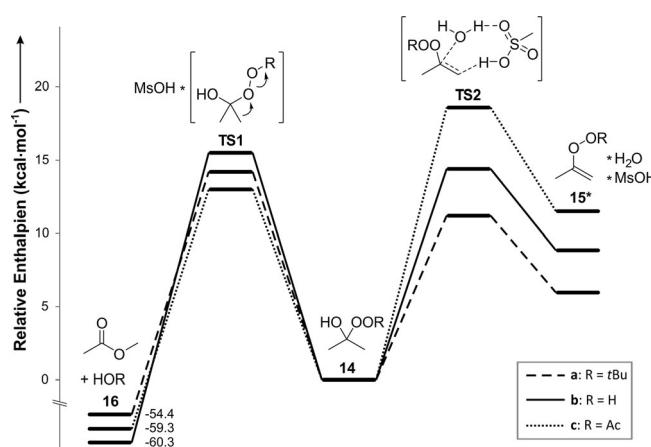


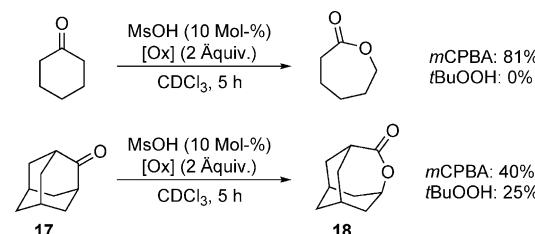
Abbildung 2. Vergleich der Baeyer-Villiger-Oxidation mit der Bildung von Alkenylperoxiden, ausgehend vom Criegee-Addukt **14**. Berechnet mit dem ω B97XD-Funktional mit 6-31++G(d,p)-Basisatz für Geometrien und Frequenzen, aug-cc-pV(T+d)Z-Basisatz für Energien und IEPPCM-Lösungsmittelmodell (mit Aceton als Lösungsmittel). Wo nicht angezeigt, enthalten die Gesamtenthalpien die Enthalpie eines Moleküls Methansulfonsäure.

Als Ausgangsverbindungen und Referenzen verwendeten wir die Criegee-Addukte **14** (plus Methansulfonsäure). Wie ersichtlich ist, sind die Baeyer-Villiger Produkte **16** in allen berechneten Fällen thermodynamisch um etwa 70 kcal mol⁻¹ gegenüber den Alkenylperoxiden bevorzugt. Der entscheidende Faktor muss deshalb in den kinetischen Barrieren liegen. Die zu den Baeyer-Villiger-Produkten führenden Übergangszustände **TS1** betragen 14.2 kcal mol⁻¹ für **14a**, 15.5 kcal mol⁻¹ für **14b** und 13 kcal mol⁻¹ für **14c**. Wie erwartet ist die Umlagerung für die Acyl-substituierten Criegee-Addukte am einfachsten und schwerer für die anderen beiden Substituenten.^[14]

Für den alternativen Reaktionsweg zu den Alkenylperoxiden wurde eine gegensätzliche Tendenz beobachtet. Wir fanden eine säurekatalysierte E2-artige Reaktion von den Criegee-Addukten **14** über Übergangszustand **TS2** zu den durch Wasserstoffbrücken gebundenen Produkt-Komplexen **15*** (siehe die Hintergrundinformationen für weitere Details). Dieser Reaktionspfad ist für **14a** am einfachsten (11.2 kcal mol⁻¹), gefolgt von **14b** (14.4 kcal mol⁻¹) und schließlich **14c** (18.6 kcal mol⁻¹). Ein Vergleich der beiden Reaktionspfade erklärt die experimentell beobachteten Selektivitäten eindeutig. Im Falle der Persäure ist **TS1c** im Vergleich zu **TS2c** um 5.6 kcal mol⁻¹ bevorzugt. Ausgehend vom *t*Bu-substituierten **14a** liegt **TS2a** um 3 kcal mol⁻¹ niedriger als **TS1a**. In beiden Fällen ist die Selektivität für die Reaktionspfade also klar: Persäuren bilden Baeyer-Villiger-Produkte, wohingegen Hydroperoxide zu Alkenylperoxiden führen. Im Falle von Wasserstoffperoxid ist die Energiedifferenz zwischen **TS1b** und **TS2b** um einiges geringer (1.1 kcal mol⁻¹ zugunsten von **TS2b**) und zeigt, dass beide Reaktionspfade in ähnlichem Ausmaß miteinander konkurrieren.

