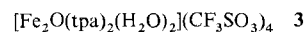
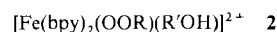
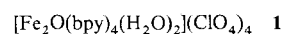


Eine Alkylperoxoeisen(III)-Zwischenstufe und ihre Rolle bei der Oxidation aliphatischer C-H-Bindungen**

Jinheung Kim, Edmund Larka, Elizabeth C. Wilkinson und Lawrence Que, Jr.*

Alkylperoxoeisen(III)-Zwischenstufen sind zur Erklärung des Mechanismus der von Nicht-Häm-Eisenkomplexen katalysierten Alkanoxidation durch Alkylhydroperoxide herangezogen worden^[1]. Derartige katalytische Systeme sind als Modelle für die Methan-Monooxygenase^[2] und andere Nicht-Häm-Eisen-Oxygenasen^[3] von Interesse. Ménage et al. beobachteten unlängst die kurzzeitige Bildung einer Zwischenstufe bei der Umsetzung von **1**^[4] mit ROOH in Gegenwart von Alkoholen R'OH^[5]. Dieses Intermediat wurde als einkerniger Fe^{III}-OOR-Komplex **2** postuliert und zwar auf der Grundlage a) des Low-spin-Fe^{III}-EPR-Signals, das 0.8 Spins pro Eisenatom entspricht, b) der auf die Alkylperoxogruppe zurückzuführenden Resonanz-Raman-Signale und c) der Beeinflussung der spektroskopischen Charakteristika durch den Alkohol. Wir zeigen nun,



daß sich eine analoge Zwischenstufe auch aus einem anderen μ -Oxidieisen(III)-Katalysator, **3**^[4], bilden kann, und charakterisieren dieses Intermediat durch Resonanz-Raman-Spektroskopie und Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie. Wir berichten weiterhin, daß diese Zwischenstufe direkt bei der Oxidation von Alkoholen mit diesem katalytischen System notwendige Spaltung aliphatischer C-H-Bindungen bewirkt.

Die Verbindung **3** wurde synthetisiert und als μ -Oxidieisen(III)-Komplex mit terminalen Aqua-Liganden charakterisiert^[6]. In Gegenwart von *t*BuOOH (TBHP^[4]) katalysiert **3** die Oxidation von Cyclohexan zu Cyclohexanol (7 Katalysezyklen) und die Oxidation von Cyclohexanol zu Cyclohexanon (18 Katalysezyklen)^[7]. Bei Alkohol-Substraten führt die Reaktion von **3** mit TBHP im Überschuß in CH₃CN bei -40 °C zu einer kurzlebigen, blauen Verbindung, **4** (λ_{max} = 598 nm, Abb. 1), deren

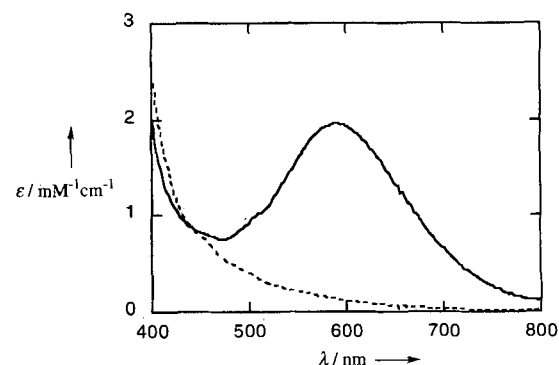


Abb. 1. Elektronenspektrum von **5** (----) und **4** (—) in CH₃CN für den Fall R'OH = Cyclohexanol. Konzentrationen: 0.7 mM (**3**), 0.14 M (Cyclohexanol), 21 mM (TBHP).

[*] Prof. L. Que, Jr., J. Kim, Dr. E. Larka, E. C. Wilkinson
Department of Chemistry, University of Minnesota
Minneapolis, MN 55455 (USA)
Telefax: Int. + 612/624-7029

[**] Wir danken Maren Bunge für die Aufnahme der Elektrospray-Ionisations-Massenspektren. Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert (Fördernummer GM-38767).

