

DISS. ETH Nr. 15202

**Über die selektive Oxidation  
von methylierten Aromaten  
zu aromatischen Aldehyden**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

**Franco Antognoli**

Dipl. Chem. ETH

geboren am 21. Dezember 1967

von Luzern

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. P. Rys, Referent

Prof. Dr. M. Morbidelli, Korreferent

Zürich 2003



**Für Sonja, Elisa und Edmondo**



*"Alle Gelegenheit, glücklich zu werden, hilft nichts,  
wer den Verstand nicht hat, sie zu benützen."*

JOHANN PETER HEBEL



# Ich danke herzlich:

Meinem Doktorvater Prof. Dr. P. Rys für das rege Interesse an meiner Arbeit, die stetige wohlwollende Unterstützung und die mir gewährte grosse Freiheit bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. M. Morbidelli für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Herrn Dr. A. J. Klaus für die ausgezeichnete Korrektur des Manuskripts, für die Übersetzung der Zusammenfassung und die wertvollen Ratschläge.

Herrn Dr. P. Skrabal für die Durchführung der theoretischen Berechnungen und für die Weitergabe seines fundierten Wissens.

Herrn Dr. E. Dedeoglu für den unermüdlichen Einsatz, die anfallenden Computerprobleme zu bewältigen und für die anregenden Diskussionen am Mittagstisch.

Herrn H. Hartmann für seinen grossen Einsatz und den geleisteten Beitrag im letzten halben Jahr.

Mein Dank gilt auch allen Freunden, Kollegen und Mitarbeitern für die gewährte Unterstützung, die inspirierenden Gespräche und die gute Atmosphäre: J. Sutter, Dr. M. Mösche, X. Jin, A. Roessler, A. Dutly und seinen Lehrlingen, D. Sutter und F. Bangerter.

An dieser Stelle möchte ich besonders meiner Frau und meinen Kindern danken für die moralische Unterstützung und für ihre Bereitschaft, unzählige Stunden auf mich zu verzichten.





# Publikationen

Die folgenden Patente basieren auf den Resultaten der vorliegenden Arbeit:

F. Antognoli, P. Rys, 'Katalytisches Verfahren zur Herstellung von Carbonyl-Verbindungen', CH-Patentgesuch Nr. 2002 1916/02 vom 14. 11. 2002.

F. Antognoli, P. Rys, 'Katalytisches Verfahren zur Herstellung von Carbonyl-Verbindungen', CH-Patentgesuch Nr. 2003 0273/03 vom 21. 02. 2003.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b> .....	vii
<b>Abstract</b> .....	ix
<b>Teil A Einleitung</b> .....	1
<b>1 Motivation</b> .....	3
<b>2 Zielsetzungen</b> .....	5
<b>Teil B Theoretischer Teil</b> .....	7
<b>3 Oxidation von Methylaromaten</b> .....	9
3.1 Einleitende Bemerkungen .....	9
3.2 Oxidation über Wasserstoffabstraktion .....	13
3.2.1 Verwendung des <i>Amoco</i> -Katalysators für die Herstellung von aromatischen Aldehyden .....	13
3.2.2 Die Oxidation von Kohlenwasserstoffen mit Sauerstoff .....	15
3.2.3 Die Wirkungsweise des <i>Amoco</i> -Katalysators .....	19
3.2.4 Die Bildung von Benzylbromid und deren Einfluss auf die Reaktivität des Katalysators .....	21
3.2.5 Die Bildung von Acetaten und ihre Weiterreaktion .....	23
3.2.6 Einfluss der Bindungsdissoziationsenergie auf die Selektivität .....	26
3.3 Oxidation über Elektronentransfer .....	30
3.3.1 Allgemeine Aspekte des Elektronentransfers .....	30
3.3.2 Einleitung des Elektronentransfers .....	34
3.3.3 Oxidation mit Persulfat .....	36
3.3.3.1 Persulfat als Oxidationsmittel .....	36
3.3.3.2 Reaktionsverlauf der Oxidation mit Persulfat .....	37
3.3.3.3 Mechanistische Überlegungen zur Selektivität der Reaktion .....	44

3.4	Oxidation von 4,4'-Oxybis(toluen) ( <b>4a</b> )	48
3.4.1	Oxidation zur Disäure <b>25</b>	48
3.4.2	Oxidation zu Zwischenprodukten	49
<b>4</b>	<b>Oxidationen mit Dimethylsulfoxid</b>	<b>51</b>
4.1	Oxidation ohne Katalysator	51
4.2	Oxidation mit einem Katalysator	55
<b>Teil C</b>	<b>Resultate und Diskussion</b>	<b>57</b>
<b>5</b>	<b>Oxidation in Essigsäure</b>	<b>59</b>
5.1	Einleitende Bemerkungen	59
5.2	Identifizierung der Oxidationsprodukte	60
5.3	Produktbildung bei der Oxidation	61
5.4	Einfluss einzelner Reaktionsparameter auf die Selektivität	62
5.4.1	Synergistische Effekte beim <i>Amoco</i> -Katalysator	62
5.4.2	Einfluss der Temperatur auf die Selektivität	66
5.4.3	Einfluss des Katalysators	67
5.4.3.1	Einfluss des Promotors	67
5.4.3.2	Einfluss der Bromidkonzentration	68
5.4.3.3	Einfluss der Gesamtkonzentration des Katalysators	70
5.4.4	Einfluss weiterer Reaktionsparameter	72
5.4.4.1	Oxidationsmittel	72
5.4.4.2	Zusatz von Trifluoressigsäure	75
5.4.5	Diskussion der Oxidationsexperimente in reiner Essigsäure	78
5.5	Mechanistische Untersuchungen	79
5.5.1	Einleitende Bemerkungen	79
5.5.2	Oxidation des Monoaldehyds <b>12</b>	79
5.5.3	Die TSP-Selektivität der <i>Amoco</i> -Oxidation	80
5.5.4	Kinetische Untersuchung mit deuterierten Verbindungen	82
5.6	Diskussion der Luftoxidation in Essigsäure	87
<b>6</b>	<b>Oxidation in Essigsäureanhydrid</b>	<b>89</b>
6.1	Einleitende Bemerkungen	89
6.2	Identifizierung einiger Oxidationsprodukte	90
6.3	Produktbildung bei der Oxidation	90

6.4	Einfluss ausgewählter Reaktionsparameter .....	93
6.4.1	Einfluss der Trifluoressigsäure auf die Ausbeute .....	93
6.4.2	Einfluss des Lösungsmittelgemisches .....	98
6.4.3	Einfluss der Temperatur .....	101
6.5	Diskussion der Versuche .....	106
<b>7</b>	<b>Oxidation mit Persulfat .....</b>	<b>109</b>
7.1	Einleitung .....	109
7.2	Theoretische Selektivität der Weiteroxidation von methylierten Monoaldehyden .....	109
7.2.1	Berechnung des HOMOs .....	109
7.2.2	Isopropylidenüberbrückte Derivate <b>5a</b> und <b>5b</b> .....	112
7.2.3	Ether-Derivate <b>4a</b> und <b>12</b> .....	114
7.2.4	Biphenyl-Derivate <b>6a</b> und <b>6b</b> .....	115
7.3	Oxidation des Monoaldehyds <b>12</b> .....	116
7.4	Identifizierung wichtiger Produkte .....	118
7.5	Verlauf der Produktbildung im Vergleich zur Luftoxidation in Essigsäure ...	119
7.6	Einfluss einiger Reaktionsparameter .....	123
7.6.1	Einleitung .....	123
7.6.2	Einfluss des Katalysators .....	123
7.6.2.1	Katalysatorkonzentration .....	123
7.6.2.2	Zusammensetzung des Katalysators .....	124
7.6.2.2.1	Kupfer-Eisen-Gemisch .....	125
7.6.2.2.2	Reines Kupfer .....	125
7.6.2.2.3	Reines Eisen .....	126
7.6.3	Einfluss der Temperatur .....	128
7.6.4	Einfluss der Persulfatmenge und der Reaktionszeit .....	128
7.7	Einfluss des organischen Lösungsmittels .....	131
<b>8</b>	<b>Oxidation mit Persulfat und DMSO .....</b>	<b>135</b>
8.1	Einleitung .....	135
8.2	Einfluss der DMSO-Konzentration auf die Oxidation des Methylaromaten <b>4a</b> .....	136
8.3	Verlauf der Produktbildung mit DMSO .....	137

8.4	Anwendung des Verfahrens auf andere Methylaromaten .....	141
8.5	Diskussion der Oxidationsexperimente .....	147
8.6	Welche Rolle spielt das DMSO? .....	148
8.6.1	Einleitende Bemerkungen .....	148
8.6.2	Die Bildung von Dimethylsulfon: Konsequenz für den Reaktionsverlauf .....	148
8.6.3	Eine erste mechanistische Hypothese .....	150
8.6.4	Oxidation mit deuteriertem DMSO .....	152
8.6.5	Oxidation mit anderen Sulfoxiden und Sulfiden .....	153
8.6.6	Oxidation mit H <sub>2</sub> <sup>18</sup> O .....	156
8.6.7	Oxidation mit <i>t</i> -Butanol .....	158
8.6.8	Diskussion des mechanistischen Modells .....	159
<b>9</b>	<b>Ausblick</b> .....	<b>163</b>
<b>Teil D</b>	<b>Experimentelles, Literaturverzeichnis und Anhang</b> .....	<b>165</b>
<b>10</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>167</b>
10.1	Allgemeines .....	167
10.1.1	Abkürzungsverzeichnis .....	167
10.1.2	Reagenzien und Lösungsmittel .....	168
10.2	Analytik .....	170
10.3	Synthese der Referenzsubstanzen .....	172
10.3.1	4,4'-Oxybis(benzaldehyd) ( <b>4</b> ) .....	172
10.3.2	4,4'-Oxybis(benzylalkohol) ( <b>9</b> ) .....	173
10.3.3	4,4'-Oxybis(benzylacetat) ( <b>11</b> ) .....	173
10.3.4	4-(4-Tolyloxy)benzaldehyd ( <b>12</b> ) .....	174
10.3.5	4-(4-Tolyloxy)benzoesäure ( <b>13</b> ) .....	176
10.3.6	4-(4-Tolyloxy)benzylalkohol ( <b>14</b> ) .....	177
10.3.7	4-(4-Tolyloxy)benzylacetat ( <b>15</b> ) .....	178
10.3.8	4-(4-Tolyloxy)benzylbromid ( <b>16</b> ) .....	179
10.3.9	4-(4-Tolyloxy)benzylidendiacetat ( <b>17</b> ) .....	181
10.3.10	4,4'-Oxybis(benzylidendiacetat) ( <b>18</b> ) .....	181
10.3.11	4-(4-Formylphenoxy)benzoesäure ( <b>19</b> ) .....	182
10.3.12	4-[4-(Hydroxy( <sup>2</sup> H <sub>2</sub> )methyl)phenoxy]phenyl( <sup>2</sup> H <sub>2</sub> )methanol ( <b>20</b> ) .....	183

10.3.13	4-[4-(( <sup>2</sup> H)Formylphenoxy)phenyl]( <sup>2</sup> H)carbaldehyd ( <b>21</b> )	184
10.3.14	4-(4-( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )Methylphenoxy)-1-( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )methylbenzen ( <b>22</b> )	185
10.3.15	Propan-2,2'-diylbis(4-benzaldehyd) ( <b>5</b> )	186
10.3.16	4-Methoxy-3-methylbenzoesäure ( <b>45c</b> )	187
10.3.17	2-Methoxybenzen-1,5-dicarbaldehyd ( <b>45</b> )	187
10.4	Oxidationsexperimente	189
10.4.1	Beschreibung der Versuchsanordnung	189
10.4.2	Oxidationsexperiment mit dem <i>Amoco</i> -Katalysator	189
10.4.3	Oxidationsexperiment mit Persulfat	190
10.4.4	Kinetisches Experiment	191
<b>11</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>193</b>
<b>12</b>	<b>Anhang</b>	<b>205</b>
12.1	Substanzenverzeichnis	205
12.2	Berechnung von Reaktionsgrößen	212
12.3	Identifizierte Nebenprodukte	213
12.3.1	GC-MS	213
12.3.2	HPLC-MS	215
	<b>Lebenslauf</b>	<b>217</b>





# Zusammenfassung

Aromatische Dialdehyde sind wichtige Ausgangsstoffe für die Herstellung von beispielsweise hochspezialisierten Kunststoffen. Üblicherweise werden diese Dialdehyde grosstechnisch über eine Seitenkettenhalogenierung der entsprechenden Dimethylaromaten und nachfolgende Hydrolyse hergestellt.

Im Bestreben, die ökologisch bedenklichen Halogenierungen durch umweltschonendere Verfahren zu ersetzen, wurde in der vorliegenden Arbeit eine alternative Methode zur selektiven Herstellung der folgenden Dialdehyde entwickelt:

- 4,4'-Oxybis(benzaldehyd) (**4**)
- Propan-2,2'-diylbis(4-benzaldehyd) (**5**)
- Biphenyl-4,4'-dicarbaldehyd (**6**)

Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die direkten Oxidationsverfahren und auf die Möglichkeiten gelegt, die gewünschten Dialdehyde **4**, **5** und **6** durch eine möglichst selektive Oxidation der entsprechenden Dimethylaromaten herzustellen.

Die Untersuchung der Luftoxidation der Modellsubstanz 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) zum Dialdehyd **4** mit dem *Amoco*-Katalysator Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> in Essigsäure zeigte, dass die Weiteroxidation des Monoaldehyds 4-(4-Tolyloxy)benzaldehyd (**12**) vor allem zur Monosäure 4-(4-Tolyloxy)benzoesäure (**13**) und nicht zum Dialdehyd **4** führt. Trotz Variieren wichtiger Parameter (Katalysatorzusammensetzung, -konzentration, Reaktionszeit, Temperatur) konnte bloss eine maximale Ausbeute von 17.5 mol% Dialdehyd **4** (Umsatz 97.4 mol%) erzielt werden. Kinetische Untersuchungen ergaben, dass die selektivitätsbestimmende Weiteroxidation des Monoaldehyds 4-(4-Tolyloxy)benzaldehyd (**12**) über eine radikalinduzierte Wasserstoffabstraktion erfolgt, und zwar bevorzugt an der Formyl- und nicht an der Methylgruppe. Damit konnte gezeigt werden, dass die schlechte Selektivität bezüglich des Dialdehyds **4** nach dem herkömmlichen *Amoco*-Verfahren ein molekülinhärentes Problem darstellt.

Um dieses Problem zu überwinden, wurde die Luftoxidation von **4a** mit dem *Amoco*-Katalysator in Essigsäureanhydrid durchgeführt. Dabei werden die im Verlauf der Oxidation entstehenden Dialdehyde als Benzylidendiacetate abgefangen und sind so vor der Weiteroxidation geschützt. Daraus können die Aldehyde dann am Ende der Oxidation durch Hydrolyse wieder freigesetzt werden.

Die Untersuchungen zeigten jedoch, dass diese Schutzgruppe keinen vollständigen Schutz vor einer Weiteroxidation zur Carbonsäure bietet. Durch Variieren der Reaktionsparameter wurde bei einem Umsatz von 94.5 mol% eine Ausbeute von 44.2 mol% Dialdehyd **4** in Form des Tetraacetats **18** erzielt. Unter Berücksichtigung des zusätzlichen Hydrolyseschrittes, der deutlich längeren Reaktionszeit sowie der komplexeren Reaktionsmischung konnte damit die Raum-Zeit-Ausbeute allerdings nicht verbessert werden.

Theoretische Berechnungen zu den Ionisationspotentialen und der Lage der HOMOs in den Methylaromaten und in deren Oxidationsprodukten liessen den Schluss zu, dass Methylaromaten durch einen induzierten Elektronentransfer anstelle einer Wasserstoffabstraktion selektiver zu den aromatischen Dialdehyden oxidiert werden können.

Die Resultate der Oxidation von **4a** und **12** zu **4** in Acetonitril/Wasser unter Verwendung von Persulfat, welches die Oxidation über das Sulfatradikalanion durch einen Elektronentransfer einleitet, und von Cu(II)/Fe(II) als Katalysator bestätigen grundsätzlich die Berechnungen. Die parallele Bildung von Carbonsäuren konnte jedoch nicht vollständig unterbunden werden, was darauf hinweist, dass noch andere selektivitätsmindernde Reaktionsschritte beteiligt sind. Die beste Ausbeute an **4** von 39.6 mol% (Umsatz 99.8 mol%) konnte nach systematischem Variieren der Reaktionsparameter (Temperatur, Reaktionszeit, Katalysatorzusammensetzung und -konzentration sowie Persulfatmenge) erzielt werden.

Bei der Oxidation von **4a** zu **4** mit Persulfat und Cu(II)/Fe(II) in einem Gemisch von DMSO und Wasser wurde eine überraschende Selektivitätssteigerung festgestellt. Die Ausbeute an Dialdehyd **4** betrug unter diesen Bedingungen 83.3 mol% (Umsatz 99.9 mol%). Die weiteren Untersuchungen ergaben, dass die Selektivitätssteigerung nicht auf einen Lösungsmittelleffekt zurückzuführen ist. Die hohe Ausbeute an Dialdehyd **4** konnte sogar mit einer bezogen auf den Methylaromaten unterstöchiometrischen Menge DMSO erzielt werden. Auch konnte der gleiche Selektivitätsgewinn bei der Persulfatoxidation von **4a** mit anderen Sulfoxiden und Sulfiden, wie beispielsweise Dimethylsulfid, erreicht werden. Als beste Ausbeute wurden 93.1 mol% Dialdehyd **4** (Umsatz 99.9 mol%) erhalten.

Auch bei der Persulfatoxidation der Methylaromaten Propan-2,2'-diylbis(4-toluen) (**5a**), 4,4'-Dimethylbiphenyl (**6a**) und 4-Methoxytoluen (**44**) konnte durch den Zusatz von DMSO als Reagens die Selektivität zum entsprechenden Mono- oder Dialdehyd entscheidend verbessert werden.

Mit Hilfe von Experimenten mit <sup>2</sup>H- und <sup>18</sup>O-isotopenmarkierten Verbindungen wurde die Rolle der Sulfoxide und Sulfide bei der Persulfatoxidation untersucht. Es wird die intermediäre Bildung von Alkoxysulfoniumionen, ähnlich wie bei der Swern-Oxidation, postuliert. Alternative Reaktionsmodelle, bei welchen die Sulfoxide als Mediatoren für den Elektronentransfer auftreten, werden ebenfalls diskutiert.

# Abstract

Aromatic dialdehydes are important starting materials for the synthesis of, *e.g.*, highly specific polymers. Normally, these dialdehydes are produced at an industrial scale *via* side-chain chlorination of the corresponding dimethylated arenes and subsequent hydrolysis of the chloromethylated arenes.

In the attempt to replace the ecologically questionable halogenations by environmentally friendly processes, in this thesis an alternative method was developed for the selective synthesis of the following dialdehydes:

- 4,4'-oxybis(benzaldehyde) (**4**)
- 4,4'-(1-methylethylidene)-bis(4-benzaldehyde) (**5**)
- biphenyl-4,4'-dicarbaldehyde (**6**)

There, a special emphasis was laid on direct oxidation procedures and on the possibilities of obtaining the target dialdehydes **4**, **5** and **6** *via* an oxidation of the corresponding dimethylated arenes which is as selective as possible.

Investigations of the oxidation of the model compound 1,1'-oxybis(4-methylbenzene) (**4a**) to the dialdehyde **4** with air and the *Amoco* catalyst Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> in acetic acid showed that the subsequent oxidation of the intermediate monoaldehyde 4-(4-methylphenoxy)-benzaldehyde (**12**) leads mainly to the mono acid 4-(4-methylphenoxy)-benzoic acid (**13**) rather than to the dialdehyde **4**. In spite of the variation of relevant parameters (composition and concentration of the catalyst, reaction time, temperature) a maximum yield of only 17,5 mol% dialdehyde **4** (at 97,4 mol% conversion) was obtained. Kinetic investigations revealed that the intermediate monoaldehyde 4-(4-methylphenoxy)-benzaldehyde (**12**) is oxidised further in a selectivity determining reaction step *via* a radical induced hydrogen abstraction occurring predominantly at the formyl function rather than at the methyl group. With this result could be demonstrated that with the traditional *Amoco* process the insufficient selectivity with regard to the dialdehyde **4** is caused by electronic effects inhering in the molecular structure.

To overcome this problem, the oxidation of **4a** with air and the *Amoco* catalyst was run in acetic acid anhydride. In this reaction the dialdehydes being formed in the course of the oxidation are intercepted as the corresponding benzylidene diacetates and are thus protected against a subsequent oxidation. At the end of the oxidation, from these protected dialdehydes the aldehydes are regenerated by hydrolysis. But these investigations showed that the protecting group cannot prevent completely the aldehydes from being oxidised further to the carbonic acid.

By variation of the reaction parameters, at a conversion of 94,5 mol% a maximum yield of 44,2 mol% dialdehyde **4** (as the tetraacetate **18**) was obtained. Taking into account the additional hydrolysis step, the significantly longer reaction time and the more complex reaction mixture, however, with this oxidation in acetic acid anhydride the space-time yield could not be improved.

From theoretical calculations based on the ionisation potentials and the positions of the highest occupied molecular orbitals (HOMO) within the methylated arenes and their oxidation products could be concluded that the methylated arenes can be oxidised more selectively to the aromatic dialdehydes *via* an induced electron transfer instead of *via* a hydrogen abstraction.

These calculations are in principle confirmed by the results of the oxidation of **4a** and **12** to the dialdehyde **4** in acetonitrile/water with Cu(II)/Fe(II) as the catalyst and with the addition of persulphate which is known to initiate the oxidation *via* the sulphate radical anion by an electron transfer. The parallel formation of carbonic acids, however, could not be suppressed completely suggesting that other selectivity lowering reaction steps are still operating. A maximum yield of 39,6 mol% of the dialdehyde **4** (at 99,8 mol% conversion) could be obtained after varying systematically the reaction parameters (temperature, reaction time, composition and concentration of the catalyst, amount of persulphate).

During the oxidation of **4a** to the dialdehyde **4** with persulphate and Cu(II)/Fe(II) in a mixture of dimethyl sulfoxide (DMSO) and water surprisingly a great enhancement of the selectivity was observed. Under these conditions the yield of the dialdehyde **4** was 83,3 mol% (at 99,9 mol% conversion). Further investigations revealed that the improvement of the selectivity is not due to solvent effects. The high yield of the dialdehyde **4** was even obtained with the use of an amount of DMSO which was lower than the stoichiometric equivalent. Also, the excellent selectivity of the persulphate oxidation of **4a** could be achieved with sulfoxides other than DMSO, and with sulphides as, *e.g.*, dimethyl sulphide. The maximum yield of **4** was 93,1 mol% (at 99,9 mol% conversion).

Also with the persulphate oxidation of the methylated arenes 4,4'-(1-methyl-ethylidene)-bis(4-methylbenzene), 4,4'-dimethylbiphenyl (**6a**) and 4-methoxytoluene (**44**) the selectivity in favour of the corresponding monoaldehyde or dialdehyde could be decisively improved by the addition of DMSO.

With the aid of experiments run with <sup>2</sup>H- and <sup>18</sup>O-labelled compounds the role of the sulfoxides and the sulphides during the persulphate oxidation was investigated. There, an intermediate formation of alkoxy sulphonium ions is postulated, in analogy to the *Swern* oxidation. In addition, alternative reaction models are discussed where sulfoxides act as mediators for the electron transfer.

**TEIL A**  
**EINLEITUNG**



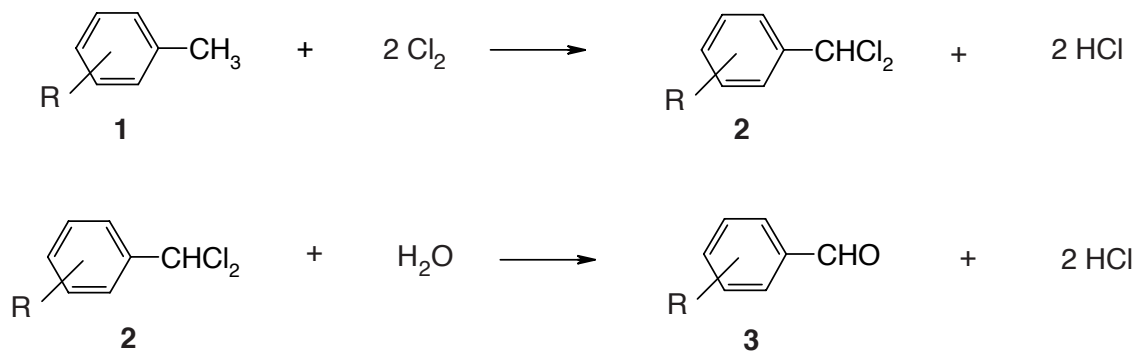
# Kapitel 1

## Motivation

Aromatische Aldehyde sind wichtige Ausgangsstoffe für viele hochwertige Produkte. Benzaldehyd und Derivate davon werden in grossen Mengen für die Synthese von Duft- und Aromastoffen, Pharmazeutika, Agrochemikalien sowie Farbstoffen eingesetzt.

Wegen ihrer Bifunktionalität verwendet man aromatische Dialdehyde für die Herstellung von Polymeren [1, 2] und, in Verbindung mit anderen bifunktionellen Monomeren, für Copolymere. Diese Copolymere fanden in der letzten Dekade beispielsweise Verwendung als temperaturbeständige Thermoplaste [3], feuerresistente Epoxide [4, 5] oder elektrolumineszierende Kunststoffe [6, 7]. Der Bedarf an solchen hochspezialisierten Werkstoffen wird in Zukunft gross sein, weshalb die Produktion aromatischer Dialdehyde an Wichtigkeit weiter zunehmen wird.

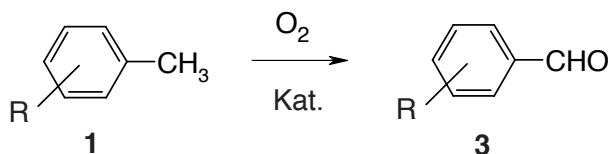
Grosstechnische Prozesse für die Herstellung von aromatischen Aldehyden **3** verwenden günstige aromatische Kohlenwasserstoffe als Ausgangsstoffe. Ein etablierter Prozess ist die Seitenkettenchlorierung der Methylaromaten **1** mit anschliessender Hydrolyse der gebildeten Benzalchloride **2** [8] (*Schema 1-1*).



**Schema 1-1** *Herstellung von aromatischen Aldehyden über die Seitenkettenchlorierung von Methylaromaten.*

Zwar können damit Aldehyde in guter Ausbeute industriell hergestellt werden, aber aus heutiger Sicht weist dieser Prozess zwei bedeutende Nachteile auf: Das eingesetzte Chlor dient nur zur Aktivierung der Methylgruppe und fällt im besten Fall als reine, hochkonzentrierte Salzsäure oder aber als chloridhaltiges Abwasser an, welches oftmals zusätzlich mit organischen Chlorverbindungen verunreinigt ist. Dieses Abwasser muss speziell behandelt werden. Die diffuse Akkumulation von toxischen Chlorverbindungen oder von deren Metaboliten in der Umwelt sowie in der Nahrungskette hat problematische, längerfristige Auswirkungen [9, 10]. Seit man diesen Problemkreis erkannt hat, ist die Industrie bemüht, den Anteil der Chlorchemie generell zu reduzieren [11, 12].

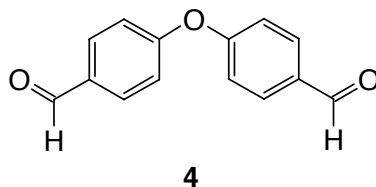
Damit verbunden ist auch der Einsatz alternativer, chlorfreier Herstellungsprozesse für aromatische Aldehyde. Neben elektrochemischen Verfahren [13], welche aber nur für ausgewählte Synthesen eine kommerzielle Rolle spielen, gewinnt die Luftoxidation von Methylaromaten **1** in der Gasphase oder in der Flüssigphase zunehmend an Bedeutung (*Schema 1-2*) [14, 15]. Für die Herstellung von Benzaldehyd aus Toluol hat sich die Luftoxidation bereits durchgesetzt. Andere aromatische Monoaldehyde können so ebenfalls in guter Ausbeute erhalten werden [16, 17].



**Schema 1-2** Luftoxidation von Methylaromaten **1** zu Benzaldehyden **3**.

An der ETH Zürich wurde die Luftoxidation von Methylaromaten **1** in den letzten Jahren intensiv untersucht. *Brüggemann* [18] untersuchte die Oxidation von Alkylanilinen zu Aminobenzaldehyden und *Wang* [19] die Herstellung von Hydroxybenzaldehyden aus Kresolen mit Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> und Luft als Oxidationsmittel.

Basierend auf diesen Arbeiten und einem allgemeinen Interesse aus der Industrie [20] wird in der vorliegenden Dissertation das Konzept der metallkatalysierten Flüssigphasenoxidation auf die Herstellung aromatischer Dialdehyde und speziell auf die selektive Gewinnung von 4,4'-Oxybis(benzaldehyd) (**4**) angewandt (*Abbildung 1-1*).



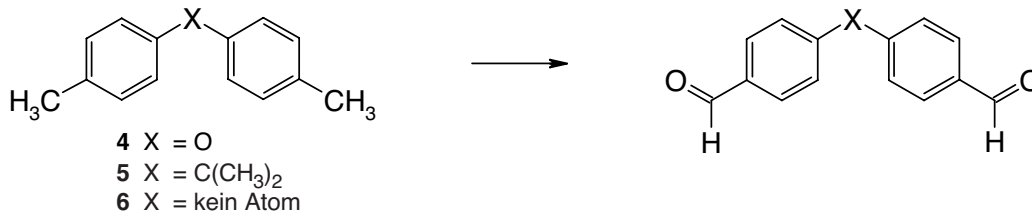
**Abbildung 1-1** 4,4'-Oxybis(benzaldehyd) (**4**).



# Kapitel 2

## Zielsetzungen

Das Hauptinteresse gilt der Entwicklung und der Untersuchung eines geeigneten Oxidationssystems, mit welchem möglichst selektiv aromatische Dialdehyde ausgehend von methylierten Aromaten hergestellt werden können (*Schema 2-1*).



**Schema 2-1** Oxidation der Methylaromaten **4a** – **6a** zu den Dialdehyden **4** – **6**.

Die Untersuchungen werden zunächst auf die selektive Herstellung von 4,4'-Oxybis(benzaldehyd) (**4**) beschränkt und anschliessend, nach der Entwicklung eines selektiven Oxidationsverfahrens, auf weitere Dialdehyde und ausgewählte Monoaldehyde ausgedehnt. Folgende Schwerpunkte werden dabei gesetzt:

- Die Voraussetzung für die Untersuchung der teilweise komplexen Reaktionsgemische ist ein geeignetes Analyseverfahren. Das Gemisch besteht aus Produkten unterschiedlicher Polarität, die über einen grossen Bereich von Schmelz- und Siedetemperaturen verfügen. Für die Identifikation und die reproduzierbare Gehaltsbestimmung erweist sich die Analyse mit HPLC als geeignet. Die nicht kommerziell erhältlichen Referenzsubstanzen müssen synthetisiert und gereinigt werden. Eine Basismethode wurde entwickelt [21] und soll für die verschiedenen Reaktionsgemische angepasst werden.
- Zuerst wird das System Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> in Essigsäure mit Luft als Oxidationsmittel untersucht. Es werden Möglichkeiten und vor allem Grenzen der Anwendbarkeit dieses Oxidationssystems für die Herstellung von aromatischen Dialdehyden untersucht. Durch Variation von relevanten Reaktionsparametern wird anhand der Produktentwicklung während der Oxidation des Methylaromaten **4a** eine Ausbeutemaximierung für den Aldehyd **4** angestrebt. Gleichzeitig soll der Einfluss der Parametervariierung auf die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches einen Einblick in den komplexen Reaktionsablauf ermöglichen.

- Mit Hilfe von mechanistischen Untersuchungen sollen geschwindigkeits- und selektivitätsbestimmende Reaktionsschritte erkannt und Möglichkeiten zur Beeinflussung dieser Schritte erarbeitet werden. Neben anderen Methoden werden Experimente mit deuterierten Substanzen durchgeführt.
- Die Resultate der Oxidation von **4a** mit dem oben genannten Oxidationssystem, und allgemeine, theoretische Überlegungen zur Oxidation von Methylaromaten, machen es zudem erforderlich, andere Systeme zu untersuchen. Bei der Auswahl wird eine potenzielle Anwendung in der Industrie mitberücksichtigt. Klassische Labormethoden, bei welchen Schwermetallsalze stöchiometrisch als Oxidationsmittel oder andere teure Oxidationsmittel eingesetzt werden, kommen aus ökonomischen und ökologischen Gründen nicht zum Einsatz [22].
- Ein erfolgsversprechendes Oxidationssystem wird auch hinsichtlich einer selektiven Herstellung weiterer aromatischer Aldehyde näher untersucht.
- Bei dem neu entwickelten Oxidationssystem werden mechanistische Untersuchungen für die Aufklärung des Reaktionsablaufs eingesetzt. Dabei steht das Erkennen von Schlüsselkomponenten sowie die Abhängigkeit der Selektivität von der Struktur des eingesetzten Methylaromaten im Vordergrund, jedoch weniger die Untersuchung einzelner elementarer Reaktionsschritte.

**TEIL B**  
**THEORETISCHER TEIL**

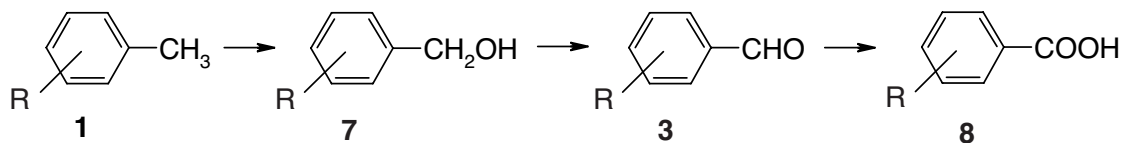


# Kapitel 3

## Oxidation von Methylaromaten

### 3.1 Einleitende Bemerkungen

Die Oxidation einer aromatischen Methylgruppe zu einer Aldehydgruppe führt über die Oxidation des intermediär gebildeten Benzylalkohols **7**. Der Aldehyd **3** reagiert in einem weiteren Oxidationsschritt zur thermodynamisch begünstigten Carbonsäure **8** (*Schema 3.1-1*). Es handelt sich dabei um eine Folgereaktion. Daher müssen die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, dass eine Weiteroxidation der Aldehydgruppe verhindert wird. Üblicherweise wird die Reaktion frühzeitig beim Ausbeutemaximum des Aldehyds abgebrochen, oder die Reaktion wird über die zugesetzte Menge Oxidationsmittel kontrolliert.

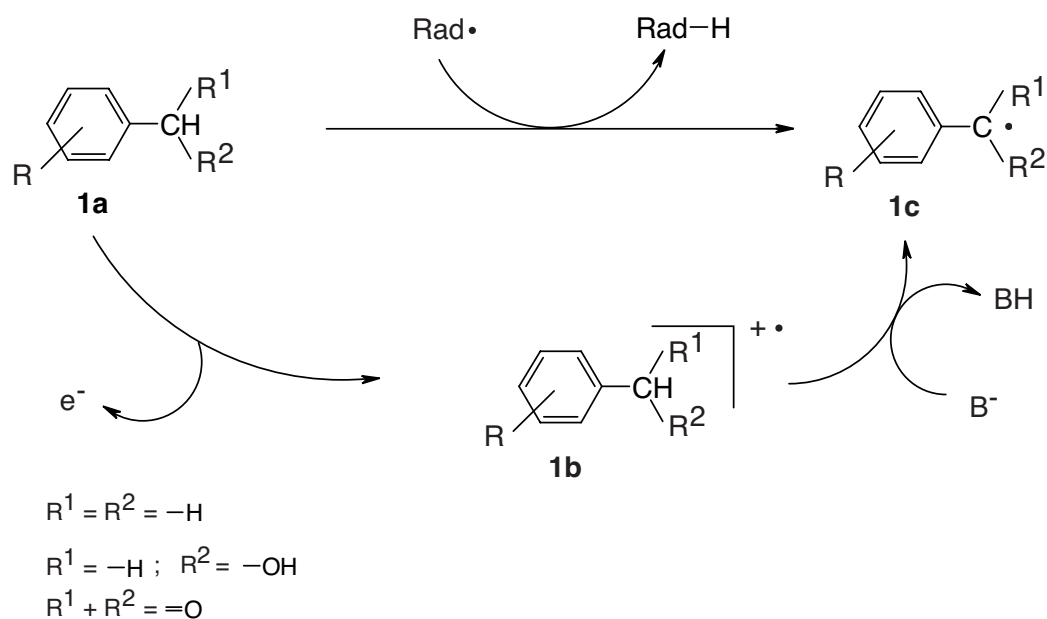


**Schema 3.1-1** Folgereaktion bei der Oxidation eines Methylaromaten.

Schlüsselschritte bei der Seitenkettenoxidation sind die Bildung der Benzylradikale **1c** und deren Weiteroxidation. Die Bildung kann über zwei Reaktionswege [23] erfolgen (*Schema 3.1-2*):

- **Radikalbildung durch homolytische Bindungsspaltung**

Durch einen Angriff eines Radikals **Rad•** kommt es zur homolytischen Spaltung einer  $\text{C}_\alpha\text{-H}$ -Bindung, und ein Wasserstoffatom in der benzylicischen Position vom Aromaten wird abstrahiert und auf das Radikal übertragen. Für die Reaktivität entscheidend ist die **Bindungsdissoziationsenergie** (BDE) und die Stabilität des gebildeten Radikals **1c** (*Kapitel 3.2.6*, Seite 26).



**Schema 3.1-2** Mögliche Reaktionswege für die Bildung des benzylichen Radikals **1c**.

- **Radikalbildung durch einen Redoxprozess**

In diesem zweistufigen Mechanismus wird der Aromat **1a** zuerst durch einen Elektronentransfer aus dem  $\pi$ -System des Aromaten auf eine reduzierbare Spezies oxidiert. Es bildet sich ein Radikalkation **1b**, welches durch eine Base **B<sup>-</sup>** in einem nachfolgenden Schritt deprotoniert wird. Für die Reaktivität ist im ersten Schritt das **Ionisationspotential** des Aromaten **1a** [24] und im zweiten Schritt die **kinetische Acidität** des Radikalkations **1b** [25, 26] entscheidend (*Kapitel 3.3.3.3*, Seite 44).

Die Weiterreaktion des intermediär gebildeten benzylichen Radikals **1c** kann über die drei verschiedenen Reaktionswege (*Schema 3.1-3*) erfolgen:

- **Radikalische Substitution (a)**

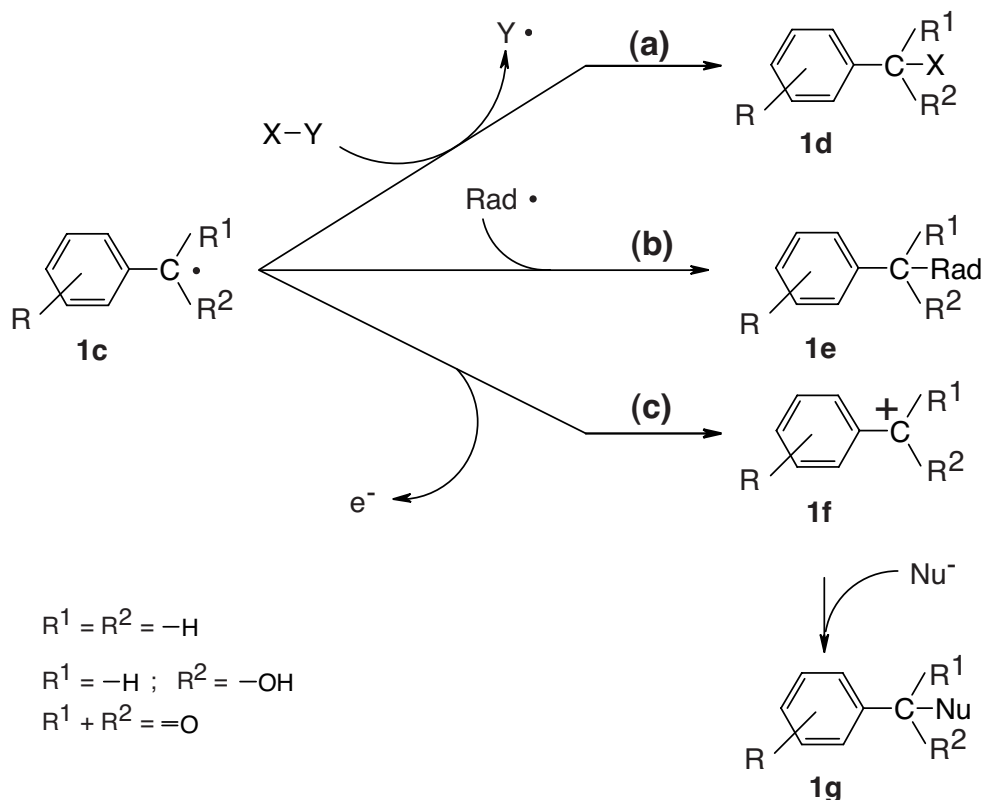
In einer bimolekularen radikalischen Substitution  $S_{H2}$  greift das benzyliche Radikal **1c** eine Verbindung **X-Y** an. Durch einen homolytischen Bindungsbruch beim Molekül wird ein Atom oder eine Atomgruppe **X** auf den Aromaten übertragen [27] und es bildet sich ein neues Radikal **Y•**, welches die Radikalkette weiterträgt (*Kapitel 3.2.4*, Seite 21).

- **Radikalrekombination (b)**

Das benzyliche Radikal **1c** reagiert mit einem anderen Radikal **Rad•** zu einem Molekül unter Ausbildung einer Einfachbindung. Dieser Reaktionsweg spielt vor allem bei der Flüssigphasenoxidation mit Sauerstoff eine wichtige Rolle, weil der Sauerstoff üblicherweise im Triplett-Zustand vorliegt und mit zwei ungepaarten Elektronen als Diradikal aufgefasst werden kann [28] (*Kapitel 3.2.2*, Seite 15).

- **Oxidation des Radikals (c)**

Das Radikal **1c** kann aber auch in einem weiteren Elektronentransferprozess zu einem Carbokation **1f** oxidiert werden. Dieses Carbokation reagiert sehr rasch in einer nukleophilen Addition zum Folgeprodukt **1g**. Nukleophile können das Lösungsmittel, wie beispielsweise Essigsäure oder Wasser, aber auch Anionen wie Bromide oder Acetate, sein.



**Schema 3.1-3** Weiterreaktion des Benzylradikals **1c**.

Die Bildung des Radikals **1c** und dessen Weiterreaktion wird bei jeder Oxidationsstufe vom Methylaromaten bis zur aromatischen Säure durchlaufen. Im Reaktionsgemisch sind daher immer verschiedene, reaktive Intermediate und Moleküle gleichzeitig in unterschiedlichen Konzentrationen vorhanden, sodass ein **intermolekularer** Wettbewerb zwischen den einzelnen Reaktionsteilnehmern herrscht (**Substratselektivität**).

In Anwesenheit mehrerer Methylgruppen in einem Aromaten kommt es bei der Seitenkettenoxidation zudem zu einem **intramolekularen** Wettbewerb zwischen den verschieden aktivierten Reaktionszentren im Molekül (**Regioselektivität**). Entscheidend für die Selektivität ist nun die relative Reaktivität der Reaktionsteilnehmer sowie der Reaktionszentren im Molekül.

Mit der Wahl eines geeigneten Katalysators und des Oxidationsmittels kann die Reaktivität und somit die Selektivität so gesteuert werden, dass die Oxidation entweder primär über die radikalische Wasserstoffabstraktion oder aber durch einen Elektronentransferprozess eingeleitet wird.

Die grundsätzlich unterschiedlichen Mechanismen und die für die Reaktivität entscheidenden Grössen werden in den nächsten zwei *Kapiteln* 3.2 und 3.3 getrennt diskutiert. Die Lufoxidation mit Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> ist ein bekannter Prozess, welcher in vielen Lehrbüchern und Übersichtsartikeln ausführlich beschrieben ist. Für eine umfassende Einleitung in das Thema ist auf die entsprechende Literatur verwiesen [18, 19, 29-32]. Im folgenden *Kapitel* 3.2 werden nur Aspekte beschrieben, die für das grundsätzliche Verständnis des Reaktionsablaufs wichtig sind. Speziell werden neuere Untersuchungen ausführlicher diskutiert, die für die selektive Oxidation von Dimethylaromaten zu aromatischen Dialdehyden wichtig sind.



## 3.2 Oxidation über Wasserstoffabstraktion

### 3.2.1 Verwendung des *Amoco*-Katalysators für die Herstellung von aromatischen Aldehyden

Die Flüssigphasenoxidation von methylierten Aromaten wie Toluol oder Xylen, welche in grossen Mengen aus Erdöl und Kohle zur Verfügung gestellt werden können, ist ein weit verbreiteter, industrieller Prozess. Dabei werden die Aromaten meistens zu Carbonsäuren oxidiert, weil diese im Vergleich zu Aldehyden hinsichtlich einer oxidativen Zerstörung stabiler sind und durch einfache Operationen, wie beispielsweise Kristallisation, isoliert und gereinigt werden können. Das kommerzielle Interesse an der Oxidation von *p*-Xylen zu Terephthalsäure, welche in grosser Menge für die Produktion von aromatischen Polyestern wie PET benötigt wird, führte zur Entwicklung von leistungsfähigen Metallkatalysatoren für die Luftoxidation von Methylaromaten.

Bei der Oxidation von *p*-Xylen mit Luft in Essigsäure setzte man in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts Kobalt- oder Mangansalze, aber auch eine Mischung von beiden, als Katalysator ein. Das Problem bei der Herstellung der Terephthalsäure war die Weiteroxidation der intermediär gebildeten *p*-Tolylsäure (**23**), denn die Oxidation dieser Monosäure verläuft wegen dem desaktivierenden Einfluss der Carboxylgruppe äusserst langsam. Nach dem Zweiten Weltkrieg wurden verschiedene Verfahren entwickelt, um dieses Problem zu umgehen. Im *Witten-Imhausen-Katzschmann*-Prozess wird die *p*-Tolylsäure (**23**) mit Methanol verestert. In einer nachfolgenden Stufe kann die zweite am Aromaten gebundene Methylgruppe dann oxidiert werden. *Du Pont* und *Montecatini* fassten diese beiden Schritte zu einer Prozessstufe zusammen [33]. In anderen Verfahren, wie beim *Eastman-Kodak*-Verfahren, wurde die Inhibierung der Weiteroxidation durch die Verwendung von Acetaldehyd oder Propanon als Kooxidationsmittel überwunden [34].

Der eigentliche Durchbruch bei der Flüssigphasenoxidation mit Luft wurde in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts erzielt, als *Landau et al.* [35] feststellten, dass bei der Verwendung von Mangan(II)-bromid die Ausbeute an Terephthalsäure unerwartet verbessert werden kann. Ihre weiteren Untersuchungen ergaben, dass nicht nur Mangan, sondern auch Kobalt mit irgendeiner Bromid-Quelle zu einer schnelleren Reaktion mit einer höheren Ausbeute an Terephthalsäure sowie anderen Benzoesäurederivaten führt. Die Firma *Amoco* erkannte das Potential des Verfahrens und patentierte dieses. Heute wird bei der Verwendung von  $\text{Co(II)/Mn(II)/Br}^-$  als Katalysator oftmals von einem *Amoco MC*-Katalysator gesprochen. Die Abkürzung *MC* steht für *mid-century process* [29].

In den letzten Dekaden wurde der ursprüngliche *Amoco*-Katalysator weiterentwickelt. So wurde festgestellt, dass Zusätze von beispielsweise Hafnium-, Zirkon-, Cer- oder Molybdänsalzen bei ausgewählten Synthesen die Selektivität des *Amoco*-Katalysators verbessern und die Reaktion beschleunigen [31, 36, 37]. Es konnte auch gezeigt werden, dass eine Mischung von Chlorid und Bromid die Reaktivität erhöht und die Ausbeute hinsichtlich aromatischer Carbonsäuren verbessert [38].

Obwohl diese Katalysatoren hauptsächlich für die Synthese von Carbonsäuren entwickelt wurden, setzt man sie auch für die Oxidation von Methylaromaten zu aromatischen Aldehyden ein.

**Tabelle 3.2-1** Oxidation ausgewählter Methylaromaten zu Monoaldehyden.

Ausgangsstoff	Katalysator	Umsatz [mol %]	Ausbeute <sup>b)</sup> [mol %]	Lit.
Toluen	Co/Br	30	6.6	[29]
	Co/Cu/Br	54	26	[29]
4- <i>tert</i> -Butyltoluen	Co/Br	50	25	[29]
	Co/Cu/Br	74	20	[39]
	Co/Br	24	19	[17]
<i>p</i> -Xylen	Co/Br	36	8	[29]
	Co/Cu/Br	82	15	[29]
	Co/Mn/Br	67	36	[40]
	Co/Cu/Br	59	14	[39]
	Co/Br	77	30	[41]
<i>o</i> -Xylen	Co	60	6	[42]
1,3,5-Trimethylbenzen	Co/Br	42	31	[43]
	Co/Cu/Br	89	10	[39]
4-Methoxytoluen ( <b>44</b> )	Co/Br	67	52	[29]
	Co/Br/Cu	94	12	[29]
	Co	79	58	[29]
	Co/Br	81	45	[44]
	Co/Br		34.4 <sup>a)</sup>	[45]
	Co/Br	46	24	[46]
	Co/Cu/Br	60	8	[39]
4-Chlortoluen	Co/Br		24.3 <sup>a)</sup>	[45]
	Co/Br	22	16.5	[17]
	Co/Cu/Br	39	12	[39]
3-Chlortoluen	Co/Cu/Br	40	11	[39]
2-Chlortoluen	Co/Br		14.5 <sup>a)</sup>	[45]
	Co/Br	21	13	[17]
	Co/Br		15.1 <sup>a)</sup>	[45]
	Co/Br	21	15	[17]
3,5-Dichlortoluen	Co/Br	21	14	[17]
4-Nitrotoluen	Co/Br	19	9.5	[17]
	Co/Mn/Br	57	9	[29]
	Co/Cu/Br	20	4	[39]
2,4-Dimethylbiphenyl	Co/Mn/Br	86	23	[47]
4-Phenoxytoluen ( <b>34</b> )	Co/Br	33	15	[48]
2,4'-Oxybis(toluen)	Co/Br	49	22	[48]
4,4'-Oxybis(toluen) ( <b>4a</b> )	Co/Br	50	32	[46]

a) maximal erreichte Ausbeute

b) Ausbeute an Monoaldehyd

Die Ausbeute an Monoaldehyden sind eher moderat. Vor allem wird das Ausbeutemaximum oftmals bei einem tiefen Umsatz erreicht, was die Wiedergewinnung des nicht oxidierten Edukts notwendig macht (*Tabelle 3.2-1*). Ein Vergleich der Daten zeigt, dass elektronenziehende Substituenten die Selektivität reduzieren und dass bei aktivierten Aromaten wie 4-Methoxytoluen (**44**) die Selektivität gegenüber Toluol generell besser ist.

*Cavalieri d'Oro et al.* [40] zeigten anhand der Oxidation von *p*-Xylen mit dem Amoco-Katalysator, dass die Oxidation des intermediär gebildeten Monoaldehyds **10** mehrheitlich zur Monosäure **23** führt. Dementsprechend ist die maximal erreichte Ausbeute an Monosäure **23** höher als jene an Dialdehyd **24** (*Tabelle 3.2-2*). In einem kinetischen Modell identifizierten *Cavalieri d'Oro et al.* [40] die Weiteroxidation der Monosäure als den langsamsten Schritt in dieser Folgereaktion.

**Tabelle 3.2-2** Maximale Ausbeute bei der Oxidation von *p*-Xylen mit dem Amoco-Katalysator.

Oxidationsprodukt	Ausbeute [mol %]	Umsatz <sup>a)</sup> [mol %]
4-Methylbenzaldehyd ( <b>10</b> )	36	67
4-Methylbenzoesäure ( <b>23</b> )	60	< 95
4-Formylbenzaldehyd ( <b>24</b> )	4	90

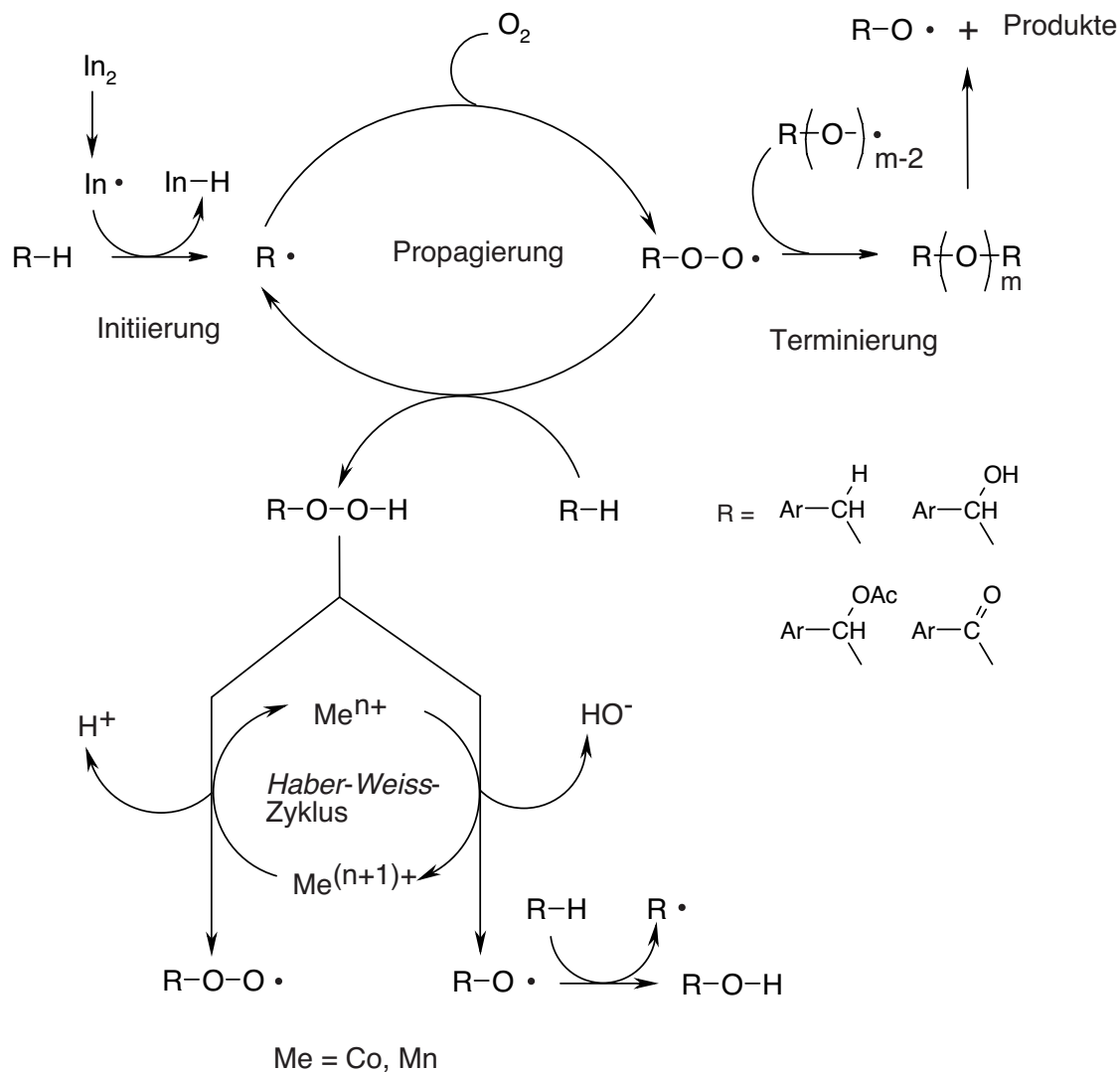
<sup>a)</sup> Umsatz, bei welchem die maximale Ausbeute der Oxidationsprodukte erreicht wurde.

### 3.2.2 Die Oxidation von Kohlenwasserstoffen mit Sauerstoff

Bei einem Kohlenwasserstoff sind im Grundzustand alle Elektronen gepaart, somit befindet er sich im Singulett-Zustand. Reine Kohlenwasserstoffe werden daher bei Raumtemperatur nur sehr langsam durch molekularen Sauerstoff oxidiert, weil die Reaktion zwischen dem Sauerstoff, der üblicherweise im Grundzustand als Triplett vorliegt, und einem Singulett-Molekül eine sog. *spin-verbotene* Reaktion darstellt. Nach der *Regel der Erhaltung des Spinzustands* weisen Reaktionen, bei denen die Spinmultiplizität verändert werden muss, eine hohe Aktivierungsbarriere auf und sind daher sehr langsam [49]. Damit die Reaktion zwischen molekularem Sauerstoff und Kohlenwasserstoffen bei moderaten Temperaturen stattfinden kann, muss entweder der Kohlenwasserstoff oder der Sauerstoff aktiviert werden [50]. Eine Möglichkeit der Aktivierung des Kohlenwasserstoffs ist die Bildung eines Alkylradikals durch Wasserstoffabstraktion. Alkylradikale reagieren mit Triplett-Sauerstoff bei Raumtemperatur sehr rasch, weil diese Reaktion eine *spin-erlaubte* Reaktion mit tiefer Aktivierungsenergie ist [51].

Für die metallkatalysierte Oxidation von Methylaromaten konnte **ein allgemein akzeptierter Mechanismus** erarbeitet werden.

Die kobaltkatalysierte Flüssigphasenoxidation läuft nach einer radikalischen Kettenreaktion (*Schema 3.2-1*) ab, bei welcher als erstes isolierbares Oxidationsprodukt ein Hydroperoxid **R-O-O-H** gebildet wird. Die Kettenreaktion wird durch ein Radikal **In•** über die Bildung eines Benzylradikals **R•** gestartet. Dieses Radikal reagiert mit Sauerstoff zum Peroxylradikal **R-O-O•**, welches durch eine Wasserstoffabstraktion zum Hydroperoxid unter Ausbildung eines weiteren Benzylradikals **R•** reagiert.



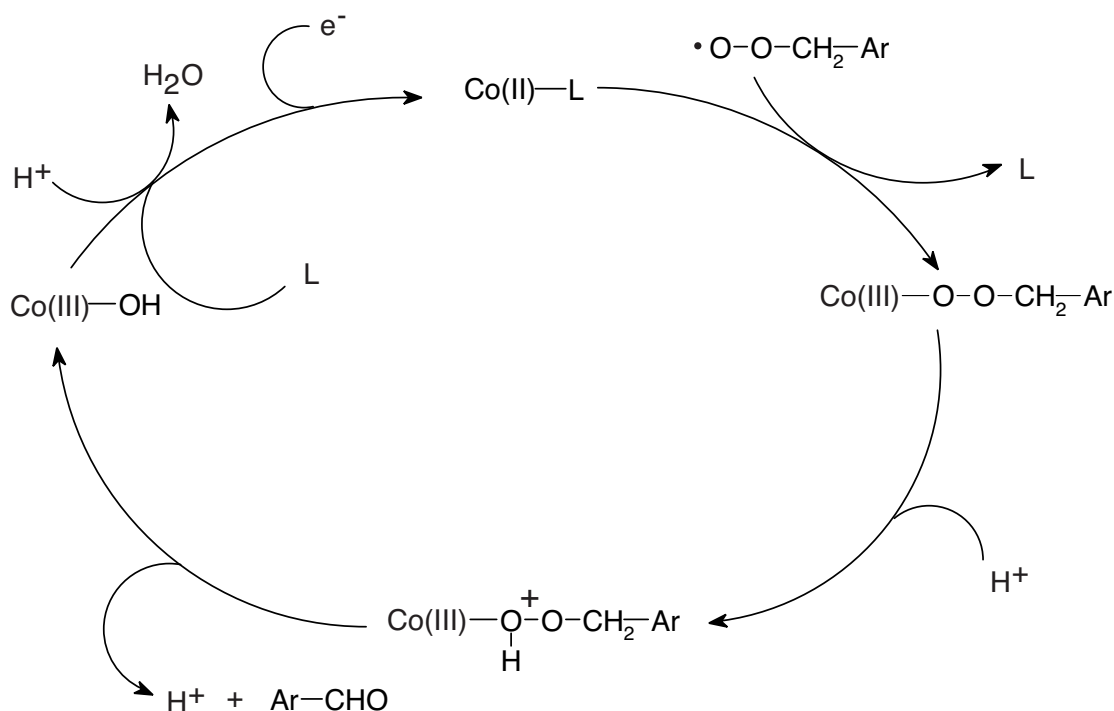
**Schema 3.2-1** Katalytischer Zyklus bei der Oxidation von Methylaromaten [52].

Induzierende Radikale  $\mathbf{In\cdot}$  können Hydroxyl-, Alkoxy-, Peroxyl-, Alkyl- oder, in Anwesenheit von Halogenen, Halogenradikale sein. Die Radikale können aus Radikalstarter  $\mathbf{In_2}$  wie *t*-Butylperoxid oder  $\alpha,\alpha'$ -Azoisobutyronitril gebildet werden, aber auch durch eine katalytische Spaltung von immer in Spuren vorhandenen Verunreinigungen im Kohlenwasserstoff. Der Reaktionszyklus wird durch Radikalrekombination terminiert. Dabei entstehen Peroxo- ( $m = 2$ ) bis Tetraoxoverbindungen ( $m = 4$ ), die in einer weiterführenden Reaktion zerfallen und neben anderen Produkten Alkoxyradikale  $\mathbf{R\cdot O\cdot}$  bilden [30].

Im nachfolgenden *Haber-Weiss*-Zyklus werden die Hydroperoxide durch Elektronentransferprozesse gespalten. Die Alkoxyradikale  $\mathbf{R\cdot O\cdot}$  entstehen durch die Oxidation eines Metallkations  $\mathbf{Me}^{n+}$  und können in einer weiteren Wasserstoffabstraktion zur Hydroxyverbindung  $\mathbf{R\cdot OH}$  reagieren. Die dabei gebildete Metallspezies  $\mathbf{Me}^{(n+1)+}$  kann durch die Reaktion mit einem weiteren Hydroperoxid wieder reduziert werden. Die Spaltung von Hydroperoxiden erfolgt durch Metalle, von welchen zwei stabile Oxidationszustände existieren und welche ein geeignetes Redoxpotential für Ein-Elektronenübertragungen aufweisen. Industriell werden dafür  $\text{Co}^{2+}/\text{Co}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  und in geringerem Umfang  $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$  eingesetzt [53]. So wird beispielsweise Wasserstoffperoxid kombiniert mit Eisensalzen, welche für die katalytische Spaltung des Peroxids benötigt werden, als *Fenton's* Reagens für die Hydroxylierung von aromatischen Verbindungen verbreitet eingesetzt [54].

Der oben beschriebene, allgemein gehaltene Mechanismus ist in jeder Oxidationsstufe wirksam. Aus dem methylierten Aromaten  $\mathbf{Ar\text{-}CH_3}$  entsteht ein Benzylalkohol  $\mathbf{Ar\text{-}CH_2\text{-}OH}$ , aus diesem ein Benzaldehyd  $\mathbf{Ar\text{-}CHO}$ , wobei aus einem geminalen Diol noch Wasser abgespalten werden muss, und aus dem Benzaldehyd wird die Carbonsäure  $\mathbf{Ar\text{-}COOH}$  gebildet.

Neben diesem Mechanismus wird für die Bildung des Aldehyds in Anwesenheit von Kobalt in saurem Medium in der Literatur noch ein weiterer Reaktionsweg direkt aus dem Peroxylradikal postuliert [55]. In einer Ligandenaustauschreaktion bildet sich aus dem Peroxylradikal  $\mathbf{R-O-O\cdot}$  und dem Kobalt eine Kobalt(III)-peroxoverbindung (Schema 3.2-2), wobei das Kobaltzentrum oxidiert wird. Durch einen säurekatalysierten Reaktionsschritt entsteht dann ein Aldehyd und ein Kobalt(III)-hydroxydkomplex. Die Reduktion des Kobaltzentrums kann beispielsweise durch die Spaltung von Hydroperoxid (Schema 3.2-1, Seite 16) oder durch einen Elektronentransferprozess unter Ausbildung eines Radikalkations erfolgen (Schema 3.1-3, Seite 11).



**Schema 3.2-2** Direkte Bildung des Aldehyds aus dem Peroxylradikal mit einem Co(II)-Komplex.

### 3.2.3 Die Wirkungsweise des *Amoco*-Katalysators

Seit der Entdeckung des synergistischen Effekts von Mangan(II) mit einer Bromid-Quelle durch *Landau et al.* [35] wurde die Rolle der Katalysatorzusammensetzung und des Bromids intensiv untersucht. Allgemein akzeptiert ist, dass mit der Oxidation der Bromide durch einen Co(III)-Komplex Bromradikale entstehen, welche als radikalische Spezies  $\mathbf{In\cdot}$  die Oxidation einleiten und so die stationäre Konzentration des Benzylradikals  $\mathbf{R\cdot}$  erhöhen (*Schema 3.2-1*, Seite 16). Dadurch wird die Reaktionsrate der Propagierung verstärkt. Die erhöhte Reaktivität aber auch die Selektivität des Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup>-Katalysators bei verschiedenen aromatischen Kohlenwasserstoffen hat *Partenheimer* [29] ausführlich dokumentiert (*Tabelle 3.2-3*). Insbesondere konnten auch synergistische Effekte bei der Verwendung eines weiteren Metalls wie Zirkon rationalisiert werden.

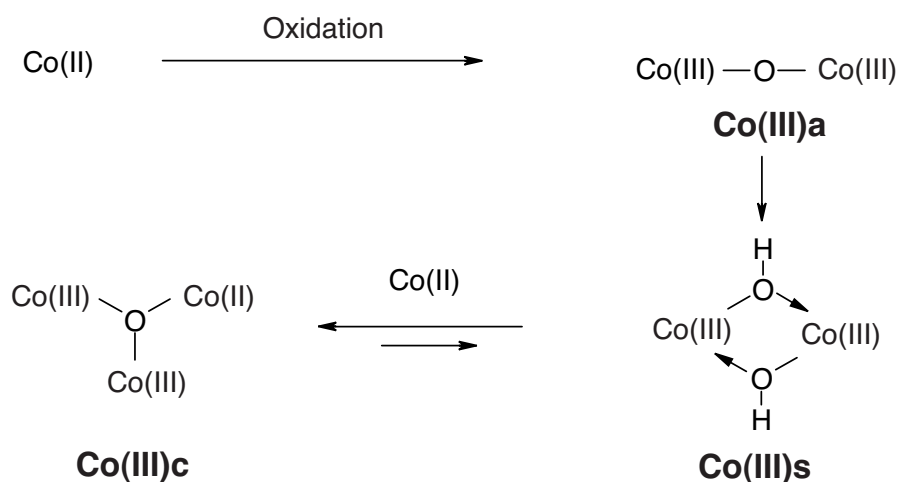
**Tabelle 3.2-3** Einfluss der Katalysatorzusammensetzung bei der Oxidation von Toluol auf die Ausbeute an Benzaldehyd [37].

Katalysator	Umsatz nach 5 h	Max. Ausbeute an Benzaldehyd
Co(II)/Br <sup>-</sup>	36 %	7 %
Mn(II)/Br <sup>-</sup>	34 %	7 %
Co(II)/Mn(II)/Br <sup>-</sup>	81 %	19 %

Gut untersucht ist die Bildung von polynuklearen Komplexen des Kobalts und Mangans in Essigsäure in Anwesenheit von Wasser [56-58]. Allgemein akzeptiert wird die Bildung von mindestens drei verschiedenen Co(III)-Komplexen, die eine unterschiedliche Reaktivität gegenüber Bromiden, Hydroperoxiden aber auch aromatischen Kohlenwasserstoffen wie *p*-Xylen aufweisen [59] (*Schema 3.2-3*). Durch die Oxidation von Co(II)-Komplexen entsteht ein sehr aktives  $\mu$ -oxo-Kobalt(III)-überbrücktes Dimeres **Co(III)a**. Dieser metastabile Komplex wandelt sich in ein stabileres, aber deutlich weniger reaktives hydroxo-überbrücktes Kobalt(III)-Dimeres **Co(III)s** um. Bei hoher Metallkonzentration kann daraus im Gleichgewicht ein  $\mu_3$ -oxo-überbrücktes Trimeres **Co(III)c** aus Co(III) und Co(II) entstehen.

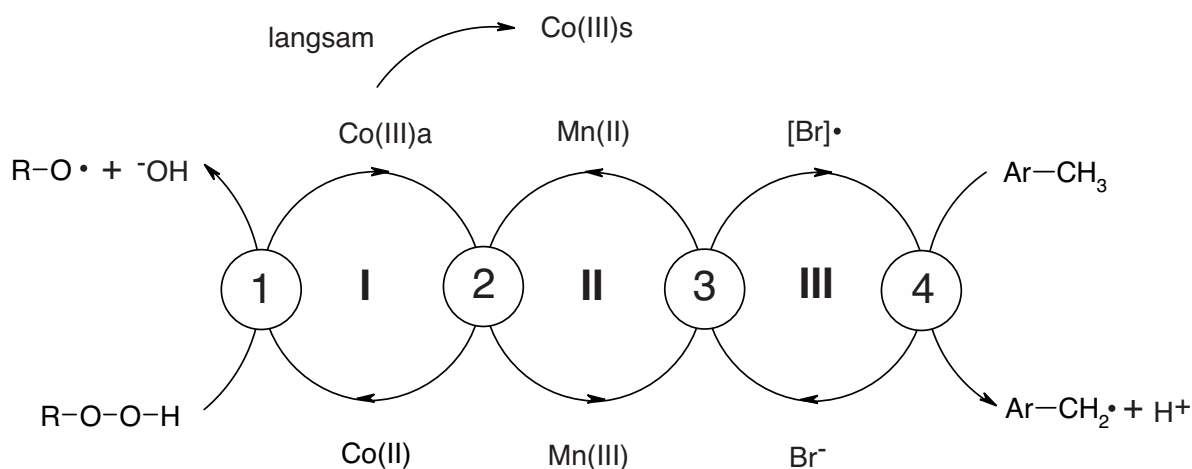
*Chavan et al.* [60] konnten in einer ESR-Studie zeigen, dass in Essigsäure auch trinukleare Komplexcluster zwischen Kobalt und Mangan oder anderen Metallen existieren, die möglicherweise eine Rolle bei der Oxidation von Methylaromaten mit dem *Amoco*-Katalysator in Essigsäure spielen.

In welcher Form das Bromradikal die Kettenreaktion initiiert, ist noch nicht restlos geklärt. Jüngste Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein Dibromradikal  $\mathbf{Br_2^{\cdot-}}$  als Radikalträger in das Reaktionsgeschehen eingreift [61-63].



**Schema 3.2-3** Bildung von polynuklearen *Co(III)*-Komplexen [59].

Der synergistische Effekt zwischen den einzelnen Komponenten kann in einem trizyklischen Ablauf dargestellt werden (*Schema 3.2-4*). Im ersten Zyklus wird das *Co(II)* durch die Spaltung von Hydroperoxid oder Persäure oxidiert und es bildet sich das aktive **Co(III)a**. Die Oxidation des *Mn(II)* in einem zweiten Zyklus verläuft schneller als die Bildung des stabilen **Co(III)s**. Im dritten Zyklus wird ein Bromid zu einer Bromradikal-Spezies **[Br]•** oxidiert, die durch eine Wasserstoffabstraktion das Benzylradikal **Ar-CH<sub>2</sub>•** oder andere benzyliche Radikale bildet. Bei der Bromradikal-Spezies kann es sich neben dem Dibromradikal auch um einen Bromradikal-Komplex handeln [58]. Kinetische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Reaktion zwischen dem Hydroperoxid und dem Kobalt-Komplex **1** sowie die Reaktion zwischen dem Kobalt- und dem Mangan-Komplex **2** wesentlich schneller ablaufen als jene zwischen dem Mangan-Komplex und dem Bromid **3** sowie der Bromradikal-Spezies und dem aromatischen Kohlenwasserstoff **4** [29, 37].



**Schema 3.2-4** Katalytischer Zyklus des Amoco-Katalysators.



Als Konsequenz daraus erhöht sich im Lauf der Reaktion die Konzentration des Mn(III) und die Konzentration des Co(III) wird erniedrigt. Eine tiefere Konzentration an Co(III) ist für die selektive Bildung von aromatischen Aldehyden von Bedeutung, denn es ist bekannt, dass Aldehyde durch Co(III)-Komplexe leicht weiteroxidiert werden können [30].

Ein synergistischer Effekt konnte auch bei der Verwendung von Cer mit Kobalt und Bromid festgestellt werden. Es wird für dieses System ein analoger trizyklischer Ablauf postuliert [37].

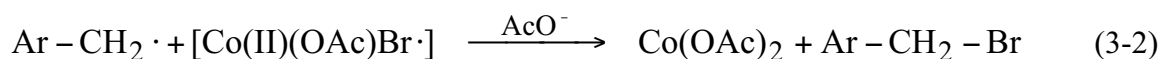
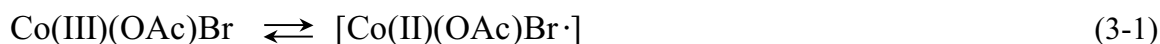
Die Reaktivität des Katalysators hängt u.a. von folgenden Faktoren ab:

- dem Verhältnis Bromid : Metall [29, 31];
- dem Verhältnis der Metalle untereinander [16, 29];
- der gesamten Konzentration des Katalysators [31].

### 3.2.4 Die Bildung von Benzylbromid und deren Einfluss auf die Reaktivität des Katalysators

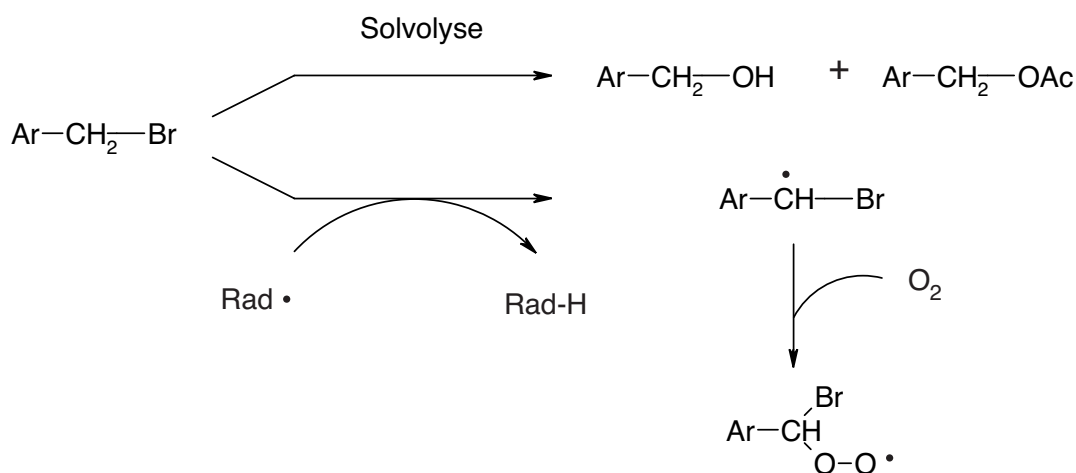
Bei der Oxidation von Toluol, 4-Chlortoluol oder *p*-Xylen mit dem *Amoco*-Katalysator konnte die Bildung von Benzylbromiden festgestellt werden. Es zeigte sich, dass im Verlauf der Reaktion üblicherweise der grösste Teil des anorganischen Bromids als Benzylbromid gebunden wird [37]. Das im Benzylbromid gebundene Brom ist inaktiv, weil es nicht als Radikaltransferreagens dienen kann. Es muss aus dem Benzylbromid freigesetzt werden, damit es wieder in den Radikalkettenmechanismus eingreifen kann [64].

Es wurden verschiedene Reaktionswege für die Bildung des Benzylbromids vorgeschlagen. Als wahrscheinlich wurde auf Grund theoretischer Überlegungen und experimenteller Befunde die Bildung über einen Brom-Komplex nach *Gleichung (3-1)* und *(3-2)* vorgeschlagen [65].



Die Freisetzung von Bromid aus Benzylbromid kann über zwei mögliche Reaktionswege erfolgen (*Schema 3.2-5*). Die **Solvolyse** von Benzylbromid wurde untersucht, wobei man folgendes feststellen konnte:

- Die Solvolyse läuft in reiner Essigsäure praktisch nicht ab.
- In Anwesenheit von Wasser verläuft die Solvolyse in Abhängigkeit des Wassergehalts in der Essigsäure und der Reaktionstemperatur schnell. Dabei wird zuerst Benzylalkohol gebildet, der anschliessend verestert wird [38].
- In Anwesenheit von Co(II)-acetat verläuft die Solvolyse schnell, und es wird dabei Benzylacetat gebildet [66].



**Schema 3.2-5**      *Reaktionsmöglichkeit des Benzylbromids.*

Benzylbromide können aber auch über eine **Wasserstoffabstraktion** weiterreagieren (*Schema 3.2-5*). *Metelski et al.* [66] konnten mit kinetischen Untersuchungen zeigen, dass Benzylbromid reaktiver gegenüber dem Benzylperoxyradikal  $\text{Ar-CH}_2\text{-O-O}\cdot$  ist als Toluol (*Tabelle 3.2-4*). Dies ist auf den stabilisierenden Einfluss des Bromsubstituenten in  $\alpha$ -Position auf das Benzylradikal zurückzuführen. Die Autoren [66] postulieren auch die direkte Bildung des Aldehyds aus dem Peroxyradikal (*Schema 3.2.2*, Seite 18).

In der gleichen Arbeit [66] konnte mit Hilfe einer Massenbilanz über das freie anorganische Bromid und das organisch gebundene Benzylbromid gezeigt werden, dass vor allem gegen Ende der Reaktion Brom in einer weiteren, nicht quantifizierten Form vorliegen muss. Es wird vermutet, dass sich bei der Reaktion auch molekulares Brom bilden kann. Die Konzentration an molekularem Brom in der Lösung kann aber nur sehr klein sein, weil die für die Anwesenheit von Brom typische Ringbromierung kaum beobachtet werden kann. Ein Grund für die tiefe Konzentration an molekularem Brom in der Lösung könnte sein, dass das Brom laufend mit der Luft ausgetrieben wird, welche bei einer Flüssigphasenoxidation von Methylaromaten üblicherweise durch die Lösung geleitet wird.

**Tabelle 3.2-4** *Relative Reaktionsgeschwindigkeiten der Wasserstoffabstraktion in benzyli-scher Position durch das eigene benzyli-sche Peroxylradikal bei 80 °C [66].*

Edukt	rel. Geschwindigkeit
Toluen	1
Benzylbromid	22
Benzylalkohol	85
Benzaldehyd	29000

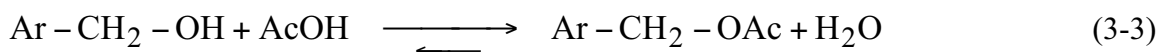
Die Konsequenz aus diesen Überlegungen ist für den Reaktionsverlauf evident. Die **Zusammensetzung** des Katalysators **ändert sich mit fortschreitendem Umsatz**, und die Aktivität des Katalysators nimmt ab, weil weniger freies Bromid zur Verfügung steht. Bei der Abnahme der Bromidkonzentration gewinnen parallel ablaufende Reaktionswege der Co(III)- und Mn(III)-Komplexe gegen Ende der Reaktion an Bedeutung. Sie können die Formylgruppe direkt zur Carboxylgruppe oxidieren und können die Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren begünstigen [67].

