

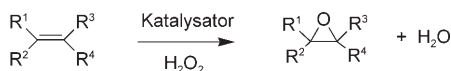
Metallkatalysierte, asymmetrische Epoxidierung endständiger Alkene mit Wasserstoffperoxid

Isabel W. C. E. Arends*

Stichwörter:

Asymmetrische Synthesen · Epoxidierungen · Ligandendesign · Metallkatalyse · Wasserstoffperoxid

Die asymmetrische Epoxidierung von Alkenen ermöglicht die Einführung zweier Stereozentren in einem Schritt und spielt daher eine zentrale Rolle in der Wirkstoffsynthese (Schema 1). Moderne Oxidationstechniken sollten sich



R = H oder Alkyl

Schema 1. Asymmetrische Epoxidierung mit H_2O_2 .

durch Atomökonomie und Atomselektivität, ein breites Substratspektrum, die Verwendung umweltfreundlicher und unschädlicher Oxidationsmittel sowie durch ausreichende Katalysatorstabilität und -produktivität auszeichnen. Ferner sind besonders für industrielle Anwendungen einfache und leicht handhabbare Systeme wichtig. Für eine optimale Atomeffizienz ist wässriges Wasserstoffperoxid nach Sauerstoff das Oxidationsmittel der Wahl, da es als einziges Nebenprodukt Wasser erzeugt und daher als ultimatives „grünes“ Oxidationsmittel eingeordnet werden kann. Außerdem ist die Oxidation mit wässrigem Wasserstoffperoxid kostengünstig, sicher und einfach durchführbar.^[1]

Intensiv wurden chirale Metallkatalysatoren erforscht, mit denen asymmetrische Epoxidierungen möglich sind.

Die wohl bekannteste Epoxidierung ist vermutlich die Sharpless-Epoxidierung von Allylalkoholen durch Titan-Tartrat-Komplexe.^[2] Die Jacobsen-Katsuki-Methode nutzt $[\text{Mn}(\text{salen})]$ -Komplexe und bietet sich als effiziente Methode für nichtfunktionalisierte und besonders *cis*-Alkene an.^[3,4] Allerdings sind für diese Methoden Alkylhydroperoxide, Hypochlorit und andere nichtatomeffiziente Reagentien als Oxidationsmittel erforderlich. Für elektronenarme Alkene wird die Julia-Colonna-Methode verwendet, die auf wässriges H_2O_2 als Oxidationsmittel und Polypeptide als Katalysatoren baut und die im industriellen Maßstab angewendet werden kann.^[5] Es gibt allerdings noch immer eine große Zahl an Alkenen, die sich nicht mit stereochemischer Kontrolle in Epoxide umwandeln lassen. Besonders im Bereich der asymmetrischen Oxidation endständiger Alkene gibt es noch Forschungsbedarf. Die Aufgabe ist daher die Entwicklung von Katalysatoren, die ein breiteres Substratspektrum bei der asymmetrischen Epoxidierung unter Verwendung von H_2O_2 haben.

Ein großes Hindernis für den Einsatz von Wasserstoffperoxid ist, dass viele Übergangsmetalle der ersten Reihe sowie spätere Übergangsmetalle H_2O_2 leicht zersetzen können (Katalasereaktion). Ru- und Mn-Komplexe beispielsweise werden H_2O_2 rasch zersetzen. Zudem sind Komplexe der frühen Übergangsmetalle, z.B. Ti-, Mo- und V-Komplexe, in Gegenwart von Wasserstoffperoxid und/oder Wasser instabil. Aus diesen Gründen waren die Resultate asymmetrischer Epoxidierungen mit H_2O_2 und chiralen Metallkatalysatoren (besonders für Mn und Ru) bis vor kurzem eher enttäuschend.^[6]


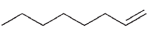

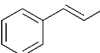
Eine alternative Methode wurde von Shi und Yang^[7,8] entwickelt, die chirale, von Ketonen abgeleitete Organokatalysatoren verwendeten. Das auf Zuckern basierende System von Shi ermöglicht die Epoxidierung trisubstituierter *trans*-Alkene und bestimmter *cis*-Alkene mit guter bis hervorragender Stereokontrolle.^[7] In den meisten Fällen findet Kaliumperoxomonosulfat (KHSO_5 , „Oxone“) als Oxidationsmittel Verwendung. Ferner kann Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Acetonitril („Payne-Reagens“) eingesetzt werden.^[9] In diesem Fall wirkt Acetonitril nicht nur als Lösungsmittel, sondern außerdem als Reagens, das mit H_2O_2 reagiert und Peroxymidsäure bildet; ein Beispiel ist in Tabelle 1 angegeben. Diese Technik wurde für den industriellen Einsatz angepasst, aber große Nachteile bestehen darin, dass bis zu 15 Mol-% Katalysator benötigt werden und das Verfahren im Fall endständiger Alkene nicht selektiv ist.