- [1] H. J. Schäfer in *Organic Electrochemistry* (Hrsg.: H. Lund, M. M. Baizer), Dekker, New York, **1991**, S. 949, dort S. 985; H. J. Schäfer, W. Eilenberg, *Heterocycles* **1989**, 28, 979–985; L. V. Tinaso-Wooldridge, K. D. Moeller, C. M. Hudson, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2381–2389; S. Maki, K. Toyoda, S. Kosemura, S. Yamamura, *Chem. Lett.* **1993**, 1059–1062; S. Yamamura, Y. Shizuri, H. Shigemori, Y. Okuno, M. Ohkubo, *Tetrahedron* **1991**, 47, 635–644; E. G. Corley, N. L. Abramson, J. S. Amato, L. M. Weinstock, *ibid.* **1991**, 47, 757–766.
- [2] M. M. Baizer in *Organic Electrochemistry* (Hrsg.: H. Lund, M. M. Baizer), Dekker, New York, **1991**, S. 879; R. D. Little, C. G. Sowell in *Electroorganic Synthesis* (Hrsg.: R. D. Little, N. L. Weinberg), Dekker, New York, **1991**, S. 323; T. Shono, N. Kise, T. Suzumoto, T. Morimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4676–4677; C. G. Sowell, R. L. Wolin, R. D. Little, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 485–488; N. Kise, T. Suzumoto, T. Shono, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1407–1413; R. D. Little, R. Wolin, G. Sowell, *Denki Kagaku oyobi Kogyo Butsuri Kagaku* **1994**, 62, 1105–1108; [Chem. Abstr. **1995**, 122, 117416u]; S. Donnelly, J. Grimshaw, J. Trocha-Grimshaw, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2171–2172.
- [3] T. Nonaka, K. Sugino, *J. Electrochem. Soc.* **1969**, 116, 615–616.
- [4] M. Ferles, M. Vanka, A. Šilhánková, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, 34, 2108–2113.
- [5] T. Nonaka, T. Sekine, K. Odo, K. Sugino, *Electrochim. Acta* **1977**, 22, 271–277.
- [6] D. A. Jaeger, M. R. Frey, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 311–315.
- [7] Die Salze **1**, **3**, **8**–**12** lagen als Chloride und die Salze **18**, **19**, **22**, **23** und **28** als Bromide vor. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Anionen in den Formelbildern nicht aufgeführt.
- [8] Daten zu den vier Röntgenstrukturanalysen: übereinstimmende Angaben: Enraf-Nonius CAD4-Diffraktometer, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$, $T = 223 \text{ K}$, ω -2 θ -Scan; Lösung mit Direkten Methoden, Wasserstoffatome in berechneten Positionen. – **2a**: C₁₀H₁₇NO, $M = 167.25$, Kristallgröße $1.0 \times 1.1 \times 1.2 \text{ mm}^3$, $a = 7.513(1)$, $b = 8.557(1)$, $c = 8.769(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 66.70(1)^\circ$, $\beta = 73.41(2)^\circ$, $\gamma = 66.91(1)^\circ$, $V = 470.6(1) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.180 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 5.9 \text{ cm}^{-1}$, $Z = 2$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), 2179 gemessene Reflexe ($\pm h, \pm k, \pm l$), 1965 unabhängige und 1949 beobachtete [$I \geq 2\sigma(I)$] Reflexe, 112 verfeinerte Parameter, $R = 0.043$, $wR^2 = 0.118$, max. Restelektronendichte $0.19 (-0.28) \text{ e \AA}^{-3}$. – **16a**: C₁₄H₂₅NO, $M = 207.31$, Kristallgröße $1.2 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$, $a = 7.871(1)$, $b = 9.231(1)$, $c = 9.991(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 76.22(1)^\circ$, $\beta = 81.79(1)^\circ$, $\gamma = 73.65(1)^\circ$, $V = 674.3(1) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.100 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 5.2 \text{ cm}^{-1}$, $Z = 2$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), 3027 gemessene Reflexe ($\pm h, \pm k, \pm l$) 2812 unabhängige und 2749 beobachtete [$I \geq 2\sigma(I)$] Reflexe, 151 verfeinerte Parameter, $R = 0.032$, $wR^2 = 0.075$, max. Restelektronendichte $0.25 (-0.17) \text{ e \AA}^{-3}$. – **20**: C₉H₁₅NO, $M = 153.22$, Kristallgröße $1.0 \times 0.7 \times 0.6 \text{ mm}^3$, $a = 7.153(1)$, $b = 8.375(1)$, $c = 8.733(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 99.47(1)^\circ$, $\beta = 109.60(1)^\circ$, $\gamma = 110.89(1)^\circ$, $V = 435.80(9) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.168 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 6.0 \text{ cm}^{-1}$, $Z = 2$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), 1896 gemessene Reflexe ($\pm h, \pm k, \pm l$), 1773 unabhängige und 1750 beobachtete [$I \geq 2\sigma(I)$] Reflexe, 103 verfeinerte Parameter, $R = 0.043$, $wR^2 = 0.117$, max. Restelektronendichte $0.30 (-0.17) \text{ e \AA}^{-3}$. – **29a**: C₁₃H₂₁NO, $M = 207.31$, Kristallgröße $0.4 \times 0.3 \times 0.3 \text{ mm}^3$, $a = 7.134(1)$, $b = 9.402(3)$, $c = 9.326(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 101.39(3)^\circ$, $\beta = 98.03(2)^\circ$, $\gamma = 105.46(3)^\circ$, $V = 578.6(3) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.190 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 5.7 \text{ cm}^{-1}$, $Z = 2$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), 2514 gemessene Reflexe ($\pm h, \pm k, \pm l$), 2363 unabhängige und 2118 beobachtete [$I \geq 2\sigma(I)$] Reflexe, 139 verfeinerte Parameter, $R = 0.066$, $wR^2 = 0.239$, max. Restelektronendichte $0.36 (-0.37) \text{ e \AA}^{-3}$. – Benutzte Programme: SHELX-86, SHELX-93, SCHAKAL-92. – Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter den Hinterlegungsnummern CSD-401870 für **2a**, CSD-401868 für **16a**, CSD-401869 für **20** und CSD-401867 für **29a** angefordert werden.
- [9] A. Šilhánková, J. Lávicová, S. Kafka, M. Ferles, *Collect. Czech. Commun.* **1983**, 48, 1435–1439.
- [10] T. Nonaka, S. Miyaji, K. Odo, *Denki Kagaku* **1973**, 41, 142–149, [Chem. Abstr. **1973**, 79, 4677e].
- [11] K. Jarowicki, T. Jaworski, *Monatsh. Chem.* **1984**, 115, 605–612; J. K. Crandall, R. J. Seidewand, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 697–701.