### 3.2.5 Die Bildung von Acetaten und ihre Weiterreaktion

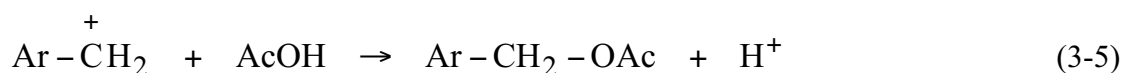
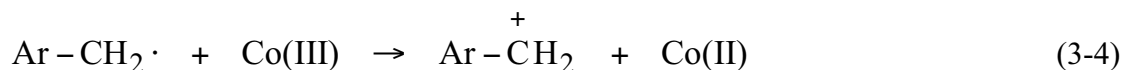
Als gängiges Lösungsmittel für die Luftoxidation mit dem *Amoco*-Katalysator hat sich die Essigsäure bewährt. Laut *Partenheimer* ist die Essigsäure aus mehreren Gründen ein ideales Lösungsmittel [29]:

- Die Metallsalze, Aldehyde, Alkohole und Acetate, aber auch die Alkylaromaten, lösen sich gut bis ausgezeichnet in Essigsäure. Die Metalle können Acetatkomplexe bilden, welche in Essigsäure stabil sind, und Acetat als schwacher Ligand kann durch andere Liganden wie Bromide oder Hydroxide ausgetauscht werden. Somit kann die Oxidation in einer homogenen Phase ablaufen.
- Essigsäure ist im Gegensatz zu höheren Fettsäuren, die ebenfalls als Lösungsmittel in Frage kämen, bei den üblichen Reaktionsbedingungen relativ inert gegenüber einer Decarboxylierung unter Bildung von Methylradikalen. Höhere Fettsäuren werden oxidativ zu Methylacetat, CO<sub>2</sub> sowie teilweise zu CO abgebaut.
- Essigsäure ist eine unbedenkliche Chemikalie und sie ist einfach zu handhaben.
- Essigsäure ist eine relativ billige Chemikalie und wird in grossen Mengen verwendet (USA 1993 1.7 · 10<sup>9</sup> kg [68]).

Bei einer Oxidation von Methylaromaten in Essigsäure werden daher auch Acetate gebildet. Benzylacetate **14a** entstehen durch die Veresterung von Benzylalkoholen **7** mit Essigsäure nach der *Gleichung (3-3)*, wobei das Gleichgewicht der Reaktion bei Verwendung von Essigsäure auf der Seite des Benzylacetats **14a** liegt.



Benzylacetate **14a** können aber auch direkt aus dem Benzylradikal durch eine Oxidation mit einem Kobalt(III)-Komplex und durch eine anschliessende Acetoxylierung mit Essigsäure nach den *Gleichungen (3-4) und (3-5)* gebildet werden. Dieser Reaktionsweg wird dann insbesondere eine Rolle spielen, wenn die stationäre Konzentration an Kobalt(III)-Komplexen gross ist [31].



Die Menge der gebildeten Acetate während der Oxidation von Methylaromaten hängt von den gewählten Reaktionsbedingungen ab. Die Reaktion des Benzylradikals mit Sauerstoff erfolgt nahezu diffusionskontrolliert und ist eigentlich der dominierende Reaktionspfad in Anwesenheit von genügend gelöstem Sauerstoff in der Lösung. Ist jedoch das Angebot an Sauerstoff zu klein, können auch konkurrierende Reaktionswege, wie beispielsweise die Oxidation der Benzylradikale (**c**) oder eine radikalische Substitution (**a**) nach *Schema 3.1-3* (Seite 11), wichtig werden.

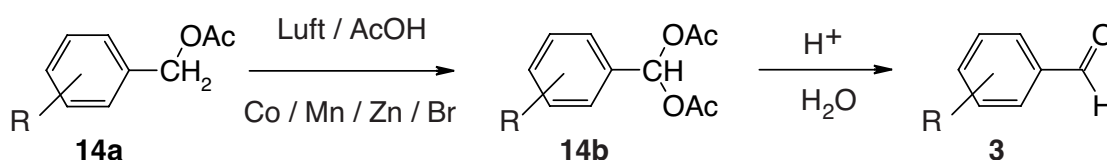
*Chalk et al.* [44] untersuchten den Einfluss verschiedener Reaktionsparameter auf die Bildung von Benzylacetaten **14a**. Sie stellten bei der Oxidation von *p*-Methoxytoluen (**44**) fest, dass die Temperatur oder Rührgeschwindigkeit die Bildung des Acetats **44a** beeinflussen. Hohe Temperaturen und eine niedrige Rührgeschwindigkeit wirkten sich positiv auf die Acetat-Bildung aus, weil dadurch die Konzentration des gelösten Sauerstoffs erniedrigt wird. Sie stellten auch fest, dass die Ausbeute an Acetaten in Anwesenheit von Essigsäureanhydrid erhöht wird (*Tabelle 3.2-5*). Essigsäureanhydrid reagiert mit dem bei der Oxidation gebildeten Wasser, sodass die säurekatalysierte Hydrolyse des Acetats wegfällt. Auch werden die möglicherweise intermediär gebildeten Benzylalkohole durch Essigsäureanhydrid besser acetyliert als durch reine Essigsäure, weil Säureanhydride gegenüber einem nukleophilen Angriff durch die Hydroxygruppe am Carbonylzentrum reaktiver sind.

**Tabelle 3.2-5** Einfluss des Essigsäureanhydrids bei Oxidation von **44** mit Luft und Co(II)/Br<sup>-</sup> bei 50 °C in Essigsäure / Essigsäureanhydrid.

Anteil Essigsäureanhydrid [%]	Ausbeute <b>44a</b> [mol%]
0	0.3
40	8
60	10
80	20

Benzylacetate **14a** können weiter zu Benzaldehyd- **3** und Benzoesäure-Verbindungen **8** oxidiert werden, wie *Gerber et al.* [64] bei der Untersuchung von *p*-Methoxybenzylacetat **44a** zeigen konnten. Bei der Oxidation von **44a** beobachteten sie auch die Bildung von *p*-Methoxybenzylidendiacetat **44b**. Die Acetylierung eines Benzylalkohols **7** bietet also keinen vollständigen Schutz vor einer Weiteroxidation unter den mit dem *Amoco*-Katalysator üblichen Reaktionsbedingungen.

Die Entstehung des Benzylidendiacetats **14b** bei der Oxidation von **14a** wird aber bewusst für die Herstellung von geschützten Aldehyden eingesetzt. So wurde die Herstellung von verschiedenen *p*-substituierte Benzylidendiacetaten **14b** mit Luft und Co/Mn/Zn/Br in Essigsäure aus den entsprechenden Benzylacetaten **14a** publiziert [69] (*Schema 3-2.6*). Aus den Benzylidendiacetaten **14b** können dann durch eine einfache Hydrolyse die Benzaldehyd-Verbindungen **3** freigesetzt werden. Die Bildung von Diacetaten bei der Luftoxidation mit dem *Amoco*-Katalysator von Methylaromaten ist daher eine mögliche Schutzgruppenstrategie bei der selektiven Bildung von Aldehyden.



**Schema 3.2-6** Bildung des Benzaldehyds **3** über das Benzylidendiacetat **14b**.

Benzylidendiacetate **14b** können auch durch die säurekatalytische Reaktion von Essigsäureanhydrid mit Benzaldehyd-Verbindungen **3** [54, 70] oder durch eine Oxidation von Methylaromaten mit  $\text{CrO}_3$  in Essigsäure mit einer starken Säure hergestellt werden [71]. Gerade die stöchiometrische Oxidation mit Chromsalzen ist wegen deren Giftigkeit für die Produktion von grossen Mengen an Chemikalien nicht mehr opportun [72].

Bei der Untersuchung der selektiven Oxidation mit dem *Amoco*-Katalysator von *p*-Hydroxytoluen zur Benzaldehyd-Verbindung konnte *Wang* [19] feststellen, dass durch die Bildung des Diacetats die Ausbeute an geschütztem und ungeschütztem Aldehyd erheblich verbessert werden kann. Er konnte eine Ausbeute von ca. 70 % bei einem Umsatz von 80 - 100 % erreichen. Die Weiteroxidation des Diacetats kann zwar nicht vollständig verhindert werden, jedoch können die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, dass die Weiteroxidation langsamer verläuft als die Bildung und dass es so zu einer Akkumulierung des Diacetats kommt.

*Brüggemann* [18] konnte bei der selektiven Oxidation von *p*-Toluidin mit dem *Amoco*-Katalysator die Erfahrungen von *Wang* bestätigen. Allerdings erzielte er mit 40 mol% eine deutlich kleinere Ausbeute an Aldehyd in Form des Diacetats.

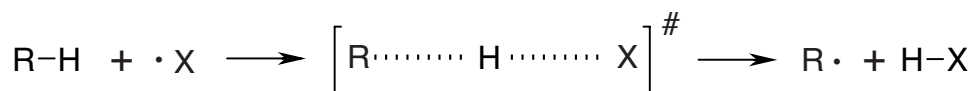
Die Bildung von Diacetaten während der Luftoxidation von Methylaromaten ist wünschenswert, und die bisher durchgeführten Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass die Selektivität bezüglich des Aldehyds verbessert werden kann, dass aber die Bildung des Diacetats keinen vollständigen Schutz vor einer Weiteroxidation bietet. Interessant ist es daher, dieses Schutzkonzept auf die Bildung von Dialdehyden anzuwenden (*Kapitel 6*, Seite 89).

### 3.2.6 Einfluss der Bindungsdissoziationsenergie auf die Selektivität

Bei der Oxidation von Methylaromaten zu Benzaldehyden handelt es sich um eine komplexe Folgereaktion mit mehreren geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritten. Für die selektive Herstellung von Benzaldehyden ist das Verhältnis der Geschwindigkeiten für die Bildung der Formylgruppe und deren Weiterreaktion entscheidend. Benzaldehyde werden dann mit guter Selektivität gewonnen, wenn die Bildung der Formylgruppe schneller abläuft als deren Weiteroxidation.

Es werden im Verlauf der Oxidation verschiedene Radikale gebildet, welche das Reaktionsgeschehen durch Wasserstoffabstraktion dominieren. Die Geschwindigkeit einer Wasserstoffabstraktion hängt sowohl von der Reaktivität des angreifenden Radikals als auch von der Bindungsstärke der zu spaltenden C-H-Bindungen ab. Die Homolyse der C<sub>α</sub>-H-Bindungen spielt dann beim Reaktionsablauf eine entscheidende Rolle, wenn die Bindung in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt gespalten wird. Da die nachfolgende Reaktion zwischen dem Radikal R• und Sauerstoff zum Peroxylradikal schneller und in vielen Fällen diffusionskontrolliert abläuft [51], darf die Annahme einer geschwindigkeitsbestimmenden Homolyse getroffen werden.

Nach der Theorie des Übergangszustands [73] entsteht bei dem Wasserstofftransfer ein Dreizentren-Übergangszustand (*Schema 3.2-7*), in welchem die Bindung des Wasserstoffs zum Kohlenstoff gelöst und die Bindung zum angreifenden Radikal gebildet wird. Meistens ist der Übergangszustand nicht symmetrisch. Die Asymmetrie des Übergangszustands hängt von sterischen Effekten, aber auch von der Reaktivität des beteiligten Radikals X• sowie des entstehenden Radikals R• ab. Bei den für die Luftoxidation wichtigen Brom- und Alkoxyradikalen konnte gezeigt werden, dass ein produktähnlicher Übergangszustand bei der Abstraktion eines Wasserstoffatoms existiert [74, 75] und somit die C<sub>α</sub>-H-Bindung bereits stark gelöst und das kohlenstoffzentrierte Radikal nahezu ausgebildet ist, bevor die X-H-Bindung entsteht.



**Schema 3.2-7** Dreizentren-Übergangszustand bei der Wasserstoffabstraktion.

Aus diesen Überlegungen und dem *Hammond*-Postulat [76] lässt sich schliessen, dass die Stabilität des gebildeten Radikals R• den Energieinhalt des Übergangszustandes ÜZ<sup>#</sup> bestimmt. Alle Nachbargruppeneffekte, welche das Radikal R• stabilisieren, tragen zu einer Erniedrigung der Aktivierungsenergie bei.

$$k = A \exp\left(\frac{-E_A}{R T}\right) \quad (3-6)$$

Nach der *Gleichung (3-6)* von *Arrhenius* hängt die Reaktionsgeschwindigkeit von der Höhe der Aktivierungsenergie ab. Als Konsequenz daraus verläuft die Wasserstoffabstraktion durch ein Brom- oder Alkoxyradikal umso schneller, je stabiler das gebildete Radikal  $\mathbf{R}\cdot$  ist.

Das Radikal  $\mathbf{R}\cdot$  wird beispielsweise durch Substituenten stabilisiert, welche Donor- resp. Akzeptororbitale ( $p$ -,  $\pi$ -,  $\sigma$ -,  $n$ -Orbitale) in  $\alpha$ -Stellung zum Radikalzentrum aufweisen, indem diese Orbitale mit dem halbgefüllten Radikalorbital in Wechselwirkung treten [77]. So stabilisiert das  $\pi$ -System eines Aromaten durch Delokalisation des ungepaarten Elektrons auf das  $\pi$ -System oder eine Methylgruppe durch die Hyperkonjugation ein Radikal in benzyllischer Position. Diese beiden Effekte sind für die Reihenfolge der Bildungsenthalpie  $\Delta_f H$  der Radikale **Phenyl** > **Benzyl** > **Benzoyl** und **Benzyl** > **Benzylmethyl** verantwortlich (*Tabelle 3.2-6*).

**Tabelle 3.2-6** Bindungsdissoziationsenergien  $D_{298}^\circ$  und Standardbildungsenthalpien  $\Delta_f H_{298}^\circ$  der freien Radikale einiger ausgewählter Verbindungen [78].

Radikale $\mathbf{R}\cdot$	$D_{298}^\circ(\mathbf{R}-\mathbf{H})$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta_f H_{298}^\circ(\text{Radikal})$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]
$\cdot\text{CH}_3$	438.9 ± 0.4	146.4 ± 0.4
$\cdot\text{C}_2\text{H}_5$	423.0 ± 1.6	120.9 ± 1.6
$\cdot\text{C}_6\text{H}_5$	473.1 ± 3.0	338 ± 3
$\cdot\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	375.7 ± 1.7	208.0 ± 2.5
$\cdot\text{CO-C}_6\text{H}_5$	363 ± 4.0	123.0 ± 9.6
$\cdot\text{O-C}_6\text{H}_5$	361.9 ± 8.0	47.7
$\text{CH}_3\text{-}\dot{\text{C}}\text{H-C}_6\text{H}_5$	357.0 ± 6.3	169.0

Neben dieser Betrachtungsweise kann auch die Reaktivität verschieden aktivierter Kohlenstoffzentren und somit die Selektivität mit Hilfe der Bindungsdissoziationsenergie (BDE) der C-H-Bindung abgeschätzt werden. Nach dem Prinzip von *Bell, Evans* und *Polany* [79, 80] ist die Aktivierungsenergie umso kleiner, je exergonischer die Reaktion ist. Anhand von linearen Freie-Energie-Beziehungen konnten *Polany* und *Evans* und später auch *Semenov* [53] diese Abhängigkeit zeigen.

Die Reaktionsenergie der Wasserstoffabstraktion kann in guter Näherung aus den Bindungsdissoziationsenergien der C-H- und der X-H-Bindung nach *Gleichung (3-7)* berechnet werden.

$$\text{BDE}(\text{X-H}) - \text{BDE}(\text{C}_\alpha\text{-H}) = -\Delta H_{\text{R}} \quad (3-7)$$

Bei der Abstraktion eines Wasserstoffatoms durch ein bestimmtes Radikal  $X\cdot$  hängt die Reaktionsenergie nur von den unterschiedlichen Bindungsenergien der C-H-Bindungen ab. Bei schwach gebundenen Wasserstoffatomen ist die Reaktion exothermer im Vergleich zu stark gebundenen Wasserstoffatomen und verläuft gemäss dem Prinzip von *Bell, Evans* und *Polany* [79, 80] auch schneller.

Die Selektivität der Reaktion mit dem *Amoco*-Katalysator ist nach *Partenheimer* [29] demnach darauf zurückzuführen, dass das Bromradikal und die sauerstoffzentrierten anderen Radikale bevorzugt das am schwächsten gebundene Wasserstoffatom abstrahieren. Das heisst, die Selektivität der Reaktion ist massgeblich von der Bindungsdissoziationsenergie BDE der C-H-Bindung abhängig. So können Alkylaromaten selektiv in einem Gemisch mit aliphatischen Kohlewasserstoffen oxidiert werden. Bei Methylaromaten wird in der Seitenkette und nicht am aromatischen Ring ein Wasserstoffatom abstrahiert. Ethylbenzenderivate werden vorwiegend in der  $\alpha$ -Position zu Ketonen oxidiert und nicht in der  $\beta$ -Position zu Aldehyden, weil durch einen mesomeren Effekt die benzylständige Position aktiviert und die Bindungsenergie der C-H-Bindung dadurch tiefer ist. Es ist zudem möglich, in einem Gemisch von aktivierten und nicht aktivierten Aromaten nur den aktivierten zu oxidieren. So wird beispielsweise hauptsächlich *p*-Methoxytoluen in Anwesenheit von *p*-Nitrotoluen oxidiert (*Tabelle 3.2-7*).

**Tabelle 3.2-7** Absolute Reaktivität ( $k_{br}$ ) einiger ringsubstituierter Toluene gegenüber dem *t*-Butylperoxyradikal bei 30 °C [81].

Substrat	$k_{br}$ pro $\alpha$ -H [ $l\ mol^{-1}\ s^{-1}$ ]
4-CH <sub>3</sub> O	0.083
4-CH <sub>3</sub>	0.056
4-H	0.031
3-Cl	0.0185
4-NO <sub>2</sub>	0.0145
3-NO <sub>2</sub>	0.0105

Sowohl ein Vergleich der Radikalstabilität als auch der Bindungsdissoziationsenergie zeigt also, dass **Formylgruppen** wesentlich **reaktiver** als aromatische **Methylgruppen** gegenüber einer Wasserstoffabstraktion sind.

*Howard* [51] hat in einem Übersichtsartikel die absolute Reaktionsgeschwindigkeit einiger  $\alpha$ -substituierter Toluene gegenüber ihren eigenen Peroxyradikalen sowie gegenüber dem *t*-Butylperoxyradikal aufgelistet (*Tabelle 3.2-8*). In einer anderen Arbeit zeigten *Korcek et al.* [82], dass eine lineare Beziehung zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit der Wasserstoffabstraktion durch Peroxyradikale und der Bindungsdissoziationsenergie existiert.



Diese Arbeiten stützen die theoretischen Überlegungen zur Reaktivität verschieden aktivierter Kohlenstoffzentren in  $\alpha$ -Position zum aromatischen  $\pi$ -System. Basierend darauf kann allgemein eine Reaktivitätsreihe für die Wasserstoffabstraktion in benzyli-scher Position durch ein Radikal aufgestellt werden:



**Tabelle 3.2-8** Absolute Reaktivität einiger  $\alpha$ -substituierter Toluene gegenüber den eigenen benzyli-schen Peroxylradikalen ( $k_{rr}$ ) und gegenüber dem *t*-Butylperoxylradikal ( $k_{br}$ ) bei 30 °C [51].

Substrat	$k_{rr}$ pro $\alpha$ -H [l mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	$k_{br}$ pro $\alpha$ -H [l mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]
Toluen	0.08	0.009
Benzylbromid	0.6	0.006
Benzylalkohol	2.4	0.065
Benzylacetat	2.3	0.0075
Benzaldehyd	33000	0.85
Ethylbenzen	0.65	0.1

Als Konsequenz daraus ist die selektive Bildung von aromatischen Aldehyden problematisch, falls die Wasserstoffabstraktion tatsächlich in einem geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt erfolgt. Die Benzaldehyde reagieren in diesem Fall schneller weiter als sie gebildet werden. Die Zusammenstellung der Ausbeuten an verschiedenen Monoaldehyden, welche durch eine Seitenkettenoxidation von Methylaromaten synthetisiert wurden, unterstützen diese Überlegungen (Tabelle 3.2-1, Seite 14).

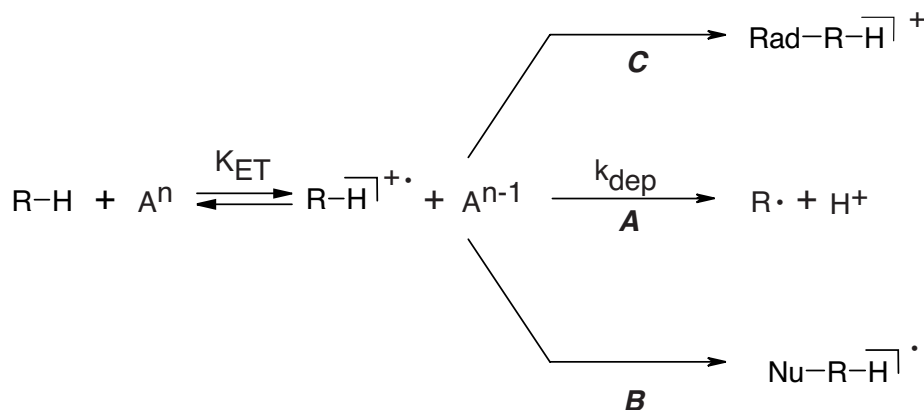
Bei der Synthese von aromatischen Dialdehyden wird durch die intramolekulare Konkurrenz der verschieden aktivierten benzyli-schen Kohlenstoffzentren im Molekül die Selektivität zusätzlich vermindert. Es ist daher zu erwarten, dass bei einem Monoaldehyd, der aus einem mehrfach methylierten Aromaten entstanden ist, bei der Luftoxidation mit einem *Amoco*-Katalysator bevorzugt die Formylgruppe anstelle der Methylgruppe angegriffen wird und sich so Benzoesäureverbindungen anstatt des gewünschten Dialdehyds bilden. *Cavalieri d'Oro et al.* [40] konnten bei der Oxidation von *p*-Xylen dieses Selektivitätsproblem auch klar aufzeigen (Kapitel 3.2.1, Seite 15).

Es wurde daher anhand von Experimenten mit deuterierten Verbindungen abgeklärt, ob die Annahme zutrifft, dass bei der Luftoxidation mit einem *Amoco*-Katalysator die Wasserstoffabstraktion in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt erfolgt, welcher zudem selektivitätsbestimmend ist (Kapitel 5.5, Seite 79).

### 3.3 Oxidation über Elektronentransfer

#### 3.3.1 Allgemeine Aspekte des Elektronentransfers

Neben der radikalisch induzierten Bildung können die Benzylradikale auch in einer zweistufigen Reaktion durch Elektronentransfer mit anschliessender Deprotonierung des Radikalkations gebildet werden (*Kapitel 3.1*, Seite 10). Wie die Bindungsdissoziationsenergie (BDE) bei der homolytischen Bindungsspaltung stellen die Oxidations- oder Ionisierungspotentiale (IP) bei der oxidativen Erzeugung von Radikalkationen eine wichtige Kenngrösse dar. Für die Selektivität der Oxidation, welche über einen Elektronentransfer induziert wird, ist die Bildung des reaktiven Radikalkations  $\mathbf{R}\text{-H}^{\bullet+}$  und dessen Weiterreaktion entscheidend. Neben der gewünschten Deprotonierung zum Benzylradikal  $\mathbf{R}\cdot$  (*A*) (*Schema 3.3-1*) kann das Radikalkation aber auch über konkurrierende Reaktionswege (*B*) und (*C*) reagieren (*Kapitel 3.3.3.3*, Seite 44).



**Schema 3.3-1** Bildung und mögliche Weiterreaktionen des Radikalkations.

Der Elektronentransfer (ET) in Lösung vom Donor  $\mathbf{R}\text{-H}$  auf den Akzeptor  $\mathbf{A}^n$  ist eine Gleichgewichtsreaktion. Die Lage des Gleichgewichts  $K_{\text{ET}}$  ist von der Differenz der Redoxpotentiale des Donors und Akzeptors nach den *Gleichungen (3-8)* und *(3-9)* abhängig.

$$\Delta G = -nF \left[ E^\circ \left( \text{A}^n / \text{A}^{n-1} \right) - E^\circ \left( \text{RH} / \text{RH}^{\bullet+} \right) \right] \quad (3-8)$$

$$K_{\text{ET}} = \exp \left( \frac{-\Delta G}{RT} \right) \quad (3-9)$$

Bei einem Elektronentransfer ohne gleichzeitige Übertragung eines oder mehrerer Liganden vom Oxidationsmittel  $\mathbf{A}^n$  auf den Donor  $\mathbf{R-H}$  handelt es sich um einen sog. „*outer-sphere-mechanism*“. In diesem Fall darf das Redoxpotential des Akzeptors  $\mathbf{A}^n$  unabhängig vom Donor als konstant betrachtet werden. Für die Bildung des Radikalkations  $\mathbf{R-H}^{+\bullet}$  ist dann in guter Näherung das Redoxpotential des Donors  $\mathbf{R-H}$  die entscheidende Reaktionsgrösse. Bei kleinem Redoxpotential des Donors  $\mathbf{R-H}$  wird dieser leicht oxidiert und das Gleichgewicht des Elektronentransfers ist stark auf der Seite des Radikalkations  $\mathbf{R-H}^{+\bullet}$ . Bei einer Konkurrenzreaktion verschiedener Donoren wird daher vor allem derjenige mit dem tiefsten Oxidationspotential bevorzugt angegriffen.

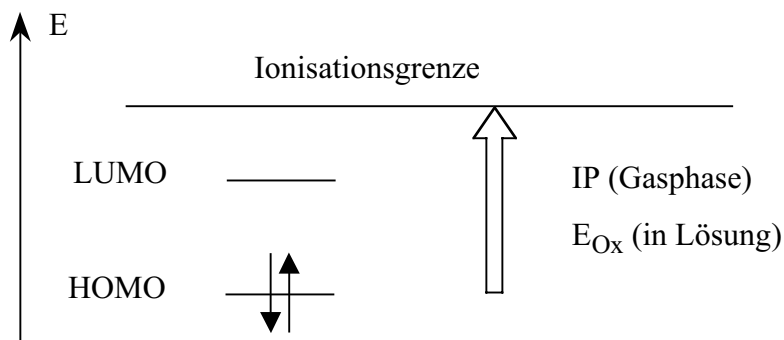
Die Bestimmung von Oxidationspotentialen organischer Donoren ist aber nicht einfach, weil die gebildeten Radikalkationen  $\mathbf{R-H}^{+\bullet}$  reaktive Zwischenprodukte sind und durch eine rasche Folgereaktion weiterreagieren. Dabei stellt sich kein Gleichgewicht ein, was jedoch eine notwendige Voraussetzung für die Bestimmung des Oxidationspotentials wäre. Als Näherung dienen anodische Peakpotentiale, welche mit zyklischer Voltammetrie bestimmt werden können. Bei substituierten Aromaten konnte eine Korrelation zwischen dem Halbstufenpotential und dem Oxidationspotential als auch dem vertikalen Ionisationspotential gefunden werden [24, 83, 84].

Ein weiterführender Ansatz ist die Abschätzung des Oxidationspotentials durch die Bestimmung des Ionisationspotentials in der Gasphase. Unter Berücksichtigung der Solvatation des Donors  $\mathbf{R-H}$  und des Radikalkations  $\mathbf{R-H}^{+\bullet}$  sowie des Ionisationspotential der Normalwasserstoffelektrode  $\mathbf{IP}_{\text{NHE}}$  kann aus dem Ionisationspotential  $\mathbf{IP}$  das Oxidationspotential nach der *Gleichung (3-10)* abgeschätzt werden [23].

$$-nFE^\circ(\mathbf{R-H}^{+\bullet}) = \mathbf{IP} - \Delta E_{\text{solv}}(\mathbf{RH}) - \Delta E_{\text{solv}}(\mathbf{RH}^{+\bullet}) - \mathbf{IP}_{\text{NHE}} \quad (3-10)$$

Sind keine experimentellen Daten für das Ionisationspotential  $\mathbf{IP}$  vorhanden, kann nach dem *Koopmans*-Theorem aus der Energie des HOMOs das Ionisationspotential nach der *Gleichung (3-11)* abgeschätzt werden [85] (*Schema 3.3-2*). Das Theorem hat seine Gültigkeit für die Ionisation aus einem gefüllten Orbital, jedoch nicht aus einem SOMO. *Martson et al.* [86] demonstrieren die gute Korrelation zwischen experimentell ermittelten Ionisationspotentialen und berechneten Energien der HOMOs.

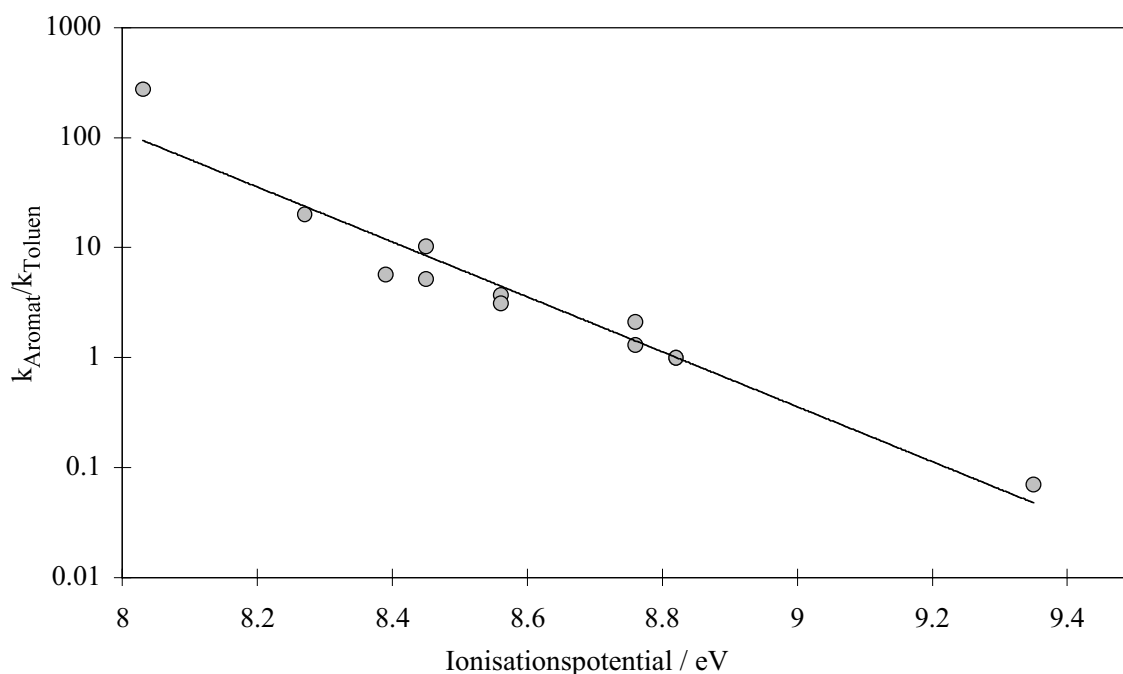
$$E_{\text{HOMO}} \approx -\mathbf{IP} \quad (3-11)$$



**Schema 3.3-2** Vereinfachte Darstellung des Ionisationspotentials nach [23].

Es ist daher möglich, aufgrund der Berechnung des HOMOs die Reaktivität unterschiedlicher Donoren **R-H** gegenüber einem definierten Akzeptor, wie beispielsweise einem Metallkation, abzuschätzen.

Die Bedeutung des Ionisationspotentials für die Reaktivität bei der Oxidation über einen Elektronentransfermechanismus konnten *Heiba et al.* [87] bei der Oxidation von Aromaten mit unterschiedlichen Ionisationspotentialen zeigen. In der *Graphik 3.3-1* ist die Abhängigkeit der relativen Reaktionsgeschwindigkeit verschiedener Aromaten im Vergleich zu Toluol ( $k = 1$ ) bei der Oxidation mit Co(III) in Essigsäure dargestellt. Die Oxidation mit Co(III) wird durch einen Elektronentransfer eingeleitet.



**Graphik 3.3-1** Einfluss des Ionisationspotentials auf die Geschwindigkeit der Oxidation verschiedener Aromaten mit Co(III) in Essigsäure, im Vergleich zur Oxidation von Toluol.

Der gleiche Einfluss des Ionisationspotentials kann auch bei der Reaktion des Sulfat-Radikalanions  $\text{SO}_4^{\cdot-}$  mit verschiedenen substituierten Aromaten (*Tabelle 3.3-1*) festgestellt werden. Elektronenziehende Substituenten reduzieren die Elektronendichte im aromatischen  $\pi$ -System, wodurch sich das Ionisationspotential erhöht und die Reaktionsgeschwindigkeit erniedrigt.

**Tabelle 3.3-1** Einfluss des Ionisationspotentials nach [88] auf die Geschwindigkeitskonstante ( $k_p$ ) substituierter Aromaten mit Sulfat-Radikalanionen.

Aromat	Ionisationspotential [eV] <sup>a)</sup>	$k_r$ [ $10^9 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ]	Ref.
Anisol	$8.38 \pm 0.15$	4.9	[89]
Acetanilid	$8.46 \pm 0.10$	3.6	[90]
Toluen	$8.90 \pm 0.10$	3.1	[89]
Acetophenon	$9.37 \pm 0.15$	1.8	[89]
Benzoessäure	$9.47 \pm 0.05$	0.54	[91]
Benzaldehyd	$9.65 \pm 0.15$	0.71	[89]
Benzonitril	$9.75 \pm 0.30$	0.12	[89]
Nitrobenzen	$9.97 \pm 0.30$	< 0.001	[89]

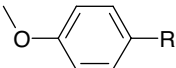
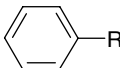
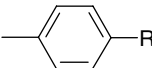
<sup>a)</sup> Die vertikalen Ionisationspotentiale wurden mit Photoelektronenspektroskopie (PES) ermittelt. Die Ionisationspotentiale sind gemittelte Werte aus verschiedenen Publikationen.

Auf Grund der Ionisationspotentiale (*Tabelle 3.3-2*) und den vorgestellten experimentellen Daten sollte bei einem geschwindigkeitsbestimmenden Elektronentransfer aus dem  $\pi$ -System bei der Oxidation von substituierten Aromaten die Reaktivität folgendermassen von der Substitution abhängen:



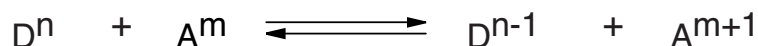
Als Konsequenz daraus sollten im Vergleich zu der radikalinduzierten Oxidation bei einem geschwindigkeitsbestimmenden Elektronentransfer die Monoaldehyde aus einfach methylierten Aromaten in einer besseren Ausbeute erhalten werden, weil die formylierten Aromaten weniger reaktiv sind gegenüber einem Elektronentransfer als die methylierten und die hydroxymethylierten Aromaten (*Tabelle 3.3-6*, Seite 43).

**Tabelle 3.3-2** Erstes vertikales Ionisationspotential verschiedener Aromaten nach [88].

Substituent			
	[eV]	[eV]	[eV]
-H	8.38	9.25	8.89
-CH <sub>3</sub>	8.18	8.90	8.43
-CH <sub>2</sub> OH	—	9.17	—
-CHO	8.87	9.65	9.34
-COOH	9.0	9.47	9.0

### 3.3.2 Einleitung des Elektronentransfers

Die Übertragung eines Elektrons von einem Donor  $D^n$  auf einen Akzeptor  $A^m$  (Schema 3.3-3) kann durch verschiedene Massnahmen eingeleitet werden.

**Schema 3.3-3** Elektronentransfer von einem Donor auf einen Akzeptor.

#### – Photochemische Oxidation

In Lösung wird der methylierte Aromat mit einem Photosensitivator versetzt und durch eine starke Photolampe mit Sauerstoff zum Aldehyd oxidiert [92]. Als Photosensitivatoren kommen Stoffklassen wie beispielsweise 9,10-Dicyanoanthracene oder 1,4-Dicyanobenzen [93] zum Einsatz.

Die Ausbeute zu den Benzaldehyd-Derivaten ist gut bis sehr gut und eine Weiteroxidation kann entweder gefördert [94] oder verhindert [95] werden. Bei mehrfach methyliertem Benzen wird in der Regel nur eine Methyl-Gruppe oxidiert, die anderen bleiben unberührt. Dies ist auf die Erhöhung des Ionisationspotentials des aromatischen Systems durch die Formylgruppe zurückzuführen.

– **Elektrochemische Oxidation**

Die elektrochemische Oxidation erfolgt in einem inerten Lösungsmittel mit Luft oder unter anaeroben Bedingungen [96, 97]. Wird Essigsäure als Lösungsmittel verwendet, entstehen vor allem Acetate [98].

Industriell wird die elektrochemische Oxidation erfolgreich von der BASF eingesetzt. In einer sog. "*Paired Elektrosynthesis*" werden Phthalide und acetalgeschützte Aldehyde in Methanol hergestellt [99]. Allerdings scheint dieses Verfahren in einer für die Industrie interessanten Ausbeute vorerst auf monomethylierte Aromaten beschränkt zu sein [100, 101]. Indirekt lässt sich auch *t*-Butyltoluen zum entsprechenden Monoaldehyd mit einer schwefelsauren Mischung aus Mangansulfaten, Cer- und Silbersalzen mit einer Kapazität von 1000 t/Jahr herstellen [102].

– **Stöchiometrische Oxidation mit Metallen**

Als Elektronenakzeptoren dienen bei dieser Art der Oxidation Metallspezies wie Co(III), Ce(IV), Pb(IV), Cr(VI) oder Mn(III). Entscheidend für den Einsatz dieser Metalle ist, dass sie ein höheres Redoxpotential als das organische Substrat aufweisen [55]. Die Metallspezies wird stöchiometrisch unter Lufteinsatz oder anaerob eingesetzt und dabei reduziert [87]. Mit kalter schwefelsaurer Chrom(VI)-Lösung können beispielsweise Derivate des Terephthaldialdehyds (**24**) durch eine Hydrolyse des als Diacetat geschützten Reaktionsprodukts (*Schema 3.2-6*, Seite 25) in guter Ausbeute erhalten werden [103]. Für eine industrielle Anwendung ist aber ein Verfahren, bei welchem stöchiometrisch ein toxikologisch und ökotoxikologisch nicht unbedenkliches Schwermetall eingesetzt wird, heute kaum mehr vertretbar.

– **Metallkatalysierte Oxidation**

Neben diesen klassischen Methoden lässt sich der Elektronentransfer metallkatalysiert mit Hilfe von Peroxoverbindungen wie Natriumtetraborat [104-107] oder Persulfat [108-110] einleiten. Bei dieser Art Oxidation werden die Peroxoverbindungen durch einen Elektronentransfer vom Metall zersetzt. Anschliessend erfolgt die Oxidation durch die gebildeten Oxyradikale oder durch die oxidierte Metallspezies. Peroxoverbindungen können auch ohne Metallkatalyse organische Verbindungen oxidieren. Doch durch den Zusatz einer Metallspezies wird die Reaktion beschleunigt und oftmals selektiver.

Neben der Luftoxidation mit dem *Amoco*-Katalysator wurde für diese Arbeit auch die Oxidation mit Persulfat ausgewählt und näher untersucht. Entscheidend für die Wahl dieses Oxidationssystems war die Arbeit von *Maggioni et al.* [111], in welcher ein einfaches und äusserst selektives Verfahren für die Oxidation zu aromatischen Monoaldehyden vorgestellt wird. Die Entscheidung begünstigte zudem der Umstand, dass die Reaktion des primär gebildeten Sulfat-Radikalanions  $\text{SO}_4^{\cdot -}$  mit verschiedenen Substraten in der Literatur hinreichend beschrieben ist. Auch trug der Aspekt, dass Persulfat in der Industrie bereits in grossen Mengen in einem weiten Bereich als Oxidationsmittel eingesetzt wird, zur Entscheidung bei.

### 3.3.3 Oxidation mit Persulfat

#### 3.3.3.1 Persulfat als Oxidationsmittel

Das Persulfat-Ion ist eines der stärksten bekannten Oxidationsmittel in wässriger Lösung. Das Standardreduktionspotential für die *Reaktion* (3-12)



wird in der Literatur mit 2.08 V [112] angegeben. Für die Reduktion des Sulfat-Radikal-anions konnte auf Grund einer Gleichgewichtsreaktion mit dem Chlorid ein Redox-potential von  $E^\circ(\text{SO}_4^{\cdot-} / \text{SO}_4^{2-}) = 2.43 \pm 0.1$  V ermittelt werden [113, 114].

Das Persulfat wird als Na-, K- oder  $\text{NH}_4$ -Salz in der Industrie eingesetzt. Persulfate werden durch anodische Oxidation von Schwefelsäure oder  $\text{HSO}_4^-$ -Ionen vorzugsweise als  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  gewonnen. Durch eine anschließende Behandlung mit Natron- resp. Kalilauge erhält man die entsprechenden Alkalimetallsalze [115]. In einem neueren Verfahren wird für die Oxidation eine bordotierte Diamantelektrode eingesetzt [116].

Der weltweite Verbrauch von Persulfat wurde für 1989 auf 62'000 t geschätzt [117]. Durch verschiedene Recyclingverfahren wird aus sulfathaltigen Abwässern wieder Persulfat zurückgewonnen [118].

Persulfat ist ein vielseitig einsetzbares Oxidationsmittel [109]. Neben der Verwendung als Radikalstarter bei der radikalischen Polymerisation von ungesättigten Monomeren in wässrigem Medium wird es auch als Bleichmittel in der Textilindustrie eingesetzt [112]. In der Feinchemikalienproduktion wird es beispielsweise für die Oxidation von Olefinen, Alkoholen oder Aldehyden verwendet (*Tabelle 3.3-5*, Seite 40). Ausgewählte Verbindungen können durch die Radikalbildung mit Persulfat und anschließender Radikalrekombination dimerisiert werden. Persulfat in alkalischem Milieu wird in der *ELBS*-Reaktion für die Hydroxylierung von Phenolen [119], Heteroaromaten sowie von Anillinderivaten verwendet [120, 121].

Üblicherweise wird die Oxidation mit Persulfat in einem wässrigen Medium durchgeführt, damit die anorganischen Persulfate gelöst eingesetzt werden können. Durch die Herstellung von Triphenylalkylphosphoniunsalzen wird die Löslichkeit in nichtwässrigen polaren Lösungsmitteln erhöht, und die Persulfate können auch in einem Lösungsmittelgemisch mit wenig Wasser für die Oxidation eingesetzt werden. Mit diesem Oxidationsmittel kann beispielsweise *p*-Methoxybenzaldehyd (**47**) in einer Ausbeute von 95 % erhalten werden [122-124].

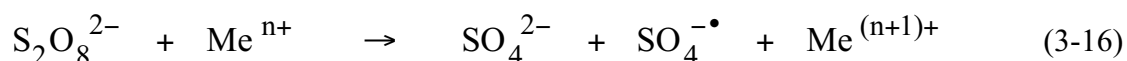
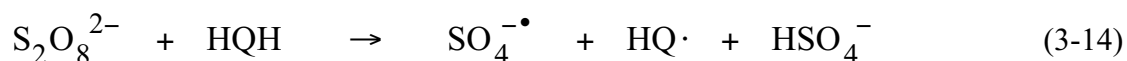
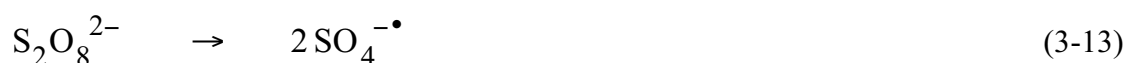


### 3.3.3.2 Reaktionsverlauf der Oxidation mit Persulfat

Der eigentliche Elektronenakzeptor ist das Sulfat-Radikalanion  $\text{SO}_4^{\cdot-}$  welches aus dem Persulfat gebildet wird. Laut einer fundierten theoretischen Analyse des allgemeinen Reaktionsablaufs durch *Kislenko et al.* [125, 126] kann auch für die Oxidation von Methylaromaten mit Persulfat eine klassische radikalische Kettenreaktion mit Initiierung, Propagierung und Terminierung postuliert werden. Da üblicherweise die Oxidation unter Sauerstoffausschluss durchgeführt wird, spielen in der Kettenfortpflanzung benzyliche Radikale  $\text{R}\cdot$  oder Metallionen und nicht sauerstoffzentrierte Radikale wie Alkoxy- oder Peroxyradikale die entscheidende Rolle.

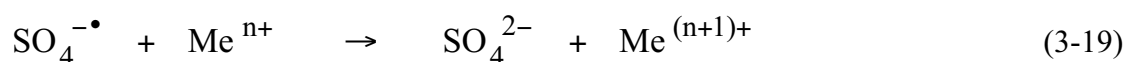
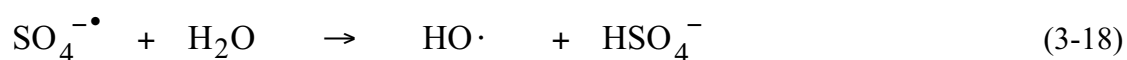
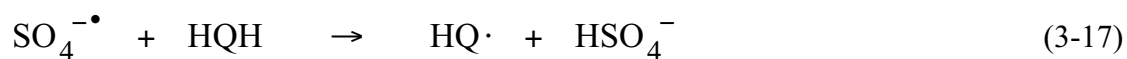
In den nachfolgenden Gleichungen bedeutet **HQH** ein neutrales Molekül,  $\text{HQ}\cdot$  das daraus intermediär gebildete Radikal und **Q** das oxidierte Produkt.

#### Initiierung



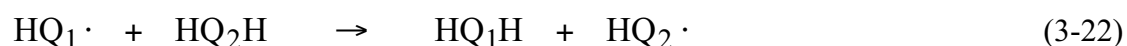
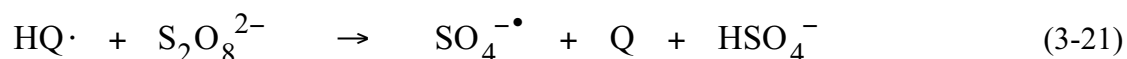
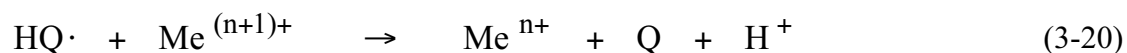
#### Propagierung

Bei der Propagierung könnte das Sulfat-Radikalanion entweder mit dem Substrat **HQH**, dem Wasser oder einer niedervalenten Metallspezies reagieren.

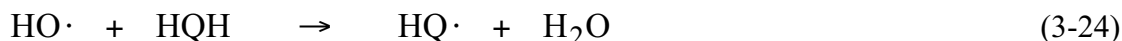
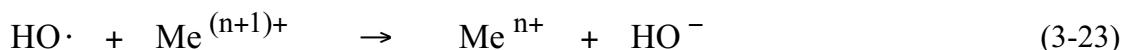


Diese intermediär gebildeten Radikale können dann wie folgt weiterreagieren:

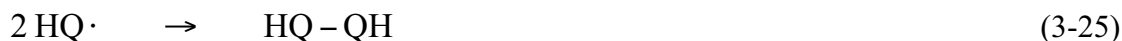
- Substratradikale:



- Hydroxylradikale:



### **Terminierung**



Von diesen theoretisch möglichen Reaktionsschritten können aber laut *Kislenko et al.* [126] einige vernachlässigt oder gar ausgeschlossen werden:

### **Initiierung**

Ein Vergleich einiger kinetischer Daten aus der Literatur zeigt, dass in Anwesenheit von Ionen der Nebengruppenmetalle wie beispielsweise  $\text{Cu}^+$  oder  $\text{Fe}^{2+}$  die thermische Spaltung (3-13) des Persulfats und die direkte Reaktion des Persulfat-Ions mit dem Substrat (3-14) vernachlässigt werden kann, denn:

- Die Aktivierungsenergie der katalysierten Reaktion (*Tabelle 3.3-3*) ist halb so gross wie bei der unkatalysierten Reaktion (*Tabelle 3.3-4*).
- Die experimentell ermittelten Geschwindigkeitsgesetze bei der Oxidation von organischen Verbindungen sind nullter Ordnung bezüglich des Substrats, meistens erster Ordnung bezüglich des Persulfats und gebrochener oder erster Ordnung bezüglich des Katalysators (*Tabelle 3.3-5*). Das Substrat spielt offensichtlich in keinem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt eine Rolle, sonst würde dies im Geschwindigkeitsgesetz seinen Niederschlag finden.

**Tabelle 3.3-3** *Kinetische Daten der metallkatalysierten Spaltung des Persulfat-Ions.*

Metall	T [°C]	$k_{\text{Kat}}$ [ $\text{l mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ ]	$E_A$ [ $\text{kJ mol}^{-1}$ ]	A [ $\text{s}^{-1}$ ]	Ref.
$\text{Cu}^+$	25	$1.2 \cdot 10^7$	43.1		[127, 128]
$\text{Cr}^{2+}$	25	$2.5 \cdot 10^4$			[127]
$\text{Fe}^{2+}$			50.7	$1.0 \cdot 10^{11}$	[128]
$\text{Ag}^+$			74.9	$6.2 \cdot 10^{11}$	[128]

**Tabelle 3.3-4** Kinetische Daten der unkatalysierten Spaltung des Persulfat-Ions .

pH	$k_0$		$k_1$		$k_2$		Ref.
	$E_A$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	A [s <sup>-1</sup> ]	$E_A$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	A [s <sup>-1</sup> ]	$E_A$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	A [s <sup>-1</sup> ]	
0.3	100.5						[128]
1.0	108.8						[128]
1.7	116.0						[128]
7	119 – 129						[128]
8	134.4						[128]
9.5	136.0						[128]
13	139.0						[128]
—			128.7	$7.0 \cdot 10^{14}$			[129]
1					105.3	$8.1 \cdot 10^{12}$	[129]
10					135.4	$6.1 \cdot 10^{15}$	[129]

$$\frac{d[\text{S}_2\text{O}_8^{2-}]}{dt} = k_0[\text{S}_2\text{O}_8^{2-}] \quad \text{mit } k_0 = k_1 + k_2[\text{H}^+]$$

### Propagierung

Sulfat-Radikalanionen reagieren mit Wasser. Dabei können auch Hydroxylradikale entstehen (3-18). Die Reaktion verläuft jedoch im Vergleich zu jener mit Aromaten (Tabelle 2.3-1, Seite 33) sehr langsam ( $k_{\text{Wasser}} = 660 \text{ s}^{-1}$  bei pH = 5 und 293 K) [130]. Daher hat die Bildung und die Reaktion der Hydroxylradikale eine untergeordnete Bedeutung im Reaktionsablauf.

Wie ESR-Studien gezeigt haben [131, 132], reagieren aromatische Verbindungen mit dem Sulfat-Radikalanion via einem Elektronentransfer zu einem Radikalkation und nicht durch eine Wasserstoffabstraktion direkt zum Benzylradikal. Einzig aliphatische Alkohole werden laut einer ESR-Studie [133] und kinetischen Experimenten [134] durch eine direkte Wasserstoffabstraktion unter Ausbildung der entsprechenden Alkoxyradikale oxidiert.

**Terminierung**

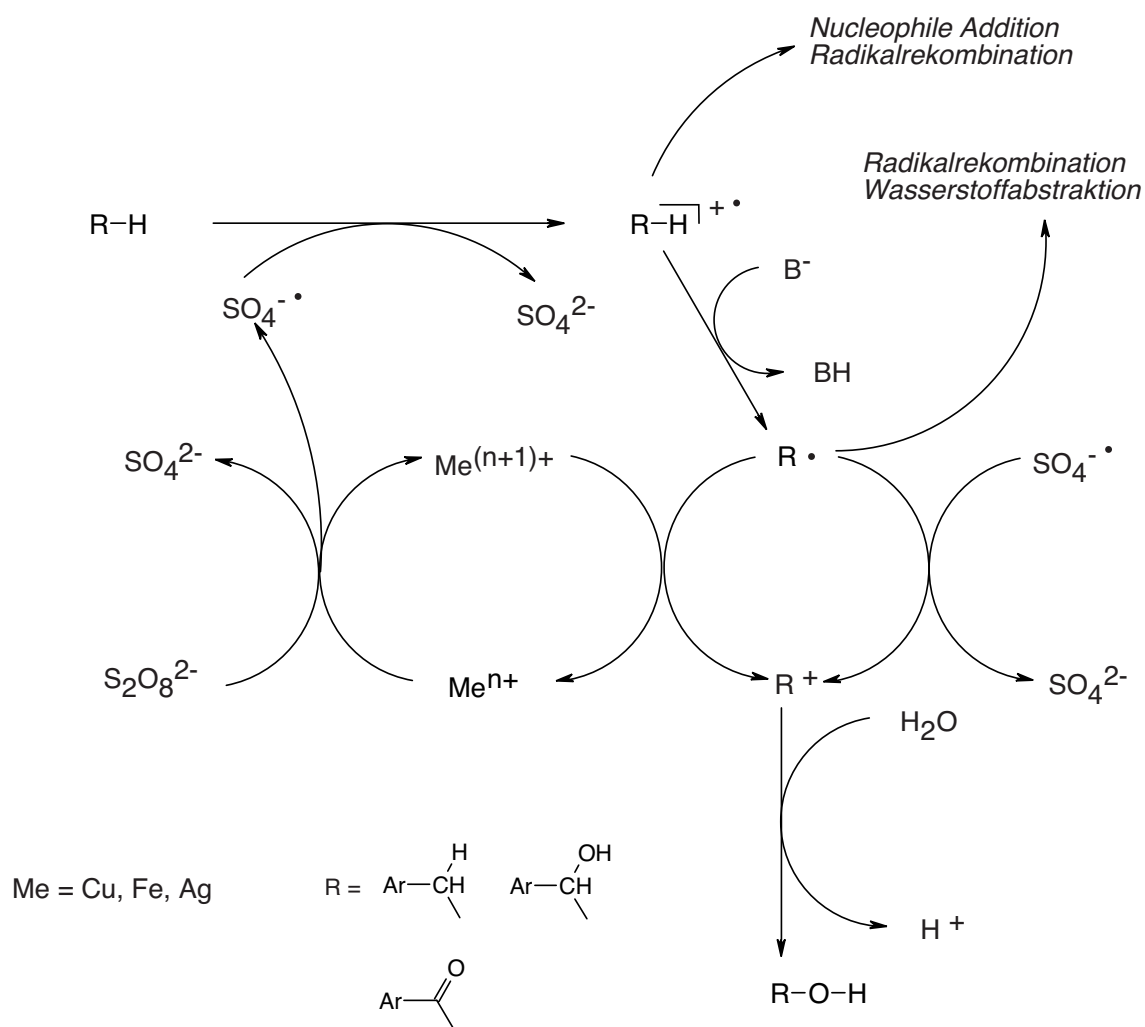
Die Radikalkette kann durch eine Rekombination zweier Radikale beendet werden. Daher ist auch mit Dimerisierungen der Aromaten (3-25) oder allenfalls in Anwesenheit von Hydroxylradikalen mit der Bildung von Phenolen zu rechnen (3-26).

**Tabelle 3.3-5** Kinetische Daten der Reaktion von organischen Verbindungen mit Persulfat .

Substrat	Katalysator	x	y	z	E <sub>A</sub> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	Ref.
α-Phenylethanol	—	1	0.5	—		[135]
α-Phenylethanol	Ag <sup>+</sup>	1	0	1	76	[126]
Acetaldehyd	Ag <sup>+</sup>	1	0	—	47.7	[136]
Aceton	Cu <sup>2+</sup>	1	-0.1	0.25	93.1	[137]
Benzaldehyd	Ag <sup>+</sup>	1	0	1	55.6	[138]
Benzylalkohol	Ag <sup>+</sup>	1	0	1	75.5	[139]
Bernsteinsäure	Cu <sup>2+</sup>	1	0	0.5	101	[140]
Cyclohexanon	Ag <sup>+</sup>	1	0	1		[126]
Dimethylsulfoxid	Ag <sup>+</sup>	1	0	1	63.6	[141]
Dimethylsulfoxid	Ag <sup>+</sup> + Cu <sup>2+</sup>	1	0	1 + 0.5	59.0	[141]
Dioxan	Ag <sup>+</sup>	1	0	1	71.7	[126]
Dioxan	Cu <sup>+</sup>	1	0	0.4		[126]
Ethanol	Cu <sup>+</sup>	1	0	0.5	72	[126]
Ethylenglykol	Ag <sup>+</sup>	1	0	1	57.7	[126]
Formamid	Ag <sup>+</sup>	1	0	1 + 0.5	65.3	[142]
Glycerin	Cu <sup>2+</sup>	1	0	0.5		[143]
Mannitol	Ag <sup>+</sup>	1	0	0.5	89.4	[126]
Milchsäure	Cu <sup>2+</sup>	1	0	0.5		[144]
Oxalat	Hg <sup>+</sup>	1	0	0.5 - 1		[128]
Propionaldehyd	Ag <sup>+</sup>	1	0	1	49.7	[126]
Toluen	Ag <sup>+</sup>	1	0	1	51.9	[145]

$$\frac{d[\text{Sub}]}{dt} = k_0 [\text{S}_2\text{O}_8^{2-}]^x [\text{Sub}]^y [\text{Katalysator}]^z$$

Verschiedene Autoren [108, 111, 128] haben für die Oxidation von Methylaromaten *einen allgemein akzeptierten Mechanismus* entwickelt (Schema 3.3-4).



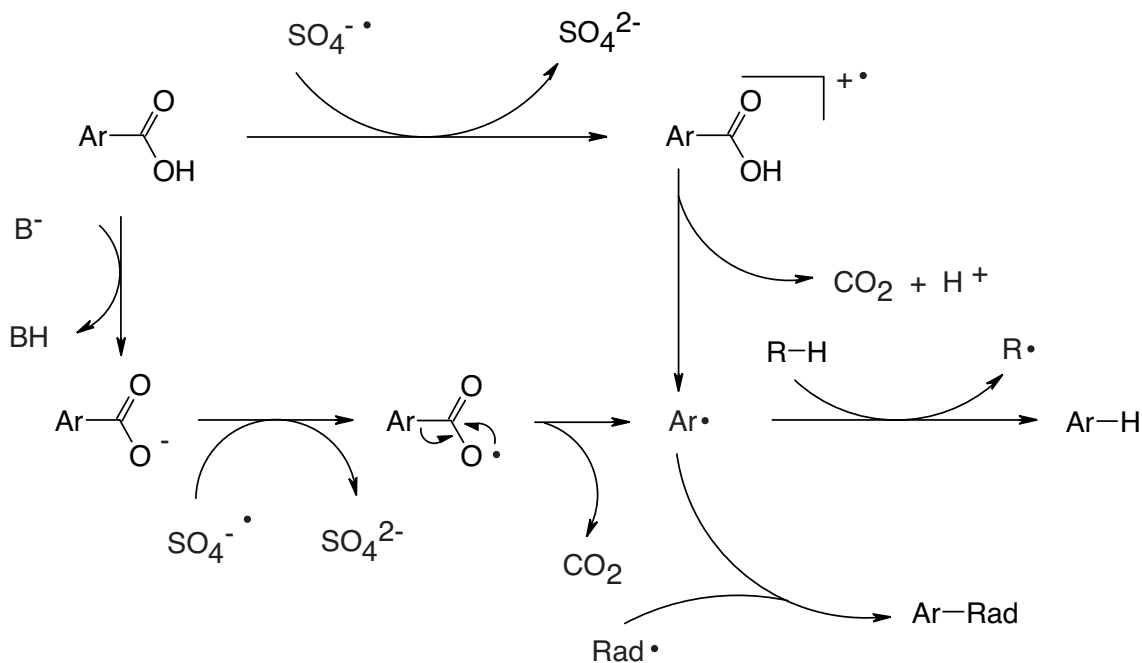
**Schema 3.3-4** Reaktionsablauf der Elektronentransferinduzierten Oxidation von Methylaromaten und von deren Oxidationsprodukten.

Das Persulfat-Ion wird durch ein Metallion  $\text{Me}^{n+}$  in ein Sulfat und ein Sulfat-Radikalanion  $\text{SO}_4^{\cdot-}$  gespalten. Dabei entsteht ein höhervalente Metallspezies  $\text{Me}^{(n+1)+}$ . Das Sulfat-Radikalanion oxidiert ein neutrales Molekül  $\text{R-H}$  zum Radikalkation  $\text{R-H}^{\cdot+}$ , welches neben anderen Reaktion (*Kapitel 3.3.3.3*, Seite 44) durch eine Base deprotoniert werden kann. Das dabei gebildete benzyliche Radikal  $\text{R}\cdot$  wird durch einen Elektronentransfer entweder auf ein weiteres Sulfat-Radikalanion oder auf eine höhervalente Metallspezies zum Benzylkation  $\text{R}^+$  oxidiert. Das Benzylkation reagiert sofort mit einem Nukleophil weiter. In Anwesenheit von Wasser als Lösungsmittel entstehen dabei Hydroxy-Verbindungen  $\text{R-O-H}$ . Bei der Oxidation von  $\alpha$ -Hydroxy-Verbindungen entstehen nach diesem Mechanismus instabile geminale Dirole, welche sofort in einem nachfolgenden Schritt säurekatalysiert unter Abspaltung eines Wassermoleküls Aldehyde bilden.

Wird die Oxidation in Essigsäure durchgeführt, entstehen anstelle der Hydroxyverbindungen in guter Ausbeute Acetate [108, 125].

Neben der Spaltung der Peroxo-Bindung beteiligen sich die Metallspezies auch an der Oxidation der intermediär gebildeten Benzylradikale  $\mathbf{R}\cdot$ . *Maggioni et al.* [111] erwähnen in diesem Zusammenhang einen synergistischen Effekt zwischen Fe(II)- und Cu(II)-Salzen als Katalysatorsystem, welchen die Autoren aber nicht mit experimentellen Daten untermauern. Daher wurde der Aspekt in dieser Arbeit näher untersucht (*Kapitel 7.6.2.2*, Seite 124). Die benzyllischen Radikale können aber auch durch Wasserstoffabstraktionen oder Radikalrekombinationen weiterreagieren (*Schema 3.3-4*).

Aromatische Carbonsäuren können durch Sulfat-Radikalanionen ebenfalls oxidiert werden (*Schema 3.3-5*). Insbesondere Carboxylate bilden dabei sehr instabile Carboxylradikale, welche durch eine Decarboxylierung in sehr reaktive Phenylradikale  $\mathbf{Ar}\cdot$  überführt werden. Die Phenylradikale  $\mathbf{Ar}\cdot$  können dann durch eine Wasserstoffabstraktion oder durch Radikalrekombination in das Reaktionsgeschehen eingreifen [146-148].



**Schema 3.3-5** Mögliche Reaktionswege bei der Decarboxylierung von aromatischen Carbonsäuren.

Mit Persulfat als Oxidationsmittel können Monoaldehyde aus einfach methylierten Aromaten mit guter Ausbeute erhalten werden (*Tabelle 3.3-6*). Es konnte aber keine publizierte Arbeit über die selektive Oxidation zu einem entsprechenden aromatischen Dialdehyd gefunden werden.

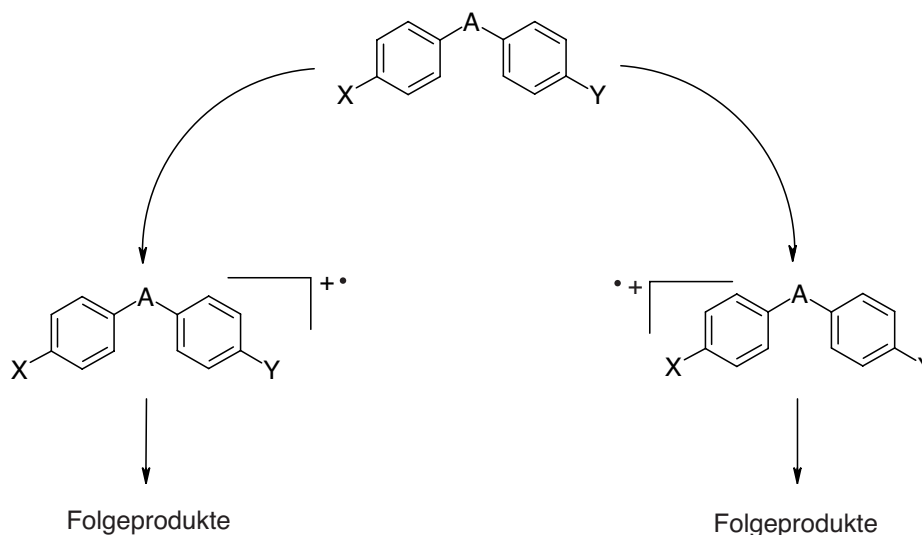
**Tabelle 3.3-6** *Oxidation verschiedener Methylaromaten zu Monoaldehyden mit Persulfat: erzielte Ausbeuten an Monoaldehyd.*

Monoaldehyd	Ausbeute [mol%]	Ref.
<i>p</i> -Methoxybenzaldehyd ( <b>47</b> )	81	[111]
3,4-Dihydroxybenzaldehyd	28	[111]
Benzaldehyd	95	[149]
<i>p</i> -Tolylaldehyd ( <b>10</b> )	75	[149]
3,4-Dimethoxybenzaldehyd	60	[149]
<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd <sup>a)</sup>	88	[122]
<i>m</i> -Nitrobenzaldehyd <sup>a)</sup>	57	[122]
<i>p</i> -Brombenzaldehyd <sup>a)</sup>	83	[122]
5-Bromo-2-methoxybenzaldehyd	51	[150]
<i>o</i> -Methoxybenzaldehyd	64	[150]
<i>m</i> -Tolylaldehyd	67	[110]
2-Methoxy-6-methylbenzaldehyd	96	[151]

<sup>a)</sup> Oxidation mit 3,6-Bis(triphenylphosphonium)cyclohexylpersulfat.

### 3.3.3.3 Mechanistische Überlegungen zur Selektivität der Reaktion

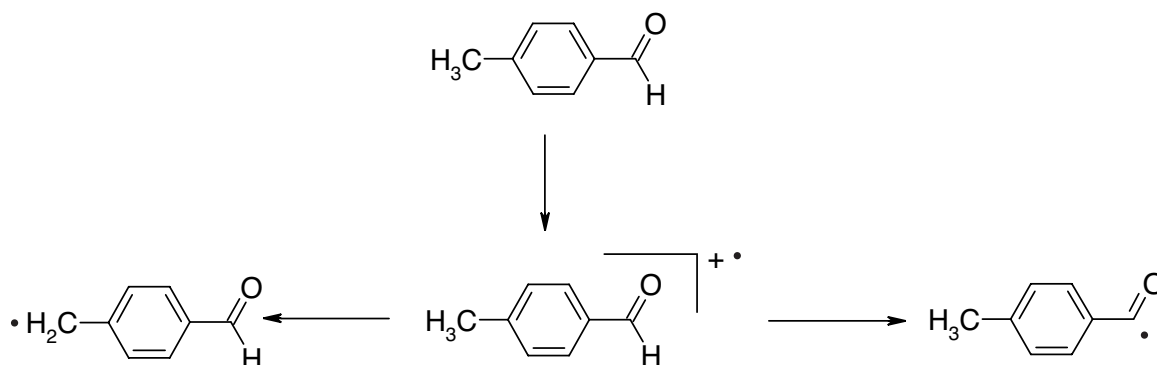
Das Ionisationspotential der Aromaten ist entscheidend für die Geschwindigkeit der Bildung von Radikalkationen  $\mathbf{R-H}^{+\bullet}$  (Kapitel 3.3.1, Seite 30) und beeinflusst somit den **intermolekularen** Wettbewerb zwischen den unterschiedlich substituierten Aromaten. Bei einfach methylierten Aromaten kann über einen geschwindigkeitsbestimmenden Elektronentransfer eine selektive Oxidation zum Monoaldehyd erreicht werden. Im Fall von dinuklearen, überbrückten Aromaten, mit jeweils einer Methylgruppe an einem Kern gebunden, tritt neben dem intermolekularen Wettbewerb zwangsläufig im Verlauf der Reaktion auch ein **intramolekularer** Wettbewerb zwischen den unterschiedlich stark aktivierten Kernen auf. Hier spielt nicht nur die Bildung des Radikalkations, sondern auch dessen Weiterreaktion eine Rolle (Schema 3.3-6). Für die Selektivität der Oxidation dieser gemischt aktivierten aromatischen Systeme ist die Lokalisierung des HOMO's im neutralen Molekül sowie die Position der Deprotonierung im Radikalkation entscheidend (Kapitel 7.2, Seite 109).



**Schema 3.3-6** Konkurrierende Reaktionswege bei der Oxidation von überbrückten Aromaten.

Bei der Oxidation von einkernigen Aromaten mit mehreren am Kern gebundenen Methylgruppen, wie beispielsweise beim *p*-Xylen ist der **intramolekulare** Wettbewerb noch ausgeprägter, weil durch die Bildung des Radikalkations die Positionsselektivität der Oxidation nicht wie im günstigen Fall bei überbrückten mehrkernigen Aromaten gesteuert werden kann. Die Positionsselektivität wird erst im nachfolgenden Reaktionsschritt entschieden (Schema 3.3-7). Im Beispiel vom Monoaldehyd *p*-Tolylaldehyd (**10**) ist der Ort der Deprotonierung für die Selektivität der Oxidation massgebend und entscheidet, ob die Säurekomponente oder aber der Dialdehyd entsteht.





**Schema 3.3-7** Reaktionswege für die selektive Oxidation von einkernigen Aromaten am Beispiel von p-Xylen via 4-Methylbenzaldehyd (**10**).

Ein Radikalkation ist ein trifunktionelles, sehr reaktives Intermediat. Es kann erstens als C-H-acide Verbindung durch eine Base deprotoniert werden (**A**), zweitens als positiv geladenes Teilchen durch ein Nukleophil angegriffen werden (**B**) und drittens als Radikal durch Rekombination oder Wasserstoffabstraktion reagieren (**C**). Entscheidend für die Weiterreaktion des Radikalkations ist das Verhältnis der Reaktivität der einzelnen Reaktionswege zueinander.

### A) Deprotonierung

Ist im Reaktionsgemisch die Konzentration von Stoffen, die als Basen fungieren können, hoch, ist die Deprotonierung der Radikalkationen der Reaktionsweg *par excellence*.

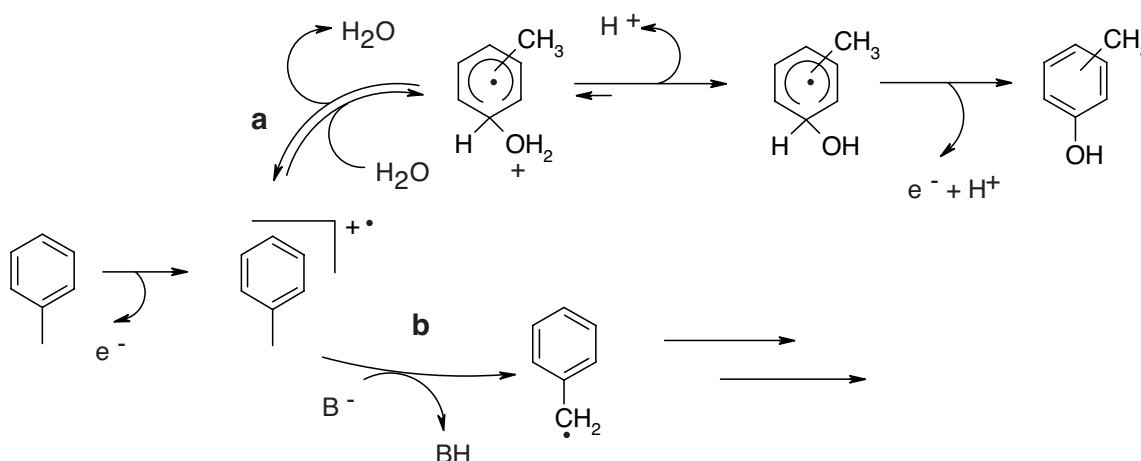
Durch einen Elektronentransfer nimmt die thermodynamische Acidität eines Aromaten stark zu. So hat Toluol beispielsweise in DMSO einen  $pK_S$ -Wert von 43 und das Toluol-Radikalkation einen solchen von -20. Aus thermodynamischer Sicht ist somit das Radikalkation eine sehr starke Säure. Entscheidend für die Deprotonierung ist aber die **kinetische** Acidität. Laut *Bacciochi et al.* [152] bestimmen unter anderem stereoelektronische Effekte die kinetische Acidität. Die treibende Kraft für die Deprotonierung eines Radikalkations, welches aus einem Aromaten durch einen Elektronentransfer aus dem  $\pi$ -System gebildet wurde, ist die Ausbildung eines wieder intakten aromatischen  $\pi$ -Systems durch die Rückführung eines Elektrons aus der benzyliken Position auf den Kern. Die Geschwindigkeit wird durch die Orientierung der C-H-Bindung zum aromatischen  $\pi$ -System beeinflusst. Ein intramolekularer Elektronentransfer zwischen einem C-H- $\sigma$ -Orbital und dem durch die Entfernung eines Elektrons aus dem  $\pi$ -System entstandenen SOMO im Kern erfolgt dann schnell, wenn diese Orbitale maximal überlappen können, also bei einer kolinear Ausrichtung der Orbitale. Eine solche Interaktion ist vor allem zwischen einer  $C_\alpha$ -H-Bindung und dem aromatischen  $\pi$ -System möglich, weshalb die Deprotonierung vorwiegend in der benzyliken Position erfolgt. Die Deprotonierung eines direkt am aromatischen Ring gebundenen Wasserstoffs ist nicht begünstigt, weil das C-H- $\sigma$ -Orbital orthogonal zum  $\pi$ -System steht und so keine nennenswerte Überlappung eingeht.

*Bacciochi* weist in einem Übersichtsartikel [153] darauf hin, dass in einem 5-Z-1,2,3-Trimethylbenzen die Position der Deprotonierung stark vom Substituenten abhängt. Bei einem Elektronendonator wie  $Z = \text{Methoxy}$  beträgt das statistisch korrigierte Verhältnis der Deprotonierung aus dem Radikalkation *para* : *meta*  $>200$ . Bei einem Elektronenakzeptor wie einer Methylestergruppe erfolgt die Deprotonierung aus der *para*-Methylgruppe immer noch doppelt so schnell. Er begründet die Bevorzugung der *para*-Position mit der Elektronenverteilung im Radikalkation [154]. Durch einen starken Elektronendonator wird die Elektronendichte in der *para*-Position gestärkt im Vergleich zur *meta*-Position, weshalb die Deprotonierung bevorzugt in der *para*-Position stattfindet.

Neben der Elektronendichteverteilung ist auch die freie Drehbarkeit der  $C_{\text{Ar}}-C_{\alpha}$ -Bindung für die Deprotonierung entscheidend. Sterisch anspruchsvolle Substituenten in der *ortho*-Position zur  $C_{\text{Ar}}-C_{\alpha}$ -Bindung oder in der benzylicischen Position stören die freie Drehbarkeit. Gerade bei sterisch anspruchsvollen Substituenten in der benzylicischen Position ist eine Überlappung der entscheidenden Orbitale schwierig und die Deprotonierung erschwert [152]. Als Konsequenz daraus erfolgt die Deprotonierung in einem Radikalkation, welches unterschiedlich stark acide Wasserstoffe in der benzylicischen Position aufweist, bevorzugt in der Position mit der grössten kinetischen Acidität. Je grösser die Differenz der Acidität ist, umso selektiver wird die Deprotonierung stattfinden.

## B) Nukleophile Addition von Wasser

*Russo-Caia* und *Steenken* [155] untersuchten die Reaktion von Radikalkationen in wässriger Lösung an den Beispielen von Toluol und *p*-Xylen. Die Radikalkationen generierten sie mit unterschiedlichen Methoden, so auch durch die laserinduzierte Spaltung des Persulfats zu Sulfat-Radikalanionen, welche durch einen Elektronentransfer aus den Methylaromaten die Radikalkationen bildeten. Anhand der Analyse des entstandenen Reaktionsgemisches konnten sie den Anteil der Addition von Wasser (**a**) und den Anteil der Deprotonierung (**b**) in der benzylicischen Position bestimmen (Schema 3.3-8).



**Schema 3.3-8** Oxidation von Toluol durch einen induzierten Elektronentransfer: konkurrierende Reaktionswege der Weiterreaktion des Radikalkations.

**Tabelle 3.3-7** Weiterreaktion der aus Methylaromaten durch einen Elektronentransfer gebildeten Radikalkationen in verschiedenen Lösungsmitteln nach [155].

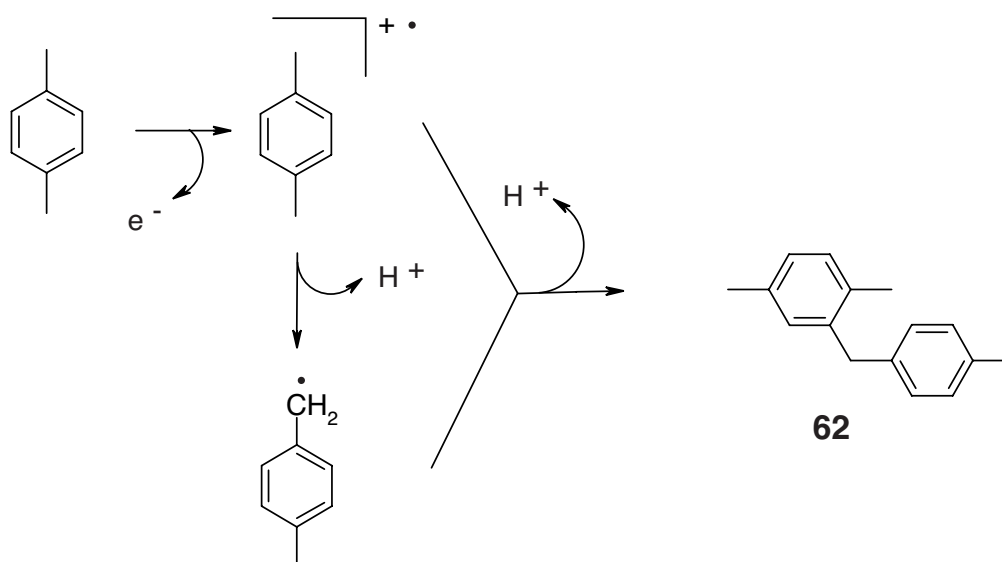
Reaktand	Lösungsmittel	Addition (a)	Deprotonierung (b)
Toluen	Wasser	87 %	13 %
	Acetonitril	—	100 %
<i>p</i> -Xylen	Wasser	14 %	86 %
	Acetonitril	—	100 %

Sie stellten fest, dass gerade bei Toluen der Anteil an gebildeten Kresolen recht hoch ist (*Tabelle 3.3-7*) und schlossen daraus, dass das Radikalkation vorwiegend über eine Addition von Wasser zum Hydroxycyclohexadienyl-Radikal reagiert, welches durch weitere Reaktionsschritte zu den Phenolderivaten umgewandelt wird. Bei der Reaktion mit *p*-Xylen war der Anteil der Addition wesentlich kleiner, aber immer noch nachzuweisen. In reinem Acetonitril reagieren die Radikalkationen offenbar ausschliesslich über die Deprotonierung. Bei einem Lösungsmittelgemisch Acetonitril / Wasser ist somit auch mit der Bildung einer geringen Menge an Phenolen zu rechnen.

