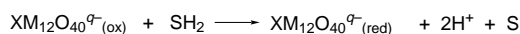


- [3] M. B. Dines, P. M. Di Giacomo, *Inorg. Chem.* **1981**, 20, 92–97.  
 [4] G. Alberti, U. Costantino, R. Vivani, P. Zappelli, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1396–1398; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1357–1359.  
 [5] G. Alberti, F. Marmottini, S. Murcia-Mascarós, R. Vivani, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1655–1658; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1594–1597.  
 [6] E. Brunet, M. Huelva, R. Vázquez, O. Juanes, J. C. Rodríguez-Ubis, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1578–1584.  
 [7] G. Alberti, S. Murcia-Mascarós, R. Vivani, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9291–9295.  
 [8] G. Alberti, E. Giontella, S. Murcia-Mascarós, R. Vivani, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 4672–4676.  
 [9] R. Begum, H. Matsuura, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1997**, 93, 3839–3848.  
 [10]  $^{31}\text{P}$ -NMR (81 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 25 °C, 50 mg der Probe in 1 mL 2 M HF):  $\delta = 28.7$  (m;  $\text{PCH}_2\text{R}$ ), 0.6 (s;  $\text{PO}_4$ ). Externer Standard: 85proz.  $\text{D}_3\text{PO}_4$  in  $\text{D}_2\text{O}$ .

## Polyoxometallate als Reduktionskatalysatoren: Desoxygenierungen und Hydrierungen von Carbonylverbindungen\*\*

Vladimir Kogan, Zeev Aizenshtat und  
Ronny Neumann\*

In den letzten zehn Jahren wurden die Untersuchungen von Polyoxometallaten (POMs) hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit als Katalysatoren bei Flüssig- und Gasphasenreaktionen beträchtlich intensiviert. Bei der Verwendung dieser Katalysatoren für Säurekatalysen<sup>[1]</sup> und katalytische Oxidationen<sup>[2]</sup> wird die hohe Brønstedt-Acidität von Heteropolysäuren und die große Stabilität der POM-Gerüste gegenüber oxidativem Abbau in Gegenwart starker Oxidantien bei hohen Temperaturen genutzt. Zwar wurden einige in Gegenwart von POMs durchgeführte Edelmetall-katalysierte Reduktionen beschrieben (Pt, Pd, Rh und Ir);<sup>[3]</sup> solche, bei denen nur ein POM der Reduktionskatalysator ist, sind hingegen noch nicht bekannt. Die Redoxaktivität von POMs, besonders die von Keggin-Ionen, ist oft genutzt worden, wobei das POM in der oxidierten Form ein Substrat ( $\text{SH}_2$ ) oxidiert, das somit ein Reduktionsmittel ist (Schema 1). Das reduzierte POM wird

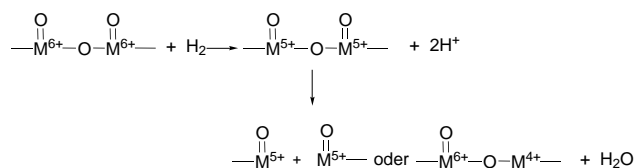


Schema 1. Oxidation eines Substrats  $\text{SH}_2$  mit einem POM sowie Reoxidation des POM. X = P, Si; M = W, Mo, V.

[\*] Prof. Dr. R. Neumann, V. Kogan, Prof. Dr. Z. Aizenshtat  
Casali Institute of Applied Chemistry  
Graduate School of Applied Science  
The Hebrew University of Jerusalem  
Jerusalem, 91904 (Israel)  
Fax: (+972) 2-6528250  
E-mail: ronny@vms.huji.ac.il

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Israel Electric Company unterstützt (Forschungstipendium für V.K.).

reoxidiert – normalerweise mit Sauerstoff –, um den Katalysezyklus zu vervollständigen. Wichtig ist, daß bei derartigen Reaktionen auch Wasserstoff das Substrat sein kann.<sup>[4]</sup> So wurden Reduktionen von POMs durch Wasserstoff bei 250–300 °C beschrieben (Schema 2).



Schema 2. Reduktion eines POMs – dargestellt als  $\text{M}(\text{O})\text{---O---M}(\text{O})$ -Einheit – mit Wasserstoff.