Eine weitere nennenswerte Entwicklung ist die Verwendung zellfreier Monooxygenasen als Biokatalysatoren. Kürzlich wurden Flavin-gekuppelte Styrol-Monooxygenasen mit einem Formiat-getriebenen Regenerationssystem verknüpft, wodurch das Hindernis überwunden wurde, dem System Reduktionsäquivalente zur Verfügung zu stellen.^[10] Dabei wurden volumetrische Produktbildungsgeschwindigkeiten von ungefähr $1 \text{ g L}^{-1} \text{ h}^{-1}$ gefunden.^[10b] Verschiedene Styrolerivate wurden so in die praktisch enantiomerenreinen *S*-Epoxide umgewandelt.

Berichte von Katsuki, Beller et al., die Titan-^[11,12] und Ruthenium-basierte^[13] Komplexe zur asymmetrischen Epoxidierung mit H_2O_2 einsetzten, ha-

[*] Dr. I. W. C. E. Arends
Department of Biotechnology
Delft University of Technology
Julianalaan 136, 2628 Delft (Niederlande)
Fax: (+31) 15-278-1415
E-Mail: i.w.c.e.arends@tudelft.nl

Tabelle 1: Metallkatalysatoren für die asymmetrische Epoxidierung von Alkenen mit H_2O_2 .

Substrat	Kat.	Kat.- Beladung [Mol-%]	Äquiv. 30 % wässr. H_2O_2	Ausb. [%] Epoxid	ee [%] Epoxid	Lit.
	1 ^[a]	1	1.05	90	93	[11]
	2 ^[b]	5	1.5	47	82	[12]
	3 ^[c,d]	5	3	85	59	[13a]
	1 ^[a]	1	1.05	70	82	[11]
	2 ^[b]	5	1.5	25	55	[12]
	1 ^[a]	1	1.05	99	99	[11]
	2 ^[b]	5	1.5	87	96	[12]
	3 ^[c]	5	3	95	72	[13a]
	4 ^[e]	15	4	93	92	[9]

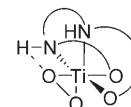
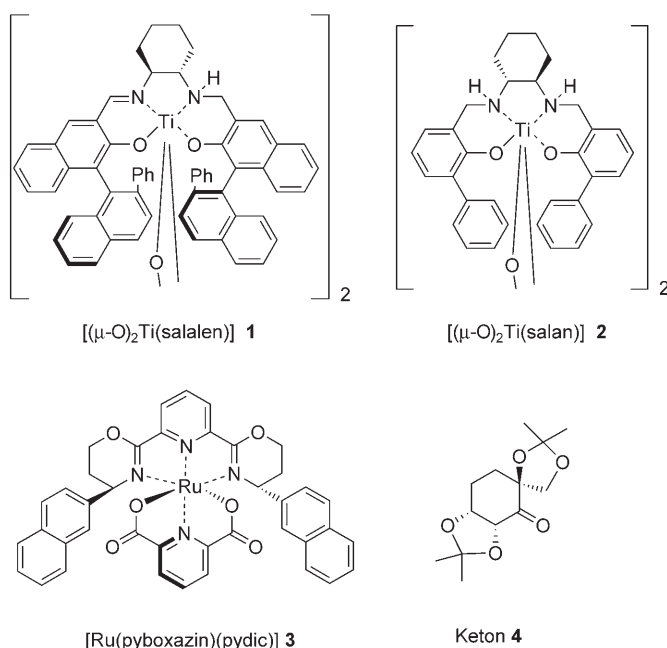
[a] RT, 12–48 h, CH_2Cl_2 als Lösungsmittel. [b] 25 °C, 6–24 h, CH_2Cl_2 als Lösungsmittel. [c] RT, 12 h, 2-Methylbutan-2-ol als Lösungsmittel. [d] Essigsäure (20 Mol-%) wurde zugegeben. [e] 0 °C, 12 h, $\text{CH}_3\text{CN}/2.0 \text{ M } \text{K}_2\text{CO}_3$ in $4 \times 10^{-4} \text{ M}$ EDTA.

ben nun Fortschritte auf dem Gebiet der metallkatalysierten, asymmetrischen Epoxidierungen gebracht. Besonders für Titan in Verbindung mit reduzierten, salenartigen Liganden konnte eine exzellente stereochemische Kontrolle bei der Reaktion endständiger Alkene mit Wasserstoffperoxid erzielt werden.^[11,12] Aber auch für Ruthenium, das für seine Katalaseaktivität berüchtigt ist, wurden exzellente Ausbeuten und Enantioselektivitäten für *cis*-Alkene und aktivierte Alkene erhalten.^[13] Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Leistung von

Titan- und Ruthenium-Komplexen als Katalysatoren mit Wasserstoffperoxid. Die Strukturen der Komplexe sind in Schema 2 dargestellt.