In dieser Arbeit [155] konnte auch die Bildung von dimeren Produkten wie Dibenzyl beim Experiment mit Toluen und von Di(*p*-tolyl)ethan bei demjenigen mit *p*-Xylen festgestellt werden. Auch konnte bei der Reaktion von Toluen in Acetonitril die Bildung von 3-Phenylpropanitril nachgewiesen werden. Diese Produkte sind durch die Radikalrekombination der entsprechenden Radikale entstanden.

### C) Radikalrekombination

Gerade die Bildung des Dimeren **62** im Fall der Oxidation von *p*-Xylen [155] zeigt, dass das Radikalkation auch durch Rekombination mit anschliessender Deprotonierung reagieren kann (Schema 3.3-9) und dass nicht nur benzyliche Radikale Dimerisierungen eingehen können.



**Schema 3.3-9** Oxidation von *p*-Xylen mit Sulfatradikalanionen: Postulierter Reaktionsweg für die Bildung des Dimeren **62** nach [155].

## 3.4 Oxidation von 4,4'-Oxybis(toluen) (4a)

### 3.4.1 Oxidation zur Disäure 25

Es konnte weder eine Arbeit über die selektive Oxidation von 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) zum Dialdehyd **4** noch eine Arbeit über die Untersuchung der Produktebildung bei der Oxidation des Methylaromaten **4a** gefunden werden. Die Herstellung der Disäure **25** hingegen wurde in einigen Patenten beschrieben. Gemäss den Patenten kann die Disäure in sehr guter Ausbeute isoliert werden. In der *Tabelle 3.4-1* sind einige Verfahren aufgeführt.

**Tabelle 3.4-1** Ausgewählte Patentschriften der Oxidation von **4a** zur Disäure **25**.

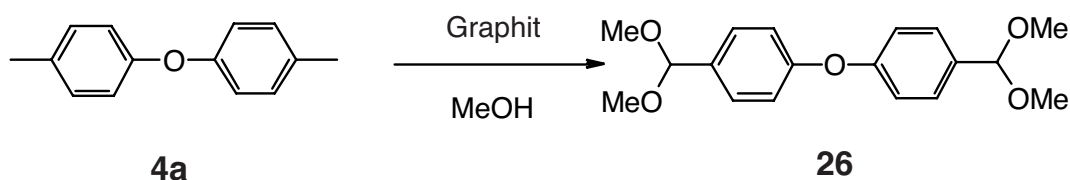
Katalysator	Lösungsmittel	Ausbeute [%]	Ref.
Co(II)/Br <sup>-</sup>	AcOH	87	[156]
Co(II)/Mn(II)/Br <sup>-</sup>	AcOH	93	[157]
Co(II)/Br <sup>-</sup>	AcOH	90	[158]
Co(II)/Br <sup>-</sup>	AcOH	86	[159]
Co(II)/Cr(IV)	AcOH / Ac <sub>2</sub> O	80	[29]

### 3.4.2 Oxidation zu Zwischenprodukten

In verschiedenen Patenten beschreiben *Imamura et al.* [46, 48, 160] einen Prozess zur Herstellung des Monoaldehyds **12**. Mit einem Co(II)/Br<sup>-</sup>-Katalysator erzielte sie mit Luft in Essigsäure bei einem Umsatz von 50 mol% eine moderate Ausbeute von 32 mol%. Die Reaktion wurde bei einem Druck von 19.6 bar durchgeführt [160]. Die Autoren weisen darauf hin, dass der Dialdehyd **4** mit ihrem Verfahren nicht in einer kommerziell interessanten Ausbeute erhalten werden kann. Sie veröffentlichen aber keine genauen Daten dazu [46].

Es ist seit längerem bekannt, dass Methylaromaten durch eine anodische Oxidation direkt zu einem Diacetal oxidiert werden können. Durch die nachfolgende Hydrolyse kann daraus der Monoaldehyd gewonnen werden. In einem Patent beschreibt *Skaletz* [161] die selektive Herstellung des Tetraacetals **26** durch die anodische Oxidation von 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) in Methanol mit Graphitelektroden und einem Leitelektrolyt wie beispielsweise NaBF<sub>4</sub> (*Schema 3.4-1*).

Mit dem Verfahren war es möglich den geschützten Dialdehyd in einer Ausbeute von 86.9 % und einer Reinheit von 90.4 % destillativ aus dem Reaktionsgemisch abzutrennen.



**Schema 3.4-1** Herstellung des Dialdehyds **4** als geschütztes Tetraacetal **26** durch anodische Oxidation [161].

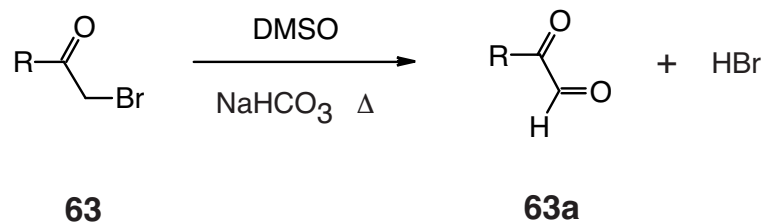


# Kapitel 4

## Oxidationen mit Dimethylsulfoxid

### 4.1 Oxidation ohne Katalysator

Die Verwendung von Dimethylsulfoxid (DMSO) als Oxidationsmittel begann mit der Entdeckung von *Kornblum et al.* [162], dass  $\alpha$ -Bromketone **63** mit DMSO unter relativ milden Bedingungen in guter Ausbeute zu Glyoxalen **63a** umgewandelt werden können. Später zeigte *Kornblum et al.* [163], dass auch Tosylate und Benzylhalogenide bei der Behandlung mit DMSO und  $\text{NaHCO}_3$  in einer kurzen Reaktionszeit bei Temperaturen von  $150\text{ }^\circ\text{C}$  in guter Ausbeute zu Aldehyden umgewandelt werden können.



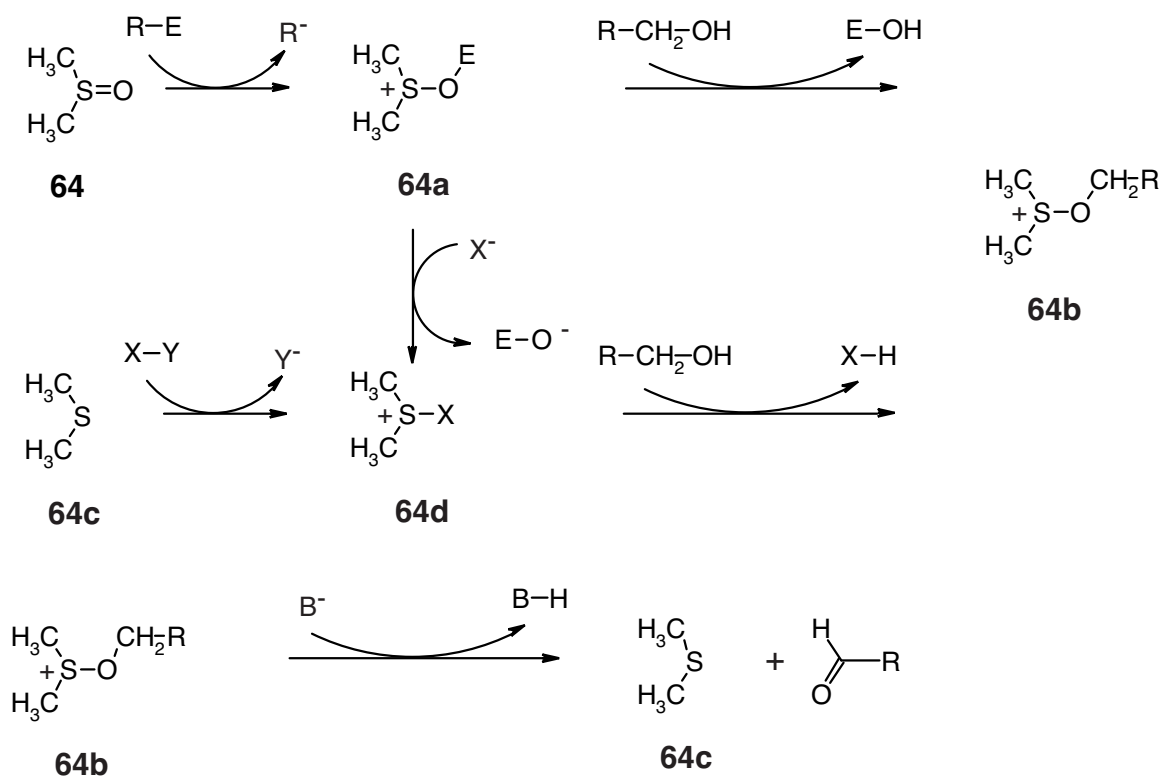
**Schema 4.1-1** Kornblum-Oxidation von  $\alpha$ -Bromketonen nach [162].

Ein weiterer Entwicklungsschritt gelang *Moffatt und Pfitzner* [164, 165], als sie zeigen konnten, dass auch primäre und sekundäre Alkohole unter milden Bedingungen mit einem aktivierten Sulfoniumion selektiv zu den Carbonylverbindungen umgesetzt werden können. Sie verwendeten dafür eine Mischung von DMSO und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und Phosphorsäure als Katalysator. Seit diesen Pionierarbeiten wird DMSO zusammen mit weiteren Reagenzien erfolgreich für die Oxidation einer breiten Palette von primären und sekundären Alkoholen eingesetzt [166, 167] (*Tabelle 4.1-1*).

**Tabelle 4.1–1** Einige Oxidationsmethoden mit aktivierten Sulfoniumionen.

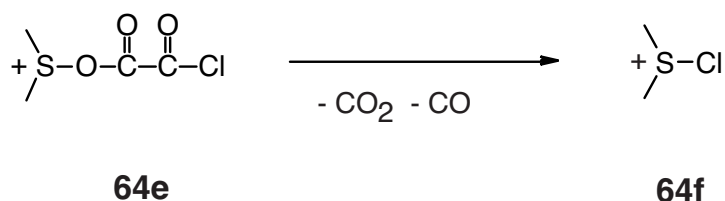
Methode	Aktivierungsreagens	Sulfoniumion	Lit.
<i>Pfitzner-Moffatt</i>	Dicyclohexylcarbodiimid	64a	[165]
<i>Albright-Goldmann</i>	Essigsäureanhydrid	64a	[168]
<i>Onodera</i>	Phosphorpentoxid	64a	[169]
<i>Swern</i>	Trifluoressigsäureanhydrid	64a	[167]
<i>Swern</i>	Oxalyldichlorid	64a → 64d	[167]
<i>Parikh-Doering</i>	Pyridin / Schwefeltrioxid	64a	[170]
<i>Corey-Kim</i>	<i>N</i> -Chlorsuccinimid/Dimethylsulfid	64d	[170]
<i>Liu</i>	Phenyldichlorophosphat	64a	[170]

Bei all diesen Methoden bildet sich durch eine nukleophile Substitution aus einem aktivierten Oxysulfoniumion **64a** (Schema 4.1-2) oder einem aktivierten Sulfoniumion **64d** und einem Alkohol ein Alkoxysulfoniumion **64b**, welches in einer nachfolgenden Deprotonierung zu einem Dimethylsulfid **64c** und einem Aldehyd weiterreagiert. Das Sulfoxid **64** und das Sulfid **64c** wird jeweils in stöchiometrischen Mengen eingesetzt.

**Schema 4.1-2** Oxidation von Alkoholen mit DMSO und DMS: Reaktionswege für die Bildung der Aldehyde.

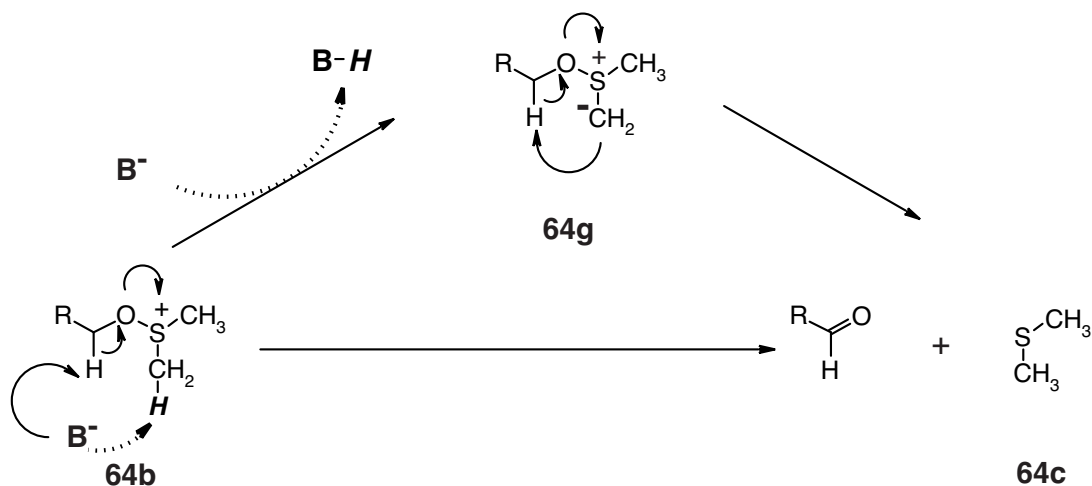


Bei der Swern-Oxidation bildet sich mit dem Oxalyldichlorid ein äusserst instabiles Sulfoniumion **64e** (Schema 4.1-3), das spontan unter Abspaltung von Kohlendioxid und -monoxid ein sehr aktives Chlorsulfoniumion **64f** bildet. Dieses Chlorsulfoniumion kann auch durch eine radikalische Chlorierung mit Chlor oder *N*-Chlorsuccinimid aus Dimethylsulfid **64c** gewonnen werden.



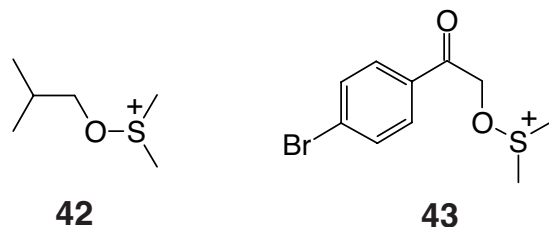
Schema 4.1-3 Bildung des aktiven Chlorsulfoniumions **64f** bei der Swern-Oxidation.

Die Alkoxysulfoniumionen **64b** sind in Anwesenheit von Basen instabil und werden durch diese deprotoniert (Schema 4.1-4). Grundsätzlich kann die Deprotonierung bei einer am Schwefel gebundenen Methylgruppe unter Bildung des Alkoxysulfonium-Ylids **64g** erfolgen, welches dann durch einen **intramolekularen** Protonentransfer den Aldehyd und das Dimethylsulfid **64c** bildet, oder aber durch eine **intermolekulare** Deprotonierung der am Sauerstoff gebundenen Methylengruppe. An welcher Stelle die Deprotonierung stattfindet, hängt von der relativen Acidität der Methyl- und Methylengruppen ab [171, 172].



Schema 4.1-4 Deprotonierung des Alkoxysulfoniumions zum Aldehyd und Dimethylsulfid **64c**.

*Torssell* [173, 174] konnte durch die Herstellung und Isolierung von Alkoxy-sulfoniumsalzen (*Abbildung 4.1-1*) mit deuteriertem DMSO zeigen, dass bei nicht aktivierten Sulfoniumionen **42** die Deprotonierung bei der am Schwefel gebundenen Methylgruppe über ein Ylid **64g** stattfindet und dass bei aktivierten Sulfoniumionen **43** die Deprotonierung nicht über ein Ylid **64g** abläuft.



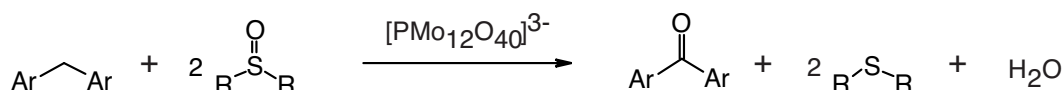
**Abbildung 4.1-1** Alkoxy-sulfoniumionen, an welchen die regioselektive Deprotonierung untersucht wurde [173, 174].

Gut untersucht ist die Deprotonierung bei der Oxidation mit DCC durch *Fenselau* und *Moffatt* [175, 176]. Bei Experimenten mit deuteriertem DMSO sowie mit an der  $\alpha$ -Position deuteriertem Alkohol konnte in beiden Fällen ein Deuteriumaustausch beim DMSO festgestellt werden. Dieser Austausch kann nur durch einen **intramolekularen** Protonentransfer durch das Ylid **64g** erfolgt sein. Ausserdem konnten sie mit  $^{18}\text{O}$ -markierten Verbindungen zeigen, dass der Sauerstoff in der Carbonylgruppe vom DMSO stammt, der über das intermediär gebildete Alkyloxysulfoniumion **64b** übertragen wurde.

In einer Zusammenstellung über den Reaktionsverlauf weist *Tidwell* [166] auf Experimente mit deuterierten Verbindungen bei der Reaktion mit *N*-Chlorsuccinimid und Dimethylsulfid **64c** hin, bei welchen ebenfalls ein Deuteriumaustausch beobachtet werden kann. In den Übersichtsartikeln von *Tidwell* [170] sowie *Mancuso* und *Swern* [167] wird die Reaktion über ein Alkoxy-sulfoniumion **64b** und die Deprotonierung über das Ylid **64g** als ein allgemein akzeptierter Mechanismus für die Oxidation von Alkoholen mit DMSO angegeben.

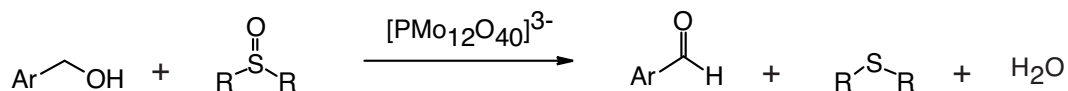
## 4.2 Oxidation mit einem Katalysator

Im Rahmen der Untersuchung der chemischen Eigenschaften von Polyoxymolybdaten beschrieben *Khenkin* und *Neumann* [177] erstmals die direkte Oxidation mit DMSO unter gleichzeitiger Verwendung eines Katalysators. Sie beanspruchen für sich, die erste direkte Oxidation von aromatischen Kohlenwasserstoffen zu Ketonen mit Hilfe von DMSO gefunden zu haben. So konnte mit diesem Verfahren Benzophenon aus Diphenylmethan in einer Ausbeute von 92 % hergestellt werden.



**Schema 4.2-1** Herstellung von aromatischen Ketonen mit Sulfoxiden [177].

Mit dem gleichen Verfahren lassen sich Benzaldehyde aus Benzylalkoholen in einer stöchiometrischen Oxidation ebenfalls in guter Ausbeute herstellen [178].



**Schema 4.2-2** Herstellung von Benzaldehyden aus Benzylalkohol mit einem Sulfoxid [178].

Anhand von isotoopenmarkierten Verbindungen klärten sie die Rolle des Polyoxymolybdates ab und stellten dabei fest, dass bei Experimenten mit deuteriertem DMSO kein Deuteriumaustausch stattfindet und bei solchen mit  $^{18}\text{O}$ -markierten Sulfoxiden der Sauerstoff in der Carbonylgruppe vom Sulfoxid eingebaut wird. Da die Reaktion auch mit anderen Sulfoxiden als DMSO, wie beispielsweise Diphenylsulfoxid, abläuft, schlossen sie eine Deprotonierung der von ihnen postulierten, aber nicht bewiesenen, intermediär gebildeten Alkoxysulfoniumionen durch ein Sulfoniumylid aus. Sie gehen davon aus, dass die Deprotonierung an der am Sauerstoff gebundenen Methylengruppe erfolgt [178].

$^2\text{H}$ - und  $^{18}\text{O}$ -markierte Verbindungen, aber auch der Einsatz von verschiedenen Sulfoxiden, sind probate Experimentierhilfen für die Aufklärung des Mechanismus bei der Oxidation mit DMSO. Insbesondere kann damit der Ort und die Art der Deprotonierung festgestellt und die Existenz eines Alkoxysulfoniumions nachgewiesen werden (*Kapitel 8.6*, Seite 148). In einigen Fällen war es möglich, das Alkyloxysulfoniumion zu isolieren [171, 173].



**TEIL C**  
**RESULTATE UND DISKUSSION**



# Kapitel 5

## Oxidation in Essigsäure

### 5.1 Einleitende Bemerkungen

Die Selektivität der Luftoxidation eines mehrfach methylierten Aromaten zu einem aromatischen Dialdehyd wurde exemplarisch an der Oxidation des 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) näher untersucht, weil für diesen Dialdehyd **4** ein konkretes industrielles Interesse vorhanden ist [179].

Es wurde für die Untersuchung eine 0.1 M Lösung des Ausgangsprodukts in Essigsäure mit Luft oder anderen sauerstoffhaltigen Gasgemischen oxidiert (*Kapitel 10.4*, Seite 189). Die Reaktionsprodukte und der Katalysator, ausgenommen die Disäure **25**, sind unter den gewählten Reaktionsbedingungen in Essigsäure löslich.

Wie bei allen Luftoxidationen handelt es sich auch hier um eine klassische Folgereaktion mit verschiedenen nacheinander auftretenden Generationen von Oxidationsprodukten. Der Dialdehyd ist ein Zwischenprodukt in der Oxidationskette vom Methylaromaten bis zur Carbonsäure (*Kapitel 3.1*, Seite 9). Deshalb wird im Verlauf der Oxidation eine maximale Konzentration an Dialdehyd **4** auftreten. Als Konsequenz daraus wurden in bestimmten, der Reaktivität angepassten Zeitabständen, Proben gezogen und ihre Produktzusammensetzung analysiert. Es wurde jeweils die aufgetretene Konzentration des Monoaldehyds **12** und des Dialdehyds **4** in Abhängigkeit der Reaktionszeit oder des Umsatzes ermittelt.

Der Verlauf der Reaktion kann an der Farbänderung der Reaktionslösung, bedingt durch die Veränderung des Katalysators, aber auch durch die Ausfällung der Disäure **25** bei einer Überoxidation beobachtet werden.

Bei den Oxidationsexperimenten wird generell zu Beginn eine kobaltblaue Färbung der Lösung festgestellt, welche meistens mehr oder weniger schnell nach Violett oder Grün-grau umschlug. Zum Schluss war die Reaktionslösung meistens stark braun gefärbt. Die kobaltblaue Farbe ist auf die Bildung eines tetrahedralen Co(II)Br-Komplexes zurückzuführen. Die oktahedralen Co(II)-Komplexe sind in Essigsäure violett bis rosa gefärbt [49, 180]. Die starke Braunfärbung ist auf eine hohe Konzentration an Mn(III)-Komplexen zurückzuführen [181], und die Beobachtung einer grünen Farbe geht mit einer erhöhten Konzentration der Co(III)-Komplexe einher [37].

## 5.2 Identifizierung der Oxidationsprodukte

Bei der Oxidation von 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) mit Luft in Essigsäure entstanden komplexe Reaktionsmischungen. Die mengenmässig wichtigsten Komponenten konnten durch die unabhängige Synthese des vermuteten Produkts und einem Vergleich der Retentionszeiten im HPLC resp. anhand des MS-Spektrums im HPLC-MS oder durch die Isolierung der Komponente mit 2D-Dünnschichtchromatographie und anschliessende Analyse mit GC-MS anhand des Spektrums identifiziert werden. In der *Tabelle 5.2-1* sind die identifizierten Oxidationsprodukte nach steigender Retentionszeit geordnet.

**Tabelle 5.2-1** *Oxidation von 4,4'-Oxybis(toluen) 4a mit Luft in Essigsäure: Reaktionsprodukte in einem typischen Reaktionsgemisch.*

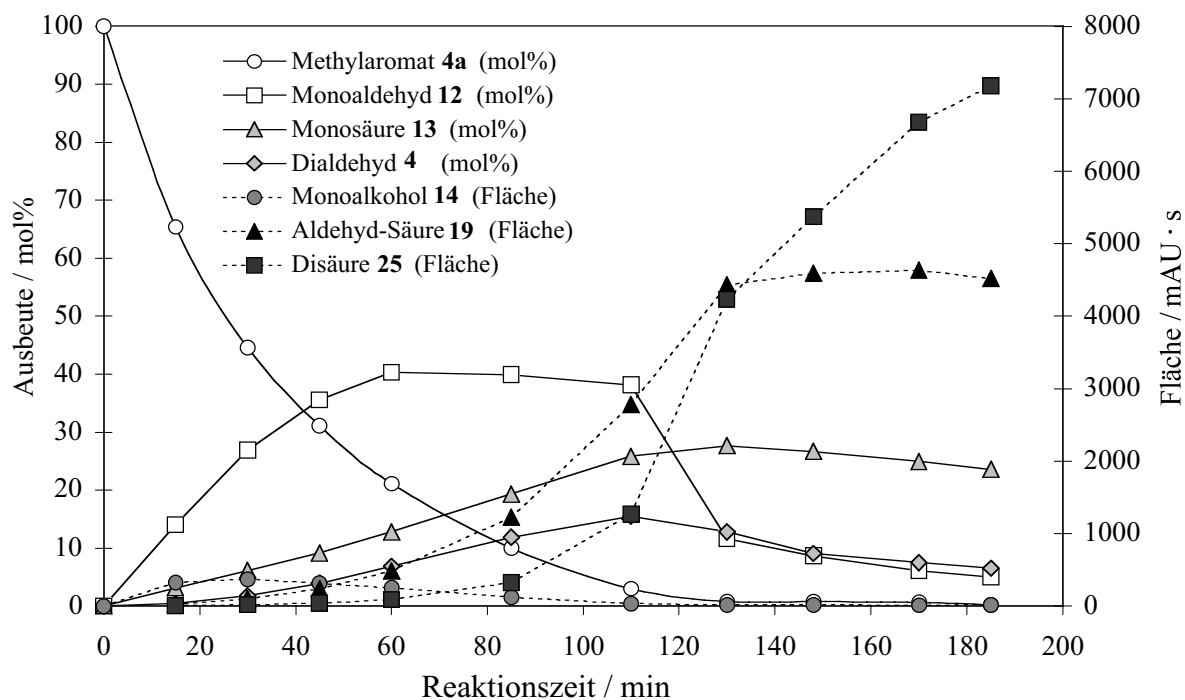
Reaktionsprodukt	Art der Identifikation
Dialkohol <b>9</b>	Referenzsubstanz
Alkohol-Säure <b>27</b>	GC-MS und HPLC-MS <sup>a)</sup>
Disäure <b>25</b>	Referenzsubstanz
Alkohol-Aldehyd <b>28</b>	GC-MS <sup>a)</sup>
Aldehyd-Säure <b>19</b>	Referenzsubstanz
Dialdehyd <b>4</b>	Referenzsubstanz
Monoalkohol <b>14</b>	Referenzsubstanz
Acetat-Aldehyd <b>29</b>	GC-MS durch Isolierung <sup>a)</sup>
Monosäure <b>13</b>	Referenzsubstanz
$\alpha,\alpha'$ -Diacetat <b>11</b>	Referenzsubstanz
Monoaldehyd <b>12</b>	Referenzsubstanz
Monoacetat <b>15</b>	Referenzsubstanz
Monobromid <b>16</b>	Referenzsubstanz

<sup>a)</sup> Siehe *Kapitel 12.3* (Seite 213).



### 5.3 Produktbildung bei der Oxidation

Der Monoalkohol **14**, ein in der Oxidationskette früh gebildetes Oxidationsprodukt, wurde nur in geringen Mengen gebildet. Die maximalen Konzentrationen waren kleiner als 10 mol%. Sie wurden bei einem Umsatz von 40 - 50 mol% erreicht [21]. Als erstes in grösseren Mengen auftretendes Oxidationsprodukt konnte der Monoaldehyd **12** identifiziert werden. Dessen maximale Konzentration wurde bei einem Umsatz von 75 - 80 mol% erreicht (*Graphik 5.3-1*). Durch dessen Weiteroxidation entstanden die sekundären Oxidationsprodukte Dialdehyd **4** und Monosäure **13**. Diese erreichten bei einem Umsatz kleiner als 95 mol% das Konzentrationsmaximum. Der Konzentrationsverlauf dieser Oxidationsprodukte lässt den Schluss zu, dass sie in einer parallelen Konkurrenzreaktion entstehen. Als dritte Generation der Oxidationsprodukte wird die Aldehyd-Säure **19** gebildet und aus dieser schliesslich die Disäure **25**. Sowohl die Aldehyd-Säure **19** als auch die Disäure **25** entsteht bereits in einem frühen Stadium der Oxidation.



**Graphik 5.3-1** Produktbildung bei der Oxidation von **4a** mit  $\text{Co(II)/Mn(II)/Br}^-$  (14 / 6 / 14 mM) und Luft sowie 5 mol% *t*-Butylhydroperoxid bei 80 °C.

In diesem Experiment erreichte der Dialdehyd **4** nach einer Reaktionszeit von 110 min seine grösste Konzentration. Neben dem Dialdehyd **4** sind in einem solchen Reaktionsgemisch Monoaldehyd **12** und vor allen Säurekomponenten vorhanden, was eine Isolierung des Dialdehyds **4** aus dem Gemisch erschwert.

## 5.4 Einfluss einzelner Reaktionsparameter auf die Selektivität

### 5.4.1 Synergistische Effekte beim *Amoco*-Katalysator

Es wurden einige als selektivitätsrelevant eingestufte Reaktionsparameter näher untersucht, um die Sensitivität dieser Parameter auf die Reaktionsführung und die Ausbeute des Dialdehyds **4** abschätzen zu können. Bei einer allfällig grossen Sensitivität eines Parameters wäre dieser näher untersucht worden. Hinsichtlich einer selektiven Oxidation zum Dialdehyd **4** zeigte aber keiner der untersuchten Parameter eine grosse Sensitivität. Die maximal erreichten Ausbeuten mit < 20 mol% Dialdehyd **4** waren für alle durchgeführten Versuche sehr gering und sind für ein industrielles Verfahren nicht interessant.

Bei der Oxidation von anderen Methylaromaten mit dem *Amoco*-Katalysator konnten verschiedene synergistische Effekte zwischen den Komponenten des Katalysators festgestellt werden (*Kapitel 3.2.3*, Seite 19). Auch bei der Oxidation von 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) traten solche synergistische Effekte auf. Ohne Zugabe von Bromid verläuft die Oxidation bei 80 °C nur sehr langsam, und der Dialdehyd **4** wird praktisch nicht gebildet (*Tabelle 5.4-1*). Durch die Zugabe von Bromid in einem equimolaren Verhältnis zum Metall kann die Reaktion wesentlich beschleunigt werden, wobei die Kombination Co(II)/Br<sup>-</sup> sowohl schneller als auch selektiver hinsichtlich der Bildung des Dialdehyds **4** ist. Die Kombination beider Metallsalze und des Bromids ergibt den aktivsten und am selektivsten Katalysator.

**Tabelle 5.4-1** Oxidation von **4a** mit Luft, 5 mol% *t*-Butylhydroperoxid und unterschiedlichen Katalysatoren bei 80 °C: Zusammensetzung des Reaktionsgemisches bei maximaler Konzentration des Dialdehyds **4**.

Katalysator						Ausbeute		
Co(II) [mol%]	Mn(II) [mol%]	NaBr [mol%]	Zeit [min]	Umsatz [mol%]	Selektivität <sup>a)</sup> [%]	<b>12</b> [mol%]	<b>4</b> [mol%]	<b>13</b> [mol%]
20			300 <sup>b)</sup>	19.4	7.3	7.1	<b>0.2</b>	6.3
14	6		285 <sup>b)</sup>	10.5	58.0	6.0	<b>0.1</b>	1.1
	20	20	362 <sup>b)</sup>	50.3	46.1	21.5	<b>1.7</b>	9.9
20		20	245	97.9	34.0	19.7	<b>13.6</b>	30.7
14	6	14	110	97.0	55.4	38.2	<b>15.5</b>	25.8

<sup>a)</sup> Aldehydselektivität (*Kapitel 12.2*, Seite 212);

<sup>b)</sup> Reaktion abgebrochen.

Die gleiche Beobachtung konnte für die Bildung der maximalen Konzentration des Monoaldehyds **12** gemacht werden (*Tabelle 5.4-2*). Die beste Selektivität ergibt die Kombination beider Metallsalze mit dem Bromid. Die erzielten Ausbeuten an Monoaldehyd **12** liegen in der Grössenordnung des von *Imamura et al.* [46] (*Tabelle 3.2-1*, Seite 14) patentierten Verfahrens, wobei sich die Selektivität durch den Zusatz von Mn(II)-acetat zum Co(II)/Br<sup>-</sup> nicht wesentlich verändert. Es wurde bei allen Experimenten stets eine grössere stationäre Konzentration an Monosäure **13** erzielt.

**Tabelle 5.4-2** Oxidation von **4a** mit Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> (14 / 6 / 14 mM) und Luft sowie 5 mol% *t*-Butylhydroperoxid bei 80 °C: Zusammensetzung des Reaktionsgemisches bei maximaler Konzentration des Monoaldehyds **12**.

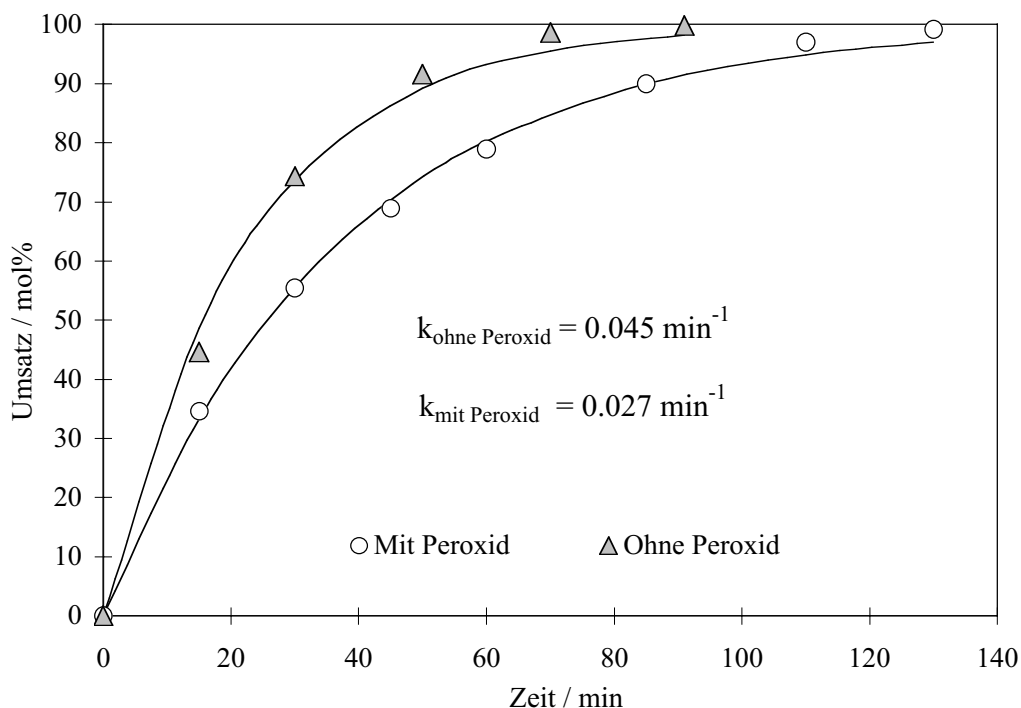
Katalysator						Ausbeute		
Co(II) [mol%]	Mn(II) [mol%]	NaBr [mol%]	Zeit [min]	Umsatz [mol%]	Selektivität <sup>a)</sup> [%]	<b>12</b> [mol%]	<b>4</b> [mol%]	<b>13</b> [mol%]
	20	20	362 <sup>b)</sup>	50.3	46.1	<b>21.5</b>	1.7	9.9
20		20	122	80.0	55.6	<b>38.0</b>	6.5	16.5
14	6	14	60	79.0	60.1	<b>40.5</b>	7.0	13.0

a) Aldehydselektivität (*Kapitel 12.2*);

b) Reaktion abgebrochen.

Durch die Anwesenheit der zusätzlichen Bromradikalspezies [Br]<sup>•</sup> wird die Konzentration der intermediär gebildeten Alkoxy- R-O<sup>•</sup> und Peroxyradikale R-O-O<sup>•</sup> erhöht (*Schema 3.2-1*, Seite 16), weil die Rate der radikalinduzierten Initiierung vergrössert wird und aus dem Benzylradikal R<sup>•</sup> vermehrt sauerstoffzentrierte Radikale gebildet werden. Die insgesamt höhere Konzentration der intermediär entstandenen Radikale erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit der Wasserstoffabstraktion, was zu einem schnelleren Abbau des ursprünglich eingesetzten Methylaromaten **4a** führt.

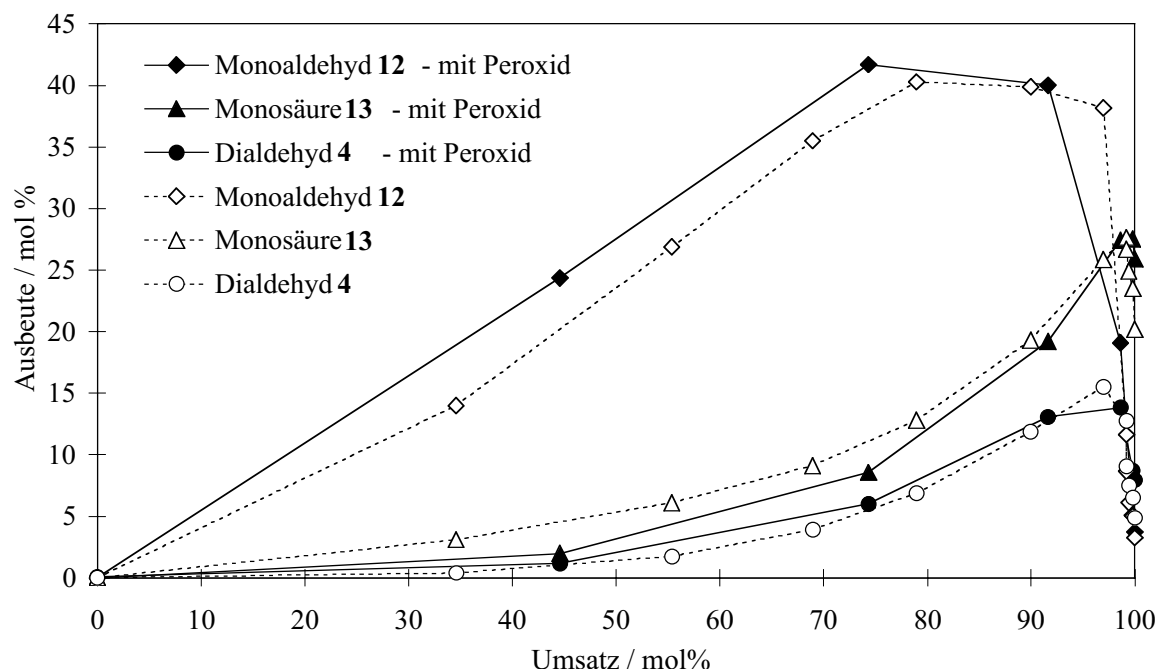
In dieser Versuchsreihe wurde *t*-Butylhydroperoxid als Radikalstarter eingesetzt, um eine mögliche Induktionsperiode zu Beginn der Oxidation zu unterbinden. Diese Induktionsperiode ist bei der Luftoxidation oftmals zu beobachten [53]. In der Induktionsperiode muss die stationäre Konzentration der intermediär gebildeten sauerstoffzentrierten Radikale zuerst aufgebaut werden, bevor der Oxidationsprozess in einer nennenswerten Geschwindigkeit abläuft.



**Graphik 5.4-1** Oxidation von **4a** mit  $\text{Co(II)/Mn(II)/Br}^-$  (14 / 6 / 14 mM) und Luft sowie 5 mol% *t*-Butylhydroperoxid bei 80 °C: Einfluss des *t*-Butylhydroperoxids auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

Bei einem Vergleichsexperiment wurde der Einfluss dieses Radikalstarters auf das Reaktionsgeschehen untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass die Reaktion ohne Zusatz des Radikalstarters signifikant schneller abläuft (*Graphik 5.4-1*). Dabei wurde die Umsatzentwicklung des Dialdehyds **4** nicht wesentlich beeinflusst (*Graphik 5.4-2*). Eine deutliche Induktionsperiode konnte beim Experiment ohne Radikalstarter nicht festgestellt werden. Daher muss die stationäre Radikalkonzentration dank der Konzentration der Bromradikale  $[\text{Br}]^\cdot$  bereits zu Beginn der Reaktion einen kritischen Grenzwert überschritten haben.

Ein plausibler Grund für die Verminderung der Geschwindigkeit in Anwesenheit des Radikalstarters könnte die Verringerung der Konzentration an Bromradikalspezies  $[\text{Br}]^\cdot$  durch den Radikalstarter sein. Durch die thermische oder metallkatalytische Spaltung des Hydroperoxids wird die gesamte Konzentration der Radikale zu Beginn der Reaktion erhöht und dadurch generell die Radikalrekombination gefördert. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Bildung von Hypobromiten aus Bromradikalen  $[\text{Br}]^\cdot$  und Hydroxylradikalen in diesem Reaktionsmilieu wahrscheinlich ist. Gerade zu Beginn der Reaktion werden so Bromradikale  $[\text{Br}]^\cdot$  vernichtet, was zu einer Herabsetzung der Rate der radikalinduzierten Wasserstoffabstraktion führt.



**Graphik 5.4-2** Oxidation von **4a** mit  $\text{Co(II)/Mn(II)/Br}^-$  (14 / 6 / 14 mM) und Luft sowie 5 mol% *t*-Butylhydroperoxid bei 80 °C: Umsatzentwicklung wichtiger Produkte in Abhängigkeit der Zugabe von *t*-Butylhydroperoxid.

Anstelle von *t*-Butylhydroperoxid könnten andere Radikalstarter wie Di-*t*-butylperoxid oder  $\alpha,\alpha'$ -Azisobutyronitril eingesetzt werden. Es wurde jedoch auf die weitere Verwendung eines Radikalstarters verzichtet, weil bei der Oxidation mit dem *Amoco*-Katalysator keine nennenswerte Induktionsperiode festgestellt wurde.

## 5.4.2 Einfluss der Temperatur auf die Selektivität

Es wurden Oxidationsexperimente bei 80 °C, 70 °C, 60 °C und 40 °C unter sonst identischen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Das Experiment bei 40 °C wurde nach ca. 32 h bei einem Umsatz von 88.6 mol% abgebrochen.

**Tabelle 5.4-3** Oxidation von **4a** mit Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> (14 / 6 / 14 mM) und Luft: Einfluss der Temperatur auf die maximale Konzentration an Dialdehyd **4**.

Temperatur		80 °C	70 °C	60 °C
t <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	[min]	60	120	370
t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup>	[min]	12	24	53
Umsatz	[mol%]	98.5	97.2	98.8
Monoaldehyd <b>12</b>	[mol%]	20.4	24.8	26.3
Dialdehyd <b>4</b>	[mol%]	<b>14.1</b>	<b>15.9</b>	<b>17.2</b>
Monosäure <b>13</b>	[mol%]	28.3	30.3	24.5
Disäure <b>25</b>	[mol%]	15.4	7.6	17.1

a) Reaktionszeit für das Erreichen der maximalen Konzentration an Dialdehyd **4**.

b) Reaktionszeit für 50 % Umsatz (Halbwertszeit).

Die maximal gemessene Konzentration an Dialdehyd **4** und Monoaldehyd **12** nimmt mit abnehmender Reaktionstemperatur zu (*Tabelle 5.4-3* und *Tabelle 5.4-4*). Die Versuche zeigen zudem, dass die Reaktionsdauer bis zum Erreichen der maximalen Konzentration des Dialdehyds **4** durch die Reduktion der Temperatur erwartungsgemäss zunimmt. Berücksichtigt man die deutlich längere Reaktionsdauer, ist die erzielte Steigerung der Selektivität aber äusserst bescheiden.

**Tabelle 5.4-4** Oxidation von **4a** mit Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> (14 / 6 / 14 mM) und Luft: Zusammensetzung des Reaktionsgemisches bei einem Umsatz von 88.6 mol%.

Temperatur		80 °C <sup>a)</sup>	70 °C <sup>a)</sup>	60 °C <sup>a)</sup>	40 °C
Umsatz	[mol%]	88.6	88.6	88.6	88.6
Monoaldehyd <b>12</b>	[mol%]	38.8	44.5	43.8	51.5
Dialdehyd <b>4</b>	[mol%]	<b>10.6</b>	<b>12.3</b>	<b>12.0</b>	<b>13.5</b>
Monosäure <b>13</b>	[mol%]	16.1	16.8	13.8	13.6

a) Interpolierte Produktverteilung.

## 5.4.3 Einfluss des Katalysators

### 5.4.3.1 Einfluss des Promotors

Durch den Zusatz von Bromid kann die Reaktion beschleunigt und die Aldehydselektivität verbessert werden (*Kapitel 5.4.1*). Neben Bromid könnten auch andere Halogenide zugesetzt werden. *Partenheimer* [38] zeigte aber in einer Zusammenstellung, dass die Kombination der Reaktivität des Bromids gegenüber  $C_{\alpha}$ -H sowie gegenüber Co(III) optimal für die radikalinduzierte Luftoxidation ist und daher Bromid als Promotor wesentlich besser geeignet ist als jedes andere Halogenid. Eine Mischung zwischen Bromid und Chlorid sollte nach dieser Untersuchung reaktiver und auch selektiver sein, weil durch den Zusatz von Chlorid das als Benzylbromid organisch gebundene Bromid freigesetzt und in die Radikalkette zurückgeführt werden kann. Zudem sollte das dabei gebildete Benzylchlorid einfacher solvatisiert werden.

Auch wurde Rhodanid  $SCN^{-}$  als Promotor untersucht, weil bekannt ist, dass dieses Pseudohalogenid stabile Radikale bilden und somit ebenfalls ein Radikalträger sein kann [182]. Es wurde aber auch darauf hingewiesen, dass Rhodanid sich ähnlich wie Iodid verhält und sich somit vermutlich zu wenig reaktive Radikale für eine Abstraktion eines Wasserstoffatoms in benzyli-scher Position bilden [31].

Die Reaktionen wurden bei 80 °C durchgeführt, und die Gesamtkonzentration des Promotors wurde bei allen Versuchen konstant gehalten. Bei den Versuchen mit Chlorid und Rhodanid wurde nach 120 resp. 110 min, *t*-Butylhydroperoxid als Radikalstarter zugegeben, da sich bis zu dieser Zeit 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) noch nicht nennenswert umgesetzt hatte.

**Tabelle 5.4-5** Oxidation von **4a** mit dem Metallgemisch Co(II)/Mn(II) (14 / 6 mM) und Luft bei 80 °C: Einfluss des Promotors auf die Selektivität der Reaktion.

Promotor / [mM]		Br <sup>-</sup> / 14	Cl <sup>-</sup> / 14	SCN <sup>-</sup> / 14	Br <sup>-</sup> / 7, Cl <sup>-</sup> / 7
$t_{\max}$	[min]	60	425.5 <sup>a)</sup>	284 <sup>a)</sup>	440.5
$t_{1/2}$	[min]	12	> 1000	> 1000	85
Umsatz	[mol%]	98.5	16.8	10.1	97.4
Monoaldehyd <b>12</b>	[mol%]	20.4	7.1	5.1	30.4
Monosäure <b>13</b>	[mol%]	28.3	4.4	< 0.2	23.5
Dialdehyd <b>4</b>	[mol%]	<b>14.1</b>	<b>&lt; 0.2</b>	<b>1.1</b>	<b>17.5</b>
Disäure <b>25</b>	[mol%]	15.4	< 0.2	< 0.2	19.5

a) Reaktionsabbruch.

Chlorid und Rhodanid scheinen als Promotor bei den gewählten Reaktionsbedingungen ungeeignet (*Tabelle 5.4-5*). Daher wurden die Experimente vor einem vollständigen Umsatz abgebrochen. Die Reaktivität des Mischpromotors  $\text{Cl}^-/\text{Br}^-$  ist gegenüber dem von reinem Bromid kleiner, weil die maximal aktive Konzentration des Bromids in dem Mischpromotor halb so gross ist. Die Aldehydselektivität ist jedoch besser als bei der Verwendung des reinen Bromids. Dies konnte auch bei der maximal gemessenen stationären Konzentration an Monoaldehyd **12** festgestellt werden. Mit reinem Bromid wurde 44.6 mol% und mit dem Mischpromotor 46.5 mol% gemessenen. Die Selektivitätssteigerung ist jedoch durch die Verwendung des Mischpromotors eher gering. Daher wurde in den weiteren Versuchen aus praktikablen Gründen nur reines Bromid als Promotor verwendet.

### 5.4.3.2 Einfluss der Bromidkonzentration

Die Oxidation des Methylaromaten **4a** wurde bei 70 °C unter identischen Reaktionsbedingungen durchgeführt, ausser dass die Bromidkonzentration von 14 mM auf 56.1 mM erhöht wurde. Durch die Erhöhung der Bromidkonzentration verringerte sich aber die Selektivität bezüglich des Dialdehyds **4** (*Tabelle 5.4-6*). Der gleiche Trend konnte auch bei der maximal erreichten Konzentration des Monoaldehyds **12** festgestellt werden.

**Tabelle 5.4-6** Oxidation von **4a** mit dem Katalysator  $\text{Co(II)/Mn(II)/Br}^-$  (14 / 6 mM) und Luft bei 70 °C: Einfluss der Bromidkonzentration auf die Selektivität.

NaBr	[mM]	14	28.1	56.1
$t_{\text{max}}$	[min]	120	105	131
$t_{1/2}$	[min]	24	18	22
Umsatz	[mol%]	97.2	96.5	98.3
Monoaldehyd <b>12</b>	[mol%]	30.3	32.8	23.5
Monosäure <b>13</b>	[mol%]	24.8	24.0	18.9
Dialdehyd <b>4</b>	[mol%]	<b>15.9</b>	<b>15.4</b>	<b>14.6</b>
Disäure <b>25</b>	[mol%]	7.6	6.4	10.2
Monoaldehyd <b>12</b> <sup>a)</sup>	[mol%]	46.3	42.3	41.4

<sup>a)</sup> maximal erreichte Konzentration des Monoaldehyds **12**.

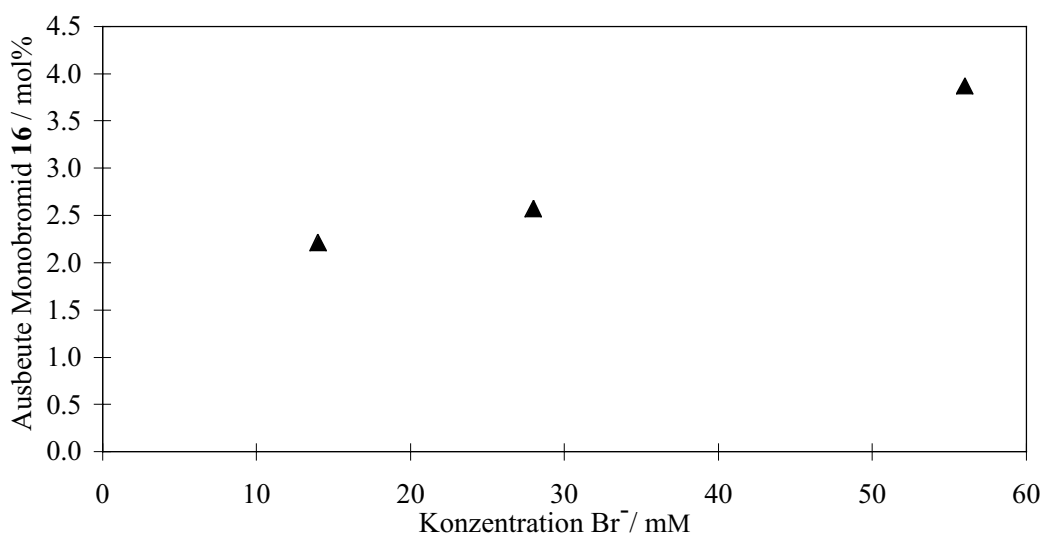
Wie die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) der Reaktion zeigt, konnte die Reaktion durch die Verdopplung der Bromidkonzentration auf 28.1 mM, wie erwartet, zuerst beschleunigt werden, jedoch verringerte sie sich bei einer weiteren Erhöhung auf 56.1 mM deutlich.



Während den Versuchen wurde folgendes beobachtet, was die Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit bei zu hoher Bromidkonzentration plausibel erscheinen lässt:

Sowohl bei 14 mM als auch 28.1 mM Bromid wechselte die Farbe relativ schnell von kobaltblau (tetrahedraler Co(II)Br-Komplex) über violett (oktahedraler Co(II)-Komplex) zu dunkelbraun (Mn(III)-Komplex) (*Kapitel 5.1*, Seite 59). Hingegen blieb bei dem Versuch mit 56.1 mM Bromid die Reaktionslösung bis zum Verstopfen der Fritte durch ausgefallene Disäure **25** kobaltblau. Offensichtlich blieb in diesem Versuch die Konzentration des Co(II)Br-Komplexes über die ganze Reaktionsdauer dominant, im Gegensatz zu den anderen Versuchen. Aus dieser Beobachtung und dem Reaktionszyklus des Amoco-Katalysators (*Schema 3.2-4*, Seite 20) kann geschlossen werden, dass die Konzentration an verfügbarem Co(III) und Mn(III) bei sehr hoher Konzentration an Bromid verringert war. Folglich nahm die Konzentration der aktiven Bromradikalspezies  $[\text{Br}\cdot]$  im Verlauf der Reaktion ab, weil das Mangan wegen der fehlenden Regenerationsmöglichkeit durch das Co(III) hauptsächlich als Mn(II) vorlag und in dieser Form Bromide nicht oxidieren kann. Um diese Hypothese verifizieren zu können, müsste man die Konzentration der beteiligten Metallspezies und der freien Bromradikale in einem Experiment verfolgen können, was bei dieser komplexen Reaktionsmischung nicht trivial ist.

Zudem musste auf Grund der HPLC-Daten angenommen werden, dass sich neben dem Monobromid **16** auch bromierter Monoaldehyd **41** und bromierte Monosäure **41a** gebildet hat, sodass ein Teil des Bromids dauerhaft in nicht aktives, organisch gebundenes Bromid umgewandelt wurde. Dieses Bromid steht nicht mehr für die Radikalkette zur Verfügung und die Zusammensetzung des Katalysators ändert sich im Verlauf der Reaktion. Die Versuchsreihe zeigt auch, dass die Konzentration des maximal gebildeten Monobromids **16** von der eingesetzten Menge des Bromids abhängt (*Graphik 5.4-3*).



**Graphik 5.4-3** Oxidation von **4a** mit dem Katalysator Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> (14 / 6 mM) und Luft bei 70 °C: Einfluss der Bromidkonzentration auf die maximale Ausbeute des Monobromids **16**.

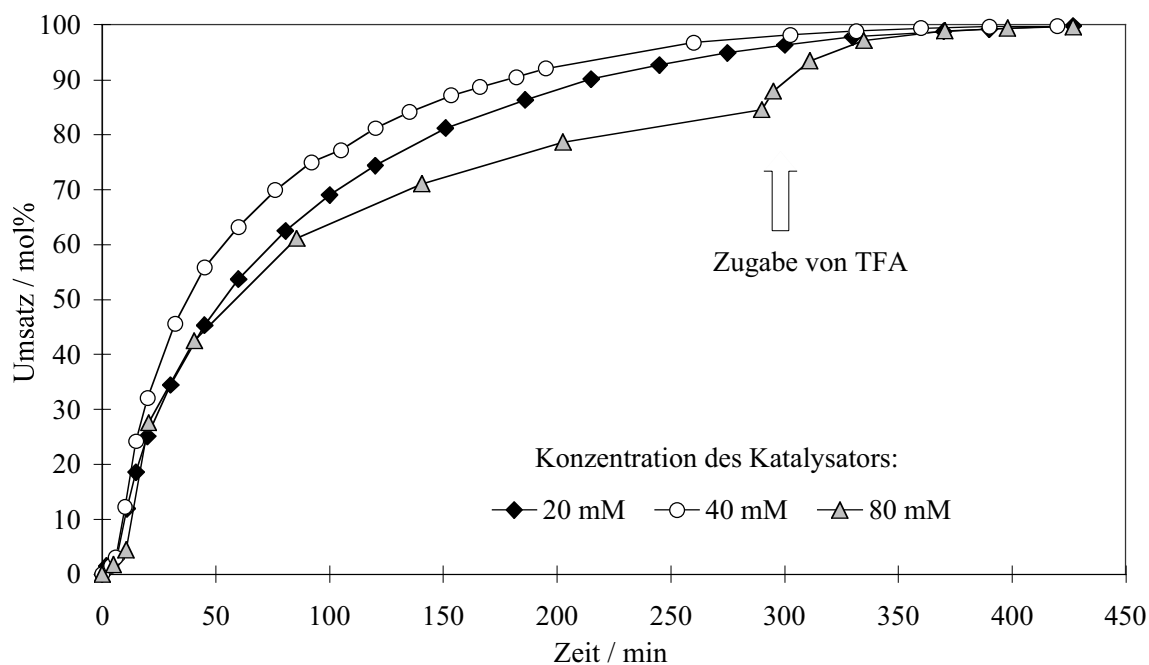
### 5.4.3.3 Einfluss der Gesamtkonzentration des Katalysators

Die Gesamtkonzentration des Katalysators wurde von 20 mM auf 80 mM vervierfacht. Dabei konnte bei 80 mM eine deutliche Verlangsamung der Reaktion beobachtet werden (*Graphik 5.4-4*). Um einen vollständigen Umsatz des 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) beim Experiment mit 80 mM Katalysator zu erzielen, wurde der Reaktionslösung nach 290 min Trifluoressigsäure (TFA) zugesetzt. Nach der Zugabe der Säure beschleunigte sich die Reaktion wieder.

**Tabelle 5.4-7** Oxidation von **4a** mit dem Katalysator  $\text{Co(II)/Mn(II)/Br}^-$  (1.4 : 0.6 : 1.4) und Luft bei 60 °C: Einfluss der gesamten Katalysatorkonzentration auf die Selektivität.

Co(II) + Mn(II)	[mM]	20	40	80 <sup>a)</sup>
$t_{\text{max}}$	[min]	370	302	398
$t_{1/2}$	[min]	53	40	55
Umsatz	[mol%]	98.8	98.2	99.4
Monoaldehyd <b>12</b>	[mol%]	24.5	28.5	16.9
Monosäure <b>13</b>	[mol%]	26.3	23.9	28.9
Dialdehyd <b>4</b>	[mol%]	<b>17.2</b>	<b>15.6</b>	<b>14.2</b>
Disäure <b>25</b>	[mol%]	12.1	6.4	9.4

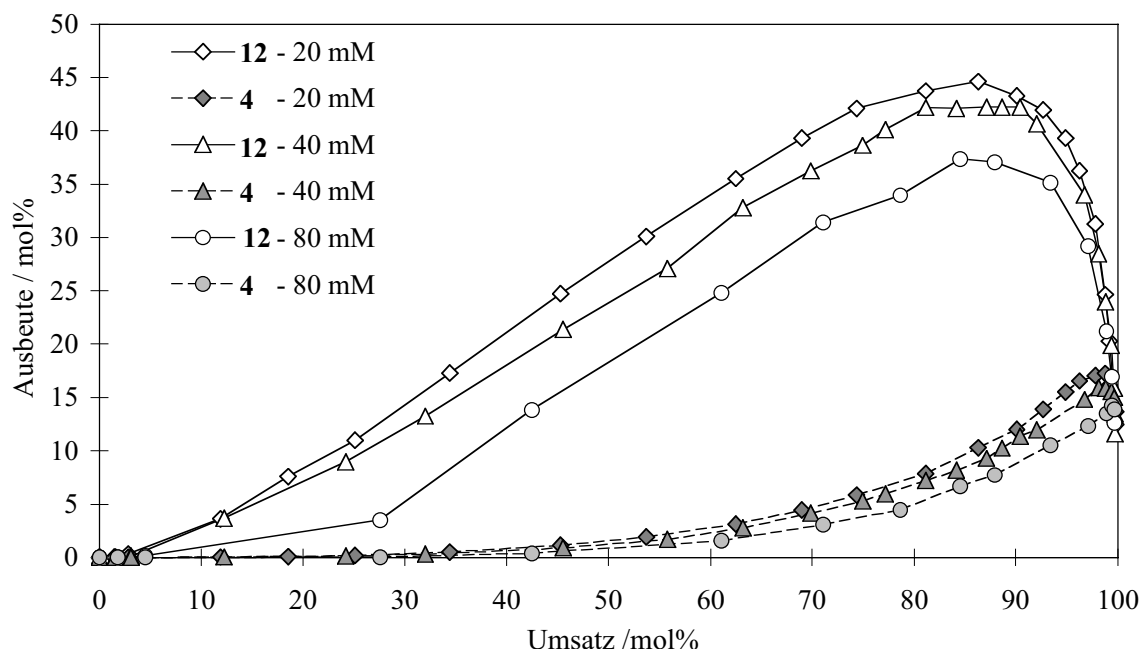
a) Zugabe von TFA nach 290 min



**Graphik 5.4-4** Oxidation von **4a** mit dem Katalysator  $\text{Co(II)/Mn(II)/Br}^-$  (1.4 : 0.6 : 1.4) und Luft bei 60 °C: Umsatzentwicklung in Abhängigkeit der Katalysatorkonzentration.

Die Erhöhung der Katalysatorkonzentration erniedrigte die Selektivität der Oxidation zum Dialdehyd **4** (Tabelle 5.4-7) und es wurde auch weniger Monoaldehyd **12** gebildet (Graphik 5.4-5). Neben der Reduktion der Selektivität konnte aber auch eine verringerte Reaktivität bei Konzentration von 80 mM festgestellt werden. Beobachtungen während dem Experiment und theoretische Überlegungen können eine plausible Erklärung für diesem Sachverhalt geben:

Bei den Versuchen mit 40 mM resp. 80 mM Katalysator konnte nach ca. 20 min eine olivgrüne Färbung beobachtet werden, welche beim Versuch mit 20 mM nicht auftrat. Aus der Literatur ist bekannt, dass Co(II)/Co(III)-Komplexe in Essigsäure polynukleare Komplexe bilden, welche eine "apfelgrüne" respektive "olivgrüne" Färbung aufweisen [31, 183]. Diese grün gefärbten Komplexe entsprechen den stabilen und weniger reaktiven Komplexen **Co(III)s** und **Co(III)c** (Schema 3.2-3, Seite 20). Diese Komplexe konnten isoliert werden [184]. Es herrscht ein Gleichgewicht zwischen den verschiedenen polynuklearen und mononuklearen Komplexen. Durch die Erhöhung der Kobalt-Konzentration verschiebt sich das Gleichgewicht wegen einem Überschuss an Co(II) zum  $\mu_3$ -oxo-überbrückten Trimeren **Co(III)c** (Kapitel 3.2.3 Seite 19). Als Folge davon wird die Konzentration an aktivem mononuklearem Kobalt und **Co(III)a** reduziert und das Verhältnis Co : Mn verändert. Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt aber gerade von diesem Verhältnis ab [29]. Es ist bekannt, dass die Zugabe einer starken Säure wie Trifluoressigsäure (TFA) zu einer Gleichgewichtsverschiebung zwischen den polynuklearen Kobaltkomplexen hin zu aktiveren Kobaltkomplexen führt und auch die Konzentration an mononuklearen Kobaltkomplexen erhöht wird [19]. Es kann daher angenommen werden, dass die Zugabe von TFA die Konzentration an aktiven Kobaltkomplexen erhöht und somit die Reaktion beschleunigt wird.



**Graphik 5.4-5** Oxidation von **4a** mit dem Katalysator Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> (1.4 : 0.6 : 1.4) und Luft bei 60 °C: Umsatzentwicklung der Aldehyde **4** und **12** in Abhängigkeit der Katalysatorkonzentration.

## 5.4.4 Einfluss weiterer Reaktionsparameter

### 5.4.4.1 Oxidationsmittel

Luft als Oxidationsmittel ist beliebt, weil sie günstig, ökologisch unbedenklich und vom sicherheitstechnischen Standpunkt aus einfach zu handhaben ist. Luft mit einem Anteil von ca. 20 Vol% Sauerstoff hat jedoch einen tiefen Sauerstoffpartialdruck. Nach dem Gesetz von *Henry* hängt die gelöste Konzentration eines Stoffes vom Partialdruck dieser Komponente in der gasförmigen Phase ab. Die durch eine Wasserstoffabstraktion gebildeten benzyllischen Radikale können abgesehen von der Reaktion mit Sauerstoffmolekülen weitere Nebenreaktionen eingehen, welche nicht über die Hydroperoxide zu den Benzylalkoholen oder Benzaldehyden führen (*Schema 3.1-3*, Seite 11). Durch einen höheren Sauerstoffgehalt im Gasgemisch wird die sekundäre Reaktion mit Sauerstoff gegenüber den anderen Nebenreaktionen gefördert.

Es wurden Experimente mit reinem Sauerstoff, mit Distickstoffoxid als potentiell Sauerstoffspender sowie mit *t*-Butylhydroperoxid als flüssigem Oxidationsmittel durchgeführt. Die Experimente mit den beiden letztgenannten Oxidationsmitteln fanden unter Ausschluss von Sauerstoff in einer geschlossenen Apparatur statt. Das Hydroperoxid wurde zur Lösung getropft.

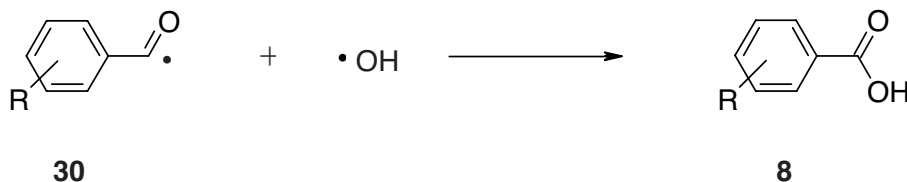
**Tabelle 5.4-8** Oxidation von **4a** mit *Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup>* (14 / 6 / 14 mM) und diversen Oxidationsmitteln bei 70 °C: Einfluss des Oxidationsmittels auf die Bildung des Dialdehyds **4**.

Oxidationsmittel		Luft	Sauerstoff	N <sub>2</sub> O	<i>t</i> -BuOOH
<i>t</i> <sub>max</sub>	[min]	120	192.0	100	470 <sup>a)</sup>
<i>t</i> <sub>1/2</sub>	[min]	24	27.5	>> 1000	> 400
Umsatz	[mol%]	97.2	97.8	1.7	54.6
Monoaldehyd <b>12</b>	[mol%]	30.3	34.0	< 0.1	4.7
Dialdehyd <b>4</b>	[mol%]	<b>15.9</b>	<b>16.8</b>	<b>&lt; 0.1</b>	<b>0.2</b>
Monosäure <b>13</b>	[mol%]	24.8	23.9	< 0.1	20.6
Disäure <b>25</b>	[mol%]	7.6	9.8	< 0.1	2.2

<sup>a)</sup> Abbruch der Reaktion nach der Zugabe von 2 · 5 ml *t*-BuOOH.

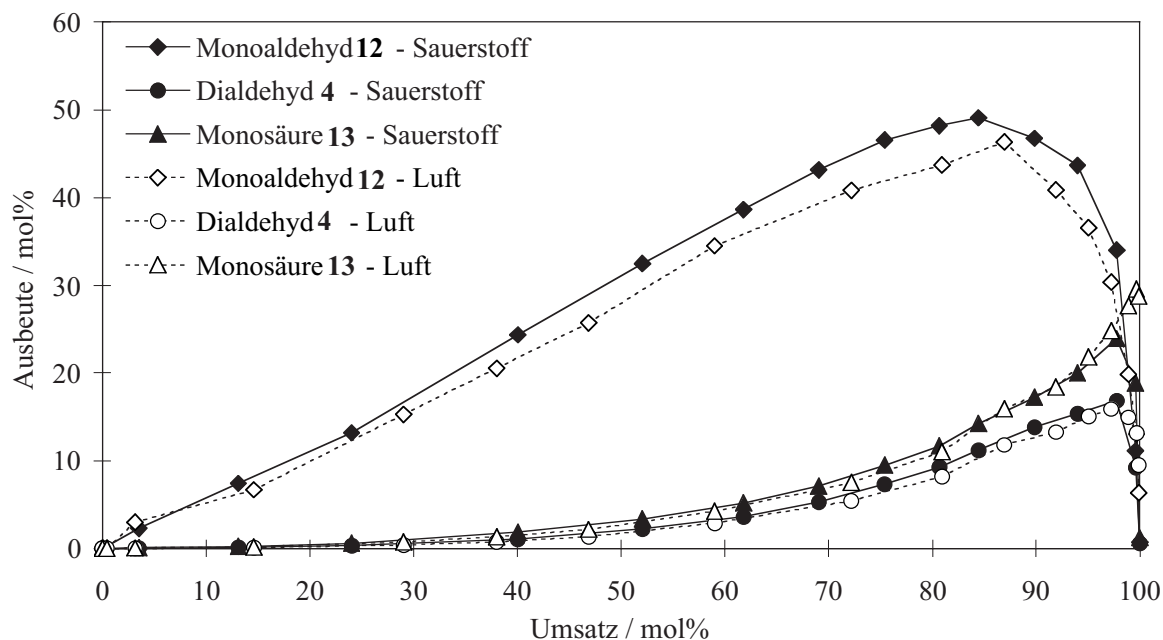
Unter den gewählten Reaktionsbedingungen erwies sich das Distickstoffoxid als nahezu inert und das *t*-Butylhydroperoxid als nicht geeignet für die selektive Herstellung des Dialdehyds **4** (*Tabelle 5.4-8*). Es wird signifikant mehr Monosäure **13** im Verhältnis zum Dialdehyd **4** gebildet. Dieser experimentelle Befund könnte mit der höheren Konzentration von Hydroxylradikalen erklärt werden, welche durch die thermische und metallkatalytische Zersetzung des *t*-Butylhydroperoxids gebildet werden.

Die höhere Konzentration an Hydroxylradikalen fördert die Rekombination mit anderen Radikalen wie beispielsweise mit dem Benzoylradikal **30**, welches so direkt zur Carbonsäure **8** reagieren kann (Schema 5.4-1).



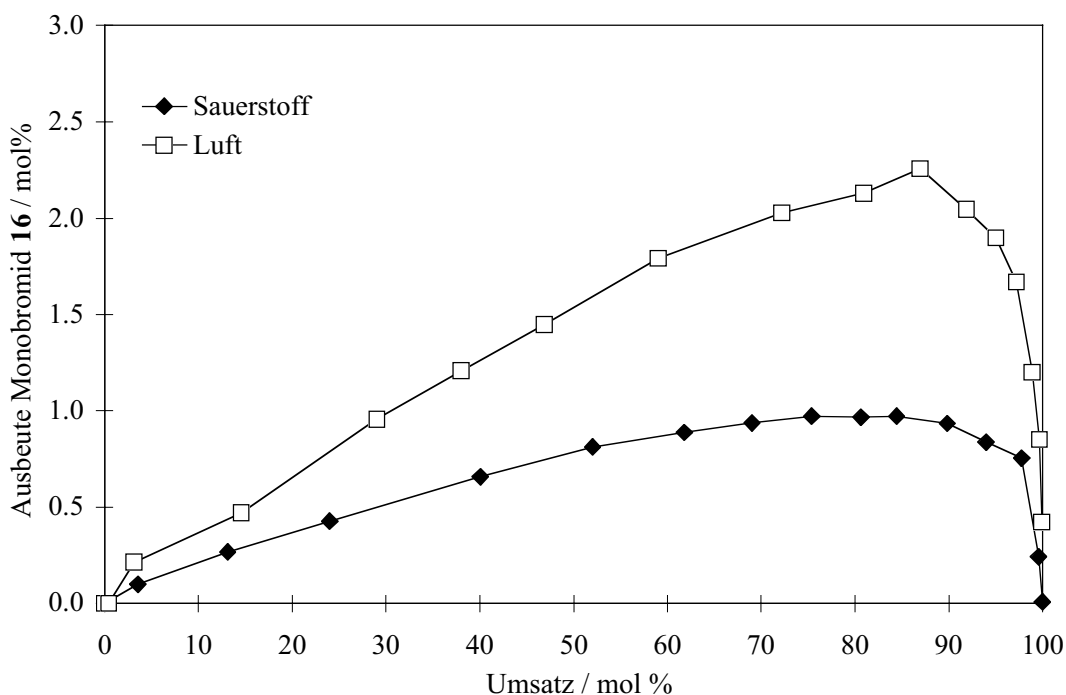
**Schema 5.4-1** Direkte Bildung der Carbonsäure **8** aus dem Benzoylradikal **30**.

Durch den höheren Sauerstoffpartialdruck bei der Verwendung von reinem Sauerstoff als Oxidationsmittel werden die Reaktion des Benzylradikals  $\text{Ar-CH}_2\text{•}$  mit Sauerstoff zum Benzylperoxyradikal  $\text{Ar-CH}_2\text{-O-O•}$  sowie die Folgereaktionen begünstigt. In der Folge nimmt die stationäre Konzentration des Monoaldehyds **12** und in geringerem Umfang jene des Dialdehyds **4** zu (Graphik 5.4-6). Dieses Resultat steht im Einklang mit anderen Untersuchungen zur Herstellung von aromatischen Aldehyden [46, 48, 157, 185, 186, 187]. Es konnte gezeigt werden, dass bei erhöhtem Sauerstoffpartialdruck die Ausbeute an Benzaldehyden und anderen Oxoprodukten zunimmt.



**Graphik 5.4-6** Oxidation von **4a** mit  $\text{Co(II)/Mn(II)/Br}^-$  (14 / 6 / 14 mM) und diversen Oxidationsmitteln bei 70 °C: Einfluss des Sauerstoffpartialdrucks reiner Sauerstoff vs. Luft auf die Umsatzentwicklung wichtiger Oxidationsprodukte.

Aus dem Benzylradikal bildet sich nicht nur das Benzylperoxyradikal sondern in Anwesenheit von Bromradikalen auch das Monobromid **16** (Kapitel 3.2.4, Seite 21). Wie die Versuchsreihe zeigt, ist durch einen höheren Sauerstoffpartialdruck die Bildung des Monobromids **16** rückläufig, welches offenbar in einer direkten Konkurrenzreaktion gebildet wird (Graphik 5.4-7). Die Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks hat einen positiven Einfluss auf die Selektivität der Reaktion, aber bei einer Oxidation unter Normaldruck ist die Wirkung eher moderat. Es ist zu erwarten, dass dieser Trend bei einer Oxidation mit Überdruck verstärkt würde. Im Sinne einer möglichst einfachen Reaktionsführung wurde jedoch auf diese Experimente verzichtet.



**Graphik 5.4-7** Oxidation von **4a** mit  $\text{Co(II)/Mn(II)/Br}^-$  (14 / 6 / 14 mM) und diversen Oxidationsmitteln bei 70 °C: Einfluss des Sauerstoffpartialdrucks reiner Sauerstoff vs. Luft auf die Bildung des Monobromids **16**.

#### 5.4.4.2 Zusatz von Trifluoressigsäure

Der Zusatz von stärkeren Säuren als Essigsäure unterstützt alle säurekatalysierten Reaktionen resp. verschiebt alle Gleichgewichte, bei welchen Protonen eine Rolle spielen. So wird das Gleichgewicht bei den Kobaltkomplexen zu Gunsten der mononuklearen Kobaltkomplexen verschoben und die Bildung von HBr gefördert [188]. Trifluoracetate (**Triflate**) können zudem als Liganden wirken und die Koordinationssphären der Metallkomplexe beeinflussen.

Es war geplant, mehrere starke Säuren zu untersuchen. Phosphorsäuren und Halogenwasserstoffsäuren wurden aber nicht in Betracht gezogen, weil die erstgenannte mit Co und Mn schwer lösliche Salze bildet und die letztgenannten Halogenide freisetzen können und so neben der Säurewirkung auch die Wirkung eines zusätzlichen Promotors entfalten könnten.

Methansulfonsäure und Schwefelsäure als weitere Kandidaten schieden bereits in den Vorversuchen aus, weil die Experimente in Eisessig und einem Gemisch aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid nicht erfolgreich waren. 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) wurde im Lösungsmittelgemisch bei 80 °C gelöst. Anschliessend wurden jeweils 2 ml MeSO<sub>3</sub>H oder Schwefelsäure und der Katalysator Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> der klaren Lösung beigelegt. Abhängig vom Anteil an Essigsäureanhydrid konnte nach dem Start der Luftzufuhr mehr oder weniger schnell eine rosafarbene Ausfällung beobachtet werden. Die Produktanalyse zeigte keine nennenswerte Oxidation des eingesetzten Methylaromaten **4a**. Die gleiche Beobachtung konnte bei einem Experiment in reinem Eisessig und Co(II)/Br<sup>-</sup> gemacht werden. Offensichtlich entsteht durch die Zugabe von Schwefelsäure oder Methansulfonsäure mit Kobalt oder Mangan ein in Essigsäure schwerlöslicher Komplex.

Um diese Vermutung zu verifizieren, wurden einige Experimente mit Co(II) resp. Mn(II)-acetat in Eisessig und Essigsäure/Essigsäureanhydrid durchgeführt. Der Lösung wurden jeweils ca. 10 Vol% Methansulfonsäure oder Schwefelsäure und eine Spatelspitze NaBr zugefügt.

Folgendes wurde beobachtet:

- Mn(II)-acetat bildet bei Raumtemperatur und 70 °C in allen Lösungsmittelgemischen eine weisse Ausfällung. Die Kristalle sind in Essigsäure unlöslich, jedoch in Wasser sehr gut löslich.
- Co(II)-acetat bildet sowohl bei Raumtemperatur und 70 °C in Essigsäure/Essigsäureanhydrid (65 : 35) rosafarbene Kristalle. Diese Kristalle sind in Wasser sehr gut löslich.
- Co(II)-acetat bleibt in Eisessig bei Raumtemperatur in Lösung, bei 70 °C bildet sich jedoch nach einiger Zeit einen rosafarbene Niederschlag.
- Die gleichen Ergebnisse konnten mit einem Gemisch beider Metalle beobachtet werden.

Da die Ausfällung sehr gut wasserlöslich war, wurde ein weiteres Experiment unter Zusatz von Wasser durchgeführt. 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) wurde in Eisessig gelöst und mit 2 Vol% MeSO<sub>3</sub>H versetzt. Nach der Zugabe des Katalysators wurde portionenweise Wasser beigefügt, bis sich der Niederschlag wieder gelöst hatte. Anschliessend wurde die Luftzufuhr gestartet. Es wurde aber selbst nach Zugabe von 5 ml *t*-BuOOH kein 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) umgesetzt.