Hier berichten wir über die Aktivierung von Wasserstoff durch POMs vom Keggin-Typ und die Nutzung des reduzierten POM zur katalytischen Desoxygenierung von Ketonen und Aldehyden, wozu sonst die klassischen Clemmensen- und Wolff-Kishner-Reduktionen verwendet werden. Die bei der POM-katalysierten Desoxygenierung gebildeten Produkte hängen stark vom POM-Typ ab (Wolframat oder Vanadomolybdat). Die Reaktion scheint nicht über ein Carbinolintermediat zu verlaufen, und es wurde gezeigt, daß die Strukturen der POMs unter den Reaktionsbedingungen stabil sind.

Die POM-Katalysatoren wurden als Kaliumsalze auf einem  $\gamma$ -Aluminiumoxidträger (Oberfläche  $\sim 200 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ ) eingesetzt; die Reaktionen wurden ohne Lösungsmittel in einem Parr-Autoklaven (300 mL) bei 300 °C durchgeführt. Die Verwendung von  $\gamma$ -Aluminiumoxid und den Kaliumsalzen (pH 6 in wäßriger Lösung), die durch Kationenaustausch aus den Heteropolysäuren hergestellt wurden, diente zur Verringerung der Acidität, um so Crack- und andere Säure-katalysierte Reaktionen zu minimieren. Zunächst wurden die katalytischen Aktivitäten verschiedener Polyoxometallate mit Benzophenon als Substrat untersucht (Tabelle 1), wobei

Tabelle 1. Reduktion von Benzophenon mit verschiedenen POMs.<sup>[a]</sup>

Katalysator	Umsatz [Mol-%]
$\text{K}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}/\text{Al}_2\text{O}_3$	41
$\text{K}_6\text{SiCo}(\text{H}_2\text{O})\text{W}_{11}\text{O}_{39}/\text{Al}_2\text{O}_3$	48
$\text{K}_6\text{SiCu}(\text{H}_2\text{O})\text{W}_{11}\text{O}_{39}/\text{Al}_2\text{O}_3$	83 <sup>[b]</sup>
$\text{K}_6\text{SiNi}(\text{H}_2\text{O})\text{W}_{11}\text{O}_{39}/\text{Al}_2\text{O}_3$	34
$\text{K}_5\text{SiCr}(\text{H}_2\text{O})\text{W}_{11}\text{O}_{39}/\text{Al}_2\text{O}_3$	46
$\text{K}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{Al}_2\text{O}_3$	70
$\text{K}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}/\text{Al}_2\text{O}_3$	95
$\text{K}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}/\text{Al}_2\text{O}_3$	100

[a] Reaktionsbedingungen: 0.5 g (2.75 mmol) Benzophenon, 1 g Katalysator (50 mg (16–20  $\mu\text{mol}$ ) POM), 23 atm  $\text{H}_2$ ,  $T = 300^\circ\text{C}$ ,  $t = 200$  min. Wenn nicht anders angegeben, wurde ausschließlich Diphenylmethan gebildet.  
 [b] 1,1,2,2-Tetraphenylethan entstand als Nebenprodukt in 6–7 %.



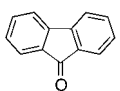
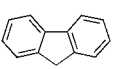
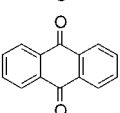
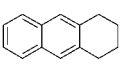
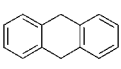
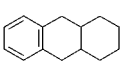
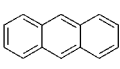







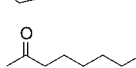
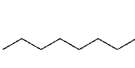
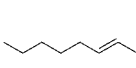
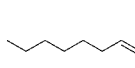


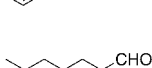
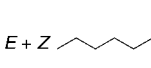
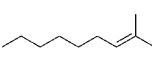
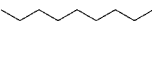


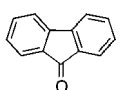
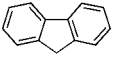
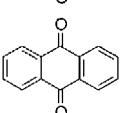
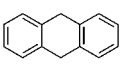
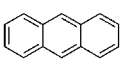
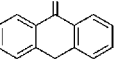
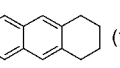




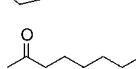
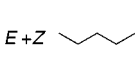