EPR- und Raman-Charakteristika denen von **2**^[5] ähneln. Der Komplex **4** zeigt ein $S = 1/2$ -EPR-Spektrum mit den für Low-spin-Fe^{III}-Verbindungen typischen g -Werten 2.19, 2.14 und 1.98 und mit einer Signalintensität von etwa 0.8 Spins pro Eisenatom (Abb. 2). Bei Anregung mit Laserlicht der Wellenlänge

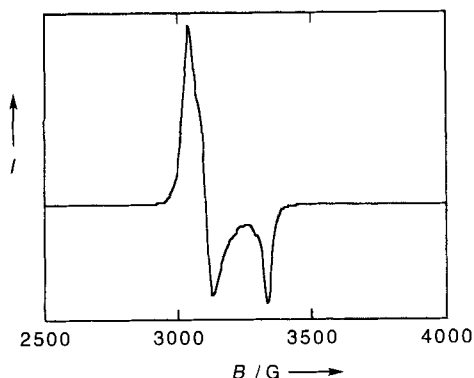


Abb. 2. EPR-Spektrum von **4** (siehe Legende zu Abb. 1). Spektrometer: 9.23 GHz, Leistung 15 μ W, Modulationsamplitude 10 G, Temperatur 20 K.

597.8 nm liefert **4** drei resonanzverstärkte Raman-Banden bei 490, 696 und 796 cm^{-1} (Abb. 3a), die alle bei Verwendung von [D₉]TBHP^[8] verschoben werden (Abb. 3b), deren Lage aber unabhängig ist von der Gegenwart von H₂¹⁸O. Dieses Verhalten deutet darauf hin, daß die blaue Farbe auf eine Ladungsübertragung von der Alkylperoxogruppe auf das Fe^{III}-Zentrum zurückzuführen ist und nicht von einer (Oxo)eisenverbindung stammt. Bei **4** handelt es sich somit um eine einkernige Eisenverbindung mit einer koordinierten Alkylperoxogruppe.

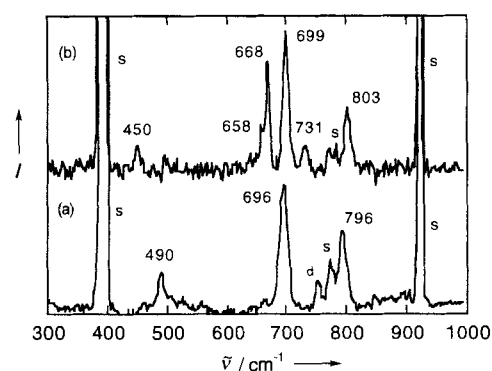


Abb. 3. Resonanz-Raman-Spektrum (Anregung: $\lambda = 597.8$ nm, 77 K) von **4**, erzeugt durch a) TBHP, b) [D₉]TBHP in CH₃CN. Die mit s und d gekennzeichneten Peaks stammen vom Lösungsmittel bzw. von Zersetzungsprodukten.