Die Versuche mit den Metallsalzen lassen den Schluss zu, dass Methansulfonsäure sowie Schwefelsäure mit Co(II) resp. Mn(II) in Essigsäure unlösliche Komplexe bilden. Der Katalysator fällt somit aus und nimmt nicht mehr an der Reaktion teil. Es ist bekannt, dass Co(II) und Mn(II) divalente Komplexe mit MeSO<sub>3</sub>H bilden. Die Methansulfonsäure wirkt dabei als tridentater Ligand [189, 190].

Komplexe mit Co(II) oder Mn(II) und mit Methansulfonaten als Liganden sind wesentlich stabiler als jene mit Acetat oder Triflat, weil Acetate und Triflate als bidentate Liganden einen geringeren Chelateffekt aufweisen und weil beim Methansulfonat die Koordination des Sauerstoffs am Metallzentrum durch den weniger stark elektro-negativen Schwefel in  $\beta$ -Position verstärkt wird. Dieser induktive Effekt erhöht die Elektronendichte an den Sauerstoffatomen, und die Bindungen zum Metallzentrum werden gestärkt. Es scheint daher plausibel, dass das Kobalt und das Mangan in Essigsäure vorwiegend als Methansulfonat-Komplexe vorliegen.

Es ist auch bekannt, dass ein erhöhter Wasseranteil die Aktivität des Katalysators verringert [29]. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Zugabe von Wasser zu Beginn der Reaktion, um die Ausfällung zu lösen, den Katalysator vollständig des-aktiviert hat. Methansulfonsäure oder Schwefelsäure kommen daher als Säurezusatz nicht in Frage.

Die Zugabe von Trifluoressigsäure (TFA) beschleunigt die Reaktion. Insbesondere ist dieser Effekt bei tiefen Temperaturen mit einer langen Reaktionszeit ausgeprägt. Die maximale Konzentration an Dialdehyd **4** wird dabei nicht wesentlich beeinflusst (*Tabelle 5.4-9*). Es konnte durch den Zusatz von TFA eine vermehrte Bildung von Mono- **15** und Diacetat **11** festgestellt werden, was auf die säurekatalysierte Veresterung der Hydroxy-Gruppe mit Essigsäure zurückzuführen ist. Die Experimente ergaben auch eine verminderte Bildung der Monosäure **13**. Neben diesen Produkten konnte mittels GC-MS die Bildung von Monotriflat **31** und Acetat-Aldehyd **29** nachgewiesen werden.



**Tabelle 5.4-9** Oxidation von **4a** mit Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> (14 / 6 / 14 mM) und Luft bei 60 °C und 80 °C: Einfluss der TFA auf die Produktebildung und die Reaktionsgeschwindigkeit.

TFA		2 Vol%	ohne	1 Vol%	ohne
		80 °C	80 °C	60 °C	60 °C
t <sub>max</sub>	[min]	50	60	136	370
t <sub>1/2</sub>	[min]	11.5	12	33.2	53
Umsatz	[mol%]	98.7	98.5	95.6	98.8
Monoaldehyd <b>12</b>	[mol%]	28.0	20.4	35.5	26.3
Monosäure <b>13</b>	[mol%]	22.4	28.3	22.9	24.5
Monoacetat <b>15</b>	[mol%]	2.7	0.5	2.3	n.a. <sup>a)</sup>
Dialdehyd <b>4</b>	[mol%]	<b>15.1</b>	<b>14.1</b>	<b>15.2</b>	<b>17.2</b>
α,α'-Diacetat <b>11</b>	[mol%]	1.4	< 0.1	1.4	n.a.
Disäure <b>25</b>	[mol%]	12.1	15.4	n.a.	17.1

<sup>a)</sup> n.a. = nicht analysiert.

Wie zu Beginn dieses Kapitels erwähnt, ist der Einfluss der Trifluoressigsäure auf das Reaktionsgeschehen komplex. Neben der Verschiebung der pH-abhängigen Gleichgewichte und der Förderung der säurekatalysierten Reaktionen kann sie auch als nukleophile Reaktionspartnerin auftreten, wie die Bildung des Monotriflats **31** zeigt. Im Gegensatz zur Oxidation in Essigsäureanhydrid (*Kapitel 6.4.1*, Seite 93) ist der Einfluss der Trifluoressigsäure auf die Selektivität der Reaktion aber äusserst bescheiden. Bei einer Oxidation in Essigsäure kann die Verwendung von Trifluoressigsäure jedoch entscheidend für die Raum-Zeit-Ausbeute sein, weil die Reaktion bei gleichbleibender oder geringfügig besserer Ausbeute bedeutend schneller abläuft.

### 5.4.5 Diskussion der Oxidationsexperimente in reiner Essigsäure

Neben den bereits untersuchten Reaktionsparametern könnten auch weitere Parameter wie die Konzentration des Edukts, das Verhältnis von Mangan zu Kobalt oder die Verwendung eines weiteren Metalls untersucht werden. Auf die Untersuchung dieser und weiterer Reaktionsparameter sowie einer detaillierten Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde jedoch verzichtet, weil die **beste erzielte Ausbeute** mit **17.5 mol%** bei 60 °C sehr gering ausfiel. Wenn man bedenkt, dass die Ausbeute an aromatischen Aldehyden mittels Luftoxidation von einfach methylierten Aromaten mit einem *Amoco*-Katalysator im besten Fall in einem Bereich von 40 - 60 mol% liegen (*Tabelle 3.2-1*, Seite 14), scheint es plausibel, dass die Ausbeuten an Dialdehyden bei der Oxidation von mehrfach methylierten Aromaten wegen des zusätzlichen intramolekularen Wettbewerbs noch geringer ausfallen.

Bei allen Versuchen zeigte sich deutlich, dass stets mehr Monosäure **13** als Dialdehyd **4** gebildet wurde. Dieses Selektivitätsproblem konnte durch die Variation der Reaktionsparameter wohl beeinflusst werden, aber es gelang nie, mehr Dialdehyd **4** als Monosäure **13** zu bilden. Aus diesen Versuchen muss der Schluss gezogen werden, dass die Weiteroxidation des Monoaldehyds **12** zu mehr Monosäure **13** als Dialdehyd **4** führt. Daher wurde es notwendig, anhand von mechanistischen Studien abzuklären, ob nur der gewählte Katalysator ungeeignet für die selektive Bildung des Dialdehyds **4** ist oder ob die metallkatalysierte Luftoxidation *per se* ungünstig für die Herstellung von aromatischen Dialdehyden ist. Auf Grund der Resultate der Experimente musste vermutet werden, dass in der Schlüsselkomponente Monoaldehyd **12** wegen der unterschiedlich aktivierten Methyl- und Formylgruppe ein molekülinhärentes Selektivitätsproblem vorherrscht.

Die Oxidation von **4,4'-Dimethylbiphenyl (6a)** zum entsprechenden Dialdehyd Biphenyl-4,4'-dicarbaldehyd (**6**) bestätigt die Resultate der Experimente mit dem Ether-Derivat **4a**. Es konnte bloss eine maximale **Ausbeute** von **13.0 mol%** bei einem Umsatz von 97.0 mol% erreicht werden. Diese Oxidation wurde in Essigsäure bei 75 °C mit Luft und dem Katalysator Co(II) 14 mM, Mn(II) 6 mM und NaBr 14 mM durchgeführt.

## 5.5 Mechanistische Untersuchungen

### 5.5.1 Einleitende Bemerkungen

Die Resultate der Oxidationsexperimente in reiner Essigsäure zeigen deutlich, dass für die Herstellung des Dialdehyds **4** mittels einer Luftoxidation und einem *Amoco*-Katalysator ein Selektivitätsproblem existiert. Als Schlüsselkomponente wurde der Monoaldehyd **12** identifiziert. Die Weiteroxidation dieser Verbindung scheint entscheidend für die selektive Bildung des Dialdehyds **4** zu sein. Kinetische Untersuchungen mit dem Methylaromaten **4a**, den Aldehyden **4** und **12** sowie mit deren deuterierten Derivaten sollen Aufschluss geben, ob die Wasserstoffabstraktion in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt stattfindet und ob die Wasserstoffabstraktion beim Monoaldehyd **12** auch selektivitätsbestimmend für Bildung des Dialdehyds **4** ist.

### 5.5.2 Oxidation des Monoaldehyds **12**

Ein wichtiges Indiz für die Selektivität der Reaktion ist die direkte Oxidation der Schlüsselkomponente Monoaldehyd **12**. Der Monoaldehyd **12** wurde in reiner Essigsäure mit Luft oxidiert. Bei allen Experimenten wurde eine lange Induktionsperiode festgestellt, weshalb dem Reaktionsgemisch jeweils als Radikalstarter *t*-Butylhydroperoxid zugefügt wurde. Bei den Versuchen wurde jeweils eine signifikant höhere maximale Konzentration an Monosäure **13** im Vergleich zum Dialdehyd **4** gemessen (*Tabelle 5.5-1*). Die Resultate zeigen, dass die Weiteroxidation des Monoaldehyds **12** über die Monosäure **13** favorisiert läuft.

**Tabelle 5.5-1** *Oxidation des Monoaldehyds **12** mit Kobalt-Katalysatoren, Luft und dem Zusatz von *t*-Butylhydroperoxid: Produktezusammensetzung bei maximal erreichter Konzentration des Dialdehyds **4**.*

	Co 20 / Br 20 <sup>a)</sup> 80 °C 5 mol% <i>t</i> -BuOOH	Co 20 / Br 20 80 °C 2 mol% <i>t</i> -BuOOH	Co 14 / Mn 6 / Br 14 70 °C 10 mol% <i>t</i> -BuOOH
umgesetztes <b>14</b>	83.0	78.0	89.5
Monosäure <b>13</b>	42.0	39.0	41.7
Dialdehyd <b>4</b>	<b>8.0</b>	<b>8.5</b>	<b>6.3</b>
Aldehyd-Säure <b>19</b>	n.a. <sup>b)</sup>	n.a.	24.8
Disäure <b>25</b>	n.a.	n.a.	9.1

<sup>a)</sup> Konzentrationen in mM

<sup>b)</sup> nicht analysiert

### 5.5.3 Die TSP-Selektivität der *Amoco*-Oxidation

Wie bereits in *Kapitel 3.1* (Seite 9) erwähnt, ist für die Selektivität entscheidend, ob die Oxidation radikalinduziert ist oder über einen Elektronentransfer eingeleitet wird.

*Baciocchi et al.* [191] haben zu dieser Fragestellung ein intelligentes Experiment vorgeschlagen, mit welchem eine prinzipielle Unterscheidung zwischen den beiden Mechanismen möglich werden sollte.

In einem kinetischen Experiment werden die Reaktionsgeschwindigkeiten von einem Toluol- (primäre C<sub>α</sub>-H-Bindung), Ethylbenzol- (sekundäre C<sub>α</sub>-H-Bindung) und Isopropylbenzol-Derivat (tertiäre C<sub>α</sub>-H-Bindung) bestimmt und miteinander verglichen. Aus diesem Experiment kann die intermolekulare **Tertiär : Sekundär : Primär-Selektivität** ermittelt werden.

Verläuft die Reaktion über eine radikalinduzierte Wasserstoffabstraktion, ist die Reihenfolge der Geschwindigkeit immer  $k_{tert} > k_{sek} > k_{prim}$  (Tabelle 5.5-2). Diese Reihenfolge kann mit der Stabilisierung des benzyliischen Radikals durch die Hyperkonjugation mit den zusätzlichen Methylgruppen im Ethyl- und Isopropyl-Derivat erklärt werden.

Wird die Oxidation hingegen über den zweistufigen Elektronentransfer eingeleitet, ist für die TSP-Selektivität entscheidend, welcher der beiden Schritte geschwindigkeitsbestimmenden ist. Bei einem dominierenden Elektronentransfer bestimmt das Ionisationspotential des Aromaten die Reaktivität. Da die drei Testaromaten alkylsubstituiert sind, ist die Aktivierung der aromatischen π-Systeme vergleichbar. Die Ionisationspotentiale sind daher sehr ähnlich und die Reaktivität wird sich kaum unterscheiden.

Im Gegensatz dazu ist bei einer dominierenden Deprotonierung  $k_{sek}$  immer grösser als  $k_{tert}$  und je nach aromatischem System auch grösser als  $k_{prim}$ . Für die Deprotonierung der Radikalkationen **R-H<sup>+</sup>•** ist der Grad der Überlappung der σ-C<sub>α</sub>-H-Bindung mit dem π-System des aromatischen Kerns entscheidend (*Kapitel 3.3.3.3*, Seite 45). Die ortho-H-Atome im aromatischen Ring und die β-Methylgruppen im Alkylrest behindern sich gegenseitig, was eine kolineare Ausrichtung der entscheidenden Orbitale stört. So ist bei der Isopropylgruppe die Reaktivität wegen der zweiten Methylgruppe gegenüber der Ethylgruppe herabgesetzt. Die Unterschiede in der Reaktivität sind jedoch eher klein im Vergleich zum radikalinduzierten Mechanismus.

Mit Hilfe dieses Experiments konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Oxidation von Methylaromaten mit Co(III)-acetat [191] eindeutig nach dem zweistufigen Elektronentransfer-Mechanismus abläuft. Hingegen verläuft die Oxidation mit  $\text{Br}\cdot$  oder die unkatalysierte Autoxidation mit Sauerstoff eindeutig über eine radikalische Wasserstoffabstraktion. Eine Publikation über die Oxidation mit Co(II)/Mn(II)/ $\text{Br}^-$  unter den hier gewählten Reaktionsbedingungen konnte nicht gefunden werden. Deshalb wurde ein solches Experiment durchgeführt.

**Tabelle 5.5-2** Oxidation von Alkylaromaten: TSP-Selektivität einiger Oxidationsmittel.

	Toluen primär	Ethylbenzen sekundär	Isopropylbenzen tertiär	Ref.
Co(OAc) <sub>3</sub> , AcOH, 65 °C	1	1.96	1.1	[191]
Co(OAc) <sub>3</sub> , AcOH, 65 °C	1	1.3	0.3	[87]
O <sub>2</sub> , 90 °C	1	7.9	13	[191]
Co(OAc) <sub>2</sub> /Br <sup>-</sup> , 60 °C	1	8.3	15.9	[192]
Cl $\cdot$	1	2.5	5.6	[74]
ROO $\cdot$ , 40 °C	1	9.3	15.9	[192]
Br $\cdot$	1	25	59	[87]

Für die Untersuchungen wurden die methoxylierten Verbindungen *p*-Methylanisol, *p*-Ethylanisol und *p*-Isopropylanisol verwendet. Eine äquimolare Mischung der drei Anisol-Derivate wurde bei 80 °C in AcOH mit Luft und Co(II)/Mn(II)/Br<sup>-</sup> (14 / 6 / 14 mM) oxidiert und die Produktzusammensetzung mittels HPLC analysiert. Die Berechnung des Selektivitätsverhältnisses erfolgte nach der im *Kapitel 12.2* (Seite 212) beschriebenen Gleichung [193].

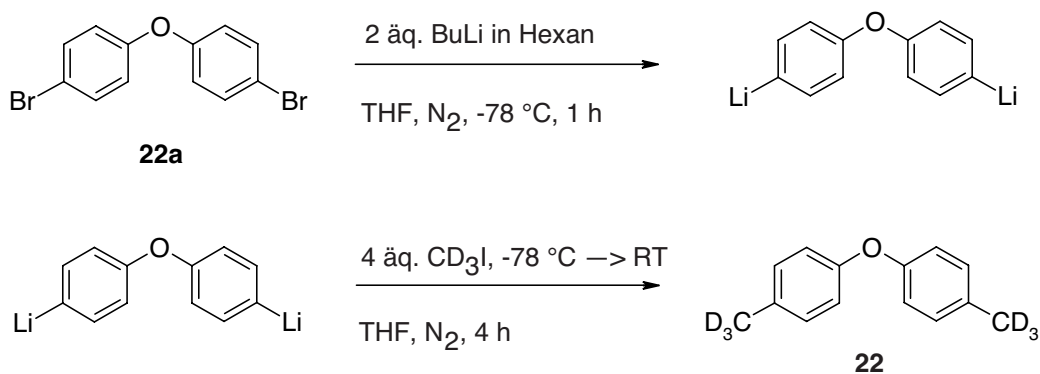
Die TSP-Selektivität des Experiments lässt den Schluss zu, dass die Oxidation dieser Anisole mit dem *Amoco*-Katalysator und Luft in Essigsäure radikalinduziert abläuft und der Elektronentransfer, falls überhaupt, nur eine untergeordnete Rolle spielt (*Tabelle 5.5-3*).

**Tabelle 5.5-3** TSP-Selektivität bei der Oxidation von *p*-Methylanisol, *p*-Ethylanisol, *p*-Isopropylanisol mit dem *Amoco*-Katalysator und Luft bei 80 °C in Essigsäure.

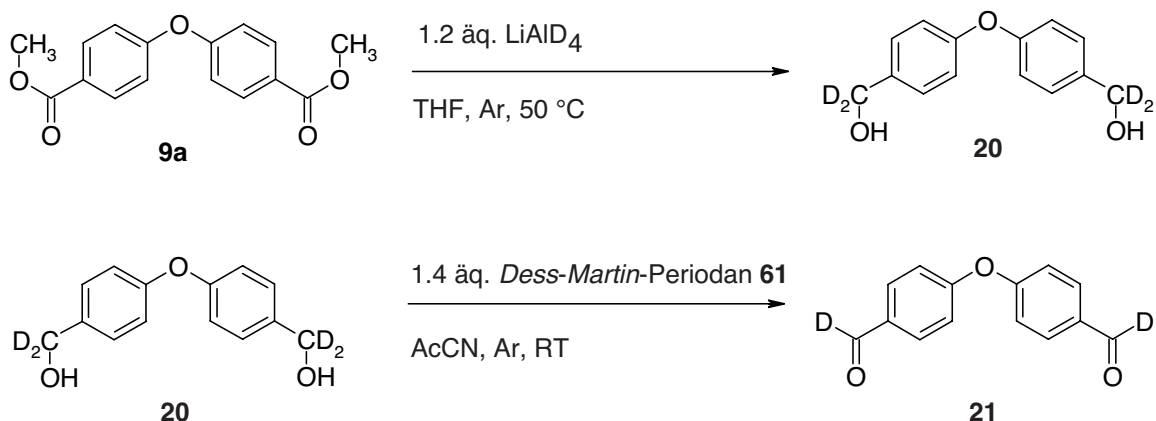
primär	sekundär	tertiär
1	6.7 ± 0.3	8.7 ± 0.4

## 5.5.4 Kinetische Untersuchung mit deuterierten Verbindungen

Die Resultate des Experiments mit dem Monoaldehyd **12** und der TSP-Selektivität stützen die Hypothese, dass bei der Weiteroxidation des Monoaldehyds **12** ein intramolekularer Wettbewerb zwischen der Methylgruppe und der Formylgruppe besteht. Um diese Vermutung zu verifizieren, wurden kinetische Experimente mit deuterierten Verbindungen durchgeführt. Als Modellsubstanz für die Oxidation der Methylgruppe wurde das 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) und seine deuterierte Verbindung **22** sowie für die Formylgruppe der Dialdehyd **4** und die dideuterierte Verbindung **21** verwendet. Die deuterierten Verbindungen wurden jeweils in einer zweistufigen Synthese aus kommerziell erhältlichen Verbindungen hergestellt (*Schema 5.5-1* und *Schema 5.5-2*) und nach der Umkristallisation für die Experimente eingesetzt (*Kapitel 10.3*, Seite 183).



**Schema 5.5-1** Syntheseweg zum deuterierten Methylaromaten **22**.



**Schema 5.5-2** Syntheseweg zum deuterierten Dialdehyd **21**.

Die kinetischen Experimente wurden wie im *Kapitel 10.4.3* (Seite 191) beschrieben bei 80 °C in Essigsäure mit Luft durchgeführt.

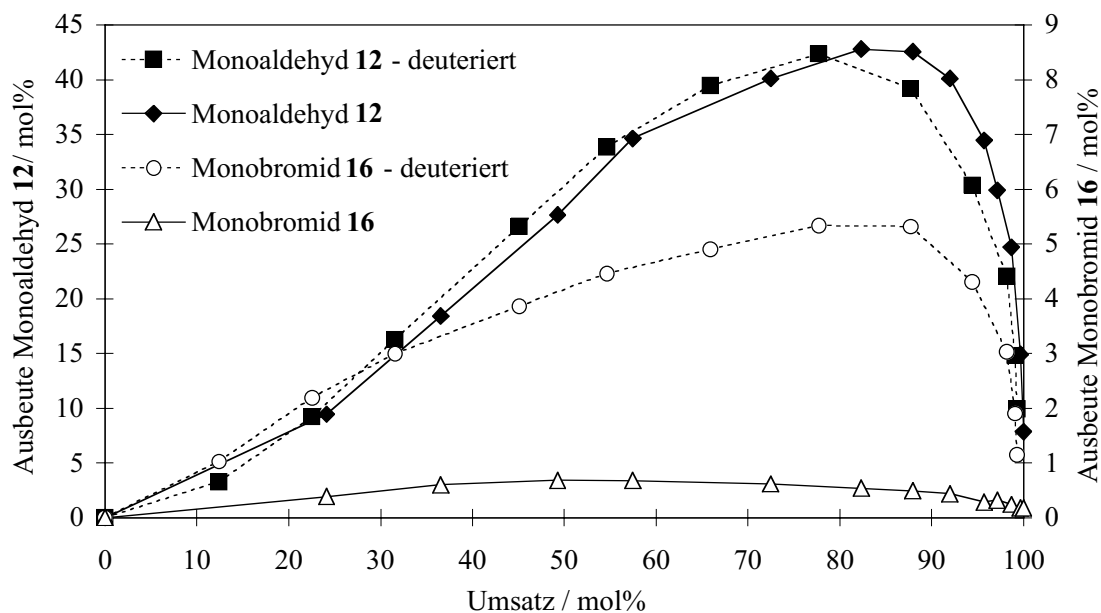
**Tabelle 5.5-4** Oxidation der aromatischen Verbindungen **4a**, **4**, **22** und **21** bei 80 °C mit  $\text{Co(II)/Mn(II)/Br}^-$  (14 / 6 / 14 mM) und Luft in reiner Essigsäure: Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten und kinetischer Isotopeneffekt.

	$k_{\text{H}}$ [min <sup>-1</sup> ]	$k_{\text{H}}$ pro Bindung [min <sup>-1</sup> ]	$k_{\text{D}}$ [min <sup>-1</sup> ]	$k_{\text{D}}$ pro Bindung [min <sup>-1</sup> ]	$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$
-CH <sub>3</sub>	0.0859	0.0143	0.0264	0.0044	3.1 ± 0.2
	0.0850	0.0142	0.0291	0.0049	
-CHO	0.2123	0.1065	0.0234	0.0234	4.4 ± 0.2
	0.1984	0.0992	0.0229	0.0229	

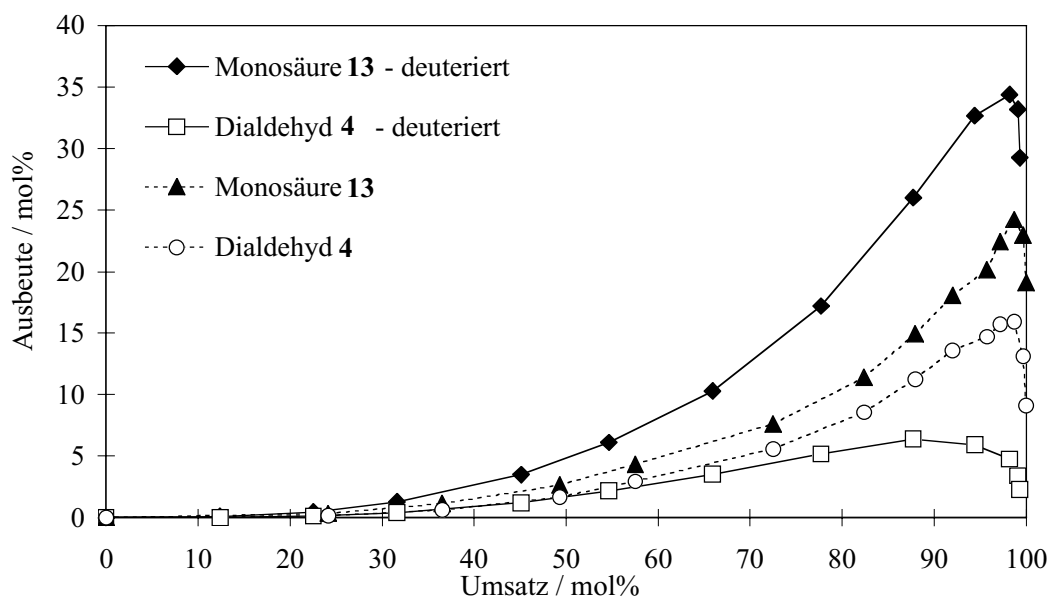
Die Resultate bestätigen die theoretischen Überlegung zur Reaktivität der verschieden aktivierten C<sub>α</sub>-H-Bindungen (*Kapitel 3.2.6*, Seite 26). Die Formylgruppe wurde rund 2.5 Mal schneller oxidiert. Berücksichtigt man die Anzahl der äquivalenten Bindungen, ist die C<sub>α</sub>-H-Bindung in der Formylgruppe gegenüber einer radikalinduzierten Wasserstoffabstraktion mehr als um den Faktor 7 reaktiver als eine analoge Bindung in der Methylgruppe (*Tabelle 5.5-4*). Da bei der Oxidation der Verbindungen kinetische Isotopeneffekte festgestellt wurden, kann geschlossen werden, dass sowohl in der Methyl- als auch in der Formylgruppe die Abstraktion eines Wasserstoffatoms in einem **geschwindigkeitsbestimmenden** Reaktionsschritt erfolgt.

Ein Isotopeneffekt lässt sich auch bei der umsatzbezogenen Ausbeuteentwicklung einiger Oxidationsprodukte feststellen:

- Bei der Oxidation des deuterierten Methylaromaten **22** konnte eine deutlich höhere maximale Konzentration an Monobromid **16** (*Graphik 5.5-1*) und an Monosäure **13** (*Graphik 5.5-2*) festgestellt werden.
- Die maximal Konzentration an Dialdehyd **4** ist wesentlich kleiner bei der Oxidation des deuterierten Methylaromaten **22** (*Graphik 5.5-2*).
- Dadurch vergrößert sich das Konzentrationsverhältnis Monosäure **13** : Dialdehyd **4** von 1.5 bei der Oxidation des nichtdeuterierten Methylaromaten **4a** auf 6 bei der Oxidation deuterierten Verbindung **22**.
- Die Ausbeuteentwicklung Monoaldehyde **12** verläuft ähnlich (*Graphik 5.5-1*).
- Es wurde bei der Oxidation des deuterierten Methylaromaten **22** eine Komponente mit ähnlichen Retentionszeiten wie die Monosäure **13** akkumuliert. Auf Grund der Analyse des Produktgemisches mit der HPLC-MS muss es sich bei dieser Komponente um die α-bromierte Monosäure **41b** handeln (*Kapitel 12.3.2*, Seite 215).



**Graphik 5.5-1** Oxidation der Methylaromaten **4a** und **22** bei 80 °C mit  $\text{Co(II)/Mn(II)/Br}^-$  (14/6/14 mM) und Luft in reiner Essigsäure: Einfluss der Deuterierung auf die Ausbeuteentwicklung des Monoaldehyds **12** und des Monobromids **16**.



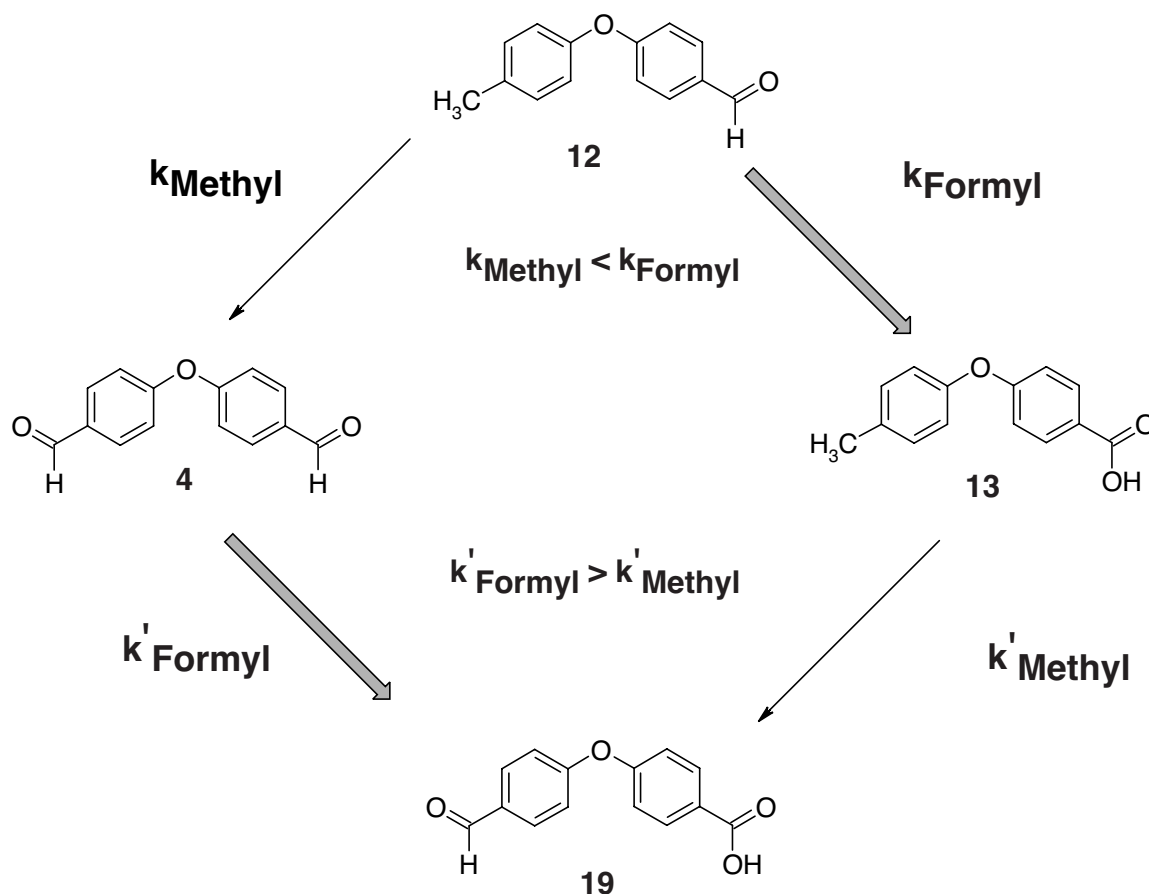
**Graphik 5.5-2** Oxidation der Methylaromaten **4a** und **22** bei 80 °C mit  $\text{Co(II)/Mn(II)/Br}^-$  (14/6/14 mM) und Luft in reiner Essigsäure: Einfluss der Deuterierung auf die Ausbeuteentwicklung der Monosäure **15** und des Dialdehyds **4**.



Die Reaktionsverhältnisse bei der Oxidation des Methylaromaten **4a** und des Dialdehyds **4** lassen sich auf die beiden Molekülhälften im Monoaldehyd **12** übertragen:

Die Weiteroxidation des Monoaldehyds **12** wird durch eine Wasserstoffabstraktion eingeleitet. Die Bildung des benzylicischen Radikals erfolgt in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, wobei bevorzugt die Bindung des Wasserstoffs in der Formylgruppe gebrochen wird und so die Monosäure **13** entsteht. Die Bildung des benzylicischen Radikals ist entscheidend für die Selektivität der Reaktion, weil dadurch die Position der Weiteroxidation festgelegt wird. Die nachfolgende Reaktion mit Sauerstoff zum Peroxylradikal sowie die Spaltung der dabei entstehenden Peroxoverbindung beeinflusst die Positionselektivität nicht mehr. Die Wasserstoffabstraktion erfolgt nicht nur in einem geschwindigkeitsbestimmenden sondern auch in einem **selektivitätsbestimmenden** Reaktionsschritt.

In den Oxidationsexperimenten wurde stets eine höhere Konzentration an Monosäure **13** im Vergleich zum Dialdehyd **4** festgestellt. Basierend auf den mechanistischen Untersuchungen kann dieses Resultat nun mit einem einfachen Reaktionsschema rationalisiert werden (*Schema 5.5-3*).



**Schema 5.5-3** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit einem Amoco-Katalysator und Luft in reiner Essigsäure: Selektivität der Weiteroxidation des Monoaldehyds **12**.

Die Selektivität bezüglich der Bildung des Dialdehyds **4** wird bestimmt durch eine langsame Oxidation der Methylgruppe ( $k_{\text{Methyl}}$ ) und die schnelle Weiteroxidation ( $k'_{\text{Formyl}}$ ) einer der beiden Formylgruppen (*Schema 5.5-3*). Durch dieses Reaktivitätsverhältnis wird die Akkumulierung des Dialdehyds **4** sicher nicht begünstigt. Die Situation bei der Monosäure **13** ist gerade umgekehrt. Die Bildung führt über eine schnelle Oxidation der Formylgruppe ( $k_{\text{Formyl}}$ ) und die Weiterreaktion über die langsamere Oxidation der Methylgruppe ( $k'_{\text{Methyl}}$ ), was die Akkumulierung der Monosäure **13** begünstigt, vorausgesetzt, dass die Carboxylgruppe nicht schneller oxidativ zerstört wird. Im Vergleich zum Dialdehyd **4** muss daher zwangsläufig stets eine höhere Konzentration an Monosäure **13** auftreten.

## 5.6 Diskussion der Luftoxidation in Essigsäure

Die Oxidationsexperimente und die mechanistischen Untersuchungen haben gezeigt, dass bei der Luftoxidation mit einem *Amoco*-Katalysator in Essigsäure die Bildung des Dialdehyds **4** gegenüber der Monosäure **13** nicht begünstigt ist, weil ein **intramolekularer** Wettbewerb zwischen den unterschiedlich aktivierten Kohlenstoffzentren herrscht. Zudem wird das Selektivitätsproblem durch den intermolekularen Wettbewerb zwischen der Monosäure **13** und dem Dialdehyd **4** verschärft.

Die Oxidation verläuft über geschwindigkeitsbestimmende Wasserstoffabstraktionen, die im Fall der Weiteroxidation des Monoaldehyds **12** auch selektivitätsbestimmend werden, was zu einem molekülinhärentem Selektivitätsproblem führt. Ist die Selektivität bereits bei der Oxidation eines einfach methylierten Aromaten zu einem aromatischen Monoaldehyd wegen des intermolekularen Wettbewerbs ungünstig, wird sie bei einem mehrfach methylierten Aromaten durch den intramolekularen Wettbewerb zusätzlich verringert.

Als Konsequenz daraus sind einer Maximierung der Ausbeute an Dialdehyd **4** wegen der strukturellen Eigenheiten der mehrfach methylierten Aromaten klare Grenzen gesetzt. Die Untersuchungen lassen auch den Schluss zu, dass aromatische Dialdehyde durch eine Luftoxidation von mehrfach methylierten Aromaten in Essigsäure nicht in einer industriell interessanten Ausbeute hergestellt werden können.

Es gibt nun zwei mögliche Strategien, wie das Selektivitätsproblem verkleinert oder gegebenenfalls überwunden werden kann:

### Reduktion der Reaktivität der Formylgruppe

Die Formylgruppe ist im Vergleich zur Methylgruppe bezüglich einer radikalischen Wasserstoffabstraktion wesentlich reaktiver. Die Methylgruppe kann nicht ohne Oxidation oder eine andere Reaktion reaktiver werden, weshalb die Reaktivität der Formylgruppe durch eine Schutzgruppe reduziert werden muss. Die Schutzgruppe sollte im Verlauf der Oxidation gebildet werden und so die Weiteroxidation des aromatischen Aldehyds unterbinden. Im Fall der anodischen Oxidation in Alkohol entsteht ein Dialkylacetal [161]. In Anwesenheit von Essigsäureanhydrid können bei der Oxidation mit einem *Amoco*-Katalysator Diacetate entstehen [18, 19].

### Oxidation über einen Elektronentransfer

Die Oxidation von Methylaromaten kann prinzipiell über einen radikalinduzierten Mechanismus oder über einen Elektronentransfer erfolgen (*Kapitel 3.1*, Seite 9). Durch einen selektivitätsbestimmenden Elektronentransfer können Monoaldehyde in guter Ausbeute (*Tabelle 3.3-6*, Seite 43) erhalten werden, weil die Reaktivität der Formylgruppe gegenüber einem Elektronentransfer im Vergleich zu jener der Methylgruppe kleiner ist.



# Kapitel 6

## Oxidation in Essigsäureanhydrid

### 6.1 Einleitende Bemerkungen

Die Erfahrungen aus den Arbeiten von *Wang* [19] und *Brüggemann* [18] über die selektive Oxidation von Methylaromaten zu geschützten aromatischen Monoaldehyden (*Kapitel 3.2.5*, Seite 25) wurden auf die Oxidation von 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) als einen typischen Vertreter der mehrfach methylierten Aromaten übertragen. Als relevante Reaktionsparameter, welche auf die Ausbeute des aromatischen Aldehyds Einfluss nehmen, identifizierten sie die Temperatur, die Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches sowie den Zusatz einer starken Säure. Zusätzlich zu diesen drei Reaktionsparametern wurde auch der Einfluss der Reaktionszeit untersucht. Es wurden Proben während dem Experiment gezogen, und die Produktzusammensetzung wurde mittels HPLC analysiert. Die Oxidationen wurden immer mit Luft durchgeführt. Für alle Versuche wurde der *Amoco*-Katalysator mit der Zusammensetzung Co(II) 14 mM, Mn(II) 6 mM und NaBr 14 mM verwendet, denn mit diesem Katalysator wurde in reiner Essigsäure die beste Ausbeute erzielt (*Kapitel 5.4.3.3*, Seite 70). Im Allgemeinen entstand bei der Oxidation in Essigsäureanhydrid oder einem Lösungsmittelgemisch mit Essigsäureanhydrid ein komplexeres Reaktionsgemisch im Vergleich zur Oxidation in reiner Essigsäure. Die mengenmässig wichtigsten Oxidationsprodukte konnten identifiziert werden, aber ausser dem geschützten Monoaldehyd **17** und geschützten Dialdehyd **18** wurden diese nicht synthetisiert. Es sind zudem Oxidationsprodukte entstanden, die mit Hilfe des GC-MS oder HPLC-MS nicht eindeutig identifiziert werden konnten. Für die Beurteilung des Reaktionsverhaltens wurden die unbekanntenen Komponenten als nicht relevant eingestuft.

## 6.2 Identifizierung einiger Oxidationsprodukte

Neben den Produkten, die bei der Oxidation in Essigsäure entstehen, konnten die in der *Tabelle 6.2-1* aufgeführten Produkte durch die Analyse des Produktgemisches mittels GC-MS identifiziert werden. Bei der Zugabe von Trifluoressigsäure zum Reaktionsgemisch sind Ester zwischen der Säure und den benzylichen Hydroxygruppen entstanden. Diese Ester werden oftmals als *Triflate*  $\text{CF}_3\text{-COO-R}$  bezeichnet.

**Tabelle 6.2-1** Oxidation von **4a** mit Luft und dem Amoco-Katalysator in Essigsäureanhydrid: identifizierte Oxidationsprodukte.

Reaktionsprodukt	Art der Identifikation
$\alpha,\alpha$ -Diacetat <b>17</b>	Referenzsubstanz
Tetraacetat <b>18</b>	Referenzsubstanz
$\alpha,\alpha$ -Diacetat-Alkohol <b>32</b>	GC-MS <sup>b)</sup>
Bromid-Aldehyd <b>41</b> <sup>a)</sup>	GC-MS <sup>b)</sup>
Triflat-Aldehyd <b>35</b> <sup>a)</sup>	GC-MS <sup>b)</sup>
Monotriflat <b>31</b> <sup>a)</sup>	GC-MS <sup>b)</sup>
$\alpha,\alpha'$ -Ditriflat <b>36</b> <sup>a)</sup>	GC-MS <sup>b)</sup>
$\alpha,\alpha,\alpha'$ -Triacetat <b>38</b> <sup>a)</sup>	GC-MS <sup>b)</sup>
Triflat- $\alpha,\alpha$ -Diacetat <b>39</b> <sup>a)</sup>	GC-MS <sup>b)</sup>
$\alpha$ -Acetat- $\alpha'$ -Triflat <b>40</b> <sup>a)</sup>	GC-MS <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> Bei der Zugabe von Trifluoressigsäure;

<sup>b)</sup> Siehe *Kapitel 12.3*, Seite 213.

## 6.3 Produktbildung bei der Oxidation

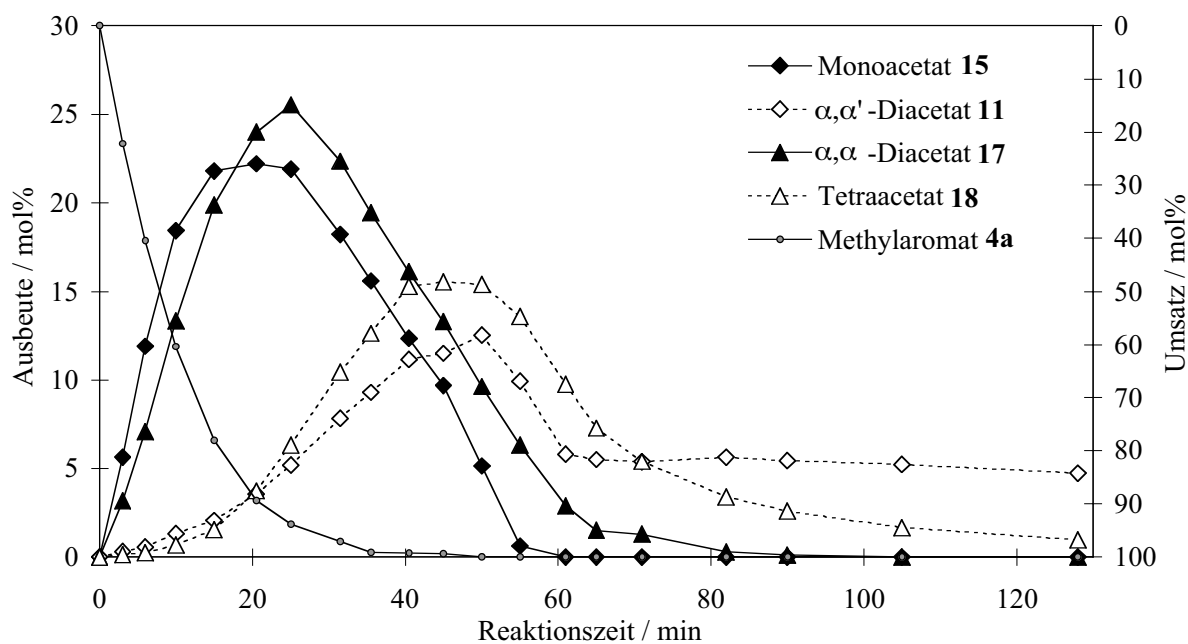
Wie zu erwarten, handelt es sich bei der Oxidation des Methylaromaten **4a** in einem Lösungsmittelgemisch aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid oder in reinem Essigsäureanhydrid um eine Folgereaktion. Der Zusatz von Essigsäureanhydrid beeinflusst die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches entscheidend, wie die Resultate bei einer typischen Oxidation in 50 Vol% Essigsäureanhydrid zeigen (*Tabelle 6.3-1*).

**Tabelle 6.3-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft, dem Amoco-Katalysator und 2 Vol% TFA bei 80 °C: Einfluss von Essigsäureanhydrid auf die Produktebildung.

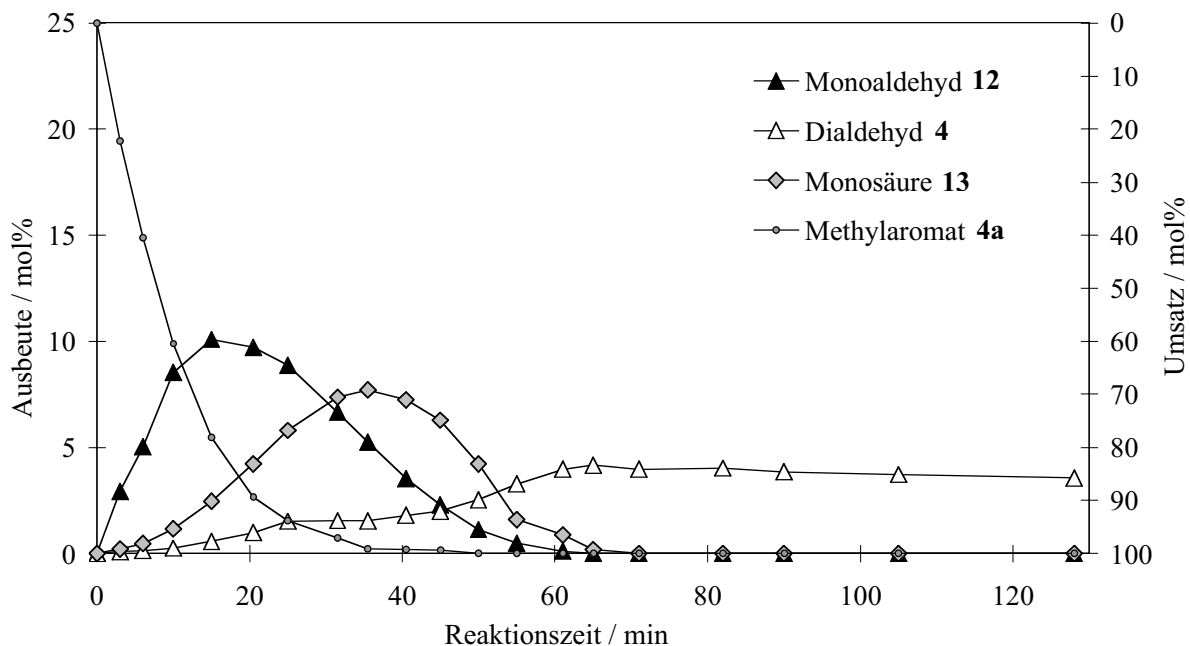
Anteil Essigsäureanhydrid	[Vol%]	0	50
$t_{\max}$ <sup>a)</sup>	[min]	50	45
Umsatz	[mol%]	98.7	99.4
Monoaldehyd <b>12</b>	[mol%]	28.0	2.3
Monosäure <b>13</b>	[mol%]	22.4	6.3
Monoacetat <b>15</b>	[mol%]	2.7	9.7
Monobromid <b>16</b>	[mol%]	1.8	< 0.1
Dialdehyd <b>4</b>	[mol%]	<b>15.1</b>	<b>2.0</b>
$\alpha,\alpha$ -Diacetat <b>17</b>	[mol%]	0.2	13.3
$\alpha,\alpha'$ -Diacetat <b>11</b>	[mol%]	1.4	11.5
Tetraacetat <b>18</b>	[mol%]	< <b>0.1</b>	<b>15.5</b>
Disäure <b>25</b>	[mol%]	12.1	3.1

a) Reaktionsdauer mit maximaler Ausbeute an Dialdehyd **4** oder Tetraacetat **18**.

Als erstes Zwischenprodukt erreichte der Monoacetat **15** sein Konzentrationsmaximum (*Graphik 6.3-1*). Aus diesem bildete sich in der Folge das  $\alpha,\alpha'$ -Diacetat **11** oder das  $\alpha,\alpha$ -Diacetat **17**, weshalb als nächstes der geschützte Monoaldehyd **17** das Konzentrationsmaximum erreichte. Diesen beiden folgte dann das Tetraacetat **18** und der geschützte Dialkohol **11**. Gerade anhand des Konzentrationsverlaufs des Tetraacetats **18** ist ersichtlich, dass der Aldehyd in Form des Benzylidendiacylats **18** nicht vollständig vor einer Weiteroxidation geschützt werden kann. Diese Beobachtung deckt sich mit den Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen (*Kapitel 3.2.5*, Seite 25). Neben den geschützten Oxidationsprodukten entstanden erwartungsgemäss der Monoaldehyd **12**, der Dialdehyd **4** und in geringerem Ausmass die Monosäure **13**. Diese drei Produkte durchlaufen ebenfalls ein Konzentrationsmaximum und werden dann weiteroxidiert (*Graphik 6.3-2*). Die Konzentration der quantifizierten Säuren **13** und **25** ist beim Zusatz von Essigsäureanhydrid deutlich *kleiner* als diejenige des Dialdehyds **4** und des latenten Dialdehyds **18** zusammen. Somit konnte das Selektivitätsverhältnis gegenüber der Oxidation in reiner Essigsäure deutlich verbessert werden.



**Graphik 6.3-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft und dem Amoco-Katalysator in 50 Vol% Essigsäure mit 2 Vol% TFA bei 80 °C: Ausbeuteverlauf einiger geschützter Oxidationsprodukte.



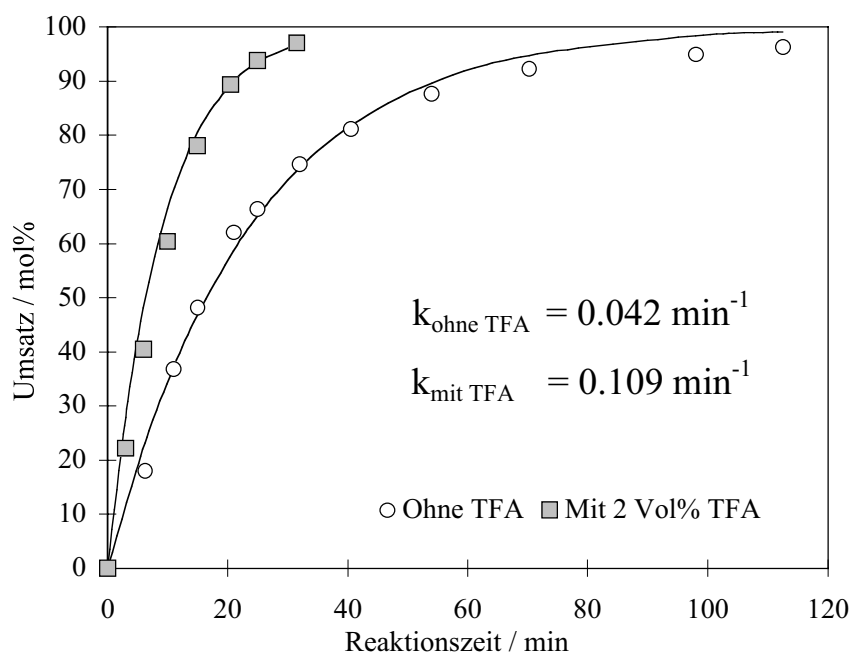
**Graphik 6.3-2** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft und dem Amoco-Katalysator in 50 Vol% Essigsäure mit 2 Vol% TFA bei 80 °C: Ausbeuteverlauf einiger ungeschützter Oxidationsprodukte.



## 6.4 Einfluss ausgewählter Reaktionsparameter

### 6.4.1 Einfluss der Trifluoressigsäure auf die Ausbeute

Wie in *Kapitel 5.4.4.2* (Seite 75) dargestellt, beeinflusst der Zusatz einer starken Säure wie TFA das Reaktionsgeschehen. Die Produktezusammensetzung wurde bei der Oxidation in reiner Essigsäure kaum beeinflusst, aber die Reaktion wurde signifikant beschleunigt und das Ausbeutemaximum des Dialdehyds **4** wurde in kürzerer Zeit erreicht.



**Graphik 6.4-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft und dem Amoco-Katalysator in 50 Vol% Essigsäureanhydrid bei 80 °C: Einfluss der Trifluoressigsäure auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

Daher war zu erwarten, dass die Reaktion auch bei einer Oxidation in 50 Vol% Essigsäureanhydrid beschleunigt wird. So erfolgte die Oxidation des Methylaromaten **4a** mit 2 Vol% TFA mehr als doppelt so schnell (*Graphik 6.4-1*) nach einer Kinetik erster Ordnung. Es konnte auch im Gegensatz zur Oxidation in reiner Essigsäure ein signifikanter Einfluss auf die Produkteverteilung beobachtet werden (*Tabelle 6.4-1*). Ohne Zusatz von Trifluoressigsäure war die maximale Konzentration der ungeschützten Aldehyde **4** und **12** sowie der Monosäure **13** grösser. Die Säurezugabe begünstigt zudem die Bildung der geschützten Aldehyde **17** und **18**. Sie wurden nämlich erst bei der Zugabe von TFA in nennenswerten Mengen gebildet. Ohne Säurezugabe entstanden neben den ungeschützten Produkten **4**, **12** und **13** vor allem die geschützten Alkohole **11** und **15** (*Tabelle 6.4-1*).

Die Konzentrationsverschiebung durch die Säurezugabe von den ungeschützten Aldehyden **4** und **12** zu den geschützten Aldehyden **17** und **18** lässt den Schluss zu, dass die Benzylidendiacetate **17** und **18** nicht nur durch eine direkte Oxidation des Monoacetats **15** (*Schema 3.2-6*, Seite 25), sondern auch durch eine **säurekatalysierte Veresterung** der ungeschützten Aldehyde **4** und **12** mit Essigsäureanhydrid entstehen können.

**Tabelle 6.4-1** *Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft und dem Amoco-Katalysator in 50 Vol% Essigsäureanhydrid bei 80 °C: Maximale Konzentrationen einiger Oxidationsprodukte in Abhängigkeit der Zugabe von TFA.*

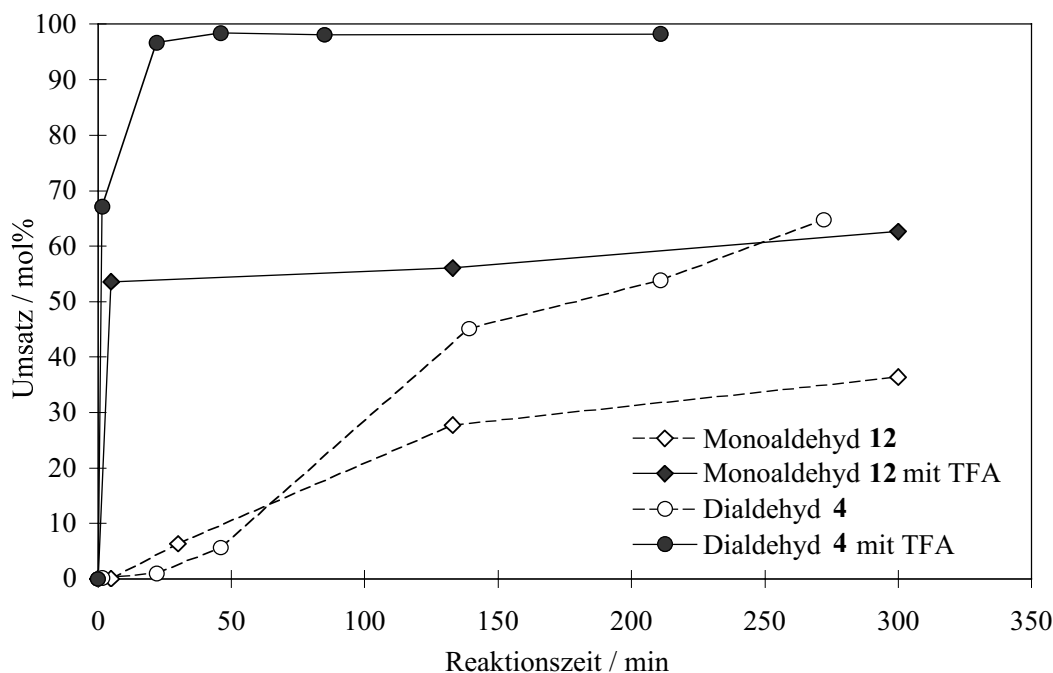
Produkt	Ohne TFA		Mit 2 Vol% TFA	
	Umsatz <sup>a)</sup> [mol%]	Ausbeute [mol%]	Umsatz <sup>a)</sup> [mol%]	Ausbeute [mol%]
Monoaldehyd <b>12</b>	74.7	33.2	78.1	10.1
Monosäure <b>13</b>	98.7	12.7	99.2	7.2
Dialdehyd <b>4</b>	96.3	<b>8.2</b>	100	<b>4.2</b>
Monoacetat <b>15</b>	97.6	40.0	89.4	22.2
$\alpha,\alpha$ -Diacetat <b>17</b>	98.5	3.5	93.8	25.5
$\alpha,\alpha'$ -Diacetat <b>11</b>	99.9	23.1	99.9	12.5
Tetraacetat <b>18</b>	100	< <b>0.1</b>	99.4	<b>15.5</b>

<sup>a)</sup> Umsatz, bei welchem die maximale Ausbeute an den Produkten erzielt wurde.

Um diese Vermutung zu bestätigen, wurde in getrennten Versuchen jeweils der Monoaldehyd **12** sowie der Dialdehyd **4** bei 70 °C in einem Gemisch von 35 Vol% Essigsäureanhydrid in Essigsäure gelöst. In den Vergleichsexperimenten wurden den Lösungen zusätzlich 3.5 Vol% TFA beigelegt. Anschliessend wurde die Veresterung der Formylgruppen verfolgt, indem die Lösungen in einem offenen Gefäss bei 70 °C gerührt wurden.

In beiden Experimenten bildete sich aus dem Monoaldehyd **12** im Lauf der Zeit das  $\alpha,\alpha$ -Diacetat **17**. Die Veresterung des Monoaldehyds **12** wurde aber durch die Säurezugabe signifikant beschleunigt (*Graphik 6.4-2*).

Der gleiche Einfluss konnte auch beim Dialdehyd **4** festgestellt werden. Im Gegensatz zum Monoaldehyd **12** war die Produktbildung beim Dialdehyd **4** aber komplexer. Ohne Säurezusatz bildeten sich mit der Zeit die Aldehyd-Säure **19** und die Disäure **25**. Der gelöste Dialdehyd **4** wurde offensichtlich bei erhöhter Temperatur ohne einen Kobaltkatalysator bereits durch den Luftsauerstoff oxidiert. Neben den beiden Verbindungen werden noch weitere nicht identifizierbare Produkte gebildet. Bei der Zugabe der TFA bildeten sich nur zwei Hauptprodukte. Auf Grund der GC-MS muss es sich bei diesen beiden Komponenten um das Tetraacetat **18** und vielleicht um den  $\alpha,\alpha$ -Diacetat-Aldehyd **32a** handeln.



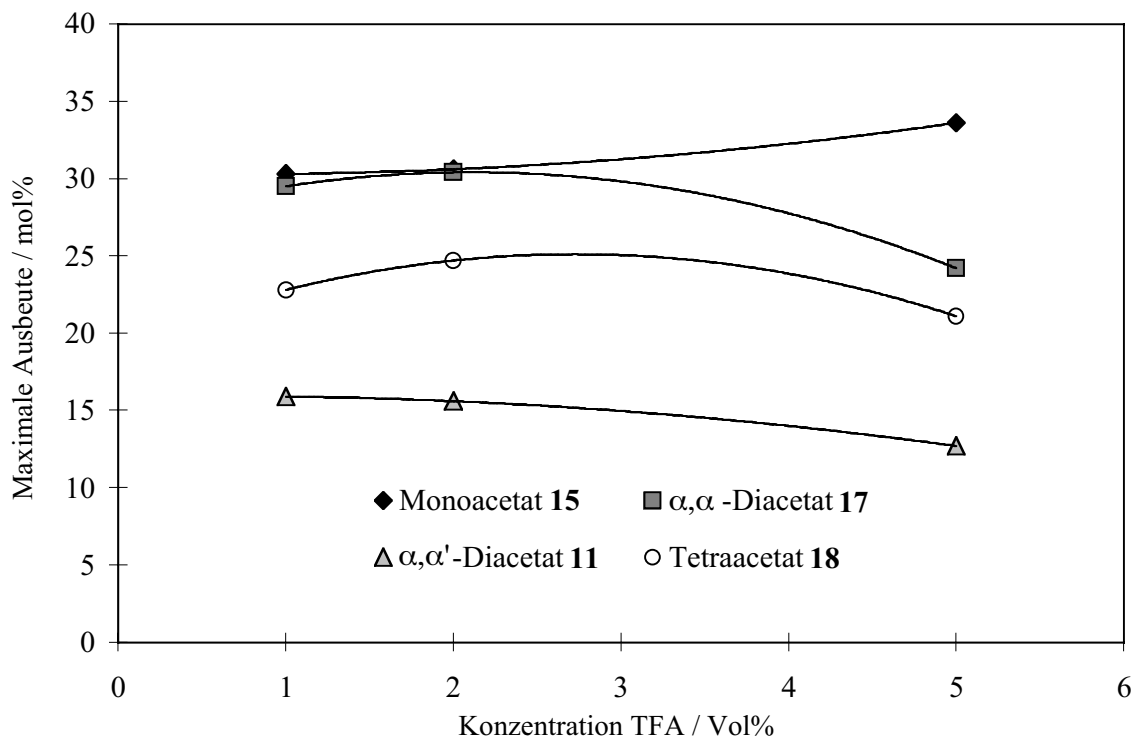
**Graphik 6.4-2** Einfluss der TFA auf den Umsatz der Aldehyde **4** und **12** in einer Lösung von 35 Vol% Essigsäureanhydrid in Essigsäure.

Diese Versuche und die Experimente in 50 Vol% Essigsäureanhydrid zeigen deutlich, dass der Zusatz von geringen Mengen TFA entscheidend für die Bildung des geschützten Dialdehyds **18** ist. Alle Oxidationsexperimente wurden bis anhin willkürlich mit 2 Vol% TFA durchgeführt. Es war anzunehmen, dass die Konzentration der TFA einen Einfluss auf die Produktzusammensetzung hat, weshalb eine Serie von Experimenten mit unterschiedlichen TFA-Konzentrationen durchgeführt wurde.

**Tabelle 6.4-2** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft und dem Amoco-Katalysator in reinem Essigsäureanhydrid bei 80 °C: Einfluss der Konzentration der TFA auf die Produktbildung.

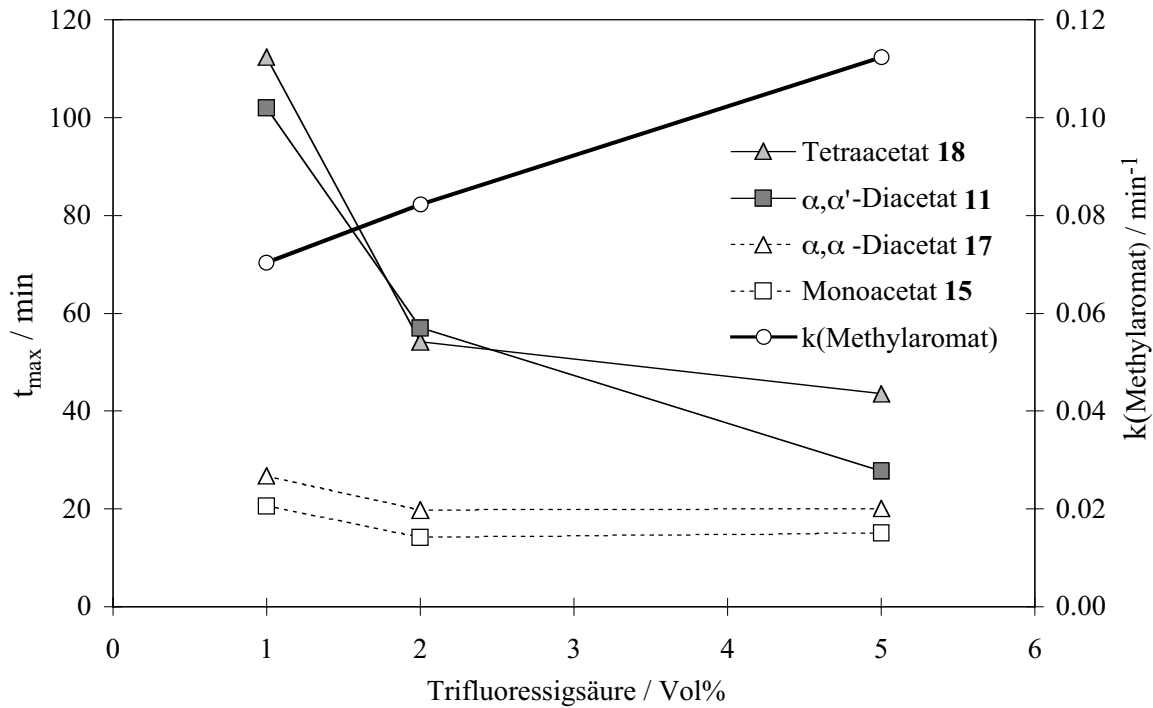
TFA-Gehalt	[Vol%]	5	2	1
$t_{\max}$	[min]	25	55	115
Umsatz	[mol%]	95.8	97.1	97.3
Monoaldehyd <b>12</b>	[mol%]	0.3	0.2	< 0.1
Monosäure <b>13</b>	[mol%]	2.7	1.7	2.4
Monoacetat <b>15</b>	[mol%]	8.1	6.0	7.2
Dialdehyd <b>4</b>	[mol%]	< 0.1	< 0.1	< 0.1
$\alpha,\alpha$ -Diacetat <b>17</b>	[mol%]	18.1	10.8	8.9
$\alpha,\alpha'$ -Diacetat <b>11</b>	[mol%]	12.8	15.1	15.2
Tetraacetat <b>18</b>	[mol%]	<b>21.1</b>	<b>25.6</b>	<b>22.5</b>
Disäure <b>25</b>	[mol%]	< 0.1	< 0.1	< 0.1

Die Konzentration der TFA hatte im untersuchten Bereich einen geringen Einfluss auf die maximal erreichte Ausbeute des Tetraacetats **18**. Bei 2 Vol% TFA konnte mit 25.6 mol% die beste Ausbeute erzielt werden (*Tabelle 6.4-2*). Eine höhere Konzentration an TFA scheint die Selektivität eher zu vermindern. Ein ähnlicher Einfluss konnte auch auf die Bildung der anderen geschützten Oxidationsprodukte festgestellt werden (*Graphik 6.4-3*). Bei höherer Konzentration ist die Selektivität tendenziell schlechter. Daher schien es nicht sinnvoll, die Konzentration an TFA weiter zu erhöhen.



**Graphik 6.4-3** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft und dem Amoco-Katalysator in Essigsäureanhydrid bei 80 °C: Maximal erzielte Ausbeute der geschützten Produkte in Abhängigkeit der TFA-Zugabe.

Die Oxidation des Methylaromaten **4a** läuft in reinem Essigsäureanhydrid ebenfalls nach einer Kinetik erster Ordnung ab bis zu einem Umsatz von ca. 80 mol%. Es konnte eine lineare Abhängigkeit der Anfangsgeschwindigkeit  $k(\text{Methylaromat})$  von der Konzentration der Trifluoressigsäure festgestellt werden (*Graphik 6.4-4*). Auch die Reaktionszeit  $t_{\text{max}}$ , bei welcher die maximale Konzentration der geschützten Aldehyde **17** und **18** sowie der geschützte Alkohole **15** und **11** aufgetreten war, wurde durch die Erhöhung der Säurekonzentration verringert. Während der Einfluss bei den zuerst gebildeten Produkten Monoacetat **15** und  $\alpha,\alpha$ -Diacetat **17** gering ausfiel, konnte für die nachfolgenden Produkte Tetraacetat **18** und  $\alpha,\alpha'$ -Diacetat **11** ein deutlicher Effekt festgestellt werden. Die Reaktionszeiten wurden durch eine polynomische Interpolation von den vier am nächsten beim Konzentrationsmaximum liegenden Punkten berechnet.



**Graphik 6.4-4** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft und dem Amoco-Katalysator in reinem Essigsäureanhydrid bei 80 °C: Reaktionszeit für das Erreichen der maximalen Konzentration der acetatgeschützten Oxidationsprodukte  $t_{\max}$  und die Anfangsgeschwindigkeit  $k(\text{Methylaromat})$  in Abhängigkeit der Konzentration der Trifluoressigsäure.

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass die Konzentration der Trifluoressigsäure in einer Optimierung der Raum-Zeit-Ausbeute bei der Oxidation mit einem Amoco-Katalysator in Essigsäureanhydrid berücksichtigt werden sollte. Die Optimierung der Parameter war aber nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Daher wurden für die weiteren Versuche 2 Vol% TFA verwendet, weil bei dieser Konzentration die maximale Ausbeute an Dialdehyd **4** erzielt werden konnte.

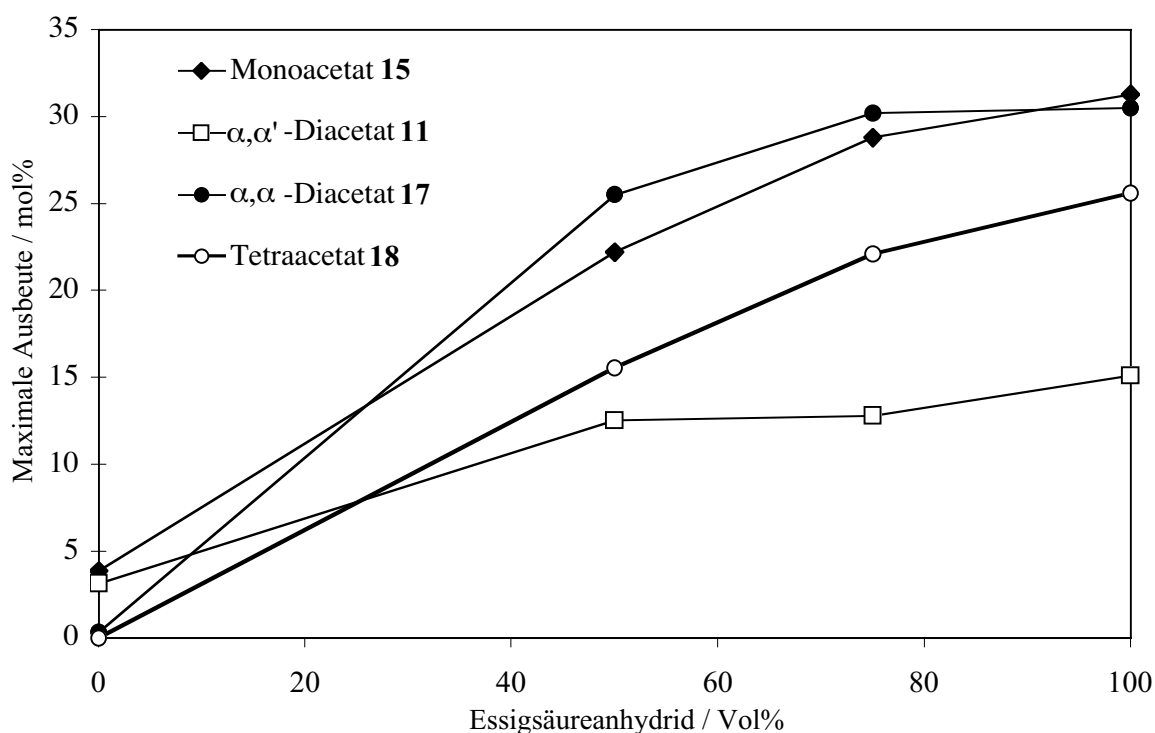
## 6.4.2 Einfluss des Lösungsmittelgemisches

Die Zugabe von Essigsäureanhydrid fördert die Bildung der acetatgeschützten Produkte (*Kapitel 6.3*). Deshalb wurde eine Versuchreihe mit verschiedenen Anteilen an Essigsäureanhydrid mit einem Zusatz von 2 Vol% TFA durchgeführt. Die tabellierte Werte entsprechen der Zusammensetzung des Reaktionsgemisches bei der jeweils höchsten erzielten Ausbeute an Tetraacetat **18**.

**Tabelle 6.4-3** *Oxidation des Methylaromaten 4a mit Luft, dem Amoco-Katalysator und 2 Vol% TFA bei 80 °C: Einfluss des Anteils an Essigsäureanhydrid auf die maximale Ausbeute des Tetraacetats 18.*

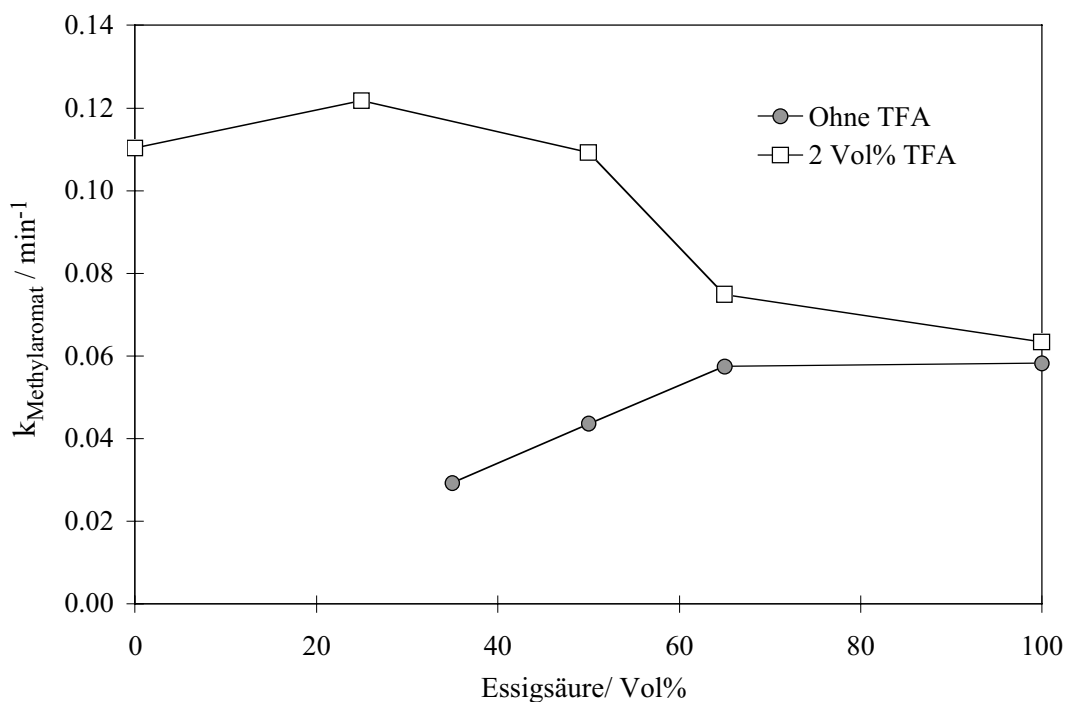
Essigsäureanhydrid	[Vol%]	0	50	75	100
$t_{\max}$	[min]	50	45	41	55
Umsatz	[mol%]	98.7	99.4	98.6	97.1
Monoaldehyd <b>12</b>	[mol%]	28.0	2.3	0.6	0.2
Monosäure <b>13</b>	[mol%]	22.4	6.3	3.0	1.7
Monoacetat <b>15</b>	[mol%]	2.7	9.7	9.7	6.0
Monobromid <b>16</b>	[mol%]	1.8	< 0.1	0.6	0.7
Dialdehyd <b>4</b>	[mol%]	15.1	2.0	0.5	< 0.1
$\alpha,\alpha$ -Diacetat <b>17</b>	[mol%]	0.2	13.3	15.5	10.8
$\alpha,\alpha'$ -Diacetat <b>11</b>	[mol%]	1.4	11.5	12.9	15.1
Tetraacetat <b>18</b>	[mol%]	< <b>0.1</b>	<b>15.5</b>	<b>22.1</b>	<b>25.6</b>
Disäure <b>25</b>	[mol%]	12.1	3.1	< 0.1	< 0.1

Die Analyse der Reaktionsmischungen zeigte, dass die Bildung der Säuren **13** und **25** durch die Erhöhung des Anteils an Essigsäureanhydrid vermindert wurde und dass in reinem Essigsäureanhydrid nahezu keine freie Säure mehr feststellbar war (*Tabelle 6.4-3*). Die beste Ausbeute an Tetraacetat **18** wurde in reinem Essigsäureanhydrid erzielt. Der gleiche Trend konnte für die maximale Ausbeute des anderen acetatgeschützten Aldehyds **17** und der acetatgeschützten Alkohole **15** und **11** beobachtet werden (*Graphik 6.4-5*). Gleichzeitig nahm die Konzentration der freien Aldehyde **12** und **4** mit steigendem Gehalt an Essigsäureanhydrid ab. Neben diesen quantifizierten Produkten wurden mittels GC-MS weitere Oxidationsprodukte identifiziert (*Tabelle 6.2-1*, Seite 90).



**Graphik 6.4-5** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft, dem Amoco-Katalysator und 2 Vol% TFA bei 80 °C: Einfluss des Anteils an Essigsäureanhydrid auf die maximal erzielte Ausbeute der acetatgeschützten Oxidationsprodukte.

Nicht nur die Produktverteilung, sondern auch die Reaktionsgeschwindigkeit wurde durch den Gehalt an Essigsäureanhydrid beeinflusst. Ohne Säurezusatz verringerte sich die Reaktionsgeschwindigkeit mit steigendem Anteil an Essigsäureanhydrid (*Graphik 6.4-6*). Oxidationen mit einem grösseren Anteil Essigsäureanhydrid als 65 Vol% verliefen so langsam, dass die Versuche vorzeitig abgebrochen wurden. Auch löste sich der Katalysator bei einer höheren Konzentration ohne Säurezugabe nicht vollständig im Reaktionsgemisch. Der Zusatz von TFA bewirkte einen gegenläufigen Trend. Die Geschwindigkeit der Oxidation des Methylaromaten **4a** nahm mit höherer Konzentration an Essigsäureanhydrid zu, und ab einer Konzentration von 50 Vol% verharrte sie auf einem hohen Niveau. Der Katalysator löste sich durch die Zugabe von 2 Vol% TFA auch in reiner Essigsäureanhydrid nach 3 - 5 Minuten vollständig auf. Ein Grund für dieses Verhalten könnte eine lösungsmittelbedingte veränderte Zusammensetzung des Katalysators sein. Die Erhöhung des Anteils an Essigsäureanhydrid vermindert die Polarität des Lösungsmittelgemisches und ebenfalls die Konzentration der Protonen. Dadurch wird die Konzentration der inaktiven Komplexe **Co(III)s** und **Co(III)c** erhöht (*Kapitel 3.2.3*, Seite 19). Die Zugabe von Trifluoressigsäure erhöht die Protonenkonzentration, und die Gleichgewichte verschieben sich zugunsten der aktiven Kobaltkomplexe, was mit einem schnelleren Abbau des Methylaromaten **4a** einhergeht. Auch in dieser Versuchsreihe wurde der Methylaromat **4a** nach einer Kinetik erster Ordnung umgesetzt.



**Graphik 6.4-6** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft und dem Amoco-Katalysator bei 80 °C: Einfluss des Anteils von Essigsäure im Lösungsmittelgemisch Essigsäure / Essigsäureanhydrid und von TFA auf die Anfangsgeschwindigkeit.

Da die Reaktionszeit für das Erreichen der maximalen Ausbeute an Dialdehyd **4** durch den Gehalt an Essigsäureanhydrid unwesentlich beeinflusst und die beste Ausbeute in reinem Essigsäureanhydrid erzielt wurde, verwendete man für die weiteren Experimente reiner Essigsäureanhydrid. Oxidationen in Essigsäureanhydrid benötigen allerdings einen Zusatz einer starken Säure wie TFA, damit die Reaktion überhaupt abläuft.