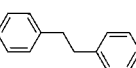
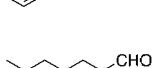
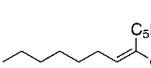
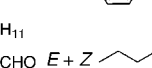
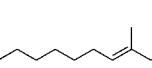
zwei Trends festgestellt wurden. Die Reihenfolge der katalytischen Aktivität war  $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-} < [\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-} < [\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-} < [\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}]^{5-}$ , was mit der Reduzierbarkeit der POMs durch  $\text{H}_2$  und mit deren Oxidationspotentialen korreliert.<sup>[5]</sup> Mit  $[\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}]^{5-}$  wurde Benzophenon quantitativ zu Diphenylmethan umgesetzt. Je leichter also Wasserstoff nach der in Schema 2 gezeigten Reaktion aktivierbar

war, desto höher war der Umsatz. Bei Übergangsmetallhaltigen  $[\text{SiM}(\text{H}_2\text{O})\text{W}_{11}\text{O}_{39}]^{q-}$ -POMs ( $\text{M} = \text{Cu}^{\text{II}}, \text{Co}^{\text{II}}, \text{Cr}^{\text{III}}, \text{Ni}^{\text{II}}$ ) – diese sind die stabilsten – hatte die  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -haltige Verbindung einen positiven Einfluß auf die Katalyse, während die  $\text{Co}^{\text{II}}$ -,  $\text{Cr}^{\text{III}}$ - und  $\text{Ni}^{\text{II}}$ -haltigen POMs keine signifikanten Veränderungen bedingten.

Die hohen Aktivitäten bei der Desoxygenierung von Benzophenon ermutigten uns zur Untersuchung reduktiver Desoxygenierungen anderer benzylicher, cyclischer und acyclischer Ketone und Aldehyde (Tabelle 2). Die Unterschiede zwischen  $[\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}]^{5-}$  und  $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$  als auf Trägern aufgebraute Katalysatoren sind bemerkenswert.

Wie bei Benzophenon war  $\text{K}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}/\text{Al}_2\text{O}_3$  auch in diesen Fällen erheblich aktiver als  $\text{K}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}/\text{Al}_2\text{O}_3$ . Bei einfachen benzylichen Ketonen wie Benzophenon, Fluorenon und Acetophenon sind sowohl mit  $[\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}]^{5-}$  als auch mit  $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$  die einfachen Methylderivate die einzigen Produkte; sie entstehen formal durch Desoxygenierung und Addition von Wasserstoff. Mit anderen Substraten, besonders mit aliphatischen Ketonen und Aldehyden, wurden jedoch stark abweichende Produktselektivitäten erhalten. So reagiert 9,10-Anthrachinon in Gegenwart von  $[\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}]^{5-}$  vorwiegend zu den weiter reduzierten Verbindungen Tetra- und Octahydroanthracen sowie zu Dihydroanthracen und An-

Tabelle 2.  $\text{K}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}$ - und  $\text{K}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ -katalysierte Reduktionen von Ketonen und Aldehyden.<sup>[a]</sup>

Substrat	Umsatz	Bedingungen	Produkte <sup>[b]</sup>
<b><math>\text{K}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}/\text{Al}_2\text{O}_3</math></b>			
	100	3.5 h, 34 atm	 (100)
	100	3.5 h, 23 atm	 (100)
	100	3.5 h, 34 atm	 (54)  (25)  (16)  (5)
	100	3.5 h, 54 atm	 (48)  (15)  (18)  (5)  (4)  (10)
	96	20 h, 54 atm	 (82) E + Z  (15)  (3)
	62	3.5 h, 23 atm	 (100)
	85	3.5 h, 23 atm	E + Z  (44)  (42)  (14)
<b><math>\text{K}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}/\text{Al}_2\text{O}_3</math></b>			
	21	3.5 h, 500 psi	 (100)
	80	3.5 h, 23 atm	 (100)
	96	3.5 h, 34 atm	 (66)  (10)  (10)  (14)
	48	3.5 h, 54 atm	 (71)  (19)  (10)
	74	20 h, 54 atm	E + Z  (100)
	85	3.5 h, 23 atm	 (96)  (4)
	69	3.5 h, 23 atm	 (60)  (22)  (18)

