

Synthetische Aspekte metallkatalysierter Oxidationen von Aminen und verwandte Reaktionen

Shun-Ichi Murahashi*

Der Metabolismus von Aminen wird von einer Vielfalt an Enzymen wie Amin-Oxidase, Flavoenzym und Cytochrom P-450 gesteuert. Dabei entstehen vielfältige Verbindungen, z. B. Ammoniak und Alkaloide. Der Metabolismus ist selektiv und besteht aus spezifischen Oxidationen, die unter milden Reaktionsbedingungen ablaufen. Durch Nachahmung der Funktionen dieser Enzyme mit einfachen Übergangsmetallkomplex-Katalysatoren können biomimetische, katalytische Oxidationen von Aminen und verwandten Verbindungen entdeckt werden. Tatsächlich

sind solche metallkomplexkatalysierten Oxidationen sehr leistungsfähig. Dieser Aufsatz beschäftigt sich im ersten Abschnitt mit dehydrierenden Oxidationen von Aminen mit Übergangsmetall-Katalysatoren, die Amin-Oxidase nachahmen. Der zweite Abschnitt beleuchtet die katalytische Oxidation von sekundären Aminen zu Nitronen durch die Nachahmung von Flavoenzymen. Der dritte Abschnitt behandelt die Nachahmung der Funktion von Cytochrom P-450 mit Komplexen aus niedervalentem Ruthenium und Peroxiden. Biomimetische rutheniumkatalysierte Oxida-

tionen von sekundären und tertiären Aminen sowie von anderen Substraten, wie Amiden, β -Lactamen, Nitrilen, Alkoholen, Alkenen, Ketonen und sogar nichtaktivierten Kohlenwasserstoffen, können selektiv unter milden Bedingungen durchgeführt werden. Diese drei allgemeinen Ansätze liefern sehr nützliche Strategien für die Synthese von Feinchemikalien und biologisch wirksamen Verbindungen wie Alkaloiden, Aminosäuren und β -Lactamen.

Stichworte: Katalyse · Oxidationen · Synthetische Methoden

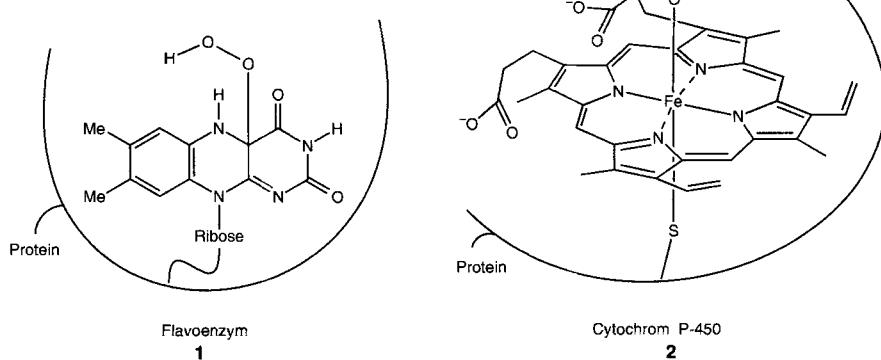
1. Einleitung

Die Oxidation ist eine der grundlegenden Reaktionen in der organischen Synthese^[1]. Die heutigen Anforderungen an die Entwicklung von zukunftsweisenden, umweltverträglicheren Methoden verlangen die Berücksichtigung vieler Aspekte bei der Suche nach neuen katalytischen Oxidationsreaktionen. Beispielsweise sollte die Bildung von anorganischen Salzen vernachlässigbar sein, und die Produkte sollten hochselektiv und in guter Ausbeute gebildet werden. Der attraktivste Ansatz besteht in biomimetischen Oxidationen, die den Metabolismen lebender Organismen nahe verwandt sind.

Der Metabolismus von Aminen wird durch Enzyme, wie Amin-Oxidase, Leber-Flavoenzym (**1**) und Cytochrom P-450 (**2**) gesteuert. Die Metabolismen der Oxidation vieler Amine sind in biologischer und in synthetischer Hinsicht von Bedeutung. Die Nachahmung der Funktionen der Enzyme, die solche Metabolismen katalysieren, mit Metallkomplex-Katalysatoren sollte neue biomimetische Metho-

den für die katalytische Oxidation von Aminen und verwandten Verbindungen liefern. So lassen sich sehr nützliche Strategien für die organische Synthese aufzeigen^[2].

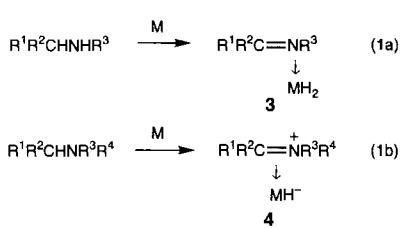
Die in der Praxis der organischen Synthese und industriell verwendeten Katalysatorsysteme sind sehr einfach und erfordern bisweilen hohe Temperaturen von über 100 °C. Diese Bedingungen sind allerdings weit von biomimetischen und/oder enzymatischen Reaktionen entfernt, die bei Raumtemperatur (RT) innerhalb eines spezifischen, komplexen Reaktionssystems ablaufen. Wir beschränkten unsere Untersuchung auf *einfache*, *leicht handhabbare* und *allgemeine* katalytische Reaktionen, indem wir enzymähnliche Prinzipien verwendeten, wobei diese bisweilen von denen enzymatischer Reaktionen weit entfernt sind.



[*] Prof. Dr. S.-I. Murahashi
Department of Chemistry
Faculty of Engineering Science
Osaka University
Machikaneyama, Toyonaka, Osaka 560 (Japan)
Telefax: Int. + 6/850-6224

2. Amin-Oxidase-artige Oxidationskatalysatoren

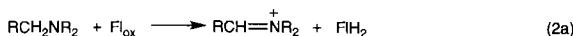
Mitochondrische Mono-Amin-Oxidase (MAO) ist ein flavin-abhängiges Enzym, das die oxidative Desaminierung von biogenen Monoaminen zu den entsprechenden Aldehyden katalysiert^[3]. MAO katalysiert die Oxidation von Aminen durch zwei Ein-Elektronen-Übertragungen vom Substrat zum Flavin. Die Nachahmung der Funktion von MAO mit Metallkomplex-Katalysatoren kann zur Entdeckung von neuen Amin-Transformationen führen. Allgemein treten bei der Aktivierung von Aminen mit Katalysatoren aus niedervalenten Übergangsmetallen zwei Arten von Schlüsselzwischenstufen auf. Die Reaktion eines Amins mit einer N-H-Bindung führt zu einem Imin-Metallkomplex **3**^[4] [Gl. (1a)], während die eines Amins ohne N-H-Bindung



einen Iminium-Komplex **4**^[5] liefert [Gl. (1b)]. Mit diesen Zwischenstufen können unterschiedliche katalytische Transformationen von Aminen erreicht werden.

2.1. Katalytische Oxidation von primären und sekundären Aminen

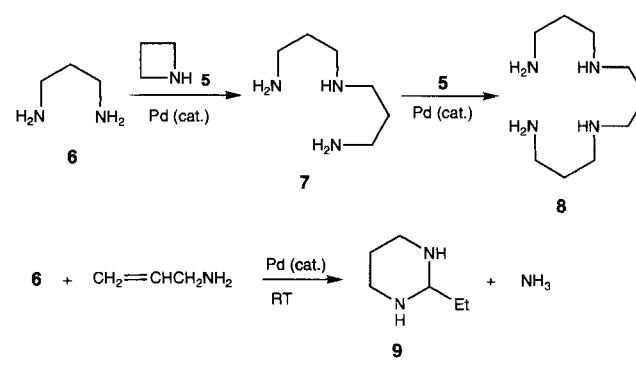
MAO katalysiert die Oxidation von Monoaminen durch zwei Ein-Elektronen-Übertragungen vom Substrat zum Flavin. Die erste Ein-Elektronen-Übertragung vom Amin zu Flavin (Fl_{ox}) liefert das Amin-Radikalkation. Protonenabspaltung und die zweite Ein-Elektronen-Übertragung führen zum Iminium-Ion und zum reduzierten Flavin FlH_2 ^[3] [Gl. (2a)].



Die Untersuchung der Entstehung von Iminium-Ionen durch Aktivierung von Aminen mit Metallkomplexen führte zur Entdeckung von katalytischen Alkylgruppen-Austauschreaktionen von Aminen [Gl. (2b)]^[4]. Die Reaktion ist von der Durchfüh-



zung her einfach und auf die Herstellung von unterschiedlichen Stickstoffverbindungen anwendbar. Palladiumschwarz, hergestellt nach einer Modifizierung von Willstätters Methode, ist ein ausgezeichneter Katalysator, aber auch einige andere heterogene sowie homogene Übergangsmetall-Katalysatoren weisen hierbei gute Katalyse-eigenschaften auf. Die Veränderung der Austauschreaktion kann neue Verfahren zur Synthese von tertiären Aminen, Diaminen, Polyaminen und heterocyclischen Aminen eröffnen. Üblicherweise führt die palladiumkatalysierte Reaktion von *N*-Methylbenzylamin mit *N*-Methylbutylamin zu *N*-Butyl-*N*-methylbenzylamin (95% Ausbeute). Die Umsetzung von Azetidin **5** mit einem Palladium-Katalysator in Gegenwart von 1,3-Propandiamin **6** liefert *N*-(3-Aminopropyl)-1,3-propandiamin **7**, das bei 120 °C mit **5** palladiumkatalysiert zum Tetramin **8** reagiert (75%). Offensichtlich sind 1,3-Di-

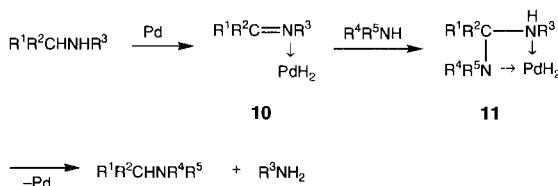


amine ($n = 2, 3$) im Vergleich zu Azetidin wegen ihrer Stabilisierung durch zweizähnige Chelatisierung gegenüber Palladium weniger reaktiv. Darüber hinaus kann ein neues Verfahren zur Synthese von heterocyclischen Verbindungen untersucht werden: Bei der palladiumkatalysierten Reaktion von **6** mit Allylamin bei 25 °C entsteht 2-Ethylhexahydropyrimidin **9** in 95% Ausbeute. Diese Verbindung ist ein sehr guter Wasserstoffdonor für selektive Hydrierungen^[6].

Die Reaktionsfolge besteht aus allgemeinen, grundlegenden Schritten. Die oxidative Addition von niedervalenten Metallatomen an die N-H-Bindung und nachfolgende β -MH-Eliminierung führt zum Imin-Hydrid-Komplex **10**, der mit Nucleophilen, z. B. weiteren Aminen, zu **11** reagiert (Schema 1). Durch



S.-I. Murahashi, geboren 1937 in Osaka (Japan), promovierte bei Professor Ichiro Moritani über die Struktur und Reaktivität von Carbenen. 1963 wurde er zum Assistant Professor an der Osaka University ernannt. Er verbrachte zwei Jahre (1968–1970) als Postdoktorand bei Professor Ronald Breslow an der Columbia University, New York (USA). Seit 1979 ist er Full Professor an der Osaka University. Seine Forschungsinteressen liegen in den Bereichen Organometallchemie im Hinblick auf organische Synthesen sowie homogene Katalysatoren, biomimetische Oxidationen und Carbenchemie.



Schema 1. Katalytische Transalkylierung von primären und sekundären Aminen

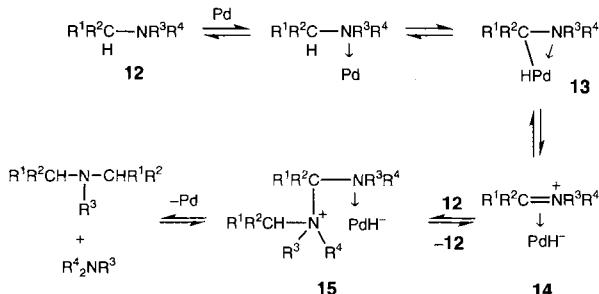
intramolekulare reduktive Spaltung von **11** und dem Metallhydrid entstehen Amine, deren Substituenten ausgetauscht wurden. Dies ist der allgemeine, grundlegende Schritt zur Aktivierung von primären und sekundären Aminen mit Metallkatalysatoren und homogenen Metallkomplex-Katalysatoren.

2.2. Katalytische Oxidation und Hydrolyse von tertiären Aminen

Tertiäre Amine werden wie primäre und sekundäre aktiviert^[53]. Die palladiumkatalysierte Amin-Austauschreaktion von tertiären Aminen findet bei 200 °C mit hoher Effizienz statt [Gl. (3a)]. In einem typischen Fall wurde ein Gemisch aus Dibu-



tylhexylamin und einer katalytischen Menge an Palladium-schwarz in einem Autoklaven 16 h bei 200 °C umgesetzt. Nach Destillation erhielt man ein Gemisch aus Tributylamin (26%), Dibutylhexylamin (37%), Butyldihexylamin (26%) und Trihexylamin (3%). Die Alkylgruppen sind also statistisch verteilt. Dieses Verfahren ist als eine leicht handhabbare Methode zur Synthese von unsymmetrischen tertiären Aminen geeignet, da es sehr leistungsfähig sowie einfach ist und die Produkte durch Destillation leicht isoliert werden können. Die Reaktion kann mit der Koordination des Palladiumatoms durch das Stickstoff-atom und der nachfolgenden Insertion in die benachbarte C-H-Bindung erklärt werden (Schema 2). Dabei entsteht **13**, das mit

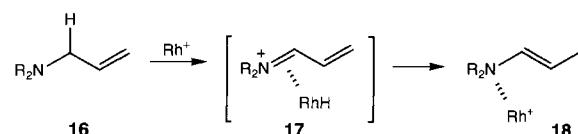


Schema 2. Katalytische Transalkylierung von tertiären Aminen.

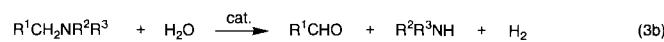
der Schlüsselzwischenstufe, dem Iminium-Komplex **14**, im Gleichgewicht steht^[5]. Da Iminium-Ionen ein äußerst elektrophiles Kohlenstoffatom aufweisen, greift das zweite tertiäre Amin **14** nucleophil unter Bildung von **15** an, aus dem sich die ausgetauschten Amine bilden. Dieser Mechanismus wird

durch Kontrollexperimente, Verlust der optischen Aktivität, Deuteriumverteilung und Metallkomplex-Untersuchungen gestützt^[5, 7]. Der Reaktionsmechanismus von tertiären Aminen unterscheidet sich von dem mit primären und sekundären Aminen, bei denen durch Insertion eines Palladiumatoms in die N-H-Bindung ein Komplex des Imins **10** gebildet wird.

Die rhodiumkatalysierte Isomerisierung von Allylaminen **16** zu Enaminen **18**, einer der Schlüsselschritte der industriellen Mentholsynthese, wird durch C-H-Aktivierung unter Bildung eines Iminium-RhH- π -Komplexes **17** als Übergangszustand eingeleitet^[8].

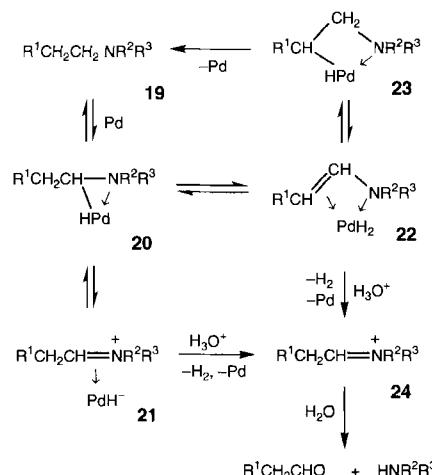


Um die Iminium-Metall-Komplexe **14** mit einem externen Nucleophil abzufangen, untersuchten wir den Einfluß von Wasser, in der Hoffnung, die katalytische Hydrolyse von tertiären Aminen zu erreichen. Dieser Prozeß ist im Hinblick auf biologische Desaminierungen von grundlegender Bedeutung. Wir fanden eine neue, palladiumkatalysierte Hydrolyse von tertiären Aminen [Gl. (3b)]¹⁹¹. Sie ist den derzeitigen Verfahren, bei denen



stöchiometrische Mengen an Oxidationsmittel benötigt werden, in einigen Fällen überlegen.

Ein Mechanismus, mit dem die obigen Ergebnisse erklärt werden können, ist in Schema 3 dargestellt. Wegen des freien Elek-



Schema 3. Katalytische Hydrolyse von tertiären Aminen

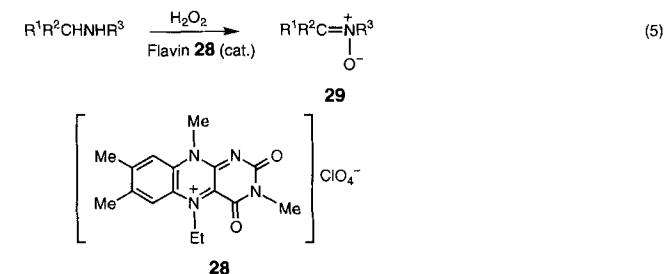
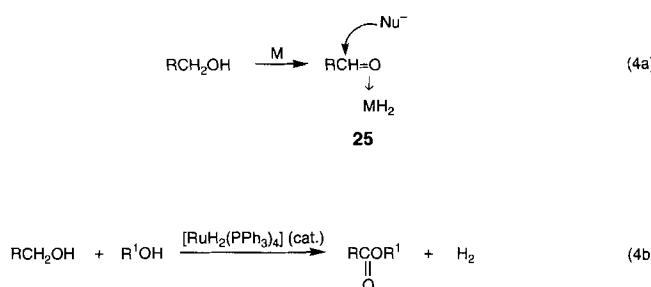
tronenpaars am Stickstoffatom koordiniert dieses zunächst das Metallatom. Anschließend wird das Metallatom in die benachbarte C-H-Bindung inseriert, wobei **20** entsteht, das mit dem Iminium-Ion **21** und der Enamin-Zwischenstufe **22** im Gleichgewicht steht. Sind keine Protonen vorhanden, laufen die Umwandlungen **20** \rightleftharpoons **21** und **20** \rightleftharpoons **22** \rightleftharpoons **23** schnell und ohne Verlust

der optischen Aktivität in β -Stellung des Amins ab. Dagegen führt die Protonierung der Komplexe **21** und **22** unter den Hydrolysebedingungen zum freien Iminium-Ion **24**, das das Metallatom nicht mehr koordiniert und das – wie bei Enaminen üblich – säurekatalysiert hydrolysiert. Aus **24** entstehen so Carbonylverbindungen und sekundäre Amine. Es ist bemerkenswert, daß in Gegenwart des homogenen Clusterkatalysators $[\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}]^{110}$ eine ähnliche katalytische Reaktion abläuft, obwohl zwischen den Palladium- und $[\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}]$ -Katalysatoren ein kleiner Unterschied besteht^[91]. Bei diesen Reaktionen sind η^1 -Ylid-Palladiumkomplexe^[111] und ungewöhnliche Amino-Carben-Clusterkomplexe^[7] als Schlüsselzwischenstufen isoliert worden.