Weitere spektroskopische Untersuchungen lieferten genauere Einblicke in die Bildung dieser Zwischenstufe. NMR- und EPR-Titrationen zeigten, daß die Zugabe von Alkohol zu der zweikernigen Verbindung **3** zu einem einkernigen Komplex **5** führt, der mit der Ausgangsverbindung im Gleichgewicht steht. Die NMR-Signale von **3** im Bereich von 5–35 ppm, die den β - und γ -Protonen der tpa-Pyridylgruppen des μ -Oxidieisen(III)-Komplexes zuzuordnen sind^[9], werden ersetzt durch breitere Signale bei $\delta = 120, 114$ (py- β -H) und -18 (py- γ -H), die typisch sind für eine einkernige High-spin-Fe^{III}-Verbindung. In CD₃OD wird **3** quantitativ in **5** überführt. Zunehmende Mengen Alkohol rufen ein EPR-Signal bei $g = 4.3$ hervor, das charakteristisch ist für

ein High-spin-Eisenzentrum in rhomboedrischer Umgebung. Die Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie einer mit 200 Äquiv. PhCH₂OH versetzten Lösung von **3** zeigt deutlich das Auftreten von positiven und negativen Ionenclustern bei $m/z = 552$ bzw. 750. Die beobachteten Massen und die zugehörigen Isotopenmuster entsprechen den Ionen $[\{\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OCH}_2\text{Ph})\}(\text{ClO}_4)]^+$ bzw. $[\{\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OCH}_2\text{Ph})\}(\text{ClO}_4)_3]^-$ (Abb. 4a). In Übereinstimmung mit der kleineren Masse von CF₃ im Vergleich zu Ph ergeben sich Signale von $m/z = 544$ bzw. 742, wenn CF₃CH₂OH statt PhCH₂OH verwendet wird. Die Verbindung **5** muß damit als $[\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OR}')]^{2+}$ formuliert werden.

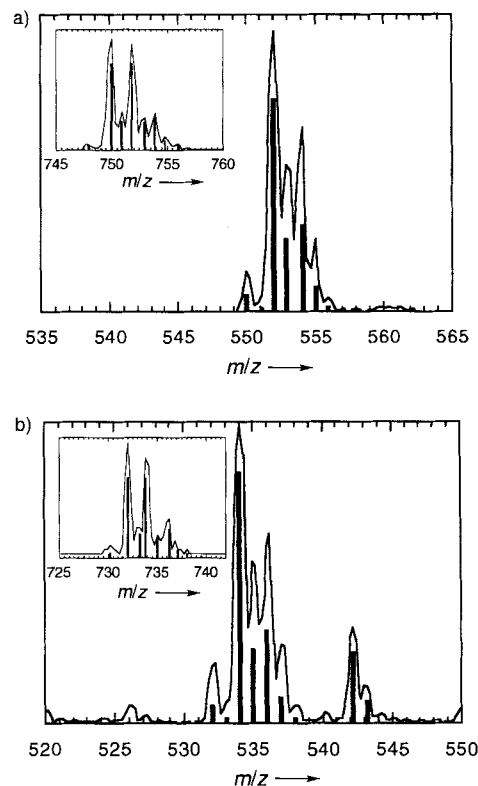


Abb. 4. Positiv-Ionen- und (als Einschub) Negativ-Ionen-Elektrospray-Ionisations-Massenspektren. a) **3** + PhCH₂OH, b) **4**. Die berechneten Isotopenmuster sind als Balken unter den Peaks dargestellt. PE-Sciex-API-III-Tripel-Quadrupolgerät, metallfreies statisches T-Einlaßstück von Upchurch Scientific, Harvard-Apparatus-Model-22-Einspritzpumpen (je 20 $\mu\text{L min}^{-1}$).

Elektrospray-Ionisations-Massenspektren von **4**, die durch gleichzeitige Injektion der Lösungen von **3** + Alkohol und TBHP in eine vorgekühlte Mischkammer mit direktem Auslaß in das Massenspektrometer erhalten wurden, zeigen deutliche Signale von Ionenclustern bei $m/z = 534$ und 732, was auch nach den Isotopenmustern mit den Ionen $[\{\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OOtBu})\}(\text{ClO}_4)]^+$ bzw. $[\{\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OOtBu})\}(\text{ClO}_4)_3]^-$ übereinstimmt (Abb. 4b). Darüber hinaus sind die Signallagen um 62 Masseneinheiten verschoben, wenn CHP^[4] statt TBHP verwendet wird. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß es sich bei **4** um eine Verbindung der allgemeinen Form $[\text{Fe}(\text{tpa})\text{OOR}]^{2+}$ handelt, doch der nachgewiesene Low-spin-Charakter läßt sich nur mit einem hexakoordinierten Komplex erklären; als sechster Ligand kommt Wasser oder Alkohol in Frage. Die Ionen bei $m/z = 534$ und 732 würden dann durch Abspaltung von Wasser oder Benzylalkohol aus $[\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OOtBu})(\text{HOR}')]^{2+}$ ($\text{R}' = \text{H}$, Benzyl) entstehen. Hinweise auf die Existenz dieser Spezies können im Positiv-Ionen-Massenspektrum von **4** gefunden werden, in dem