[a] Reaktionsbedingungen: 2.75 mmol Substrat, 1 g Katalysator (50 mg (16–20  $\mu\text{mol}$ ) Polyoxometallat),  $T = 300^\circ\text{C}$ ,  $\text{H}_2$ -Druck und Reaktionszeit sind in der Tabelle angegeben. [b] In Klammern sind die Anteile der Produkte an der Produktgesamtmenge in % angegeben.

thracen, jedoch nicht zu Anthron, während  $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$  hauptsächlich weniger reduzierte Produkte ergibt. Auch Cycloheptanon und 2-Octanon werden in Gegenwart von  $[\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}]^{5-}$  hauptsächlich zu den gesättigten Verbindungen Cycloheptan und Ethylcyclopentan bzw. Octan umgesetzt, während mit  $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$  nur Alkene (Cyclohepten und Methylcyclohexen bzw. Octene) sowie im ersten Fall das Umlagerungsprodukt Norbornan entstehen. Diese Alkene wurden auch bei Reaktionszeiten von 48 h nicht reduziert. War Benzaldehyd das Substrat, wurde Toluol mit beiden Katalysatoren als Hauptprodukt erhalten. In Gegenwart von  $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$  entsteht auch eine kleine Menge Dibenzyl, was im Hinblick auf den Reaktionsmechanismus von Interesse ist. Am ungewöhnlichsten war der Reaktionsverlauf mit *n*-Heptanal als Substrat.  $[\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}]^{5-}$  katalysierte eine Desoxygenierung/Kupplung, so daß ein Gemisch aus Tetradecen-Isomeren und dem gesättigten *n*-Tetradecan entstand, nicht aber  $\text{C}_7$ -Produkte. Mit  $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$  wurden hingegen hauptsächlich das Aldolkondensationsprodukt (wahrscheinlich wegen der Acidität des  $\gamma$ -Aluminiumoxids) und einige Tetradecen-Isomere erhalten, aber wiederum keine  $\text{C}_7$ -Produkte und auch kein gesättigtes Tetradecan.

Es lohnt sich, eine vorläufige Arbeitshypothese hinsichtlich des Reaktionsmechanismus aufzustellen. Wie berichtet<sup>[4]</sup> und in Schema 2 beschrieben wurde, ergibt die Reduktion eines POM vom Keggin-Typ mit  $\text{H}_2$  bei 250–300 °C ein desoxygeniertes, wahrscheinlich  $\text{M}^{\text{IV}}$ -Zentren enthaltendes POM. Auf derartige reduzierte  $\text{M}^{\text{IV}}$ -POM-Spezies können selbst bei Raumtemperatur effizient Sauerstoffatome von einem organischen Substrat – etwa einem Sulfoxid – übertragen werden.<sup>[6]</sup> Ähnliche Desoxygenierungen von Carbonylverbindungen sind daher vorstellbar. Zur Unterscheidung zwischen einer derartigen Desoxygenierung und einer gewöhnlichen, über Alkoholintermediate verlaufenden Hydrierung, die in der „Hydridchemie“<sup>[7]</sup> eine Rolle spielt, wurde mit 1-Heptanol als Substrat ein einfaches Experiment durchgeführt. In Gegenwart von  $[\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}]^{5-}$  wurden bei 300 °C und einem Druck von 23 atm  $\text{H}_2$  vorwiegend Diheptylether und etwas 1-Hepten, aber keine Kupplungsprodukte, d. h. Tetradecene, gebildet. Bei benzyllischen Carbonylverbindungen führt formal die Addition zweier Wasserstoffatome nach der Desoxygenierung zum reduzierten Produkt. Bei aliphatischen Ketonen wird eine schnelle Wasserstoff-Verschiebung nach der Desoxygenierung ein Alken als Primärprodukt ergeben. Mit  $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$  als Katalysator wird dieses Alken nicht reduziert, allerdings führen Umlagerungen (thermisch und/oder katalytisch) zu dem erhaltenen Produktgemisch. Um die Bildung hydrierter Produkte in Gegenwart von  $[\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}]^{5-}$  zu erklären, gibt es zwei Möglichkeiten: A) Das zunächst entstandene Alken wird in einer separaten Reaktion hydriert, B) Wasserstoff wird vor der Wasserstoff-Verschiebung addiert. Der Reaktionsverlauf der Aldehyddesoxygenierung stützt unsere Arbeitshypothese ebenfalls. Nach der Desoxygenierung sind Kupplungen anstelle von Wasserstoff-Verschiebungen bei 1-Heptanal dominierend, aber auch bei Benzaldehyd nachweisbar. Der Mechanismus dieser Kupplung ist nicht klar, aber das Verhältnis 7-Tetradecen:6-Methyl-6-tridecen von ca. 1:1 ist auffällig.