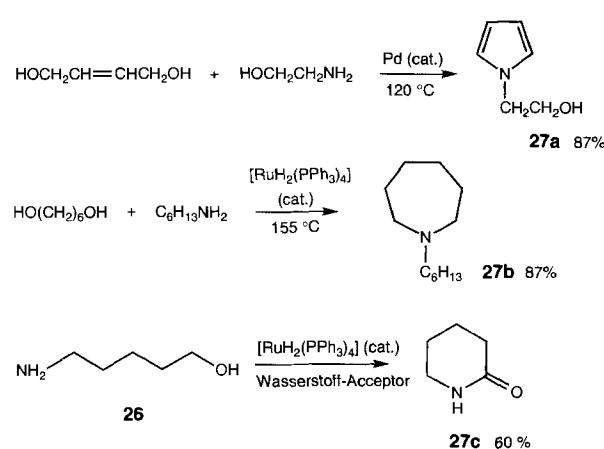
Dieses Prinzip der Aktivierung von Aminen durch oxidative Dehydrierung kann auf die Aktivierung von Alkoholen ausgedehnt werden. Die Insertion von Komplexen niedervalenter Metalle in die O-H-Bindung von Alkoholen und die anschließende β -Eliminierung liefern die Aldehyd-Metallhydrid-Spezies **25** [Gl. (4a)], die mit Nucleophilen reagiert, wodurch Alkohole katalytisch zu unterschiedlichen Produkten umgewandelt werden können. Die $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$ -katalysierte Oxidation von Alkoholen verläuft effizient unter Bildung von Estern und molekularem Wasserstoff [Gl. (4b)]^[112]. Sie kann daher in Zukunft dazu

3. Leber-Flavoenzym-artige Oxidationskatalysatoren

Säugetierleber enthält microsomale FAD-haltige Monooxygenase (EC 1.14.13.8, FADMO), die unterschiedliche Amine oxygeniert^[116]. Die enzymatische Oxygenierung scheint folgendem Katalysezyklus zu folgen^[117]: Oxygenierung von enzymgebundenem, reduziertem Flavin (Enz(FlH₂)) mit molekularem Sauerstoff zu 4a-Hydroperoxyflavin (Enz[4a-Fl(H)OOH]), das Substrate monooxygeniert, wobei 4a-Hydroflavin (Enz[4a-Fl(H)OH]) entsteht. Dehydrierung von Enz[4a-Fl(H)OH] führt zu oxidiertem Flavin (Enz(Fl_{ox}))^[117], das zu Enz(FlH₂) reduziert wird. Der Mechanismus von FADMO ist mit 4a-Hydroperoxyisoalloxazinen (4a-FLOOH) ausführlich untersucht worden und es konnten viele Erkenntnisse gewonnen werden^[118]; allerdings blieb die Rückführung des Katalysators unklar. Wir haben festgestellt, daß 4a-Hydroxy-5-alkylflavine mit Wasserstoffperoxid einfach in 4a-Hydroperoxyflavine überführt werden können. Dieses Ergebnis führte zur Entdeckung einer neuen biomimetischen flavinkatalysierten Oxidation mit Wasserstoffperoxid^[119]. Üblicherweise führt die Reaktion von sekundären Aminen mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Flavin-Katalysatoren wie Flaviniumperchlorat **28** hocheffizient zu Nitronen **29** [Gl. (5)]. Diese biomimetische katalytische Oxidation von se-

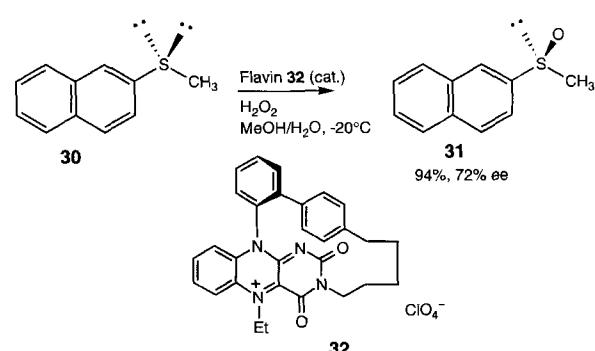


beitragen, Umwelt- und Energieprobleme zu lösen. Das zweite Alkoholmolekül fängt **25** nucleophil ab. Wird ein Amin als Nucleophil eingesetzt, können durch Palladium(0)- oder Ruthenium(II)-katalysierte Aminierungen z. B. die Ringe von heterocyclischen Stickstoffverbindungen wie **27a** und **b** aufgebaut werden^[113, 114]. Die $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$ -katalysierte Reaktion von Amnoalkoholen wie **26** führt unter den gleichen Bedingungen in Gegenwart eines Wasserstoffacceptors wie Benzalacetone zu Lactamen wie **27c**^[115] statt zu Piperidinen.



kundären Aminen entspricht möglicherweise dem Metabolismus von Aminen. Die Anwendung dieser Oxidation führt zu neuen Typen von katalytischen Oxidationen unter Verwendung von organischen Molekülen.

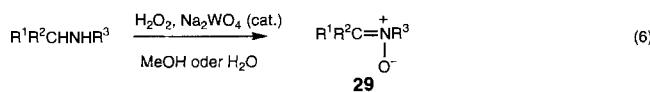
Chirale Flavine sind interessante Katalysatoren für die asymmetrische Oxidation von Sulfiden und anderen Substraten^[120]. Beispielsweise führt die Oxidation von Naphthylsulfid **30** mit dem überkappten Flavin-Katalysator **32** zu **31** mit 72% ee.



3.1. Katalytische Oxidation von sekundären Aminen

Bisher wurde Metallhydroperoxyden (MOOH) wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Sie sollten aber im Vergleich zu Hydroperoxyflavinen (FIOOH) eine ähnliche Reaktivität aufweisen. Deshalb wurde die Reaktivität von Metallhydroperoxyden gegenüber Aminen ausführlich untersucht. MOOH-Verbindungen werden entweder durch Behandeln von Metallen (M) mit Wasserstoffperoxid^[21] oder durch Oxidation von Metallhydriden (MH) mit molekularem Sauerstoff^[22] hergestellt.

Mit dem Ziel, die Funktion von Hydroperoxyflavin (FIOOH) durch Metallhydroperoxide nachzuahmen, wurde die Reaktivität von Metallhydroperoxyden hinsichtlich der Oxidation von sekundären Aminen untersucht. Hydroperoxywolframat, das nach der ersten Methode durch Reaktion von H_2O_2 mit Wolframat gebildet wird, ist ein ausgezeichnetes Reagens^[23]. Diese biomimetische einstufige Synthese von Nitronen aus sekundären Aminen ist außerordentlich nützlich, da die Produkte als Synthese-Zwischenstufen^[24] und Spin-Fallen^[25] sehr wertvoll sind. Nitronen sind ansonsten nur schwer erhältlich. Sie wurden durch HgO -induzierte stöchiometrische Oxidation von nach umständlichen Methoden erhaltenen Hydroxylaminen oder durch Kondensation von Hydroxylaminen mit Aldehyden hergestellt. Behandelt man sekundäre Amine mit drei Moläquivalenten einer 30proz. Wasserstoffperoxidlösung in Gegenwart von 4 Mol-% Natriumwolframat in Methanol oder Wasser unter Stickstoff, erhält man die entsprechenden Nitronen in guter bis mäßiger Ausbeute [Gl. (6); Tabelle 1]^[23]. Normalerweise



kann Methanol als Lösungsmittel eingesetzt werden, cyclische Nitronen können aber nur in Wasser hergestellt werden. 2-Me-

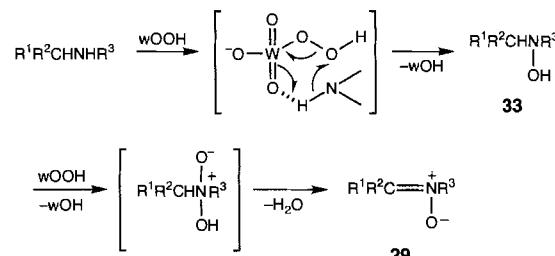
Tabelle 1. Oxidation von sekundären Aminen mit H_2O_2 in Gegenwart von $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ - und SeO_2 -Katalysatoren in MeOH.

Amin	Nitron	Ausbeute [%]	
		Na_2WO_4 (cat.)	SeO_2 (cat.)
		89	80
		85	—
		86	91
		44[a]	73[b]
		42[a]	57[b]
		76[a]	79[b]

[a] Lösungsmittel: Wasser. [b] Lösungsmittel: Aceton.

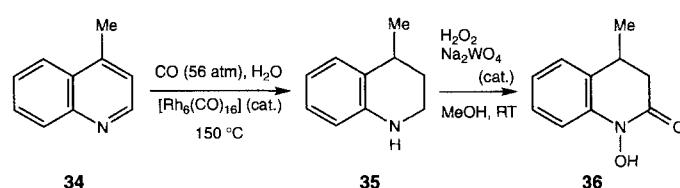
thylpiperidin wurde in das thermodynamisch stabile Nitron in 76 % Ausbeute überführt.

Die Reaktion kann anhand von Schema 4 erklärt werden. Die Oxidation von sekundären Aminen mit Wolframat hydroperoxid (wOOH) ($w = WO_3^-$, WO_4^{2-} oder WO_6^{4-}) führt zu *N*-Hydroxylaminen **33**, die weiter oxidiert und anschließend zu Nitronen **29** dehydratisiert werden^[23].

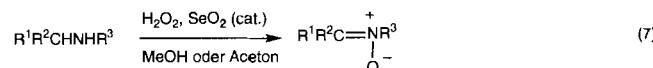


Schema 4. Wolframatkatalysierte Oxidation von sekundären Aminen.

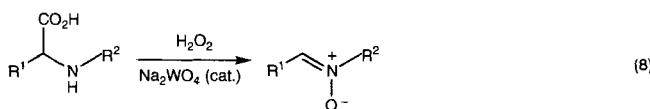
Die wolframatkatalysierte Reaktion kann zur Oxidation unterschiedlicher Substrate verwendet werden. Die Oxidation von Tetrahydrochinolinen ist eine einfache Methode zur Synthese von cyclischen Hydroxamsäuren^[26]. Der Mechanismus lässt sich mit der Bildung von Nitronen, der anschließenden Addition eines dritten Moleküls H_2O_2 unter Bildung von 2-Hydroperoxy-*N*-hydroxylaminen und deren Dehydratisierung zu Hydroxamsäuren erklären. So entsteht aus 4-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin **35** mit H_2O_2 ausschließlich die antibakteriell wirkende Verbindung **36**, das nach Umkristallisation in 83 % Ausbeute erhalten wurde. Das Substrat **35** konnte in 98 % Ausbeute selektiv durch $[Rh_6(CO)_{16}]$ -katalysierte Wassergasreaktion aus **34** erhalten werden^[27].



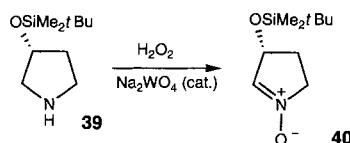
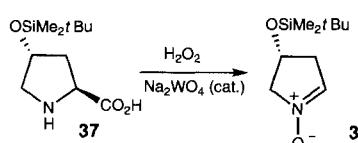
Die Ausbeuten der isolierten cyclischen Nitronen sind manchmal niedrig, weil deren Extraktion aus Wasser schwierig ist. In solchen Fällen ist die selendioxidkatalysierte Oxidation von sekundären Aminen besser geeignet [Gl. (7); Tabelle 1]^[28]. Die Oxidation scheint durch Peroxselenige Säure, $HOSe(O)OOH$, eingeleitet zu werden, die sich von SeO_2 und H_2O_2 ableitet.



In einer wichtigen Variante dieser Nitronsynthese können *N*-Alkyl- α -aminosäuren unter den gleichen Bedingungen schonend und regioselektiv unter Decarboxylierung zu den entsprechenden Nitronen oxidiert werden [Gl. (8)]. So kann (4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-pyrrolin-*N*-oxid **38**, ein nützli-

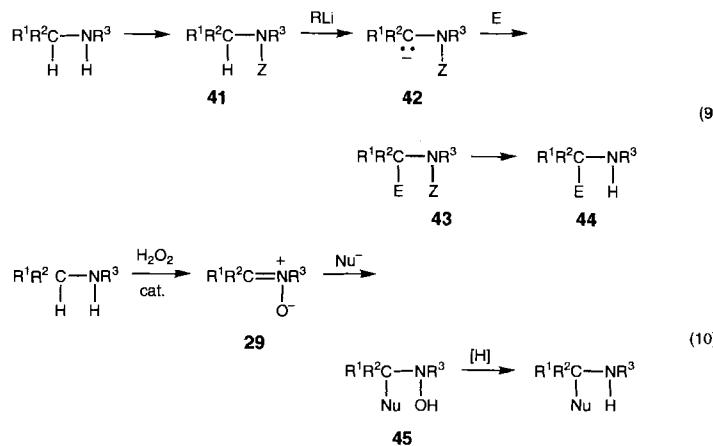


ches Zwischenprodukt in der Synthese von optisch aktiven Pyrrolidinen, einfach durch Behandeln von *trans*-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-L-prolin **37** mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Na₂WO₄ als Katalysator und Tetraethylammoniumchlorid in Dichlormethan hergestellt werden (70%)^[29]. (3*R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-pyrrolin-N-oxid **40**, ein Regioisomer von **38**, erhielt man aus dem Amin **39** durch analoge Oxidation und anschließende chromatographische Trennung in 61% Ausbeute.

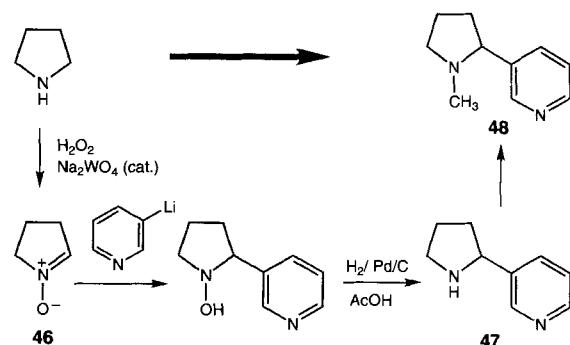


3.2. Substitution in der α -Position sekundärer Amine

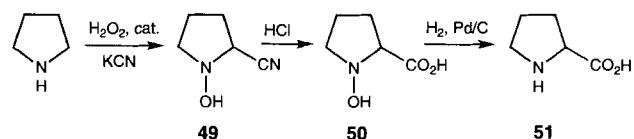
Die in Abschnitt 3.1. beschriebene Oxidation eröffnet effiziente Strategien für organische Synthesen. Die wichtigste Syntheseanwendung dieser Oxidation ist die Substitution in α -Stellung zum Stickstoffatom sekundärer Amine. α -Substituenten wurden bisher mit elektrophilen Reagentien eingeführt. Dazu werden N-geschützte sekundäre Amine **41** mit elektronenziehenden Gruppen (Z) mit Organolithium-Reagentien zu Carb-anionen **42** lithiiert. Umsetzung von **42** mit Elektrophilen (E) und die Entfernung der Schutzgruppe (Z) liefern α -substituierte Amine **44** [Gl. (9)]^[130]. Unsere Reaktion ist eine alternative Methode, Amine in α -Position zum Stickstoffatom zu substituieren. Katalytische Oxidation und anschließende Reaktion der Nitrone **29** mit Nucleophilen (Nu) führen zu *N*-Hydroxylamini-**45**, die katalytisch reduziert werden [Gl. (10)]^[23]. Es können



unterschiedlichste Nucleophile verwendet werden, um Substituenten einzuführen. Zunächst wird die Bildung einer C-C-Bindung in α -Position sekundärer Amine beschrieben. Die Nützlichkeit dieser Reaktion wurde durch die Synthese stickstoffhaltiger biologisch aktiver Verbindungen aus sekundären Aminen bewiesen. So wurde Nicotin **48** über das Nitron **46** aus Pyrrolidin hergestellt^[23].



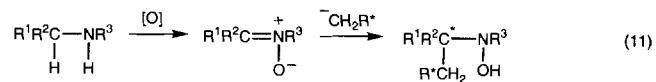
Nucleophile sind nicht auf Organolithium- und Grignard-Reagentien beschränkt. Durch die Addition von Cyanid werden in einer kurzen Synthese *N*-Hydroxyaminosäuren und α -Aminosäuren aus sekundären Aminen erhalten^[31]. So kann *N*-Hydroxyprolin **50**, das mit üblichen Methoden nur in geringer Ausbeute zugänglich ist, leicht in zwei Schritten, ohne das Nitron zu isolieren, aus Pyrrolidin hergestellt werden. Die Ausbeute an **49**



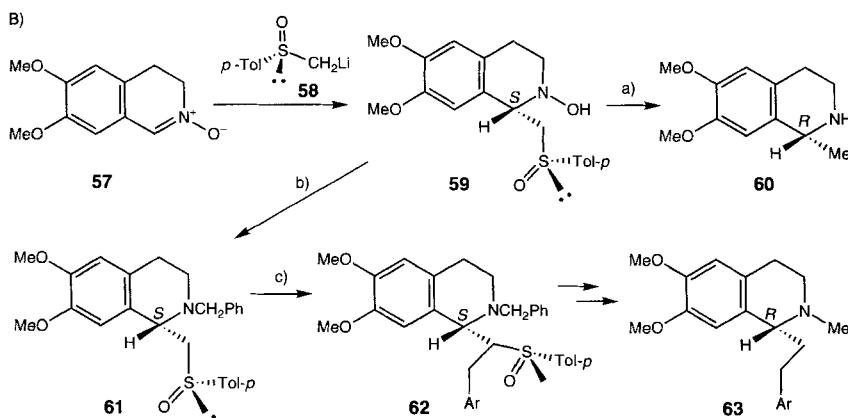
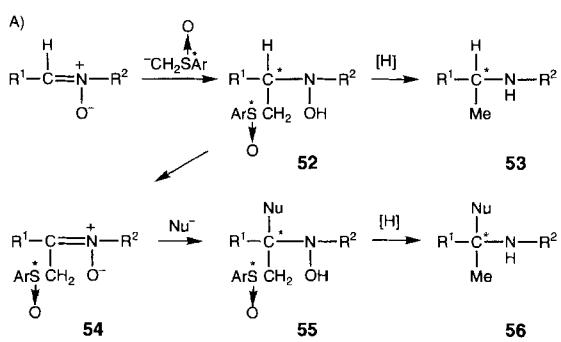
(72 %) liegt wegen der einfachen Extrahierbarkeit des Produkts viel höher als die Ausbeute an isoliertem Nitron (44 %). Hydrolyse von **49** mit verdünnter Salzsäure liefert *N*-Hydroxyprolin **50** in 93 % Ausbeute, das durch katalytische Hydrierung an Pd/C zu Prolin **51** (93 %) reagiert. So können *N*-Hydroxyprolin **50** und Prolin **51** mit preiswerten Reagentien einfach in Folge hergestellt werden. Außerdem können [$1-^{14}\text{C}$]-markierte Aminosäuren, eine wichtige Verbindungsklasse für Markierungsversuche zur Untersuchung von Metabolismen und Biosynthesen, mit markiertem K^{14}CN hergestellt werden^[31, 32].

3.2.1. Asymmetrische Synthese von α -substituierten Aminen und β -Aminosäuren

Die asymmetrische Induktion in α -Stellung von Aminen ist für die Synthese von biogenen Aminen und chiralen Aminliganden von Bedeutung. Um Asymmetriezentren einzuführen, können unterschiedliche optisch aktive Nucleophile eingesetzt werden. Die Reaktion verläuft über die Differenzierung der enantiotopen Seiten von Nitronen [Gl. (11)]. Optisch aktive α -Sulfinylcarbanionen sind besonders attraktive optisch aktive



Nucleophile. Sie können durch asymmetrische katalytische Oxidation von Sulfiden, z. B. mit chiralen Titan-Katalysatoren^[33] oder chiralen Flavinkatalysatoren^[20a], erhalten werden. Die diastereoselektive Addition eines α -Sulfinylcarbanions führt zum optisch aktiven *N*-Hydroxylamin **52**. Durch reduktive Eliminierung der α -Sulfinylgruppe entstehen optisch aktive α -Methylamine **53**. Die Oxidation von **52** führt zu optisch aktiven Nitronen **54**. Durch diastereoselektive Addition von Nucleophilen wird ein asymmetrisch umgebenes quartäres Kohlenstoffatom in α -Position zum Stickstoffatom aufgebaut und man erhält die sekundären Amine **56** (Schema 5 A)^[34]. Einfache Beispiele sind die Synthesen von (*R*)-(+)-Salsolidin **60** und (*R*)-Homolaudanosin **63** (Schema 5 B). Die Reaktion des Nitrons **57**

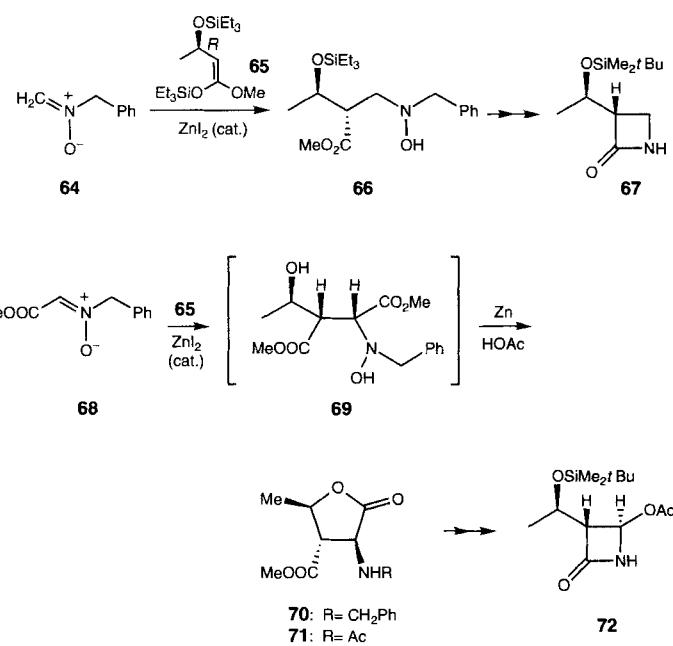


Schema 5. A) Synthese von optisch aktiven α -substituierten Aminen. B) Synthese von (*R*)-(+)-Salsolidin **60** und von (*R*)-Homolaudanosin **63** (*p*-Tol = *p*-Tolyl): a) Raney-Ni; b) PhCH_2Br , Ph_3SnH ; c) LDA, ArCH_2Br , Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃.

mit dem α -Sulfinylcarbanion **58** in Gegenwart von Chinidin in THF bei -78°C ergab reines, kristallines Sulfoxid **59** (68 %), das mit Raney-Ni zu **60** gespalten wurde. Benzylierung von **59** und anschließende Umsetzung mit Triphenylzinnhydrid führte zu *N*-Benzyl- α -(sulfinyl)methylamin **61**, einer Vorstufe von **63**.