unter anderem ein Signal bei $m/z = 542$ beobachtet wird (Abb. 4b). Dessen Masse und Isotopenmuster entsprechen dem Ion $[\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OO}t\text{Bu})(\text{OCH}_2\text{Ph})]^+$, dessen Entstehung sich durch Abspalten von HClO_4 aus dem Mutter-Ion $[\{\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OO}t\text{Bu})(\text{HOCH}_2\text{Ph})\}(\text{ClO}_4)]^+$ erklären ließe. Eine Koordination durch den Alkohol wird auch durch kinetische Daten belegt (siehe unten).

Die Verbindung **4** zersetzt sich in einem Prozeß pseudo-erster Ordnung, was aus der Absorptionsabnahme bei $\lambda = 598 \text{ nm}$ abgeleitet werden konnte. Durch erneute Zugabe von TBHP läßt sich **4** regenerieren. Seine Zersetzungsgeschwindigkeit ist abhängig von der Alkoholkonzentration. Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, wächst die Geschwindigkeitskonstante pseudo-erster Ordnung zunächst mit zunehmender Konzentration des

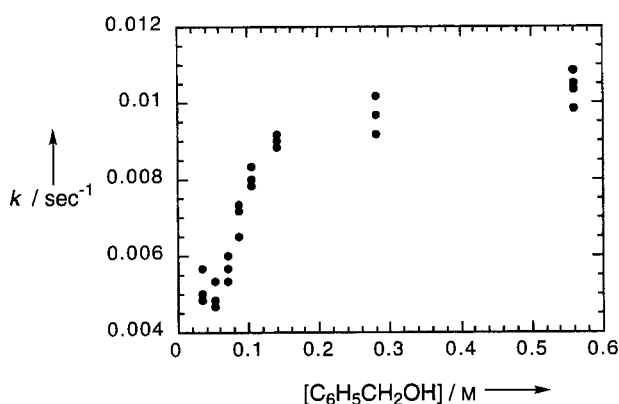
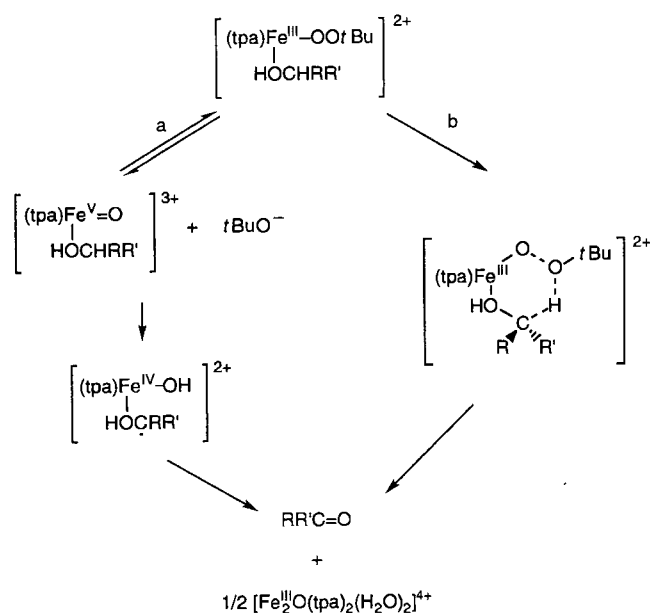


Abb. 5. Abhängigkeit der Zersetzungsgeschwindigkeit von **4** von der Benzylalkoholkonzentration mit Konstanten pseudo-erster Ordnung, bestimmt bei -20°C unter Argon in CH_3CN mit Konzentrationen von 0.7 mM (**3**), 21 mM (TBHP) und $0.035\text{--}0.56 \text{ M}$ (Benzylalkohol). Jeder Datenpunkt entspricht einer kinetischen Messung.

Benzylalkohols, erreicht dann aber bei hohen Alkoholkonzentrationen ein Plateau. Die beobachtete Sättigungskinetik deutet darauf hin, daß der Alkohol an den Komplex gebunden wird, bevor sich dieser zersetzt. Darüber hinaus ist die Zersetzungsgeschwindigkeit in Gegenwart von 200 Äquiv. $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_2\text{OH}$ signifikant kleiner ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 4.8$), was darauf schließen läßt, daß die Zersetzung der Peroxozwischenstufe mit der Spaltung der benzylischen C-H-Bindung einhergeht.