Die Stabilität der Keggin-POMs  $\text{K}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$  und  $\text{K}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}$  unter den Reaktionsbedingungen wurde IR-spektroskopisch und röntgenographisch nachgewiesen. Eine fein gemahlene Probe des POM wurde den Reaktionsbedingungen ausgesetzt (0.5 g Benzophenon, 50 mg POM, 23 atm  $\text{H}_2$ ,  $T = 300^\circ\text{C}$ ,  $t = 200$  min). Nach dem Abkühlen wurde der Autoklav geöffnet und das POM abfiltriert. Der Katalysator war zuerst bräunlich blau, hellte sich an Luft jedoch auf. Die vor und nach der Reaktion aufgenommenen IR-Spektren und Röntgenpulverdiagramme waren identisch, was dafür spricht, daß sich die POM-Struktur nicht verändert hatte. Ein nach der Reaktion bei Raumtemperatur aufgenommenes Elektronenspinresonanz(ESR)-Spektrum des  $\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}^{5-}$ -Katalysators wies das typische, aus acht Linien bestehende Spektrum der um zwei Elektronen reicheren Verbindung auf.<sup>[8]</sup> Nach dem Extrahieren mit Wasser aufgenommene Atomabsorptionsspektren der organischen Phase enthielten keine POM-Signale, d. h., daß sich der Katalysator nicht vom Trägermaterial abgelöst hatte.

Wir haben hier eine neue Anwendung von Keggin-POMs als Desoxygenierungs- und Hydrierkatalysatoren zur Reduktion von Carbonylverbindungen vorgestellt. Das POM  $[\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}]^{5-}$ , das Wasserstoff am besten aktivieren (oxidieren) kann, ist auch der aktivste Katalysator. Den Produktselektivitäten zufolge desoxygenieren die reduzierten POMs Ketone und Aldehyde; Alkohole sind keine Intermediate. Der Einsatz von  $[\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}]^{5-}$  führt vorwiegend zu gesättigten Verbindungen, während bei  $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$  hauptsächlich Alkene die Primärprodukte sind.

### Experimentelles

Lösungen von  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$  und  $\text{H}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}$ <sup>[9]</sup> ließ man zur Herstellung der POMs  $\text{K}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{K}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{K}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$  bzw.  $\text{K}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}$  über eine Amberlyst-120-Ionenaustauschersäule ( $\text{K}^+$ -Form) laufen.  $\text{K}_6\text{SiM}(\text{H}_2\text{O})_{11}\text{O}_{39}$  ( $\text{M} = \text{Co}^{\text{II}}$ ,  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ni}^{\text{II}}$ ) und  $\text{K}_5\text{SiCr}^{\text{III}}(\text{H}_2\text{O})_{11}\text{O}_3$  wurden nach Literaturvorschrift hergestellt.<sup>[10]</sup>  $\gamma$ -Aluminiumoxid wurde mit den nassen POMs mit einer Beladung von 5 Gew.-% imprägniert und die erhaltenen Katalysatoren ca. 12 h bei 100 °C getrocknet. Die Reaktionen wurden unter Rühren in einem Parr-Autoklav bei 300 °C und 23–54 atm  $\text{H}_2$  durchgeführt. Die spezifischen Bedingungen sind in den Tabellenlegenden angegeben. Die Reaktionsprodukte wurden gaschromatographisch und durch GC-MS-Kopplung unter Verwendung einer apolaren Methylsiliconsäule analysiert.