Chirale Enolate sind ebenfalls attraktive Nucleophile, da sie durch asymmetrische katalytische Hydrierung von β -Ketoestern mit hoher Enantioselektivität einfach zugänglich sind^[35]. Optisch aktive β -Aminosäuren sind wichtige Zwischenstufen in der Synthese von β -Lactamen und vielen Antagonisten.

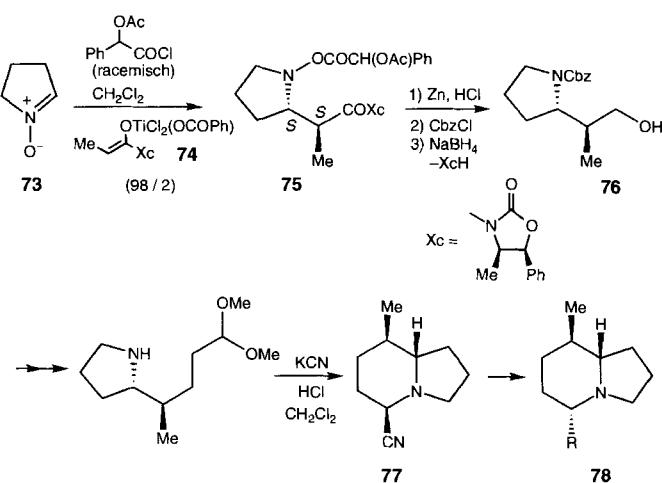
Die Lewis-Säure-katalysierte Reaktion von Nitronen mit einem optisch aktiven Ketensilylacetat **65** ist eine einfache Methode zur Synthese von optisch aktiven *N*-Hydroxy- β -aminoäuren. Typischerweise führt die ZnI_2 -katalysierte Reaktion des Nitrons **64** mit **65** selektiv zur *N*-Hydroxy- β -aminoäure **66** ($>99\% de$), einer Vorstufe des β -Lactams **67**^[36]. Außerdem



entsteht durch ZnI_2 -katalysierte Reaktion des Nitrons **68** mit **65** bei -78°C in CH_2Cl_2 und anschließende Reduktion mit Zink in Essigsäure das β -Aminoesterlacton **70** als einziges Isomer (99.5 % *de*, 60 % Ausbeute).

Katalytische Hydrierung und Acetylierung liefern das Lacton **71** mit hoher Diastereoselektivität. Durch Folgereaktionen lässt sich die Schlüsselzwischenstufe **72** der Synthese von Carbapenemen^[37] herstellen.

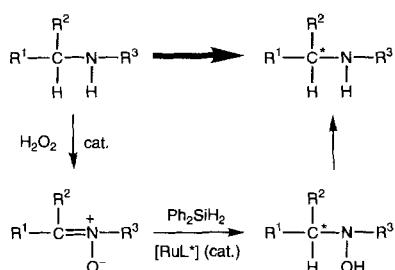
Um die Reaktivität der Nitrongruppe zu erhöhen, setzten wir Oxyiminium-Ionen ein. Wenn Oxyiminium-Ionen aus Nitronen mit Säurechloriden gebildet werden können, kann man so α -substituierte Amino-Verbindungen einfach erhalten. Behandelt man das Nitron **73** bei -78°C mit racemischem 2-Acetoxy-2-phenylacetylchlorid und lässt das erhaltene Oxyiminium-Ion mit dem chiralen Titanenolat **74** reagieren, erhält man in hoher Selektivität das *anti*-Iso-



mer **75**^[38]. Diese Verbindung kann in die bekannte Vorstufe **77** von Indolizinalkaloiden **78** überführt werden (Cbz = Benzylxycarbonyl). Bei **78** handelt es sich um Hautalkaloide des neotropischen Pfeilgiftfrosches, die den Acetylcholinreceptor hemmen.

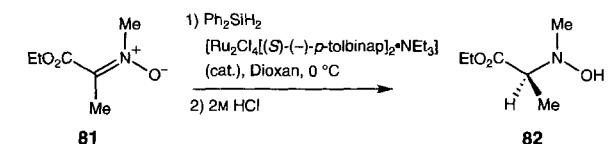
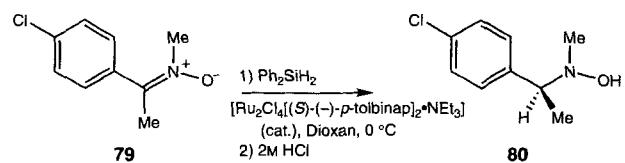
3.2.2. Katalytische asymmetrische Synthese von *N*-Hydroxylaminen

Die katalytische asymmetrische Addition von Nucleophilen an Nitronen ist die interessanteste Methode zur Synthese von optisch aktiven *N*-Hydroxylaminen mit einem Asymmetriezentrum in α -Stellung zum Stickstoffatom. Diese Verbindungen sind wegen ihrer biologischen Aktivität und als Vorstufen von chiralen Liganden für asymmetrische Synthesen von Bedeutung. Die katalytische asymmetrische Hydrosilylierung von Nitronen ist hohoeffizient. Die katalytische Oxidation sekundärer Amine und die anschließende asymmetrische Hydrosilylierung der erhaltenen Nitrone eröffnet eine allgemeine und leistungsfähige Strategie für die Synthese von optisch aktiven *N*-Hydroxylaminen aus sekundären Aminen (Schema 6). Die optisch aktiven sekundären Amine sind durch katalytische Hydrierung zugänglich.



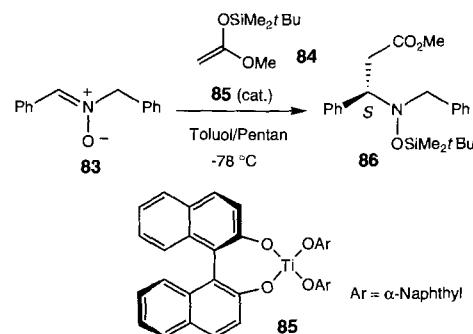
Schema 6. Zweistufige asymmetrische Synthese von *N*-Hydroxylaminen.

Die Hydrosilylierung von (*E*)-*N*-[1-(4'-Chlorphenyl)ethyliden]-methylamin-*N*-oxid **79**, das durch katalytische Oxidation aus *N*-[1-(4'-Chlorphenyl)ethyl]methylamin erhalten wurde, mit Diphenylsilan in Gegenwart von $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{S})-(-)-\text{p-tolbinap}]_2 \cdot \text{NEt}_3$ (*p*-tolbinap = 1,1'-Binaphthalin-2,2'-diylbis(di-*p*-tolylphosphan) in Dioxan bei 0 °C führte zum (–)-Hydroxylamin **80** mit 85 % ee^[39]. Darüber hinaus wurde *N*-Hydroxymethylalaninethylester **82**, ein Antimetabolit der α -Amino-



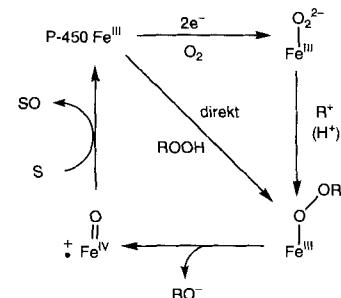
säure, effizient hergestellt. Die asymmetrische Hydrosilylierung von **81** unter ähnlichen Bedingungen führte nach anschließender Hydrolyse zur *N*-Hydroxylaminosäure **82** mit 89 % ee.

Die asymmetrische Synthese von *N*-Hydroxylaminosäuren gelingt durch Behandeln von Nitronen mit achiralen Ketensilylacetalen in Gegenwart von chiralen Lewis-Säure-Katalysatoren^[40]. So erhält man das *N*-Hydroxylaminosäurederivat **86** aus **83** und **84** mit dem Titankomplex-Katalysator **85** in 95 % Ausbeute mit 62 % ee.



4. Cytochrom-P-450-artige Oxidationskatalysatoren

Cytochrom P-450 (2) hat zwei Hauptfunktionen. Zum einen aktiviert es molekularen Sauerstoff durch Eisen-Porphyrin unter Bildung von Oxoeisen(IV)porphyrin, zum anderen überträgt es Sauerstoffatome auf Substrate^[41]. Die Porphyrineinheit ermöglicht die Bildung einer Hydroperoxyeisen(III)-Spezies, die zu einer Oxoeisen(IV)-Spezies gespalten wird (Schema 7). Allerdings wird zur Oxidation von organischen Verbindungen oft ein direktes Verfahren eingesetzt, da die Hydroperoxyeisen(III)- und damit auch die Oxoeisen(IV)-Verbindung leicht mit Sauerstoffdonoren wie Iodosylbenzol gebildet werden können^[42]. Mit diesem direkten Verfahren gelingt auch die Herstellung von Oxometallkomplexen ohne Porphyrinliganden. Unterschiedliche Katalysatorsysteme, wie solche mit Salenliganden^[43, 44] (Salen = Bis(salicylidien)ethyleniamin) und Organometallocide^[45, 46], sind untersucht worden und wirken sehr effizient.



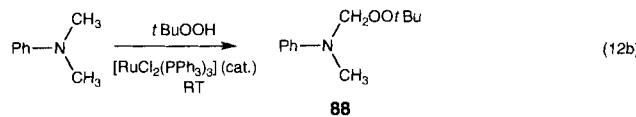
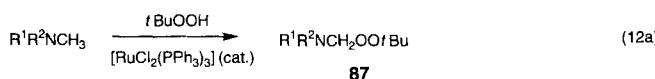
Schema 7. Oxidation mit Cytochrom P-450. S = Substrat.

Unsere Methode zur Bildung von Oxometallkomplexen, die der Oxoeisen(IV)-Spezies von Cytochrom P-450 entsprechen können, ist die Oxidation von Komplexen mit niedervalentem Ruthenium, in der Hoffnung, $\text{L}_2\text{Ru}=\text{O}$ -Verbindungen zu erhalten. Ein wichtiger Aspekt, auf den wir uns am Anfang dieses Übersichtsartikels konzentriert haben, ist die Bildung von Oxo-rutheniumspezies mit Ruthenium in mittlerer Wertigkeit aus Verbindungen mit niedervalentem statt aus solchen mit höherwertigem Ruthenium.

4.1. Rutheniumkatalysierte Oxidation von tertiären Aminen

4.1.1. Oxidation mit *tert*-Butylhydroperoxid

Die oxidative N-Demethylierung von Aminen ist eine der bedeutenden Cytochrom-P-450-spezifischen Reaktionen^[41]. Über mehrere Modellreaktionen mit Eisen-Porphyrinen wurde berichtet^[47]. Wir haben ein neues Oxidationsverhalten von Cytochrom P-450 bei tertiären Aminen ohne Verwendung von Porphyrinen festgestellt. So führt die rutheniumkatalysierte Oxidation von tertiären Aminen mit *tert*-Butylhydroperoxid mit hoher Effizienz zu den entsprechenden α -(*tert*-Butyldioxy)-dialkylaminen **87** [Gl. (12a)]^[48]. Diese Reaktion steht im Ge-



gensatz zur üblichen katalytischen Oxidation von tertiären Aminen mit Peroxiden zu *N*-Oxiden^[49]. In einem typischen Beispiel wird eine Lösung von *t*BuOOH (2.1 Äquiv.) in wasserfreiem Benzol bei Raumtemperatur (RT) tropfenweise zu einem Gemisch aus *N,N*-Dimethylanilin und $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (3 Mol-%) in Benzol gegeben. Dabei entsteht *N*-(*tert*-Butyldioxymethyl)-*N*-methylanilin **88**, das in 93 % Ausbeute isoliert wurde [Gl. (12b)]. Benzylische und allylische Positionen und C-C-Doppelbindungen sind unter den Oxidationsbedingungen stabil.

Um Einblicke in den Mechanismus der Oxidation zu gewinnen, wurden die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der Oxidation von fünf substituierten *N,N*-Dimethylanilinen ($\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$, X = *p*-MeO, *p*-Me, H, *p*-Cl, *m*-Cl) mit *t*BuOOH in Benzol bestimmt^[48]. Die Werte korrelierten gut ($r = 0.974$) mit den Hammett- σ -Parametern. Der ρ -Wert beträgt -0.84 (Tabelle 2) und deutet damit auf ein kationisches Intermediat

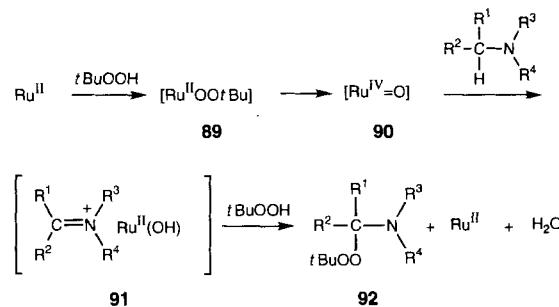
Tabelle 2. Kinetische und Isotopeneffekte der katalytischen Oxidation von *N,N*-Dimethylanilinen.

Katalysator	Oxidations- mittel	ρ	$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ [a]	$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ [b]	Lit.
Cytochrom P-450		—	0.74	1.6–3.1	[50, 51]
$[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$	<i>t</i> BuOOH	—	0.84	3.53	[48]
$\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	H_2O_2	—	3.26	3.47	[58]

[a] Intramolekular. [b] Intermolekular.

im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt hin. Der intramolekulare Isotopeneffekt ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$) der rutheniumkatalysierten Oxidation von *N*-Methyl-*N*-(trideuteriometyl)anilin beträgt 3.53. Der intermolekulare Isotopeneffekt der Oxidation von *N,N*-Dimethylanilin beträgt nach NMR-spektroskopischer Analyse der demethylierten Produkte aus der Konkurrenzreaktion von *N,N*-Dimethylanilin und *N,N*-Bis(trideuteriometyl)anilin 1.64.

Die gemessenen intra- und intermolekularen Isotopeneffekte (3.53 und 1.64) sind größer als die Werte für N-Demethylierungen mit Cytochrom P-450 (1.6–3.1^[50] bzw. 1.0–1.1^[51]). Daraus läßt sich schließen, daß der C-H-Bindungsbruch in diesen Oxidationen über radikalische Zwischenstufen verläuft. Die Reaktion kann unter Annahme des in Schema 8 aufgeführten Mechanismus erklärt werden, der dem mit Cytochrom P-450

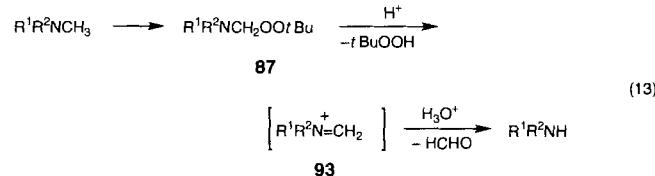


Schema 8. Reaktionsmechanismus der rutheniumkatalysierten Oxidation von tertiären Aminen mit *t*BuOOH.

ähnelt^[51, 52]. Ein Ruthenium(II)-Komplex reagiert mit *t*BuOOH zu einer Oxoruthenium(IV)-Spezies^[53]. Die Reaktion des Ru^{II}-Komplexes mit *t*BuOOH könnte zu Ru^{IV}OO⁺*t*Bu **89** führen, das unter Spaltung der O-O-Bindung den Ru^{IV}=O-Komplex **90** liefert. Elektronenübertragung und anschließende Protonenübertragung führen zum Iminium-Komplex **91**. Der nucleophile Angriff von *t*BuOOH an **91** ergibt das Produkt **92**, Wasser und die Ru^{II}-Spezies. Damit schließt sich der Katalyzyzyklus^[48].

4.1.2. Selektive N-Demethylierung von tertiären Methylaminen

Die N-Demethylierung von tertiären Aminen ist eine typische Cytochrom-P-450-katalysierte Reaktion. Die selektive N-Demethylierung von tertiären Aminen wird durch die vorstehend beschriebene rutheniumkatalysierte Oxidation mit anschließender Hydrolyse des α -*tert*-Butyldioxymethylamins **87** unter Bildung des Iminium-Intermediats **93** mit wäßriger Salzsäure durchgeführt^[48]. Dies ist die erste synthetisch durchführbare Methode zur N-Demethylierung von tertiären Methylaminen, wenngleich bereits über mehrere katalytische und stöchiometrische Reaktionen berichtet wurde^[47]. Die katalytische Oxidation von *N*-Ethyl-*N*-methylanilin mit anschließender Hydrolyse mit 2 M HCl führt zu *N*-Ethylanilin. Die Methylgruppe wird in Gegenwart unterschiedlicher Alkylgruppen chemoselektiv entfernt. Die Reaktion scheint aus Protonierung, Abspaltung von *tert*-Butylhydroperoxid und Hydrolyse des Iminium-Ions unter Bildung des sekundären Amins und von Formaldehyd zu bestehen [Gl. (13)].

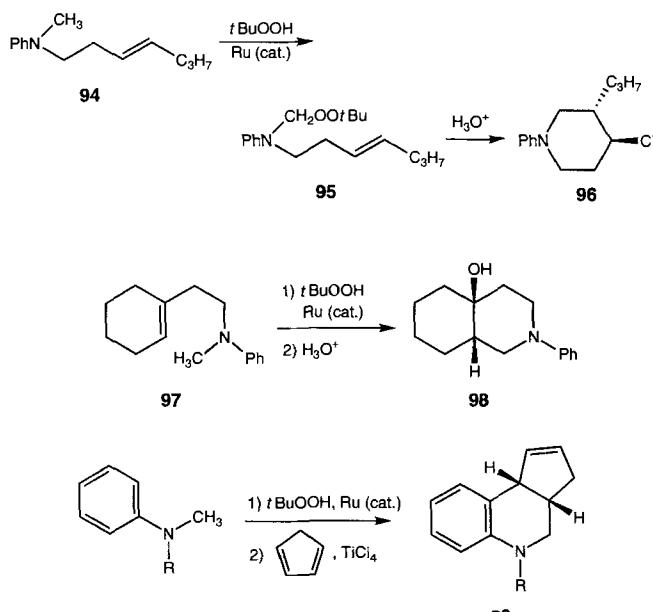


4.1.3. Biomimetische Synthese von Piperidinen

Die vorliegende Reaktion liefert über eine Olefin-Iminium-Ionen-Cyclisierung ausgehend von *N*-Methylhomoallylaminen eine neue, biomimetische Methode zur Synthese des Piperidingerüsts^[54]. Die rutheniumkatalysierte Oxidation von *N*-Methyl-*N*-(3-heptenyl)anilin **94** führt zum Peroxid **95** (87%), das mit 2 M HCl bei Raumtemperatur zu *trans*-4-Chlor-1-phenyl-3-propylpiperidin **96** (77%) hydrolysiert wird^[48]. Homoallylamine können einfach durch palladiumkatalysierte Carbonylierung von Allylaminen^[55] oder durch Carboaminierung von Allylestern^[56] und anschließende LiAlH₄-Reduktion der erhaltenen Amide hergestellt werden.

Reaktionen mit cyclischen Aminen führen zu *cis*-anellierte bicyclischen Aminen. Man erhält so durch Umsetzung des entsprechenden Peroxids von *N*-2-(1-Cyclohexenyl)ethyl-*N*-methylanilin **97** mit wässriger CF₃CO₂H-Lösung selektiv *cis*-4- α -Hydroxy-2-phenyldecahydroisoquinolin **98** in 85% Ausbeute.

Die intermolekulare Reaktion der Iminium-Ionen mit Olefinen oder Dienen liefert eine einfache Methode für die Synthese von Chinolinen. So ist **99** hocheffizient durch rutheniumkataly-

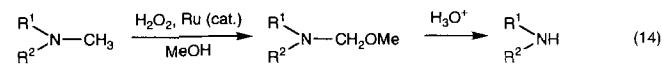


sierte Oxidation von *N*-Methyl-*N*-alkylanilinen mit *t*BuOOH und anschließende Reaktion mit Cyclopentadien in Gegenwart von Titanetrachlorid erhältlich^[57]. Diese biomimetischen Reaktionen sind eine zweite Methode, um einen Substituenten in der α -Position von Aminen mit Nucleophilen einzuführen [siehe Gl. (10)].

