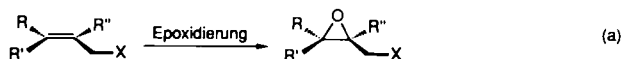


Katalytische enantioselektive Epoxidierungen einfacher Olefine

Von Carsten Bolm*

Die asymmetrische Oxidation ist für die Synthese optisch aktiver organischer Verbindungen von fundamentaler Bedeutung. Mit der enantioselektiven Epoxidierung von Allylalkoholen stellten *Sharpless* und *Katsuki* 1980 eine äußerst effiziente Übergangsmetall-katalysierte Sauerstoffübertragung vor, mit der 2,3-Epoxyalkohole in guten chemischen Ausbeuten und mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen synthetisiert werden können [Gl. (a), $X = OH$]^[1]. Der Titan-



tartrat-Katalysator toleriert dabei einen hohen Grad an Strukturvariationen der prochiralen Substrate, die streng enantioselektiv epoxidiert werden. Durch die kovalente Bindung des Allylalkohols an das chiral modifizierte Metallzentrum werden konformative Freiheiten eingeschränkt und in der Regel Enantioselektivitäten von über 90 % erreicht.

Auch andere katalytische Systeme, wie die von *Noyori* et al. entwickelten Ruthenium-BINAP-Komplexe zur homogenen enantioselektiven Hydrierung von Ketonen und Olefinen^[2], erfordern dirigierende Gruppen, die das Substrat vorübergehend fest am Metallzentrum fixieren. Diese Anbindung und die nachfolgende Reaktion werden durch die Wechselwirkungen zwischen dem Substrat und dem optisch aktiven Liganden beeinflusst, wodurch der stereochemische Verlauf bestimmt wird.

Eine besondere Herausforderung war die Entwicklung von Katalysatoren für enantioselektive Oxidationen *unfunktionalisierter* Olefine [Gl. (a), $X = H, \text{Alkyl}, \text{etc.}$]. Diese Alkene können keine konformationseinschränkende Chelatkomplexe bilden, wodurch die Unterscheidung der enantiotopen Seiten des Substrats erheblich erschwert wird. Nach der von *Sharpless* et al. kürzlich beschriebenen katalytischen asymmetrischen Dihydroxylierung von unfunktionalisierten *trans*-Alkenen mit Osmiumtetroxid-Alkaloid-Komplexen^[3] wurden in jüngster Zeit auch enantioselektive Katalysatoren zur Epoxidierung dieser Substrate vorgestellt.

Mit dem kationischen (Salen)mangan(III)-Komplex **1** gelang es *Jacobsen* et al., mono-, di- und trisubstituierte Olefine mit guter asymmetrischer Induktion (20–93 % *ee*) zu epoxidieren (Abb. 1)^[4]. 1–8 Mol-% des Komplexes katalysieren den Sauerstofftransfer von Oxidantien wie Iodosylmesitylen oder Natriumhypochlorit auf das prochirale Substrat. Die Richtung der Enantioselektion wird durch eine side-on-Annäherung des Substrats an das aktive Oxomangan(V)-Intermediat erklärt. Für das Erreichen hoher Enantioselektivitäten erwiesen sich die sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppen als essentiell. Ihre Wechselwirkungen mit der stär-

ker gehinderten Seite eines unsymmetrischen Olefins bestimmen die Orientierung des Substrats während der Annäherung an die Metall-Oxo-Bindung und damit die enantiofaciale Selektivität der Sauerstoffübertragung. Dem Modell entsprechend werden *cis*-disubstituierte Olefine in der Regel mit höherer asymmetrischer Induktion epoxidiert als vergleichbare *trans*-Alkene (Abb. 1). Der Ersatz der *tert*-Butyl-

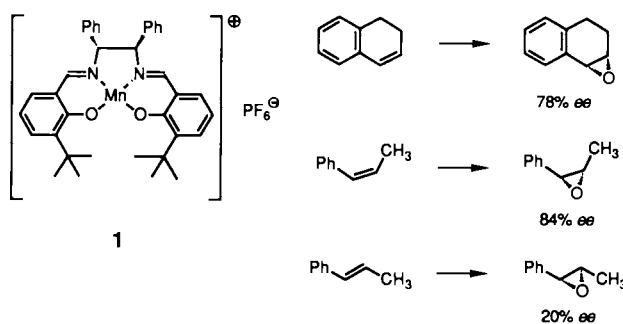


Abb. 1. Beispiele für enantioselektive Epoxidierungen einfacher Olefine nach *Jacobsen* et al. [4] mit dem (Salen)mangan(III)-Komplex **1**.