Ein weiteres interessantes Ergebnis der Berechnungen ist, dass die Barrieren der Baeyer-Villiger-Umlagerung für alle drei Peroxide relativ nah beieinander liegen (innerhalb von

2.5 kcal mol⁻¹).^[14] Auffallend ist, dass die Umlagerung mit *t*BuOOH sogar eine um 1.3 kcal mol⁻¹ geringere Energiebarriere als mit H₂O₂ besitzt. Dies steht im scheinbaren Widerspruch zur Literatur der Baeyer-Villiger-Oxidation, in der *t*BuOOH im Gegensatz zu Wasserstoffperoxid praktisch nie als Oxidationsmittel erwähnt wird.^[1,15] Um weitere Hinweise für dieses Phänomen zu erhalten, führten wir Experimente an zwei Ketonen mit zwei Oxidationsmitteln durch (Schema 4).



Schema 4. Vergleich der Oxidationsmittel für die Baeyer-Villiger Oxidation. Ausbeuten wurden per ¹H-NMR-Spektroskopie der Reaktionsmischung mit internem Standard bestimmt.

Den Erwartungen entsprechend bildete *meta*-Chlorperbenzoësäure (*m*CPBA) aus Cyclohexanon und Adamantan (**17**) die entsprechenden Lactone in guten Ausbeuten, während mit *t*BuOOH (wie bekannt)^[3,5] keine Spur von Caprolacton erhalten wurde. Stattdessen konnte **8a** in typischen Ausbeuten nachgewiesen werden (10%). Mit dem bicyclischen Adamantan, welches keine endocyclische Doppelbindung bildet, konnte jedoch das Lacton **18** mit beiden Peroxiden erhalten werden. Die Effizienz von *t*BuOOH war dabei nur leicht geringer als mit *m*CPBA, in Einklang mit der geringen berechneten Energiedifferenz. Dies stützt die Annahme, dass die Baeyer-Villiger-Reaktion nicht per se für *t*BuOOH und Wasserstoffperoxid problematisch ist, sondern dass der alternative Reaktionspfad – Bildung des Alkenylperoxids – mit diesen Oxidationsmitteln bevorzugt ist.

Zusammenfassend haben wir experimentelle Hinweise auf intermediäre Alkenylperoxide in der säurevermittelten Bildung von Radikalen aus Ketonen und Hydroperoxiden gefunden. Der Mechanismus hilft, ältere Berichte über radikalische Polymerisation oder Zerfall von Wasserstoffperoxid zu verstehen, bei denen zufriedenstellende Erklärungen bisher fehlten.^[16] Der einfache Zugang zu Alkenylperoxiden und ihre Folgereaktionen könnten zu synthetischen Anwendungen führen bzw. in industriellen Autoxidationsprozessen eine Rolle spielen, bei denen die nötigen Edukte aus den Kohlenwasserstoffen entstehen.^[17] Und schließlich könnte diese Chemie eine Rolle in organischen Aerosolpartikeln spielen, welche Carbonylverbindungen, Hydroperoxide und Säuren enthalten.^[18]

Zusätzlich haben wir die Beziehung zwischen der säurevermittelten Radikalbildung und der Baeyer-Villiger-Oxidation geklärt. Beide Reaktionen verlaufen über Criegee-Addukte, aber die elektronischen Eigenschaften der Peroxide entscheiden über den weiteren Reaktionsweg: Persäuren bevorzugen die Baeyer-Villiger-Oxidation, Hydroperoxide die Radikalbildung, während bei Wasserstoffperoxid beide Wege ähnlich bevorzugt sind.

Danksagung

Wir danken der DFG (KL 2221/3-1, Heisenberg-Stipendium für M.K., KL 2221/4-1), dem MPI für Kohlenforschung (Postdoktoranden-Stipendium für B.S.) und der Akademie von Finnland für Finanzierung.