4.1.4. Oxidation von tertären *N*-Methylaminen mit Wasserstoffperoxid

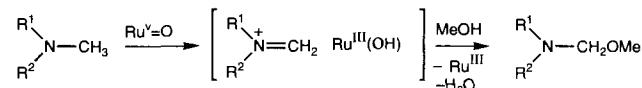
Nach Schema 8 ist zu erwarten, daß die Oxorutheniumverbindung **90** auch mit anderen Oxidationsmitteln hergestellt werden kann und daß das Iminium-Zwischenprodukt **91** auch mit anderen Nucleophilen abgefangen werden kann. Tatsächlich ist ein Katalysesystem entwickelt worden, das auf diese Weise rea-

giert. Die rutheniumkatalysierte Oxidation von tertären Methylaminen mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Methanol führt zu den entsprechenden α -Methoxymethylaminen in hoher Ausbeute [Gl. (14)]^[58]. Die Reaktion ist eine leistungs-



fähige Methode zur selektiven N-Demethylierung von tertären Methylaminen und zum Aufbau des Chinolingerüsts aus tertären Methylaminen. Beispielsweise kann *p*-MeOC₆H₄NMe₂ mit 30proz. H₂O₂-Lösung in Methanol in Gegenwart von 5 Mol-% RuCl₃·*n*H₂O bei Raumtemperatur zu *p*-MeOC₆H₄N(Me)CH₂OMe in 87% Ausbeute umgesetzt werden.

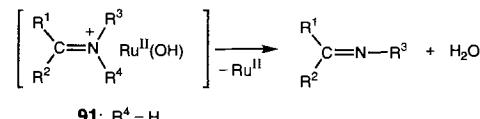
In Anbetracht der in Tabelle 2 aufgeführten kinetischen Daten und Isotopeneffekte kann diese Reaktion anhand des Cytochrome-P-450-Mechanismus erklärt werden. Der Ruthenium(II)-Komplex reagiert mit H₂O₂ zu einer Oxoruthenium-Spezies, die durch Elektronenübertragung und anschließende Protonenübertragung den Iminium-Komplex gibt. Durch nucleophilen Angriff von Methanol erhält man das methoxilierte Amin (Schema 9).



Schema 9. Rutheniumkatalysierte Oxidation von *N*-Methylaminen.

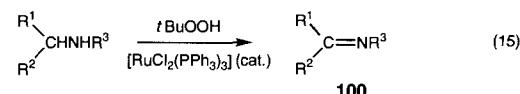
4.2. Oxidation von sekundären Aminen

Der Mechanismus der rutheniumkatalysierten Oxidation von tertären Aminen mit *t*BuOOH kann nach Schema 8 erklärt werden. Sekundäre Amine sollten unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu Iminen oxidiert werden. Die Elektronenübertragung vom sekundären Amin zur Oxoruthenium(IV)-Spezies führt über den Iminium-Komplex **91** (R⁴ = H), der unter Bildung des Imins und der Ru^{II}-Spezies sowie von Wasser zerfällt, womit der Katalysecyclus geschlossen wird (Schema 10). Se-



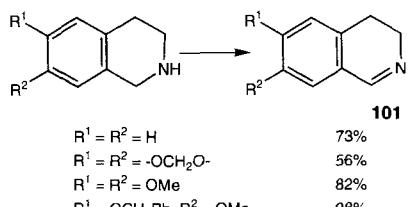
Schema 10. Reaktionsmechanismus der katalytischen Oxidation von sekundären Aminen zu Iminen.

kundäre Amine können tatsächlich mit dem gleichen Katalysesystem problemlos zu den entsprechenden Iminen **100** umgesetzt werden [Gl. (15)]^[59]. Dies ist die erste katalytische



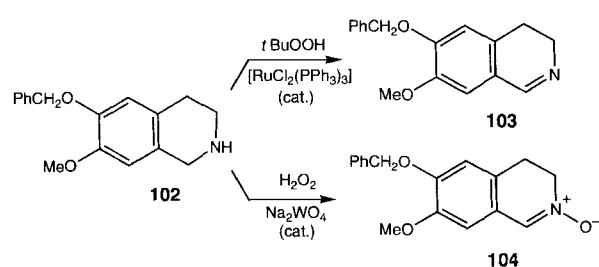
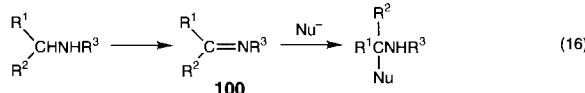
R ¹ = Ph, R ² = H, R ³ = CH ₂ Ph	80%
R ¹ = Ph, R ² = H, R ³ = Ph	85%
R ¹ = PhCH = CH, R ² = H, R ³ = <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	80%

Oxidation von sekundären Aminen zu Iminen. Setzt man sekundäre Amine bei Raumtemperatur in Gegenwart von 2 Mol-% $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ -Katalysator mit zwei Äquivalenten $t\text{BuOOH}$ in Benzol um, erhält man die entsprechenden Imine in hohen Ausbeuten. Diese Reaktion ist besonders zur Herstellung von 1-Azadienen und 3,4-Dihydroisochinolinen **101** als wichtigen Vor-



stufen von Isochinolinalkaloiden nützlich. Über weitere, ähnliche Katalysatorsysteme wie $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]/\text{PhIO}$ ^[60], [Schiff-Base- Co] $/t\text{BuOOH}$ ^[61] sowie $[\text{Pr}_4\text{NRuO}_4]$ ^[62] $/N$ -Methylmorpholin-N-oxid^[63] wurde berichtet.

Die katalytische Oxidation von sekundären Aminen ist die dritte Methode zur nucleophilen α -Substitution von Aminen. Die Oxidation führt dabei zu Iminen, die mit unterschiedlichen Nucleophilen reagieren [Gl. (16)]. Die asymmetrische katalyti-

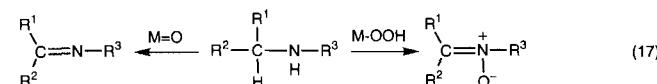


sche Addition von Nucleophilen an Imine ist ebenfalls untersucht worden^[64].

Wie wir gezeigt haben, entstehen durch Oxidationen, die den durch Flavoenzyme katalysierten ähneln, aus sekundären Aminen Nitron. Sekundäre Amine können also abhängig vom eingesetzten Katalysator entweder zu Iminen oder zu Nitronen umgesetzt werden. So liefert die rutheniumkatalysierte Oxidation des Amins **102** das Imin **103** in 93% Ausbeute^[59]. Dagegen erhält man durch die wolframatkatalysierte Oxidation des Amins **102** mit Wasserstoffperoxid das Nitron **104** in 86% Ausbeute^[23]. Wir können damit aus sekundären Aminen entweder Imine oder Nitronen herstellen, indem wir einfach den Katalysator wechseln.

Betrachten wir nun die katalytisch aktiven Spezies. Ob Nitrone oder Imine gebildet werden, hängt vom Oxidationsmittel ab. Die Oxidation von sekundären Aminen mit Hydroperoxytm-Komplexen (MOOH) liefert Nitrone, während durch

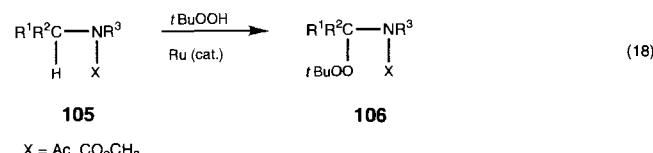
Oxidation mit Oxometall-Komplexen ($\text{M}=\text{O}$) Imine entstehen. Dies ist ein erster Beweis für die unterschiedlichen Reaktivitäten von MOOH- und $\text{M}=\text{O}$ -Verbindungen [Gl. (17)]. Durch Be-



stimmung der Oxidationsprodukte eines sekundären Amins kann somit zwischen der aktiven Spezies, sei es ein Metallhydroperoxid (MOOH) oder eine Oxometallspezies ($\text{M}=\text{O}$), unterschieden werden.

4.3. Oxidation von Amiden

Cytochrom-P-450-Enzyme katalysieren die spezifische Oxygenierung von Amiden^[50a, 65]; hinsichtlich einer Anwendung ist diese Reaktion allerdings auf einen elektrochemischen Prozeß beschränkt^[66]. Die rutheniumkatalysierte Oxidation von Amiden und Lactamen **105** mit $t\text{BuOOH}$ führt unter milden Bedingungen mit hoher Effizienz zu den *tert*-Butyldioxoamiden **106** [Gl. (18)] (Tabelle 3)^[67]. Die so erhaltenen *tert*-Butyldioxo-



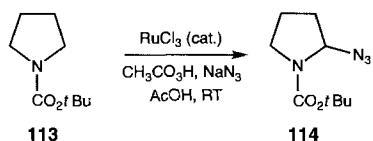
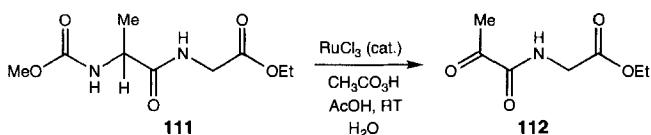
amide von Isochinolinen **108** und Indolen **109** sind wichtige Synthese-Zwischenstufen. Die Oxidation von γ -substituierten γ -Lactamen führt zu γ -(*tert*-Butyldioxy)lactamen **110**. Durch Oxidation von ω -substituierten Lactamen wie δ -Valerolactam entsteht das entsprechende cyclische Imid (isoliert in 80% Ausbeute).

Tabelle 3. Rutheniumkatalysierte Oxidation von Amiden und einem γ -Lactam.

Substrat	Produkt	Ausb. [%]
		60
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{OMe}$	$\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{Ph}; \text{R}^2 = \text{OMe}; \text{R}^3 = \text{Me}$	91
$\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{Ph}; \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{OMe}$	$\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{Ph}; \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{OMe}$	98
$\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{Ph}; \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{OMe}$	$\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{Ph}; \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{OMe}$	97
		92
		80

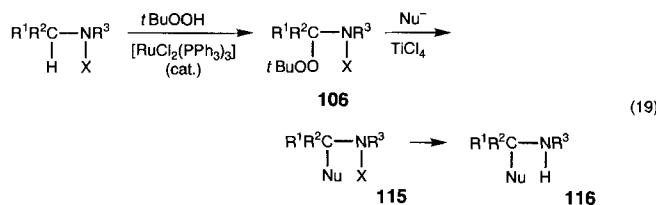
Die Anwendung dieses Katalysesystems zur Oxidation von Arzneimitteln, Peptiden und anderen Verbindungen ist eine leistungsfähige Methode zur Untersuchung von Metabolismen. So liefert die rutheniumkatalysierte Oxidation von *N*-Methoxycarbonylalanylglycinethylester **111** an einer C-H-Bindung mit Peressigsäure und die Hydrolyse des Oxidationsproduktes *N*-Pyruvylglycinethylester **112** in 48 % Ausbeute^[68].

Besonders wichtig ist, daß das durch Oxidation von Amiden gebildete intermediaire Iminium-Ion auch durch Nucleophile wie N_3^- abgefangen werden kann. Beispielsweise wurde *N*-*tert*-Butyloxycarbonylpyrrolidin **113** mit Peressigsäure in Essigsäure in Gegenwart von Natriumazid rutheniumkatalysiert zu α -Azido-*N*-*tert*-butoxycarbonylpyrrolidin **114** in 57 % Ausbeute oxidiert^[69].

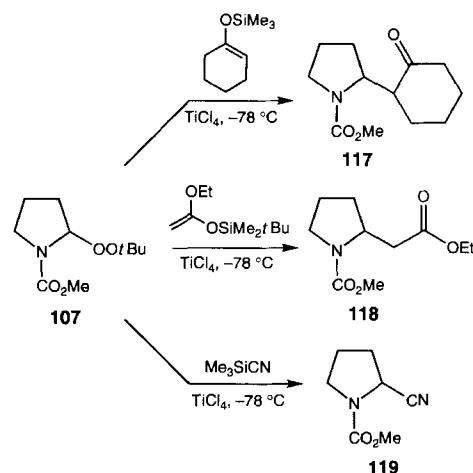


4.3.1. Substitution in der α -Position von Amiden

tert-Butyldioxyamide **106** können mit unterschiedlichen Nucleophilen zu α -substituierten Amiden **115** reagieren. Dies ist die vierte Methode, um aus Aminen die entsprechenden α -substituierten Amine herzustellen^[70]. Dabei führt die katalytische Oxidation von N-geschützten Aminen mit *t*BuOOH zu den α -*tert*-Butyldioxyamiden **106**, die mit Nucleophilen zu den α -substituierten Amiden **115** umgesetzt werden. Durch Hydrolyse der Amide erhält man die α -substituierten Amine **116** [Gl. (19)].



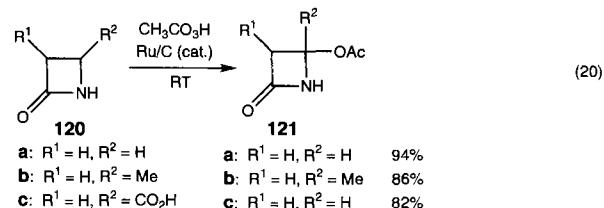
Die wichtigste Reaktion von α -*tert*-Butyldioxyamiden ist die Knüpfung einer C-C-Bindung in α -Stellung von Aminen. Ein typisches Beispiel ist die Umsetzung von Pyrrolidinen zu den α -substituierten Derivaten. Titan(iv)-katalysierte Reaktionen von α -*tert*-Butyldioxypyrrolidin **107** mit einem Silylenoether, einem Ketensilylacetal sowie Trimethylsilylcyanid führen zum Oxoamid **117** (81 %), zum β -Aminoester **118** (55 %) bzw. zum α -Cyanamid **119** (77 %). Diese Reaktionen zeigen deutlich die Leistungsfähigkeit der beschriebenen Oxidationsreaktion für die Herstellung von unterschiedlichen Synthese-Schlüsselbausteinen.



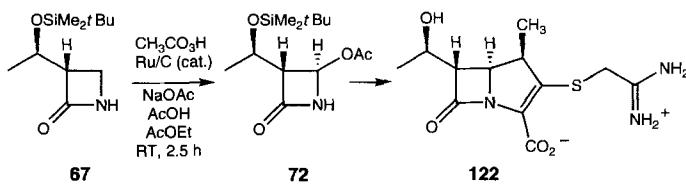
4.4. Oxidation von β -Lactamen

4.4.1. Oxidation mit Peressigsäure

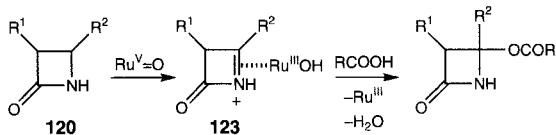
Eine der interessantesten Oxidationen von Amiden ist die katalytische Oxidation von β -Lactamen. Sie erfordert wegen der höheren Spannung des viergliedrigen Acyliminium-Zwischenproduktes besondere Reaktionsbedingungen. Eine direkte β -Acetoxylierung von β -Lactamen kann durch rutheniumkatalysierte Oxidation mit Peressigsäure in Essigsäure erreicht werden. So erhält man durch rutheniumkatalysierte Oxidation von 2-Azetidinonen **120** mit $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ in Essigsäure in Gegenwart von Natriumacetat bei Raumtemperatur 4-Acetoxy-2-azetidinone **121** [Gl. (20)]^[67]. (1'R, 3S)-3-[1'-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]azetidin-2-on **67** kann mit sehr hoher Diastereoselektivität (99 % *de*, 99 % Ausbeute) in das 4-Acetoxyazetidinon **72** überführt werden. **72** ist ein Schlüsselbaustein für die Synthese der wichtigen Antibiotika Thienamycin und Carbapeneme **122**^[71].



tert-Butyldioxyamidine **67** kann mit sehr hoher Diastereoselektivität (99 % *de*, 99 % Ausbeute) in das 4-Acetoxyazetidinon **72** überführt werden. **72** ist ein Schlüsselbaustein für die Synthese der wichtigen Antibiotika Thienamycin und Carbapeneme **122**^[71].

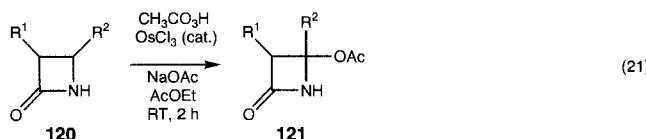


Die Oxidation kann mit einem Cytochrom-P-450-artigen Mechanismus erklärt werden (Schema 11). Allerdings können bei der Oxidation von β -Lactamen mit $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ reaktivere Oxo-ruthenium(iv)-Spezies gebildet werden. Der nucleophile Angriff

Schema 11. Rutheniumkatalysierte Oxidation von β -Lactamen.

von Essigsäure überwiegt wegen ihrer im Vergleich zu $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ größeren Nucleophilie. Die Bildung eines viergliedrigen Acyliminium-Ions **123** ist durch die ausschließliche Bildung des entsprechenden Dichloracetats bei der Oxidation von **120** in einem 1:1-Gemisch aus $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ und $\text{Cl}_2\text{CHCO}_2\text{H}$ bewiesen worden.

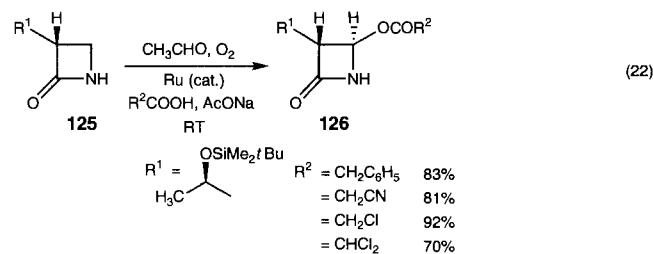
Die osmiumkatalysierte Oxidation von β -Lactamen mit Peressigsäure verläuft effizient und führt zu 4-Acetoxyazetidinon in ausgezeichneter Ausbeute [Gl. (21)]^[72]. Dies ist das erste Bei-



spiel für eine osmiumkatalysierte Oxidation von C-H-Bindungen. Osmiumkatalysierte Oxidationen unter vicinaler Hydroxylierung und vicinaler Oxyaminierung von Alkenen sind dagegen bekannt^[73]. Die Oxidation von **120a** ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$) und **67** in Gegenwart eines OsCl_3 -Katalysators und wasserfreiem Natriumacetat in Essigsäureethylester bei Raumtemperatur ergibt **121a** bzw. **72** in 78 % bzw. 92 % Ausbeute^[72]. Geeignete Oxidationsmittel zur Oxidation von **67** sind $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ (92 %), *meta*-Chlorperbenzoësäure (*m*CPBA; 73 %), Methylethylketonperoxid (70 %), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (70 %) und PhIO (67 %). Diese Oxidation unterscheidet sich von der OsO_4 -katalysierten Oxidation. Man kann sie erklären, wenn man eine Oxoosmium(v)-Spezies $\text{L}_n\text{Os}=\text{O}$ **124** als Zwischenstufe annimmt; diese scheint eine ähnliche Funktion wie die Oxo Rutheniumspezies **90** zu haben. Cobaltkomplexe wie $[\text{CoCl}_2]$, $[\text{Co}(\text{OAc})_2]$ und $[\text{Co}(\text{acac})_2]$ ($\text{acac} = \text{Acetylacetonato}$) können ebenfalls als Katalysatoren verwendet werden.

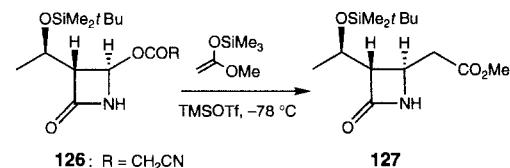
4.4.2. Oxidation mit molekularem Sauerstoff

Für die rutheniumkatalysierte Oxidation von β -Lactamen werden Peroxide, wie Peressigsäure und Methylethylketonperoxid, benötigt. Allerdings sind diese Peroxide nicht immer zugänglich und sind manchmal mit unerwünschten Verbindungen verunreinigt. Deshalb haben wir die katalytische In-situ-Bildung von Peroxiden aus Aldehyden und molekularem Sauerstoff untersucht. Es ist allgemein bekannt, daß man Peressigsäure durch Umsetzung von Acetaldehyd mit molekularem Sauerstoff in Gegenwart von Katalysatoren wie Cobalsalzen herstellen kann^[74]. Nach unseren Ergebnissen kann die rutheniumkatalysierte Oxidation von β -Lactamen mit molekularem Sauerstoff in Gegenwart von Acetaldehyd, einer Säure und Natriumacetat sehr effizient durchgeführt werden [Gl. (22)]^[75]. So wurden 4-Acetoxy- und 4-Cyanacetoxy- β -lactame **126** ($\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CN}$) in 91 % bzw. 81 % Ausbeute erhalten. Die Oxo-



ruthenium(v)-Verbindung **90** scheint die aktive Spezies dieser Oxidation zu sein (Schema 12). Die Reaktion von Ruthenium mit Peressigsäure oder Acetaldehyd und molekularem Sauerstoff führt zu **90**, das das H-Atom an C4 von β -Lactamen abstrahiert und anschließend nach Elektronenübertragung das Acyliminium-Ion **123** ergibt. Dieses reagiert nucleophil mit einer Säure zu 4-Acetoxyazetidinonen.

Die Trimethylsilyltriflat(TMSOTf)-katalysierte Reaktion von 4-Cyanacetoxy- β -lactam **126** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{CN}$) mit Ketensilyl-acetal liefert stereoselektiv das 4-Methoxycarbonylmethyl- β -lactam **127** (92 %).