gruppen durch optisch aktive Substituenten sowie die Zugabe von 2-Methylimidazol können in einzelnen Fällen zu einer leichten Erhöhung der asymmetrischen Induktion führen^[5]. Aus diesen Untersuchungen von *Katsuki* et al. ergeben sich auch Hinweise auf mögliche radikalische Zwischenstufen, wie sie in grundlegenden Arbeiten zuvor von *Kochi* et al. diskutiert wurden^[6].

Mit der Entwicklung chiral modifizierter Metalloporphyrine durch die Arbeitsgruppen von *Groves*, *Mansuy* und *Kodadek* wurde ein weiterer Übergangsmetall-katalysierter Zugang zu optisch aktiven Epoxiden erschlossen^[7]. Einfache prochirale Olefine wie *cis*- β -Methylstyrol lassen sich sowohl mit überbrückten als auch mit peripher hochsubstituierten Metalloporphyrinen, **2** bzw. **3** (Abb. 2), mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 72 % epoxidieren.

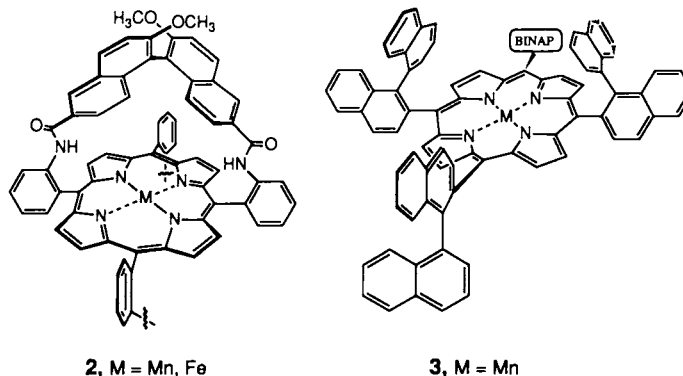


Abb. 2. Metalloporphyrine zur katalytischen asymmetrischen Epoxidierung nach *Groves* et al. [7a] und *Kodadek* et al. [7d].

[*] Dr. C. Bolm

Institut für Organische Chemie der Universität
St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)

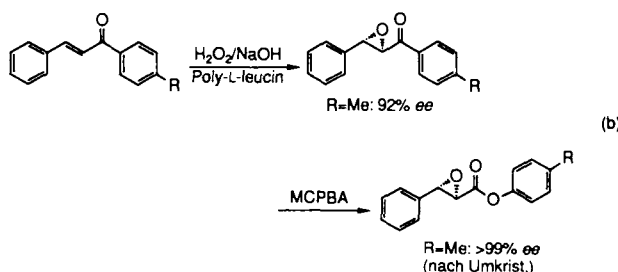
Durch die chiralen Binaphthylbrücken wird in **2** eine konformativ starre chirale Umgebung am Metallzentrum erzeugt, die die molekulare Erkennung der Substrate bewirkt. Die inhärente Oxidationsempfindlichkeit kann durch geschickte Substitution der *meso*-Phenylgruppen herabgesetzt werden, wodurch höhere Wechselzahlen bei katalytischen Prozessen möglich sind. Als Oxidationsmittel werden wiederum Hypochlorit oder Iodosylarene eingesetzt.

Die katalytische Wirkung der Metalloporphyrine bei Oxidationen bleibt nicht nur auf Epoxidierungen beschränkt. Auch die asymmetrische Hydroxylierung von benzyliischen Methylengruppen und die enantioselektive Sulfoxidierung von prochiralen Alkylsulfiden gelangen Groves und Viski mit den Metalloporphyrinen **2** [7a]. Mit Eisen- und Mangan-komplexen erreichten sie Enantiomerenüberschüsse von bis zu 72 %. Metalloporphyrine sind damit nicht mehr nur wichtige Modellverbindungen für den Sauerstofftransfer in Cytochrom P-450, sondern sie können auch als wirkungsvolle Katalysatoren für synthetisch interessante asymmetrische Oxidationen eingesetzt werden.