Stichwörter: Baeyer-Villiger-Oxidation · Brønsted-Säurekatalyse · Ketone · Peroxide · Radikalreaktionen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11848–11851
Angew. Chem. **2015**, *127*, 12015–12018

- [1] a) M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737–750; b) G. J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4105–4124.
- [2] R. Criegee, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 745; *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 765.
- [3] B. Schweitzer-Chaput, J. Demaerel, H. Engler, M. Klussmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8737; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8882.
- [4] P. H. Dussault, I. Q. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6458.
- [5] B. Schweitzer-Chaput, A. Sud, Á. Pinter, S. Dehn, P. Schulze, M. Klussmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13228; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13470.
- [6] a) R. Gutbrod, R. N. Schindler, E. Kraka, D. Cremer, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *252*, 221; b) N. Sebbar, J. W. Bozzelli, H. Bockhorn, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 8353; c) L. Verecken, J. S. Francisco, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6259; d) T. Kurtén, N. M. Donahue, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 6823; e) F. Liu, J. M. Beames, A. S. Petit, A. B. McCoy, M. I. Lester, *Science* **2014**, *345*, 1596.
- [7] D. Stone, L. K. Whalley, D. E. Heard, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6348.
- [8] a) H. Paul, R. D. Small, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4520; b) D. V. Avila, K. U. Ingold, J. Lusztyk, W. H. Green, D. R. Procopio, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2929.
- [9] K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 1.
- [10] J.-Q. Yu, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2727.
- [11] Y.-R. Luo, J.-P. Cheng, *Bond Dissociation Energies in CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 95th ed. (Hrsg.: W. M. Haynes, T. J. Bruno, D. R. Lide), **2015** Internet Version, <http://www.hbcpnetbase.com/>.
- [12] Die einzige bekannte Ausnahme ist vermutlich ein Typ von Heteroaryl-Peroxid, welches über den Zeitraum eines Monats bei –10 °C zerfällt. Siehe: H. Kropf, M. Ball, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 2331.
- [13] K. Matsuyama, T. Sugiura, Y. Minoshima, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5520.
- [14] Etwas andere Werte wurden für Baeyer-Villiger-Umlagerungen mit AcOOH und MeOOH berichtet, allerdings durch eine Carbonsäure katalysiert. Siehe: R. D. Bach, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6801.
- [15] B. Dutta, S. Jana, S. Bhunia, H. Honda, S. Koner, *Appl. Catal. A* **2010**, *382*, 90.
- [16] a) E. Schmitz, O. Brede, *J. Prakt. Chem.* **1970**, *312*, 43; b) J. Pavlinec, M. Lazár, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1984**, *49*, 404; c) L. V. Petrov, V. M. Solyanikov, *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 340; d) I. N. Grebenchikov, A. S. Dykman, V. V. Pinson, *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 617.
- [17] I. Hermans, J. Peeters, P. A. Jacobs, *Top. Catal.* **2008**, *50*, 124.
- [18] a) M. Ehn, J. A. Thornton, E. Kleist, M. Sipila, H. Junninen, I. Pullinen, M. Springer, F. Rubach, R. Tillmann, B. Lee, F. Lopez-Hilfiker, S. Andres, I.-H. Acir, M. Rissanen, T. Jokinen, S. Schobesberger, J. Kangasluoma, J. Kontkanen, T. Nieminen, T. Kurten, L. B. Nielsen, S. Jorgensen, H. G. Kjaergaard, M. Canagaratna, M. D. Maso, T. Berndt, T. Petaja, A. Wahner, V.-M. Kerminen, M. Kulmala, D. R. Worsnop, J. Wildt, T. F. Mentel, *Nature* **2014**, *506*, 476; b) M. P. Rissanen, T. Kurtén, M. Sipilä, J. A. Thornton, J. Kangasluoma, N. Sarnela, H. Junninen, S. Jørgensen, S. Schallhart, M. K. Kajos, R. Taipale, M. Springer, T. F. Mentel, T. Ruuskanen, T. Petäjä, D. R. Worsnop, H. G. Kjaergaard, M. Ehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15596.

Eingegangen am 18. Juni 2015

Online veröffentlicht am 12. August 2015