4.5. Oxidation von Kohlenwasserstoffen

In Anbetracht der ökonomischen und ökologischen Verwendung von nachwachsenden Rohstoffen ist die selektive Oxidation von Kohlenwasserstoffen ein großer Herausforderung. Die direkte Oxidation von nichtaktivierten Kohlenwasserstoffen ist eine der typischen und bedeutenden Reaktionen von Cytochrome P-450^[76]. Deshalb sind Modellmonooxygenasen auf der Grundlage von Cytochrome P-450 sorgfältig untersucht worden^[41b], 77-80]. Seit der Verwendung von (Tetraphenylporphyrinato)eisen(III)-chlorid/PhIO zur direkten Oxidation von Alkanen^[42a] sind viele ähnliche Metallocporphyrin-Oxidationssysteme mit unterschiedlichen Donoren von aktivem Sauerstoff, wie Iodosylbenzo^[81], Hypochlorite und Chloride^[82], H_2O_2 ^[83], KHSO_5 ^[84], Alkylperoxide und Persäuren^[85] sowie Amin-N-oxide^[86], untersucht worden. Eine alternative Methode ist die metallocporphyrinkatalysierte Oxidation mit molekularem Sauerstoff in Verbindung mit Reduktionsmitteln, wie molekularem Wasserstoff^[87], Natriumascorbat^[88] und Zinkpulver^[89] (Tabelle 4).

Metallocporphyrine wurden zur regioselektiven und/oder asymmetrischen Oxidation von Kohlenwasserstoffen verwendet, wobei ihre einzigartigen Struktureigenschaften genutzt wurden. So kann die Oxidation an entfernter Stelle (remote oxidation) von Steroiden mit synthetischen Porphyrinen durchgeführt werden, die kovalent an die Steroidsubstrate gebunden

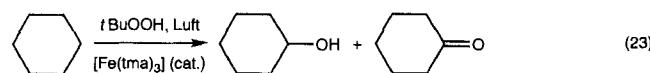
Tabelle 4. Metallporphyrinkatalysierte Oxidationen von Alkanen mit Sauerstoffdonoren oder mit molekularem Sauerstoff und einem Reduktionsmittel.

Substrat	Katalysator[a]	Oxidationsmittel	Produkte (Verhältnis)	Ausb. [%]	Lit.
Cyclohexan	[Fe(tpp)Cl]	PhIO	Cyclohexanol, Cyclohexanon (10:1)	26[b]	[81a]
Cyclohexan	[Mn(tfpp)Cl]	NaOCl	Cyclohexanol, Cyclohexanon, Cyclohexylchlorid (1:1.3:3.8)	24[c]	[82a]
Cyclohexan	[Mn(tdpp)Cl] + Im	H ₂ O ₂	Cyclohexanol, Cyclohexanon (3:1)	40[c]	[83]
Cyclohexan	[Mn(tdpp)Cl] + 4- <i>t</i> BuPy	KHSO ₅	Cyclohexanol, Cyclohexanon (8:1)	90[c]	[84]
Cyclohexan	[Fe(tpp)Cl]	PhCMe ₂ OOH	Cyclohexanol, Cyclohexanon (2:1)	60[c]	[81a]
Adamantan	[Ru(tmp)(O ₂)] + HCl	2,6-Cl ₂ C ₅ H ₄ NO [e]	1-Adamantanol, 1,3-Adamantandiol, 2-Adamantanone	94[c]	[86a]
Cyclooctan	[Mn(tpp)Cl] + <i>N</i> -Me-Im	O ₂ /Zn, AcOH	Cyclooctanol, Cyclooctanon (1.8:1)	0.5[d]	[89]

[a] tpp = Tetraphenylporphyrinato; tfpp = Tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrinato; tdpp = Tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrinato; tmp = tetramesitylporphyrinato; Im = Imidazol. [b] Bezogen auf verbrauchtes Oxidationsmittel. [c] Auf Edukt bezogen. [d] Geschwindigkeit [Cyclen pro min]. [e] 2,6-Dichlorpyridin-N-oxid.

sind^[90]. Asymmetrische Hydroxylierungen in benzylierter Position von Ethylbenzol und Indan zu (*R*)-Phenylethanol bzw. (*R*)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthol gelingen mit PhIO in Gegenwart eines binaphthylüberbrückten Eisenporphyrin-Katalysators mit 41 bzw. 72 % ee^[91].

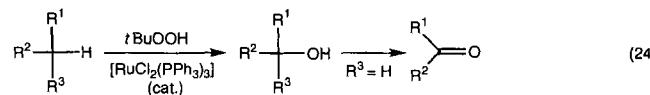
Außerdem wurden einfache und praktische Oxidationssysteme aus metalloporphyrinfreien Katalysatoren und unterschiedlichen Donoren von aktivem Sauerstoff, wie H₂O₂^[92] und Alkylperoxiden^[93], untersucht. Die durch lösliches Eisen(III)-tris(2,2,2-trimethylacetat) [Fe(tma)₃] katalysierte Oxidation von Cyclohexan mit *t*BuOOH und molekularem Sauerstoff führt mit hoher Effizienz zu Cyclohexanol und Cyclohexanon [Gl. (23)]^[94].



4.5.1. Oxidation mit Peroxiden

Wie in den vorhergehenden Abschnitten beschrieben, können wir nun Oxorutheniumspezies ohne Porphyrine durch 1) *t*BuOOH/[RuCl₂(PPh₃)₃], 2) H₂O₂/RuCl₃, 3) Peressigsäure/Ru sowie 4) Aldehyd-O₂/Ru bilden. Mit diesen Katalysatorsystemen sollten Oxidationen von Kohlenwasserstoffen wie mit Cytochrome P-450 effizient durchzuführen sein.

Zuerst wurde die Oxidation von Kohlenwasserstoffen mit *t*BuOOH/Ruthenium untersucht. Behandelt man Kohlenwasserstoffe bei Raumtemperatur unter Argon mit *t*BuOOH in Benzol in Gegenwart von 3 Mol-% [RuCl₂(PPh₃)₃], so erhält man die entsprechenden Alkohole oder Ketone in guten Ausbeuten [Gl. (24)] (Tabelle 5)^[95].



Die Oxidation von Fluoren liefert Fluorenon 128 in 86 % Ausbeute. Es ist bemerkenswert, daß 9-Methylfluoren selektiv (98 %) zu 9-*tert*-Butyldioxy-9-methylfluoren 129 oxidiert wird. Diese Reaktionen sind sehr einfach und verlaufen sehr glatt. Durch Oxidation von Cyclohexan erhält man Cyclohexanol und Cyclohexanon. Kontrollversuche ergaben, daß die Ketone unter den Reaktionsbedingungen aus den Alkoholen entstehen.

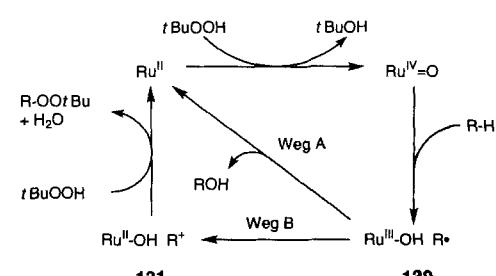
Tabelle 5. Rutheniumkatalysierte Oxidationen von Alkanen mit *tert*-Butylhydroperoxid oder mit Peressigsäure.

Substrat	Umsatz[%] [a]	Umsatz[%] [b]	Produkt	Ausbeute[%] [a]	Ausbeute[%] [b]
Fluoren	–	–	Fluorenon 128	86	–
9-Methylfluoren	–	–	129	98	–
Cyclohexan	49	62	Cyclohexanol	5	1
			Cyclohexanon	23	67
Adamantan	79	67	1-Adamantanol	40	49
			2-Adamantanol	4	9
			2-Adamantanone	14	9
<i>n</i> -Heptan	26	49	Heptanole	3[c]	71[e]
			Heptanone	19[d]	4[f]

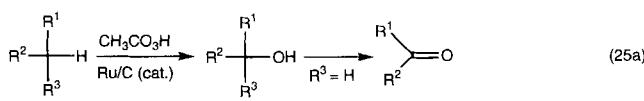
[a] [RuCl₂(PPh₃)₃], *t*BuOOH. [b] Ru/C, Peressigsäure. [c] Verhältnis der 2-, 3-, 4-Heptanole 50:33:17. [d] Verhältnis der 2-, 3-, 4-Heptanone 49:36:15. [e] Verhältnis der 2-, 3-, 4-Heptanole 40:40:20. [f] Verhältnis der 2-, 3-, 4-Heptanone 36:44:22.

Die Oxidation von Adamantan führt überwiegend zu den entsprechenden tertiären Alkoholen. Die Selektivität der Oxidation von C-H-Bindungen an einem tertiären C-Atom gegenüber der von solchen an einem sekundären beträgt 6.7:1. Die Selektivität der Oxidation von sekundären C-H-Bindungen gegenüber der von primären C-H-Bindungen beträgt bei Heptan 13:1 (Tabelle 5).

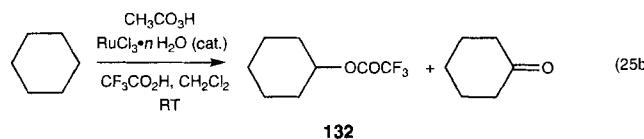
Die kinetischen und Isotopeneffekte (siehe Tabelle 7) stützen die Annahme, daß eine Oxoruthenium(IV)-Spezies intermediär gebildet wird^[53]. In diesem Fall ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Wasserstoffabstraktion durch eine Oxoruthenium(IV)-Verbindung, wodurch 130 entsteht. Die anschließende Kupplung führt zu Alkoholen. Eine weitere Elektronenübertragung von 130 gibt das Kation 131, das von *tert*-Butylhydroperoxid nucleophil angegriffen wird, so daß die *tert*-Butyldioxy-Verbindung, Wasser und eine Ruthenium(II)-Spezies entstehen (Schema 13).

Schema 13. Rutheniumkatalysierte Oxidation von Alkanen mit *t*BuOOH.

Peressigsäure, Cumolhydroperoxid und *m*-Chlorperbenzoësäure, durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Oxidationen werden vom verwendeten Peroxid beeinflußt. Reaktivere Peroxide bilden hochreaktive Oxorutheniumspezies. Repräsentative Ergebnisse der rutheniumkatalysierten Oxidation mit Peressigsäure [Gl. (25a)] sind in Tabelle 5 zusammengestellt.



Die intra- und intermolekularen Isotopeneffekte sind bei gleichem Substrat kleiner als die der Oxidation mit *t*BuOOH (siehe Tabelle 7). Dies bedeutet, daß die bei Oxidation mit Peressigsäure entstehende Oxorutheniumspezies reaktiver ist als die, die bei der Oxidation mit *t*BuOOH oder Cytochrom P-450 erhalten wird^[96]. Bei der Oxidation mit Peressigsäure in Gegenwart von Trifluoressigsäure scheint eine noch reaktivere Spezies zu entstehen, die gebildeten Alkohole werden hierbei durch Trifluoracetat abgefangen. Die RuCl₃-katalysierte Oxidation von Cyclohexan [Gl. (25b)] in Trifluoressigsäure/Dichlormethan (5/1) mit 30proz. Peressigsäure (2 Äquiv.) in Essigsäureethylester lieferte Cyclohexyltrifluoracetat **132** in 69% Ausbeute, bezogen auf

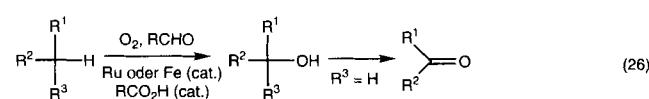


Cyclohexan, sowie Cyclohexanon (12%) (90% Umsatz an Cyclohexan)^[96]. Die rhodiumkatalysierte Oxidation von Alkanen mit Peressigsäure führt zu ähnlichen Ergebnissen^[97].

4.5.2. Oxidation mit molekularem Sauerstoff

Die katalytische Oxidation von Alkanen ist mit unterschiedlichen Oxidationsmitteln untersucht worden^[81-86, 92-93]. Be-

sonders lohnende Ziele sind die mit molekularem Sauerstoff unter milden Bedingungen^[87-89, 98, 99]. Ruthenium- und eisenkatalysierte Alkan-Oxidationen mit molekularem Sauerstoff (1 atm) in Gegenwart eines Aldehyds oder einer katalytischen Menge an Säure führen bei Raumtemperatur zu den entsprechenden Ketonen und Alkoholen in guten Ausbeuten [Gl. (26)]^[100]. Eisenpulver ist ein effizienter Katalysator, aber auch



Fe(OAc)₃, FeCl₃·6H₂O, RuCl₃·*n*H₂O sowie [RuCl₂(PPh₃)₃] können eingesetzt werden. Als Aldehyde wurden Heptanal, 2-Methylpropanal oder Acetaldehyd verwendet. Für die eisenkatalysierte Oxidation ist eine schwache Säure wie Essigsäure geeignet. Repräsentative Ergebnisse der eisen- und rutheniumkatalysierten Oxidationen von Alkanen und alkylierten Arenen mit molekularem Sauerstoff (1 atm) in Dichlormethan in Gegenwart von Heptanal und einer katalytischen Menge an Essigsäure bei Raumtemperatur sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 7 zeigt die kinetischen Befunde dieser Reaktionen und solcher mit verwandten Katalysatorsystemen. Die Daten weisen auf den folgenden Reaktionsweg hin: Die Reaktion von Aldehyden mit molekularem Sauerstoff^[74] in Gegenwart von Rutheniumkomplexen oder Eisenacetat (aus Eisenpulver und Essigsäure) führt zu Persäuren, die mit den Metallkomplexen zu Oxometallspezies und Carbonsäuren reagieren^[67, 101, 102]. Die Oxometallspezies abstrahieren Wasserstoff aus Alkanen und übertragen dann einen Hydroxyliganden auf das entstandene Radikal. Dabei entstehen Alkohole, die unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu Ketonen umgesetzt werden können.

Die Oxidation von Cyclohexan zu Cyclohexanon ist aus industrieller Sicht von Bedeutung. Die cobaltkatalysierte aerobe Oxidation von Cyclohexan ist kommerziell genutzt worden, allerdings ist die Gesamtausbeute an Cyclohexanon und Cyclohexanol recht niedrig^[103]. Unsere Oxidationsmethode ist sehr leistungsfähig und für die industrielle Synthese von Cyclo-

Tabelle 6. Eisen-[100], ruthenium-[100] und kupferkatalysierte[105] aerobe Oxidationen von Alkanen in Gegenwart eines Aldehyds[a].

Substrat	Fe[b]	Umsatz[%]		Produkt	Fe[b]	Ausbeute[%]	
		RuCl ₃ · <i>n</i> H ₂ O[b]	Cu(OH) ₂ [c]			RuCl ₃ · <i>n</i> H ₂ O[b]	Cu(OH) ₂ [c]
Cyclohexan	11	3.1	4.5	Cyclohexanol	29	36	38
Cyclooctan	15	8.4	9.9	Cyclohexanon	66	53	58
Adamantan	36	28	29	Cyclooctanol	12	21	9
				Cyclooctanon	76	63	88
				1-Adamantanol	75	71	86
				2-Adamantanol	6	3	5
				2-Adamantanone	5	3	3
<i>n</i> -Decan	4.8	2.0	4.6	Decanole	24[d]	41[f]	15[h]
				Decanone	63[e]	44[g]	83[i]
Ethylbenzol	20	6.5	8.1	1-Phenylethanol	16	64	29
				Acetophenon	79	29	70

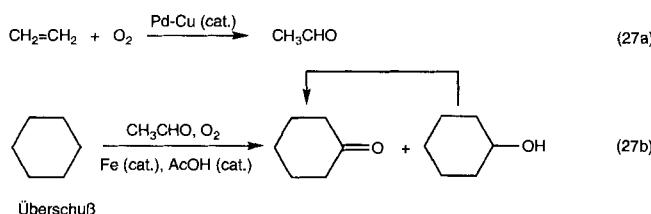
[a] Unter O₂ (1 atm) bei Raumtemperatur. [b] Mit Heptanal. [c] Mit Acetaldehyd. [d] Verhältnis der 2-, 3-, (4- + 5-)Decanole 28:22:50. [e] Verhältnis der 2-, 3-, (4- + 5-)Decanone 24:24:52. [f] Verhältnis der 2-, 3-, (4- + 5-)Decanole 20:20:60. [g] Verhältnis der 2-, 3-, (4- + 5-)Decanone 27:27:46. [h] Verhältnis der 2-, 3-, (4- + 5-)Decanole 35:24:41. [i] Verhältnis der 2-, 3-, (4- + 5-)Decanone 21:26:53.

Tabelle 7. Kinetische und Isotopeneffekte der katalytischen Oxidation von Kohlenwasserstoffen.

Katalysator	Substrat [a]	Oxidationsmittel	ρ [b]	k_H/k_D [c]	k_H/k_D [d]	$3^\circ:2^\circ$ [e]	Lit.
Cytochrom P-450	T, D		-1.6 [f], -0.42 [g]	11			[76]
[Fe(tpp)Cl]	T	PhIO	-1.69				[101]
[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	C, D	<i>t</i> BuOOH		8.4	9.0	3.4	[95]
Ru/C	C, D	AcOOH		4.8	2.0	5.4	[96]
[Ru(dmp) ₂ (CH ₃ CN) ₂](PF ₆) ₂	C	H ₂ O ₂		4.0		7.1	[92g]
Fe	T, C, D	C ₆ H ₁₂ CHO/O ₂	-1.69	5.5	5.0	6.8	[100]
Cu(OH) ₂	T, C, D	CH ₃ CHO/O ₂	-1.21	1.8	3.6	10	[105]
Fe(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O		<i>t</i> BuOOH		8.0		4.2	[93d]
[Fe(pa) ₂] [h]	C	Pyridin/AcOH					[92f]
		H ₂ O ₂ /O ₂			2.1		
		Pyridin/AcOH					

[a] T = Substituiertes Toluol, D = 1,1-Dideutero-1,3-diphenylpropan, C = Cyclohexan sowie [D_{1,2}]Cyclohexan. [b] Hammett-Lineare-Freie-Energie-Beziehung. [c] Intermolekularer kinetischer Isotopeneffekt. [d] Intramolekularer kinetischer Isotopeneffekt. [e] Verhältnis von tertiären zu sekundären oxygenierten Produkten bei der Oxidation von Adamantan. [f] *para*-Substituierte Toluole. [g] *meta*-Substituierte Toluole. [h] PA = Picolinsäure.

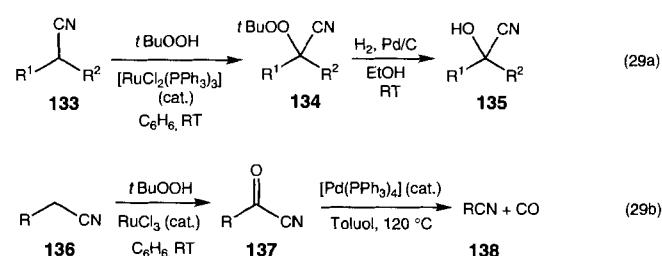
hexanon geeignet, bei der die Wacker-Oxidation von Ethylen [Gl. (27a)] mit der hier vorgestellten eisenkatalysierten Oxidation von Cyclohexan kombiniert wird. In der Praxis kann die Oxidation von Cyclohexan unter geringfügig veränderten Bedingungen auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. So lieferte die Oxidation von Cyclohexan in Gegenwart von Eisenpulver als Katalysator, Essigsäure sowie Acetaldehyd bei 70 °C unter Sauerstoff (8 atm) Cyclohexanon (60%) und Cyclohexanol (40%) mit einer hohen Turnover-Zahl (146) [Gl. (27b)]^[100]. Cyclohexanol kann unter den gleichen Reaktionsbedingungen in Cyclohexanon überführt werden.



Cu(OH)₂ sollte zu Persäuren führen^[74], die dann mit den Kupfersalzen zu der aktiven Spezies Cu=O^[106, 107] und Carbonsäuren reagieren. Durch Wasserstoffabstraktion aus Alkanen und anschließende Elektronenübertragung entsteht die kationische Zwischenstufe [Cu^{II}(OH)(R⁺)], die in den jeweiligen Alkohol und Cu^{II} zerfällt. Wird [18]Krone-6 zugesetzt, werden höhere Turnover-Zahlen und Selektivitäten erreicht^[108].