### 6.4.3 Einfluss der Temperatur

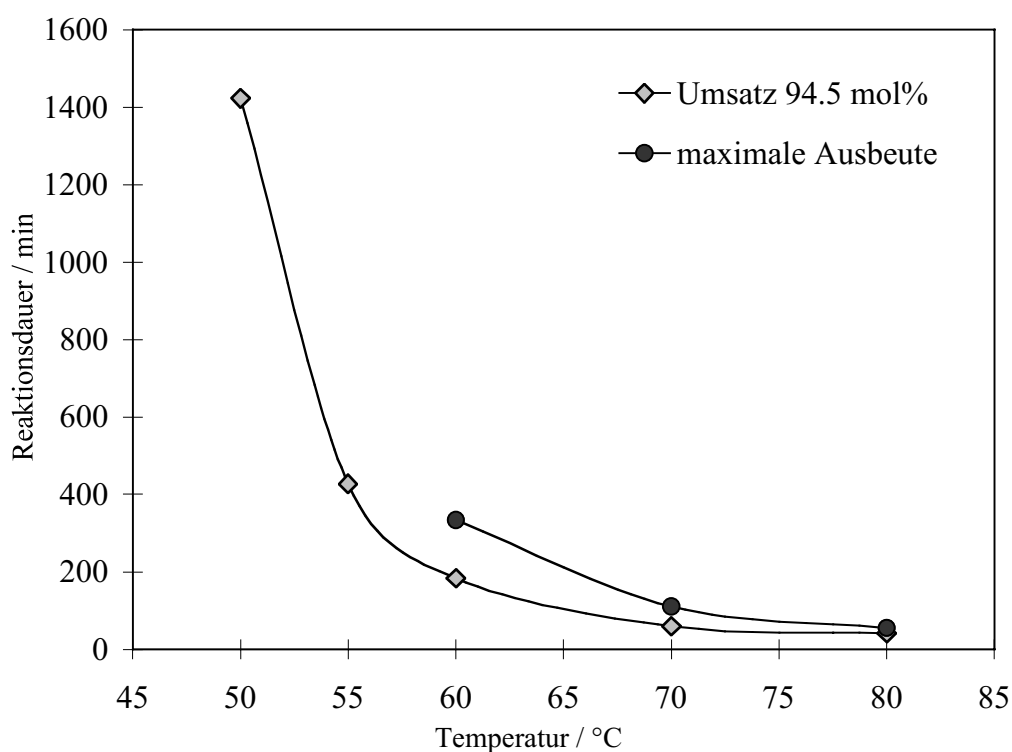
Die Experimente wurden in reinem Essigsäureanhydrid mit 2 Vol% TFA durchgeführt.

**Tabelle 6.4-4** Oxidation des Methylaromats **4a** mit Luft, dem Amoco-Katalysator und 2 Vol% TFA in reinem Essigsäureanhydrid: Einfluss der Temperatur auf die maximale Ausbeute des Tetraacetats **18**.

Temperatur	[°C]	80	70	60	55	50
$t_{\max}$	[min]	55	110	333	630 <sup>a)</sup>	1423 <sup>a)</sup>
$t_{1/2}$	[min]	8.2	9.5	11.5	13.9	21.8
Umsatz	[mol%]	97.1	97.5	97.4	96.7	94.5
Monoaldehyd <b>12</b>	[mol%]	0.2	0.2	0.2	0.5	0.3
Monosäure <b>13</b>	[mol%]	1.7	1.8	2.9	3.4	1.0
Monoacetat <b>15</b>	[mol%]	6.0	6.1	3.7	3.8	4.6
Monobromid <b>16</b>	[mol%]	0.7	0.7	0.5	0.4	0.3
Dialdehyd <b>4</b>	[mol%]	< 0.1	< 0.1	0.1	< 0.1	< 0.1
$\alpha,\alpha$ -Diacetat <b>17</b>	[mol%]	10.8	14.5	11.3	10.9	13.8
$\alpha,\alpha'$ -Diacetat <b>11</b>	[mol%]	15.1	10.1	6.0	4.8	4.0
Tetraacetat <b>18</b>	[mol%]	<b>25.6</b>	<b>33.6</b>	<b>41.4</b>	<b>42.4</b>	<b>44.2</b>
Disäure <b>25</b>	[mol%]	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1

<sup>a)</sup> Die Experimente wurden wegen der langen Reaktionszeit frühzeitig abgebrochen.

Die maximale Ausbeute an Tetraacetat **18** konnte in dieser Versuchsreihe durch die Senkung der Temperatur von 80 °C auf 50 °C von 25.6 mol% auf 44.2 mol% deutlich gesteigert werden (Tabelle 6.4-4). Das Tetraacetat **18** bot auch hier keinen vollständigen Schutz vor der Weiteroxidation. Nach dem Ausbeutemaximum bei einem Umsatz von ca. 97.5 mol% nahm die Konzentration des Tetraacetats **18** wieder ab. Die Experimente bei 55 °C und 50 °C wurden aber abgebrochen, bevor das Tetraacetat **18** das Ausbeutemaximum erreicht hatte, weil die Reaktion sehr langsam verlief (Graphik 6.4-7). Eine Gegenüberstellung der Ausbeuten des Tetraacetats **18** bei einem vergleichbaren Umsatz von 94.5 mol% und der maximal erzielten Ausbeuten zeigt, dass bei einer Temperatur unter 60 °C höhere Ausbeuten erzielt werden könnten (Tabelle 6.4-5).



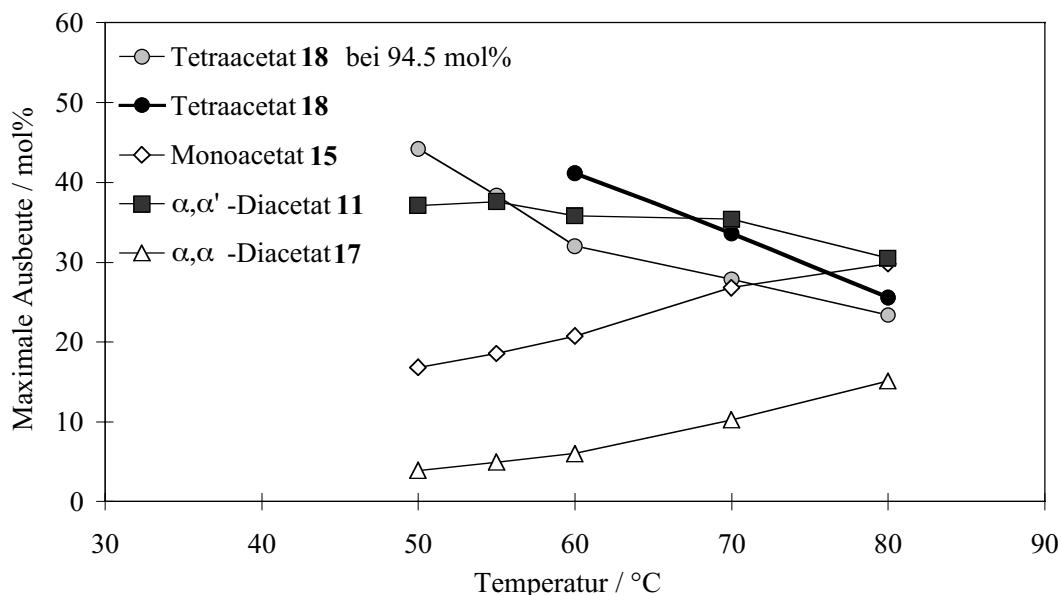
**Graphik 6.4-7** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft, dem Amoco-Katalysator und 2 Vol% TFA in Essigsäureanhydrid: Reaktionszeit für das Erreichen der maximalen Ausbeute an Tetraacetat **18** oder eines Umsatzes von 94.5 mol%.

**Tabelle 6.4-5** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft, dem Amoco-Katalysator und 2 Vol% TFA in reinem Essigsäureanhydrid: Ausbeute des Tetraacetats **18** bei einem Umsatz von 94.5 mol%.

		80 °C	70 °C	60 °C	55 °C	50 °C
$t_{94.5 \text{ mol\%}}$	[min]	41.7	60.1	184.1	427	1423
Ausbeute	[mol%]	23.4 <sup>a)</sup>	27.9 <sup>a)</sup>	32.0 <sup>a)</sup>	38.4 <sup>a)</sup>	44.2
Maximale Ausbeute	[mol%]	25.6	33.6	41.4	—	—

<sup>a)</sup> Geschätzte Ausbeute durch Interpolation der Daten.

Die Senkung der Temperatur beeinflusste auch die Ausbeutemaxima der anderen acetatgeschützten Oxidationsprodukte. Die maximale Ausbeute der primär gebildeten Produkten Monoacetat **15** und  $\alpha,\alpha$ -Diacetat **17** nahm ab, hingegen erhöhte sich die Ausbeute an geschütztem Dialkohol **11** tendenziell (Graphik 6.4-8).



**Graphik 6.4-8** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft, dem Amoco-Katalysator und 2 Vol% TFA in Essigsäureanhydrid: Temperatureinfluss auf die Ausbeute der acetatgeschützten Oxidationsprodukte und auf die Ausbeute des Tetraacetats **18** bei einem Umsatz von 94.5 mol%.

Wie eine Analyse des Reaktionsgemisches bei der Oxidation mit 55 °C zeigte, waren neben dem Tetraacetat **18** auch wichtige Vorläufer davon in grösseren Mengen entstanden. Mit einer Optimierung der Reaktionsbedingungen könnte man gerade das  $\alpha,\alpha,\alpha'$ -Triacetat **38** in das Tetraacetat **18** überführen. Die Schätzungen in der *Tabelle 6.4-6* basieren auf der Annahme, dass die Responsefaktoren dieser Verbindungen im GC-MS ähnlich wie jene des Tetraacetats **18** sind.

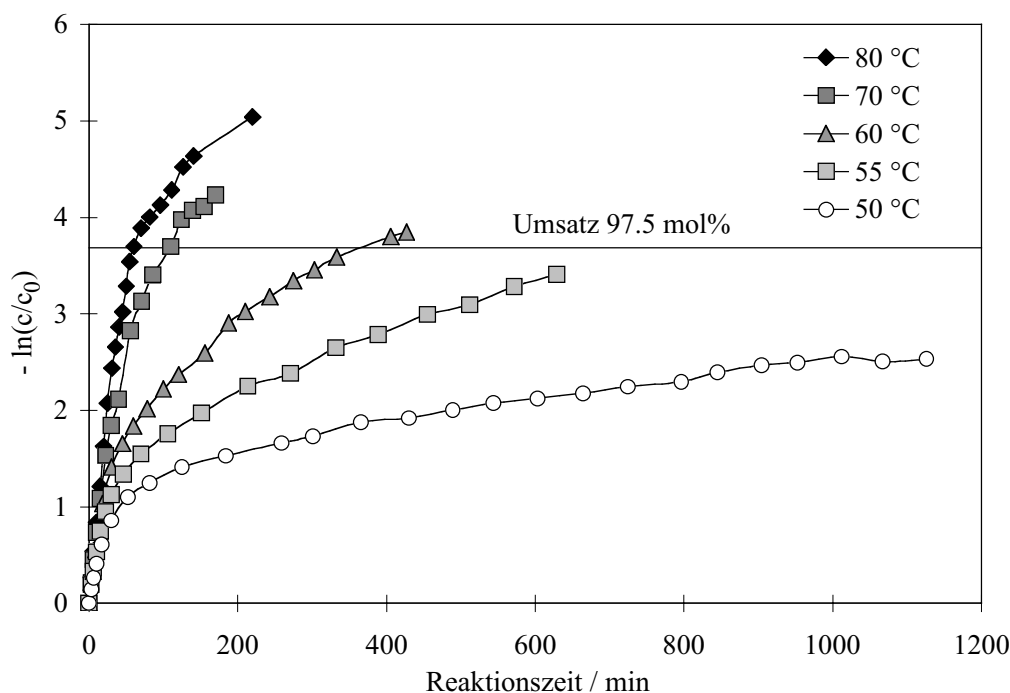
**Tabelle 6.4-6** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft, dem Amoco-Katalysator und 2 Vol% TFA bei 55 °C in reinem Essigsäureanhydrid: wichtige identifizierte Komponenten im Reaktionsgemisch.

Komponente	HPLC [mol%]	GC-MS [% Area] <sup>a)</sup>
Tetraacetat <b>18</b>	42.4	100
$\alpha,\alpha,\alpha'$ -Triacetat <b>38</b>	(20 – 25) <sup>b)</sup>	69.7
Triflat - $\alpha,\alpha'$ -Diacetat <b>39</b>	(10 – 15) <sup>b)</sup>	32.8
$\alpha,\alpha'$ -Diacetat <b>17</b>	10.9	18.6
$\alpha,\alpha'$ -Diacetat <b>11</b>	4.7	9.7
$\alpha$ -Acetat- $\alpha'$ -Triflat <b>40</b>	(2 – 3) <sup>b)</sup>	6.3

<sup>a)</sup> Die Flächenprocente beziehen sich auf die Hauptkomponente **18**.

<sup>b)</sup> Geschätzte Konzentration auf Grund der GC-MS-Daten.

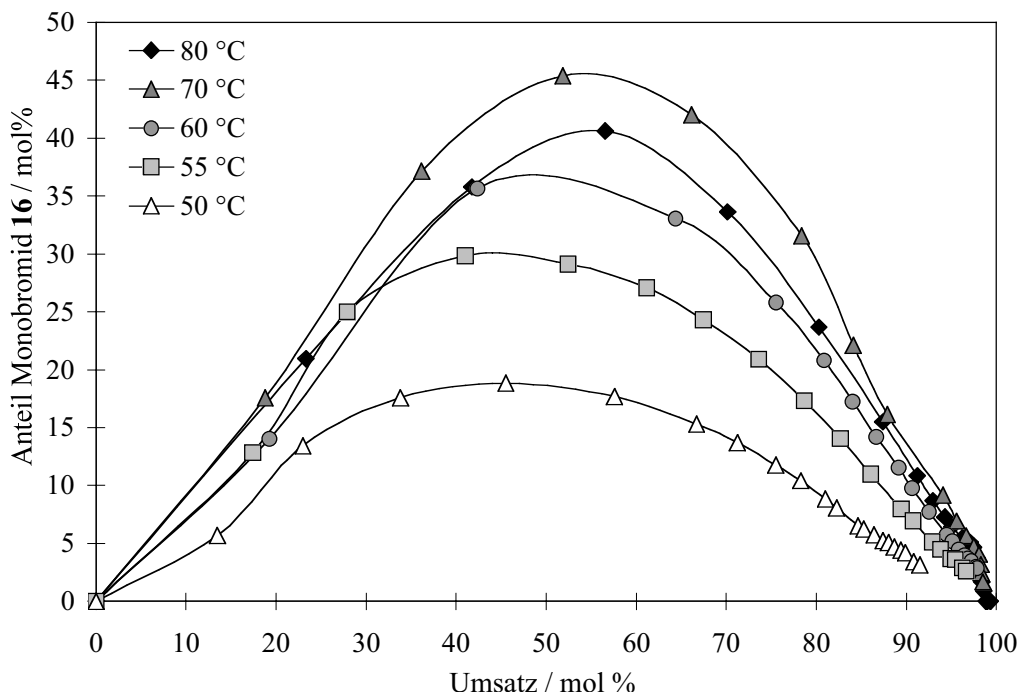
Der überproportionale Anstieg der Reaktionszeit ist auf den Reaktionsverlauf der Oxidation zurückzuführen. Unabhängig von der Temperatur starteten alle Oxidationen mit einer Kinetik erster Ordnung. Im Verlauf der Reaktion wich die Kinetik davon ab, und nach einer Übergangsphase verlief die Oxidation wieder nach einer Kinetik erster Ordnung, allerdings auf einem deutlich tieferen Geschwindigkeitsniveau. Da das Ausbeutemaximum des Tetraacetats **18** im Bereich von 97.5 mol% erreicht wurde, kam es zu einer überproportionalen Zunahme der Reaktionszeit (*Graphik 6.4-9*).



**Graphik 6.4-9** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft, dem Amoco-Katalysator und 2 Vol% TFA in Essigsäureanhydrid: Einfluss der Temperatur auf den Konzentrationsverlauf.

Auf Grund der vorhandenen Daten kann aber keine vollständige Erklärung für diesen Sachverhalt gegeben werden. In diesem Zusammenhang ist möglicherweise die Beobachtung interessant, dass die Konzentration des Monobromids **16** während der Oxidation zunimmt (*Graphik 6.4-10*) und somit die Konzentration an freiem Bromid vermindert und die Zusammensetzung des Amoco-Katalysators verändert wird (*Kapitel 3.2.4*, Seite 23). Es wurden zudem mittels GC-MS auch andere bromierte Derivate, wie der Bromid-Aldehyd **41**, identifiziert. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Abnahme der Konzentration an Monobromid **16** im Verlauf der Reaktion nicht automatisch zu einer Freisetzung des Bromids führt, sondern dass das Brom im Monobromid **16** dauerhaft in bromierten organischen Oxidationsprodukten gebunden wird. Als Konsequenz daraus würde die Gesamtaktivität des Katalysators im Verlauf der Reaktion herabgesetzt und somit die Geschwindigkeit der Oxidation verringert. Es ist nun denkbar, dass bei tieferen Temperaturen mehr Bromid dauerhaft gebunden und so die Aktivität des Amoco-Katalysators insgesamt stärker beeinträchtigt wird.

Um diese Hypothese zu verifizieren, müsste man aber nicht nur den Konzentrationsverlauf des Monobromids **16** während der Reaktion in Abhängigkeit der Temperatur verfolgen können, sondern auch den Verlauf aller organischer und anorganischer Bromspezies.



**Graphik 6.4-10** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Luft, dem Amoco-Katalysator und 2 Vol% TFA in Essigsäureanhydrid: Bildung des Monobromids **16** in Abhängigkeit der Temperatur und des Umsatzes.

Trifluoressigsäure tritt nicht nur als Protonenspender in der Reaktion auf, sondern die Triflat-Ionen können auch wie die Acetat-Ionen als Liganden für den Amoco-Katalysator dienen. So spielt die Konzentration der freien Triflate möglicherweise ebenfalls eine Rolle im Reaktionsgeschehen. Wie die Bildung von triflatgeschützten Oxidationsprodukten zeigt, nimmt die Konzentration des freien Triflats im Verlauf der Reaktion ebenfalls ab. Inwieweit die Abnahme der Triflatkonzentration einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat, müsste in einer Versuchsreihe abgeklärt werden. In dieser Versuchsreihe sollte die Oxidation des Methylaromaten **4a** in Abhängigkeit der Zugabe von beispielsweise Natriumtriflat abgeklärt werden.

Die sehr wahrscheinlich verringerte Aktivität des Amoco-Katalysators hat nicht nur auf die Geschwindigkeit der Oxidation des Methylaromaten **4a**, sondern auch auf diejenige der nachfolgenden Oxidationsprodukten einen Einfluss, sodass über die gesamte Reaktionskette vom Methylaromaten **4a** bis zum Tetraacetat **18** eine deutlich längere Reaktionszeit bis zum Erreichen des Ausbeutemaximums an geschütztem Dialdehyd **18** verständlich ist. In einer Optimierung der Reaktion müsste daher speziell die Veränderung des Katalysators in Abhängigkeit der Temperatur und der Reaktionsdauer näher untersucht werden.

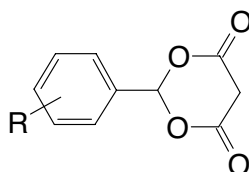
## 6.5 Diskussion der Versuche

Die Untersuchung der Oxidation in Essigsäureanhydrid zeigte folgendes:

- Es handelt sich bei dieser Oxidation um eine Folgereaktion wie bei der Oxidation in Essigsäure. Das Tetraacetat **18** wird gebildet, die Benzylidendiacetatgruppe bietet jedoch keinen vollständigen Schutz vor einer Weiteroxidation der geschützten Aldehydgruppe. Dabei ist nicht geklärt, ob die Weiteroxidation durch den direkten Angriff auf das verbleibende benzyliche Wasserstoffatom im geschützten Aldehyd **18** erfolgt oder ob der freie Dialdehyd **4** in einem Gleichgewicht mit dem Tetraacetat **18** vorliegt und die Weiteroxidation somit über den Dialdehyd **4** abläuft.
- Die Zugabe von TFA beeinflusst die Oxidation massgeblich. Ohne Säurezugabe werden insbesondere die geschützten Alkohole Monoacetat **15** und  $\alpha,\alpha'$ -Diacetat **11** gebildet. Die geschützten Aldehyde **17** und **18** werden bei der Oxidation erst in nennenswerten Mengen gebildet, wenn TFA beigelegt wird. Zudem wird die Reaktion durch die Zugabe von TFA signifikant beschleunigt. Sowohl werden der Methylaromat **4a** schneller oxidiert als auch die Ausbeutemaxima des Tetraacetats **18** und  $\alpha,\alpha'$ -Diacetat **11** schneller erreicht.
- Das Reaktionsgemisch ist wesentlich komplexer als bei der Oxidation in reiner Essigsäure. Gerade der Zusatz von TFA bewirkt, dass neben den Acetaten auch noch Triflate gebildet werden. Die Bildung von Säurekomponenten wird dabei drastisch vermindert. Die direkte Isolierung von Tetraacetat **18** oder anderen erwünschten Komponenten ist wegen der Komplexität des Reaktionsgemisches schwierig. Nach einer Rektifizierung des Lösungsmittels könnten durch die Hydrolyse des Rückstandes die Komponenten entschützt und anschliessend gereinigt werden.
- Die beste Ausbeute wurde in Essigsäureanhydrid mit **2 Vol% TFA** bei **50 °C** mit **44.2 mol%** Tetraacetat **18** erzielt. Sie konnte gegenüber der Oxidation in reiner Essigsäure, welche bereits nach ca. 6 h beendet war, mit 17.5 mol% Dialdehyd **4** deutlich gesteigert werden. Die beste Ausbeute in Essigsäureanhydrid wurde erst bei einer Reaktionszeit von 23.7 h erreicht, weshalb die Raum-Zeit-Ausbeute der Oxidation in Essigsäureanhydrid nicht besser ist, insbesondere, wenn man noch den zusätzlichen Schritt der Hydrolyse der acetatgeschützten Produkte mitberücksichtigt.
- Die Senkung der Temperatur erhöht die Selektivität der Reaktion deutlich. Unter der Annahme, dass die Reaktion analog wie bei Temperaturen über 55 °C verläuft, sollte die maximale Ausbeute an Tetraacetat **18** bei 55 °C nach 11 - 15 h und bei 50 °C nach 38 - 48 h erreicht werden. Bei noch tieferen Temperaturen würde die Reaktionsdauer über 100 h (!) betragen.

Das Optimierungspotenzial der Oxidation in Essigsäureanhydrid ist sicher noch nicht ausgeschöpft. Für weitere Untersuchungen müsste versucht werden, die Reaktion bei tiefen Reaktionstemperaturen in Essigsäureanhydrid zu beschleunigen, ohne dass die Selektivität dabei vermindert wird. Durch die Zugabe von mehr Bromid am Anfang oder im Verlauf der Reaktion könnte der Verlust an freiem Bromid kompensiert und so die Aktivität des Katalysators über einen längeren Zeitraum stabilisiert werden. Eine andere Möglichkeit wäre die Verwendung eines noch aktiveren, modifizierten *Amoco*-Katalysators. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang die Verwendung eines Mischpromotors  $\text{Cl}^-/\text{Br}^-$  [38] oder den Zusatz einer dritten Metallspezies, wie eines Hafnium- oder Zirkonsalzes, diskutiert [29, 31].

Ein dritter Ansatz wäre die Ausbildung einer zyklischen Schutzgruppe, wie beispielsweise eines Benzylidendimalonats (*Abbildung 6.5-1*). Es ist zu erwarten, dass ein allfälliges Gleichgewicht zwischen dem freien und dem geschützten Aldehyd wegen dem *proximity*-Effekt zugunsten des letztgenannten verschoben und dadurch die Oxidation über eine freie Formylgruppe zurückgebunden würde. Mit einer geschickten Substitution der Wasserstoffatome im Malonat durch sterisch anspruchsvollere Gruppen könnte zudem der Zugang zum benzyllischen Wasserstoffatom erschwert und so auch die Geschwindigkeit der Wasserstoffabstraktion herabgesetzt werden. Das Malonat müsste in geeigneter Form beispielsweise als Anhydrid, in genügend hoher Konzentration dem Essigsäureanhydrid zugefügt werden. Eine direkte Oxidation in Malonsäureanhydrid ist wegen dem hohen Schmelzpunkt dieser Verbindung aus praktikablen Gründen eher ungeeignet.



**Abbildung 6.5-1** Beispiel eines zyklischen Benzylidendicarboxylats.

Andere Schutzgruppen für den Dialdehyd sind ebenfalls denkbar. Bei der Wahl der Schutzgruppe ist jedoch auf das saure und stark oxidative Milieu der Reaktion Rücksicht zu nehmen.





# Kapitel 7

## Oxidation mit Persulfat

### 7.1 Einleitung

Wie in *Kapitel 3.3.2* (Seite 35) diskutiert, wurde die Oxidation mit Persulfat als Modellsystem für eine Oxidation gewählt, welche über einen Elektronentransfer eingeleitet wird. Reaktionsmechanistische Überlegungen zu dieser Art der Oxidation lassen den Schluss zu, dass für das Selektivitätsproblem bei der Weiterreaktion des Monoaldehyds **12** im Gegensatz zur Luftoxidation mit dem *Amoco*-Katalysator in Essigsäure nicht die unterschiedliche Reaktivität der C-H-Bindungen in den Substituenten gegenüber einem Radikal, sondern die Elektronendichte im aromatischen Ring entscheidend ist. Der intermolekulare Wettbewerb wird durch das Ionisationspotential bestimmt, falls der Elektronentransfer in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt erfolgt.

### 7.2 Theoretische Selektivität der Weiteroxidation von methylierten Monoaldehyden

#### 7.2.1 Berechnung des HOMOs

Für die Beurteilung der Reaktivität verschieden substituierter Aromaten gegenüber einem Oxidationsmittel kann das Ionisationspotential herangezogen werden. Gemäss *Koopmans*-Theorem kann die Energie des HOMOs als Näherungswert für das Ionisationspotential verwendet werden (*Kapitel 3.3.1*, Seite 31).

Die relativen Reaktivitäten von Donormolekülen in einem Elektronentransfer auf einen Akzeptor können daher mit Hilfe der relativen **Energien** der HOMOs abgeschätzt werden. Je höher die Lage des HOMOs, desto kleiner ist das Ionisationspotential und umso leichter sollte die Elektronenübertragung erfolgen. Neben dem Näherungswert für das Ionisationspotential liefern die **Koeffizienten der Wellenfunktion** im HOMO Anhaltspunkte über das Ausmass der Delokalisierung des ungepaarten Elektrons im gebildeten Radikalkation. Gemäss Grenzorbitaltheorie bestimmen daher die Wellenfunktions-Koeffizienten die Reaktivitätsverhältnisse im Molekül.

Ist das HOMO nicht über beide Ringe des Moleküls delokalisiert, und kommt es zu keiner Delokalisierung des ungepaarten Elektrons im SOMO, so erfolgt die Weiterreaktion des Radikalkations, hier die Deprotonierung, substituentenselektiv in einem oder dem anderen Ring.

Von den untersuchten dimethylierten, überbrückten dinuklearen Aromaten **4a** – **6a** sowie deren Oxidationsprodukten konnten in der Literatur keine experimentell ermittelten Ionisationspotentiale gefunden werden. Daher wurden diese, wie im folgenden beschrieben, quantenmechanisch berechnet [194].

Alle semiempirischen quantenmechanischen Berechnungen wurden mit Hilfe von CACHe Vers. 5.02 (2002), Oxford Molecular Ltd., mit MNDO und dem Parametersatz PM5 durchgeführt. Die Suche nach dem globalen Minimum der Strukturen erfolgte auf der Hyperfläche von jeweils 48 x 48 Punkten; wenn erforderlich ergänzt durch analoge Hyperflächen für die Konformation der Substituenten an den beiden  $\pi$ -Systemen. Jeder Punkt auf der Hyperfläche wurde Energie-minimiert. Für die globalen Konformationsminima erfolgte dann die Berechnung der HOMOs.

Um einen Bezug zu den experimentellen Daten der Oxidation in Acetonitril resp. Wasser herstellen zu können, erfolgten alle Geometrie-Optimierungen und Berechnungen sowohl für die Gasphase als auch für die solvatisierten Moleküle mit Hilfe des COSMO-Ansatzes\*) [194].

Im COSMO-Ansatz wird für die Berechnung des Solvatationseffekts ein dielektrisches Kontinuum mit einer lösungsmittelspezifischen Permittivitätszahl  $\epsilon_r$  angenommen. In dieses Kontinuum ist das Molekül in einem Lösungsmittelkäfig eingebettet. Ein Vergleich von in Acetonitril und im Wasser solvatisierten Molekülen ergab keinen wesentlichen Unterschied in der Molekülgeometrie, der Koeffizienten der Wellenfunktion und der Energie der HOMOs. Daher wurde für alle weiteren Berechnungen Wasser als dielektrisches Kontinuum mit einem  $\epsilon_r = 78.4$  [194] verwendet.

Ausgehend von den Van-der-Waals-Radien der Atome im Molekül wird eine dem Lösungsmittel zugängliche Oberfläche („solvent accessible surface“) als Grenzfläche zwischen dem Molekül und dem Kontinuum berechnet. Bei der Berechnung dieser Oberfläche, welche die eigentliche Herausforderung darstellt, wird der Platzbedarf der Lösungsmittelmoleküle mitberücksichtigt. Die Moleküle werden approximiert als Kugel mit einem effektiven Radius eingesetzt. Bei Wasser wird für diesen Radius ein Ångström angenommen.

Auf diese Grenzfläche bezogen wird ein elektrostatischer Gradient analog einem unendlich ausgedehnten Kondensator berechnet und daraus die Coulomb-Energie des Lösungsmittels auf das Molekül abgeschätzt [195, 196].

---

\*) **C**onductor like **S**creening **M**odel

**Tabelle 7.2-1** Erstes Ionisationspotential der Methylaromaten **4a** – **6a** und von deren Oxidationsprodukten in der Gasphase und im solvatisierten Zustand.

Substituenten -R <sub>1</sub> -R <sub>2</sub>		Verbindungsklasse							
		Ether		Biphenyl				Isopropyliden	
		Gas IP <sup>a)</sup> [eV]	Solv IP [eV]	Gas IP [eV]	∠ <sup>b)</sup> [grad]	Solv IP [eV]	∠ <sup>b)</sup> [grad]	Gas IP [eV]	Solv IP [eV]
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	8.58	9.09	8.56	51.0	8.94	46.7	8.76	9.10
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	8.79	9.25	8.68	51.1	9.05	42.9	8.93	9.19
-CH <sub>3</sub>	-CHO	9.12	9.54	9.04	50.5	9.23	46.6	9.08	9.25
-CH <sub>3</sub>	-COOH	9.16	9.29	9.07	50.7	9.26	48.5	9.08	9.25
-CH <sub>2</sub> OH	-CHO	9.28	9.77	9.20	51.0	9.47	46.8	9.40	9.54
-CHO	-CHO	9.52	9.73	9.63	51.2	9.72	47.8	9.73	9.84
-CHO	-COOH	9.56	9.74	9.80	51.8	9.77	46.2	9.76	9.87
Ø Δ IP <sup>c)</sup> [eV]		0.34		0.22				0.18	

a) Ionisationspotential;      b) absoluter Torsionswinkel zwischen beiden Ringebenen;

c) durchschnittliche Differenz der Ionisationspotentiale beider Zustände aller Derivate.

Die Berechnungen der HOMOs der drei überbrückten aromatischen Systeme ergaben folgende Resultate:

- Durch die Solvatation wird bei allen Derivaten die Energie des HOMOs abgesenkt (*Tabelle 7.2-1*). Am deutlichsten ist der Solvatationseffekt bei den Etherderivaten, was mit einer starken Wechselwirkung zwischen dem Ethersauerstoff und den polaren Lösungsmittelmolekülen erklärt werden kann. Die starken zwischenmolekularen Kräfte vermindern die Fähigkeit des Ethersauerstoffs als Elektronendonator aufzutreten. Damit wird die Elektronendichte im aromatischen  $\pi$ -System durch die Solvatisierung reduziert.
- Die Reihenfolge der Ionisationspotentiale in einer Verbindungsklasse stimmt gut mit den elektronischen Substituenteneffekten auf das  $\pi$ -System des Aromaten überein. Das Ionisationspotential steigt mit der Zunahme der Oxidationsstufe vom Methylaromat zur Aldehyd-Säure an.

- In der Annahme eines geschwindigkeitsbestimmenden Elektronentransfers werden im Reaktionsgemisch daher zuerst bevorzugt die Methylaromaten zu den monomethylierten Oxidationsprodukten und erst dann diese Oxidationsprodukte zu den Aldehyd-Derivaten oxidiert.

Da die Dialdehyde ein grösseres Ionisationspotential als die monomethylierten Oxidationsprodukte oder die Methylaromaten aufweisen, sind die Dialdehyde wenig reaktiv gegenüber einem Elektronentransfer und sollten im Verlauf der Reaktion akkumuliert werden. In diesem Sinne lassen sich die Überlegungen zu den monosubstituierten einkernigen Aromaten (*Kapitel 3.3.1*, Seite 33), die durch experimentelle Befunde gestützt werden, also ohne weiteres auf überbrückte, aromatische Systeme übertragen.

Stellvertretend für alle unsymmetrisch substituierten Aromaten soll nun am Beispiel der Monoaldehyde **5b**, **6b** und **12** die Regioselektivität des Elektronentransfers diskutiert werden, weil der Monoaldehyd **12** als Schlüsselkomponente bei der Luftoxidation des Methylaromaten **4a** mit dem *Amoco*-Katalysator in Essigsäure die Selektivität der Weiteroxidation zum Dialdehyd **4** bestimmt.

## 7.2.2 Isopropylidenüberbrückte Derivate **5a** und **5b**

In dieser Verbindungsklasse ist zwar eine geringe Wechselwirkung zwischen der  $\sigma$ -C $_{\alpha}$ -C $_{\beta}$ -Bindung in der Brücke und den beiden  $\pi$ -Systemen vorhanden, die beiden Phenylenringe sind jedoch nicht konjugiert (*Abbildung 7.2-1*). Die beiden Phenylenringe können daher als zwei unabhängige  $\pi$ -Systeme betrachtet werden, die sich elektronisch wenig beeinflussen. Im Gegensatz zum HOMO der symmetrischen Dimethylverbindung **5a** ist jenes des Monoaldehyds **5b** erwartungsgemäss auf der methylierten Seite lokalisiert (*Abbildung 7.2-2*).

Der solvatisierte Methylaromat **5a** hat ein um 0.15 eV höher liegendes HOMO, was einer Differenz in der Aktivierungsenergie von 14.5 kJ/mol zugunsten von **5a** entspricht. Der Methylaromat **5a** sollte in einem angenommenen, geschwindigkeitsbestimmenden Elektronentransfer folglich schneller oxidiert werden.

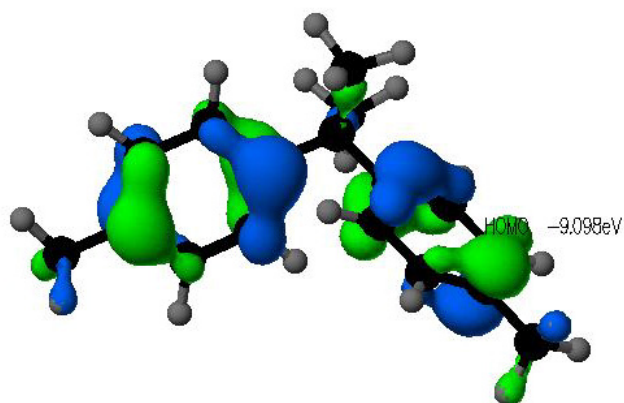


Abbildung 7.2-1 HOMO des solvatisierten Methylaromaten **5a**.

Auf Grund der ausgeprägten Lokalisierung des HOMOs auf der methylierten Seite des Monoaldehyds **5b** sollte zudem die Weiteroxidation von **5b** hauptsächlich zum Dialdehyd **5** und nicht zur Monosäure **5c** führen (Abbildung 7.2-2).

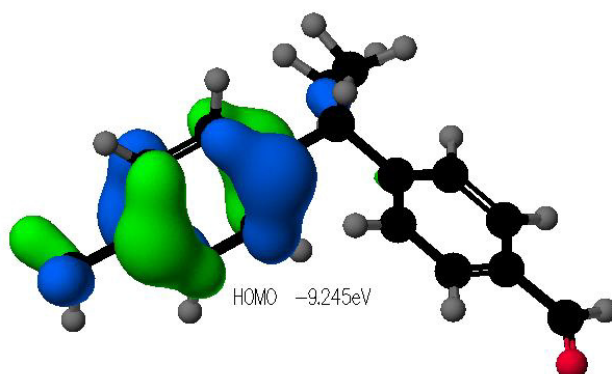
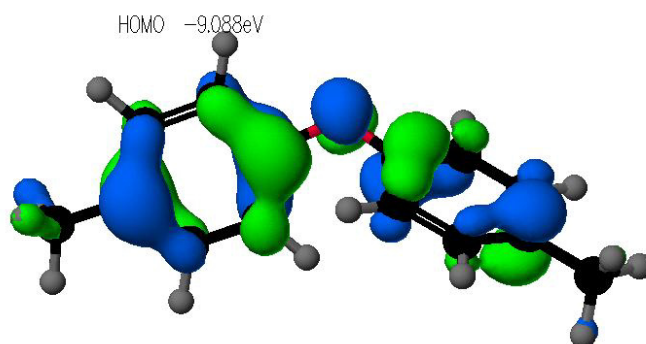


Abbildung 7.2-2 HOMO des solvatisierten Monoaldehyds **5b**.

### 7.2.3 Ether-Derivate 4a und 12

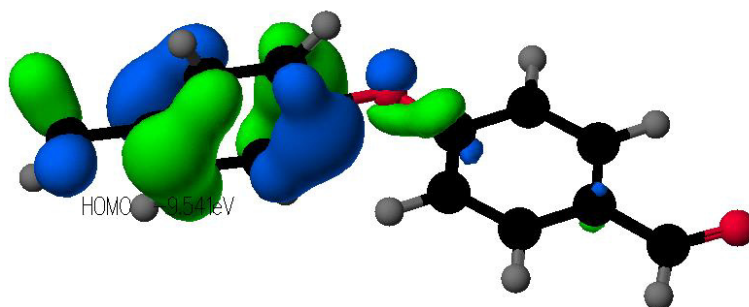
Obschon die Konformationsanalysen der Ether-Derivate zeigen, dass die beiden Ringebenen nicht koplanar sind, wechselwirken die  $\pi$ -Systeme der beiden Phenylenringe über die freien Elektronenpaare des Ethersauerstoffs. Bei allen Derivaten ist der Koeffizient der Wellenfunktion am Ethersauerstoff vergleichbar mit jenen der Kohlenstoffatome im  $\pi$ -Systeme (*Abbildung 7.2-3*). Dies erklärt auch den für die Ether-derivate grössten Solvatationseffekt auf die Energie der HOMOs (*Tabelle 7.2-1*).



**Abbildung 7.2-3** HOMO des solvatisierten Methylaromaten **4a**.

Auch in diesem Verbindungstyp ist im Monoaldehyd **12** das HOMO nahezu ausschliesslich auf der methylierten Seite lokalisiert (*Abbildung 7.2-4*), sodass bezüglich der Positionselektivität der Weiteroxidation analoge Schlussfolgerungen wie beim isopropylidenüberbrückten Derivat gezogen werden können.

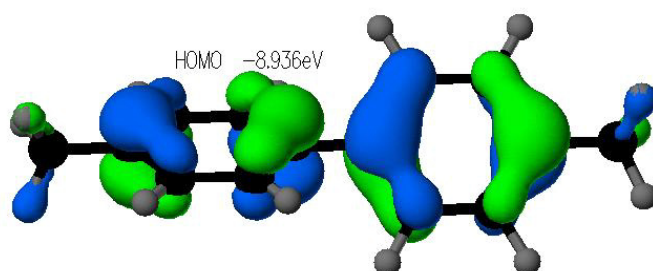
Das Ionisationspotential ist beim Monoaldehyd **12** um 0.45 eV (43.4 kJ/mol) grösser als beim Methylaromat **4a**. Bei einem geschwindigkeitsbestimmenden Elektronentransfer sollte daher die Selektivität noch ausgeprägter ausfallen, verglichen mit den im letzten Abschnitt besprochenen isopropylidenüberbrückten Derivaten.



**Abbildung 7.2-4** HOMO des solvatisierten Monoaldehyds **12**.

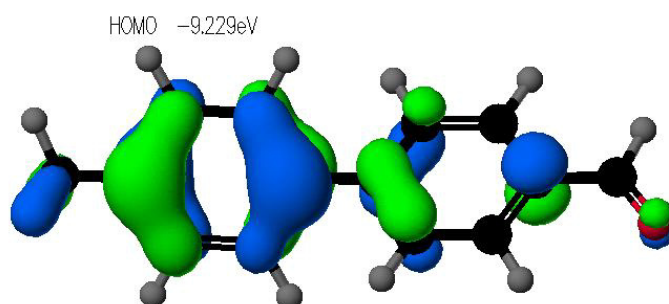
## 7.2.4 Biphenyl-Derivate 6a und 6b

Im Gegensatz zu den vorher erläuterten Verbindungsklassen sind die beiden Phenylenringe in diesen Derivaten ohne ein Brückenatom direkt miteinander verbunden (*Abbildung 7.2-5*). Durch eine allfällige Überlappung der Orbitale beider  $\pi$ -Systeme kann ein konjugiertes aromatisches System entstehen. Voraussetzung dafür ist eine koplanare Anordnung beider Kerne.



**Abbildung 7.2-5** HOMO des solvatisierten Methylaromaten **6a**.

Die Konformationsanalyse ergab aber Torsionswinkel von  $50.5^\circ$  bis  $51.8^\circ$  zwischen den beiden Phenylenringen (*Tabelle 7.2-1*), was auf die repulsive Wechselwirkung der *ortho*-Wasserstoffatome zurückzuführen ist. Durch die Verdrehung ist die Überlappung der Orbitale verringert. Es sind also keine aromatischen  $\pi$ -Systeme analog einem annelierten polynuklearen Aromaten, wie beispielsweise dem Naphthalin, vorhanden. Obschon die beiden Ringe sich wegen der partiellen Überlappung ihrer Orbitale gegenseitig beeinflussen, kann davon ausgegangen werden, dass der Substituenteneinfluss hauptsächlich im eigenen und nur bedingt im anderen Ring wirkt.



**Abbildung 7.2-6** HOMO des solvatisierten Monoaldehyds **6b**.

Diese partielle Beeinflussung wird beim Monoaldehyd **6b** bemerkbar, indem das HOMO nicht nur im methylierten Ring lokalisiert ist, sondern sich auch auf die formylierte Seite erstreckt (*Abbildung 7.2-6*). Die Dichte des HOMOs im methylierten  $\pi$ -System und somit die Wahrscheinlichkeit eines Elektronentransfers daraus ist jedoch sehr gross. Auch dieser Monoaldehyd **6b** zeigt eine günstige Positionselektivität für die Weiteroxidation auf. Allerdings ist hier damit zu rechnen, dass das SOMO des Radikalkations nicht nur auf einem Kern lokalisiert ist und dass somit die kinetische Acidität bei der Deprotonierung eine gewisse Rolle spielen kann.

Wie eine Studie von *Baciocchi et al.* [197] zur Regioselektivität der Weiterreaktion von Radikalkationen zeigt, hat die  $\alpha$ -Substitution einen signifikanten Einfluss auf die Deprotonierung in der benzyllischen Position. So wird beispielsweise das 4-Hydroxymethyltoluen mit einem Verhältnis von  $k(\text{CH}_2\text{OH}) / k(\text{CH}_3) > 100$  positionselektiv an der Hydroxymethylgruppe deprotoniert. In anderen Arbeiten konnte zudem bei der Deprotonierung der Radikalkationen von 4-Methoxybenzylderivaten eine Selektivität von  $k(\text{CH}_2\text{OH}) / k(\text{CH}_3) = 9.0$  mit Acetat [198] resp. 14.9 mit Nitrat [199] gefunden werden. Den Unterschied in der kinetischen Acidität der benzyllischen Position erklären die Autoren mit einem elektronischen Effekt des  $\alpha$ -Substituenten. Die Hydroxy-Gruppe ist ein Elektronendonator, welcher den postulierten intramolekularen Elektronentransfer vom  $\sigma$ -Orbital der  $\text{C}_\alpha$ -H-Bindung auf das aromatische  $\pi$ -System unterstützt.

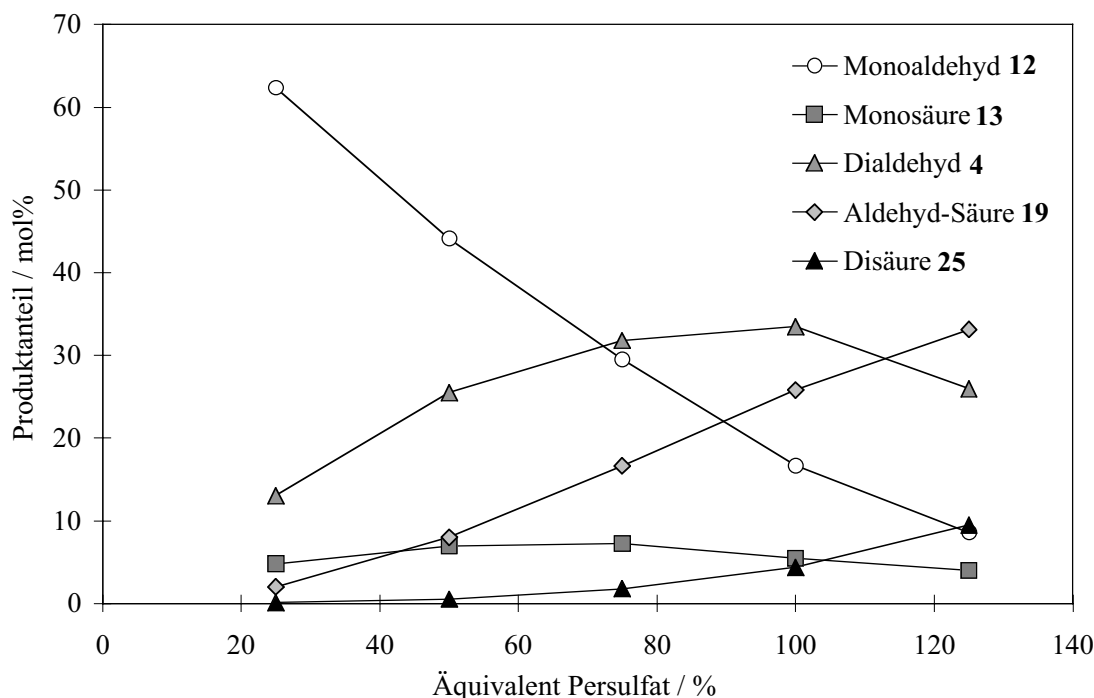
Der Methylaromat **6a** hat ebenso wie **4a** und **5a** ein kleineres Ionisationspotential als der Monoaldehyd **6b** resp. **12** und **5b**. Daher kann auch hier mit einer Selektivität bei der Oxidation des Methylaromaten **6a** gerechnet werden, welche die Bildung der Aldehyde begünstigt.

Auf Grund dieser Berechnungen ist zusammenfassend mit einer guten Regioselektivität bei der Weiteroxidation des Monoaldehyds zum Dialdehyd zu rechnen. Um die Qualität der Berechnungen zu überprüfen wurde exemplarisch die Oxidation des Monoaldehyds **12** mit Persulfat sowie Cu(II) und Fe(II) als Katalysator in Acetonitril und Wasser untersucht.

### 7.3 Oxidation des Monoaldehyds 12

In dieser Versuchsreihe wurde der sauerstoffüberbrückte Monoaldehyd **12** im Lösungsmittelgemisch Wasser / Acetonitril (50 Vol% : 50 Vol%) bei 70 °C mit 0.11 mM Eisen(II)-Sulfat · Heptahydrat und 0.30 mM Kupfer(II)-acetat · Monohydrat als Katalysator oxidiert. Die zugegebene Menge Persulfat wurde variiert. Für die Oxidation von einem Mol 4,4'-Oxy-bis(toluen) (**4a**) zum Dialdehyd **4** sind theoretisch 4 Mol Persulfat notwendig. Die Reaktion wurde jeweils nach 135 min abgebrochen und das Reaktionsgemisch extraktiv aufgearbeitet (*Kapitel 10.4.3*, Seite 190). Die maximale Ausbeute an Dialdehyd **4** von 32.2 mol% konnte bei der Verwendung von 100 % Äquivalent Persulfat erreicht werden (*Graphik 7.3-1*).





**Graphik 7.3-1** Oxidation des Monoaldehyds **12** in Acetonitril / Wasser bei 70 °C mit 0.4 mM Katalysator: Einfluss der Persulfatmenge auf die Produktebildung.

Der Anteil an Dialdehyd **4** ist bei dieser Oxidation wesentlich höher als bei der Luftoxidation und auch das Verhältnis Dialdehyd **4** / Monosäure **13** von 7 : 1 ist signifikant besser als bei der Luftoxidation mit dem *Amoco*-Katalysator, das 1 : 6.6 betrug. Das entspricht einer Selektivitätssteigerung um den Faktor 46 durch einen Wechsel des einleitenden Reaktionsschrittes. Diese Versuchsreihe zeigt zudem, dass der Dialdehyd **4** nicht vor einer Weiteroxidation geschützt werden kann, denn das nachfolgende Oxidationsprodukt Aldehyd-Säure **19** wird bereits bei einer unterstöchiometrischen Menge Persulfat gebildet. Gerade die sehr frühe Bildung dieses Säurederivats **19** in der Folgereaktion lässt den Schluss zu, dass dieses Derivat **19** nicht nur in einer Folgereaktion aus dem Dialdehyd **4**, sondern möglicherweise in einem parallel zur Bildung des Aldehyds **4** ablaufenden Reaktionsweg direkt aus dem Monoaldehyd **12** gebildet wird.

Selbst das Verhältnis Dialdehyd **4** : Gesamtsäure ist mit 1 : 1.2 um den Faktor 10 besser als bei der Luftoxidation (*Tabelle 5.5-1*, Seite 79).

Die erzielte Selektivitätssteigerung bei der Weiteroxidation des Monoaldehyds **12** steht befriedigend im Einklang mit den Aussagen aus den semiempirischen Berechnungen. Durch einen initiierenden Elektronentransfer können demnach bei der Oxidation von überbrückten analog zu den einkernigen monosubstituierten Methylaromaten bessere Ausbeuten erzielt werden.

Die Experimente zeigen deutlich, dass das Reaktionsgeschehen wesentlich komplexer ist und der initiiierende Elektronentransfer wohl eine dominierende Rolle bei der Selektivität spielt, aber andere Reaktionsschritte die Selektivität ebenfalls beeinflussen und im ungünstigen Fall herabsetzen können.

Exemplarisch sei auf die Rolle der Radikale hingewiesen. Im Reaktionsgemisch sind neben den Radikalkationen auch die durch eine Deprotonierung entstandenen benzyllischen Radikale vorhanden (*Schema 3.3-4*, Seite 41). Gerade die letztgenannten Radikale können direkt und parallel zum Elektronentransfer durch eine Wasserstoffabstraktion in das Geschehen eingreifen. So ist es denkbar, dass die Benzylradikale, bevor sie selber weiteroxidiert werden, aus der Formylgruppe ein Wasserstoffatom abstrahieren und so die Weiteroxidation der Formylgruppe einleiten.

Ähnlich der Luftoxidation muss bei den überbrückten dimethylierten Aromaten zwar ebenfalls mit einer schlechteren Ausbeute im Vergleich zu den monomethylierten ein-kernigen Aromaten gerechnet werden. Aber durch einen initiiierenden Elektronentransfer sollte bei der Oxidation der Methyларomaten eine absolute Ausbeutesteigerung erzielt werden können.

## 7.4 Identifizierung wichtiger Produkte

Neben den in *Kapitel 5.2* (Seite 60) beschriebenen Produkten konnten bei der Oxidation des Methyларomaten **4a** noch weitere Nebenprodukte in geringen (< 1 % Area GC-MS) bis sehr geringen Mengen (< 0.1 % Area GC-MS) identifiziert werden (*Tabelle 7.4-1*). Vor allem die Bildung des Diphenylethers **33** und des *p*-Tolylphenylethers **34** zeigt, dass es unter diesen Reaktionsbedingungen auch zu einer Decarboxylierung von Säurederivaten kommen kann (*Kapitel 3.3.3.2*, Seite 42).

Der Alkohol-Aldehyd **28** ist ein logisches Folgeprodukt in der Oxidationskette. Da seine Konzentration sehr klein ist, muss das gebildete Produkt **28** rasch zum Dialdehyd **4** resp. zur Alkohol-Säure **27** weiterreagieren. Die Rekombination von intermediär gebildeten Radikalen führt schliesslich zu Produkten wie das Edukt-Dimer **37**. Diese Möglichkeit wurde bei der theoretischen Analyse des Reaktionsgeschehens bereits in Betracht gezogen (*Kapitel 3.3.3.2*, Seite 38).

Der Edukt-Monoaldehyd **58** kann nicht nur durch eine Rekombination eines Benzyl- und eines Benzoylradikals gebildet werden, sondern auch durch eine Oxidation des Edukt-Dimers **37**. Auf Grund der MS-Daten lässt sich nicht klar entscheiden, wie die beiden Molekülhälften letztendlich verknüpft sind.

Die Reaktionsprodukte **56** und **57**, entstanden aus Acetonitril und dem Methyларomaten **4a** sowie dem Monoaldehyd **12**, zeigen, dass Acetonitril nicht vollständig inert ist gegen eine Oxidation durch Persulfat.

Es konnte beobachtet werden, dass vor allem bei überstöchiometrischem Einsatz von Persulfat sich die Lösung mit der Zeit dunkelrot-orange färbte und sich an der Glaswand ein öliger Niederschlag bildete. Diese Beobachtung kann mit einer Polymerbildung in Zusammenhang gebracht werden, welche bei dieser Reaktion ebenfalls nicht auszuschliessen ist.

**Tabelle 7.4-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Persulfat in Acetonitril und Wasser: mittels GC-MS zusätzlich identifizierte Produkte.

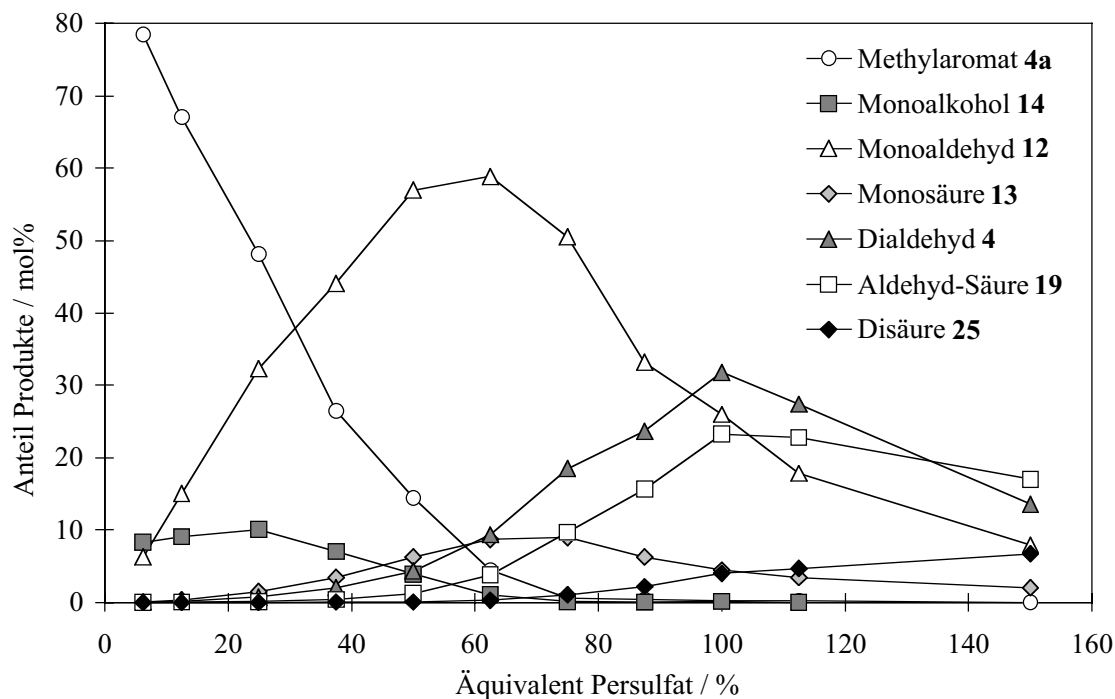
Produkt	Identifizierung <sup>a)</sup>
Diphenylether <b>33</b>	GC-MS
p-Tolyl-phenylether <b>34</b>	GC-MS
Alkohol-Aldehyd <b>28</b>	GC-MS
Edukt-Dimer <b>37</b>	GC-MS
Acetonitril-Edukt <b>56</b>	GC-MS
Acetonitril-Monoaldehyd <b>57</b>	GC-MS
Edukt-Monoaldehyd <b>58</b>	GC-MS

<sup>a)</sup> Siehe dazu *Kapitel 12.3*

## 7.5 Verlauf der Produktbildung im Vergleich zur Luftoxidation in Essigsäure

In dieser Versuchsreihe wurde die zugetropfte Menge des Persulfats variiert, um die Produktbildung bei der Oxidation von 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) zu studieren. Es wurden jeweils 2 g (125 mM) des Methylaromaten **4a** mit 0.30 mM Cu(II)-acetat · Monohydrat und 0.11 mM Fe(II)-sulfat · Heptahydrat in 80 ml Acetonitril/Wasser bei 70 °C oxidiert. Die Reaktion wurde nach 135 min abgebrochen und das Reaktionsgemisch extraktiv aufgearbeitet. In einem Vorversuch mit 100 % Äquivalent Persulfat konnte gezeigt werden, dass bei 70 °C nach 2 h die Reaktion beendet war.

Die beste Ausbeute an Dialdehyd **4** mit 31.8 mol% konnte in dieser Versuchsreihe mit 100 % Äquivalent Persulfat erreicht werden (*Graphik 7.5-1*). Eine grössere Menge an Persulfat führt zu einer Überoxidation. Neben dem gewünschten Dialdehyd **4** wurde insbesondere die Aldehyd-Säure **19** und natürlich die Disäure **25** gebildet. Wie bereits bei der Oxidation des Monoaldehyds **12** beobachtet (*Kapitel 7.3*, Seite 116), wird auch bei der Oxidation des Methylaromaten **4a** die Aldehyd-Säure **19** schon in einem frühen Stadium gebildet.



**Graphik 7.5-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit 0.4 Mm Katalysator bei 70 °C: Bildung der Oxidationsprodukte in Abhängigkeit der zugegebenen Menge Persulfat.

Die maximale Ausbeute der Oxidationsprodukte trat in jener Reihenfolge auf, wie sie bei einer Folgereaktion zu erwarten ist (Tabelle 7.5-1). Dabei kam es zu einer geringen Akkumulation der Alkoholderivate. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die Alkohole schneller oxidiert werden als die Aldehydderivate.

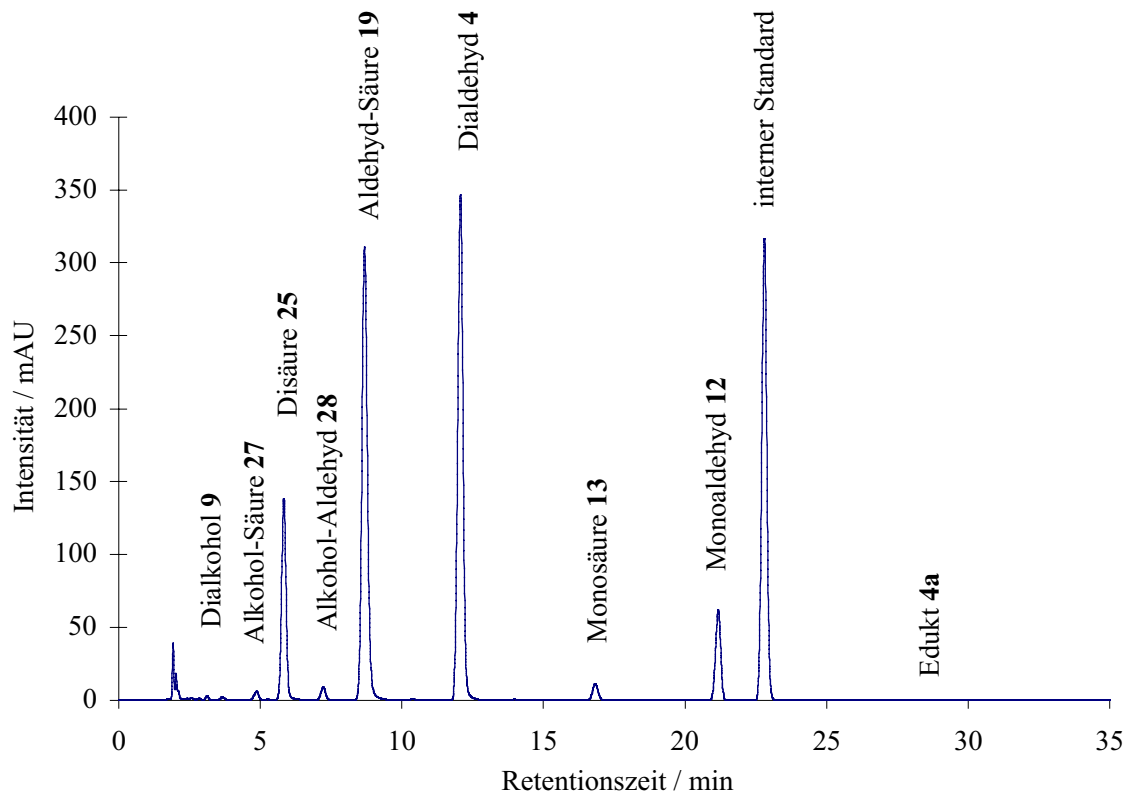
**Tabelle 7.5-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit 0.4 Mm Katalysator bei 70 °C: maximale Ausbeute der Oxidationsprodukte in Abhängigkeit der zugesetzten Äquivalente Persulfat.

	Äquivalent Persulfat <sup>a)</sup> [%]	Maximale Ausbeute <sup>a)</sup> [mol%]
Monoalkohol <b>14</b>	21	10.3
Dialkohol <b>9</b>	24	0.8
Alkohol-Aldehyd <b>28</b>	54	n.a. <sup>b)</sup>
Monoaldehyd <b>12</b>	58	59.6
Monosäure <b>13</b>	69	8.9
Dialdehyd <b>4</b>	<b>104</b>	<b>32.2</b>
Aldehyd-Säure <b>19</b>	106	24.5
Disäure <b>25</b>	150	6.7

a) Durch Polynomannpassung berechnet;

b) nicht analysiert.

Die maximal erzielte Ausbeute an Dialdehyd **4** und Monoaldehyd **12** ist mit dieser Oxidationsmethode deutlich höher als jener bei der Luftoxidation in Essigsäure. Üblicherweise erreichte der Monoaldehyd **12** dort eine Ausbeute von 40 - 45 mol%, und die beste Ausbeute an Dialdehyd **4** war 17.5 mol% (*Kapitel 5.4.5, Seite 78*).



**Graphik 7.5-2** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Persulfat: Typisches Chromatogramm einer Reaktionsmischung.

Auf Grund des Konzentrationsverlaufs der Aldehyd-Säure **19** und des Dialdehyds **4** (*Graphik 7.5-1*) muss davon ausgegangen werden, dass die Aldehyd-Säure **19** nicht nur über den Dialdehyd **4** sondern auch über einen anderen Reaktionsweg gebildet werden kann. In diesem Zusammenhang könnte die Bildung des Alkohol-Aldehyds **28** und der Alkohol-Säure **27** eine Rolle spielen (*Graphik 7.5-2*), denn der Alkohol-Aldehyd **28** könnte als eine weitere Schlüsselkomponente für die Selektivität der Reaktion wichtig sein. Der Alkohol-Aldehyd **28** kann entweder über die Bildung der Alkohol-Säure **27** oder über den Dialdehyd **4** weiterreagieren (*Schema 7.5-1*). Die semiempirische quantenmechanische Berechnung des solvatisierten Alkohol-Aldehyds **28** hat gezeigt, dass das HOMO in diesem Molekül mehrheitlich auf der formylierten Seite und mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit auf der hydroxymethylierten Seite liegt (*Abbildung 7.5-1*).

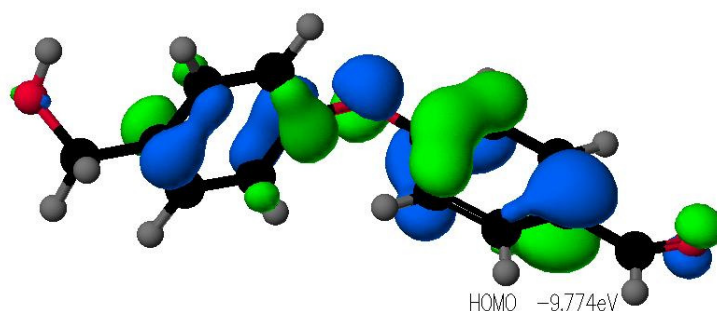
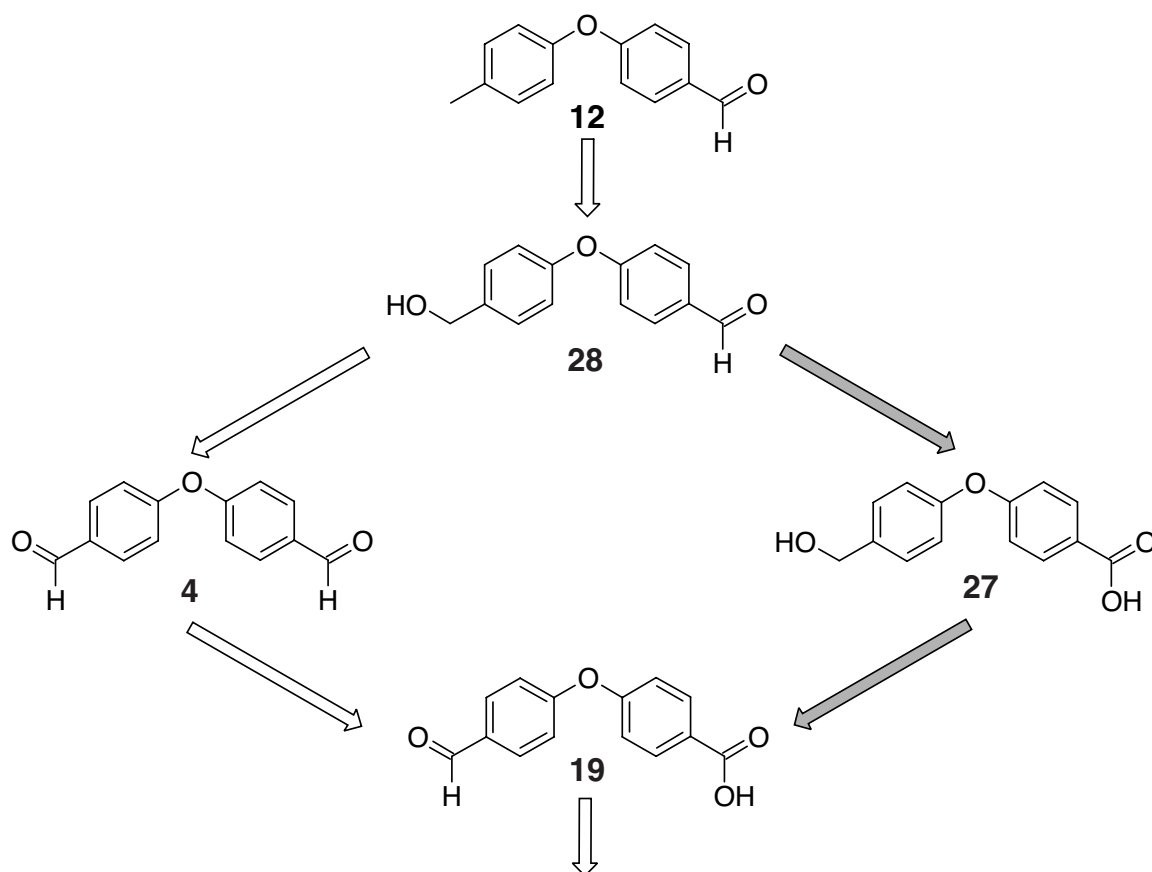


Abbildung 7.5-1 HOMO des solvatisierten Alkohol-Aldehyds **28**.

Die Positionsselektivität des Elektronentransfers ist hier deutlich schlechter als beim Monoaldehyd **12**, weil das HOMO über das ganze Molekül verteilt ist. Die Selektivität der Weiteroxidation wird nicht nur durch den Elektronentransfer festgelegt, sondern wahrscheinlich spielt auch die kinetische Acidität der nachfolgenden Deprotonierung eine Rolle. Erfolgt die Deprotonierung auf der formylierten Seite, wird die Aldehyd-Säure **19** über die Alkohol-Säure **27** gebildet und nicht über den Dialdehyd **4** (*Schema 7.5-1*).



Schema 7.5-1 Mögliche Reaktionswege für die Bildung der Aldehyd-Säure **19** aus dem Alkohol-Aldehyd **28**.

## 7.6 Einfluss einiger Reaktionsparameter

### 7.6.1 Einleitung

Die Oxidation mit Persulfat besitzt das Potenzial für die selektive Herstellung des Dialdehyds **4** in einem Eintopfverfahren. Um die Reaktion besser kennenzulernen, wurden daher einige als relevant eingestufte Parameter variiert und deren Einfluss auf die Selektivität untersucht.

### 7.6.2 Einfluss des Katalysators

#### 7.6.2.1 Katalysatorkonzentration

Im Bereich von 0.4 mM bis 1.6 mM hat die Katalysatorkonzentration keinen nennenswerten Einfluss auf die Selektivität der Reaktion (*Tabelle 7.6-1*), daher wurde der Reaktionsverlauf im Weiteren mit einer Gesamtmenge von 0.4 mM Katalysator untersucht.

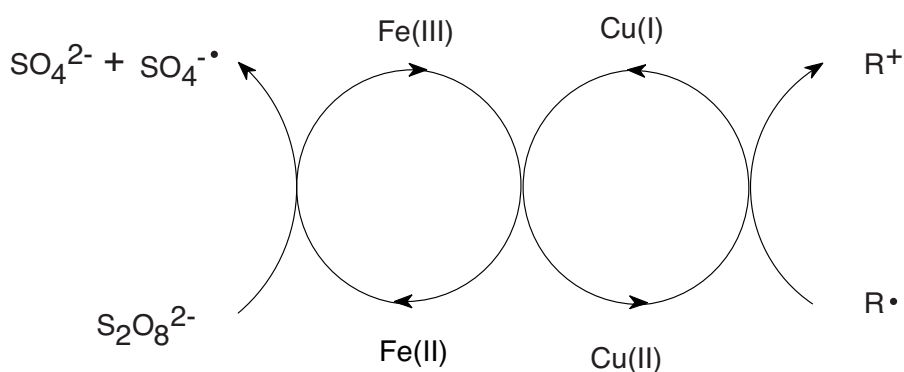
**Tabelle 7.6-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** bei 70 °C in Acetonitril / Wasser (1 : 1) mit 100 % Äquivalent Persulfat: Einfluss der Katalysatorkonzentration.

	Katalysatorkonzentration		
	0.4 mM [mol%]	0.8mM [mol%]	1.6 mM [mol%]
Methylaromat <b>4a</b>	0.3	0.2	0.3
Monoalkohol <b>14</b>	0.1	0.2	0.1
Monoaldehyd <b>12</b>	26.0	24.9	24.8
Monosäure <b>13</b>	4.4	4.4	4.0
Dialkohol <b>9</b>	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Dialdehyd <b>4</b>	<b>31.8</b>	<b>28.7</b>	<b>30.7</b>
Aldehyd-Säure <b>19</b>	23.3	21.4	21.3
Disäure <b>25</b>	4.0	3.7	3.5

### 7.6.2.2 Zusammensetzung des Katalysators

Die Basis für die Untersuchungen bildete die Arbeit von *Maggioni et al.* [111]. Sie verwendeten als Katalysator eine Mischung von Cu(II)- und Fe(II)-Salzen. Als Begründung für diese Kombination geben sie die unterschiedliche Reaktivität der Metallionen gegenüber dem Persulfat und dem Benzylradikal an. Sie erwähnen, dass die Reaktivität und die Selektivität der Oxidation durch den Zusatz von Eisensalzen zu den Kupfersalzen deutlich verbessert wird.

Nach Ansicht dieser Arbeitsgruppe sollen Fe(II)-Komplexe Persulfat wirksamer zersetzen als die von ihnen postulierten Cu(I)-Komplexe. Hingegen sollen Cu(II)-Komplexe die Benzylradikale  $\mathbf{R}\cdot$  besser zu den Benzylkationen  $\mathbf{R}^+$  oxidieren als Fe(III)-Komplexe (*Schema 7.6-1*). Die dabei entstehenden Cu(I)-Komplexe würden durch die Fe(III)-Komplexe rasch regeneriert, sodass die Konzentration an Cu(II)-Komplexen hoch und diejenige an Benzylradikalen tief ist und somit Nebenreaktionen der Benzylradikale  $\mathbf{R}\cdot$ , wie beispielsweise Radikalrekombinationen vermindert werden.



**Schema 7.6-1** Postulierter synergistischer Effekt der Cu(II) und Fe(II)-Salze bei der Oxidation von Methylaromaten mit Persulfat [111].

Ihre Hypothese stützen sie allerdings nicht mit experimentellen Daten [111]. Sie beziehen sich auf die allgemein bekannte Tatsache, dass Cu(II)-Komplexe exzellente Oxidationsmittel für Alkylradikale sind und dass Fe(II)-Komplexe bei der Zersetzung von Peroxo-Verbindungen unter Ausbildung von Hydroxyl- oder/und Oxyradikalen hoch reaktive Katalysatorsysteme darstellen. Im *Fenton's* Reagens, bei welchem Fe(II)-Komplexe für die Zersetzung von Hydroperoxiden eingesetzt werden, kann durch den Zusatz von wenig Kupfersalz der sich bildende Fe(III)-Komplex in den Fe(II)-Komplex zurückgeführt werden [200]. In einer kinetischen Untersuchung konnte zudem gezeigt werden, dass die *Reaktion (7-1)* mit  $1.3 \cdot 10^7 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$  bei  $\text{pH} = 2.1$  [201] rasch abläuft und somit die Hypothese von *Maggioni et al.* [111] zusätzlich stützt.

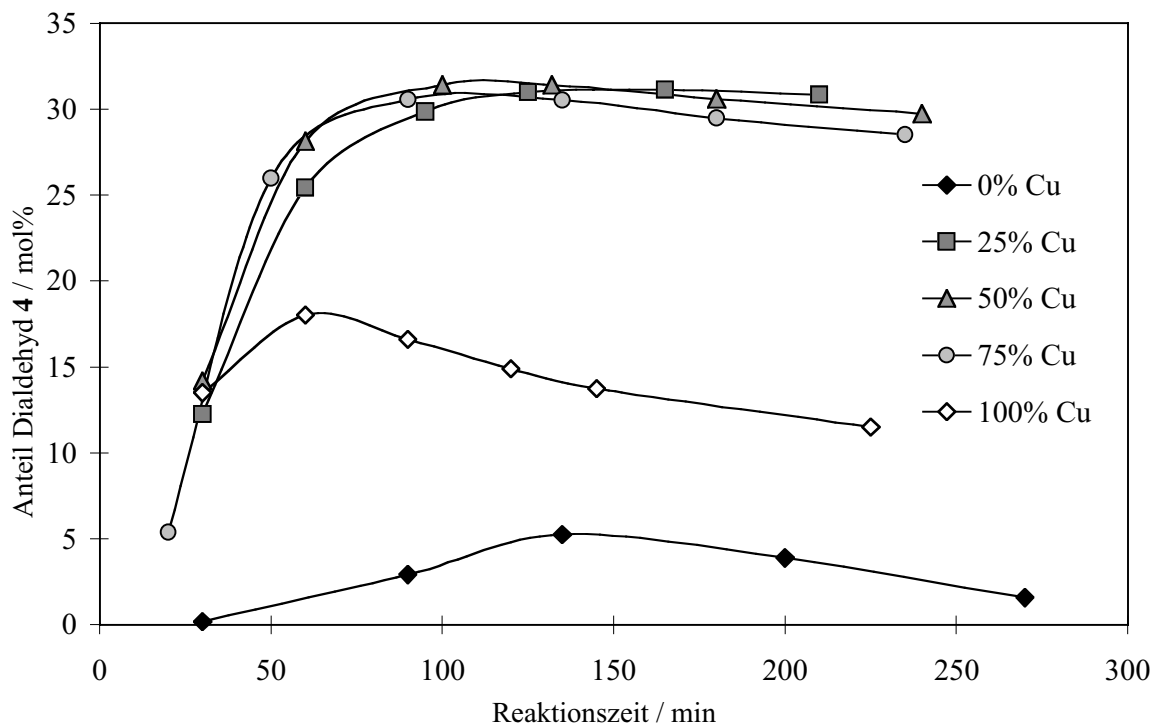




Die Rolle der Kupfer-Komplexe bei der Oxidation mit Persulfat wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Andere Autoren postulieren nämlich das Auftreten eines Redox-paares Cu(III) / Cu(II) in der Oxidation [150, 202, 203]. Da keine experimentellen Daten über den Einfluss der Zusammensetzung eines Eisen-Kupfer-Katalysators bei der Oxidation von Methylaromaten mit Persulfat gefunden wurde, untersuchte man für die vorliegende Arbeit diesen Sachverhalt am Beispiel des Methylaromaten **4a** näher.

#### 7.6.2.2.1 Kupfer-Eisen-Gemisch

In einem Bereich von 25 - 75 mol% Cu hat die Zusammensetzung auf die Bildung des Dialdehyds **4** keinen wesentlichen Einfluss. Der Verlauf der Reaktion und die max. gebildete Menge an Dialdehyd **4** (*Graphik 7.6-1*) sowie der Abbau des Monoaldehyds **12** (*Graphik 7.6-2*) unterscheiden sich nicht wesentlich.