Bereits vor mehr als zehn Jahren beschrieben Juliá et al. die effiziente Epoxidierung von Chalkonen im Dreiphasensystem Toluol-Wasser-Polyamino-säure^[8]. Die optisch aktiven Epoxychalkone werden durch Oxidation mit H₂O₂/NaOH bei Raumtemperatur in guten chemischen und hohen optischen Ausbeuten (bis zu 96 % *ee*) erhalten. Poly- α -amino-säuren können über Polymerisation der entsprechenden *N*-Carboxy-anhydride mit variabler Kettenlänge und unterschiedlichen Endgruppen synthetisiert werden. Sie liegen sowohl in gestreckter als auch in helicaler Konformation vor. Für das Erreichen hoher Enantioselektivitäten bei der Epoxidierung von Chalkonen ist eine Länge der Polymerkette von mindestens zehn Aminosäureeinheiten notwendig. Sehr gute Ergebnisse wurden mit Poly-L-leucin und Poly-L-isoleucin erzielt, Poly-L-valin erwies sich in Hinsicht auf chemische Ausbeute und Enantioselektivität als weniger effizient.

Eine Erweiterung des Anwendungspotentials dieser Reaktion stellten nun Flisak et al. vor^[9]. Mit einem kommerziell erhältlichen Poly-L-leucin konnten sie mit der Juliá-Methode substituierte Chalkone mit hoher Enantioselektion epoxidieren (bis zu 92 % *ee*). Das Polymer kann ohne Verlust der Aktivität zurückgewonnen und bei weiteren Epoxidierungen eingesetzt werden. Durch eine regioselektive Baeyer-Villiger-Oxidation der Epoxychalkone mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) in siedendem Dichlormethan lassen sich synthetisch wertvolle substituierte Glycidsäureester synthetisieren. Der Enantiomerenüberschuß wird durch Umkristallisation erhöht, so daß die Produkte nahezu enantiomerenrein

(> 99 % *ee*) erhalten werden [Gl. (b)]. Diese zweistufige Oxidationsfolge – enantioselektive Epoxidierung mit Poly-L-leucin und regioselektive Baeyer-Villiger-Oxidation – ermöglicht somit einen effizienten Zugang zu wichtigen optisch aktiven Zwischenprodukten der organischen Synthese.



Bislang ist die asymmetrische Epoxidierung mit katalytischen Mengen an Polyamino-säuren auf Chalkone beschränkt. Andere elektronenarme Olefine, wie Nitroalkene oder Cycloalk-2-enone, konnten auf diese Weise nur mit geringer asymmetrischer Induktion oxidiert werden^[10]. Die Entwicklung neuer Polymer-unterstützter Poly(amino-säuren) könnte in diesem Gebiet weiterreichende Hoffnungen erfüllen^[11].

- [1] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 5974; b) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *ibid.* **109** (1987) 5765.
- [2] R. Noyori, *Science* **248** (1990) 1194.
- [3] E. N. Jacobsen, I. E. Markó, W. S. Mungall, G. W. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 1968.
- [4] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 2801.
- [5] R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 7345.
- [6] K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 2309.
- [7] a) J. T. Groves, P. Viski, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 3628; b) J. T. Groves, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 5791; c) D. Mansuy, P. Battioni, J.-P. Renaud, P. Guerin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 155; d) S. O'Malley, T. Kodadek, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 9116.
- [8] a) S. Juliá, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem.* **92** (1980) 968; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 929; b) S. Colonna, H. Molinari, S. Banfi, S. Juliá, J. Masana, A. Alvarez, *Tetrahedron* **39** (1983) 1635; c) S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1317.
- [9] P. W. Baures, D. S. Eggleston, J. R. Flisak, K. Gombatz, I. Lantos, W. Mendelson, J. J. Remich, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 6501.
- [10] Zur Verwendung von Alkaloiden als Phasen-Transfer-Katalysatoren in der asymmetrischen Epoxidierung: H. Wynberg, *Top. Stereochem.* **16** (1986) 87, zit. Lit.
- [11] S. Itsuno, M. Sakakura, K. Ito, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 6047.