4.6. Oxidation von Nitrilen

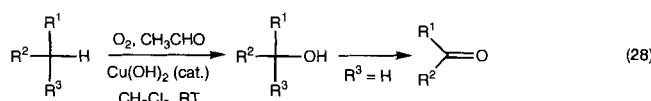
Die rutheniumkatalysierte Oxidation von α -substituierten Nitrilen **133** mit zwei Äquivalenten *t*BuOOH bei Raumtemperatur führt zu 2-(*tert*-Butyldioxy)alkannitrilen **134** in 42–97% Ausbeute [Gl. (29 a)]. Bei der Oxidation von Nitrilen **136** ohne α -Substituenten entstehen Acylcyanide **137** in 89–97% Ausbeute [Gl. (29 b)]^[109]. Dies sind also einfache Methoden zur Um-



wandlung von Nitrilen in Cyanhydrine **135** oder Nitrile **138**, deren Kettenlänge um ein Kohlenstoffatom kürzer ist. Die Cyanhydrine **135** erhält man durch katalytische Hydrierung von **134** an Pd/C in Ethanol (97–98% Ausbeute)^[109]. Die Nitrile **138** entstehen durch Umsetzung von aromatischen und heteroaromatischen Acylcyaniden **137** mit [Pd(PPh₃)₄] als Katalysator (3 Mol-%) in Toluol bei 120 °C (94–99% Ausbeute)^[110].

4.5.3. Kupferkatalysierte Oxidation

Modelluntersuchungen zu kupferhaltigen Monooxygenasen, wie α -amidierender Peptidylglycin-Monooxygenase, die die Oxidation von aliphatischen C-H-Bindungen katalysieren, sind auf wenige Fälle beschränkt^[104]. Bei unseren Untersuchungen zur Nachahmung von Enzymen haben wir festgestellt, daß neuartige kupferkatalysierte Oxidationen von Alkanen und Alkenen mit molekularem Sauerstoff (1 atm) in Gegenwart von Aldehyden bei Raumtemperatur effizient ablaufen [Gl. (28)]^[105].

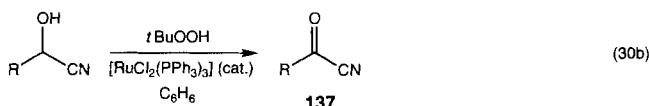
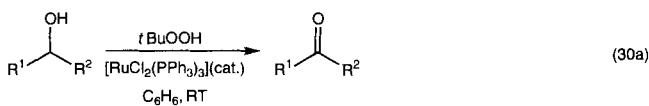


Cu(OH)₂ ist bei diesen aeroben Oxidationen von Alkanen ein leistungsfähiger Katalysator (Tabelle 6). Die Reaktion des Aldehyds mit molekularem Sauerstoff in Gegenwart von

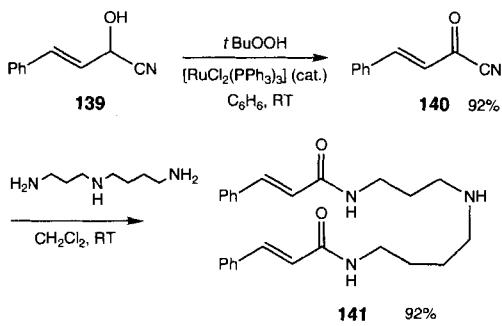
4.7. Oxidation von Alkoholen

4.7.1. Oxidation mit Peroxiden

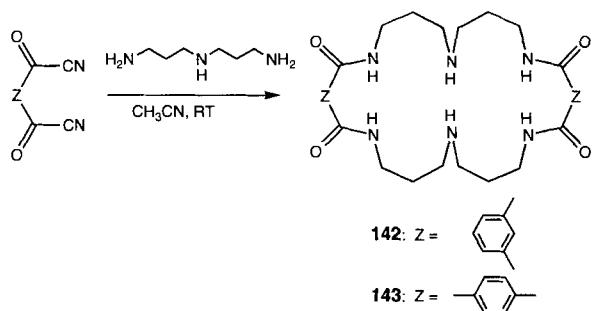
Rutheniumkatalysierte Oxidationen von Alkoholen wurden mit unterschiedlichen Oxidationsmitteln durchgeführt^[111]. Besonders die Oxidation von primären und sekundären Alkoholen mit Tetrapropylammoniumperruthenat(TPAP)/*N*-Methylmorpholin-*N*-oxid(NMO) ist eine ausgezeichnete Methode^[62]. Die $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ -katalysierte Reaktion von sekundären Alkoholen mit *t*BuOOH führt unter milden Bedingungen zu Ketonen in 50–90 % Ausbeute [Gl. (30a)]^[112, 113]. Durch diese Oxidation können auch Cyanhydrine **135** ($\text{R}^2 = \text{H}$) zu Acylcyaniden **137** umgesetzt werden (65–99 % Ausbeute)^[112], die wertvolle Synthesezwischenstufen sind [Gl. (30b)]^[114]. Acylcyanide sind



ausgezeichnete Reagentien für die chemoselektive Acylierung von Aminoalkoholen^[112] und Polyaminen^[112b, 115]. Der selektiver Schutz und die Funktionalisierung von Polyaminen sind für die Synthese von natürlich vorkommenden, ausgeprägt antibiotisch und antineoplastisch wirksamen Polyaminen wie Spermidin- und Sperminalkaloiden^[115, 116] von besonderer Bedeutung. Die Leistungsfähigkeit der Reaktion wird durch die Synthese von Maytenin **141**^[117] illustriert, das aus *Maytenus chuchuhuasha* isoliert wurde. Die $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ -katalysierte Oxidation von *trans*-Zimtaldehydcyanhydrin **139** mit *t*BuOOH ergibt *trans*-Zimtsäurecyanid **140** in 92 % Ausbeute. Spermidin reagiert mit zwei Äquivalenten **140** in wasserfreiem CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur zu **141** in 92 % Ausbeute. Diese Reaktion ist



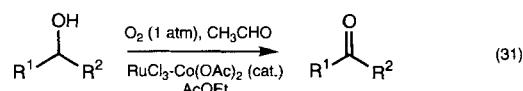
außerdem sehr nützlich für die einstufige Synthese von macrocyclischen Polyamiden, die wegen ihrer Fähigkeit zur Bindung von Kationen und Anionen besondere Aufmerksamkeit erlangt haben. Werden Iso- und Terephthaloylcyanid mit 3,3'-Di(aminopropyl)amin in Acetonitril und anschließend mit Chlorwasserstoff umgesetzt, erhält man **142** bzw. **143**, die in 46 bzw. 42 % Ausbeute isoliert wurden.



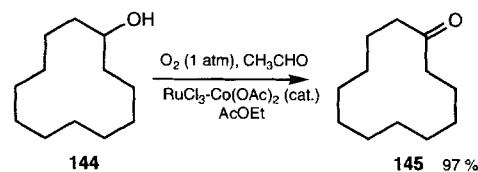
4.7.2. Oxidation mit molekularem Sauerstoff

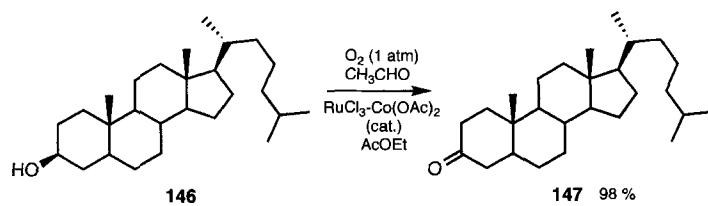
Die aerobe Oxidation von Alkoholen mit Metallkatalysatoren ist aus ökonomischen und ökologischen Gründen sehr attraktiv. Allerdings sind die meisten bekannten Methoden nur auf aktivierte Alkohole, wie Benzyl-^[118] und Allylalkohole^[119] anwendbar. Allgemeine Methoden sind auf wenige Reaktionen, z. B. auf $\text{Pt}^{[120]}$, $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_6\text{L}_3]^+$ ^[111h] und $\text{PdCl}_2 \cdot \text{NaOAc}^{[121]}$ -katalysierte, beschränkt. Diese Reaktionen erfordern recht hohe Reaktionstemperaturen, hohen O_2 -Druck oder lange Reaktionszeiten.

Wegen der hohen Reaktivität von Oxorutheniumkomplexen gegenüber Alkoholen sollte die aerobe Oxidation von Alkoholen in Gegenwart von Aldehyden unter milden Bedingungen möglich sein. Die Oxidation findet jedoch unter diesen Bedingungen nicht statt, vermutlich weil die Bildung von Persäuren wegen der starken Koordination des Rutheniumatoms durch den Alkohol verhindert wird. Deshalb haben wir Katalysatoren untersucht, die aus molekularem Sauerstoff und Aldehyden effizient Persäuren bilden und durch Alkohole nicht stark koordiniert werden. $\text{Co}(\text{OAc})_2$ ist ein leistungsfähiger Katalysator für die Bildung von Peressigsäure aus Acetaldehyd und molekularem Sauerstoff und scheint keine starke Affinität zu Alkoholen aufzuweisen^[74]. Nach unseren Ergebnissen eignet sich ein Ruthenium-Cobalt-Katalysator ausgezeichnet für die Oxidation mit molekularem Sauerstoff [Gl. (31)]^[122]. Dazu wird eine Lösung von Acetaldehyd (4 Äquiv.) in Essigsäureethylester bei

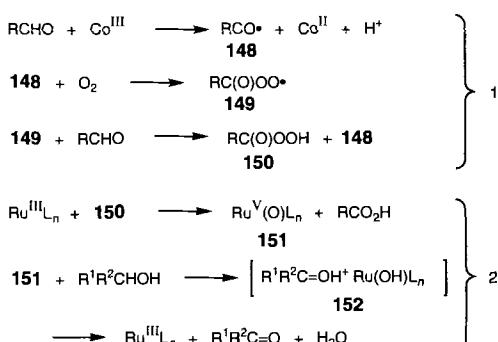


Raumtemperatur in einer Sauerstoffatmosphäre (1 atm) zu einem Gemisch aus einem Alkohol, $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (1 Mol-%) und $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1 Mol-%) in Essigsäureethylester gegeben, und man erhält in einer sehr effizienten Reaktion das entsprechende Keton. Die Aufarbeitung durch Extraktion mit einer geringen Menge an Wasser zur Entfernung des Katalysators ist sehr einfach. **144** und **146** gaben die Ketone **145** bzw. **147** in 97–98 % Ausbeute.





Diese aerobe Oxidation kann unter Annahme von zwei aufeinanderfolgenden Reaktionsschritten erklärt werden: 1) Bildung von Persäuren durch eine cobaltkatalysierte Radikalkettenreaktion von Aldehyden mit molekularem Sauerstoff (Schema 14)^[74] und 2) rutheniumkatalysierte Oxidation der Al-

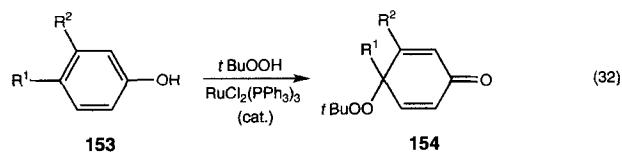


Schema 14. Aerobe Oxidation von Alkoholen mit Co-Ru-Katalysatoren. 1) Bildung von Persäuren; 2) rutheniumkatalysierte Oxidation der entstandenen Alkohole

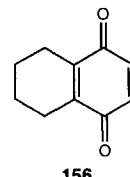
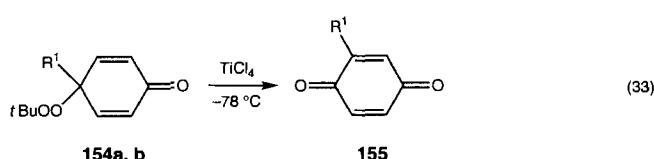
kohole^[112] mit den in Schritt 1 entstandenen Persäuren. Demnach führt die Reaktion eines Aldehyds mit dem aus einem Co^{II} -Komplex gebildeten Co^{III} -Komplex^[74a] zum Acylradikal **148**, das mit molekularem Sauerstoff zum Acylperoxyradikal **149** reagiert. Dieses abstrahiert ein Wasserstoffradikal aus dem Aldehyd und bildet so die Persäure **150** und das Radikal **148**. Die Reaktion des Ru^{III} -Komplexes mit **150** führt wahrscheinlich zu $\text{Ru}^{III}\text{OOCOR}$, das unter Spaltung der O-O-Bindung zur Oxothenium(v)-Zwischenstufe **151** reagiert^[53, 100]. Wasserstoffabstraktion und anschließende Elektronenübertragung liefern die Zwischenstufe **152**, die zu Ru^{III} , der Carbonylverbindungen und Wasser zerfällt, wodurch der Katalysecyclus geschlossen wird.

4.8. Oxidation von Phenolen

Die katalytische Oxidation von Phenolen führt gewöhnlich zu komplexen oxygenierten Produkten^[123] und Kupplungsprodukten^[124]. Ausnahmen sind Substrate mit sperrigen Substituenten, wie *tert*-Butyl- und *iso*-Propylgruppen in 2- und 4-Stellung oder in 2- und 6-Stellung. Nach unseren Ergebnissen liefert die Oxidation von *p*-substituierten Phenolen **153** mit *t*BuOOH in Gegenwart von $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ als Katalysator 4-(*tert*-Butyldioxy)-4-substituierte Cyclohexadienone **154**, die wertvolle Synthesewischenstufen sind [Gl. (32)]^[125]. Behandelt man Phenole bei Raumtemperatur mit 4 Äquivalenten *t*BuOOH in Benzol unter Zusatz von 3 Mol-% $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ als Katalysator, erhält man **154** in guten Ausbeuten. Die Reaktion ist somit eine effiziente Methode zur selektiven Oxidation von Phenolen, die keinen Substituenten in 2- und 6-Stellung haben. Setzt man **154** bei -78°C mit TiCl_4 um, findet eine



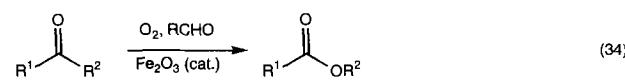
a: $R^1 = Me, R^2 = H$ 85%
b: $R^1 = Ph, R^2 = H$ 76%
c: $R^1, R^2 = -(CH_2)_4-$ 85%



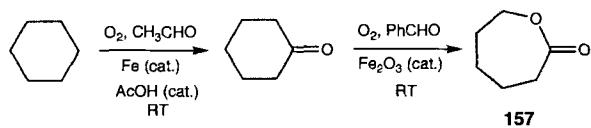
neuartige Umlagerung statt. So wurden aus den Phenolen **153 a, b** über **154 a, b** hocheffizient 2-substituierte Chinone **155** hergestellt [Gl. (33)]^[125], und das Peroxid **154 c** wurde vollständig (99 %) zum Chinon **156** umgesetzt.

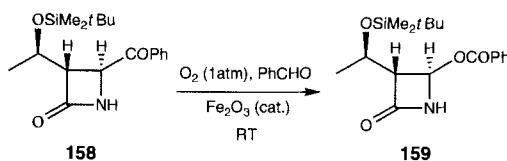
4.9. Oxidation von Ketonen

Die Baeyer-Villiger-Oxidation von Ketonen zu Lactonen oder Estern ist eine häufig genutzte Synthesemethode^[126]. Diese oxidative Umwandlung wurde mit unterschiedlichen Peroxiden, wie Persäuren^[127], Wasserstoffperoxid^[128] und Bis(trimethylsilyl)peroxid^[129], durchgeführt. Die katalytische Baeyer-Villiger-Oxidation von Ketonen mit molekularem Sauerstoff ist dagegen auf wenige Fälle beschränkt^[130]. Eine Untersuchung zum Mechanismus der eisenkatalysierten Oxidation von Alkanen führte zu der Entdeckung einer sehr leistungsfähigen Baeyer-Villiger-Oxidation von Ketonen mit molekularem Sauerstoff (1 atm) unter Zusatz von Benzaldehyd und mit Fe_2O_3 als Katalysator [Gl. (34)]^[131]. Setzt man Cyclohexanon



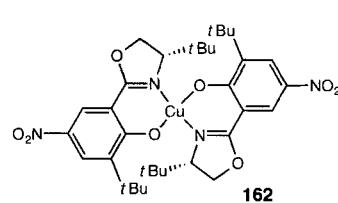
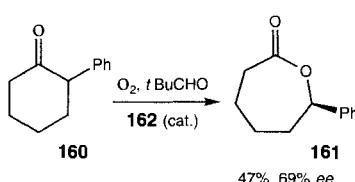
mit diesem Katalysatorsystem (1 Mol-% Fe_2O_3) in Benzol bei Raumtemperatur um, erhält man ϵ -Caprolacton **157** in 92% Ausbeute. Die Fe_2O_3 -katalysierte aerobe Oxidation des 4-Benzoyl- β -lactams **158** führt unter vollständiger Retention der Konfiguration zum 4-Benzoyloxy- β -lactam **159** in 93% Ausbeute.





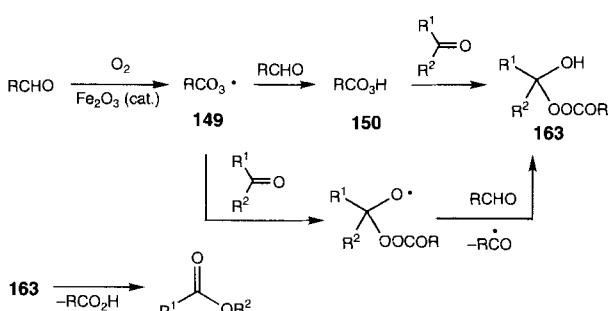
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ^[132] und Heteropolyoxometallate^[133] sind ebenfalls gute Katalysatoren, allerdings kann die Baeyer-Villiger-Oxidation von Ketonen mit molekularem Sauerstoff und Benzaldehyd auch ohne Metallkatalysatoren ablaufen^[134]. Der Mechanismus dieser Reaktion ist bekannt^[135].

Vor kurzem wurde über die asymmetrische Baeyer-Villiger-Oxidation von **160** mit molekularem Sauerstoff und dem Cu^{II} -Katalysator **162** berichtet^[136].



wasserstoffen zu Ketonen (oder Alkoholen) als auch die von Ketonen zu Lactonen mit Eisenkatalysatoren durchgeführt wurden, wobei die Katalysatorsysteme allerdings unterschiedlich zusammengesetzt waren.

Die Oxidation zu Lactonen kann unter Annahme folgender Reaktionswege erklärt werden (Schema 15). Danach führt die



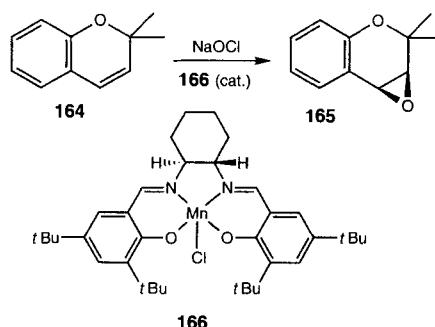
Schema 15. Fe_2O_3 -katalysierte aerobe Baeyer-Villiger-Oxidation von Ketonen.

Fe_2O_3 -katalysierte Reaktion eines Aldehyds mit molekularem Sauerstoff^[174] zum Acylperoxyradikal **149**, einem Schlüsselzwi-schenprodukt bei der Autoxidation von Aldehyden. Das Radikal **149** abstrahiert Wasserstoff aus dem Aldehyd und bildet die Persäure **150**, die dann leicht mit dem Keton zu **163** reagiert. Allerdings ist auch die umgekehrte Reaktionsfolge möglich. Das Zwischenprodukt **163** lagert sich zum Ester und zur Carbonsäure um.

4.10. Oxidation von Alkenen

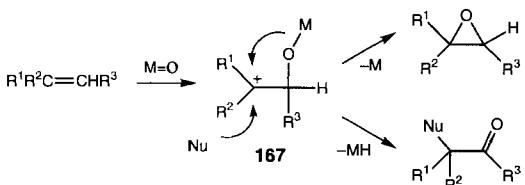
Die Epoxidierung von Alkenen ist eine typische Reaktion von Cytochrom P-450^[41]. Metalloporphyrinkatalysierte Epoxidierungen mit unterschiedlichen Oxidationsmitteln sind ausgiebig untersucht worden^[41b, 137, 138]. Einer der wichtigsten Aspekte der Oxidation von Alkenen ist die asymmetrische Epoxidierung. Eine Reihe charakteristischer, synthetischer Fe^{III} -Komplexe mit chiralen Porphyrinen, wie (R) - $\alpha, \beta, \alpha, \beta$ -Tetrakis(o -hydratoamidophenyl)porphyrin^[139] und chirales binaphthylüberbrücktes Porphyrin^[91] sowie „basket-handle“-^[140], „picnic-basket“-^[141], „twin-coronet“-^[142], „strapped“-^[143] und „chiral-wall“-Porphyrin^[144] sind hergestellt und mit Erfolg bei Epoxidierungen eingesetzt worden.