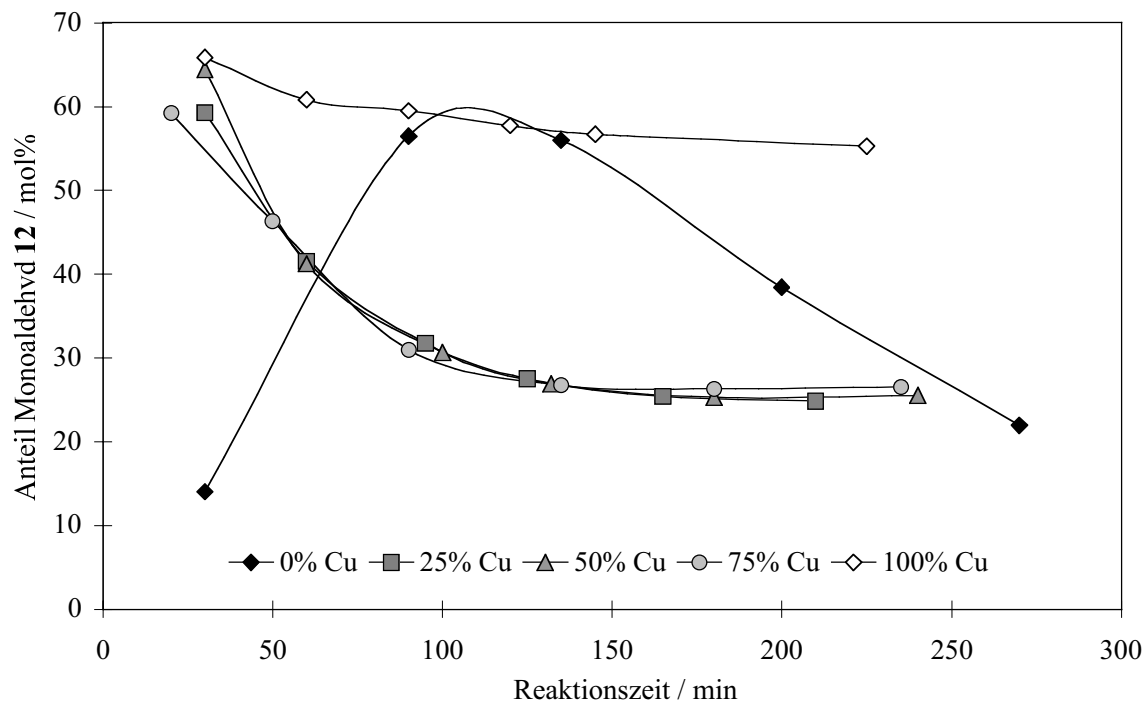


**Graphik 7.6-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit 0.4 mM Katalysator und 100 % Äquivalent Persulfat bei 70 °C: Einfluss der Katalysatorzusammensetzung auf die Bildung des Dialdehyds **4**.

#### 7.6.2.2.2 Reines Kupfer

Bei der Oxidation mit reinem Kupfersalz erreichte der Dialdehyd **4** eine deutlich kleinere maximale Konzentration (*Graphik 7.6-1*), und es wurde deutlich weniger Monoaldehyd **12** abgebaut (*Graphik 7.6-2*). Offenbar erfolgte die Oxidation mit reinem Kupfersalz in dem untersuchten Zeitraum nicht vollständig und es kam zu einer Akkumulation des Monoaldehyds **12**, welcher nur langsam abgebaut wurde.

Gleichzeitig wurde aber der Dialdehyd **4** weiteroxidiert, sodass eine längere Reaktionszeit eine schlechtere Selektivität zur Folge hatte. Dieses Experiment zeigte deutlich, dass der Zusatz von Eisensalz die Reaktion beschleunigt und auch die Selektivität erhöht.



**Graphik 7.6-2** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit 0.4 mM Katalysator und 100 % Äquivalent Persulfat bei 70 °C: Einfluss der Katalysatorzusammensetzung auf die Bildung des Monoaldehyds **12**.

### 7.6.2.2.3 Reines Eisen

Mit maximal 5 mol% wurde mit reinem Eisenkatalysator sehr wenig Dialdehyd **4** gebildet (*Graphik 7.6-1*). Auch zeigte der Konzentrationsverlauf des Monoaldehyds **12** einen atypischen Verlauf (*Graphik 7.6-2*). In Anwesenheit von Kupfer wurde der Monoaldehyd **12** sehr rasch gebildet und in einem exponentiell abklingenden Verlauf weiteroxidiert. Mit dem reinem Eisenkatalysator hingegen wurde die Konzentration des Monoaldehyds **12** langsamer aufgebaut und anschließend, nach dem Konzentrationsmaximum bei 120 min, in einem linearen Verlauf abgebaut.

Auch die Produktezusammensetzung unterschied sich deutlich. Während bei der Oxidation mit Kupferzusatz das Edukt-Dimer **37** und der Edukt-Monoaldehyd **58** nur in geringen Mengen (< 0.5 %Area GC-MS) nachgewiesen werden konnten, ist das Edukt-Dimer **37** bei der rein eisenkatalysierten Oxidation die Hauptkomponente der flüchtigen Oxidationsprodukte (*Tabelle 7.6-2*).

**Tabelle 7.6-2** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit reinem Eisenkatalysator und 100 % Äquivalent Persulfat: identifizierte Produkte bei  $t = 120$  min mittels GC-MS.

Produkt	GC-MS [% Area]
Alkohol-Aldehyd <b>28</b>	1.7
Monoaldehyd <b>12</b>	16.7
Dialdehyd <b>4</b>	<b>1.2</b>
Edukt-Dimer <b>37</b>	76.2 (!)
Edukt-Monoaldehyd <b>58</b>	4.2

Offensichtlich wird in Abwesenheit von Cu(II)-Komplexen das Benzylradikal weniger schnell oxidiert, sodass durch eine Rekombination dimere Produkte gebildet werden (*Schema 3.3-4*, Seite 41). Es muss daher vermutet werden, dass Fe(III) das Benzylradikal langsamer oxidiert als Cu(II) und dass die Oxidation des Benzylradikals vor allem durch das Metall erfolgt und nicht durch das Sulfat-Radikalanion  $\text{SO}_4^{\cdot-}$ . Diese Beobachtung deckt sich mit qualitativen Aussagen aus der Literatur [111].

Betrachtet man die Bildung des Dialdehyds **4** bezogen auf die Gesamtmenge an identifizierten Säurederivaten (Monosäure **13**, Aldehyd-Säure **19**, Disäure **25**), so scheint ein hoher Anteil an Kupfer die Reaktion tendenziell selektiver zu gestalten (*Tabelle 7.6-3*). Allerdings ändert sich das Verhältnis im Bereich oberhalb 25 mol% Kupfer nicht dramatisch.

Das von *Maggioni et al.* [111] vorgeschlagene Katalysatorsystem für die Oxidation von Methoxytoluen und anderen einkernigen Methylaromaten scheint auch für aromatische Systeme wie 4,4'-Oxy-bis(toluen) (**4a**) gut geeignet zu sein. Der Kupferanteil des Katalysators wurde daher für die weiteren Versuche bei 75 mol% belassen.

**Tabelle 7.6-3** Oxidation des Methylaromaten **4a** bei 70 °C, 0.4 mM Katalysator und 100 % Äquivalent Persulfat: Einfluss der Katalysatorzusammensetzung.

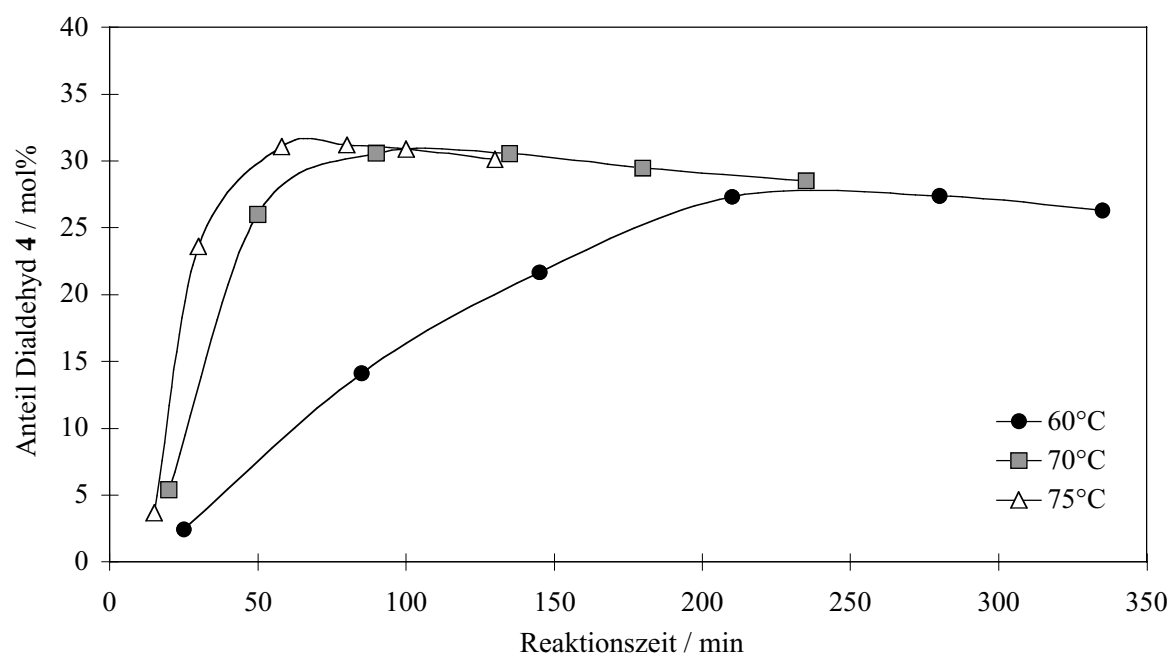
Kupfergehalt [mol%]	Dialdehyd <b>4</b> [mol%]	Gesamtsäure <sup>b)</sup> [mol%]	Verhältnis <sup>a)</sup>
0	<b>5.3</b>	34.7	0.15
25	<b>31.1</b>	46.1	0.67
50	<b>31.4</b>	44.2	0.71
75	<b>30.5</b>	40.4	0.75
100	<b>18.0</b>	19.9	0.90

<sup>a)</sup> Dialdehyd : Gesamtsäure;

<sup>b)</sup> Gesamtsäure (= **13** + **19** + **25**)

### 7.6.3 Einfluss der Temperatur

Die Temperatur hat einen interessanten Einfluss auf die Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Persulfat. Im Gegensatz zur Luftoxidation mit dem *Amoco*-Katalysator wird die Akkumulation des Dialdehyds **4** mit höherer Temperatur begünstigt (*Graphik 7.6-3*). Das Konzentrationsmaximum verschiebt sich mit höherer Temperatur erwartungsgemäss zu kürzerer Reaktionszeit. Das Acetonitril-Wasser-Gemisch hat einen azeotropen Punkt (76.5 °C, 83.7 % AcCN) [78], weshalb die Temperatur für die Oxidation unter Normaldruck nicht weiter erhöht werden konnte.

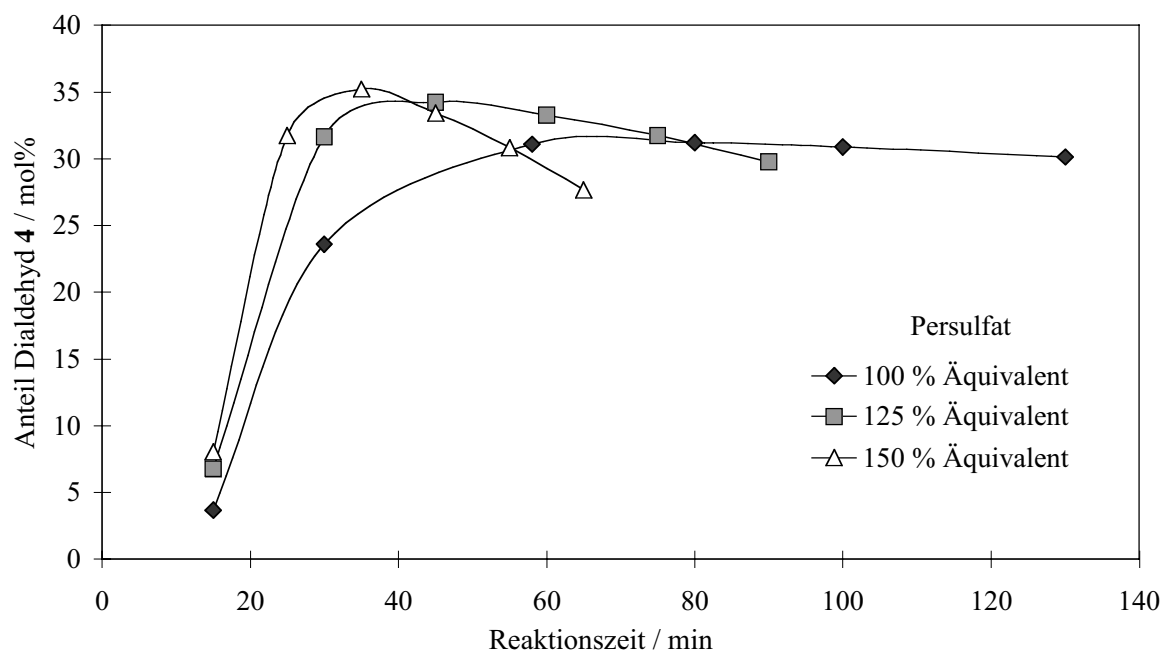


**Graphik 7.6-3** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit 0.4 mM Katalysator und 100 % Äquivalent Persulfat: Einfluss der Temperatur auf die Bildung des Dialdehyds **4**.

### 7.6.4 Einfluss der Persulfatmenge und der Reaktionszeit

Ein Vergleich des Konzentrationsverlaufs des Dialdehyds **4** in Abhängigkeit des stöchiometrischen Verhältnisses von Persulfat zeigt, dass die maximale Konzentration bei überstöchiometrischem Verhältnis schneller erreicht (*Graphik 7.6-4*), aber der Dialdehyd **4** auch rascher weiteroxidiert wird. Eine weitere Erhöhung der Persulfatmenge ist jedoch problematisch, weil die Nebenreaktionen deutlich zunehmen. Bei der Verwendung einer überstöchiometrischen Menge Persulfat verfärbte sich die Lösung relativ rasch nach dem Erreichen der maximalen Konzentration an Dialdehyd **4**.

So konnte beobachtet werden, dass die Intensität der Verfärbung zu dunkelrot-braun, aber auch die Bildung von öligen Ablagerungen an der Reaktorwand, mit höherem stöchiometrischem Verhältnis stark zunahm.



**Graphik 7.6-4** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit 0.4 mM Katalysator bei 70 °C: zeitlicher Verlauf der Bildung des Dialdehyds **4** in Abhängigkeit der Menge Persulfat.

Eine maximale Ausbeute an Dialdehyd **4** kann also mit einer höheren Temperatur, einer optimierten Reaktionszeit sowie einem überstöchiometrischen Verhältnis an Persulfat erreicht werden. Allerdings werden bei höherer Temperatur ebenfalls mehr Säurekomponenten gebildet, sodass das Verhältnis des Dialdehyds **4** zur Gesamtsäure bei höherer Temperatur abnimmt (Tabelle 7.6-4).

**Tabelle 7.6-4** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Persulfat und 0.4 mM Katalysator: Einfluss der Temperatur und der Persulfatmenge auf den maximalen Anteil Dialdehyd **4** und auf das Verhältnis Dialdehyd **4** / Gesamtsäure.

Temperatur [°C]	Persulfat					
	100 % Äq.		125 % Äq.		150 % Äq.	
	<b>4</b>	Verhältnis <sup>a)</sup>	<b>4</b>	Verhältnis <sup>a)</sup>	<b>4</b>	Verhältnis <sup>a)</sup>
	[mol %]		[mol%]		[mol%]	
60	27.4	0.84	28.7	0.74		
70	30.6	0.75				
75	31.2	0.68	33.0	0.67	35.2	0.68

<sup>a)</sup> Verhältnis Dialdehyd **4** / Gesamtsäure (= **13** + **19** + **25**)

Es wurde ein Oxidationsexperiment unter optimierten Versuchsbedingungen durchgeführt. Der Methyларomat **4a** wurde in Acetonitril / Wasser (1 : 1) gelöst und bei 75 °C mit 150 % Äquivalent Persulfat oxidiert. Die Reaktion wurde nach 35 min abgebrochen und sofort extraktiv aufgearbeitet. Neben dem Dialdehyd **4** wurden wie erwartet auch Säurekomponenten gebildet (*Tabelle 7.6-5*). Mit einer Ausbeute von **36.9 mol%** bei einem **Umsatz von 99.7 mol%** konnte die Ausbeute aber immerhin im Vergleich zur Luftoxidation mit dem *Amoco*-Katalysator in Essigsäure mehr als verdoppelt werden (*Kapitel 7.4.5*, Seite 78).

**Tabelle 7.6-5** *Oxidation des Methyларomaten 4a bei 75 °C in Acetonitril / Wasser (1 : 1) mit 150 % Äquivalent Persulfat und 0.4 mM Katalysator: Produkteverteilung im Reaktionsgemisch nach Aufarbeitung.*

	Anteil [mol%]
Methyларomat <b>4a</b>	0.3
Monoalkohol <b>14</b>	< 0.1
Monoaldehyd <b>12</b>	9.8
Monosäure <b>13</b>	1.0
Dialkohol <b>9</b>	< 0.1
Dialdehyd <b>4</b>	<b>36.9</b>
Aldehyd-Säure <b>19</b>	28.4
Disäure <b>25</b>	6.3

Die theoretischen Überlegungen zur Selektivität der Reaktion bei einem geschwindigkeitsbestimmenden Elektronentransfer konnten somit von einem einfach methylierten Aromaten auf dimethylierte, dinukleare Aromaten übertragen werden. Allerdings ist der Reaktionsverlauf wesentlich komplexer, was in der Bildung der Aldehyd-Säure **19** seinen Ausdruck findet. Möglicherweise spielen die benzylichen Radikale eine grössere Rolle als angenommen oder die Schlüsselkomponente für die Selektivität ist nicht nur der Monoaldehyd **12** sondern auch der Alkohol-Aldehyd **28**.

## 7.7 Einfluss des organischen Lösungsmittels

In der Literatur wird die Oxidation mit Persulfat in Wasser, Acetonitril, Essigsäure oder wässrigen Gemischen davon beschrieben. Diese drei Lösungsmittel sind besonders geeignet, weil vor allem die wässrigen Mischungen herausragende Eigenschaften besitzen, die für die Reaktionsführung wichtig sind:

- Sie sind wenig reaktiv gegenüber einem oxidativen Angriff durch Persulfat.
- Sie weisen eine gute Löslichkeit für Edukt, Oxidationsprodukt, Katalysator sowie Persulfat auf.
- Wasser und Essigsäure sind nicht nur Lösungsmittel sondern auch nukleophile Reagenzien, die mit den gebildeten Benzylkationen reagieren können.
- Die polaren Lösungsmittel sind zugleich Basen und unterstützen die Deprotonierung.

Eine systematische Untersuchung des Einflusses von Lösungsmittelgemischen auf die Reaktionsführung und die Ausbeute an aromatischen Aldehyden konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Näher untersucht wurden vor allem die Kinetik der Bildung des Radikalkations verschiedener Aromaten in Abhängigkeit des Lösungsmittelgemisches. Es konnte mit diesen Arbeiten gezeigt werden, dass die Reaktionsgeschwindigkeit auch von der Polarität des Lösungsmittelgemisches abhängt [204].

**Tabelle 7.7-1** *Erstes Ionisationspotential in der Gasphase der in dieser Arbeit untersuchten organischen Lösungsmittel [88].*

Lösungsmittel	Ionisationspotential [eV]
Wasser	12.62
Acetonitril	12.20
Essigsäure	10.65
Methanol	10.84
Aceton	9.70
DMSO	9.10
DMF	9.13
THF	9.40
HMPTA	7.9

Basierend auf dieser Arbeit [204] und der Kenntnis, dass die Selektivität der Reaktion durch Lösungsmittelleffekte teilweise drastisch beeinflusst werden kann, wurden Experimente mit verschiedenen Lösungsmittelgemischen durchgeführt. Es wurde dabei bewusst in Kauf genommen, dass die Lösungsmittel wegen den tiefen Ionisationspotentialen gegenüber einer Oxidation von Persulfat deutlich reaktiver als Acetonitril und Wasser sind (*Tabelle 7.7-1*). Die Experimente wurden unter identischen Bedingungen bei 75 °C jeweils mit 125 % Äquivalent Persulfat in einem Lösungsmittelgemisch Wasser / organisches Lösungsmittel (1 : 1) durchgeführt.

**Tabelle 7.7-2** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit 125 % Äquivalent Persulfat und 0.4 mM Katalysator bei 75 °C: Einfluss des Lösungsmittelgemisches auf die Ausbeute an Dialdehyd **4**.

	Organisches Lösungsmittel						
	AcCN <sup>a)</sup> [mol%]	DMF [mol%]	DMSO [mol%]	Aceton [mol%]	Methanol [mol%]	THF [mol%]	HMPTA [mol%]
Methylaromat <b>4a</b>	0.2	62.7	0.1	< 0.1	33.9	99.9	99.7
Monoalkohol <b>14</b>	< 0.1	12.0	< 0.1	1.6	0.9	< 0.1	0.2
Monoaldehyd <b>12</b>	17.2	23.0	0.2	38.2	52.2	< 0.1	< 0.1
Monosäure <b>13</b>	2.9	0.9	< 0.1	12.5	1.8	< 0.1	< 0.1
Dialkohol <b>9</b>	< 0.1	1.0	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Dialdehyd <b>4</b>	<b>39.6</b>	<b>0.4</b>	<b>83.3</b>	<b>12.0</b>	<b>9.8</b>	<b>&lt; 0.1</b>	<b>&lt; 0.1</b>
Aldehyd-Säure <b>19</b>	28.4	< 0.1	15.1	12.0	1.3	< 0.1	< 0.1
Disäure <b>25</b>	6.3	< 0.1	1.3	2.7	0.2	< 0.1	0.1

<sup>a)</sup> 150 % Äquivalent Persulfat.

Wie zu erwarten, waren die meisten Lösungsmittel für die Oxidation mit Persulfat nicht geeignet, weil sie oxidiert wurden (*Tabelle 7.7-2*). So konnte beispielsweise bei der Oxidation in DMF mittels GC-MS ein Dimethylformamid-Dimeres **59** identifiziert werden, welches auf eine Oxidation des Lösungsmittelmoleküls zurückzuführen ist. Das Experiment mit **DMSO** ergab überraschenderweise und völlig unerwartet eine **ausgezeichnete, hohe Ausbeute** an Dialdehyd **4**. Das Ergebnis konnte in einem Wiederholungsexperiment verifiziert werden, und die Analyse des Reaktionsgemisches mittels GC-MS und HPLC-MS bestätigte die hohe Ausbeute an Dialdehyd **4**. Das Reaktionsgemisch wurde aufgearbeitet und das isolierte Hauptprodukt mittels <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR als Dialdehyd **4** identifiziert.

Die hohe Selektivität bei der Oxidation in einem DMSO-Wasser-Gemisch ist insofern überraschend, weil DMSO ein Ionisationspotential ähnlich den zu oxidierenden Methylaromaten **4a** – **6a** aufweist und somit in Konkurrenz zu denen tritt. So ist in der Literatur auch beschrieben, dass DMSO in Wasser oder einem anderen Lösungsmittelgemisch mit Persulfat zu Dimethylsulfon oxidiert werden kann [141].



Mittels GC-MS konnte Dimethylsulfon detektiert werden. Allerdings ist der Anteil mit DMSO : Dimethylsulfon = 100 : 1.1 (% Area GC-MS) klein, was bei der Verwendung von DMSO als Lösungsmittel auch nicht verwunderlich ist. Zudem konnten im Reaktionsgemisch keine Sulfoxid- oder Sulfon-Addukte der Aromaten nachgewiesen werden.

Die herausragende Selektivität beim Zusatz von DMSO war der Durchbruch in der Oxidation von mehrfach methylierten dinuklearen, überbrückten Aromaten zu aromatischen Dialdehyden. In der Literatur konnten keine vergleichbaren Resultate gefunden werden, weshalb die Rolle von DMSO auf das Reaktionsgeschehen näher untersucht wurde.



# Kapitel 8

## Oxidation mit Persulfat und DMSO

### 8.1 Einleitung

Wie im *Kapitel 7.7* gezeigt, hat ein DMSO-Wasser-Gemisch bei der Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Persulfat eine herausragende Selektivitätssteigerung bezüglich des Dialdehyds **4** zur Folge.

Im Zusammenhang mit dieser Entdeckung stellte sich daher die Frage, ob das DMSO als Lösungsmittel fungiert, was wegen dem Anteil von 50 Vol% im Lösungsmittelgemisch nicht auszuschliessen ist, oder aber als Reagens am Reaktionsgeschehen teilnimmt. Die Bildung von Dimethylsulfon zeigt, dass DMSO unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht inert ist und somit möglicherweise in das Reaktionsgeschehen eingreift.

Die Verwendung von DMSO als Reagens für Oxidationen ist seit längerer Zeit bekannt, und Oxidationsmethoden mit DMSO sind etabliert, was seinen Ausdruck in Namensreaktionen, wie beispielsweise der *Swern*-Oxidation, findet. Mittlerweile ist der Reaktionsablauf der DMSO-Oxidationen gut untersucht und aufgeklärt (*Kapitel 4.1*, Seite 51). Diese Methoden werden u. a. auch für die selektive Herstellung von aromatischen Aldehyden aus benzylich aktivierten Aromaten, wie beispielsweise Benzylalkohol, eingesetzt. Dabei wird das DMSO **mindestens stöchiometrisch** verwendet, und es entsteht entweder durch einen Sauerstofftransfer auf das organische Substrat oder durch eine vorgängige Aktivierung des DMSOs quantitativ Dimethylsulfid.

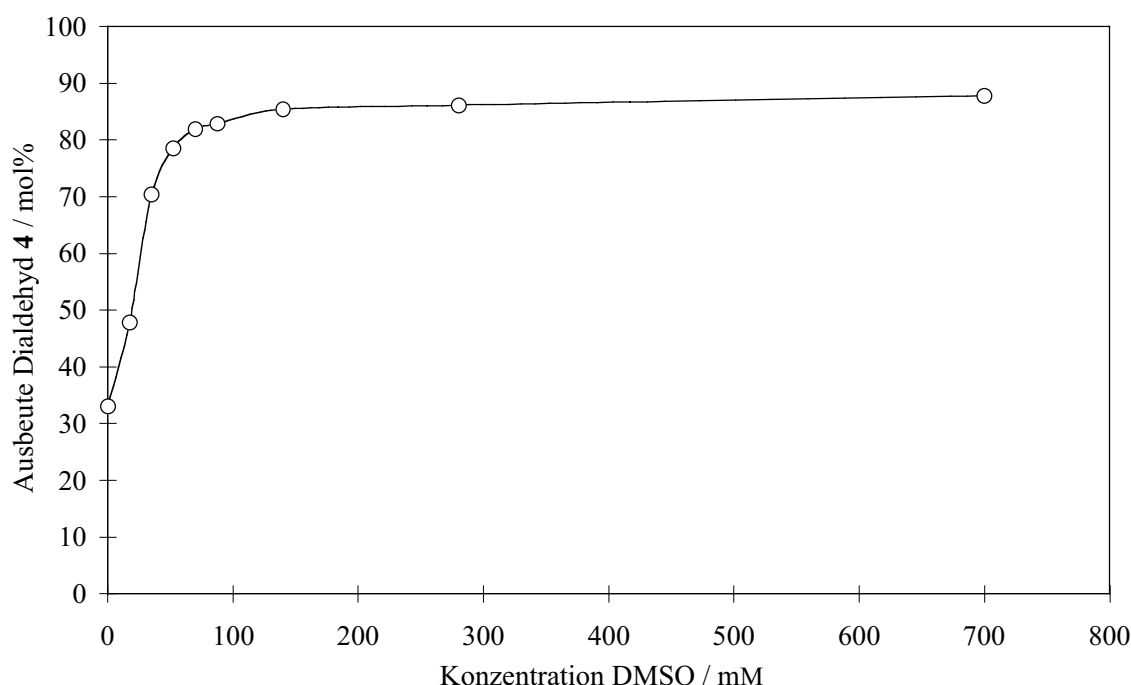
Da bis anhin der Methylaromat **4a** als Modellsubstanz für dimethylierte, überbrückte Aromaten diente, wurde die Rolle des DMSOs bei der Persulfat-Oxidation ebenfalls hauptsächlich anhand dieses Methylaromaten **4a** näher untersucht.

Aus der Literatur ist weder eine Untersuchung bekannt, bei welcher direkt aus einem Methylaromaten mit Hilfe von DMSO als Oxidationsmittel ein aromatischer Aldehyd hergestellt wurde, noch eine Arbeit, in welcher eine Oxidation eines Methylaromaten mit DMSO **und** Persulfat beschrieben oder ein mechanistischer Ansatz für eine Persulfat-Oxidation mit DMSO diskutiert wird. Deshalb wurden in einer Versuchsreihe erste Hinweise über die Anwendungsbreite des neuen Verfahrens gesammelt (*Kapitel 8.4*). Anhand einiger Schlüsselexperimente sollen zudem plausible mechanistische Ansätze für den Einfluss des DMSOs auf das Reaktionsgeschehen diskutiert werden (*Kapitel 8.5*).

## 8.2 Einfluss der DMSO-Konzentration auf die Oxidation des Methylaromaten **4a**

Es wurde schrittweise die Menge von DMSO in der Lösung von anfänglich 40 ml (560 mmol) herabgesetzt. Das Lösungsmittelgemisch enthielt immer 40 ml Wasser, und das DMSO wurde sukzessive durch Acetonitril ersetzt, sodass der Gesamtanteil des organischen Lösungsmittels konstant 40 ml blieb.

Die Ausbeute verblieb auf einem hohen Niveau bis hinunter zu einem Volumen von 0.4 ml DMSO, das einer Konzentration von 70 mM entspricht (*Graphik 8.2-1*). Erst bei einer tieferen DMSO-Konzentration verringerte sich die Ausbeute von über 80 mol% bis unter 40 mol% in einem reinen Acetonitril / Wasser-Gemisch. Im Verhältnis zur eingesetzten Konzentration von 125 mM Methylaromat **4a** konnte die hohe Ausbeute an **4** sogar mit einer **unterstöchiometrischen** Menge DMSO erzielt werden.



**Graphik 8.2-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** bei 75 °C mit 112.5 % Äquivalent Persulfat: Ausbeute des Dialdehyds **4** in Abhängigkeit der DMSO-Konzentration.

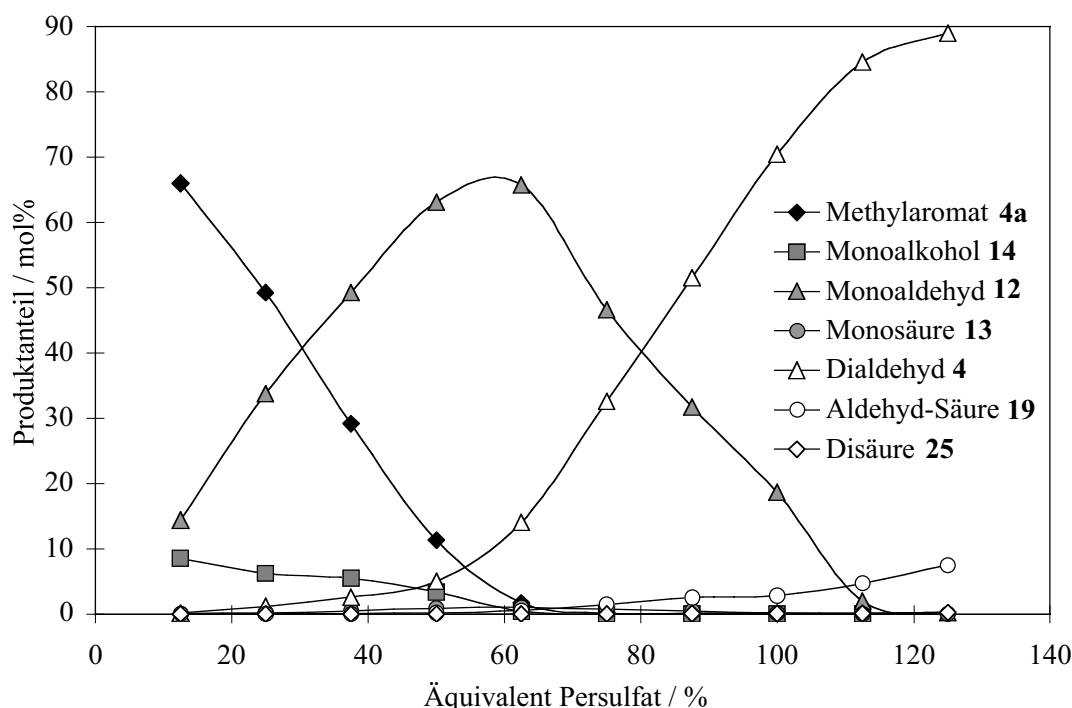
Die Versuchsreihe zeigt deutlich, dass **nicht ein Lösungsmittelleffekt** von DMSO für die Ausbeutesteigerung verantwortlich ist, denn mit einem Anteil von 0.5 Vol% ist DMSO keine Hauptkomponente im Lösungsmittelgemisch mehr, sondern dass das DMSO **als Reagens** an der Reaktion **teilnimmt**. Die GC-MS Analysen ergaben, dass abhängig von der eingesetzten Konzentration ein Teil des DMSOs nach der Reaktion als Dimethylsulfon vorlag. Mit steigendem DMSO-Gehalt nahm das Verhältnis DMSO : Dimethylsulfon zugunsten des DMSOs zu, weil die Gesamtkonzentration an DMSO in der Lösung höher war (*Tabelle 8.2-1*).

**Tabelle 8.2-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** (125 mM) mit 0.4 mM Katalysator und 112.5 mol% Persulfat: Einfluss des DMSO-Gehalts auf die Bildung des Dimethylsulfons.

Anteil DMSO [mM]	DMSO : Dimethylsulfon [mol/mol]
280 (1.6 ml)	6.9 : 1.0
105 (0.6 ml)	1.0 : 3.6
87.5 (0.5 ml)	1.0 : 3.4
70.0 (0.4 ml)	1.0 : 6.8

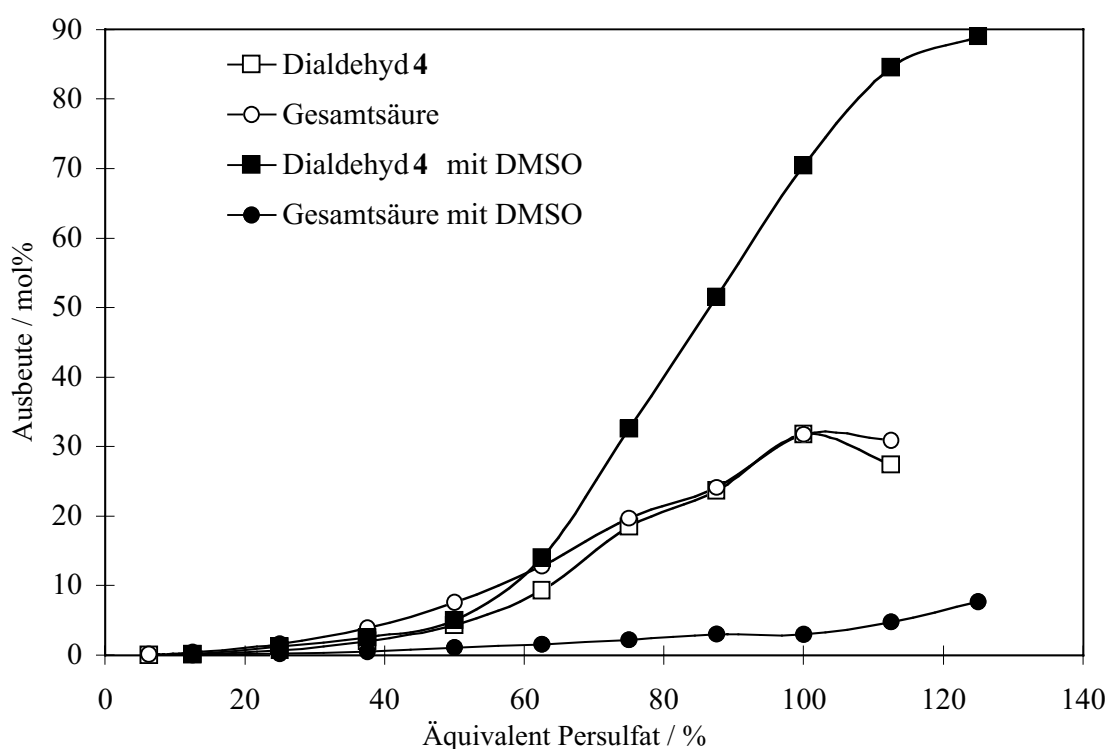
### 8.3 Verlauf der Produktbildung mit DMSO

Es wurde, analog wie in Kapitel 7.5 (Seite 120) beschrieben, eine Versuchsreihe mit dem Zusatz von 0.8 ml (140 mM) DMSO bei 75 °C sowie 0.30 mM Cu(II)-acetat · Monohydrat und 0.11 mM Fe(II)-sulfat · Heptahydrat durchgeführt. Die zugesetzte Menge Persulfat wurde variiert. Nach 135 min wurde die Reaktion jeweils abgebrochen und extraktiv aufgearbeitet.



**Graphik 8.3-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** bei 75 °C mit 140 mM DMSO und 0.4 mM Katalysator: Abhängigkeit der Produkteentwicklung von der zugesetzten Menge Persulfat.

Als erstes Zwischenprodukt in grösseren Konzentrationen bildete sich der Monoaldehyd **12** (*Graphik 8.3-1*). Im Vergleich zur Oxidation ohne DMSO wurde durch die Zugabe einer unterstöchiometrischen Menge DMSO für **12** ein höheres Konzentrationsmaximum erreicht (*Tabelle 8.3-1*). Anschliessend bildete sich hauptsächlich der Dialdehyd **4**, welcher bei 125 % Äquivalent Persulfat ein Ausbeutemaximum von 89.0 mol% erreichte. Ein Vergleich der Produktebildung in dieser Versuchsreihe mit jener ohne DMSO zeigt zudem, dass die Selektivitätssteigerung mit einer verminderten Säurebildung einhergeht (*Graphik 8.3-2*). Die Aldehyd-Säure **19** entsteht erst in nennenswerten Mengen, nachdem der Dialdehyd **4** das Konzentrationsmaximum durchlaufen hat. Im Gegensatz zur Oxidation ohne DMSO, in welcher die Aldehyd-Säure **19** parallel zum Dialdehyd **4** gebildet wird (*Graphik 7.5-1*, Seite 120), ist die Aldehyd-Säure **19** hier das klassische Folgeprodukt des Dialdehyds **4**. Die Disäure **25** wird erst bei einer starken Überoxidation in nennenswerten Mengen gebildet.



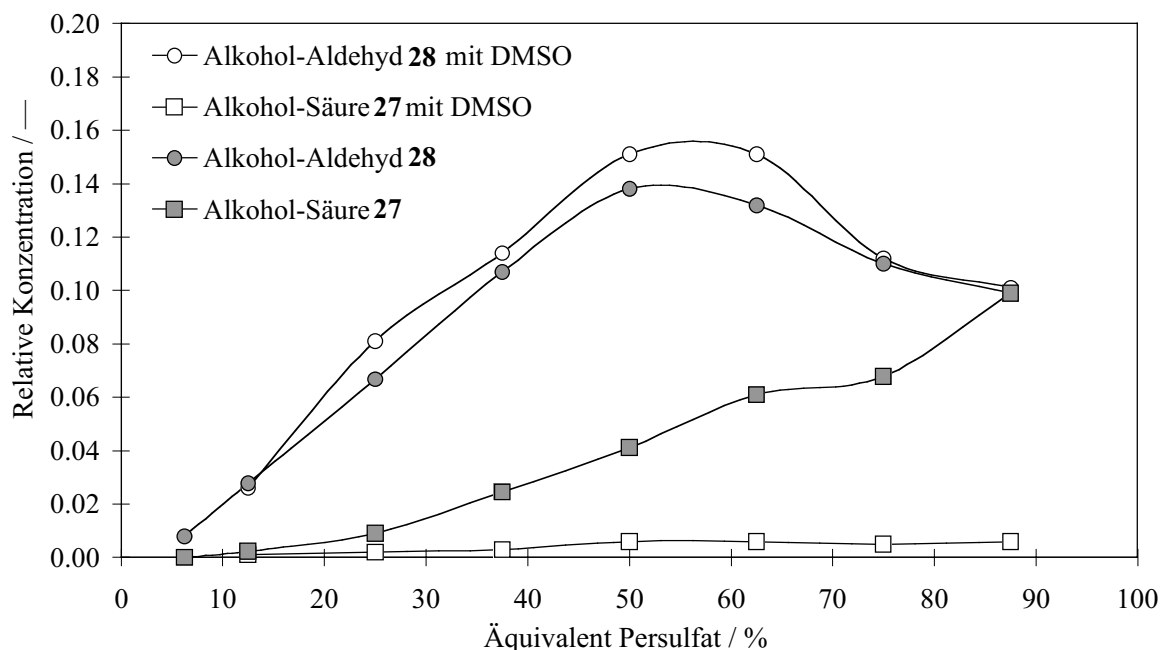
**Graphik 8.3-2** Oxidation des Methylaromaten **4a** bei 75 °C und 0.4 mM Katalysator: Einfluss der Zugabe von 140 mM DMSO auf die Ausbeuteentwicklung in Abhängigkeit der zugesetzten Menge Persulfat.

Der Monoalkohol **14** und Dialkohol **9** erreichte durch die Zugabe von DMSO zwar bei einer kleineren Persulfatmenge das Maximum, aber die erzielten Ausbeuten wurden nicht wesentlich beeinflusst (*Tabelle 8.3-1*).

**Tabelle 8.3-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit 0.4 mM Katalysator bei 75 °C: Einfluss des DMSOs auf die maximale Ausbeute der Oxidationsprodukte in Abhängigkeit der interpolierten Menge Persulfat.

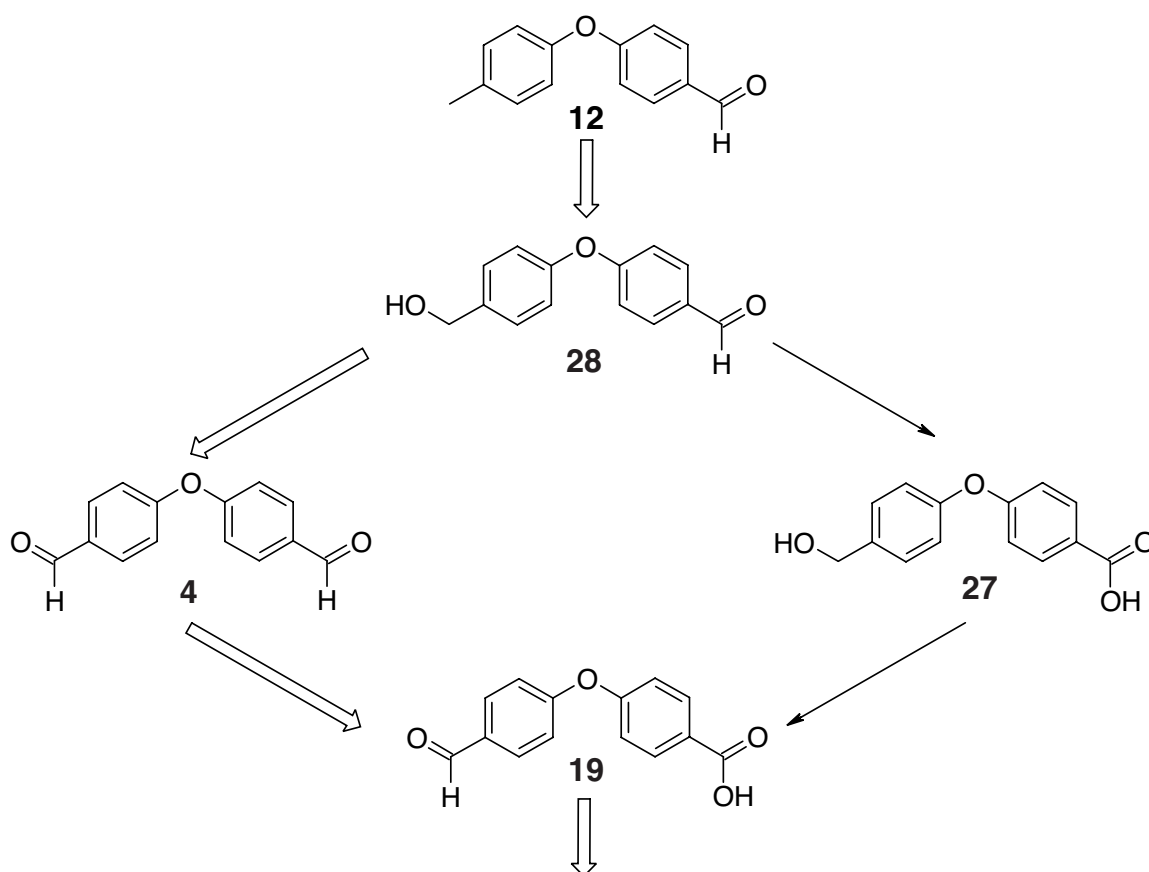
	ohne DMSO		mit 140 mM DMSO	
	Persulfat [% Äq]	Ausbeute [mol%]	Persulfat [% Äq]	Ausbeute [mol%]
Monoalkohol <b>14</b>	21	10.3	12.5	8.5
Dialkohol <b>9</b>	24	0.8	12.5	0.9
Monoaldehyd <b>12</b>	58	59.6	58	66.9
Monosäure <b>13</b>	69	8.9	62	1.0
Dialdehyd <b>4</b>	104	<b>32.2</b>	125	<b>89.0</b>
Aldehyd-Säure <b>19</b>	106	24.5	125	7.5
Disäure <b>25</b>	150	6.7	125	0.2

In Anwesenheit von DMSO wurde etwas vermehrte der Alkohol-Aldehyd **28** akkumuliert (*Graphik 8.3-3*). Im Gegensatz dazu wurde die Bildung der Alkohol-Säure **27** durch die DMSO-Zugabe weitgehend unterdrückt. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der allgemeinen Tendenz zur verminderten Bildung der Säurekomponenten.



**Graphik 8.3-3** Oxidation des Methylaromaten **4a** bei 75 °C: Einfluss der Zugabe von 140 mM DMSO auf den Konzentrationsverlauf des Alkohol-Aldehyds **28** und der Alkohol-Säure **27** in Abhängigkeit der zugegesetzten Menge Persulfat, ausgedrückt als relative Konzentration bezogen auf den Standard Biphenyl.

Offensichtlich beeinflusst die DMSO-Zugabe den Reaktionsweg für die Bildung der Aldehyd-Säure **19** über die Alkohol-Säure **27**. Es sollte daher mit einer direkten Oxidation des Alkohol-Aldehyds **28** abgeklärt werden, ob durch den Zusatz von DMSO mehr Dialdehyd **4** als Alkohol-Säure **27** gebildet wird und dieser weniger rasch zur Aldehyd-Säure **19** weiterreagiert, sodass es insgesamt zu einer zusätzlichen Akkumulation des Dialdehyds **4** kommt (*Schema 8.3-1*). Diese Experimente würden zudem zeigen, ob die Weiteroxidation des Alkohol-Aldehyds **28** als weitere Schlüsselkomponente in der Reaktionskette der Persulfatoxidation des Methylaromaten **4a** zum Dialdehyd **4** selektivitätsbestimmend ist.



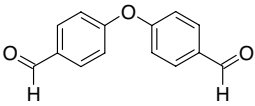
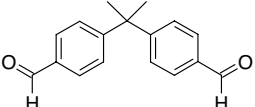
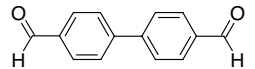
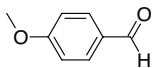
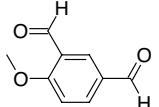
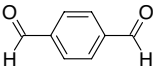
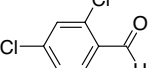
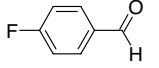
**Schema 8.3-1** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Persulfat und DMSO bei 75 °C:  
 $\Rightarrow$  Postulierter, bevorzugter Reaktionsweg bei der Weiteroxidation der Schlüsselkomponente **28**.



## 8.4 Anwendung des Verfahrens auf andere Methylaromaten

Um die Rolle des DMSOs in der Persulfat-Oxidation besser zu verstehen, wurden Experimente mit anderen Methylaromaten durchgeführt. Dabei wurde nicht nur eine Ausbeutesteigerung zu den entsprechenden Aldehyden angestrebt, sondern auch das Verständnis, inwiefern der DMSO-Zusatz die Produktbildung bei der Oxidation der untersuchten Methylaromaten beeinflusst.

**Tabelle 8.4-1** Oxidation verschiedener Methylaromaten bei 75 °C mit 0.4 mM Katalysator: Einfluss von DMSO auf die Selektivität der Reaktion.

Produkt	ohne DMSO		mit DMSO		Bedingungen DMSO / Persulfat [mM] / [%]	
	Umsatz [mol%]	Ausbeute [mol%]	Umsatz [mol%]	Ausbeute [mol%]		
	<b>4</b>	99.7	36.9	> 99.9	89.0	140 / 125
	<b>5</b>	> 99.9	13.8	> 99.9	69.8	140 / 112.5
	<b>6</b>	> 99.9	26.6	> 99.0	84.6	140 / 123
	<b>47</b>	93 a)	81	95.4	91.8	175 / 115
	<b>45</b>	> 99.9	1.5	> 99.9	47.6	210 / 149
	<b>24</b>	> 99.9	< 0.1	> 99.9	2.0	210 / 112.5
	<b>46</b>	> 99.9	1.0	72.4	14.5	210 / 225
	<b>4c</b>	> 99.0	3.6 b)	> 99.0	30.1 b)	140 / 112.5

a) Literaturdaten [111];

b) Harzbildung.

Die Methylaromaten wurden jeweils in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch mit oder ohne Zusatz von DMSO oxidiert. Die Zusammensetzung des Katalysators war für alle Experimente gleich und dessen Konzentration betrug 0.4 mM. In einer Zeitreihe wurde die benötigte Zeit für den vollständigen Umsatz des Persulfats bestimmt. Im nachfolgenden Experiment wurde die Reaktion jeweils nach dieser Reaktionszeit beendet und extraktiv aufgearbeitet.

Das Verfahren mit Persulfat und DMSO beschränkt sich also nicht nur auf die selektive Oxidation des Methylaromaten **4a** zum Dialdehyd **4**, sondern kann auch für die Herstellung der dinuklearen Dialdehyde **5** und **6** in guter Ausbeute eingesetzt werden (Tabelle 8.4-1). Der positive Einfluss von DMSO auf die Selektivität ist bei dieser Klasse von Methylaromaten deutlich sichtbar.

Ebenfalls in guter Ausbeute lässt sich aus dem *p*-Methylanisol (**44**) der entsprechende Aldehyd **47** synthetisieren. Auch bei dieser Verbindung ist ein Einfluss des DMSOs sichtbar, wenn auch nicht so ausgeprägt, weil der Monoaldehyd **47** auch ohne DMSO bereits in guter 81 %-iger Ausbeute erhalten werden kann [111] (Tabelle 8.4-1).

Die Resultate waren ermutigend, weshalb als Beispiel für einen aktivierten dimethylierten Aromaten die Oxidation des 2,4-Dimethylanisols (**45a**) näher untersucht wurde. Die absolut erreichte Ausbeute an Dialdehyd **45** von 47.6 mol% ist deutlich tiefer als bei den vorher besprochenen Methylaromaten **4a** – **6a** und **44**. Im Vergleich zum Experiment ohne DMSO ist die Steigerung der Selektivität um den Faktor 30 jedoch ebenfalls bemerkenswert (Tabelle 8.4-1).

Die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches zeigt aber, dass bei den mehrfach methylierten einkernigen Aromaten die Selektivität vor allem durch einen verschärften intramolekularen Wettbewerb der unterschiedlich aktivierten benzylicischen Zentren beeinflusst wird. Im Gegensatz zu den mehrkernigen Methylaromaten **4a** – **6a**, bei welchen im günstigsten Fall bereits beim Elektronentransfer die Positionsselektivität der Oxidation festgelegt wird, ist beim Methylaromaten **45a** die sekundäre Reaktion der Radikalkationen entscheidend für die Selektivität. So konnte mittels GC-MS und entsprechende Referenzsubstanzen nachgewiesen werden, dass der dimethylierte Aromat 2,4-Dimethylanisol (**45a**) praktisch ausschliesslich an der Methylgruppe *para* zur Methoxyfunktion zum Monoaldehyd **45b** (> 99 : 1 *para*-Oxid. vs. *ortho*-Oxid.) oxidiert wurde. Wie *Bacocchi et al.* [152] gezeigt haben, wird allgemein die kinetische Acidität der Deprotonierung eines Radikalkations massgeblich durch sterische und elektronische Einflüsse der anderen Substituenten bestimmt (Kapitel 3.3.3.3, Seite 44). Im vorliegenden Fall des Radikalkations **45a**<sup>+</sup>• ist offensichtlich die *para*-Stellung für eine Deprotonierung bevorzugt, obschon die Methoxygruppe sowohl die *para*- als auch die *ortho*-Position aktiviert [205, 206].

Nicht nur auf die Bildung des Dialdehyds **45**, sondern auch auf diejenige der *para*-substituierten Monosäure **45c** hat der Zusatz von DMSO einen günstigen Einfluss, denn es wurde weniger *p*-Monosäure **45c** akkumuliert (Tabelle 8.4-2).

**Tabelle 8.4-2** Oxidation von 2,4-Dimethylanisol (**45a**) mit 112.5 % Äquivalent Persulfat und 0.4 Mm Katalysator: Einfluss der Zugabe von 210 mM DMSO auf die Bildung von *para*-substituierten Oxidationsprodukten.

	Dialdehyd <b>45</b> [mol%]	<i>p</i> -Monoaldehyd <b>45b</b> [mol%]	<i>p</i> -Monosäure <b>45c</b> [mol%]
ohne DMSO	1.5	27.8	11.2
mit 210 mM DMSO	47.6	14.0	0.6

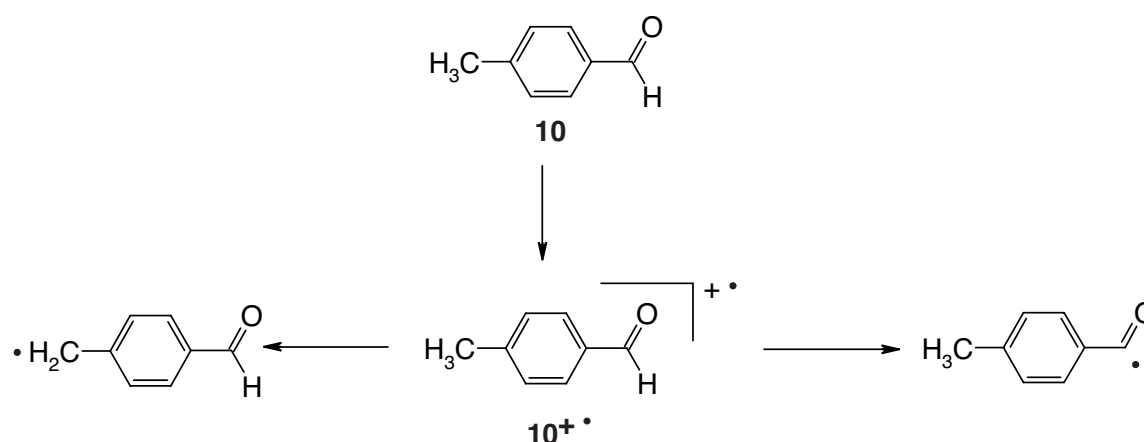
Im Reaktionsgemisch waren auch 3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (**48**) (10 %) und *p*-Methoxybenzaldehyd (**47**) (2 %) neben höhermolekularen, nicht identifizierbaren Komponenten vorhanden. Als Ursache für die Bildung des Aldehyds **47** kann eine Decarboxylierung der *o*-Aldehyd-Säure **45d** angenommen werden. Das dabei gebildete Phenylradikal kann rasch durch eine Wasserstoffabstraktion zum Aldehyd **47** weiterreagieren (*Schema 3.3-5*, Seite 42).

Die Zugabe von DMSO bei der Oxidation von *p*-Xylen erhöhte die Ausbeute an Dialdehyd **24** nicht entscheidend. Immerhin konnte die Ausbeute an *p*-Methylbenzaldehyd (**10**) erhöht sowie die Bildung der *p*-Methylbenzoesäure (**23**) und der Aldehyd-Säure **49** vermindert werden (*Tabelle 8.4-3*).

**Tabelle 8.4-3** Oxidation von *p*-Xylen mit 112.5 % Äquivalent Persulfat bei 75 °C und 0.4 mM Katalysator: Einfluss der Zugabe von 140 mM DMSO auf die Selektivität der Reaktion.

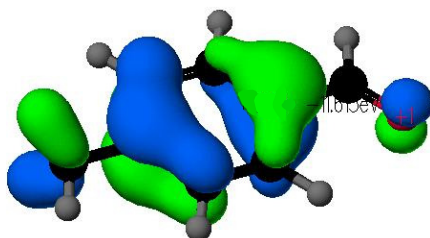
	Ausbeute Oxidationsprodukte			
	<b>24</b> [mol%]	<b>10</b> [mol%]	<b>23</b> [mol%]	<b>49</b> [mol%]
ohne DMSO	< 0.1	3.4	43.4	4.0
mit 140 mM DMSO	2.0	48.7	30.2	1.5

Unabhängig von der DMSO-Zugabe wurde bei der Oxidation von *p*-Xylen stets mehr Monosäure **23** als Dialdehyd **24** gebildet. Analog wie bei der Oxidation der dimethylierten, überbrückten Aromaten **4a** – **6a** kann hier der Weiterreaktion des Monoaldehyds **10** eine Schlüsselfunktion zugewiesen werden. Da es sich hier um einen einkernigen Aromaten handelt, wird die Selektivität der Weiteroxidation nicht beim Elektronentransfer, sondern bei der Deprotonierung des Radikalkations  $10^{+\bullet}$  entschieden (*Schema 8.4-1*).



**Schema 8.4-1** Reaktionswege für die selektive Oxidation von einkernigen Aromaten, am Beispiel von *p*-Xylen via 4-Methylbenzaldehyd (**10**).

Die beiden benzyllischen Zentren sind für die Deprotonierung unterschiedlich aktiviert. Es konnten keine experimentellen Daten zur Selektivität der Deprotonierung des Radikalkations  $10^{+\bullet}$  gefunden werden. Deshalb wurde anhand einer semiempirischen Berechnung die Reaktivität der beiden benzyllischen Zentren im Radikalkation  $10^{+\bullet}$  abgeschätzt.



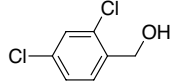
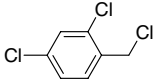
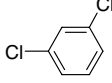
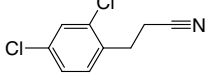
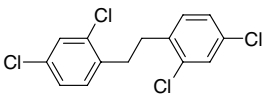
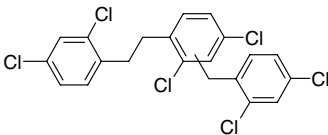
**Abbildung 8.4-1** SOMO des Radikalkations  $10^{+\bullet}$  in der Gasphase.

Nach der Grenzorbitaltheorie handelt es sich beim Radikalkation um ein elektrophiles Radikal, welches als höchst besetztes Orbital ein SOMO aufweist [194]. Bei der Deprotonierung des Radikalkations  $10^{+\bullet}$  durch eine Base wird gemäss dieser Vorstellung das HOMO der Base mit dem SOMO des Radikalkations in Wechselwirkung treten [240]. Laut den semiempirischen quantenmechanischen Berechnungen (*Kapitel 7.1*, Seite 109) (*Abbildung 8.4-1*) müsste bei  $10^{+\bullet}$  eine Deprotonierung eher in der Methylgruppe erfolgen als in der Formylgruppe. Diese theoretischen Überlegungen zur Selektivität der Weiteroxidation des Monoaldehyds **10** können somit die experimentell ermittelte, bevorzugte Bildung der Monosäure **23** gegenüber dem Dialdehyd **24** nicht stützen.

Möglicherweise spielt aber die radikalinduzierte Wasserstoffabstraktion (*Kapitel 3.1*, Seite 9) durch intermediär gebildete Benzyl- oder andere Radikale ebenfalls eine Rolle. Findet diese Wasserstoffabstraktion parallel zum Elektronentransfer mit anschliessender Deprotonierung statt, wird die Selektivität der Weiteroxidation des Monoaldehyds **10** nicht nur durch die Deprotonierung des Radikalkations  $10^{+\bullet}$ , sondern auch durch die direkte Reaktion des Monoaldehyds **10** mit Radikalen beeinflusst. Die Bedeutung beider Reaktionswege für die Selektivität der Weiteroxidation des Monoaldehyds **10** muss mit Hilfe von detaillierten Untersuchungen abgeklärt werden.

Die Oxidation von 2,4-Dichlortoluen (**46a**) als Beispiel eines desaktivierten ein-kernigen Aromaten wurde mit der Zugabe von 35 – 630 mM DMSO untersucht. Die beste Ausbeute von 14.5 mol% 2,4-Dichlorbenzaldehyd (**46**) wurde beim Zusatz von 210 mM DMSO erreicht. Abhängig vom DMSO-Gehalt konnten im Verlauf der Reaktion eine Verfärbung und die Bildung einer öligen Abscheidung beobachtet werden. Mit einem geringen DMSO-Gehalt verfärbte sich die Lösung schon nach 90 min rot, während bei hoher DMSO-Konzentration und einer Reaktionsdauer von 400 min die Lösung nur eine leichte, gelbe Färbung aufwies. Die Analyse des Reaktionsgemisches ergab eine komplexe Zusammensetzung. Neben den in der *Tabelle 8.4-4* identifizierten Produkten waren auch etliche polychlorierte Aromaten mit Molekulargewichten von über 300 g/mol gebildet worden. Sie waren die Hauptkomponenten im abgeschiedenen öligen Bestandteil.

**Tabelle 8.4-4** Oxidation von 2,4-Dichlortoluen (**46a**) mit Persulfat und 0.4 mM Katalysator bei 75 °C: mittels GC-MS identifizierte Nebenprodukte.

Trivialname		Formel
Monoalkohol	<b>46b</b>	
Monochlorid	<b>50</b>	
<i>m</i> -Dichlorbenzen	<b>51</b>	
Edukt-Acetonitril	<b>52</b>	
Edukt-Dimeres	<b>53</b>	
Edukt-Trimeres	<b>54</b>	

Die Bildung der Nebenprodukte (*Tabelle 8.4-4*) lassen den Schluss zu, dass ein Selektivitätsproblem beim Benzylradikal **46a**<sup>•</sup> auftrat. Das Benzylradikal **46a**<sup>•</sup> wird nicht nur zum Benzylkation **46**<sup>+</sup> oxidiert, sondern es geht auch Radikalrekombinationen ein. Eine plausible Erklärung dafür könnte die Anhebung des Ionisationspotentials des Benzylradikals **46a**<sup>•</sup> durch den desaktivierenden Einfluss der Chlorsubstituenten sein. Somit wird die Reaktionsgeschwindigkeit des zweiten Elektronentransfers verringert, und die Tendenz zur Radikalrekombination nimmt zu.

Die Zugabe von DMSO vermindert offensichtlich den Anteil der durch eine Radikalrekombination gebildeten Nebenprodukte **52**, **53** und **54** zugunsten der durch eine Oxidation des Benzylradikals gebildeten Produkte **46b** und **46** (Tabelle 8.4-5) und trägt so zur Steigerung der Selektivität bei.

**Tabelle 8.4-5** Oxidation von 2,4-Dichlortoluen (**46a**) mit Persulfat und 0.4 mM Katalysator bei 75 °C: Einfluss von DMSO auf die sekundäre Produktebildung.

Bedingungen			Weiterreaktion des Radikalkations	
DMSO [mM]	Persulfat [% Äq.]	Zeit [min]	Anteil Rekombination <sup>a)</sup> [% Area]	Anteil Oxidation <sup>b)</sup> [% Area]
35	225	63	59.4	6.3
35	225	120	35.8	2.7
70	112.5	175	31.6	17.5
210	225	130	19.1	21.7
210	225	380	28.4	33.2
630	350	190	13.7	14.2

<sup>a)</sup> Summe der Produkte **52**, **53** und **54** (siehe Tabelle 8.4-4).

<sup>b)</sup> Summe des Monoaldehyds **46** und des Monoalkohols **46b**.

## 8.5 Diskussion der Oxidationsexperimente

Dinukleare, überbrückte Methylaromaten können in guter Ausbeute zu den aromatischen Dialdehyden oxidiert werden, falls die beiden aromatischen  $\pi$ -Systeme nur einfach methyliert sind. Bei mehrfach methylierten aromatischen  $\pi$ -Systeme dürften analoge Probleme wie unten beschrieben auftreten. Es bleibt noch abzuklären, ob die Selektivität bei einer solchen Klasse von Methylaromaten mit einer desaktivierenden Brücke wie einer Carbonyl- oder Sulfongruppe ebenso gut ausfällt. Die unerwartet gute Selektivität wurde zum Anlass genommen, die Oxidation von Methylaromaten mit Persulfat und DMSO zum Patent anzumelden [207].

Im Weiteren können einfach methylierte einkernige Aromaten dann in guter Ausbeute zum Monoaldehyd oxidiert werden, falls sie aktivierende Substituenten wie beispielsweise eine Methoxygruppe tragen.

Die Ausbeuten sind bei mehrfach methylierten oder desaktivierten einfach methylierten mononuklearen Aromaten generell schlechter. Der Grund dafür ist die Verlagerung des Selektivitätsproblems vom Elektronentransfer aus dem neutralen Aromaten hin zu den sekundären Reaktionen des Radikalkations. Neben einer positions-spezifischen kinetischen Acidität, die durch eine wechselseitige Beeinflussung der Substituenten determiniert wird, spielen auch die Additionsreaktionen sowie Radikalrekombinationen zunehmend eine Rolle, weshalb die Selektivität zur Bildung der Formylgruppen vermindert wird. Obschon die Ausbeute an Aldehyd durch die Zugabe von DMSO nicht in jedem Fall wie gewünscht gesteigert werden konnte, hat das DMSO dahingehend einen positiven Einfluss, dass die Nebenproduktebildung eindeutig verringert wird. Berücksichtigt man die Färbung als qualitatives Merkmal für die Nebenproduktebildung, so werden durch den Zusatz von DMSO die farbgebenden Nebenprodukte deutlich weniger gebildet.

Diese Schlussfolgerungen geben ein erstes grobes Bild über das Potenzial des neuen Verfahrens und zeigen auch auf, mit welchen prinzipiellen Problemen bei einer Optimierung zu rechnen sind. Es müssen weitere Aromaten mit Persulfat und DMSO oxidiert werden, um den Einfluss der Ringsubstitution auf die Ausbeute an aromatischen Aldehyden zu ergründen.

Die Oxidation der verschiedenen Methylaromaten zeigte, dass das DMSO an der Reaktion teilnimmt und dabei die Selektivität beeinflusst. Es werden offensichtlich vor allem jene Reaktionspfade zurückgebunden, bei welchen Säuren gebildet werden. Interessant in diesem Zusammenhang ist nun, *wie* das DMSO in das Reaktionsgeschehen eingreift. Wird der mechanistische Ablauf verstanden, können auch konkrete Ansatzpunkte gewählt werden, um die Selektivität bei den mononuklearen Aromaten zu verbessern.

## 8.6 Welche Rolle spielt das DMSO?

### 8.6.1 Einleitende Bemerkungen

Der überraschend positive Einfluss von DMSO auf die Selektivität provozierte die Frage nach der Rolle dieser Substanz im Oxidationsablauf. Bemerkenswert war nämlich der positive Einfluss des DMSOs in einem **unterstöchiometrischen** Verhältnis bezogen auf den zu oxidierenden Methylaromaten.

Im Folgenden werden nun einige Aspekte dieser Oxidation näher diskutiert und die Argumentation wo möglich mit Schlüsselexperimenten unterstützt. Der Reaktionsablauf ist komplex. Trotzdem konnten einige Hinweise gefunden werden, die als Ausgangspunkte für weitere mechanistische Studien dienen können.

### 8.6.2 Die Bildung von Dimethylsulfon: Konsequenz für den Reaktionsverlauf

Wie bereits in *Kapitel 8.1* (Seite 135) erwähnt, nimmt das DMSO an der Reaktion teil und wird dabei teilweise zum Dimethylsulfon oxidiert. Das Verhältnis beider Spezies ist abhängig vom eingesetzten Methylaromaten. Es fällt auf, dass gerade bei der Oxidation von Methylaromaten, welche eine schlechte Aldehyd-Ausbeute aufweisen, das DMSO nahezu vollständig zum Sulfon oxidiert wurde (*Tabelle 8.6-1*).

**Tabelle 8.6-1** *Oxidation mit DMSO und Persulfat: Bildung des Dimethylsulfons in Abhängigkeit des eingesetzten Methylaromaten.*

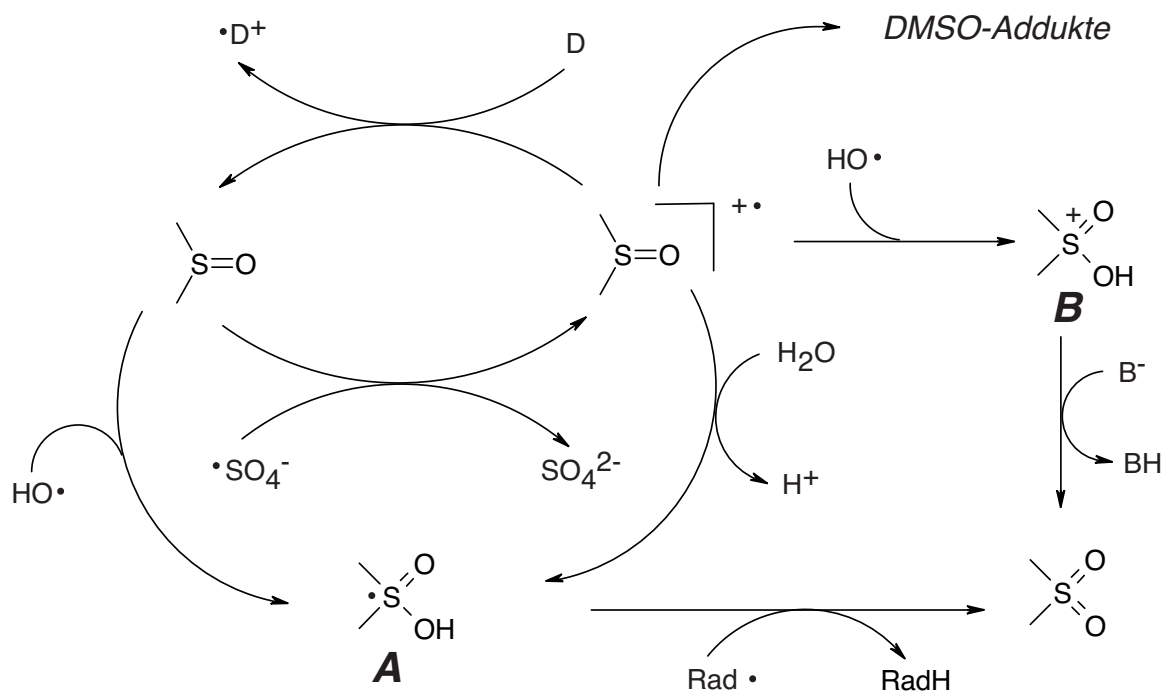
Methylaromat	Verhältnis Sulfoxid : Sulfon <sup>a)</sup>	Ausbeute [mol%]
4,4'-Oxybis(toluen) ( <b>4a</b> )	1.0 : 3.4	89.0
4,4'-Propan-2,2-diylbis(toluen) ( <b>5a</b> )	1.0 : 3.6	69.8
4,4'-Dimethylbiphenyl ( <b>6a</b> )	1.4 : 1.0	84.6
2,4-Dichlortoluen ( <b>46a</b> )	1.0 : < 100	14.5
<i>p</i> -Xylen	1.0 : 47.4	2.0
2,4-Dimethylanisol ( <b>45a</b> )	1.0 : 71.7	47.6

<sup>a)</sup> Ermittelt mit GC-MS und Referenzsubstanzen.



Die Analyse der Bildungswege des Dimethylsulfons kann einen Einblick in die Rolle des DMSOs bei der Persulfatoxidation geben, denn DMSO kann auf unterschiedliche Weise zum Dimethylsulfon oxidiert werden. Als möglicher Mechanismus für die Reaktion mit einem Sulfatradikalanion wird die Bildung des Radikalkations  $\text{DMSO}^{+\bullet}$  angenommen, welches durch Addition von Wasser und die Abspaltung eines Protons zur Verbindung **A** reagieren kann (Schema 8.6-1). Diese Verbindung **A** kann anschliessend durch einen Wasserstofftransfer zum Dimethylsulfon umgewandelt werden [208]. Die Existenz des Radikalkations  $\text{DMSO}^{+\bullet}$  konnte erstmals bei der Bestrahlung mit einer  $^{60}\text{Co}$ -Quelle in einer  $\text{CFCl}_3$ -Lösung bei 77 K mittels ESR nachgewiesen werden. Die Auswertung der ESR-Daten lassen den Schluss zu, dass das Radikalelektron mehrheitlich auf dem Schwefelatom lokalisiert ist [209].

Das Radikalkation kann aber auch mit einem Hydroxylradikal zur Verbindung **B** rekombinieren, welche durch eine Deprotonierung in das Dimethylsulfon umgewandelt wird.



Schema 8.6-1 Mögliche Reaktionswege bei der Oxidation von DMSO zu Dimethylsulfon.

DMSO kann aber auch direkt mit einem Hydroxylradikal zur Verbindung **A** reagieren [210], weshalb DMSO für das Abfangen von Hydroxylradikalen bei kinetischen Studien eingesetzt wurde [211, 212]. Zudem ist aus der medizinischen Forschung bekannt, dass **DMSO** als guter **Hydroxylradikalfänger** therapeutisch eingesetzt werden kann [213-216].

Als weitere Reaktionsmöglichkeit des Radikalkations  $\text{DMSO}^{+\bullet}$  zeigten *Kishore* und *Asmus* [217], dass es gegenüber Donormolekülen **D** mit einem Redoxpotential ( $\text{D}^{+\bullet}/\text{D}$ )  $\leq 1.8$  V auch als Oxidationsmittel auftreten kann. So konnten sie beispielsweise die Oxidation von Sulfiden, Disulfiden und einiger Halogenide zeigen.

Als Konsequenz daraus kann das DMSO verschiedenartig in das Reaktionsgeschehen eingreifen:

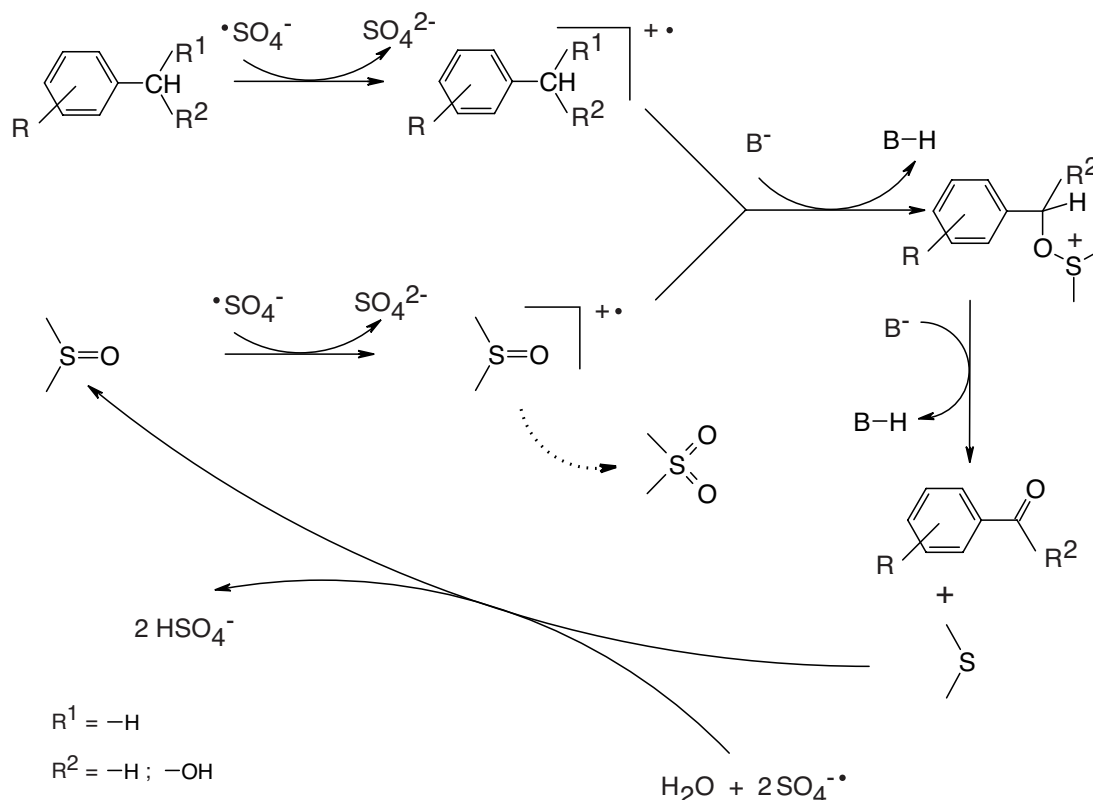
- Das Radikalkation  $\text{DMSO}^{+\bullet}$  kann durch Rekombination mit anderen Radikalen DMSO-Addukte bilden (*Schema 8.6-2*). So ist es denkbar, dass dabei Alkoxysulfonium-Ionen analog wie bei der klassischen DMSO-Oxidation entstehen.
- DMSO und das Radikalkation  $\text{DMSO}^{+\bullet}$  können als Radikalfänger die stationäre Konzentration von Hydroxylradikalen senken. Die Anwesenheit dieser Radikale vermindert die Selektivität der Persulfat-Oxidation, weil sie, parallel zum Elektronentransfer der Sulfatradikalanionen, durch eine Wasserstoffabstraktion in das Reaktionsgeschehen eingreifen können.
- Das Radikalkation kann als Mediator für einen Elektronentransfer aus einem aromatischen System unter Rückbildung des DMSOs auftreten. Die Bedingung dafür ist, dass das Radikalkation ein höheres Oxidationspotential als der Aromat aufweist.

Neben dem Dimethylsulfon konnte auch noch in geringeren Mengen ( $< 3\%$  Area GC-MS) das Methyl-S-methylthiosulfonat (**60**) nachgewiesen werden. Diese Verbindung war nicht im eingesetzten DMSO vorhanden. Daher muss sie während der Reaktion gebildet worden sein. Diese Verbindung **60** konnte auch bei der Photolyse von DMSO in Wasser oder Acetonitril gefunden werden [218].

### 8.6.3 Eine erste mechanistische Hypothese

Von den drei im letzten *Kapitel 8.6.2* erwähnten Möglichkeiten, wie das DMSO in das Reaktionsgeschehen eingreifen könnte, wurde als wahrscheinlichste Hypothese angenommen, dass analog den klassischen DMSO-Oxidationen ohne Persulfat auch bei dieser Oxidation ein Alkoxysulfoniumion gebildet wird (*Kapitel 4.1*, Seite 52). Dieses Intermediat zerfällt anschliessend in ein Aldehyd und ein Dimethylsulfid **DMS**. Das Dimethylsulfid wird sofort oxidiert, sodass ein katalytischer Zyklus entsteht und das DMSO seine Wirkung auch in einer unterstöchiometrischen Menge entfalten kann. Ein möglicher Bildungsweg für das Alkoxysulfoniumion ist die Reaktion eines Benzylradikals mit  $\text{DMSO}^{+\bullet}$  (*Schema 8.6-2*).