Schema 1 zeigt zwei mögliche Mechanismen, die mit der beobachteten Substratabhängigkeit der Zersetzung von **4** im Einklang sind. Der Weg a ist dem Häm-Fall analog^[10], setzt aber voraus, daß die für die C-H-Aktivierung benötigte hochvalente (Oxo)eisenverbindung reversibel aus **4** gebildet wird, d. h. es müßte eine O-O-Bindungsbildung möglich sein. Daß eine O-O-Bindung zwischen einer hochvalenten Oxospezies und OH^- entstehen kann, wird durch Beobachtungen in den Arbeitsgruppen von Mascharak und Busch nahegelegt, die unabhängig voneinander über Hydroperoxoeisen(III)-Verbindungen aus der Reaktion von Eisen(III)-Komplexen mit PhIO im basischen Milieu berichtet haben^[11]. Jedoch wird die Zwischenstufe **4** nicht gebildet, wenn **5** ($\cong \text{3} + \text{Alkohol}$) mit PhIO und $t\text{BuO}^-$ -Ionen versetzt wird. Darüber hinaus führt die Zugabe von 100 Äquiv. Cumylalkohol zu einer 1 mM Lösung von **4** nicht zum Auftreten der charakteristischen Raman-Banden, die auf eine gebundene OO-Cumyl-Gruppe^[12] zurückzuführen wären. Wir schließen daraus, daß **4** nicht im Gleichgewicht mit einer hochvalenten (Oxo)eisenverbindung steht, und betrachten den Reaktionsverlauf nach Weg a als unwahrscheinlich.



Schema 1. Mechanistische Möglichkeiten der Oxidation von Alkoholen durch Peroxide in Gegenwart von **3**.

Im Gegensatz dazu verläuft der alternative Reaktionsweg b unter gleichzeitiger O-O- und C-H-Bindungsspaltung über einen attraktiven sechsgliedrigen Übergangszustand (Schema 1). Die direkte Beteiligung einer Peroxometallverbindung in Oxidationsreaktionen wurde in mehreren Untersuchungen von Nicht-Häm-Systemen postuliert^[12b, 3b, 13], da die Stabilisierung von hochvalenten (Oxo)eisenzwischenstufen in Abwesenheit von Porphyrinliganden als schwierig erkannt wurde. Die hier beschriebenen Untersuchungen lieferten jedoch erstmals den kinetischen Nachweis dafür, daß eine Alkylperoxoeisen(III)-Verbindung möglicherweise direkt aliphatische C-H-Bindungen spaltet. Wir können derzeit noch keine Aussage darüber machen, ob eine analoge Alkylperoxoeisen(III)-Verbindung auch an der durch **3** katalysierten Alkanoxidation beteiligt ist. Da Alkane nicht über eine geeignete Funktionalität zur Koordination an ein Metallzentrum verfügen, müßte eine solche Zwischenstufe von **4** verschieden sein und ist vielleicht so kurzlebig, daß eine direkte Beobachtung unmöglich ist. Untersuchungen hierzu sind im Gange.

Experimentelles

3: $\text{Fe}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{tpa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ und Et_3N wurden im Verhältnis 1:1:4 in MeOH eingebracht und ergaben eine rote Lösung. Nach Zugabe von Et_2O erhält man in 78 % Ausbeute einen Feststoff. Umkristallisation durch Eindiffundieren von Ether ergab für röntgenographische Zwecke geeignete Kristalle. Elementaranalyse: ber.: C 36.96, H 3.33, N 8.21, F 16.30; gef.: C 36.72, H 3.48, N 8.33, F 16.12.

Eingegangen am 4. Februar,
veränderte Fassung am 19. Juni 1995 [Z 7691]

Stichworte: C-H-Aktivierung · Eisenverbindungen · Massenspektrometrie · Peroxokomplexe

- [1] a) R. A. Leising, J. Kim, M. A. Perez, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9524–9530; b) T. Kojima, R. A. Leising, S. Yan, L. Que, Jr., *ibid.* **1993**, *115*, 11328–11335; c) S. Ménage, J.-M. Vincent, C. Lambeaux, G. Chottard, A. Grand, M. Fontecave, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4766–4773; d) D. H. R. Barton, S. D. Bévière, W. Chavasiri, D. Doller, B. Hu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5473–5476.
- [2] a) A. C. Rosenzweig, C. A. Frederick, S. J. Lippard, P. Nordlund, *Nature (London)* **1993**, *366*, 537–543; b) J. D. Lipscomb, *Annu. Rev. Microbiol.* **1994**, *48*, 371–399.