Von den Katalysatoren ohne Porphyrinliganden ist der bei der Sharpless-Epoxidierung von Allylalkoholen verwendete asymmetrische Katalysator aus $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$ und Diethyltartrat von besonderer Bedeutung. Diese Reaktion ist die erste gut durchführbare asymmetrische Epoxidierung^[145]. Bei einem solchen Katalysatorsystem sollten die Substrate spezifische polare Gruppen tragen, um das aktive, vorkoordinierte Metallzentrum zu binden. Die Erfolge förderten die Entwicklung von enantioselektiven Katalysatoren zur Epoxidierung von nichtfunktionalisierten Alkenen. Die enantioselektive Epoxidierung dieser Substrate, die von Jacobsen, Katsuki, Berkessel und Mukaiyama beschrieben wurde, hat den Anwendungsbereich metallkatalysierter asymmetrischer Oxidationen in der Synthese stark erweitert^[44]. Bei diesen Verfahren wird der Sauerstoff durch chirale Magnesium(III)-Komplexe mit chiralen Salenen zum Olefin übertragen^[43], wobei Iodosylbenzol oder Hypochlorit^[146-149], Wasserstoffperoxid^[150] und sogar molekularer Sauerstoff mit Aldehyden^[151] verwendet werden. Die Epoxidierung von **164** mit NaOCl in Gegenwart des Katalysators **166** lieferte **165** mit 98% ee in 72% Ausbeute. Diese katalytischen



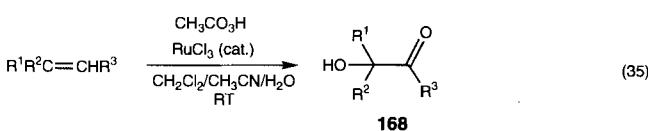
Epoxidierungen sind heute in der organischen Synthese von außerordentlicher Bedeutung.

Hinsichtlich der Cytochrom-P-450-artigen Oxidation von Alkenen möchten wir auf einen neuen Gesichtspunkt hinweisen. Es handelt sich um die katalytische Oxidation von Alkenen zu α -Ketolen. Nach dem für Cytochrom-P-450-Epoxidierungen vorgeschlagenen Mechanismus entsteht dabei zunächst – noch bevor der Ring zum Epoxid geschlossen wird – die kationische Zwischenstufe **167** (Schema 16)^[152]. Wenn **167** vor dem Ringschluß zum Epoxid mit Nucleophilen wie Wasser abgefangen werden könnte, wäre so eine neuartige katalytische Oxidation

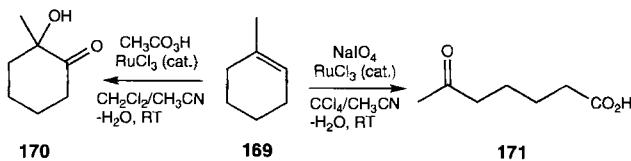


Schema 16. Metallocidkatalysierte Oxidation von Alkenen.

von Alkenen möglich. Tatsächlich ist die oxidative Umwandlung von Alkenen in α -Ketole sehr effizient. Die α -Ketole **168** können unter milden Bedingungen mit niedervalentem Ruthenium als Katalysator und Peressigsäure in wässriger Lösung hergestellt werden [Gl. (35)]^[153]. Die Methoden zur Synthese

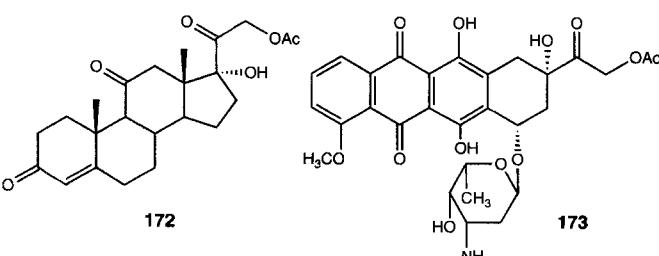


von α -Ketolen aus Enolethern^[154] und Enolaten^[155] sind ausführlich untersucht worden; die Synthese aus Alkenen ist allerdings auf Oxidationen mit $\text{KMnO}_4/\text{CuSO}_4$ ^[156] und Isobutyraldehyd/ O_2 in Gegenwart von OsO_4 - und Bis(3-methyl-2,4-pentandioato)nickel-Katalysatoren beschränkt^[157]. Die Oxidation unterscheidet sich deutlich von der durch Rutheniumtetraoxid katalysierten Oxidation^[111a]. 1-Methylcyclohexen **169** wird unter den genannten Reaktionsbedingungen zu 2-Hydroxy-2-methylcyclohexanon **170** (67 %) oxidiert, während unter Bedingungen, bei denen katalytische Mengen an Rutheniumtetraoxid entstehen, 6-Oxoheptansäure **171** (91 %) gebildet wird. Allyl-



acetate können zu den entsprechenden Acetoxy- α -ketolen in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten oxidiert werden (Tabelle 8).

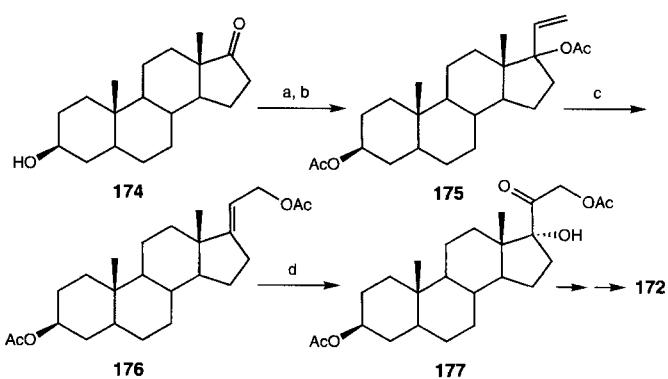
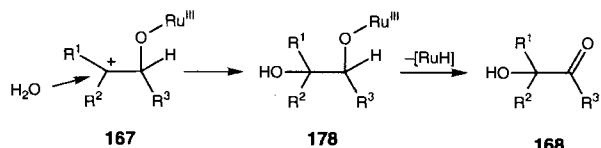
α -Ketole sind wichtige Synthesewischenstufen und weisen Teilstrukturen von einigen biologisch aktiven Verbindungen wie Cortisonacetat **172** und Adriamycinacetat **173** auf. Die Leistungsfähigkeit der vorliegenden Reaktion ist anhand der Synthese von Cortisonacetat **172**, einem wertvollen entzündungshemmenden Wirkstoff, gezeigt worden. Unsere Synthese von **172** geht aus von kommerziell erhältlichem Epiandrosteron **174**,

Tabelle 8. Rutheniumkatalysierte Oxidation von Alkenen zu α -Ketolen mit Peressigsäure.

Substrat	Produkt	Ausbeute [%]
<chem>CC=CCOC(=O)C</chem>	<chem>CC(O)C(=O)CCOC(=O)C</chem>	78
<chem>CC1=CC(=O)C1OC(=O)C</chem>	<chem>CC(O)C1=CC(=O)C1OC(=O)C</chem>	70
<chem>CC1=CC(=O)C1OC(=O)C</chem>	<chem>CC(O)C1=CC(=O)C1OC(=O)C</chem>	55
<chem>CC1=CC(=O)C1OC(=O)C</chem>	<chem>CC(O)C1=CC(=O)C1OC(=O)C</chem>	65
<chem>C=C1CCCC1</chem>	<chem>CC(O)C1=CC(=O)C1</chem>	41
<chem>CC=CCOC(=O)C</chem>	<chem>CC(O)C(=O)CCOC(=O)C</chem>	56

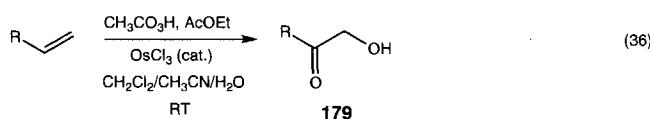
das zu $3\beta,17\zeta$ -Diacetoxy- 5α -pregn-20-en **175** umgesetzt wurde. Durch Umlagerung von **175** unter $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ -Katalyse^[158] bei Raumtemperatur in THF erhält man $3\beta,21$ -Diacetoxy- 5α -pregn-17-en **176** in 92 % Ausbeute. Die rutheniumkatalysierte Oxidation von **176** führt stereoselektiv zu 20-Oxo- 5α -pregnan- $3\beta,17\alpha,21$ -triol-3,21-diacetat **177** in 57 % Ausbeute. Die übliche Behandlung von **177** und anschließende mikrobielle Oxidation mit *Rhizopus nigricans* lieferte **172** (Schema 17).

Oxidationen wie die zu **177** können anhand von Schema 18 erklärt werden. Aus dem Ruthenium(III)-Komplex entsteht mit

Schema 17. Synthese von Cortisonacetat **172**: a) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$; b) Ac_2O , 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin/Pyridin; c) $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ (cat.); d) RuCl_3 (cat.), $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$.Schema 18. Reaktionsmechanismus der katalytischen Oxidation von Alkenen zu α -Ketolen.

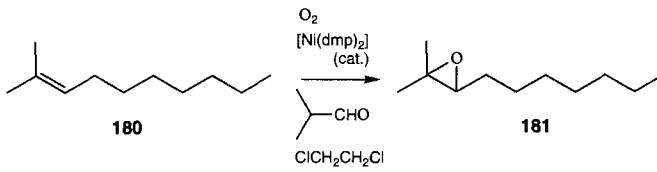
Peressigsäure eine Ru^V=O-Spezies^[67], die mit einem Alken zum Kation **167** reagiert. Der nucleophile Angriff von Wasser vor dem Ringschluß zum Epoxid und die anschließende β -Eliminierung einer Rutheniumhydrid-Spezies aus **178** führen zum α -Ketol.

Wie in Abschnitt 4.4.1. beschrieben, verläuft die osmiumkatalysierte Oxidation von β -Lactamen mit Peressigsäure unter milden Bedingungen. In dieser Reaktion scheint eine Oxoosmiumspezies ohne einen Porphyrinliganden eine Schlüsselrolle zu spielen. Daher untersuchten wir auch die osmiumkatalysierte Oxidation von Alkenen. Mit OsCl_3 als Katalysator und Peressigsäure in wäßrigem Medium werden die entsprechenden α -Ketole erhalten [Gl. (36)]^[159]. Diese Reaktion unterscheidet



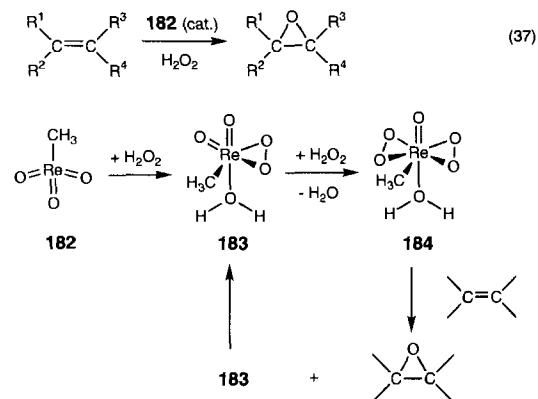
sich damit deutlich von der OsO_4 -katalysierten Oxidation von Alkenen, z. B. der katalytischen asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung von nichtfunktionalisierten *trans*-Alkenen mit OsO_4 -Alkaloid-Komplexen, die wegen ihrer äußerst hohen Enantioselektivität eine leistungsfähige Methode der organischen Synthese geworden ist^[73b]. Sowohl cyclische als auch acyclische Alkene werden in Gegenwart von 1–3 Mol-% OsCl_3 glatt zu den entsprechenden α -Ketolen umgesetzt. Die Oxidation von 1-Octen mit Peressigsäure bei Raumtemperatur in Gegenwart von 1 Mol-% OsCl_3 in $\text{CHCl}_2/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1/1) lieferte 1-Hydroxy-2-octanon **179** ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{13}$) in 88 % Ausbeute. Die regioselektive Oxidation von monosubstituierten Alkenen zu α -Ketolen läuft unter milden Bedingungen ab, obwohl die Reaktivität gering ist. Elektronenarme Alkene reagieren ebenfalls zu den entsprechenden α -Ketolen. Die hohe Reaktivität gegenüber weniger reaktiven 1-Alkenen beruht auf der hohen Elektrophilie der $\text{Os}^{\text{V}}=\text{O}$ -Spezies.

Bei der aeroben Oxidation sind Nickel(II)-1,3-diketone^[160] in Gegenwart eines Aldehyds äußerst effiziente Katalysatoren. Mit Bis[1,3-bis(*p*-methylphenyl)propan-1,3-dionato]nickel(II) [$\text{Ni}(\text{dmp})_2$] erhält man durch aerobe Oxidation des Alkens **180** in Gegenwart von 2-Methylpropanol in 1,2-Dichlorethan das Epoxid **181** in 100% Ausbeute, die Turnover-Zahl beträgt



10^7 ^[160a]. Unter ähnlichen Bedingungen können auch Cobalt(III)-Salen^[151, 161] sowie Heteropolyoxometallate^[133] als Katalysatoren eingesetzt werden. Als einfache Katalysatorsysteme für die Oxidation von Alkenen sind RuCl_3 ^[100], $\text{Fe}^{[100]}$ und $\text{Cu}(\text{OH})_2$ ^[105] in Gegenwart von Acetaldehyd untersucht worden.

Methyltrioxorhenium(MTO)-katalysierte Oxidationen von Alkenen mit Wasserstoffperoxid führen mit hoher Effizienz zu Epoxiden^[46]. Diese Reaktion ist daher von besonderem Interesse, nicht zuletzt, weil die aktiven Zwischenstufen durch Abfangversuche aufgeklärt werden konnten. Aus MTO **182** entsteht mit Wasserstoffperoxid über **183** der Re^{VII}-Peroxokomplex **184**. Dieser Komplex, der überraschenderweise als Feststoff isoliert werden konnte, ist die aktive Spezies der durch **182** katalysierten Olefin-Epoxidierung [Gl. (37)]. In Gegenwart von Olefinen



wird **183** schnell aus **184** zurückgebildet. Organometalloxide kommen klassischen anorganischen Oxiden diesbezüglich gleich, so daß es hier in naher Zukunft zu einer engen Zusammenarbeit zwischen Chemikern auf den Gebieten organische Synthese und Anorganische Chemie kommen sollte^[46].

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Nachahmung der Funktionen von Amin-Oxidase, Leber-Flavoenzym und Cytochrom P-450 mit Übergangsmetall-Katalysatoren führte zur Entdeckung von neuartigen und selektiven katalytischen Reaktionen, die einfach und sauber durchzuführen sind und somit für viele Anwendungen geeignet sind. Darüber hinaus wurden viele verwandte Reaktionen entdeckt, z. B. vier Methoden, um mit Nucleophilen einen Substituenten in α -Stellung von Aminen einzuführen.

Im Labor sind Oxidationen mit Natrium dichromat oder Kaliumpermanganat möglich. Solche Reaktionen sind allerdings teuer und führen zu großen Abwassermengen mit toxischen Metallsalzen, die aufgearbeitet werden müssen, wenn das Verfahren im großen Maßstab durchgeführt werden soll. Deshalb sind alternative Oxidationsmethoden mit Wasserstoffperoxid, *tert*-Butylhydroperoxid, Acetaldehyd/O₂ (Peressigsäure), die durch Spuren an Übergangsmetall-Katalysatoren katalysiert werden, sehr wichtig. Die hier gezeigten biomimetischen Oxidationen sind durch einfache Aufarbeitungen gekennzeichnet und es entstehen nur Wasser und *tert*-Butylalkohol oder Essigsäure als Nebenprodukte. Sie werden daher in Zukunft breit angewendet werden. *tert*-Butylalkohol kann statt aromatischer Kohlenwasserstoffe als Vorstufe des Benzinadditivs Methyl-*tert*-butylether verbraucht werden.

Ich danke dem japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaften und Kultur für die finanzielle Unterstützung. Es ist mir eine Freude, für die experimentellen und intellektuellen Beiträge der Autoren zu danken, deren Namen im Literaturverzeichnis aufgeführt sind.

Eingegangen am 4. Juli 1994,
veränderte Fassung am 21. Februar 1995 [A 73]
Übersetzt von Dr. Birgit Schenk, Ascheberg-Herbern

- [1] a) R. A. Sheldon, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *164*, 20; b) R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Metal Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1981**; c) M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington (ACS Monogr. **1990**, 186).
- [2] S.-I. Murahashi, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 403.
- [3] a) D. R. Patek, H. Y. K. Chuang, L. Hellerman, *FASEB J.* **1972**, *31*, 420; b) R. B. Silverman, S. J. Hoffman, W. B. Catus III, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7126.
- [4] a) S.-I. Murahashi, N. Yoshimura, T. Tsumiyama, T. Kojima, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5002; b) N. Yoshimura, I. Moritani, T. Shimamura, S.-I. Murahashi, *ibid.* **1973**, *95*, 3038; c) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 307.
- [5] S.-I. Murahashi, T. Hirano, T. Yano, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 348.
- [6] S.-I. Murahashi, T. Yano, K. Hino, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4235.
- [7] R. D. Adams, H.-S. Kim, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6107.
- [8] a) S. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4897; b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**, S. 95.
- [9] S.-I. Murahashi, T. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7429.
- [10] a) R. M. Laine, D. W. Thomas, L. W. Cary, S. E. Buttrill, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6527; b) Y. Shvo, R. M. Laine, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 753; c) R. B. Wilson, Jr., R. M. Laine, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 361.
- [11] R. McCrindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 571.
- [12] a) S.-I. Murahashi, T. Naota in *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: L. S. Liebeskind), JAI, London, **1994**, S. 225; b) S.-I. Murahashi, T. Naota in *Heteroatom Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: S. Oae), MYU, Tokyo, **1988**, S. 257; c) S.-I. Murahashi, T. Naota, K. Ito, Y. Maeda, H. Taki, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4319; d) S.-I. Murahashi, K. Ito, T. Naota, Y. Maeda, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5327.
- [13] S.-I. Murahashi, T. Shimamura, I. Moritani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 931.
- [14] S.-I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 229.
- [15] T. Naota, S.-I. Murahashi, *Synlett* **1991**, 693.
- [16] a) L. L. Poulsen in *Reviews in Biochemical Toxicology* (Hrsg.: E. Hodogson, J. E. Bend, E. M. Philpot), Elsevier, New York, **1981**, S. 33–49; b) D. M. Ziegler, *Enzym. Basis of Detoxication* **1970**, *1*, 201–207.
- [17] a) L. L. Poulsen, D. M. Ziegler, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 6449; b) N. B. Beaty, D. P. Ballou, *ibid.* **1980**, *255*, 3817.
- [18] a) S. Ball, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6498; b) *ibid.* **1979**, *101*, 4017.
- [19] S.-I. Murahashi, T. Oda, Y. Masui, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5002.
- [20] a) S.-I. Murahashi, Y. Masui, H. Obuse, M. Fujiwara, S. Takatsuka, S. Matsuda, unveröffentlichte Ergebnisse; siehe auch, b) S. Shinkai, T. Yamaguchi, O. Manabe, F. Toda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1399.
- [21] G. Strukul, *Catal. Met. Complexes*, **1992**, 9.
- [22] T. Hosokawa, S.-I. Murahashi, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 49.
- [23] a) S.-I. Murahashi, H. Mitsui, T. Shiota, T. Tsuda, S. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736; b) S.-I. Murahashi, T. Shiota, Y. Imada, *Org. Synth.* **1991**, *70*, 265; c) H. Mitsui, S. Zenki, T. Shiota, S.-I. Murahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 874.
- [24] Übersichtsartikel: a) G. Tennant, *Compr. Org. Chem.* **1979**, *2*, 500; b) E. Breuer, *Chem. Amino, Nitroso, Nitro Compds. Their Deriv.* **1982**, *1*, 459; c) J. J. Tufariello in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, S. 83; d) K. B. G. Torsell, *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH, New York, **1988**.
- [25] a) E. G. Janzen, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 31; b) C. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1979**, *12*, 182.
- [26] a) S.-I. Murahashi, T. Oda, T. Sugahara, Y. Masui, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1744; b) S.-I. Murahashi, Y. Imada, S. Watanabe, *Org. Synth.*, eingereicht.
- [27] a) S.-I. Murahashi, Y. Imada, Y. Hirai, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 77; b) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2968.
- [28] S.-I. Murahashi, T. Shiota, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383.
- [29] S.-I. Murahashi, Y. Imada, H. Otake, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6170.
- [30] Übersichtsartikel: a) A. I. Meyers, *Aldrichimica Acta* **1985**, *18*, 59; b) P. Beak, W. J. Zajdel, D. B. Reiez, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471.
- [31] S.-I. Murahashi, T. Shiota, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6469.
- [32] A. Murray, D. L. Williams, *Organic Synthesis with Isotopes*, Interscience, New York, **1958**.
- [33] a) H. B. Kagan, F. Rebière, *Synlett* **1990**, 643; b) H. B. Kagan in Lit. [33c], S. 203; c) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**.
- [34] S.-I. Murahashi, J. Sun, T. Tsuda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2645.
- [35] H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori in Lit. [33c], p. 1.
- [36] S.-I. Murahashi, H. Otake, Y. Imada, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [37] a) E. Hungerbühler, M. Biollaz, I. Ernst, J. Kalvoda, M. Lang, P. Schneider, G. Sedelmeier in *New Aspects of Organic Chemistry I* (Hrsg.: Z. Yoshida, T. Shiba, Y. Ohshiro), Kodansha, Tokyo, **1989**, S. 419–451; b) G. Sedelmeier, J. Bersier, EP-A 279 781, **1988** [*Chem. Abstr.* **1988**, *113*, 237 911].
- [38] S.-I. Murahashi, H. Otake, T. Kawakami, H. Arakawa, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [39] S.-I. Murahashi, S. Watanabe, T. Shiota, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 725.
- [40] T. Kawakami, S.-I. Murahashi, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [41] a) R. Sato, T. Omura, *Cytochrome P-450*, Kodansha, Tokyo, **1978**; b) T. J. McMurry, J. T. Groves, *Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, (Hrsg.: P. R. Ortiz de Montellano), Plenum, New York, **1986**, p. 3.
- [42] a) J. T. Groves, T. E. Nemo, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032; b) J. T. Groves, *J. Chem. Educ.* **1985**, *62*, 928; c) T. C. Bruice, *Proc. Robert A. Welch Found Conf. Chem. Res.* **1987**, *31*, 37; d) J. P. Collman, T. Kodadek, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2588; e) T. G. Traylor, F. Xu, *ibid.* **1988**, *110*, 1953; f) B. Meunier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 578; g) D. Mansuy, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 759.
- [43] a) K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309; b) E. G. Samsel, K. Srinivasan, J. K. Kochi, *ibid.* **1985**, *107*, 7606.
- [44] E. N. Jacobsen in Lit. [33c], S. 159.
- [45] H. Mimoun, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 750; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 734.
- [46] a) W. A. Herrmann, R. W. Fischer, D. W. Marz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1706; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1638; b) W. A. Herrmann, R. W. Fischer, W. Scherer, M. U. Rauch, *ibid.* **1993**, *105*, 1209 bzw. *1993*, *32*, 1157.
- [47] a) P. Shannon, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4580; b) C. M. Dicken, F.-L. Lu, M. W. Nee, T. C. Bruice, *ibid.* **1985**, *107*, 5776; c) D. Ostovic, C. B. Knobler, T. C. Bruice, *ibid.* **1987**, *109*, 3444; d) T. Santa, N. Miyata, M. Hirobe, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1252; e) K. Fujimori, S. Fujiwara, T. Takata, S. Oae, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 581; f) J. R. Lindsay Smith, D. N. Mortimer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 64.
- [48] S.-I. Murahashi, T. Naota, K. Yonemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8256.
- [49] Lit. [1b], S. 387.
- [50] a) T. Shono, T. Toda, N. Oshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2639; b) G. T. Miwa, W. A. Garland, B. J. Hodshon, A. Y. H. Lu, D. B. Northrop, *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 6049; c) G. T. Miwa, J. S. Walsh, G. L. Kedderis, P. F. Hollenberg, *ibid.* **1983**, *258*, 14445.
- [51] D. C. Heimbrook, R. I. Murray, K. D. Egeberg, S. G. Sligar, M. W. Nee, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1514.
- [52] L. T. Burka, F. P. Guengerich, R. J. Willard, T. L. Macdonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2549.
- [53] a) M. E. Marmion, K. J. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 510; b) *ibid.* **1988**, *110*, 1472; c) L. Roecker, T. J. Meyer, *ibid.* **1987**, *109*, 746; d) R. A. Leising, J. S. Ohman, J. H. Acuayae, K. J. Takeuchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 905.
- [54] Kondensation von primären Aminen mit Carbonylverbindungen: a) S. D. Larsen, P. A. Grieco, W. F. Fobare, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3512; b) R. J. Doedens, G. P. Meier, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 685. Reaktion von Iminen mit Acetylchlorid: c) H. Hiemstra, H. P. Fortgens, W. N. Spekamp, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3155. Protonolyse von reduzierten cyclischen Iminen: d) C. J. Flann, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6115; e) W. N. Spekamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1981**, *100*, 345.
- [55] a) S.-I. Murahashi, Y. Imada, K. Nishimura, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 453; b) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1578.
- [56] a) S.-I. Murahashi, Y. Imada, Y. Taniguchi, S. Higashiura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4945; b) *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1538.
- [57] S.-I. Murahashi, T. Naota, T. Nakato, *Synlett* **1992**, 835.
- [58] S.-I. Murahashi, T. Naota, N. Miyaguchi, T. Nakato, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6991.
- [59] S.-I. Murahashi, T. Naota, H. Taki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 613.
- [60] P. Müller, D. M. Gilabert, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7171.
- [61] K. Maruyama, T. Kasukawa, Y. Higuchi, A. Nishinaga, *Chem. Lett.* **1991**, 1093.
- [62] a) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639; b) W. P. Griffith, S. V. Ley, *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 13.
- [63] A. Goti, M. Romani, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6567.
- [64] a) S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797, zit. Lit.; b) K. Soai, T. Hatanaka, T. Miyazawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1097; c) K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3095; d) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11703.
- [65] N-Desalkylierung von Amiden: a) L. K. Low, N. Castagnoli, Jr. in *Burger's Medical Chemistry*, Part I, 4. Aufl. (Hrsg.: M. E. Wolff), Wiley, New York,