Falls DMSO tatsächlich in dieser Weise in das Reaktionsgeschehen eingreift, ist mit der Anwesenheit von Dimethylsulfid im Reaktionsgemisch zu rechnen. Dimethylsulfid konnte aber bei den Oxidationsexperimenten mit den verschiedenen Methyларomaten weder olfaktorisch, was wegen der tiefen Geruchsschwelle schon in geringen Konzentrationen möglich gewesen wäre, noch mit dem GC-MS festgestellt werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass in diesem oxidativen Milieu Dimethylsulfid rasch zum Sulfoxid oder sogar zum Sulfon oxidiert wird [219]. Daher ist es schwierig, das Dimethylsulfid in diesem Reaktionsmilieu überhaupt nachzuweisen.



**Schema 8.6-2** Postulierter Reaktionsweg für die Bildung von Aldehyden in der Anwesenheit von DMSO bei der Persulfatoxidation.

Bei der Untersuchung der Kornblum-Reaktion und anderen Oxidationsmethoden mit DMSO war die Bildung eines Alkoxy-sulfoniumions und die Übertragung des Sauerstoffatoms vom DMSO auf den Kohlenwasserstoff unter Ausbildung der Formylgruppe anhand von Experimenten mit  $^{18}O$ -isotopenmarkierten Verbindungen nachgewiesen worden und mit  $^2H$ -markiertem DMSO konnte die Deprotonierung eines intermediär gebildeten Alkoxy-sulfoniumions gezeigt werden (Kapitel 4.1, Seite 53). Obschon die klassischen DMSO-Oxidationen in den meisten Fällen in aprotischen Lösungsmitteln und die Persulfatoxidation in wässrigem, saurem Milieu durchgeführt wird und somit der Lösungsmiteinfluss anderer Natur ist, wurden die Experimente mit isotopenmarkierten Verbindungen trotzdem durchgeführt. Das Ziel dieser Experimente war, die Hypothese (Schema 8.6-2) durch einen indirekten Beweis der Existenz eines intermediär gebildeten Alkoxy-sulfoniumions zu stützen.

### 8.6.4 Oxidation mit deuteriertem DMSO

Der im *Schema 8.6-2* postulierte Reaktionsablauf setzt eine obligate Deprotonierung aus dem Benzyloxysulfoniumion voraus. Ein Experiment mit isoto­penmarkiertem *d6*-DMSO und dem aliphatischen Alkoholen über das Sulfoniumion **42** zeigte, dass die Deprotonierung über ein intermediär gebildetes Schwefel-Ylid **64g** erfolgt [171, 172] und es dabei zu einem Austausch von Deuterium kam (*Schema 4.1.4*, Seite 53). Falls ein analoger Reaktionsmechanismus hier eine Rolle spielt, müsste bei einer **unterstöchiometrischen** Menge *d6*-DMSO und unter der Annahme einer raschen Oxidation des Dimethylsulfids am Ende der Reaktion gemischt H/D-isoto­penmarkiertes DMSO vorhanden sein.

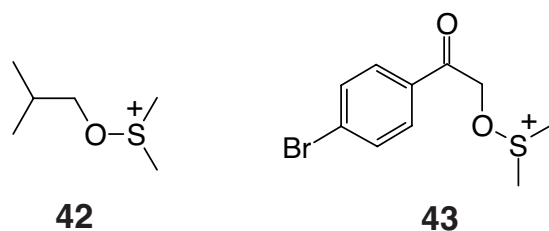
Um diese Hypothese zu prüfen, wurde ein Experiment mit 0.8 ml *d6*-DMSO (140 mM), 112.5 % Äquivalent Persulfat und 125 mM 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) bei 75 °C durchgeführt. Das Isotopenverhältnis wurde mittels GC-MS am Muster des Molekülpeaks nach der *Gleichung (8-1)* ermittelt. Durch Variation der Konstanten a und b wurde die Abweichung zwischen dem simulierten und dem gemessenen Peakmuster nach der Methode des kleinsten Fehlerquadrats durch einen Iterationsalgorithmus im Excel-Programm minimiert.  $P_n(E)$  entspricht der Intensität des gemessenen Peaks bei einem m/z-Verhältnis von n, und  $P_n(T)$  entspricht demjenigen des eingesetzten *d6*-DMSOs.

$$\sum_n^m \left\{ P_n(E) - \left( [100-a-b] P_n(T) + a P_{n-1}(T) + b P_{n-2}(T) \right) \right\}^2 \Rightarrow \min(\cdot) \quad (8-1)$$

Das Ergebnis zeigt deutlich, dass der Reaktionsweg über ein Schwefel-Ylid **64g** unter den gewählten Reaktionsbedingungen keine Bedeutung haben kann (*Tabelle 8.6-2*). Mit diesem Resultat kann aber weder die Existenz eines intermediär gebildeten Benzyloxysulfoniumions **55** noch dessen Abwesenheit bewiesen werden, denn bei der alternativen Möglichkeit der Deprotonierung in der benzy­lischen Position kommt es zu keinem Isotopenaustausch in den am Schwefel gebundenen Methylgruppen. Diese Art der Deprotonierung wurde beim aktivierten *p*-Brom-Phenyl­derivat **43** nachgewiesen (*Kapitel 4.1*, Seite 54).

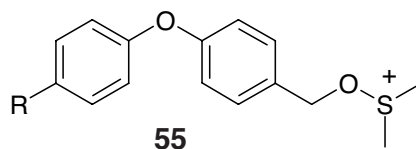
**Tabelle 8.6-2** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit 140 mM *d6*-DMSO und Persulfat: Deuteriumverteilung im DMSO und Ausbeute an Dialdehyd **4**.

Umsatz [mol%]	Ausbeute [mol%]	<i>d6</i> -DMSO [%]	<i>d5</i> -DMSO [%]	<i>d4</i> -DMSO [%]
99.8	93.6	98.8	0.2	1.0



**Abbildung 8.6-1** Alkoxysulfoniumionen, an welchen die regioselektive Deprotonierung untersucht wurde [173, 174].

Das Benzyloxysulfoniumsalz **55** eines oxidierten Derivats von 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) ist nicht so stark aktiviert wie das Derivat **43**, aber wegen dem Phenylrest stärker aktiviert als das Derivat **42**. Es konnten keine Daten über die Deprotonierung oder andere Reaktionen eines Benzyloxysulfoniumions gefunden werden. Daher müsste ein entsprechendes Benzyloxysulfoniumsalz **55** hergestellt werden, damit dessen Weiterreaktion speziell untersucht werden kann.



**Abbildung 8.6-2** Oxidation des Methyларomaten **4a**: postuliertes Benzyloxysulfoniumion **55**.

## 8.6.5 Oxidation mit anderen Sulfoxiden und Sulfiden

In der Arbeitshypothese (*Schema 8.6-2*, Seite 151) wurde angenommen, dass das Radikalkation  $\text{DMSO}^{+\bullet}$  durch eine Radikalrekombination mit Benzylradikalen ein Benzyloxysulfoniumion bildet. Daher sollte eigentlich nicht nur das DMSO, sondern auch andere Sulfoxide über deren Radikalkationen Benzyloxysulfoniumionen bilden können. Es wurde im Weiteren angenommen, dass Dimethylsulfid gebildet und dieses rasch zum DMSO oxidiert wird. Folglich müsste mit der Zugabe von DMS ebenfalls eine positive Wirkung auf die Selektivität der Persulfatoxidation festgestellt werden können.

Um diese beiden Aspekte des postulierten Reaktionsablaufes zu prüfen, wurde die Oxidation von 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) mit Zusatz verschiedener Sulfoxide und Dimethylsulfid bei 75 °C untersucht. Die Katalysatorkonzentration betrug 0.4 mM und entsprach der Zusammensetzung analog den Experimenten im *Kapitel 8.3* (Seite 137). Die Reaktionen wurden nach 60 min abgebrochen und extraktiv aufgearbeitet.

**Tabelle 8.6-3** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Persulfat bei 75 °C und 0.4 Mm Katalysator: Einfluss der Zugabe verschiedener Sulfoxide und von Dimethylsulfid auf die Ausbeute an Dialdehyd **4**.

Zusatz	Persulfat [% Äq]	Umsatz <b>4a</b> [mol%]	Ausbeute <b>4</b> [mol%]	Sulfoxid : Sulfon
ohne	112.5	99.7	<b>36.9</b>	
DMSO	112.5	99.8	<b>86.1</b>	3.4 : 1
MPSO <sup>a)</sup>	112.5	99.2	<b>83.5</b>	≈ 6 : 1
DPSO <sup>b)</sup>	112.5	99.8	<b>75.0</b>	≈ 4 : 1
DMS <sup>c)</sup>	112.5	78.2	<b>14.7</b>	≈ 1 : 5
DMS	168.8	> 99.9	<b>84.5</b>	

a) Methylphenylsulfoxid; b) Diphenylsulfoxid; c) Dimethylsulfid.

Die Selektivität der Reaktion wird nicht nur durch den Zusatz von DMSO, sondern auch durch die Zugabe anderer Sulfoxide oder von DMS günstig beeinflusst (Tabelle 8.6-3). Auf Grund der Resultate muss angenommen werden, dass der positive Einfluss auf das Reaktionsgeschehen auf die Anwesenheit eines S-O-Zentrums zurückzuführen ist. Zudem zeigt die Oxidation mit dem DPSO, dass bei einer postulierten Bildung eines Benzyloxysulfoniumions **55** und der Annahme, dass der Aldehyd durch eine Deprotonierung des Sulfoniumions entsteht, dessen Deprotonierung obligat in der benzylichen Position oder durch eine Wanderung des benzylichen Wasserstoffs auf den Sauerstoff mit anschließender Deprotonierung erfolgen muss. Bemerkenswert ist auch, dass bei der Oxidation von **4a** nach der Reaktion der grösste Teil des DPSOs und MPSOs unverbraucht im Reaktionsgemisch vorlag und diese Sulfoxide nicht zum Sulfon oxidiert wurden.

Beim Experiment mit DMS konnten nach Reaktionsende im Gasraum olfaktorisch und mittels GC-MS nur noch geringste Spuren von Sulfiden nachgewiesen werden. In der Reaktionslösung war jedoch der Nachweis von DMS nicht möglich. Nahezu alles Sulfid ist zu DMSO resp. zu Sulfon oxidiert worden. Das ist auch der Grund, weshalb bei der üblichen Verwendung von 112.5 % Äquivalent Persulfat vor allem der Monoaldehyd **12** und der Methylaromat **4a** in der Reaktionslösung vorhanden waren. Ein Teil des Persulfats wurde für die Oxidation von DMS benötigt, sodass für die Oxidation des Methylaromaten **4a** zum Dialdehyd **4** zu wenig zur Verfügung stand. Wurde die Menge Persulfat um den theoretischen Anteil für die Oxidation des DMS zum DMSO aufgestockt, konnte eine Selektivität auf hohem Niveau erzielt werden (Tabelle 8.6-4).

**Tabelle 8.6-4** Oxidation des Methylaromaten **4a**: Einfluss der Persulfatmenge bei der Zugabe von 213 mM DMS auf die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches.

	Persulfat	
	112.5 % Äq. [mol%]	168.8 % Äq. [mol%]
Umsatz	78.9	> 99.9
Monoalkohol <b>14</b>	1.6	< 0.1
Dialkohol <b>9</b>	< 0.1	< 0.1
Monoaldehyd <b>12</b>	63.6	9.7
Monosäure <b>13</b>	0.6	0.1
Dialdehyd <b>4</b>	<b>14.7</b>	<b>84.5</b>
Aldehyd-Säure <b>19</b>	0.5	5.7
Disäure <b>25</b>	< 0.1	0.1

Die Resultate aus dieser Versuchsreihe sind auch deshalb interessant, weil sie die Breite der selektivitätssteuernden Zusätze und das zukünftige Optimierungspotenzial des Verfahrens zeigen. Die demonstrierte Verwendung verschiedener Sulfoxide oder Sulfide ermöglichen es, diese Zusätze den spezifischen Anforderungen der Methylaromaten anzupassen. Denkbar wäre auch eine kombinierte Oxidation von Sulfiden und Methylaromaten mit einer anschließenden Trennung der Oxidationsprodukte.

Die Resultate aus diesen Experimenten sind ein Indiz für den postulierten Einfluss des DMSOs, beweisen aber die Existenz eines Alkoxysulfoniumions und die oxidative Rückbildung des DMSOs aus möglicherweise gebildetem Dimethylsulfid noch nicht.

### 8.6.6 Oxidation mit H<sub>2</sub><sup>18</sup>O

Bei den üblichen Oxidationsmethoden arbeitet man in einem wasserfreien Lösungsmittelgemischen oder in reinem DMSO, sodass im Gegensatz zur vorliegenden Persulfatoxidation, welche in einem wässrigen Lösungsmittelgemisch durchgeführt wird, die Sulfoxidgruppe die einzige Quelle austauschbarer Sauerstoffatome ist. Durch eine Isotopenanalyse des gebildeten Aldehyds kann daher auf die Herkunft des Sauerstoffs in der Formylgruppe geschlossen werden. Bei einer Persulfatoxidation sind aber neben dem DMSO auch Wasser aus dem Lösungsmittelgemisch und in sehr geringem Mass aus dem Kristallwasser sowie die Sulfationen als Quelle von austauschbaren Sauerstoffatomen vorhanden. Zudem ist allgemein bekannt, dass in Anwesenheit von Wasser die Carbonylfunktion säurekatalysiert über ein tetraedrisches Zwischenprodukt rasch das Sauerstoffatom austauscht, weshalb die Isotopenverteilung der Carbonylgruppe nicht für die Existenz eines Sauerstofftransfer vom DMSO auf den Aromaten geeignet ist.

Falls die in *Kapitel 8.6.3* skizzierte Arbeitshypothese zutrifft, müsste die Bildung von DMS und die Regenerierung zum DMSO von einem Sauerstoffaustausch begleitet und dieser Austausch durch die Analyse des Isotopenverhältnisses beim DMSO festzustellen sein. Es ist aber bekannt, dass bei sehr hoher Schwefelsäurekonzentration der Sauerstoffaustausch zwischen der Säure und dem Sulfoxid ähnlich wie bei einer Carbonylgruppe mit beträchtlicher Geschwindigkeit abläuft [220-223]. Zudem kann ein säurekatalysierter Sauerstoffaustausch zwischen Sulfoxiden und Sulfiden nachgewiesen werden, was für die präparative Herstellung von aromatischen Sulfoxiden aus deren Sulfiden mit DMSO auch genützt wird [224].

Es konnten aber keine Daten für einen Sauerstoffaustausch von DMSO in verdünnter Schwefelsäure gefunden werden. Bei der Verwendung von 10.8 g Natriumpersulfat in 40 ml Wasser werden im Verlauf der Reaktion Protonen freigesetzt, sodass eine Lösung von ca. 10 % Schwefelsäure entsteht. In einem Vorversuch wurde daher DMSO in einer 11 %igen Schwefelsäurelösung in H<sub>2</sub><sup>18</sup>O gelöst. Nach 3 h Reaktionszeit bei 75 °C waren 5 % des Sauerstoffs im DMSO ausgetauscht. Bei einer Reaktionszeit von einer Stunde und einer kontinuierlichen Freisetzung der Protonen während der Oxidation kann also davon ausgegangen werden, dass der rein säurekatalysierte Sauerstoffaustausch weniger als 5 % betragen wird.

In einem Gemisch von AcCN / H<sub>2</sub><sup>18</sup>O (1 : 1) wurde der Methylaromat **4a** mit 112.5 % Äquivalent Persulfat oxidiert und nach Reaktionsabbruch extraktiv aufgearbeitet. Die Isotopenverhältnisse wurden analog wie in *Kapitel 8.6.4* für den Monoaldehyd **12** und das DMSO nach der *Gleichung (8-2)* sowie für den Dialdehyd **4** und das Dimethylsulfon nach der *Gleichung (8-3)* berechnet.

$$\sum_n^m \left\{ P_n(E) - \left( [100-a] P_n(T) + a P_{n-2}(T) \right) \right\}^2 \Rightarrow \min \langle ! \rangle \quad (8-2)$$

$$\sum_n^m \left\{ P_n(E) - \left( [100-a-b] P_n(T) + a P_{n-2}(T) + b P_{n-4}(T) \right) \right\}^2 \Rightarrow \min \langle ! \rangle \quad (8-3)$$

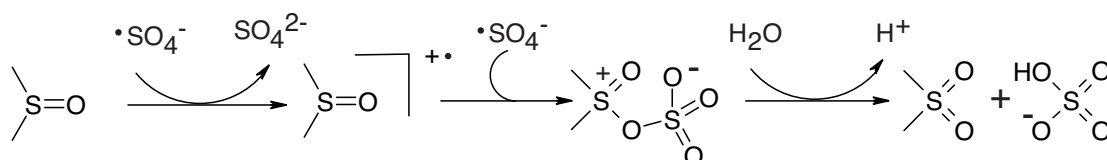


**Tabelle 8.6-5** Oxidation des Methylaromaten **4a** (125 mM) mit DMSO (141 mM) und 112.5 % Äquivalent Persulfat in  $H_2^{18}O$  bei 75 °C: Isotopenverteilung in den Aldehyden **12** und **4** sowie im DMSO und im Dimethylsulfon.

Substanz	Sauerstoffisotop in den funktionellen Gruppen		
	nur $^{18}O$ [%]	$^{18}O$ und $^{16}O$ [%]	nur $^{16}O$ [%]
Monoaldehyd <b>12</b> berechnet	81.3	—	18.7
Monoaldehyd <b>12</b> gemessen	81.8	—	18.2
Dialdehyd <b>4</b> berechnet	66.1	30.4	3.5
Dialdehyd <b>4</b> gemessen	72.6	25.2	2.2
DMSO	52.0	—	48.0
Dimethylsulfon	0.1	9.9	90.0

Unter der Annahme, dass die Sulfationen, das Wasser und die Formylgruppe untereinander rasch Sauerstoff austauschen können, wurde ein theoretisches Isotopenverhältnis für den Monoaldehyd **4** und den Dialdehyd **12** berechnet. Wie die experimentellen Daten zeigen, ist diese Annahme recht gut erfüllt (Tabelle 8.6-5).

Die vorwiegende Bildung von rein  $^{16}O$ -isotopenmarkiertem Sulfon kann nur durch eine direkte Sauerstoffübertragung von einer Sulfatgruppe auf das DMSO verstanden werden (Schema 8.6-3). Eine analoge Esterbildung wird auch für die Oxidation eines Sulfoxids mit sauerstoffhaltigen Cr(IV)-Verbindungen und Permanganat sowie für die Oxidation von Sulfiden mit Permanganat postuliert [208].



**Schema 8.6-3** Postulierter Hauptweg für die Bildung des Sulfons bei der Oxidation von DMSO mit Persulfat.

Angesichts des komplexen Reaktionsverlaufs und des Ergebnisses aus dem Versuch mit DMSO in 11%iger Schwefelsäure kann der Umstand, dass bei 52 % des DMSOs einen Isotopenaustausch stattgefunden hat, nicht nur auf einen säurekatalysierten Austausch zurückgeführt werden, sondern es kann möglicherweise auch ein DMSO-analoger oxidativer Austausch *via* einem Dimethylsulfid-Radikalkation  $DMS^{+\bullet}$  postuliert werden. Die Bildung eines Radikalkations  $DMS^{+\bullet}$  kann aber in diesem oxidativen Milieu nur aus DMS erfolgen. Dieses Experiment zeigt somit, dass ein Sauerstoffaustausch beim DMSO stattfindet, jedoch kann ein zyklischer Reaktionsverlauf unter Beteiligung von Dimethylsulfid weder eindeutig bewiesen noch ausgeschlossen werden.

### 8.6.7 Oxidation mit *t*-Butanol

Um abzuklären, ob möglicherweise die Anwesenheit von Hydroxylradikalen für die ungenügende Selektivität der konventionellen Persulfatoxidation verantwortlich ist und ob DMSO als Hydroxylradikalfänger in das Reaktionsgeschehen eingreift, wurde ein Experiment mit einem anderen Hydroxylradikalfänger durchgeführt. Beliebte bei kinetischen Studien mit dem Sulfatradikalanion ist der Zusatz von *t*-Butanol, weil dieses offenbar allfällig gebildete Hydroxylradikale abfängt, ohne dass es mit anderen Alkyl- oder benzyllischen Radikalen reagiert [225].

Es wurden 125 mM des 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) mit dem Zusatz von 10 ml *t*-Butanol und 112.5 % Äquivalent Persulfat bei 75 °C oxidiert. Nach 60 min wurde die Reaktionslösung extraktiv aufgearbeitet.

**Tabelle 8.6-6** Oxidation des Methylaromaten **4a** mit Persulfat bei 75 °C: Zusammensetzung des Reaktionsgemisches bei der Zugabe von 10 ml *t*-Butanol.

	Anteil [mol%]
Methylaromat <b>4a</b>	0.4
Monoalkohol <b>14</b>	< 0.1
Monoaldehyd <b>12</b>	26.7
Monosäure <b>13</b>	6.2
Dialkohol <b>9</b>	< 0.1
Dialdehyd <b>4</b>	<b>26.1</b>
Aldehyd-Säure <b>19</b>	18.4
Disäure <b>25</b>	2.5

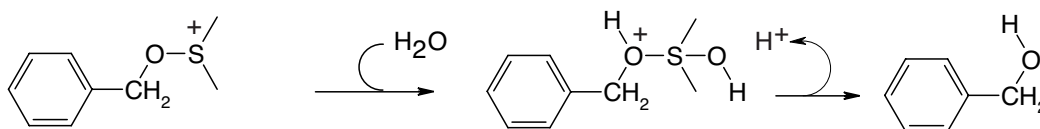
Das Experiment lässt den Schluss zu (*Tabelle 8.6-6*), dass das DMSO unter den gewählten Bedingungen bei der Oxidation des Methylaromaten **4a** zum Dialdehyd **4** seine günstige Wirkung auf die Selektivität nicht als Hydroxylradikalfänger entfaltet. Wie bereits in *Kapitel 3.3.3.2* (Seite 39) erwähnt, verläuft eine allfällige Bildung von Hydroxylradikalen aus Wasser mit Persulfat im Vergleich zum Elektronentransfer aus einem Aromaten ohnehin langsam ab, sodass mit einer geringen Konzentration an Hydroxylradikalen zu rechnen ist.

## 8.6.8 Diskussion des mechanistischen Modells

Die Experimente lassen den Schluss zu, dass das DMSO an der Reaktion teilnimmt und die Selektivitätssteigerung nicht auf einen blossen Lösungsmittelleffekt zurückzuführen ist. Es ist wahrscheinlich, dass das DMSO (oder ein anderes Sulfoxid) in mehrfacher Weise in das Reaktionsgeschehen eingreift.

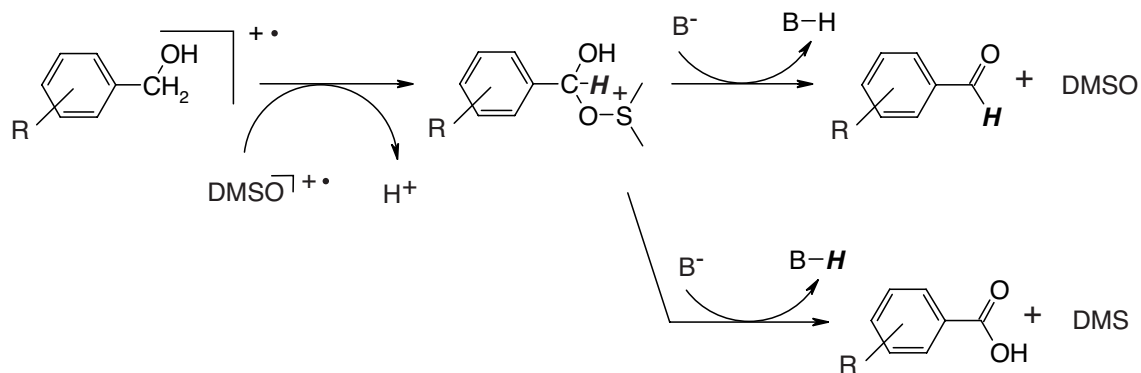
Mit den vorliegenden Resultaten kann weder eindeutig bewiesen noch widerlegt werden, dass die Oxidation, wie im *Kapitel 8.6.3* (Seite 151) postuliert, über ein Benzyloxysulfoniumion ähnlich wie bei einer *Swern*-Oxidation verläuft. Es gibt immerhin gewisse Indizien, wie beispielsweise das Isotopenverhältnis beim DMSO im Experiment mit  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  oder die Oxidation mit DMS, die einen solchen Mechanismus als möglich erscheinen lassen.

Der Anteil an Alkoholkomponenten wurde jedoch nicht wie erwartet durch den Zusatz von DMSO reduziert, obschon bei einer postulierten direkten Reaktion zwischen dem Benzylradikal und dem Radikalkation  $\text{DMSO}^{+\bullet}$  über das Benzyloxysulfoniumion und eine Deprotonierung nach *Swern* die Alkoholstufe übersprungen würde. Man kann sich als alternativen Mechanismus zur Deprotonierung des Benzyloxysulfoniumions in einem wässrigen, sauren Milieu einen nukleophilen Angriff von Wasser auf das Schwefelkation unter Freisetzung des Alkohols vorstellen (*Schema 8.6-4*).



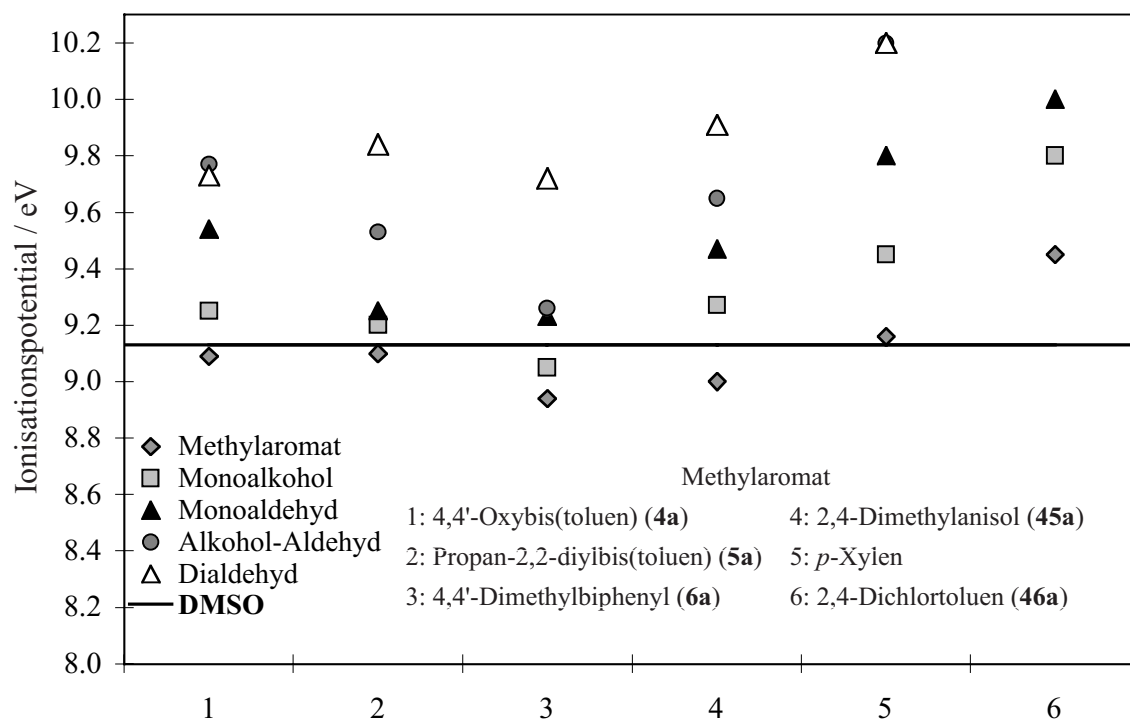
**Schema 8.6-4** Bildung von Benzylalkohol aus dem Benzyloxysulfoniumion durch einen nukleophilen Angriff von Wasser auf das Sulfoniumion.

Ein Benzylalkohol könnte dann auch nach dem im *Schema 8.6-5* postulierten Reaktionsablauf über ein Benzyloxysulfoniumion entweder zu Aldehydderivaten unter Bildung von DMSO oder zu Carbonsäurederivaten unter Bildung von DMS weiter reagieren. Es ist aber nicht auszuschliessen, dass die Alkoholkomponenten trotz dem DMSO weiterhin durch eine direkte Oxidation mit dem Sulfat-Radikalanion gebildet wird.



**Schema 8.6-5** Oxidation eines Benzylalkohols über ein Benzyloxysulfoniumion zum Aldehyd oder zur Carbonsäure.

DMSO als Hydroxylradikalfänger scheint unter den gewählten Bedingungen keine Rolle zu spielen. Eine mögliche Funktion des Radikalkations  $\text{DMSO}^{+\bullet}$  als Mediator für einen Elektronentransfer wurde noch nicht näher untersucht. Vergleicht man die Ionisierungspotentiale der untersuchten Methylaromaten und einiger derer Oxidationsprodukte mit demjenigen von DMSO, fällt nämlich auf, dass die Methylaromaten, welche mit einer guten Ausbeute zu den entsprechenden Aldehyden oxidiert werden können, ein tieferes Ionisationspotential als DMSO aufweisen (*Graphik 8.6-1*). Die anderen Methylaromaten, wie beispielsweise das 2,4-Dichlortoluen (**46a**), weisen teilweise ein deutlich höheres Ionisationspotential als DMSO auf. Damit geht einher, dass bei den letztgenannten nahezu alles DMSO zum Sulfon oxidiert wurde (*Tabelle 8.6-1*, Seite 148).



**Graphik 8.6-1** Ionisationspotentiale der untersuchten Methylaromaten und einiger davon abgeleiteten Oxidationsprodukte im Vergleich zum Ionisationspotential von DMSO.

Die gute Ausbeute zu den Dialdehyden **4 - 6** bei der Oxidation der überbrückten Aromaten könnte damit zusammenhängen, dass in diesen Fällen der Methylaromat schneller als das DMSO oxidiert wird, die nachfolgenden monomethylierten Oxidationsprodukte in Konkurrenz zum DMSO treten und somit der Dialdehyd gegenüber dem DMSO wesentlich langsamer oxidiert wird. Der oxidative Angriff auf den Dialdehyd wird abgewendet, und es bildet sich dabei das Radikalkation **DMSO<sup>+</sup>•**, welches durch einen Elektronentransfer aus einem Aromaten mit ähnlichem Ionisationspotential regeneriert werden kann. Das Radikalkation des Aromaten reagiert durch eine rasche Deprotonierung weiter, sodass das vorgelagerte Gleichgewicht des Elektronentransfers ( $k_1/k_{-1}$ ) auf die Seite des DMSOs verschoben wird (*Schema 8.6-6*).



**Schema 8.6-6** Elektronentransfer von einem Aromaten auf das DMSO-Radikalkation.

In diesem Fall könnte das DMSO als Schutz für den Dialdehyd dienen und durch eine Mediatorfunktion den Elektronentransfer auf Verbindungen mit tieferem Ionisationspotential lenken. Bei den desaktivierten Aromaten würde nach diesen Überlegungen das DMSO zu Beginn der Reaktion rasch oxidiert und die Oxidation des Aromaten weitgehend ohne den Schutz durch das DMSO stattfinden. Für die Rolle als Mediator spricht zudem der Umstand, dass auch andere Sulfoxide eine gute Selektivität bewirken, ohne nach der Reaktion in grossen Mengen selber zum Sulfon oxidiert zu werden.



# Kapitel 9

## Ausblick

Das Ziel, ein einfaches und selektives Oxidationsverfahren für die Herstellung von 4,4'-Oxybis(benzaldehyd) (**4**) und für diejenigen der überbrückten aromatischen Dialdehyde **5** und **6** zu entwickeln, wurde durch die Oxidation der entsprechenden Methylaromaten **4a** - **6a** mit Persulfat unter Verwendung von DMSO oder von einem anderen Sulfoxid erreicht.

In weiteren Arbeiten über die Oxidation von Methylaromaten mit Persulfat und einem Sulfoxid sollten die Anwendungsbreite des Verfahrens, weitere mechanistische Details zur Oxidation von 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) mit DSMO und anderen Sulfoxiden sowie die Rolle der Sulfoxide genauer untersucht werden:

- Die gute Selektivität bei der Verwendung von DMSO, von anderen Sulfoxiden und von DMS lassen den Schluss zu, dass die Struktur dieses Kooxidanses variiert und dem zu oxidierenden Methylaromaten angepasst werden kann. Es ist daher abzuklären, ob bei deaktivierten Aromaten Sulfoxide mit einem höheren Ionisationspotential als Mediator auftreten und so die Selektivität beeinflussen können. Geeignete Sulfoxide dafür müssten elektronenziehende Substituenten haben, welche die Elektronendichte am S-O-Zentrum im Sulfoxid vermindern.
- In diesem Zusammenhang ist es auch interessant abzuklären, ob immobilisierte Sulfoxide oder Sulfide ebenfalls als Kooxidantien auftreten können.
- Durch ein gezieltes Screening von verschiedenen Methylaromaten sollte das Potenzial des neuen Verfahrens abgeklärt werden, insbesondere sollte evaluiert werden, welche strukturellen Eigenschaften die Methylaromaten aufweisen müssen, damit sie in guter Ausbeute zu den entsprechenden Aldehyden oxidiert werden können.
- Mit einfachen aromatischen Systemen, wie beispielsweise Toluen, Methoxytoluen oder Nitrotoluen sowie deren Monoalkoholen, Monoaldehyden und Monosäuren, sollte anhand von kinetischen Untersuchungen der Einfluss von DMSO, von anderen Sulfoxiden und von DMS auf die Weiteroxidation der Aromaten detaillierter untersucht werden. Mit diesen Untersuchungen sollte zudem der Einfluss der Aktivierung des Aromaten durch die Substituenten auf das Reaktionsgeschehen abgeklärt werden.

- Durch die gezielte Synthese verschiedener Benzyloxysulfoniumionen sollte die Produkteentstehung bei einer Deprotonierung in einem aprotischen Lösungsmittel sowie in einem wässrigen, sauren Milieu untersucht werden, um abzuklären, ob DMSO tatsächlich über ein Sulfoniumion in das Reaktionsgeschehen eingreift.
- Der Alkohol-Aldehyd **28** sowie die Alkohol-Säure **27** des 4,4'-Oxybis(toluen)s (**4a**) sollten synthetisiert werden, um damit anschliessend Oxidationsexperimente durchzuführen. Mit diesen Experimenten sollte die Hypothese geprüft werden, dass DMSO oder ein anderes Sulfoxid die Weiteroxidation dieser Schlüsselkomponenten für die selektive Herstellung des Dialdehyds **4** massgeblich beeinflusst.
- Anhand der Variation weiterer Reaktionsparameter soll das Optimierungspotenzial des Verfahrens abgeschätzt werden. Interessant sind die Temperatur, die Zugabetechnik und -geschwindigkeit des Persulfats, die Katalysatorkonzentration und -zusammensetzung sowie der Anteil von Wasser. Insbesondere wäre zu untersuchen, ob andere Komplexe als Fe(II)- und Cu(II)-Spezies die Reaktion ebenfalls oder allenfalls besser katalysieren können.
- Zu untersuchen wäre auch die Wechselwirkung von Sulfoxiden mit den Eisen- und Kupferkationen. Es ist dabei abzuklären, ob die Sulfoxide mit den Kationen Komplexe bilden, welche als aktive Spezies in das Reaktionsgeschehen eingreifen und somit für die eigentliche Selektivitätssteigerung verantwortlich sind.

Der positive Einfluss von Sulfoxiden auf die Selektivität bei der Oxidation von Methylaromaten mit Persulfat wurde zufällig entdeckt und die Untersuchungen über das neue Verfahren stehen erst am Anfang. So ist zu hoffen, dass diese Arbeit als Basis für weitere Untersuchungen über die Oxidation von Persulfat mit Sulfoxiden dienen wird und dass dieses Verfahren dereinst für die Herstellung von aromatischen Aldehyden gewinnbringend eingesetzt werden kann.



**TEIL D**  
**EXPERIMENTELLES, LITERATUR**  
**UND ANHANG**



# Kapitel 10

## Experimenteller Teil

### 10.1 Allgemeines

#### 10.1.1 Abkürzungsverzeichnis

Ac <sub>2</sub> O	Essigsäureanhydrid	KS	Kühlschrank
AcCN	Acetonitril	MeOH	Methanol
AcOH	Essigsäure	Me	Metall
BDE	Bindungsdissoziationsenergie	MPSO	Methylphenylsulfoxid
ber.	berechnet	MS	Massenspektroskopie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	n.a.	nicht analysiert
DMS	Dimethylsulfid	n.b.	nicht bestimmt
DMSO	Dimethylsulfoxid	NaOH	Natronlauge
DPSO	Diphenylsulfoxid	NMR	Kernresonanzspektroskopie
EA	Elementaranalyse	Ref.	Referenzsubstanz
EtOAc	Ethylacetat	RF	Rückfluss
EtOH	Ethanol	RM	Reaktionsmischung
GC	Gaschromatographie	Rotavap	Rotationsverdampfer
gef.	gefunden	RT	Raumtemperatur
HMPTA	Hexamethylphosphorsäuretriamid	Smp.	Schmelzpunkt
HPLC	Hochdruck-Flüssigchromatographie	THF	Tetrahydrofuran
HV	Hochvakuum	Triflat	Trifluoracetat
KIE	Kinetischer Isotopeneffekt	TSP	tertiär : sekundär : primär
konz.	konzentriert		

## 10.1.2 Reagenzien und Lösungsmittel

- $\alpha,\alpha'$ -Azoisobutyronitril (Fluka, purum)
- 1-Propanol (Fluka, puriss. p.a.)
- 2,2-Ditolylpropan (ABCR, 97 %)
- 2,2-Ditolylpropan (Avocado, 97 %)
- 2,4-Dichlorbenzaldehyd (Fluka, pract.)
- 2,4-Dichlorbenzoesäure (Fluka, purum)
- 2,4-Dichlortoluen (Fluka, purum)
- 2,4-Dimethylanisol (Acros, 99 %)
- 2,4-Hydroxymethylanisol (Aldrich, 97 %)
- 2-Chlor-4-methylphenol (Aldrich, 97 %)
- 3-Methyl-4-methoxybenzaldehyd (Aldrich, 99 %)
- 4-(*iso*-Propyl)-anisol (Avocado, 98 %)
- 4,4'-Biphenylcarbonsäure (Aldrich, 97 %)
- 4,4'-Biphenyldicarbalddehyd (Synthon AcMaRi, < 99 %)
- 4,4'-Dimethylbiphenyl (Chemtech Leuna, > 99 %)
- 4,4'-Dimethylbiphenyl (Lancaster, 99 %)
- 4,4'-Oxybis(benzoesäure) (Aldrich, 99 %)
- 4,4'-Oxybis(brombenzen) (Aldrich, 99 %)
- 4,4'-Oxybis(methylbenzoat) (Aldrich, 99 %)
- 4,4'-Oxybis(toluen) (Aldrich, 99 %)
- 4-Chlor-2-methylphenol (Chem Service, 99 %)
- 4-Ethylanisol (Acros, 99 %)
- 4-Fluorbenzaldehyd (Fluka, purum)
- 4-Fluorobenzaldehyd (Fluka, purum)
- 4-Fluortoluen (Fluka, purum)
- 4-Hydroxybenzaldehyd (Aldrich, 98 %)
- 4-Hydroxybenzoesäuremethylester (Aldrich, 99 %)
- 4-Methoxybenzaldehyd (Sigma)
- 4-Methylanisol (Aldrich, 99 %)
- Aceton (Merck, p.a.)
- Acetonitril (Lab Scan, super gradient)
- Acetylbromid (Fluka, purum)
- Aluminiumoxid 90 neutral (Merck, für Säulenchromatographie)
- Benzen (Fluka, puriss. p.a.)
- Bis-(4-bromphenyl)ether (Aldrich, 99 %)
- Butyllithium (Fluka, pract.)
- Cyclohexan (Fluka, puriss. p.a.)
- Dess-Martin Periodan (Acros, 15 wt % in Dichlormethan)
- Dichlormethan (Riedel de Haen, Chromasolv)
- Diethylether (Fluka, puriss. p.a.)
- Dimethylsulfid (Fluka, puriss.)
- Dimethylsulfoxid (Fluka, purum)
- Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub> (Dr. Glaser AG, 99.8 Atom %)

- Dioxan (Merck, p.a.)
- Diphenylsulfoxid (Fluka, purum)
- Di-*tert*-butylperoxid (Aldrich, 98 %)
- Eisen(II)-sulfat · heptahydrat (Fluka, purum p.a.)
- Essigsäure (Scharlau Chemie, reagent grade)
- Essigsäureanhydrid (Fluka, puriss.)
- Essigsäureethylester (Fluka, puriss. p.a.)
- Ethanol (Fluka, puriss. p.a. )
- Hexan (Merck, p.a.)
- Kaliumcarbonat (Fluka, puriss. p.a.)
- Kaliumpermanganat (Merck, reinst)
- Kieselgel 60 (Merck, für Säulenchromatographie)
- Kobalt(II)-acetat · tetrahydrat (Fluka, purum)
- Kupfer(I)-bromid (Fluka, purum)
- Kupfer(II)-acetat · monohydrat (Fluka, purum)
- Kupfer(II)-sulfat · pentahydrat (Fluka, purum p.a.)
- Lithiumaluminiumdeuterid (Aldrich, 98 Atom %)
- Lithiumaluminiumhydrid (Fluka, purum)
- Lithiumchlorid (Fluka, purum)
- Mangan(II)-acetat tetrahydrat (Fluka, purum)
- Methanol (Lab Scan, super gradient)
- Methylphenylsulfoxid (Fluka, purum)
- *N,N*-Dimethylformamid (Scharlau, reagent grade)
- Natriumborhydrid (Fluka, purum)
- Natriumbromid (Fluka, purum)
- Natriumhydrid (Fluka, pract.)
- Natriumhydrogencarbonat (Siegfried, reinst)
- Natriumhydroxid (Fluka, pract.)
- Natriumperoxodisulfat (Merck, p.a.)
- Natriumrhodanid (Fluka, purum)
- Natriumsulfat (Fluka, p.a.)
- *p*-Anissäure (Fluka, puriss.)
- *p*-Brombenzaldehyd (Aldrich, 99 %)
- *p*-Kresol (Fluka, purum)
- *p*-Tolylaldehyd (Acros, 99 %)
- *p*-Tolylsäure (Fluka, purum)
- *p*-Xylen (Fluka, puriss. p.a.)
- Phosphortribromid (Fluka, purum)
- Phosphortrichlorid (Fluka, pract.)
- Pyridin (Merck, p.a.)
- Salzsäure konzentriert (Fluka, puriss.)
- *tert*-Butylhydroperoxid (Fluka, purum)
- Tetrahydrofuran (Fluka, puriss. p.a.)
- Trideutero-methyliodid (Fluka, 99.5 Atom %)
- Trifluoressigsäure (Fluka, purum)
- Wasser-<sup>18</sup>O (Aldrich, 95 Atom %)

## 10.2 Analytik

Die **Ausbeute** bezieht sich immer auf die eingesetzte Stoffmenge des Edukts und auf den durchgeführten Prozessschritt.

Die **Schmelzpunkte (Smp.)** wurden mit einem Büchi SMP-20 bestimmt. Der Thermometer wurde mit der Eichsubstanz Benzoesäure Mettler ME-18555 überprüft. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Die **Elementaranalysen (EA)** wurden im Mikroanalysenlabor des Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich unter der Leitung von *D. Manser* durchgeführt. Die elementaren Gehalte sind in Gewichtsprozenten bezogen auf die Bruttoformel angegeben. Der Gehalt an Deuterium wurde in Wasserstoff umgerechnet.

Die **UV-Spektren (UV)** wurden auf einem Zweistrahlgerät Shimadzu UV-260 gegen das Lösungsmittel als Referenz bei Raumtemperatur aufgenommen. In Klammern sind die molaren Extinktionskoeffizienten  $\epsilon$  beim Absorptionsmaximum angegeben.

Die **Hochdruck-Flüssigchromatographie (HPLC)** wurde auf einem LC HP Serie 1100 mit einem Autosampler und einem UV-Detektor MWD bei einer fixen Wellenlänge durchgeführt. Üblicherweise wurde das Chromatogramm bei 254 nm mit einer Bandbreite von 16 nm gegen die Referenzwellenlänge 360 nm mit einer Bandbreite von 100 nm aufgenommen. Es wurde eine Säule Spherisorb ODS-2 25 cm x 4.6 mm mit der Filmdicke 5  $\mu\text{m}$  und mit einer Vorsäule 1 cm des gleichen Typs verwendet. Als Laufmittel wurde ein Gemisch von 0.1 % Trifluoressigsäure in bidest. Wasser (Laufmittel A) und 10 Vol% Methanol in Acetonitril (Laufmittel B) verwendet. Das Injektionsvolumen war 5  $\mu\text{l}$ . Das Gradientenprogramm wurde dem Substanzgemisch angepasst. Typischerweise wurde das Programm 40 % B bis 5 min, 40  $\rightarrow$  65 % B / 25 min, 65  $\rightarrow$  80 % B / 30 min, 80 % B / 35 min bei einem Fluss von 1.25 ml/min bei 25 °C gefahren. Die Quantifizierung erfolgte nach der Methode des externen Standards generell in Stoffmengenkonzentrationen [ $\text{mol l}^{-1}$  oder M]. Als Standard wurde Biphenyl verwendet. Die Kalibrierung erfolgte üblicherweise durch drei Kalibrierlösungen (100 mol%, 50 mol% und 5 mol% bezogen auf die maximal erreichbare Konzentration des Stoffes). Die einzelnen Messpunkte waren nicht gewichtet, und die Kalibriergerade war durch den Ursprung gelegt. Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde in einer Varianzanalyse überprüft und die Kalibrierung periodisch verifiziert [21]. Die Reinheit der Substanzen ist in Flächenprozenten (% Area) angegeben.

Die **Massenspektren (LC-MS)** wurden mit dem gleichen Gerätetyp, Gradientenprogramm und der gleichen Säule wie bei der oben beschriebenen Methode für die HPLC erstellt. Die MS-Spektren wurden mit einem MSD HP Serie 1100 aufgenommen. Die Ionisation erfolgte nach API-ES mit einer positiven Polarität mit Ausnahme von Disäuren, bei welchen eine negative Polarität verwendet wurde. Als Gas wurde Stickstoff eingesetzt. Die Betriebstemperatur war 350 °C, der Nebulizer wurde bei 60 psig und der Fragmentor der Probe angepasst mit einer Spannung von 90 - 130 V betrieben. Die Kapillarspannung betrug 4000 V. In den MS-Spektren sind zu den Peaks  $m/z$  in Klammern die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak in Prozent angegeben. Der Molekülpeak oder Addukte davon sind mit  $M^+$  bezeichnet.

Die **Gaschromatographie mit Massenspektroskopie-Detektor (GC-MS)** wurde auf einem GC HP 6890 mit dem Detektor MS HP 5973 durchgeführt. Als Säule wurde eine HP-5MS 30 m x 0.32 mm, Filmdicke 0.25  $\mu\text{m}$  verwendet. Das Trägergas war Helium mit einem konstanten Fluss von 1.0 ml/min. Die Injektion von 1 – 5  $\mu\text{l}$  erfolgte manuell bei 260 °C mit ein Splitverhältnis von 1 : 50 nach der *hot needle technique*. Die Proben wurden mit einem Ofenprogramm typischerweise 80 °C bis 2 min, 80  $\rightarrow$  300 °C / 20 °C min<sup>-1</sup>, 300 °C bis zum Abbruch chromatographiert. In den MS-Spektren sind zu den Verhältnissen m/z in den Klammern die relative Intensitäten bezogen auf den Basispeak in Prozent angegeben. Der Molekülpeak ist mit M<sup>+</sup> bezeichnet.

Die **Kernresonanzspektren (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR)** wurden von *F. Bangerter* und *D. Sutter* auf den Geräten Bruker Avance DPX-200, DPX-300, DPX-400 und DPX-500 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm angegeben. Sie beziehen sich auf Tetramethylsilan (TMS) als internen Standard. Die Spin-Spin-Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz angegeben. Die Kopplungskonstanten  $^3J_{\text{HH}}$  und  $^4J_{\text{HH}}$  entsprechen nur ungefähr den *ortho*- und *meta*-Kopplungen im Aromaten, weil es sich bei den *p*-substituierten Aromaten um AA'BB'-Systeme handelt, die zu Spektren höherer Ordnung führen. Die Signal-Multiplizitäten sind folgendermassen bezeichnet: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *quint.* = Quintett, *sept.* = Septett, *m* = Multiplett und *br.* = breites Signal. Falls nichts anders angegeben, wurden die Spektren bei 298 K aufgenommen. Das verwendete Lösungsmittel ist beim jeweiligen Spektrum aufgeführt. Die Zuordnung der einzelnen Signale erfolgt aufgrund der Berechnung theoretischer chemischer Verschiebungen mit dem Programm *Spectools* [226].

## 10.3 Synthese der Referenzsubstanzen

### 10.3.1 4,4'-Oxybis(benzaldehyd) (4)

Die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

18.3 g (150 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd (**4b**) und 18.6 g (150 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd (**4c**) wurden in 120 ml DMF gelöst. Zur braunen Lösung wurden 21.0 g (210 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Die Suspension wurde während 4 h am RF gekocht. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf RT wurde sie auf 450 ml 2N NaOH gegossen. Der gelbe Niederschlag wurde über eine Nutsche filtriert und in 800 ml Eiswasser eingerührt. Nach dem Filtrieren wurden die gelben Kristalle noch zweimal in 800 ml Eiswasser eingerührt. Die Rohware wurde zerrieben, nochmals in 800 ml Eiswasser eingerührt und die Suspension über eine Nutsche filtriert. Der Waschvorgang wurde wiederholt bis der pH-Wert der Lösung neutral war.

**Ausbeute:** 25.5 g (75.1 %)

**Smp.:** 63 – 65 °C

Lit: 68 – 70 °C [227], 61 – 62.5 °C [228]

**UV (AcCN):** 200.6 (35600), 281.2 (26200).

**HPLC (254 nm):** 98.5 %

**GC:** 100 %

**MS:** 226 (M<sup>+</sup>, 84), 225 (100), 197 (4), 168 (9), 141 (18), 115 (20), 77 (11), 51 (21), 29 (12).

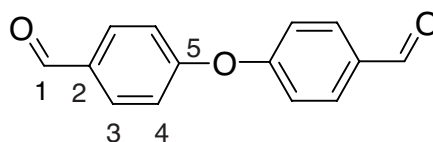
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

7.17 (*m*, 4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9, C(4)-H), 7.93 (*m*, 4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9, C(3)-H), 9.98 (*s*, 2, C(1)-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

119.3 (*s*, C(4)), 132.0 (*s*, C(3)), 132.2 (*s*, C(2)), 160.9 (*s*, C(5)), 190.5 (*s*, C(1)).

**EA:** ber. C 74.33 % H 4.46 % Bruttoformel (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>)  
gef. C 74.38 % H 4.62 %





### 10.3.2 4,4'-Oxybis(benzylalkohol) (9)

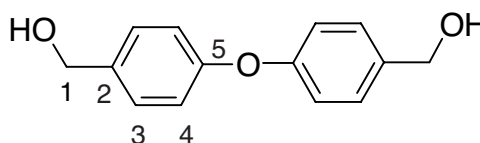
4.2 g (110 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  wurden in 50 ml THF vorgelegt. 14.3 g (50 mmol) 4,4'-Oxybis(methylbenzoat) (**9a**), welches in 50 ml THF gelöst worden war, wurden langsam zutropft. Die weisse Suspension wurde am RF während 2 h gekocht. Das überschüssige  $\text{LiAlH}_4$  wurde mit 10 ml Wasser umgesetzt.

Anschliessend wurde die Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt und das Aluminiumoxid abfiltriert und mit THF nachgewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotavap auf 30 ml eingengt. Der trüben Lösung wurden 25 ml Hexan beigegeben und die weissen Kristalle abfiltriert und mit Hexan nachgewaschen.

**Ausbeute:** 10.3 g (89.5 %)

**Smp.:** 135 – 136 °C

Lit: 136 °C [229]



**UV(AcCN):** 196.0 (44600), 231.2 (13800), 275.2 (1600).

**HPLC (254 nm):** 100 %

**GC:** 100 %

**MS:** 230 ( $\text{M}^+$ , 84), 213 (31), 171 (14), 153 (29), 107 (46), 77 (69), 51 (39)  
31 (35).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

4.67 (*d*, 4,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ , C(1)-H), 7.00 (*m*, 4,  $^3J_{\text{HH}} = 9$ , C(4)-H), 7.34 (*m*, 4,  $^3J_{\text{HH}} = 9$ , C(3)-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

64.9 (*s*, C(1)), 118.9 (*s*, C(4)), 128.7 (*s*, C(3)), 135.8 (*s*, C(2)), 156.8 (*s*, C(5)).

### 10.3.3 4,4'-Oxybis(benzylacetat) (11)

2.3 g (10 mmol) 4,4'-Oxybis(benzylalkohol) (**9**) wurden in 70 ml  $\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}$  (1 : 9) gelöst und während 3.5 h bei 100 °C reagieren gelassen. Die Lösung wurde am Rotavap eingengt, der Rückstand in 50 ml Hexan aufgenommen und wieder eingengt. Das gelbe Öl wurde in 15 ml THF gelöst und 100 ml Hexan beigegeben und am Rotavap vollständig eingengt. Das dunkelgelbe Öl wurde in Aceton/Trockeneis während 20 min gekühlt. Beim Aufwärmen trat die Kristallisation ein.

2.3 g des Rohproduktes wurden bei 40 °C in 25 ml Ethanol gelöst und mit Eiswasser auf 0 °C abgekühlt. Die Kristallisation wurde mit Impfkristallen eingeleitet. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit eiskaltem EtOH nachgewaschen. Das gelb gefärbte Produkt **11** wurde nochmals bei 40 °C in 10 ml EtOH gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die schwach gelb gefärbten Kristalle wurden abfiltriert und mit eiskaltem EtOH nachgewaschen.

**Ausbeute:** 1.1 g (34.9 %)

**Smp.:** 49.5 - 50 °C

Lit: 50 °C [230]

**UV (AcCN):** 194.0 (50800), 232.0 (16400), 273.0 (2100).

**HPLC (254 nm):** 99.8 %

**GC:** 99.5 %

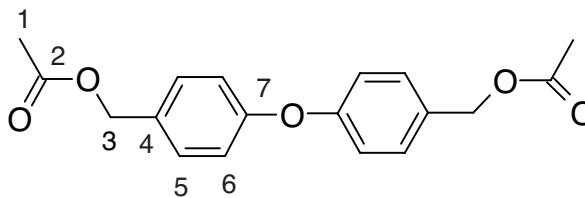
**MS:** 314 (M<sup>+</sup>, 89), 272 (4), 255 (100), 211 (14), 183 (6), 152 (6), 124 (4), 107 (16), 89 (73), 63 (7), 43 (61).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

2.01 (s, 6, C(1)-H), 5.08 (s, 4, C(3)-H), 6.99 (m, 4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7, C(5)-H), 7.33 (m, 4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7, C(6)-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

21.0 (s, C(1)), 65.7 (s, C(3)), 118.8 (s, C(6)), 130.1 (s, C(5)), 131.0 (s, C(4)), 157.0 (s, C(7)), 170.8 (s, C(2)).



### 10.3.4 4-(4-Tolylloxy)benzaldehyd (**12**)

Die Herstellung erfolgte nach den Angaben von *Boger* und *Yohannes* [231].

Die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

2.1 g (200 mmol) *p*-Kresol (**12a**) wurden in 200 ml Pyridin gelöst. 7.6 g (200 mmol) Natriumhydrid 60 % wurden in 50 ml Pyridin gelöst und zugetropft. 10.0 g (54 mmol) *p*-Brombenzaldehyd (**12b**) wurden in 40 ml Pyridin gelöst und zugetropft. Anschliessend wurden 28.1 g (200 mmol) Cu(I)-bromid zugegeben. Die RM wurde während 8 h bei 110 °C reagieren gelassen.

Das Pyridin wurde aus der dunkelbraun-grünen Suspension unter Vakuum bei 55 °C abgezogen. Zum Rückstand wurden 400 ml 2 N HCl gegeben und die RM wurde erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die Etherphase wurde mit 250 ml Wasser gewaschen.

Die vereinigten Wasserphasen wurden mit 150 ml 2 N HCl versetzt und nochmals 3x mit 150 ml Diethylether extrahiert. Anschliessend wurden die vereinigten Etherphasen mit 2 N HCl erschöpfend extrahiert, bis die wässrige Phase farblos war. Dann wurde die Etherphase am Rotavap auf 1/3 des Volumens eingengt und 2x mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und erschöpfend mit 1 N NaOH extrahiert, bis die Wasserphase farblos war. Die Etherphase wurde sodann mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavap eingengt.

Aus 16.1 g Rohprodukt wurde der Monoaldehyd **12** erschöpfend mit MeOH / H<sub>2</sub>O (3 : 1) extrahiert und durch fraktionierte Kristallisation aus dem Extrakt gereinigt. Die instrumentalanalytischen Angaben beziehen sich auf die Referenzsubstanz.

**Ausbeute:** 3.0 g (19.1 %) Ref.  
6.3 g (54.9 %)

**UV (AcCN):** 196.0 (17800), 274.0 (38000).

**Smp.:** 47.0 - 47.5 °C

**HPLC (254 nm):** 99.2 %

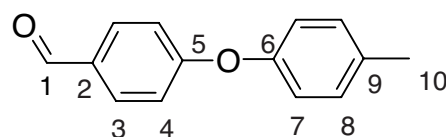
**GC:** 100 %

**MS:** 212 (M<sup>+</sup>, 100), 211 (97), 183 (5), 155 (11), 139 (4), 115 (6), 91 (32), 65 (22), 39 (16).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  
2.37 (s, 3, C(10)-H), 6.9 - 7.1 (m, 4, C(7)-H und C(8)-H), 7.21 (m, 2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4, C(4)-H), 7.93 (m, 2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8, C(3)-H), 9.9 (s, 1, C(1)-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  
20.8 (s, C(10)), 117.2 (s, C(7)), 120.4 (s, C(4)), 130.6 (s, C(8)), 131.0 (s, C(2)), 131.9 (s, C(3)), 134.7 (s, C(9)), 152.7 (s, C(6)), 163.7 (s, C(5)), 190.7 (s, C(1)).

**EA:** ber. C 79.23 % H 5.70 % Bruttoformel (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>)  
gef. C 79.17 % H 5.85 %



*Das Natriumhydrid war zum Schutz gegen eine Oxidation mit einer paraffinähnlichen Substanz vermengt, welche aus sicherheitstechnischen Gründen nicht vor der Reaktion entfernt wurde. Diese inerte Komponente konnte erst bei der Kristallisation vom Gemisch getrennt werden und störte die Aufarbeitung der Reaktionslösung. Das Natriumhydrid sollte daher vor dem Gebrauch mit einem apolaren, höhersiedenden Lösungsmittel (z.B. Toluol) gewaschen und lösungsmittelfeucht eingesetzt werden. Wegen den Komplikationen wurde die Synthese von **12** nach einer anderen Methode wiederholt.*

Die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

18.6 g (150 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd (**4c**) und 16.8 g (155 mmol) *p*-Kresol (**12a**) wurden in 120 ml DMF gelöst. Zur Lösung wurden 21.0 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> beigegeben. Die braune Suspension wurde 4 h am RF gekocht. Dem auf RT abgekühlten Reaktionsgemisch wurden 150 ml Wasser beigegeben. Die Lösung wurde 3x mit 80 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde anschliessend 5x mit 100 ml NaOH 1 N extrahiert und mit entmineralisiertem Wasser neutral gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotavap eingeengt. Die Rohausbeute an **12** betrug 28.5 g (89.5 %).

Je 10 g Rohprodukt **12** wurden in einer Säule mit 400 g Kieselgel F60 und EtOAc / Hexan (1 : 6) gereinigt. Die Ausbeute an **12** betrug 23.2 g (81.3 %).

Für die Herstellung von Referenzmaterial wurden 4.4 g bei 35 °C in 45 ml MeOH gelöst. Der Lösung wurden tropfenweise 10 ml Wasser beigegeben. Die Lösung wurde bei RT während 45 min gerührt und bei beginnender Kristallisation mit Eiswasser auf 0 °C gekühlt. Die Suspension wurde abfiltriert und der Rückstand mit kaltem MeOH / Wasser (3 : 1) und mit kaltem Wasser nachgewaschen.

<b>Ausbeute:</b>		3.6 g (81.8 %)
<b>Smp.:</b>		48.5 °C
<b>HPLC (254 nm):</b>		99.2 %
<b>GC:</b>		99.8 %
<b>EA:</b>	ber.	C 79.23 % H 5.70 %
	gef.	C 79.07 % H 5.80 %

### 10.3.5 4-(4-Tolyloxy)benzoesäure (**13**) [232]

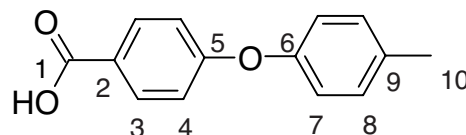
4 g (18.9 mmol) 4-(4-Tolyloxy)benzaldehyd (**4**) und 4.5 g (28.5 mmol) fein gemahlene KMnO<sub>4</sub> wurden in 400 ml Aceton und 40 ml Wasser gelöst. Die violette Lösung wurde während 2.5 h am RF geheizt. Am Rotavap wurde dann die Suspension eingedampft. Der braune Rückstand wurde mit 600 ml NaHCO<sub>3</sub>-Lösung 3 % versetzt und auf 80 °C erwärmt. Die warme Suspension wurde filtriert und das klare Filtrat vorsichtig mit 6 N HCl angesäuert. Der weisse Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen.

3.1 g des getrockneten Rohprodukts **13** wurden in EtOH bei 40 °C gelöst und klarfiltriert. Das Filtrat wurde mit 50 ml EtOH verdünnt. Anschliessend wurde der Lösung portionenweise Wasser beigegeben und das Produkt **13** fraktioniert ausgefällt. Die instrumentalanalytischen Angaben beziehen sich auf die Referenzsubstanz.

**Ausbeute:** 0.8 g (18.5 %)  
1.1 g (25.5 %) Ref.  
0.8 g (18.5 %)

**UV (AcCN):** 198.0 (43800), 254.0 (17000).

**Smp.:** 177 - 179 °C  
Lit: 173 - 175 °C [233]



**HPLC (254 nm):** 98.6 %

**MS:** 228 ( $M^+$ , 100), 211 (13), 183 (9), 155 (10), 128 (7), 108 (2), 91 (52), 65 (28), 39 (13).

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  /  $d_6$ -DMSO):**  
2.36 (s, 3, C(10)-H), 6.9 - 7.0 (m, 4, C(7)-H und C(8)-H), 7.18 (m, 2,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ , C(4)-H), 8.00 (m, 2,  $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ , C(3)-H), 9.5 (br. s, 1, C(1)-OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  /  $d_6$ -DMSO):**  
20.5 (s, C(10)), 116.9 (s, C(7)), 119.8 (s, C(4)), 124.5 (s, C(2)), 130.2 (s, C(8)), 131.6 (s, C(3)), 133.8 (s, C(9)), 152.9 (s, C(6)), 161.8 (s, C(5)), 168.0 (s, C(1)).

**EA:** ber. C 73.67 % H 5.30 % Bruttoformel ( $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ )  
gef. C 73.65 % H 5.34 %

### 10.3.6 4-(4-Tolyloxy)benzylalkohol (14)

Die Herstellung erfolgte nach *Dann et al.* [227].

0.2 g (5.2 mmol)  $\text{NaBH}_4$  wurden in 11 ml Wasser gelöst. In 55 ml MeOH wurden 1.7 g (8 mmol) 4-(4-Tolyloxy)benzaldehyd (**12**) gelöst und zugetropft. Nach 3 h Reaktion bei RT wurden der Lösung 11 ml 2 N NaOH beigefügt und die Lösung kurz aufgeköcht. Die warme Lösung wurde auf 100 ml Eiswasser gegossen, und die weisse Suspension wurde anschliessend abfiltriert und der Niederschlag mit Wasser nachgewaschen.

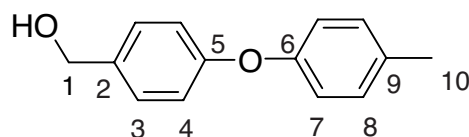
1.7 g der getrockneten Rohware **14** wurden bei 60 °C in 30 ml Hexan : Benzen (5 : 1) fraktioniert kristallisiert. Die instrumentalanalytischen Angaben beziehen sich auf die Referenzsubstanz.

**Ausbeute:** 1.1 g (66.2. %)  
0.2 g (11.3 %) Ref.

**UV (AcCN):** 196.0 (43600), 229.0 (19300).

**Smp.:** 73.5 - 74.0 °C

**HPLC (254 nm):** 99.4 %



**GC:** 100 %.

**MS:** 214 ( $M^+$ , 100), 197 (18), 169 (9), 152 (14), 129 (9), 108 (39), 91 (47), 65 (57), 39 (31).

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.33 (*s*, 3, C(10)-H), 4.66 (*d*, 2,  $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ , C(1)-H), 6.9 - 7.0 (*m*, 4, C(7)-H und C(8)-H), 7.14 (*m*, 2,  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ , C(4)-H), 7.31 (*m*, 2,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ , C(3)-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

20.7 (*s*, C(10)), 64.9 (*s*, C(1)), 118.4 (*s*, C(7)), 119.1 (*s*, C(4)), 128.6 (*s*, C(2)), 130.2 (*s*, C(8)), 132.9 (*s*, C(3)), 135.3 (*s*, C(9)), 154.6 (*s*, C(6))  
157.4 (*s*, C(5)).

<b>EA:</b>	ber.	C 73.67 %	H 5.30 %	Bruttoformel ( $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ )
	gef.	C 73.65 %	H 5.34 %	

### 10.3.7 4-(4-Tolyloxy)benzylacetat (15)

0.9 g (4.2 mmol) 4-(4-Tolyloxy)benzylalkohol (**14**) wurden in 20 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  und 2 ml AcOH gelöst. Die Lösung wurde während 2 h bei 80 °C geheizt und anschliessend am Rotavap eingeeengt. Das gelbe Öl wurde mit 20 ml Dioxan / Wasser (9 : 1) versetzt und am Rotavap vollständig eingedampft. Anschliessend wurde der Rückstand mit 5 ml Dioxan sowie zweimal 10 ml EtOH versetzt und das LM am Rotavap abgezogen.

1.0 g des Rohprodukts **15** wurde in 20 ml EtOH / Wasser (1 : 1) bei 60 °C gelöst. Nach dem Abkühlen bildete sich eine Emulsion. Die Emulsion wurde am Rotavapor eingedampft, und das Wasser wurde 3x mit 10 ml EtOH azeotrop abgedampft. Das Öl wurde am HV getrocknet.

**Ausbeute:** 0.4 g (38.1 %)

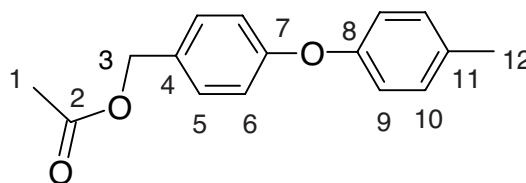
**UV (AcCN):** 199.8 (19300), 232.0 (14000).

**Smp.:** n.b.

**HPLC (254 nm):** 99.6 %

**GC:** 99.6 %.

**MS:** 256 ( $M^+$ , 100), 213 (5), 197 (98), 181 (6), 154 (10), 128 (6), 107 (21), 89 (87), 65 (33), 43 (55).



*Wegen der kleinen Ausbeute konnten keine weiteren Reinigungsschritte mehr vorgenommen werden. Um genügend Referenzmaterial zu erhalten, wurde die Synthese nach Hilborn et al. [234] wiederholt.*

1.5 g (7 mmol) 4-(4-Tolyloxy)benzylalkohol (**14**) und 3 ml Pyridin wurden in 50 ml Benzen gelöst. 1.05 g Acetylbromid (8.5 mmol) wurden in 40 ml Benzen gelöst und zutropft. Nach 15 min wurden der Reaktionsmischung 50 ml Wasser beigelegt. Die abgetrennte organische Phase wurde 2x mit 10 % HCl und 1x mit 5 % NaOH extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die Lösung wurde am Rotavap eingedunstet.

1.5 g der Rohware **15** wurden in 5 ml EtOH bei 30 °C gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt, und das Kristallisat wurde abfiltriert und der Rückstand mit kaltem EtOH nachgewaschen.

**Ausbeute:** 0.8 g (44.5 %)

**Smp.:** 33 - 34 °C

**HPLC** (254 nm): 95.0 %

**GC:** 94.5 %

**MS:** 256 (M<sup>+</sup>, 100), 213 (5), 197 (98), 181 (6), 154 (10), 128 (6), 107 (21), 89 (87), 65 (33), 43 (55).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
2.09 (s, 3, C(1)-H), 2.35 (s, 3, C(12)-H), 5.06 (s, 2, C(3)-H), 6.9 - 7.0 (m, 4, C(9)-H und C(10)-H), 7.13 (m, 2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5, C(6)-H), 7.30 (m, 2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4, C(5)-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
20.7 (s, C(1)), 21.0 (s, C(12)), 65.9 (s, C(3)), 118.1 (s, C(9)), 119.1 (s, C(6)), 130.0 (s, C(5)), 130.2 (s, C(10)), 130.3 (s, C(11)), 133.2 (s, C(4)), 154.4 (s, C(8)), 155.0 (s, C(7)), 170.9 (s, C(2)).

**EA:** ber. C 74.98 % H 6.29 % Bruttoformel (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>)  
gef. C 74.79 % H 6.40 %

### 10.3.8 4-(4-Tolyloxy)benzylbromid (**16**)

5 g (23.5 mmol) 4-(4-Tolyloxy)benzaldehyd (**12**) wurden in 160 ml MeOH gelöst. 1.4 g (36.8 mmol) NaBH<sub>4</sub> wurden in 30 g Wasser gelöst. Die methanolische Lösung wurde während 20 min zutropft. Nach 7 h Reaktionsdauer bei RT wurde der Lösung 30 ml 1 N NaOH beigelegt und kurz zum RF erhitzt. Die warme Lösung wurde auf 300 ml Eiswasser gegossen. Die weisse Ausfällung wurde abfiltriert und der Rückstand 2x mit Eiswasser gewaschen.

**Ausbeute:** 4.5 g (89.1 %)**Smp.:** 73.0 – 73.5 °C**HPLC** (254 nm): 93.3 %**GC:** 97.2 %

Ohne Reinigung wurde aus dem Benzylalkohol **14** nach der Methode von *Ning et al.* [235] das Benzylbromid **16** hergestellt.

1.3 g (6.1 mmol) vom Rohprodukt **14** wurden in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wurde bei RT der Lösung 0.60 ml (6.4 mmol) Phosphortribromid zugetropft. Nach einer Stunde wurden der Lösung portionenweise 7.0 g feuchtes NaHCO<sub>3</sub> beigelegt. Nach Abklingen der CO<sub>2</sub>-Entwicklung wurde der Suspension Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> beigelegt, und die Suspension wurde filtriert. Das Filtrat wurde am Rotavap eingengt und der zähflüssige Rückstand wurde in 10 ml AcCN aufgenommen. Die Suspension wurde abfiltriert und mit AcCN gewaschen. Die Lösung wurde am Rotavap eingengt. Die Rohausbeute an **16** betrug 1.52 g (90.6 %).

1.4 g der Rohware wurden bei 40 °C in 8 ml Hexan gelöst. Der Lösung wurden 0.2 ml EtOH beigelegt, und die Lösung wurde langsam auf 0 °C abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit eiskaltem Hexan nachgewaschen. Aus der Mutterlauge wurde durch fraktionierte Kristallisation weiteres Produkt gewonnen. Die instrumental-analytischen Angaben beziehen sich auf die Referenzsubstanz.

**Ausbeute:** 0.3 g (18 %) Ref.

0.3 g (18 %)

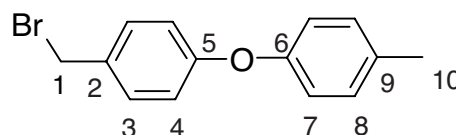
**Smp.:** 41.0 – 41.5 °C**HPLC** (254 nm): 99.0 %**GC:** 98.0 %**MS:** 278 (9, M<sup>+</sup>+1), 276 (9, M<sup>+</sup>-1), 197 (100), 181 (4), 169 (12), 154 (25), 141 (5), 107 (9), 98 (11), 91 (27), 89 (28), 65 (20), 51(10).**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

2.34 (s, 3, C(10)-H), 4.48 (s, 2, C(1)-H), 6.9 - 7.1 (m, 4, C(4)-H und C(7)-H), 7.14 (m, 2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1, C(3 oder 8)-H), 7.31 (m, 2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6, C(3 oder 8)-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

20.7 (s, C(10)), 38.4 (s, C(1)), 118.1 (s, C(7)), 119.5 (s, C(4)), 130.3 (s, C(8)), 130.6 (s, C(2)), 131.9 (s, C(3)), 133.4 (s, C(9)), 154.0 (s, C(6)), 158.1 (s, C(5)).

**EA:** ber. C 60.67 % H 4.73 % Br 28.93 % Bruttoformel (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrO)  
gef. C 60.83 % H 4.89 % Br 28.83 %





### 10.3.9 4-(4-Tolyloxy)benzylidendiacetat (17) [70, 71]

1.25 g (5.5 mmol) 4-(4-Tolyloxy)benzaldehyd (**12**) wurden in 25 ml Acetanhydrid gelöst. 60 mg Methansulfonsäure wurden in 5 ml Acetanhydrid gelöst und zutropft. Nach Beenden des Zutropfens wurden noch drei Tropfen Wasser beigelegt. Das Reaktionsgemisch wurde nach 7 h auf 200 ml Eiswasser gegeben. Aus der Emulsion kristallisierte nach 20 min das Produkt aus. Der Feststoff wurde abfiltriert, 2x mit 2 %iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und nachher mit Wasser neutral gewaschen. Die Rohausbeute an **17** betrug 1.7 g (91.8 %).

1.57 g der Rohware **17** wurden in 9 ml EtOH bei 55 °C gelöst und auf RT abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert, 2x mit kaltem EtOH und 2x mit Hexan gewaschen.

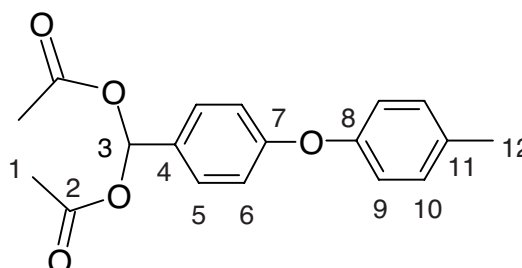
**Ausbeute:** 1.06 g (57.2 %)

**Smp.:** 65 – 65.5 °C

**HPLC** (254 nm): 99.0 %

**GC:** n.b., Zersetzung

**MS:** 314 (M<sup>+</sup>, 23), 213 (100), 211 (93), 181 (6), 155 (7), 107 (7), 91 (20), 65 (17), 43 (64).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

2.11 (*s*, 6, C(1)-H), 2.34 (*s*, 3, C(12)-H), 6.93 (*m*, 2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6, C(9)-H), 6.97 (*m*, 2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6, C(6)-H), 7.15 (*m*, 2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6, C(10)-H), 7.45 (*m*, 2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6, C(5)-H), 7.63 (*s*, 1, C(3)-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

20.7 (*s*, C(12)), 20.9 (*s*, C(1)), 89.6 (*s*, C(3)), 117.8 (*s*, C(9)), 119.6 (*s*, C(6)), 128.2 (*s*, C(5)), 129.6 (*s*, C(10)), 130.4 (*s*, C(11)), 133.6 (*s*, C(4)), 153.8 (*s*, C(8)), 159.2 (*s*, C(7)), 168.7 (*s*, C(2)).

**EA:** ber. C 68.78 % H 5.77 % Bruttoformel (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>)  
gef. C 68.80 % H 5.83 %

### 10.3.10 4,4'-Oxybis(benzylidendiacetat) (18) [70, 71]

1.0 g (4.7 mmol) 4,4'-Oxybis(benzaldehyd) (**4**) wurden in 25 ml Acetanhydrid gelöst. 40 mg Methansulfonsäure wurden in 5 ml Acetanhydrid gelöst und zutropft. Nach Beenden des Zutropfens wurden noch drei Tropfen Wasser beigelegt. Das Reaktionsgemisch wurde nach 24 h auf 150 ml Eiswasser gegeben. Aus der Emulsion kristallisierte das Produkt **18** aus. Der Feststoff wurde abfiltriert, 2x mit 2 %iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und nachher mit Wasser neutral gewaschen. Das Produkt **18** wurde im Trockenschrank bei 40 °C getrocknet. Die Rohausbeute an **18** betrug 1.6 g (79.1 %).

1.5 g der Rohware **18** wurden in 11 ml EtOH bei 65 °C gelöst und auf RT abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert, 2x mit kaltem EtOH und 2x mit Hexan gewaschen.

**Ausbeute:** 0.75 g (37 %)

**Smp.:** 103 – 103.5 °C

**HPLC** (254 nm): 97.1 %

**GC:** n.b., Zersetzung

**MS:** 429 (M<sup>+</sup>-1, 1), 355 (2), 328 (9), 227 (76), 225 (100), 168 (5), 141 (6), 115 (11), 93 (10), 65 (7), 43 (79).

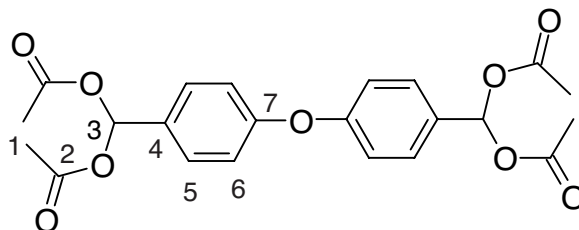
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

2.13 (s, 12, C(1)-H), 7.03, (m, 4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6, C(6)-H), 7.50 (m, 4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6, C(5)-H), 7.65 (s, 2, C(3)-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

20.8 (s, C(1)), 89.6 (s, C(3)), 118.9 (s, C(6)), 128.2 (s, C(5)), 130.4 (s, C(4)), 157.8 (s, C(7)), 168.7 (s, C(2)).

**EA:** ber. C 61.39 % H 5.15 % Bruttoformel (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>)  
gef. C 61.42 % H 5.35 %



### 10.3.11 4-(4-Formylphenoxy)benzoesäure (19)

Die Reaktion und die Umkristallisation wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. 7.9 ml (75 mmol) 4-Fluorobenzaldehyd (**4c**), 11 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 11.4 g (75 mmol) 4-Hydroxybenzoesäuremethylester (**19a**) wurden in 100 ml DMF gelöst und bis zum Rückfluss erwärmt. Nach 3 h Reaktionsdauer wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt. Der Suspension wurden 150 ml 2 N NaOH beigelegt, und die alkalisch gestellte Reaktionslösung wurde 30 min gerührt. Anschliessend wurde 3x mit 30 ml Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 450 ml 6 N HCl angesäuert. Die freigesetzte Säure wurde abfiltriert und mit entmineralisiertem Wasser gewaschen. Die Rohausbeute betrug 15.63 g (86 %).