Im Fall von Titan werden nur 1 Mol-% des Katalysators und 1.05 Äquivalente H_2O_2 benötigt, um eine hohe Ausbeute und Selektivität zu erzielen. 1,2-Dihydronaphthalin ist ein aktiviertes *cis*-Alken, das beim Einsatz von keinem oder wenig Überschuss Wasserstoffperoxid offensichtlich die besten Resultate liefert (Ausbeute und Enantioselektivität von über 98%). Dennoch

können auch für einfaches Styrol 93 % ee durch den Einsatz des chiralen Titankomplexes **1** erhalten werden. Bemerkenswert ist das Resultat für 1-Octen: Für dieses einfache, nichtaktivierte Alken konnten 82 % ee erzielt werden. Katalysator **1**, ein chiraler halbbreduzierter Salenkomplex mit einer Bis(μ -oxo)-Titan-Einheit (Salen = *N,N'*-Bis[(2-hydroxyphenyl)methylen]-1,2-ethandiamin), wurde *in situ* mit einer Ausbeute von 60 % durch die Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion hergestellt. Dieser Komplex hat eine homochirale (*aR,S,aR,S,a*)-Konfiguration und behält in Methanol mehr als 24 Stunden lang seine Dimerstruktur. Die aktive Spezies in Lösung im Fall von Katalysator **1** in Gegenwart von Wasserstoffperoxid ist höchstwahrscheinlich eine monomere Peroxotitan-Spezies. Diese Peroxotitan-Spezies könnte durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke des Amidprotons aktiviert werden, wie in Schema 3 dargestellt.


Schema 3. Postulierte Peroxotitan-Spezies, aktiviert durch Wasserstoffbrücken.

Schema 2. Moderne Katalysatoren für die asymmetrische Epoxidierung mit H_2O_2 .

Katalysator **1** hat eine komplizierte Struktur, weshalb seine Synthese eher spezifisch für diesen bestimmten Liganden ist. Für die Katalyse benötigt man einen flexibleren, einfach zu synthetisierenden Liganden. Daher wurde auch eine Reihe von zugänglicheren $[\text{Ti}(\text{salan})]$ -Komplexen getestet.^[12] Katalysator **2** (Schema 2) ist weniger robust (es werden 5 Mol-% Katalysator benötigt anstelle von 1 Mol-%) und weniger selektiv als Katalysator **1**. Dennoch bieten seine einfache Synthese und leichte Abstimbarkeit einen großen Vorteil. Ferner kann **2** in geeigneter Weise *in situ* aus $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und dem Salan-Liganden mit fast vergleichbaren Enantioselektivitäten synthetisiert wer-

den.^[13] Die Ergebnisse in Tabelle 1 für **1** und **2** wurden mit Dichlormethan als Lösungsmittel erzielt. Allerdings ergaben sich für **1** auch in Toluol und Essigsäureethylester ähnlich gute Resultate.^[11]

Viele Forschergruppen haben die Verwendung von Ruthenium-Katalysatoren für asymmetrische Oxidationen studiert, begründet durch dessen reichhaltige Koordinationschemie. In den meisten Fällen wurden allerdings nicht-atomeneffiziente Oxidationsmittel verwendet.^[14,15] Ein neuer Ansatz zur Optimierung von Aktivität und Selektivität der Ru-katalysierten, asymmetrischen Epoxidierung stammt von Beller und Mitarbeitern. Hierbei erwies sich der Ru-Katalysator **3** als der beste einer ganzen Serie von [Ru(pybox)]- und [Ru(pyboxazin)]-Komplexen, die alle Pyridindicarboxylat (Pydic) als zweiten Liganden enthielten.^[13] Die Strategie von Bellers Arbeitsgruppe basierte auf Rutheniumkomplexen mit einer Kombination aus zwei meridionalen Liganden, die eine getrennte Abstimmung der Aktivität und der asymmetrischen Induktion des Katalysators möglich machen. Der ursprüngliche Katalysator [Ru(pybox)(pydic)] war von Nishiyama et al. für die Epoxidierung von *trans*-Stilben in Gegenwart von PhI(OAc)₂ als Oxidationsmittel beschrieben worden.^[16] Es stellte sich heraus, dass Pybox unabdingbar für die Unterdrückung der Katalaseaktivität von Ruthenium war; auch in diesem Fall wurden aber immer noch drei Äquivalente H₂O₂ benötigt. Die Enantioselektivität konnte dann optimiert werden, indem aus einer Reihe von Pybox- und Pyboxazin-Liganden die besten ausgewählt wurden.^[13b] Die Pyboxazin-Liganden ließen sich einfach aus β -Aminosäurederivaten synthetisieren. Die besten Resultate mit **3** wurden mit *trans*-disubstituierten Styrolen erhalten, wobei bis zu 84% *ee* erreicht wurden (nicht gezeigt).^[13b] Diese Ergebnisse wurden mit 5 Mol-% Katalysator erhalten; die Autoren berichteten aber, dass die Reaktion auch bei nur