Eingegangen am 19. Februar,  
veränderte Fassung am 24. Juni 1999 [Z13061]  
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3331–3334

**Stichwörter:** Desoxygenierungen • Heterogene Katalyse • Hydrierungen • Polyoxometallate • Reduktionen

- [1] a) N. Mizuno, M. Misono, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 199–217; b) I. V. Kozhevnikov, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 171–198; c) I. V. Kozhevnikov, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1995**, 37, 311–352.
- [2] a) R. Neumann, *Prog. Inorg. Chem.* **1998**, 47, 317–390; b) T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Adv. Catal.* **1996**, 41, 113–252; c) C. L. Hill, C. M. Prosser-McCarthy, *Coord. Chem.* **1995**, 143, 407–455.
- [3] a) M. Misono, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1987**, 23, 269–321; b) N. Mizuno, K. Katamura, Y. Yoneda, M. Misono, *J. Catal.* **1983**, 83, 384–392.
- [4] a) Y. Yoshinaga, K. Seki, T. Nakato, T. Okuhara, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2946–2948; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2833–2835; b) Y. Izumi, Y. Satoh, H. Kondoh, K. Urabe, *J. Mol. Catal.* **1992**, 72,

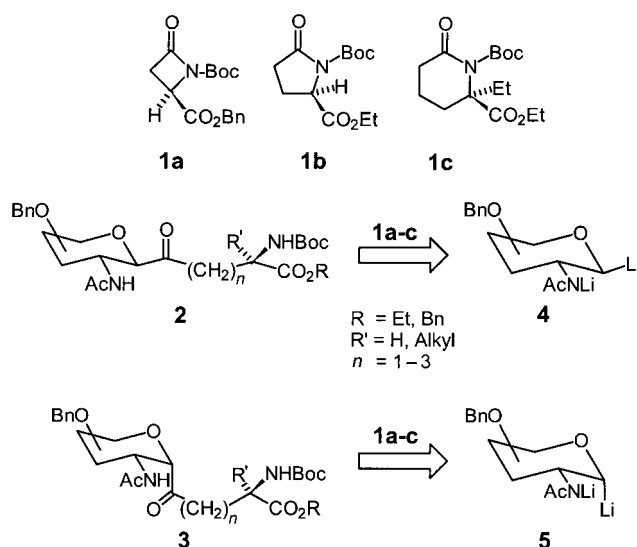
- 37–45; c) D. K. Lyon, R. G. Finke, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 1787–1789; d) K. Urabe, Y. Tanaka, Y. Izumi, *Chem. Lett.* **1985**, 1595–1596.
- [5] M. Misono, H. Igarashi, K. Katamura, T. Okuhara, N. Mizuno, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1993**, 77, 105–110.
- [6] K. Piepgrass, M. T. Pope, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 753–754.
- [7] W. F. Maier, K. Bergmann, W. Bleicher, P. von R. Schleyer, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4227–4230.
- [8] A. M. Khenkin, A. Rosenberger, R. Neumann, *J. Catal.* **1999**, 182, 82–91.
- [9] G. A. Tsigdinos, C. J. Hallada, *Inorg. Chem.* **1968**, 7, 437–441.
- [10] T. J. R. Weakley, S. A. Malik, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1967**, 29, 2935–2946.

## Diastereoselektive Synthese von C-glycosylierten Aminosäuren mit Lactamen als Peptidbausteinen\*\*

Bernhard Westermann,\* Armin Walter und Nicole Diedrichs

Glycopeptide erfahren ein ständig wachsendes Interesse bezüglich der Aufklärung und Nutzung ihrer vielfältigen biologischen Eigenschaften.<sup>[1,2]</sup> Dem stehen häufig sehr aufwendige Synthesen und die mangelnde metabolische und chemische Stabilität dieser Klasse von Naturstoffen gegenüber. Aus diesem Grund steht die Herstellung von Glycopeptidmimetika mit stabilen Glycosyl-Peptidverknüpfungen im Mittelpunkt vieler Synthesebemühungen. Während die natürlichen Glycopeptide O- bzw. N-glycosidisch verknüpft sind, bieten C- oder S-glycosidisch verknüpfte Mimetika die Möglichkeit, diesen Malus zu beheben.<sup>[3]</sup> In der letzten Zeit wurden zahlreiche Methoden zur Synthese von C-glycosylierten Aminosäuren veröffentlicht, doch weisen sie häufig eine Vielzahl von Reaktionsschritten auf und sind oft nicht diastereoselektiv.<sup>[4,5]</sup>