- [3] a) L. Que, Jr. in *Bioinorganic Catalysis* (Hrsg.: J. Reedijk), Marcel Dekker, New York, 1993, S. 347–393; b) A. L. Feig, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* 1994, 94, 759–805.
- [4] Verwendete Abkürzungen: bpy = 2,2'-Bipyridin; tpa = Tris(2-pyridylmethyl)amin; TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid; CHP = Cumolhydroperoxid.
- [5] S. Ménage, M. Fontecave, E. C. Wilkinson, L. Que, Jr., *Angew. Chem.* 1995, 107, 198–199; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 203–205.
- [6] Röntgentaugliche Kristalle von **3** wurden aus CH₃CN/Et₂O erhalten. Raumgruppe *P*2₁/c, *a* = 12.562(4), *b* = 19.349(9), *c* = 22.14(1) Å, β = 103.76(3)°, *V* = 5226(7) Å³, *Z* = 4. Mit 5311 beobachteten, unabhängigen Reflexen, *I* > 2.0σ(*I*), die bei 172 K mit MoK α -Strahlung (λ = 0.71069 Å) bis zu $2\theta_{\max}$ = 56° auf einem Enraf-Nonius-CAD-4-Röntgendiffraktometer aufgenommen wurden, wurde die Struktur mit Direkten Methoden gelöst und zu *R* = 0.077, *R*_w = 0.070 verfeinert. Einzelheiten der Strukturuntersuchung werden in Kürze veröffentlicht werden.
- [7] Die Katalysezyklen wurden für ein Katalysator:TBHP:Substrat-Verhältnis von 1:50:200 und eine Reaktionszeit von 5 min in CH₃CN unter Argon bei Raumtemperatur bestimmt.
- [8] Hergestellt aus [D₉]tBuMgCl nach C. Walling, S. A. Buckler, *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 6032–6038.
- [9] Zuordnung der Pyridyl-Protonensignale von **3**: δ = 32 (α -H), 19 (β -H), 6 (γ -H).
- [10] J. T. Groves, *J. Chem. Educ.* 1985, 62, 928–931.
- [11] a) R. J. Guajardo, S. E. Hudson, S. J. Brown, P. K. Mascharak, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7971–7977; b) A. Sauer-Masarwa, N. Herron, C. M. Fendrick, D. H. Busch, *Inorg. Chem.* 1993, 32, 1086–1089.
- [12] Zum Vergleich: Das Raman-Spektrum der Fe-OO-Cumyl-Zwischenstufe zeigt Banden bei 454, 554, 574, 696, 728 und 792 cm⁻¹.
- [13] a) G. Tian, J. A. Berry, J. P. Klinman, *Biochemistry* 1994, 33, 226–234; b) J. S. Valentine, W. Nam, R. Y. Ho in *The Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation* (Hrsg.: D. H. R. Barton, A. E. Martell, D. T. Sawyer), Plenum, New York, 1993, S. 183–198; c) W. Nam, R. Y. Ho, J. S. Valentine, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7052–7054; d) J. W. Sam, X.-J. Tang, J. Peisach, *ibid.* 1994, 116, 5250–5256; e) O. M. Reinaud, K. H. Theopold, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 6979–6980; f) S. Mahapatra, J. A. Halfen, E. C. Wilkinson, L. Que, Jr., W. B. Tolman, *ibid.* 1994, 116, 9785–9786.

Stereoselektive Synthese von Retro-Isomeren des *N*-Glucoasparagins**

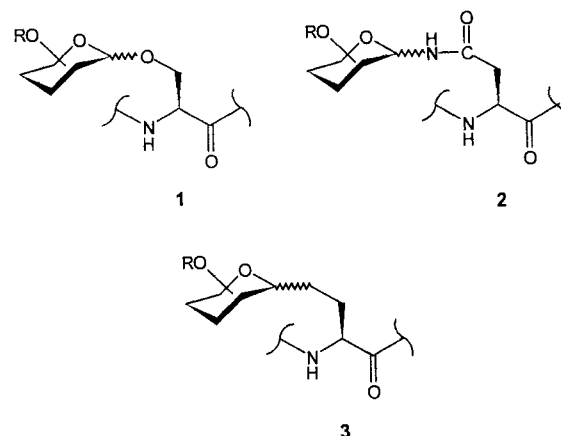
Oliver Frey, Matthias Hoffmann und Horst Kessler*