1980, S. 163-167; b) P. Kestell, M. D. Threadgill, A. Gescher, A. P. Gledhill, A. J. Shaw, P. B. Farmer, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1987**, *240*, 265.

[66] Übersichtsartikel: a) T. Shono, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811. Acetoxylierung von β -Lactamen: b) P. Schneider, D. Ramos, J. Bersier (Ciba-Geigy AG), EP 290 385, 1988 [*Chem. Abstr.* **1988**, *110*, 192 526; c) M. Mori, K. Kagechika, K. Tohjima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1409.

[67] S.-I. Murahashi, T. Naota, T. Kuwabara, T. Saito, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7820.

[68] A. Mitani, S.-I. Murahashi, unveröffentlichte Ergebnisse.

[69] N. Hirai, T. Naota, S.-I. Murahashi, unveröffentlichte Ergebnisse.

[70] T. Naota, T. Nakato, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7475.

[71] a) T. Shibata, K. Iino, T. Tanaka, T. Hashimoto, Y. Kameyama, Y. Sugimura, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4739; b) Y. Nagao, T. Kumagai, S. Tamai, T. Abe, Y. Kuramoto, T. Taga, S. Aoyagi, Y. Nagase, M. Ochiai, Y. Inoue, E. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4673; c) L. M. Fuentes, I. Shitikai, T. N. Salzmann, *ibid.* **1986**, *108*, 4675; d) A. I. Meyers, T. J. Sowin, S. Scholz, Y. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5103; e) Y. Ito, S. Terashima, *ibid.* **1987**, *28*, 6625; f) F. Shirai, T. Nakai, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5491; g) R. Deziel, M. Endo, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 61; h) Y. Nagao, T. Abe, H. Shimizu, T. Kumagai, Y. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 821.

[72] S.-I. Murahashi, T. Saito, T. Naota, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2145.

[73] a) M. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187; b) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in Lit. [33c], S. 227.

[74] a) C. E. H. Bawn, J. B. Williamson, *Trans. Faraday Soc.* **1951**, *47*, 721, 735; b) C. E. H. Bawn, J. E. Jolley, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1956**, *237*, 297; c) Lit. [1b], S. 140.

[75] S.-I. Murahashi, T. Saito, T. Naota, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5991.

[76] a) R. C. Blake, II, M. J. Coon, *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 12127; b) L. M. Hjelmeland, L. Aronow, J. R. Trudell, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1977**, *76*, 541.

[77] A. E. Shilov, E. I. Karasevich, *Metalloporphyrins Catalyzed Oxidations* (Hrsg.: F. Montanari, L. Casella), Kluwer Academic, Dordrecht, **1994**, S. 87-120.

[78] B. Meunier, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411.

[79] a) A. E. Shirov in Lit. [79f], S. 1; b) D. Mansuy in Lit. [79f], S. 195; c) K. S. Kuslick in Lit. [79f], S. 219; d) C. H. Hill in Lit. [79f], S. 243; e) C. A. Tolman, J. D. Druliner, M. J. Nappa, N. Herron in Lit. [79f], S. 267; f) *Activation and Functionalization of Alkanes* (Hrsg.: C. L. Hill), Wiley, New York, **1989**.

[80] D. Mansuy, P. Battioni, J.-P. Battioni, *Eur. J. Biochem.* **1989**, *184*, 267.

[81] a) D. Mansuy, J. F. Bartoli, M. Momentea, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2781; b) J. T. Groves, T. E. Nemo, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6243; c) J. A. Smegal, C. L. Hill, *ibid.* **1983**, *105*, 3515; d) T. G. Traylor, Y. S. Byun, P. S. Traylor, P. Battioni, D. Mansuy, *ibid.* **1991**, *113*, 7821; e) P. Hoffmann, A. Robert, B. Meunier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 85.

[82] a) B. DePoorter, M. Ricci, O. Bortolini, B. Meunier, *J. Mol. Cat.* **1985**, *31*, 221; b) J. P. Collman, H. Tanaka, R. T. Hembre, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3689; c) A. B. Sorokin, A. M. Khenkin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 45.

[83] D. Mansuy, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 741.

[84] B. Meunier, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 203.

[85] B. R. Cook, T. J. Reinert, K. S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7281.

[86] a) H. Otake, T. Higuchi, M. Hirobe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10660; b) M. W. Nee, T. C. Bruice, *ibid.* **1982**, *104*, 6123.

[87] I. Tabushi, A. Yazaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7371.

[88] M. Fontecave, D. Mansuy, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4297.

[89] W. Y. Lu, J. F. Bartoli, P. Battioni, D. Mansuy, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 621.

[90] a) P. A. Grieco, T. L. Stuk, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7799; b) T. L. Stuk, P. A. Grieco, M. M. Marsh, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2957.

[91] J. T. Groves, P. Viski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3628.

[92] a) D. H. R. Barton, D. Doller, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 504, zit. Lit.; b) D. H. R. Barton, S. D. Bévière, W. Chavasiri, E. Csuhai, D. Doller, W.-G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2147; c) D. H. R. Barton, E. Csuhai, D. Doller, Y. V. Geletti, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6561; d) C. Sheu, S. A. Richert, P. Cofré, B. Ross, Jr., A. Sobkowiak, D. T. Sawyer, J. R. Kanofsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1936; e) H.-C. Tung, C. Kang, D. T. Sawyer, *ibid.* **1992**, *114*, 3445; f) D. T. Sawyer, C. Kang, A. Llobet, C. Redman, *ibid.* **1993**, *115*, 5817; g) A. S. Goldstein, R. H. Beer, R. S. Drago, *ibid.* **1994**, *116*, 2424, zit. Lit.

[93] a) L. Saussine, E. Brazi, A. Robine, H. Mimoun, J. Fischer, R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3534; b) D. H. R. Barton, W. Chavasiri, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 19; c) D. H. R. Barton, T.-L. Wang, *ibid.* **1994**, *50*, 1011; d) C. Bardin, D. H. R. Barton, B. Hu, R. Rojas-Wahl, D. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5805; e) J. B. Vincent, J. C. Huffman, G. Christou, Q. Li, M. A. Nanny, D. N. Hendrickson, R. H. Fong, R. H. Fish, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6898; f) R. A. Leising, J. Kim, M. A. Perez, L. Que, Jr., *ibid.* **1993**, *115*, 9524; g) T.-C. Lau, C.-M. Che, W.-O. Lee, C.-K. Poon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, *1406*; h) M. Faraj, C. L. Hill, *ibid.* **1987**, 1487.

[94] D. H. R. Barton, S. D. Bévière, D. R. Hill, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2665.

[95] S.-I. Murahashi, Y. Oda, T. Naota, T. Kuwabara, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1299.

[96] S.-I. Murahashi, Y. Oda, N. Komiya, T. Naota, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7953.

[97] K. Nomura, S. Uemura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 129.

[98] a) D. H. R. Barton, *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 3; b) D. H. R. Barton, J. Boivin, M. Gastiger, J. Morzycki, R. S. Hay-Motherwell, W. B. Motherwell, N. Ozbalik, K. M. Schwartzenbauer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 947; c) N. Kitajima, M. Ito, H. Fukui, Y. Moro-oka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 102.

[99] J. F. Bartoli, P. Battioni, W. R. De Foor, D. Mansuy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, *23*, zit. Lit.

[100] S.-I. Murahashi, Y. Oda, T. Naota, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7913.

[101] R. K. Khanna, T. M. Pauling, D. Vajpayee, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3759.

[102] R. A. Leising, B. A. Brennan, L. Que, Jr., B. G. Fox, E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3988.

[103] a) J. W. M. Steeman, S. Kaarsemaker, P. J. Hoftyzer, *Chem. Eng. Sci.* **1961**, *14*, 139; b) S. A. Miller, *Chem. Process Eng. (London)* **1969**, *50*, 63.

[104] a) K. V. Reddy, S.-J. Jin, P. K. Arora, D. S. Sfeir, S. C. Feke Maloney, F. L. Urbach, L. M. Sayre, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2332; b) P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3831.

[105] S.-I. Murahashi, Y. Oda, T. Naota, N. Komiya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 139.

[106] D. H. R. Barton, S. D. Bévière, W. Chavasiri, É. Csuhai, D. Doller, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2895.

[107] a) P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3891; b) N. Kitajima, T. Koda, Y. Iwata, Y. Moro-oka, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8833.

[108] S.-I. Murahashi, N. Komiya, T. Naota, unveröffentlichte Ergebnisse.

[109] S.-I. Murahashi, T. Naota, T. Kuwabara, *Synlett* **1989**, 62.

[110] S.-I. Murahashi, T. Naota, N. Nakajima, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 898.

[111] Natriumperiodat: a) P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936. Natriumbromat: b) Y. Yamamoto, H. Suzuki, Y. Moro-oka, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2107; c) S. Kanemoto, H. Tomioka, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 105. N-Methylmorpholine: d) K. B. Sharpless, K. Akashi, K. Oshima, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2503; e) Lit. [62]. Iodosylbenzol: f) P. Müller, J. Godoy, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2361. Bis(trimethylsilyl)peroxid: g) S. Kanemoto, K. Oshima, S. Matsubara, K. Takai, H. Nozaki, *ibid.* **1983**, *24*, 2185. Sauerstoff: h) C. Bilgrien, S. Davis, R. S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3786; i) J.-E. Bäckvall, R. L. Chowdhury, U. Karlsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, *473*, zit. Lit.

[112] a) S.-I. Murahashi, T. Naota, N. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 925; b) S.-I. Murahashi, T. Naota, *Synthesis* **1993**, 433.

[113] a) Y. Tsuji, T. Ohta, T. Ido, H. Minbu, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270*, 333; b) M. Tanaka, T. Kobayashi, T. Sakakura, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 518.

[114] S. Hüning, R. Schaller, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 36.

[115] S.-I. Murahashi, T. Naota, N. Nakajima, *Chem. Lett.* **1987**, 879.

[116] a) R. J. Bergeron, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 105; b) B. Ganem, *ibid.* **1982**, *15*, 290.

[117] G. Engler, K. Klinga, Raymond-Hamet, E. Schlittler, W. Vetter, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 474.

[118] CuCl/Amine/K₂CO₃: a) C. Jallabert, H. Riviere, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1215. [Cu(bpy)₂(OH)₂] (bpy = 2,2'-Bipyridin): b) X. Liu, A. Qiu, D. T. Sawyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3239. [RuCl(OAc)(PPh₃)₃]/Hydrochinon/[Co(salophen)(PPh₃)] (salophen = Bis(salicylidene)phenylendiamin): c) Lit. [111].

[119] RuO₂: M. Matsumoto, N. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3435.

[120] K. Heyns, L. Blazewicz, *Tetrahedron* **1960**, *9*, 67.

[121] T. F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 157.

[122] S.-I. Murahashi, T. Naota, N. Hirai, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7318.

[123] W. H. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 975.

[124] a) E. C. Horswill, K. U. Ingold, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 269; b) L. H. Vogt, Jr., J. G. Wirth, H. L. Finkbeiner, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 273.

[125] S.-I. Murahashi, N. Miyaguchi, S. Noda, T. Naota, unveröffentlichte Ergebnisse.

[126] Übersichtsartikel: a) G. R. Know, *Org. React.* **1993**, *43*, 251; b) W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, Cambridge University Press, New York, **1986**, *S*, 403-407.

[127] Peressigsäure: a) P. S. Starcher, B. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4079. Peroxytrifluoroessigsäure: b) W. D. Emmons, G. B. Lucas, *ibid.* **1955**, *77*, 2287. Perbenzoësäure: c) S. L. Friess, *ibid.* **1949**, *71*, 2571. m-Chlorperbenzoësäure: d) R. R. Sauer, R. W. Ubersax, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3939. Magnesium-monoperoxyphthalat-hexahydrat: e) P. Brougham, M. S. Cooper, D. A. Cummer, H. Heaney, N. Thompson, *Synthesis* **1987**, 1015.

[128] a) P. A. Grieco, Y. Yokoyama, S. Gilman, Y. Ohfune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 870; b) S. E. Jacobson, F. Mares, P. M. Zambri, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6938; c) L. Syper, *Synthesis* **1989**, 167; d) M. Del Todesco Frisone, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics* **1993**, *12*, 148; e) A. Gusso, C. Baccin, F. Pinna, G. Strukul, *ibid.* **1994**, *13*, 3442.

[129] M. Suzuki, H. Takada, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 902.

[130] a) R. G. Howard, W. K. Ben (Union Carbide Corp.) US-A 3025306, **1962** [*Chem. Abstr.* **1962**, *56*, 15368]; b) A. G. Knapsack NL-A 6516355 [*Chem. Abstr.* **1966**, *65*, 15237]; c) T. Maki, K. Mineta, JP-B 77100402 [*Chem. Abstr.* **1978**, *88*, 89122]; d) T. Yamada, K. Takahashi, K. Kato, T. Takai, S. Inoki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 641.

[131] S.-I. Murahashi, Y. Oda, T. Naota, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7557.

[132] C. Bolm, G. Schlingloff, K. Weickhardt, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3405.

[133] M. Hamamoto, K. Nakayama, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6421.

[134] K. Kaneda, S. Ueno, T. Imanaka, E. Shimotsuma, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2915.

[135] K. R. Lassila, F. J. Waller, S. E. Werkheiser, A. L. Wressell, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8077.

[136] C. Bolm, G. Schlingloff, K. Weickhardt, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1944; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1848.

[137] K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 431.

[138] B. Meunier, *Metalloporphyrins Catalyzed Oxidations* (Hrsg.: F. Montanari, L. Casella), Kluwer Academic, Dordrecht, **1994**, S. 1.

[139] J. T. Groves, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5791.

[140] D. Mansuy, P. Battioni, J. P. Renaud, P. Guérin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 155.

[141] J. P. Collman, X. Zhang, R. T. Hembre, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5356.

[142] Y. Naruta, F. Tani, N. Ishihara, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6865.

[143] K. Konishi, K.-I. Oda, K. Nishida, T. Aida, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1313.

[144] S. O'Malley, T. Kodadek, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9116.

[145] a) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in Lit. [33c], S. 103; b) A. Pfenninger, *Synthesis*, **1986**, 89; c) K. B. Sharpless, *Chemtech* **1985**, *15*, 692; d) M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Asymmetric Synth.* **1985**, *5*, 247; e) B. Rossiter, *ibid.* **1985**, *5*, 193; f) C. H. Behrens, K. B. Sharpless, *Aldrichimica Acta* **1983**, *16*, 67.

[146] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801.

[147] W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296.

[148] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.

[149] a) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345; b) H. Sasaki, R. Irie, T. Hamada, K. Suzuki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11827.

[150] a) T. Schwenkreis, A. Berkessel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4785; b) R. Irie, N. Hosoya, T. Katsuki, *Synlett* **1994**, 255.

[151] a) T. Yamada, K. Imagawa, T. Nagata, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1992**, 2231; b) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2248.

[152] a) D. Ostović, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6511; b) A. J. Castellino, T. C. Bruice, *ibid.* **1988**, *110*, 158, 7512; c) Lit. [41e]; c) T. G. Traylor, A. R. Mikszta, *ibid.* **1987**, *109*, 2770.

[153] S.-I. Murahashi, T. Saito, H. Hanaoka, Y. Murakami, T. Naota, H. Kumabayashi, S. Akutagawa, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2929.

[154] T. Hashiyama, K. Morikawa, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067, zit. Lit.

[155] F. A. Davis, A. C. Sheppard, B.-C. Chen, M. S. Haque, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6679, zit. Lit.

[156] S. Baskaran, J. Das, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5182.

[157] T. Takai, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 1499.

[158] a) L. E. Overman, F. M. Knoll, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *4*, 321; b) P. A. Grieco, T. Takigawa, S. L. Bongers, H. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7587.

[159] S.-I. Murahashi, T. Naota, H. Hanaoka, *Chem. Lett.* **1993**, 1767.

[160] a) T. Yamada, T. Takai, O. Rhode, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, *1*; b) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2109.

[161] a) T. Punniyamurthy, B. Bhatia, J. Iqbal, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 850; b) M. M. Reddy, T. Punniyamurthy, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 159.