Wir berichten hier über den Einsatz der enantiomerenreinen Lactame **1a–c** als peptidische Bausteine, deren Ringöffnung mit den leicht zugänglichen Kesslerschen Glycosyldianionen **4** und **5** möglich ist und die diastereoselektiv C-glycosylierte Aminosäuren wie **2** und **3** ergeben (Schema 1).<sup>[6]</sup> Die von uns hier eingesetzten Lactame bieten im Unterschied zu bislang publizierten Methoden eine einfach zu erschließende Quelle für geeignete peptidische Bausteine: Sie können sowohl dem „chiral pool“ entnommen als auch durch Enzym-katalysierte Racemattrennung zugänglich gemacht werden.<sup>[7]</sup> Ein weiterer Vorteil beim Einsatz der Lactame besteht darin, daß die Gefahr einer Racemisierung des



Schema 1. Strategie zur Synthese von C-Glycosiden ausgehend von Lactamen **1**. Ac = Acetyl, Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Aglycons während des Kupplungsschrittes nicht befürchtet werden muß.<sup>[8]</sup>

Unsere Synthesestrategie ist auch geeignet, nichtproteogene,  $\alpha, \alpha'$ -disubstituierte  $\alpha$ -Aminosäuren C-glycosidisch zu verknüpfen. Derartig konformativ eingeschränkte Aminosäuren gestatten eine gezielte Einstellung gewünschter Sekundärstrukturen (z. B.  $\beta$ -Schleifen) und sind deswegen von sehr großem Interesse für den Einbau in Peptidkonformationsmimetika.<sup>[9]</sup>

In vorangegangenen Arbeiten konnten wir zeigen, daß die Ringöffnung *N*-Boc-geschützter Lactame zu  $\alpha, \alpha'$ -disubstituierten  $\alpha$ -Aminosäuren sehr leicht mit Nucleophilen möglich ist.<sup>[10]</sup> Sind diese Lactame nicht im chiral pool (z. B. **1a, b**)<sup>[11]</sup> enthalten, bietet sich eine von uns hier erstmals verwendete Methode an, die die enantiomerenreinen Lactame **1c** durch Lipase-katalysierte kinetische Racematspaltung liefert. Führt man mit ( $\pm$ )-**6**<sup>[12]</sup> eine Lipase-katalysierte Transacylierung in Gegenwart von *n*-Butanol durch, so können (+)-**7** und (–)-**7** (aus (–)-**6** nach Abspaltung des Butyrylrestes mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$ /Methanol erhalten) in hohen Enantiomerenüberschüssen und guten Ausbeuten zugänglich gemacht werden. Die Enantiomerenreinheiten wurden für (+)-**7** zu 93 % *ee* und für (–)-**7** zu 98 % *ee* bestimmt.<sup>[13]</sup> Dies ist unseres Wissens die erste erfolgreiche Transacylierung von Oximestern zur kinetischen Racemattrennung.<sup>[14]</sup> Eine stereospezifische Beckmann-Umlagerung und Schützung ausgehend von (+)-**7** oder (–)-**7** führt unter Retention der Konfiguration zu den gewünschten Lactamen (–)-**1c** bzw. (+)-**1c** (Schema 2). Die Produkte unterliegen bei dieser Umlagerung keiner Racemisierung, wie bereits in vorangegangenen Arbeiten gezeigt werden konnte.<sup>[10]</sup>

In einer ersten Modellreaktion zur Erprobung der Ringöffnung von *N*-Boc-geschützten Lactamen zu  $\beta$ -glycosidisch verknüpften Produkten **2** setzten wir das geschützte Valerolactam **9** ein (Schema 3). Das intermediäre Glycosyldianion **4** wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  aus dem  $\beta$ -konfigurierten Stannylderivat **8** durch aufeinanderfolgende Zugabe von jeweils einem Äquivalent MeLi und BuLi hergestellt und mit **9** zur Reaktion gebracht. In einer Ausbeute von 47 % konnte das C-Glycosid

[\*] Priv.-Doz. Dr. B. Westermann, Dipl.-Chem. A. Walter, Dr. N. Diedrichs  
 Fachbereich für Chemie und Chemietechnik der Universität-Gesamthochschule  
 Warburgerstraße 100, D-33098 Paderborn  
 Fax: (+49) 5251-603245  
 E-mail: bw@chemie.uni-paderborn.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie (Promotionsstipendium für N.D.) gefördert und durch großzügige Chemikalienspenden der Firmen Agrevo und Amano unterstützt.