0.5 Mol-% Katalysator ähnlich effizient verlief.^[13a]

Beller et al. schlugen vor, dass der entsprechende Ruthenium-Dioxo-Komplex der aktive Katalysator sei.^[13] ESI-Massenspektrometrie der Reaktionsmischung zeigte Molekülionen, die sowohl Monooxo- als auch Dioxo-Komplexen entsprechen; es stellte sich allerdings heraus, dass der Monooxo-Komplex recht stabil und nicht am Sauerstoff-Transfer beteiligt ist. Der dominierende Faktor für die asymmetrische Induktion könnten π - π -Wechselwirkungen zwischen dem Liganden und dem Substrat sein. Das Ruthenium-System ist besonders vielversprechend, weil es mehrere Ansatzpunkte bietet, um die Enantioselektivität in Epoxidierungen mit H₂O₂ zu optimieren. Derzeit ist allerdings noch nicht klar, ob mit diesem Katalysator auch asymmetrische Epoxidierungen von nichtaktivierten Alkenen möglich sind.

[Ti(salalen)] und [Ti(salan)]-Komplexe repräsentieren den aktuellen Stand der Technik für Katalysatoren der asymmetrischen Epoxidierung mit wässrigem Wasserstoffperoxid. Erstmals gelang nun die katalytische, asymmetrische Epoxidierung eines nichtaktivierten, endständigen Alkens. Chirale Ru-Pyridindicarboxylat-Komplexe könnten den Titankatalysatoren ihre derzeitige Führungsposition allerdings streitig machen. Für industrielle Anwendungen werden höhere Umsatzraten und bessere chirale Induktion für endständige Doppelbindungen benötigt. Es besteht also weiterhin Verbesserungsbedarf, die großen Nachteile hinsichtlich der Umweltfreundlichkeit wurden aber überwunden.

Online veröffentlicht am 4. September 2006

- [1] I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 133–141.
- [2] R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, Kat. 4.1.

- [3] E. N. Jacobsen in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, Kap. 4.2.
- [4] T. Katsuki, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 131–147.
- [5] Für einen Überblick siehe: D. R. Kelly, S. M. Roberts, *Biopolymers* **2006**, *84*, 74–89.
- [6] Ausgewählte Beispiele zur asymmetrischen Epoxidierung von Styrol mit H₂O₂: a) R. M. Stoop, A. Mezzetti, *Green Chem.* **1999**, *1*, 39–41; b) C. Bolm, D. Kadereit, M. Valacchi, *Synlett* **1997**, 687–688; c) C. Bolm, N. Meyer, G. Raabe, T. Weyhermüller, E. Bothe, *Chem. Commun.* **2000**, 2435–2436; d) R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, S. T. Patel, R. V. Jasra, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 433–437.
- [7] Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488–496.
- [8] D. Yang, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497–505.
- [9] L. Shu, Y. Shi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5213–5218.
- [10] a) F. Hollmann, P.-C. Lin, B. Witholt, A. Schmid, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8209–8217; b) K. Hofstetter, J. Lutz, I. Lang, B. Witholt, A. Schmid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2163–2166.
- [11] K. Matsumoto, Y. Sawada, B. Saito, K. Sakai, T. Katsuki, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4676–4678; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4935–4939.
- [12] Y. Sawada, K. Matsumoto, S. Kondo, H. Watanabe, T. Ozawa, K. Suzuki, B. Saito, T. Katsuki, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3558–3560; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3478–3480.
- [13] a) M. K. Tse, C. Döbler, S. Bhor, M. Klawonn, W. Mägerlein, H. Hugl, M. Beller, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5367–5372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5255–5260; b) M. K. Tse, S. Bhor, M. Klawonn, G. Anilkumar, H. Jiao, A. Spannenberg, C. Döbler, W. Mägerlein, H. Hugl, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1875–1888.
- [14] G. A. Barf, R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal. A* **1995**, *102*, 23–39.
- [15] Ruthenium in Organic Synthesis (Hrsg.: S.-I. Murahashi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [16] H. Nishiyama, T. Shimada, H. Itoh, H. Sugiyama, Y. Motoyama, *Chem. Commun.* **1997**, 1863–1864.