Professor Richard R. Schmidt zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Vergrößerung der Strukturvielfalt bei Peptiden ist zum Auffinden neuer Leitstrukturen für das Wirkstoffdesign wichtig. Zu diesem Zweck werden zunehmend Kohlenhydratreste in Peptide eingebaut, da sie die biologische Aktivität modulieren, die Bioverfügbarkeit erhöhen oder das Löslichkeitsverhalten der Verbindungen verbessern können^[1]. Werden die Zucker entsprechend der natürlichen Verknüpfung O-glycosidisch an einen Serinrest (**1**) oder N-glycosidisch an den Amidstickstoff von Asparagin (**2**) gebunden, so erhält man Glycopeptide, deren glycosidische Bindungen labil gegenüber Basen^[2], Säuren^[3] oder Enzymen^[4] sind. Eine stabilere Verbindung zwischen Kohlenhydrateinheit und Peptidrückgrat resultiert durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung (C-Glycosid **3**). Bisher sind jedoch nur wenige Beispiele für C-glycosylierte Aminosäuren bekannt, bei denen entweder das O- bzw. N-Atom isoster durch eine Methyleninheit ersetzt^[5] oder der Sauerstoff entfernt wurde^[6].

* Prof. Dr. H. Kessler, Dipl.-Chem. O. Frey, Dipl.-Chem. M. Hoffmann
Institut für Organische Chemie und Biochemie der
Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching
Telefax: Int. + 89/3209-3210
E-mail: kessler@joshua.org.chemie.tu-muenchen.de

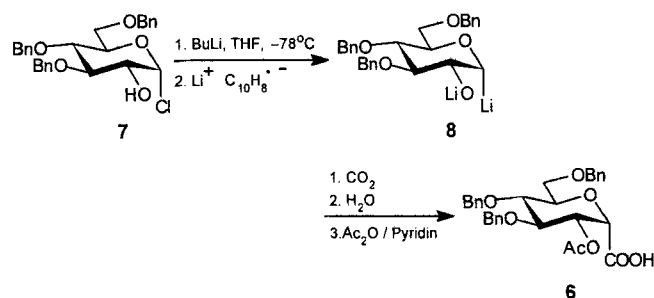
** Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.



Wir berichten nun über einen einfachen und stereoselektiven Zugang zu den Heptonamiden **4** und **5**, bei denen die Amidgruppe zwischen Zucker und Aminosäure gegenüber den natürlichen N-Glycosiden invertiert ist (Retroamid) und somit die Pyranose C-glycosidisch an die Aminosäure gebunden ist. Zwar sind in der Literatur einige Beispiele für Heptonamide bekannt^[7], jedoch besteht bei keinem die Retroamidbindung zwischen dem Kohlenhydratrest und einer Aminosäure.

Zur Synthese der Zielverbindungen **4** und **5** mußten die entsprechenden von Glucose abgeleiteten Zuckersäuren und ein Aminosäurederivat mit β -ständiger Aminofunktion gewonnen werden, um diese dann zu koppeln. Hierbei ist besonders die α -konfigurierte Säure von Interesse, da bisher nur in einem Fall von einer α -Heptonsäure berichtet wurde^[7b], während die β -konfigurierten Säuren schon länger bekannt sind^[8].

Die Synthese der benötigten α -Heptonsäure **6** wurde mit einem von uns beschriebenen Verfahren durchgeführt^[9]: Das Chlorhydrin **7** wurde mit *n*-Butyllithium deprotoniert und mit Hilfe von Naphthalinlithium in das Dianion **8** überführt. Dieses wurde mit Kohlendioxid abgefangen. Die Säure wurde Flash-chromatographisch gereinigt und zu **6** acetyliert, um Nebenreaktionen im Kupplungsschritt zum Amid zu vermeiden. Die α -Heptonsäure **6** konnte auf diese Weise ausgehend von **7** in 57% Gesamtausbeute erhalten werden.



Die β -Heptonsäure **9** wurde wieder in Analogie zu einem von uns entwickelten Verfahren zur stereoselektiven Synthese von β -C-Glycosiden^[9b, 10] hergestellt: Die Triphenylzinnverbindung **10**^[9] wurde mit *n*-Butyllithium im Überschuß deprotoniert und zu **11** transmetalliert. Das resultierende Dianion wurde wieder mit Kohlendioxid abgefangen. Die Säure wurde wie für **6** beschrieben gereinigt und acetyliert. Die β -Heptonsäure **9** konnte so bezogen auf **10** in 82% Gesamtausbeute isoliert werden.

Das zur Kupplung mit den Zuckersäuren **6** und **9** benötigte β -Aminoalaninderivat **12** wurde gemäß einer Vorschrift von