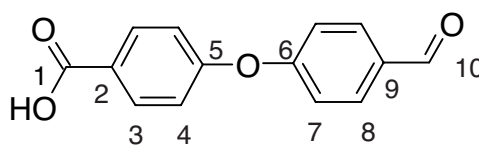
15.6 g des Rohproduktes **19** wurden in 110 ml Wasser / EtOH (1 : 3) am RF gelöst. Der Lösung wurde Aktivkohle beigelegt und die Suspension wurde heissfiltriert. Das kristallisierte Produkt **19** wurde abfiltriert und mit kaltem Wasser / EtOH (1 : 3) und Wasser nachgewaschen.

**Ausbeute:** 9.94 g (54.7 %)

**Smp.:** 177 - 179 °C

Lit: 174 - 177 °C [236]

**HPLC** (254 nm): 98.5 %



**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

7.20 (*m*, 2, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.8, C(7)-H), 7.25 (*m*, 2, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.6, C(4)-H), 7.98 (*m*, 2, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.7, C(8)-H), 8.02 (*m*, 2, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.8, C(3)-H), 9.98 (*s*, 1, C(1)-H), 12.95 (*s* br., 1, C(1)-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / *d*<sub>6</sub>-DMSO):

118.8 (*s*, C(4)), 119.0 (*s*, C(7)), 126.7 (*s*, C(2)), 131.8 (*s*, C(8)), 132.0 (*s*, C(3)), 132.1 (*s*, C(9)), 158.9 (*s*, C(5)), 160.8 (*s*, C(6)), 166.5 (*s*, C(1)), 191.5 (*s*, C(1)).

<b>EA:</b>	ber.	C 69.42 %	H 4.16 %	Bruttoformel (C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> )
	gef.	C 69.55 %	H 4.26 %	

### 10.3.12 4-[4-(Hydroxy(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)methyl)phenoxy]phenyl-(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)methanol (20)

Zu 5 g LiAlD<sub>4</sub> wurden unter Argon 50 ml THF getropft. Dieser Suspension wurden 14.3 g (50 mmol) 4,4'-Oxybis(methylbenzoat) (**9a**) in 450 ml THF gelöst zugetropft. Die Mischung wurde 2 h am RF gekocht. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das überschüssige LiAlD<sub>4</sub> mit 12 ml Wasser zerstört. Die Suspension wurde abfiltriert und 2x mit THF nachgewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotavap eingengt. Bei beginnender Kristallisation wurden dem Gemisch 25 ml Cyclohexan beigelegt. Nach 10 min wurde das Produkt **20** abfiltriert und 1x mit THF / Cyclohexan (1 : 9) und 2x mit Cyclohexan nachgewaschen.

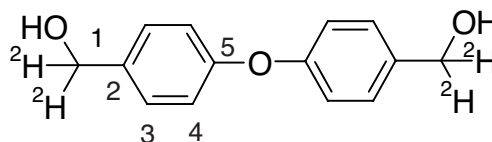
**Ausbeute:** 9.6 g (82.1 %)

**Smp.:** 136 – 136.5 °C

**HPLC** (254 nm): 98.2 %

**GC:** 99.5 %

**MS:** 234 (M<sup>+</sup>, 100), 217 (44), 183 (20), 172 (30), 154 (23), 109 (40), 91 (22), 81 (40).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

4.45 (*d*, Spuren <sup>a)</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.0, C(1)-H), 5.12 (*t*, 2, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.0, C(1)-OH), 6.93 (*m*, 4, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.6, C(4)-H), 7.30 (*m*, 4, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.6, C(3)-H).

<sup>a)</sup> Deuterierungsgrad > 99.9 %

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

63.1 (*quint.*, <sup>1</sup>*J*<sub>CD</sub> = 21.4, C(1)), 118.8 (*s*, C(4)), 128.8 (*s*, C(3)), 138.2 (*s*, C(2)), 156.3 (*s*, C(5)).

**EA:** ber. C 69.42 % H 4.16 % Bruttoformel (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>D<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)  
gef. C 69.55 % H 4.26 % Deuterium als Wasserstoff bestimmt.

### 10.3.13 4-[4-((<sup>2</sup>H)Formylphenoxy)phenyl](<sup>2</sup>H)carbaldehyd (21)

Die Reaktion wurde unter Argon durchgeführt.

20.3 g (47.8 mmol) *Dess-Martin-Perjodan* **61**, in 110 ml Dichlormethan gelöst, wurden vorgelegt. 4 g (17.1 mmol) des *d*<sub>4</sub>-Dialkohols **20** wurden in 200 ml AcCN bei 40 °C gelöst und während 40 min zugetropft. Nach 2 h und 3.5 h wurde der Lösung je 1 g (2.4 mmol) **61** in 5 ml Dichlormethan gelöst zugetropft. Anschliessend wurden der Lösung 100 ml Diethylether zugegeben und 75 ml 1.5 N NaOH. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 3x mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde 1x mit 50 ml 1.5 N NaOH und Wasser neutral gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotavap eingeeengt. Die Rohausbeute an **21** betrug 3.6 g (92.4 %).

3.6 g Rohprodukt **21** und 0.7 g aus einem Vorversuch wurden in 8.5 ml 1-Propanol bei 50 °C gelöst. Nach 24 h im KS wurde die Suspension mit NaCl / Eis gekühlt. Das Produkt **21** wurde abfiltriert und mit eiskaltem 1-Propanol nachgewaschen.

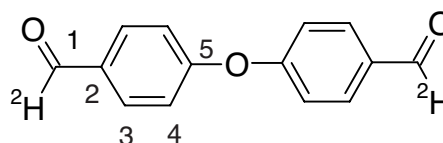
**Ausbeute:** 3.2 g (74.4 %)

**Smp.:** 65 – 66 °C

**HPLC** (254 nm): 99.7 %

**GC:** 100 %

**MS:** 228 (M<sup>+</sup>, 88), 226 (100), 198 (9), 168 (13), 142 (31), 116 (25), 92 (18), 78 (17), 32 (18).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.17 (*m*, 4, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9, C(4)-H), 7.93 (*m*, 4, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9, C(3)-H), 9.98 (*s*, Spuren<sup>a</sup>), C(1)-H).

<sup>a</sup>) Deuterierungsgrad > 99.9 %

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

119.4 (*s*, C(4)), 132.0 (*s*, C(3)), 132.2 (*s*, C(2)), 161.0 (*s*, C(5)), 190.3 (*t*, <sup>1</sup>*J*<sub>CD</sub> = 26.7, C(1)).

**EA:** ber. C 74.33 % H 4.46 % Bruttoformel (C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>D<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  
gef. C 74.38 % H 4.62 % Deuterium als Wasserstoff bestimmt.

### 10.3.14 4-(4-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)Methylphenoxy)-1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methylbenzen (22)

Die Synthese wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

15 g (45.7 mmol) 4,4'-Oxy-bis(brombenzen) (**22a**) wurden in 200 ml THF gelöst und mit Aceton/Trockeneis auf -78 °C gekühlt. 120 ml (192 mmol) Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) wurden langsam zugetropft. Nach 2 h wurden 40 g (276 mmol) (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)-Methyljodid langsam zugetropft. Nach weiteren 2 h wurde die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt und nochmals 2 h gerührt.

Zur Mischung wurden 300 ml Wasser zugegeben, und die organische Phase wurde erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotavap eingengt.

Das Rohprodukt **22** wurde in einem Gemisch EtOH/Wasser (3 : 1) umkristallisiert.

**Ausbeute:** 6.1 g (66 %)

**Smp.:** 48 °C

**HPLC** (254 nm): 94.8 %

**GC:** 97.3 %

**MS:** 204 (M<sup>+</sup>, 100), 186 (3), 168 (13), 158 (8), 94 (50), 80 (11), 67 (15).

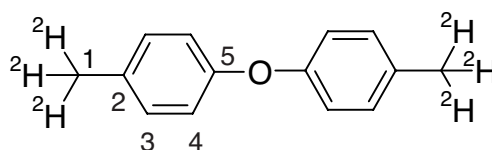
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

6.88 (*m*, 4, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.7, C(3)-H), 7.11 (*m*, 4, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.7, C(4)-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

19.8 (*sept.*, <sup>1</sup>*J*<sub>CD</sub> = 19.3, C(1)), 118.6 (*s*, C(4)), 130.1 (*s*, C(3)), 132.3 (*s*, C(2)), 155.3 (*s*, C(5)).

**EA:** ber. C 82.31 % H 7.12 % Bruttoformel (C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>D<sub>6</sub>O)  
gef. C 81.68 % H 6.99 % Deuterium als Wasserstoff bestimmt



### 10.3.15 Propan-2,2-diylbis(4-benzaldehyd) (5)

Die Reaktion wurde unter Argonatmosphäre durchgeführt.

2.24 g (10 mmol) Propan-2,2-diylbis(4-toluen) (**5a**) wurden bei 75 °C in 40 ml AcCN und 0.8 ml DMSO gelöst. Der Lösung wurden 60 mg  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 30 mg  $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  und 10 ml Wasser beigelegt. 10.8 g  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$  wurden in 30 ml Wasser gelöst. Diese Lösung wurde während 15 min zugetropft. Nach 1 h ist die Reaktion beendet. Die Reaktionslösung wurde erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit 1.5 N NaOH extrahiert und mit Wasser neutral gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotavap eingeeengt.

1 g des Rohproduktes **5** wurde durch Säulenchromatographie über Aluminiumoxid F60 neutral mit dem Laufmittel Hexan / Essigester (2.5 : 1) gereinigt. Die Fraktionen wurden am Rotavap eingeeengt. Die instrumentalanalytischen Angaben beziehen sich auf die Referenz.

**Ausbeute:** 0.63 g (25 %) Ref.  
0.15 g (6 %)

**Smp.:** 99 - 100.5 °C

**HPLC** (254 nm): 97.0 %

**GC:** 99.6 %

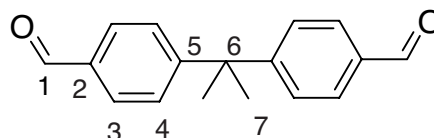
**MS:** 252 ( $\text{M}^+$ , 41), 237 (100), 178 (20), 165 (27), 152 (8), 131 (11), 115 (8), 103 (22), 91 (14), 77 (18).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.75 (s, 6, C(7)-H), 7.38 (m, 4,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ , C(4)-H), 7.81 (m, 4,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ , C(3)-H), 9.98 (s, 2, C(1)-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

30.2 (s, C(7)), 44.1 (s, C(6)), 127.5 (s, C(4)), 129.8 (s, C(3)), 134.5 (s, C(2)), 156.6 (s, C(5)), 191.8 (s, C(1)).



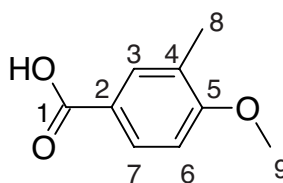
### 10.3.16 4-Methoxy-3-methylbenzoesäure (45c)

1.5 g (10 mmol) 4-Methoxy-3-methylbenzaldehyd (**45b**) wurden zusammen mit 2.3 g (15 mmol)  $\text{KMnO}_4$  in 100 ml Aceton und 20 ml Wasser bei 50 °C gelöst. Nach 4 h Reaktionszeit wurde das Aceton am Rotavap abgezogen. Der braune Rückstand wurde mit 200 ml 3 %  $\text{NaHCO}_3$  versetzt, auf 60 °C aufgewärmt und abfiltriert. Das braun gefärbte Filtrat wurde mit Aktivkohle versetzt und klarfiltriert. Dann wurde die wässrige Lösung mit konz. HCl angesäuert und die freigesetzte Säure abfiltriert. Der Rückstand wurde mit Wasser neutral gewaschen.

**Ausbeute:** 1.0 g (60.1 %)

**Smp.:** 188 - 191 °C

Lit.: 192 – 194 °C [237]



**HPLC** (254 nm): 94.7 %

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $d_6$ -DMSO):

2.16 (s, C(8)-H), 3.84 (s, C(9)-H), 7.00 (d, 1,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ , C(6)-H), 7.71 (d, 1,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  C(3)-H), 7.78 (dd, 1,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ , C(7)-H), 12.5 (s br., 1, C(1)-OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

16.5 (s, C(8)), 56.2 (s, C(9)), 110.5 (s, C(6)), 123.0 (s, C(4)), 126.2 (s, C(2)), 129.9 (s, C(7)), 132.1 (s, C(3)), 161.6 (s, C(5)), 167.8 (s, C(1)).

### 10.3.17 2-Methoxybenzen-1,5-dicarbaldehyd (45)

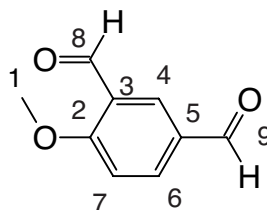
Die Reaktion wurde unter Stickstoff durchgeführt.

79.1 g (186.3 mmol) *Dess-Martin*-Perjodan **61** wurden, gelöst in 420 ml Dichlormethan, vorgelegt. 1.68 g (17.1 mmol) 2,4-Dihydroxymethylanisol (**45e**) wurden in 150 ml AcCN bei 40 °C gelöst und während 40 min zugetropft. Nach 1 h wurden der Lösung nochmals 2 g (4.8 mmol) **61**, gelöst in 10 ml Dichlormethan, zugetropft. Anschliessend wurden der Lösung 100 ml Diethylether und 75 ml 1 N NaOH zugegeben. Die organische Phase wurde 1x mit 50 ml 1.5 N NaOH und 3x mit entmineralisiertem Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotavap eingeeengt. Das Rohprodukt **45** wurde in 200 ml heissem Petrolether gelöst und umkristallisiert. Das umkristallisierte Produkt **45** enthielt noch ca. 10 % *o*-Jodbenzoesäure, weshalb das Produkt **45** in 40 ml EtOAc gelöst und mit 1 N KOH extrahiert wurde. Die organische Phase wurde dann mit Wasser neutral gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotavap eingedampft.

**Ausbeute:** 0.92 g (53.4 %)

**Smp.:** 119 - 120 °C

Lit: 119 - 120 °C [238]



**HPLC** (254 nm): 99.9 %

**GC:** 99.9 %

**MS:** 164 ( $M^+$ , 100), 163 (80), 146 (31), 135(25), 119 (38), 105 (41), 92 (35), 91 (27), 77 (75), 63 (70), 51 (41), 50 (40).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

4.06 (*s*, 3, C(1)-H), 7.15 (*d*, 1,  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ , C(7)-H), 8.13 (*dd*, 1,  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ , C(6)-H), 8.33 (*d*, 1,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ , C(4)-H), 9.95 (*s*, 1, C(9)-H), 10.48 (*s*, 1, C(8)-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

56.3 (*s*, C(1)), 112.4 (*s*, C(7)), 124.8 (*s*, C(3)), 129.8 (*s*, C(5)), 131.9 (*s*, C(4)), 136.5 (*s*, C(6)), 165.8 (*s*, C(2)), 188.6 (*s*, C(8) oder C(9)), 190.1 (*s*, C(8) oder C(9)).

**EA:** ber. C 65.85 % H 4.91 % Bruttoformel ( $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$ )  
gef. C 66.00 % H 5.08 %



## 10.4 Oxidationsexperimente

### 10.4.1 Beschreibung der Versuchsanordnung

Die Versuche wurden in einem zylindrischen 100 ml-Dreihals-Doppelwandgefäß durchgeführt, welches mit einem Innenthermometer, mit einem Intensivrückflusskühler sowie einer zylindrischen G2-Glasfritte der Firma Schott ausgestattet war. Die Apparatur war durch einen Blasenähler auf dem Intensivkühler abgeschlossen. Der Blasenähler war mit Paraffinöl gefüllt. Die gasförmigen Oxidationsmittel Luft, Sauerstoff und Stickoxid sowie die Schutzgase Argon oder Stickstoff, im Fall der Persulfatoxidation, wurden aus einer Stahlflasche durch einen Gasflussmesser über die Fritte in das Reaktionsgefäß geleitet. Die Gase wurden nicht temperiert. Überschüssiges Gas wurde durch den Intensivkühler und den Blasenähler abgelassen.

Die Thermostatisierung des Gefäßes erfolgte mit einem Thermostat M3 Lauda. Die Temperatur konnte mit einer Genauigkeit von  $\pm 1$  °C konstant gehalten werden.

Die Reaktionslösung wurde mit einer kreuzförmigen Magnetrührscheibe aus PTFE gerührt. Die Rührerdrehzahl wurde konstant bei 1250 UpM gehalten.

### 10.4.2 Oxidationsexperiment mit dem *Amoco*-Katalysator

Die gasförmigen Oxidationsmittel wurden durch einen Durchflussmesser und durch die Fritte in die Lösung gepresst. Durch visuelle Kontrolle des Durchflussmessers wurde der Luftstrom konstant gehalten. Der Durchfluss wurde mit einem Wohlgroth Gasmessgerät No. 367701 vor der Untersuchung überprüft.

Im gereinigten Reaktionsgefäß wurden 100 ml Essigsäure oder eine Mischung von Essigsäure / Essigsäureanhydrid vorgelegt und auf die gewünschte Temperatur vorgeheizt. Nach Erreichen der Reaktionstemperatur wurden üblicherweise 10 mmol Edukt zugegeben. Die Lösung wurde bei der gewünschten Temperatur während 30 min konditioniert.

Die Bestandteile des Katalysators wurden abgewogen und vermischt. Diese Katalysatormischung wurde nach 30 min der Reaktionslösung beigegeben. Nach 5 min Mischzeit wurde der Lösung – falls vorgesehen – ein Radikalstarter beigegeben und mit der Luft-einleitung begonnen. Der Luftfluss betrug üblicherweise  $120 \pm 5$  ml/min bei 25 °C.

Die Proben wurden in regelmässigen, der Reaktionsgeschwindigkeit angepassten Abständen gezogen und sofort für die Analytik vorbereitet. Mit einer Pasteurpipette wurde jeweils ca. 1 ml Probe gezogen und in einem Pillenglas mit Stopfen sofort mit Eiswasser auf RT abgekühlt. Von der abgekühlten Probe wurden bei Raumtemperatur mit einer Eppendorfpipette 500  $\mu$ L gezogen, mit 500  $\mu$ L Standardlösung versetzt und mit Acetonitril im Messkolben auf 10.0 ml verdünnt.

### 10.4.3 Oxidationsexperiment mit Persulfat

Die Apparatur wurde während dem Aufheizen mit Argon gespült. In der aufgeheizten Apparatur wurden das organische Lösungsmittel, üblicherweise 40 ml Acetonitril, 10 mmol des Edukts sowie - falls notwendig - das Sulfoxid oder das Sulfid vorgelegt. Das Persulfat wurde in 30 ml Wasser bei RT gelöst und mit Stickstoff kurz gespült. Die Lösung wurde in einen 50 ml Tropftrichter gegeben, welcher zuvor mit Argon begast worden war. Der Katalysator wurde eingewogen und der Reaktionslösung beigelegt. Nach 0.5 min wurden der Reaktionslösung 10 ml Wasser beigelegt, und die Reaktionsmischung wurde weitere 5.5 min gerührt. Dabei bildete sich üblicherweise eine braune flockige Suspension. Nach 6 min wurde die Persulfatlösung langsam und kontinuierlich in einer definierten Zeit zugetropft. In Anwesenheit eines Sulfoxids bilden sich rasch braune Aggregate und die zu Beginn leicht gelb gefärbte Lösung entfärbt sich komplett. Anschliessend lösen sich diese braunen Aggregate allmählich wieder auf.

Für die quantitative Auswertung wurde die Reaktionslösung nach Abbruch der Reaktion mit 10 ml EtOAc versetzt. Das zweiphasige Gemisch wurde im Scheidetrichter getrennt und das Reaktionsgefäss mit 10 ml EtOAc nachgespült. Das Gemisch wurde auf RT abgekühlt und die Wasserphase abgetrennt. Die Wasserphase wurde erschöpfend mit Portionen von ca. 10 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden in einem Messkolben mit EtOAc auf ein Volumen von 100 ml ergänzt. Von dieser Stammlösung wurden bei Raumtemperatur mit einer Eppendorfpipette 500  $\mu\text{L}$  gezogen, mit 500  $\mu\text{L}$  Standardlösung versetzt und mit Acetonitril im Messkolben auf 10.0 ml verdünnt.

Für die Verfolgung der Reaktion wurden durch ein Septum ca. jeweils 1 ml Reaktionslösung gezogen und abgekühlt. Die organische Phase von ca. 0.4 ml wurde abgetrennt und mit ca. 0.2 ml Standardlösung versetzt und mit Acetonitril auf ca. 2 ml verdünnt.

Für die Analyse der Wasserphase wurde eine Probe mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Kochsalzlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet.

## 10.4.4 Kinetisches Experiment

Der deuterierte Methyларomat **22** und Dialdehyd **21** wurden wie in den *Kapitel 10.3.14* (Seite 185) und *10.3.13* (Seite 184) beschrieben eingesetzt. Der Methyларomat 4,4'-Oxybis(toluen) (**4a**) wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Der Dialdehyd **4** wurde für das kinetische Experiment nochmals in 1-Propanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und umkristallisiert.

100 ml Essigsäure wurden auf 80 °C erwärmt und im warmen Lösungsmittel wurden jeweils 10 mmol der Verbindung gelöst. Nach 5 min wurden der Lösung 348.7 mg (1.4 mmol) Co(II)acetat · tetrahydrat, 147.1 mg (0.6 mmol) Mn(II) · tetrahydrat und 204 mg (1.4 mmol) NaBr beigelegt. Anschliessend wurde sofort die Luftzufuhr gestartet. Die Luft wurde mit 120 ml/min durch eine Fritte in die Lösung gepresst. Der jeweiligen Reaktivität angepasst wurden in bestimmten Zeitabständen Proben mit einer Pasteurpipette gezogen. Die Reaktionsproben wurden sofort mit Eiswasser gekühlt, um die Reaktion zu stoppen. Die Probelösungen wurden wie in *Kapitel 10.4.2* (Seite 189) beschrieben aufgearbeitet und mittels HPLC analysiert. Von jeder Verbindung wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt. Die Oxidation der Verbindungen konnte mit einer Kinetik erster Ordnung gut beschrieben werden. Der kinetische Isotopeneffekt wurde aus den Geschwindigkeitskonstanten nach der Gleichung in *Kapitel 12.2* (Seite 212) berechnet. Die Fehlerschranke des Isotopeneffekts wurde durch die Fehlerfortpflanzung des Maximalfehlers bei der Doppelbestimmung berechnet. Der Maximalfehler ist die Differenz der beiden Messwerte [239].



# Kapitel 11

## Literaturverzeichnis

- [1] S. Y. Onozawa, T. Sakakura, M. Tanaka, M. Shiro, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4291.
- [2] V. U. Wege, A. Greiner, *Acta Polym.* **1995**, 46, 391.
- [3] J. Yang, C. S. Tyberg, H. W. Gibson, *Macromolecules* **1999**, 32, 8259.
- [4] M. Iji, U.S. Patent 6156865, 2000.
- [5] M. Okamoto, Japan Patent 2001049088, 2001.
- [6] H. Rost, A. Teuschel, S. Pfeiffer, H.-H. Hörhold, *Synth. Met.* **1997**, 84, 269.
- [7] D.-J. Kim, S.-H. Kim, S.-H. Jin, D.-K. Park, H.-N. Cho, T. Zyung, I. Cho, S.-K. Choi, *Eur. Polym. J.* **1999**, 35, 227.
- [8] Autorenkollektiv, in 'Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology', H. F. Mark, J. McKetta, D. F. Othmer (Eds.), Interscience Publication, Inc., New York, 1964, Vol. 4, S. 67.
- [9] K. Fent, 'Ökotoxikologie', Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1998.
- [10] A. Heintz, G. Reinhardt, 'Chemie und Umwelt', 2., durchgesehene Auflage, Vieweg, Braunschweig, 1991.
- [11] J. Drotleff, A. Fluthwedel, H. Pohle, K. Spilok, in 'Umweltbundesamt Texte', Deutsches Umweltbundesamt, Bonn, 1992, S. 139.
- [12] H. Wolff, H. Alwast, R. Buttgereit, 'Technikfolgen Chlorchemie: Szenarien für die ökonomischen und ökologischen Folgen technischer Alternativen', Schäffer-Poeschel Verlag, Stuttgart, 1994.
- [13] Autorenkollektiv, in 'Encyclopedia of Chemical Processing and Design', J. McKetta, W. A. Cunningham (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, 1977, Vol. 4, S. 171.
- [14] F. Brühne, E. Wright, in 'Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry', W. Gerhartz, Y. S. Yamamoto, F. T. Campbell, R. Pfeifferkorn, J. F. Rounsaville (Eds.), 5th, completely rev. ed., VCH, Weinheim, 1985, Vol. A3, S. 463.
- [15] K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, in 'Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry', W. Gerhartz, Y. S. Yamamoto, B. Elvers, J. F. Rounsaville, G. Schulz (Eds.), VCH, Weinheim, 1990, Vol. A11, S. 141.
- [16] N. Kitajima, S. Sunaga, Y. Moro-oka, T. Yoshikuni, M. Akada, Y. Tomotaki, M. Taniguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 967.

- [17] M. Costantini, L. Krumenacker, in 'Successful Design of Catalysts', T. Inui (Ed.), Elsevier, Amsterdam, 1988, S. 159.
- [18] K. Brüggemann, Dissertation Nr. 9205, ETH Zürich, 1990.
- [19] J. Wang, Dissertation Nr. 10371, ETH Zürich, 1993.
- [20] D. Decker (Clariant GmbH Werk Griesheim, Division Life Science & Elektronik-chemikalien, D-65916 Frankfurt am Main), Schriftverkehr.
- [21] F. Antognoli, Diplomarbeit Nr. 4283, Lab. f. Techn. Chemie, ETH Zürich, 2000.
- [22] R. C. Larock, in 'Comprehensive Organic Transformations', 2nd ed., Wiley-VCH, New York, 1999, S. 1205.
- [23] T. Linker, M. Schmittel, 'Radikale und Radikationen in der organischen Synthese', Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- [24] J. O. Howell, J. M. Goncalves, C. Amatore, L. Klasinc, R. M. Wightman, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3968.
- [25] C. J. Schlesener, C. Amatore, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7472.
- [26] C. Walling, D. M. Camaioni, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4814.
- [27] D. I. Davies, M. J. Parrott, 'Free Radicals in Organic Synthesis', Springer-Verlag, Berlin, 1978.
- [28] A. F. Hollemann, E. Wiberg, in 'Lehrbuch der Anorganischen Chemie', 91. - 100., verbesserte und stark erweiterte Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, 1985, S. 449.
- [29] W. Partenheimer, *Catal. Today* **1995**, *23*, 69.
- [30] R. A. Sheldon, J. K. Kochi, 'Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds: Mechanistic Principles and Synthetic Methodology Including Biochemical Processes', Academic Press, New York, 1981.
- [31] R. W. Fischer, F. Röhrscheid, in 'Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds', B. Cornils, W. A. Hermann (Eds.), VCH, Weinheim, 1996, Vol. 1, S. 439.
- [32] N. M. Emanuel, *Oxid. Commun.* **1982**, *2*, 221.
- [33] K. Weissermel, H.-J. Arpe, in 'Industrielle Organische Chemie : Bedeutende Vor- und Zwischenprodukte', 5., vollständig überarbeitete Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, S. 423.
- [34] P. Raghavendrachar, S. Ramachandran, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1992**, *31*, 453.
- [35] R. Landau, A. Saffer, *Chem. Eng. Prog.* **1968**, *64*, 20.
- [36] W. Partenheimer, V. V. Grushin, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 102.
- [37] R. K. Gipe, W. Partenheimer, in '3rd World Congress on Oxidation Catalysis', R. K. Grasselli, S. T. Oyama, A. M. Gaffney, J. E. Lyons (Eds.), Elsevier, San Diego, 1997, S. 1117.
- [38] W. Partenheimer, *Chem. Ind. (Dekker)* **1998**, *75*, 357.

- [39] T. Okada, Y. Kamiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2724.
- [40] P. Cavaliere d'Oro, E. Danoczy, P. Roffia, *Oxid. Commun.* **1980**, *1*, 153.
- [41] H. Kropf, A. R. Atanassov, H. Müller, *Oxid. Commun.* **1989**, *12*, 122.
- [42] R. P. Chaplin, M. S. Wainwright, F. Yay, H. Abbas Ali, *J. Mol. Catal.* **1987**, *39*, 359.
- [43] G. Valehrachova, M. Horneč, V. Vesely, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1986**, *51*, 2574.
- [44] A. J. Chalk, S. A. Magennis, W. E. Newman, in 'Fundamental Research in Homogeneous Catalysis', M. Tsutsui (Ed.), Plenum Press, New York, 1979, Vol. 3, S. 445.
- [45] T. I. A. Gerber, A. Wiechers, R. S. Young, B. Zeelie, *S. Afr. J. Chem.* **1997**, *50*, 82.
- [46] J. Imamura, M. Takehara, K. Kanagawa, German Patent 2605678, 1976.
- [47] S. G. Koshel', N. V. Lebedeva, E. K. Rudkovskii, T. B. Krestinina, G. N. Koshel', A. S. Danilova, *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 55.
- [48] J. Imamura, Y. Iwane, H. Minagawa, K. Kizawa, T. Yoshimoto, German Patent 2757031, 1976.
- [49] W. Partenheimer, in 'Catalysis of Organic Reactions', D. W. Blackburn (Ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, 1990, S. 321.
- [50] R. A. Sheldon, in 'The Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytical Oxidation', D. H. R. Barton, A. E. Martell, D. T. Sawyer (Eds.), Plenum Press, New York, 1993, S. 9.
- [51] J. A. Howard, in 'Free Radicals', J. K. Kochi (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York, 1973, S. 3.
- [52] B. C. Gates, in 'Catalytic Chemistry', John Wiley & Sons, Inc., New York, 1992, S. 66.
- [53] G. Franz, R. A. Sheldon, in 'Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry', B. Elvers, S. Hawkins, G. Schulz (Eds.), 5th, completely rev. ed., VCH, Weinheim, 1991, Vol. A18, S. 261.
- [54] J. E. Lyons, in 'Applied Industrial Catalysis', B. E. Leach (Ed.), Academic Press, London, 1984, Vol. 3, S. 131.
- [55] F. Freemann, in 'Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds', W. J. Mijs, C. R. H. I. de Jong (Eds.), Plenum Press, New York, 1986.
- [56] G. H. Jones, *J. Chem. Res. (Miniprint)* **1982**, 2137.
- [57] G. H. Jones, *J. Chem. Res., (Miniprint)* **1981**, 2801.
- [58] W. Partenheimer, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *174*, 29.

- [59] R. A. Sheldon, in 'Catalytic Oxidation: Principles and Applications', R. A. Sheldon, R. A. van Santen (Eds.), World Scientific Publishing Co., London, 1995, S. 151.
- [60] S. A. Chavan, S. B. Halligudi, D. Srinivas, P. Ratnasamy, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *161*, 49.
- [61] P. D. Metelski, J. H. Espenson, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 5881.
- [62] X.-D. Jiao, J. H. Espenson, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1549.
- [63] X.-D. Jiao, P. D. Metelski, J. H. Espenson, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3228.
- [64] T. I. A. Gerber, A. Wiechers, A. T. Noah, B. Zeelie, *S. Afr. J. Chem.* **1998**, *51*, 178.
- [65] G. M. Dugmore, G. J. Powels, B. Zeelie, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, *99*, 1.
- [66] P. D. Metelski, V. A. Adamian, J. H. Espenson, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 2434.
- [67] M. G. Roelofs, E. Wasserman, J. H. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4207.
- [68] M. S. Reisch, *Chem. Eng. News* **1994**, *72*, 12.
- [69] Mitsui Petrochemical Industries, Japan Patent 56104845, 1981.
- [70] G. A. Olah, A. K. Mehrotra, *Synthesis* **1982**, 962.
- [71] F. Freeman, E. M. Karchefski, *J. Chem. Eng. Data* **1977**, *22*, 355.
- [72] G. Eisenbrand, M. Metzler, 'Toxikologie für Chemiker', Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994.
- [73] H. Eyring, *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107.
- [74] G. A. Russell, in 'Free Radicals', J. K. Kochi (Ed.), Wiley-Interscience, London, 1973, Vol. 1, S. 275.
- [75] E. Buncl, H. Wilson, *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 475.
- [76] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.
- [77] A. J. Kirby, in 'Stereolectronic Effects', S. G. Davies, R. G. Compton, J. Evans, L. F. Gladden (Eds.), Oxford University Press, Inc., New York, 1996, S. 82.
- [78] Autorenkollektiv, 'CRC Handbook of Chemistry and Physics', 80th ed., CRC Press, New York, 1999.
- [79] M. G. Evans, M. Polany, *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34*, 11.
- [80] R. P. Bell, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1936**, *154*, 414.
- [81] J. A. Howard, in 'Peroxy Radicals', Z. B. Alfassi (Ed.), John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 1997, S. 283.
- [82] S. Korcek, J. H. B. Chenier, J. A. Howard, K. U. Ingold, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2285.



- [83] J. K. Kochi, in 'Advances in Free Radical Chemistry', D. D. Tanner (Ed.), JAI Press, Inc., London, 1990, Vol. 1, S. 53
- [84] E. Anxolabéhère, P. Hapiot, J.-M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.* **1990**, 282, 275.
- [85] P. W. Atkins, in 'Physical Chemistry', 5th ed., Oxford University Press, Inc., Oxford, 1997, S. 615.
- [86] G. Martson, P. S. Monks, R. P. Wayne, in 'General Aspects of the Chemistry of Radicals', Z. B. Alfassi (Ed.), John Wiley & Sons Ltd., Weinheim, 1999, S. 429.
- [87] E. I. Heiba, R. M. Dessau, W. J. Koehl, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6830.
- [88] <http://webbook.nist.gov/chemistry>, *NIST Chemistry Web Book*, July 2001, National Institute of Standards and Technology, **2001**.
- [89] S. B. Sharma, M. Mudaliar, B. S. M. Rao, H. Mohan, J. P. Mittal, *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 8402.
- [90] P. Neta, V. Madhavan, H. Zemel, R. W. Fessenden, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 163.
- [91] M. C. Gonzalez, D. O. Martire, *Asian J. Spectrosc.* **1999**, 3, 125.
- [92] M. Julliard, A. Galadi, M. Chanon, *J. Photochem. Photobiol., A* **1990**, 54, 79.
- [93] M. Chanon, M. Julliard, J. Santamaria, F. Chanon, *New J. Chem.* **1992**, 16, 171.
- [94] M. D'Auria, T. Ferri, G. Mauriello, *Gazz. Chim. It.* **1996**, 126, 313.
- [95] J. Santamaria, R. Jroundi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4291.
- [96] S. Torii, H. Tanaka, T. Inokuchi, S. Nakane, M. Akada, N. Saito, T. Sirakawa, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1647.
- [97] R. P. Kreh, R. M. Spotnitz, J. T. Lundquist, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1067.
- [98] D. Bejan, A. Savall, *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 507, 234.
- [99] H. Hannebaum, H. Pütter, *Chem. Unserer Zeit* **1999**, 33, 375.
- [100] H. Pütter, H. Hannebaum, German Patent 19618854, 1997.
- [101] H. Pütter (Forschung und Technologie Chemikalien, BASF AG, D-67056 Ludwigshafen), persönliche Mitteilung.
- [102] H. Pütter, in 'Organic Electrochemistry', H. Lund, O. Hammerich (Eds.), 4th ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 2001, S. 1259.
- [103] J. R. Naylor, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4085.
- [104] C. W. Jones, A. Hackett, I. Pattinson, A. Johnstone, S. L. Wilson, *J. Chem. Res. (Synopsis)* **1996**, 2501.
- [105] A. McKillop, W. R. Sanderson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 471.
- [106] A. McKillop, W. R. Sanderson, *Tetrahedron* **1995**, 51, 6145.

- [107] J. Muzart, *Synthesis* **1995**, 1325.
- [108] F. Minisci, A. Citterio, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 27.
- [109] H. Wurziger, *Kontakte (Darmstadt)* **1987**, *3*, 30.
- [110] P. T. Perumal, M. V. Bhatt, *Indian J. Chem.* **1981**, *20B*, 153.
- [111] P. Maggioni, F. Minisci, *Chim. Ind. (Milan)* **1979**, *61*, 101.
- [112] Autorenkollektiv, in 'Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology', M. Howe-Grant (Ed.), 4th ed., John Wiley & Sons Ltd., New York, 1996, Vol. 18, S. 202.
- [113] M. A. Brusa, M. S. Churio, M. A. Grela, S. G. Bertolotti, C. M. Previtali, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 2383.
- [114] R. E. Huie, C. L. Clifton, P. Neta, *Radiat. Phys. Chem.* **1991**, *38*, 477.
- [115] G. Düsing, P. Kleinschmit, G. Knippschild, W. Kunkel, S. Habersang, in 'Ullmanns Enzyklopädie der Technischen Chemie', E. Batholome, E. Biekert, H. Hellmann, H. Ley, W. M. Weigert, E. Weise (Eds.), 4., neubearbeitete und erweiterte Auflage, VCH, Weinheim, 1979, Vol. 17, S. 691.
- [116] K. Serrano, P. A. Michaud, C. Comninellis, A. Savall, *Electrochim. Acta* **2002**, *48*, 431.
- [117] P. Kleinschmit, B. Bertsch-Frank, T. Lehmann, P. Panser, in 'Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry', B. Elvers, S. Hawkins, G. Schulz (Eds.), 5th, completely rev. ed., VHC, Weinheim, Vol. A19, S. 177.
- [118] H. Matschiner, A. Liebau, W. Thiele, in 'Elektrochemische Stoffgewinnung - Grundlagen und Verfahrenstechnik', G. Sandstede (Ed.), VHC, Frankfurt a. M., 1992, S. 511.
- [119] E. J. Behrman, *Org. React.* **1988**, *35*, 421.
- [120] T. Laue, A. Plagens, 'Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie', 3., überarbeitete und erweiterte Auflage, B. G. Teubner, Stuttgart, 1998.
- [121] W. Zeiss, *Chim. Oggi* **1995**, *13*, 49.
- [122] R. Badri, M. Soleymani, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2385.
- [123] R. Badri, H. Shalhaf, M. A. Heidary, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3473.
- [124] I. Mohammadpoor-Baltork, A. R. Hajipour, M. Aghajari, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1311.
- [125] A. Citterio, C. Arnoldi, C. Giordano, G. Castaldi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 891.
- [126] V. N. Kislenko, A. A. Berlin, N. V. Litovchenko, *Kinet. Catal.* **1996**, *37*, 825.
- [127] M. Masarwa, H. Cohen, D. Meyerstein, D. L. Hickman, A. Bakac, J. H. Espenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4293.
- [128] D. A. House, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 185.

- [129] N. M. Beylerian, L. R. Vardanyan, R. S. Harutyunyan, R. L. Vardanyan, *Macromol. Chem. Phys.* **2002**, 203, 212.
- [130] H. Herrmann, A. Reese, R. Zellner, *J. Mol. Struct.* **1995**, 348, 183.
- [131] P. O'Neill, S. Steenken, D. Schulte-Frohlinde, *J. Phys. Chem.* **1975**, 79, 2773.
- [132] S. Steenken, P. O'Neill, D. Schulte-Frohlinde, *J. Phys. Chem.* **1977**, 81, 26.
- [133] H. Elbenberger, S. Steenken, P. O'Neill, D. Schulte-Frohlinde, *J. Phys. Chem.* **1978**, 82, 749.
- [134] C. L. Clifton, R. E. Huie, *Int. J. Chem. Kinet.* **1989**, 21, 677.
- [135] J. E. McIsaac, J. O. Edwards, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2565.
- [136] I. K. C. Khulbe, S. P. Srivastava, *Proc. Natl. Acad. Sci., India* **1961**, 30A, 117.
- [137] S. C. Agarwal, S. P. L. Agarwal, V. B. Agarwal, V. Dwivedi, *Rev. Roum. Chim.* **1982**, 27, 265.
- [138] S. P. Srivastava, G. L. Maheshwari, S. K. Singhal, *Indian J. Chem.* **1974**, 12, 72.
- [139] S. P. Srivastava, R. G. Sharma, S. K. Singhal, *J. Indian Chem. Soc.* **1976**, 53, 725.
- [140] S. C. Agarwal, R. S. Pal, V. B. Agarwal, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979**, 43.
- [141] A. S. Reddy, J. N. Reddy, *Indian J. Chem.* **1981**, 20A, 608.
- [142] S. P. Srivastava, H. Singh, A. Kumar, *J. Indian Chem. Soc.* **1975**, 52, 404.
- [143] M. G. R. Reddy, B. Sethuram, T. N. Rao, *Acta Cienc. Indica* **1981**, 7, 193.
- [144] H. Hingorani, H. C. Goyal, G. Chandra, S. N. Srivastava, *Rev. Roum. Chim.* **1992**, 32, 225.
- [145] S. P. Srivastava, S. K. Singhal, *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1970**, 40, 475.
- [146] J. Russell, R. H. Thomson, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3379.
- [147] M. J. Davies, B. C. Gilbert, C. B. Thomas, J. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 1199.
- [148] C. Giordano, A. Belli, A. Citterio, F. Minisci, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1574.
- [149] P. Maggioni, C. Montevecchia, Swiss Patent 609318, 1977.
- [150] M. V. Bhatt, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2605.
- [151] F. M. Hauser, S. R. Ellenberger, *Synthesis* **1987**, 723.
- [152] E. Baciocchi, M. Bietti, O. Lanzalunga, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 243.
- [153] E. Baciocchi, *Acta Chem. Scand.* **1990**, 44, 645.
- [154] E. Baciocchi, *Xenobiotica* **1995**, 25, 653.

- [155] C. Russo-Caia, S. Steenken, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 1478.
- [156] A. S. Hay, H. S. Blanchard, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1306.
- [157] G. P. Hussmann, J. K. Holzhauer, G. E. Kuhlmann, U.S. Patent 4900865, 1990.
- [158] T. Kyora, Japan Patent 61063634, 1986.
- [159] E. P. Babin, L. N. Sedlova, L. I. Kravetskii, G. I. Keleinikova, Y. P. Skavinskii, N. P. Romanzanovich, *Khimich. Promysh.* **1973**, *49*, 873.
- [160] J. Imamura, M. Takehara, K. Kizawa, Great Britain Patent 1546397, 1976.
- [161] D. Skaletz, German Patent 3048992A1, 1981.
- [162] N. Kornblum, J. W. Powers, G. J. Anderson, W. J. Jones, H. O. Larson, O. Levand, W. M. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6562.
- [163] N. Kornblum, W. J. Jones, G. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4113.
- [164] K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3027.
- [165] K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5661.
- [166] T. T. Tidwell, in 'Organic Reactions', L. A. Paquette, P. Beak, E. Ciganek, S. Hanessian, L. Hegedus, R. C. Kelly, S. V. Ley, L. E. Overman, H. J. Reich, C. J. Sih, A. B. Smith, M. Uskokovic (Eds.), John Wiley & Sons, Inc., New York, 1990, Vol. 39, S. 297.
- [167] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165.
- [168] J. D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416.
- [169] M. Smith, in 'Organic Synthesis', J. Speer, J. M. Morriss (Eds.), McGraw-Hill, Inc., New York, 1994, S. 233.
- [170] T. T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857.
- [171] C. R. Johnson, W. G. Phillips, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *25*, 2101.
- [172] C. R. Johnson, W. G. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *32*, 1926.
- [173] K. Torssell, *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 1.
- [174] K. Torssell, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4445.
- [175] J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1909.
- [176] A. H. Fenselau, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1762.
- [177] A. M. Khenkin, R. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4198.
- [178] A. M. Khenkin, R. Neumann, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7075.
- [179] D. Decker (Clariant GmbH Werk Griesheim, Division Life Science & Elektronik-chemikalien, D-65916 Frankfurt am Main), persönliche Mitteilung.
- [180] K. Sawada, M. Tanaka, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1977**, *39*, 339.

- [181] T. Aratani, M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5479.
- [182] Z. B. Alfassi, in 'N-Centered Radicals', Z. B. Alfassi (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York, 1998.
- [183] J. Hanotier, M. Hanotier-Bridoux, *J. Mol. Catal.* **1981**, *12*, 133.
- [184] W. Partenheimer, R. K. Gipe, in 'Catalytic Selective Oxidation', S. T. Oyama, J. W. Hightower (Eds.), ACS Publications, Washington, 1992, Vol. 523, S. 81.
- [185] A. S. Hay, U.S. Patent 3139452, 1957.
- [186] Labofina S.A., United Kingdom Patent 1206268, 1969.
- [187] N. Saitou, K. Hirota, R. Hasebe, N. Okuda, I. Katsumi, European Patent 0464629A2, 1991.
- [188] J. Hanotier, M. Hanotier-Bridoux, P. de. Radzitzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 381.
- [189] S. K. Sharma, R. K. Mahajan, B. Kapila, V. P. Kapila, *Polyhedron* **1983**, *2*, 973.
- [190] V. P. Kapila, B. Kapila, S. Kumar, *Indian J. Chem.* **1991**, *30A*, 908.
- [191] E. Baciocchi, F. D'Acunzo, C. Galli, O. Lanzalunga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 133.
- [192] R. A. Sheldon, J. K. Kochi, in 'Advances in Catalysis', D. D. Eley, H. Pines, P. B. Weisz (Eds.), Academic Press, New York, 1976, Vol. 25, S. 272.
- [193] A. Onopchenko, J. G. D. Schulz, R. Seekircher, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1414.
- [194] P. Skrabal (Institut für Chemie- und Bioingenieurwissenschaften, ETH Hönggerberg, CH-8093 Zürich), persönliche Mitteilung.
- [195] A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 799.
- [196] A. Schäfer, A. Klamt, D. Sattel, J. C. W. Lohrenz, F. Eckert, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 2187.
- [197] E. Baciocchi, M. Mattioli, R. Romano, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7154.
- [198] E. Baciocchi, M. Bietti, M. Mattioli, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7106.
- [199] E. Baciocchi, T. Del Giacco, F. Elisei, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12290.
- [200] J. K. Kochi, in 'Free Radicals', J. K. Kochi (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York, 1973, Vol. 1, S. 591.
- [201] E. Bjergbakke, K. Sehested, O. L. Rasmussen, *Radiat. Res.* **1976**, *66*, 433.
- [202] B. C. Gilbert, J. K. Stell, M. Jeff, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1867.
- [203] C. Walling, G. M. El-Taliawi, K. Amarnath, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7573.
- [204] S. Padmaja, Z. B. Alfassi, P. Neta, R. E. Huie, *Int. J. Chem. Kinet.* **1993**, *25*, 193.
- [205] F. M. Hauser, S. R. Ellenberger, *Synthesis* **1987**, 723.

- [206] S. D. Carter, T. W. Wallace, *Synthesis* **1983**, 1000.
- [207] F. Antognoli, P. Rys, CH-Patentgesuch Nr. 2002 1916/02 vom 14.11. 2002 und Nr. 2003 0273/03 vom 21. 02. 2003.
- [208] M. Chanon, A. Samat, *Chem. Sulphones Sulphoxides* **1988**, 1047.
- [209] M. C. R. Symons, R. Janes, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1987**, 83, 383.
- [210] M. J. Davies, B. C. Gilbert, R. O. C. Norman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 503.
- [211] D. C. Walker, N. V. Klassen, H. A. Gillis, *Chem. Phys. Lett.* **1971**, 10, 636.
- [212] R. Bensasson, E. J. Land, *Chem. Phys. Lett.* **1972**, 15, 195.
- [213] M. Suthanthiran, S. D. Solomon, P. S. William, A. L. Rubin, A. Novogrodsky, K. H. Stenzel, *Nature* **1984**, 307, 276.
- [214] R. Bruck, H. Shirin, H. Aeed, Z. Matas, A. Hochman, M. Pines, Y. Avni, *J. Hepatol.* **2001**, 35, 457.
- [215] L. E. DeForge, J. C. Fantone, J. S. Kenney, D. G. Remick, *J. Clin. Invest.* **1992**, 90, 2123.
- [216] D. Das, D. Bandyopadhyay, M. Bhattacharjee, R. K. Banerjee, *Free Radical Biol. Med.* **1997**, 23, 8.
- [217] K. Kishore, K.-D. Asmus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 2079.
- [218] K. Gollnick, H. U. Stracke, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3, 203.
- [219] C. Srinivasan, P. Kuthalingam, N. Arumugan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 170.
- [220] N. Kunieda, S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 42, 1324.
- [221] S. Oae, T. Kitao, Y. Kitaoka, *Chem. Ind. (Dekker)* **1961**, 291.
- [222] S. Oae, T. Kitao, Y. Kitaoka, S. Kawamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1964**, 38, 546.
- [223] I. Ookuni, A. Fry, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 4097.
- [224] V. Ruffato, U. Miotti, *Gazz. Chim. It.* **1978**, 108, 91.
- [225] H. Zemel, R. W. Fessenden, *J. Phys. Chem.* **1975**, 79, 1419.
- [226] A. Gloor, M. Cadisch, R. Bürgin-Schaller, M. Farkas, T. Kocsis, H. E. Holzgang, J. T. Clerc, E. Pretsch, 'SpecTool', V. 2.1, Chemical Concept GmbH, Weinheim, 1996.
- [227] O. Dann, J. Ruff, H.-P. Wolff, H. Griessmeier, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 409.
- [228] R. E. Buths, D. K. Chesney, J. R. Handley, F. D. Popp, D. C. Smith, *Org. Prep. Proced. Int.* **1975**, 7, 193.
- [229] O. V. Kuz'michev, B. F. Ustavshchikov, M. I. Farberov, *J. Org. Chem. USSR* **1968**, 4, 445.

- [230] J. H. Golden, *J. Chem. Soc.* **1961**, 1604.
- [231] D. L. Boger, D. Yohannes, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2053.
- [232] B.-L. Deng, J. A. Lepoivre, G. Lemiere, R. Dommissie, M. Claeys, F. Boers, A. D. Groot, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 2169.
- [233] V. M. Ivanova, Z. N. Seina, S. S. Gitis, N. V. Klevtsova, E. G. Kaminskaya, *J. Org. Chem. USSR* **1968**, 4, 1773.
- [234] J. W. Hilborn, E. MacKnight, J. A. Pincock, P. J. Wedge, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3337.
- [235] C. Ning, X.-C. Wang, X.-F. Pan, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2115.
- [236] G. Ito, Y. Shibanuma, *Pharm. Bull.* **1957**, 5, 619.
- [237] S. S. Schow, J. D. Bloom, A. S. Thompson, K. N. Winzenberg, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2662.
- [238] J. H. Wood, C. C. Tung, M. A. Perry, R. E. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2992.
- [239] Autorenkollektiv, in 'Formeln und Tafeln', 5. Auflage, Orell Füssli, Zürich, 1992, S. 91.
- [240] I. Fleming, in 'Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen', 2. Nachdr. d. 1. korrigierten Nachdr. 1988, VCH, Weinheim, 1990, S. 213.

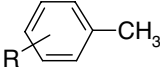
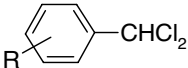
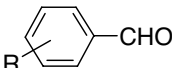
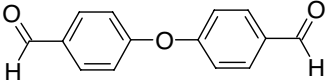
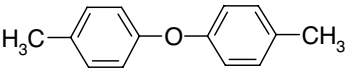
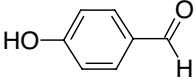
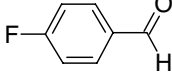
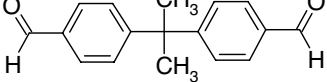
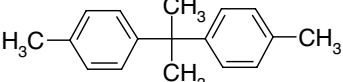
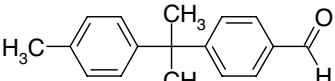
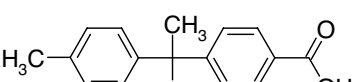
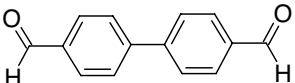


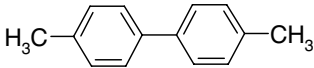
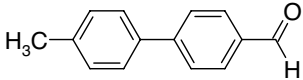
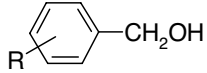
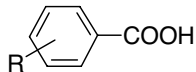
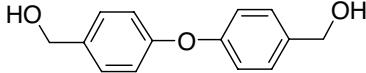
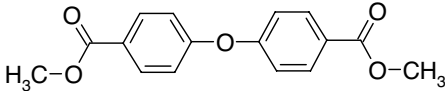
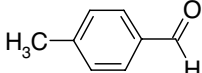
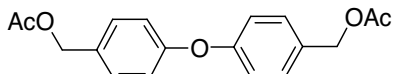
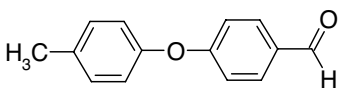
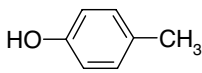
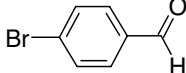
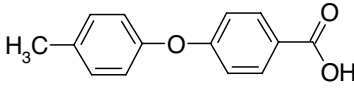
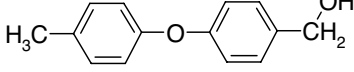
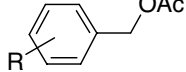
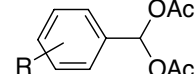
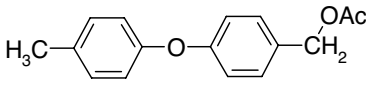
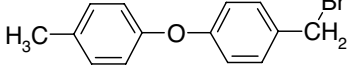


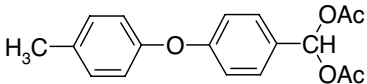
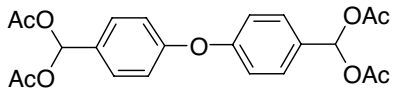
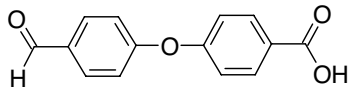
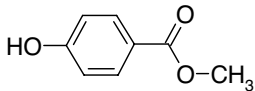
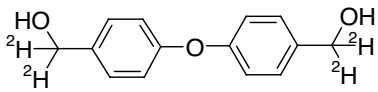
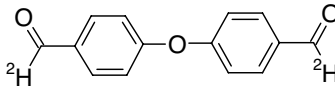
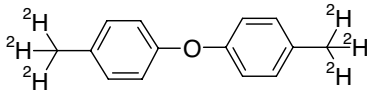
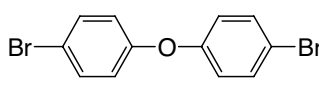
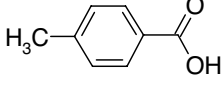
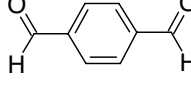
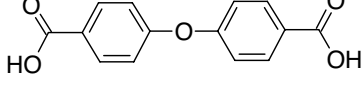
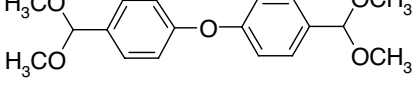
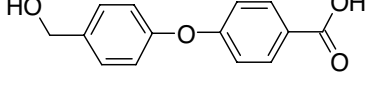
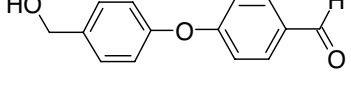
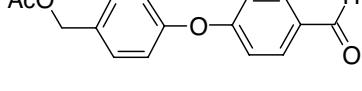
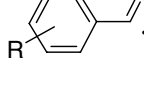
# Kapitel 12

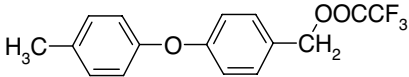
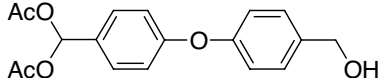
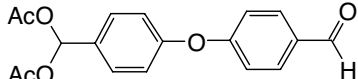
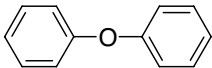
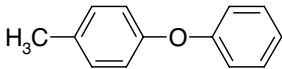
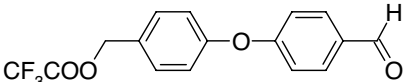
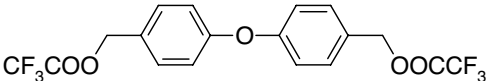
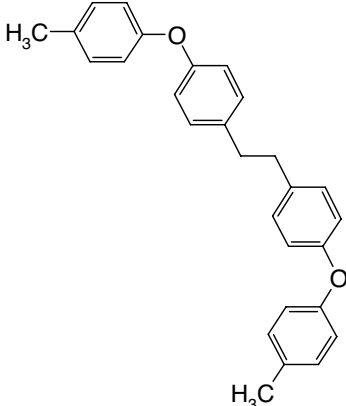
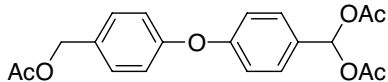
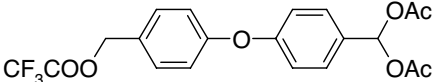
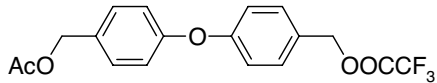
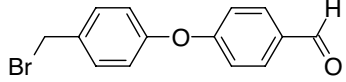
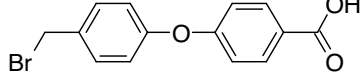
## Anhang

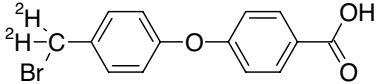
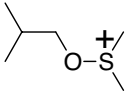
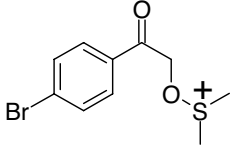
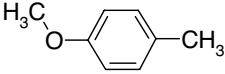
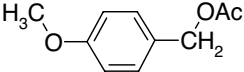
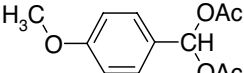
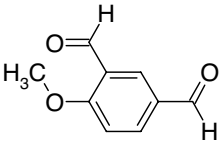
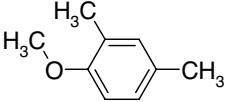
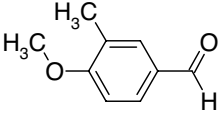
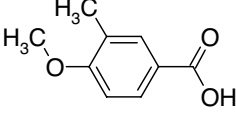
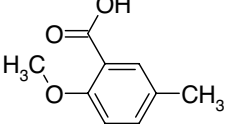
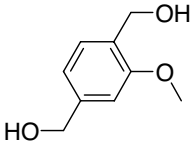
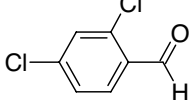
### 12.1 Substanzenverzeichnis

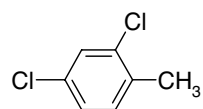
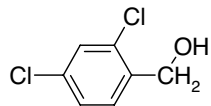
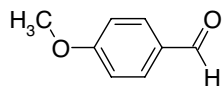
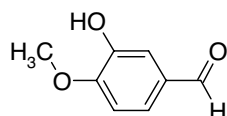
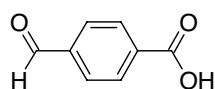
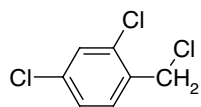
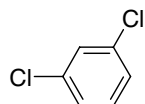
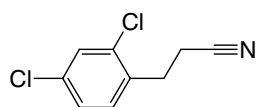
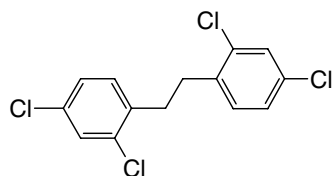
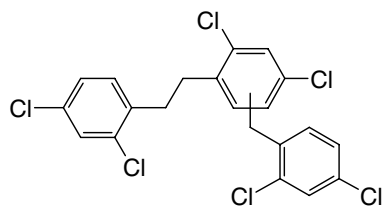
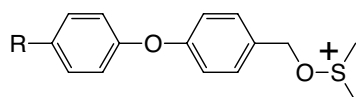
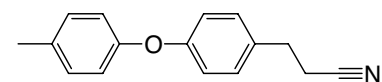
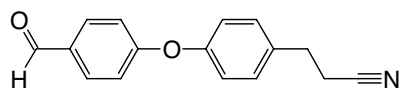
	<b>1</b>	Toluen-Verbindung allg.
	<b>2</b>	Benzalchlorid-Verbindung allg.
	<b>3</b>	Benzaldehyd-Verbindung allg.
	<b>4</b>	4,4'-Oxybis(benzaldehyd)
	<b>4a</b>	4,4'-Oxybis(toluen)
	<b>4b</b>	4-Hydroxybenzaldehyd
	<b>4c</b>	4-Fluorbenzaldehyd
	<b>5</b>	Propan-2,2'-diylbis(4-benzaldehyd)
	<b>5a</b>	Propan-2,2'-diylbis(4-toluen)
	<b>5b</b>	4-[1-Methyl-1-(4-tolyl)ethyl]benzaldehyd
	<b>5c</b>	4-[1-Methyl-1-(4-tolyl)ethyl]benzoesäure
	<b>6</b>	Biphenyl-4,4'-dicarbaldehyd

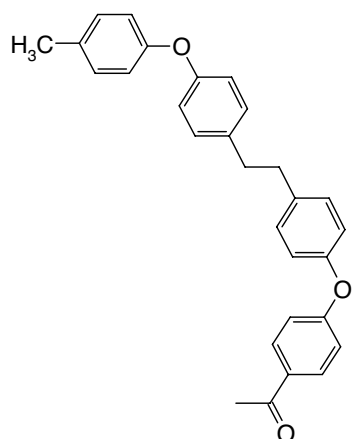
	<b>6a</b>	4,4'-Dimethylbiphenyl
	<b>6b</b>	4-Methylbiphenyl-4'-carbaldehyd
	<b>7</b>	Benzylalkohol-Verbindung allg.
	<b>8</b>	Benzoessäure-Verbindung allg.
	<b>9</b>	4,4'-Oxybis(benzylalkohol)
	<b>9a</b>	4,4'-Oxybis(methylbenzoat)
	<b>10</b>	4-Methylbenzaldehyd
	<b>11</b>	4,4'-Oxybis(benzylacetat)
	<b>12</b>	4-(4-Tolyloxy)benzaldehyd
	<b>12a</b>	4-Methylphenol
	<b>12b</b>	4-Brombenzaldehyd
	<b>13</b>	4-(4-Tolyloxy)benzoessäure
	<b>14</b>	4-(4-Tolyloxy)benzylalkohol
	<b>14a</b>	Benzylacetat-Verbindung allg.
	<b>14b</b>	Benzylidendiacetat-Verbindung allg.
	<b>15</b>	4-(4-Tolyloxy)benzylacetat
	<b>16</b>	4-(4-Tolyloxy)benzylbromid

	<b>17</b>	4-(4-Tolyloxy)benzylidendiacetat
	<b>18</b>	4,4'-Oxybis(benzylidendiacetat)
	<b>19</b>	4-(4-Formylphenoxy)benzoesäure
	<b>19a</b>	4-Hydroxybenzoesäuremethylester
	<b>20</b>	4-[4-(Hydroxy( <sup>2</sup> H <sub>2</sub> )methyl)phenoxy]-phenyl-( <sup>2</sup> H <sub>2</sub> )methanol
	<b>21</b>	4-[4-( <sup>2</sup> H)Formylphenoxy]phenyl( <sup>2</sup> H)-carbaldehyd
	<b>22</b>	4-(4-( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )Methylphenoxy)-1-( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )-methylbenzen
	<b>22a</b>	4,4'-Oxybis(brombenzen)
	<b>23</b>	4-Methylbenzoesäure
	<b>24</b>	4-Formylbenzaldehyd
	<b>25</b>	4,4'-Oxybis(benzoesäure)
	<b>26</b>	1,1'-Oxybis[4-(dimethoxymethyl)benzen]
	<b>27</b>	4-[4-(Hydroxymethyl)phenoxy]benzoesäure
	<b>28</b>	4-[4-(Hydroxymethyl)phenoxy]benzaldehyd
	<b>29</b>	4-[4-(Acetoxymethyl)phenoxy]benzaldehyd
	<b>30</b>	Benzoyl-Radikal allg.

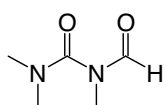
- 
**31** 4-(4-Tolyloxy)benzyltrifluoracetat
- 
**32** 4-[4-(Hydroxymethyl)phenoxy]benzylidendiacetat
- 
**32a** 4-[4-(Diacetoxymethyl)phenoxy]benzaldehyd
- 
**33** Diphenylether
- 
**34** 4-Tolyl-phenylether
- 
**35** 4-[4-(Trifluoroacetoxymethyl)phenoxy]benzaldehyd
- 
**36** 4-[4-(Trifluoroacetoxymethyl)phenoxy]benzyltrifluoracetat
- 
**37** 1,2-Bis[4-(4-tolyloxy)phenyl]ethan
- 
**38** 4-[4-(Acetoxymethyl)phenoxy]benzylidendiacetat
- 
**39** 4-[4-(Trifluoroacetoxymethyl)phenoxy]benzylidendiacetat
- 
**40** 4-[4-(Acetoxymethyl)phenoxy]benzyltrifluoracetat
- 
**41** 4-[4-(Brommethyl)phenoxy]benzaldehyd
- 
**41a** 4-[4-(Brommethyl)phenoxy]benzoesäure

	<b>41b</b>	4-[4-(Brom( <sup>2</sup> H <sub>2</sub> )methyl)phenoxy]benzaldehyd
	<b>42</b>	2-Methylpropyloxy-dimethylsulfonium-Ion
	<b>43</b>	1-(4-Bromphenyl)ethanon-2-oxy-dimethylsulfonium-Ion
	<b>44</b>	4-Methoxytoluen
	<b>44a</b>	4-Methoxybenzylacetat
	<b>44b</b>	4-Methoxybenzylidendiacetat
	<b>45</b>	2-Methoxybenzen-1,5-dicarbaldehyd
	<b>45a</b>	2,4-Dimethylanisol
	<b>45b</b>	4-Methoxy-3-methylbenzaldehyd
	<b>45c</b>	4-Methoxy-3-methylbenzoesäure
	<b>45d</b>	2-Methoxy-5-methylbenzoesäure
	<b>45e</b>	4-Hydroxymethyl-2-methoxyphenylmethanol
	<b>46</b>	2,4-Dichlorbenzaldehyd

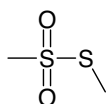
**46a** 2,4-Dichlortoluen**46b** 2,4-Dichlorbenzylalkohol**47** 4-Methoxybenzaldehyd**48** 3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd**49** 4-Formylbenzoesäure**50** 2,4-Dichlor-1-chlormethylbenzen**51** 1,3-Dichlorbenzen**52** 3-(2,4-Dichlorphenyl)propannitril**53** 1,2-Bis(2,4-dichlorphenyl)ethan**54** 1,3-Dichlorbenzyl-Addukt von  
1,2-Bis(2,4-dichlorphenyl)ethan**55** 4-(4-Aryloxy)benzyloxy-dimethyl-  
sulfonium-Ion allg.**56** 3-[4-(4-Tolyloxy)phenyl]propannitril**57** 3-[4-(4-Formylphenoxy)phenyl]propannitril



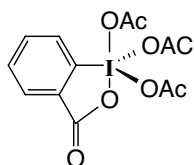
58 4-(4-{2-[4-(4-Tolyloxy)phenyl]ethyl}-  
phenoxy)benzaldehyd



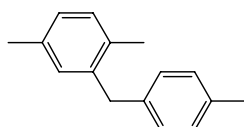
59 *N,N,N'*-Trimethylharnstoff-*N'*-carbaldehyd



60 Methyl-*S*-methylthiosulfonat



61 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-  
benziodoxol-3(1*H*)-on



62 1,4-Dimethyl-2-[(4-tolyl)methyl]benzen

## 12.2 Berechnung von Reaktionsgrößen

Im Folgenden sind die in der Arbeit benützten Reaktionsgrößen definiert. Grundsätzlich wurden molare Größen verwendet. Größen auf einer anderen Basis wurden speziell gekennzeichnet.

- **Umsatz**

$$\frac{c(E)_t}{c(E)_0} \cdot 100 \quad [\text{mol}\%]$$

- **Ausbeute**

$$\frac{c(P)_t}{c(E)_0} \cdot 100 \quad [\text{mol}\%]$$

- **Selektivität**

$$\frac{c(P)_t}{c(E)_0 - c(E)_t} \cdot 100 \quad [\text{mol}\%]$$

- **Kinetischer Isotopeneffekt (KIE)**

$$\frac{k_H}{k_D} = \text{KIE} \quad [-]$$

- **Tertiär : Sekundär : Primär-Selektivität**

$$\frac{\ln[\text{Methyl}_t] - \ln[\text{Methyl}_0] \cdot 3}{\ln[\text{Methyl}_t] - \ln[\text{Methyl}_0]} = \text{primär} \quad [-]$$

$$\frac{\ln[\text{Ethyl}_t] - \ln[\text{Ethyl}_0] \cdot 2}{\ln[\text{Methyl}_t] - \ln[\text{Methyl}_0]} = \text{sekundär} \quad [-]$$

$$\frac{\ln[\text{Isopropyl}_t] - \ln[\text{Isopropyl}_0] \cdot 1}{\ln[\text{Methyl}_t] - \ln[\text{Methyl}_0]} = \text{tertiär} \quad [-]$$

$c(E)_0$  Anfangskonzentration Edukt

$c(E)_t$  Eduktkonzentration nach der Zeit t

$c(P)_t$  Produktkonzentration nach der Zeit t

$k_D$  Geschwindigkeitskonstante deuteriertes Substrat

$k_H$  Geschwindigkeitskonstante nicht deuteriertes Substrat

$\ln[X_0]$  Anfangskonzentration der Verbindung X

$\ln[X_t]$  Konzentration der Verbindung X nach der Zeit t



## 12.3 Identifizierte Nebenprodukte

### 12.3.1 GC-MS

#### **Alkohol-Säure 27**

244 (M<sup>+</sup>, 75), 243 (100), 226 (1), 216 (2), 187 (10), 168 (19), 159 (2), 139 (10), 107 (5), 75 (12), 63 (9), 51 (13).

#### **Alkohol-Aldehyd 28**

228 (M<sup>+</sup>, 100), 227 (28), 211 (17), 199 (7), 181 (12), 165 (7), 153 (13), 121 (18), 107 (38), 77 (57), 63 (28), 51 (37).

#### **Acetat-Aldehyd 29**

269 ((M-1)<sup>+</sup>, 100), 227 (36), 226 (60), 211 (26), 181 (13), 153 (7), 106 (59), 89 (11), 77 (25), 63 (11), 51 (19), 43 (54).

#### **Monotriflat 31**

310 (M<sup>+</sup>, 72), 241 (1), 197 (100), 181 (3), 169 (3), 154 (7), 133 (1), 115 (3), 107 (8), 90 (30), 78 (10), 69 (11), 65 (22), 50 (10).

#### **$\alpha,\alpha$ -Diacetat-Alkohol 32**

330 (M<sup>+</sup>, 17), 271 (20), 258 (100), 227 (8), 225 (10), 199 (43), 181 (3), 169 (5), 152 (4), 139 (5), 128 (5), 107 (6), 89 (41), 77 (8), 63 (11), 50 (5), 43 (82).

#### **Diphenylether 33**

170 (M<sup>+</sup>, 1), 169 (5), 141 (57), 128 (7), 94 (6), 77 (7), 51 (3).

#### ***p*-Tolyl-phenylether 34**

184 (M<sup>+</sup>, 100), 169 (5), 155 (9), 141 (15), 128 (7), 107 (5), 91 (62), 77 (26), 64 (16), 51 (27).

#### **Triflat-Aldehyd 35**

324 (M<sup>+</sup>, 71), 211 (100), 181 (6), 161 (6), 153 (7), 139 (3), 128 (3), 107 (13), 105 (16), 89 (20), 77 (22), 69 (12), 63 (7), 51 (18).

#### **$\alpha,\alpha'$ -Ditriflat 36**

422 (M<sup>+</sup> 34), 309 (100), 196 (5), 181 (3), 167 (4), 152 (5), 128 (1), 107 (7), 89 (34), 77 (10), 69 (21), 62 (7), 51 (8).

#### **Edukt-Dimeres 37**

394 (M<sup>+</sup>, 19), 303 (1), 286 (3), 211 (4), 197 (100), 181 (4), 154 (10), 107 (5), 91 (15), 65 (12).

**$\alpha,\alpha,\alpha'$ -Triacetat 38**

$M^+$  fehlt, 270 (94), 228 (23), 211 (100), 181 (18), 163 (10), 153 (11), 139 (10), 107 (40), 89 (82), 77 (34), 63 (14), 50 (25), 43 (45).

**Triflat- $\alpha,\alpha$ -Diacetat 39**

368 ( $M^+$ , 60), 326 (5), 309 (78), 255 (37), 211 (13), 196 (5), 181 (8), 165 (4), 152 (8), 139 (2), 128 (3), 107 (29), 89 (100), 77 (18), 69 (13), 63 (12), 50 (11), 43 (49).

 **$\alpha$ -Acetat- $\alpha'$ -Triflat 40**

368 ( $M^+$  88), 348 (1), 326 (8), 325 (28), 309 (100), 255 (38), 211 (14), 196 (5), 181 (8), 163 (4), 152 (6), 139 (2), 128 (3), 107 (25), 89 (90), 76 (15), 69 (11), 63 (8), 53 (10), 43 (37).

**Bromid-Aldehyd 41**

292 ( $M^+$ , 1), 290 (1), 211 (100), 182 (3), 168 (1), 153 (4), 131 (2), 117 (6), 107 (8), 105 (12), 89 (14), 76 (11), 63 (7), 51 (13).

***p*-Monoaldehyd 45 b**

150 ( $M^+$ , 70), 149 (100), 135 (3), 127 (7), 106 (7), 91 (35), 77 (39), 63 (13), 51 (21).

**Monoalkohol 46 b**

180 ( $(M+4)^+$ , 3), 178 ( $(M+2)^+$ , 17), 176 ( $M^+$ , 26), 159 (11), 146 (14), 141 (46), 124 (11), 113 (58), 111 (52), 77 (100), 63 (27), 50 (55).

**3-Hydroxy-4-Methoxybenzaldehyd 48**

152 ( $M^+$ , 90), 151 (100), 137(5), 123 (14), 107 (40), 95 (3), 81 (67), 63 (20), 51 (38).

**Monochlorid 50**

200 ( $(M+6)^+$ , 1), 198 ( $(M+4)^+$ , 6), 196 ( $(M+2)^+$ , 17), 149 ( $M^+$ , 19), 163 (11), 161 (70), 159 (100), 125 (10), 123 (27), 107 (3), 89 (25), 73 (14), 63 (24), 51 (12).

**1,3-Dichlorbenzen 51**

150 ( $(M+4)^+$ , 9), 148 ( $(M+2)^+$ , 50), 146 ( $M^+$ , 100), 113 (10), 111 (59), 75 (77) 50 (65).

**Acetonitril-Edukt 52**

203 ( $(M+4)^+$ , 1.5), 201 ( $(M+2)^+$ , 11), 199 ( $M^+$ , 17), 163 (10), 161 (64), 159 (100), 123 (13), 89 (14), 77 (10) 63 (12), 51 (8).

**Edukt-Dimeres 53**

326 ( $(M+8)^+$ , 0.5), 324 ( $(M+6)^+$ , 1.5), 322 ( $(M+4)^+$ , 8), 320 ( $(M+2)^+$ , 17), 318 ( $M^+$ , 8), 285 (1), 283 (1), 250 (1), 248 (2), 246 (2), 212 (5), 176 (6), 163 (13), 161 (74), 159 (100), 123 (24), 89 (24), 77 (8), 63 (14), 51 (10).

**Edukt-Trimeres 54**

486 ((M+10)<sup>+</sup>, 0.1), 484 ((M+8)<sup>+</sup>, 0.2), 482 ((M+6)<sup>+</sup>, 1.5), 480 ((M+4)<sup>+</sup>, 0.4), 478 ((M+2)<sup>+</sup>, 2.1), 476 (M<sup>+</sup>, 1.6), 323 (13), 321 (49), 319 (100), 317 (81), 282 (22), 250 (5), 248 (28), 246 (41), 214 (13), 212 (47), 210 (21), 176 (40), 163 (11), 161 (56), 159 (89), 137 (13), 123 (34), 99 (14), 89 (25), 77 (9), 63 (8), 51 (5).

**Acetonitril-Edukt 56**

237 (M<sup>+</sup>, 34), 197 (100), 181 (3), 169 (8), 154 (17), 128 (8), 107 (9), 91 (10), 63 (13), 50 (10).

**Acetonitril-Aldehyd 57**

251 (M<sup>+</sup>, 59), 211 (100), 181 (6), 165 (3), 153 (7), 128 (4), 107 (14), 89 (9), 77 (28), 63 (11), 51 (24).

**Edukt-Monoaldehyd 58**

408 (M<sup>+</sup>, 13), 211 (16), 197 (100), 181 (4), 154 (10), 129 (3), 107 (6), 91 (13), 77 (6), 65 (10), 53 (5).

**DMF-Dimeres 59**

130 (M<sup>+</sup>, 3), 102 (14), 101 (40), 72 (33), 60 (22), 44 (100).

**Methyl-S-methylsulfonat 60**

126 (M<sup>+</sup>, 57), 111 (5), 95 (4), 81 (67), 79 (51), 63 (63), 47 (49), 45 (100).

## 12.3.2 HPLC-MS

**Alkohol-Säure 27**

245 ((M+1)<sup>+</sup>, 38), 228 (14), 227 (100), 171 (12).

**Alkohol-Aldehyd 28**

229 ((M+1)<sup>+</sup>, 100), 211 (15), 171 (17), 153 (8).

**Deuterierte Bromid-Säure 41b**

311 ((M+3)<sup>+</sup>, 100), 309 ((M+1)<sup>+</sup>, 94), 293 (26), 291 (25), 229 (55), 214 (11), 185 (94).



# Lebenslauf

## **Franco Antognoli**

Geboren am 21. Dezember 1967 in Luzern

- 1974 - 1980 Primarschule in Luzern
- 1980 - 1983 Sekundarschule in Luzern
- 1983 - 1986 Lehre als Chemielaborant, Werthenstein AG, Schachen
- 1986 - 1987 Laborant, Bachem AG, Bubendorf
- 1987 - 1990 Laborant, Ciba - Geigy AG, Basel
- 1990 - 1993 Chemiestudium an der IBB Muttenz mit Diplom als Chemiker HTL
- 1994 - 1995 Gruppenleiter, Ciba - Geigy AG, Basel
- 1995 - 1997 Stellvertreter Technikumsleiter, Kühni AG, Allschwil
- 1997 - 2000 Chemiestudium und Höheres Lehramt für Chemie an der ETH Zürich mit Diplom als Chemiker ETH
- 2000 - 2003 Promotionsarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. Paul Rys am Institut für Chemie- und Bioingenieurwissenschaften (ehemals Laboratorium für Technische Chemie) an der ETH Zürich
- 2001 - 2003 Lehrbeauftragter für Chemie an der Kantonsschule Im Lee, Winterthur
- ab 8/2003 Chemielehrer an der Kantonsschule Alpenquai, Luzern

